

新経口セフェム剤, ME 1207 の臨床第一相試験

島 田 馨

東京大学医科学研究所・感染免疫内科*

松元 隆・小宮 泉・新開 祥彦

明治製菓株式会社薬品総合研究所

新しいプロドラッグ型経口セフェム剤 ME 1207 の臨床第一相試験として健康成人男子を対象に, 100, 200, 300 mg 単回投与及び 1 回 200 mg, 1 日 3 回 8 日間の反復投与を行い本剤の安全性, 忍容性及び体内動態について検討した。

1. 200 mg 単回食後投与群において投与後 1 時間 15 分より 1 例軽度の頭痛がみられたが, 45 分以内に消失した。その他には単回及び反復投与試験を通じ自他覚症状, 理学的検査, 臨床検査で ME 1207 投与に起因すると考えられる異常又は変動は認められなかった。

2. 100, 200, 300 mg 単回食後経口投与した時の活性体 ME 1206 の平均血清中濃度は投与後 2 時間で最高値を示し各々 1.48, 3.17, 4.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後 0.80~1.11 時間の半減期で消失した。投与後 24 時間までの尿中排泄率は 19.6~21.7 % であった。

3. 食事の影響を 200 mg 投与同一被験者で検討したところ, 食後投与の方が C_{max} が約 1.5 倍, 尿中排泄率が約 1.6 倍と高く, 吸収が増大する傾向が認められた。

4. 1 回 200 mg 1 日 3 回 8 日間の反復投与において, ME 1207 の蓄積性並びに体内動態の変化は認められなかった。

Key words : ME 1207, 臨床第一相試験, 体内動態

ME 1207 は明治製菓株式会社研究所で開発された新しい経口セフェム剤で抗菌活性を有する ME 1206 の 2 位カルボキシル基にヒパロイルオキシメチルをエステル結合させることにより経口吸収性を高めた薬剤である。経口投与された ME 1207 は腸管から吸収される際, 腸管組織のエステラーゼにより加水分解を受け, 活性体 ME 1206 として体内に入る。ME 1206 はグラム陽性, グラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し, 特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌力は従来の経口セフェム剤に比し優れている¹⁾。また各種 β -lactamase に対して安定で本酵素産生株にも強い抗菌力を有する。本剤の安全性については単回投与毒性試験, 反復投与毒性試験, 生殖・発生毒性試験, 変異原性試験, 抗原性試験, 一般薬理試験等で検討され, 特に本剤特有の異常は認められなかった。そこで健康成人男子を対象に安全性, 忍容性及び体内動態の検討を目的とした臨床第一相試験を実施した。

1. 試験方法

1. 被験者

事前の健康診断により適格と判断された健康成人男子志願者 28 名を被験者として採用した。被験者は本剤の前臨床試験成績, 及び臨床第一相試験の目的と意義, 方法及び安全性等について十分な説明を受け書面による同意の後試験に参加した。なお, 試験の途中脱退は被験者の自由意志とした。各ステップごとの被験者数, 及び年齢, 体重を Table 1 に示した。

2. 試験薬剤

ME 1206 として 100 mg 力価を含有する ME 1207 の錠剤を使用した。Cefteram pivoxil (CFTM-PI) との比較試験においては市販のトミロン[®] 100 mg 力価錠を用いた。

3. 試験方法

Table 2 に実験実施概要を示した。

最小投与量は各種毒性試験, 一般薬理試験及び同系他剤の投与量を参考にした臨床期待用量 (100~200 mg) から 100 mg を設定した。そこで単回投与試験として 100, 200, 300 mg を食後投与し, 安全性, 用量反応性について検討した。また 200 mg 投与については同一被験者に空腹時投与を行い食事摂取の有無による

*〒108 東京都港区白金台 4-6-1

Table 1. Background of the volunteers in the phase I clinical trial of ME1207

Step	Number of volunteers	Age (years)	Body weight (kg)
1	5	20~23 (mean21.8)	53.0~65.5 (mean60.8)
2	5	21~24 (mean22.2)	51.2~72.0 (mean60.5)
3	5	20~23 (mean21.6)	56.5~69.0 (mean62.2)
4	8	21~25 (mean22.5)	54.0~66.5 (mean62.0)
5	5	20~26 (mean23.6)	59.9~74.2 (mean66.1)

Table 2. Methods for Phase I clinical trial of ME1207

	Step	Type of trial	Dosage	Volunteers
Single administration	1	Dose response	100mg p. o. postprandially	5
	2a	Effect of food	200mg p. o. fasting	5
	2b	Dose response	200mg p. o. postprandially	(cross-over)
	3	Dose response	300mg p. o. postprandially	5
Multiple administration	4a	Comparison with CFTM-PI	ME1207 200mg p. o. t. i. d	8
	4b	CFTM-PI	CFTM-PI 200mg p. o. t. i. d	(cross-over)
	5	Total 22 repeated doses	200mg t. i. d. 8days (22 times)	5

All doses are expressed in terms of potency as ME1206 or ceftoram CFTM-PI, ceftoram pivoxil

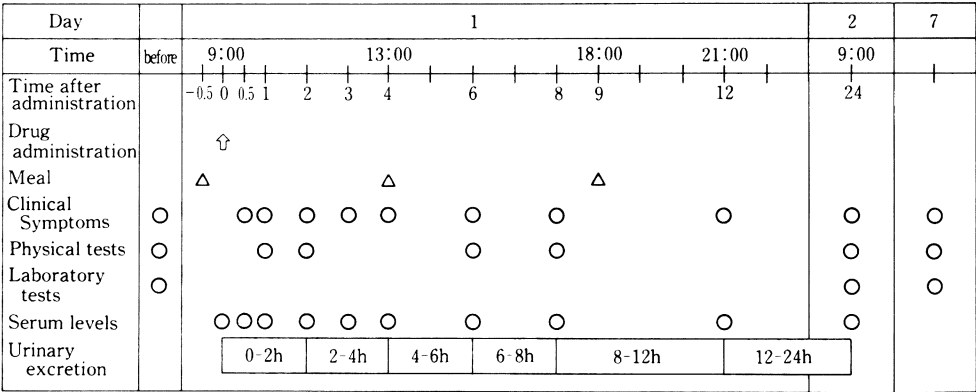


Fig. 1. Time schedule for single administration of ME1207.

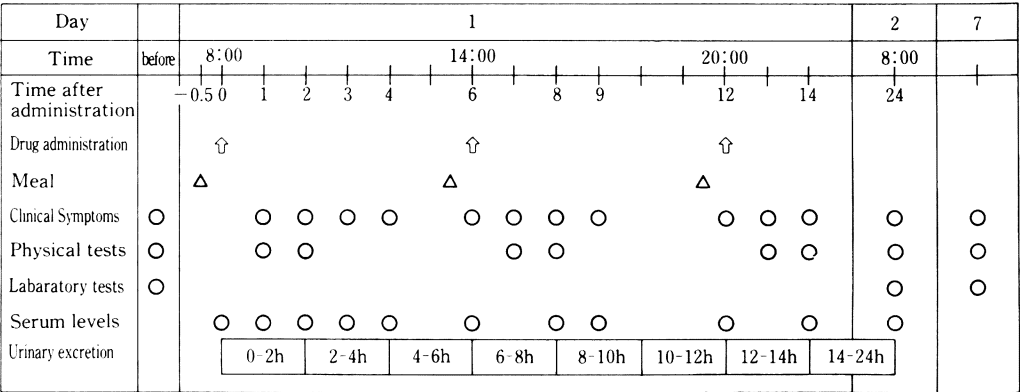


Fig. 2. Time schedule for multiple administration of ME1207 or ceftoram pivoxil (Step4a, 4b).

