

CT-848 第一相臨床試験 (第二報)

—経口連続投与試験—

中 島 光 好*¹ 金 丸 光 隆*²

森 下 大三郎*³ 宇 野 和 夫*⁴

(受付: 1990年12月17日) (特別掲載)

Phase I Study of CT-848 (The 2nd Report) The Study in Multiple Oral Administration

Mitsuyoshi NAKASHIMA*¹ Mitsutaka KANAMARU*²
Daizaburo MORISHITA*³ and Kazuo UNO*⁴

*¹ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine,
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

*² Department of Internal Medicine, Maruyama Hospital

*³ Medical Development Center, Toyo Jozo Co., Ltd.

*⁴ Research & Development Sub-division, CIBA-GEIGY (Japan) Co., Ltd.

A new cerebral function activator, oxiracetam (CT-848), was given orally by multiple t. i. d. administrations of 800 mg to 8 healthy Japanese volunteers for 8 days (active drug, 6; placebo, 2), and its tolerability and pharmacokinetics studied.

As subjective symptoms, constipation and heaviness in the head were observed after administration, but were slight and transient.

Clinical laboratory test values and vital signs were not notably changed with oxiracetam administration.

The unchanged plasma concentration reached a constant level on the 2nd day. Plasma level elimination patterns after final administration was practically the same as after single administration.

There was no significant difference in the cumulative amounts of urinary excretion over 24hr when measured from the first to the 7th days of drug administration.

Accumulation of the drug was not observed with multiple administration, and oxiracetam had a good tolerability profile in healthy volunteers.

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

*¹ 浜松医科大学薬理 〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 医療法人社団新風会丸山病院 (現 志都呂クリニック)

*³ 東洋醸造株式会社医薬開発センター

*⁴ 日本チバガイギー株式会社研究開発統括部

Oxiracetam (CT-848) 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る GABA-GABOB に関連する cyclic-GABOB の誘導

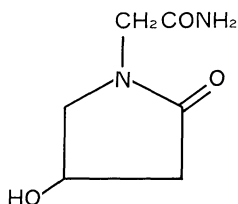


Fig. 1 Oxiracetam (CT-848) の化学構造式。

体としてイタリア ISF 社で合成され (Fig. 1), イタリアをはじめ欧米諸国で臨床試験が行われ, 本剤の有用性が確認されている¹⁻³⁾。

著者らは先に健常男子に本剤 400, 800, 1,600 および 3,200 mg を経口単回投与したときの忍容性および薬物動態学的検討を行った。その結果, 良好な忍容性および外国人とほぼ一致した薬物動態が確認された⁴⁾。

そこで, 今回, 健常男子に CT-848 800 mg を 1 日 3 回, 8 日間 (計 22 回) 連続投与したときの忍容性および薬物動態学的検討を行った。

なお, 本試験は昭和 60 年 2 月 17 日から 2 月 27 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, 日本人で実施した第一相単回投与時の忍容性の結果, 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 8 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, 体重および身長については, Tab. 1 に示した。

被験者には, アルコールは初回投与 2 日前から最終投与後 48 時間まで, コーヒー等の刺激物は初回投与前夜から最終投与後 48 時間まで, 喫煙は初回投与と最終投与の朝投与後 4 時間までと血圧, 脈拍数および心電図の記録前 30 分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, 最終投与後 48 時間の臨床検査および自覚症状で異常のないことを確認した後, 試

Tab. 1 被験者背景

投与群	年齢(歳)	身長 (cm)	体重 (kg)
実 薬			
R	42	169	66
S	34	169	60
V	26	168	62
X	37	161	50
Y	33	169	54
Z	36	165	60
Mean	34.7	166.8	58.7
SE	2.16	1.33	2.35
プラセボ			
T	35	170	78
W	34	180	59

