

Cefotiam hexetil の臨床第 I 相試験

立野政雄

青葉会一橋病院*

杉山一郎・衣非 脩

武田薬品工業株式会社 企画開発本部

健康成人男子志願者 144 名を対象に cefotiam (CTM) の prodrug である cefotiam hexetil (CTM-HE) 錠の経口投与による安全性および薬物動態の検討を行った。

1. CTM-HE は消化管からの吸収がすみやかで血漿中には主として CTM として存在した。CTM-HE は検出されず、エステル側鎖部分は主に cyclohexanediol として検出された。
2. CTM-HE 錠に溶解補助剤として α -cyclodextrin を添加することにより最高血中濃度が有意に上昇した。
3. CTM-HE の bioavailability は CTM の静脈内投与に対して 68.8%、筋肉内投与に対して 63.2%であった。
4. CTM-HE 50 mg (力価) 錠 2 錠と 100 mg (力価) 錠 1 錠および 100 mg (力価) 錠 2 錠と 200 mg (力価) 錠 1 錠による生物学的同等性検討の結果、3 製剤は同等であった。
5. 血漿中のセファロsporin 骨格を有する代謝物はすみやかに消失した。エステル側鎖部分の主代謝物である 1,2-cyclohexanediol の消失半減期は比較的長かったが反復投与しても蓄積性はないものと考えられた。
6. 腸内細菌叢に対しては反復投与時嫌気性菌および一部の好気性菌が減少したが、投与終了 1 週間後には投与前の菌数に回復した。なお *Clostridium difficile* は検出されなかった。
7. 反復投与試験において軽度の腹痛と軟便を認めた例があったが、いずれも投与継続中に回復した。また軽度の GPT の上昇が認められた例があったが、投与終了 1 週間後には正常値に回復した。それ以外はいずれの試験においても異常所見は認められず本剤の忍容性は良好であった。

Key words : Cefotiam hexetil, 臨床第 1 相試験, 体内動態, 経口セファロsporin

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174, Fig. 1) は武田薬品工業 (株) 中央研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生物質で、既に注射用セフェム剤として

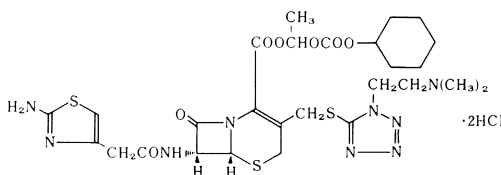


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

市販されている cefotiam (CTM) の 4 位カルボキシル基をエステル化し消化管からの吸収性を高めたものである。本剤はそれ自体では抗菌力を示さないが、経口投与された CTM-HE は小腸粘膜組織のエステラーゼにより加水分解を受け、活性体である CTM として吸収され抗菌力を発揮する¹⁾。Enterococcus 属を除くグラム陽性菌、Pseudomonas 属および Serratia 属を除くグラム陰性菌に対する CTM の抗菌力は、現在経口用セフェム系抗生物質の中で最も汎用されている cefaclor (CCL) にくらべて *in vitro* で 2~8 倍優れており、また cephalo-

xin (CEX) 耐性 *Escherichia coli* に対しても CCL より優れていた²⁾。さらに CTM-HE は実験動物における各種感染防御実験および治療実験においても経口投与により強い効果を示した²⁾。

一方、毒性試験^{3,4)}、一般薬理試験⁵⁾においてとくに懸念すべき所見は認められておらず、マウスにおける消化管からの吸収も良好であった⁶⁾。

以上のごとき前臨床試験成績から、本剤は経口用セフェム系抗生物質としての有用性が期待されるので、健康成人男子を対象に安全性および薬物動態の検討を目的とした臨床第 I 相試験を実施した。なお本試験は青葉会一橋病院において昭和 60 年 8 月から昭和 62 年 3 月にわたり実施された。

Table 1 Phase I clinical trial on cefotiam hexetil

Step	Test and administration	No. of subject	Age (year) mean \pm SD	Weight (kg) mean \pm SD
1	Effect of α -CD ¹⁾ with α -CD $\xrightarrow[n_2]{n_1}$ without α -CD (100 mg ²⁾ Tab \times 2 (100 mg Tab \times 2)	14 ($n_1 = n_2 = 7$)	21.4 \pm 1.3	63.6 \pm 7.9
2	Effect of food fasting $\xrightarrow[n_2]{n_1}$ non-fasting (200 mg Tab \times 1) (200 mg Tab \times 1)	10 ($n_1 = n_2 = 5$)	21.7 \pm 1.3	59.7 \pm 5.1
3	Bioequivalency 50 mg Tab \times 2 $\xrightarrow[n_2]{n_1}$ 100 mg Tab \times 1	20 ($n_1 = n_2 = 10$)	21.4 \pm 0.8	62.2 \pm 6.0
	Bioequivalency 100 mg Tab \times 2 $\xrightarrow[n_2]{n_1}$ 200 mg Tab \times 1			
4	Single administration 200 mg Tab \times 1 $\xrightarrow[n_2]{n_1}$ 200 mg Tab \times 2	20 ($n_1 = n_2 = 10$)	21.8 \pm 1.3	64.3 \pm 7.5
5	A Multiple administration 100 mg Tab \times 2 t. i. d. 8 days (22 times)	20	21.4 \pm 1.2	62.1 \pm 9.2
	B Multiple administration 200 mg Tab \times 2 t. i. d. 8 days (22 times)			
6	A Bioavailability 200 mg Tab \times 1 $\xrightarrow[n_2]{n_1}$ CTM ³⁾ 200 mg iv.	10 ($n_1 = n_2 = 5$)	21.6 \pm 1.1	65.7 \pm 6.6
	B Bioavailability 200 mg Tab \times 1 $\xrightarrow[n_2]{n_1}$ CTM 200 mg im.			
7	Comparison with CCL CCL ⁴⁾ 250 mg \times 1 $\left. \begin{array}{l} n_1 \\ \parallel \\ n_2 \end{array} \right\} \xrightarrow[n_2]{n_1} 200 \text{ mg Tab} \times 1$ CCL 250 mg \times 2	10 ($n_1 = n_2 = 5$)	22.2 \pm 0.8	61.7 \pm 7.7

¹⁾ α -CD: α -cyclodextrin, ²⁾ All doses are expressed in terms of potency as cefotiam or cefaclor

³⁾ CTM: cefotiam, ⁴⁾ CCL: cefaclor

I. 試験方法

1. 対象

被験者は事前検診により適格と判断された健康成人男子志願者 144 名で、年齢・体重は Table 1 に示すごとくそれぞれ 21.6 ± 1.1 歳 (平均 \pm SD), 62.4 ± 7.0 kg であった。これらの被験者は試験に先立ち、前臨床試験成績および臨床第 1 相試験の目的・内容、試験薬剤などについて詳細な説明を受けた後、書面により本試験への参加に対して同意をした者である。

2. 使用製剤

使用製剤は 1 錠中に CTM-HE 50 mg (力価), 100 mg (力価) および 200 mg (力価) を含有するフィルム錠を用いた。消化管吸収に及ぼす α -cyclodextrin (α -CD) の影響を検討する試験の対照群においては α -CD を含有しない製剤を用いたが、その他の試験においてはすべて α -CD を含有する製剤を用いた。

なお、bioavailability に関する試験においてはパンスポリン® 静注用 0.25 g および筋注用 0.25 g を用い、CCL との比較試験においてはケフラル® カプセル 250 mg を用いた。

3. 投与方法・投与量

単回投与試験における投与量は主として 200 mg (力価) で検討し、一部 100 mg (力価) および 400 mg (力価) においても検討した (Table 1)。

反復投与試験では 1 回 200 mg (力価) および 400 mg (力価) を 1 日 3 回 8 日間計 22 回投与 (8 回目は朝 1 回のみ投与) した。なお投与方法は、食事の影響の検討における空腹時投与を除き、単回投与、反復投与のいずれにおいても食後に水 100 ml とともに内服させその後 5 時間は食事をとらせなかった。

(1) 製剤検討に関する試験

前臨床試験成績により α -CD が CTM の吸収を促進することが認められているので⁷⁾、ヒトにおける消化管吸収に及ぼす α -CD の影響を検討する目的で 14 例を対象に α -CD を含有する CTM-HE 100 mg (力価) 錠 2 錠と α -CD を含有しない CTM-HE 100 mg (力価) 錠 2 錠を 1 週間隔の交叉法により投与した。

(2) 薬物動態に及ぼす食事の影響に関する試験

10 例を対象に 200 mg (力価) 錠 1 錠を 1 週間隔の交叉法により空腹時または食後投与した。

(3) 生物学的同等性に関する試験

(i) 1 回用量 100 mg (力価) の同等性試験においては 20 例を対象に 50 mg (力価) 錠 2 錠と 100

Table 2 Examination items

1. Subjective symptoms and objective signs	
2. Vital signs and ECG	Body temperature, Respiratory rate, Blood pressure, Pulse rate, ECG
3. Laboratory tests	
1) Hematology	WBC with differential, RBC, Hb, Ht, Platelet, Reticulocyte
2) Blood chemistry	Glucose, T. cholesterol, Triglycerides, T. protein, Albumin, A/G ratio, T. bilirubin, GOT, GPT, γ -GTP, LAP, ALP, LDH, CPK, BUN, Creatinine, Uric acid, Na, K, Cl, P, Ca
3) Blood coagulation	Prothrombin time, Activated partial thromboplastin time
4) Immune serologic test	Direct and indirect Coombs' test
5) Urinalysis	Volume, Appearance, Specific gravity, Sediments, Qualitative (pH, protein, glucose, ketones, occult blood, urobilinogen), Quantitative (Na, K, Cl, P, Ca, creatinine),
4. Creatinine clearance	Endogenous creatinine clearance
5. Intestinal bacterial flora ¹⁾	Aerobes and anaerobes
6. Stool examination ¹⁾	Occult blood
7. Plasma concentration and urinary excretion rate of cefotiam and other metabolites	

¹⁾ examined in multiple administration

Day	-1	1		2					
Time	17:00	9:30	10:30	11:30	12:30	14:30	19:30	9:30	
Time after administration(h)		0	0.5	1	2	3	5	10	24
Meal	△	△					△	△	△
Drug administration		↑							
Clinical signs & symptoms	□						□		□
Hematology & blood chemistry	○						○		○
Plasma concentration	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Urine sampling		0-2 h					2-5 h		10-24h

Fig. 2 Examination schedule for single administration of cefotiam hexetil

mg (力価) 錠 1 錠を 1 週間隔の交叉法により投与した (試験 A)。

(ii) 1 回用量 200 mg (力価) の同等性試験においては 20 例を対象に 100 mg (力価) 錠 2 錠と 200 mg (力価) 錠 1 錠を 1 週間隔の交叉法により投与した (試験 B)。

(4) 1 回 200 mg (力価) および 400 mg (力価) 単回投与試験

20 例を対象に 200 mg (力価) 錠 1 錠と 2 錠を 1 週間隔の交叉法により投与した。

(5) 反復投与試験

(i) 20 例を対象に 1 回 100 mg (力価) 錠 2 錠を 5 時間間隔で 1 日 3 回 8 日間計 22 回投与した。

(ii) 10 例を対象に 1 回 200 mg (力価) 錠 2 錠を 5 時間間隔で 1 日 3 回 8 日間計 22 回投与した。

(6) Bioavailability に関する試験

(i) Absolute bioavailability

10 例を対象に 1 回 200 mg (力価) 錠 1 錠経口投与と CTM 200 mg (力価) 静脈内投与を 1 週間隔の交叉法により検討した。なお CTM 200 mg (力価) の静脈内投与はパンスポリン® 静注用 0.25 g を 2.5 ml の生理食塩液で溶解し、その 2.0 ml を採取してさらに 20 ml の生理食塩液で希釈して 2 分間にわたり静脈内投与した。

