

## CT-848 第一相臨床試験（第一報）

### —経口単回投与試験—

中 島 光 好<sup>\*1</sup> 金 丸 光 隆<sup>\*2</sup>

森 下 大三郎<sup>\*3</sup> 宇 野 和 夫<sup>\*4</sup>

（受付：1990 年 12 月 17 日）（特別掲載）

### Phase I Study of CT-848 (The 1st Report)

### The Study in Single Oral Administration

Mitsuyoshi NAKASHIMA<sup>\*1</sup> Mitsutaka KANAMARU<sup>\*2</sup>

Daizaburo MORISHITA<sup>\*3</sup> and Kazuo UNO<sup>\*4</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine,  
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Internal Medicine, Maruyama Hospital

<sup>\*3</sup> Medical Development Center, Toyo Jozo Co., Ltd.

<sup>\*4</sup> Research & Development Sub-division, Ciba-Geigy (Japan) Co., Ltd.

The tolerability and kinetics of a new cerebral function activator, oxiracetam (CT-848), after single oral administration (dose: 400, 800, 1,600 and 3,200 mg) was investigated in 8 healthy Japanese volunteers (active drug, 6; placebo, 2).

At the same time, the effect of food on the kinetics of oxiracetam was investigated after single dosing (800 mg) in the same volunteers.

As subjective symptoms, sleepiness and heaviness in the head were observed after active drug and placebo administration, but were slight and transient. Clinical laboratory test values and vital signs were not notably changed with oxiracetam administration.

Peak plasma levels were reached within approximately 1hr ( $T_{max}$ ) after administration of 400, 800, 1,600 and 3,200 mg ( $C_{max}$ ): 11.89, 18.82, 43.11 and 72.64  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, and the biological half-life of the  $\beta$ -phase was 5.7-9.8 hr under fasting conditions. The average recovery (0-48 hr) in urine was 57-77% after dosing.

While the  $T_{max}$  of oxiracetam was significantly altered in fasting volunteers and in volunteers after a meal, AUC,  $C_{max}$  and urinary excretion were not significantly changed.

<sup>\*1</sup> 浜松医科大学薬理 〒431-31 浜松市半田町 3600

<sup>\*2</sup> 医療法人社団新風会丸山病院（現 志都呂クリニック）

<sup>\*3</sup> 東洋醸造株式会社医薬開発センター

<sup>\*4</sup> 日本チバガイギー株式会社研究開発統括部

The above results confirm the safety of oxiracetam given as a single oral administration to healthy Japanese volunteers.

**Key words:** oxiracetam, cerebral function activator, phase I study, pharmacokinetics

近年、老人人口の増加に伴ない、種々の身体的、精神のおよび神経障害を伴う脳血管障害後遺症や痴呆老人に対する対策が大きくクローズアップされている。今日、これらに対する治療薬として、脳循環改善薬、脳代謝改善薬等が一般的に用いられている。4-Hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide (CT-848, 一般名: Oxiracetam) は、神経伝達の過程において重要な役割を果たしていると考えられている GABA-GABOB に関連する cyclic-GABOB の誘導体としてイタリア ISF 社で合成された (Fig. 1)。

CT-848 は動物での薬効薬理試験において記憶・学習獲得を促進し、不可逆的脳血管障害動物および脳浮腫動物の学習能力低下や記憶喪失に拮抗作用を示すが<sup>1-5)</sup>、各種の毒性試験においては、著しく弱い毒性しか発現しない<sup>5,6)</sup>。

また本剤は、欧米での脳器質性精神障害患者を対象とした二重盲検比較試験で、諸知能・認知機能検査においてプラセボに比べ、有意に優れる結果が報告されている<sup>7)</sup>。

一方、本剤の吸収、分布、代謝ならびに排泄において、ラットおよびイヌに経口投与したとき、消化管から速やかに吸収され、投与後 1～2 時間で最高血中濃度に達し、消失半減期 1～2 時間で代謝を受けることなく、主として尿中へ排泄される。本剤は主として腎、肝および肺に高濃度に分布する。また、ラット血漿蛋白との結合率はきわめて低く、胎仔には可逆的に低濃度移行する<sup>6,8-10)</sup>。

外国人健常者に本剤を経口投与した試験で、本

剤は速やかに吸収され、ほとんど代謝されることなく、主として尿中に排泄され、蓄積傾向は認められないことが報告されている<sup>11)</sup>。

今回、日本人健常男子での本剤の経口単回投与による忍容性および薬物動態を検討する目的で第一相臨床試験を実施した。また、本剤は臨床上、食後投与が予想されるので、食事による影響をもうあわせて検討した。

なお、本試験は昭和60年1月20日から2月13日にかけて、医療法人社団新風会丸山病院において実施した。

## 試験方法

### 1. 被験者の選択および管理

健常男子志願者に、本剤の前臨床試験結果、外国における臨床試験結果、本試験の目的と意義および安全性について十分説明した後、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査および心電図記録を行い、異常所見のなかった 16 名を被験者として採用した。試験に先立ち、被験者からは書面による同意を得た。被験者の年齢、体重および身長は Tab. 1 に示した。