験を終了した。

2. 薬 剤

1 包中 CT-848 を 400 mg 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

投与量は外国での第一相臨床試験成績⁵⁾, 第二相臨床試験成績¹⁾ ならびに日本人で実施した第一相単回投与試験⁴⁾ の成績を考慮して, 1 回 800 mg, 1 日 3 回, 8 日間と設定した。

被験者 8 名のうち 6 名に CT-848 細粒剤 (実薬) を, 2 名にプラセボ細粒剤を割り付けた。実薬とプラセボを識別不能にするため, 本剤 800 mg (2 包) をそれぞれオブラートで包み single blind 法にしたがい, 水 100 ml とともに 1 日 3 回 (9 時, 14 時および 19 時), 8 日間 (計 22 回), 食後 1 時間に経口投与した。

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に 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, 適時各被験者自身により記録させた。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

Tab. 2 CT-848 経口連続投与時の試験スケジュール

項 目		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(DAY)
1. 薬剤投与	(9:00, 14:00, 19:00 1日3回)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑*			
2. 血 圧・ 脈 拍 数	(0, 1, 6, 11hr)	↑						↑				
	(0hr)		↑	↑	↑	↑	↑			↑		
	(0, 1hr)								↑			
3. 体 温	(0hr)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
	(0, 1hr)	↑										
4. E C G	(1hr)								↑			
5. 自覚症状		←—————→										
6. 臨床検査		↑		↑		↑		↑	↑		↑	
7. 血漿中濃度 測定用採血	(0, 15分, 30分, 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11hr)	↑										
	(0, 1hr)		↑	↑		↑						
	(0, 1, 5, 6, 10, 11hr)							↑				
	(0, 15分, 30分, 1, 2, 4, 6, 9, 12, 24hr)									↑		
8. 尿中濃度 測定用採尿	(~0, 0~2, 2~5, 5~7, 7~10, 10~24hr)	↑										
	(0~10, 10~24hr)			↑		↑		↑				
	(0~2, 2~4, 4~6, 6~9, 9~12, 12~24, 24~36, 36~48hr)									↑		

* : 9:00のみ

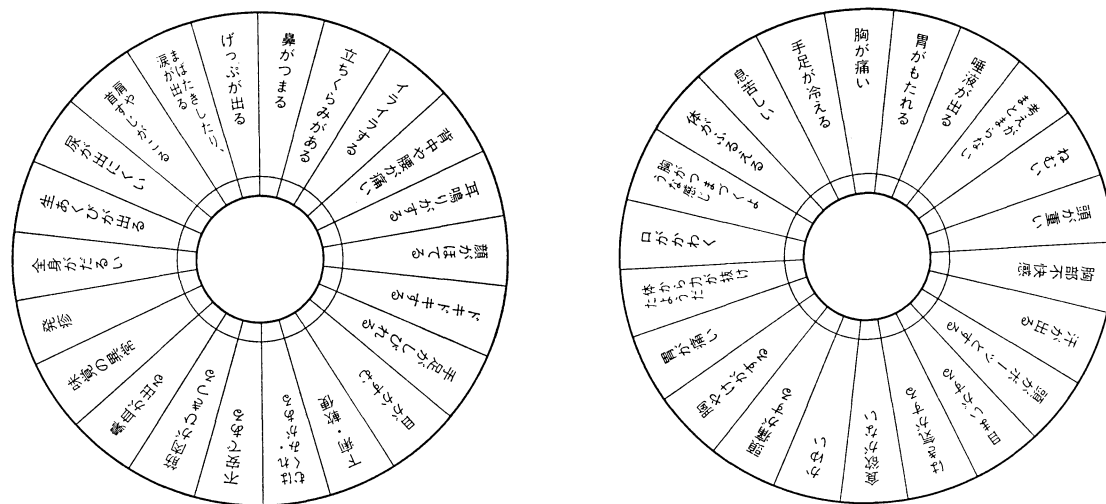


Fig. 2 自覚症状円形調査表.