(ii) Relative bioavailability

10 例を対象に 1 回 200 mg (力価) 錠 1 錠経口投与と CTM 200 mg (力価) 筋肉内投与を 1 週間隔の交叉法により検討した。なお、CTM 200 mg (力価) の筋肉内投与はパンスポリン® 筋注用 0.25 g を添付の筋注用溶解液 2.5 ml で溶解し、その 2.0 ml を採取し筋肉内投与した。

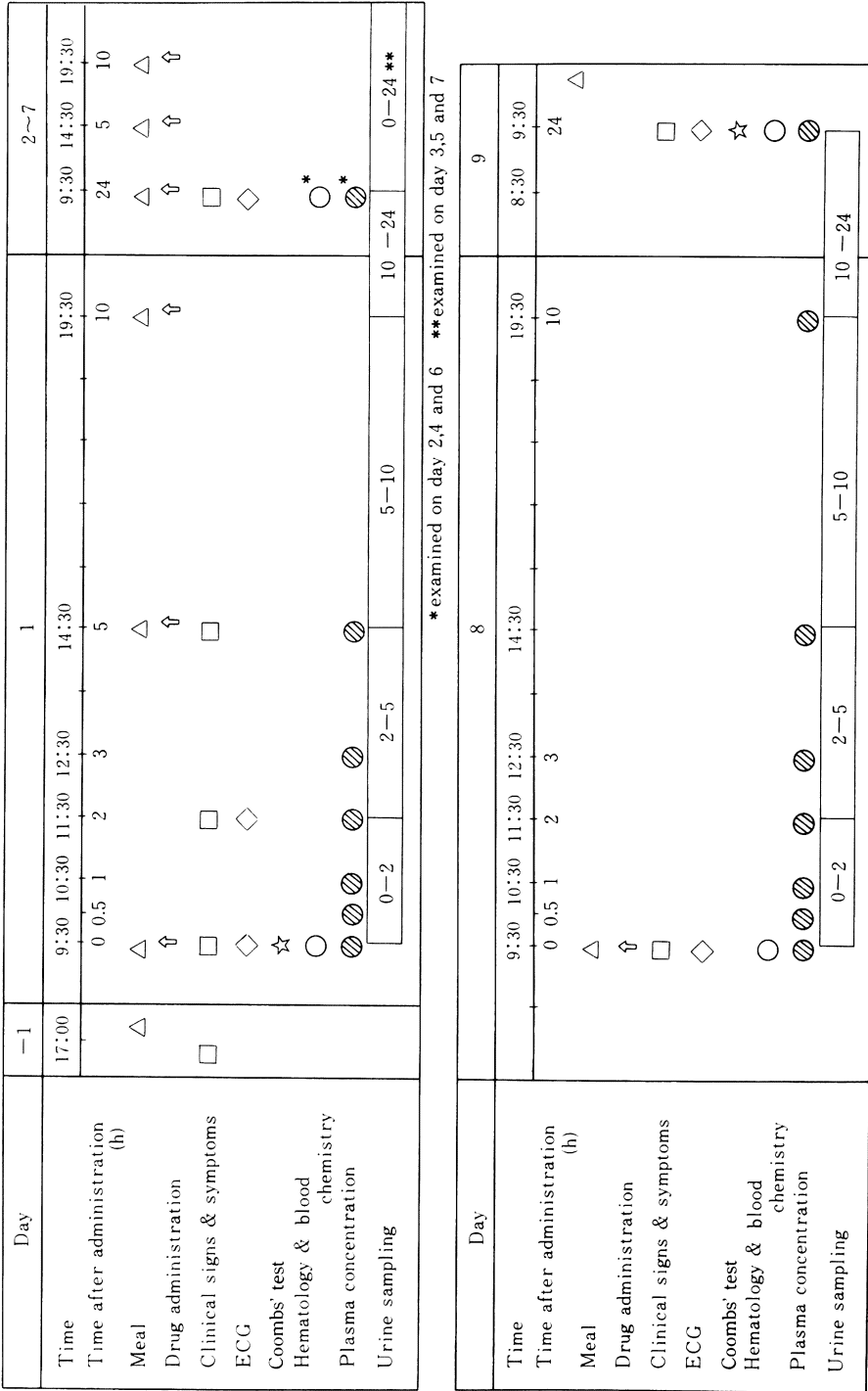
(7) CTM-HE と CCL の比較試験

10 例を対象に 1 週間隔で CCL 250 mg (力価) カプセル 1 カプセル、および 2 カプセル、CTM-HE 200 mg (力価) 錠 1 錠を交互に投与した。

4. 検査項目および検査スケジュール

被験者は薬剤投与の前日に青葉会一橋病院に入院し、最終投与の 24 時間後の安全性が確認されたのち退院した。入院期間中は、アルコール飲料およびカフェイン含有飲料の摂取を禁止し、心電図および血圧測定の前より終了まで禁煙にした。

単回投与試験の検査項目は Table 2 に示したごとく自覚症状・他覚所見、理学的検査、一般血液検査、血液化学検査、血液凝固系検査、クームス試験、尿



Occult blood in the feces was examined before and on the last day of administration. Intestinal bacterial flora was examined on the 1st and 8th day, and on the 7th day after final administration.

Fig. 3 Examination schedule for multiple administration of cefotiam hexetil

検査, クレアチニン・クリアランス, 血漿中および尿中濃度の測定で, Fig. 2 に示したスケジュールにしたがって実施した。反復投与試験のスケジュールは Fig. 3 に示したが, 単回投与試験の項目に加えて, 投与前後の便潜血反応 (グアヤック法) および腸内細菌叢の検討を実施した。

なお腸内細菌叢の検査では, 採取した糞を光岡の希釈法を用いて希釈し, 検体採取後 24 時間以内に好気性菌は 37°C で 24~48 時間培養, 嫌気性菌は嫌気ジャー・スチールウール法を用い, 37°C で 72 時間嫌気培養を行った。好気性菌の同定は VITEK system (VITEK 社製), 嫌気性菌の同定は培養後平板培地上に形成した集落形態, グラム染色標本の鏡検により実施した⁸⁾。また, *Clostridium difficile* は D-1 毒素検出試薬 (三菱化成株製) で確認した。検出限界菌数は 2.3×10^2 CFU/g とした。

5. 血中および尿中濃度の測定

血液は採血後ただちに冷却遠心下に血漿を分離して, 測定まで -20°C で凍結保存した。尿は分画採取後尿量を測定し, その一部を測定まで -20°C で凍結保存した。血漿中・尿中 CTM 濃度は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を試験菌とするアガーウェル法により測定した⁹⁾。検出限界は血漿, 尿いづれについても 0.1 μg (力価)/ml (以下の $\mu\text{g}/\text{ml}$ の表示はすべて μg (力価)/ml を示す) であった。

CTM-HE の活性陰性代謝物 Δ^3 -CTM は HPLC 法により測定し, 検出限界は血漿では 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 尿では 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった¹⁰⁾。CTM-HE のエステル側鎖代謝物である cyclohexanol (CH) および cyclohexanediol (CHD) 類の濃度はエーテルまたはアセトニトリル抽出後, GC 法により測定した¹¹⁾。

CH の検出限界は血漿中, 尿中ともに 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CHD 類の検出限界は血漿中で 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 尿中で 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 1,3-CHD と 1,4-CHD は混合物として測定された。

推定代謝物 cyclohexanetriol (CHT) の濃度は, 血漿, 尿いづれについても酢酸エチル抽出で夾雑する脂溶性成分の除去, エタノール抽出による脱塩を行い, さらに尿については水を移動相とする Asahi pak GS-320H (250 \times 7 mm, i.d.) カラムで CHT 画分を分取した後, BSTFA で処理して CHT のトリメチルシリル (TMS) 誘導体とし, 三谷¹⁾らの条件により GC-MS 法により測定した。なお標準品としては 1,3,5-CHT (東京化成) を用い, 1,3,5-CHT 相当量として含量を表現した。検出限界は血漿中で 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 尿中で 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

抗菌活性陽性代謝物の有無については, *Providencia rettgeri* ATCC9250 を検定菌とする薄層クロマトグラフィー-バイオオートグラフィーにより検索した⁸⁾。

CCL の濃度は *Micrococcus luteus* ATCC9341 を試験菌とし, 血漿中濃度はペーパーディスク法, 尿中濃度はアガーウェル法により測定した¹²⁾。

7. データ解析

薬動力学定数のうち血中濃度曲線下面積 (AUC) は台形法により, 最高血中濃度 (Cmax) および最高血中濃度到達時間 (Tmax) は実測値をもとにそれぞれ算出した。また, 消失半減期 ($T_{1/2}$) は one-compartment open model に対応する推定値を採用した。

生物学的同等性については, CTM の AUC_{0-24} および Cmax について分散分析により検討した。製剤差の信頼区間および実験精度の算出に際しては試験

Table 3 Plasma concentration of cefotiam after a single oral administration of 200 mg cefotiam hexetil with or without α -cyclodextrin

α -Cyclo-dextrin	Plasma concentration of cefotiam ($\mu\text{g}/\text{ml}$)								AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Cmax ²⁾ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)
	0	0.5	1	2	3	5	10	24h ¹⁾				
with	nd ³⁾	0.44 \pm 0.50	2.22 \pm 1.43	1.72 \pm 0.59	0.82 \pm 0.46	0.16 \pm 0.16	nd	nd	5.41 \pm 1.04	2.74 \pm 0.88	1.43 \pm 0.65	0.66 \pm 0.42
without	nd	0.31 \pm 0.60	1.63 \pm 1.29	1.84 \pm 0.61	0.98 \pm 0.32	0.18 \pm 0.13	nd	nd	5.31 \pm 0.99	2.25 \pm 0.96	1.89 \pm 0.63	0.63 \pm 0.17

¹⁾ time after administration

²⁾ Only Cmax of the two groups were significantly different by ANOVA ($p < 0.05$)

³⁾ nd: not detected

A, 試験Bともに100 mg (力価) 錠を対照薬とした。

II. 試験成績

1. α -CD の効果

α -CD を含有する錠および α -CD を含有しない錠を投与した時のCTMの血漿中濃度の推移と薬動力学定数を Table 3 に、尿中濃度と尿中排泄率の推移を Fig. 4 に示した。 α -CD 含有錠と α -CD を含有しない錠の C_{max} および AUC_{0-24} はそれぞれ 2.74, 2.25 $\mu\text{g/ml}$ および 5.41, 5.31 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。 C_{max} は α -CD 含有錠において有意に高い値を示し、ヒトでの消化管吸収におよぼす α -CD の添加効果が認められた。また、投与後 24 時間の尿中排

泄率はいずれも約 40% であった。

なお、両群ともに自覚的随伴症状および臨床検査値の異常所見は全く認められなかった。

2. 食事の影響

空腹時と食後に投与した時のCTMの血漿中濃度の推移と薬動力学定数を Table 4 に、尿中濃度と尿中排泄率の推移を Fig. 5 に示した。空腹時と食後投与時の T_{max} はそれぞれ 1.10 および 1.75 時間で、食後投与において有意に遅延した。しかし、 C_{max} , AUC_{0-24} , $T_{1/2}$ および 24 時間尿中排泄率は両投与群間に有意の差は認められず、CTM の吸収に及ぼす食事の影響はほとんどないものと考えられた。

