

呼吸器感染症に対する S-1108 の基礎的ならびに臨床的検討

宮本潤子・吉富祐子・東山康仁・松田治子
光武耕太郎・宮崎義継・田中研一・岩本雅典
前崎繁文・古賀宏延・河野 茂・原 耕平
長崎大学医学部第二内科学教室*

持田親子・菅原和行・賀来満夫
長崎大学付属病院検査部細菌室

道津安正・林 敏明・伊藤直美・笹山一夫
長崎大学医学部第二内科関連病院

S-1108について、基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1. 抗菌力：標準株 3 菌種、臨床分離株 10 菌種 298 株に対する最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、他 3 薬剤〔cefteram, cefotiam, cefaclor〕と比較検討した。その結果、本剤はグラム陽性菌、および緑膿菌を除くグラム陰性菌に対し良好な抗菌活性を示し、他のセフェム剤とはほぼ同等あるいはそれ以上の優れた成績であった。

2. 体液内濃度：慢性気管支炎患者 2 例に本剤を投与し、血中および喀痰中の薬剤濃度を HPLC 法または bioassay 法にて測定した。最高血中濃度は $2 \mu\text{g/ml}$ 以上で、penetration ratio は 2.9% であった。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症患者 18 例に本剤を投与し、臨床効果ならびに副作用について検討した。18 例中、著効 3 例、有効 12 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 83.3% であった。副作用としては、皮膚癢痒感、食思不振、嘔気、下痢が各 1 例にみられ、臨床検査値の異常としては CPK 値上昇が 1 例にみとめられたがいずれも軽度であり、本剤の安全性が確認された。

key words : S-1108, 抗菌力, 呼吸器感染症

S-1108 は塩野義製薬株式会社で開発された経口用セフェム系抗菌剤で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有するとされている¹⁻⁴⁾。本剤は、腸管から吸収された後、脱エステル化され、活性型の S-1006 となるプロドラッグである⁵⁾。

今回私達は基礎的検討として、呼吸器感染症において重要と思われる各種細菌に対する本剤の抗菌力を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度を HPLC 法または bioassay 法にて測定した。また臨床的検討として、呼吸器感染症患者 18 例に本剤を投与し、その臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 基礎的 検 討

1. 抗菌力

1) 実験方法

長崎大学医学部付属病院検査部細菌室保存の標本菌株の中から以下の 3 菌種を用いた。*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)。また各種臨床分離株の中から以下の 10 菌種 298 株を用いた。グラム陽性菌は 4 菌種 118 株で、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30 株, *Streptococcus pneumoniae* 28 株, *Streptococcus pyogenes* 30 株, *Enterococcus faecalis* 30 株, グラム陰性菌は 6 菌種 180 株で, *Escherichia*

coli 30 株, *Moraxella catarrhalis* 30 株, *Haemophilus influenzae* 30 株, *Klebsiella pneumoniae* 30 株, *Enterobacter cloacae* 30 株, *Pseudomonas aeruginosa* 30 株を使用した。これらの菌に対する S-1006 および他 3 剤, ceftam (CFTM), cefotiam (CTM), cefaclor (CCL) の MIC を, MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法にて, 接種菌量が 10^5 CFU/ml (*H. influenzae* のみ 10^4 CFU/ml) の条件下で測定した。なお, 本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法による MIC 値測定法との間には極めて良好な相関性が認められている¹⁾。

2) 実験成績

標準株 3 菌種に対する本剤および他 3 剤の抗菌活性の成績を, MIC 値で Table 1 に示した。*S. aureus* に対する MIC 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で, CTM より 1 管劣るものの, CFTM より 1 管優れ, CCL と同等の成績であった。*E. coli* に対する MIC 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で, CFTM や CTM より 1~2 管劣るものの, CCL より 1 管優れていた。*P. aeruginosa* に対する MIC 値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり, 他 3 剤より 3 管以上優れていた。

