

Loracarbefの臨床第Ⅰ相試験

柴 孝也

東京慈恵会医科大学第二内科*

小林 智

協和醸酵工業株式会社医薬研究所

健康成人男子志願者34名を対象に新規経口カルバセフェム剤 loracarbef(LCBF)の第Ⅰ相試験として100mg, 200mg, 400mgの単回経口投与試験およびプラセボを対照とした1回200mgおよび400mg 1日3回の7日間連続経口投与試験を行い, 安全性および薬物動態を検討した。

1. 単回および連続投与試験を通じ一般臨床症状, 理学的検査, 血液・血液生化学, 尿および止血・凝固系検査で本剤に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

2. LCBFは100, 200および400mg(200mg×2)を単回経口投与後速やかに吸収され, 投与後約1時間で最高血漿中濃度に達し, 以後一相性に消失した。その最高血漿中濃度はそれぞれ4.97, 7.44および15.6μg/mlであった。また, $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ6.88, 14.6および30.7μg·h/mlであった。100mgから400mgの投与量範囲において投与量と最高血漿中濃度および投与量と $AUC_{0-\infty}$ との間に線形性が認められた。消失半減期($T_{1/2}$)は0.94~1.18時間で投与量の増大に伴う延長傾向は認められなかった。投与後24時間までの尿中排泄率は, それぞれ91.5, 93.5および91.9%であった。

3. LCBF 200mgを食後30分に投与し, 空腹時投与と比較したところ, 食事による最高血漿中濃度の有意な減少, また最高血漿中濃度到達時間および平均滞留時間の有意な延長が示された。 $AUC_{0-\infty}$ は僅かに減少したものの尿中排泄率に差を認めなかったことより吸収量に変化はないと考えられた。

4. LCBF 200mgあるいは400mgを1日3回7日間, 計19回連続投与したところ, 単回に比べ, 血中および尿中排泄動態に変化は認められなかった。

5. TLC/bioautographyにより血漿および尿中抗菌活性代謝物の検索を行ったが, 活性代謝物は検出されなかった。

Key words : loracarbef, 第Ⅰ相試験, 体内動態, カルバセフェム

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業(株)で創製されたカルバセフェム系経口用抗生物質であり, 化学名を(+)-(6R, 7S)-7-[(R)-2-amino-2-phenylacetamido]-3-chloro-8-oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrateと称する。その構造式をFig. 1に示した。従来のセフェム系抗生物質と比較してその化学構造の特異性が大きな特徴である。すなわち, LCBFは既存のセフェム骨格の1位の硫黄が炭素に置き換わったカルバセフェム骨格のβ-lactam系抗生物質である。LCBFは3位と7位にcefaclor(CCL)と同一の側鎖を有し, CCLに近似した化学構造を有している。

ヒト血液およびリン酸緩衝液中での安定性にすぐれ

ており, 速やかに分解するCCLと比較すると化学的に極めて安定であり¹⁾, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対しCCLと同様の広域抗菌スペクトルを示す。特に, 臨床分離の*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては, CCLに優る抗菌力を示した¹⁾。

また, *E. coli*のPBP 1A, 3にCCLと同様の強い親和性を示し殺菌的に作用し¹⁾マウス実験的感染系, で*in vitro*の抗菌力を反映した良好な感染防御力を示した²⁾。

一方各種動物(ラット, イヌ, サル)で良好な経口吸収を示しイヌにおいては最高血中濃度および血中濃度曲線下面積ともCCLに比較して高値を示した³⁾。また, 各種毒性試験, 生殖試験および一般薬理試験から高い

安全性を示すことが確認された。

以上のごとき前臨床試験成績から、本剤は経口用セフェム系抗生物質としての有用性が期待されるので、健常成人男子を対象に安全性および薬物動態の検討を目的とした臨床第Ⅰ相試験を実施した。なお本試験は北里研究所バイオアトミックセンターで1988年5月～9月にわたり実施された。

I. 試験方法

1. 対象

被験者は試験前に問診、聴打診、血圧、心拍数、呼吸数、体温などの測定、心電図、胸部X線、血液・血液生化学的検査、尿検査、腎機能検査等の健康診断を実施し、異常のないことを確認した健常成人男子で、過敏症の既往歴(ペニシリン系またはセフェム系薬剤)、肝・腎障害の既往歴のない者で試験開始3ヶ月以内にいかなる抗菌剤の投与も受けていない者で、かつ、本剤の前臨床試験成績、本試験の目的、方法、スケジュールおよびいつでも自由に試験への参加を取り消す権利を有することなどの説明を受けた後、文書による同意が得られた志願者である。被験者の内訳をTable 1に示した。健常成人男子34名で、年齢20～35歳、身長158～185cm、体重52～90kgであった。

2. 使用薬剤

投与薬剤には、LCBF 100mg(力価)および200mg(力価)を含有するカプセルを使用した。比較薬としてCCL250mg(力価)[塩野義製薬(株)]を含有するカプセルを使用した。以下mg力価をmgとして表示する。

また、代謝物の検索のための標準品としてKT3799(Fig. 1)を用いた。

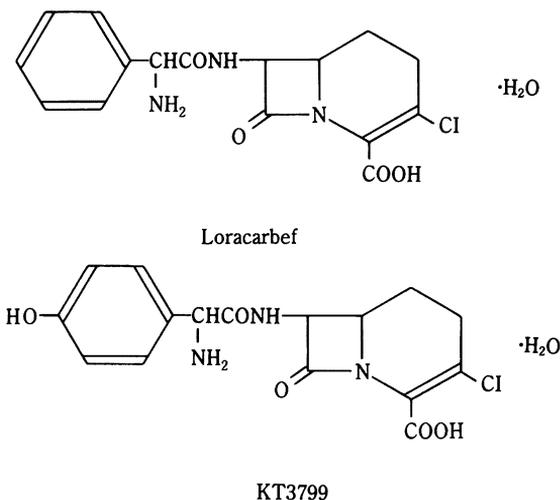


Fig. 1. Chemical structures of loracarbef and KT3799.

3. 投与方法・投与量

試験概要をTable 2に示した。LCBFの投与は低用量の単回投与と試験のステップ1より開始し、忍容性および安全性を確認後、ステップ2, 3, 4, 5および6へ段階的に進んだ。

Study 1は初期忍容性試験として4名の被験者に100mg空腹時(前夜(21時)から薬剤投与4時間後まで食事を禁止)に1回経口投与した。Study 2は用量相関性試験として、6名の被験者に1週間間隔でLCBF 200mg, 400mgおよびCCL 250mgを空腹時に1回経口投与しcross-over法で検討した。Study 3は食事の影響をみる試験として6名の被験者に1週間間隔で空腹時および食後(30分後)に200mgを1回経口投与し、cross-over法で検討した。Study 4は連続投与試験としてLCBF 200mgを1日3回7日間連続経口投与を6名で実施した。なお、他に3名のプラセボ投与群を設定した。Study 5は連続投与試験としてLCBF 400mgを1日3回7日間連続経口投与を6名で実施した。なお他に3名のプラセボ投与群を設定した。

薬剤投与は全てのStudyで180mlの水と共に経口投与した。

4. 検査項目および検査スケジュール

被験者は薬剤投与の前日に入院し、最終投与終了後安全性が確認された後退院した。被験者は試験前日の夕食および試験終了時まで同一内容の食事を摂取し、また試験前日および試験期間中は、アルコール、カフェインの摂取を禁止した。喫煙は試験日の起床時刻より薬剤投与4時間後まで禁止した。試験薬剤以外の薬物の投与は全試験期間を通じて行わなかった。

Study 1～5の検査項目はTable 3に示したごとく一般臨床症状、理学的検査、一般血液検査、血液生化学検査、尿検査、止血・凝固系検査、血中および尿中薬剤濃度の測定、LCBFの代謝物の検索、腎機能検査および血漿蛋白結合率の測定でFig. 2(Study 1～3)およびFig. 3(Study 4, 5)に示したスケジュールにしたがって実施した。

5. 検体採取

(1) 血液

単回投与では、投与前、投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8および12時間に静脈より7～10ml採血し、遠心分離後得られた血漿を直ちに凍結(−20℃以下)し、測定まで保存した。

ただし、Study 1および3では投与後0.25時間、Study 2①、②では投与後1.75時間の採血は行わなかった。連続投与では、第1, 4, 7, 10, 13, 16, 19回の投与前および第1, 10回の投与後0.5, 1, 2, 3,

4および6時間、第19回投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8および12時間に、同様の方法で採血し保存した。

(2) 尿

単回投与では、投与前、投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12および12~24時間の尿量を測定した後、各20mlをとり、血液と同様の方法で保存した。

連続投与では、投与前、第1, 4日の投与後0~2, 2~4, 4~6および6~24時間、第2, 3, 5, 6日の0~24時間、第7日の0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12および12~24時間の尿を、単回投与と同様の方法で採尿し保存した。

6. 血中および尿中濃度の測定

血漿および尿中LCBF濃度は*Micrococcus luteus* PCI 1001を検定菌とするカップ法(bioassay法)⁴⁾および高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)により測定した。HPLC法における血漿および尿検体の前処理法をFig. 4およびFig. 5に、HPLC条件をTable 4に示した。bioassay法によるLCBF濃度の検出限界は血漿、尿とも0.1 μ g/ml、HPLC法によるLCBF濃度の検出限界は血漿が0.1 μ g/ml、尿が1 μ g/mlであった。

血漿および尿中CCL濃度はHPLC法にて測定した。CCL濃度の検出限界は血漿が0.1 μ g/ml、尿が1 μ g/mlであった。

Table 1. Summary of healthy volunteers

Study	Volunteer no.	Age (y)	Height (cm)	Weight (kg)
1	1	22	173	62.0
	2	20	173	60.0
	3	23	180	90.0
	4	21	177	64.0
2	1	35	158	52.0
	2	24	173	66.0
	3	25	176	79.0
	4	22	171	59.0
	5	20	165	62.0
	6 ^{a)}	23	172	60.0
3	1	20	185	71.0
	2	25	165	58.5
	3	25	165	59.0
	4	24	177	62.0
	5	22	158	65.0
	6	21	165	65.0
4	1	22	175	58.0
	2 ^{b)}	23	173	62.0
	3	21	165	57.0
	4	22	174	68.0
	5 ^{b)}	21	165	57.5
	6	20	165	63.0
	7	21	168	55.0
	8 ^{b)}	21	173	76.0
	9	24	160	50.0
5	1 ^{a)}	22	170	52.0
	2	20	168	60.0
	3	21	172	66.0
	4	22	178	63.0
	5 ^{b)}	20	169	54.0
	6 ^{b)}	26	180	76.0
	7 ^{a, b)}	21	172	61.0
	8	22	172	61.0
	9	23	174	62.0

a) Dropped out b) Placebo

Table 2. Summary of phase I studies on loracarbef

Study	Object	Dose	Number of volunteers	Step	Notes
1	Tolerance	Loracarbef 100 mg	4	1	Fasting
2-①	Comparative Study	Loracarbef 200 mg Cefaclor 250 mg	6 ^{a)}	3	Fasting
2-②	Dose response	Loracarbef 400 mg		4	2-① Cross-over
3	Effect of meal	Loracarbef 200 mg	6	2	Fasting or non-fasting Cross-over
4	Multiple administrations	Loracarbef 200 mg t.i.d. for 7 days (19 times in all)	9	5	Fasting or non-fasting
5	Multiple administrations	Loracarbef 400 mg t.i.d. for 7 days (19 times in all)	9 ^{b)}	6	Fasting or non-fasting

a) One volunteer dropped out. b) Two volunteers dropped out.