被験者には、アルコール類は投与 2 日前から投与後 48 時間まで、コーヒー等の刺激物は投与前夜から投与後 48 時間まで、喫煙は投与前夜から投与後 4 時間までと血圧、脈拍数測定および心電図記録 30 分前から測定終了まで禁止した。試験期間中は絶えず医師の監視下におき、投与後 48 時間の臨床検査および自他覚症状で異常のないことを確認した後、試験を終了した。

### 2. 薬 剤

1 包中 CT-848 400 mg を含有する細粒剤 (日本チバガイギー (株) 製, Lot No. 115/4/10) および外観同一のプラセボ細粒剤 (同, Lot No. 115/8/2) を試験薬とした。

### 3. 投与方法 (Tab. 1)

投与量は、前臨床試験成績<sup>5,6)</sup> ならびに外国で

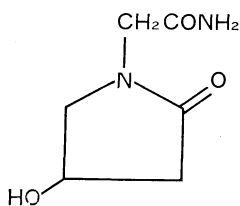


Fig. 1 Oxiracetam (CT-848) の化学構造式。

Tab. 1 被験者の背景および投与量

投与量	投与群	年齢(歳)	体重(kg)	身長(cm)
400 mg 1,600mg	実 薬	A	40	63.0
		B	32	63.0
		C	37	63.0
		E	40	54.0
		F	29	49.0
		H	33	65.0
	Mean SE	35.17 1.84	59.50 2.63	170.50 1.61
800 mg 3,200mg	プラ セボ	D	35	72.0
		G	40	62.0
	実 薬	K	35	59.0
		L	34	56.0
		M	27	67.0
		N	41	57.0
		O	25	55.0
		Q	37	65.0
	Mean SE	33.17 2.47	59.83 2.06	170.83 2.86
	プラ セボ	J	36	69.0
		P	30	54.0

の第一相臨床試験成績<sup>12)</sup>，第二相臨床試験成績<sup>7)</sup>を参考にして設定した．本試験での初回投与量は，安全性を考慮し，外国での臨床試験での用量(800 mg/回)の半量である 400 mg とした．高用量への移行は低用量投与時の安全性が確認された

後実施し，最高 3,200 mg まで増量した．

被験者 16 名を 8 名ずつ 2 群に分け，第 1 群と第 2 群とした．さらに各群 6 名に CT-848 細粒剤(実薬)を，2 名にプラセボ細粒剤を投与した．実薬とプラセボを識別不能にするためそれぞれの薬剤をオブラートに包み，single blind 法にしたがい水 100 ml とともに単回経口投与した．

第 1 群においては早朝空腹時に 400mg(1 包)を投与し，2 週間後に 1,600 mg(4 包)を投与した．

第 2 群においては食事の影響を検討するため，800 mg (2 包)を空腹時もしくは朝食(日本食；約 630 kcal，塩分約 3g)摂取後 1 時間にクロスオーバー法にしたがい，休薬期間 1 週間で投与した．さらに 1 週間後 3,200 mg (8 包)を空腹時に投与した．

4. 観察項目および検査項目 (Tab. 2)

a) 自覚症状

試験期間中の自覚症状をもれなく記録するため Cornell Medical Index (CMI) および外国における本剤の副作用を参考にして Fig. 2 に示す円形調査表を作成し，投与後 2, 4, 6, 9, 12, 24 および 48 時間に(計 7 回)被験者自身に記録させ同時に医師が確認を行った．また，被験者が円形調査表に記載されていない異常を感じた場合，随

Tab. 2 CT-848 経口単回投与時の試験スケジュール．

時 刻 (投与後時間)	第1日												第2日				第3日		
	7 (-1)	8 (0)	8:15 (0.25)	8:30 (0.5)	9 (1)	10 (2)	11 (3)	12 (4)	13 (5)	14 (6)	15 (7)	16 (8)	17 (9)	18 (10)	19 (11)	20 (12)	8 (24)	20 (36)	8 (48)
投 薬	↑																		
食 事	↑* ↑ ↑ ↑ ↑																		
血 圧・脈 拍 数 (臥位および立位)	↑ ↑ ↑																		
体 温	↑ ↑																		
心 電 図 (12誘導)	↑ ↑																		
自 覚 症 状 医 師 問 診	← ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑																		
臨 床 検 査	↑ ↑																		
採 血	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑																		
採 尿	~0 →   ← 0~2 →   ← 2~4 →   ← 4~6 →   ← 6~9 →   ← 9~12 →   ← 12~24 →   ← 24~36 →   ← 36~48 →																		

