

新経口セフェム系抗生物質 7432-S の臨床第 I 相試験

中島光好・植松俊彦・滝口祥令・水野淳宏
 浜松医科大学薬理学教室*

吉田 正・内田清久・山田秀雄・山本貞雄
 北川隆康・尾熊隆嘉・石井宏和
 塩野義製薬株式会社研究所**

新経口セフェム系抗生物質 7432-S (一般名: ceftibuten) の臨床第 I 相試験として、健康成人男子延 48 名に、単回および連続投与し、その安全性と忍容性、および体内動態について検討し、以下の成績を得た。

1. 7432-S 10, 20, 25, 50, 100, 200 mg (力価) 単回投与、1 回 100 mg 1 日 2 回 14 日間および 1 回 200 mg 1 日 2 回 7 日間連続投与試験にて自覚症状、他覚所見、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査等において 7432-S によると思われる異常は認められなかった。

2. 両連続投与試験において腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。好気性菌において 7432-S に感性的 *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* 等が投与中に減少したが、投与終了後速やかに回復した。嫌気性菌にはほとんど影響は認められなかった。

3. 7432-S 25, 50, 100, 200 mg を空腹時 1 回投与した時の平均血漿中濃度の推移は投与後 3 時間で最高に達し、その濃度はそれぞれ 1.30, 3.03, 4.57, 10.48 $\mu\text{g/ml}$ であり、明瞭な dose response が認められた。血中半減期は 1.5~2.1 時間であった。7432-S はほとんど未変化のまま尿中に排泄されるが、代謝物として 7432-S-trans がわずかに血漿中、尿中に認められた。7432-S-trans の尿中排泄率は 8.5% で、未変化体の 7432-S と合わせた 24 時間尿中回収率は 78.6~79.9 % であった。

4. 7432-S 100 mg を食事開始後 30 分に投与すると、空腹時投与と比較して最高血漿中濃度に達する時間がやや遅れるものの、 C_{max} , AUC はほとんどかわらなかった。

5. 1 回 100 mg 1 日 2 回 14 日間および 1 回 200 mg 1 日 2 回 7 日間連続投与試験においても 7432-S の蓄積は認められなかった。

6. 血清蛋白結合率は血清中の 7432-S 濃度が 16 $\mu\text{g/ml}$ の範囲まではほぼ一定で、平均 65.2 % であった。

Key words : 7432-S, Ceftibuten, 臨床第 I 相試験

7432-S は塩野義製薬研究所で開発された新規経口用セフェム系抗生物質で、Fig. 1 にその化学構造式を示す。

本剤は広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に強い抗菌力を示す。In vitro 抗菌力試験で、7432-S は *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Haemophilus influenzae* には特に強い抗菌力を示し、*Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Streptococcus pyogenes* にも強い抗菌力を示すが、Enterococci,

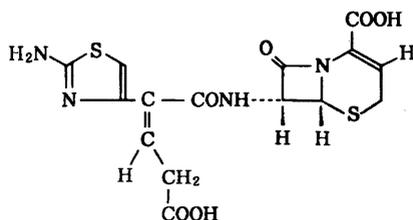


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

* 〒431-31 浜松市半田町3600

** 〒553 大阪市福島区鷺洲 5-12-4

Table 1. Physical characteristics of healthy male volunteers participating in study

Volunteer No.	Age (yrs)	Height (cm)	Body weight (kg)	Single dose			Multiple dose	
				Tolerance	Dose response	Meal effect	(1)	(2)
				10, 20, 50, 100, 200mg (fasting)	25, 50, 100, 200 mg (fasting)	100mg (fasting) ↓ 100mg (non-fasting)	100mg, BID, 14 days	200mg, BID, 7 days
1	41	170	67	○				○
2	30	164	60	○				
3	37	162	61	○	○			
4	31	172	68	○				○
5	33	167	63	○				○
6	32	160	47	○				○
7	28	172	62	○	○			○
8	31	165	68	○				○
9	32	163	63	○				
10	26	179	66	○	○			
11	48	170	60	○				
12	33	175	64	○				
13	28	177	66	○				
14	46	165	74	○				
15	41	167	58	○				
16	36	163	62	○				
17	46	163	57	○				
18	24	161	64	○				△
19	24	167	56					△
20	25	174	64		○			
21	24	175	63		○			
22	43	155	56			○		
23	38	165	60			○		
24	24	175	60			○		○
25	20	172	60			○	○	
26	36	167	65			○		
27	42	162	58			○		
28	41	165	63			○	○	
29	29	176	80			○	○	
30	32	164	60			○	○	
31	24	176	65			○	○	
32	31	170	60			○	○	
33	33	172	75			○	△	
34	25	171	75			○	△	
35	42	160	67			○	△	
36	41	168	62			○	△	

○: 7432-S △: Placebo

Staphylococci, *Pseudomonas aeruginosa* および嫌気性菌に対する抗菌力は弱い¹⁾。

7432-S は各種動物 (マウス, ラット, イヌ, サル) での体内動態試験において良好な吸収が認められ, 急性毒性試験, 1 ヶ月および 3 ヶ月亜急性毒性試験, 6 ヶ月慢性毒性試験, 生殖試験および一般薬理試験でも異常は認められていない。

そこで, 臨床応用の第一段階として, 健康成人男子志願者に対する本剤の安全性と忍容性および体内動態について検討した。

I. 試験方法

1. 被験者

被験者は Table 1 に示した健康成人男子 36 名, 延 48 名で, 平均年齢は 32.5 歳 (20~48 歳), 平均体重は 62.7 kg (47~80 kg) であった。これら被験者には試験に先立ち被験薬剤, 試験の目的および内容の説明を行い, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 血圧, 心電図, 尿検査等のスクリーニング試験で異常を認めなかった者を採用し, 文書による同意を得た上で実施した。

なお, 試験期間は昭和 60 年 5 月~61 年 3 月である。

2. 投与量, 投与方法

Table 2. 7432-S Phase I study

Test	Administration of 7432-S	Volunteers			
		Number of volunteers	Age (years)	Body weight (kg)	
Single dose	Tolerance	10, 20, 50, 100, 200mg Fasting,	18	24-48 (Mean 34.6)	47-74 (Mean 62.8)
	Dose response	25, 50, 100, 200mg Fasting At 1 week interval Cross-over	6	24-37 (Mean 27.3)	56-66 (Mean 62.0)
	Meal effect	100mg×2 Fasting and non-fasting at 1 week interval Cross-over	6	20-43 (Mean 33.8)	56-65 (Mean 59.8)
Multiple dose	100mg×2/day×14days (Total 27 repeated doses) In double-blind	10 (including 4 volunteers given a placebo)	20-42 (Mean 31.8)	60-80 (Mean 66.7)	
	200mg×2/day×7days (Total 13 repeated doses) In double-blind	8 (including 2 volunteers given a placebo)	24-41 (Mean 29.5)	56-68 (Mean 63.5)	

試験の種類と7432-Sの投与量と投与方法をTable 2に示した。

①単回投与試験

初期忍容性試験として、まず推定1回臨床投与量の1/10である10mgを投与した。さらに安全性を確認しながら20, 50, 100, 200mgと順次増量投与した。

Dose response試験は、6名の志願者に25, 50, 100, 200mgの順に1週間間隔で空腹時経口投与した。投与方法としては、前日22時以降の飲食は禁止とし、試験当日は9時に微温湯100mlで7432-Sを内服させた。服薬後の食事、喫煙は4時間後まで禁止し、飲水については特に限定しなかったが、コーヒーは夕方まで禁止した。

食事の影響をみる試験として、6名の志願者に100mgをまず空腹時に投与し、1週間後に食後投与して比較した。食後投与の場合は、トースト1枚、卵1ヶ、ハム2枚、グレープフルーツ1/2個、ジュース160ml(530キロカロリー)の食事開始30分後に微温湯100mlで7432-S 100mgを内服させた。

②連続投与試験

1回100mgを1日2回14日間連続投与(但し、投与回数は27回、以下100mg連投群とする)と1回

200mgを1日2回7日間連続投与(但し、投与回数は13回、以下200mg連投群とする)の2つの試験を行った。両試験とも7432-Sを投与したのはいずれも6名であるが、安全性のより正確な判定のために100mg連投群では4名、200mg連投群では2名のプラセボ投与群を設定した。なお、服薬時間は9時と21時である。

3. 試験項目

実施した試験項目はTable 3に示した。なお、投与終了3週間後まで安全性に関する試験を行い、異常のないことを確認して、試験を終了した。

4. 腸内細菌叢に及ぼす影響の検討、糞便中7432-S濃度および糞便中Vitamin K濃度の測定

100mg連投群で腸内細菌叢に及ぼす影響を検討するとともに、糞便中の7432-S濃度およびVitamin K濃度を測定した。200mg連投群では腸内細菌叢に及ぼす影響を検討すると共に糞便中7432-S濃度を測定した。

糞便採取は100mg連投群では投与2日前、投与開始3日目、同7日目、同13日目、投与終了3日目、同7日目、同13日目に、200mg連投群では投与1日前、投与開始3日目、同6日目、投与終了1日目、同7日目、同14日目の早期排泄便を用いたが、各試験に用いた糞便は試験の性質に応じてTable 4, 5, 16, Fig. 7に

Table 3. Observation items

Observation items (○ : performed)		Single dose			Multiple dose	
		Tolerance	Dose response	Meal effect	100mg, BID, 14days	200mg, BID, 7days
Clinical symptoms	Subjective & objective	○	○	○	○	○
	ECG, blood pressure, pulse, respiratory rate	○	○	○	○	○
Laboratory test	Hematology, blood chemistry, urinalysis, others	○	○	○	○	○
Hemostasis & coagulation	Coagulation parameters	○			○	
	Bleeding time(Ivy method)	○			○	○
	Platelet aggregation (ADP, COL)	○		○	○	
	Vitamin K level (blood, feces)				○	
Intestinal bacterial flora					○	○
Drug levels in feces					○	○
7432-S levels in blood and urine		○	○	○	○	○
Metabolites in blood and urine			○		○	○
Serum protein binding			○		○	

Hematology : RBC, Hb, Ht, WBC, WBC differential, platelet count, MCV, MCH, MCHC

Blood chemistry : GOT, GPT, Al-P, total bilirubin, direct bilirubin, TTT, ZTT, γ -GTP, LDH, LAP, BUN, creatinine, electrolytes (Na, K, Cl, Ca, P), total protein, albumin, A/G, β -lipoprotein, total cholesterol, triglyceride, phospholipid, NEFA, HDL-cholesterol, cholinesterase, uric acid, blood sugar

Urinalysis : Specific gravity, pH, bilirubin, protein, sugar, acetone, urobilinogen, occult blood, sediment

Others : Direct Coombs' test, protein differential

Coagulation parameters : Prothrombin time (PT), prothrombin activity, activated partial thromboplastin time (APTT), heparin test, fibrinogen, vitamin K depending clotting factor (II, VII, IX, X)

示した通りである。糞便はよく攪拌して均一にし、細菌検査用には糞便1gを嫌気ポーターに採取し5時間以内に培養検査のための処理を完了した。細菌検査の培地および培養は光岡²⁾又は上野³⁾の方法に準じて行った。*Clostridium difficile*の検索には選択培地としてCCFA培地(cycloserine 500 μ g/ml, cefoxitin 16 μ g/ml)を用い、toxinの検出にはCPE法^{4), 5), 6)}により行った。糞便中7432-S濃度の測定には、採取した糞便1gに対して4倍量の0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を加え

てホモジナイズし、4500 rpm, 15 min. 冷却遠心分離し、その上清液を被検液とした。7432-Sの濃度は帯培養法(Bioassay法)により測定した。この方法による測定可能下限濃度は0.2 μ g/gである。

5. 血小板凝集能, 出血時間, 血液凝固パラメーターに及ぼす影響の検討

100 mg 連投群でこれらの試験を詳細に検討した。投与2日前, 投与直前, 投与開始1日目, 同3日目, 同7日目, 同10日目, 同13日目, 投与終了1日目, 同3日

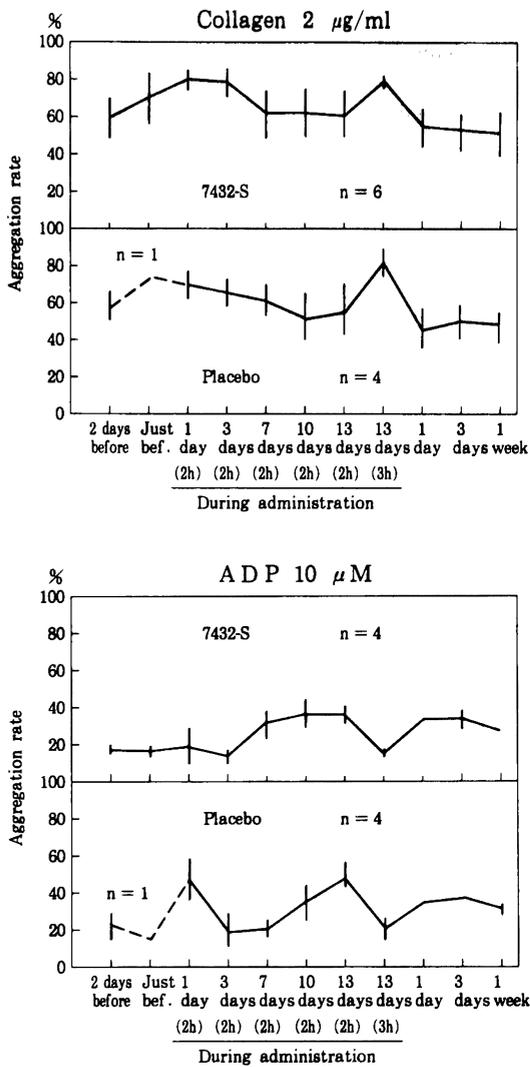


Fig. 2. Platelet aggregation by collagen and ADP (100 mg, BID, 14 days).