臨床分離株 10 菌種 298 株に対する本剤および他 3 剤の抗菌活性の成績を, MIC 域, MIC_{50} および MIC_{90} 値で Table 2 に示した。

グラム陽性菌では, *S. aureus* に対する MIC 域は $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, MIC_{50} 値は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, CTM より 1 管劣るものの, CFTM や CCL より 2~4 管優れていた。*S. pneumoniae* に対する MIC 域は $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, MIC_{50} 値は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり, CFTM と同等で, 他 2 剤より 1~3 管優れていた。*S. pyogenes* に対しては MIC 域および MIC_{50} 値は $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$ で, CFTM と共に, 他 2 剤より優れた成績であった。*E. faecalis* に対しては MIC 域は $0.78 \sim >50 \mu\text{g/ml}$ と幅広い分布がみられたが,

MIC_{90} 値は $>50 \mu\text{g/ml}$ であり, 他 3 剤とはほぼ同等であった。以上のように, グラム陽性菌に対する本剤の抗菌活性は, 第 2 あるいは第 3 世代のセフェム剤とはほぼ同等の優れた成績であった。

グラム陰性菌では, *E. coli* に対する MIC 域は $0.1 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, MIC_{50} 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で, CTM や CFTM に次ぐ成績であった。*M. catarrhalis* に対する MIC 域は $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC_{50} 値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で, CFTM や CTM と同等, CCL より 2 管優れた成績であった。*H. influenzae* に対する MIC 域は $\leq 0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$, MIC_{50} 値は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で, CFTM と共に他 2 剤より 6 管以上優れていた。*K. pneumoniae* に対する MIC 域は $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC_{50} 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で, CFTM や CTM には 2 管劣るものの, CCL と同等の成績であった。*E. cloacae* に対する MIC 域は $0.39 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布し, MIC_{50} 値は $50 \mu\text{g/ml}$ であり, CFTM や CTM とほぼ同等の抗菌活性を示した。*P. aeruginosa* に対する MIC 域は $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, MIC_{50} 値は $>100 \mu\text{g/ml}$ で, 他 3 剤とともに弱い抗菌活性を示した。以上のように, グラム陰性菌に対する本剤の抗菌活性は, *P. aeruginosa* や *E. cloacae* を除いて, ほぼ第 3 世代セフェム剤と同等の優れた成績を示した。

2. 血中および喀痰中濃度

1) 測定方法

慢性気管支炎患者 2 例に対して, 本剤 200 mg を経口投与し, 投与後 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間目に採血した。また同時に, 投与後 6 時間目まで 1 時間毎に喀痰を採取した。これら血中および喀痰中の本剤の濃度を HPLC 法または bioassay 法を用いて測定した。

2) 測定成績

各症例の血中および喀痰中濃度の推移を Fig. 1 に示した。血中濃度のピーク値は, 症例 1 において 2.42

Table 1. Antibacterial activity of S-1006 against standard strains

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size (10^5 cells/ml)			
	S-1006	ceftam	cefotiam	ceftaclor
<i>S. aureus</i> ATCC25923	0.78	1.56	0.39	0.78
<i>E. coli</i> ATCC25922	0.78	0.39	0.2	1.56
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	12.5	100	>100	>100