体内動態への影響を1週間の休薬期間をおき検討した。
次に反復投与試験として、まず同一日内反復投与を
行い200 mg 1日3回食後投与し検討した。またこの同
一被験者にCFTM-PI 200 mg 1日3回食後投与を1
週間の休薬期間をおき行い、体内動態を比較検討した。
最後に1回200 mg 1日3回8日間計22回反復投与
し、反復投与時の安全性及び体内動態について検討し
た。

4. 試験スケジュール

単回投与試験のスケジュールを Fig.1 に、反復投与
試験を Fig.2, 3 に示した。食後投与では食後30分に水

180 ml と共に内服させた。空腹時投与では投与前日の
22時以降飲食を禁止し、翌朝9時に薬剤を内服させ、
その後さらに4時間は絶食とした。

5. 検査項目

実施した検査項目を Table 3 に示した。即ちすべて
の試験で自覚症状、他覚所見、理学的検査、心電図測
定、臨床検査を行った。

6. 血清中及び尿中薬物濃度の測定

血清中及び尿中の ME 1206 の濃度測定は *Escheri-*
chia coli NIHJ を試験菌とする bioassay 法²⁾ 及び
HPLC 法³⁾ により行った。CFTM の測定は *Klebsiella*

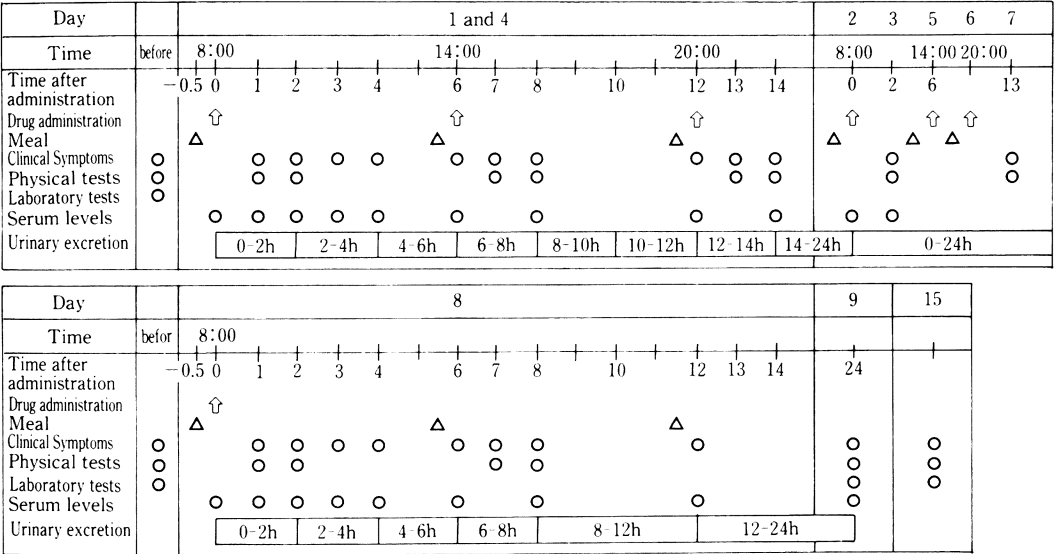


Fig. 3. Time schedule for multiple administration of ME1207 (step 5).

Table 3. Clinical check-list for ME1207 administration

1. Clinical symptoms	Subjective & Objective
2. Physical tests	Blood pressure, Pulse rate Respiratory rate, Body temperature, ECG
3. Laboratory tests	
1) Hematological tests	RBC, Hb, Ht, Reticulocytes, WBC with differential, Prothrombin time, Active thromboplastin time, Fibrinogen, Coombs' test, ESR, Platelet, CRP
2) Blood chemistry	GOT, GPT, Al-P, LDH, T. protein, A/G ratio, T. bilirubin, D. bilirubin, γ -GTP, T. cholesterol, Triglyceride, BUN, Creatinine, Uric acid, Fe, Na, K, Cl, Ca, Albumin S-amylase, Glucose, ChE
3) Urinalysis	pH, Specific gravity, Sediments, Protein, Glucose, Urobilinogen, Bilirubin, Occult blood, Ketones
4) Others*	IgE, IgG, IgA, IgM

