

## BMY-28100(カプセル剤)の臨床第一相試験

金丸光隆・植松俊彦・中島光好

浜松医科大学薬理学教室\*

健康成人男子被験者を対象として、新経口セファロsporin剤BMY-28100(カプセル剤)の臨床薬理第一相試験を実施し、本剤の安全性と体内薬物動態を検討した。

BMY-28100の250mgと500mgとの空腹時単回投与試験と250mgの食後単回投与試験および1回250mg 1日2回14日間(計27回)の連続投与試験を行った。

安全性に関しては、連続投与試験において2例に軟便の訴えが出現した以外、理学的検査・臨床検査に異常を認めなかった。2例ともに特に処置をほどこすことなく症状は軽快し、腹痛等を伴うこともなく、排便回数も1日1回で増加を認めなかった。

血清中濃度は $C_{max}$ が空腹時投与において250mg投与群で $7.29\mu\text{g/ml}$ 、500mg投与群で $11.7\mu\text{g/ml}$ と用量に相関して上昇し、食後投与の250mg群では $4.83\mu\text{g/ml}$ と若干低下した。 $T_{max}$ は空腹時1.8時間および2.3時間で食後投与では3.0時間と遅れる傾向が認められた。Area under the curve(AUC)は空腹時投与において250mg投与群で $22.8\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、500mg投与群で $41.4\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と用量に相関しており、また $T_{1/2}$ は空腹時投与において250mg投与群で1.3時間、500mg投与群で1.1時間、一方、食後投与で250mg投与群で1.3時間と食事の影響を受けなかった。尿中排泄は60.8~86.9%と良好な回収率を示した。

以上の結果より、第Ⅱ相の臨床試験施行に差し支えないと判断された。

**Key words** : BMY-28100, 臨床第一相試験, 経口用セファロsporin

BMY-28100は1983年にブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において創製された非エステル型の経口セファロsporin系抗生物質である。本剤はFig. 1に示すようにセフェム骨格の3位に1-propenyl基を有し、グラム陽性・陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを示す。特にグラム陽性菌に対しては、ceftiofur(CCL)やcephalexin(CEX)よりも強い抗菌力を持つ<sup>1-3)</sup>。また、BMY-28100は $\beta$ -lactamaseに対して、CCLより安定である<sup>4)</sup>。安全性に関しては、非臨床試験の結果から特に問題はないと考えられ、外国における第一相試験においても重篤な副作用は認められていない<sup>5)</sup>。今回、BMY-28100の日本人における安全性と、薬物体内動態とを検討する目的で第一相試験を実施したのでその結果を報告する。

なお、この試験は医療法人新風会丸山病院(浜松市)において、昭和61年7月~8月に実施した。

### I. 試験方法

#### 1. 対象

ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社社内で募集した成人男子にあらかじめ本剤および本試験について説明して得られた志願者に健康診断を実施し、適格者を選択し被験者とした。被験者には試験の途中で、いつでも本

人からの申し出により試験への参加を中止できることを説明したうえで文書による同意を得た。

16名の被験者の平均年齢は $30.3\pm 6.1$ 歳、平均体重が $63.9\pm 9.5\text{kg}$ 、平均身長が $172.6\pm 5.9\text{cm}$ であった(Table 1)。

#### 2. 方法

5名の被験者にBMY-28100 250mg(力価)を48時間の間隔において最初空腹時、次に食後に投与し、クロスオーバー法で食事の影響を検討した。

250mg(力価)での安全性を確認後、BMY-28100 500mg(力価)で5名の被験者に対し単回空腹時投与試験を実施した。

次いで6名の被験者で、BMY-28100 250mg(力価)1

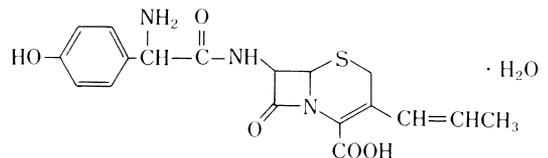


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

\* 浜松市半田町3600

日2回14日間(計27回)の連続投与試験を1回目と27回目を空腹時投薬で、他はすべて食後投薬で実施した。

薬剤は所定の時間に水150mlと共に服用させた。単回・連続投与試験のスケジュールをFig. 2,3に示す。

### 3. 被験者の管理

単回投与試験においては、被験者を試験開始の前日の午後に入院させ、本剤投与24時間後の諸チェックで異常が無いのを確認の上退院させた。連続投与試験では服薬前日午後より入院させ、4日目の投薬前に自覚症状、臨床検査などのチェックを行い異常の無いことを確認後、一時退院させた。被験者には通常の勤務をさせながら自覚症状などを報告させた。途中6,10日目の朝服薬前に薬物血中濃度測定のための採血を実施した。13日目に再度入院させ、最終投薬後24時間に検査を行い異常が無いのを確認の上退院させた。入院中は同一内容の食事を摂取させ、アルコール・カフェインの摂取を禁止した。喫煙は単回投与試験の投薬日、連続投与試験の第1,3,14日目の起床時より昼食終了後まで禁止した。

### 4. 検査および観察項目

Fig. 2,3に示すスケジュールに従い、自覚症状のチェック、血圧・脈拍・体温(口腔温)の測定を実施した。

Table 2に示す内容の臨床検査と12誘導心電図検査を単回投与試験では投薬前と投薬後24時間に実施した。連続投与試験では、第1,4日目の投薬前と最終投薬後24時間に実施した。

### 5. 薬物動態の検討

所定の時間に前腕皮静脈より10mlずつ採血した血液を、3000回転10分間で遠心分離し、得られた血清をただちに-20℃以下で凍結し測定まで保存した。尿試料は、各蓄尿時間中の尿量を測定した後約20ml採取し、血清と同様の条件で凍結保存した。