なお、両群ともに自覚的随伴症状および臨床検査値の異常所見は全く認められなかった。

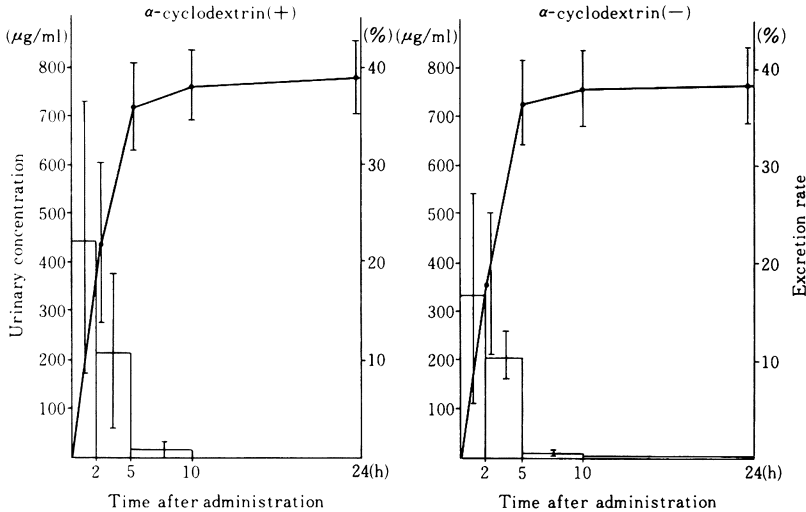


Fig. 4 Urinary concentration and excretion rate of cefotiam after a single oral administration of 200 mg cefotiam hexetil with or without α -cyclodextrin

Table 4 Plasma concentration and pharmacokinetic parameters of cefotiam after a single oral administration of 200 mg cefotiam hexetil under fasting and non-fasting conditions

Condition	Plasma concentration of cefotiam ($\mu\text{g/ml}$)									AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
	0	0.5	1	1.5	2	3	5	10	24h ¹⁾				
fasting	nd ²⁾	1.89	2.68	2.34	1.58	0.65	0.14	nd	nd	6.11	2.94	1.10	0.63
		\pm 1.18	\pm 0.58	\pm 0.78	\pm 0.62	\pm 0.26	\pm 0.10						
non-fasting	nd	0.37	1.56	2.06	1.88	1.02	0.22	nd	nd	5.71	2.40	1.75	0.60
		\pm 0.44	\pm 1.00	\pm 0.92	\pm 0.51	\pm 0.45	\pm 0.18						

¹⁾ time after administration, ²⁾ nd: not detected

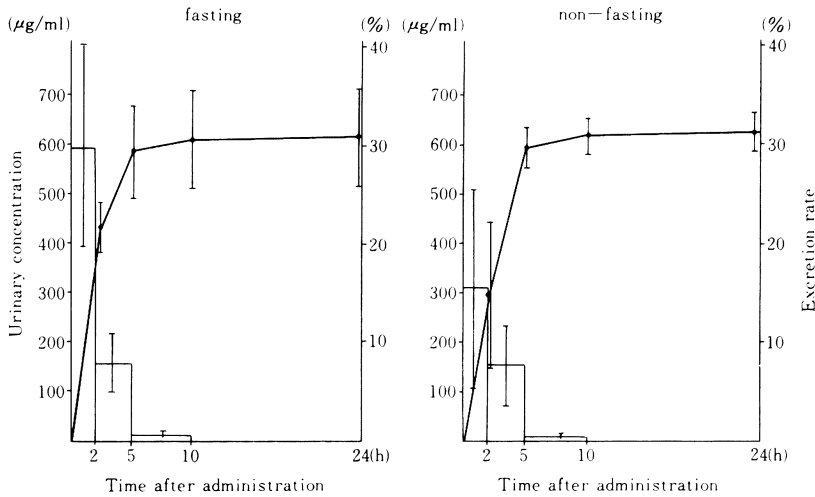


Fig. 5 Urinary concentration and excretion rate of cefotiam after a single oral administration of 200 mg cefotiam hexetil under fasting and non-fasting conditions

Table 5 Plasma concentration and pharmacokinetic parameters of cefotiam after a single oral administration of two 50 mg tablets and one 100 mg tablet, and two 100 mg tablets and one 200 mg tablet

Trial	Dose	Plasma concentration of cefotiam ($\mu\text{g/ml}$)								AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	$\text{T}_{1/2}$ (h)
		0	0.5	1	2	3	5	10	24h ¹⁾				
A	50 mg \times 2	nd ²⁾	0.32	1.13	0.80	0.54	0.05			2.76	1.40	1.70	0.64
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	nd	nd	\pm	\pm	\pm
	100 mg \times 1	nd	0.27	0.69	0.27	0.33	0.09			0.40	0.40	0.86	0.21
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	nd	nd	\pm	\pm	\pm
B	100 mg \times 2	nd	0.35	1.24	0.90	0.48	0.03			2.82	1.54	1.50	0.56
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	nd	nd	\pm	\pm	\pm
	200 mg \times 1	nd	0.46	0.77	0.30	0.37	0.07			0.46	0.50	0.63	0.23
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	nd	nd	\pm	\pm	\pm
100 mg \times 2	nd	0.76	2.60	1.95	0.89	0.14			6.08	2.88	1.34	0.61	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	nd	nd	\pm	\pm	\pm	\pm
200 mg \times 1	nd	0.84	1.01	0.52	0.44	0.12			0.89	0.62	0.59	0.19	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	nd	nd	\pm	\pm	\pm	\pm
200 mg \times 1	nd	0.43	2.06	2.01	1.05	0.18			5.97	2.77	1.65	0.57	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	nd	nd	\pm	\pm	\pm	\pm
			0.64	1.29	0.71	0.56	0.14			1.18	0.77	0.67	0.13

1) time after administration, 2) not detected

3. 生物学的同等性

50 mg (力価) 錠 2 錠と 100 mg (力価) 錠 1 錠、および 100 mg (力価) 錠 2 錠と 200 mg (力価) 錠 1 錠経口投与時の CTM の血漿中濃度の推移と薬動力学定数を Table 5 に、尿中濃度と尿中排泄率の推移をそれぞれ Fig. 6 および 7 に示した。50 mg (力価) 錠 2 錠と 100 mg (力価) 錠 1 錠投与時 (試験 A) の AUC_{0-24} はそれぞれ 2.76 および 2.82 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、 Cmax はそれぞれ 1.40 および 1.54 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、100 mg (力価) 錠 2 錠と 200 mg (力価) 錠 1 錠投与時 (試験 B) の AUC_{0-24} はそれぞれ 6.08

および 5.97 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、 Cmax はそれぞれ 2.88 および 2.79 $\mu\text{g/ml}$ であった。

AUC_{0-24} 、 Cmax について分散分析により検定した結果を Table 6 に示した^{13,14)}。被験者内変動のうち時間変動については試験 A および試験 B の AUC_{0-24} で有意差が認められた。製剤間変動については試験 A および試験 B の AUC_{0-24} および Cmax のいずれも有意差は認められなかった。

AUC_{0-24} および Cmax についての製剤差の点推定値は試験 A および試験 B のいずれにおいても $\pm 20\%$ 以内であった。さらに製剤差の 90% 信頼区間でみ

Table 6 Results of statistical analysis¹⁾ in trials for bioequivalency

Trial Item	A				B			
	AUC ₀₋₂₄		Cmax		AUC ₀₋₂₄		Cmax	
Drug	Test 50 mg Tab×2	Standard 100 mg Tab×1	Test 50 mg Tab×2	Standard 100 mg Tab×1	Test 200 mg Tab×1	Standard 100 mg Tab×2	Test 200 mg Tab×1	Standard 100 mg Tab×2
Mean ±S.D.	2.76 ±0.40	2.82 ±0.46	1.40 ±0.40	1.54 ±0.50	5.97 ±1.18	6.08 ±0.89	2.77 ±0.77	2.88 ±0.62
Variations between subjects Group or Sequence	(66.0%)		(61.2%)		(81.9%)		(60.8%)	
ANOVA ²⁾	N. S.		N. S.		N. S.		N. S.	
Subjects in Group	P<0.05		N. S.		P<0.01		N. S.	
Variations within subjects	(34.0%)		(38.8%)		(18.1%)		(39.2%)	
Periods	P<0.05		N. S.		P<0.05		N. S.	
Drugs	N. S.		N. S.		N. S.		N. S.	
The difference between test drug and standard drug ³⁾	-0.06 (-1.9%)		-0.14 (-9.1%)		-0.11 (-1.8%)		-0.11 (-3.7%)	
The difference between first term and latter term ⁴⁾	-0.23~0.12 (-8.0%)(4.2%)		-0.36~0.08 (-23.0%)(4.8%)		-0.42~0.20 (-6.8%)(3.2%)		-0.44~0.23 (-15.2%)(7.9%)	
Power (1-β) ⁵⁾	>99.9%		76.3%		>99.9%		88.7%	

¹⁾ These results were analyzed according to the guidelines of BE trial which had been reported in Iyakuhin Kenkyu 13, 1106~1119, 1267~1271(1982), 15 123~133(1984).

²⁾ The value in parentheses showed the proportion of the variations between subjects or the variations within subjects to the total variations.

³⁾ The value in parentheses represented the ratio : $\frac{\text{mean value of test drug}-\text{mean value of standard drug}}{\text{mean value of standard drug}} \times 100$

⁴⁾ The value in parentheses represented the ratio : $\frac{\text{mean value of first term}-\text{mean value of latter term}}{\text{mean value of first term}} \times 100$

⁵⁾ The power (1-β) was obtained using detectable difference Δ=20%, significant level α=0.10, sample numbers per group n=10 and observed deviation σ in each trial.

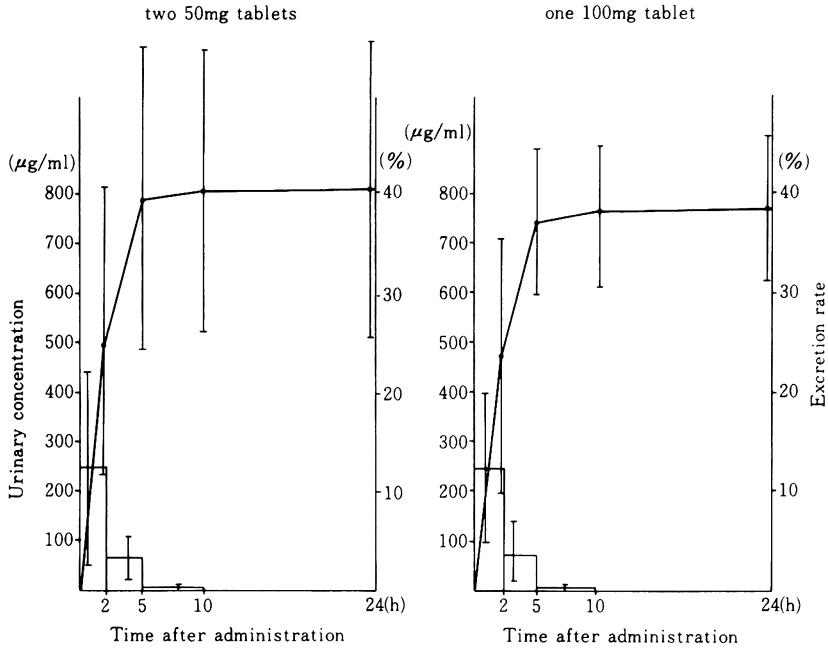


Fig. 6 Urinary concentration and excretion rate of cefotiam after a single oral administration of two 50 mg tablets and one 100 mg tablet