\*800mg食後投与時のみ

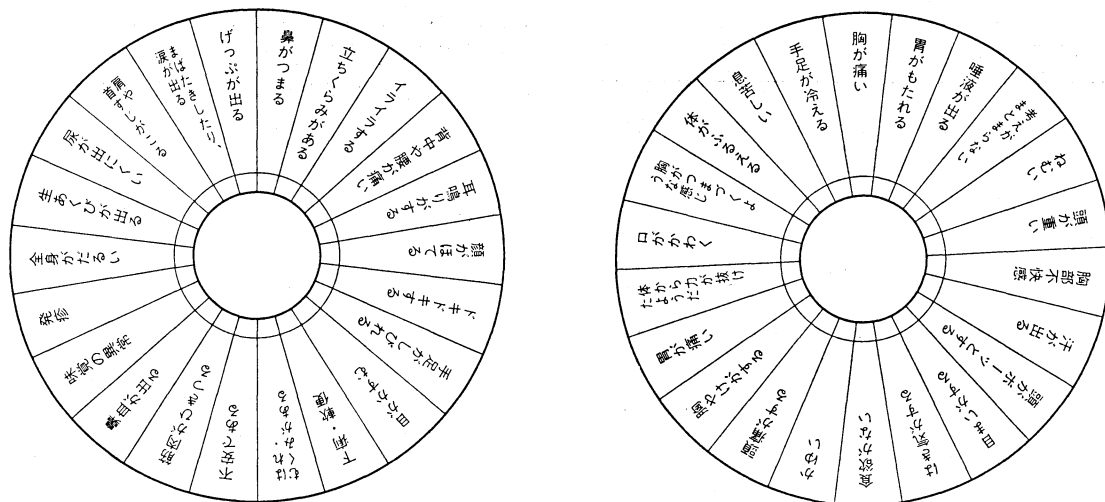


Fig. 2 自覚症状円形調査表.

時、症状と発現時刻および経過を記録させた。

#### b) 理学的検査

血圧および脈拍数は、ベッドで約5分間安静にさせた後、臥位および立位後1分に上腕で投与前、投与後1および24時間に(計3回)それぞれ2回測定し、平均値を測定値とした。

心電図は、投与前と投与後1時間に安静時標準12誘導にて記録した。

体温は、投与前、投与後24および48時間に(計3回)腋下で測定した。

#### c) 臨床検査

各投与群の投与前および投与後48時間に以下の項目について臨床検査を行った。

##### 【血液学】

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球分類 (Seg, Lymp, Mono, Eosino, Baso, Stab), 血沈

##### 【血液生化学】

総コレステロール、ビリルビン (総, 直), 糖, 蛋白, GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP, ALP, LDH, ZTT, TTT, BUN,  $\beta$ -リポ蛋白, UA, クレアチニン, Na, K, Cl, 蛋白分画 (アルブミン,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -グロブリン)

##### 【尿】

糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ケトン体, ビリルビン {以上定性試験}, 比重, pH, 沈渣

## 5. 薬物動態学的検討

### a) 血漿中未変化体濃度

血漿中未変化体濃度測定のために投与前、投与後15, 30分, 1, 2, 4, 6, 9, 12および24時間にそれぞれ肘静脈より約6ml採血し、ヘパリン処理した後遠心分離を行い、血漿を分取した。分取した血漿は測定まで凍結保存した ( $-20^{\circ}\text{C}$ )。

血漿中未変化体濃度は得た血漿にCGP 14 998 E (Fig. 3) を内標準物質として加え、さらに、アセトニトリル: 1.8 M 硫酸混合液 (v: v=1,000: 4) を加えた後、ジクロロメタンで洗浄し、液体クロマトグラフ法 (カラムスイッチング法)<sup>13)</sup> により定量した。なお、本定量法における定量限界は0.195  $\mu\text{g/ml}$  であった。

測定は、チバガイギー C. R. B. (Biopharmaceutical Research Center, France) で実施した。

### b) 尿中未変化体濃度

尿は投与前、投与後0-2, 2-4, 4-6, 6-9, 9-12, 12-24, 24-36および36-48時間に分けて採取し、尿量を測定後その一部を分取し、測定まで凍

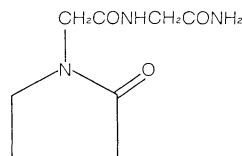


Fig. 3 CGP 14 998 E.

Tab. 3 CT-848 経口単回投与後の自覚症状一覧

投与量	薬 剤	被験者数	被験者	症 状	投与後発現時間 (時間)
400 mg	実 薬	6	A C	両手指先がしびれる (軽微) 眠気, 生あくびがでる	2~5 2~4
	プラセボ	2	D	頭がボーッとする	2~4
800 mg 空腹時	実 薬	6	N	眠気	4~7
			O	眠気	4~6
			Q	眠気	9~12
	プラセボ	2	P	頭が重い (軽微) 眠気 頭がボーッとする	4~9 4~6 6~9
1, 600 mg	実 薬	6	F	足が冷える 眠気 頭が重い	2~3 2.5~6 12~24
	プラセボ	2	G	頭痛, 吐き気 (風邪気味) 頭が重い, 胸部不快感 (風邪気味)	12~24 24~30
3, 200 mg	実 薬	6	K	軟便 寒気	0.25~0.5 8分~2
	プラセボ	2	P	頭が重い	6~7

結保存した (-20℃).

尿中未変化体濃度は強酸性陽イオン交換樹脂 (Dowex 50 W-X4) を充填したカラムで前処理後, 液体クロマトグラフ法により定量した<sup>14)</sup>. なお, 本定量法の検出限界は 1.6 µg/ml であった.

測定は, 東洋醸造(株)製剤研究所で行った.