各試料中の薬物濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とし、クエン酸ナトリウム培地(ポリペプトン0.5%、肉エキス0.3%、塩化ナトリウム0.5%、クエン酸ナトリウム1.0~1.3%、寒天1.3% pH6.5)を測定培地とするBioassay法およびHPLC法によって測定された。尚、すべての薬物濃度の測定は、ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社前臨床研究所において行なわれた。

## II. 成績

### 1. 安全性

#### 1) 自覚症状

単回投与試験においては薬剤によると考えられる訴えは認めなかったが、連続投与試験において2人の被験者が軟便を訴えた。1例(R-04)は5日目より3日間軟便が続いた。特に処置を加えることなく服薬を継続したが症状は消失した。もう1例(R-05)は4日目から軟便が出現した。無処置にて経過をみていたところ症状は徐々に軽快していたので投薬は継続し最終投与前日には消失した。いずれも軟便は1日1回で腹痛等の症状は伴わなかった。

#### 2) 血圧・脈拍・体温・心電図

全試験を通じて異常を認めなかった。

#### 3) 臨床検査所見

単回および連続投与試験のいずれにおいても、血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査について薬剤によると思われる異常および変動を認めなかった。臨床検査結果をFig. 4~6に掲げた。

### 2. 体内動態

薬物濃度はBioassay法とHPLC法とで測定したが両測定法には高い相関( $\gamma = 0.985$ )を認めた。以下Bioassay法による成績を示す。

Table 1. Background of volunteers

Study	Dose	No. of subjects	Age (years) mean $\pm$ SD	Weight (kg) mean $\pm$ SD	Height (cm) mean $\pm$ SD
Single dose	250 mg (crossover)	5	34.0 $\pm$ 5.8	67.1 $\pm$ 12.6	172.8 $\pm$ 7.0
	500 mg	5	33.2 $\pm$ 4.8	59.8 $\pm$ 8.9	170.8 $\pm$ 7.0
Multiple doses	250 mg $\times$ 2/day $\times$ 14 days	6	24.8 $\pm$ 3.1	64.7 $\pm$ 7.2	174.0 $\pm$ 4.5
Total		16	30.3 $\pm$ 6.1	63.9 $\pm$ 9.5	172.6 $\pm$ 5.9

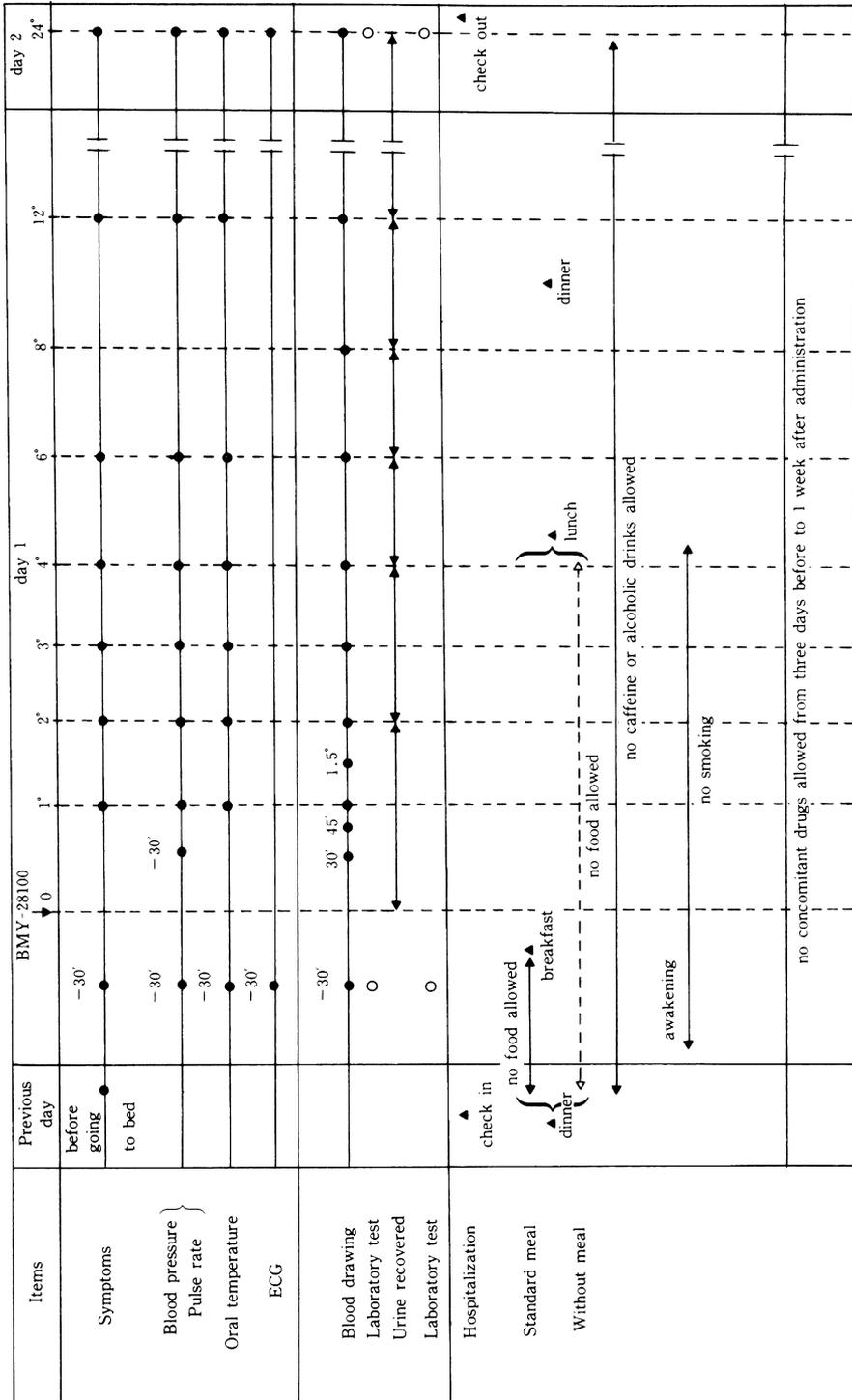


Fig. 2. Schedule for examination in single-dose study.