目、同7日目に採血し、血小板凝集能、出血時間、血液凝固パラメーターに及ぼす影響を検討した。100 mg 連投群においてこれら止血、凝固系に及ぼす影響が認められなかったことより、200 mg 連投群では出血時間のみを検討した。

6. 血漿中および尿中 7432-S 濃度の測定

血漿中濃度測定検体としては、単回投与時の Dose response 試験および食事の影響をみる試験での空腹時投与では投与前 (0)、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 時間に採血した。食事の影響をみる試

験での食後投与では投与前 (0)、投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12 時間に採血した。100 mg 連投群では初回投与、15 回目投与、最終投与時に、200 mg 連投群では初回投与、最終投与時に投与前 (0)、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 時間に採血した。尿中濃度の測定検体としては、単回投与時には投与前 (0)、投与後 0-2、2-4、4-6、6-8、8-10、10-12、12-24 時間に分割蓄尿した。連続投与時には血漿中濃度測定日に投与前 (0)、0-1、1-3、3-5、5-7、7-9、9-12 時間に分割蓄尿した。

血液試料は採血後すみやかに遠心分離した血漿を、尿は尿量および尿比重を計測後の一部を、ドライアイス・エタノール中で急速凍結させたあと、 -70°C に保存し、1 週間以内に測定した。

7432-S の血漿中および尿中濃度は、*E. coli* 7437 を検定菌とした帯培養法 (Bioassay)¹⁾ および高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC)²⁾ により測定した。Bioassay 法による検量線は、血漿中濃度測定にはコンセーラ (日水製薬) を、尿中濃度測定には 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作製し、尿の希釈には同緩衝液を用いた。血漿中および尿中濃度の測定可能下限は Bioassay 法でそれぞれ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ および 0.3-0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、HPLC 法でそれぞれ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ および 1 $\mu\text{g/ml}$ である。

7. 薬動力学的解析

血漿中濃度の速度論的解析は NONLIN 74 プログラムを用いて非線形最小2乗法にて行った。経口投与後の 7432-S の血漿中濃度推移は吸収相と消失相の 2 相からなるので、吸収の Lagtime を含む Two-compartment open model を用いてあてはめを行った。消失半減期はもとめた消失速度定数 (Kel) より $0.693/\text{kel}$ として算出し、AUC は台形法にて算出した。また、反復投与時には初回投与データの解析よりもとめられたパラメータを用い、反復投与時の血漿中濃度をシミュレートして、これらの値と実測値との比較を行った。

8. 血漿中ならびに尿中活性代謝物の検討

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および薄層バイオオートグラフィーを用いて検討した。

9. 血清蛋白結合率

血清蛋白結合率は限外濾過法により測定した。7432-S 25、50、100 および 200 mg 単回投与後 2 時間と 4 時間、100 mg 連投群においては初回と 27 回投与後 3 時間に採取した血液より血清を分離し、その 1 部を 37°C に 10 分間インキュベートした後 37°C にて 10 分間 3000 rpm

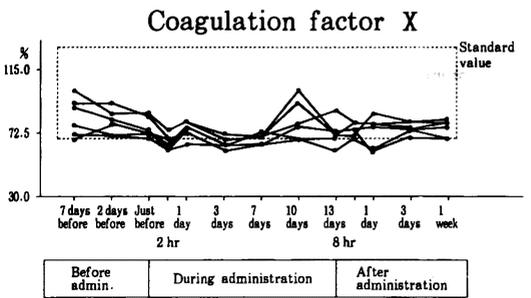
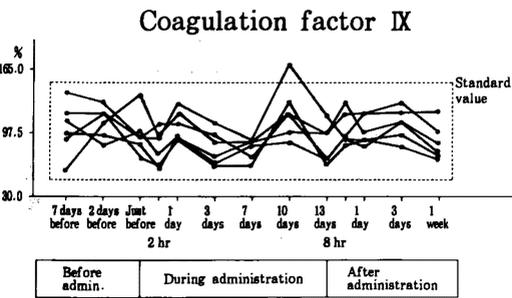
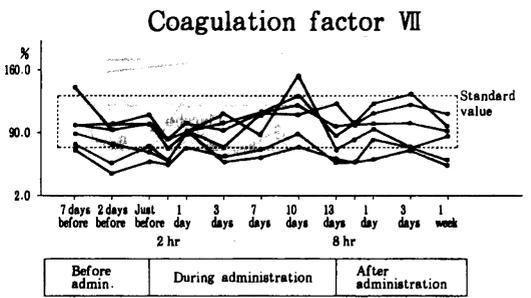
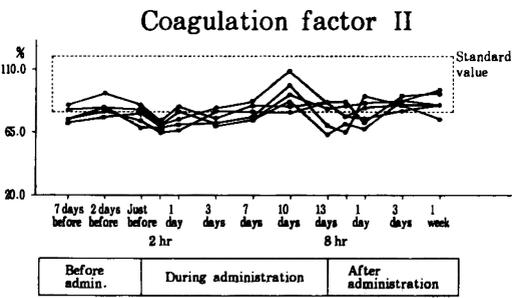
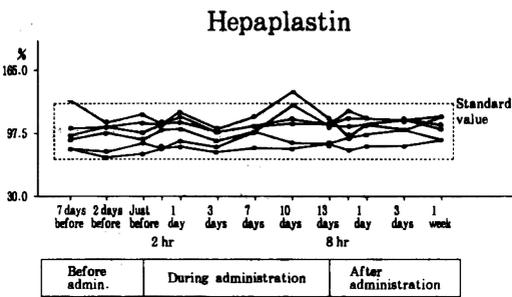
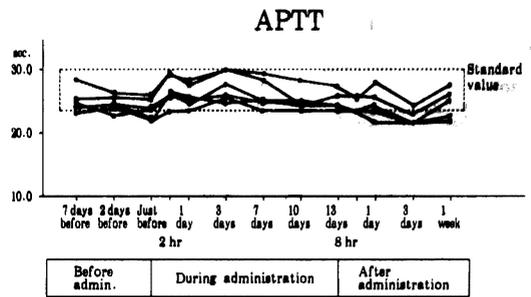
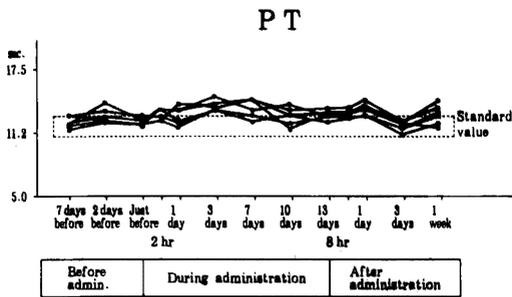


Fig. 3. Coagulation parameters (100 mg, BID, 14 days).

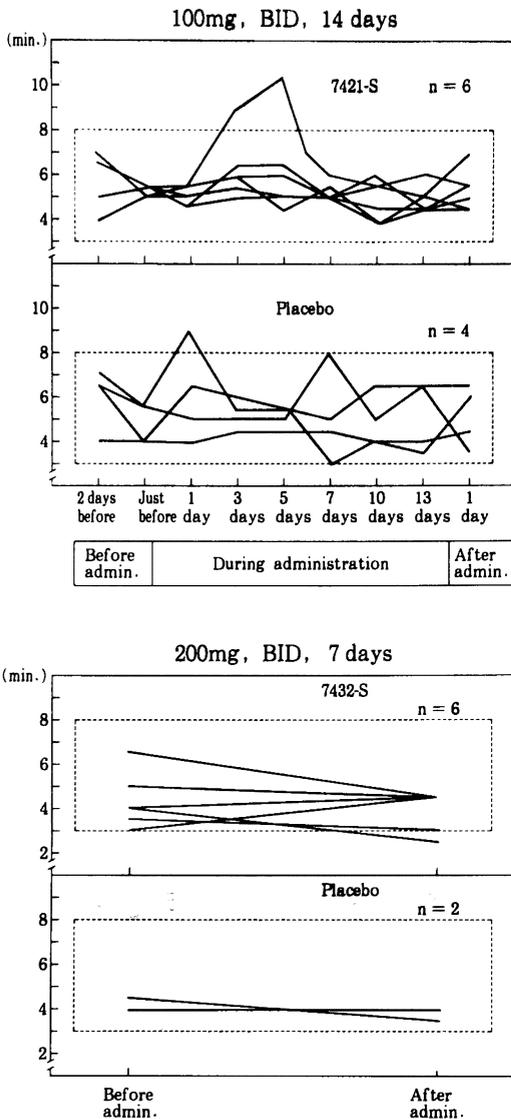


Fig. 4. Bleeding time (Ivy method).

で限外濾過を行った。限外濾過には Amicon 社製 MPS-1 および YMT Membrane を用いた。残りの血清および限外濾液は濃度測定まで凍結保存した。

II. 試験成績

1. 安全性および忍容性

1) 自覚症状, 他覚所見, 一般症状および臨床検査値

①単回投与時 (10, 20, 25, 50, 100, 200 mg)

単回投与試験では, 7432-S によると考えられる自覚

症状, 他覚所見および心電図, 血圧, 脈拍, 呼吸数等の一般症状ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

②連続投与時

血小板凝集能を含めた止血・凝固系に及ぼす影響は, 100 mg 連投群において詳細に検討した (Fig. 2, 3)。投与 3~5 日目に 1 例で出血時間の延長が認められたが, 投与期間中に正常域に回復した。プラセボ投与群でも 1 例で正常域をはずれた例があり, また, 200 mg 連投群においても出血時間の延長はみられなかったことより, この出血時間の延長は 7432-S による異常とは考えられなかった (Fig. 4)。

100 mg および 200 mg 連投群の血液および血液生化学検査値を Fig. 5, Fig. 6 に示した。いずれの連続投与試験においても 7432-S によると考えられる異常変動は認められなかった。

自覚症状では 100 mg, 200 mg 連投群のいずれの試験においても下痢は認められなかった。

2) 腸内細菌叢に及ぼす影響の検討

100 mg 連投群の腸内細菌叢の変動を Table 4 に示した。好気性菌では投与中 7432-S に感性の菌種 *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* 等の Enterobacteriaceae の菌量の減少が認められたが, 投与中止 7 日目にはほぼ, 13 日目には完全に回復した。嫌気性菌にはほとんど影響は認められなかった。*C. difficile* は最終投与日または投与中止後に 3 例で検出されたが, 10^5 cfu/g と少ない菌量であった。

200 mg 連投群の腸内細菌叢の変動も 100 mg 連投群の成績 (Table 5) と同様であった。*C. difficile* は 6 例中 3 例で検出され, そのうち 1 例で菌量は 10^5 cfu/g とやや多かった。しかし, いずれの連続投与試験においても下痢は一例も認められなかった。

3) 糞便中 Vitamin K 濃度

Fig. 7 に 100 mg 連投群における糞便中 Vitamin K 濃度を示したが, 7432-S 投与中及び投与後にわたって減少は認められなかった。

2. 血漿中濃度および尿中回収率

7432-S の血漿中濃度は Bioassay 法で, 尿中濃度は Bioassay 法と HPLC 法で測定した。両法でえられた 7432-S の測定値は良好な相関関係を示した⁴⁾ ので, 尿中回収は代謝物 7432-S-trans を含めて HPLC 法での測定結果を示した。ただし, Dose response 試験のみ Bioassay 法での測定結果も示した。

1) 単回投与時

①Dose response

7432-S 25, 50, 100, 200 mg を空腹時に 1 回経口投

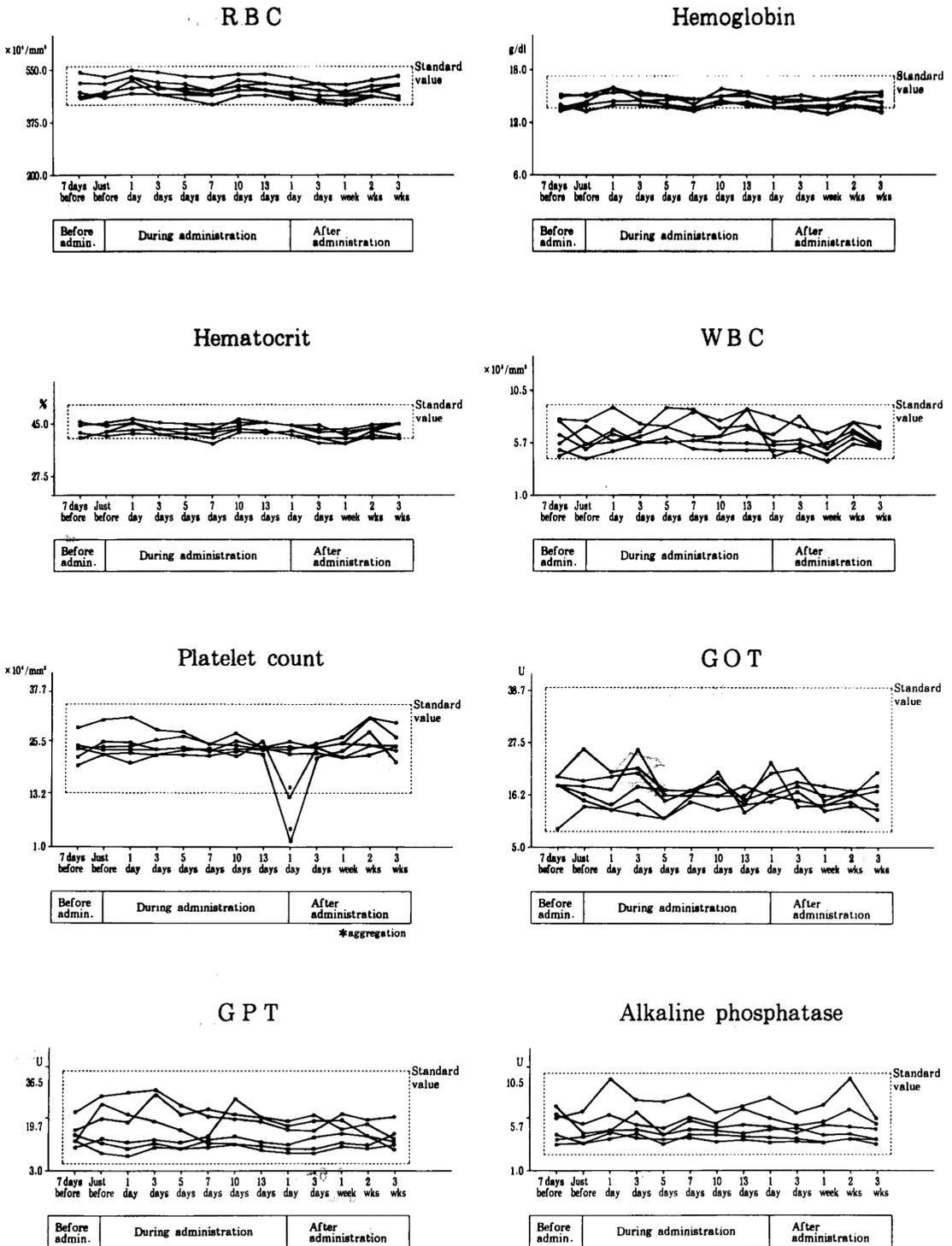


Fig. 5. Laboratory tests (100 mg, BID, 14 days).

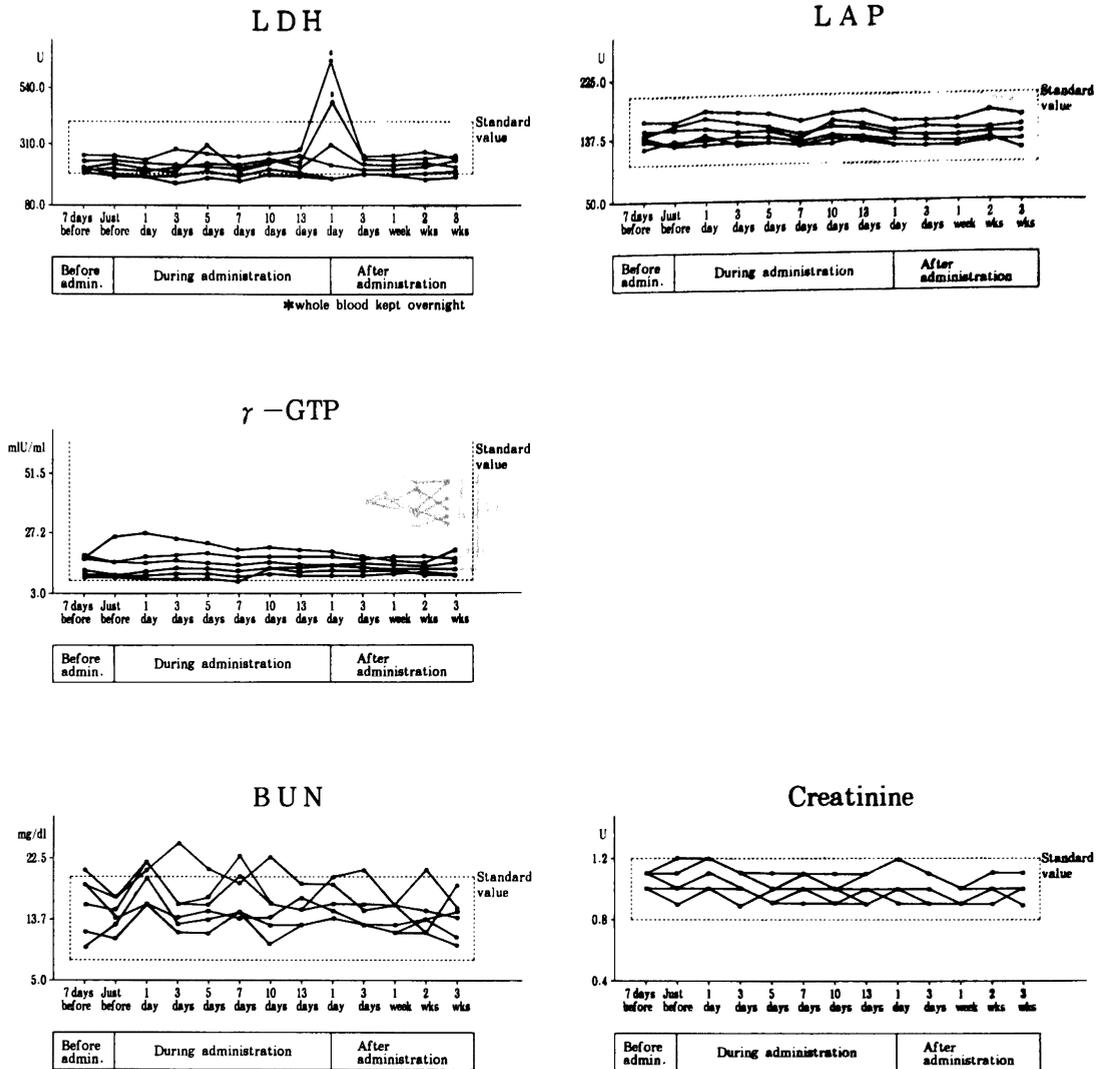


Fig. 5. (continued) Laboratory tests (100 mg, BID, 14 days).