## 6. 解 析

血圧および脈拍数の解析は各投与群ごとに一元配置の分散分析を行い, 5%レベルで有意差が認められた時点については多重比較 (Tukey 法) により測定時点間の比較を行った. 体温の投与前後の比較には対応のある t-検定を用いた.

薬物動態学的パラメータは, 平均血漿中未変化体濃度推移より非線形最小二乗法解析プログラム (AUTOAN-NONLIN)<sup>15)</sup> を用いて算出した. また, 空腹時および食後投与時の血漿中濃度推移より台形法にて算出した血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-24</sub>), 最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>), 最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) および投与後 48 時間までの累積尿中未変化体排泄率は, 分散分析を用いて検定した.

危険率 5%未満を有意差ありとし, 5%未満を\*, 1%未満を\*\*の記号で表した. なお, 多重比較においては有意水準 5%で有意差の有無を示

した.

## 結 果

### 1. 忍容性

#### a) 自覚症状

訴えがあった自覚症状のすべては Tab. 3 に示した.

400mg実薬投与群において1名の被験者(A)より「両手指先がしびれる」という訴えが, また別の1名の被験者(C)より「眠気」および「生あくび」の訴えがあった. 800 mg 実薬投与群 (空腹時) の3名の被験者 (N, O, Q) より「眠気」が, 1,600 mg 実薬投与群において1名の被験者 (F)より「頭重感」, 「眠気」および「足が冷える」の訴えが, 3,200 mg 実薬投与群において, 1名の被験者 (K) より「軟便」および「寒気」の訴えがあった. これらの症状は発現後3時間ではほとんど消失した. 800 mg 食後投与群の被験者からは自覚症状の訴えがなかった.

#### b) 理学的検査

各投与群における血圧 (臥位および立位) および脈拍数の平均値は Tab. 4 に示した. 各投与群ごとの血圧および脈拍数の分散分析の結果, 400 mg 投与群の立位収縮期血圧のみに有意差が認められ

**Tab. 4-1** CT-848 経口単回投与時の血圧および脈拍数  
(実薬6名, プラセボ2名) 一臥位一

投 与 群			収縮期血圧 (mmHg)			拡張期血圧 (mmHg)			脈拍数 (beats/分)		
			投与前	1時間	24時間	投与前	1時間	24時間	投与前	1時間	24時間
400 mg	実 薬	Mean	117.7	115.3	111.0	69.0	69.0	63.7	60.5	62.2	61.0
		SE	5.4	3.3	3.2	3.5	2.5	2.5	3.4	3.2	3.6
		Mean	110.5	107.0	109.0	64.5	62.0	60.5	60.5	61.0	62.0
800 mg (空腹時)	実 薬	Mean	111.5	111.3	107.7	64.8	64.8	63.8	61.3	58.3	61.2
		SE	3.9	3.4	2.3	1.7	2.5	2.3	2.3	2.6	2.8
		Mean	99.0	104.0	98.0	56.0	58.5	55.0	55.5	55.5	56.0
800 mg (食後)	実 薬	Mean	114.3	108.7	109.0	66.0	62.5	64.0	65.0	69.8	63.8
		SE	3.3	4.4	2.7	2.1	3.6	2.0	4.0	4.4	3.3
		Mean	105.0	102.0	102.0	58.0	56.0	58.5	54.5	59.0	57.0
1,600mg	実 薬	Mean	115.0	110.7	110.8	66.7	65.8	64.3	61.3	58.0	59.5
		SE	4.9	4.3	3.6	3.2	2.9	2.4	3.4	2.8	2.5
		Mean	111.0	106.5	104.0	61.5	62.5	59.5	62.5	59.5	58.0
3,200mg	実 薬	Mean	105.2	110.0	107.5	61.0	64.2	62.7	60.8	62.2	60.5
		SE	4.3	4.3	4.1	2.4	2.2	2.3	5.0	3.1	4.9
		Mean	104.0	100.5	104.5	56.5	54.5	59.0	50.5	52.5	57.0

**Tab. 4-2** CT-848 経口単回投与時の血圧および脈拍数  
(実薬6名, プラセボ2名) 一立位一

投 与 群			収縮期血圧 (mmHg)			拡張期血圧 (mmHg)			脈拍数 (beats/分)		
			投与前	1時間	24時間	投与前	1時間	24時間	投与前	1時間	24時間
400 mg	実 薬	Mean	129.5	126.7	114.5*	75.2	74.5	67.2	73.0	76.5	78.7
		SE	4.6	3.9	3.5	3.9	2.5	2.4	2.0	3.2	2.9
		Mean	117.0	113.5	110.0	68.0	66.5	63.5	70.0	67.5	74.5
800 mg (空腹時)	実 薬	Mean	118.5	122.0	113.0	69.8	70.7	67.2	71.7	67.2	73.0
		SE	4.7	5.2	2.7	2.9	2.6	2.1	4.1	2.8	5.1
		Mean	105.0	108.0	102.0	60.0	62.5	58.0	67.0	68.5	68.0
800 mg (食後)	実 薬	Mean	121.2	119.5	116.3	71.0	70.5	67.5	74.2	79.5	75.8
		SE	3.5	5.9	4.2	1.5	3.6	1.8	4.5	4.1	2.1
		Mean	108.0	108.5	109.0	61.5	61.5	62.5	70.0	74.5	74.5
1,600mg	実 薬	Mean	119.7	118.7	115.3	71.8	72.3	68.3	74.5	71.0	77.5
		SE	4.9	5.2	3.4	3.1	4.5	1.8	2.7	1.5	3.6
		Mean	111.0	107.5	109.5	66.5	66.0	66.5	76.0	72.0	73.5
3,200mg	実 薬	Mean	114.7	117.3	110.3	68.8	68.2	65.2	70.0	72.3	75.3
		SE	5.1	5.3	4.2	2.8	3.3	2.6	3.7	3.4	4.7
		Mean	106.0	107.5	104.5	60.0	62.0	60.5	67.0	69.0	75.0