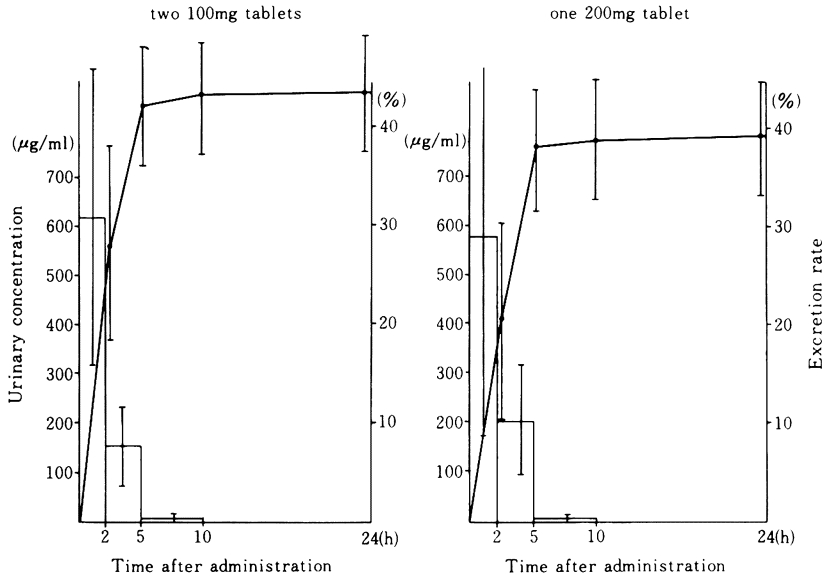


Fig. 7 Urinary concentration and excretion rate of cefotiam after a single oral administration of two 100 mg tablets and one 200 mg tablet

Table 7 Plasma concentration of cefotiam and other metabolites after a single oral administration of 200 mg and 400 mg cefotiam hexetil

Dose	Compd. ¹⁾	Plasma concentration of cefotiam(μg/ml)											
		0	0.5	1	2	3	5	10	24h	mean±SD			
200 mg	CTM	nd ²⁾	0.37 ±	1.97 ±	1.79 ±	1.01 ±	0.20 ±	nd	nd				
	Δ ³ -CTM	nd	0.01 ±	0.03 ±	0.04 ±	0.03 ±	0	nd	nd				
	CH	nd	0.01 ±	0.02 ±	0.02 ±	0.02 ±	0.01 ±	nd	nd				
400 mg	CTM	nd	0.69 ±	3.84 ±	3.71 ±	2.10 ±	0.40 ±	nd	nd				
	Δ ³ -CTM	nd	0.01 ±	0.08 ±	0.09 ±	0.06 ±	0.01 ±	nd	nd				
	CH	nd	0.02 ±	0.04 ±	0.02 ±	0.03 ±	0.01 ±	nd	nd				
200 mg	1, 2-CHD	nd	0.02 ±	0.18 ±	0.39 ±	0.49 ±	0.51 ±	0.45 ±	0.19 ±				
	1, 3-& 1, 4-CHD	nd	0.05 ±	0.13 ±	0.14 ±	0.17 ±	0.22 ±	0.20 ±	0.13 ±				
	CTM	nd	0.01 ±	0.09 ±	0.14 ±	0.15 ±	0.11 ±	0.11 ±	0.04 ±				
400 mg	1, 2-CHD	nd	0.04 ±	0.08 ±	0.07 ±	0.11 ±	0.08 ±	0.08 ±	0.07 ±				
	CTM	nd	0.69 ±	3.84 ±	3.71 ±	2.10 ±	0.40 ±	nd	nd				
	Δ ³ -CTM	nd	0.01 ±	0.08 ±	0.09 ±	0.06 ±	0.01 ±	nd	nd				
200 mg	CTM												
	Δ ³ -CTM												
	CH												
400 mg	1, 2-CHD												
	1, 3-& 1, 4-CHD												
	CTM												

¹⁾ CTM : cefotiam, CH : cyclohexanol, CHD : cyclohexanediol
²⁾ nd : not detected

Table 8 Pharmacokinetic parameters of cefotiam and other metabolites after a single oral administration of 200 mg and 400 mg cefotiam hexetil

Dose	Compd. ¹⁾	AUC ₀₋₂₄ (μg · h/ml)	Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
200 mg	CTM	5.68 ±	2.45 ±	1.45 ±	0.73 ±
	Δ ³ -CTM	0.12 ±	0.05 ±	1.63 ±	0.65 ±
	CH	0.10 ±	0.03 ±	2.75 ±	1.90 ±
400 mg	1, 2-CHD	8.69 ±	0.58 ±	4.53 ±	12.68 ±
	1, 3-& 1, 4-CHD	3.28 ±	0.21 ±	2.20 ±	7.20 ±
	CTM	2.08 ±	0.17 ±	4.00 ±	12.04 ±
400 mg	CTM	11.49 ±	4.55 ±	1.58 ±	0.75 ±
	Δ ³ -CTM	0.28 ±	0.11 ±	1.65 ±	0.70 ±
	CH	0.28 ±	0.14 ±	1.69 ±	1.22 ±
400 mg	1, 2-CHD	19.71 ±	1.37 ±	4.58 ±	14.16 ±
	1, 3-& 1, 4-CHD	6.06 ±	0.45 ±	4.45 ±	16.49 ±
	CTM	2.27 ±	1.03 ±	0.67 ±	0.15 ±

¹⁾ CTM : cefotiam, CH : cyclohexanol, CHD : cyclohexanediol

ると試験Aにおいても AUC_{0-24} は $\pm 20\%$ 範囲内に収っていたが、 C_{max} は $-23.0\sim 4.8\%$ で $\pm 20\%$ を少しこえていた。この値は検出力が76.3%とやや低いことに由来しているものでありとくに問題となる大きさではないと考えられた。試験Bにおいては AUC_{0-24} 、 C_{max} のいずれも $\pm 20\%$ の範囲内に収っていた。尿中排泄率においても3製剤間に差は認められなかった (Fig. 6, 7)。

なお、両試験ともに自覚的随伴症状および臨床検査値の異常所見は全くみられなかった。

4. 200 mg (力価) および 400 mg (力価) 単回投与 1) 血漿中濃度

200 mg (力価) および 400 mg (力価) の単回投与において、血漿中に検出された代謝物は活性体

である CTM のほか Δ^3 -CTM およびエステル側鎖の代謝物である CH, 1,2-CHD, 1,3-および 1,4-CHD であり、未変化体の CTM-HE と Δ^3 -CTM-HE は検出されなかった (Fig. 8)。それらの血漿中濃度の推移を Table 7 に、薬動力学定数を Table 8 に示した。また、問診時に「しばしば下痢をしやすい」と答えた被験者と「ほとんど下痢はしない」と答えた被験者の血中濃度を比較したが両者間に差異は認められなかった。

200 mg (力価) および 400 mg (力価) 投与時の CTM の T_{max} はいずれも約 1.5 時間、 C_{max} はそれぞれ 2.45 および 4.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で用量に依存して高値を示し、 $T_{1/2}$ はいずれも約 0.7 時間ですみやかに血中から消失した。

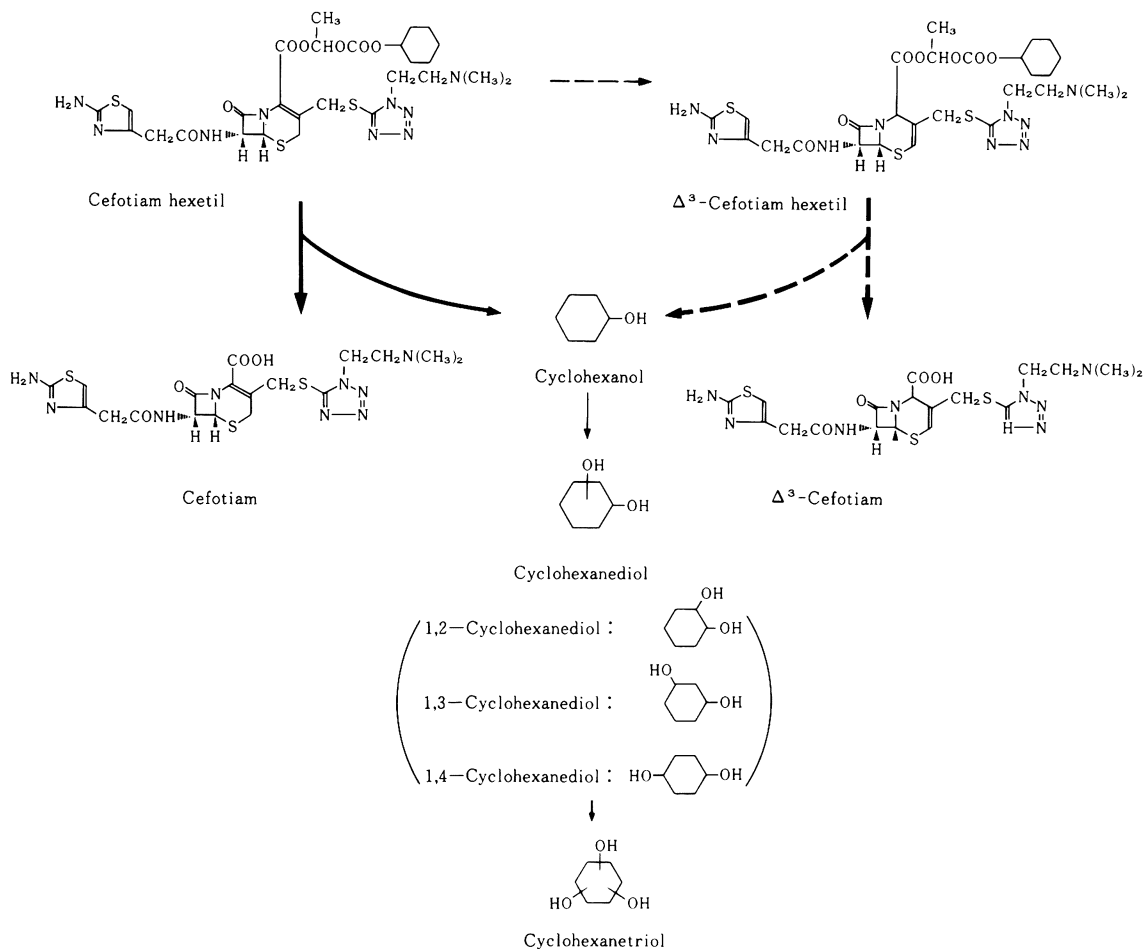


Fig. 8 Metabolic pathway of cefotiam hexetil (cited from reference 1)

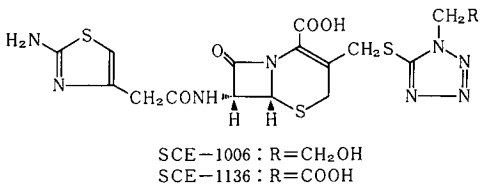


Fig. 9 Active metabolites of cefotiam hexetil

なお CTM 以外の抗菌活性代謝物として SCE-1006 および SCE-1136 が検出されたが (Fig. 9), その量は極く微量であった。

一方, エステル側鎖代謝物である 1,2-CHD と 1,3-および 1,4-CHD の C_{max} は 200 mg (力価) 投与でそれぞれ 0.58 および 0.17 μg/ml, 400 mg (力価) 投与でそれぞれ 1.37 および 0.45 μg/ml と低値であるが, T_{1/2} は 12.0~16.5 時間と長かった。Δ³-CTM および CH については血漿中濃度も低く, T_{1/2} も短かった。CHT は検出されなかった。

