

CS-807の体内動態に関する研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

新しい経口セフェム剤 CS-807は抗菌活性を有する R-3763のプロドラッグである。今回 CS-807の吸収・排泄に対する食事の影響を、空腹時、軽食後、重食後の3群で比較検討した。6名の健康成人男子志願者に CS-807を200mg (力価) 経口投与し、血中濃度の推移よりみた薬力学的パラメーターではC maxは空腹時2.1 μ g/ml, 軽食後3.0 μ g/ml, 重食後2.7 μ g/mlでT maxはそれぞれ2.7, 2.6, 3.5時間であった。T_{1/2}はそれぞれ, 1.8, 1.8, 1.9時間, AUCは12.5, 16.9, 14.8 μ g \cdot hr/mlであった。尿中排泄は, 12時間までで, それぞれ31.7, 50.2, 42.1%であった。これらの成績より, 本剤の吸収は, 軽食後が最もよく, ついで重食後であった。

CS-807は, 三共株式会社にて開発された新しい経口用エステル型セフェム系抗生剤であり, 内服後腸管より吸収され, 腸管壁の非特異的エステラーゼによって抗菌活性を示すR-3763に速やかに加水分解されるプロドラッグである。構造式はFig. 1に示すごとくであり, CS-807は4位のカルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルを結合したもので, 加水分解により活性型のR-3763となる。R-3763はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し, また各種 β -lactamase に対して安定なため, 従来の経口セフェム剤耐性菌にも, 強い抗菌力を示すといわれている。¹⁾

今回, 健康成人男子志願者を対象として, 本剤の体内動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で, 空腹時, 軽食後, 重食後の3群で吸収, 排泄の比較を行ったので報告する。

I. 方 法

昭和60年10月から昭和60年11月までに, 健康成人男子志願者6名について以下の試験を行った。各志願者の年齢, 身長, 体重は, Table 1に示すごとくであり, 被験者の肝機能, 腎機能は, 投与前の検査でいずれも正常であった。

試験I: 空腹投与時の吸収, 排泄

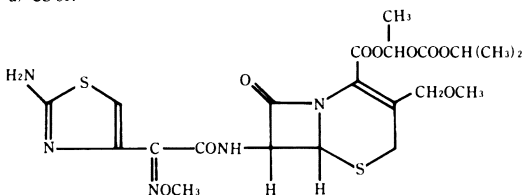
早朝空腹時にCS-807, 200mg (100mg錠を2錠) を約100mlの水にて服用し, 本剤の血中濃度, 尿中排泄をみた。被験者は前夜から10時間以上絶食とし, 服薬後4時間以内は食事, 喫煙は禁止とした。採血時間は, 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間の10点, 採尿時間は0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12時間で行った。

試験II: 軽食後, 重食後の吸収, 排泄

朝食を軽食と重食の2種類とし, 食後30分にCS-807, 200mg (100mg錠2錠) を約100mlの水で服用し, 本剤の血中濃度と尿中排泄をみた。食事内容は軽食は米飯約100gおよび副食, 重食は米飯約300gおよび副食である。副食は生卵1個, のり1袋, 漬物と煮付け少々, 味噌汁1杯であった。総カロリーは軽食で約300kcal, 重食で約500kcalであった。採血時間および採尿時間は, 試験Iと同様に行った。以上, 3群の試験はクロスオー

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3763

a) CS-807



b) R-3763 (Active metabolite of CS-807)

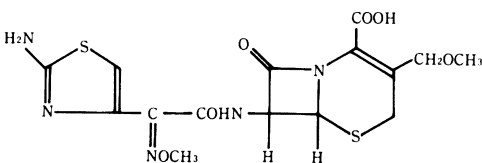


Table 1 Vital statistics of 6 healthy male volunteers

Case	Age (yr)	Height (cm)	Body weight (kg)
A	34	177	78
B	20	167	59
C	23	178	79
D	22	166	58
E	21	163	70
F	23	178	67
Mean ±S.D.	23.5 5.2	171.5 6.9	68.5 9.0