\* 投与前に対して有意差あり (5%レベル, Tukey 法)

たので多重比較 (Tukey 法) を行った。その結果, 投与後 24 時間の立位収縮期血圧のみで投与前に比し有意な下降が認められた。

標準 12 誘導心電図 (安静時) において, 1,600 mg 投与群の被験者のうち 1 名 (被験者 F) に投与後 1 時間の検査で軽度の洞性徐脈が認められたが, 薬剤との関連性はないと判断された。

体温については, すべての投与群において投与前に比し, 有意な変動は認められなかった。

#### c) 臨床検査

ほとんどの例で正常範囲内であり, 投与後に正常範囲を逸脱した項目の一覧は, Tab. 5 に示した。

400 mg 投与群のそれぞれ別の被験者 1 名ずつ

Tab. 5 臨床検査 異常値一覧

項 目	正常範囲 (単位)	被験 者	投与 前	投与 後
400 mg				
総コレステロール	120~230mg/dl	B	224	236H
$\alpha_1$ -グロブリン	1.4~4.0%	H	2.5	4.2H
白血球数	30~85 10 <sup>2</sup> /cc	C	75	92H
800 mg				
UA	2.9~6.5 mg/dl	P*	3.2	2.6L
$\gamma$ -グロブリン	11.3~21.1%	O	11.7	10.9L
800 mg (食後)				
白血球分類 (Eosino)	0~10%	N	6	11H
1,600 mg				
ALP	3.0~11.0 KAU	H	3.0	2.9L
$\alpha_1$ -グロブリン	1.4~4.0%	A	2.2	1.3L
白血球分類 (Seg)	28~68%	D*	28	21L
3,200 mg				
UA	2.9~6.5 mg/dl	P*	3.0	2.7L
白血球分類 (Seg)	28~68%	N	39.0	25.0L

\*: プラセボ投与, H: 正常範囲より高値, L: 正常範囲より低値

Tab. 6 CT-848 経口単回投与時の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (hr)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu$ g/ml $\cdot$ hr)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> /dose ( $\mu$ g/ml $\cdot$ hr/mg)
400	8.1	60.582	0.151
800	8.1	102.535	0.128
800 (食後)	8.4	87.421	0.109
1,600	5.7	174.756	0.109
3,200	9.8	341.154	0.107

パラメータは平均血漿中未変化体濃度より  
AUTOAN-NONLIN で算出

に総コレステロール, 蛋白分画 ( $\alpha_1$ -グロブリン) および白血球数の高値が認められた. 800 mg 空腹時投与群の1名に蛋白分画 ( $\gamma$ -グロブリン) の低値が, 800 mg 食後投与群の1名に白血球分類 (Eosino) の高値が認められた. 1,600 mg 投与群の1名に ALP の低値が, また別の1名に蛋白分画 ( $\alpha_1$ -グロブリン) の低値が, 3,200 mg 投与群の1名に白血球分類 (Seg) の低値が認められたが, いずれの例も臨床的にとくに問題となる変化ではなかった.

## 2. 薬物動態学的検討

### a) 空腹時経口単回投与

空腹時経口単回投与後の平均血漿中未変化体濃度推移は Fig. 4 に示した.

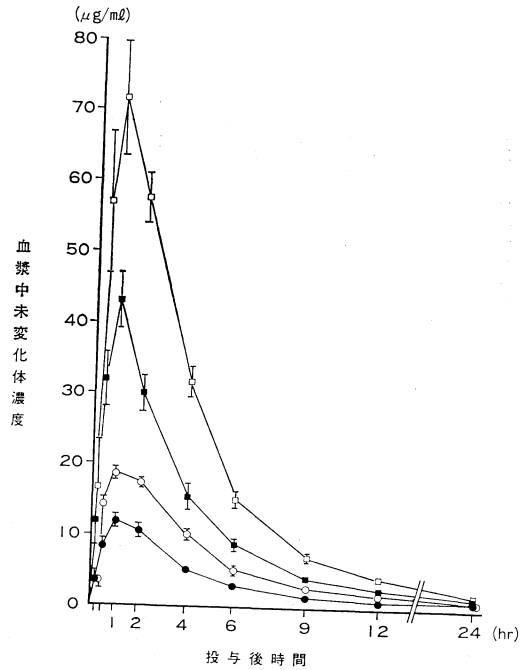


Fig. 4 CT-848 経口単回投与時 (空腹時) の血漿中未変化体濃度推移 (n=6, Mean $\pm$ SE).

