

S-1108 の基礎的・臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄・石丸敏之
高木宏治・下野信行・三角博康・江口克彦

久保井 礼・仁保喜之

九州大学医学部第一内科, 医療技術短期大学部*

新しく開発された prodrug 型の経口用セファロスポリン系抗生物質である S-1108 について, 基礎的, 臨床的検討を行った。

S-1108 の活性体である S-1006 の臨床分離菌株に対する抗菌力を MIC₉₀ でみると, *Staphylococcus aureus* 1.56, *Enterococcus faecalis* 100<, *Escherichia coli* 0.78, *Klebsiella pneumoniae* 6.25, *Enterobacter* spp. 25, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* 50, *Pseudomonas aeruginosa* 100 μ g/ml で, ニュー経口セフェム系薬と比較すると, *S. aureus* に対して優れたものとなっており, グラム陰性桿菌にはほぼ同等かやや劣るものであったが, 高度耐性株の頻度が少なかった。

S-1108 を肺炎 4 例, 急性気管支炎 2 例, 慢性気管支炎 5 例, 扁桃炎 2 例, 膀胱炎 1 例の計 14 例に, 1 日量 150~600 mg, 2~40 日間使用したところ, 著効 3 例, 有効 6 例, やや有効 3 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例で, 有効率は, 69.2%であった。副作用は気分不良, 陰部及び乳首の腫脹が各 1 例に認められ, その出現率は 14.3%であった。しかし, 臨床検査値異常は全く認められなかった。

key words : S-1108, 抗菌力, 臨床的有用性

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である S-1108 は, 7-aminocephalosporanic acid の 7 位に aminothiazolyl-pentenamido 基, 3 位に carbamoyloxymethyl 基が挿入された活性体の S-1006 と pivaloyloxymethyl 基のエステル結合した prodrug である。S-1006 は第 3 世代セフェム系薬と同様の広域抗菌スペクトルと強い殺菌的抗菌力を有しているといわれる¹⁻³⁾。S-1108 の内服時には腸管から吸収され, 同時に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され, 十分な血中 S-1006 濃度が得られ, 組織移行もよく, 尿中に約 40%が排泄される。その血中濃度半減期は約 1 時間であるといわれている^{1, 4)}。さらに, 前臨床試験や臨床第 I 相試験によって薬剤の安全性も確認された¹⁾。

そこで, われわれは S-1006 の臨床分離菌株に対する抗菌力を測定するとともに, S-1108 を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無, 有用性について検討したので報告する。

1. 材料及び方法

1. 臨床分離菌株に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から, 主として平成元年 2 月から平成 2 年 9 月までの間に分離された *Staphylococcus aureus* 27 株, *Enterococcus faecalis* 27 株, *Escherichia coli* 27 株, *Klebsiella pneumoniae* 26 株, *Enterobacter cloacae* 5 株, *Enterobacter aerogenes* 22 株, *Serratia marcescens* 27 株, *Citrobacter freundii* 27 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株の計 215 株について, 日本化学療法学会標準法⁵⁾に準じて S-1006 の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。同時に, 対照薬としての cefpodoxime(CPD_X), cefteram(CFTM), cefixime (CFIX), cefotiam (CTM), cefaclor (CCL) の MIC を測定して比較検討した。

なお, 測定用培地として Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用い, 接種菌液は感受性検査用ブイヨン (日水) で一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液

*〒812 福岡市東区馬出 3-1-1

で100倍に希釈して用いた。

2. 臨床効果と副作用の有無の観察

平成2年11月から平成3年6月までの間に、九州大学第一内科及び関連施設内科で治療を受けた外来及び入院患者で、本試験に参加の同意の得られた肺炎4例、気管支炎7例、扁桃炎2例、膀胱炎1例の計14例にS-1108を投与し、その臨床効果と副作用の有無を観察した。