Medium, Mueller Hinton Broth (Difco) supplement with Mg^{2+} and Ca^{2+}

Table 2. Antibacterial activity of S-1006, CFTM, CTM and CCL against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*		Inoculum size (10^8 cells/ml)	
		Range		50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (30)	S-1006	0.39 ~	6.25	0.78	3.13
	cefteram	0.78 ~	50	1.56	12.5
	cefotiam	0.2 ~	3.13	0.39	1.56
	cefaclor	0.39 ~	50	0.78	50
<i>S. pneumoniae</i> (28)	S-1006	≤ 0.025 ~	0.2	≤ 0.025	0.1
	cefteram	≤ 0.025 ~	0.2	≤ 0.025	0.1
	cefotiam	0.05 ~	0.39	0.1	0.2
	cefaclor	0.2 ~	1.56	0.39	0.78
<i>S. pyogenes</i> (30)	S-1006	≤ 0.025		≤ 0.025	≤ 0.025
	cefteram	≤ 0.025		≤ 0.025	≤ 0.025
	cefotiam	0.05		0.05	0.05
	cefaclor	0.1 ~	0.2	0.1	0.1
<i>E. faecalis</i> (30)	S-1006	0.78 ~	> 50	> 50	> 50
	cefteram	1.56 ~	> 50	> 50	> 50
	cefotiam	25 ~	> 50	50	> 50
	cefaclor	25 ~	> 50	25	50
<i>E. coli</i> (30)	S-1006	0.1 ~	6.25	0.2	0.78
	cefteram	0.1 ~	3.13	0.2	0.39
	cefotiam	≤ 0.05 ~	3.13	≤ 0.05	0.2
	cefaclor	0.39 ~	> 100	0.78	3.13
<i>M. catarrhalis</i> (30)	S-1006	≤ 0.05 ~	3.13	0.2	1.56
	cefteram	≤ 0.05 ~	6.25	0.39	1.56
	cefotiam	0.2 ~	12.5	1.56	1.56
	cefaclor	0.2 ~	> 100	1.56	6.25
<i>H. influenzae</i> * (30)	S-1006	≤ 0.05 ~	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefteram	≤ 0.05 ~	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefotiam	0.1 ~	6.25	0.78	3.13
	cefaclor	0.1 ~	50	3.13	12.5
<i>K. pneumoniae</i> (30)	S-1006	0.2 ~	3.13	0.39	0.78
	cefteram	0.1 ~	0.78	0.2	0.2
	cefotiam	≤ 0.05 ~	0.39	0.1	0.2
	cefaclor	0.2 ~	3.13	0.39	0.78
<i>E. cloacae</i> (30)	S-1006	0.39 ~	100	0.78	50
	cefteram	0.2 ~	> 100	0.39	> 100
	cefotiam	≤ 0.05 ~	> 100	1.56	> 100
	cefaclor	≤ 0.05 ~	> 100	100	> 100
<i>P. aeruginosa</i> (30)	S-1006	0.39 ~	> 100	12.5	> 100
	cefteram	1.56 ~	> 100	100	> 100
	cefotiam	> 100		> 100	> 100
	cefaclor	> 100		> 100	> 100

*MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar.

