

Cefetamet pivoxil の臨床第 1 相試験 (第 1 報)

村 山 雅 庸

横浜旭中央総合病院内科*

中島 光好・植松 俊彦・水野 淳宏

浜松医科大学薬理学教室

鈴木 孝幸・嶋田 寿男・辻 井 敦

日本ロシュ株式会社

健康成人男子志願者 6 名を対象に cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の臨床第 1 相試験を行い、本剤の安全性の確認および体内動態の検討を行った。250 mg, 500 mg 食後経口投与ならびに 500 mg 空腹時投与試験において本剤投与によると考えられる自覚所見, 他覚所見および心電図, 血圧, 心拍数, 呼吸数等の一般症状, 臨床検査値に異常は認められなかった。250 mg, 500 mg 食後経口投与時の血漿中濃度はいずれも投与後速やかに上昇し, 血漿中濃度ピーク到達時間 (T_{max}), 最高血漿中濃度 (C_{max}), 血漿中濃度半減期 ($T_{1/2}$), 血漿中濃度曲線下面積 (AUC) はそれぞれ 2.31, 2.47 時間, 3.99, 6.06 $\mu\text{g/ml}$, 1.47, 1.56 時間, 18.9, 33.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり, 投与後 24 時間までの尿中排泄率はそれぞれ 59.7%, 56.6% であった。500 mg 空腹時経口投与時の T_{max} は 2.12 時間, C_{max} は 4.99 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 1.79 時間, AUC は 26.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 投与後 24 時間までの尿中排泄率は 38.5% であった。空腹時投与に比し, 食後投与時は T_{max} が遅れ, C_{max} , AUC および尿中排泄率が高値を示したことから, 本剤 CEMT-PI は食後投与時の方が空腹時投与より吸収が良好であることが確認された。

Key words: Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 臨床第 1 相試験, 体内動態

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) はセファロスポリン系の経口抗生物質で, 経口投与後, 腸管壁にて非特異的エステラーゼにより脱エステル化され, 抗菌活性を有する cefetamet (CEMT) に代謝される prodrug である (Fig 1)。CEMT は *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* 等のグラム陽性菌および *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Branhamella catarrhalis* 等のグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示し, 各種の β -lactamase に対して安定である¹⁻⁴⁾。CEMT-PI ならびに CEMT の毒性試験, 一般薬理試験等の前臨床試験において特に問題となる所見は見られていない⁵⁾。そこで今回, 臨床応用の第一段階として, 我々は健康成人男子志願者に対する CEMT-PI の安全性の確認および体内動態の検討を行ったので, その成績を報告する。なお, 本試験は昭和 61 年 7 月~10 月に実施した。

I. 試験方法

1. 被験者

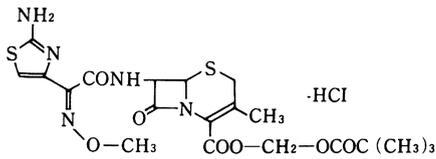
志願者に本剤の前臨床試験成績, 外国における臨床成績, 本試験の目的・方法・スケジュール, 試験に伴う危険性等につき十分に説明を行い, 試験前に血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 心電図および問診等の健康診断を行い, 試験に適当と判断された成人男子で書面にて本試験への参加を同意した 6 名を被験者とした。被験者の年齢は 23~36 歳, 平均 28.7 歳, 体重は 52~81 kg, 平均 63.3 kg であった (Table 1)。

2. 投与量および投与方法

使用薬剤は CEMT-PI 250 mg (194 mg 力価) 錠を用い, 6 名の志願者に 250 mg (1 錠) を軽洋朝食後投与した。初回投与量は外国におけるヒトの体内動態検討試験で 1 回 4000 mg まで投与された成績⁶⁾ならびに本剤の抗菌力, 体内動態⁷⁾および同系薬剤の臨床用量から勘案し, 本剤の臨床用量を 500~2,000 mg/日と推

* 〒 241 横浜市旭区若葉台 4-20-2

cefetamet pivoxil



cefetamet

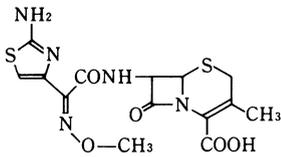


Fig. 1. Chemical structure

定し、その最低用量の 1/2 である 250 mg に設定した。また、外国におけるヒト体内動態検討試験⁷⁾で食後投与の方が空腹時投与より吸収が良好な成績が得られていたため、食後投与にて本試験を進めた。なお食事の影響を検討する試験として上記志願者 6 名にクロスオーバー法にて 500 mg (2 錠) を軽洋朝食後および空腹時に投与し、体内動態を比較した。薬剤はいずれも約 200 ml の水とともに服用させ、投与 4 時間後の昼食時まで全員同量 (400 ml) の水分を補給させ、喫煙、カフェインの摂取については昼食時まで禁止とした。

