

新しい経口用セファロスポリン系抗生剤 CS-807の臨床第1相試験

小林真一・小口勝司・内田英二・安原 一

坂本浩二・関根 実*・笹原邦宏*

昭和大学医学部薬理学教室

*三共株式会社第一生産技術研究所

新しい経口用セファロスポリン CS-807の臨床第1相試験を実施した。CS-807は動物では小腸壁のエステラーゼにより加水分解され活性代謝産物である R-3763 となり循環血中に入るが、ヒトでも循環血中には R-3763 のみが検出された。50, 100, 200mg を単回投与した用量反応性試験ではほぼ良い用量相関性のある血中濃度時間曲線が示された。CS-807 (100mg) 投与による食事の影響を検討した結果、食後投与の方が Cmax, AUC, 尿中回収率とも空腹時投与より増大した。また食後投与における 100, 200mg の用量反応性は空腹時投与よりきれいな用量相関性が示された。2週間の連続投与 (200mg×2, 食後投与) 試験の結果、蓄積性は認められなかった。CS-807 100mg 食後投与時の Tmax は 2.7hr, Cmax: 1.7μg/ml, AUC_{0→12hr}: 8.7μg·h/ml, t_{1/2}: 1.8hr, 尿中回収率: 50.8%, 血漿蛋白結合率: 約30%であった。また安全性の検討においては、理学的検査 (血圧, 体温, 心拍数, 心電図) は特に異常はなく、臨床症状で連続投与時に一過性の軟便傾向を示すものがあつたが腸内細菌叢の変化との関連はなかつた。同様に連続投与時臨床検査において、GOT, GPT など、いわゆる肝機能検査値にわずかの異常例が認められた。以上の結果、CS-807の臨床試験をさらに進める上で特に問題となる点は示されなかったが、今後、臨床試験における肝機能検査値の十分な観察が必要であることが示唆された。

(RS)-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl(+)-(6R, 7R)-7-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((Z)-methoxyimino)acetamido]-3-methoxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo(4,2,0)oct-2-ene-2-carboxylate (以下 CS-807 とする) は、三共株式会社で新しく開発された経口用セファロスポリンである¹⁾。本薬物の化学構造および推定代謝経路を Fig. 1, 2 に示す²⁾。CS-807 は優れた抗菌活性を示すが経口吸収されにくい R-3763 の 2 位カルボキシル基にイソプロポキシカルボールオキシエチルをエステル結合させることにより経口

吸収性を高めた薬剤である。Fig. 2 に示したように、CS-807 を経口投与すると小腸壁の非特異的エステラーゼにより加水分解され活性代謝産物である R-3763 となり循環血中に入ると考えられている。R-3763 はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、これまで経口用セファロスポリン系薬剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力がおよんでいる³⁾。また β-Lactamase にも安定なため本酵薬産生株にも抗菌力を有する。他方、非臨床試験における、急性・亜急性・慢性毒性試験、生殖試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験では、特に異常は認められず⁴⁾、本剤の安全性は高いと判断し、臨床試験に移行した。そこで、今回は健康成人男子を被験者とし CS-807 経口投与時の未変化体、および代謝産物の薬物体内動態および安全性を検討した。

I. 方 法

1. 試験方法

試験方法は、Table 1 に示したように、ステップを

Fig. 1 Chemical structure of CS-807

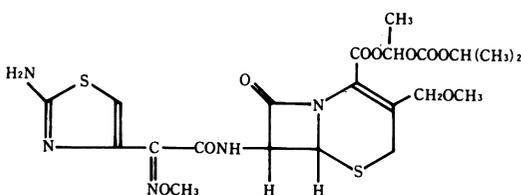
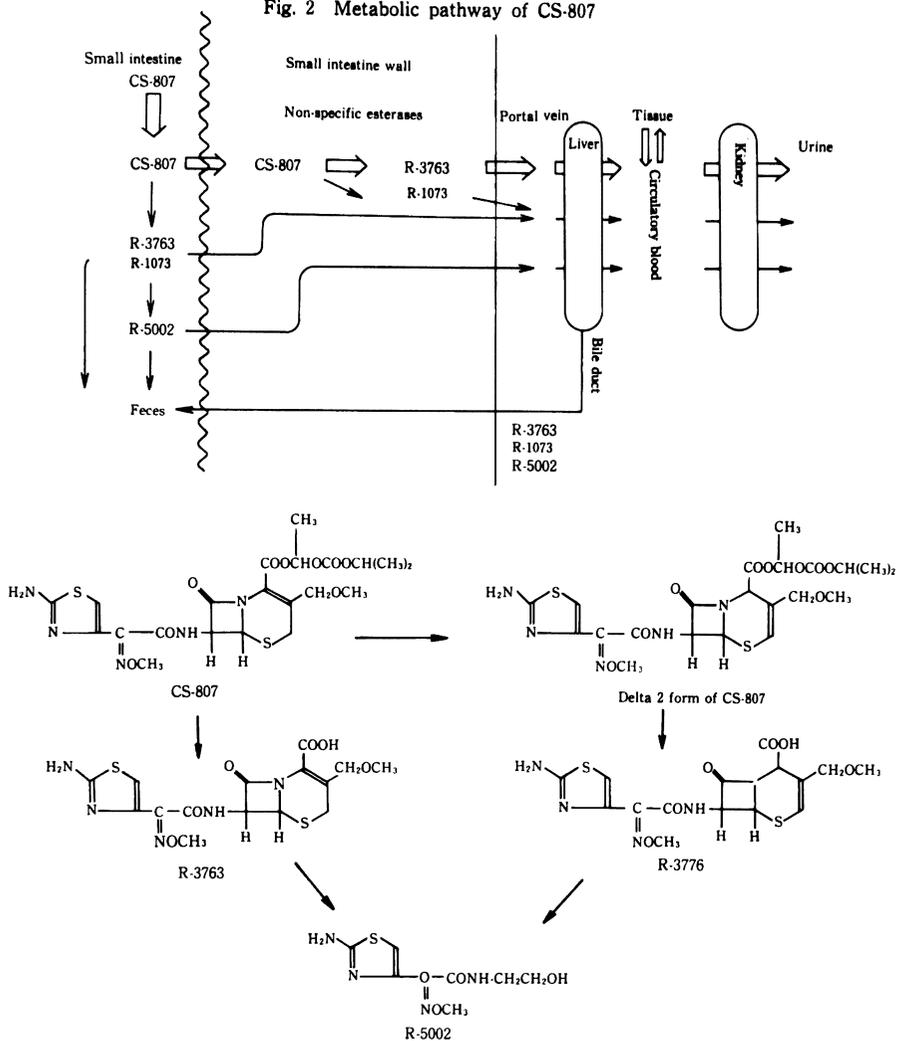


Fig. 2 Metabolic pathway of CS-807



5段階に分け実施した。すなわち、(1)第1段階（用量反応性試験）。空腹単回投与時の安全性および用量反応性を同一被験者において漸増法により検討した。用量は50mgより開始し、100mg、200mgと投与した。次の用量に移行する場合、当該用量における安全性に問題のないことを確認してから次に進んだ。(2)第2段階（食事の影響、crossover法）。食事摂取による薬物体内動態への影響を同一被験者により検討した。100mgあるいは200mgをそれぞれ空腹時および食後の2回投与した。また第2回目の投与は先行投与の影響が無視できることを確認してから実施した。(3)第3段階（同一日内連続投与試験）。連日投与試験の前段階として1日2回投与時の安全性を検討した。用量は1回200mgを2回投与した。(4)第4段階（連続投与試験）。第3段階の結果を考慮し、1回200mgを1日2回、14日間連続投与し、連