パー法にて実施した。

薬剤濃度測定：R-3763の濃度測定は、検定菌に *Morganella morganii* IFO 3848を用いる薄層平板ディスク法で行った。培地は TSA (BBL) を用いた。なお、標準曲線は、血清は被験者のプール血清で、尿は 1/15Mリン酸塩緩衝液 (pH7.0) で作製し、尿検体はこの緩衝液で10倍以上に希釈して測定した。

薬動学的解析：各試験において測定した血中 R-3763の濃度は吸収に遅れがあるとした one-compartment open model により薬動学的パラメーターを算出した。

臨床生化学的検査：本剤投与前と、12時間後の血液

で GOT, GPT, AI-P, LDH, γ -GTP, BUN, Cr などの検査を行った。

II. 結 果

試験 I：空腹時 CS-807, 200mg 投与時の R-3763の血中濃度を Table 2 および Fig. 2 に示した。本剤のピーク値は 3 時間にあり平均 2.27 μ g/ml であった。薬動学的パラメーターは Table 3 に示すように、C max 2.1 μ g/ml, T max 2.66 時間, T 1/2 1.8 時間, AUC 12.48 μ g \cdot hr/ml であった。尿中濃度は、Table 4 に示した如く、0~2 時間 55.9 μ g/ml, 2~4 時間 109.9 μ g/ml, 4~6 時間 147.5 μ g/ml, 6~8 時間 93.2 μ g/ml, 8~10 時間 35.5 μ g/ml, 10~12 時間 12.8 μ g/ml で 4~6 時間が最高であった。12 時間までの尿中排泄率は、22.9~42.4% で平均 31.7% であった。

試験 II：軽食後および重食後の CS-807, 200mg 投与による R-3763の血中濃度を Table 5, 6 に、血中濃度の推移を Fig. 3, 4 に示した。平均血中濃度をみると、軽食後では、3 時間が 3.13 μ g/ml で最高であったが、重食後では吸収の速さにかなり差があり、4 時間で 2.2 μ g/ml であった。薬動学的パラメーターは Table 3 に示すように軽食後の平均では C max 3.0 μ g/ml, T max 2.6 時間, T 1/2 1.8 時間, AUC 16.87 μ g \cdot hr/ml であった。重食後ではそれぞれ 2.7 μ g/ml, 3.5 時間, 1.9 時間, 14.84 μ g \cdot hr/ml であった。尿中排泄については、Table 7, 8 に示した如くで、軽食後の尿中濃度は、0~2 時間 195.8 μ g/ml, 2~4 時間 317.5 μ g/ml,

Table 2 Serum levels of R-3763 by bioassay after oral dose of CS-807 (equimolar to 200 mg of R-3763) to 6 healthy male volunteers in fasting state

Case	Serum levels (μ g/ml)									
	0	1/2	1	1½	2	3	4	6	8	12 (hr)
A	—	0.5	1.4	2.0	2.4	2.3	1.9	1.0	0.43	0.08
B	—	0.5	1.4	1.6	2.1	1.9	1.6	1.3	0.44	0.13
C	—	0.07	0.7	0.9	1.5	2.4	2.0	1.6	0.66	0.20
D	—	0.22	1.0	1.2	1.5	2.2	1.7	1.2	0.42	0.13
E	—	0.09	1.1	2.2	2.9	2.7	2.5	1.5	0.7	0.16
F	—	0.35	0.8	1.9	2.1	2.1	1.8	0.7	0.44	0.2
Mean ±S.D.	—	0.29 0.19	1.07 0.29	1.63 0.50	2.08 0.54	2.27 0.27	1.92 0.31	1.22 0.33	0.52 0.13	0.15 0.05