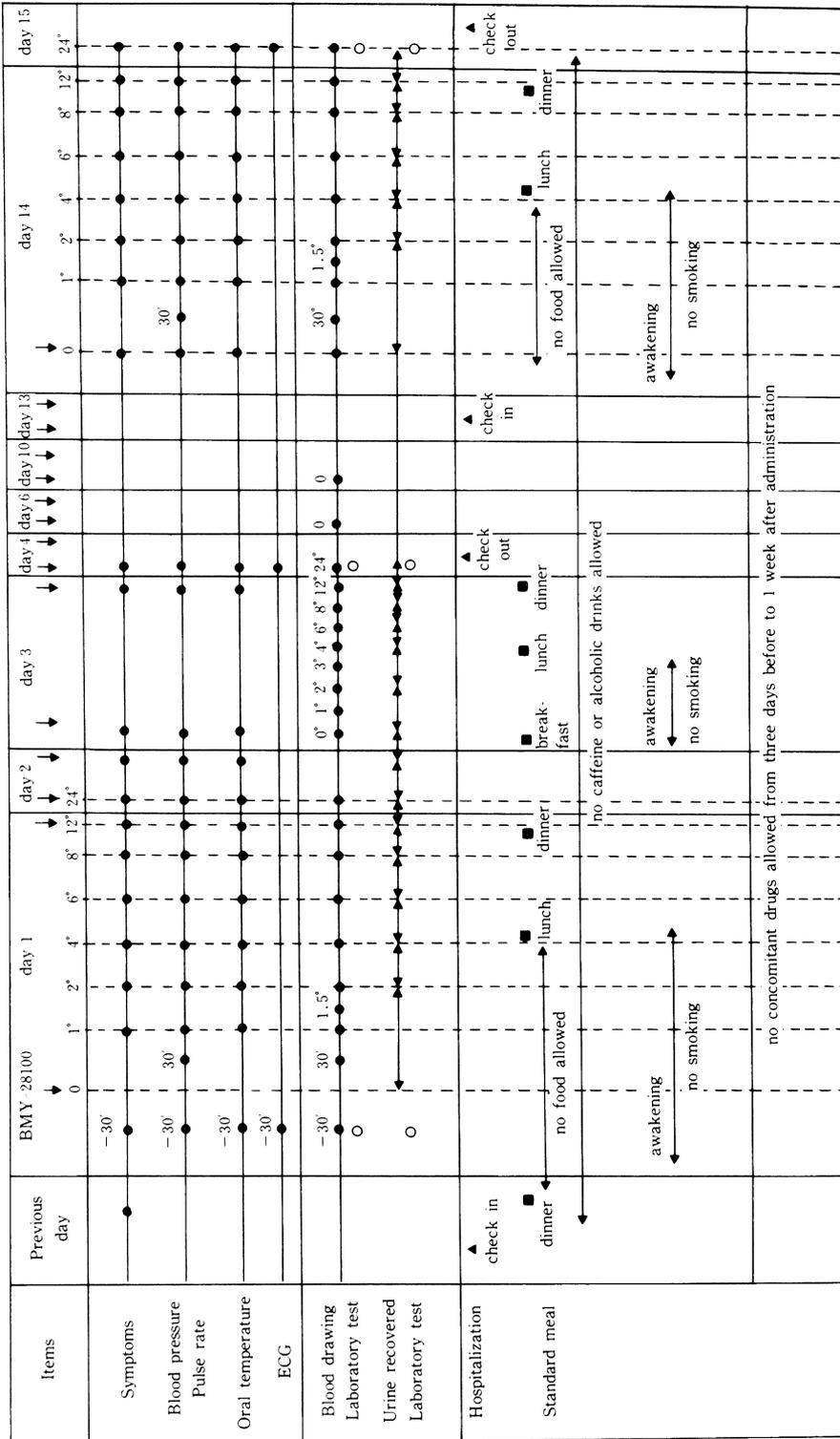


Fig. 3. Schedule for examination in multiple-dose study.

## 1) 血清中濃度

250mgと500mgとの空腹時単回投与で $C_{max}$ がそれぞれ7.29, 11.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $T_{max}$ は1.8, 2.3時間,  $T_{1/2}$ は1.3, 1.1時間, area under the curve (AUC)が22.8, 41.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった(Fig. 7)。

250mg食後単回投与では $C_{max}$ が4.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $T_{max}$ は3.0時間,  $T_{1/2}$ は1.3時間, AUCが20.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった(Fig. 7)。

連続投与試験では, 初回投与後, 5回目投与後(3日目), 27回目投与後(14日目)に $C_{max}$ がそれぞれ5.64, 4.79, 5.11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $T_{max}$ は2.0, 3.5, 2.5時間,  $T_{1/2}$ は3回とも1.2時間, AUCはそれぞれ18.9, 18.7, 19.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった(Fig. 8)。なお連続投与による血中への薬剤の蓄積傾向は認められなかった。

## 2) 尿中排泄

250mg空腹時, 250mg食後と500mg空腹時単回投与試験での24時間の尿中回収率がそれぞれ, 81.3, 86.9, 77.8%であった(Fig. 9~10)。

連続投与試験における尿中回収率は投与後12時間で60.8~85.8%であり, ほぼ一定の値を示した。しかし夜間の回収率が低い値を示した(Fig. 11)。

## Ⅲ. 考 案

外国では単回投与試験で最高用量1000mgまで, また連続投与試験では最高用量1回1000mgを1日3回10日間(28回)での経口投与が行われ特に重篤な副作用をみていない<sup>5)</sup>。そこで臨床期待用量である250, 500mgの単回投与試験および250mgの1日2回14日間(計27回)の連続投与試験は充分安全であると考え実施した。