S-1108の投与法は、1回75~200mgを1日2~3回、食後に内服させた。投与期間は原則として3~14日間としたが、21~40日間と長期間投与したものもあった。また、他の抗菌薬は併用しないこととした。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、検査成績の正常化によった。すなわち、自覚症状の改善とともに、起炎菌の消失、検査成績の正常化がみられたとき「有効」とし、とくに1週間以内の短期間に有効であったとき「著効」とした。自覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不十分のときや、自覚症状の改善が不十分であったとき「やや有効」とした。さらに、自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったとき「無効」とした。また、薬剤の投与期間が短かったため臨床効果が十分に判定できなかったとき「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長により、「消失」、「減少または部分消失」、「不変」、「菌交代」と判定した。起炎菌を明らかにできなかったものや、消失が確認できなかったとき「不明」とした。なお、喀痰の喀出がなくなり、菌検索ができなくなったときは「消失」とした。

副作用については、患者さんの訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌株に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株について測定したS-1006、及び対照薬としたCPDX、CFTM、CFIX、CTM、CCLのMICの分布範囲、MIC₅₀、MIC₉₀値を表示したのがTable 1である。

グラム陽性球菌のうち、*S. aureus*ではS-1006は100μg/ml以上の1株を除くと、すべて0.20~6.25μg/mlに分布し、MIC₅₀が0.78、MIC₉₀が1.56μg/mlと優れた抗菌力であった。これはCTMと同等で、CCLより1段階、CPDX、CFTMより2段階、

CFIXより5段階近く優れたものであった。しかし、*E. faecalis*ではS-1006は1.56~100μg/ml以上に分布するものの、1.56~12.5μg/mlは8株の30%にすぎず、MIC₅₀が100μg/ml、MIC₉₀は100μg/ml以上と劣った抗菌力であった。それでもMICの小さいところでは、CPDXやCFTMよりやや優れたものであった。

グラム陰性桿菌のうち、*E. coli*ではS-1006は0.10~1.56μg/mlに分布し、MIC₅₀が0.39、MIC₉₀は0.78μg/mlと優れた抗菌力であった。これはCPDX、CFIXと同等であったが、CTM、CFTMより1~2段階劣っていた。しかし、CCLより2段階優れていた。*K. pneumoniae*ではS-1006は0.20~6.25μg/mlとやや幅広く分布し、MIC₅₀が0.78、MIC₉₀は6.25μg/mlとやや劣っていた。これはCCLより1段階優れていたものの、他の4剤より1~3段階劣っていた。*E. cloacae*では、S-1006は0.10~25μg/mlに分布し、*E. aerogenes*では0.78~50μg/mlに分布したが、いずれもMIC₅₀1.56、MIC₉₀が25μg/mlで、感受性株でCFIX、CFTMよりやや劣るものの、高度耐性株がなく、他剤よりもMIC₉₀値が数段優れていた。とくにCCLにはない抗菌力であった。*S. marcescens*ではS-1006は0.78~50μg/mlに分布し、MIC₅₀が1.56、MIC₉₀は50μg/mlで、*Enterobacter* spp. とほぼ同等の抗菌力であったが、CFIXより2~3段階劣り、CPDX、CFTMとほぼ同等で、CTM、CCLよりは優れたものであった。*C. freundii*ではS-1006は0.39~50μg/mlに分布し、MIC₅₀が0.78、MIC₉₀は50μg/mlで、MIC₅₀値はCTM、CFTMと同等で、CFIX、CPDXより2段階、CCLよりは5段階優れており、MIC₉₀値は他のいずれよりも優れたものであった。*P. aeruginosa*ではS-1006は6.25~100μg/mlに分布し、MIC₅₀が25、MIC₉₀が100μg/mlと他剤のいずれにもない抗菌力が認められたものの、十分なものではなかった。

2. 臨床効果と副作用

S-1108使用症例の概略を表示したのがTable 2である。症例は32歳から83歳までの男子7例、女子7例の計14例で、肺炎4例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎5例、扁桃炎2例、急性膀胱炎1例であった。うち8例には何らかの基礎疾患があり、難治性要因となりうるものもあった。起炎菌が明らかにできたものは9例で、他は正常菌叢のものであった。疾患ごとの起炎菌をみると、肺炎の4例では*Haemophilus*

Table 1. Antimicrobial activity of S-1006, cefpodoxime, ceftetam, cefixime, cefotiam and cefaclor