Table 3 Pharmacokinetics parameters of CS-807

Case	Ka	Kel	Tlag	Vd/f	Cmax	Tmax	T1/2	[AUC] ₀₋₈ ^h	[AUC] ₀₋₂₄ ^h	
	(hr ⁻¹)	(hr ⁻¹)	(hr)	(l)	(μg/ml)	(hr)	(hr)	(μg·hr/ml)	(μg·hr/ml)	
Fasting state	A	0.543	0.477	0.36	33.4	2.4	2.3	1.5	12.35	12.52
	B	0.571	0.359	0.28	45.4	2.0	2.5	1.9	11.81	12.17
	C	0.399	0.333	0.57	63.2	1.3	3.3	2.1	12.94	13.54
	D	0.470	0.409	0.56	41.5	1.9	2.8	1.7	11.01	11.33
	E	0.753	0.361	0.70	34.6	2.9	2.6	1.9	15.74	16.18
	F	0.585	0.444	0.45	40.3	2.1	2.4	1.6	11.02	11.47
	Mean ±S.D.	0.554 0.120	0.397 0.056	0.49 0.15	43.1 10.8	2.1 0.5	2.7 0.37	1.8 0.2	12.48 1.77	12.87 1.81
After light meal	A	0.544	0.361	0.00	30.1	3.0	2.2	1.9	16.68	17.12
	B	0.564	0.398	0.32	26.3	3.3	2.4	1.7	18.65	19.05
	C	0.466	0.413	0.50	25.4	3.1	2.8	1.7	17.72	18.20
	D	0.514	0.457	0.43	23.8	3.3	2.5	1.5	17.85	18.16
	E	0.499	0.417	0.44	23.9	3.4	2.6	1.7	19.42	19.90
	F	0.482	0.305	0.40	54.6	1.7	3.0	2.3	10.90	11.33
	Mean ±S.D.	0.512 0.036	0.392 0.052	0.35 0.18	30.7 12.0	3.0 0.6	2.6 0.27	1.8 0.3	16.87 3.07	17.29 3.07
After heavy meal	A	0.587	0.386	2.55	35.0	2.6	4.6	1.8	14.06	15.02
	B	0.779	0.274	0.34	38.1	3.0	2.4	2.5	17.83	18.60
	C	0.508	0.450	0.51	23.0	3.4	2.6	1.5	18.38	18.74
	D	0.810	0.292	3.74	44.6	2.5	5.7	2.4	13.39	15.51
	E	0.447	0.380	0.33	33.5	2.4	2.8	1.8	14.85	15.22
	F	0.523	0.445	1.00	38.1	2.1	3.1	1.6	10.52	10.52
	Mean ±S.D.	0.609 0.151	0.371 0.074	1.41 1.42	35.4 7.2	2.7 0.5	3.5 1.34	1.9 0.4	14.84 2.93	15.60 3.01

Fig. 2 Serum levels of R-3763 by bioassay after oral dose of CS-807 (equimolar to 200mg of R-3763) to 6 healthy male volunteers in fasting state

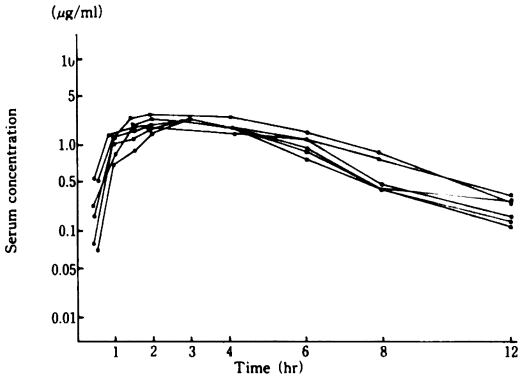


Fig. 3 Serum levels of R-3763 by bioassay after oral dose of CS-807 (equimolar to 200mg of R-3763) to 6 healthy male volunteers after light meal

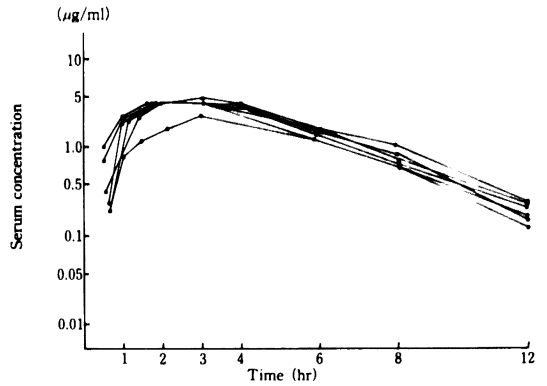


Fig. 4 Serum levels of R-3763 by bioassay after oral dose of CS-807 (equimolar to 200mg of R-3763) to 6 healthy male volunteers after heavy meal