*examined in multiple administration

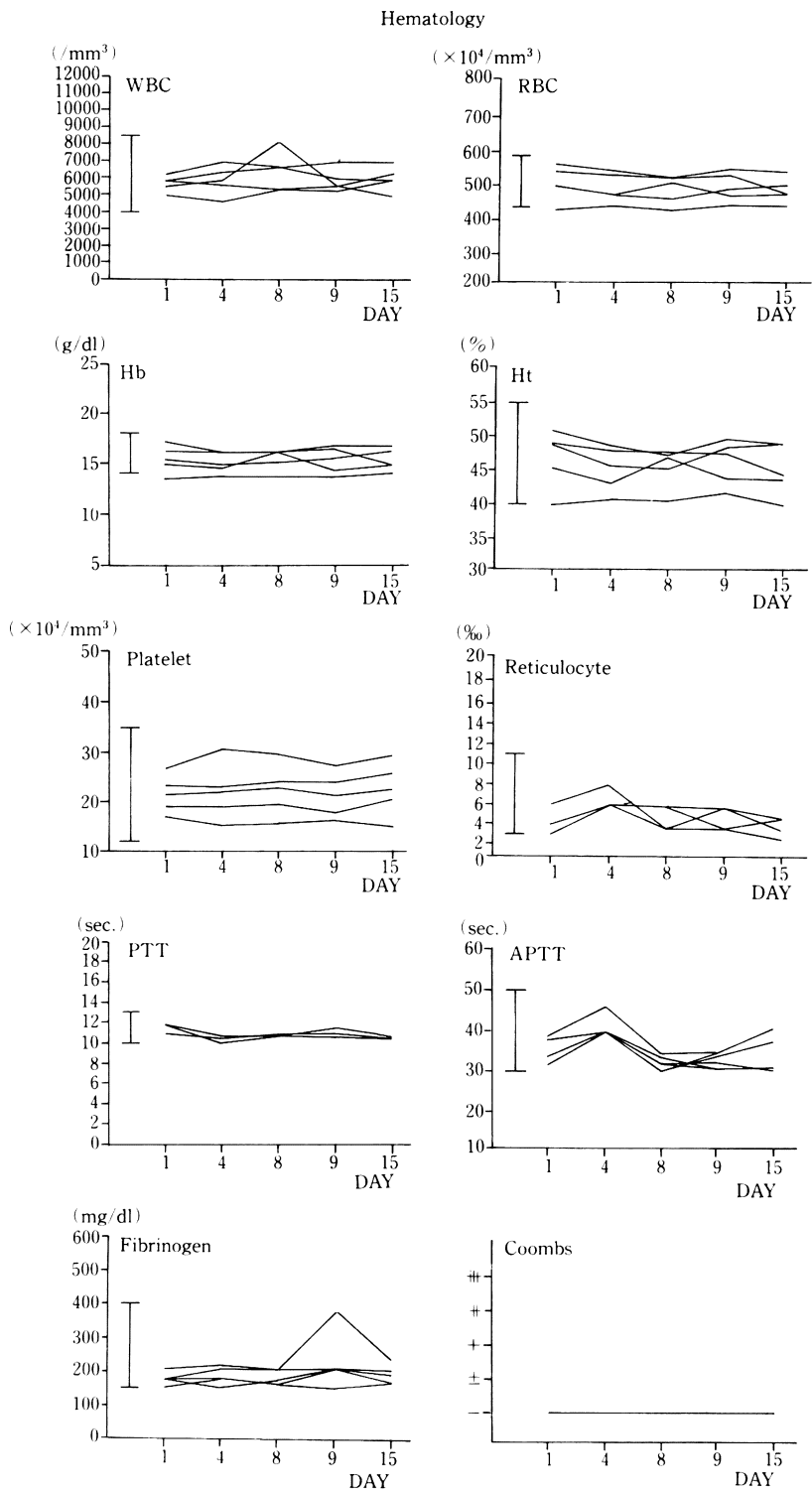


Fig. 4-1. Clinical laboratory findings: Step5.

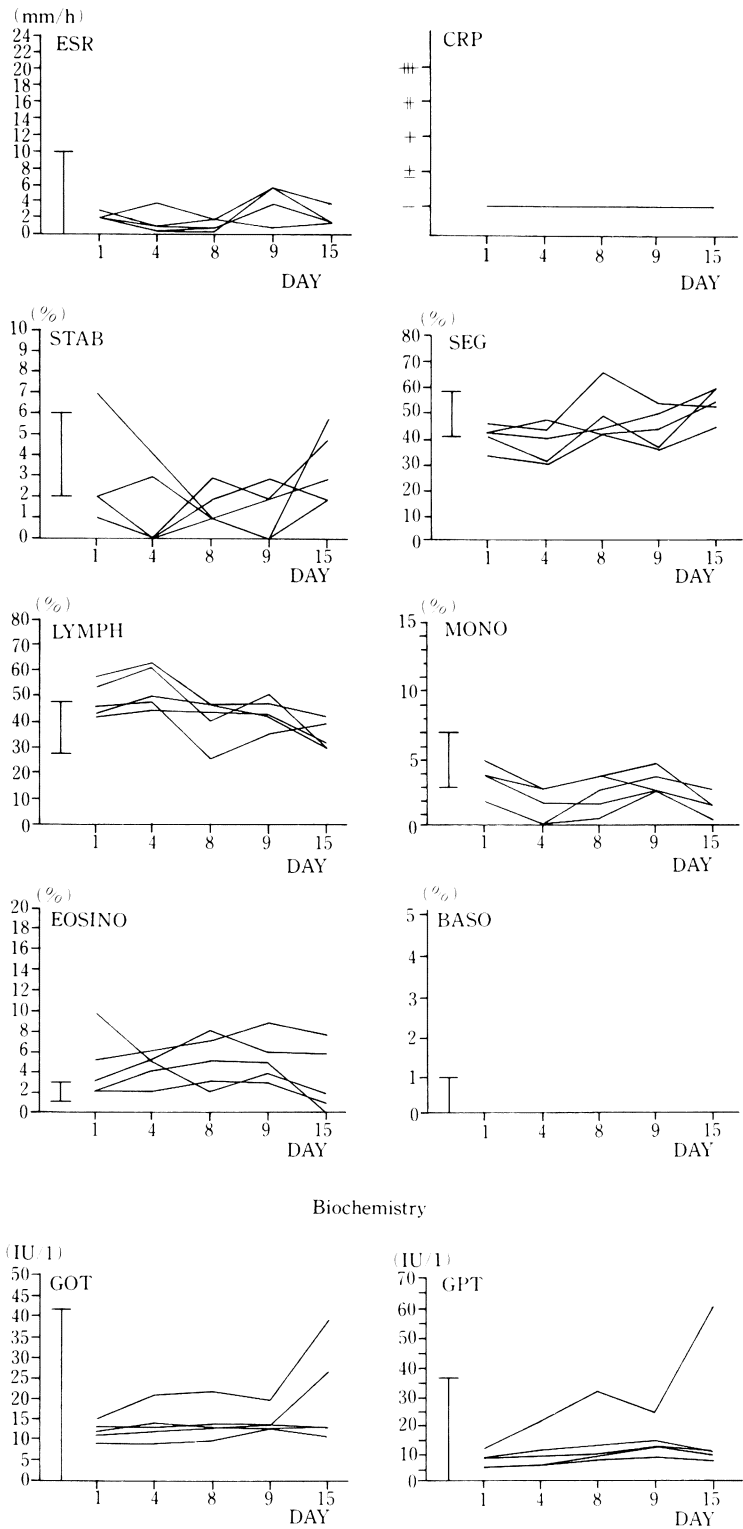


Fig. 4-2. Clinical laboratory findings: Step5.