与したときの平均血漿中濃度では投与後3時間で最高値に達し、それぞれ1.30, 3.03, 4.57, 10.48 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、薬動学的解析による最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ1.9, 3.6, 5.6, 11.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、血漿中濃度曲線下面積 (AUC) はそれぞれ6.2, 13.8, 23.1, 48.3 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ であり、明瞭な dose response が認められた。血漿中半減期 ($T_{1/2}$) は1.5~2.1時間であった (Fig. 8, Table 6)。Bioassay 法による平均最高尿中濃度は投与後2~4時間で得られ77.9, 143.3, 263.2, 523.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と linear な dose response がみら

れ (Fig. 9, Table 7)。24時間での平均尿中回収率はそれぞれ73.4, 75.2, 74.1, 67.6%であった (Fig. 9, Table 8)。7432-S は大部分が未変化のまま尿中に排泄されるが、一部7432-S-trans として排泄される。HPLC 法で測定した7432-S-trans をも含めた尿中回収率は78.6~79.9%であった (Fig. 10, Table 9)。

②食事の影響

食後に投与すると最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) が2.6時間から3.2時間へとやや遅れるものの、 C_{max} および AUC はほとんど変わらなかった (Fig. 11,

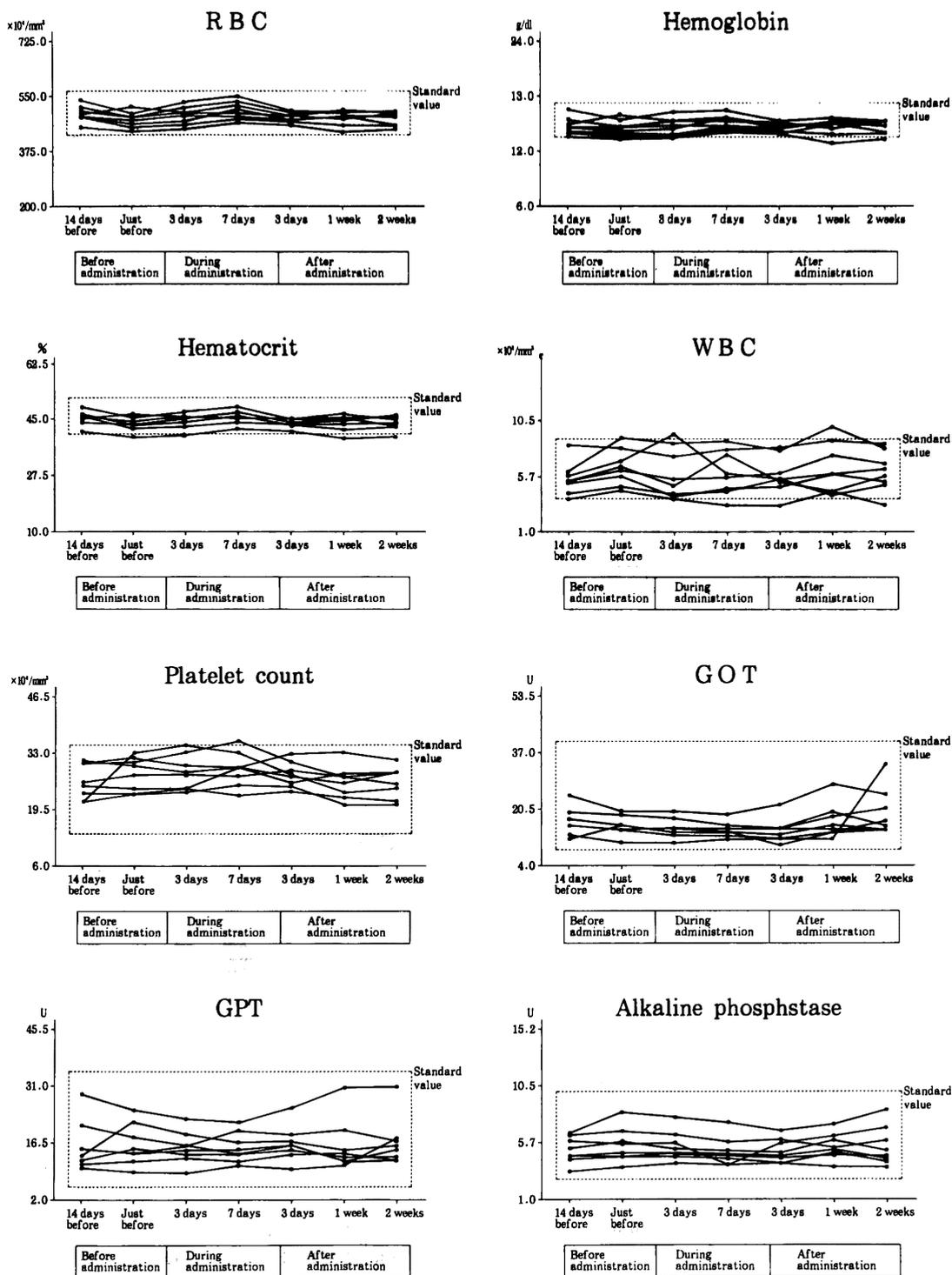


Fig. 6. Laboratory tests (200 mg, BID, 7 days).

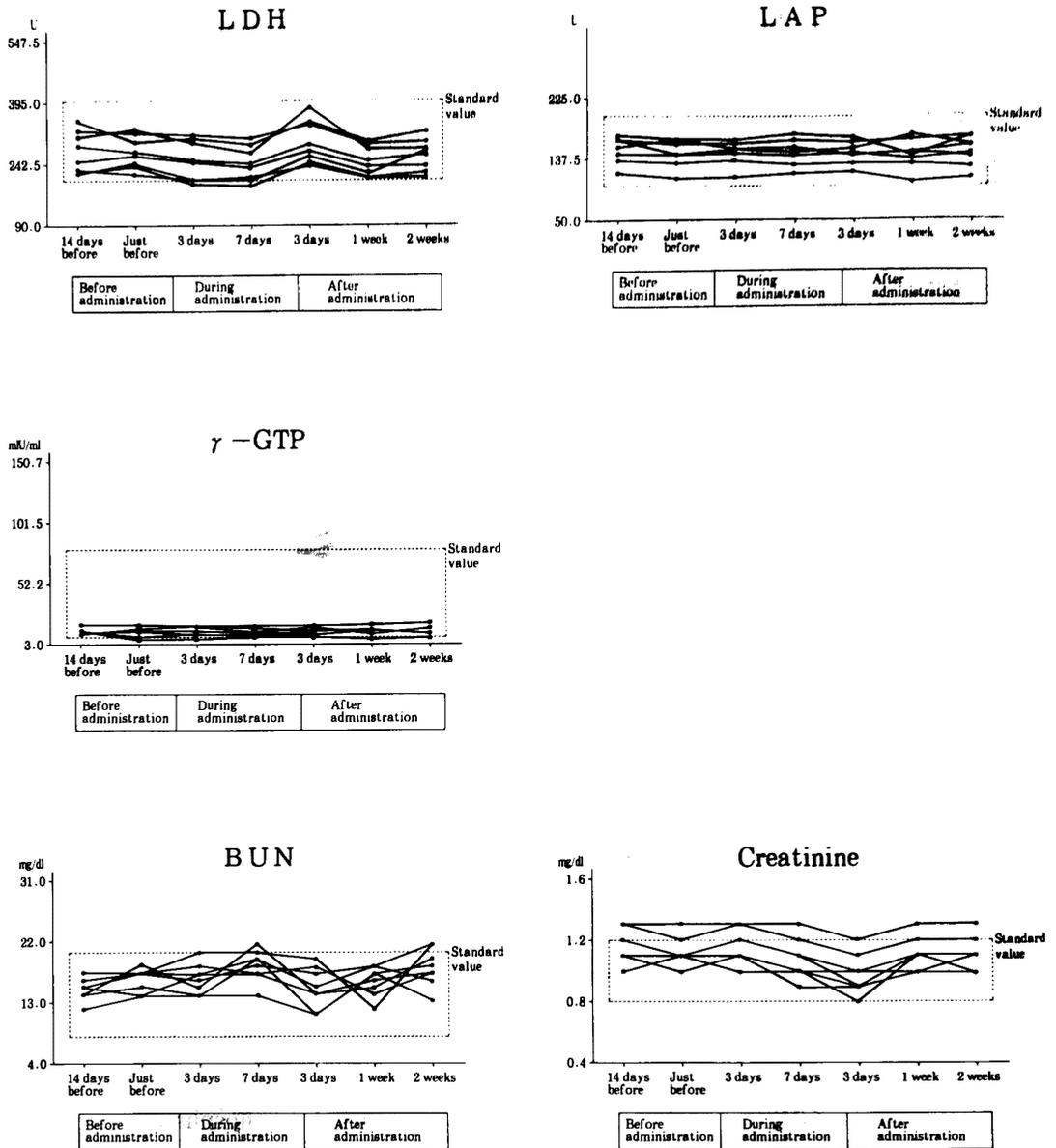


Fig. 6. (continued) Laboratory tests (200 mg, BID, 7 days).

Table 10)。HPLC 法による 7432-S-trans を含めた平均尿中回収率は空腹時 77.2%，食後 67.6%であり食後の方がやや少なかった (Fig. 12, Table 11)。

2) 連続投与

100 mg 連続投与群の平均血漿中濃度での最高値は、初回投与 5.32 $\mu\text{g/ml}$ 、15 回目投与 4.90 $\mu\text{g/ml}$ 、最終投与

7.52 $\mu\text{g/ml}$ と、最終投与時がやや高かったが、12 時間後の血漿中濃度はいずれの測定日も 0.17, 0.24, 0.18 $\mu\text{g/ml}$ とかわらず、蓄積性は認められなかった (Fig. 13, Table 12)。HPLC 法による投与後 12 時間までの 7432-S-trans を含めた平均尿中回収率は、初回投与 81.8%，15 回目投与 94.4%，最終投与 97.4% と、初回

Table 4. Effect on intestinal bacterial flora after multiple administration(100 mg, BID, 14 days)