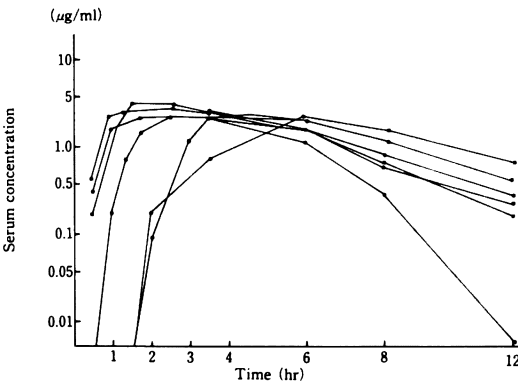


Fig. 5 Mean serum levels of R-3763 after oral dose of CS-807 (equimolar to 200mg of R-3763)

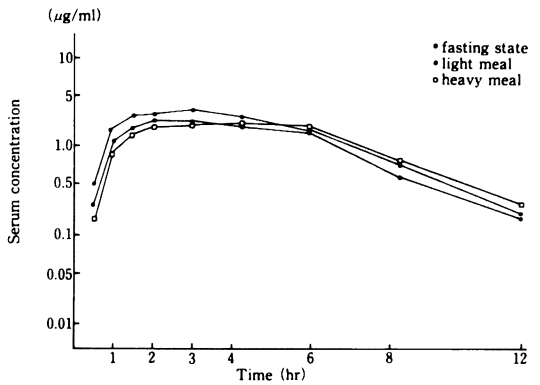
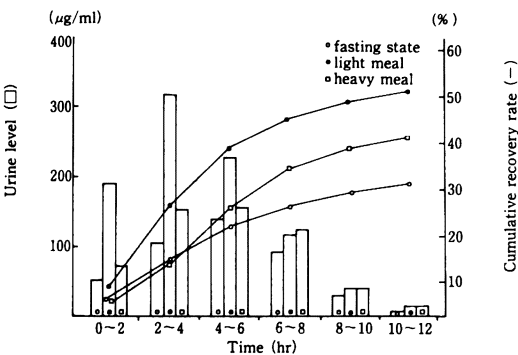


Fig. 6 Mean urinary excretion of R-3763 after oral dose of CS-807 (equimolar to 200mg of R-3763)



4~6時間242.1 μ g/ml, 6~8時間123.3 μ g/ml, 8~10時間47.4 μ g/ml, 10~12時間17.0 μ g/mlで12時間までの排泄率は43.3%~54.1%, 平均50.2%であった。重食後の尿中濃度は0~2時間79.5 μ g/ml, 2~4時間159.5 μ g/ml, 4~6時間169.2 μ g/ml, 6~8時間132.2 μ g/ml, 8~10時間47.5 μ g/ml, 10~12時間17.5 μ g/mlで, 12時間までの排泄率は22.3~52.5%, 平均42.1%であった。

以上3種類の投与方法による血中濃度および尿中排泄の各平均値を比較したものを Fig. 5, 6 に示した。

CS-807投与前後における臨床生化学的検査値を Fig. 7 に示した。特に異常な動きを示したものはなかった。

Table 4 Urinary excretion of R-3763 by bioassay after oral dose of CS-807 (equimolar to 200 mg of R-3763) to 6 healthy male volunteers in fasting state