単回投与試験においては, 自覚症状について薬剤と関連するような訴えは認めず問題はなかった。しかし, 連続投与試験では2例が軟便を訴えた。2例とも排便回数は1日1回であり腹痛などの症状も伴わなかった。また, 1例は9日間, 他の1例は10日間被験者の意志によりその後服薬を継続し, 特に処置を加えることなく症状は消失しており安全性の面で特に問題にする必要はないと考えられる。今回の試験では, 投与前および投与中に腸内細菌叢に関する検討のための糞便中の細菌検索を実施しておらず, 軟便と当薬剤が与える腸内細菌叢への影響との関係について考察を加えることはできなかった。

理学的検査・臨床検査においては, 単回・連続投与試験を通じて薬剤による異常および変動を認めず安全性に関して問題はなかった。

空腹時の250, 500mg単回投与における血清中薬物濃度について,  $C_{max}$ は7.29, 11.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , AUCは22.8, 41.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ とともに用量に相関して増加しており,  $T_{max}$ は1.8, 2.3時間,  $T_{1/2}$ は1.3, 1.1時間と2用量間に差を認めなかった。250mgの食後投薬では $T_{max}$ が3.0時間と空腹時投与に比較して遅れる傾向が認められ,  $C_{max}$ は4.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と若干低下が認められた。しかしAUCは20.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $T_{1/2}$ が1.3時間と空腹時投与とほとんど差がなく, 食後投薬は臨床使用上特に問題ないと考えられる。

連続投与試験における血清中薬物濃度は, 初回投薬と27回目の投薬が空腹時投与であるため,  $C_{max}$ が5.64, 5.11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と食後投薬である5回目の4.79 $\mu\text{g}/\text{ml}$ より高い値を示していた。 $T_{max}$ については, 5回目投薬で3.5時間と空腹時投薬の2.0, 2.5時間に比べて遅れる傾向が認

Table 2. Observation items

Subjective and objective symptoms	Clinical symptoms (allergy, gastrointestinal disorder, etc.)
Vital signs	Blood pressure, pulse, respiration rate, oral temperature
ECG	electrocardiogram
Hematology	RBC, WBC, differential WBC, Hb, Ht, Platelets, MCV, MCH, MCHC
Coagulation	PT, APTT, fibrinogen
Serum-biochemistry	S-GOT, S-GPT, Al-P, $\gamma$ -GTP, LDH, LAP, total cholesterol, triglycerides, total bilirubin, direct bilirubin, total protein, protein fraction, A/G ratio, BUN, creatinine, uric acid, Na, K, Cl, Ca, glucose, TTT, ZTT
Urology	pH qualitative tests (protein, glucose, urobilinogen, occult-blood, ketone bodies)
Pharmacokinetics	serum level, urinary concentration, metabolites in urine

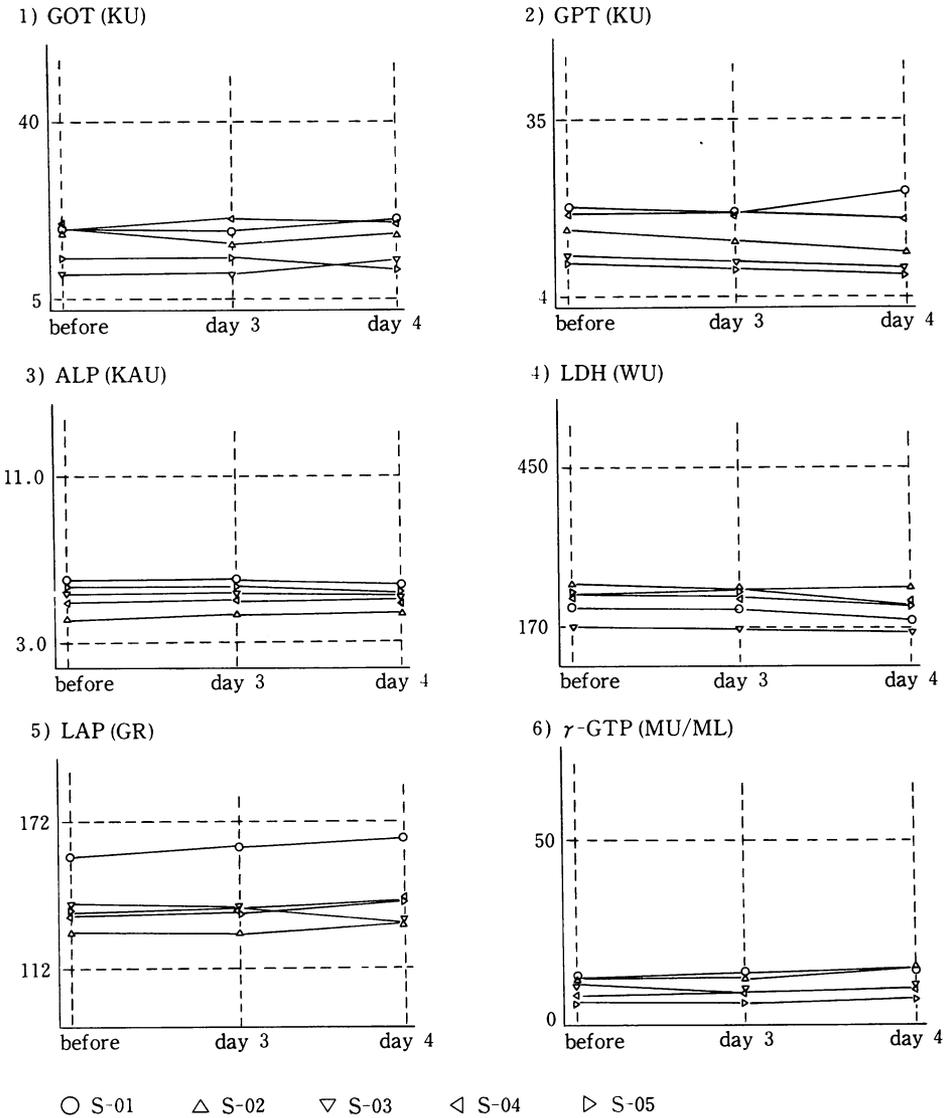


Fig. 4. Changes in GOT, GPT, ALP, LDH, LAP and  $\gamma$ -GTP following single administration (250 mg crossover study).