Strain (no.)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (27)	S-1006	0.20~>100	0.78	1.56
	cefpodoxime	0.78~>100	3.13	6.25
	ceftetam	0.78~>100	3.13	6.25
	cefixime	0.78~>100	12.5	100
	cefotiam	0.39~100	0.78	1.56
	cefaclor	0.39~100	1.56	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	S-1006	1.56~>100	100	>100
	cefpodoxime	3.13~>100	100	>100
	ceftetam	3.13~>100	>100	>100
	cefixime	12.5~>100	>100	>100
	cefotiam	50~>100	100	>100
	cefaclor	25~>100	100	>100
<i>Escherichia coli</i> (27)	S-1006	0.10~1.56	0.39	0.78
	cefpodoxime	≤ 0.05 ~6.25	0.39	0.78
	ceftetam	≤ 0.05 ~0.78	0.20	0.39
	cefixime	≤ 0.05 ~12.5	0.39	0.78
	cefotiam	≤ 0.05 ~1.56	0.10	0.20
	cefaclor	0.39~100	1.56	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (26)	S-1006	0.20~6.25	0.78	6.25
	cefpodoxime	0.10~12.5	0.20	1.56
	ceftetam	0.10~12.5	0.20	3.13
	cefixime	≤ 0.05 ~50	≤ 0.05	0.78
	cefotiam	0.20~100	0.20	1.56
	cefaclor	0.78~50	1.56	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i> (5)	S-1006	0.10~25	1.56	25
	cefpodoxime	0.20~>100	3.13	>100
	ceftetam	0.20~25	0.78	25
	cefixime	≤ 0.05 ~>100	1.56	>100
	cefotiam	0.10~>100	25	>100
	cefaclor	6.25~>100	>100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> (22)	S-1006	0.78~50	1.56	25
	cefpodoxime	0.39~>100	6.25	>100
	ceftetam	0.39~>100	1.56	>100
	cefixime	0.78~>100	6.25	>100
	cefotiam	0.39~>100	12.5	>100
	cefaclor	25~>100	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (27)	S-1006	0.78~50	1.56	50
	cefpodoxime	0.39~>100	1.56	>100
	ceftetam	0.20~>100	1.56	>100
	cefixime	0.10~100	0.39	100
	cefotiam	0.20~>100	50	>100
	cefaclor	6.25~>100	>100	>100
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	S-1006	0.39~50	0.78	50
	cefpodoxime	0.20~>100	3.13	>100
	ceftetam	0.20~>100	0.78	>100
	cefixime	0.10~>100	3.13	>100
	cefotiam	0.10~>100	0.78	>100
	cefaclor	0.78~>100	25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	S-1006	6.25~100	25	100
	cefpodoxime	100~>100	>100	>100
	ceftetam	50~>100	>100	>100
	cefixime	50~>100	100	>100
	cefotiam	>100~>100	>100	>100
	cefaclor	>100~>100	>100	>100

Table 2. Clinical results in patients treated with S-1108

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Antibiotic given before (g × days)	Dose of S-1108 (mg × times × days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effects
1	67	F	pneumonia	-	<i>H. influenzae</i>	-	100 × 3 × 10	excellent	eradicated	(-)
2	69	M	pneumonia	bronchiectasis diabetes mellitus ischemic heart disease	<i>P. aeruginosa</i>	OFLX 0.3 × 325	150 × 2 × 8	good	persisted	(-)
3	61	M	pneumonia	-	normal flora	RKM 0.6 × 5 ENX 0.6 × 3	200 × 3 × 14	good	unknown	(-)
4	70	M	pneumonia	hypertension polymyositis	<i>M. catarrhalis</i>	-	150 × 2 × 1 75 × 2 × 1.5	poor	persisted	dysphoria
5	82	F	acute bronchitis	bronchial asthma	normal flora	-	100 × 3 × 5	good	unknown	(-)
6	65	M	acute bronchitis	old tuberculosis chronic gastritis	<i>M. catarrhalis</i>	-	150 × 3 × 10	good	eradicated	(-)
7	80	M	chronic bronchitis	-	normal flora	OFLX 0.3 × 14	100 × 3 × 4	fair	unknown	(-)
8	70	M	chronic bronchitis	bronchiectasis diabetes mellitus ischemic heart disease	1) <i>S. pneumoniae</i> 2) <i>P. aeruginosa</i>	OFLX 0.3 × 41	200 × 2 × 21	fair	1) eradicated 2) decreased	(-)
9	83	F	chronic bronchitis	rheumatoid arthritis	normal flora	-	200 × 2 × 24	good	unknown	(-)
10	77	F	chronic bronchitis	ischemic heart disease old myocard. infarction	<i>K. pneumoniae</i>	-	100 × 2 × 40	good	eradicated	(-)
11	72	M	chronic bronchitis (acute exacerbation)	-	<i>H. parahaemolyticus</i>	-	100 × 3 × 5	fair	eradicated	(-)
12	32	F	tonsillitis	hepatitis	<i>S. milleri</i>	-	200 × 3 × 7	excellent	eradicated	(-)
13	38	F	tonsillitis	-	<i>S. pyogenes</i>	-	150 × 3 × 7	excellent	unknown	(-)
14	55	F	acute cystitis	-	normal flora	-	75 × 2 × 2	unknown	unknown	swelling of vulva and nipple

influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *P. aeruginosa*, 正常菌叢のみが各1例で、気管支炎の7例では *Streptococcus pneumoniae* と *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *M. catarrhalis* の各1例のほか、正常菌叢のものが3例であった。また、扁桃炎の2例は *Streptococcus pyogenes* 及び *Streptococcus milleri* によるものであった。膀胱炎例は起炎菌を明らかにできなかった。

他の抗菌薬が前投与されていたものは、ofloxacin が長期連用されていた例と、rikamycin と enoxacin が投与されていた例の4例であった。

S-1108 の投与量及び投与法は、1回 75~200 mg, 1日 2~3回, 1日量として 150~600 mg を食後に投与した。投与期間は2~40日間であったが、多くは14日以内であった。

臨床効果は、肺炎の4例では著効1例、有効2例、無効1例で、有効以上が4例中の3例であった。急性気管支炎の2例はいずれも有効であったが、慢性気管支炎の5例では有効2例、やや有効3例と、無効例はなかったものの有効率は2/5と低率であった。また、膀胱炎の1例は起炎菌が検出されず、S-1108の投与期間も2日間と短かったため判定不能であった。全症例での臨床効果をみると、著効3例、有効6例、やや有効3例、無効1例、判定不能1例で、有効率は69.2%であった。

細菌学的効果は、*P. aeruginosa* と *M. catarrhalis* の2株中の1株が菌残存したが、そのほかの菌株はすべて消失した。この *M. catarrhalis* の除菌できなかった例では、S-1108の1日投与量が少なく、投与期間も短かった。

副作用として、気分不良、陰部及び乳首の発赤と腫脹が各1例に認められ、副作用の出現率は14.3%であった。S-1108投与前後の臨床検査値の変動を表示したのがTable 3であるが、臨床検査値には何らの異常変動も認められなかった。

Ⅲ. 考 察

S-1108は新しく開発された prodrug 型の経口用セファロsporin系薬で、経口投与されると腸管から吸収され、活性型のS-1006となり、病巣の病原菌に作用する薬剤である。

そこで、S-1006のわれわれの教室での臨床分離菌に対する抗菌力を検討するとともに、同時に測定したニュー経口セフェム系薬といわれるCPDX, CFTM, CFIX, さらに第2世代セフェム系薬のCTM, オー