Case	Collection time (hr)							Total recovery rate (%)	
	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~12		
A	Urine volume (ml)	215	260	140	60	95	170	62.78	31.4
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	60.0	95.0	100.0	82.0	46.0	11.0		
	Recovery (mg)	12.9	24.7	14.0	4.92	4.39	1.87		
B	Urine volume (ml)	230	165	90	105	140	380	57.39	28.7
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	36.0	112.5	155.0	93.0	36.0	4.7		
	Recovery (mg)	8.28	18.56	13.95	9.77	5.04	1.79		
C	Urine volume (ml)	142	215	140	114	440	290	71.36	35.7
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	45.0	105	120	115	21	11		
	Recovery (mg)	6.39	22.58	16.8	13.11	9.29	3.19		
D	Urine volume (ml)	90	122	64	94	114	150	57.92	29.0
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	102.5	175	180	96	32	21		
	Recovery (mg)	9.23	21.35	11.52	9.02	3.65	3.15		
E	Urine volume (ml)	164	225	85	178	140	308	84.82	42.4
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	67.5	122.5	240.0	79.0	49.0	16.0		
	Recovery (mg)	11.07	27.56	20.4	14.06	6.86	4.93		
F	Urine volume (ml)	448	200	117	100	115	144	45.84	22.9
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	24.1	49.5	90.0	94.0	29.0	13.0		
	Recovery (mg)	10.8	9.9	10.53	9.4	3.34	1.87		
Mean concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	55.9	109.9	147.5	93.2	35.5	12.8	63.35	31.7	
\pm S.D.	27.7	40.7	56.6	12.7	10.6	5.5			
Mean recovery (mg)	9.78	20.78	14.53	10.05	5.43	2.80	13.40	31.68	
\pm S.D.	2.30	6.14	3.61	3.26	2.27	1.23			
Recovery rate (%)	4.89	10.39	7.27	5.03	2.72	1.40	6.70	31.68	
\pm S.D.	1.50	3.07	1.81	1.63	1.14	0.62			
Cumulative recovery rate (%)	4.89	15.28	22.54	27.58	30.28	31.68	31.68	6.70	
\pm S.D.	1.50	1.54	4.78	5.43	6.20	6.70			

Table 5 Serum levels of R-3763 by bioassay after oral dose of CS-807 (equimolar to 200 mg of R-3763) to 6 healthy male volunteers after light meal

Case	Serum levels ($\mu\text{g}/\text{ml}$)									
	0	1/2	1	1½	2	3	4	6	8	12(hr)
A	—	1.0	2.0	2.9	3.1	3.2	2.5	1.2	0.58	0.16
B	—	0.78	2.0	2.9	3.2	3.3	2.7	1.7	0.78	0.16
C	—	0.42	0.9	2.1	3.0	3.5	3.0	1.6	0.72	0.2
D	—	0.3	1.9	2.7	3.0	3.3	2.9	1.5	0.74	0.14
E	—	0.29	1.8	2.7	3.0	3.6	2.9	1.8	0.94	0.2
F	—	0.24	0.9	1.1	1.3	1.9	1.7	1.1	0.63	0.13
Mean	—	0.51	1.58	2.40	2.77	3.13	2.62	1.48	0.73	0.17
\pm S.D.	—	0.31	0.53	0.70	0.72	0.62	0.48	0.28	0.13	0.03

Table 6 Serum levels of R-3763 by bioassay after oral dose of CS-807 (equimolar to 200 mg of R-3763) to 6 healthy male volunteers after heavy meal

Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)									
	0	1/2	1	1½	2	3	4	6	8	12(hr)
A	—	—	—	—	0.09	1.2	2.4	2.2	1.35	0.37
B	—	0.53	2.0	2.6	2.7	3.0	2.6	1.7	0.84	0.21
C	—	0.2	1.4	2.4	3.5	3.7	2.9	1.7	0.66	0.16
D	—	—	—	—	0.2	0.4	0.8	2.5	1.8	0.62
E	—	0.42	1.5	1.8	2.1	2.5	2.2	1.6	0.71	0.14
F	—	—	0.24	0.8	1.5	2.2	2.3	1.1	0.34	—
Mean ±S.D.	—	0.19 0.24	0.86 0.88	1.27 1.16	1.68 1.36	2.17 1.20	2.20 0.73	1.80 0.50	0.95 0.53	0.25 0.22