Table 3. Test items and clinical check list for loracarbef administration

		Test				
		Study 1	Study 2	Study 3	Study 4, 5	
Item (○ : do)	Clinical signs & symptoms		○	○	○	○
	Physical tests (body temperature, blood pressure, pulse rate, respiratory rate, ECG)		○	○	○	○
	Laboratory tests (hematology, blood chemistry, urinalysis)		○	○	○	○
	Antihemorrhage-coagulation	platelet	○	○	○	○
		coagulation	○	○		○
		bleeding time (Duke's method)	○	○		○
		platelet aggregation (ADP, collagen)	○	○		○
	Loracarbef concentration (blood, urine)		○	○	○	○
	Loracarbef metabolite		○	○		○
	Renal function (creatinine clearance)			○		○
Plasma protein binding			○			
Clinical check list	Hematology		RBC, Hb, Ht, WBC, WBC with differential, platelet, MCV, MCH, MCHC			
	Laboratory tests		GOT, GPT, ALP, T.bilirubin, D. bilirubin, γ -GTP, LDH, LAP, BUN, creatinine, electrolyte (Na, K, Cl, Ca), T. protein, albumin, A/G ratio, β -lipoprotein, T. cholesterol, triglyceride, phospholipids, choline esterase, uric acid, glucose, amylase, Coombs' test (direct and indirect)			
			protein with differential, α_2 -macroglobulin, β_2 -microglobulin (study 2, 4, 5)			
	Urinalysis	early morning urine	specific gravity, pH, protein, glucose, ketones, urobilinogen, sediments, NAG			
		accumulated urine	β_2 -microglobulin (study 2, 4, 5)			
Coagulation		prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), heparin test (HPT), thrombo test (TT), fibrinogen, PIVKA II				

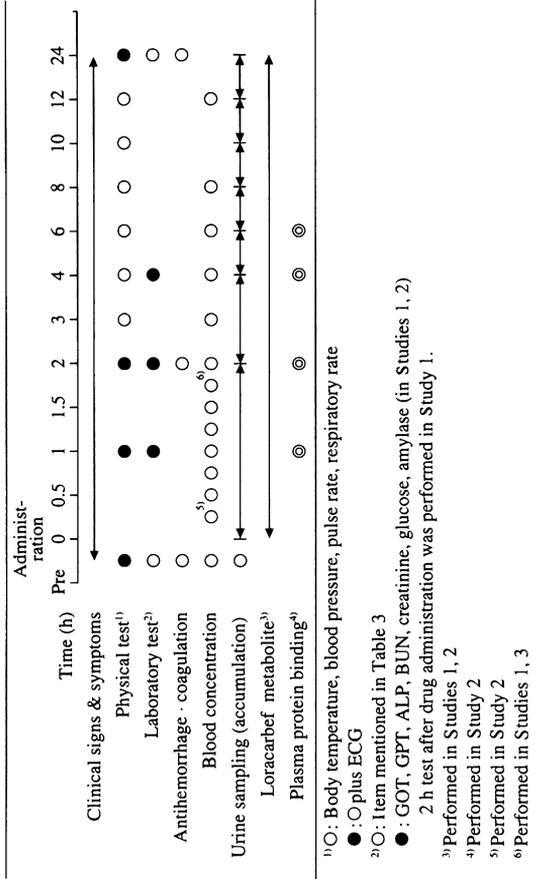


Fig. 2. Schedule of single administration study (Studies 1, 2, 3).

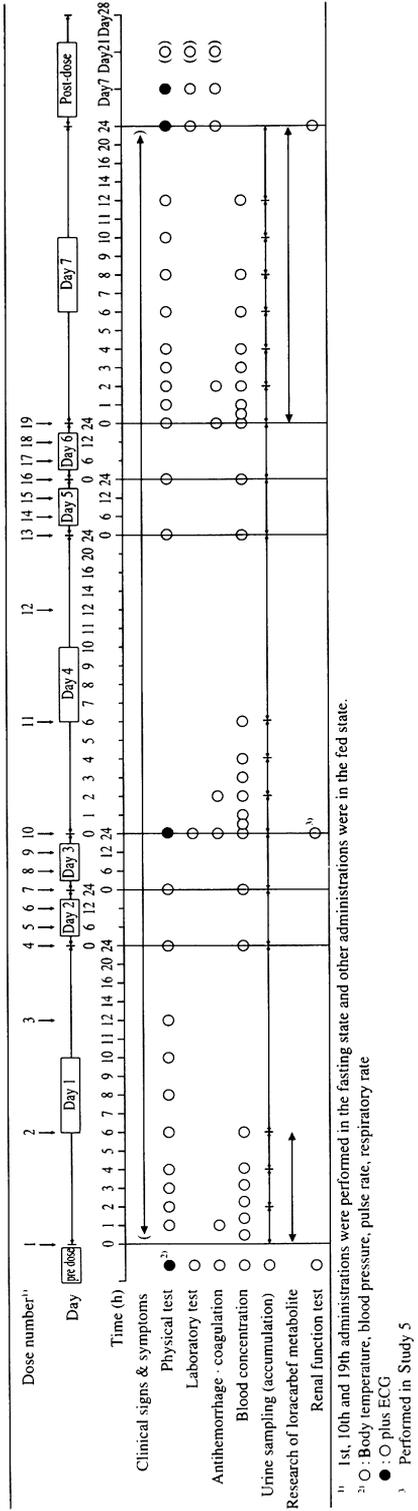


Fig. 3. Schedule of multiple administrations (Studies 4, 5).

血漿および尿中代謝物の検索はLCBFを100, 200, 400mg単回経口投与および200, 400mg連続投与後の血漿検体(0.5, 1, 1.5, 2時間)および尿検体(0~2, 2~4, 4~6, 6~8時間)についてTLC/bioautographyにより行った。

血漿および尿は同量のアセトニトリルを加え、遠心分離後、上清を逆相系TLCプレート(KC₁₈F, Whatman)にスポットした。2M酢酸ナトリウム/メタノール(6:4)で展開後、*M. luteus* PCI-1001を検定菌としてbioautographyを行った(培養時間18時間)。

7. 血漿蛋白結合率の測定法

200mgおよび400mg単回投与で採取した血漿を用い、遠心限外濾過法にて、LCBFの血漿蛋白結合率を測定した。血漿500μlをMicro partition system MPS-1(Amicon)に入れ、室温下500Gで5分間遠心分離し、濾液を採取した。この濾液中LCBF濃度と先に求めた遠心分離前の血漿中LCBF濃度からLCBFの血漿蛋白結合率を算出した。なお、LCBFの濾過膜への吸着は認められなかった。回収率は95.9%であった。

8. 薬物速度論的解析

得られた血漿中濃度推移からパーソナルコンピュー

ター(NEC PC-9801UV)を用い、modelによらない方法により、各種パラメーターを算出した。

血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は台形法で算出し、外挿法によりAUC_{0-∞}を算出した。連続投与では、同様の方法で解析を行い、さらに初回投与後の血漿中濃度推移をlag timeを含むone compartment open modelを用いて解析し、得られたパラメーターから連続投与のシミュレーションを行い、実測値との比較を行った。

なお血漿中、尿中濃度の測定は協和醸酵工業株式会社医薬研究所において実施された。

II. 試験成績

1. 安全性に関する成績

単回投与試験(Study 1, 2および3)ではTable 3に示した試験項目のいずれにおいても特に異常は認められなかった。ステップ2として実施したStudy 3において尿(早朝尿)中NAGの上昇傾向が全例でみられたが、その後のステップとして実施したStudy 2およびStudy 4,5では、早朝尿、蓄尿検査では何ら異常が認められなかったことから、Study 3でみられた尿中NAGの上昇はLCBFに起因するものではないと判断した。多回

Plasma (200 μl)

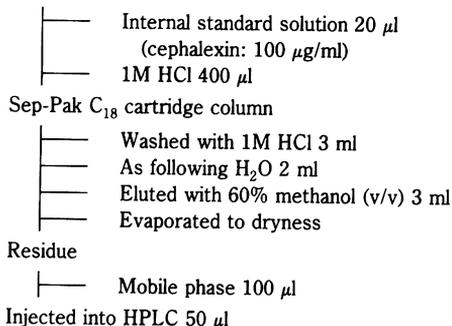


Fig. 4. Preparation procedure for loracarbef in plasma.

Urine (1 ml)

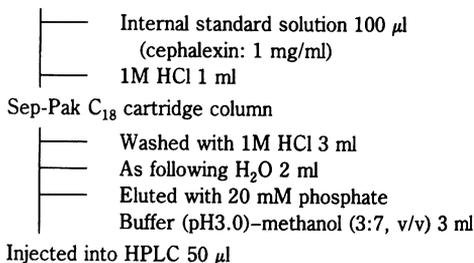


Fig. 5. Preparation procedure for loracarbef in urine.