続投与時の安全性および薬物体内動態について検討した。(5)第5段階（連続投与試験）。第4段階と全く同一のプロトコールで実施した。（第4段階で6例中1例に試験途中で投与中止例が出たため再度実施した。）

2. 検査項目

各ステップでの安全性、薬物体内動態を検討するために実施した検査項目の概要をTable 2およびFig. 3に示した。安全性を検討するためにすべてのステップで臨床症状観察、理学的検査、臨床検査を行い、第4段階では腸内細菌叢の変化を調べた。また薬物体内動態を検討するため血中濃度、尿中排泄量をほぼすべてのステップで行い、第4段階では糞便中の代謝産物も測定した。

さらに詳しく検査項目をTable 3に示した。理学的検査として血圧、体温、心拍数、心電図をとり、血液学的検査として血液一般検査、凝固・線溶系検査、クーム

Table 1 Methods for clinical trial of CS-807

Type of trial		Step	Dosage	Kind of galenic	Volunteers
Single dose	Dose response	1	50 mg P.O. fasting	50 mg (Potency) tablet	10
			100 mg P.O. fasting 200 mg P.O. fasting	100 mg (Potency) tablet	
	Food effect	2	100 mg P.O. fasting 100 mg P.O. nonfasting 200 mg P.O. nonfasting	100 mg (Potency) tablet	6
Successive dose		3	200 mg \times 2 \times 1 P.O. in postprandial	100 mg (Potency) tablet	4
		4	200 mg \times 2 \times 14 in postprandial	100 mg (Potency) tablet	6
		5	200 mg \times 2 \times 14 in postprandial	100 mg (Potency) tablet	6

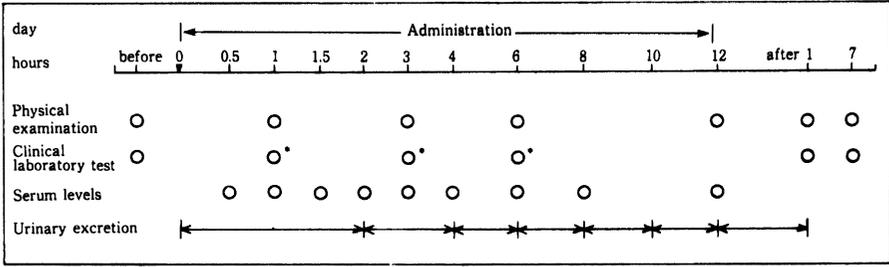
Table 2 Practical items for clinical trial and laboratory tests on CS-807

Step	Symptom	Physical examination	Laboratory test	Blood level	Urinary excretion	Metabolites in the feces	Intestinal flora
1	○	○	○	○	○		
2	○	○	○	○	○		
3	○	○	○		○		
4	○	○	○	○	○	○	○
5	○	○	○	○	○		

Table 3 Clinical check-list for CS-807 administration

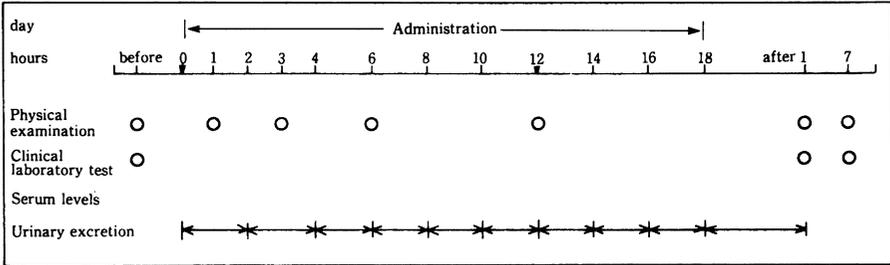
1. Symptoms	Subjective & objective symptom
2. Physical tests	B.P. (sitting), B.T., Heart rate, ECG
3. Clinical trials	
Hematological tests	RBC, Hb, Ht, Reticulo., Platelets, WBC, Differential B.C., Prothrombin time, Fibrinogen, Active thromboplastin time, Coomb's test
Biochemical tests	GOT, GPT, LDH, ZTT, TTT, A.I.P, γ -GTP, LAP, T-Bil. D-Bil. Triglyceride, T-chol. BUN, S-creat. B.S. (fasting), T-protein, A/G, S-amylase, Na, K, Ca, Cl, S-iron, pH, S.G., Sediment, Protein, Sugar, Urobilinogen
Urine tests	Ccr (24 hr), Occult blood
Miscellaneous	
4. Pharmacokinetics	Blood level, Urinary excretion, Metabolites in the feces
5. Intestinal flora	

Fig. 3 Time-schedule for examination of CS-807
Single administration (steps 1, 2)

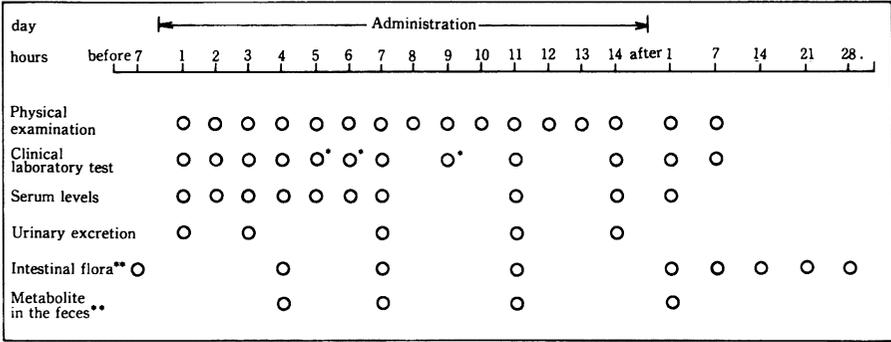


*Some blood chemistry examinations were carried out only in the 1st step.

Continuous administration (steps 3, 4, 5)
Step 3

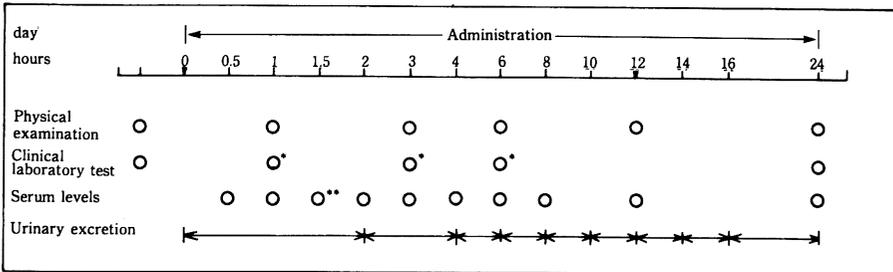


Steps 4, 5



*Some blood chemistry examinations were carried out only in the 5th step. ** Only in the 4th step.

Steps 4, 5 (Day 1 and 14)



*Some blood chemistry examinations were carried out only on the 14th day of the 4th step. ** Only in the 4th step.