Table 7 Urinary excretion of R-3763 by bioassay after oral dose of CS-807 (equimolar to 200 mg of R-3763) to 6 healthy male volunteers after light meal

Case	Collection time (hr)							Total recovery rate (%)	
	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~12		
A	Urine volume (ml)	72	82	72	54	100	128	105.61	52.8
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	285	600	262	105	65	38		
	Recovery (mg)	20.52	49.2	18.86	5.67	6.5	4.86		
B	Urine volume (ml)	49	104	94	96	110	172	108.13	54.1
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	375	380	240	155	85	20		
	Recovery (mg)	18.38	39.52	22.56	14.88	9.35	3.44		
C	Urine volume (ml)	310	415	205	140	200	440	102.49	51.3
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	39.5	95	137.5	85	36	8.0		
	Recovery (mg)	12.25	39.43	28.19	11.9	7.2	3.52		
D	Urine volume (ml)	65	70	70	105	320	435	98.69	49.4
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	190	480	430	135	18	6.2		
	Recovery (mg)	12.35	33.6	30.1	14.18	5.76	2.7		
E	Urine volume (ml)	110	112	100	134	350	385	100.57	50.3
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	195	290	230	110	15.5	9.0		
	Recovery (mg)	21.45	32.48	23.0	14.74	5.43	3.47		
F	Urine volume (ml)	140	400	130	90	176	245	86.58	43.3
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	90	60	153	150	65	21		
	Recovery (mg)	12.6	24.0	19.89	13.5	11.44	5.15		
Mean concentration ($\mu\text{g/ml}$) ±S.D.	195.8 123.1	317.5 212.9	242.1 104.6	123.3 27.7	47.4 28.4	17.0 12.1			
Mean recovery (mg) ±S.D.	16.26 4.34	36.37 8.48	23.77 4.49	12.48 3.51	7.61 2.34	3.86 0.94	100.35 7.55		
Recovery rate (%) ±S.D.	8.13 2.17	18.19 4.24	11.89 2.25	6.24 1.76	3.81 1.17	1.93 0.47	50.18 3.78		
Cumulative recovery rate (%) ±S.D.	8.13 2.17	26.32 5.59	38.20 5.36	44.44 4.72	48.25 4.00	50.18 3.78	50.18 3.78	50.2 3.78	

Table 8 Urinary excretion of R-3763 by bioassay after oral dose of CS-807 (equimolar to 200 mg of R-3763) to 6 healthy male volunteers after heavy meal

Case	Collection time (hr)							Total recovery rate (%)	
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	0-12		
A	Urine volume (ml)	142	375	255	84	245	450	82.93	41.47
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2.9	32	120	270	52	10		
	Recovery (mg)	0.41	12.0	30.6	22.68	12.74	4.5		
B	Urine volume (ml)	168	130	94	148	188	214	91.67	45.84
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	120	245	225	76	32	5.8		
	Recovery (mg)	20.16	31.85	21.15	11.25	6.02	1.24		
C	Urine volume (ml)	127	115	126	168	275	435	104.98	52.49
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	95	260	195	145	36	9.6		
	Recovery (mg)	12.07	29.9	24.57	24.36	9.9	4.18		
D	Urine volume (ml)	113	149	109	194	240	230	89.12	44.56
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	5.0	33	215	165	76	43.2		
	Recovery (mg)	0.57	4.92	23.44	32.01	18.24	9.94		
E	Urine volume (ml)	100	145	210	280	260	410	92.08	46.04
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	209	177	105	39	27	13.5		
	Recovery (mg)	20.9	25.65	22.05	10.92	7.02	5.54		
F	Urine volume (ml)	70	80	65	85	72	130	44.61	22.31
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	45	210	155	98	62	13.8		
	Recovery (mg)	3.15	16.8	10.18	8.33	4.46	1.79		
Mean concentration ($\mu\text{g/ml}$)	79.5	159.5	169.2	132.2	47.5	17.5	84.23	42.12	
\pm S.D.	79.1	102.5	50.2	81.5	19.2	13.4			
Mean recovery (mg)	9.54	20.19	22.00	18.26	9.73	4.53			20.70
\pm S.D.	9.52	10.69	6.68	9.46	5.11	3.12	42.12	10.35	
Recovery rate (%)	4.77	10.10	11.00	9.13	4.87	2.27	42.12	10.35	42.12
\pm S.D.	4.76	5.35	3.34	4.73	2.56	1.56	42.12	10.35	42.12
Cumulative recovery rate (%)	4.77	14.87	25.86	34.99	39.85	42.12	42.12	42.12	42.12
\pm S.D.	4.76	9.78	10.08	9.59	9.93	10.35	10.35	10.35	10.35