Vol. No.	Aerobic bacteria (log 10/g)								Anaerobic bacteria (log 10/g)								
	Organism	Before	During			After			Organism	Before	During			After			
		-2nd day	3rd day	7th day	13th day	3rd day	7th day	13th day		-2nd day	3rd day	7th day	13th day	3rd day	7th day	13th day	
25	<i>E.faecalis</i>	9.1	9.0	8.9	7.9	9.4	8.8	8.3	<i>Bifidobacterium</i>	9.7	9.7	8.9	8.8	9.1	9.8	9.8	
	<i>Candida</i> sp.	3.3	2.4	3.7	3.5	4.0	3.4	3.1	<i>Bacteroides</i>	8.4	8.0	8.5	6.2	8.9	9.0	9.0	
	<i>Bacillus</i> sp.	2.5	3.2	2.9	2.2	1.7	2.2	3.1	<i>Clostridium</i>	7.7	8.5	9.1	8.0	7.2	6.0	5.0	
	<i>S.aureus</i>	9.0	3.5	2.4	2.4	8.8	7.2	8.6	<i>Eubacterium</i>	8.2	8.8	8.1	8.0	8.9	9.0	8.5	
	<i>E.coli</i>	6.3	-	-	-	-	3.9	3.4	<i>Fusobacterium</i>	6.7	6.7	7.7	7.2	7.2	7.0	7.7	
	<i>K.pneumoniae</i>	4.2	-	-	-	2.9	3.9	3.7	<i>Peptostreptococcus</i>	6.7	6.7	5.7	4.7	3.4	6.7	8.2	
	<i>P.aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	<i>Veillonella</i>	3.6	-	-	-	3.4	4.7	4.7	
									<i>C.difficile</i>	-	-	-	3.5	-	-	-	
	(Total)	9.4	9.0	8.9	7.9	9.5	8.8	8.8	(Total)	9.8	9.7	9.4	8.9	9.5	9.9	9.9	
	28	<i>E.faecalis</i>	8.0	8.1	8.1	8.4	8.1	8.5	8.6	<i>Bifidobacterium</i>	9.8	8.8	9.3	8.0	8.9	9.0	10.1
<i>Candida</i> sp.		4.0	4.1	3.4	3.1	4.6	3.0	3.3	<i>Bacteroides</i>	9.3	9.7	9.8	8.8	10.3	10.1	9.2	
<i>Bacillus</i> sp.		2.4	1.8	2.2	1.9	2.8	2.7	2.0	<i>Clostridium</i>	8.7	8.7	10.0	8.8	8.7	7.7	5.7	
<i>S.aureus</i>		4.4	4.6	4.3	4.2	5.4	4.9	3.9	<i>Eubacterium</i>	8.9	9.3	8.7	7.7	9.0	9.0	9.5	
<i>E.coli</i>		4.7	3.1	2.6	2.9	5.3	6.1	6.3	<i>Fusobacterium</i>	7.3	7.3	8.9	8.7	8.4	8.0	7.3	
<i>K.oxytoca</i>		4.8	3.1	-	-	4.5	6.2	6.2	<i>Peptostreptococcus</i>	7.8	8.7	9.2	8.0	8.7	8.3	9.1	
<i>E.cloacae</i>		6.3	-	-	-	-	4.0	6.9	<i>Streptococcus</i>	6.3	6.1	6.1	6.7	7.0	8.0	6.2	
<i>C.freundii</i>		5.4	2.8	-	-	4.4	4.9	6.1	<i>Veillonella</i>	-	-	-	-	-	5.7	5.7	
<i>P.aeruginosa</i>		2.8	2.0	4.6	3.6	5.1	3.9	2.6	<i>Megamonas</i>	8.7	8.7	9.0	8.6	8.0	8.7	9.3	
(Total)		8.0	8.1	8.1	8.4	8.1	8.5	8.6	(Total)	10.0	9.9	10.3	9.4	10.3	10.2	10.3	
29	<i>E.faecalis</i>	5.0	7.0	6.2	6.3	6.3	6.1	4.9	<i>Bifidobacterium</i>	9.4	9.9	9.4	9.4	10.0	9.5	10.0	
	<i>Candida</i> sp.	4.8	3.7	3.0	3.2	4.0	3.4	3.4	<i>Bacteroides</i>	10.4	10.1	9.7	10.2	9.8	9.9	9.8	
	<i>Bacillus</i> sp.	3.5	3.6	3.8	3.0	3.7	3.4	3.4	<i>Clostridium</i>	9.7	9.5	7.7	8.7	5.5	5.3	6.8	
	<i>S.aureus</i>	-	-	-	-	3.8	4.4	4.0	<i>Eubacterium</i>	10.1	9.8	8.1	8.7	8.7	9.5	9.1	
	<i>E.coli</i>	5.8	2.6	2.6	2.4	5.9	5.4	7.7	<i>Fusobacterium</i>	9.7	9.7	9.7	9.7	9.7	9.3	9.9	
	<i>K.pneumoniae</i>	7.2	-	-	-	-	3.5	4.9	<i>Peptostreptococcus</i>	9.4	9.3	8.8	9.0	8.7	9.2	8.7	
	<i>C.freundii</i>	2.9	-	-	-	-	-	2.9	<i>Streptococcus</i>	7.4	8.3	8.4	7.7	7.7	7.5	7.7	
									<i>Veillonella</i>	5.2	-	-	-	-	3.0	4.7	
	(Total)	7.2	7.0	6.2	6.3	6.5	6.2	7.7	<i>C.difficile</i>	-	-	-	3.3	3.6	3.2	3.5	
									(Total)	10.7	10.6	10.1	10.4	10.3	10.3	10.4	
30	<i>E.faecalis</i>	8.2	7.8	7.6	6.7	9.0	9.5	8.6	<i>Bifidobacterium</i>	9.6	9.6	9.5	9.6	9.4	10.0	9.1	
	<i>Candida</i> sp.	3.8	3.2	3.0	2.3	3.5	2.0	1.9	<i>Bacteroides</i>	10.0	10.1	8.9	8.3	8.5	9.4	9.1	
	<i>Bacillus</i> sp.	3.8	4.1	3.0	3.7	3.0	3.2	3.4	<i>Clostridium</i>	7.3	6.7	8.9	8.5	8.0	7.7	6.7	
	<i>S.aureus</i>	3.5	3.8	4.4	3.2	3.0	4.1	4.3	<i>Eubacterium</i>	10.1	9.5	8.9	9.0	9.4	9.5	8.4	
	<i>E.coli</i>	5.0	4.7	2.9	-	5.6	6.3	3.9	<i>Fusobacterium</i>	10.3	9.4	9.1	8.7	8.3	8.7	9.4	
	<i>K.oxytoca</i>	4.3	1.5	-	-	4.1	3.9	3.0	<i>Lactobacillus</i>	9.2	9.0	8.7	8.4	9.0	7.5	7.3	
	<i>E.cloacae</i>	4.1	-	-	-	-	-	2.9	<i>Peptostreptococcus</i>	9.3	9.2	8.4	8.7	9.0	9.0	8.4	
	<i>C.freundii</i>	5.1	3.1	-	-	5.3	2.7	2.4	<i>Streptococcus</i>	6.5	6.5	7.7	7.0	7.0	6.6	6.4	
	<i>P.stuartii</i>	4.5	-	-	-	5.0	4.7	4.0	<i>Veillonella</i>	-	-	-	-	-	5.3	6.8	
	<i>H.alvei</i>	-	-	-	-	4.6	-	-	<i>Megasphaera</i>	8.6	8.0	7.7	7.4	7.3	7.0	7.0	
(Total)	8.2	7.8	7.6	6.7	9.0	9.5	8.6	<i>Acidaminococcus</i>	8.3	8.0	8.0	6.7	7.7	7.7	5.6		
								<i>Megamonas</i>	9.0	7.7	8.3	8.7	8.3	8.4	7.4		
								(Total)	10.7	10.4	9.9	9.9	9.9	10.3	9.8		
31	<i>E.faecalis</i>	6.4	6.4	6.5	6.3	5.5	6.7	6.6	<i>Bifidobacterium</i>	9.8	9.4	9.3	8.7	9.8	10.1	9.1	
	<i>Candida</i> sp.	3.4	3.3	2.9	3.6	2.3	2.6	3.2	<i>Bacteroides</i>	10.0	8.8	8.0	8.3	10.1	10.0	10.6	
	<i>Bacillus</i> sp.	2.9	3.3	3.3	3.4	3.9	4.0	3.5	<i>Clostridium</i>	5.0	8.7	6.4	6.0	6.7	7.3	6.8	
	<i>S.aureus</i>	5.0	2.9	-	-	3.6	-	-	<i>Eubacterium</i>	7.1	7.6	7.2	7.6	9.5	8.9	8.4	
	<i>E.coli</i>	5.6	2.7	2.1	-	4.3	5.0	5.8	<i>Fusobacterium</i>	6.5	5.5	5.2	6.6	7.0	8.4	8.4	
	<i>K.pneumoniae</i>	2.7	-	-	-	-	2.6	4.6	<i>Lactobacillus</i>	8.0	8.7	7.7	7.4	7.3	7.7	7.7	
	<i>C.freundii</i>	3.5	-	-	-	2.5	2.3	3.9	<i>Streptococcus</i>	6.7	6.2	6.5	6.7	6.8	8.7	8.7	
	<i>H.alvei</i>	-	-	-	-	7.7	-	-	<i>Veillonella</i>	7.3	-	-	-	4.7	3.3	4.7	
	<i>P.aeruginosa</i>	2.3	-	-	-	3.6	3.7	3.7	<i>Acidaminococcus</i>	-	-	-	4.0	4.0	4.0	4.1	
	(Total)	6.5	6.4	6.5	6.3	7.7	6.8	6.7	<i>C.difficile</i>	-	-	-	-	3.5	3.8	-	
								(Total)	10.2	9.6	9.3	8.9	10.3	10.4	10.6		
32	<i>E.faecalis</i>	7.0	6.7	6.5	6.6	6.9	6.8	5.8	<i>Bifidobacterium</i>	9.4	9.0	9.5	9.3	9.3	10.0	9.3	
	<i>Candida</i> sp.	3.0	2.9	3.3	2.5	3.9	2.3	2.5	<i>Bacteroides</i>	9.6	9.7	9.6	9.9	9.9	9.7	9.5	
	<i>Bacillus</i> sp.	6.2	3.6	3.2	3.8	3.9	3.5	2.8	<i>Clostridium</i>	5.0	4.2	8.3	8.0	9.3	6.3	3.5	
	<i>S.aureus</i>	6.2	4.0	3.7	3.0	4.4	4.6	5.1	<i>Eubacterium</i>	9.8	7.8	9.9	8.4	9.4	9.3	9.5	
	<i>E.coli</i>	7.1	5.1	3.6	4.0	7.6	8.0	8.2	<i>Fusobacterium</i>	8.0	7.0	7.0	8.5	8.9	8.9	9.2	
	<i>C.freundii</i>	6.8	6.6	6.0	4.0	6.8	6.4	5.9	<i>Lactobacillus</i>	5.5	4.8	5.7	6.7	6.7	6.7	7.3	
	<i>P.aeruginosa</i>	2.3	-	-	-	3.2	4.5	4.6	<i>Peptostreptococcus</i>	8.0	7.0	8.3	8.0	9.4	7.4	8.7	
									<i>Streptococcus</i>	4.0	4.1	8.3	8.5	8.9	9.0	9.0	
									<i>Veillonella</i>	-	-	-	-	3.7	7.0	7.4	
	(Total)	7.5	7.0	6.6	6.6	7.7	8.0	8.2	<i>Acidaminococcus</i>	-	-	-	-	4.9	6.2	5.2	
								(Total)	10.1	9.8	10.2	10.0	10.3	10.3	10.0		

Table 5. Effect on intestinal bacterial flora after multiple administration (200 mg, BID, 7 days)

Vol. No.	Aerobic bacteria (log 10/g)						Anaerobic bacteria (log 10/g)					
	Organism	Before	During		After		Organism	Before	During		After	
		-1st day	3rd day	6th day	7th day	14th day		-1st day	3rd day	6th day	7th day	14th day
1	<i>E. faecalis</i>	N.D.	6.7	6.0	7.4	8.2	<i>Bifidobacterium</i>	N.D.	7.9	8.4	8.3	9.2
	<i>S. aureus</i>	N.D.	2.7	—	3.6	3.5	<i>Bacteroides</i>	N.D.	5.7	7.7	9.1	8.2
	<i>Bacillus</i> sp.	N.D.	5.7	4.4	4.4	4.7	<i>Eubacterium</i>	N.D.	5.7	5.7	9.3	9.3
	<i>Candida</i> sp.	N.D.	4.2	4.0	2.7	3.0	<i>Clostridium</i>	N.D.	4.5	3.9	9.0	8.3
	<i>E. coli</i>	N.D.	—	—	5.6	4.5	<i>Fusobacterium</i>	N.D.	6.7	6.7	5.2	6.7
	<i>K. pneumoniae</i>	N.D.	—	—	5.7	6.0	<i>Peptostreptococcus</i>	N.D.	4.0	3.5	7.5	6.3
	<i>K. oxytoca</i>	N.D.	—	—	5.7	5.7	<i>Streptococcus</i>	N.D.	4.0	6.0	9.0	9.0
	<i>E. cloacae</i>	N.D.	—	—	5.9	5.0	<i>Veillonella</i>	N.D.	—	—	4.5	7.4
	(Total)	N.D.	6.8	6.0	7.4	8.2	(Total)	N.D.	7.9	8.5	9.7	9.7
	4	<i>E. faecalis</i>	7.3	8.2	7.0	6.6	7.0	<i>Bifidobacterium</i>	9.3	9.5	8.0	8.5
<i>S. aureus</i>		—	—	—	3.3	2.7	<i>Bacteroides</i>	9.7	8.5	7.5	8.0	9.5
<i>Bacillus</i> sp.		—	2.7	2.7	2.7	3.8	<i>Eubacterium</i>	9.5	8.2	7.0	8.4	8.3
<i>Candida</i> sp.		—	4.3	2.7	4.2	4.2	<i>Clostridium</i>	7.7	9.2	8.0	5.2	6.7
<i>E. coli</i>		6.9	—	—	5.7	7.2	<i>Fusobacterium</i>	8.7	8.0	7.0	7.0	7.2
<i>K. pneumoniae</i>		4.0	—	—	—	4.7	<i>Peptostreptococcus</i>	9.0	8.0	6.0	7.0	7.1
<i>K. oxytoca</i>		5.3	—	—	3.4	3.7	<i>Streptococcus</i>	8.0	7.0	7.0	8.4	8.4
<i>E. cloacae</i>		5.2	—	—	—	5.4	<i>Veillonella</i>	—	—	—	4.0	4.0
(Total)		7.4	8.2	7.0	6.7	7.4	(Total)	10.0	9.8	8.4	9.0	9.7
5		<i>E. faecalis</i>	6.9	6.6	8.2	5.8	5.3	<i>Bifidobacterium</i>	9.5	10.2	9.6	9.0
	<i>Bacillus</i> sp.	4.7	5.0	4.7	3.6	4.7	<i>Bacteroides</i>	9.1	7.7	7.7	8.7	8.7
	<i>Candida</i> sp.	—	5.0	3.0	—	—	<i>Eubacterium</i>	9.3	7.7	8.0	8.0	9.3
	<i>E. coli</i>	5.2	—	—	3.5	6.3	<i>Clostridium</i>	4.5	6.0	8.0	4.7	3.8
	<i>C. freundii</i>	4.0	—	—	3.0	4.2	<i>Fusobacterium</i>	7.8	6.7	5.7	6.7	7.8
	<i>P. aeruginosa</i>	4.5	3.0	—	—	—	<i>Lactobacillus</i>	6.7	7.7	7.7	7.7	7.0
							<i>Peptostreptococcus</i>	5.0	4.0	3.3	3.3	5.7
							<i>Streptococcus</i>	8.0	7.0	7.0	9.5	9.2
							<i>Veillonella</i>	7.6	4.5	—	5.2	5.2
	(Total)	6.9	6.6	8.2	5.8	6.4	(Total)	9.8	10.2	9.6	9.7	9.8
7	<i>E. faecalis</i>	8.0	9.2	7.6	7.2	6.1	<i>Bifidobacterium</i>	9.3	9.3	9.6	9.7	10.4
	<i>S. aureus</i>	4.2	3.6	4.1	4.0	4.0	<i>Bacteroides</i>	9.3	9.2	10.1	9.7	10.2
	<i>Bacillus</i> sp.	7.7	7.0	2.7	8.5	8.6	<i>Eubacterium</i>	9.7	8.6	6.7	9.6	9.6
	<i>Candida</i> sp.	—	—	3.9	3.3	—	<i>Clostridium</i>	6.7	7.5	8.3	7.4	8.7
	<i>E. coli</i>	7.5	5.3	—	8.5	8.8	<i>Fusobacterium</i>	5.0	3.5	3.0	4.0	5.7
	<i>K. pneumoniae</i>	5.7	—	—	6.7	6.6	<i>Peptostreptococcus</i>	4.5	3.3	3.3	4.6	6.5
	<i>C. freundii</i>	6.4	—	—	—	7.5	<i>Streptococcus</i>	9.9	7.9	7.0	9.0	9.3
	<i>E. cloacae</i>	5.8	—	—	6.8	5.7	<i>Veillonella</i>	4.7	4.0	3.5	4.6	5.8
	<i>H. alvei</i>	5.8	—	—	6.8	4.0	<i>C. difficile</i>	—	—	4.0	4.5	4.6
	(Total)	8.3	9.2	7.6	8.8	9.0	(Total)	10.3	9.6	10.2	10.2	10.6
8	<i>E. faecalis</i>	6.0	8.0	8.4	6.5	5.3	<i>Bifidobacterium</i>	9.0	9.0	9.5	9.1	9.0
	<i>S. aureus</i>	—	—	2.7	—	—	<i>Bacteroides</i>	10.0	8.5	9.9	7.3	7.7
	<i>Bacillus</i> sp.	—	—	2.7	—	3.2	<i>Eubacterium</i>	9.5	7.5	7.5	8.7	8.2
	<i>E. coli</i>	6.4	3.0	4.2	4.5	4.5	<i>Clostridium</i>	4.7	3.6	9.2	3.7	3.5
	<i>K. pneumoniae</i>	5.4	—	—	—	5.3	<i>Fusobacterium</i>	7.3	7.3	8.0	7.0	7.7
	<i>C. freundii</i>	6.2	—	—	—	3.7	<i>Lactobacillus</i>	3.7	3.7	3.0	3.7	3.7
	<i>E. cloacae</i>	5.2	—	—	—	5.2	<i>Peptostreptococcus</i>	8.7	7.0	5.0	7.7	7.7
	<i>H. alvei</i>	4.2	—	—	—	4.0	<i>Streptococcus</i>	6.7	6.7	5.0	6.0	6.7
							<i>Veillonella</i>	4.3	4.2	4.2	4.5	4.5
	(Total)	6.7	8.0	8.4	6.5	5.9	(Total)	10.2	9.2	10.1	9.3	9.2
24	<i>E. faecalis</i>	N.D.	8.7	8.1	7.1	8.2	<i>Bifidobacterium</i>	N.D.	10.1	9.3	10.0	10.5
	<i>S. aureus</i>	N.D.	—	3.5	4.0	4.2	<i>Bacteroides</i>	N.D.	8.7	7.0	9.6	8.7
	<i>Bacillus</i> sp.	N.D.	—	3.5	3.3	4.0	<i>Eubacterium</i>	N.D.	8.7	6.7	6.7	7.4
	<i>Candida</i> sp.	N.D.	2.7	—	4.0	3.0	<i>Clostridium</i>	N.D.	4.7	9.4	5.6	3.9
	<i>E. coli</i>	N.D.	—	—	7.1	6.8	<i>Fusobacterium</i>	N.D.	6.0	5.8	7.0	7.0
	<i>K. pneumoniae</i>	N.D.	—	—	4.7	4.8	<i>Peptostreptococcus</i>	N.D.	4.5	5.0	6.5	8.7
	<i>C. freundii</i>	N.D.	—	—	3.0	—	<i>Streptococcus</i>	N.D.	7.0	7.0	9.3	9.3
	<i>E. cloacae</i>	N.D.	—	—	6.5	6.7	<i>Veillonella</i>	N.D.	—	—	5.3	4.3
	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.	3.3	3.0	3.7	2.7	<i>C. difficile</i>	N.D.	3.4	5.2	3.5	—
	(Total)	N.D.	8.7	8.1	7.5	8.2	(Total)	N.D.	10.2	9.7	10.2	10.5

N.D. : Sample was not available

- : <2.7

Table 6. Plasma levels after oral administration of 7432-S 25, 50, 100, 200mg
-Bioassay-