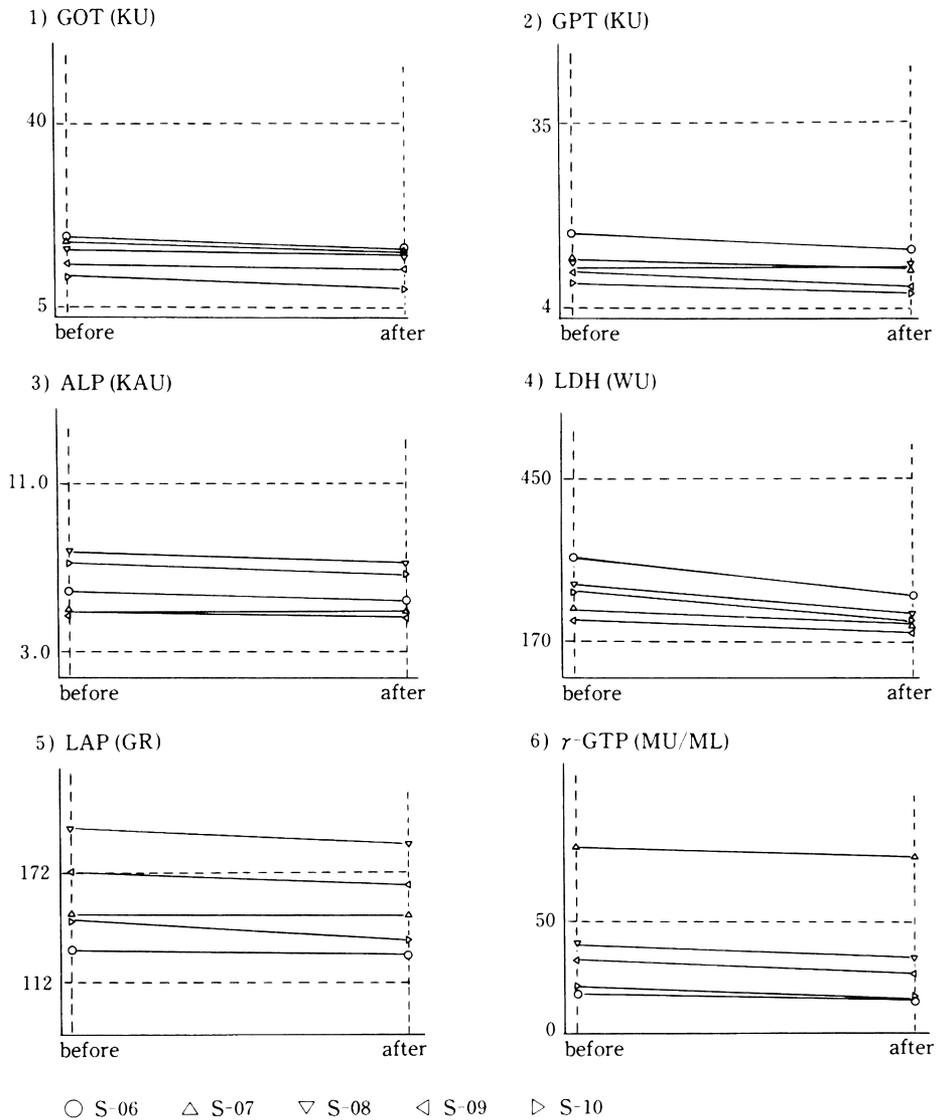


Fig. 5. Changes in GOT, GPT, ALP, LDH, LAP and  $\gamma$ -GTP following single administration (500 mg).