3. 試験スケジュール

被験者は試験前日より入院させ、投与翌日まで自・他覚症状の観察、理学的検査、臨床検査および薬剤濃度測定用の採血、採尿を適時行い、異常のないことを確認し退院させた。さらに投与 48 時間後に健康診断を実施し、安全性を確認したうえで次の step に進んだ。

被験者には試験開始 1 週間前より他剤の服用を禁じ、さらに試験前日および試験期間中はアルコールの摂取を禁止し、同一の食事をとらせた。

4. 観察項目および観察時期

自・他覚症状は記入用紙を用意し、被験者自身に採血と同時刻に記入させ、問診は適時行った。血圧・心拍数(臥位)、呼吸数、体温は採血と同時刻に測定した。心電図、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査は投与前および投与 24 時間後に行った。

5. 血漿中・尿中濃度測定

薬剤濃度測定用の血液は投与前、投与 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に採取し、血漿に分離後測定まで -20°C に保存した。尿は投与前、0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間尿を蓄尿し、尿量を測定した後、その一部を -20°C に保存した。CEMT の濃度測定は HPLC 法および *E. coli* ATCC 39188 を試験菌とした bioassay 法にて行った。なお尿測定は日本ロシュ研究所にて行った。

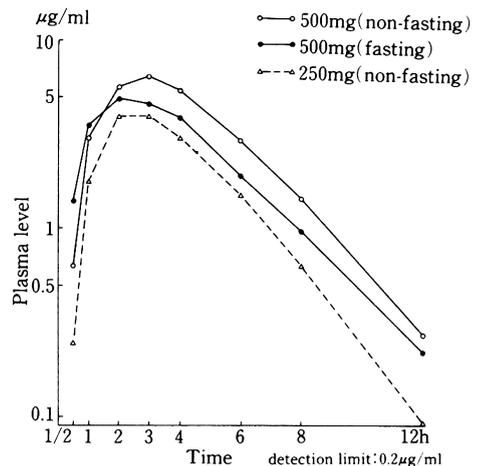


Fig. 2. Plasma level of cefetamet after single administration of cefetamet pivoxil (HPLC)

Table 1. Physical characteristics of healthy volunteers and dosage assignment.

Dose	Volunteer No.	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
• 250 mg p.o. (non-fasting)	1	31	169	52
	2	26	180	81
• 500 mg p.o. (non-fasting)	3	36	170	63
	4	23	172	60
• 500 mg p.o. (fasting)	5	28	173	60
	6	28	173	63.5
mean \pm SD		28.7 \pm 4.5	172.8 \pm 3.9	63.3 \pm 9.6

Table 2-1. Laboratory findings before and after single administration of cefetamet pivoxil (250 mg, non-fasting)