個々の実測値より求めた薬物動態学的パラメータ

投与量	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu$ g/ml $\cdot$ hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
● 400 mg	59.26 $\pm$ 4.44	11.89 $\pm$ 0.89	1.00 $\pm$ 0.00
○ 800 mg	99.19 $\pm$ 7.76	18.82 $\pm$ 1.09	1.17 $\pm$ 0.17
■ 1,600 mg	179.55 $\pm$ 15.71	43.11 $\pm$ 4.05	0.92 $\pm$ 0.08
□ 3,200 mg	324.07 $\pm$ 21.74	72.64 $\pm$ 7.47	0.92 $\pm$ 0.08

C<sub>max</sub> は, 400 mg 投与群で 11.89 $\pm$ 0.89  $\mu$ g/ml (平均値 $\pm$ 標準誤差, 以下同様), 800 mg 投与群では 18.82 $\pm$ 1.09  $\mu$ g/ml, 1,600 mg 投与群では 43.11 $\pm$ 4.05  $\mu$ g/ml および 3,200 mg 投与群では 72.64 $\pm$ 7.47  $\mu$ g/ml であり, T<sub>max</sub> はそれぞれ 1.00 $\pm$ 0.00 時間, 1.17 $\pm$ 0.17 時間, 0.92 $\pm$ 0.08 時間および 0.92 $\pm$ 0.08 時間であった. 台形法で求めた AUC<sub>0-24</sub> は, それぞれ 59.26 $\pm$ 4.44  $\mu$ g/ml $\cdot$ hr, 99.19 $\pm$ 7.76  $\mu$ g/ml $\cdot$ hr, 179.55 $\pm$ 15.71  $\mu$ g/ml $\cdot$ hr および 324.07 $\pm$ 21.74  $\mu$ g/ml $\cdot$ hr であった. C<sub>max</sub> および AUC<sub>0-24</sub> は, ほぼ用量に比例して増加したが, T<sub>max</sub> は一定であった.

平均血漿中未変化体濃度推移を非線形最小二乗法解析プログラム (AUTOAN-NONLIN)<sup>15)</sup> を用

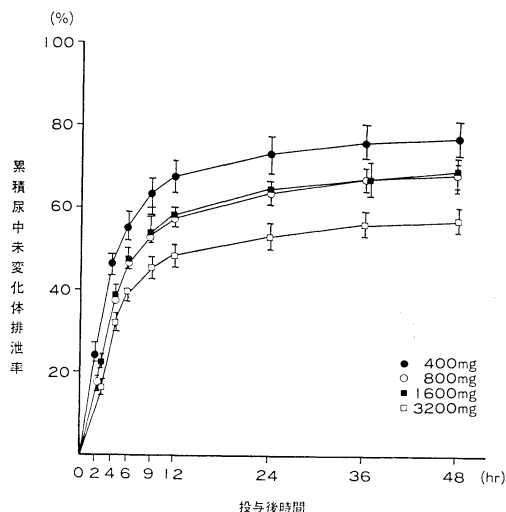


Fig. 5 CT-848 経口単回投与時（空腹時）の累積尿中未変化体排泄率 ( $n=6$ , Mean  $\pm$  SE).

いて解析した結果は Tab. 6 に示した. モデルは two-compartment open model が最適であり, 血漿中からの消失半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) は 400 mg 投与群では 8.1 時間, 800 mg 投与群では 8.1 時間, 1,600 mg 投与群では 5.7 時間および 3,200 mg 投与群では 9.8 時間であった.

空腹時単回投与後の平均累積尿中未変化体排泄率は Fig. 5 に示した.

投与後48時間までの投与量に対する平均累積尿中未変化体排泄率は, 400 mg 投与群では  $77.0 \pm 4.2\%$ , 800 mg 投与群では  $68.0 \pm 3.0\%$ , 1,600 mg 投与群では  $68.3 \pm 4.2\%$  および 3,200 mg 投与群では  $57.3 \pm 3.0\%$  であり, 投与後 12 時間以内にそれぞれ  $67.6 \pm 3.8\%$ ,  $57.6 \pm 2.5\%$ ,  $58.7 \pm 3.3\%$  および  $48.5 \pm 2.8\%$  が尿中に未変化体として排泄された.

#### b) 食事の影響

CT-848 (800 mg) を空腹時ならびに食後投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移は Fig. 6 に, AUTOAN-NONLIN を用いて解析した結果は Tab. 6 に, また平均累積尿中未変化体排泄率の推移は Fig. 7 に示した.