Fig. 4 Time-course of the laboratory findings during 6 hours after administration
(Step 1, 200mg fasting, N = 10)

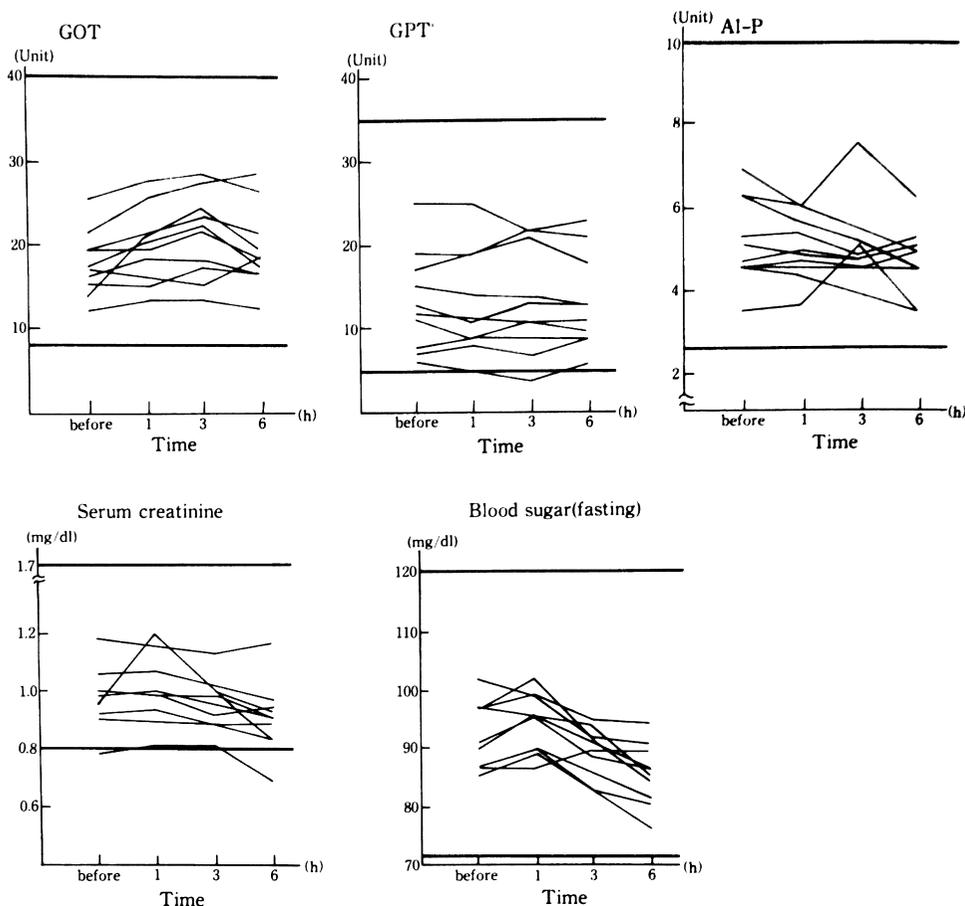


Table 4 Background of volunteers given to CS-807 administration

Step	No. of cases	Age (Yrs)	Body weight (kg)
1	10	28~39 (Average 34.2)	54~78 (Average 64.6)
2	6	30~52 (Average 41.0)	57~68 (Average 61.7)
3	4	32~45 (Average 40.8)	62~72 (Average 65.5)
4	6*	28~46 (Average 38.5)	50~75 (Average 64.2)
5	6	21~37 (Average 31.7)	57~66 (Average 60.5)

* One of the 6 cases dropped out

試験も実施した。血液化学的検査としては肝および腎機能検査のほか空腹時血糖、血清アミラーゼ、電解質なども検討した。その他、尿検査、便潜血および24時間クレアチニン・クリアランスを検討した。

3. 被験者

本試験は健康成人男性を被験者とした。各被験者は事前のスクリーニング検査で試験担当医師により試験参加を認められ、また本試験の目的、方法について充分説明を受け、自由意志により試験に参加することを書面にて同意したものである。各ステップごとの被験者数、および年齢、体重を Table 4 に示した。

4. 被験薬剤

本試験においては Fig. 1 に示した化学構造をもつ CS-807の50mg錠、100mg錠を使用した。

5. 分析方法

血中および尿中薬物濃度の測定は、関根ら³⁾の HPLC法に準じて測定した。

6. 血中濃度解析

吸収の遅れ (Lag time) を含んだ1-コンパートメントモデルを用いて NONLIN プログラムにより血中濃度の体内動態パラメーターを算出した。

Table 5 Side-effects and laboratory findings during CS-807 administration

Step	Side-effects	Laboratory findings
1	(-)	(-)
2	(-)	(-)
3	(-)	(-)
4	Soft feces: 1 case	(-)
5	Soft feces and abdominal pain: 1 case	(-)

II. 結 果

1. 自・他覚症状および理学的検査

Table 5 に各ステップごとの自覚症状, 他覚症状, 理学的検査の結果を示した。理学的検査においては血圧, 体温, 心拍数, 心電図ともいずれのステップにおいても異常は認められなかった。自・他覚症状では第1, 2段階の単回投与試験および第3段階では特に異常は認められなかったが, 第4, 5段階の2週間連続投与試験において, 試験途中で第4段階では軟便傾向1例, 第5段階では軟便傾向, 腹痛が1例あったが, いずれの症状も投与中に消失した。

2. 投与後短時間での臨床検査値の推移

第1段階では50mg, 100mg, 200mgを空腹時単回投与した。CS-807投与後, 特に臨床検査値に著変は認められなかったが, Fig. 4 に第1段階の最大投与量である200mgを投与した後, 6時間までのGOT, GPT, Al-P, 血清クレアチニン, 血糖値の推移を示した。い

ずれの検査値もCS-807投与後短時間において, 本剤投与によると思われる異常値は認められなかった。

3. 連続投与時の臨床検査値の推移

臨床第1相試験で薬物の安全性, 耐受性を検討する場合, 最も問題となるのは連続投与試験である。そこで, 第4, 5段階の2週間連続投与試験の臨床検査値の推移について以下に示した。先にも述べたように, 第4, 5段階は全く同様の試験であるが, 第4段階で途中投与中止した1例を除く(この症例については後述)11例について検査値を集計して示した。(Fig. 5~Fig. 8)

Fig. 5 に血液学的検査(血液一般検査, 凝固・線溶系検査)および血清鉄の推移を示した。いずれの検査においても本薬物投与によると思われる異常値は示されなかった。しかし, 白血球数が投与後1週間頃よりわずかに減少し, 投与終了にて投与前値に回復する症例があった。

Fig. 6 は, 血液化学的検査の中で, いわゆる肝機能検査値の推移を示したものである。この中で, 本剤投与によると思われる検査値の変動は, GOT, GPTが投与後1週目より徐々に上昇した1症例があったが, 本症例は予定通り試験を完了し, 投与終了によりGOT, GPT値はすみやかに投与前値に回復した。Al-P, γ -GTP, LAP, 総ビリルビン値に著変は認められなかった。また, ZTT, TTT 値において投与2日目に一過性に上昇した症例があったが, 本症例は投与2日目に中性脂肪が一過性に上昇しているためと思われた。

Fig. 7 は中性脂肪, 総コレステロール, BUN, 血清クレアチニン, 空腹時血糖, 総蛋白, A/G比を示したものであるが, いずれの検査値も特に著変は認められなかった。

Table 6 Comparative pharmacokinetics of new cephem antibiotics in healthy volunteers —post prandial administration —

Compound	Dose (mg)	Blood level				Urinary recovery rate (%)	Effect of meal	Protein binding rate (%)
		Cmax (μ g/ml)	Tmax (h)	t 1/2 (h)	AUC (μ g·h/ml)			
CS-807	200	2.8	2.7	1.9	15.2	45	Absorption ↑	30
Cefixime ⁵⁾	200	2.1	4.2	2.9	15.0	14	Absorption ↑	63
Cefterame ⁵⁾ pivoxil	200	1.8	3.2	1.0	7.2	26	Absorption ↑	75
Cefuroxime ⁶⁾ axetil	250 (200)	3.8 (3.0)	1.7	0.9	11.9	47	Absorption ↑	35