Table 4. HPLC conditions for determination of loracarbef

Pump	Hitachi 638-30
Detector	Hitachi 638-0410 (UV 264 nm)
Integrator	Shimadzu Chromatopac CR-3A
Column	YMC AM-312 (ODS) φ6.0 × 150 mm
Guard column	Waters GUARD-PAK μ Bondapak C18
Mobile phase	0.2M acetic acid: acetonitrile: methanol = 69 : 20 : 11 (containing 0.138% sodium-1-octanesulfonate)
Flow rate	1.2 ml/min
Column temperature	30°C
Injection volume	40 μl
Determination method	Peak height ratio

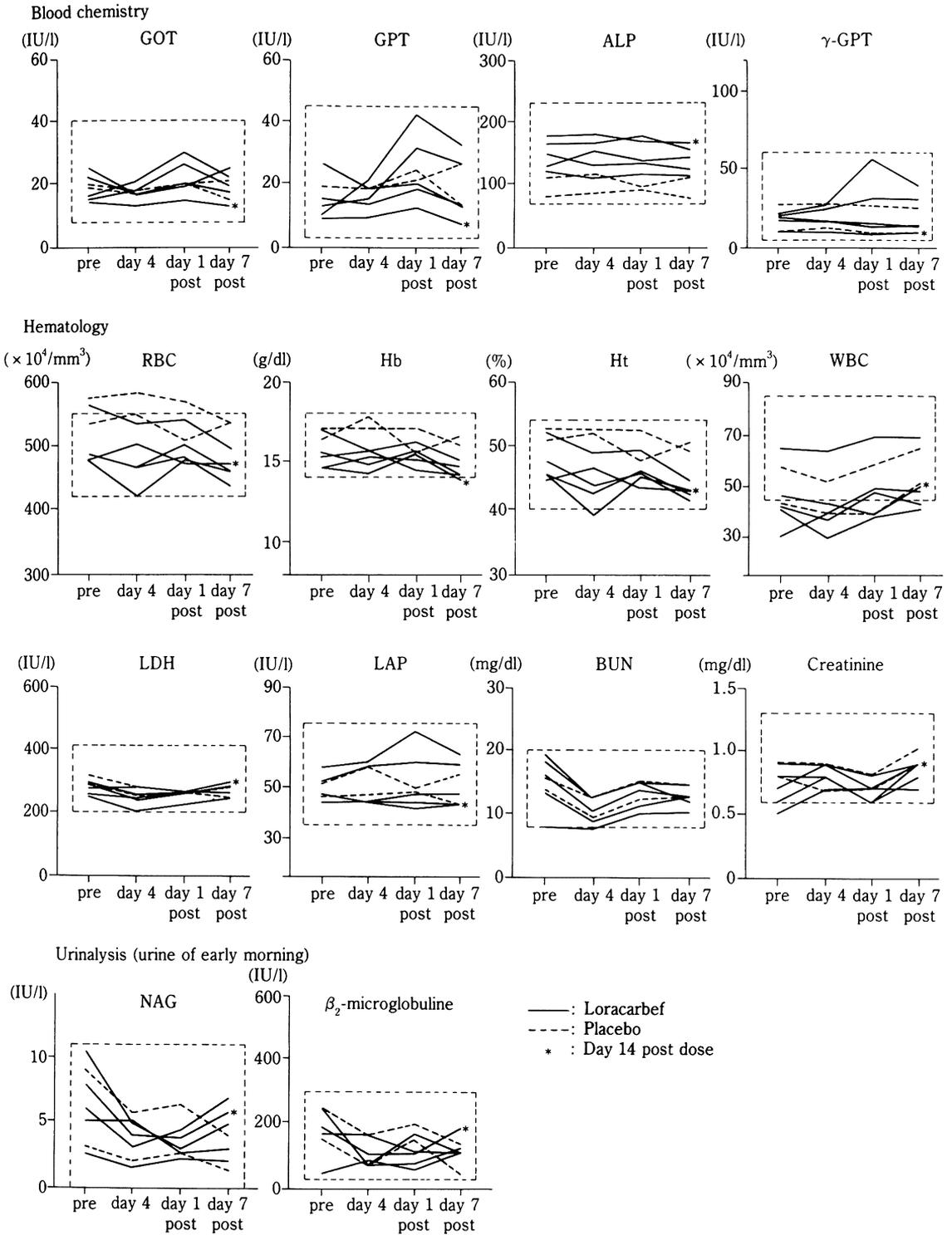


Fig. 6-1. Clinical findings (Study 5).

投与試験のStudy 4ではTable 3に示した試験項目のいずれにおいても特に異常は認められなかった。Study 5でもTable 3に示した試験項目の一般臨床症状、理学的検査および止血・凝固系のいずれにおいても特に異常は認められなかった。

血液・血液生化学・尿および止血・凝固系検査成績をFig. 6-1, 6-2に示す。

GPT, γ -GTP上昇の1例, GPT上昇の1例が観察されたが、いずれも正常範囲内の変動であった。その他のいずれの試験項目においても特に異常は認められなかった。

2. HPLC法とbioassay法の相関性

HPLC法とbioassay法の相関性について、100mg単回経口投与で得られた血漿および尿中濃度測定値を用

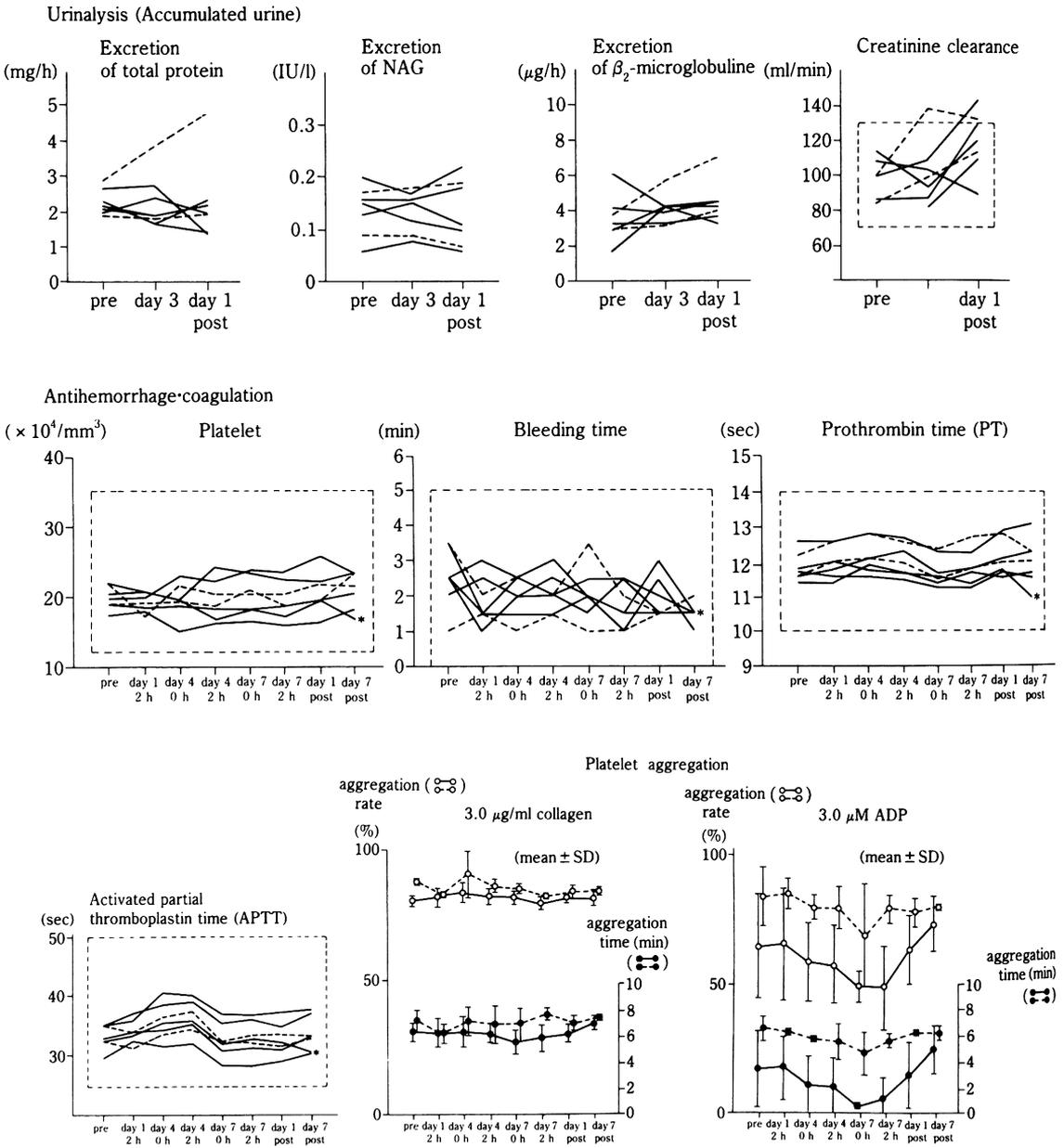


Fig. 6-2. Clinical findings (Study 5).

いて検討した(Fig. 7およびFig. 8)。

血漿中濃度において $Y(\text{bioassay法})=0.970X(\text{HPLC法})+0.154$, 相関係数0.992, 尿中濃度において $Y(\text{bioassay法})=0.929X(\text{HPLC法})+6.037$, 相関係数

0.997であり, HPLC法による値とbioassay法による値の間には, 血漿および尿中濃度とも良好な相関が認められた。

以下HPLC法による成績について報告する。

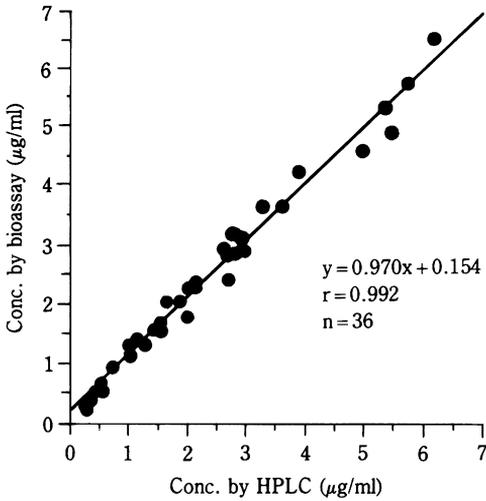


Fig. 7. Linear regression of HPLC and bioassay for loracarbef in plasma.

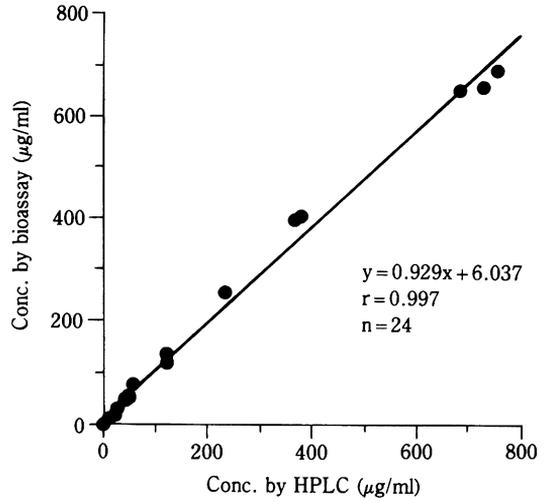


Fig. 8. Linear regression of HPLC and bioassay for loracarbef in urine.