Item	Normal range	Volunteer No.		1		2		3		4		5		6	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC	400~500×10 ⁴ /mm ³	490	491	471	473	499	501	487	484	514	522	477	501		
Hemoglobin	14.0~17.0 mg/dl	16.2	16.2	15.6	15.6	16.5	16.6	15.7	15.5	13.6	14.0	15.5	16.4		
Hematocrit	41~53 %	48.9	49.1	45.1	45.9	47.0	47.5	46.5	46.6	41.2	42.1	45.3	48.1		
Platelet	15~35×10 ⁴ /mm ³	22.4	24.6	24.5	24.7	20.0	21.0	19.2	19.8	23.7	25.5	16.7	19.3		
WBC	4000~8000/mm ³	5500	5500	5700	5700	3600	3800	4400	4200	4800	4400	4200	4900		
Eosinophil	1~5 %	5	3	5	2	4	1	3	6	18	11	1	1		
Basophil	0~1 %	2	0	0	0	1	0	4	0	5	2	0	0		
Neutrophil (Stab)	3~6 %	3	3	3	1	2	8	5	5	3	2	1	3		
Neutrophil (Seg)	45~55 %	44	37	32	33	26	45	43	36	17	33	36	42		
Lymphocyte	25~45 %	44	52	50	60	61	45	38	46	55	50	57	47		
Monocyte	4~7 %	2	5	10	4	6	1	7	7	2	2	5	7		
T. protein	6.5~8.0 g/dl	7.1	7.6	7.1	7.5	7.4	7.4	7.1	7.3	7.1	7.6	7.4	8.0		
Albumin	3.8~5.3 g/dl	4.3	4.5	4.0	4.2	4.6	4.4	4.4	4.4	4.3	4.5	4.3	4.6		
A/G ratio	1.1~2.0	1.5	1.4	1.3	1.3	1.5	1.4	1.6	1.5	1.5	1.4	1.4	1.4		
TTT	0~5 U	0.7	0.9	0.4	0.2	1.0	1.6	0.8	0.8	2.6	3.0	1.4	1.4		
ZTT	4~12 U	4.7	5.0	5.5	6.1	5.1	5.9	4.3	4.7	3.5	4.3	7.8	8.3		
GOT	8~40 U	21	24	16	19	19	22	16	18	16	18	19	28		
GPT	5~35 U	13	16	10	12	12	13	8	9	10	10	12	16		
Al-P	2.7~10 KAU	7.6	8.3	5.6	5.7	5.1	5.9	6.1	6.8	6.9	7.7	5.2	5.6		
LDH	50~400 U	268	272	250	251	253	234	230	219	261	260	242	257		
γ-GTP	3~20 U	3	4	7	7	15	16	4	5	6	7	12	13		
T.cholesterol	130~250 mg/dl	189	204	155	156	199	199	122	125	164	161	148	168		
Triglyceride	50~150 mg/dl	73	88	75	54	86	77	58	49	148	123	93	89		
T-bilirubin	0.3~1.1 mg/dl	0.30	0.30	0.39	0.33	0.63	0.42	1.06	0.40	0.41	0.30	0.57	0.78		
D-bilirubin	0~0.6 mg/dl	0.14	0.14	0.10	0.27	0.21	0.21	0.33	0.15	0.10	0.18	0.16	0.22		
Glucose	70~110 mg/dl	89	85	105	95	110	97	110	100	105	98	123	93		
BUN	8~22 mg/dl	13.0	9.8	13.1	8.7	8.2	7.4	17.2	10.9	14.7	10.4	13.5	12.5		
Creatinine	0.7~1.5 mg/dl	0.92	1.03	1.07	1.00	0.99	1.07	1.04	1.14	1.08	1.09	1.22	1.27		
Uric acid	2.5~7.0 mg/dl	5.1	5.6	4.3	4.2	5.5	5.2	5.2	4.8	6.4	6.1	5.8	6.2		
Na	135~147 mEq	144	144	145	143	144	143	146	145	142	142	142	146		
K	3.5~5.0 mEq	4.3	4.4	3.9	4.3	4.1	3.9	4.4	3.6	4.3	4.4	4.3	4.4		
Cl	98~106 mEq	102	100	101	101	101	102	100	100	100	101	102	101		
Ca	4.5~5.5 mEq	5.1	4.8	4.8	4.8	4.6	5.0	4.8	4.9	4.9	5.0	5.0	5.1		
P	2.5~4.7 mg/dl	2.8	2.7	3.3	3.3	2.5	2.6	3.5	3.2	3.2	2.6	2.9	2.0		
ESR	2~10 mm/1 hr	2	2	6	6	6	6	3	2	3	3	4	3		
D-coombs	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
I-coombs	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urinalysis															
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
Sediment RBC	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1	0~1	1~2	0~1	1	0~1	0~1		
Sediment WBC	1	1	2~3	1~2	0~1	1	1	1~2	2~4	2~3	3~4	1~2			
Sediment Epithelium	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1			

A: after B: before

6. 薬動学的解析

本剤経口投与後の血漿中濃度については吸収の lag-time を含む one-compartment open model を用いて解析した。モデルへの当てはめは SAS プログラムの NLIN プロシジャーを使用し、Marquardt 法による非線形最小 2 乗法にて計算した。

II. 試験成績

1. 安全性

いずれの用量群においても本試験期間中、本剤投与によると考えられる自覚所見、他覚所見および心電図、血圧・心拍数、呼吸数等の理学的検査ならびに臨床検査値の異常変動は認められなかった (Table 2-1, 2-2,

Table 2-2. Laboratory findings before and after single administration of cefetamet pivoxil (500 mg, non-fasting)

