

## Cefetamet pivoxil の臨床第 1 相試験 (第 2 報)

中島 光好・植松 俊彦・金丸 光隆  
浜松医科大学薬理学教室\*

鈴木 孝幸・嶋田 寿男  
日本ロシュ研究所

辻 井 敦  
日本ロシュ株式会社

健康成人男子被験者を対象とし、新経口用エステル型セファロsporin 剤 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の臨床第 1 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。先に検討された CEMT-PI の 250 mg と 500 mg の食後単回投与試験および 500 mg 空腹時単回投与試験の成績を考慮し、1,000 mg の食後単回投与試験および 1 回 500 mg 1 日 3 回(食後)7 日間(計 19 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 4 日目に 2 名に軟便が出現した以外、理学的検査・臨床検査に異常を認めなかった。2 名とも特に処置を施すことなく、服薬中あるいは服薬終了翌日に症状は軽快した。1,000 mg 食後単回投与時の血漿中濃度のピーク到達時間 ( $T_{max}$ ) は 3.58 時間、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は 7.40  $\mu\text{g/ml}$ 、血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は 54.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  および血漿中濃度半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 2.09 時間であった。また、尿中排泄は投与後 24 時間までに 47.2% が排泄された。連続投与試験では最終投与後の体内薬物動態は単回投与時と酷似しており、蓄積性はないものと考えられた。また、腸内細菌叢におよぼす影響を検討したが、好気性菌に対しては *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter cloacae* 等が減少し、嫌気性菌に対しては総菌量の減少が認められたが、いずれも投与終了後速やかに回復した。以上の結果より、本剤は臨床第 2 相試験に移行しても差し支えないと判断した。

**Key words** : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 臨床第 1 相試験, 経口セファロsporin

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ株式会社で開発されているエステル型の経口用セファロsporin 系抗生物質である。本剤は経口吸収されない cefetamet (CEMT) の 2 位カルボキシル基をピバロイルオキシメチルエステルとし経口吸収を可能にした CEMT のプロドラッグである。抗菌活性を有する CEMT はブドウ球菌属、腸球菌属を除くグラム陽性菌および緑膿菌などを除くグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、各種  $\beta$ -lactamase に安定である<sup>1)</sup>。安全性に関しては、前臨床試験成績からは特に問題は認められず<sup>2)</sup>、先に行われた単回投与試験<sup>3)</sup>および外国における臨床第 1 相試験においても特に重篤な副作用は認められていない<sup>4)</sup>。今回、250 mg および 500 mg 単回投与試験の成績<sup>3)</sup>を考慮し、本剤の高用量 1,000 mg 食後単回投与試験および 1 回 500 mg 1 日 3 回(食後)7 日間(計 19 回)の連続投与試験における

日本人での安全性と体内薬物動態を検討する目的で臨床第 1 相試験を実施したのでその結果を報告する。

なお、本試験は医療法人社団新風会丸山病院にて、昭和 61 年 10 月から 12 月に実施した。

## I. 試験方法

### 1. 被験者

成人男子志願者に、本剤の前臨床試験成績、外国における臨床試験成績、本試験に先立って実施された単回投与試験成績、本試験の目的・方法等の説明を行い、試験前の血液学的検査、血液生化学検査、血圧、心電図、尿検査等のスクリーニング試験において適格と判断された者を選択し被験者とした。被験者には書面にて本試験参加の同意を得た。

単回投与および連続投与試験それぞれ 6 名の被験者の平均年齢は 31.2 歳 (24~38 歳)、28.7 歳 (25~36 歳)、平均体重は 62.4 kg, 63.4 kg, 平均身長は 168.4

\*〒 431-31 浜松市半田町 3600

cm, 171.0 cm であった (Table 1)。

## 2. 投与量・投与方法

CEMT-PI は 250 mg 錠 (194 mg 力価) を用い、単回投与試験では 1,000 mg を軽洋朝食 (ロールパン 2

コ, バター 8g, 半熟卵 1コ, ジュース 200 cc, サラダ 73g, 計約 500 Cal) 後経口投与し、連続投与試験では 1 回 500 mg を 1 日 3 回 7 日間 (計 19 回: 7 日目は朝食後 1 回のみ) 食後連続経口投与した。なお, 1, 4, 7 日目の朝, 昼, 夜の食事は同一内容のものとした。ま

Table 1. Background of volunteers

Study	Dose	Volunteer No.	Age (years)	Body weight (kg)	Height (cm)
Single dose	1000mg non-fasting	1	38	54.8	165.7
		2	28	57.3	166.2
		3	24	56.7	164.0
		4	36	61.6	168.2
		5	33	70.4	176.0
		6	28	73.7	170.5
		Mean	31.2	62.4	168.4
Multiple doses	500mg×3/day ×7days, non-fasting (Total 19 repeated doses)	7	27	64.0	171.6
		8	26	68.4	164.7
		9	36	66.3	181.6
		10	25	57.6	167.2
		11	29	68.2	176.2
		12	29	55.7	164.7
		Mean	28.7	63.4	171.0

Item	Day 1											Day 2
	8	9	10	11	12	13	14	15	17	21	9	
Time												
Meal	○			○						○		
Time after administration		0	1	2	3	4	5	6	8	12		24
Cefetamet pivoxil		○										
Subjective symptoms		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
Weight		○										
Body temperature		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
Blood pressure		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
Pulse rate		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
ECG		○										○
Blood sample		○	○	○	○	○		○	○	○		○
Laboratory test		○										○
Urinary level and recovery			0-2h		2-4h		4-6h		6-8h	8-12h		12-24h
Fecal excretion					0-24h							24-48h

Fig. 1. Schedule for examination in 1,000mg single-dose study.