III. 考 察

CS-807は、抗菌活性を有するが経口吸収されないR-3763の4位カルボン酸をエステル化させることにより、吸収性を高めたプロドラッグである。今回CS-807の体内動態の食事による影響を詳細に検討する目的で、6名の健康成人男子志願者にて試験を行った。空腹時、軽食後、重食後の3種類の各投与方法別の薬動学的パラメーターと推計学的検討結果をTable 9に示した。軽食後、重食後で比較した場合、いずれのパラメーターにおいても有意差は認められず、食事の量によるパラメーターへの影響はほとんどないものと考えられた。

次に空腹時と食後投与について比較してみると軽食後では、C max, AUC, 重食後ではAUCに有意差が認められた。同系統のセフェム剤で、食後の吸収がよい

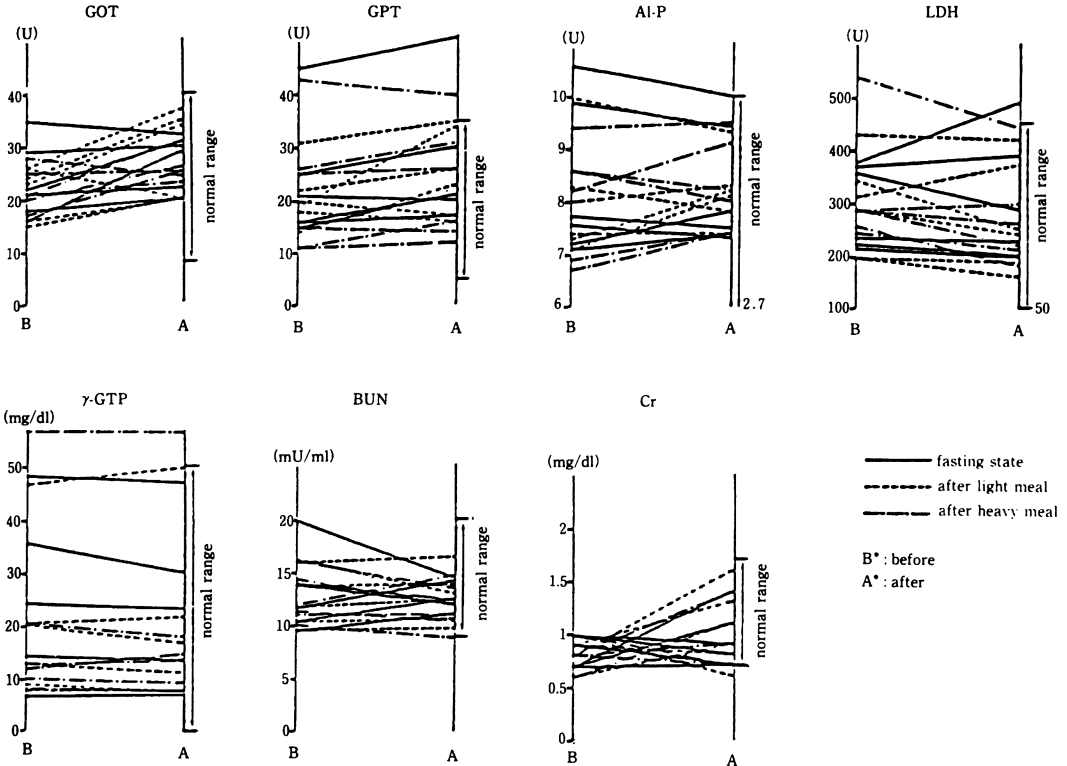
とされるものとしてすでにT-2588²⁾, CXM-AX³⁾などが報告されているが、いずれも4位カルボン酸がエステル化された薬剤であり、エステル化した場合、吸収効率が高まる特性があると推測される。食後投与した場合、吸収が高まる理由としてこれまで1) 胃の酸度、2) 胃腸管運動の亢進、3) 胃粘膜血流量の増加等が推察されているが、CS-807のケースについては、今後の検討課題と思われる。いずれにせよ薬動学的パラメーターでみた場合、軽食後投与時のC max, AUCは空腹時の値と比較してそれぞれ1.4倍、1.5倍となることからCS-807の投与は食後の方が臨床的に有益であると考えられた。また食事摂取量によるCS-807の体内動態への影響は小さく、食事の内容をそれ程考慮する必要はないと考えられ、本剤の臨床使用時は食後投与が推奨される。