血圧はベッドで約5分間安静にさせた後、臥位および立位後1分に上腕で第1日目は朝投与前、朝投与後1時間、昼投与後1時間および夜投与後1時間に、第2日目から第6日目までは朝投与前に、第7日目は朝投与前、朝投与後1時間、昼投与後1時間および夜投与後1時間に、第8日目は最終投与前、最終投与後1時間および24時間にそれぞれ2回測定し、平均値を測定値とした。また脈拍数も同時に測定した。

心電図は、第1日目朝投与前、投与後1時間お

よび第8日目最終投与後1時間に安静時標準12誘導にて記録した

体温は、第1日目から第8日目までの毎朝投与前および最終投与後24時間に腋下で測定した。

c) 臨床検査

第1日目、第3日目、第5日目、第7日目および第8日目の朝投与前および最終投与後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, γ -GTP, ALP, LDH, ZTT, TTT, BUN, β -リポプロテイン, UA, クレアチニン, Na, K, Cl, 蛋白分画 (アルブミン, α_1 -, α_2 -, β -, γ -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第1日目朝投与前, 朝投与後 15, 30 分, 1, 2, 3, 5 (昼投与前), 6, 10 (夜投与前) および 11 時間に, 第2日目, 第3日目および第5日目は, 朝投与前, 朝投与後 1 時間に, 第7日目は朝投与前, 朝投与後 1 時間, 昼投与前, 昼投与後 1 時間, 夜投与前および夜投与後 1 時間に, 第8日目の最終投与前, 最終投与後 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°C).

血漿中未変化体濃度は前報⁴⁾と同様に液体クロマトグラフ法 (カラムスイッチング法)⁶⁾を用いて, チバガイギー C. R. B. (Biopharmaceutical Research Center, France) で測定した.

b) 尿中未変化体濃度

尿は第1日目朝投与前, 朝投与後 0-2, 2-5, 5-7, 7-10 および 10-24 時間に, 第3日目, 第5日目および第7日目は 0-10 および 10-24 時間に, 第8日目最終投与後 0-2, 2-4, 4-6, 6-9, 9-12, 12-24, 24-36 および 36-48 時間にそれぞれ分けて採取し, 尿量を測定後その一部を分取し, 測定まで凍結保存した (-20°C). 尿中未変化体濃度は前報⁴⁾と同様に液体クロマトグラフ法⁷⁾を用い, 東洋醸造(株)製剤研究所で測定した.

6. 解析

血圧および脈拍数の第1日目投与前値と各測定

Tab. 3 CT-848 連続投与時の自覚症状一覧

被験者	症状	発現日
V	便秘 頭重感	第5日目7時~第6日目19時 第7日目15時~19時

値との比較には, 対応のある t-検定を用いた.

各投与日の朝投与前の血漿中未変化体濃度および1日あたりの尿中未変化体排泄量はブロック法の分散分析を行った. また, 最終投与後の実測値より算出した最高血漿中濃度 (C_{\max}) および最高血漿中濃度到達時間 (T_{\max}) と単回投与時に得られた値との比較は, 対応のない t-検定を用いた.

その他の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)⁸⁾ を用いて算出した.

結果

1. 忍容性

訴えがあった自覚症状は Tab. 3 に示した.

実薬を投与した1名の被験者(V)より「便秘」(第5日目~第6日目) および「頭重感」(第7日目)の訴えがあった. これらの症状は試験期間中に消失した.

試験期間中に測定した血圧および脈拍数の平均値は, Tab. 4, Fig. 3 および Fig. 4 に示した. 臥位での拡張期血圧および臥位と立位での脈拍数は第1日目投与前に比べ, 有意な変動が認められた.

安静時 12 誘導心電図については測定したすべての時点で正常範囲内であった.

体温についても有意な変動は認められなかった.

臨床検査値はほとんどの例で正常範囲内であったが, 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. 実薬投与群において, LDH の低値が1名に, β -リポプロテイン, 白血球分類 (Baso, Seg) および尿比重の高値がそれぞれ1名に, 白血球数の高値が2名に認められたが, いずれの例も臨床的に特に問題はなかった.