Item	Normal range	Volunteer		1		2		3		4		5		6	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC	400~500×10 ⁴ /mm ³	471	461	453	461	485	510	477	471	522	491	482	437		
Hemoglobin	14.0~17.0 mg/dl	15.8	15.6	15.0	15.1	16.1	16.7	15.5	15.3	14.2	13.1	15.6	14.4		
Hematocrit	41~53 %	48.4	45.3	44.7	43.7	46.7	47.3	45.9	46.6	41.3	40.5	45.6	42.3		
Platelet	15~35×10 ⁴ /mm ³	21.3	23.4	22.6	24.9	18.0	21.7	20.2	20.0	25.8	22.8	16.3	16.8		
WBC	4000~8000/mm ³	5300	5000	5200	5700	3600	3800	4300	4500	7400	4000	4000	4100		
Eosinophil	1~5 %	5	9	4	1	1	1	2	3	8	14	2	1		
Basophil	0~1 %	1	1	0	2	0	0	1	2	3	2	0	1		
Neutrophil (Stab)	3~6 %	4	4	2	1	7	5	5	8	2	2	5	2		
Neutrophil (Seg)	45~55 %	40	39	26	36	35	40	43	46	28	21	40	49		
Lymphocyte	24~45 %	44	44	66	56	55	52	42	36	57	56	50	41		
Monocyte	4~7 %	6	3	2	4	2	2	7	5	2	5	3	6		
T. protein	6.5~8.0 g/dl	7.0	7.1	6.9	7.5	7.0	7.8	7.2	7.4	7.6	7.7	7.8	7.4		
Albumin	3.8~5.3 g/dl	4.1	4.4	4.0	4.4	4.1	4.7	4.4	4.4	4.4	4.6	4.4	4.2		
A/G ratio	1.1~2.0	1.4	1.6	1.4	1.4	1.4	1.5	1.6	1.5	1.4	1.5	1.3	1.3		
TTT	0~5 U	0.5	0.8	0.1	0.2	1.3	1.1	0.8	0.8	4.4	5.4	1.0	0.7		
ZTT	4~12 U	4.9	4.4	6.3	5.6	5.3	5.3	3.3	3.2	2.7	2.6	6.3	5.7		
GOT	8~40 U	22	23	20	23	21	25	19	17	19	14	23	19		
GPT	5~35 U	17	17	16	14	13	15	7	6	9	7	15	12		
ALP	2.7~10 KAU	7.5	7.9	5.5	5.7	5.4	5.8	6.4	6.4	7.4	7.1	6.2	5.8		
LDH	50~400 U	269	240	244	233	237	237	230	222	243	237	274	246		
γ-GTP	3~20 U	4	4	7	8	15	18	4	4	6	6	10	9		
T. cholesterol	130~250 mg/dl	196	202	153	168	206	238	128	119	188	176	166	144		
Triglyceride	50~150 mg/dl	80	110	65	58	154	76	55	66	195	226	93	81		
T-bilirubin	0.3~1.1 mg/dl	0.30	0.30	0.41	0.38	0.45	0.57	0.88	0.60	0.55	0.36	1.06	0.51		
D-bilirubin	0~0.6 mg/dl	0.16	0.11	0.12	0.18	0.18	0.24	0.39	0.27	0.25	0.15	0.45	0.19		
Glucose	70~110 mg/dl	104	87	115	94	102	101	99	100	91	96	100	98		
BUN	8~22 mg/dl	11.5	10.7	10.9	10.3	7.9	10.1	20.8	14.3	12.4	14.0	12.3	11.7		
Creatinine	0.7~1.5mg/dl	1.05	1.15	1.24	1.12	1.23	1.11	1.10	1.12	1.06	1.12	1.16	1.16		
Uric acid	2.5~7.0 mg/dl	4.8	5.3	4.0	4.3	5.2	5.3	4.9	4.5	5.9	5.6	5.6	5.0		
Na	135~147 mEq	145	144	145	145	144	144	146	147	145	145	147	146		
K	3.5~5.0 mEq	4.3	4.2	4.0	4.3	3.5	4.1	4.8	4.2	4.5	4.0	4.4	3.8		
Cl	98~106 mEq	103	100	101	103	102	102	102	104	101	104	101	103		
Ca	4.5~5.5 mEq	4.8	5.1	4.9	5.0	4.6	4.7	5.0	4.9	4.8	5.0	5.0	4.9		
P	2.5~4.7 mg/dl	2.7	2.7	2.5	3.0	2.0	2.2	3.9	3.6	3.4	3.0	2.6	2.6		
ESR	2~10 mm/1 h	1	7	5	11	5	9	3	1	4	2	6	1		
D-coombs	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
I-coombs	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urinalysis															
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Sadiment RBC	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
Sadiment WBC		0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1	0~1	0~1	1		
Sadiment Epithelium		1	1	1~2	1	1	0~1	5~8	6~8	1	1	3~4	1~2		
		0~1	0~1	1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1		