2) 尿中排泄

200 mg (力価) および 400 mg (力価) 単回投与時の CTM の尿中濃度, 尿中排泄率の推移を Fig. 11 に示した。平均尿中濃度のピークはいずれも投与 0~2 時間後に認められ, その濃度はそれぞれ

Table 9 Urinary excretion rate of ester side chain metabolites after a single oral administration of 200 mg and 400 mg cefotiam hexetil

Compd.	mean±SD	
	Urinary excretion rate (%) (0~24 h)	
	200 mg	400 mg
CH ¹⁾	0.7±0.3	0.7±0.3
1, 2-CHD ²⁾	22.2±3.5	22.6±2.3
1, 3-& 1, 4-CHD	9.0±1.5	9.3±1.3
CHT ³⁾	— ⁴⁾	4.7±2.0

¹⁾ CH: cyclohexanol, ²⁾ CHD: cyclohexanediol,

³⁾ CHT: cyclohexanetriol, ⁴⁾ not analyzed

519 および 1346 μg/ml であった。投与 2~5 時間後の平均尿中濃度もそれぞれ 171 および 381 μg/ml と高い濃度が維持された。その後尿中濃度は急速に減少した。CTM の累積尿中排泄率はいずれの投与量においても投与 2 時間後までにそれぞれ投与量の 23.2% および 27.0%, 5 時間までに 39.0% および 45.5% であり, 投与後 24 時間までの累積排泄率はそれぞれ 40.2% および 46.6% であっ

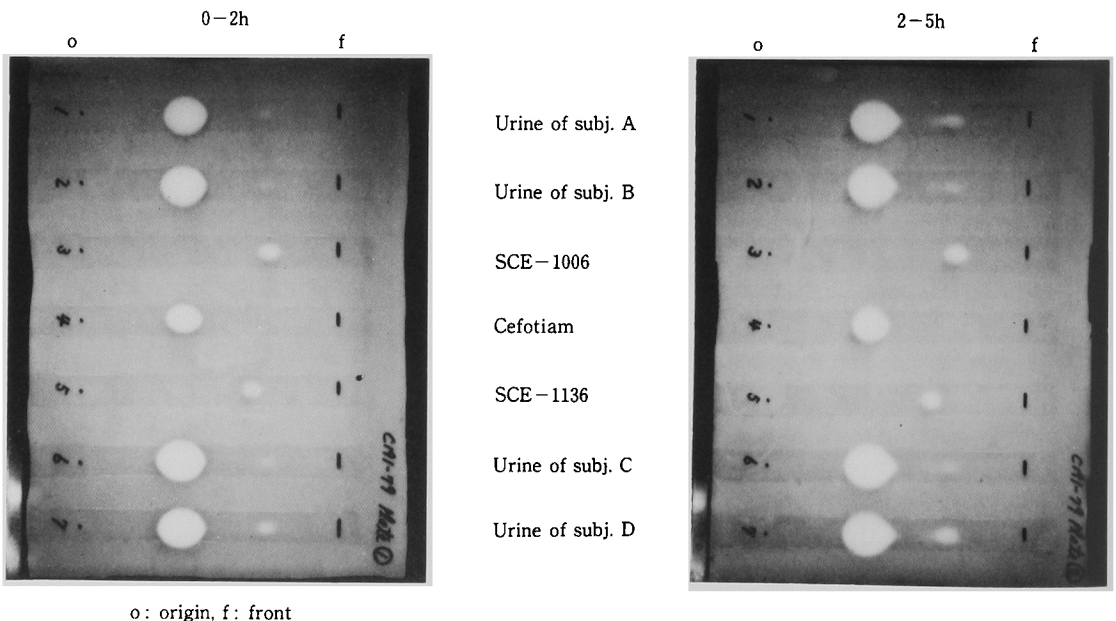


Fig. 10 Bioautograms of human urine after a single oral administration of 200 mg cefotiam hexetil

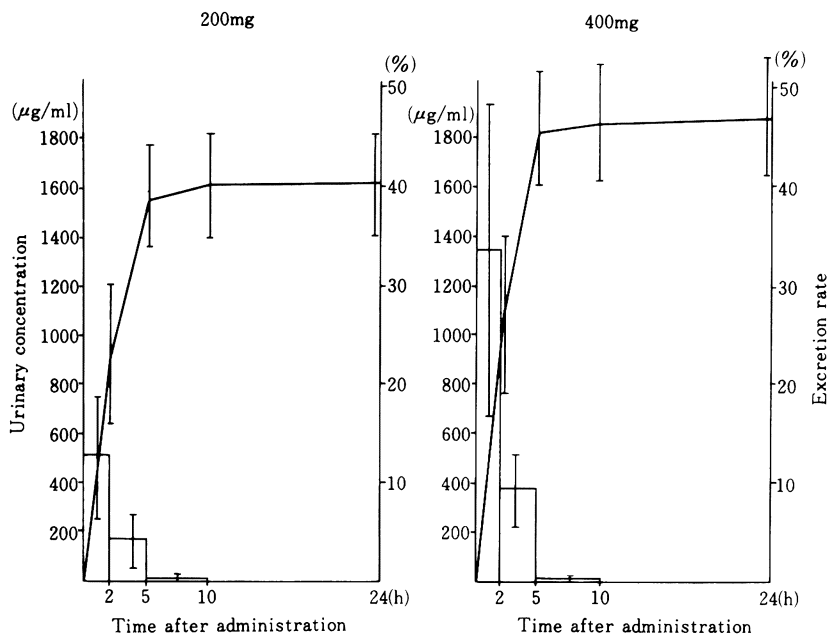


Fig. 11 Urinary concentration and excretion rate of cefotiam after a single oral administration of 200 mg and 400 mg cefotiam hexetil

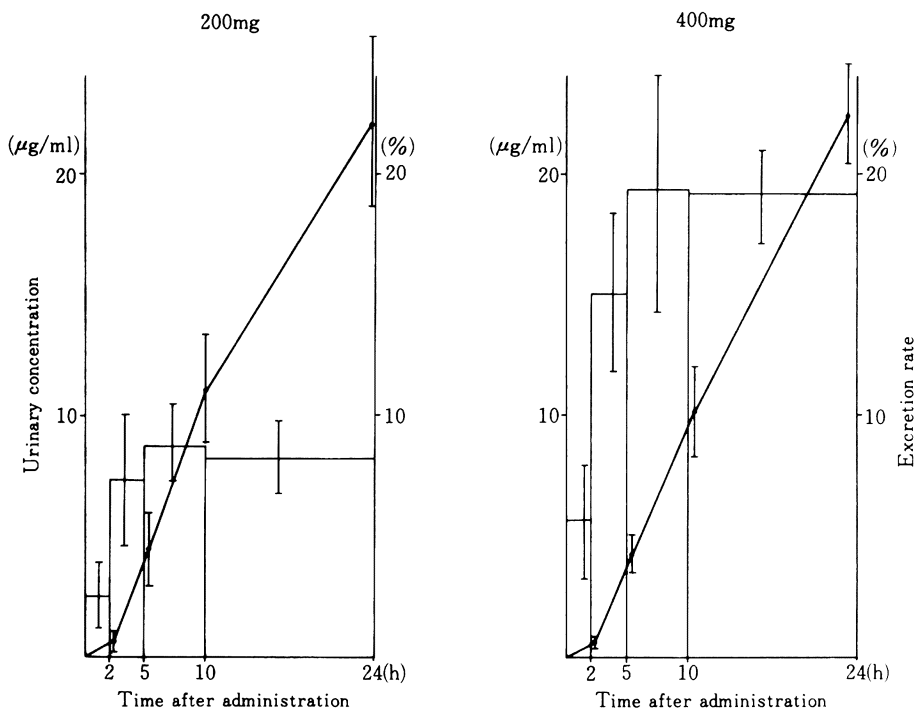


Fig. 12 Urinary concentration and excretion rate of 1, 2-cyclohexandiol after a single oral administration of 200 mg and 400 mg cefotiam hexetil

Table 10 Plasma concentration of cefotiam and other metabolites in multiple oral administration (200 mg and 400 mg cefotiam hexetil t. i. d.)

Day	Time ¹⁾ (h)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)										mean \pm SD		
		200 mg t. i. d.					400 mg t. i. d.							
		CTM ²⁾	CH ³⁾	1, 2-CHD ⁴⁾	1, 3-& 1, 4-CHD	CTM	Δ^3 -CTM	CH	1, 2-CHD	1, 3-& 1, 4-CHD				
Day 1	0	nd ⁵⁾	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
	0.5	0.62 ± 0.73	nd	0.03 ± 0.07	nd	1.14 ± 1.21	0.02 ± 0.03	0.04 ± 0.06	0.11 ± 0.15	0.02 ± 0.05	0.02 ± 0.05	0.04 ± 0.06	0.11 ± 0.15	0.02 ± 0.05
	1	2.11 ± 1.36	nd	0.19 ± 0.18	0.01 ± 0.04	3.49 ± 1.98	0.07 ± 0.05	0.09 ± 0.11	0.48 ± 0.33	0.12 ± 0.12	0.07 ± 0.05	0.09 ± 0.11	0.48 ± 0.33	0.12 ± 0.12
	2	1.81 ± 0.54	nd	0.39 ± 0.17	0.10 ± 0.07	3.89 ± 0.62	0.09 ± 0.02	0.11 ± 0.08	0.95 ± 0.23	0.31 ± 0.08	0.09 ± 0.02	0.11 ± 0.08	0.95 ± 0.23	0.31 ± 0.08
	3	1.07 ± 0.66	nd	0.61 ± 0.17	0.17 ± 0.07	2.51 ± 0.99	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.07	1.33 ± 0.23	0.41 ± 0.06	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.07	1.33 ± 0.23	0.41 ± 0.06
Day 2	5	0.21 ± 0.19	nd	0.51 ± 0.17	0.11 ± 0.08	0.52 ± 0.29	0.01 ± 0.01	nd	1.39 ± 0.25	0.44 ± 0.06	0.01 ± 0.01	nd	1.39 ± 0.25	0.44 ± 0.06
	0	nd	nd	1.68 ± 0.41	0.41 ± 0.08	nd	nd	nd	2.67 ± 0.48	0.87 ± 0.14	nd	nd	2.67 ± 0.48	0.87 ± 0.14
	0	nd	nd	1.59 ± 0.33	0.56 ± 0.09	nd	nd	nd	3.84 ± 0.69	1.35 ± 0.31	nd	nd	3.84 ± 0.69	1.35 ± 0.31
	0	nd	nd	1.59 ± 0.78	0.64 ± 0.32	nd	nd	nd	4.02 ± 0.64	1.54 ± 0.25	nd	nd	4.02 ± 0.64	1.54 ± 0.25
	0	nd	nd	1.50 ± 0.26	0.57 ± 0.07	nd	nd	nd	4.18 ± 1.04	1.62 ± 0.36	nd	nd	4.18 ± 1.04	1.62 ± 0.36
Day 4	0.5	0.84 ± 1.11	nd	1.97 ± 0.73	0.73 ± 0.25	0.82 ± 1.16	0.01 ± 0.03	0.03 ± 0.06	3.91 ± 0.81	1.49 ± 0.27	0.01 ± 0.03	0.03 ± 0.06	3.91 ± 0.81	1.49 ± 0.27
	1	2.34 ± 1.21	nd	2.15 ± 0.55	0.76 ± 0.16	3.43 ± 1.23	0.07 ± 0.03	0.09 ± 0.08	4.32 ± 0.64	1.64 ± 0.22	0.07 ± 0.03	0.09 ± 0.08	4.32 ± 0.64	1.64 ± 0.22
	2	1.74 ± 0.58	nd	1.81 ± 0.41	0.54 ± 0.11	3.19 ± 0.78	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.09	4.66 ± 0.64	1.79 ± 0.32	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.09	4.66 ± 0.64	1.79 ± 0.32
	3	0.86 ± 0.41	0.11 ± 0.03	2.21 ± 0.41	0.91 ± 0.15	1.95 ± 0.81	0.05 ± 0.03	0.03 ± 0.05	4.63 ± 0.91	1.73 ± 0.23	0.05 ± 0.03	0.03 ± 0.05	4.63 ± 0.91	1.73 ± 0.23
	5	0.17 ± 0.09	nd	2.00 ± 0.32	0.72 ± 0.10	0.46 ± 0.27	0.01 ± 0.01	nd	4.52 ± 0.68	1.75 ± 0.21	0.01 ± 0.01	nd	4.52 ± 0.68	1.75 ± 0.21
Day 8	10	nd	nd	1.61 ± 0.31	0.65 ± 0.11	nd	nd	nd	3.73 ± 0.75	1.46 ± 0.28	nd	nd	3.73 ± 0.75	1.46 ± 0.28
	24	nd	nd	0.82 ± 0.18	0.38 ± 0.07	nd	nd	nd	2.26 ± 0.61	0.92 ± 0.20	nd	nd	2.26 ± 0.61	0.92 ± 0.20