2. 薬物動態学的検討

a) 血漿中未変化体濃度

Tab. 4-1 CT-848 経口連続投与時の血圧および脈拍数 (実薬6名, プラセボ2名) —臥位—

	第1日目		第2日目		第3日目		第4日目		第5日目		第6日目		第7日目		第8日目	
	朝 投与前	1時間	6時間	11時間	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	1時間	6時間	11時間	最終 1時間
収縮期血圧 (mmHg)	実薬 Mean	109.7	106.8	111.2	106.8	102.5	106.2	111.0	110.0	109.3	105.2	106.0	114.2	104.8	105.2	104.5
	SE	6.7	4.7	1.5	2.8	3.3	2.5	2.6	3.3	1.1	2.8	0.5	1.3	2.2	2.6	2.5
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ Mean	115.0	110.0	121.0	116.0	102.5	112.0	112.0	110.5	109.5	108.0	106.5	114.0	105.0	106.5	108.0
	実薬 Mean	62.8	60.3	60.0	63.0	61.3	58.3	61.2	63.0	62.5	62.7	58.2	63.0	60.2*	59.2	58.5
SE	2.5	2.0	1.0	1.8	2.2	1.5	1.8	1.7	1.0	1.8	0.9	1.3	0.9	1.7	1.5	
脈拍数 (beats/分)	プラセボ Mean	64.5	61.5	64.5	64.0	60.0	62.5	65.5	62.5	62.0	60.5	62.5	61.0	64.0	59.5	61.5
	実薬 Mean	56.5	63.8**	68.3*	66.3*	60.2	56.0	58.7	61.2	61.2*	60.3	65.5	68.8*	68.5*	60.2	66.7**
SE	1.8	2.4	4.0	4.0	2.1	1.7	2.2	1.8	1.7	2.0	3.4	3.4	3.3	2.3	1.7	
プラセボ Mean	64.0	63.5	72.5	72.0	60.5	62.5	67.5	66.0	65.5	63.0	77.5	75.0	74.0	65.0	68.5	

*: 第1日目朝投与前値に対して, 5% レベルで有意差あり, **: 1% レベルで有意差あり

Tab. 4-2 CT-848 経口連続投与時の血圧および脈拍数 (実薬6名, プラセボ2名) —立位—

	第1日目		第2日目		第3日目		第4日目		第5日目		第6日目		第7日目		第8日目	
	朝 投与前	1時間	6時間	11時間	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	朝 投与前	1時間	6時間	11時間	最終 1時間
収縮期血圧 (mmHg)	実薬 Mean	115.3	113.3	115.0	119.8	110.8	112.5	113.2	116.7	115.0	115.2	110.8	110.3	117.5	114.0	114.3
	SE	5.1	4.7	2.8	3.7	3.0	1.1	3.5	3.6	2.0	3.7	2.6	2.3	2.7	2.8	1.9
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ Mean	119.5	124.0	126.0	123.5	109.5	118.5	120.0	117.5	119.0	111.5	111.0	116.5	117.5	107.0	107.5
	実薬 Mean	66.0	65.3	64.8	68.2	65.2	64.8	66.3	68.7	67.2	66.3	63.2	62.8	67.2	64.0	65.7
SE	2.7	1.9	1.6	3.1	1.8	1.2	2.2	2.1	1.4	1.7	1.9	1.6	1.9	1.7	1.2	
脈拍数 (beats/分)	プラセボ Mean	70.5	71.0	68.5	67.5	64.5	67.5	68.0	67.0	68.5	63.5	64.0	63.5	67.0	64.0	63.5
	実薬 Mean	62.5	69.0*	77.5**	75.7*	69.2**	66.0	71.7*	70.5**	72.7**	69.8	76.0*	80.7*	73.8*	72.5*	74.8**
SE	1.9	3.5	4.1	4.6	2.0	2.0	3.5	2.1	2.3	4.0	4.1	4.5	3.8	2.9	2.6	
プラセボ Mean	70.0	79.0	89.0	84.5	68.0	75.0	80.5	77.5	78.5	80.0	89.5	89.0	85.0	83.0	85.0	