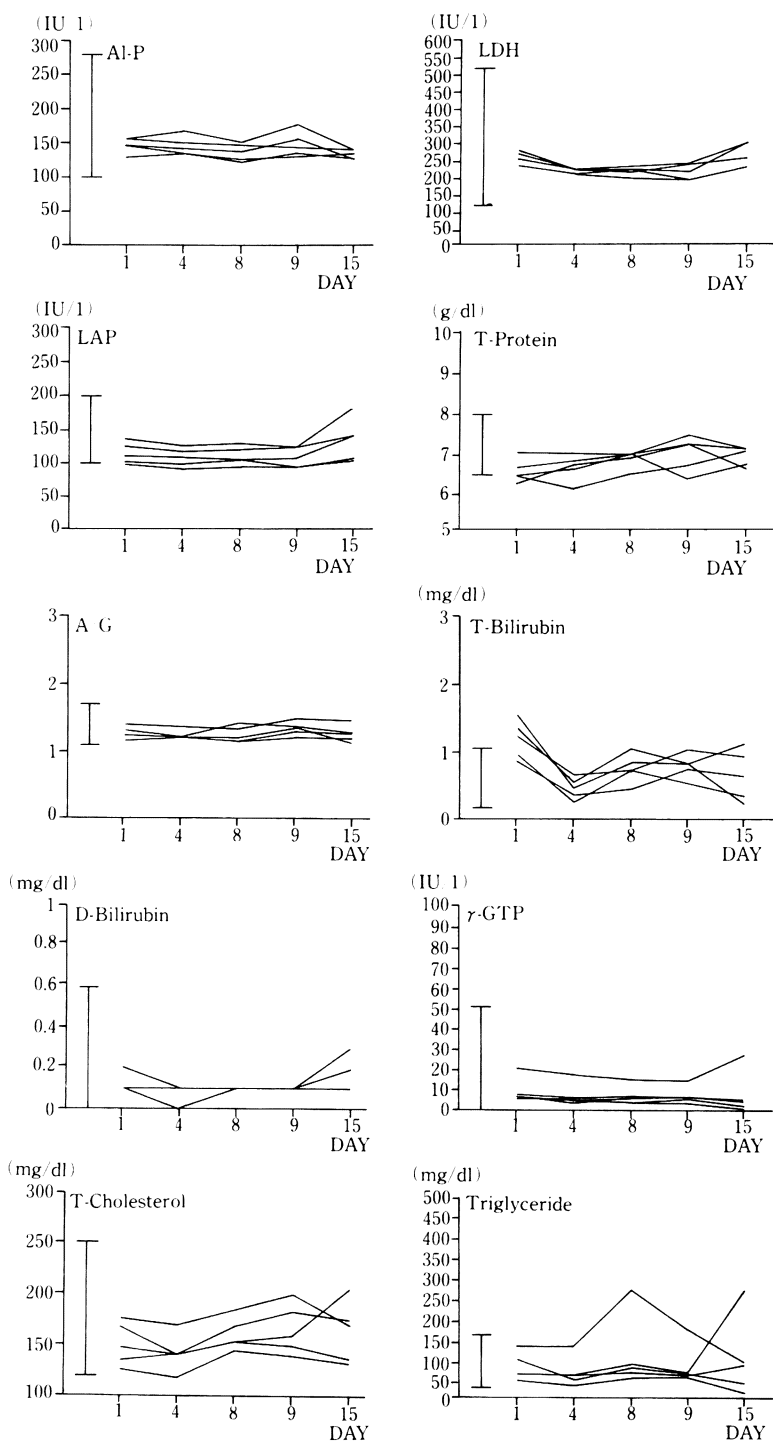


Fig. 4-3. Clinical laboratory findings:Step5.

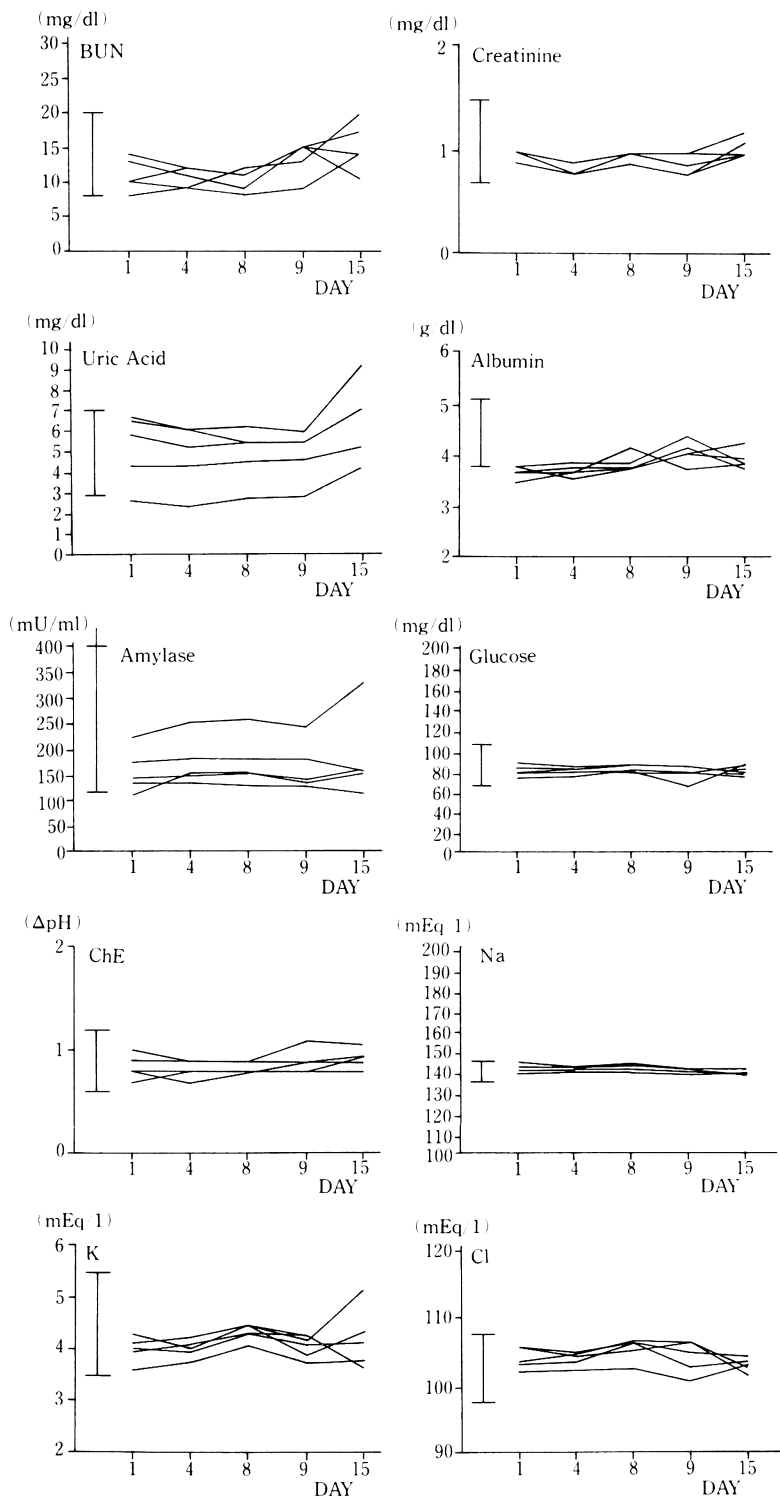


Fig. 4-4. Clinical laboratory findings:Step5.