* : 10^4 cells/ml

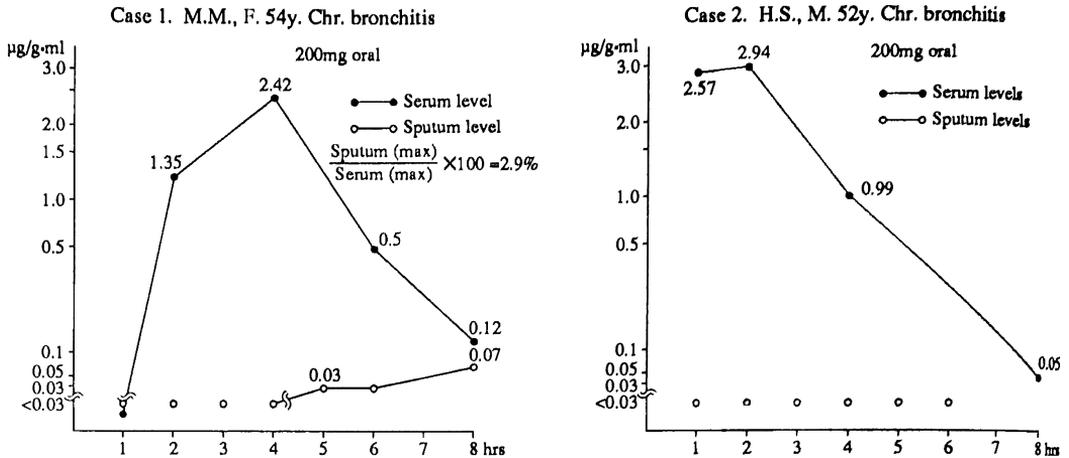


Fig. 1. Serum and sputum levels of S-1006 after administration

µg/ml (投与4時間後), 症例2において2.94 µg/ml (投与2時間後)で, 8時間後にはそれぞれ0.12 µg/ml, 0.05 µg/mlであった。喀痰中濃度は, 症例1において投与8時間後に0.07 µg/mlのピークを示し, 症例2においてはすべての検体において0.03 µg/mlの測定限界値以下であった。なお症例1におけるPenetration ratioは2.9%であった。

II. 臨床的検討

1. 対象症例および投与量

長崎大学医学部第二内科および関連施設における入院あるいは外来の呼吸器感染症患者18例(男性10例, 女性8例)を対象として, 本剤の有効性を検討した。Table 3に示した如く, 症例の内訳は肺炎9例, 慢性気管支炎4例, 気管支拡張症4例, 肺嚢胞感染1例であった。投与方法は, 1回100~200 mgを1日3回経口投与し, 投与期間は5~16日間, 総投与量は2100~8400 mgであった。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は, 本剤投与前後の自覚症状, 喀痰中細菌検査, 白血球数, CRP, 血沈, 胸部X線などの検査所見を参考にして, 総合的に著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階にて判定した。

3. 臨床成績

18例の総合的な臨床成績をTable 4に示した。18例中著効3例, 有効12例, やや有効2例, 無効1例で, 有効以上は15例, 有効率は83.3%であった。疾患別有効率では, 肺炎で9例中9例が有効以上, 慢性

気管支炎で4例中3例が有効以上, 気管支拡張症で4例中3例が有効以上であった。症例18の肺嚢胞感染は, 起炎菌の*S. aureus*は速やかに除菌されたものの, 臨床症状は炎症所見に改善が見られなかったために無効とした。

細菌学的効果をTable 5に示した。起炎菌を同定できた12例のうち*H. influenzae*が最も多く8例分離され, 4例除菌, 2例減少, 1例は*Candida albicans*への菌交代が見られた。*S. pneumoniae*は3例に分離され1例が不変, 2例で菌交代がみられた。*S. aureus*は2例に分離され1例は除菌, 1例は*Acinetobacter calcoaceticus*へ菌交代がみられた。そのほか, *E. coli*の1例は存続, *K. pneumoniae*の1例は消失, *M. catarrhalis*の1例で菌交代がみられた。総合的には2例の不明例を除いた15株のうち11株が消失し, 消失率は73.3%であった。

4. 副作用および臨床検査値

Table 3の右端のカラムに, 各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。副作用としては皮膚掻痒感, 食思不振, 嘔気および下痢がそれぞれ1例ずつ見られ臨床検査値の異常としてはCPKの上昇が1例にみとめられた。いずれも軽度かつ一過性の異常であり重篤な副作用を呈したものはなかった。

III. 考察

S-1108は塩野義製薬株式会社で開発された経口用セフェム系抗菌剤で腸管から吸収された後esteraseで分解され活性型のS-1006となるプロドラッグである。経口投与により速やかに吸収され血中半減期が