Table 2. Observation items

Observation items		Single dose	Multiple doses	Remarks
Clinical symptoms	Subjective and objective symptoms	○	○	Clinical symptoms (allergy, gastrointestinal disorder, etc.)
	ECG, blood pressure, pulse, respiratory rate, body temperature	○	○	
Laboratory test	Hematology			RBC, WBC, Hb, Ht, differential WBC, platelets, MCV, MCH, MCHC
	Blood chemistry	○	○	GOT, GPT, Al-P, total bilirubin, direct bilirubin, TTT, ZTT, $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, creatinine, electrolytes (Na, K, Cl, Ca, P), total protein, albumin, A/G ratio, total cholesterol, triglycerides, uric acid, blood sugar, Coombs' test
	Urinalysis			Specific gravity, pH, protein, sugar, ketone bodies, urobilinogen sediment
Pharmacokinetics	Cefetamet levels in blood and urine	○	○	
	Metabolites in urine	○	○	
	Drug levels in feces	○	○	
	Cefetamet pivoxil	○		
Intestinal bacterial flora			○	
Serum antitoxin ( <i>Clostridium difficile</i> )			○	

Pharmacokinetics

Item	Days 1 and 4																								Days 2, 3, 5 and 6																								Day 7																								Day 8																										
	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	8	9	10	11																																												
Time after administration	0																								1																								2																								3																										
Cefetamet pivoxil	①																								②																								③																								①																										
Subjective symptoms	○																								○																								○																								○																								○		
Weight	○																								○																								○																								○																								○		
Body temperature	○																								○																								○																								○																								○		
Blood pressure	○																								○																								○																								○																								○		
Pulse rate	○																								○																								○																								○																								○		
EKG	○																								○																								○																								○																								○		
Blood sample*	○																								○																								○																								○																								○		
Laboratory test	○																								○																								○																								○																								○		
Urinary level and recovery	0-2																								2-4																								4-6																								6-8																								8-10		
Intestinal bacterial flora**	○																								○																								○																								○																								○		
Fecal level**	○																								○																								○																								○																								○		
Serum antitoxin*** (Clostridium difficile)	○																								○																								○																								○																								○		

\* Day 4; 0, 3, 6, 9, 12, 15h

\*\* Day 4 before administration and days 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 17, 21, 28

\*\*\* Day 4 before administration and days 1, 4, 8, 14, 21, 28

Fig. 2. Schedule for examination in multiple-dose study (500mg t.i.d. 7 days).

た、両試験とも食後約 30 分に水約 150 ml とともに所定の時間に服用させた。

### 3. 被験者の管理

両試験とも、被験者を試験前日の午後に入院させ、投与終了 24 時間後の自・他覚症状、理学的検査および臨床検査等で異常のないことを確認の上、退院させた。また、被験者には試験開始 1 週間前より薬剤の服用を禁じ、アルコールは試験前日より試験終了まで禁止し、喫煙、カフェインの摂取については単回投与試験では薬剤投与日、連続投与試験では初回および最終服薬後 6 時間まで禁止した。食事は入院中被験者全員同一内容とした。

### 4. 検査および観察項目

Table 2 に実施した検査および観察項目を示し、試験スケジュールを Fig. 1, 2 に示した。また、単回投与試験では糞便中濃度を、連続投与試験では糞便中濃度および腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。いずれも早期排泄便を用い糞便はよく攪拌して均一にし、細菌検査用には糞便約 5g を採取した。

### 5. 血漿中、尿中および糞便中濃度測定

血液試料は肘静脈より採血後速やかに遠心分離し、得られた血漿検体を直ちに -20℃ 以下で凍結し測定まで保存した。尿試料は採取後尿量を測定し、その一部を同様に保存した。糞便試料は糞便 1g に対し 70% エタノール 1.0 ml を加え 10 分間混和し、さらに 20% エタノール 1.0 ml を加え 10 分間混和後遠心分離し、-20℃ 以下で凍結し測定まで保存した。

血漿中、尿中および糞便中の CEMT の濃度は *Es-*

*cherichia coli* ATCC 39188 を検定菌とした bioassay 法および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法で測定し、糞便中の CEMT-PI の濃度は HPLC 法にて測定した。

6. 糞便中の *Clostridium difficile* D-1 毒素および血清中抗体価測定

糞便中の *C. difficile* 毒素の検出は、糞便に等量の 0.1 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8.0) を加え十分に混和した後、12,000 rpm, 4℃, 20 分間遠心し、その上清液を 0.45 μm の MILLEX フィルター HA (ミリポア) でろ過し、これを検液として用いた。D-1 毒素の検出には D-1 ラテックス試薬 (グイアトロン社) を用いた LPJA 法<sup>9)</sup> により半定量測定を行った。また、血清中抗体価の測定は常岡ら<sup>9)</sup> の方法で行った。すなわち、血清を 56℃, 30 分間処理して非働化した後、生理食塩液で 20 倍に希釈し、以後 2 倍希釈法で 1280 倍まで希釈した。精製 D-1 毒素 (500 ng/ml) の 25 μl をスライドグラス上に滴下し、次いで各希釈段階の血清 25 μl を滴下してよく混合した。2 分間静置した後、D-1 毒素 Latex 試験液 100 μl を滴下してよく混合し、3 分後に凝集の有無を判定した。血清中抗体価は 500 ng/ml の D-1 毒素を中和した最大血清希釈倍数で示した。

### 7. 薬動学的解析

血漿中濃度測定結果は、吸収の lag-time を含む one-compartment open model を使い、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二乗法にて計算し、連続投与試験では最終投与時 (19 回目) のデータの解析より求められたバ

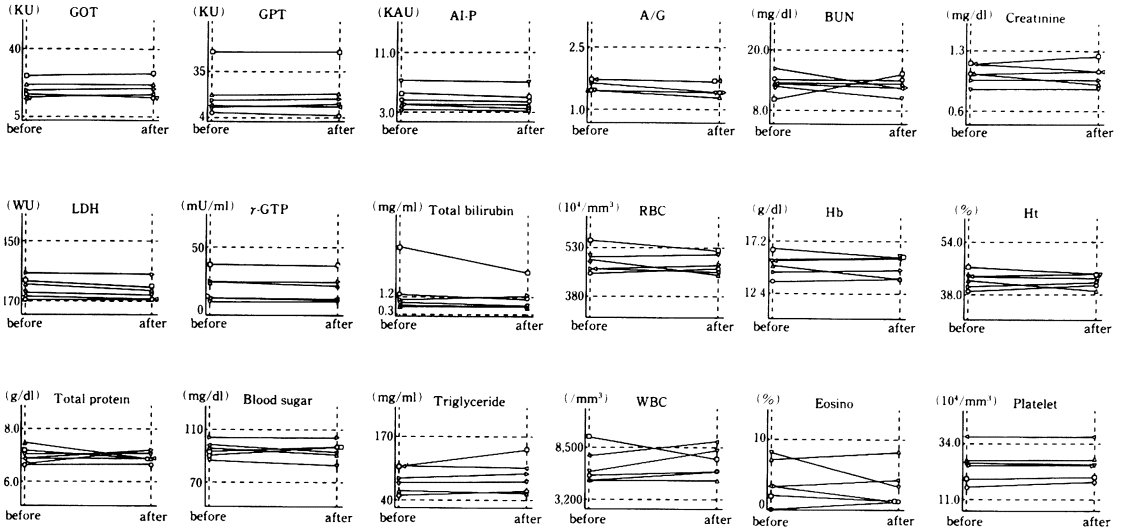


Fig. 3. Laboratory tests following single administration (1,000mg).