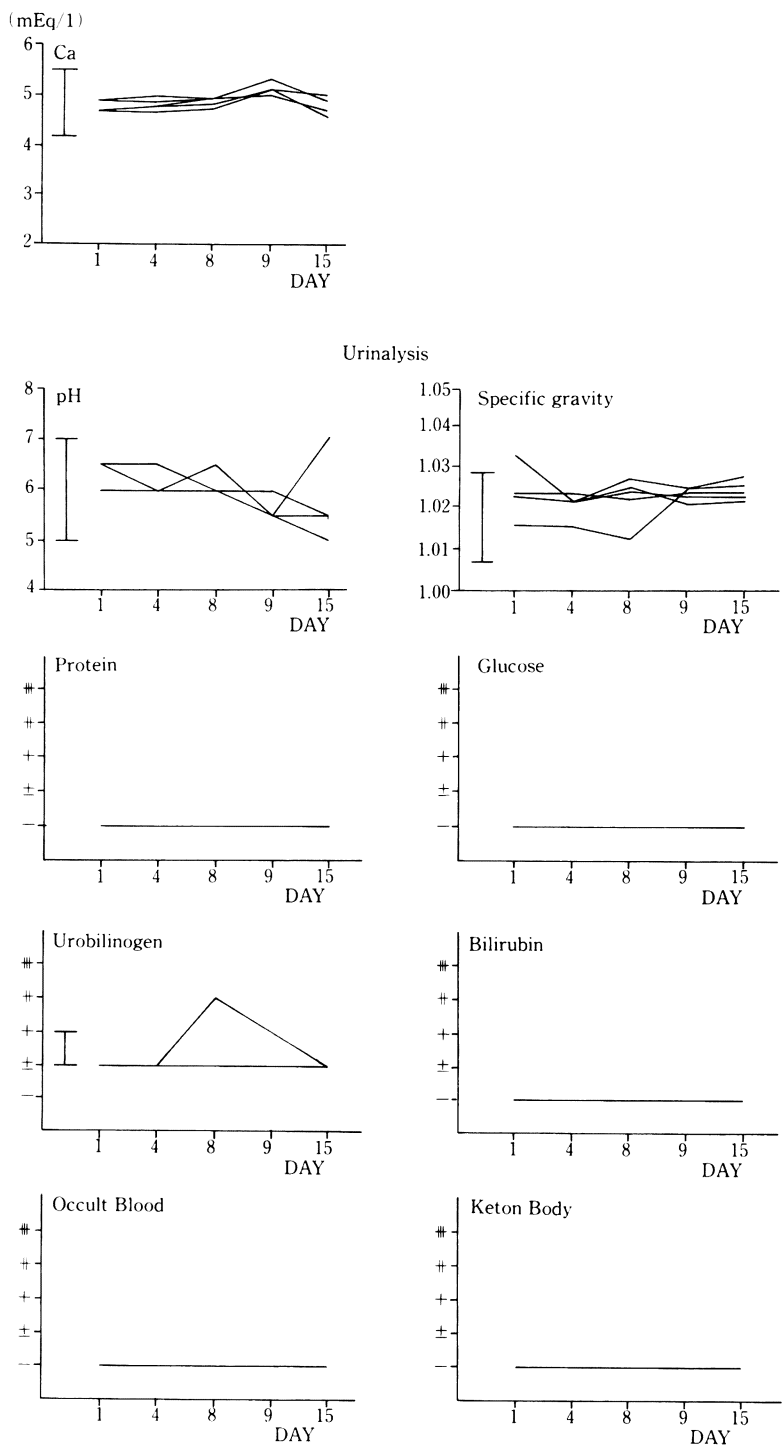


Fig. 4-5. Clinical laboratory findings:Step5.

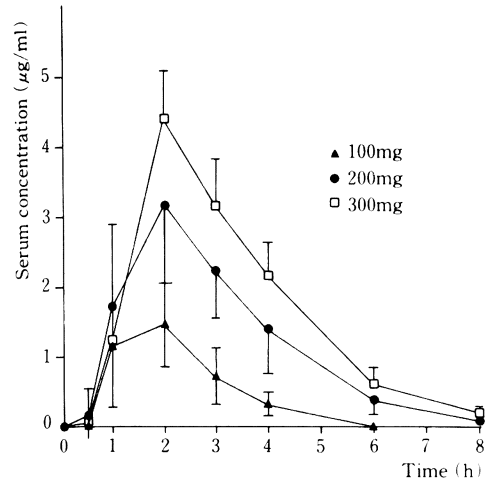


Fig. 5. Serum concentration of ME1206 after single postprandial oral administration of 100mg, 200mg or 300mg of ME1207 (n=5, Mean±SD).

pneumoniae ATCC 10031 を試験菌とする bioassay 法⁴⁾で実施した。

7. 薬動学的解析

血清中濃度について吸収の遅れ (lag time) を含んだ 1 コンパートメントモデルにより解析した。AUC は台形法により求めた。

8. 血清蛋白結合率

300 mg 食後単回投与試験の血清中最高濃度を示した血清サンプルについて限外濾過法により血清蛋白結合率を測定した。即ち各血清を 37℃5 分間インキュベートした後 37℃にて 15 分間 3000 rpm で限外濾過を行った。限外濾過には Amicon 社製 MPS-1 及び YMT 膜を用いた。

II. 結 果

1. 安全性及び忍容性

(1) 自覚症状，理学的検査

200 mg 食後単回投与の 1 例で投薬後 1 時間 15 分より軽度の頭痛がみられたが数分後より漸次軽快し，45 分後，即ち薬剤投与後 2 時間以内に完全に消失した。その他には，いずれの試験においても ME 1207 による

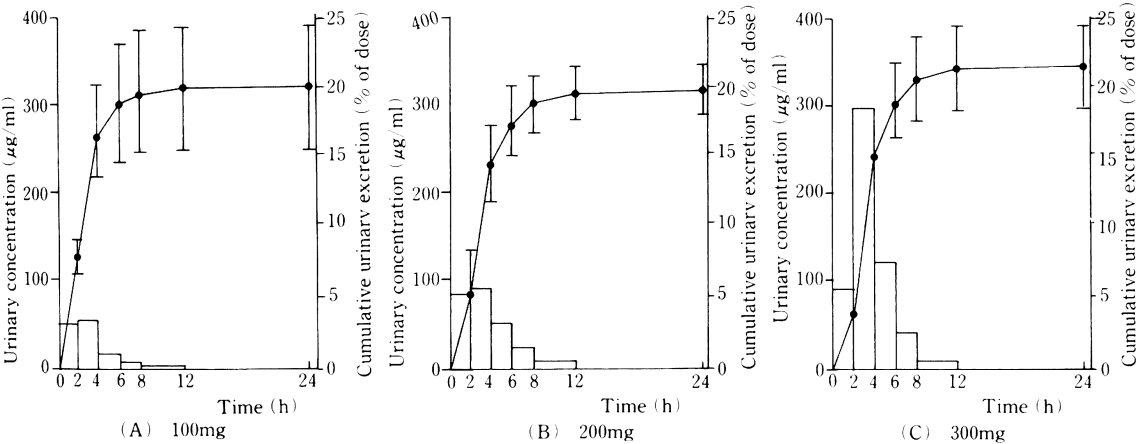


Fig. 6. Urinary concentration (column) and cumulative excretion ratio (solid line) of ME1206 after single postprandial oral administration of 100mg, 200mg or 300mg of ME1207 (n=5, Mean±SD).

Table 4. Pharmacokinetic parameters of ME1206 after single oral administration of 100, 200 or 300mg of ME1207				
Dose	AUC _{0-∞} (μg·h/ml)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)
100mg	3.67 ± 1.14	1.40 ± 0.55	1.66 ± 0.49	0.80 ± 0.06
200mg	10.02 ± 2.22	2.00 ± 0.71	3.44 ± 0.71	1.06 ± 0.23
300mg	13.74 ± 2.06	2.00 ± 0.00	4.42 ± 0.66	1.11 ± 0.22

(n=5, Mean±SD)

と考えられる異常所見は認められなかった。

(2) 臨床検査値

単回投与試験及び反復投与（同一日内反復投与）試験での投薬前，投薬後1日目，7日目の所見において，特に異常変動は認められなかった。

反復投与（1日3回8日間反復投与）試験における臨床検査値の推移については Fig.4 に示した。投薬前，投薬期間中，投薬終了後1日目の所見において特に異常変動は認められなかったが，投薬終了後7日目の事後検査で1名に GPT の上昇（62 mU/ml）が認められた。その他，特に臨床検査値の異常変動は認められなかった。

2. 薬物体内動態

活性体 ME 1206 の血清中，尿中濃度の測定は HPLC 法および bioassay 法で行ったが両測定方法で得られた測定値はよく一致していた³⁾ ので bioassay 法の結果について示した。ただし血漿蛋白結合率については HPLC 法による結果を示した。

(1) 単回投与試験

ME 1207 を 100, 200, 300 mg 食後単回投与した際の活性体 ME 1206 の血清中濃度推移と薬動学的定数を Fig.5, Table 4 に，尿中濃度，尿中排泄率を Fig.6

に示した。ME 1206 の平均血清中濃度は各投与群とも薬剤投与後2時間で最高値を示し，その値は 100 mg で 1.48 $\mu\text{g/ml}$ ，200 mg で 3.17 $\mu\text{g/ml}$ ，300 mg で 4.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。また最高血清中濃度 (Cmax) は各々 1.66, 3.44, 4.42 $\mu\text{g/ml}$ ，血清中濃度曲線下面積

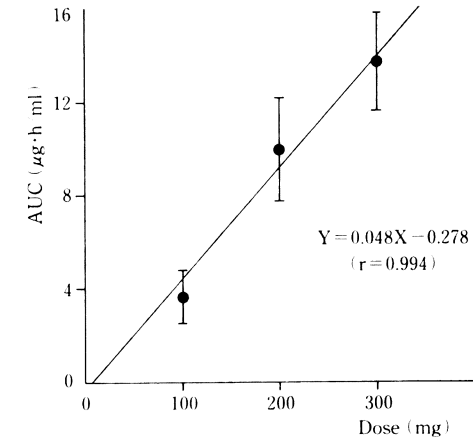


Fig. 8. Relationship between serum AUC of ME1206 and dose (n=5, Mean±SD).