$C_{max}$  は空腹時投与で  $18.82 \pm 1.09 \mu\text{g/ml}$ , 食後投与で  $15.35 \pm 1.02 \mu\text{g/ml}$  であり,  $AUC_{0-24}$  は  $99.19 \pm 7.76 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$  および  $83.73 \pm 3.65 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$

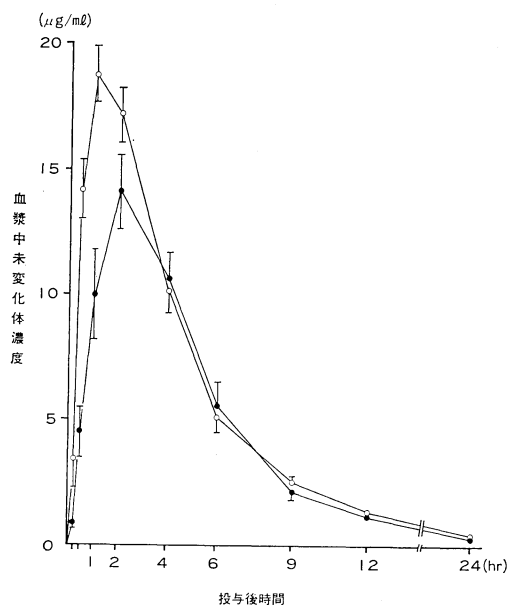


Fig. 6 CT-848 経口単回投与時の血漿中未変化体濃度に対する食事の影響 (投与量 800 mg,  $n=6$ , Mean  $\pm$  SE).

個々の実測値より求めた薬物動態学的パラメータ

	$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ (hr)
●食後投与	$83.73 \pm 3.65$	$15.35 \pm 1.02$	$2.50 \pm 0.50$
○空腹時投与	$99.19 \pm 7.76$	$18.82 \pm 1.09$	$1.17 \pm 0.17$
分散分析	n. s.	n. s.	$P < 0.05$

$\text{ml}\cdot\text{hr}$  であり,  $T_{max}$  は  $1.17 \pm 0.17$  時間および  $2.50 \pm 0.50$  時間であった. 分散分析の結果,  $T_{max}$  は食事により有意な遅延が認められたが,  $C_{max}$  および  $AUC_{0-24}$  は, 両投与群間に有意差は認められなかった.

投与後48時間までの平均累積尿中未変化体排泄率は, 投与量に対して空腹時投与では  $68.0 \pm 3.0\%$ , 食後投与では  $68.5 \pm 2.6\%$  であり, 有意差は認められなかった.

#### 考 察

健常男子に CT-848 400, 800, 1,600 および 3,200 mg を空腹時経口単回投与したときの自覚症状として, 400 mg 実薬投与群において 1 名 (被

験者A)に「両手指先がしびれる」という訴えが、また、400, 800 および 1,600 mg 実薬投与群において「眠気」の訴えがあった。「しびれ」については、同一被験者で 1,600 mg 投与時には訴えがなく、軽度でかつ一過性であった。また「眠気」については、3,200 mg 投与群において訴えがなく、プラセボ投与群においても同様の訴えがあり、程度も軽度でかつ一過性であったことより、これらを含む訴えがあった自覚症状は、薬剤との関連はうすく临床上とくに問題になるとは考えがたい。血圧、脈拍数、心電図、体温および臨床検査では、本剤投与によると考えられる異常は認められず、本剤の単回投与による良好な忍容性が確認された。

本剤を投与したとき、いずれの投与量においても、血漿中の CT-848 は投与後約 1 時間に  $C_{max}$  を認め、本剤は速やかに吸収されることが明らかになった。投与後 24 時間までの AUC は投与量に比例して増加したが、投与量を増加させるとその投与量に対する吸収量の比 ( $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$ ) は若干減少した。また、投与後 48 時間までの平均累積尿中排泄率は 77.0% (400 mg), 68.0% (800 mg), 68.3% (1,600 mg) および 57.3% (3,200 mg) であり、投与量の増加にともない排泄率の減少傾向が認められた。さらに同一被験者で比較すると、第 1 群の累積尿中排泄率は 77.0% (400 mg) と 68.3% (1,600 mg), 第 2 群では 68.0% (800 mg) と 57.3% (3,200 mg) であり、各群の高用量投与の累積尿中排泄率は低用量投与の累積尿中排泄率より低下した。これらのことは、本剤の高用量投与により吸収率が若干低下したためと推察された。

Perucca ら<sup>11)</sup> は外国人健常者に CT-848 2,000 mg を経口単回投与したときの  $C_{max}$  は 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $T_{max}$  は 1.25 時間,  $T_{1/2\beta}$  は 8.5 時間、投与量あたりの AUC は 0.089  $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}/\text{mg}$  および累積尿中排泄率は 67.9% であると報告している。今回、健常男子 (日本人) より得られた試験結果がそれらとほぼ一致したことより、人種差はないと考えられる。

Theobald ら<sup>16)</sup> は、外国人健常者 (2 名) に

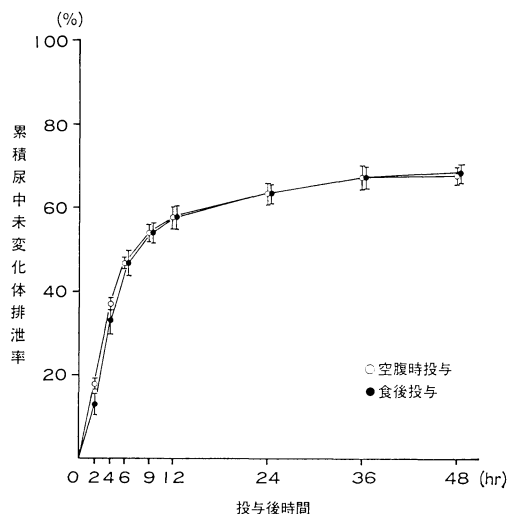


Fig. 7 CT-848 経口単回投与時の累積尿中未変化体排泄率に対する食事の影響 (投与量 800 mg,  $n=6$ , Mean  $\pm$  SE).