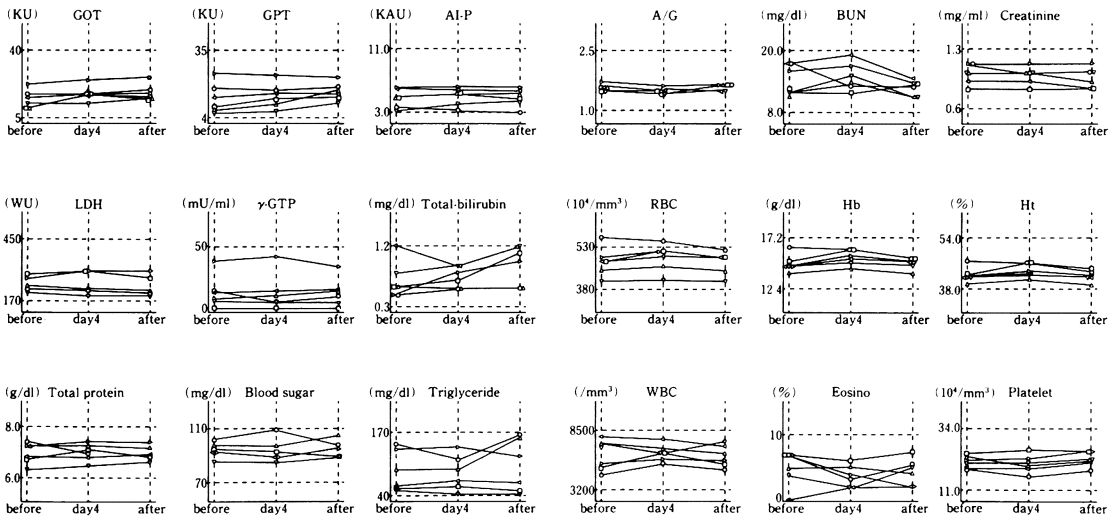


Fig. 4. Laboratory tests following multiple administration (500mg×3/day×7/days).

ラメーターを用いて、1日3回投与時の血漿中濃度をシミュレートした。なお、血漿中濃度に関しては検出限界以下は0.00として平均値を算出した。

8. 尿中活性代謝物の検討

単回投与試験および連続投与試験の3, 19回服用後(最終)に各1名の被験者の尿検体を用い、薄層バイオオートグラフィーにて活性代謝物の検討を行った。

II. 試験成績

1. 安全性

1) 自・他覚症状

単回投与試験においては本剤によると考えられる訴えは認められなかった。連続投与試験においては投与4日目より2名の被験者に軟便が認められたが、特に処置を加えることなく症状は消失した。1名は被験者No.8で、投与4日目より1日4~6回の軟便が投与終了時まで続いたが投与終了翌日には回復した。他の1名は被験者No.9で、同様に4日目より軟便となり、翌日には軟便から下痢様便となったが、6日目には普通



Table3-2 Effect on intestinal bacterial flora after multiple administration (500mg × 3/day, 7 days)