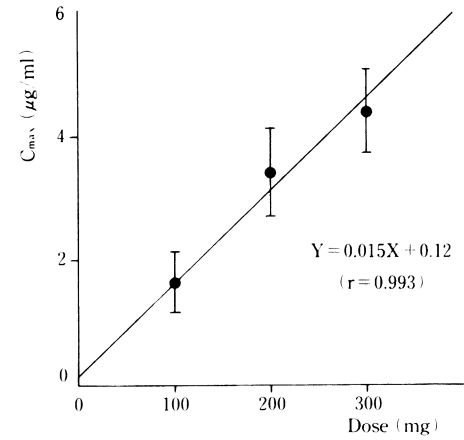


Fig. 7. Relationship between serum Cmax of ME1206 and dose (n=5, Mean±SD).

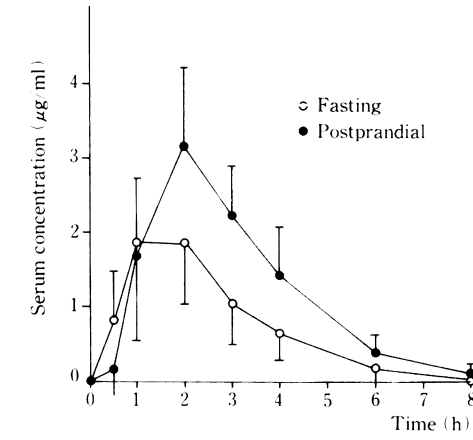


Fig. 9. Serum concentration of ME1206 after single oral administration of 200mg of ME1207 (n=5, Mean±SD).

Table 5. Pharmacokinetic parameters of ME1206 after single oral administration of 200mg of ME1207 in a cross-over study

Condition	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}$)	T _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}$)	T _{1/2} (h)
Fasting	6.24±2.18	1.40±0.55	2.30±0.86	1.14±0.29
Postprandial	10.02±2.22	2.00±0.71	3.44±0.71	1.06±0.23

(n=5, Mean±SD)

($AUC_{0-\infty}$: 以下 AUC と記す) は各々 3.67, 10.02, 13.74 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり Fig.7, 8 に示したように C_{max} , AUC 共に用量との間に原点を通る直線関係, 即ち線型性を認めた。半減期 ($T_{1/2}$) は 0.80~1.11 時

間であった。尿中の最高濃度はいずれの場合も投与後 2~4 時間で得られ, 投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は 100 mg で 19.93 %, 200 mg で 19.59 %, 300 mg で 21.67 % であった。

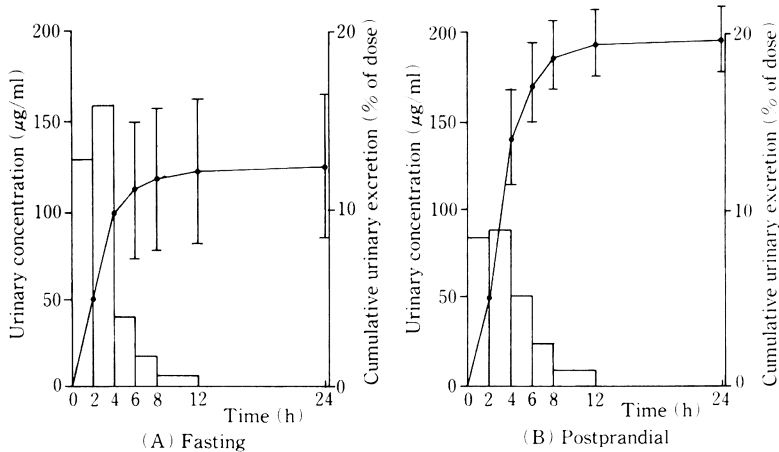


Fig. 10 Urinary concentration(column) and excretion ratio(solid line) of ME1206 after single oral administration of 200mg of ME1207 (n = 5, Mean \pm SD).

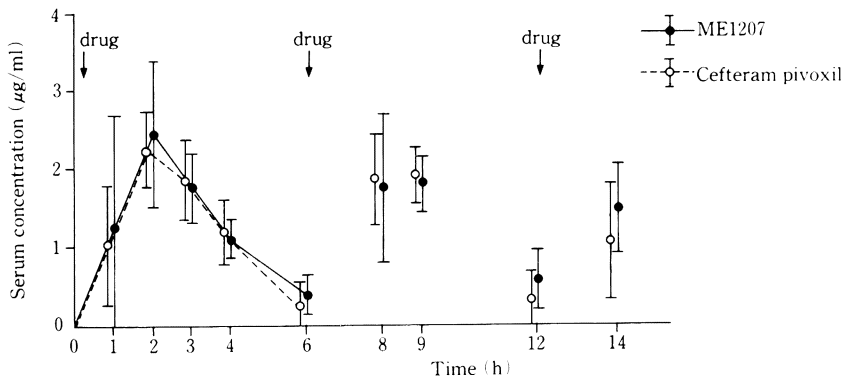


Fig. 11 Serum concentration of ME1206 and ceftoram after oral administration of ME1207 or ceftoram pivoxil(200mg t. i. d., n=8, Mean \pm SD)

Table 6. Pharmacokinetic parameters of ME1206 and ceftoram after the 1st administration of ME1207 or ceftoram pivoxil in the multiple oral administration (200mg t. i. d.)

Drug	AUC_{0-6} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
ME1207	7.41 ± 1.78	2.00 ± 0.93	$2.75^* \pm 0.75$	1.17 ± 0.69
Ceftoram pivoxil	7.17 ± 1.20	2.38 ± 0.74	2.36 ± 0.41	1.16 ± 0.33

*significantly different ($p < 0.05$)
(n=8, cross-over, Mean \pm SD)

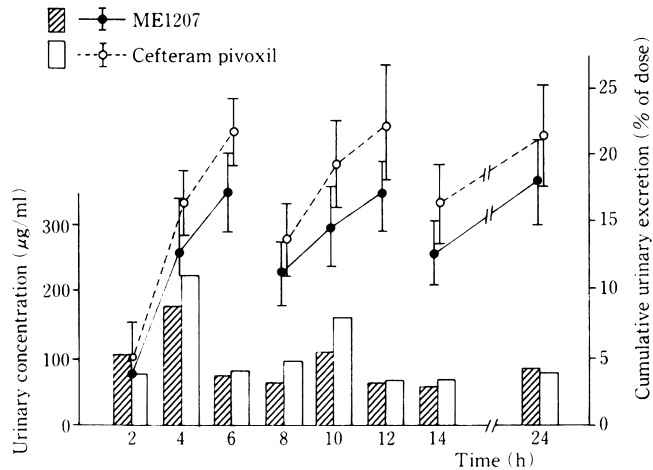


Fig. 12. Urinary concentration (column) and cumulative excretion ratio (solid line) of ME1206 and ceftam after oral administration of ME1207 or ceftam pivoxil (200mg t. i. d., n=8, Mean±SD).