*: 第1日目朝投与前値に対して, 5% レベルで有意差あり, **: 1% レベルで有意差あり

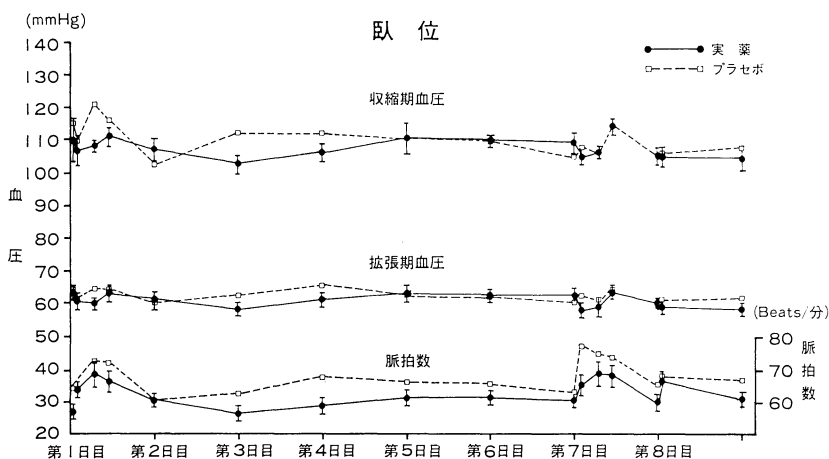


Fig. 3 CT-848 経口連続投与時の臥位における血圧, 脈拍数の推移 (実薬: $n=6$, Mean \pm SE, プラセボ: $n=2$, Mean).

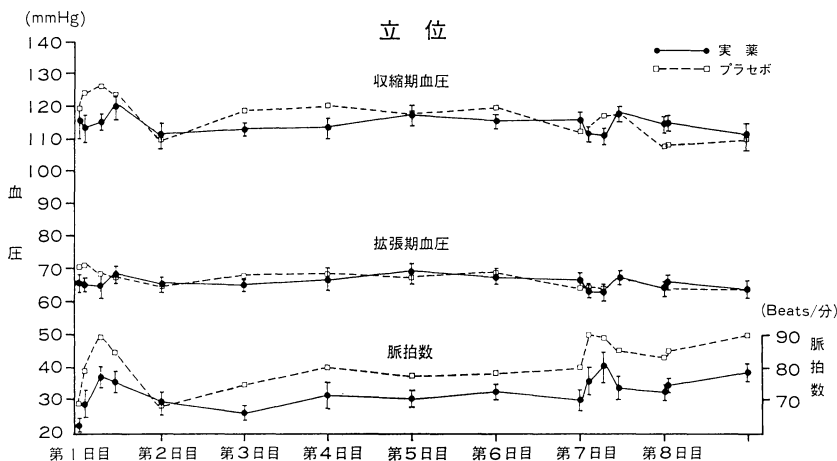


Fig. 4 CT-848 経口連続投与時の立位における血圧, 脈拍数の推移 (実薬: $n=6$, Mean \pm SE, プラセボ: $n=2$, Mean).