Table 3-1. Summary of patients treated with S-1108

No	Name Age, Sex	Diagnosis	Dose (days)	Organisms isolated	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Efficacy*	Side effect
1	T. F. 34, F	Pneumonia	100mg×3 (7)	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ <i>M. catarrhalis</i> 10 ⁸ ↓ <i>H. influenzae</i> 10 ⁶ <i>S. aureus</i> 10 ⁶	38.5 ↓ 36.6	10,500 ↓ 5,900	2.3 ↓ < 0.5	35 ↓ 17	(#)	(-)
2	S. F. 70, F	Pneumonia	100mg×3 (7)	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ <i>H. influenzae</i> 10 ⁶ ↓ Normal flora	39.5 ↓ 36.0	11,400 ↓ 9,300	1.5 ↓ < 0.5	72 ↓ 43	(##)	(-)
3	I. H. 48, F	Pneumonia	100mg×3 (14)	N.T. ↓ (-)	38.0 ↓ 37.0	8,730 ↓ 5,860	9.0 ↓ 0	76 ↓ N.T.	(#)	(-)
4	H. T. 55, F	Pneumonia	200mg×3 (14)	Normal flora ↓ N.T.	38.0 ↓ 36.2	11,700 ↓ 4,100	12.3 ↓ 0.2	69 ↓ 23	(##)	(-)
5	M. Y. 66, F	Pneumonia	150mg×3 (14)	N.T. ↓ N.T.	37.0 ↓ 36.1	8,000 ↓ 4,000	1.79 ↓ < 0.25	56 ↓ N.T.	(##)	(-)
6	H. N. 35, M	Pneumonia	150mg×3 (14)	Normal flora ↓ N.T.	36.2 ↓ 36.4	6,800 ↓ 4,700	1.4 ↓ 0.38	44 ↓ 37	(#)	(-)
7	S. I. 70, M	Pneumonia	200mg×3 (12)	Normal flora ↓ Normal flora	38.5 ↓ < 37.0	7,400 ↓ 7,400	6+< ↓ 3+	89 ↓ 96	(#)	(-)
8	A. M. 53, F	Pneumonia	200mg×3 (14)	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	38.4 ↓ 36.8	8,900 ↓ 4,200	5+ ↓ (-)	128 ↓ 19	(#)	(-)
9	H. K. 37, M	Pneumonia	200mg×3 (13)	<i>H. influenzae</i> (+) <i>M. catarrhalis</i> (+) ↓ N.T.	38.4 ↓ 36.2	15,800 ↓ 8,700	5+ ↓ ±	10 ↓ 20	(#)	CPK (34→100)
10	K. N. 48, F	Chr. bronchitis	200mg×3 (7)	<i>S. aureus</i> 4×10 ⁴ ↓ Normal flora	38.8 ↓ 36.1	10,500 ↓ N.T.	14.43 ↓ 0.72	13 ↓ 13	(#)	Skin itching
11	E. J. 16, M	Chr. bronchitis	100mg×3 (16)	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	N.T. ↓ N.T.	7,400 ↓ 5,600	2+ ↓ ±	15 ↓ N.T.	(#)	(-)
12	M. M. 57, M	Chr. bronchitis	150mg×3 (5)	<i>H. influenzae</i> 6×10 ⁸ <i>S. pneumoniae</i> 3×10 ⁸ ↓ <i>C. albicans</i> 10 ⁵	36.1 ↓ 35.9	10,700 ↓ 8,800	1.15 ↓ 0.28	33 ↓ 55	(#)	(-)