Table 5. Plasma concentrations of loracarbef after single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Plasma concentration (µg/ml)												
		0.25 h	0.50 h	0.75 h	1.00 h	1.25 h	1.50 h	1.75 h	2.00 h	3.00 h	4.00 h	6.00 h	8.00 h	12.00 h
100	1	—	6.17	5.73	3.88	2.79	1.87	1.46	1.11	0.45	0.26	t	t	t
	2	—	2.18	5.47	5.36	3.62	2.80	2.16	1.66	0.74	0.33	t	t	t
	3	—	1.05	2.67	3.28	2.66	2.04	1.55	1.00	0.54	0.26	t	t	t
	4	—	2.92	4.96	2.96	2.71	2.01	1.57	1.27	0.56	0.28	t	t	t
	mean ± SD	—	3.08 2.20	4.71 1.40	3.87 1.06	2.95 0.45	2.18 0.42	1.69 0.32	1.26 0.29	0.57 0.12	0.28 0.03	t	t	t
200	1	t	3.34	5.94	6.79	6.43	6.35	—	3.42	1.65	0.68	0.23	t	t
	2	t	4.27	4.46	4.22	4.17	5.10	—	4.18	1.33	0.58	0.12	t	t
	3	0.39	3.24	6.43	5.78	6.57	5.68	—	3.13	1.45	0.66	0.24	0.14	t
	4	0.28	3.61	6.77	8.12	7.07	6.64	—	4.54	2.18	1.11	0.36	0.12	t
	5	1.57	10.55	9.89	7.59	5.82	4.53	—	2.90	1.48	0.75	0.26	t	t
mean ± SD	0.45 0.65	5.00 3.13	6.70 1.99	6.50 1.55	6.01 1.12	5.66 0.87	—	3.63 0.70	1.62 0.33	0.76 0.21	0.24 0.09	t	t	
400	1	2.63	6.97	6.60	6.36	6.91	8.40	—	12.65	5.05	2.14	0.69	0.25	t
	2	2.16	14.64	16.88	14.02	10.89	8.57	—	5.22	2.48	1.21	0.43	0.16	t
	3	1.05	9.98	12.89	11.94	9.60	8.67	—	5.83	3.41	1.73	0.37	t	t
	4	t	2.72	10.00	14.05	16.93	15.22	—	10.00	5.33	2.67	0.68	t	t
	5	3.48	10.93	18.39	18.25	15.66	12.14	—	7.15	3.40	1.83	0.57	0.21	t
mean ± SD	1.86 1.36	9.05 4.47	12.95 4.85	12.92 4.33	12.00 4.20	10.60 3.02	—	8.17 3.11	3.93 1.21	1.92 0.54	0.55 0.14	0.12 0.12	t	

t: Trace —: Not collected

3. 単回投与時の血漿中濃度推移および用量相関性

LCBFを100, 200および400mg単回経口投与後の血漿中濃度推移をTable 5およびFig. 9に、さらに薬物速度論的解析結果をTable 6に示した。

LCBFの血漿中濃度はいずれの投与量においても投与後速やかに上昇し、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は0.75~1.10時間であった。100, 200および400mg単回投与時の最高血漿中濃度(C_{max})は、それぞれ 4.97 ± 1.23 , 7.44 ± 2.07 および $15.6 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$ となり、用量依存的に増大した。以後LCBFは一相性に血漿中より消失し、血漿中の消失半減期($T_{1/2}$)は0.94~1.18時間であり、投与量の増大にともなう $T_{1/2}$ の延長傾向は認められなかった。血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は 6.88 ± 1.36 , 14.6 ± 2.0 および $30.7 \pm 4.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と用量依存的に増大した。見かけの分布容積(V_{dss}/F)はそれぞれ 24.3 ± 8.1 , 26.8 ± 3.7 および $26.9 \pm 3.8 \ell$ であり顕著な差は認められなかった。

さらに用量相関性を検討したところ、投与量と C_{max} および投与量と $AUC_{0-\infty}$ の間に良好な相関が認められ(Fig. 10およびFig. 11), LCBF100mgから400mgの投与量範囲で線形性が認められた。

4. 単回投与時の尿中排泄

各投与量における尿中濃度および尿中排泄率をTable 7, 8に示した。

尿中濃度は、各投与量とも投与後0~2時間が最も

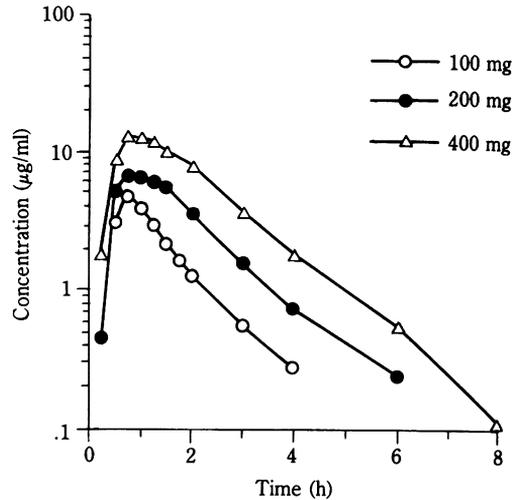


Fig. 9. Plasma concentrations of loracarbef after single oral administration.

Table 6. Pharmacokinetic parameters of loracarbef after single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	Cl/F (ℓ/h)	V_{dss}/F (ℓ)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	MRT (h)
100	1	0.50	6.17	0.955	12.7	16.9	7.88	1.33
	2	0.75	5.47	0.858	12.5	20.3	8.02	1.62
	3	1.00	3.28	1.03	19.5	35.5	5.12	1.82
	4	0.75	4.96	0.917	15.4	24.3	6.51	1.58
	mean \pm SD	0.75 0.20	4.97 1.23	0.940 0.072	15.0 3.3	24.3 8.1	6.88 1.36	1.59 0.20
200	1	1.00	6.79	1.08	14.0	26.7	14.2	1.91
	2	1.50	5.10	0.866	16.2	29.5	12.3	1.82
	3	1.25	6.57	1.50	14.9	31.1	13.4	2.09
	4	1.00	8.12	1.21	11.6	24.8	17.3	2.14
	5	0.50	10.6	1.21	12.5	21.8	16.0	1.74
mean \pm SD	1.05 0.37	7.44 2.07	1.17 0.23	13.8 1.8	26.8 3.7	14.6 2.0	1.94 0.17	
400	1	2.00	12.7	1.29	13.2	31.5	30.4	2.39
	2	0.75	16.9	1.37	14.6	26.1	27.4	1.79
	3	0.75	12.9	0.931	15.5	29.9	25.9	1.93
	4	1.25	16.9	1.01	11.3	24.9	35.5	2.20
	5	0.75	18.4	1.28	11.6	22.0	34.5	1.90
mean \pm SD	1.10 0.55	15.6 2.6	1.18 0.19	13.2 1.8	26.9 3.8	30.7 4.2	2.04 0.25	

高く、その時の尿中濃度は、 636.3 ± 175.6 、 1425.4 ± 515.4 および $2689.3 \pm 1228.4 \mu\text{g/ml}$ であった。また、各投与量とも投与後2時間までに投与量の50%以上が尿中に排泄され、投与後24時間までの尿中排泄率は100、200および400mg単回投与でそれぞれ 91.5 ± 3.3 、 93.5 ± 3.9 および $91.9 \pm 3.6\%$ となり、高い尿中排泄率を示した。

5. CCLとの比較

LCBF 200mgまたはCCL 250mgを空腹時に単回投与し、cross-over法により両剤の血漿中濃度推移および尿中排泄を比較検討した。

LCBF 200mgおよびCCL 250mg単回投与後の血漿中濃度推移をTable 9およびFig. 12に、さらに薬物速度論的解析結果をTable 10に示した。

LCBF 200mg投与では投与後 1.05 ± 0.37 時間に $7.44 \pm 2.07 \mu\text{g/ml}$ の C_{max} に達した。一方、CCL250mg投与では投与後 0.650 ± 0.224 時間に $5.57 \pm 1.81 \mu\text{g/ml}$ の C_{max} に達した。 $AUC_{0-\infty}$ はLCBFおよびCCL投与でそれぞれ 14.6 ± 2.0 および $6.78 \pm 0.76 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。また、全身クリアランス(CI/F)は、それぞれ 13.8 ± 1.8 および $37.3 \pm 4.3 \text{ l/h}$ と、LCBFのCI/FはCCLの約1/3であった。平均滞留時間(MRT)はLCBFで 1.94 ± 0.17 時間、CCLで 1.54 ± 0.44 時間であった。

両剤の尿中濃度および尿中排泄率をTable 11, 12に示した。尿中濃度は両剤とも投与後0~2時間が最も

高く、投与後24時間までの尿中排泄率はLCBFが 93.5 ± 3.9 、CCLが $54.8 \pm 13.8\%$ であり、LCBFはCCLに比べ、高い尿中排泄を示した。

6. 食事の影響

LCBF 200mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与し、cross-over法により血漿中濃度推移および尿中排泄に及ぼす食事の影響を検討した。

空腹時および食後投与後の血漿中濃度推移をTable 13およびFig. 13に、さらに薬物速度論的解析結果をTable 14に示した。

LCBF 200mg空腹時投与では、血漿中濃度は速やかに上昇し、 T_{max} および C_{max} は、それぞれ 1.13 ± 0.26 時間および $10.4 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ であった。食後投与では吸収の遅れがみられ、 T_{max} および C_{max} は、それぞれ 2.58 ± 1.11 時間および $4.77 \pm 1.37 \mu\text{g/ml}$ となり、食事による T_{max} の有意な遅延($p < 0.05$)、 C_{max} の有意な減少($p < 0.01$)が認められた。また空腹時投与のMRTは 2.00 ± 0.19 時間、食後投与のMRTは 3.60 ± 0.83 時間であり、食事によるMRTの有意な延長($p < 0.01$)が認められた。空腹時および食後投与における $AUC_{0-\infty}$ を比較したところ、 18.4 ± 1.9 および $15.4 \pm 1.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ となり、食事による $AUC_{0-\infty}$ の有意な減少($p < 0.05$)が認められた。空腹時および食後投与における V_{dss}/F は、 22.0 ± 4.0 および $46.9 \pm 10.6 \text{ l}$ であり、食事による V_{dss}/F の有意な増大($p < 0.01$)が認められ

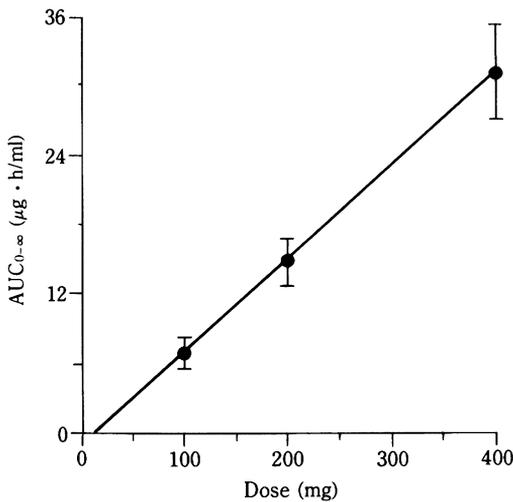


Fig. 11. Correlation between $AUC_{0-\infty}$ and dose of loracarbef after single oral administration.

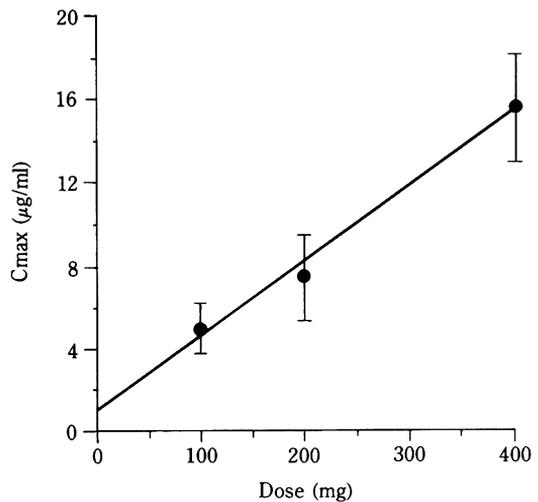


Fig. 10. Correlation between C_{max} and dose of loracarbef after single oral administration.