Fig. 5 Clinical laboratory finding(1)
 -Step 4,5(N=11)-

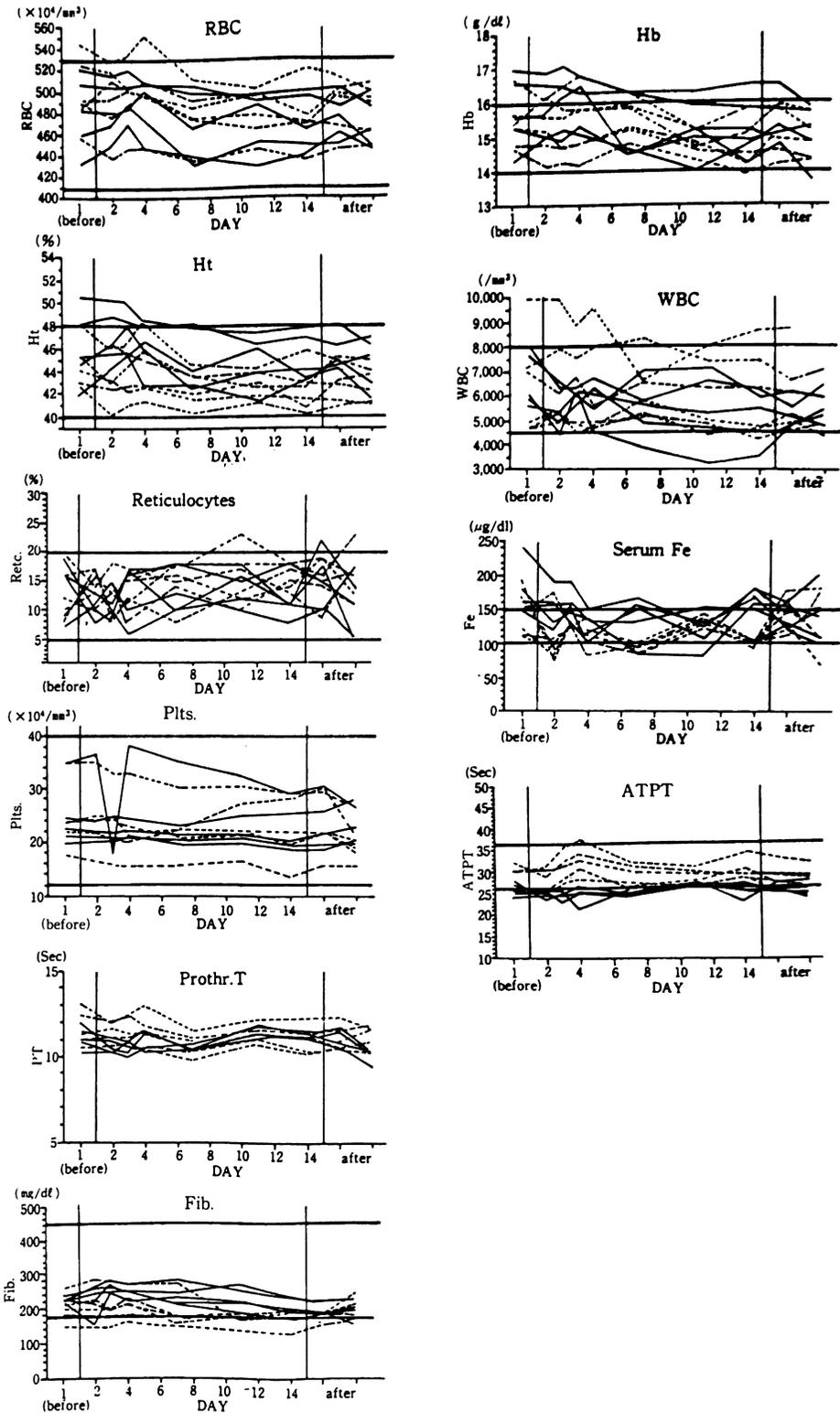


Fig. 6 Clinical laboratory finding(2)
 -Step 4, 5(N=11)-

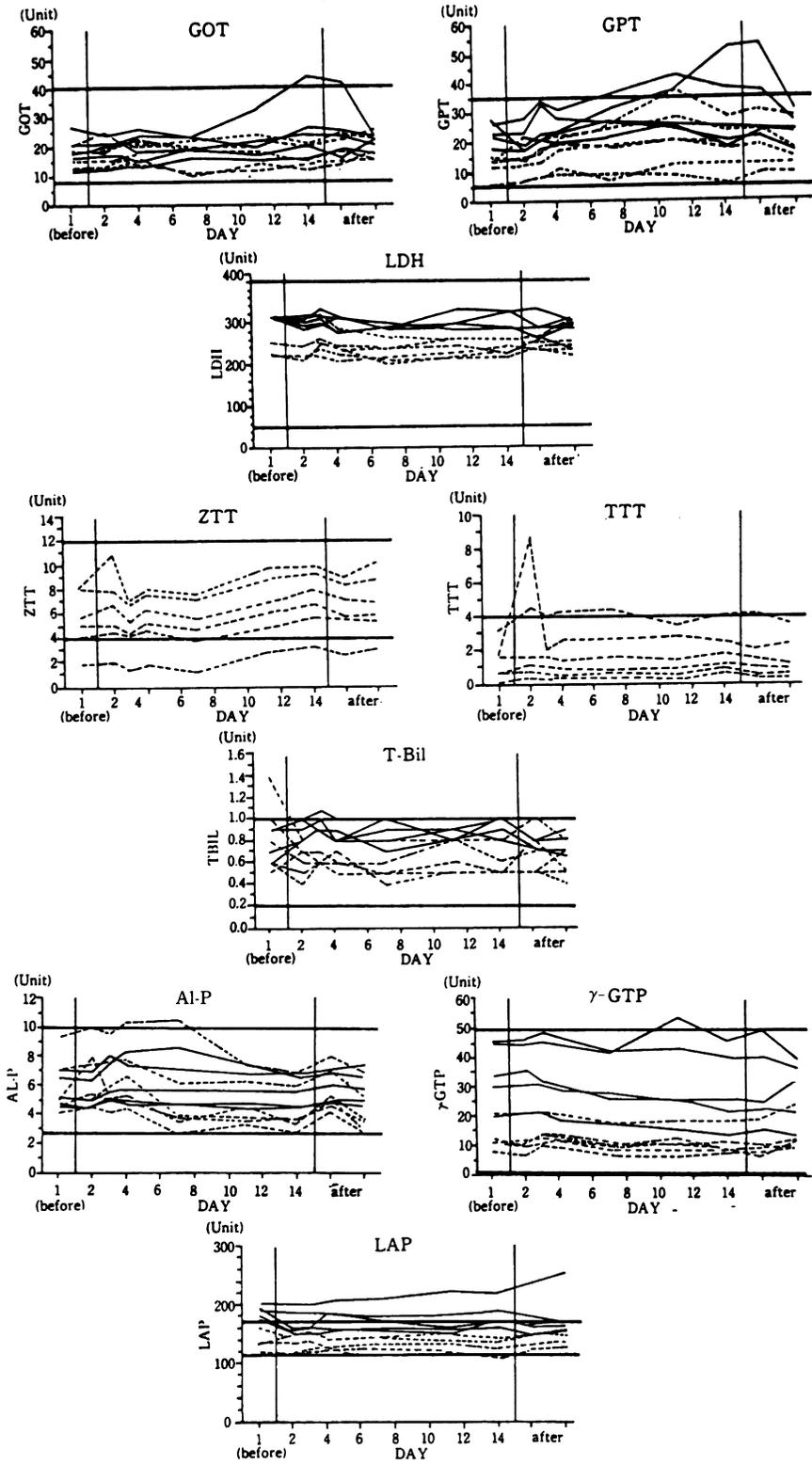


Fig. 7 Clinical laboratory finding(3)
—Step 4, 5(N = 11)