A: after B: before

2-3)

2. 体内動態

250 mg, 500 mg 食後経口投与時の血漿中濃度はいずれも投与後速やかに上昇 (Fig 2, Table 3) し, HPLC 法による血漿中濃度ピーク到達時間 (T_{max}) はそれぞれ 2.31, 2.47 時間に認められ, 平均最高血漿中濃度

(C_{max}) はそれぞれ 3.99, 6.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, 血漿中濃度半減期 ($T_{1/2}$) はそれぞれ 1.47, 1.56 時間と類似した値となった。血漿中濃度曲線下面積 (AUC) はそれぞれ 18.9, 33.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ とほぼ用量に比例した増加を示した (Table 4)。尿中には投与後 24 時間までにそれぞれ投与量の 59.7%, 56.6% が排泄され, そ

Table 2-3. Laboratory findings before and after single administration of cefetamet pivoxil (500 mg, fasting)

Item	Normal range	Volunteer		1		2		3		4		5		6	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC	380~530×10 ⁴ /mm ³	488	468	502	495	524	528	508	537	508	516	495	476		
Hemoglobin	12.4~17.2 mg/dl	16.0	15.4	16.2	15.9	16.4	16.5	15.9	16.8	13.7	13.7	15.3	14.8		
Hematocrit	38~54 %	46.3	44.1	46.3	45.5	46.9	47.2	45.4	47.9	39.8	40.6	43.8	42.2		
Platelet	11~34×10 ⁴ /mm ³	23.3	23.6	25.3	26.1	21.1	20.6	21.4	20.5	18.6	19.4	17.7	17.2		
WBC	3000~8500/mm ³	5300	5300	4500	6600	3400	3700	4200	5000	6400	6800	4000	4800		
Eosinophil	0~10 %	7	8	2	4	2	3	5	1	11	11	0	0		
Basophil	0~5 %	0	3	3	2	0	0	1	2	2	3	3	1		
Neutrophil (Stab)	0~19 %	2	1	2	4	5	2	5	4	4	3	0	2		
Neutrophil (Seg)	28~68 %	52	48	38	43	40	37	45	53	56	49	42	44		
Lymphocyte	17~57 %	37	38	49	39	47	52	34	38	22	30	46	49		
Monocyte	0~10 %	2	2	6	8	6	6	10	2	5	4	9	4		
T. protein	6.0~8.0 g/dl	7.2	6.6	7.8	7.1	7.5	7.1	7.0	7.2	7.4	7.2	8.1	7.6		
Albumin	3.2~5.0 g/dl	4.4	4.0	4.6	4.2	4.5	4.2	4.4	4.5	4.4	4.2	4.8	4.5		
A/G ratio	1.0~2.5	1.6	1.5	1.4	1.4	1.5	1.4	1.7	1.7	1.5	1.4	1.5	1.5		
TTT	0.1~4 U	0.6	0.6	0.6	0.5	1.0	1.3	0.5	0.9	1.6	1.6	1.3	1.4		
ZTT	2.3~12 U	5.1	5.2	5.8	5.8	5.6	5.9	4.3	4.7	4.4	4.4	7.6	7.8		
GOT	5~40 U	22	19	22	23	23	22	13	14	19	15	34	22		
GPT	4~35 U	15	16	20	22	21	22	8	9	14	13	31	29		
Al-P	3~11 KAU	5.8	5.7	4.5	4.4	4.3	4.4	5.4	5.7	6.0	6.2	5.1	4.8		
LDH	170~450 U	300	259	280	251	263	232	227	225	279	225	269	229		
γ-GTP	0~50 U	14	13	29	27	48	47	14	14	24	25	42	37		
T. cholesterol	120~230 mg/dl	183	185	184	177	194	191	130	138	158	160	149	146		
Triglyceride	40~170 mg/dl	60	72	79	80	76	105	43	63	179	147	65	76		
T-bilirubin	0.3~1.2 mg/dl	0.5	0.6	0.7	0.8	1.0	1.1	0.6	0.9	0.4	0.4	0.8	0.8		
D-bilirubin	0.1~0.6 mg/dl	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.4	0.2	0.2	0.3	0.3		
Glucose	70~110 mg/dl	78	76	86	87	85	86	86	85	89	86	84	84		
BUN	8~20 mg/dl	15.9	17.0	10.6	13.8	10.5	12.8	13.6	15.2	14.1	16.5	13.5	19.6		
Creatinine	0.6~1.3 mg/dl	0.8	0.9	1.0	1.1	0.9	0.9	0.9	1.0	0.8	0.9	1.1	1.1		
Uric acid	2.9~6.5 mg/dl	6.0	5.8	3.7	3.9	5.1	4.9	4.7	4.8	7.0	6.8	6.4	6.2		
Na	134~145 mEq	138	141	139	140	139	138	139	141	140	141	141	140		
K	3.4~5.0 mEq	4.3	4.2	4.1	4.4	4.3	4.1	3.9	4.2	4.1	4.1	5.0	4.8		
Cl	98~110 mEq	104	106	104	105	104	104	104	106	105	106	105	105		
Ca	4.0~5.0 mEq	4.4	4.3	4.5	4.5	4.3	4.3	4.4	4.5	4.5	4.5	4.7	4.6		
P	2.7~4.6 mg/dl	3.1	3.2	3.2	4.0	2.3	2.3	3.2	3.5	2.2	2.5	2.4	2.9		
ESR	0~15 mm/1 h														
D-coombs	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
I-coombs	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urinalysis															
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
Sediment RBC	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1		
Sediment WBC	0~1	0~1	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	1~3	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1		
Sediment Epithelium	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2		