ルド経口セフェム系薬の代表としてのCCLの抗菌力と比較した。S-1006のグラム陽性球菌に対する抗菌力では、*S. aureus* に対して MIC_{90} が $1.56 \mu\text{g/ml}$ と非常に優れており、第1, 第2世代のセフェム系であるCCL, CTM とほぼ同等のもので、ニュー経口セフェム系薬よりも優れていた。しかし、最近問題となっている methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対しては抗菌力が殆ど認められない¹⁾。また、*E. faecalis* に対する抗菌力も僅かに改善されているものの、これまでのセフェム系薬と同様に劣っていた。一方、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は *E. coli* に対して最も優れており、 MIC_{90} が $0.78 \mu\text{g/ml}$ とニュー経口セフェム系薬と同等のものであった。しかし、*K. pneumoniae* に対する抗菌力は MIC_{50} で 0.78 , MIC_{90} が $6.25 \mu\text{g/ml}$ とやや劣り、対照薬よりも劣っていた。全国集計でも *E. coli* よりも1段階劣る成績にはなっているが、われわれの成績ほど著明でなく、 MIC_{90} が $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった¹⁾。*Enterobacter* spp., *S. marcescens* に対しては、S-1006の MIC_{50} が $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、CCL以外の対照薬とあまり差がなかったが、対照薬には認められた高度耐性株が少なく、 MIC_{90} 値が優れていた。これは β -lactamase に対してS-1006が安定であるということによると思われる¹⁾。また、*C. freundii* に対してもS-1006はCFTM, CTM と同等の抗菌力があり、CPDX, CFIX よりも優れていた。他方、*P. aeruginosa* に対するS-1006の抗菌力は対照薬よりも優れたものであったが、 MIC_{50} が $25 \mu\text{g/ml}$ とまだ十分なものとは言えなかった。

これらの成績は全国集計にみられる臨床分離菌に対するS-1006の抗菌力とほぼ一致していた。そこでわれわれの検討できなかった呼吸器感染症の主要起炎菌種に対するS-1006の抗菌力を MIC_{90} でみてみると、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ではいずれも $0.10 \mu\text{g/ml}$ 以下と非常に優れており、*M. catarrhalis* が $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。また、グラム陰性桿菌のうちで、*Proteus* spp. の MIC_{90} は $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ で、*Morganella morganii* は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった¹⁾。

S-1108の吸収、排泄については検討できなかったが、空腹時よりも食後投与の方が血中S-1006濃度が高くなり、尿中回収率も良好になるといわれており、100 mg 及び 200 mg の食後投与のときの C_{max} 1.08, 2.62 $\mu\text{g/ml}$ で、 $T_{1/2}$ がそれぞれ 1.10, 1.04 hr, AUC が 3.07, 7.33 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ と報告されている。