Dose	Vol. No.	Time(hr)									
		($\mu\text{g/ml}$)									
		0.0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
25mg	3	0.00	0.12	2.32	2.53	1.87	1.04	0.66	0.26	0.16	<0.05
	7	0.00	<0.37	2.32	2.86	2.09	1.32	0.81	0.45	0.22	<0.05
	10	0.00	<0.05	0.35	0.62	1.16	1.65	0.95	0.44	0.16	<0.05
	19	0.00	<0.05	0.09	0.10	0.08	0.18	0.78	0.79	0.30	<0.05
	20	0.00	<0.05	0.27	0.65	0.90	1.65	0.87	0.40	0.15	<0.05
	21	0.00	<0.05	0.10	0.24	0.38	1.98	1.09	0.37	0.19	<0.05
	Mean S.D.	0.00 -	<0.12 -	0.91 1.10	1.17 1.21	1.08 0.80	1.30 0.64	0.86 0.15	0.45 0.18	0.20 0.06	<0.05 -
50mg	3	0.00	0.53	2.09	2.09	2.20	3.85	2.75	1.05	0.50	0.13
	7	0.00	<0.05	0.76	1.43	1.87	4.07	2.86	1.21	0.71	0.22
	10	0.00	0.33	1.23	3.74	3.08	2.75	1.76	0.74	0.34	0.10
	19	0.00	0.46	1.10	1.65	2.09	3.08	2.20	0.94	0.41	0.12
	20	0.00	1.32	3.74	3.63	3.19	2.31	1.26	0.57	0.28	0.08
	21	0.00	1.54	3.08	3.08	2.86	2.09	1.32	0.59	0.25	0.06
	Mean S.D.	0.00 -	<0.71 -	2.00 1.20	2.60 1.01	2.55 0.56	3.03 0.80	2.03 0.69	0.85 0.26	0.42 0.17	0.12 0.06
100mg	3	0.00	0.98	6.30	6.62	6.05	4.21	2.90	1.35	0.61	0.16
	7	0.00	<0.05	0.49	2.20	3.10	6.19	5.42	2.44	1.28	0.55
	10	0.00	0.11	0.91	1.01	1.87	5.77	4.35	1.85	0.79	0.18
	19	0.00	<0.05	0.36	1.06	1.53	3.41	5.36	3.08	1.33	0.31
	20	0.00	<0.05	0.34	1.50	3.25	4.53	4.43	2.05	0.91	0.26
	21	0.00	0.91	4.64	4.95	5.28	3.33	2.23	0.90	0.45	0.10
	Mean S.D.	0.00 -	<0.36 -	2.17 2.62	2.89 2.34	3.51 1.81	4.57 1.19	4.12 1.30	1.95 0.77	0.90 0.35	0.26 0.16
200mg	3	0.00	<0.05	0.26	3.57	6.51	14.90	10.90	4.62	2.20	0.60
	7	0.00	<0.05	0.86	1.89	9.03	12.20	9.45	5.25	2.86	0.81
	10	0.00	0.27	2.10	4.20	5.46	11.60	8.40	3.78	1.76	0.35
	19	0.00	<0.05	2.52	4.41	5.67	9.03	7.98	4.20	2.31	0.45
	20	0.00	3.30	9.24	10.10	10.70	7.98	6.72	2.73	1.43	0.32
	21	0.00	3.74	10.30	10.90	10.30	7.14	4.83	2.10	0.92	0.10
	Mean S.D.	0.00 -	<1.24 -	4.21 4.39	5.85 3.72	7.95 2.35	10.48 2.94	8.05 2.11	3.78 1.18	1.91 0.69	0.44 0.25

Cross-over

投与に比べ15回目投与、最終投与時の回収量がやや多かった (Fig. 14, Table 13)。

200 mg 連投群の平均血漿中濃度での最高値は、初回投与 9.5 $\mu\text{g/ml}$ 、最終投与 8.9 $\mu\text{g/ml}$ と変わらず、蓄積性は認められなかった (Fig. 15, Table 14)。HPLC 法による投与後 12 時間までの 7432-S-trans を含めた平均尿中回収率は初回投与 80.6%、最終投与 93.6% と、最終投与時の尿中回収率がやや多かった (Fig. 16, Table 15)。

初回投与のデータから求めた薬動力学的パラメータを

用いて連続投与した時のシミュレート血漿中濃度を求め、そこに実測血漿中濃度をプロットした図を Fig. 17 に示した。100 mg 連投群および 200 mg 連投群のいずれにおいても、シミュレート血漿中濃度と実測血漿中濃度とはよく一致しており、また蓄積性は認められなかった。

3. 糞便中 7432-S 濃度

Table 16 に示したように 100 mg 連投群では 6 例中 1 例で最高 53.4 $\mu\text{g/g}$ 検出され、他の 5 例ではいずれも検出限界以下であった。200 mg 連投群では 6 例中 3 例で検出され、その濃度はそれぞれ 54.0, 14.5, 0.5

Table 7. Urinary levels after oral administration of 7432-S 25, 50, 100, 200mg -Bioassay-

Dose	Vol. No.	Time(hr)								($\mu\text{g/ml}$)
		0	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24	
25mg	3	0.0	56.3	53.7	13.1	11.9	7.7	3.7	1.0	
	7	0.0	37.3	87.3	50.0	15.8	8.5	4.3	1.3	
	10	0.0	19.0	100.0	37.3	14.8	7.8	2.9	1.0	
	19	0.0	2.7	20.8	78.0	54.7	19.0	6.7	1.3	
	20	0.0	18.7	94.7	51.7	22.3	11.0	5.4	0.8	
	21	0.0	12.9	111.0	54.7	29.0	10.5	3.9	0.8	
	Mean S.D.	0.0 -	24.5 19.2	77.9 34.1	47.5 21.4	24.8 15.9	10.7 4.3	4.5 1.4	1.0 0.2	
50mg	3	0.0	27.9	72.3	78.7	50.3	21.7	9.2	2.0	
	7	0.0	22.1	155.0	120.0	35.0	12.5	11.2	2.7	
	10	0.0	69.7	253.0	100.0	23.7	10.8	7.5	1.8	
	19	0.0	40.1	205.0	103.0	40.0	24.3	12.3	2.4	
	20	0.0	77.0	59.3	32.7	22.7	16.7	9.0	1.9	
	21	0.0	148.0	115.0	77.3	27.0	18.0	6.0	1.2	
	Mean S.D.	0.0 -	64.1 46.7	143.3 76.0	85.3 30.4	33.1 10.8	17.3 5.2	9.2 2.3	2.0 0.5	
100mg	3	0.0	76.7	104.0	67.7	40.7	21.7	8.9	1.8	
	7	0.0	47.0	320.0	305.0	159.0	63.3	24.2	5.9	
	10	0.0	45.3	350.0	220.0	63.3	22.0	13.1	3.3	
	19	0.0	39.7	250.0	407.0	245.0	75.3	31.3	6.2	
	20	0.0	37.3	297.0	190.0	117.0	56.0	24.3	4.3	
	21	0.0	235.0	258.0	109.0	65.0	31.7	11.4	2.2	
	Mean S.D.	0.0 -	80.2 77.2	263.2 86.5	216.5 125.3	115.0 76.9	45.0 22.9	18.9 9.0	4.0 1.8	
200mg	3	0.0	27.0	293.0	230.0	123.0	27.2	13.1	7.0	
	7	0.0	24.7	480.0	600.0	205.0	102.0	44.3	12.1	
	10	0.0	76.0	550.0	313.0	115.0	49.7	25.0	7.1	
	19	0.0	63.3	433.0	463.0	232.0	92.7	44.3	7.8	
	20	0.0	200.0	423.0	243.0	142.0	60.7	34.3	6.3	
	21	0.0	522.0	960.0	347.0	165.0	69.3	22.3	3.8	
	Mean S.D.	0.0 -	152.2 192.2	523.2 230.0	366.0 142.1	163.7 46.6	66.9 27.6	30.6 12.6	7.4 2.7	

Cross-over

$\mu\text{g/g}$ であった。

4. 血漿中ならびに尿中活性代謝物の検索

7432-S 200 mg 1回空腹投与時の尿の TLC-Bioautogram (Fig. 18) では、尿中活性代謝物は認められなかったが、HPLC法により7432-Sの代謝物、7432-S-transが尿中および血中 (Fig. 19) に認められた。Dose response試験における24例では投与量の8.5%が7432-S-transとして尿中に回収された (Fig. 20)。

7432-S-transの抗菌活性は7432-Sの約1/8であり (Table 17), その量も多くはないことから、Bioassay

法の測定結果に及ぼす影響は殆どないと考えられる。事実 Bioassay法とHPLC法での7432-Sの測定値とはよく一致していた¹⁾。7432-S-trans以外の代謝物は検出されなかった。

5. 血清蛋白結合率

血清中の7432-S濃度が $16\mu\text{g/ml}$ の範囲まではほぼ一定で、平均65.2%であった (Fig. 21)。

III. 考 察

初期投与量は推定1回臨床投与量の1/10である10

Table 8. Urinary recovery after oral administration of 7432-S 25, 50, 100, 200mg
-Bioassay-

Dose	Vol. No.	Time(hr) (%)								
		0	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24	0-24
25mg	3	0.0	30.4	28.6	14.0	6.3	2.5	1.3	1.3	84.4
	7	0.0	25.0	23.5	12.4	7.0	4.3	2.3	2.5	77.0
	10	0.0	7.5	30.2	17.0	8.5	4.8	2.4	2.2	72.6
	19	0.0	1.3	5.9	22.8	14.6	7.2	3.5	2.7	58.0
	20	0.0	8.9	34.7	17.4	9.3	4.8	2.2	2.4	79.7
	21	0.0	3.9	29.4	19.1	9.2	3.9	1.7	1.6	68.8
	Mean S.D.	0.0 -	12.8 12.0	25.4 10.2	17.1 3.7	9.1 2.9	4.6 1.5	2.2 0.8	2.1 0.6	73.4 9.3
50mg	3	0.0	10.8	29.9	16.2	8.9	4.7	1.7	2.7	74.9
	7	0.0	6.9	30.1	17.7	8.8	4.2	2.6	3.4	73.7
	10	0.0	18.6	30.7	15.5	7.0	3.6	1.8	1.9	79.0
	19	0.0	10.3	28.6	16.7	9.4	4.3	2.1	2.0	73.4
	20	0.0	28.4	23.4	11.3	6.3	3.3	1.1	2.0	75.7
	21	0.0	29.9	23.4	11.4	5.1	2.4	1.1	1.2	74.6
	Mean S.D.	0.0 -	17.5 9.8	27.7 3.4	14.8 2.8	7.6 1.7	3.7 0.8	1.7 0.6	2.2 0.8	75.2 2.0
100mg	3	0.0	25.5	27.1	13.4	6.9	3.3	1.9	1.9	79.8
	7	0.0	5.0	27.4	20.1	12.2	6.4	3.4	4.3	78.7
	10	0.0	5.4	31.1	21.1	11.3	4.9	2.3	2.2	78.3
	19	0.0	2.6	13.9	24.0	14.6	6.9	3.5	3.6	69.0
	20	0.0	4.5	26.5	18.6	10.7	5.2	2.4	2.7	70.6
	21	0.0	22.1	22.7	11.6	6.5	2.6	1.3	1.2	68.1
	Mean S.D.	0.0 -	10.8 10.1	24.8 6.0	18.1 4.8	10.4 3.1	4.9 1.7	2.4 0.9	2.7 1.1	74.1 5.4
200mg	3	0.0	3.6	30.6	19.3	8.8	4.8	2.5	2.4	72.0
	7	0.0	3.2	27.6	18.0	10.1	6.1	3.4	4.4	72.7
	10	0.0	6.4	27.2	19.1	10.7	4.2	2.0	1.9	71.5
	19	0.0	6.0	18.4	16.9	9.8	5.4	2.4	2.5	61.4
	20	0.0	19.8	20.1	11.5	6.7	3.3	1.7	1.5	64.6
	21	0.0	22.6	19.7	9.9	6.3	2.7	1.2	1.1	63.5
	Mean S.D.	0.0 -	10.3 8.6	23.9 5.1	15.8 4.1	8.7 1.8	4.4 1.3	2.2 0.7	2.3 1.2	67.6 5.0

Cross-over

mg の 1 回経口投与としたが、この量はイヌの 1 ヶ月および 3 ヶ月亜急性毒性試験での最大無作用量の 1/2000 以下である。しかし、ヒトへの初めての投与であり、各々安全性を確認しながら 20, 50, 100, 200 mg へと増量投与した。一部の β -ラクタム系抗生物質では Vitamin K 欠乏を起こし低プロトロンビン血症となり、その結果として凝血異常をきたすとの報告がある。これはセフェム核の 3 位に N-methyltetrahydrothiol (NMTT) を有するものに起こるといわれる⁹⁾。7432-S は 3 位に NMTT を有してはいないが、血液凝固能および血小板

凝集能に及ぼす影響を検討すると共に、糞便中 Vitamin K 濃度も測定した。その結果、血液凝固能、血小板凝集能および糞便中 Vitamin K 濃度に影響は認められなかった。その他、単回および連続投与試験で、安全性に関する問題は認められなかった。

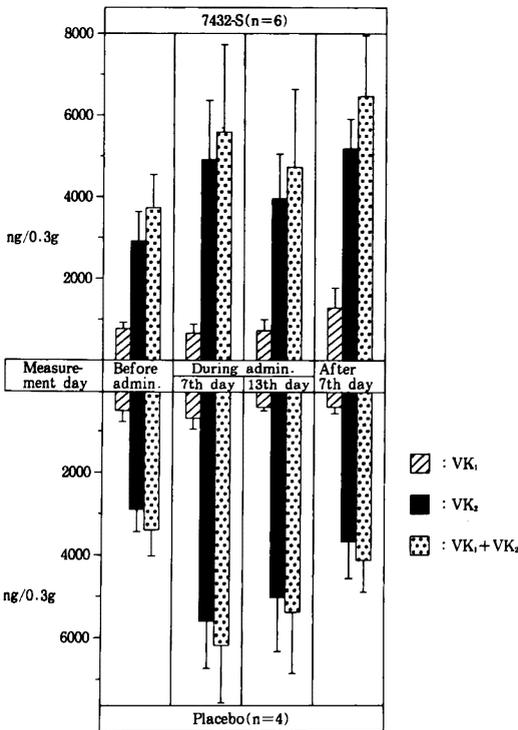
吸収・排泄については、25, 50, 100, 200 mg 空腹投与時の Cmax はそれぞれ 1.9, 3.6, 5.6, 11.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり明瞭な dose response を示した。7432-S-trans を含めた尿中回収率は投与量にかかわらずほぼ一定で、78.6~79.9% であった。

Table 9. Urinary recovery after oral administration of 7432-S 25, 50, 100, 200 mg -HPLC-