Table 7. Urinary concentrations of loracarbef after single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
		0 h~2 h	2 h~4 h	4 h~6 h	6 h~8 h	8 h~10 h	10 h~12 h	12 h~24 h
100	1	755.9	121.7	29.0	4.0	4.5	2.4	t
	2	683.2	235.5	44.9	16.4	8.0	2.7	t
	3	729.2	369.4	121.6	12.1	7.8	7.2	t
	4	376.7	56.2	47.5	22.4	6.9	2.8	t
	mean \pm SD	636.3 175.6	195.7 137.5	60.8 41.4	13.7 7.7	6.8 1.6	3.8 2.3	t
200	1	1012.9	424.7	186.9	44.3	20.8	12.1	2.2
	2	1432.7	1067.4	135.6	31.3	12.7	24.6	t
	3	1106.0	477.8	36.7	30.9	14.4	5.4	1.9
	(4 ^a)	4454.9	— ^b	516.0	108.2	25.4	7.3	3.2)
	5	2149.8	245.6	500.3	58.9	12.1	t	t
mean \pm SD	1425.4 515.4	553.9 356.5	214.9 200.2	41.4 13.3	15.0 4.0	10.5 10.6	1.0 1.2	
400	1	1335.7	871.6	271.7	136.2	28.6	12.0	1.4
	2	2659.3	399.0	320.0	103.1	21.3	8.0	2.6
	3	2449.3	1468.3	385.5	91.7	33.3	10.9	1.7
	(4 ^a)	3809.8	1762.2	511.5	106.8	27.8	11.0	2.5)
	5	4312.9	1264.2	149.7	78.2	20.2	4.3	2.0
mean \pm SD	2689.3 1228.4	1000.8 471.4	281.7 99.6	102.3 24.8	25.9 6.2	8.8 3.4	1.9 0.5	

t: Trace a): This volunteer wasn't included in calculation of the mean, because his urine couldn't be collected properly.
b): Urine volume 0 ml

Table 8. Urinary excretion of loracarbef after single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Urinary excretion (% of dose)							
		0 h~2 h	2 h~4 h	4 h~6 h	6 h~8 h	8 h~10 h	10 h~12 h	12 h~24 h	0 h~24 h
100	1	75.9	13.8	3.9	1.3	0.4	0.2	t	95.1
	2	64.9	21.2	4.5	1.4	0.5	0.3	t	92.8
	3	58.3	19.6	6.1	2.1	0.7	0.4	t	87.2
	4	69.7	13.2	5.5	1.7	0.6	0.3	t	90.9
	mean \pm SD	67.1 7.3	17.0 4.0	5.0 1.0	1.6 0.4	0.6 0.1	0.3 0.1	t	91.5 3.3
200	1	62.3	24.4	4.7	1.8	0.6	0.3	0.6	94.7
	2	59.5	24.0	4.7	0.7	0.4	1.0	t	90.4
	3	60.8	21.5	5.3	1.5	0.5	0.2	0.5	90.3
	(4 ^a)	44.5	— ^b	27.1	2.4	0.6	0.4	0.4	75.5)
	5	55.9	7.4	33.0	1.6	0.5	t	t	98.4
mean \pm SD	59.6 2.7	19.3 8.1	11.9 14.1	1.4 0.5	0.5 0.1	0.4 0.4	0.3 0.3	93.5 3.9	
400	1	39.7	43.8	7.8	2.5	0.9	0.3	0.3	95.4
	2	64.5	4.6	21.4	1.5	0.5	0.1	0.4	93.0
	3	51.4	28.6	8.6	2.3	0.7	0.4	0.4	92.3
	(4 ^a)	44.8	33.0	8.7	2.9	1.0	0.4	0.4	91.2)
	5	52.8	23.7	6.6	2.3	0.8	0.1	0.5	86.8
mean \pm SD	52.1 10.1	25.2 16.2	11.1 6.9	2.2 0.4	0.7 0.2	0.2 0.2	0.4 0.1	91.9 3.6	

t: Trace a): This volunteer wasn't included in calculation of the mean, because his urine couldn't be collected properly.
b): Urine volume 0 ml

た。しかし他の薬物速度論的パラメーターには有意差 ($p < 0.05$) は認められなかった。

尿中濃度は空腹時投与で投与後0~2時間が最も高く、これに対し、食後投与では2~4時間が最も高かった。空腹時および食後投与における投与後24時間までの尿中排泄率は 95.8 ± 3.8 および $89.8 \pm 11.4\%$ であり、食後投与の尿中排泄率がやや低いものの、有意な差 ($p < 0.05$) は認められなかった (Table 15, 16)。

7. 連続投与

LCBF 200mgあるいは400mgを1日3回7日間計19回連続投与後の血漿中濃度推移を Table 17, 18 および Fig. 14, 15 に、さらに第1, 10, 19回投与における薬物速度論的解析結果を Table 19 に示した。

LCBF 200mgを1日3回連続投与における第1, 10,

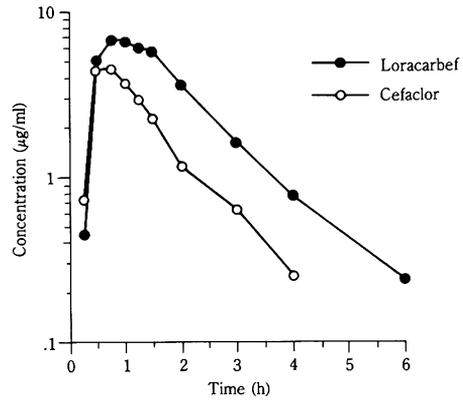


Fig. 12. Plasma concentrations of loracarbef or cefaclor after single oral administration.

Table 9. Plasma concentrations of loracarbef or cefaclor after single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
		0.25 h	0.50 h	0.75 h	1.00 h	1.25 h	1.50 h	2.00 h	3.00 h	4.00 h	6.00 h	8.00 h	12.00 h
Loracarbef 200	1	t	3.34	5.94	6.79	6.43	6.35	3.42	1.65	0.68	0.23	t	t
	2	t	4.27	4.46	4.22	4.17	5.10	4.18	1.33	0.58	0.12	t	t
	3	0.39	3.24	6.43	5.78	6.57	5.68	3.13	1.45	0.66	0.24	0.14	t
	4	0.28	3.61	6.77	8.12	7.07	6.64	4.54	2.18	1.11	0.36	0.12	t
	5	1.57	10.55	9.89	7.59	5.82	4.53	2.90	1.48	0.75	0.26	t	t
	mean \pm SD		0.45 0.65	5.00 3.13	6.70 1.99	6.50 1.55	6.01 1.12	5.66 0.87	3.63 0.70	1.62 0.33	0.76 0.21	0.24 0.09	t
Cefaclor 250	1	1.85	4.12	3.59	2.90	3.27	3.75	2.10	0.41	0.15	t	t	t
	2	0.19	5.36	3.83	2.15	1.52	1.00	0.63	1.14	0.48	t	t	t
	3	t	0.29	2.19	3.71	3.56	2.43	1.12	0.91	0.40	t	t	t
	4	0.38	3.88	6.51	5.43	3.94	2.59	1.21	0.41	0.14	t	t	t
	5	1.11	8.15	6.35	3.95	2.26	1.48	0.62	0.23	0.10	t	t	t
	mean \pm SD		0.71 0.77	4.36 2.84	4.49 1.88	3.63 1.23	2.91 1.00	2.25 1.07	1.14 0.60	0.62 0.39	0.25 0.17	t	t

t: Trace

Table 10. Pharmacokinetic parameters of loracarbef or cefaclor after single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	T _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{1/2} (h)	Cl/F (ℓ/h)	V _{dss} /F (ℓ)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	MRT (h)
Loracarbef 200	1	1.00	6.79	1.08	14.0	26.7	14.2	1.91
	2	1.50	5.10	0.866	16.2	29.5	12.3	1.82
	3	1.25	6.57	1.50	14.9	31.1	13.4	2.09
	4	1.00	8.12	1.21	11.6	24.8	17.3	2.14
	5	0.50	10.6	1.21	12.5	21.8	16.0	1.74
	mean \pm SD		1.05 0.37	7.44 2.07	1.17 0.23	13.8 1.8	26.8 3.7	14.6 2.0
Cefaclor 250	1	0.50	4.12	0.525	33.3	46.0	7.51	1.38
	2	0.50	5.36	0.801	41.4	76.6	6.04	1.85
	3	1.00	3.71	1.08	42.0	89.0	5.96	2.12
	4	0.75	6.51	0.643	33.2	42.8	7.52	1.29
	5	0.50	8.15	0.760	36.4	37.9	6.86	1.04
	mean \pm SD		0.650 0.224	5.57 1.81	0.762 0.208	37.3 4.3	58.5 22.8	6.78 0.76

19回投与後の血漿中濃度は、いずれも投与後0.5~2時間にそれぞれ 8.89 ± 3.31 , 9.21 ± 2.62 , 9.71 ± 3.64 $\mu\text{g/ml}$ の C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ 1.30 ± 0.16 , 1.14 ± 0.16 , 1.28 ± 0.29 時間で消失した。また $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 18.9 ± 2.9 , 17.7 ± 2.9 , 17.9 ± 4.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。LCBF 400mgを1日3回連続投与における第1, 10, 19回投与後の血漿中濃度は、いずれも投与後0.5~2時間にそれぞれ 18.3 ± 3.8 , 14.3 ± 2.8 , 14.3 ± 5.1 $\mu\text{g/ml}$ の

C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ 1.19 ± 0.11 , 1.10 ± 0.17 , 1.25 ± 0.12 時間で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は、 34.0 ± 4.0 , 33.4 ± 7.2 , 32.5 ± 6.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。いずれの連続投与においても薬物速度論的パラメーターについて第1, 10, 19回投与間に有意差($p < 0.05$)は認められず、また第1回投与後の血漿中濃度推移から求められた計算値と実測値はよく一致し、連続投与による血中動態の変化は認められなかった。

Table 11. Urinary concentrations of loracarbef or cefaclor after single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
		0 h~2 h	2 h~4 h	4 h~6 h	6 h~8 h	8 h~10 h	10 h~12 h	12 h~24 h
Loracarbef 200	1	1012.9	424.7	186.9	44.3	20.8	12.1	2.2
	2	1432.7	1067.4	135.6	31.3	12.7	24.6	t
	3	1106.0	477.8	36.7	30.9	14.4	5.4	1.9
	(4 ^a)	4454.9	— ^b)	516.0	108.2	25.4	7.3	3.2)
	5	2149.8	245.6	500.3	58.9	12.1	t	t
	mean \pm SD	1425.4 515.4	553.9 356.5	214.9 200.2	41.4 13.3	15.0 4.0	10.5 10.6	1.0 1.2
Cefaclor 250	1	786.6	147.1	38.6	4.1	2.0	2.4	1.0
	2	817.1	208.2	83.7	10.6	3.0	2.4	1.1
	3	517.5	155.3	40.2	15.6	7.4	2.8	t
	(4 ^a)	1531.4	441.7	64.2	13.0	3.1	1.3	t)
	5	3044.5	393.7	48.5	7.0	1.8	t	t
	mean \pm SD	1291.4 1176.4	226.1 115.0	52.8 21.1	9.3 5.0	3.6 2.6	1.9 1.3	t

t: Trace a): This volunteer wasn't included in calculation of the mean. b): Urine volume 0 ml