Table 7. Pharmacokinetic parameters of ME1206 after the 1st, 10th and 22nd administration during multiple oral administration for 8 days (200mg t. i. d.)

Daily dose	administration times	AUC ₀₋₆ (μg·h/ml)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)
200mg t. i. d.	1st (day1)	10.05 ± 1.34	2.40 ± 0.55	3.63 ± 0.45	1.01 ± 0.20
	10th (day4)	8.19 ± 1.45	2.20 ± 0.84	2.85 ± 0.43	0.77 ± 0.02
	22nd (day8)	8.06 ± 1.40	2.20 ± 0.84	2.84 ± 0.51	0.97 ± 0.25

(n=5, Mean ±SD)

200 mg 投与群については同一被験者で空腹時にも投与し食事摂取の影響を検討した。Fig.9, Table 5 に示したように食後投与の方が血清中濃度が高く、Cmax は約 1.5 倍、AUC は約 1.6 倍であった。投与後 24 時間までの尿中排泄率も食後投与の方が約 1.6 倍の値を示した (Fig.10)。このように ME 1207 の吸収は食後投与により増大する傾向が認められた。

(2) 反復投与試験

① CFTM-PI との比較

ME 1207 及び CFTM-PI 1 回 200 mg, 1 日 3 回食後投与時の ME 1206 及び CFTM の血清中濃度推移、薬動学的定数を Fig.11, Table 6 に、尿中濃度、尿中累積排泄率を Fig.12 に示した。Fig.11 に示したように両薬剤投与群の活性体の平均血清中濃度はほぼ同様の推移を示したが、Cmax は ME 1207 投与群 2.75 μg/ml, CFTM-PI 投与群 2.36 μg/ml で ME 1207 投与群の方が有意に (P<0.05) 高かった。また AUC₀₋₆ はそれぞれ 7.41 及び 7.17 μg·h/ml, T_{1/2} は 1.17 及び

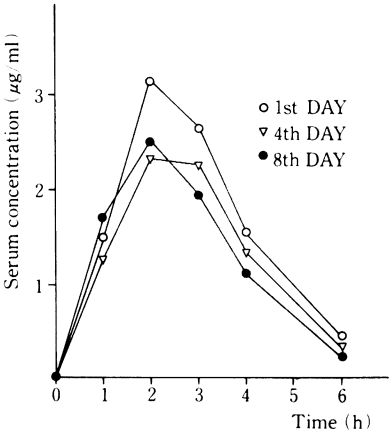


Fig. 13. Mean serum concentration of ME1206 after multiple oral administration (200mg t. i. d., 8 days).

1.16 hであり差がなかった。投与終了後24時間までの尿中累積排泄率はME 1207 投与群18.02 %, CFTM-PI 投与群21.48 %であった。

②8日間食後反復投与

ME 1207 を1回200 mg 1日3回8日間計22回反復投与した時の第1日目、第4日目及び第8日目の血清中濃度推移をFig.13に、薬動学的定数をTable 7に示した。また投与期間中の1日ごとの累積投与量に対する累積尿中排泄率をFig.14に示した。血清中濃度推移、薬動学的定数は第1日目、第4日目、第8日目共ほぼ同様の値を示し半減期の延長なども認められなかった。また朝の投与直前の血清中濃度は2日目を除きいずれも検出限界以下であり、累積尿中排泄率も2日目から一定していた。またFig.15には初回投与の薬動学的定数から予測した血清中濃度と実測値を示したが両者はよく一致していた。以上よりME 1207 の

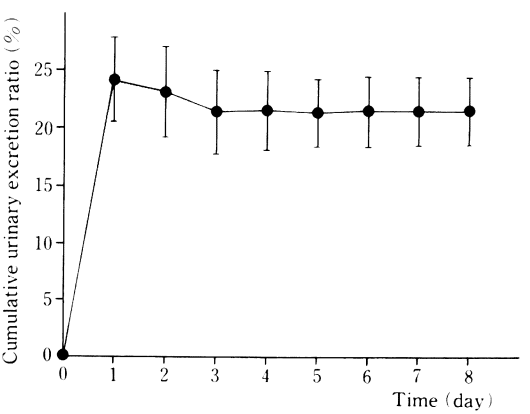


Fig. 14. Cumulative excretion ratio of ME1206 in urine during and after multiple oral administration of ME1207 (200mg t. i. d., 8 days, n=5, Mean±SD).

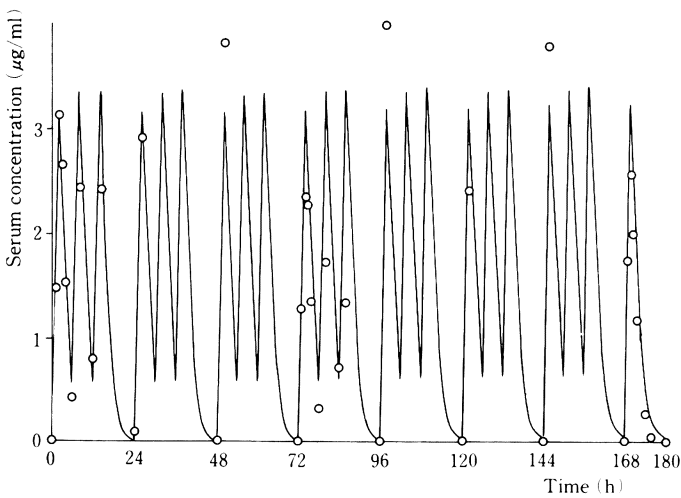


Fig. 15. Simulation curve of serum concentration of ME1206 and observed values during and after multiple oral administration of ME1207 (200mg t. i. d., 8 days).