Dose	Vol. No.	7432-S (%)										7432-S-trans (%)										Total					Total (%)		
		0	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24	24-40	40-24	0	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24	24-40	40-24	0	0-2	2-4	4-6	6-8		8-10	10-12
25mg	3	0.0	29.1	27.1	12.8	5.7	2.5	1.3	1.2	79.8	0.0	1.0	2.7	2.2	1.0	0.7	0.5	0.0	8.2	0.0	30.2	29.9	15.0	6.7	3.2	1.8	1.2	88.0	
	7	0.0	25.6	23.3	12.3	6.8	3.7	1.5	0.0	73.1	0.0	0.8	2.6	2.5	1.5	1.0	0.7	0.0	9.1	0.0	26.4	25.8	14.7	8.3	4.7	2.2	0.0	82.1	
	10	0.0	8.1	32.5	18.1	9.3	4.5	2.2	0.0	74.7	0.0	0.0	2.9	2.7	1.8	1.1	0.0	0.0	8.5	0.0	8.1	35.5	20.8	11.0	5.5	2.2	0.0	83.2	
	19	0.0	1.3	6.3	22.7	14.0	7.4	3.5	0.0	55.2	0.0	0.0	4.2	3.7	1.8	1.3	0.9	0.0	9.2	0.0	1.3	6.7	25.4	15.8	8.7	4.5	0.0	62.3	
	21	0.0	8.7	32.7	16.8	9.1	4.6	2.1	0.0	74.0	0.0	0.0	2.9	3.2	1.7	1.2	0.7	0.0	9.8	0.0	8.7	35.6	20.0	10.8	5.8	2.8	0.0	83.8	
50mg	3	0.0	10.1	28.7	16.2	9.0	4.2	1.6	2.2	72.0	0.0	0.0	0.9	2.0	1.8	0.6	0.3	0.0	5.6	0.0	10.1	29.6	18.2	10.8	4.8	1.9	2.2	77.6	
	7	0.0	6.6	27.7	16.1	8.9	4.7	2.7	2.9	69.7	0.0	0.0	1.9	2.7	2.0	1.2	0.9	0.0	8.8	0.0	6.6	29.6	18.8	10.9	6.0	3.6	2.9	78.5	
	10	0.0	17.3	28.2	13.3	6.7	3.6	1.7	1.8	72.5	0.0	0.0	2.4	2.0	0.7	0.6	0.3	0.0	6.0	0.0	17.3	30.5	15.3	7.4	4.2	2.0	1.8	78.5	
	19	0.0	12.7	28.8	16.1	9.1	4.2	1.9	1.7	74.5	0.0	0.2	2.4	2.4	1.3	0.7	0.4	0.0	9.4	0.0	15.0	31.2	18.5	10.4	4.9	2.3	1.7	83.9	
	21	0.0	28.1	25.5	11.8	5.2	2.8	0.9	1.7	75.9	0.0	0.5	1.7	1.7	0.8	0.6	0.4	0.0	5.6	0.0	28.6	27.2	13.5	6.0	3.4	1.2	1.7	81.5	
100mg	3	0.0	16.8	27.4	14.0	7.4	3.7	1.6	1.7	72.7	0.0	0.7	2.0	2.1	1.3	0.7	0.4	0.0	7.2	0.0	17.5	29.4	16.1	8.7	4.4	2.0	1.7	79.9	
	7	0.0	5.0	26.6	19.3	10.5	5.9	3.4	4.5	75.2	0.0	0.2	1.6	2.9	2.0	1.4	1.1	1.4	10.6	0.0	5.2	28.2	22.2	12.5	7.3	4.5	5.9	85.7	
	10	0.0	5.4	28.7	20.9	9.8	4.7	2.0	1.2	72.7	0.0	0.0	1.9	2.7	1.3	0.6	0.3	0.0	6.8	0.0	5.4	30.7	23.6	11.0	5.3	2.3	1.2	79.5	
	19	0.0	4.2	13.4	21.1	13.4	6.9	3.4	3.2	63.7	0.0	0.1	1.5	3.6	2.0	1.3	0.6	0.9	9.9	0.0	2.5	14.9	24.7	15.4	8.1	4.0	4.0	73.6	
	21	0.0	22.2	22.0	11.5	5.9	2.6	1.3	1.2	66.7	0.0	1.4	2.8	2.3	1.2	0.7	0.4	0.5	9.4	0.0	23.6	24.9	13.8	7.1	3.3	1.7	1.7	76.1	
200mg	3	0.0	10.5	23.7	17.2	9.3	4.7	2.3	2.1	69.9	0.0	0.3	2.1	2.8	1.5	0.9	0.6	0.6	8.7	0.0	10.8	25.8	20.0	10.8	5.6	2.9	2.7	78.6	
	7	0.0	8.3	5.5	4.2	2.8	1.7	0.9	1.6	4.3	0.0	0.5	0.6	0.8	0.5	0.4	0.3	0.5	2.3	0.0	10.1	5.7	4.9	3.2	2.0	1.1	2.1	4.1	
	10	0.0	4.1	31.7	19.9	9.1	4.4	2.2	2.4	73.8	0.0	0.0	1.5	2.1	1.4	0.7	0.3	0.0	5.9	0.0	4.1	33.2	22.0	10.5	5.1	2.5	2.4	79.7	
	19	0.0	3.5	29.7	18.2	10.5	5.7	3.2	3.7	74.5	0.0	0.0	1.5	2.7	1.7	1.2	0.7	1.0	8.8	0.0	8.5	31.2	20.9	12.2	6.9	4.0	4.7	83.3	
	21	0.0	5.8	18.4	20.2	10.0	4.6	2.4	2.1	73.0	0.0	0.3	2.4	2.6	1.5	0.9	0.6	0.7	9.0	0.0	6.7	29.9	22.8	11.5	5.4	2.9	2.9	82.0	

Table 10. Plasma levels after oral administration to fasting and non-fasting subjects
-Bioassay-

	Vol. No.	Time(hr)											(μg/ml)	
		0.0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	
Fasting	22	0.00	4.41	9.45	7.77	6.51	3.57	2.73	-	1.21	0.54	-	0.08	
	23	0.00	<0.05	0.09	0.20	0.38	2.10	5.25	-	3.63	1.71	-	0.32	
	24	0.00	0.26	1.30	1.70	1.90	2.73	2.55	-	1.65	0.67	-	0.15	
	25	0.00	0.43	2.73	5.04	5.67	5.46	2.73	-	1.56	0.63	-	0.16	
	26	0.00	0.89	6.72	6.93	6.09	3.78	2.31	-	1.10	0.60	-	0.21	
	27	0.00	0.64	1.65	2.25	2.00	2.15	6.72	-	3.41	1.76	-	0.41	
	Mean S.D.	0.00 -	1.11 1.64	3.66 3.64	3.98 3.06	3.76 2.63	3.30 1.27	3.72 1.83	- -	2.09 1.13	0.99 0.58	- -	0.22 0.12	
Non-fasting	22	0.00	-	<0.05	-	0.56	4.51	4.84	2.97	1.98	0.99	0.46	0.27	
	23	0.00	-	0.12	-	1.76	2.86	3.30	3.08	2.08	1.43	0.84	0.50	
	24	0.00	-	1.87	-	4.51	3.74	2.75	1.65	1.10	0.53	0.23	0.12	
	25	0.00	-	0.20	-	3.30	4.51	4.18	3.08	2.09	0.99	0.45	0.05	
	26	0.00	-	2.16	-	7.16	5.43	3.88	2.43	1.88	0.97	0.60	0.40	
	27	0.00	-	0.06	-	0.75	3.69	6.37	5.48	3.73	2.03	1.07	0.66	
	Mean S.D.	0.00 -	- -	0.74 0.99	- -	3.01 2.54	4.12 0.89	4.22 1.28	3.12 1.28	2.14 0.86	1.16 0.51	0.61 0.30	0.33 0.23	



7432-S の血漿中濃度を他の経口用セフェム剤と比較すると、他剤 200 mg 経口投与時の Cmax は cefixime で 2.08 μg/ml¹⁰⁾, cefteram pivoxil 1.57 μg/ml¹¹⁾, cefpodoxime proxetil 2.8 μg/ml¹²⁾, cefotiam hexetil 2.32 μg/ml¹³⁾ である。7432-S 200 mg 投与では 11.6 μg/ml であり、これらの他剤の Cmax すべてを凌駕しており、7432-S は経口吸収性にすぐれた経口セフェム剤であることが確認された。食後投与時の血漿中濃度は空腹時と比べて Tmax はやや遅れるものの、Cmax, AUC はほとんどかわらなかった。100 mg 連投群および 200 mg 連投群の血漿中濃度の推移から、7432-S の蓄積はないと考えられた。

以上の結果より、7432-S を健常成人に 100 mg あるいは 200 mg の単回投与、さらに 100 mg あるいは 200 mg の連続投与した場合、安全性に問題はなく、さらにすぐれた経口吸収性および良好な尿中排泄を示すことより、経口抗生剤としての臨床応用が可能と考えられた。

Fig. 7. Vitamin K levels in feces (100 mg, BID, 14 days).

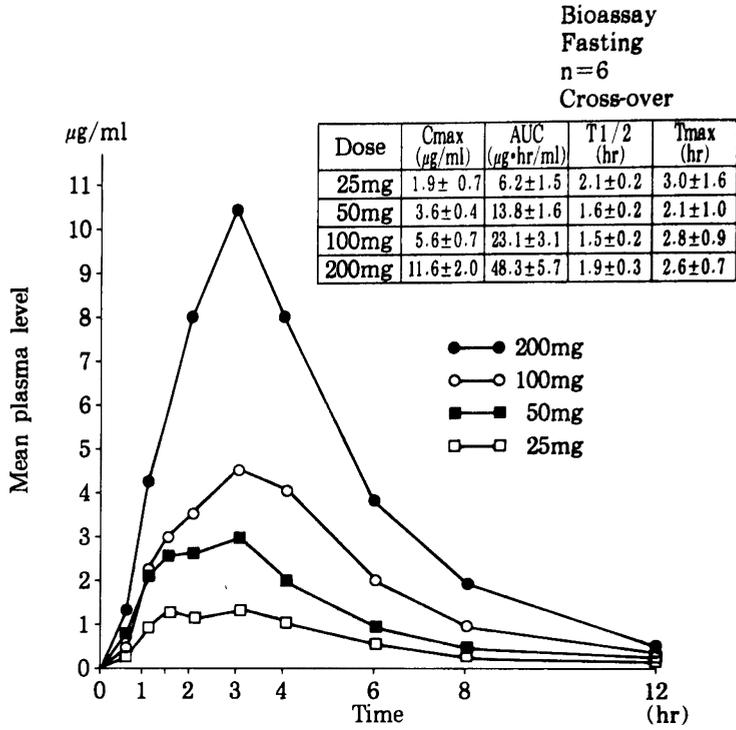


Fig. 8. Mean plasma levels and pharmacokinetic parameters after oral administration of 7432-S 25, 50, 100, 200 mg.

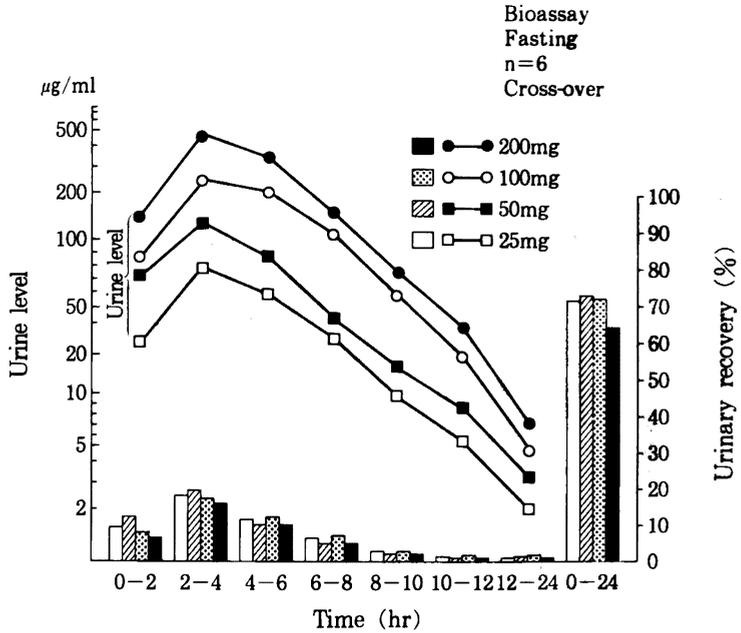


Fig. 9. Mean urinary levels and recoveries after oral administration of 7432-S 25, 50, 100, 200 mg.

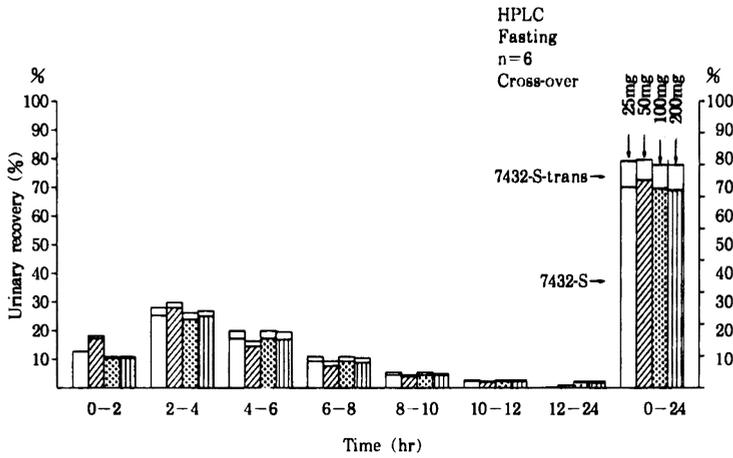


Fig. 10. Mean urinary recovery after oral administration of 7432-S 25, 50, 100, 200 mg.

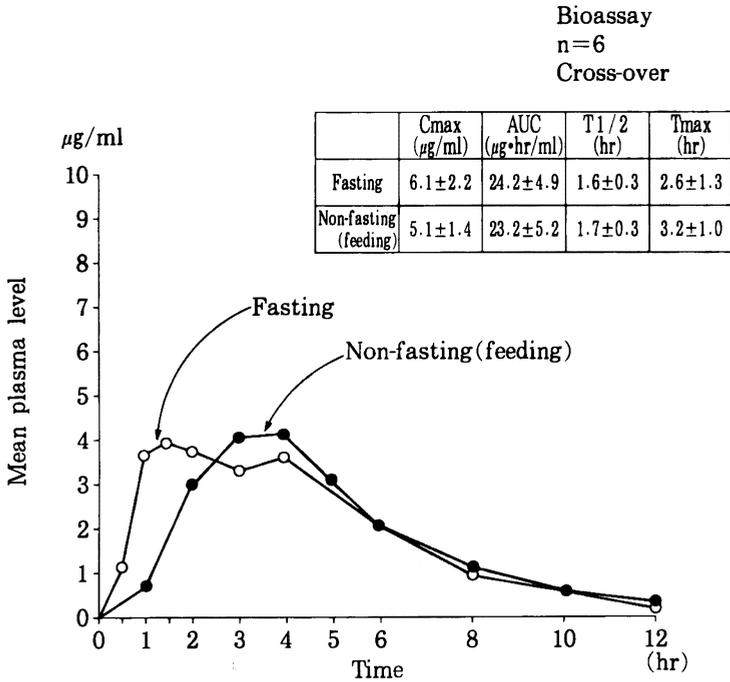


Fig. 11. Mean plasma levels after oral administration on fasting and non-fasting (feeding).

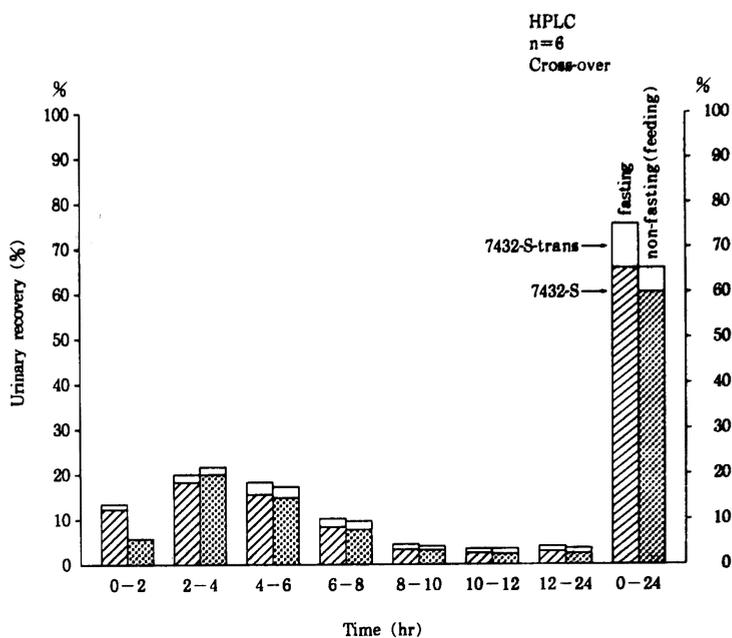


Fig. 12. Mean urinary recovery after oral administration on fasting and non-fasting (feeding).