Table 3. Laboratory findings in patients treated with S-1108

Case no.	Hemanalysis						ESR		Liver function						Renal function				Urinalysis				
	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	N (%)	E (%)	PLT ($\times 10^4$ /mm ³)		CRP	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (IU/l)	CPK (mIU /ml)	T. Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq /U)	K (mEq /U)	Cl (mEq /U)	P	S	
1	B	11.6	383	35.5	8,500	66	0	22.3	35	4+	55	28	7.4	335	NT	0.5	11.1	0.8	141	4.1	101	-	-
	A	11.8	379	35.0	5,600	46	0	29.9	14	-	16	11	5.9	289	NT	NT	13.1	0.9	141	4.6	101	-	-
2	B	15.3	485	43.5	9,100	60	4	21.3	24	0.6	32	56	131	480	364	0.8	17	0.8	143	4.3	103	+	+
	A	14.9	478	42.3	6,000	58	8	21.7	35	0.5	21	37	169	467	208	0.6	10	0.8	143	4.3	100	+	+
3	B	13.4	436	41.4	8,900	74	2	24.2	47	6+	77	94	7.7	352	NT	0.5	13.8	1.1	139	3.8	101	$\pm$	-
	A	13.6	437	41.4	5,400	53	6	30.0	12	-	27	40	6.6	222	NT	NT	14.5	1.2	142	5.0	103	$\pm$	-
4	B	14.8	456	43.6	5,700	NT	NT	13.5	17	9.7	34	26	209	582	144	0.6	17	0.9	145	4.2	103	-	-
	A	14.0	439	42.1	4,500	NT	NT	14.8	20	3.4	41	27	206	576	NT	0.2	18	0.8	148	4.6	110	-	-
5	B	11.3	444	34.9	6,500	76	1	28.2	20	3.6	23	8	11.0	469	38	0.4	19.2	0.9	142	3.9	101	-	-
	A	9.8	342	29.6	3,300	59	3	35.0	54	0.6	22	6	10.5	493	29	0.2	12.6	0.7	141	4.6	103	-	-
6	B	16.5	536	51.2	7,900	55	1	24.2	26	9.4	16	5	5.3	242	17	0.9	12.5	1.2	134	4.2	93	-	-
	A	16.5	537	50.4	6,300	32	2	27.1	13	0.6	30	12	6.2	269	22	0.4	13.9	1.1	135	4.5	95	-	-
7	B	12.4	436	38.1	6,500	61	10	25.0	63	1.4	18	7	6.9	236	35	0.3	20.2	0.9	141	4.4	100	$\pm$	-
	A	12.9	462	40.3	9,100	71	4	23.6	80	2.4	19	8	7.4	233	23	0.4	21.0	1.0	141	4.1	100	$\pm$	-
8	B	15.8	503	44.8	7,300	65	4	19.1	13	0.4	28	40	150	560	350	1.0	19	0.8	141	4.1	97	+	2+
	A	15.8	506	44.5	6,700	78	4	16.9	9	1.1	26	36	177	518	349	0.8	20	0.9	140	4.4	96	+	+
9	B	10.3	366	34.0	8,200	62	3	NT	135	1.9	21	9	157	335	42	0.2	18	0.9	141	4.3	101	-	-
	A	9.3	342	29.0	6,800	63	1	NT	83	NT	22	8	166	362	54	0.2	22	1.1	140	4.6	103	-	-
10	B	12.4	482	40.0	8,300	60	1	NT	36	0.7	19	9	NT	NT	NT	NT	20	0.9	NT	NT	-	-	
	A	12.2	468	38.0	7,400	52	1	NT	26	2.0	16	9	NT	NT	NT	NT	18	0.8	143	4.2	104	-	-
11	B	15.3	462	46.9	14,500	61	10	25.5	32	1.2	16	9	6.0	343	35	0.3	15.0	1.5	141	4.8	101	$\pm$	-
	A	13.2	415	42.2	10,700	67	3	22.8	22	0.3	18	12	4.6	289	57	0.3	13.2	1.4	138	5.1	101	-	-
12	B	13.9	443	40.1	7,600	53	0	18.4	35	4+	120	123	347	230	27	0.6	13	0.6	141	4.4	103	-	-
	A	14.1	449	41.0	6,500	41	1	32.7	22	-	24	38	298	197	32	0.5	13	0.2	140	4.5	99	-	-
13	B	14.5	458	42.9	17,700	85	0	16.2	67	12.1	9	6	4.7	242	13	0.3	14.3	0.8	136	3.7	92	+	-
	A	12.9	430	40.0	7,000	57	3	24.7	17	<0.3	9	6	3.5	263	24	0.3	11.0	0.8	138	4.1	100	$\pm$	-
14	B	12.8	416	37.4	6,800	61	0	18.8	NT	<0.2	22	11	131	410	NT	0.4	12	0.9	145	4.0	105	-	-
	A	12.0	402	36.2	6,000	60	1	16.7	12	<0.2	19	11	133	385	NT	0.5	16	0.7	144	4.1	104	-	-

B : before, A : after, NT : not tested

そのときの T_{max} は 2.5, 2.0 hr で、尿中回収率が 34.6, 40.0%である。また、プロベネシドの併用により C_{max} が上昇し、尿中回収率が低下することが明らかにされているが、同様なことをわれわれは cefpodoxime proxetil や ME-1207 で認めており、prodrug 型の経口セフェム系薬に共通した性質かと思われる^{6, 7)}。

われわれの S-1108 の臨床応用は、1 日量 150~600 mg を 2~3 回に分けて投与し、使用期間は 2~40 日間であった。その臨床効果は *Streptococcus* spp. による扁桃炎の 2 例は著効で、急性気管支炎の 2 例もすべて有効であった。また、肺炎では *H. influenzae* によるもののほか、*P. aeruginosa* の検出されたものを含めた 4 例中 3 例に有効ないし著効であった。しかし、慢性気管支炎の 5 例では無効はなかったものの、有効例は 2 例にすぎなかった。このことは S-1006 の喀痰移行が 0.04~0.06 μ g/ml と低濃度であることと関係しているかも知れない。呼吸器感染症 13 例での有効率は 69.2%であった。全国集計での S-1108 の臨床効果をみてみると、呼吸器感染症の有効率が 87.6%で、肺炎が 89.5%、慢性気管支炎が 85.7%とわれわれの成績より良好であったが、上気道感染症 93.4%、急性気管支炎 83.7%はわれわれの成績よりやや低率であった。また、尿路感染症では 80.3%、皮膚軟部組織感染症では 87.7%の有効率が得られている¹⁾。1 日量別の有効率では、75 mg $\times$ 3 が 90.3%と最もよく、100~150 mg $\times$ 3 で 84.5%、200 mg $\times$ 3 が 87.0%と必ずしも使用量と相関していない¹⁾。1 日 2 回の分割投与の検討はあまり行われていないが、われわれの経験からみると、1 日 2 回分割投与法でも有効と思われる。