平均血漿中未変化体濃度推移は Tab. 6 および Fig. 5 に示した。

第2日目以降の朝投与前の平均血漿中未変化体濃度は, 第2日目が $2.86 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ (平均値 \pm 標準誤差, 以下同様), 第3日目が $3.08 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$, 第5日目が $3.31 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$, 第7日目が $3.33 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ および第8日目(最終投与前)が $3.29 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ であり, これらの値には有意差が認められなかった。

最終投与後の T_{\max} は 2.33 ± 0.33 時間, C_{\max} は $18.23 \pm 1.24 \mu\text{g/ml}$ であった (Tab. 7)。最終

投与後1時間から24時間までの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)⁸⁾ を用いて解析した結果, モデルは two-compartment open model が最適であり, 血漿中よりの消失半減期 ($T_{1/2\beta}$) は9.6時間であった。

b) 尿中排泄

各投与日ごとの尿中未変化体排泄量は Fig. 6 に示した。

1日あたりの尿中未変化体排泄量は, 第1日目が $1,573.65 \pm 23.95 \text{ mg}$ (平均値 \pm 標準誤差, 以

Tab. 5 臨床検査異常値一覧

項目 (正常範囲)	被験者	第1日目	第3日目	第5日目	第7日目	第8日目	第10日目
LDH (170-450 WU)	Y	176	143 ^{*)}	168 ^{*)}	152 ^{*)}	162 ^{*)}	151 ^{*)}
総コレステロール (120-230 mg/dl)	W	218	231 ^{**)}	228	230	224	224
β -リポ蛋白質 (150-600 mg/dl)	Z	598	607 ^{**)}	701 ^{**)}	605 ^{**)}	697 ^{**)}	653 ^{**)}
赤血球数 ($380-530 \times 10^4/cc$)	W	520	526	538 ^{**)}	532 ^{**)}	529	516
血色素量 (12.4-17.2 g/dl)	W	17.2	17.0	17.3 ^{**)}	17.3 ^{**)}	17.2	16.8
白血球数 ($30-85 \times 10^2/cc$)	T	73	59	84	111 ^{**)}	106 ^{**)}	75
	X	71	56	61	76	73	93 ^{**)}
	Z	59	65	84	70	70	88 ^{**)}
白血球分類 (Baso) (0-3%)	V	3	0	2	2	4 ^{**)}	1
白血球分類 (Seg) (28-68%)	X	43	56	53	64	53	70 ^{**)}
尿比重 (1.003-1.032)	T	1.026	1.029	1.033 ^{**)}	1.033 ^{**)}	1.033 ^{**)}	1.034 ^{**)}
	V	1.026	1.027	1.032	1.031	1.021	1.033 ^{**)}

被験者 T, W はプラセボ投与

*) : 正常範囲より低値, **) : 正常範囲より高値

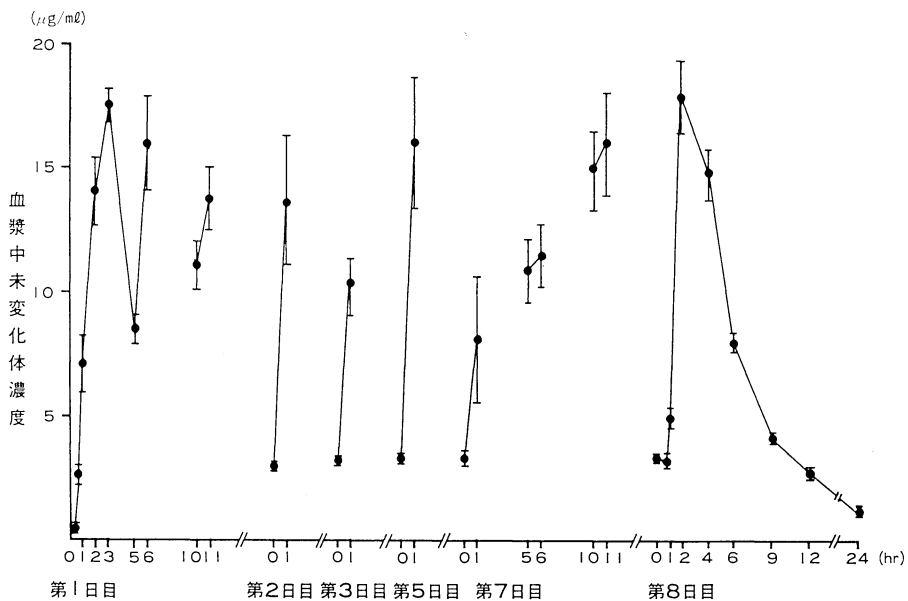


Fig. 5 CT-848 経口連続投与時の血漿中未変化体濃度推移 (n=6, Mean±SE).