$^{14}\text{C}$ -CT-848 (800 mg 相当量) を経口単回投与したとき、投与後 120 時間までに投与量に対して 59.2% と 53.6% の放射能が尿中に、糞中を合わせるとそれぞれ 85.7% と 95.0% の放射能が排泄されると報告している。さらに、尿中に回収された放射能のうち 94% が未変化体であると報告しており、本剤は代謝を受けないことを示唆している。

また Perucca ら<sup>11)</sup> は外国人健常者に CT-848 を経口単回投与したときと静脈内単回投与したときの AUC および尿中排泄率より算出した生物学的利用率はそれぞれ約 75% と約 73% であると報告している。

CT-848 を経口単回投与したとき、食事により吸収の遅延が認められたが、 $AUC_{0-24}$ ,  $C_{max}$ , 48 時間までの累積尿中排泄率および尿中消失半減期はほぼ同じ値であったことより、食事摂取により本剤の吸収量に差がないと考えられた。

## まとめ

健常男子 (日本人) に CT-848 (400~3,200 mg) を経口単回投与し、忍容性および薬物動態学的検討を行った。

- 1) 自覚症状として「眠気」「頭重感」などの訴えがあったが、いずれも軽度でかつ一過

性であり、プラセボ投与群においても同様な訴えがあったことより、臨床上とくに問題は無いと考えられた。

- 2) 血圧、脈拍数、心電図（標準 12 誘導、安静時）、体温 および 臨床検査では、本剤の投与によると考えられる異常変動は認められなかった。
- 3) 本剤の消化管からの吸収は速やかで、いずれの投与量においても  $T_{max}$  は投与後ほぼ 1 時間に認められ、また  $AUC_{0-24}$  および  $C_{max}$  は用量依存性が認められた。
- 4) 尿中未変化体排泄率は、投与後 48 時間までに 57.3~77.0% であり、比較的速やかに尿中排泄された。
- 5) 本試験の薬物動態学的検討結果は、外国人健康者の結果とほぼ一致した。

以上の結果から健康男子（日本人）における CT-848 の経口単回投与時の良好な忍容性が確認された。

## 文 献

- 1) Banfi, S., Cornelli, U. and Carpi, C.: Pharmacological study on learning and memory tests of a new compound: 4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinacetamide (ISF 2522). VIth Int. Meet. Int. Soc. Neurochem., Copenhagen, 21-26, August (1977).
- 2) Banfi, S., Semeraro, C., Allievi, E. et al.: Impaired learning rate of SHR rats with cerebrovascular lesions; effects of oxiracetam (ISF 2522), a new nootropic drug. Int. Symp. on Cerebrovascular Diseases, Gardone, 2-4 July (1981).
- 3) Fratini, F., Teza, E., Gaiti, A. et al.: The effect on brain metabolism of 4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinacetamide. VIth Int. Meet. Int. Soc. Neurochem., Copenhagen, 21-26, August (1977).
- 4) Pedata, F., Moroni, F., Banfi, S. et al.: Effects of nootropic drugs on brain cholinergic mechanism; biochemical and behavioral investigations. Int. Conference on the Dynamics of Cholinergic Mechanisms, Ogleby, West Virginia, 30 October-4 November (1983).
- 5) Nicolaus, B. J. R.: Chemistry and Pharmacology of Nootropics. Drug Develop. Res., 2: 463-474 (1982).
- 6) ISF Internal Toxicological Report (1977-1981).
- 7) Itil, T. M., Menon, G. N., Bozak, M. et al.: The effects of oxiracetam (ISF 2522) in patients with organic brain syndrome (a double-blind controlled study with piracetam). Drug Develop. Res., 2: 447-461 (1982).
- 8) ISF Internal Biochemical Report (No. 18/1979) (1979).
- 9) ISF Internal Biochemical Report (Bio/81040) (1981).
- 10) CIBA-GEIGY Internal Report (B 9/1984) (1984).
- 11) Perucca, E., Albrici, A., Gatti, G. et al.: Pharmacokinetics of oxiracetam following intravenous and oral administration in healthy volunteers. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 9: 267-274 (1984).
- 12) Itil, T. M., Soldatos, C., Bozak, M. et al.: CNS effects of ISF-2522, a new nootropic (a phase I safety and CNS efficacy study with quantitative pharmacology). Curr. Ther. Res., 26: 525-538 (1979).
- 13) CIBA-GEIGY Internal Report (CRB R 10/1984) (1984).
- 14) 太田勝利, 清水俊昭, 大野 勝: 高速液体クロマトグラフによる CT-848 の尿中排泄定量法, 東洋醸造 (株) 社内報, 静岡 (1985).
- 15) Wagner, J. G.: Fundamentals of clinical pharmacokinetics. 2nd printing, Drug Intelligence Publications Inc., Illinois (1979).
- 16) CIBA-GEIGY Internal Report (B 168/1986) (1987).