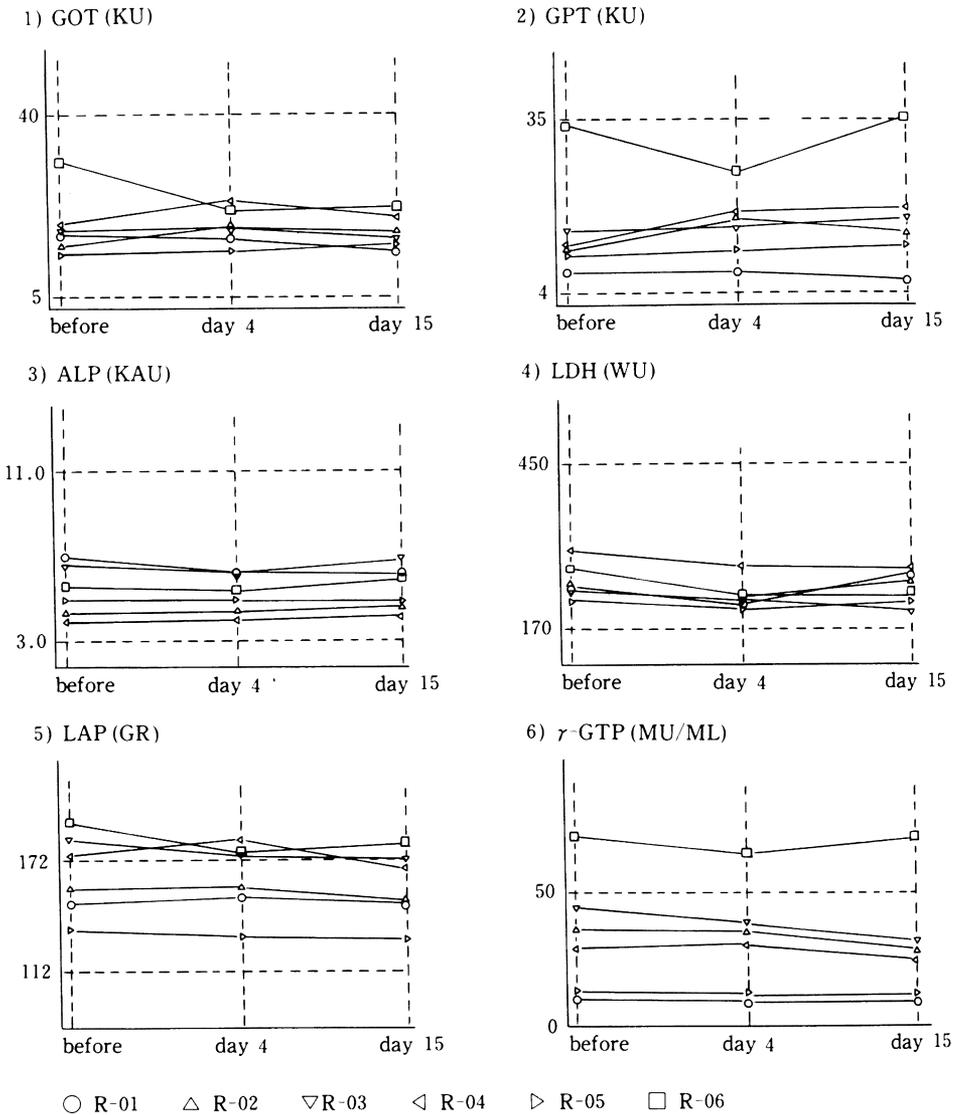
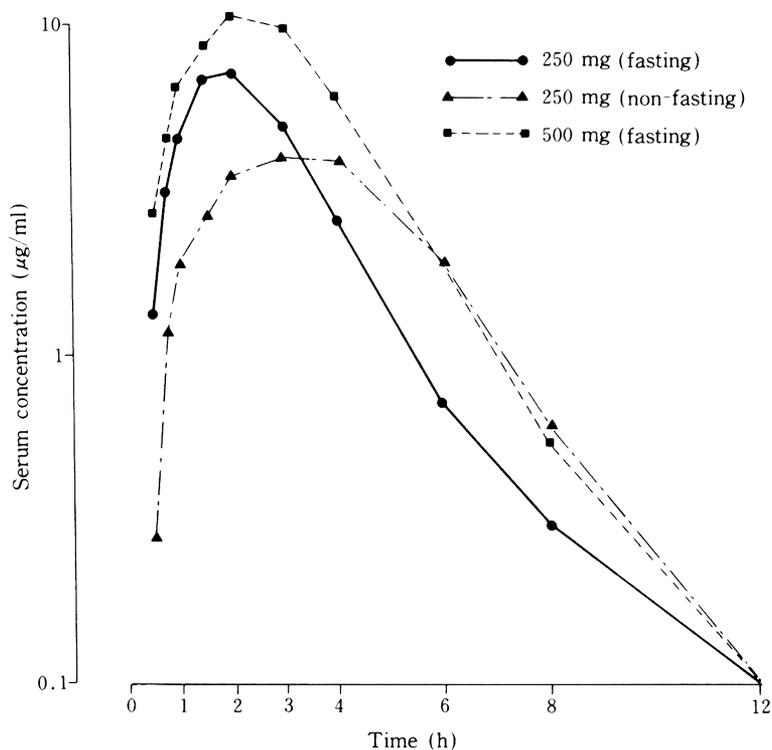


Fig. 6. Changes in GOT, GPT, ALP, LDH, LAP and  $\gamma$ -GTP following multiple administration (250 mg  $\times$  2/day  $\times$  14 days).



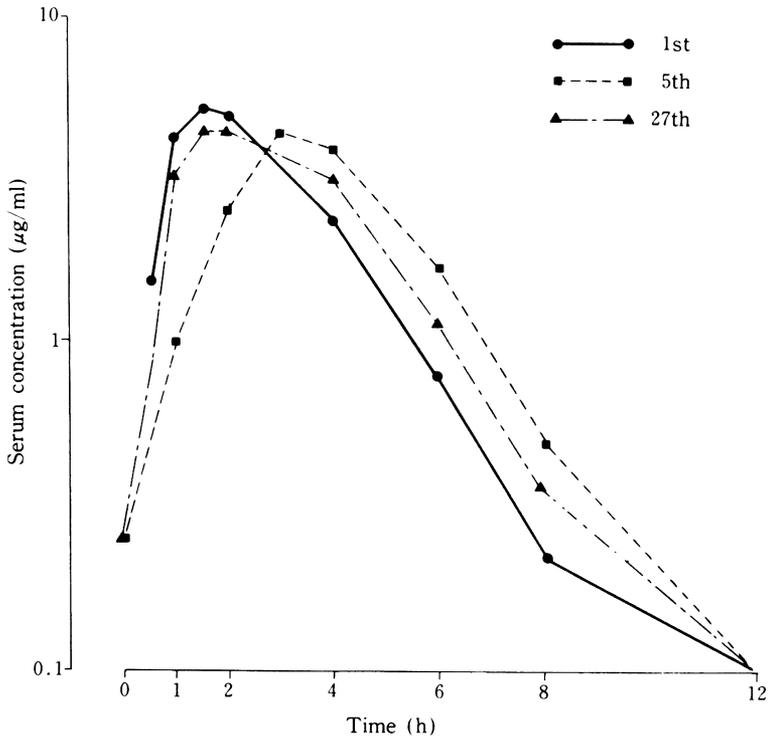
Pharmacokinetic parameters (n=5)

Dose (mg)	Feeding status	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC (µg·h/ml)	MRT (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
250	fasting	1.8 ±0.27	7.29 ±0.16	22.8 ±2.65	2.9 ±0.16	1.3 ±0.08
250	non-fasting	3.0 ±0.71	4.83 ±1.19	20.7 ±3.55	4.1 ±0.82	1.3 ±0.10
500	fasting	2.3 ±0.67	11.7 ±0.59	41.4 ±3.89	3.1 ±0.37	1.1 ±0.08

AUC : area under the curve

MRT : mean retention time

Fig. 7. Serum concentrations of BMY-28100 after a single oral administration to male healthy volunteers (bioassay).