¹⁾ time after morning administration in the day, ²⁾ CTM : cefotiam³⁾ CH : cyclohexanol, ⁴⁾ CHD : cyclohexanediol, ⁵⁾ nd : not detected

た。また、 Δ^3 -CTM の投与後 24 時間までの累積排泄率はそれぞれ 1.1% および 1.2% であった。

エステル側鎖代謝物の 24 時間の尿中排泄率を Table 9 に示した。エステル側鎖の主代謝物は 1, 2-CHD で、24 時間尿中排泄率は投与量の約 23% であった。1, 2-CHD の尿中濃度と尿中排泄率の推移を Fig. 12 に示したが、長時間にわたって排泄された。尿中には血漿中に検出できなかった CHT と推定される代謝物も認められたが、その 24 時間尿中排泄率は投与量の 5% (1, 3, 5-CHT 相当量) 以下にすぎなかった。

なお、CTM 以外の抗菌活性代謝物としては極く微量の SCE-1006 および SCE-1136 が検出された (Fig. 10)。

また、いずれの投与群においても自覚的随伴症状および臨床検査値の異常所見は全く認められなかった。

5. 反復投与

1 回 200 mg (力価) および 400 mg (力価) 1 日 3 回 8 日間 (8 日目は朝 1 回のみ投与) 計 22 回反復投与した。

1) 血漿中濃度

CTM およびエステル側鎖代謝物の血漿中濃度の推移を Table 10 に示した。第 1 回目投与と最終投与の第 22 回目投与における CTM の薬動力学定数は Table 11 に示したごとくよく一致しており、1 日 3 回反復投与しても血漿中 CTM 濃度は毎回同じ推移を示した。

エステル側鎖の代謝物のうち消失半減期が比較的長かった 1, 2-CHD, 1, 3- および 1, 4-CHD について、Table 10 に示した実測値の投与第 2~8 日目の Cmin (朝の投与直前値) の推移を Fig. 13 に示した。1 回 200 mg (力価) 1 日 3 回反復投与群においては血漿中 1, 2-CHD, 1, 3- および 1, 4-CHD 濃度はいずれも投与 2 日目すでに定常状態に到達していた。また、1 回 400 mg (力価) 1 日 3 回反復投与群においてもいずれの代謝物も投与 4 日目には定常状態に達しており、これらの代謝物については蓄積性はないものと考えられた。 Δ^3 -CTM および CH は血漿中に少量検出されたがすみやかに消失した。アセトアルデヒドは検出されなかった。

Table 11 Pharmacokinetic parameters of cefotiam after 1st and 22nd administrations in multiple oral administration for 8 days (200 mg and 400 mg cefotiam hexetil t. i. d.)
mean \pm SD

Daily dose	Administration times	AUC ₀₋₅ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
200 mg t. i. d.	1st	6.03 ± 1.05	2.70 ± 0.81	1.53 ± 0.75	0.66 ± 0.26
	22nd	5.78 ± 1.15	2.69 ± 0.91	1.45 ± 0.51	0.66 ± 0.28
400 mg t. i. d.	1st	11.36 ± 0.77	4.78 ± 0.81	1.60 ± 0.52	0.77 ± 0.12
	22nd	9.56 ± 1.33	4.00 ± 0.83	1.70 ± 0.48	0.78 ± 0.23

Table 12 Urinary excretion rate of cefotiam on day 1, 3, 5, 7 and 8 in multiple oral administration (200 mg and 400 mg cefotiam hexetil t. i. d.)
mean \pm SD

Daily dose	Urinary excretion rate (%)				
	1	3	5	7	8 day ^{1,2)}
200 mg t. i. d.	30.4 \pm 4.5	26.0 \pm 5.4	28.1 \pm 7.6	25.0 \pm 8.2	30.6 \pm 7.9
	25.2 \pm 4.6	21.4 \pm 1.9	19.5 \pm 3.3	21.3 \pm 2.9	31.9 \pm 3.0

¹⁾ days after administration, ²⁾ administered once in the morning on day 8

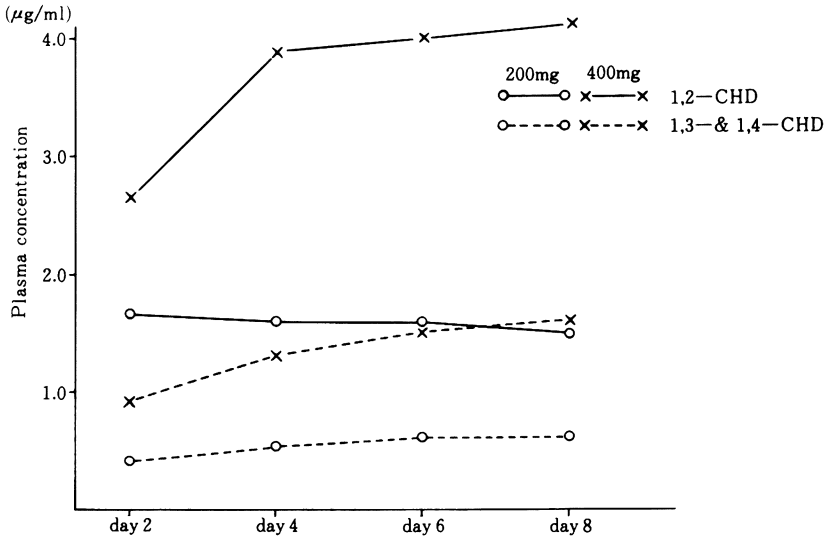


Fig. 13 Plasma concentration (Cmin : before morning administration in the day) of 1,2-CHD and 1,3- & 1,4-CHD in multiple oral administration (200 mg and 400 mg cefotiam hexetil t.i.d.)

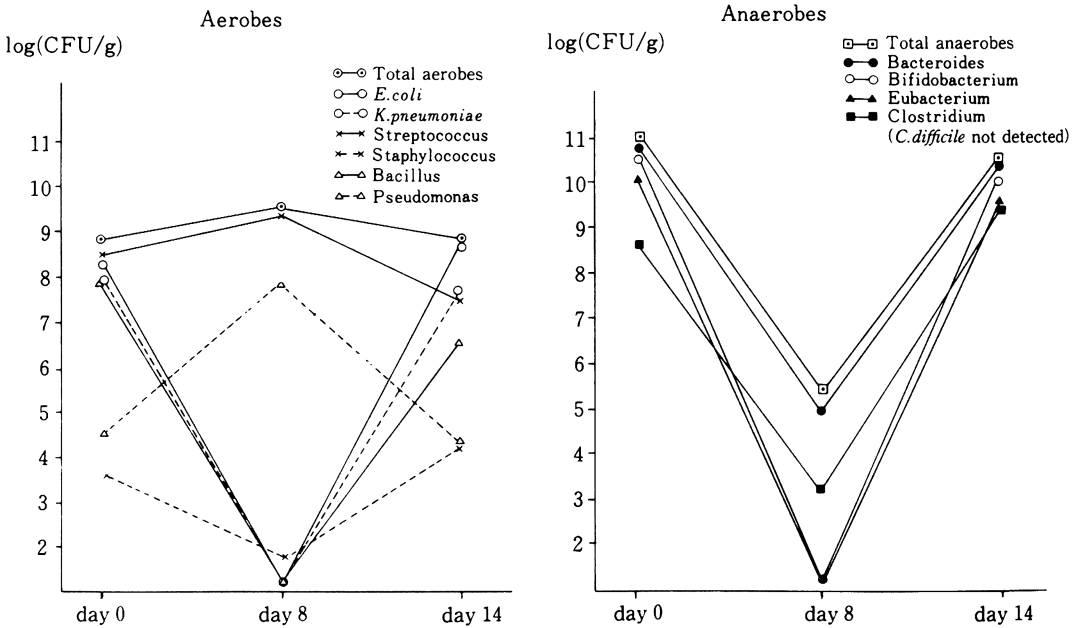


Fig. 14 Effect of cefotiam hexetil on intestinal bacterial flora in multiple oral administration for 8 days (400 mg cefotiam hexetil t.i.d.)

2) 尿中排泄

CTM の尿中排泄を Table 12 に、エステル側鎖代謝物の尿中排泄を Table 13 に示した。尿中 CTM 排泄率は投与第 1 日目より一定であったが、1,2-CHD, 1,3-および 1,4-CHD の排泄は投与第 3 日目で定常状態に達した。

3) 腸内細菌叢

投与前、投与終了時および投与終了 1 週後に糞中細菌叢を検討した。1 回 400 mg (力価) 反復投与時の成績を Fig. 14 に示したが CTM-HE の投与により *Streptococcus* 属, *Pseudomonas* 属を除く好気性菌および嫌気性菌の減少を認めた。投与終了 1 週後の菌叢は投与前の菌叢にくらべほとんど変化はなかった。200 mg (力価) 反復投与群においても腸内細菌叢の変化は同様の傾向を示したが、*C. difficile* はいずれの群とも全例で検出されなかった。

4) 安全性

1 回 400 mg (力価) 反復投与群 10 例中 1 例に投

与 5 日目から 7 日目にかけて軽度の腹痛と軟便を認めたが、投与継続中に回復した。その他については両投与群とも全く異常所見は認められなかった。

また、1 回 200 mg (力価) 反復投与群 20 例中 2 例に GPT の軽度な上昇が認められた。このうち一例は投与 6 日目に、他の一例は投与 8 日目に最高値を示したが、その程度は軽微で、いずれも投与終了 1 週後には正常値に回復していた (それぞれ 9 → 50 → 19 および 32 → 45 → 31 U/L)。なお、1 回 400 mg 反復投与群においては血清トランスアミナーゼの異常所見は認められずその他の検査項目についても全く異常所見は認められなかった。

便潜血反応の結果は、1 回 200 mg (力価) 反復投与終了時に 20 例中 5 例が陽性、8 例が疑陽性であったが、1 回 400 mg (力価) 反復投与終了時は全例陰性であった。

6. Bioavailability

CTM-HE 200 mg (力価) の経口投与と CTM 200

Table 13 Urinary excretion of ester side chain metabolites of cefotiam hexetil after multiple oral administration (400 mg t. i. d.)