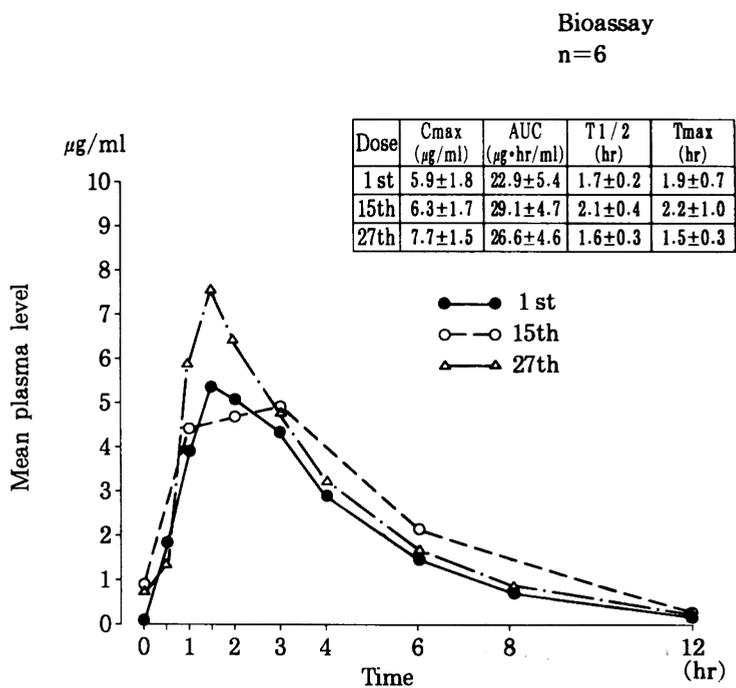


Fig. 13. Mean plasma levels after multiple administration (100 mg, BID, 14 days).

Table 11. Urinary recovery after oral administration on fasting and non-fasting subjects -HPLC-

Vol. No.	7432-S												7432-S-trans												Total											
	0				10 ⁻¹				10 ⁻²				0				10 ⁻¹				10 ⁻²				0				10 ⁻¹				10 ⁻²			
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24	24-48	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24	24-48	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24	24-48	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24	24-48				
Fasting	22	0.0	29.6	23.3	9.8	5.4	2.8	1.3	1.1	73.3	0.0	1.5	3.3	2.8	1.4	0.7	0.4	0.0	10.0	0.0	31.1	26.6	12.6	6.8	3.5	1.6	1.1	83.3								
	23	0.0	0.7	8.1	25.0	13.6	6.7	3.4	4.7	62.0	0.0	0.0	0.6	3.8	2.0	1.6	1.1	2.0	11.1	0.0	0.7	8.7	28.7	15.6	8.3	4.5	6.7	73.1								
	24	0.0	4.3	18.8	15.0	11.7	4.8	2.4	2.7	59.7	0.0	0.0	1.0	1.8	1.3	0.8	0.6	0.9	6.4	0.0	4.3	19.8	16.7	12.9	5.6	3.0	3.6	66.0								
	25	0.0	11.9	23.3	12.7	6.5	3.5	1.7	2.1	61.5	0.0	0.6	2.6	3.0	1.6	1.1	0.5	0.6	10.2	0.0	12.6	25.9	15.7	8.1	4.5	2.2	2.7	71.6								
	26	0.0	24.4	24.2	10.8	6.2	3.3	1.8	1.7	72.4	0.0	1.2	2.8	2.4	1.2	0.9	0.7	1.6	10.7	0.0	25.6	27.0	13.2	7.4	4.2	2.4	3.2	83.0								
	27	0.0	5.0	17.6	26.8	12.1	6.7	3.3	4.5	75.9	0.0	0.3	1.1	3.1	2.0	1.4	0.9	1.6	10.4	0.0	5.3	18.7	29.9	14.1	8.1	4.2	6.0	86.3								
	Mean	0.0	12.6	19.2	16.7	9.2	4.6	2.3	2.8	67.4	0.0	0.6	1.9	2.8	1.6	1.1	0.7	1.1	9.8	0.0	13.2	21.1	19.5	10.8	5.7	3.0	3.9	77.2								
S.D.	-	11.8	6.1	7.4	3.6	1.8	0.9	1.5	7.1	-	0.6	1.1	0.7	0.4	0.3	0.3	0.7	1.7	-	12.4	7.0	7.8	3.8	2.0	1.1	2.1	8.1									
Non-fasting	22	0.0	0.0	20.7	17.2	9.2	4.6	2.3	2.1	56.0	0.0	0.0	1.0	3.0	1.4	0.9	0.6	0.5	7.4	0.0	0.0	21.7	20.2	10.6	5.5	2.9	2.5	63.4								
	23	0.0	2.8	18.6	16.7	11.2	4.5	3.6	5.0	62.5	0.0	0.0	1.0	2.4	1.6	1.1	1.2	1.7	8.9	0.0	2.8	19.6	19.1	12.8	5.6	4.8	6.7	71.4								
	24	0.0	14.5	27.4	12.9	6.3	2.5	1.2	1.0	65.8	0.0	0.0	1.7	1.8	0.9	0.3	0.3	0.0	5.0	0.0	14.5	29.1	14.7	7.2	2.8	1.5	1.0	70.7								
	25	0.0	4.1	21.5	15.7	7.5	4.0	2.1	2.2	57.2	0.0	0.0	1.2	2.2	1.4	1.0	0.7	1.2	7.7	0.0	4.1	22.7	17.9	9.0	5.0	2.8	3.4	64.8								
	26	0.0	9.9	24.3	11.2	6.3	2.5	1.3	1.9	57.3	0.0	0.0	1.6	2.0	1.1	0.7	0.7	1.1	7.1	0.0	9.9	25.8	13.2	7.4	3.2	1.9	3.0	64.4								
	27	0.0	0.7	16.4	23.7	10.4	5.6	3.2	3.3	63.4	0.0	0.0	0.8	2.2	1.5	1.0	0.6	1.4	7.6	0.0	0.7	17.2	26.0	12.0	6.7	3.9	4.7	71.0								
	Mean	0.0	5.3	21.5	16.2	8.5	3.9	2.3	2.6	60.4	0.0	0.0	1.2	2.3	1.3	0.9	0.7	1.0	7.3	0.0	5.3	22.7	18.5	9.8	4.8	3.0	3.5	67.6								
S.D.	-	5.7	3.9	4.3	2.1	1.3	1.0	1.4	4.0	-	0.0	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.6	1.3	-	5.7	4.3	4.5	2.3	1.5	1.2	2.0	3.8									

Table 12. Plasma levels after multiple administration (100mg, BID, 14 days)
-Bioassay-

Dose	Vol. No.	Time(hr)									
		0.0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
1st dose	25	0.0	1.98	4.84	5.50	5.83	4.51	2.97	1.32	0.65	0.18
	28	0.0	0.08	1.87	3.96	4.18	5.61	3.41	1.65	0.71	0.15
	29	0.0	2.64	6.16	5.17	4.29	2.86	1.87	0.94	0.50	0.13
	30	0.0	0.27	1.04	6.93	7.59	5.61	3.74	1.86	0.91	0.25
	31	0.0	0.80	1.98	2.64	2.75	2.75	2.09	1.00	0.49	0.10
	32	0.0	4.51	7.04	7.70	5.50	4.29	2.97	1.54	0.82	0.21
	Mean S.D.	0.0 -	1.71 1.69	3.82 2.52	5.32 1.86	5.02 1.67	4.27 1.26	2.84 0.73	1.39 0.37	0.68 0.17	0.17 0.05
15th dose	25	0.77	-	2.64	-	4.29	5.28	-	2.53	-	0.28
	28	0.37	-	0.39	-	0.58	4.18	-	2.75	-	0.26
	29	0.71	-	4.51	-	5.72	3.96	-	1.43	-	0.15
	30	0.56	-	9.13	-	6.82	4.73	-	1.65	-	0.26
	31	0.73	-	1.98	-	3.63	6.05	-	1.98	-	0.22
	32	1.54	-	7.15	-	6.60	5.17	-	1.98	-	0.26
	Mean S.D.	0.78 0.40	- -	4.30 3.31	- -	4.61 2.34	4.90 0.77	- -	2.05 0.50	- -	0.24 0.05
27th dose	25	0.73	2.86	6.93	7.92	6.93	5.28	3.41	1.76	0.81	0.21
	28	0.30	2.42	6.82	7.37	5.72	3.96	2.64	1.21	0.52	0.11
	29	0.52	0.53	3.85	6.71	5.17	3.74	2.42	1.21	0.58	0.14
	30	0.87	1.21	5.06	9.46	8.25	5.72	3.74	1.65	0.88	0.21
	31	0.37	1.54	3.30	5.50	5.61	4.73	3.08	1.54	0.68	0.17
	32	0.83	5.06	9.13	8.14	6.38	4.84	3.52	1.87	0.88	0.23
	Mean S.D.	0.60 0.24	2.27 1.60	5.85 2.19	7.52 1.35	6.34 1.12	4.71 0.76	3.14 0.52	1.54 0.28	0.73 0.16	0.18 0.05

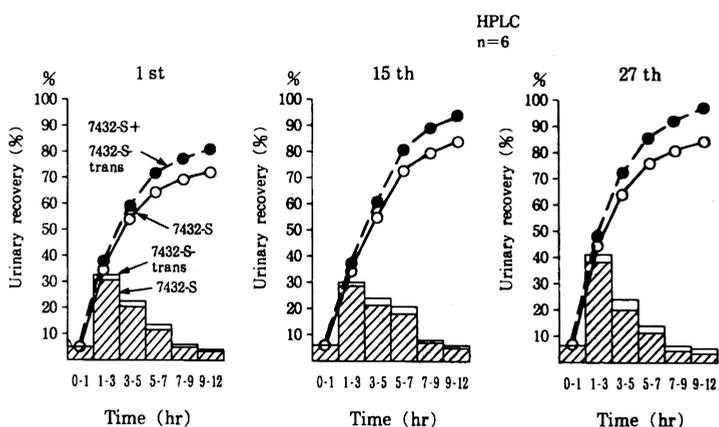


Fig. 14. Mean urinary recovery after multiple administration (100 mg, BID, 14 days).

Table 14. Plasma levels after multiple administration (200mg, BID, 7 days)
-Bioassay-

Dose	Vol. No.	Time(hr)									
		0.0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
1st dose	1	0.0	<0.05	5.1	8.6	10.1	8.8	6.1	2.8	1.3	0.3
	4	0.0	1.4	5.3	7.1	10.1	9.2	6.5	3.3	1.5	0.5
	5	0.0	0.1	1.4	3.6	9.5	9.9	6.8	3.5	1.9	0.6
	7	0.0	0.2	1.7	3.6	8.6	13.0	9.9	5.0	2.5	0.7
	8	0.0	4.7	10.0	11.3	9.7	7.4	5.3	2.5	1.2	0.4
	24	0.0	0.6	2.5	4.0	6.7	9.0	7.3	3.3	1.8	0.5
	Mean S.D.	0.0 -	1.4 1.9	4.3 3.2	6.4 3.2	9.1 1.3	9.5 1.9	7.0 1.6	3.4 0.9	1.7 0.5	0.5 0.1
13th dose	1	3.7	2.3	2.5	3.4	4.2	7.4	10.3	3.9	2.4	0.6
	4	1.2	1.0	2.1	3.4	5.5	12.3	8.6	5.2	1.9	0.6
	5	2.8	3.6	9.1	12.6	11.3	8.4	6.1	3.3	1.8	0.6
	7	3.4	5.9	12.7	12.6	11.8	8.8	6.1	3.4	1.9	0.8
	8	1.4	1.4	5.0	8.4	10.1	9.0	6.5	2.8	1.3	0.3
	24	2.3	2.5	4.1	4.6	4.6	7.4	6.5	5.0	2.3	0.6
	Mean S.D.	2.5 1.0	2.8 1.8	5.9 4.2	7.5 4.4	7.9 3.5	8.9 1.8	7.4 1.7	3.9 1.0	1.9 0.4	0.6 0.2

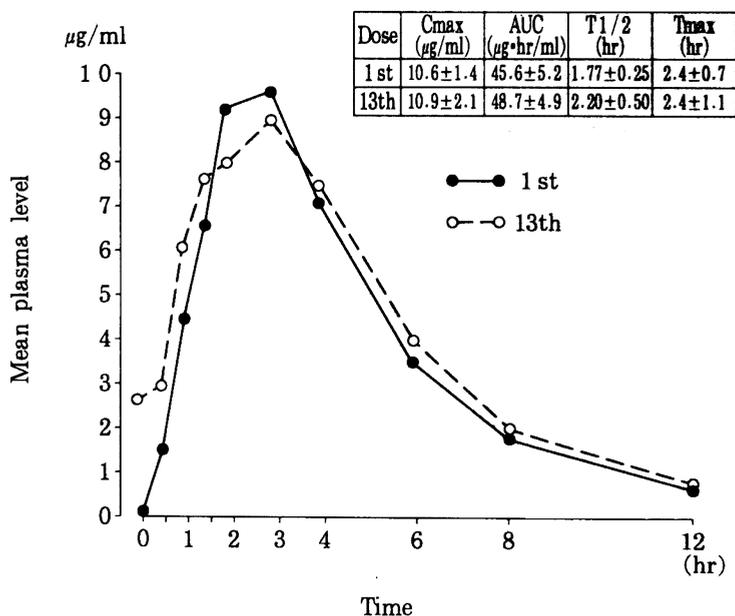
HPLC
n=6

Fig. 15. Mean plasma levels after multiple administration (200 mg, BID, 7 days).

Table 15. Urinary recovery after multiple administration (200 mg. BID, 7 days)
-HPLC-

Dose	Vol. No.	7432-S						7432-S-trans						Total											
		0	0-1	1-3	3-5	5-7	7-9	9-120	12-12	0	0-1	1-3	3-5	5-7	7-9	9-120	12-12	0	0-1	1-3	3-5	5-7	7-9	9-120	12-12
1th dose	1	0.0	1.3	31.2	25.0	11.9	5.5	3.0	77.9	0.0	0.0	2.0	3.1	2.1	1.1	1.0	9.4	0.0	1.3	33.3	28.1	14.0	6.7	4.0	87.4
	4	0.0	2.5	22.7	22.1	11.6	5.3	2.9	67.1	0.0	0.0	2.0	3.4	2.2	1.1	0.9	9.6	0.0	2.5	24.8	25.5	13.7	6.4	3.8	76.7
	5	0.0	0.3	20.5	24.1	14.1	7.0	4.3	70.2	0.0	0.0	1.2	3.7	2.7	1.7	1.4	10.6	0.0	0.3	21.7	27.8	16.7	8.6	5.7	80.8
	7	0.0	0.6	18.5	29.7	13.2	7.5	4.8	74.3	0.0	0.0	0.6	2.7	2.3	1.5	1.3	8.3	0.0	0.6	19.1	32.3	15.5	9.0	6.1	82.6
	8	0.0	7.9	32.9	18.5	8.8	4.6	2.5	75.1	0.0	0.2	2.4	2.5	1.8	1.1	0.9	8.9	0.0	8.1	35.3	21.0	10.6	5.6	3.3	83.9
	24	0.0	0.9	18.0	25.9	11.5	5.7	2.7	64.8	0.0	0.0	0.9	2.5	2.0	1.4	0.9	7.7	0.0	0.9	18.9	28.4	13.5	7.0	3.6	72.4
	Mean	0.0	2.2	24.0	24.2	11.8	5.9	3.4	71.6	0.0	0.0	1.5	3.0	2.2	1.3	1.1	9.1	0.0	2.3	25.5	27.2	14.0	7.2	4.4	80.6
	S.D.	-	2.9	6.5	3.8	1.8	1.1	1.0	5.1	-	0.1	0.7	0.5	0.3	0.2	0.2	1.0	-	2.9	7.2	3.8	2.1	1.3	1.2	5.3
13th dose	1	-	5.6	14.2	33.6	19.9	10.8	5.8	89.9	-	0.8	1.7	3.0	3.4	2.2	1.4	12.5	-	6.4	15.9	36.7	23.2	13.0	7.2	102.3
	4	-	1.9	14.7	22.7	13.2	7.4	4.6	64.5	-	0.5	2.1	5.0	3.5	1.7	1.5	14.2	-	2.4	16.8	27.7	16.7	9.0	6.1	78.7
	5	-	5.5	36.4	20.3	12.0	6.1	4.2	84.6	-	0.7	2.8	2.9	2.8	1.5	1.5	12.1	-	6.2	39.2	23.2	14.8	7.7	5.7	96.7
	7	-	8.9	37.6	20.5	11.8	6.4	4.7	89.9	-	0.9	2.9	3.0	2.5	1.6	1.3	12.2	-	9.8	40.4	23.6	14.3	8.0	6.0	102.1
	8	-	3.0	35.2	23.1	11.1	5.4	3.2	81.0	-	0.3	2.3	3.1	2.3	1.3	0.8	10.1	-	3.3	37.5	26.2	13.5	6.7	4.0	91.2
	24	-	4.5	19.0	15.4	27.3	7.7	6.1	79.9	-	0.6	1.4	1.2	5.0	1.3	1.5	10.8	-	5.0	20.4	16.5	32.3	9.0	7.5	90.7
	Mean	-	4.9	26.2	22.6	15.9	7.3	4.8	81.6	-	0.6	2.2	3.0	3.2	1.6	1.3	12.0	-	5.5	28.3	25.6	19.1	8.9	6.1	93.6
	S.D.	-	2.4	11.3	6.1	6.4	1.9	1.0	9.0	-	0.2	0.6	1.2	1.0	0.4	0.2	1.3	-	2.6	11.8	6.6	7.3	2.2	1.2	8.4