A: after B: before

のほとんどは投与後12時間までに排泄された (Fig 3, Table 5)。500 mg 空腹時経口投与時の T_{max} は2.12時間, C_{max} は4.99 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は1.79時間, AUCは26.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ となり, 食後投与時に比し, みかけの吸収速度には差は認められなかったが, 吸収の程度が低下した。尿中排泄は投与後24時間までに投与量の

38.5%が排泄された。尿中排泄率も食後投与時より低値を示した (Table 5)。

Bioassay 法による測定結果も上記 HPLC 法と概ね同様の傾向を示した。なお, 両測定法による血漿中 CEMT 濃度の結果には高い相関 ($r=0.984$, $p<0.001$) を認めた (Fig 4)。

Table 3. Plasma level of cefetamet after single administration of cefetamet pivoxil (HPLC)

Volunteer No.		Time (h)								
Dose		1/2	1	2	3	4	6	8	12	24
250 mg (non-fasting)	1	—	1.7	4.3	4.6	3.4	1.7	0.6	—	—
	2	0.8	2.6	3.9	2.9	2.1	0.9	0.4	—	—
	3	—	0.9	3.5	3.8	3.3	1.5	0.6	—	—
	4	0.3	1.4	4.2	4.0	3.4	1.6	0.7	—	—
	5	—	1.2	3.6	3.6	3.0	1.6	0.8	0.2	—
	6	0.3	2.9	4.1	4.2	3.1	1.4	0.7	—	—
	mean ± SD	0.23 ±0.31	1.8 ±0.80	3.9 ±0.33	3.9 ±0.58	3.1 ±0.49	1.5 ±0.29	0.6 ±0.14	0.03 ±0.08	—
500 mg (non-fasting)	1	0.2	3.5	6.3	7.5	5.8	3.1	1.4	0.3	—
	2	0.9	3.6	5.4	5.1	3.8	2.0	0.9	0.2	—
	3	—	1.8	5.3	6.4	5.2	2.5	1.0	—	—
	4	0.3	2.3	5.2	6.2	5.8	3.3	1.6	0.3	—
	5	1.1	2.5	5.2	6.0	5.4	3.4	1.7	0.4	—
	6	1.2	4.4	6.3	6.4	5.6	3.1	1.6	0.3	—
	mean ± SD	0.6 ±0.51	3.0 ±0.98	5.6 ±0.53	6.3 ±0.77	5.3 ±0.76	2.9 ±0.53	1.4 ±0.34	0.3 ±0.14	—
500 mg (fasting)	1	0.7	2.3	4.4	3.8	3.2	1.8	1.0	0.3	—
	2	2.4	4.3	5.6	5.4	4.6	2.5	1.3	0.4	—
	3	1.1	4.3	6.0	5.2	4.5	2.0	1.0	0.3	—
	4	1.2	4.0	4.8	4.0	3.2	1.4	0.7	—	—
	5	1.4	3.1	4.3	4.3	3.5	1.6	0.8	—	—
	6	1.5	3.2	4.2	5.0	4.5	2.1	1.0	0.3	—
	mean ± SD	1.4 ±0.57	3.5 ±0.80	4.9 ±0.75	4.6 ±0.67	3.9 ±0.69	1.9 ±0.39	1.0 ±0.21	0.2 ±0.17	—