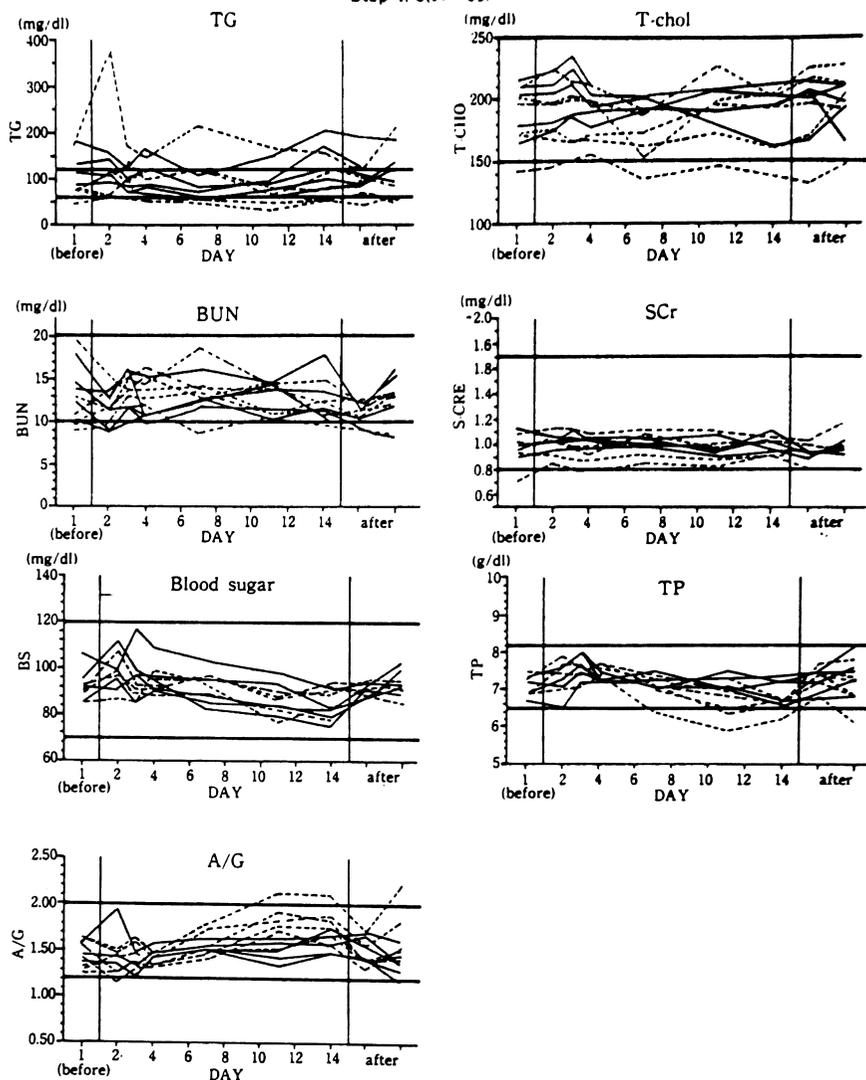


Fig. 8は血清電解質の推移を示しているが、特に問題となる異常は認められなかった。

以上の他、Table 3に示した検査項目の中では本剤投与による異常は認められなかった。ところで前述したように、第4段階で途中投与を中止した症例の臨床検査値の推移をFig. 9に示した。本症例は28才の男性でCS-807投与前のスクリーニング検査においては、 γ -GTPが91と高値を示していたほかは理学的検査、血液、尿検査とも特に異常値は認められなかった。しかし本剤投与後7日目頃よりGOT、GPTが正常値の上限を越えて上昇し、 γ -GTPも100以上となった。LDH、A 1-P、LAPなどもわずかな上昇傾向を示した。そこ

で、それ以後毎日、これらの検査を実施したが、検査値に改善傾向がみられなかったため、投与10日目に本剤投与を中止した。投与中止後も、 γ -GTP 135、GPT 107、GOT 55まで上昇したが、投与中止後10日目頃より徐々にこれらの値は下降しはじめ、投与中止2ヵ月後にほぼ正常域に回復した。

4. 薬物体内動態

CS-807投与後の薬物体内動態を検討するための採血、採尿はFig. 3に示したように各ステップで実施した。また、測定した化合物はCS-807およびその代謝産物であるが、実際に測定可能であったものは血中ではCS

Fig. 8 Clinical laboratory finding(4)
—Step 4, 5(N=11)—

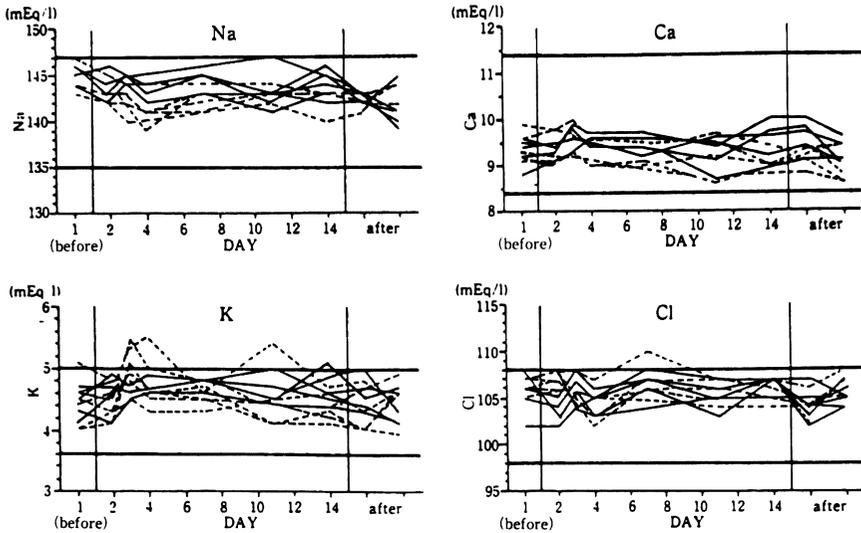
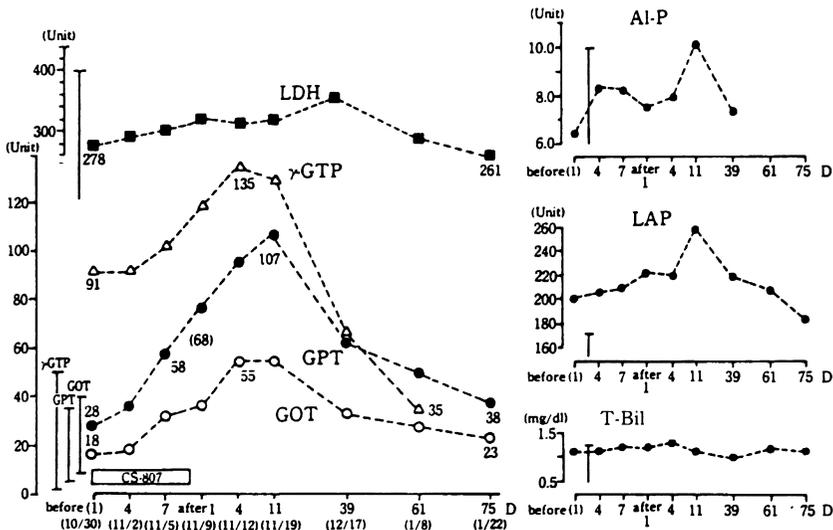