Table 16. 7432-S concentration in feces

A) 100mg, BID, 14 days

Volunteer No.	7432-S concentration in feces ($\mu\text{g/g}$)				
	Before	During			After
	-2nd day	3rd day	7th day	13th day	3rd day
25	<0.2	53.4	4.5	30.7	<0.2
28	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
29	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
30	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
31	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
32	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2

B) 200mg, BID, 7 days

Volunteer No.	7432-S concentration in feces ($\mu\text{g/g}$)		
	Before	During	After
	-1st day	3rd day	1st day
1	-	<0.2	<0.2
4	<0.2	54.0	3.2
5	<0.2	<0.2	0.5
7	<0.2	<0.2	<0.2
8	<0.2	<0.2	<0.2
24	-	14.5	2.6

- : Sample not available

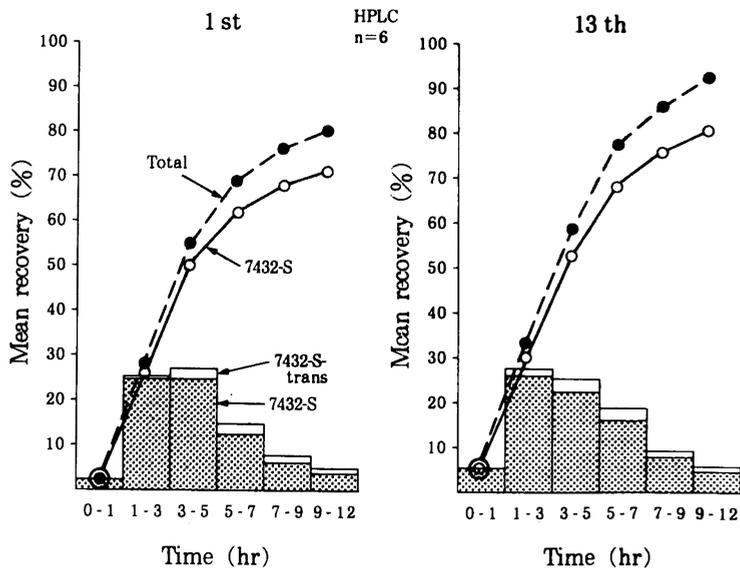
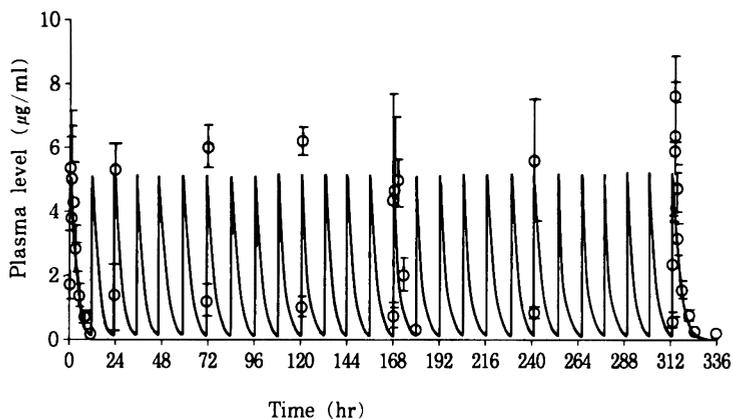


Fig. 16. Mean urinary recovery after multiple administration (200 mg, BID, 7 days).

Table 17. Antibacterial activity of 7432-S and 7432-S-trans

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	7432-S	7432-S-trans
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.2	1.6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	3.1	25
<i>Escherichia coli</i> EC-14	0.05	0.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> SR1	0.012	0.1
<i>Proteus mirabilis</i> PR-4	0.025	0.2
<i>Proteus vulgaris</i> CN-329	0.025	0.2
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 13880	0.1	0.78
<i>Haemophilus influenzae</i> SR3508	0.1	0.78

1) 100mg, BID, 14 day



2) 200mg, BID, 7 day

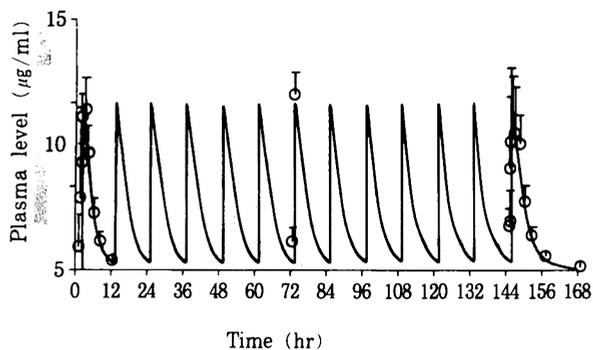


Fig. 17. Simulation curve of plasma levels and observed values (bioassay) after multiple administration.

Adsorbent : Cellulose F plate(Merck)

Sample amount : $3 \mu\text{l}$

Solvent : 50% n-propanol

Test organism : *E. coli* 7437

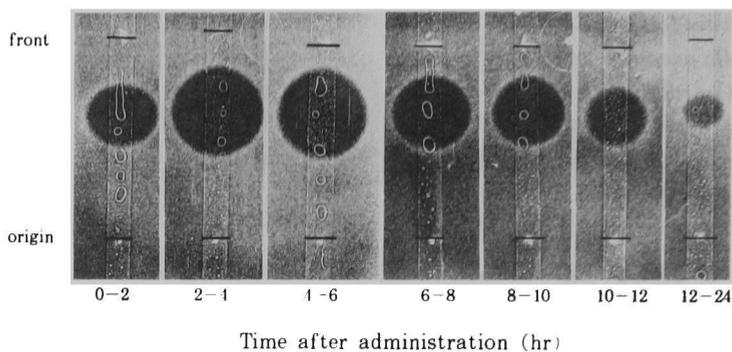


Fig. 18. TLC-bioautogram of urine collected after a single oral administration of 7432-S 200 mg.

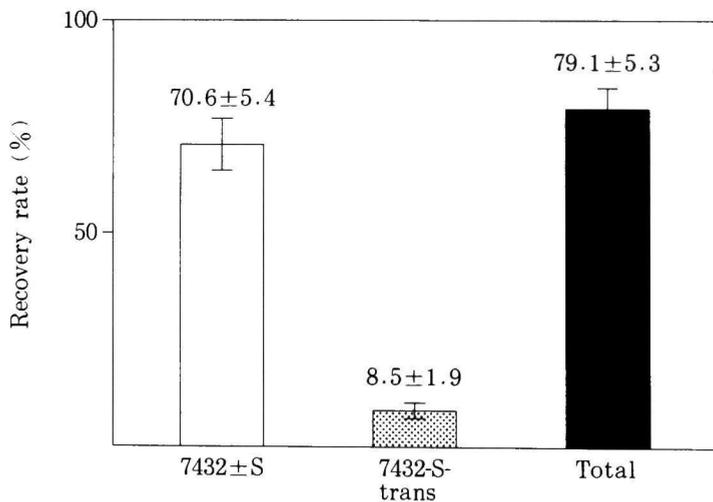
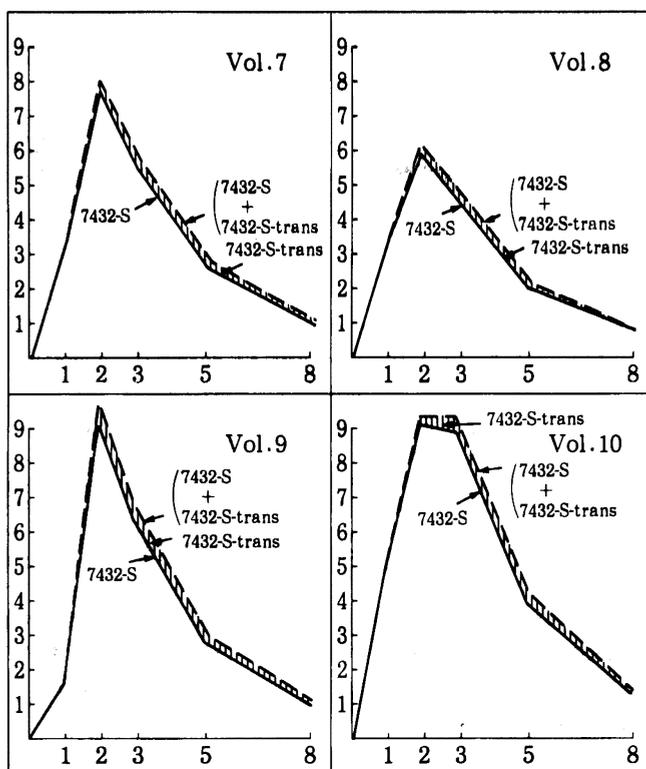


Fig. 20. Urinary recovery of 7432-S and 7432-S-trans after oral administration of 7432-S 25, 50, 100, 200 mg (n=24).



Dose of 7432-S	Vol. No.		Time after administration (h)					
			0	1	2	3	5	8
100mg	7	7432-S	0.0	3.84	7.68	5.48	2.55	0.95
		7432-S-trans	0.0	N.D.	0.26	0.36	0.29	0.17
		Total	0.0	3.84	7.94	5.84	2.84	1.12
	8	7432-S	0.0	3.14	5.93	4.62	1.99	0.83
		7432-S-trans	0.0	N.D.	0.19	0.29	0.23	N.D.
		Total	0.0	3.14	6.12	4.91	2.22	0.83
200mg	9	7432-S	0.0	1.58	9.12	6.27	2.66	0.90
		7432-S-trans	0.0	N.D.	0.43	0.49	0.33	0.17
		Total	0.0	1.58	9.55	6.76	2.99	1.07
	10	7432-S	0.0	4.84	9.04	8.90	3.93	1.28
		7432-S-trans	0.0	N.D.	0.32	0.45	0.30	0.14
		Total	0.0	4.84	9.36	9.35	4.23	1.42

μg/ml

N.D. : not detected

Fig. 19. Concentration of 7432-S and 7432-S-trans in plasma after oral administration of 100 mg or 200 mg.

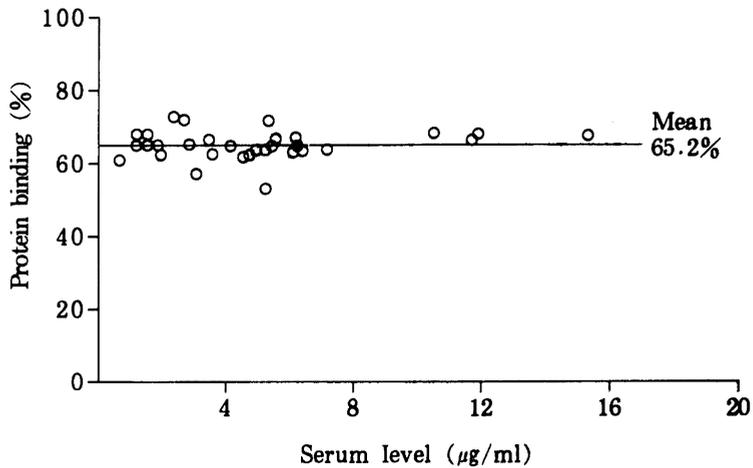


Fig. 21. Serum protein binding of 7432-S.

文 献

- 1) YOSHIDA T., HAMASHIMA Y., MATSUURA S., KOMATSU Y., KUWAHARA S. : 7432-S, a new oral cephem ; antibacterial activity. 26th ICAAC, 1986
- 2) 光岡知足 : 腸内菌の世界。53~65頁, 叢文社, 1980
- 3) 上野一恵, 光岡知足, 渡辺邦友 : 嫌気性菌の分離と同定法。46~62頁, 菜根出版, 1982
- 4) 上野一恵, 小林とも子, 渡辺邦友 : *Clostridium difficile* の検査法。臨床検査 24 : 520~525, 1980
- 5) ROIFE R. D., FINEGOLD S. M. : Purification and characterization of *Clostridium difficile* toxin. Infect Immun 25 : 191~201, 1979
- 6) 小林とも子 : 抗菌剤投与と *Clostridium difficile* による下痢症に関する研究。Jpn J Antibiotics 36 : 464~476, 1983
- 7) 永田 弘, 亀田康雄, 元川清司, 三和秀明, 東山伊佐夫, 西川 徹, 渡辺芳浩, 松田早人, 坂ノ上美喜, 船井光千江, 小松良英, 吉田 正 : 新規経口セフェム系抗生物質 7432-S の *in vitro* 抗菌作用。Chemotherapy 37 (S-1) : 701~722, 1989
- 8) 松浦昭男, 永山貴子, 北川隆康 : 高速液体クロマトグラフィーによる cephem 系抗生物質 7432-S およびその代謝物 7432-S-trans のヒト体液内濃度測定法。Chemotherapy 37 (S-1) : 748~755, 1989
- 9) NOBBY S. R. : Adverse reaction and interaction with newer cephalosporin and cephamycins. Med. Toxicol. 1 : 32~46, 1986
- 10) 第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, FK027. 横浜, 1984
- 11) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588. 東京, 1985
- 12) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, CS-807. 盛岡, 1987
- 13) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, SCE-2174. 盛岡, 1987

PHASE 1 STUDIES OF 7432-S, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC

M. NAKASHIMA, T. UEMATSU, Y. TAKIGUCHI and A. MIZUNO
Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
3600, Handa-cho, Hamamatsu, Shizuoka 431-31, Japan

T. YOSHIDA, K. UCHIDA, H. YAMADA, S. YAMAMOTO,
K. KITAGAWA, T. OGUMA and H. ISHII
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

Phase 1 studies of 7432-S (general name : ceftibuten), a new oral cephem antibiotic, were conducted with 48 healthy male volunteers. 7432-S was orally administered in a single or multiple doses to evaluate its safety and tolerance as well as its pharmacokinetics.

The results obtained were as follows.

1. After single administration of 10, 20, 25, 50, 100 or 200 mg or multiple administration of either 100 mg twice a day for 14 days or 200 mg twice a day for 7 days, nothing remarkable possibly attributable to 7432-S was observed in subjective symptoms, objective signs, hematology, blood biochemistry or urinalysis.

2. Effects on the intestinal flora were examined in the volunteers allocated to the multiple administration groups.

Some aerobes were susceptible to 7432-S ; for instance, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii* decreased during administration but recovered to the baseline after completion of administration. Little effect was observed on anaerobes.

3. After a single dose of 25, 50, 100 or 200 mg in a fasting state, the mean plasma drug concentrations reached a peak at 3 h, being 1.30, 3.03, 4.57 and 10.48 μ g/ml, respectively, increasing lineally according to dose. The half-lives ranged between 1.5 ~ 2.1 h. Most of the drug was excreted unchanged into urine, but 7432-S-trans, the metabolite of 7432-S, was detected in plasma and urine. The urinary recovery, including 7432-S-trans, amounted to 78.6~79.9% in the first 24 hours.

4. The plasma C_{max} and AUC were not affected by food intake, although T_{max} was prolonged.

5. No evidence of accumulation was observed following multiple administration of 100 mg twice a day for 14 days or 200 mg twice a day for 7 days.

6. The percentage of serum protein binding was found to be almost constantly 65.2% on the average, up to 16 μ g/ml of 7432-S.