Table 4. Pharmacokinetic parameters of cefetamet after single administration of cefetamet pivoxil (HPLC)

Dose	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (h)	Cl ($\ell\cdot\text{h}/\text{kg}$)	V_{dcr} (ℓ)	K_{a} (h^{-1})	K_{el} (h^{-1})	Time lag (h)
250 mg (non fasting)	18.9 ±2.06	1.47 ±0.24	3.99 ±0.42	2.31 ±0.27	13.4 ±1.63	28.4 ±5.38	0.74 ±0.15	0.48 ±0.07	0.61 ±0.20
500 mg (non-fasting)	33.1 ±4.19	1.56 ±0.15	6.06 ±0.62	2.47 ±0.22	15.3 ±2.12	34.5 ±5.48	0.57 ±0.11	0.45 ±0.04	0.47 ±0.17
500 mg (fasting)	26.2 ±4.17	1.79 ±0.22	4.99 ±0.70	2.12 ±0.21	19.5 ±2.93	50.1 ±8.36	0.78 ±0.26	0.39 ±0.05	0.29 ±0.10

(mean ± SD)

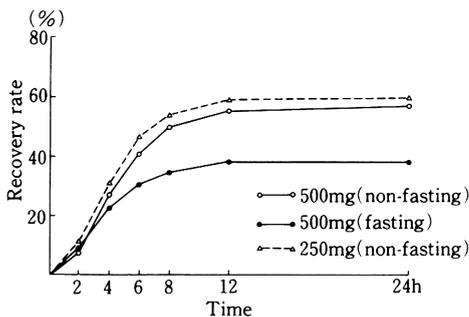


Fig. 3. Urinary excretion of cefetamet after single administration of cefetamet pivoxil (HPLC)

III. 考 察

今回の臨床第 1 相試験は初回用量としては食後 250 mg 投与で行い、さらに食事による影響をみるため、食前および食後 500 mg 投与をクロスオーバー法にて行った。臨床第 1 相試験における初回投与量の設定には種々の規準があり、一般にはそれに準じて設定されるが、本剤の場合は既に外国において少数例の健常人ながら 4000 mg まで投与された成績が示されていたこと、ならびに同系薬剤と比較しての本剤の抗菌力、体内動態および同系薬剤の臨床用量から勘案して 250 mg を初回用量と設定しても差し支えないものと判断

Table 5. Urinary excretion of cefetamet after single administration of cefetamet pivoxil (HPLC)

Dose		Hour (h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	Total recovery rate
250 mg (non-fasting)	Level		149 ±104	339 ±155	287 ±97.9	115 ±48.5	23.2 ±13.5	2.3 ±2.9	—
	Rate		11.4 ±4.5	19.6 ±8.1	15.7 ±1.8	7.2 ±2.0	5.0 ±1.4	0.8 ±0.9	59.7 ±10.3
500 mg (non-fasting)	Level		244 ±51.5	508 ±258	446 ±171	189 ±106	56.0 ±28.7	11.5 ±11.8	—
	Rate		8.0 ±2.2	18.6 ±4.6	14.1 ±3.0	9.0 ±3.9	5.5 ±1.7	1.4 ±1.3	56.6 ±2.0
500 mg (fasting)	Level		277 ±118	543 ±229	226 ±155	200 ±117	79.8 ±45.8	3.7 ±9.0	—
	Rate		8.5 ±1.1	14.1 ±2.5	7.9 ±2.2	4.1 ±1.3	3.5 ±1.1	0.3 ±0.8	38.5 ±5.7

Level: $\mu\text{g/ml}$, Rate: %, mean \pm SD

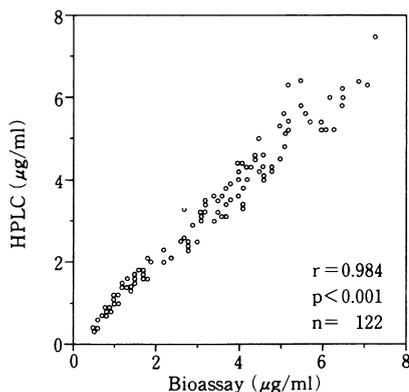


Fig. 4. Correlation plot between values determined by HPLC and bioassay method

して試験を進めた。

臨床第1相試験の主目的の一つであるヒトにおける安全性については、本剤1回500 mgまでは何ら異常と思われる所見が見られなかったことから、今後さらに高用量および連続投与試験にて安全性の検討を重ねる必要があると考えられた。