Volunteer No.	Organism	Anaerobic bacteria (log <sub>10</sub> g)										
		Before	During					After				
		-4th day	1st day	2nd day	4th day	6th day	8th day	10th day	14th day	17th day	21th day	28th day
7	<i>Bifidobacterium</i>	9.7	9.2	5.5	7.8	7.6	7.9	9.6	9.3	9.7	9.5	9.4
	<i>Bacteroides</i>	9.1	9.3	9.2	7.6	8.3	7.4	9.0	9.4	9.1	8.5	9.0
	<i>Eubacterium</i>	9.6	8.0	5.2	6.9	7.8	8.8	8.3	9.0	9.1	9.1	9.4
	<i>Peptococcaceae</i>	9.1	9.0	8.3	6.0	5.0	7.6	7.8	7.0	7.7	×.2	8.8
	<i>Clostridium</i>	7.9	7.5	7.0	7.5	—	7.3	7.7	×.3	8.0	×.3	6.5
	<i>Lactobacillus</i>	8.8	5.5	3.8	6.8	4.3	6.5	7.5	5.0	7.0	8.4	5.0
	<i>Veillonella</i>	7.4	7.5	6.0	4.3	5.1	4.3	7.0	6.7	6.3	7.3	8.7
	<i>Clostridium difficile</i>	—	—	4.7	—	—	—	5.5	—	—	—	—
	Total	10.1	9.7	9.3	8.2	8.5	8.9	9.8	9.8	9.9	9.7	9.8
	8	<i>Bifidobacterium</i>	11.4	—	9.3	4.3	—	6.5	9.2	6.3	9.8	9.6
<i>Bacteroides</i>		10.0	—	9.0	6.6	7.3	9.3	9.7	9.4	9.6	9.3	7.7
<i>Eubacterium</i>		10.3	—	9.1	5.5	5.6	7.0	×.8	7.6	×.6	8.8	9.3
<i>Peptococcaceae</i>		9.6	—	7.0	—	4.0	4.8	8.3	6.6	7.6	8.5	8.6
<i>Clostridium</i>		3.3	ND	5.6	—	—	6.6	7.9	7.6	—	7.0	8.4
<i>Lactobacillus</i>		—	—	—	—	—	3.0	4.3	—	4.4	4.1	3.9
<i>Veillonella</i>		6.9	—	5.3	—	—	—	6.6	—	5.1	6.6	5.8
<i>Clostridium difficile</i>		—	—	3.9	4.6	6.6	—	6.8	—	—	—	2.6
Total		11.4	9.7	6.7	7.4	—	9.3	9.9	9.4	10.0	9.8	9.6
9		<i>Bifidobacterium</i>	10.0	9.5	5.1	5.3	6.6	—	—	9.6	9.6	9.6
	<i>Bacteroides</i>	9.5	9.5	8.1	6.5	7.2	4.5	8.8	9.3	9.3	9.0	7.7
	<i>Eubacterium</i>	9.3	8.9	8.0	6.3	7.1	5.1	7.5	8.8	8.8	9.3	9.2
	<i>Peptococcaceae</i>	9.5	8.0	7.1	5.0	—	—	—	8.3	7.6	7.8	9.1
	<i>Clostridium</i>	7.8	7.3	7.8	5.6	—	—	—	8.5	7.5	7.3	7.5
	<i>Lactobacillus</i>	3.8	6.3	4.7	—	—	6.3	7.7	—	6.2	7.3	4.7
	<i>Veillonella</i>	7.0	7.1	6.5	—	—	—	—	8.1	6.2	7.3	4.7
	<i>Clostridium difficile</i>	—	—	—	7.0	6.3	7.3	7.3	7.1	6.0	7.1	6.8
	Total	10.2	9.9	8.5	7.2	7.5	7.4	8.9	9.9	9.8	9.9	9.8
	10	<i>Bifidobacterium</i>	9.4	9.8	6.3	—	6.5	5.7	5.9	5.3	9.2	8.6
<i>Bacteroides</i>		9.7	9.2	9.0	6.5	—	8.6	6.5	10.5	9.4	9.3	9.7
<i>Eubacterium</i>		9.7	9.2	7.5	—	—	6.3	7.1	7.7	9.5	9.5	9.6
<i>Peptococcaceae</i>		9.4	9.5	6.0	—	—	4.5	4.3	—	7.8	8.3	9.2
<i>Clostridium</i>		7.5	7.5	7.3	7.5	—	—	—	—	7.×	7.×	7.×
<i>Lactobacillus</i>		4.1	5.5	4.0	—	3.3	4.9	6.4	6.4	6.6	5.0	5.8
<i>Veillonella</i>		6.6	6.6	5.0	—	—	—	—	—	5.7	5.9	7.1
<i>Clostridium difficile</i>		—	—	—	—	—	—	4.9	5.9	4.5	—	—
Total		10.2	10.1	9.0	7.5	6.5	8.6	7.3	10.5	9.9	9.8	10.6
11		<i>Bifidobacterium</i>	9.0	9.3	5.7	—	—	7.3	6.1	9.5	8.6	8.5
	<i>Bacteroides</i>	7.4	9.8	9.0	7.8	7.3	9.9	9.0	9.5	9.1	9.0	×.6
	<i>Eubacterium</i>	9.2	9.3	7.4	7.1	4.5	7.7	9.2	7.7	8.0	8.6	10.6
	<i>Peptococcaceae</i>	7.9	8.8	6.8	—	—	6.0	6.3	8.9	7.1	7.7	9.3
	<i>Clostridium</i>	—	7.3	7.5	—	—	—	8.5	—	3.0	—	8.0
	<i>Lactobacillus</i>	3.3	4.2	3.0	3.0	—	4.6	5.3	4.5	4.8	5.0	3.8
	<i>Veillonella</i>	6.8	7.1	—	—	—	—	5.0	—	—	—	6.3
	<i>Clostridium difficile</i>	7.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Total	9.4	10.1	9.0	7.9	7.3	9.9	9.5	9.8	9.3	9.3	10.7
	12	<i>Bifidobacterium</i>	9.7	9.4	7.9	—	—	—	—	7.2	7.9	9.0
<i>Bacteroides</i>		9.7	9.5	8.5	4.0	—	4.3	7.0	10.6	9.9	9.3	9.5
<i>Eubacterium</i>		9.5	8.3	9.4	—	4.3	4.6	6.6	7.4	9.4	9.2	9.5
<i>Peptococcaceae</i>		9.3	7.8	8.3	—	—	—	—	8.8	8.7	8.3	8.3
<i>Clostridium</i>		7.3	7.6	6.3	—	—	—	8.8	7.9	6.6	7.7	8.1
<i>Lactobacillus</i>		3.6	3.9	—	—	—	—	3.8	4.1	5.5	3.5	4.3
<i>Veillonella</i>		7.1	6.3	—	—	—	—	—	—	—	5.4	5.0
<i>Clostridium difficile</i>		—	—	—	—	—	—	—	4.0	—	6.9	—
Total		10.2	9.8	9.4	4.0	4.3	4.8	8.9	10.6	10.0	9.7	9.9

ND: not done —: not detected

便となり回復した。

## 2) 血圧・脈拍・体温・呼吸数・心電図

単回投与試験および連続投与試験を通じて薬剤によると思われる異常変動は認められなかった。

## 3) 臨床検査値

単回投与試験では投与前・後に、連続投与試験では投与前、投与後 4 日目および最終投与終了後の血液学的検査、血液生化学検査および尿検査において、本剤投与によると思われる異常変動は認められなかった (Fig. 3, 4)。

## 4) 腸内細菌叢に及ぼす影響

連続投与試験時の腸内細菌叢の変動を Table 3 に、*C. difficile* の糞便中の菌量、D-1 毒素および血清中抗体価の測定結果を Table 4 に示した。好気性菌では

CEMT に感性的な菌種である *E. coli*, *Klebsiella* sp. および *Enterobacter cloacae* 等の菌量の減少が認められたが、投与終了 3 日後あるいは 7 日後までに回復していた。また、嫌気性菌では *Bifidobacterium*, *Peptococcaceae*, *Lactobacillus* および *Veillonella* 等の菌量の減少が認められたが、投与終了 3 日後あるいは 7 日後には完全に回復した。*C. difficile* は 6 名中 3 名に約  $10^4 \sim 10^7$  cfu/ml 検出され、D-1 毒素は 6 名中 4 名に認められ、また、血清中抗体価は 6 名中 3 名で上昇していた。

## 2. 体内薬物動態

CEMT の濃度は HPLC 法および bioassay 法にて、CEMT-PI の濃度は HPLC 法にて測定した。両測定法による血漿中濃度の測定結果には高い相関 (相関係数

Table 4. Bacterial count, toxin and antitoxin of *Clostridium difficile* after multiple administration (500mg×3/day, 7 days)