Table 12. Urinary excretion of loracarbef or cefaclor after single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Urinary excretion (% of dose)							
		0 h~2 h	2 h~4 h	4 h~6 h	6 h~8 h	8 h~10 h	10 h~12 h	12 h~24 h	0 h~24 h
Loracarbef 200	1	62.3	24.4	4.7	1.8	0.6	0.3	0.6	94.7
	2	59.5	24.0	4.7	0.7	0.4	1.0	t	90.4
	3	60.8	21.5	5.3	1.5	0.5	0.2	0.5	90.3
	(4 ^a)	44.5	— ^b)	27.1	2.4	0.6	0.4	0.4	75.5)
	5	55.9	7.4	33.0	1.6	0.5	t	t	98.4
	mean \pm SD	59.6 2.7	19.3 8.1	11.9 14.1	1.4 0.5	0.5 0.1	0.4 0.4	0.3 0.3	93.5 3.9
Cefaclor 250	1	36.2	8.8	1.1	0.1	0.1	0.0	0.2	46.5
	2	37.6	22.5	5.5	0.4	0.1	0.1	0.2	66.3
	3	20.7	11.8	6.4	0.5	0.2	0.1	t	39.6
	(4 ^a)	58.2	8.8	1.3	0.3	0.0	0.1	t	68.7)
	5	60.9	4.7	0.9	0.2	0.1	t	t	66.7
	mean \pm SD	38.9 16.6	12.0 7.6	3.5 2.9	0.3 0.2	0.1 0.1	0.1 0.1	0.1 0.1	54.8 13.8

t: Trace a): This volunteer wasn't included in calculation of the mean. b): Urine volume 0 ml

尿中排泄に関しては、いずれの投与群においても、第1～7日の尿中排泄率はほぼ90%以上と高く、単回投与と同様の結果が得られ、尿中排泄動態にも連続投与による変化は認められなかった(Table 20～22)。

8. 代謝物の検索

LCBF 100, 200, 400mg単回投与および200, 400mg連続投与の血漿および尿検体について、TLC/bioautographyにより抗菌活性代謝物の検索を行った。

Fig. 16, 17にLCBF 200mg単回投与の血漿および尿検体のbioautogramを示した。いずれの血漿および尿検体においてもLCBF以外の抗菌活性代謝物(特にラットの尿および胆汁中推定代謝物であるLCBFのp-hydroxy phenylglycyl体:KT3799, Fig. 1)は検出されなかった。

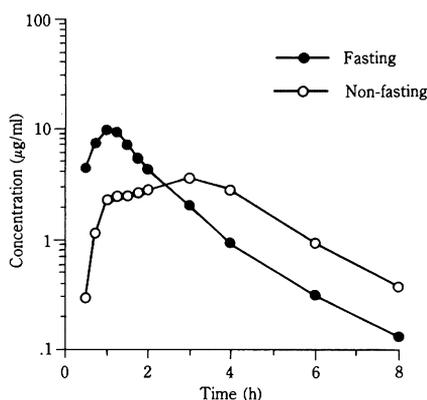


Fig. 13. Plasma concentrations of loracarbef after single oral administration in the fasting or non-fasting state.

Table 13. Plasma concentrations of loracarbef after single oral administration in the fasting or non-fasting state

State	Volunteer no.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
		0.5 h	0.75 h	1.00 h	1.25 h	1.50 h	1.75 h	2.00 h	3.00 h	4.00 h	6.00 h	8.00 h	12.00 h
Fasting	1	3.20	3.43	4.19	7.33	7.62	5.58	4.12	2.08	0.84	0.24	0.11	t
	2	4.38	5.20	11.33	9.99	6.19	6.04	5.01	2.73	1.17	0.48	0.14	t
	3	5.85	12.96	12.23	7.73	6.23	3.79	3.27	1.49	0.79	0.24	0.11	t
	4	6.55	10.10	10.67	11.02	7.57	5.64	4.60	1.78	0.64	0.26	0.12	t
	5	0.95	4.79	10.12	10.55	8.06	5.86	4.77	2.20	1.11	0.33	0.14	t
	6	5.65	7.65	9.00	8.15	6.77	5.95	3.94	1.99	0.86	0.27	0.13	t
	mean \pm SD	4.32 \pm 2.10	7.36 \pm 3.62	9.59 \pm 2.86	9.13 \pm 1.58	7.07 \pm 0.79	5.48 \pm 0.85	4.29 \pm 0.64	2.05 \pm 0.42	0.90 \pm 0.20	0.30 \pm 0.09	0.13 \pm 0.01	t
Non-fasting	1	0.57	2.14	4.15	4.96	5.09	3.41	3.21	3.95	2.46	0.65	0.16	t
	2	0.10	0.71	1.55	2.15	2.52	2.81	2.65	3.09	2.36	1.50	1.14	0.11
	3	1.07	4.00	7.22	6.39	4.40	4.32	3.76	2.59	1.13	0.31	0.11	t
	4	t	t	0.17	0.41	0.95	1.19	1.18	3.01	4.45	0.97	0.24	t
	5	t	t	0.38	0.86	1.29	2.35	3.03	4.52	2.91	0.98	0.29	t
	6	t	t	t	0.13	0.55	2.15	3.27	4.25	3.72	1.02	0.30	t
	mean \pm SD	0.29 \pm 0.44	1.14 \pm 1.63	2.25 \pm 2.89	2.48 \pm 2.61	2.47 \pm 1.90	2.71 \pm 1.08	2.85 \pm 0.89	3.57 \pm 0.78	2.84 \pm 1.16	0.91 \pm 0.40	0.37 \pm 0.38	t

t: Trace

Table 14. Pharmacokinetic parameters of loracarbef after single oral administration in the fasting or non-fasting state

State	Volunteer no.	Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	T _{1/2} (h)	Cl/F (ℓ/h)	Vdss/F (ℓ)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	MRT (h)
Fasting	1	1.50	7.62	1.36	13.4	28.8	15.0	2.15
	2	1.00	11.3	1.31	9.85	21.3	20.3	2.16
	3	0.75	13.0	1.41	10.8	18.8	18.5	1.74
	4	1.25	11.0	1.66	9.88	17.8	20.2	1.80
	5	1.25	10.6	1.34	11.0	23.9	18.1	2.17
	6	1.00	9.00	1.47	11.0	21.5	18.2	1.95
	mean \pm SD	1.13 \pm 0.26	10.4 \pm 1.9	1.43 \pm 0.13	11.0 \pm 1.3	22.0 \pm 4.0	18.4 \pm 1.9	2.00 \pm 0.19
Non-fasting	1	1.50	5.09	1.01	12.1	35.6	16.5	2.94
	2	3.00	3.09	1.52	11.3	52.4	17.6	4.64
	3	1.00	7.22	1.19	13.8	32.2	14.5	2.33
	4	4.00	4.45	0.949	14.7	59.2	13.6	4.03
	5	3.00	4.52	1.20	13.6	51.4	14.8	3.78
	6	3.00	4.25	1.10	13.0	50.3	15.4	3.87
	mean \pm SD	2.58 \pm 1.11	4.77 \pm 1.37	1.16 \pm 0.20	13.1 \pm 1.2	46.9 \pm 10.6	15.4 \pm 1.4	3.60 \pm 0.83

9. 血漿蛋白結合率

LCBF 200mgおよび400mg単回経口投与における血漿蛋白結合率をTable 23に示した。

血漿蛋白結合率は約37%であり、投与量の違いあるいは投与後の時間経過によらず一定であった。

Ⅲ. 考 察

LCBFはカルバセフェム系の経口抗菌剤であり、3位、7位にCCLと同一の側鎖を有し、CCLに近似した

化学構造を有している。CCLの1位の硫黄を炭素に変換したことにより、安定性が高められた^{1,5)}ことが本剤の特徴である。

前臨床試験において、各種動物(ラット、イヌ、サル)で良好な経口吸収性を示し、主として尿中に排泄されること³⁾、イヌ、サルではほとんど代謝を受けないことが示されている³⁾。また、各種毒性試験、生殖試験および一般薬理試験から高い安全性を示すことが

Table 15. Urinary concentrations of loracarbef after single oral administration in the fasting or non-fasting state

State	Volunteer no.	Urinary concentration (μg/ml)						
		0 h~2 h	2 h~4 h	4 h~6 h	6 h~8 h	8 h~10 h	10 h~12 h	12 h~24 h
Fasting	(1 ^a)	1100.8	492.6	183.1	54.5	12.8	2.6	1.1)
	2	1100.0	1079.7	394.8	103.9	45.1	7.5	1.2
	3	536.7	130.2	100.7	67.4	12.3	2.6	1.0
	4	2441.4	700.3	115.0	42.5	13.9	5.4	t
	5	1270.9	823.1	241.8	58.2	41.9	10.4	4.5
	6	3027.2	1214.4	346.1	77.7	20.6	5.8	1.0
	mean ±SD	1675.2 1025.4	789.5 420.9	239.7 132.5	69.9 23.0	26.8 15.6	6.3 2.9	1.5 1.7
Non-fasting	(1 ^a)	949.4	1143.5	606.7	117.6	21.9	7.2	1.6)
	2	906.5	1242.7	884.7	362.7	133.2	32.9	7.7
	3	337.4	246.0	93.4	21.7	5.8	2.7	t
	4	126.7	1006.4	421.0	103.2	29.1	8.8	2.1
	5	120.1	696.2	436.9	148.1	20.9	6.3	1.8
	6	149.3	966.2	565.3	114.2	20.2	3.8	t
	mean ±SD	328.0 335.6	831.5 380.4	480.3 285.4	150.0 127.6	41.8 51.8	10.9 12.5	2.3 3.2

t: Trace a): This volunteer wasn't included in calculation of the mean.

Table 16. Urinary excretion of loracarbef after single oral administration in the fasting or non-fasting state

State	Volunteer no.	Urinary excretion (% of dose)							
		0 h~2 h	2 h~4 h	4 h~6 h	6 h~8 h	8 h~10 h	10 h~12 h	12 h~24 h	0 h~24 h
Fasting	(1 ^a)	95.2	20.9	6.5	2.1	0.7	0.2	0.3	126.0)
	2	63.3	22.7	7.5	2.2	0.9	0.6	0.3	97.5
	3	77.8	15.3	1.8	4.3	0.6	0.2	0.3	100.2
	4	54.9	26.3	6.0	1.8	0.6	0.3	0.0	89.8
	5	57.2	25.9	9.3	0.6	0.9	0.3	1.4	95.6
	6	62.1	24.3	6.1	2.1	0.8	0.3	0.2	95.9
	mean ±SD	63.1 8.9	22.9 4.5	6.1 2.8	2.2 1.3	0.8 0.2	0.3 0.2	0.4 0.6	95.8 3.8
Non-fasting	(1 ^a)	28.0	45.7	18.2	5.0	1.2	0.6	0.4	99.2)
	2	15.4	34.2	19.9	14.7	9.2	2.2	1.8	97.4
	3	45.5	35.7	8.9	2.4	0.6	0.3	0.0	93.4
	4	5.7	41.8	11.6	7.5	2.2	0.7	0.4	69.8
	5	9.9	52.2	20.8	6.7	0.2	0.7	1.1	91.5
	6	7.1	48.3	31.1	8.0	1.9	0.5	0.0	96.9
	mean ±SD	16.7 16.5	42.4 7.8	18.5 8.7	7.9 4.4	2.8 3.7	0.9 0.8	0.7 0.8	89.8 11.4

a): This volunteer wasn't included in calculation of the mean.