食事による影響については、最近開発された経口セフェム剤⁸⁻¹⁰⁾では食後経口投与の方が吸収が良好である薬剤が多く、本剤も同様の結果であった。

今回の臨床第1相試験では250 mg単回および500 mg単回投与試験を行った訳であるが、この250 mg、500 mgは力価としてはそれぞれ194 mg、388 mgに相当する。本剤250 mg(力価194 mg)経口投与時の C_{\max} は約4.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、ほぼ同量のcefixime(CFIX)200 mg投与時の C_{\max} 1.95 $\mu\text{g/ml}$ ⁹⁾より約2倍高濃度

が得られ、またcefteram pivoxil (CFTM-PI) 200 mg投与時の C_{\max} 2.9 $\mu\text{g/ml}$ ⁹⁾よりかなり高濃度である。尿中排泄率は本剤が約60%、CFIXが約20%、CFTM-PIが約30%であり、本剤の消化管吸収が良好であり、臨床的にも有用性が期待できる薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) THOMAS M G, LANG S D R: Antimicrobial spectrum of Ro15-8074/001, a new oral cephalosporin, *Antimicrob Agents Chemother* 29:945~947, 1986
- 2) NEU H C, CHIN N, LABTHAVIKUL P: *In vitro* activity and β -lactamase stability of two oral cephalosporins, cefetrame (Ro19-5247) and cefetamet (Ro 15-8074), *Antimicrob Agents Chemother* 30:423~428, 1986
- 3) FASS RJ, HELSEL VI: *In vitro* activities of Ro 19-5247 and Ro 15-8074, new oral cephalosporins, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 429~434, 1986
- 4) 大石正夫, 小林宏行: 第36回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Ro15-8075 (cefetamet pivoxil), 新潟, 1989
- 5) Ro15-8075 (cefetamet pivoxil) 製品概要, 日本ロシュ社
- 6) 日本ロシュ社, 社内資料 No.B-113190
- 7) 日本ロシュ社, 社内資料 No.B-116051
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

PHASE I CLINICAL STUDY OF CEFETAMET PIVOXIL (I)

MASANOBU MURAYAMA¹⁾, MITSUYOSHI NAKAJIMA²⁾, TOSHIHIKO UEMATSU²⁾, ATSUHIRO MIZUNO²⁾,
TAKAYUKI SUZUKI³⁾, HISAO SHIMADA³⁾, ATSUSHI TSUJII⁴⁾,

¹⁾ Department of Internal Medicine, Yokohama Asahi Central Hospital,
4-20-2 Wakabadai, Asahi-ku, Yokohama-shi 240, Japan

²⁾ Department of Pharmacology, School of Medicine, Hamamatsu University

³⁾ Nippon Roche Research Center

⁴⁾ Nippon Roche K. K.

A phase I clinical study on cefetamet pivoxil (CEMT-PI) was conducted with 6 healthy male volunteers to evaluate its safety and pharmacokinetics. No abnormalities attributable to the drug were observed in subjective and objective symptoms, laboratory values and vital signs like ECG, blood pressure, pulse and respiratory rate after administration of 250 mg and 500mg after a meal and 500mg in the fasting state. The plasma levels of cefetamet (CEMT) after a single dose of either 250mg or 500mg dose rapidly and peaked at 2.3 h and 2.5h, with a Cmax of 4.0 μ g/ml and 6.1 μ g/ml, the half-lives were 2.3h and 2.5h, the AUCs 18.9 μ g·h/ml and 33.1 μ g·h/ml and the 0~24h urinary recovery rates were 59.7% and 56.6%, respectively. The mean plasma level peaked at 2.1 h with a Cmax of 5.0 μ g/ml when 500mg of CEMT-PI was administered in the fasting state, and the half-life and AUC were 1.8 h and 26.2 μ g·h/ml, respectively. The 0-24 h urinary recovery rate was 38.5%. The plasma and urine levels of CEMT after a single dose of 500 mg of CEMT-PI given after a meal were higher than in the fasting state, confirming that CEMT-PI is absorbed better when administered after meals.