Volunteer No.		Before	During					After				
		-4th day	1st day	2nd day	4th day	6th day	8th day	10th day	14th day	17th day	21th day	28th day
7	Bacterial count (log 10/g)	—	—	4.7	—	—	—	5.5	—	—	—	—
	Toxin*	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	+
	Antitoxin**	× 2	× 2	—	× 1	—	× 2	—	× 2	—	× 1	< × 1
8	Bacterial count (log 10/g)	—	ND	3.9	4.6	6.6	—	6.8	—	—	—	2.6
	Toxin	—	ND	—	—	—	+	+	—	—	—	—
	Antitoxin	× 2	× 2	—	× 4	—	× 2	—	× 1	—	× 1	< × 1
9	Bacterial count (log 10/g)	—	—	—	7.0	6.3	7.3	7.3	—	5.3	—	—
	Toxin	—	+	—	—	+	+	—	—	—	—	—
	Antitoxin	< × 1	× 2	—	× 4	—	× 2	—	× 4	—	× 2	× 2
10	Bacterial count (log 10/g)	—	—	—	—	—	—	4.9	5.9	4.5	—	—
	Toxin	—	+	+	—	—	—	—	+	+	—	+
	Antitoxin	< × 1	< × 1	—	< × 1	—	< × 1	—	< × 1	—	< × 1	< × 1
11	Bacterial count (log 10/g)	7.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Toxin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Antitoxin	× 2	× 2	—	× 1	—	× 1	—	× 1	—	× 2	× 2
12	Bacterial count (log 10/g)	—	—	—	—	—	—	—	4.0	—	6.9	—
	Toxin	—	—	+	—	—	—	—	+	+	+	—
	Antitoxin	< × 1	< × 1	—	× 1	—	< × 1	—	< × 1	—	< × 1	× 1

\* : about 500 ng/g of *C. difficile* D-1 toxin\*\* : final serum dilution to neutralize *C. difficile* D-1 toxin (200 ng/ml)

ND : not done — : not detected

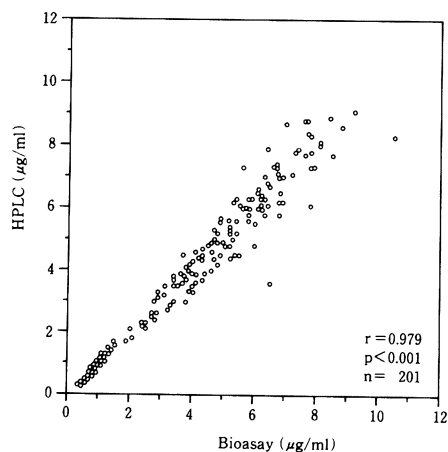


Fig. 5. Correlations between HPLC and bioassay.

=0.979,  $p < 0.001$ ,  $N = 201$ ) を認めた (Fig. 5)。以下の成績については HPLC 法による測定結果を示す。なお、血漿中には未変化体である CEMT-PI は検出されなかった。

#### 1) 血漿中濃度

CEMT は 1,000 mg 食後単回投与試験では投与後 1 時間より検出され、平均血漿中濃度は投与後 4 時間に最高 7.58  $\mu\text{g/ml}$  に達した。薬動学的解析による血

漿中濃度のピーク到達時間 ( $T_{\max}$ ) は 3.58 時間、最高血漿中濃度 ( $C_{\max}$ ) は 7.40  $\mu\text{g/ml}$ 、血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は 54.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  および血漿中濃度半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 2.09 時間であった (Table 5, Fig. 6)。連続投与試験では初回投与および最終投与 (19 回) 時の平均血漿中濃度の最高値は、初回で投与後 3 時間に 6.18  $\mu\text{g/ml}$ 、最終で投与後 2 時間に 5.82  $\mu\text{g/ml}$  と変わらず (Table 6)、最終投与後の薬動学的解析による  $T_{\max}$ ,  $C_{\max}$ , AUC ならびに  $T_{1/2}$  はそれぞれ 2.47 時間、5.79  $\mu\text{g/ml}$ 、32.3  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  および 1.71 時間であり、これらのパラメーターから 1 回 500 mg を 1 日 3 回食後連続投与した場合のシミュレーションカーブを求め、そこに実測平均血漿中濃度をプロットした図を Fig. 7 に示した。推定された曲線のデータへの適合は良好で、これらの結果より連続投与による血中への本剤の蓄積性はないものと考えられた。

#### 2) 尿中濃度

単回投与試験での尿中濃度および尿中排泄率を Table 7 に示した。投与後 24 時間までに平均 47.2 % が排泄された (Fig. 8)。連続投与試験においては、投与第 1 日目から最終投与日までの各 24 時間ごとの累積排泄率を比較したところ、平均で 51.7~53.5 % とほぼ一定の排泄率を示し、第 1 日目と最終投与日に差は認められなかった (Table 8)。

Table 5. Plasma levels after oral administration of cefetamet pivoxil 1,000mg by HPLC method

Volunteer No.	Time (h)									
	(μg/ml)									
	0.0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
1	<0.20	<0.20	1.00	4.50	6.10	7.70	7.10	4.50	1.40	<0.20
2	<0.20	<0.20	0.60	4.00	6.10	7.30	6.10	3.30	0.70	<0.20
3	<0.20	<0.20	3.20	7.30	8.70	8.30	4.90	2.30	0.40	<0.20
4	<0.20	<0.20	1.70	6.20	8.10	9.10	7.40	4.20	1.00	<0.20
5	<0.20	<0.20	1.50	6.00	7.10	6.80	5.60	3.30	0.70	<0.20
6	<0.20	<0.20	0.50	3.50	4.80	6.30	6.20	4.80	2.60	<0.20
Mean	0.00	0.00	1.42	5.25	6.82	7.58	6.22	3.73	1.13	0.00
±SD	—	—	1.00	1.47	1.44	1.02	0.93	0.94	0.79	—

Detection limit : &lt;0.20μg/ml

Values &lt;0.20 were counted as 0.00 for the calculation of mean values

Table 6. Plasma levels after multiple administration (500mg, t.i.d., 7 days) by HPLC method