確認されている。

今回、本剤の臨床第Ⅰ相試験を実施し、ヒトにおける安全性および体内動態について検討した。

安全性に関しては単回投与および多回投与のいずれの試験においても一般臨床症状、理化学的検査、血液・血液生化学および止血・凝固系検査にLCBF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LCBF単回投与後の血漿中濃度は速やかに上昇し、 T_{max} は約1時間で C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は投与量とともに増大し、100mgから400mgの投与量の

範囲で線形性が認められた。また、 $T_{1/2}$ は約1時間と比較的速やかであった。単回投与後の尿中排泄率は91.5~93.5%と高く、ラット、イヌ、サルと同様、ヒトにおいても良好な経口吸収性が示された。本剤は脂溶性は高くないにもかかわらず良好に吸収されることからアミノ- β -ラクタム抗生物質と同様なジペプチド輸送系⁶⁾で吸収されるものと考えられる。

LCBF 200mg単回投与とCCL 250mg単回投与を比較すると、 T_{max} はそれぞれ1.05および0.650時間、 C_{max} は7.44および5.57 $\mu\text{g/ml}$ とLCBFの方が高値であり、 $AUC_{0-\infty}$ は14.6および6.78 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ とLCBFはCCL

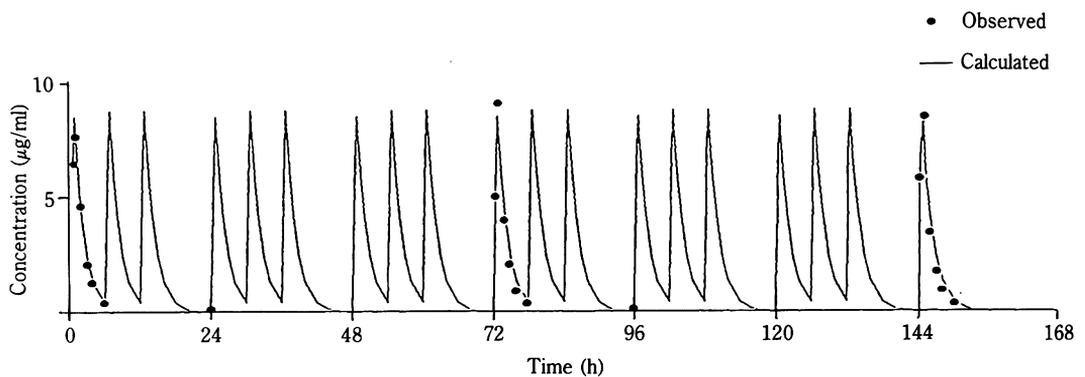


Fig. 14. Plasma concentrations of loracarbef during and after multiple oral administrations (200 mg \times 3/day for 7 days).

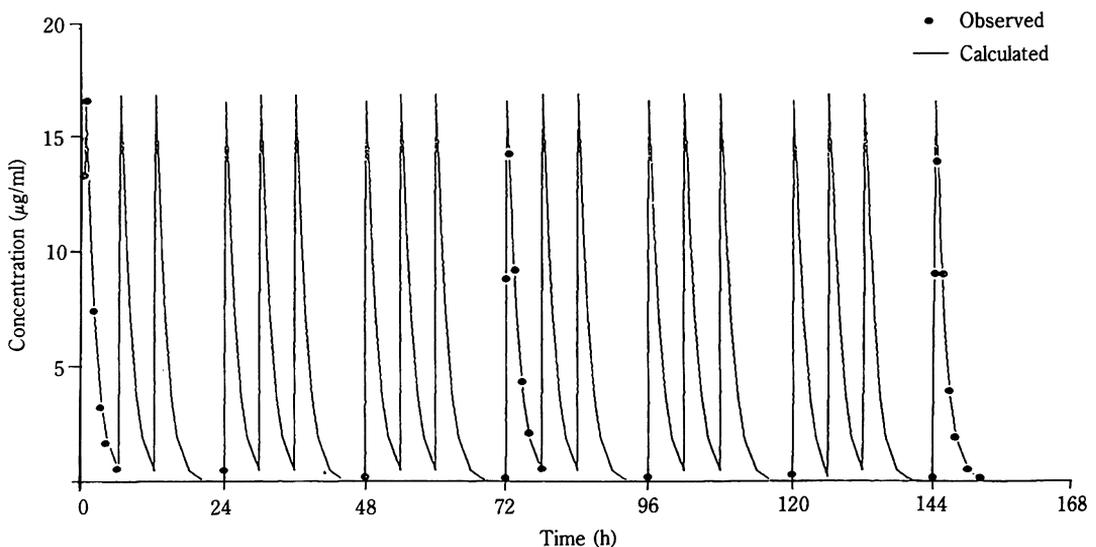


Fig. 15. Plasma concentrations of loracarbef during and after multiple oral administrations (400 mg \times 3/day for 7 days).

の2倍以上となった。 $T_{1/2}$ は1.17および0.762時間であり、LCBFの方が消失は遅かった。またLCBFのCI/Fは、CCLの約1/3と小さいものであった。MRTはLCBFが 1.94 ± 0.17 時間、CCLが 1.54 ± 0.44 時間と、LCBFが長い傾向を示した。さらに両剤の投与後24時間までの尿中排泄率は93.5および54.8%であり、LCBFは高い尿中排泄率を示した。LCBFはCCLに比較して体内での分解あるいは代謝を受けにくいものと考えられる。

次に食事の影響を検討したところ、食後投与では T_{max} の延長、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の減少が認められた。また、MRTは食後投与では、 3.60 ± 0.83 時間と空腹時の 2.00 ± 0.19 時間に比べ有意な延長を示した。 $T_{1/2}$ に差はないことから、この差は主に平均吸収時間の遅延を表しているものと考えられる。一方、尿中排泄については食後投与では排泄が遅くなるものの、排泄率には有意な差は認められなかった。したがって、食後投与における吸収量の減少はそれ程大きなものではないと考えられる。すなわちLCBFは食事によるGastric emptying time(GET)の遅延、食事による希釈等により吸収が遅れ T_{max} の延長、 C_{max} の減少をきたしたものと考えられる。AUCに軽度の減少が認められたものの尿中回収率に差がないことから本剤の吸収率は食事によりほとんど変化しないものと考えられる。構造の近似するCCLも、食後投与により T_{max} の延長、 C_{max} の減少が認められたが、 $AUC_{0-\infty}$ の変化は認めら

れず、吸収効率は食事により影響されないと同様の報告がなされている^{7,8)}。また、cefixime(CFIX)では、食事摂取により T_{max} が延長し、 C_{max} が減少する傾向があり、軽食と過重食では過重食の方が C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ が減少する傾向があると報告されている⁹⁾。本剤の食事による影響は従来の経口セフェム剤と同様なものであった。しかし、今回の食事の影響をみる試験はcross-over法で行われ、ボランティアNo.1~3とNo.4~6では食事の内容が僅かに異なっており、No.1~3においては空腹時と食後投与の血漿中濃度推移に有意差はなく、食事の影響は認められなかった。このことよりLCBFの吸収は食事内容によっても影響を受けることが示唆された。

連続投与(200mgあるいは400mg 1日3回7日間、計19回)において、初回および終回投与後の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ および $T_{1/2}$ のいずれにも有意差は認められず、さらに、初回の血漿中濃度からの計算値と実測値とがよく一致した。したがって、本剤は連続投与により体内動態は変化しなかったと考えられた。第1日から第7日までの尿中排泄に関しても変化はなく、単回投与と同様高い尿中排泄率を示し、尿中排泄動態にも変化は認められなかった。従って連続投与により、LCBFの体内への蓄積はないものと思われる。

TLC/bioautographyにより、血漿および尿中代謝物の検索を行ったが、いずれの検体からも抗菌活性代謝物は検出されなかった。特にラットの尿および胆汁中

Table 19. Pharmacokinetic parameters of loracarbef during and after multiple administration

Dose (mg)	Administration	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	CI/F (ℓ/h)	V_{dss}/F (ℓ)	Mean \pm SD	
							$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	MRT (h)
200	1 st	1.17 0.68	8.89 3.31	1.30 0.16	10.8 2.0	23.6 9.9	18.9 2.9	2.14 0.58
	10 th	0.917 0.204	9.21 2.62	1.14 0.16	11.6 2.0	22.5 5.0	17.7 2.9	1.93 0.24
	19 th	0.917 0.204	9.71 3.64	1.28 0.29	11.7 2.7	23.4 11.0	17.9 4.4	1.94 0.50
400	1 st	1.10 0.55	18.3 3.8	1.19 0.11	11.9 1.6	21.6 5.7	34.0 4.0	1.82 0.48
	10 th	1.20 0.45	14.3 2.8	1.10 0.17	12.3 2.1	24.6 5.4	33.4 7.2	2.01 0.35
	19 th	1.30 0.67	14.3 5.1	1.25 0.12	12.7 2.6	26.5 7.4	32.5 6.8	2.06 0.23

Table 20. Urinary concentrations of loracarbef during and after multiple administrations (200 mg x 3/day for 7 days)

Volunteer no.	Urinary concentration (µg/ml)																									
	Day 1			Day 2			Day 3			Day 4			Day 5			Day 6			Day 7							
	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~24 h	0~24 h	0~24 h	0~24 h	2~4 h	4~6 h	6~24 h	0~24 h	0~24 h	0~24 h	2~4 h	4~6 h	6~24 h	0~24 h	0~24 h	0~24 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~10 h	10~12 h	12~24 h	
1	2194.5	199.4	108.1	404.2	282.9	344.5	296.6	121.0	83.4	352.7	498.2	397.9	380.4	162.2	49.8	26.2	15.5	5.5	1.7							
3	2945.9	890.7	82.0	471.5	355.0	426.6	1694.3	490.3	36.4	364.4	392.3	328.5	708.7	121.0	25.2	30.0	15.8	6.1	2.0							
4	448.2	539.7	— ^{a)}	371.8	282.7	236.8	453.3	196.1	45.6	284.1	288.3	238.3	369.7	361.8	103.2	87.0	22.8	6.8	1.7							
6	419.8	206.5	347.1	339.1	193.5	339.6	906.6	163.8	138.9	349.6	503.5	446.4	562.6	241.7	93.4	81.1	23.3	2.9	2.5							
7	2113.1	668.8	185.9	292.8	365.1	410.9	1563.0	472.0	73.2	368.0	433.6	375.9	1139.3	560.1	67.5	54.9	15.8	7.3	1.7							
9	817.7	406.3	233.7	606.3	365.7	399.3	538.1	434.3	78.0	357.1	370.0	349.5	824.9	359.4	204.9	69.0	14.2	1.3	3.3							
mean	1489.9	485.2	191.4	414.3	307.5	359.6	908.7	312.9	75.9	346.0	414.3	355.5	664.3	301.0	90.7	58.0	17.9	5.0	2.2							
±SD	1066.4	270.8	106.0	111.8	68.1	69.9	594.1	169.8	36.1	31.1	82.1	70.8	293.6	160.9	62.8	25.7	4.0	2.4	0.6							

a): Urine volume 0 ml

Table 21. Urinary concentrations of loracarbef during and after multiple oral administrations (400 mg x 3/day for 7 days)