Admini- stration	Feeding status	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC (µg·h/ml)	MRT (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
1st	fasting	2.0 ±1.00	5.64 ±2.04	18.9 ±4.26	2.9 ±0.51	1.2 ±0.11
5th	non- fasting	3.5 ±0.55	4.79 ±0.97	18.7 ±3.00	4.1 ±0.49	1.2 ±0.08
27th	fasting	2.5 ±1.20	5.11 ±1.20	19.2 ±3.13	3.3 ±0.63	1.2 ±0.08

AUC : area under the curve

MRT : mean retention time

Fig. 8. Serum concentrations of BMY-28100 after multiple oral administration to male healthy volunteers (bioassay).

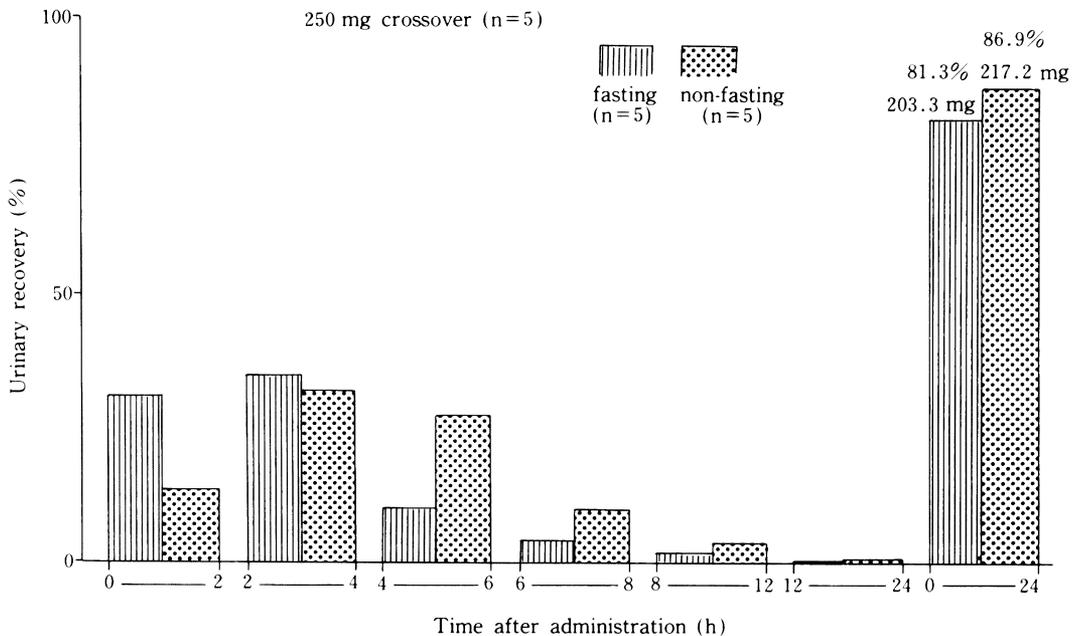


Fig. 9. Urinary recovery of BMY-28100 after a single oral administration to male healthy volunteers (bioassay).

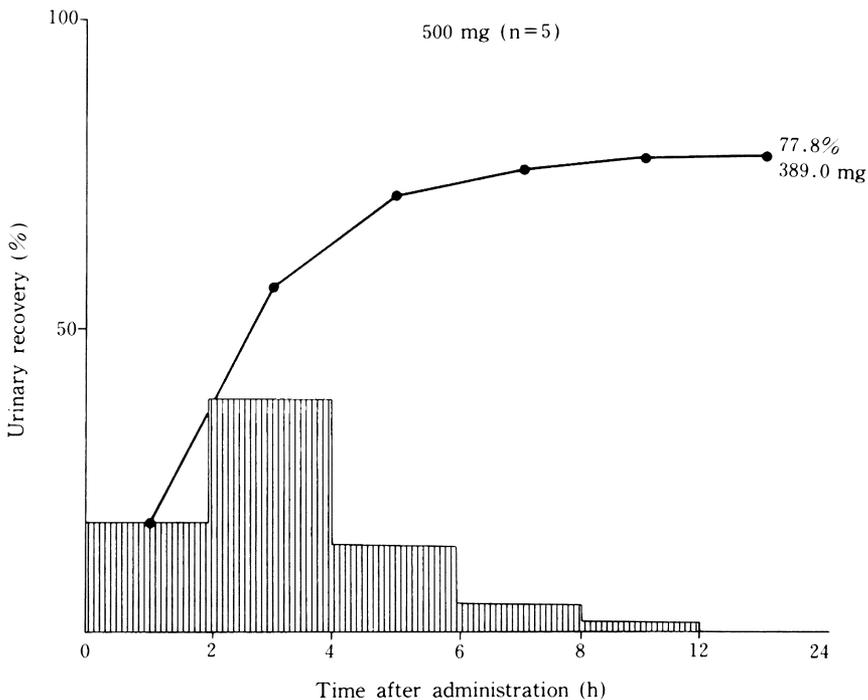
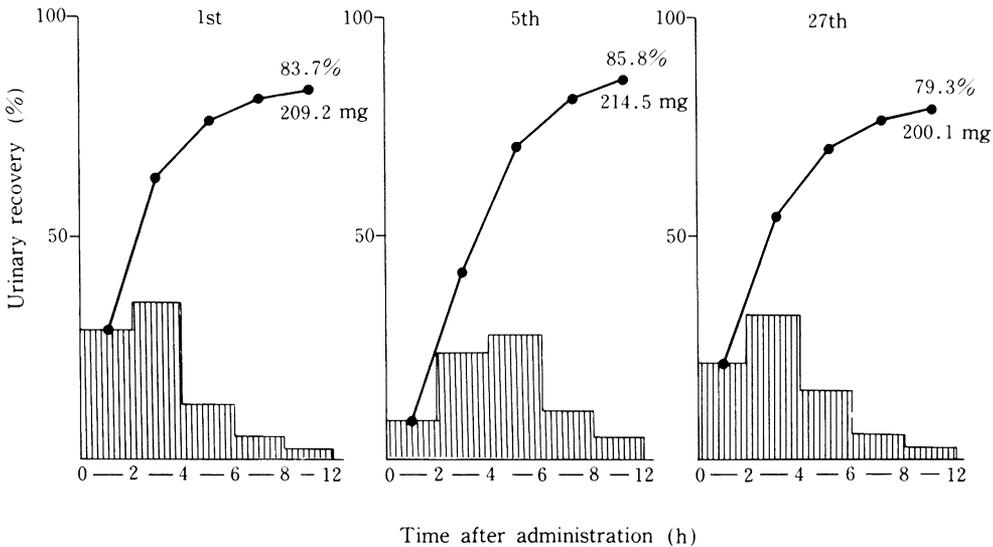