Dose	Volunteer No.	Time (h)									
		(μg/ml)									
		0.0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
1 st dose	7	<0.20	<0.20	0.30	3.10	6.30	6.70	4.40			
	8	<0.20	<0.20	0.30	3.60	6.30	6.00	3.90			
	9	<0.20	<0.20	<0.20	1.30	4.20	5.60	4.90			
	10	<0.20	<0.20	<0.20	1.20	6.30	7.00	4.40			
	11	<0.20	1.60	4.90	8.80	8.80	6.60	3.30			
	12	<0.20	<0.20	0.80	4.30	5.20	4.70	3.90			
	Mean	0.00	0.27	1.05	3.72	6.18	6.10	4.13			
±SD	—	0.65	1.91	2.78	1.54	0.85	0.55				
19 th dose	7	0.80	1.00	1.80	5.60	5.80	5.20	3.00	1.60	0.30	<0.20
	8	1.20	0.90	1.00	2.40	3.60	3.70	4.00	2.60	0.70	<0.20
	9	1.30	1.50	3.50	6.10	5.60	4.50	2.70	1.50	0.30	<0.20
	10	0.50	0.60	2.20	6.00	6.00	4.50	2.10	0.90	<0.20	<0.20
	11	0.70	2.50	5.30	8.30	7.80	5.80	2.90	1.30	0.30	<0.20
	12	0.30	0.60	3.00	6.50	5.80	4.40	2.10	0.80	<0.20	<0.20
	Mean	0.80	1.18	2.80	5.82	5.77	4.68	2.80	1.45	0.27	0.00
±SD	0.39	0.73	1.51	1.92	1.61	0.73	0.70	0.65	0.26	—	

Detection limit : 0.20μg/ml

The value &lt; 0.20 were counted as 0.00 for the calculation of the mean values

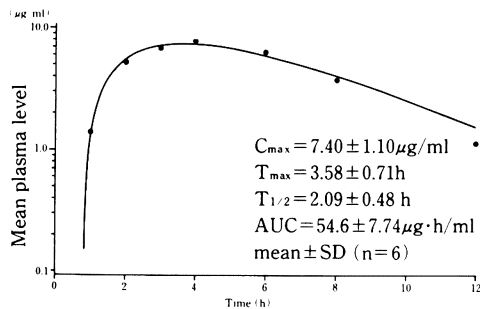
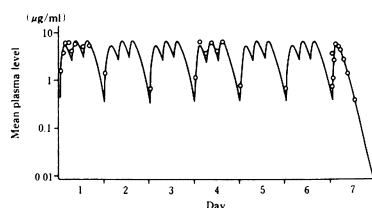


Fig. 6. Mean plasma levels and pharmacokinetic parameters after oral administration of cefetamet pivoxil 1,000mg by HPLC method.





$C_{max} = 5.79 \pm 1.33 \mu\text{g/ml}$   
 $T_{max} = 2.47 \pm 0.44 \text{ h}$   
 $T_{1/2} = 1.71 \pm 0.50 \text{ h}$   
 $AUC = 32.3 \pm 4.53 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$   
 mean  $\pm$  SD (n=6)

Fig. 7. Simulation curve of plasma levels and observed values after multiple administration by HPLC method.

Table 7. Urinary levels and recovery after oral administration of cefetamet pivoxil 1,000 mg by HPLC method

Volunteer No.	Time (h)						0 ~ 24
	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12	12 ~ 24	
1 Urinary level	40.0	239.0	303.0	286.0	266.0	46.0	—
1 Urinary recovery	2.2	8.9	13.3	8.5	8.9	3.0	44.8
2 Urinary level	149.0	828.0	1279.0	858.0	350.0	30.0	—
2 Urinary recovery	2.0	10.1	14.0	8.9	6.3	1.8	43.2
3 Urinary level	410.0	1447.0	1207.0	795.0	286.0	26.0	—
3 Urinary recovery	9.0	18.7	13.2	9.7	4.8	1.4	56.8
4 Urinary level	61.0	356.0	492.0	275.0	298.0	24.0	—
4 Urinary recovery	1.7	11.0	15.9	9.2	7.7	2.6	48.0
5 Urinary level	103.0	217.0	375.0	391.0	198.0	13.0	—
5 Urinary recovery	3.6	12.3	14.5	8.6	6.4	1.3	46.6
6 Urinary level	64.0	831.0	1555.0	1030.0	798.0	202.0	—
6 Urinary recovery	1.3	7.5	6.0	10.6	12.3	6.3	44.0
Mean Urinary level	137.8 $\pm$ 138.8	653.0 $\pm$ 478.0	868.5 $\pm$ 540.3	605.8 $\pm$ 327.8	366.0 $\pm$ 217.3	56.8 $\pm$ 71.9	—
$\pm$ SD Urinary recovery	3.3 $\pm$ 2.9	11.4 $\pm$ 3.9	12.8 $\pm$ 3.5	9.2 $\pm$ 0.8	7.7 $\pm$ 2.7	2.7 $\pm$ 1.9	47.2 $\pm$ 5.0

Detection limit :  $< 21 \mu\text{g/ml}$

Table 8. Urinary recovery after multiple administration (500 mg t.i.d., 7 days) by HPLC method

Volunteer No.	Time (h)						144 ~ 168
	0 ~ 24	24 ~ 48	48 ~ 72	72 ~ 96	96 ~ 120	120 ~ 144	
7	52.2	51.5	50.8	50.1	50.3	50.0	50.3
8	45.2	46.0	51.7	49.7	51.0	52.0	52.3
9	53.7	53.4	54.6	54.0	55.2	55.7	56.1
10	53.8	56.0	55.6	54.3	52.7	52.3	52.3
11	48.9	50.8	54.1	54.7	55.4	55.7	56.2
12	56.1	54.2	54.0	54.4	52.8	52.7	52.9
Mean	51.7	52.0	53.5	52.9	52.9	53.1	53.3
$\pm$ SD	4.0	3.5	1.8	2.3	2.1	2.2	2.3

Detection limit :  $< 21 \mu\text{g/ml}$

## 3) 糞便中濃度

単回投与試験では 6 名中 2 名において CEMT が検出され、それぞれ 48 時間までに 48.7%、27.1% が排泄された。また、上記 2 名およびその他の 1 名の計 3 名

において CEMT-PI が微量ではあるが、それぞれ 48 時間までに 0.06%、0.1%、0.09% が排泄された (Table 9)。連続投与試験では、6 名中 5 名に投与 2 日目から 8 日目までに CEMT が糞便中に最高 2672  $\mu\text{g/g}$  の濃度で認められたが、10 日目以降は全て検出限界以下であった (Table 10)。

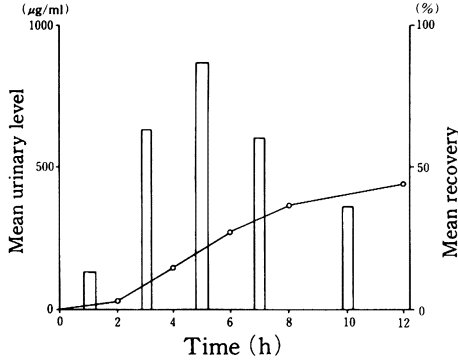


Fig. 8. Mean urinary levels and recovery after oral administration of cefetamet pivoxil 1,000mg by HPLC method.