Tab. 6 CT-848 経口連続投与時の血漿中未変化体濃度

(μg/ml)

	第1日											第2日		第3日		第5日	
	朝投 与前	15分	30分	1時 間	2時 間	3時 間	5時 間	6時 間	10時 間	11時 間	朝投 与前	1時 間	朝投 与前	1時 間	朝投 与前	1時 間	
Mean	N. D.	0.47	2.57	7.13	14.12	17.54	8.49	15.98	11.09	13.81	2.86	13.73	3.08	10.19	3.31	15.98	
SE	—	0.08	0.40	1.22	1.38	0.67	0.55	1.87	1.05	1.26	0.05	2.63	0.13	1.21	0.22	2.71	

	第7日							第8日								
	朝投 与前	1時 間	5時 間	6時 間	10時 間	11時 間	最 終 投与 前	15分	30分	1時 間	2時 間	4時 間	6時 間	9時 間	12時 間	24時 間
Mean	3.33	8.08	10.86	11.47	14.89	15.99	3.29	3.25	3.15	4.91	17.88	14.77	8.04	4.11	2.67	1.14
SE	0.25	2.63	1.31	1.27	1.61	2.10	0.20	0.22	0.23	0.41	1.51	0.99	0.37	0.16	0.14	0.03

N. D.: Not Detected (<0.08 μg/ml)

Tab. 7 CT-848 経口単回投与および連続投与時の薬物動態的パラメータ

投 与	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2β} ^{a)} (hr)
単回投与 ^{d)} (食後)	15.35±1.02 ^{b)}	2.50±0.50	8.4
連続投与 (最終投与)	18.23±1.24	2.33±0.33	9.6
t-検定	N. S. ^{c)}	N. S.	—

a) 平均血漿中濃度より AUTOAN で算出.

b) Mean±SE (n=6).

c) 対応のない t-検定で5% レベルで有意差なし.

下同様), 第3日目が1,552.70±48.33 mg, 第5日目が1,575.20±47.66 mg, 第7日目が1,664.98±40.47 mg であり, これらの値には有意差が認められなかった. また, 1日の投与量(2,400 mg)あたりの排泄率は, それぞれ65.58±1.00%, 64.72±2.01%, 65.65±1.99% および69.38±1.69% であった.

考 察

著者ら⁴⁾は, すでにCT-848 400~3,200 mg を健常男子に経口単回投与したときの良好な忍容性を確認し, さらにその薬物動態学的パラメータが外国人健常者の結果と一致することを明らかにしている.

また, CT-848 1日あたり400~1,600 mg を外国人健常者に7日間連続投与したとき, 1日あたり800 mg 以上の投与群で中枢作用と考えられる

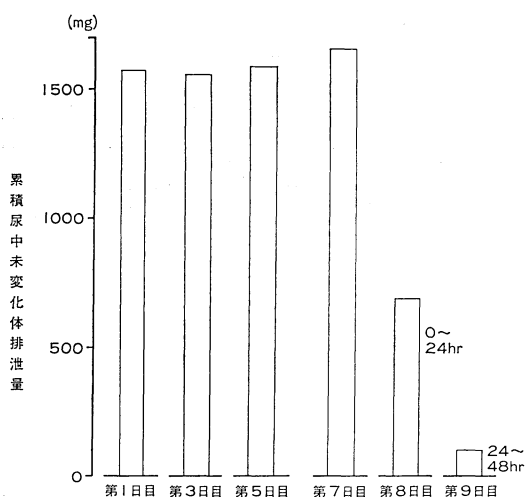


Fig. 6 CT-848 経口連続投与時の累積尿中未変化体排泄量 (n=6, Mean).