Table 9 Effect of food on pharmacokinetic parameters of CS-807

Pharmacokinetic parameters	Mean			Result of ANOVA				Multiple range test by L.S.D		
	Fasting	Light meal	Heavy meal	G/seq ^{a)}	Subject	Period	Treatment	Fasting vs. Light meal	Fasting vs. Heavy meal	Light meal vs. Heavy meal
Ka (hr ⁻¹)	0.554	0.512	0.609	N.S. ^{b)}	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Kel (hr ⁻¹)	0.397	0.392	0.371	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Tlag (hr)	0.49	0.35	1.41	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Vd/f (l)	43.1	30.7	35.4	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
T _{1/2} (hr)	1.8	1.8	1.9	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
C _{max} (μg/ml)	2.1	3.0	2.7	N.S.	N.S.	N.S.	p<0.05	p<0.05	N.S.	N.S.
T _{max} (hr)	2.7	2.6	3.5	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
AUC ₀₋₈ ² (μg·h/ml)	12.48	16.87	14.84	N.S.	p<0.05	N.S.	p<0.01	p<0.05	N.S.	N.S.
AUC _{0-∞} ² (μg·h/ml)	12.87	17.29	15.60	N.S.	p<0.05	N.S.	p<0.01	p<0.05	p<0.05	N.S.

a) group of sequence b) not significant at p=0.05

Fig. 7 Laboratory findings in 6 healthy volunteers



文 献

- 1) 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.
- 2) 斎藤玲: T-2588の体内動態に関する研究。Chemotherapy 34 (S-2): 134~143, 1986.
- 3) 斎藤玲, 加藤康道, 矢嶋最, 石川清文, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 福原育夫, 富澤磨須美, 中山一朗, 佐藤清: cefuroxime axetil (CMX-AX) に関する研究。Chemotherapy 34 (S-5): 404~417, 1986.

PHARMACOKINETIC STUDY ON CS-807

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University, Sapporo

CS-807, a new oral cephem antibiotic, is a pro-drug of R-3763 which has antimicrobial activity. The effect of food on absorption and excretion of CH-807 was studied under three conditions, that is, fasting, after a light meal and after a heavy meal. CS-807 was administered orally to six healthy male volunteers at a dose of 200mg (equimolar to R-3763). The pharmacokinetic parameters of CS-807 were: C_{max} values during fasting, after a light meal and after a heavy meal, were $2.1\mu\text{g/ml}$, $3.0\mu\text{g/ml}$ and $2.7\mu\text{g/ml}$. T_{max} values were 2.7h, 2.6h and 3.5h. $T_{1/2}$ was almost the same in all three conditions: 1.8h, 1.8h, and 1.9h. $(AUC)^{12}$ values were $12.5\mu\text{g h/ml}$, $16.9\mu\text{g h/ml}$ and $14.8\mu\text{g h/ml}$.

Urinary recovery rates within 12h after administration were 31.7%, 50.2% and 42.1%.

These results indicate that absorption of CS-807 is affected by food intake, namely, the absorption rate after a light meal is higher than during fasting, and almost the same as after a heavy meal.