Compd.	Urinary excretion (mg)				
	1	3	5	7	8 day ^{1,2)}
CH ³⁾	1.7 ± 0.5	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.6	1.9 ± 0.5	0.6 ± 0.2
1,2-CHD ⁴⁾	52.6 ± 8.1	114.3 ± 10.8	117.1 ± 11.9	119.7 ± 7.4	86.3 ± 8.2
1,3- & 1,4- CHD	22.8 ± 3.5	47.2 ± 3.9	48.7 ± 4.8	48.6 ± 3.4	37.5 ± 3.7

¹⁾ days after administration,

²⁾ administered once in the morning on day 8,

³⁾ CH: cyclohexanol, ⁴⁾CHD: cyclohexanediol

Table 14 Plasma concentration of cefotiam and cefaclor after a single oral administration

Dose	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
	0	0.5	1	1.5	2	3	5	10	24h ¹⁾
Cefotiam hexetil 200 mg	nd ²⁾	0.08 ± 0.13	1.51 ± 0.90	2.50 ± 1.09	2.45 ± 0.69	1.30 ± 0.46	0.24 ± 0.14	nd	nd
Cefaclor 250 mg	nd	0.13 ± 0.28	1.34 ± 1.79	2.96 ± 1.92	4.45 ± 1.67	4.75 ± 1.73	1.34 ± 0.68	nd	nd
Cefaclor 500 mg	nd	0.16 ± 0.51	2.81 ± 2.36	4.62 ± 2.67	6.93 ± 2.62	8.06 ± 2.88	2.49 ± 1.11	nd	nd

¹⁾ time after administration, ²⁾ nd: not detected

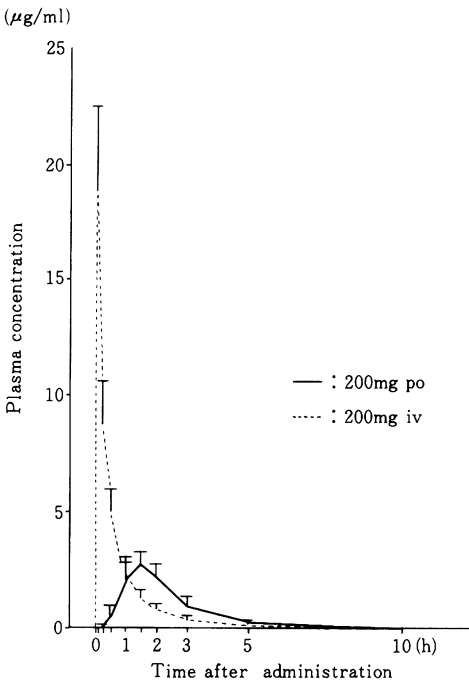


Fig. 15 Plasma concentration of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil and intravenous administration of cefotiam

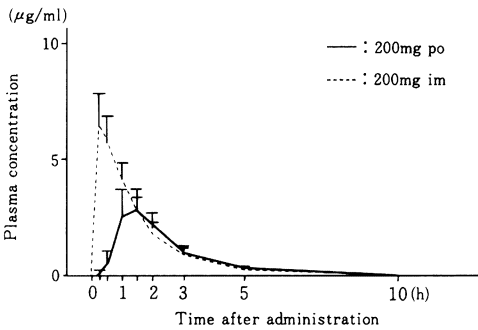


Fig. 16 Plasma concentration of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil and intramuscular administration of cefotiam

mg (力価) の静脈内投与および CTM-HE 200 mg (力価) の経口投与と CTM 200 mg (力価) の筋肉内投与における血漿中濃度の推移をそれぞれ Fig. 15 および 16 に示した。

CTM-HE 200 mg (力価) 経口投与時および CTM

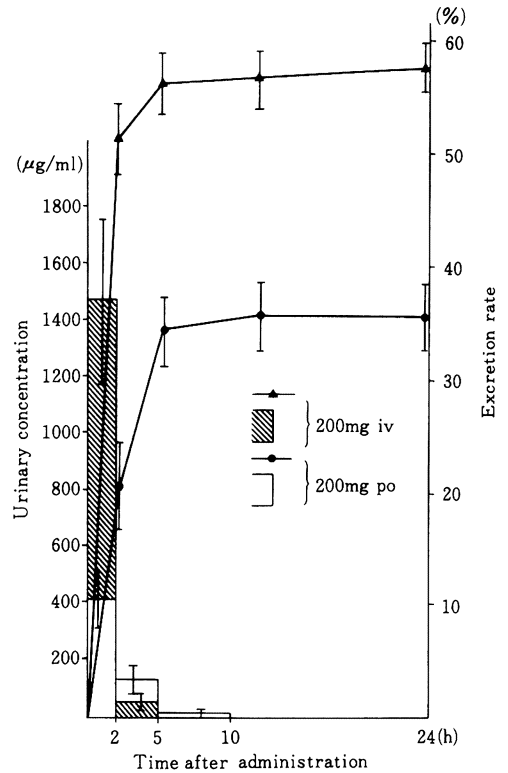


Fig. 17 Urinary concentration and excretion rate of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil and intravenous administration of cefotiam

200 mg (力価) 静脈内投与時における AUC_{0-24} はそれぞれ 6.34 および 9.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{max} はそれぞれ 2.84 および 19.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、CTM-HE 200 mg (力価) 経口投与時および CTM 200 mg (力価) 筋肉内投与時における AUC_{0-24} はそれぞれ 6.62 および 10.48 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{max} はそれぞれ 2.94 および 6.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CTM-HE 200 mg (力価) 経口投与の静脈内投与に対する bioavailability は 68.8%, および筋肉内投与に対しては 63.2% であった。

尿中濃度および尿中排泄率の推移を Fig. 17, 18 に示したが、投与 24 時間後の尿中排泄量からみた場合、経口投与の尿中排泄率は静脈内投与の 60.6%, 筋肉内投与の 58.2% であった。

なお、いずれの群においても自覚的随伴症状および臨床検査値の異常所見は全くみられなかった。

7. CCL との比較

Table 15 Pharmacokinetic parameters of cefotiam and cefaclor after a single oral administration

Dose	mean ± SD			
	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
Cefotiam hexetil 200 mg	6.67 ± 1.39	2.78 ± 0.76	1.65 ± 0.24	0.63 ± 0.23
Cefaclor 250 mg	17.37 ± 2.45	5.82 ± 1.41	2.35 ± 0.75	0.96 ± 0.54
Cefaclor 500 mg	29.80 ± 5.11	8.96 ± 2.36	2.50 ± 0.53	0.90 ± 0.28

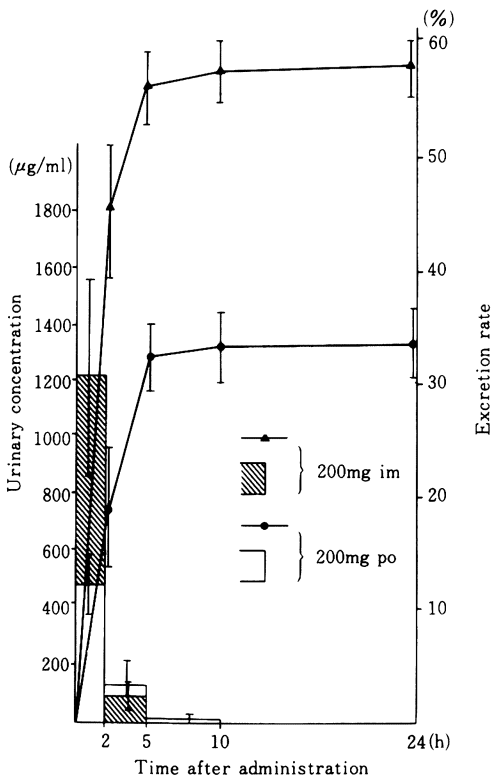


Fig. 18 Urinary concentration and excretion rate of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil and intramuscular administration of cefotiam

CTM-HE 200 mg (力価), CCL 250 mg (力価) および 500 mg (力価) の食後単回投与時の血漿中濃度の推移を Table 14 に, 薬動力学定数を Table 15 に, 尿中濃度と尿中排泄率の推移を Fig. 19 に示した。

CTM-HE 200 mg (力価) 投与時の AUC₀₋₂₄ は, $6.67 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, Cmax は $2.78 \mu\text{g}/\text{ml}$, Tmax は 1.65 h で, 投与後 0~24 時間の尿中排泄率は 39.7% であった。

一方, CCL の常用量 250 mg (力価) および 500 mg (力価) 投与時の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 17.37 および $29.80 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, Cmax は 5.82 および $8.96 \mu\text{g}/\text{ml}$ で用量に依存して高値を示し, 尿中排泄率はそれぞれ 52.7 および 55.9% で差がなかった。

なお, いずれの群においても自覚的随伴症状および臨床検査値の異常所見は全く認められなかった。

III. 考 察

CTM-HE はセフェム系抗生物質製剤として 1981 年より市販されている注射用塩酸セフトラム (CTM) の prodrug であり, 消化管粘膜のエステラーゼにより加水分解をうけ CTM として吸収される。

注射用塩酸セフトラムは多数例の臨床使用成績が蓄積されており, 有効性・安全性が確立されている。

CTM-HE のマウスおよびラットにおける急性毒性 (LD₅₀ 値) は経口投与でいずれも 5000 mg/kg 以上であり, 4 週間経口投与毒性試験における最大無影響量はマウスで 300 mg/kg/日, ラットで 1000 mg/kg/日であった³⁾。

臨床第 1 相試験における初回投与量の設定に際しては, 通常①最も感受性の強い動物の LD₅₀ 値の 1/600 以下, ②亜急性毒性試験において最も感受性の強い動物の最大無影響量の 1/60 以下等の算定基準が用いられている¹⁵⁾。

本試験の初回投与量の設定に際してもヒトの体重

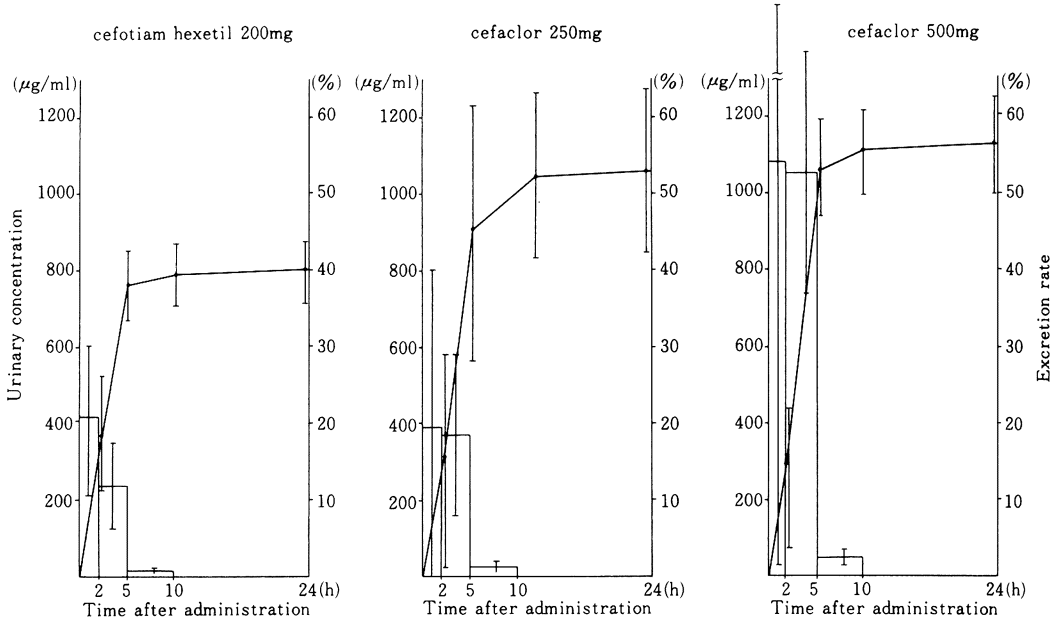


Fig. 19 Urinary concentration and excretion rate of cefotiam and cefaclor after a single oral administration