N.T. : Not tested

*(##) : Excellent, (#) : Good, (+) : Fair, (-) : Poor

Table 3-2. Summary of patients treated with S-1108

No.	Name Age, Sex	Diagnosis	Dose (days)	Isolated organisms	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Efficacy*	Side effect
13	M. T. 45, M	Chr, bronchitis	150mg×3 (10)	<i>H. influenzae</i> 3×10 ⁸	36.5	7,700	0.66	N.T.	(+) (-)	
				↓ <i>H. influenzae</i> 10 ⁶	↓ 36.4	↓ 4,400	↓ 0.62	↓ 28		
14	T. M. 79, M	Bronchiectasis	150mg×3 (7)	<i>E. coli</i> 10 ⁶	36.7	8,000	2.2	80	(+) Anorexia	
				↓ <i>E. coli</i> 6×10 ⁴	↓ 36.2	↓ 6,500	↓ 1.1	↓ 62		
15	M. M. 64, M	Bronchiectasis	200mg×3 (7)	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸	37.5	10,300	15.29	75	(+) Diarrhea	
				↓ Normal flora	↓ 36.5	↓ 5,400	↓ 0.55	↓ 30		
16	M. K. 46, M	Bronchiectasis	200mg×3 (9)	Normal flora	37.0	8,100	2.02	23	(+) Nausea	
				↓ Normal flora	↓ <37.0	↓ 5,400	↓ N.T.	↓ 12		
17	A. Y. 74, M	Bronchiectasis	200mg×3 (14)	<i>H. influenzae</i> 8×10 ⁸	36.7	12,900	1.23	33	(+) (-)	
				↓ <i>S. pneumoniae</i> 4×10 ⁷	↓ 36.8	↓ 10,200	↓ 0.57	↓ 28		
				↓ <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸						
18	T. H. 69, F	Pulmonary cyst with infection	200mg×3 (7)	<i>S. aureus</i> 3×10 ⁴	37.0	5,700	2.48	60	(-) (-)	
				↓ <i>A. calcoaceticus</i> 4×10 ⁴	↓ 37.3	↓ 4,800	↓ 2.20	↓ 75		

N.T. : Not tested

*(#) : Excellent (#) : Good (+) : Fair (-) : Poor

Table 4. Clinical efficacy of S-1108

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Pneumonia	3	6			9/9
Chronic bronchitis		3	1		3/4
Bronchiectasis		3	1		3/4
Pulmonary cyst with infection				1	0/1
Total	3	12	2	1	15/18 (83.3%)

1.53時間と短いこと⁷⁾, 食事により血中濃度や尿中回収率が上昇すること⁸⁻¹⁰⁾などが特徴である。また本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌にいたるまで幅広い抗菌スペクトルを有し¹⁻⁴⁾種々のβ-lactamaseに対して安定である¹⁻³⁾。

本剤の抗菌活性に関する我々の検討では良好な成績が得られ, 多くの菌種に対して極めて優れた抗菌活性が認められた。グラム陽性菌に対しては第2世代や第3世代セフェム剤とはほぼ同等の優れた抗菌活性がみられ, グラム陰性菌に対しては, 第3世代のセフェム剤

とはほぼ同等の優れた抗菌活性を示し, 特に呼吸器感染症の起炎菌となる頻度の高い*H. influenzae*に対して優れた成績であった。

一方, 慢性気管支炎患者2例における本剤の血中および喀痰中濃度の測定では, 残念ながら喀痰中への高濃度の移行はみとめられなかったが, 少なくとも血中への移行性は良好であった。

また, 呼吸器感染症18例に本剤を投与し, その臨床的有用性を検討した結果, 急性の肺実質感染症, 慢性の気道感染症のいずれに対しても良好な有効性を認

Table 5. Bacteriological efficacy of S-1108

Isolated organisms	Eradicated	Decreaded	Persisted	Changed	Unknown	Eradication rate*
<i>S. aureus</i>	1			1		2 / 2
<i>S. pneumoniae</i>			1	2		2 / 3
<i>E. coli</i>			1			0 / 1
<i>K. pneumoniae</i>	1					1 / 1
<i>H. influenzae</i>	4	2		1	1	5 / 7
<i>M. catarrhalis</i>				1	1	1 / 1
Total	6	2	2	5	2	11 / 15 (73.3%)

$$* : \frac{\text{Eradicated} + \text{Changed}}{\text{Total Strain} - \text{Unknown}}$$

め、細菌学的効果においても、速やかな除菌効果が認められた。

副作用および臨床検査値の異常としては、消化器症状が3例、皮膚痒感が1例、CPK値上昇が1例にみられたが、いずれも軽度であり本剤の安全性が示唆された。

以上述べた如く、S-1108はグラム陽性およびグラム陰性の幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も高く呼吸器感染症の治療において極めて有用性の高い優れた抗菌剤であると考えられた。