## 4) 尿中活性代謝物の検討

単回投与試験および連続投与試験の 3 回服用後、19 回服用後 (最終) に各 1 名の被験者の尿検体を用いて実施した薄層バイオオートグラフィーでは CEMT 以外の尿中活性代謝物は認められなかった (Fig. 9)。

## III. 考 察

本剤は、外国では単回投与で 4,000 mg まで、国内では 250 mg および 500 mg での検討がなされ、特に重篤な副作用等は認められていない<sup>3,4)</sup>。そこで今回、臨床用量での最高用量と考えられる 1,000 mg を食後単回投与した場合ならびに臨床期待用量の最大用量と考えられる 1 回 500 mg を 1 日 3 回 7 日間連続投与した場

Table 9. Urinary and fecal excretion of cefetamet and cefetamet pivoxil after oral administration of cefetamet pivoxil 1,000 mg by HPLC method

## 1) Cefatamet

Volunteer No.	Urinary excretion			Fecal excretion					Total 0~48h (%)
	0~24h (%)	24~48h (%)	0~48h (%)	0~24h		24~48h		0~48h (%)	
				$\mu\text{g/g}$	(%)	$\mu\text{g/g}$	(%)		
1	44.8	—	44.8	<1.5	—	<1.5	—	—	44.8
2	43.2	—	43.2	1116	44.1	116	4.6	48.7	91.9
3	56.8	—	56.8	<1.5	—	<1.5	—	—	56.8
4	48.0	—	48.0	<1.5	—	<1.5	—	—	48.0
5	46.6	—	46.6	<1.5	—	<1.5	—	—	46.6
6	44.0	—	44.0	937	26.2	69	0.9	27.1	71.3

Detection limit : <1.5 $\mu\text{g/g}$

## 2) Cefatamet pivoxil

Volunteer No.	Urinary excretion			Fecal excretion					Total 0~48h (%)
	0~24h (%)	24~48h (%)	0~48h (%)	0~24h		24~48h		0~48h (%)	
				$\mu\text{g/g}$	(%)	$\mu\text{g/g}$	(%)		
1	—	—	—	<1.5	—	<1.5	—	—	—
2	—	—	—	1.98	0.06	<1.5	—	0.06	0.06
3	—	—	—	<1.5	—	<1.5	—	—	—
4	—	—	—	7.32	0.10	<1.5	—	0.10	0.10
5	—	—	—	<1.5	—	<1.5	—	—	—
6	—	—	—	4.33	0.09	<1.5	—	0.09	0.09

Detection limit : <1.5 $\mu\text{g/g}$

Table 10. Fecal levels after multiple administration (500mg t.i.d., 7 days) by HPLC method

Volunteer No.	During				After (μg/g)							
	1st day	2nd day	4th day	6th day	8th day	10th day	14th day	17th day	21th day	28th day		
7	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50		
8	<1.50	<1.50	1230	327	41.6	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50		
9	<1.50	<1.50	167	1572	1387	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50		
10	<1.50	798	1650	2127	2394	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50		
11	<1.50	8.70	1200	35.7	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50		
12	<1.50	39.6	2672	1524	2094	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50	<1.50		

Detection limit ; <1.50μg/g

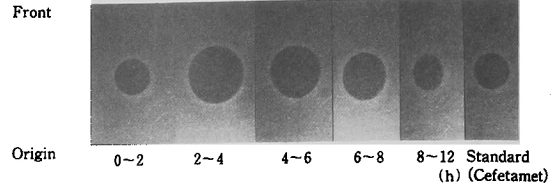
合についての検討が必要であると考え本試験を実施した。

安全性については、単回投与試験では自・他覚症状、理学的検査、臨床検査において何ら問題は認められなかった。しかし、連続投与試験においては、6名中2名に軟便が発現し、排便回数の増加を認めた。症状は軽度であったため特に処置を加えることなく投与を継続した結果、1名は投与中に、また他の1名は投与終了翌日には症状が軽快した。軟便の発現した2名のうち1名では発現日(4日目)より投与終了3日後、他の1名は発現日2日前より投与終了3日後の検査で、約 $10^4 \sim 10^7$  cfu/mlの*C. difficile*が検出され、2名とも投与4日目には血清中抗体価の上昇が認められたが、糞便中の*C. difficile* D-1毒素は検出されなかった。また、軟便の発現した2名の被験者では、軟便の回復したあとの投与後の追跡検査においても、*C. difficile*が検出され、血清中抗体価の上昇が認められており、さらに、軟便の発現していない被験者でも*C. difficile*の検出が認められており、また、上野らは健康成人に各種化学療法剤を投与することで何等の自覚的症状を伴わないで、その約半数に*C. difficile*が検出される<sup>7)</sup>としており、今回の結果からは*C. difficile*と軟便の関係は明らかではない。また、糞便中の活性体CEMTの濃度は、軟便の発現した2名の被験者を含め6名中5名で投与2日目から8日目まで検出されていたが、特に軟便の発現した被験者の濃度が高いということはなく、軟便の発現した2名の被験者の腸内細菌叢の変動が、特に他の被験者の変動と比べ特徴的な変動を認めていることもなく両者の関係も明らかではなかった。しかし、軟便はいずれも投与中および投与終了時には回復しており、他の4名も含め腸内細菌叢に関しては投与終了3日あるいは7日後に投与前の細菌叢にほぼ回復していることなどにより、特に安全性に関しては問題はないと考えられる。