を 60 kg としてこれらの基準に従って算出した。すなわち、①マウス・ラットの経口投与による LD_{50} 値がいずれも 5000 mg/kg 以上であることから 500 mg/man 以下、② 4 週間経口投与の亜急性毒性試験において最も感受性の強いマウスでの最大無影響量が 300 mg/kg であることから 300 mg/man 以下である。

さらに既存のセフェム系経口抗生剤の MIC と臨床用法・用量を考慮して CTM-HE の初回投与量を 200 mg (力価) とし、最高用量を 1 回 400 mg (力価) 1 日 3 回投与に設定した。CTM-HE は弱酸性領域でゲルを形成するが、CTM-HE 錠に α -CD を添加することにより崩壊性、溶出性が改善されることが非臨床試験において明らかにされている⁷⁾。そこで、まずヒトの消化管吸収に及ぼす α -CD の添加効果を検討した結果、 AUC_{0-24} に対しては α -CD の影響は認められなかったが、 C_{max} は α -CD の添加により有意に高くなった。したがって臨床第 1 相試験においては α -CD が添加された CTM-HE 錠を使用することにした。CTM-HE 200 mg (力価) 経口投与の bioavailability は CTM 200 mg (力価) の静脈内投与に対して 68.8%、筋肉内投与に対して 63.2% であり、本剤の消化管吸収は良好であった。

CTM-HE 50 mg (力価) 錠 2 錠と 100 mg (力価) 錠 1 錠 (試験 A)、および 100 mg (力価) 錠 2 錠と 200 mg (力価) 錠 1 錠 (試験 B) を交叉法で投与し、主活性代謝物である CTM の AUC_{0-24} 、 C_{max} について分散分析による解析^{13,14)} を行い、3 製剤の生物学的同等性を検討した。

その結果は Table 6 に示すごとく、試験 A および B のいずれにおいても被験者間変動のうち「群又は持込効果」に有意差がみられていないことから交叉法による投与は妥当であると考えられた。被験者内変動のうち AUC_{0-24} に関しては試験 A、B ともに時期間に有意差がみられたが、製剤間にはいずれの試験においても有意差は認められなかった。 C_{max} に関しては、いずれの試験においても時期間および製剤間に有意差は認められなかった。また試験 A および B における AUC_{0-24} 、 C_{max} の推定製剤差の割合はいずれも $\pm 20\%$ 以内であった。試験の精度に関しては検出すべき製剤差を 100 mg (力価) 錠の平均値の 20%、分散分析の有意水準を $\alpha = 0.10$ とした場合の検出力 ($1 - \beta$) は試験 A の AUC_{0-24} 、 C_{max} でそれぞれ 0.999 以上および 0.763、試験 B ではそれぞれ 0.999 以上および 0.887 であり十分評価に耐えるものと考えられた。

なお、 AUC_{0-24} の分析結果のうち、時期間に有意差がみられたが、時期間の差は試験 A および B においてそれぞれ -0.25 および $-0.42 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり、前期平均値のそれぞれ -9.2 および -7.2% に相当した。これは生物学的同等性のガイドラインで問題とする検出すべき製剤差 $\pm 20\%$ ^{13,14)} の範囲内であった。したがって 3 製剤は生物学的に同等であると考えられた。

CTM-HE を経口投与した時の血漿中の主代謝物代謝物は CTM であり、 T_{max} が約 1.5 時間、 $T_{1/2}$ が約 0.7 時間で 1 日 3 回 8 日間反復投与しても血漿中 CTM 濃度は毎回同じ推移を示した。

一方、エステル側鎖部分の主代謝物である 1,2-CHD, 1,3- および 1,4-CHD の $T_{1/2}$ は約 12.0~16.5 時間と長かったが、Fig. 13 に示すごとく反復投与時における C_{min} の実測値は投与 4 日目で定常状態に到達しており蓄積性はないものと考えられた。これらの代謝物は尿においても排泄が遅かったが、排泄率は投与 3 日目で定常状態に達した。その他血漿中に Δ^3 -CTM, CH が存在したが、濃度は低く $T_{1/2}$ も短かった。

ヒトの血漿中には CTM-HE は検出されていないことから、CTM-HE は消化管粘膜のエステラーゼにより加水分解をうけて CTM として吸収され、エステル側鎖部分は CH として門脈血に移行し、肝臓で代謝されて 1,2-CHD, 1,3- および 1,4-CHD になるものと考えられた。

CTM-HE を 8 日間反復投与した時の腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した結果、好気性菌の総菌数に対しては変化は認められなかったが、Streptococcus 属を除くグラム陽性菌および Pseudomonas 属を除くグラム陰性菌で CTM の抗菌力を反映した菌数の減少がみられた。Streptococcus 属の増加は腸球菌によるものと考えられた。嫌気性菌についても菌数の減少が認められたが、投与終了 1 週間には投与前の菌数に回復した。

CTM-HE 1 回 400 mg (力価) 1 日 3 回 8 日間反復投与最終日 24 時間の糞中 CTM 排泄量は 59.6 mg、 Δ^3 -CTM は 77.8 mg であり、CTM-HE 及び Δ^3 -CTM-HE は検出されなかった。一方、CTM 1 g 静注後 6 時間の胆汁 CTM 排泄率は 0.4% の微量であることから¹⁶⁾、CTM-HE を経口投与した時の糞中に排泄された CTM は主として腸管内で加水分解を受けて生成されたものと考えられた。

安全性に関しては、1 回 400 mg (力価) 1 日 3 回反復投与試験で 10 例中 1 例に軽度の腹痛と軟便が認められたが投与継続中に回復した。また、1 回 200 mg (力価) 1 日 3 回反復投与試験において 20 例中 2 例に GPT の軽度上昇が認められたが、投与終了 1 週間には正常値に回復していた。1 回 400 mg (力価) 1 日 3 回反復投与試験においては GPT を含む肝機能検査値の変動は認められなかった。

反復投与試験で検討した便潜血反応において 1 回 200 mg (力価) 投与終了時に 20 例中 5 例が陽性、8 例が疑陽性であったが、1 回 400 mg (力価) 投与終了時は全例陰性であった。

1 回 200 mg (力価) 反復投与試験においては検査日の前 2 日間を潜血食にしたが、3 日目の夕食にはポークチャップ (豚ロース) を摂食しており、この影響で潜血反応が陽性または疑陽性になったものと考えられた。ちなみに 1 回 400 mg (力価) 反復投与試験においては検査日の前 3 日間を潜血食にしたので、潜血反応の陽性例、疑陽性例はみられなかった。

その他、本剤に起因する異常所見は認められず、忍容性は良好であった。

文 献

- 1) 棚山薫晴, 吉田清志, 三谷政義, 塚本剛司, 鳥井洋: 新規経口セファロsporin Cefotiam hexetil のラット, マウス, イヌにおける生体内運命——エステル側鎖由来成分を中心にした検討——。Chemotherapy 投稿中
- 2) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用及び体内動態について。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987
- 3) 千葉祐広, 石井治光, 杉本敏雄, 神子田 武: Cefotiam hexetil hydrochloride (CTM-HE) のマウスおよびラットにおける急性毒性試験。応用薬理 35 (3): 179~183, 1988
- 4) 馬屋原 宏, 千葉祐広, 葛聲成二, 佐藤秀蔵, 宮島宏彰, 渡辺満利: Cefotiam hexetil hydrochloride (CTM-HE) の亜急性および慢性毒性試験。応用薬理 36 (1): 53~71, 1988
- 5) 鬼頭 剛, 和田岳夫, 芳村裕子, 佐治美昭: Cefotiam hexetil の一般薬理作用。Chemotherapy 投稿中
- 6) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) alkyl ester prodrugs of cefotiam. J. Antibiotics 40: 81~90, 1987
- 7) 平井真一郎, 小山博義, 榎野 正, 北森信之, 戸口始: 新規経口セファロsporin, 塩酸セフォチアム

- ヘキセチル (SCE-2174 (2HCl)) の製剤化研究。薬剤学 48 (3) : 189~196, 1988
- 8) 光岡知足: 腸内菌の世界: 45~92, 叢文社, 1980
- 9) 畚野 剛, 前田憲一: 生体試料中の Cefotiam hexetil 関連化合物の微生物学的定量法。Chemotherapy 投稿中
- 10) 山下健治, 太田竜一, 山口喜久雄, 青木 勇, 前田憲一, 畚野 剛, 矢敷孝司: 生体試料中の Cefotiam hexetil およびその代謝物の高速液体クロマトグラフィーによる定量法。Chemotherapy 投稿中
- 11) 岡田良弘, 浅井大丈夫, 安松幹夫, 竹田益雄, 三浦高義: ガスクロマトグラフィーによる Cefotiam hexetil (2HCl) のエステル側鎖代謝物の測定。Chemotherapy 投稿中
- 12) 神木照雄, 山田秀雄, 尾熊隆嘉: Cefaclor の臨床第1相試験。Chemotherapy 27: 158~174, 1979
- 13) 江島 昭, 他 (5施設): 生物学的同等性の試験方法についての解説。医薬品研究 13: 1106~1119, 1982
- 14) 江島 昭, 他 (5施設): 生物学的同等性の試験方法についての解説。一統計解説その2-。医薬品研究 13: 1267~1271, 1982
- 15) NODINE JH, SIEGLER PE: Stages of drug evaluation in man. Animal and clinical pharmacotechniques in drug evaluation (NODINE JH) : 89~95, Year book medical publishers, inc., Chicago, 1964
- 16) 谷村 弘, 他 (9施設): 胆道感染症の化学療法 (V) -とくに新抗生物質 Cefotiam (SCE-963) の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床効果について。Chemotherapy 27(S-3) : 434~451, 1979

PHASE I CLINICAL STUDY ON CEFOTIAM HEXETIL

MASAO TATENO

Hitotsubashi Hospital, 1-2-25 Gakuennishi-machi, Kodaira, Tokyo 187, Japan

ICHIRO SUGIYAMA and OSAMU EBI

New Product Planning & Development Department,

Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka

We performed a phase I clinical study of cefotiam hexetil, a prodrug of cefotiam, in 114 healthy volunteers and obtained the following results.

1. Cefotiam hexetil was absorbed rapidly from the intestine as cefotiam. Cefotiam hexetil was not detected in blood and the main metabolite of the ester side chain was found to be 1,2-cyclohexanediol.
2. α -Cyclodextrin caused a significant rise in the cefotiam plasma peak level.
3. Bioavailability for intravenous and intramuscular administration were 68.8% and 63.2%, respectively.
4. Two 50 mg tablets and one 100 mg tablet, and two 100 mg tablets and one 200 mg tablet were biologically equivalent.
5. Metabolites with the cephalosporin nucleus disappeared rapidly from the blood. While the excretion of 1,2-cyclohexanediol was rather slow, no tendency to accumulation of 1,2-cyclohexanediol was observed after multiple administration.
6. Although a decrease in anaerobic and some aerobic intestinal bacteria was observed after multiple administration, the follow-up examination showed recovery of the normal intestinal flora. No *Clostridium difficile* was detected in any case.
7. Slight abdominal pain and soft stool, observed with multiple doses of cefotiam hexetil disappeared during administration. Slight elevations of S-GPT also recovered to normal one week after administration. No other adverse reaction was observed.