細菌学的効果は *P. aeruginosa* と *M. catarrhalis* を除くと良好な菌消失がみられた。全国集計での菌消失率は全体で 86.7%で、*P. aeruginosa* は 34.9%と低率であった¹⁾。

副作用はわれわれの 14 例では 2 例、14.3%とやや高率にみられたが、気分不良とか陰部及び乳首の腫脹、発赤といった特殊なものであった。これまでの報告では消化器症状が最も多く、ついで発疹などのアレ

ルギー症状で、その出現率は全体の 3.4%と比較的低率である。臨床検査値異常は、われわれの症例では認められなかったが、GOT、GPT の上昇、好酸球増加などが認められると報告されている¹⁾。

以上の成績から、S-1108 は急性呼吸器感染症を中心とした内科領域の感染症に有用な薬剤であるといえる。

文 献

- 1) 由良二郎, 齋藤 篤: 第 40 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。S-1108, 名古屋 1992
- 2) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, A New Oral Cephem: Antibacterial Activity. 29th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 3) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matuda H: Antibacterial Activity of S-1108, A New Oral Cephem Antibiotic. 30th ICAAC Abstr. No. 663, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 4) Nakashima M, Matsuno S, Yoshida T, Kimura Y, Oguma T, Ishii H: Pharmacokinetics and Safety of S-1108 in Healthy Volunteers. 29th ICAAC, Abstr. No. 370, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 6) 澤江義郎, 熊谷幸雄, 石丸敏之, 高木宏治, 仁保喜之, 滝井昌英, 重岡秀信, 桑原健介, 三宅 勝, 内藤 靖: CS-807 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(S-1): 538~551, 1988
- 7) 澤江義郎, 岡田 薫, 高木宏治, 下野信行, 三角博康, 江口克彦, 仁保喜之: ME1207 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 40(S-2): 409~417, 1992

Basic and clinical studies on S-1108

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Yukio Kumagai, Toshiyuki Ishimaru
Koji Takaki, Nobuyuki Shimono, Hiroyasu Misumi, Katsuhiko Eguchi
Satoshi Kuboi and Yoshiyuki Niho

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
and School of Health Sciences, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

We performed basic and clinical studies on S-1108, a new oral cephalosporin antibiotic, with the following results.

1) Antimicrobial activity

The MICs of S-1006, the active substance of S-1108, were determined with an inoculum size of 10^6 cells/ml. The MIC₉₀ of S-1006 was 0.78 μ g/ml for *Staphylococcus aureus*, 100< for *Enterococcus faecalis*, 0.78 for *Escherichia coli*, 6.25 for *Klebsiella pneumoniae*, 25 for *Enterobacter* spp., 50 for *Serratia marcescens* and *Citrobacter freundii*, and 100 for *Pseudomonas aeruginosa*. Its activity against *S. aureus* was greater than that of the new oral cepheims. On the other hand, its activity against gram-negative bacilli was the same as that of the new oral cepheims and there were few strains highly-resistant to S-1006.

2) Clinical efficacy

Four patients with pneumonia, 2 with acute bronchitis, 5 with chronic bronchitis, 2 with tonsillitis, and 1 with cystitis were treated with S-1108. The patients were treated with a daily dose of 150-600 mg for 2-40 days. The clinical response was excellent in 3, good in 5, fair in 3, poor in 1, and unknown in one patient. The efficacy rate was 69.3%. Adverse reactions were dysphoria (1 patient), and swelling of the vulva and nipple (1 patient), but there were no changes in the laboratory findings.