Fig. 9 No.4-2 K.H. ♂ 28y—CS-807 200mg×2/D—

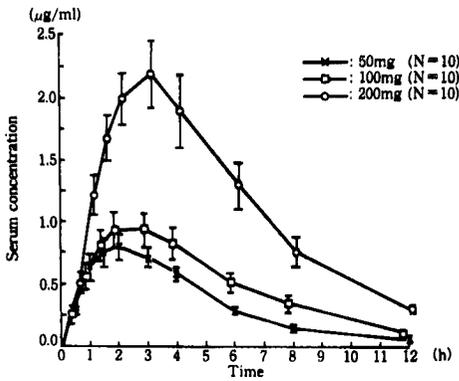


-807が加水分解された活性代謝産物R-3763のみであった。尿、糞便中ではR-3763、R-5002が測定可能であったがR-5002は投与量の1%以下しか検出できなかった。なお血中・尿中濃度測定はHPLC、Bioassay法で行ったが両者の成績はよく一致していたので³⁾、ここではHPLC法の結果について報告する。

Fig.10-(1)は第1段階でCS-807 50mg, 100mg, 200mgをそれぞれ空腹時単回経口投与した後のR-3763の血中濃度時間曲線と薬物体内動態パラメーター

を示したものである。投与量を増加して行くと、Cmax, AUCは増加したが、100mg投与時、血中濃度が非常に低かった2症例があったため、きれいな用量相関的な血中濃度と時間曲線が示されなかった。その原因については後に考察するとし、この2症例を除外して参考までに血中濃度時間曲線を示したものがFig.10-(2)である。この図のように、50mg, 100mg, 200mgと投与量を増加すると血中濃度時間曲線に用量相関性が認められ、Cmax(50mg:0.8μg/ml, 100mg:1.2μg/ml, 200

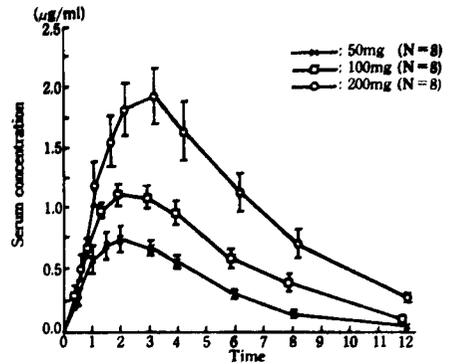
Fig. 10(1) Serum concentration of R-3763 (fasting)



Dose (mg)	Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	AUC (μg·h/ml)	t _{1/2} (h)	Urinary recovery (%)
50	0.8±0.1	2.5±0.2	4.1±0.5	2.1±0.2	40.1±2.7
100	1.0±0.1	3.5±0.5	5.9±0.9	3.7±0.3	25.5±3.6
200	2.3±0.3	2.7±0.2	13.7±1.6	2.7±0.1	32.9±2.9

(N=10: Mean ± S.E.)

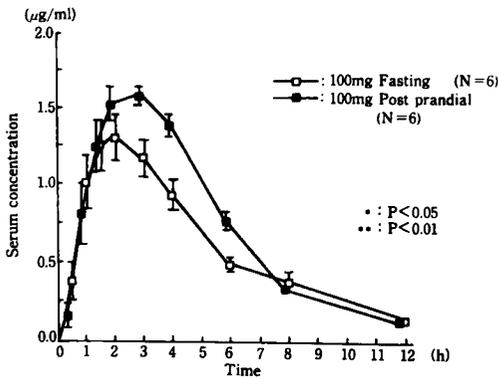
Fig. 10(2) Serum concentration of R-3763 (fasting)



Dose (mg)	Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	AUC (μg·h/ml)	t _{1/2} (h)	Urinary recovery (%)
50	0.8±0.1	2.5±0.3	3.9±0.5	2.2±0.1	37.7±2.7
100	1.2±0.1	2.9±0.3	7.0±0.6	2.4±0.1	29.5±2.9
200	2.0±0.2	2.8±0.3	12.3±1.4	2.6±0.2	30.2±2.2

(N=8: Mean ± S.E.)

Fig. 11(1) Serum concentration of R-3763 (effect of food)



	Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	AUC (μg·h/ml)	t _{1/2} (h)	Urinary recovery (%)
Fasting	1.3±0.1	2.3±0.2	7.2±0.9	2.5±0.2	33.7±3.8
Post prandial	1.7±0.7	2.7±0.3	8.7±0.3	1.8±0.1	50.8±1.8**

(N=6: Mean ± S.E.)

mg: 2.0 μg/ml), AUC (3.9, 7.0, 12.3 μg·hr/ml) となり, またいずれの投与量においても Tmax は約 2.7hr, t_{1/2} は約 2.4hr, 尿中回収率は約 30% と, 用量に依存せず一定値を示した。Fig.11-(1), (2) は第 2 段階における食餌摂取の影響を検討した時の R-3763 の血中濃度時間曲線, 薬物体内動態パラメーター, および尿中排泄を示したものである。本試験は 560-600 Cal の軽い朝

食 (ロールパン 2 個, マーガリン, 野菜サラダ: レタス, キュウリ, トマト, アスパラガス, ミニチーズ 1 本, オレンジジュース 200ml, メロン) を摂取後, 30 分に CS-807 を 100mg 投与した。Fig.11-(1) に示すごとく, 食後投与の方が血中濃度は高く, Cmax (空腹時 1.3 μg/ml, 食後 1.7 μg/ml), 尿中回収率 (33.7%, 50.8%) は食餌摂取により有意な増加を示した。また AUC も食後投与により増大傾向が認められた。尿中排泄は (Fig.11-(2)), 空腹時, 食後投与とも投与後 2~4 hr に尿中排泄のピークがあり, その後は同様に排泄されることが示された。しかし尿中総回収率は, 食後投与の方が空腹時投与よりも有意に増加した。

このように活性代謝産物の血中濃度および尿中排泄が空腹時投与よりも食後投与の方が有意に増加する結果から, 次に食後 100mg, 200mg を投与した時の血中濃度曲線および尿中排泄, 尿中濃度を示したのが Fig.12-(1), (2) である。Fig.12-(1) で示したように食後投与においては 100mg, 200mg と投与量を増加すると吸収過程のパラツキが少なくきれいな用量相関性を示す血中濃度時間曲線が得られ, いずれの投与量においても Cmax, AUC, 尿中回収率とも空腹時よりも大きく, Tmax はほぼ同じであり, また Fig.12-(2) のように R-3763 の尿中濃度は空腹時 (100mg), 食後 (100mg, 200mg) 投与とも約 100 μg/ml 前後であり, 食後投与においても, 安定した尿中濃度が維持されていることが示