Table 8. Serum protein binding of ME1206 at C _{max} after single oral administration of 300mg of ME1207				
Volunteers	Sampling time (h)	Serum Concentration(µg/ml)		Protein binding (%)
		Total	Free	
1	2	3.54	0.243	93.1
2	2	3.29	0.206	93.8
3	3	3.02	0.213	92.9
4	2	3.38	0.243	92.8
5	2	4.67	0.343	92.7
				93.1±0.4

蓄積性はないものと判断された。

(3) 血清蛋白結合率 (*in vivo*)

300 mg 食後単回投与群での血清中最高濃度を示した各被験者の血清サンプルについて限外濾過法により蛋白結合率を求め血清中 ME 1206 濃度、遊離型血清中 ME 1206 濃度と共に Table 8 に示した。血清中 ME 1206 濃度 3.02~4.67 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で蛋白結合率は 92.7~93.8 % の値を示し平均で 93.1 % であった。

III. 考 察

ME 1207 は抗菌活性を有する ME 1206 の prodrug であり経口投与後腸管から吸収される際エステラーゼにより加水分解を受け ME 1206 として体内に吸収される。ME 1206 はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する。また ME 1207 経口投与により各種感染動物モデルにおいてすぐれた感染治療効果が得られている¹⁾。また安全性試験においても各種毒性試験において検討され、本剤特有の異常は認められていない。以上のように本剤は臨床での有用性が期待されるところと考えられたので、今回ヒトにおける安全性、忍容性ならびに体内動態について健康成人男子志願者を対象に臨床第一相試験を行い検討した。

試験としては単回食後投与で 100, 200, 300 mg の用量相関性、さらに 200 mg での食事摂取の影響、反復投与で 1 回 200 mg 1 日 3 回ならびに 1 回 200 mg 1 日 3 回 8 日の計 5 ステップ行った。

安全性に関しては自他覚症状において、200 mg 食後単回投与で 1 例軽度の頭痛が認められたが、何ら処置する必要もなく 2 時間以内に消失したことから薬剤との因果関係は不明であるものの、可能性は少ないものと考えられた。その他、臨床検査値において、反復投与 (1 日 3 回, 8 日間反復投与) 試験で 1 名に投与終了後 7 日目に GPT の上昇が認められた。しかしこの GPT の上昇は試験期間中には発現せず自他覚症状にも異常が認められなかったことより、薬剤投与との因果関係はないものと考えられた。これ以外、いずれの試験においても自他覚症状、理学的検査、臨床検査値に ME 1207 によるものと考えられる異常は認められず、本剤の忍容性が確認された。

体内動態では食後単回 100, 200, 300 mg 投与において良好な用量相関が認められた。なお、本剤の臨床適用は食後投与を想定したため単回投与試験は食後で行った。また、食事摂取の有無による本剤の体内動態への影響を 200 mg 投与で検討したところ食後投与の方が Cmax, AUC, 尿中排泄率が高くなる傾向にあった。このとき半減期はあまり変化しておらず、食事摂取により吸収が増大した結果によるものと思われる。

本剤のようなプロドラッグ型経口セフェム剤は CFTM-PI⁵⁾, cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)⁶⁾, cefetamet pivoxil (CEMT-PI)⁷⁾ など食事摂取により吸収が増大することが知られているが本剤も同じ傾向を示した。食事の摂取による吸収増加の要因としてはいくつか考えられるが CFTM-PI の場合、吸収部位での薬剤の滞留時間が影響を与えたのではないかとしている⁵⁾。一方 CPDX-PR においては、イヌを用いた検討⁸⁾ で食事の影響が溶液状態で投与すると起こらないことから、その要因は吸収以降の体内動態に起因するものでなく、胃内の pH の変動、胃運動の亢進などによるものとしている。ME 1207 については、胃排出時間の延長により溶解性が増大すること、食事摂取により胃内 pH が比較的低い値に集約され酸性側で溶解度が高い ME 1207 の溶解性が増大すること、以上の 2 点が吸収の増大につながったものと推察した。

反復投与での体内動態では ME 1207 1 回 200 mg 1 日 3 回 8 日間反復投与した際、第 1 日目投与 (1 回目) 第 4 日目投与 (10 回目) 第 8 日目投与 (22 回目) の血清中濃度推移、薬動学的定数 (Cmax, AUC, T_{1/2}) に大きな差は認められなかったこと、また初回投与の薬動学的定数から予測した値と実測値はよく一致したことから反復投与での体内動態の変化はなく蓄積性もないことが判明した。

また *in vivo* ヒト血清蛋白結合率は 92.7~93.8 % であり *in vitro* での値 91.5 %⁹⁾ とほぼ一致していた。

以上のように本剤の臨床第一相試験において安全性の面で特に問題となる所見は認められず、体内動態の結果からも臨床への応用が可能と考えられた。

文 献

- 1) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: *In Vitro* and *In Vivo* Antibacterial Activities of ME1207, a New Oral Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32: 1421~1426, 1988
- 2) 石渡信由, 大石繁喜, 中山悦子, 新開祥彦: 経口用セフェム剤 ME 1207 の体液内濃度測定法, I. 微生物学的定量法. *Chemotherapy* 40 (S-2): 93~100, 1992
- 3) 松元 隆, 小宮 泉: 新経口セフェム剤 ME 1207 の体液内濃度測定法, II. 高速液体クロマトグラフ法. *Chemotherapy* 40 (S-2): 101~104, 1992
- 4) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺康雄, 南新三郎, 林 敏雄, 熊野克彦, 高橋礼子: 新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588 の体液内濃度測定法. *Chemotherapy* 34 (S-2): 109~113, 1986
- 5) 長谷川真常, 才川 勇, 保田 隆, 渡辺康雄, 南新三郎, 野口雅志, 貞木 浩: T-2588 の吸収に及ぼす食事の影響. *Chemotherapy* 34 (S-2): 144~149,

- 1986
- 6) 小林真一, 小口勝司, 内田英二, 安原 一, 坂本浩二, 関根 実, 笠原邦宏: 新しい経口用セファロsporin系抗生剤 CS-807 の臨床第一相試験。Chemotherapy 36 (S-1): 200~213, 1988
- 7) 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 淳: Cefetamet pivoxil の臨床第一相試験 (第一報)。Chemotherapy 38 (S-1): 62~69, 1990
- 8) 関根 寛, 前田恵美子, 笠原邦宏: 第9回日本臨床薬理学会, 東京, 1988
- 9) 松元 隆, 岡本淳一, 斉藤光一, 相沢一雅, 小宮 泉: 新経口セフェム剤, ME 1207 の実験動物における体内動態。Chemotherapy 40 (S-2): 120~130, 1992

PHASE I CLINICAL STUDIES ON A NOVEL ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC, ME1207

Kaoru Shimada¹⁾, Takashi Matsumoto²⁾,
Izumi Komiya²⁾, Sachihiko Shinkai²⁾

¹⁾ Department of Infection Diseases and Applied Immunology, Institute of
Medical Science, University of Tokyo
4-6-1 Shirokane-dai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

²⁾ Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

ME1207, a novel oral cephem antibiotic, is a prodrug of ME1206 which has a potent activity against a broad spectrum of bacteria. Our preclinical animal studies showed that ME1207 is a safe antibiotic and also has a potent antibacterial effect in *in vivo* experimental infections. We performed a phase I clinical study in 28 healthy volunteers to determine the safety, tolerance and pharmacokinetic profile of ME1207. The results obtained were as follows:

1. No alterations attributable to ME1207 were observed regarding subjective or objective signs, physical examinations or clinical laboratory findings, except for one subject who developed a slight headache once after a postprandial oral dose of 200mg of ME1207, which disappeared within 45 minutes.

2. Two hours after a postprandial single dose of 100, 200 or 300mg, the mean serum concentration of ME1206 reached a peak value at 1.48, 3.17 and 4.42 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The half-life ranged between 0.80~1.11h and the cumulative urinary excretion ratio was about 20%.

3. Absorption of ME1207 was affected by food intake, namely, the absorption under postprandial conditions was rather higher than under fasting conditions.

4. No accumulation of ME1206 in serum was observed after multiple postprandial administration of ME1207 (200mg, t.i.d.) for 8 days.