Volunteer no.	Urinary concentration (µg/ml)																									
	Day 1			Day 2			Day 3			Day 4			Day 5			Day 6			Day 7							
	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~24 h	0~24 h	0~24 h	0~24 h	2~4 h	4~6 h	6~24 h	0~24 h	0~24 h	0~24 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~10 h	10~12 h	12~24 h							
2	4619.9	1085.7	232.5	1453.4	584.8	657.6	1382.0	467.9	78.6	972.3	653.9 ^{b)}	782.3	577.4	628.9	90.0	29.1	15.8	6.1	3.6							
3	3768.0	1698.0	361.5	433.3	480.5	508.0	1638.1	1063.0	187.0	451.1	541.9	572.9	3462.7	1215.8	329.8	21.7	28.9	29.4	4.9							
4	4383.1	1623.3	190.2	1629.6	1097.8	698.6	3845.6	1031.7	221.6	571.0	501.7	847.2	2936.1	1771.1	194.0	20.1	39.4	14.0	4.5							
8	4750.0	1881.5	487.1	1786.2	1493.2	832.2	443.2	858.0	316.1	900.6	812.7	932.4	764.2	561.7	118.5	54.8	22.5	12.9	2.8							
9	4193.5	1504.9	244.0	1280.0	885.2	539.8	2703.5	816.6	250.8	456.4	519.9	712.3	1791.7	1826.2	84.8	15.8	15.3	4.7	2.7							
mean	4342.9	1558.7	303.1	1316.5	908.3	647.2	2002.5	847.4	210.8	670.3	594.1	769.4	1904.4	1200.7	163.4	28.3	24.4	13.4	3.7							
±SD	386.3	297.7	120.9	528.9	408.1	130.3	1307.4	237.5	87.8	249.0	146.7	136.6	1281.5	602.5	102.7	15.6	10.1	9.8	1.0							

a): This datum wasn't included in calculation of the mean, because his urine couldn't be collected properly.

推定代謝物であるLCBFのp-hydroxyphenylglycyl体は検出されなかった。したがって、イヌやサルと同様、ヒトにおいてもLCBFはほとんど代謝を受けないと考えられる。

遠心限外濾過法(室温下)により測定されたヒトにおけるLCBFの血漿蛋白結合率は約37%であり、平衡透

析法(37℃)による結果(蛋白結合率約40%, データ未発表)と差は認められなかった。

以上のように本剤の臨床第I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。

Table 22. Urinary excretion of loracarbef during and after multiple oral administrations

Dose	Volunteer no.	Urinary excretion (%)						
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
200 mg × 3/day for 7 days	1	94.4	99.7	91.7	86.8	90.0	99.3	90.7
	3	86.2	96.6	90.4	94.8	97.6	96.0	99.4
	4	92.6	96.6	94.3	90.3	90.2	95.6	99.9
	6	88.5	72.5	93.3	91.3	94.9	91.2	90.6
	7	92.7	98.1	95.5	92.1	88.9	88.7	99.9
	9	91.7	95.6	97.0	91.9	95.7	90.3	98.3
	mean ± SD	91.0 3.1	93.2 10.2	93.7 2.4	91.2 2.6	92.9 3.6	93.5 4.1	96.5 4.5
400 mg × 3/day for 7 days	2	94.2	97.6	85.8	96.5	72.5 ^{a)}	92.1	103.0
	3	92.1	95.7	90.6	97.9	97.1	96.9	98.4
	4	94.4	92.9	88.3	90.9	88.6	88.1	102.1
	8	94.1	94.8	92.0	96.6	101.0	95.3	94.4
	9	90.3	92.1	89.5	91.3	93.5	90.8	98.4
	mean ± SD	93.0 1.8	94.4 2.1	89.2 2.4	94.6 3.3	95.1 5.3	92.6 3.5	99.3 3.4

a): This datum wasn't included in calculation of the mean, because his urine couldn't be collected properly.

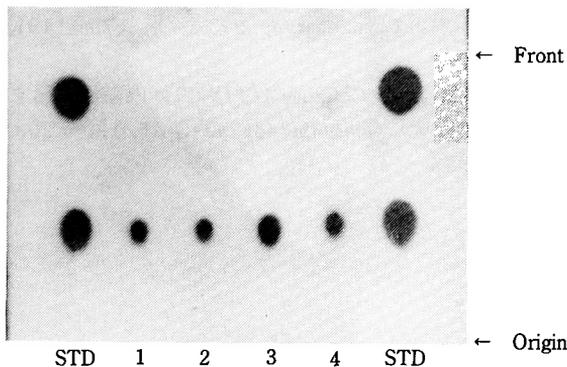


Fig. 16. Bioautogram of human plasma after single oral administration of loracarbef (200 mg).
1: 0.5 h, 2: 1 h, 3: 1.5 h, 4: 2 h

Solvent : 2M sodium acetate: methanol=6:4
TLC : KC₁₈F (Whatman)
Organism: *M. luteus* PCI-1001

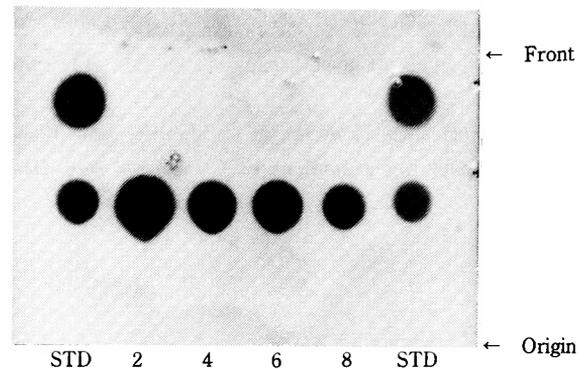


Fig. 17. Bioautogram of human urine after single oral administration of loracarbef (200 mg).
2: 0-2 h, 4: 2-4 h, 6: 4-6 h, 8: 6-8 h

Solvent : 2M sodium acetate: methanol=6:4
TLC : KC₁₈F (Whatman)
Organism: *M. luteus* PCI-1001

Table 23. Plasma protein binding of loracarbef after single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Binding (%)				mean \pm SD
		1 h	2 h	4 h	6 h	
200	1	36.7	27.2	33.8	39.1	34.2 \pm 5.1
	2	39.1	34.9	39.7	25.0	34.7 \pm 6.8
	3	30.3	39.0	43.9	54.2	41.9 \pm 10.0
	4	36.1	31.7	35.1	38.9	35.5 \pm 3.0
	5	35.4	35.5	38.7	42.3	38.0 \pm 3.3
	mean \pm SD	35.5 \pm 3.2	33.7 \pm 4.4	38.2 \pm 4.0	39.9 \pm 10.4	36.8 \pm 6.2
400	1	33.5	31.4	37.4	42.0	36.1 \pm 4.7
	2	36.2	37.0	42.1	46.5	40.5 \pm 4.8
	3	34.9	36.4	37.0	27.0	33.8 \pm 4.6
	4	37.1	37.9	36.7	32.4	36.0 \pm 2.5
	5	32.8	40.3	40.4	35.1	37.2 \pm 3.8
	mean \pm SD	34.9 \pm 1.8	36.6 \pm 3.3	38.7 \pm 2.4	36.6 \pm 7.7	36.7 \pm 4.3

文 献

- 1) 佐藤 清, 吉竹裕子, 山下錦也: 経口カルバセフェム剤loracarbefの*in vitro*抗菌作用。Chemotherapy 41(S-3): 51~62, 1993
- 2) 山下錦也, 清水牧子, 望月治美, 佐藤 清: 経口カルバセフェム剤loracarbefの*in vivo*抗菌作用。Chemotherapy 41(S-3): 63~69, 1993
- 3) 山下錦也, 上野素子, 佐藤 清: 経口カルバセフェム剤loracarbefの各種動物における体内動態。Chemotherapy 41(S-3): 97~106, 1993
- 4) 山下錦也, 佐藤 清: Loracarbefの体内濃度測定法。Chemotherapy 41(S-3): 92~96, 1993
- 5) Foglesong M A, et al.: Stability and Blood Level Determinations of Cefaclor, a New Oral Cephalosporin Antibiotic. Antimicrob Agents & Chemother 13(1): 49~52, 1978
- 6) Nakashima E, et al: Kinetics and mechanism of *in vitro* uptake of amino- β -lactam antibiotics by rat small intestine and relation to the intact peptide transport system. Biochem. Pharmacol. 33, 3345, 1984
- 7) 神田照男, 他: Cefaclorの臨床第I相試験。Chemotherapy 27(S-7): 158~173, 1979
- 8) 齋藤 玲, 他: Cefaclorの体内動態および臨床効果。Chemotherapy 27(S-7): 175~191, 1979
- 9) 齋藤 玲: Cefixime (CFIX)の体内動態に関する研究。Chemotherapy 33(S-6): 190~203, 1985

Phase I study of loracarbef

Kohya Shiba

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine,
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Satoshi Kobayashi

Pharmaceutical Research Laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

The safety and pharmacokinetics of loracarbef (LCBF), a new carbacephem derivative, were examined in 34 healthy male volunteers in a single- or multiple-dose study. In the single-dose study, subjects were administered an oral dose of 100, 200 or 400 mg. In the multiple-dose study, subjects were divided into two groups for LCBF treatment and for placebo treatment. The subjects from the active and placebo groups were administered 200 mg or 400 mg of LCBF or placebo t.i.d. for 7 days.

1. No changes attributable to LCBF were observed in clinical signs and symptoms, physical tests, laboratory tests, antihemorrhage-coagulation tests or renal function tests in any study.

2. The plasma concentration of LCBF peaked at about 1h after single dosing and decreased with a half life of 0.94~1.18 h. After doses of 100, 200 and 400 mg, AUC were 6.88, 14.6 and 30.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and urinary recovery was 91.5, 93.5 and 91.5% of the dose, respectively.

3. The decrease in peak plasma concentration and prolongations of T_{max} and MRT in the fed state were significantly different compared with the fasting state. No difference in urinary recovery rate was found in either state.

4. No accumulation of LCBF in plasma was observed after multiple administrations of LCBF (200 mg or 400 mg t.i.d.) for 7 days

5. Active metabolites of LCBF were not detected in plasma or urine.