Fig. 11(2) Urinary excretion of CS-870

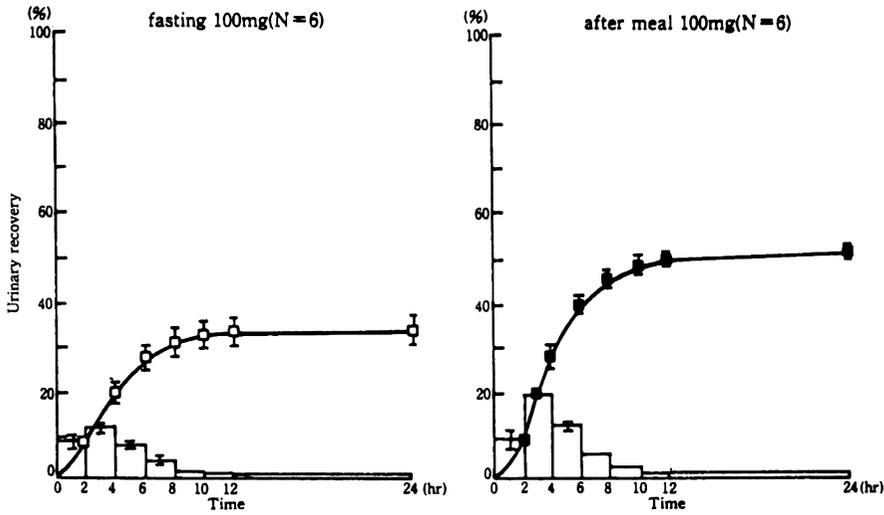


Fig. 12(1) Serum concentration of R-3763 (post prandial)

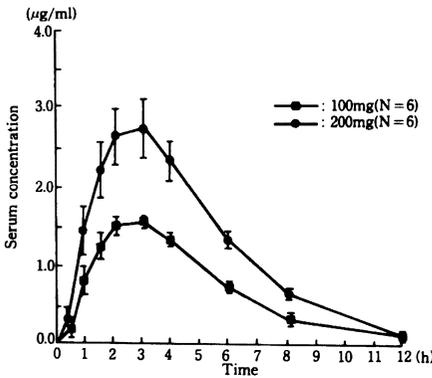
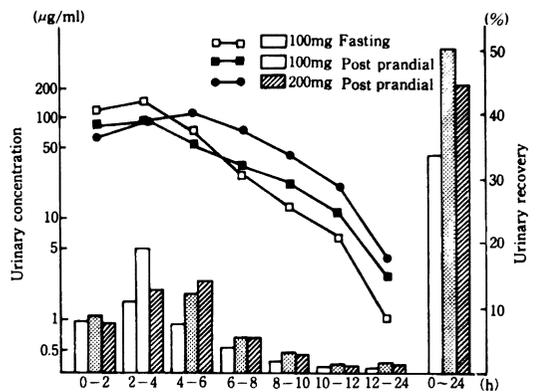


Fig. 12(2) Urinary excretion of R-3763 (post prandial)



Dose (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	AUC (µg·h/ml)	t½ (h)	Urinary recovery (%)
100	1.7±0.1	2.7±0.3	8.7±0.3	1.8±0.1	50.8±1.8
200	2.8±0.3	2.7±0.2	15.2±1.8	1.9±0.1	44.5±3.6

(N=6: Mean ± S.E.)

された。

第3段階で1日2回(200mg×2)食後投与の安全性を確認した後、第4、5段階において連続投与試験を実施した。Fig.13は200mg×2回/日、2週間連続投与した時の第1日目、および第14日目のR-3763の血中濃度時間曲線および薬物体内動態パラメーターを示した。血中濃度時間曲線は第1日、第14日目ともほぼ同様になり薬物体内動態パラメーターにおいても同様の結果が示されたことから蓄積性はないと判断される。

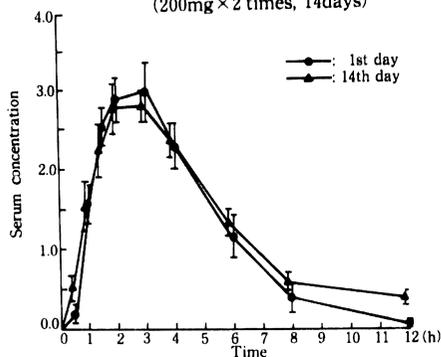
以上CS-870臨床第1相試験の結果をまとめてみると、臨床症状、理学的検査においては特に異常を認めなかった。臨床検査においても1例にGOT、GPTの上昇、γ-GPTの変動がみられた以外特に異常を認めたものはなかった。

薬物体内動態検討の結果、食後投与の方が空腹時投与よりも血中濃度が高く、尿中回収率も良いことが示された。また2週間の連続投与においても蓄積性は認められなかった。

III. 考 察

本剤は新しく開発された経口用セファロスポリン系薬剤であり、その活性代謝産物であるR-3763はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、今までの本系薬剤が抗菌力をおよぼさなかった *Enterobacter*,

Fig. 13 Serum concentration of R-3763
(200mg×2 times, 14days)



Day	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	AUC (µg·h/ml)	t _{1/2} (h)	Urinary recovery (%)
1	3.1±0.4	2.6±0.2	14.3±2.2	2.0±0.2	40.6±4.2
14	3.0±0.2	2.6±0.4	15.8±1.2	1.8±0.2	41.2±1.8

(N=5: Mean ± S.E.)

Serratia, indole(+) *Proteus* にも抗菌力を有し、また β -Lactamase 産生株にも有効であることが示されている^{1,4)}。本剤の臨床治験を開始するにあたり、ヒトにおける体内動態ならびに安全性について健康成人男子志願者を対象に検討した。

本剤の体内動態については、血中には活性代謝物 R-3763のみが検出され、エステルおよび R-1073は確認されなかったことから、R-3763の血中濃度、尿中排泄を測定することにより、次の結論をえた。つまり、食後服用は空腹時服用よりも、AUC, Cmax, および尿中回収率ともに高く、本剤は食事により吸収が増加した。ちなみに、本剤を食後に200mg服用した時の体内動態の特性値は、Cmax: 2.8µg/ml, Tmax: 2.7hr, AUC: 15.2µg·hr/mlで、血中半減期は約2時間、尿中回収率は約45%であった。また、本剤を1日200mg×2回、14日間連続投与した時の初日と最終日の血中濃度推移と体内動態特性値は類似しており、連続投与による蓄積性は認められなかった。ところで、最近本剤を含め新しい経口セフェム系薬剤の開発が進められている。これらの薬剤は、現在臨床に使用されている経口セフェム剤に比べて、主にその抗菌スペクトルに特長を持つことを意図されて開発されているが、大部分の市販薬剤はt_{1/2}が約1時間と短いため、生体内で十分な抗菌力を発揮するには1日数回の反復投与を必要とする欠点をも持ちあわせており、この点を改良することもまた重要である。そこで、本剤の体内動態を、現在開発中の経口用セフェム剤と比較するため、これらの薬剤の体内動態特性

値をまとめて Table 6 に示す。CS-807は、その t_{1/2} が Cefixime より短いものの、同じ Prodrug である T-2588 や Cefuroxime axetil よりも長く、Tmax は Cefixime ほど遅くなく中庸で、しかも Cmax はこれら薬剤の中で一番高く AUC も Cefixime 同様に大きかった。本剤のこのような体内動態の特長と、抗菌活性の特長をも考慮すると、投与回数の減少が十分期待でき、薬物療法上重視されるコンプライアンス問題の解決にもつながりうる。その上、本剤は尿中に活性体として回収される割合も、4 剤中一番高く、その部位で薬効的に高い有効性が期待されるばかりでなく、本剤の経口投与時の吸収も 4 薬剤中で一番高いことを示唆している。