文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S : S-1108, a New Oral Cephem : Antibacterial activity. 29 th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17 ~20, 1989
- 2) Yokota T, Arai K : S-1108 : antibacterial activity, stability to β -lactamases, affinity to bacterial penicillin-binding proteins, and synergy of bactericidal effect with serum complement or mouse cultured macrophages of its active form, S-1006. 30 th ICAAC, Abstr. No. 656, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 3) Inoue M, Inoue E, Inoue K, Hamana Y, Mitsuhashi S : Antibacterial activity of a New Oral Cephem S-1108. 30 th ICAAC, Abstr. No. 662, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 4) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matsuda H : Antibacterial activity of S-1108, a New Oral Cephem antibiotic. 30 th ICAAC, Abstr. No. 663, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 5) 久保田忠俊, 石倉公二, 南 恭二, 元川清司, 中清水 弘, 田中 守, 三市能之, 羽島 誠 : 新経口セフェム S-1108 および関連化合物の合成と構造活性相関。日本薬学会第111年会, 東京, 1991
- 6) 山口恵三 : ミクロブイヨン稀釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験. Chemotherapy 30 : 1515~1516, 1982
- 7) Totsuka K, Shimizu K, Konishi M, Yamamoto S : Metabolic study of S-1108, New Oral Cephem antibiotic. 30 th ICAAC, Abstr. No. 658, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 8) Nakashima M, Matsuno S, Yoshida T, Kimura Y, Oguma T, Ishii H : Pharmacokinetics and safety of S-1108 in healthy volunteers. 29 th ICAAC, Abstr. No. 370, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 9) Shibata K, Shimada J, Saito A, Sakai O : Pharmacokinetic study of S-1108, New Oral Cephem Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 10) Saito A : Influence of food, rantidine and ceruletide on Pharmacokinetics of S-1108. 30 th ICAAC, Abstr. No. 660, Atlanta, Oct. 21~24, 1990

Laboratory and clinical evaluation of S-1108 for respiratory tract infections

Junko Miyamoto, Yuko Yoshitomi, Yasuhito Higashiyama,
Haruko Matsuda, Kotaro Mitsutake, Yoshitsugu Miyazaki,
Kenichi Tanaka, Masanori Iwamoto, Shigefumi Maesaki,
Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,
School of Medicine 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara and Mitsuo Kaku
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Yasumasa Dotsu, Toshiaki Hayashi, Naomi Ito
and Kazuo Sasayama

Related Hospital of The Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

A newly developed broad-spectrum cephem, S-1108, was evaluated *in vitro* and *in vivo*. The results were as follows.

1. Antimicrobial activity : Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 3 standard strains and 298 clinical isolates, including 10 different species, were determined and compared with three other antibiotics, CFTM, CTM and CCL. S-1006, an active form of S-1108, showed excellent antimicrobial activity against both gram-positive and gram-negative bacteria, except *E. cloacae* and *P. aeruginosa*, and the MICs were the same or greater than those of the other three drugs.

2. S-1006 concentration in serum and sputum : Two patients with chronic bronchitis were given 200 mg of S-1108 orally, and its concentrations in serum and sputum were measured at intervals using HPLC or bioassay. The peak concentrations of S-1006 in serum were 2.42 $\mu\text{g/ml}$ and 2.94 $\mu\text{g/ml}$, while, the peak concentration in sputum was 0.07 $\mu\text{g/ml}$ in the former patient, and the penetration ratio was 2.9%.

3. Clinical efficacy and adverse reactions : Eighteen patients with respiratory tract infections were treated with S-1108, and the overall efficacy ratio was 83.3% (excellent in 3 cases, good in 12, fair in 2 and poor in 1). Adverse reactions were cutaneous pruritus in one patient, anorexia in 1, nausea in 1 and diarrhea in 1. Elevation of CPK was observed in 1 case as an abnormal laboratory finding. All of the above were mild and improved rapidly after completion of S-1108 treatment, indicating that S-1108 is a very safe agent.