Fig. 10. Urinary recovery of BMY-28100 after a single oral administration to male healthy volunteers (bioassay).

250 mg × 2/day × 14 days (27 doses) (n=6)



(n=6)

Administration	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	27th
cumulative urinary excretion rate (%)	83.7	60.8	70.3	68.1	85.8	68.6	79.3
mean ± S D	± 8.82	± 32.5	± 21.5	± 10.3	± 12.4	± 24.3	± 9.5

Fig. 11. Urinary recovery of BMY-28100 after multiple oral administration to male healthy volunteers (bioassay).

められた。しかし、 $T_{1/2}$ はいずれも1.2時間と差がなく、AUCも $18.7\sim 19.2\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ と変化がなく、単回投与の空腹時と食後投与で認められたデータと結果がほぼ一致していた。また、連続投与による血中への薬剤の蓄積傾向は認めていない。

尿中排泄は食後投薬も含めた単回投与試験で77.8～86.9%、連続投与試験で60.8～85.8%と良好な回収率を示した。ただし連続投与試験で夜間の尿中回収率(60.8～68.6%)が、日中の尿中回収率(70.3～85.8%)に比べ低い値を示した。これは中名生ら<sup>6)</sup>のBMY-28100の各種溶液中における安定性の結果から、夜間膀胱で蓄尿されている際に本剤の活性が低下した為ではないかと考えられた。

以上の試験結果よりBMY-28100は安全性および薬物体内動態に問題はなく、第Ⅱ相以降の臨床試験を実施す

ることが可能であると思われる。

#### 文 献

- 1) LEITNER F, PURSIANO T A, BUCK R E, TSAI Y H, CHISHOLM D R, MISIEK M, DESIDERIO J V, KESSLER R E: BMY-28100, a new oral cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31: 238～243, 1987
- 2) CHIN N X, NEU H C: Comparative Antibacterial Activity of a New Oral Cephalosporin, BMY-28100. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31: 480～483, 1987
- 3) ELIOPOULOS G M, REISZNER E, WENNERSTEN C, MOELLER R C JR.: In Vitro Activity of BMY-28100, a New Oral Cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31: 653～656, 1987

- 4) HIRAOKA M, MASUYOSHI S, TOMATSU K, INOUE M, MITSUHASHI S : In Vitro Activity and Beta-Lactamase Stability of the Oral Cephalosporin BMY-28100. Eur. J. Clin. Microbiol. 6 : 559~563, 1987
- 5) Bristol-Myers Company : BMY-28100 Brochure
- 6) 中名生 宏, 城殿正博, 白谷真弓, 清水孝容, 石川清康 : BMY-28100の体液内濃度測定法。Chemotherapy 37(S-3) : 141~146, 1989

## PHASE-I CLINICAL STUDY OF BMY-28100

MITSUTAKA KANAMARU, TOSHIHIKO UEMATSU and MITSUYOSHI NAKASHIMA

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine,

3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

We performed a phase-I clinical study of BMY-28100, a new oral cephalosporin, in healthy adult male volunteers, and evaluated its safety and pharmacokinetics.

The trial consisted of three single-dose studies of 250 and 500mg fasting, 250mg non-fasting, and a multiple-dose study (500mg, b.i.d., 27 times) for 14 days.

Soft stool without accompanying abdominal pain and increased defecation was observed in two volunteers of the multiple-dose study. These symptoms improved without any treatment. No other abnormalities in subjective and objective symptoms, physical or laboratory examinations attributable to the drug were observed.

$C_{max}$  increased with the dose (7.29 and 11.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for 250mg and 500mg, respectively) in the fasting group, and decreased in the non-fasting group (4.83  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ).  $T_{max}$  was from 1.8-2.3h, and took longer in the non-fasting group (3.0h). The area under the curve (AUC) increased with the dose (22.8 and 41.4  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) in the above two fasting groups. There was no significant difference between the 250mg dose in the fasting and non-fasting groups in AUC and  $T_{1/2}$  (both about 1.3h). There was no tendency to accumulation in blood after multiple dosing, and a high proportion of the drug was recovered in urine in all dosing groups (60.8-86.9% within the first 24h).

From these results, we conclude that BMY-28100 is well tolerated in humans and has good pharmacokinetic profiles suitable for phase-II and -III clinical studies.