このように、本系薬剤の薬物体内動態を考える場合、消化管での吸収性の良し悪しが重要になるが、CS-807 は空腹時投与よりも食後投与の方が最高血中濃度 (Cmax)、血中濃度曲線下面積 (AUC) とも大きい値を示し、食後に吸収が増加することが明らかになった。この原因については現在、この吸収過程における諸因子の影響の検索を含めて、動物、ヒトを用いて検討中である。

一方、本剤の安全性、耐容性に関しては理学的検査 (血圧、体温、心拍数、心電図) においては、すべてのステップで異常は認められなかった。しかし自・他覚症状は、第 4、5 段階の連続投与試験において軟便傾向 1 名、軟便傾向・腹痛 1 名があったが、いずれも試験中の一過性のものであり投与継続中に症状は消失した。このことと本剤による腸内細菌叢の変化の因果関係の可能性を検討したが否定された。つまり本試験の第 4 段階で腸内細菌叢を精査した結果、全投与期にわたり嫌気性菌の減少がみられ、投与終了後速やかに投与前の状態に回復した 1 例を観察したが、この症例は、連続投与時、投与開始 3 日目に血小板数の一時的な減少が認められた症例でもあった。しかし、この血小板数の減少例は本剤との因果関係は考えられず、むしろ検体の凝固などによる血小板の消費の可能性が推定された。ところが連続投与試験で GOT, GPT の上昇例およびこれら肝機能検査値の異常による途中試験中止例は、本剤投与との関係を否定できない。すなわち第 4 段階で GOT, GPT が投与後 1 週目頃より徐々に上昇し、正常域値を越え、投与終了とともに正常域に回復した症例が 1 例あった。GOT 値が正常域内の変動であっても GPT 値が上昇した症例は他にも認められた。一般的に、臨床において肝毒性を示す薬物は作用機序により 2 つに分けられ、ひとつは、ほとんどすべてのヒトに肝障害を与える固有肝毒性を有する薬物であり、他方は、特別な感受性を有するヒトだけに肝障害を与える薬物 (宿主特異体質性) である。固

有肝毒性をもつ薬物はさらに2つに分けられ、直接すべての肝細胞の要素を無差別に障害するものと、間接的に代謝器官を選択的に障害するものであり、この間接障害型はさらに2つに分けられ、細胞毒性型と胆汁うっ滞型となる。しかしこの両者の混合型のタイプは実際には多く存在すると考えられている。⁷⁾ 今回の試験におけるGOT, GPTなどの上昇がどのタイプに当るものかは今回の試験では判定出来ないが、臨床第1相試験において、健康成人男性を被験者とした連続投与試験では、このようなGOT, GPTの上昇をよく経験するものである。また、第4段階の連続試験で、途中薬剤投与を中止した症例は、投与前より γ -GTPが高値であり、投与を中止してもさらに検査値(γ -GTP, GOT, GPT, LDH, Al-P, LAPなど)が増悪し、正常値に回復するまでに、2ヵ月半とかなり長時間を要したことから、本剤の直接的な作用というよりは、むしろ、本剤により何らかの反応性の変化が生じた可能性が示唆されるものと思われる。

以上の結果、今回実施したCS-807臨床第1相試験の結果をまとめてみると、薬物体内動態の上からは、薬物血中濃度時間曲線は用量相関性があり、空腹時投与よりも食後投与の方がCmax, AUCとも大きく、また尿中回収率も大きくなることが示された。Tmaxはいずれの場合も2.5hr前後、 $t_{1/2}$ は2hr前後であった。

また2週間の連続投与試験において蓄積性は認められなかった。また安全性・耐容性の上では、いわゆる肝機能検査においてわずかの異常が認められたものの、他の検査において特に問題となる異常は認められなかった。しかし、臨床第1相試験が非常に限られた被験者数で、しかも健康人を対象にした安全性の評価であることを考慮すると、この肝機能異常に対し今後臨床試験で十分に留意し、観察する必要があると思われる。いずれにせよ、

今回の臨床第1相試験の結果、CS-807はさらに phase 段階を進め、臨床試験を実施し得ると考えられる。

文 献

- 1) SUGAWARA, S.; M. IWATA, M. TAJIMA, T. MAGARIBUCHI, H. YANAGISAWA, H. NAKAO, J. KUMAZAWA & S. KUWAHARA. CS-807, a New Orally Active Cephalosporin. I. *In vitro* and *in vivo* Antibacterial Activities. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986
- 2) KOMAI, T.; K. FUJIMOTO, M. SEKINE & H. MASUDA. CS-807, a New Orally Active Cephalosporin. II. Absorption Excretion Studies in Experimental Animals. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986
- 3) 関根実, 笹原邦宏, 市川正人: 高速液体クロマトグラフィーによるCS-807の体液内濃度測定法, *Chemotherapy* 36(S-1): 194-199, 1988
- 4) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII. CS-807, 盛岡, 1987
- 5) 荒川創一, 武市佳純, 中筋徹也, 藤井明, 原田益善, 片岡陳正, 守殿貞夫, 石神襄次, 彦坂幸治, 安室朝三, 矢野充範, 三田俊彦, 寺杣一徳: 泌尿器科領域における Cefixime (CFIX) の基礎的および臨床的検討. *Chemotherapy* 33: 704-734, 1985
- 6) 五島瑳智子, 西田実: 化学療法剤の進歩, -セフェム剤-, *日本臨牀*, 44: 818-823, 1986.
- 7) 安原 一, 坂本浩二: 臨床薬理学的に見た薬物肝毒性, *昭医誌*, 39: 1-5, 1979.

PHASE I CLINICAL STUDY OF CS-807, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN

SHINICHI KOBAYASHI, KATSUJI OGUCHI, EIJI UCHIDA, HAJIME YASUHARA, KOJI SAKAMOTO

Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine, Tokyo

MINORU SEKINE, KUNIHIRO SASAHARA

Product development Laboratories, Sankyo Co. Ltd., Tokyo

CS-807, a new cephalosporin for oral administration, is metabolized to an active metabolite(R-3763) by nonspecific esterase in the gut wall.

R-3763 has been shown to have not only potent broad-spectrum antibacterial activity in addition for *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* but also remarkable stability against β -lactamase. The purpose of this study was to determine the safety, tolerance and pharmacokinetic profile of CS-807(R-3763) following single oral administration(50, 100 and 200mg) and a multiple dosing regimen(200mg, b. i. d. for 14 days) in healthy male volunteers. The concentrations of R-3763 in plasma and urine were determined by the HPLC method.

The dose-related plasma concentration-time curves were obtained following a single dose(50, 100 and 200 mg) under postprandial administration rather than under fasting condition and also the increased C_{max} 's, AUC's and cumulative urinary excretion ratio's of R-3763 were observed under postprandial administration. After multiple postprandial administration of CS-807(200mg, b.i.d.) for 14 days, no accumulation of R-3763 in plasma was found.

The pharmacokinetic parameters of R-3763 obtained under postprandial administration of 100mg CS-807 for T_{max} , C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ and cumulative urinary excretion ratio were 2.7hr, 1.7 μ g/ml, 8.7 μ g \cdot hr/ml, 1.8hr and 50.8%, respectively and plasma protein binding was about 30%.

Administration of CS-807 in single or multiple dose regimens had no significant effects on vital signs(blood pressure, heart rate, body temperature) and ECG, and subjective symptoms or clinical laboratory test data in this study. However, some of the hepatic functional laboratory tests(GOT, GPT etc.) showed slight increases after multiple dosing.

The results of the phase I studies of CS-807 show that CS-807 has a relatively long $t_{1/2}$ and good renal excretion and no significant side-effects which would prohibit the continuation of clinical trials.