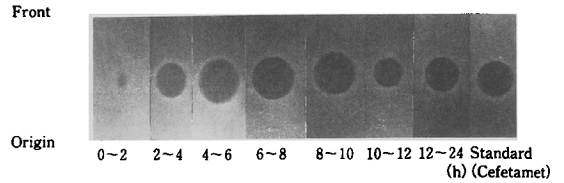
体内薬物動態に関しては、1,000 mg 食後単回投与試験で $T_{max}$ は3.58時間、 $C_{max}$ は7.40 μg/ml、 $T_{1/2}$ は

Adsorbent: Silicagel 60 Fz(Merck)  
Solvent: Ethylacetate: Ethanol: Water = 2:1:1  
Test organism: *Escherichia coli* ATCC 39188

## 1) Single oral administration of 1,000mg



## 2) Multiple administration (500mg t.i.d. 7days) After 3rd administration



## After 19th administration

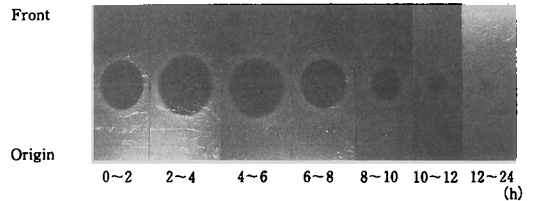


Fig. 9. TLC-bioautogram of urine collected after single and multiple oral administration of cefetamet pivoxil.

2.09時間であった。本試験に先立って実施された食後単回投与試験での $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$ が250 mg 投与時でそれぞれ2.31時間、3.99 μg/mlおよび1.47時間であり、500 mg 投与時でそれぞれ2.47時間、6.06 μg/mlおよび1.56時間<sup>3)</sup>であったことを考慮すると、1,000 mg 食後単回投与では $C_{max}$ には明確な dose responseは認められず、高用量投与による吸収の遅れが認められた。AUCは54.6 μg·h/mlと250 mg 投与時の18.9 μg·h/ml、500 mg 投与時の33.1 μg·h/ml<sup>3)</sup>より増加した。尿中排泄率も投与後24時間までに47.2%が排泄され、250 mg 投与時の59.7%、500 mg 投与時の56.7%<sup>3)</sup>に比べやや低いものの、高い尿中濃度と尿中排泄率が得られた。連続投与試験の成績からは、最終投与(19回)後の血漿中濃度の推移およびこれより算出した薬動学的パラメーターは、500 mg 食後単回投与試験のパラメーターに酷似しており、投与

第 1 日目から最終投与日までの各 24 時間ごとの累積尿中排泄率も 51.7~53.5% とほぼ一定であり、連続投与による蓄積はないと考えられた。

以上の結果より本剤は単回投与では 1 回 1,000 mg、連続投与では 1 日量 1,500 mg を食後に経口投与した場合、安全性に問題はなく、優れた経口吸収性および尿中排泄を示すことから、臨床第 2 相試験以降の試験を実施することが可能な薬剤であると結論できた。

#### 参 考 文 献

- 1) NEU H C, CHIN N, LABTHAVIKUL P: *In vitro* Activity and  $\beta$ -Lactamase Stability of Two Oral Cephalosporins, Cefetrame (Ro 19-5247) and Cefetamet (Ro 15-8074). *Antimicrob Agents Chemother* 30(3) : 423~428, 1986
- 2) 日本ロシュ株式会社社内資料: Ro 15-8075 概要
- 3) 村山雅庸, 中島光好, 植松俊彦, 水野淳宏, 鈴木孝幸, 嶋田寿男, 辻井敦: Cefetamet pivoxil の臨床第 1 相試験(第 1 報): *Chemotherapy* 38(S-1) : 62~69, 1990
- 4) 日本ロシュ株式会社社内資料: No. B-113190
- 5) BANNO Y, T KOBAYASHI, H KONO, K WATANABE, K UENO, Y NOGAWA: Biochemical characterization and biological actions of two toxins (D-1 and D-2) from *Clostridium difficile*. *Rev Infect Dis* 6: S 11~S 20. 1984
- 6) 常岡健二, 上野一恵, 加藤岸夫, 川崎賢二, 坂口正之, 下岡新雄: ヒト腸内細菌叢・糞便性状におよぼす sultamicillin の影響. *Chemotherapy* 33 (S-2) : 154~169. 1985
- 7) 上野一恵, 小林とよ子, 渡辺邦友: 薬剤性腸炎-細菌学的立場から. *臨床成人病* 14 : 1039~1049, 1984

## PHASE-1 CLINICAL STUDY OF CEFETAMET PIVOXIL (II)

MITSUYOSHI NAKASHIMA<sup>1)</sup>, TOSHIHIKO UEMATSU<sup>1)</sup>, MITSUTAKA KANAMARU<sup>1)</sup>  
TAKAYUKI SUZUKI<sup>2)</sup>, HISAO SHIMADA<sup>2)</sup>, ATSUSHI TSUJII<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacology, Hamamatsu University school of Medicine  
3600 Handa-cho, Hamamatsu-shi 431-31, Japan

<sup>2)</sup> Nippon Roche Research Center

<sup>3)</sup> Nipon Roche K. K.

We performed a phase-1 study on cefetamet pivoxil, a new oral cephalosporin antibiotic, to evaluate its safety and pharmacokinetics in healthy adult male volunteers. A single-dose study of 1,000 mg after meals and a multiple-dose study at a daily dose of 1,500 mg (500 mg t. i. d. 19 times over 7 days) were conducted. As to safety, soft stool was transiently observed in two volunteers in the multiple-dose study. No other subjective or objective symptoms, nor abnormalities in physical or laboratory tests attributable to the drug, were observed. In the single-dose study results were:  $T_{max}$  3.58 h,  $C_{max}$  7.40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , AUC 54.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  and  $T_{1/2}$  2.09 h. The urinary recovery amounted to 47.2% in the first 24 h. No evidence of accumulation was observed after the multiple-dose study, since the pharmacokinetic parameters after the 19th dose were similar to those for the single-dose study of 500 mg after a meal. The effects on intestinal bacterial flora were examined in the volunteers allocated to the multiple-dose study. The total count of anaerobes and some aerobes (for instance, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. and *Enterobacter cloacae*) decreased, but the intestinal bacterial flora rapidly returned to the baseline after the final administration. From these results, we conclude that cefetamet pivoxil is well tolerated in humans and has a good pharmacokinetic profile suitable for a phase-2 clinical study.