脳波変化(α波の増加, β波の減少)が, 用量依存的に認められ, しかし, 忍容性はよいことが確認されている⁹⁾. これらを考慮し, 本試験における投与量は, 1日量2,400 mg として3分割投与(1回投与量800 mg)とした.

自覚症状として1名の被験者より「便秘」および「頭重感」について訴えがあったが, 軽度でかつ一過性であることから, これらの症状は, 臨床とくに問題になるとは考えにくい. また血圧, 脈拍数, 心電図, 体温および臨床検査値については, 本剤投与によると考えられる異常は認められず, 良好な忍容性が確認された.

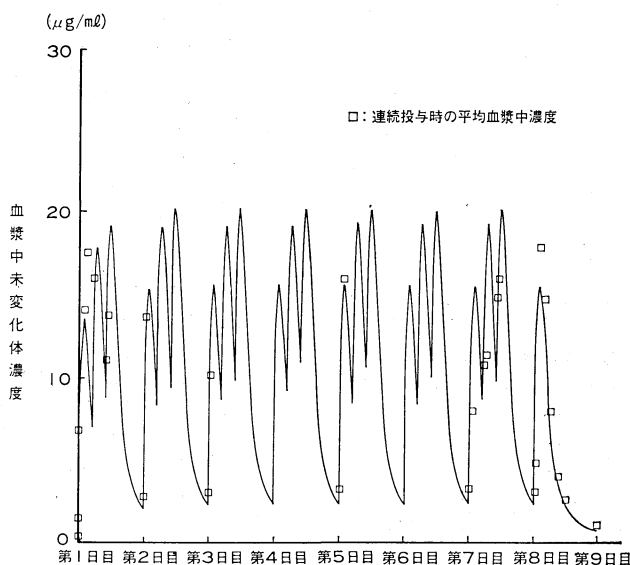


Fig. 7 コンピュータシミュレーションとその実測値。
800 mg 食後単回投与時の平均血漿中濃度⁴⁾より
シミュレート, 設定投与間隔 5-5-14 時間。

前報⁴⁾で得られた 800 mg を食後単回投与した時の薬物動態学的パラメータを用いて連続投与時(1日3回, 投与間隔 5-5-14 時間)をシミュレートした曲線に本試験で得られた平均血漿中濃度をプロットした (Fig. 7). その結果, 予想した推移と本試験で得られた実測値は良く一致した. 第2日目以降の朝投与前の血漿中濃度と最終投与前の血漿中濃度との間で有意差が認められなかったことより, CT-848 の血漿中濃度は投与第2日目より定常状態に達したと考えられた.

最終投与後の $T_{1/2\beta}$ は, 9.6 時間, 800 mg 単回投与後(食後)では 8.4 時間であり, 両者の差は小さく, 同様な消失パターンを示すことおよび第2日目朝投与前の血漿中濃度と最終投与前のそれとの間に有意差が認められなかったことより, 本剤は連続投与による蓄積性がないことが明らかとなった.

Perucca ら¹⁰⁾は, 外国人健康者に CT-848 を経口単回投与したときと静脈内投与したときの尿中排泄率より算出した生物学的利用率は 73% であると報告している. さらに, Theobald ら¹¹⁾は本剤がヒトにおいて代謝を受けないことを示唆してい

る. 本試験で得られた1日あたりの尿中排泄率は 65~70% であったことより, 消化管より吸収された CT-848 は代謝を受けることなく, ほぼ完全に尿中に排泄されることが考えられた.

以上より, 本剤 800 mg を1日3回, 8日間連続投与したとき, 体内への蓄積は認められず, 良好な忍容性を示すことが明らかとなった.

まとめ

健康男子(日本人)に CT-848 800 mg を1日3回, 8日間(計 22 回)経口連続投与し, 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, 「便秘」および「頭重感」の訴えがあったが, いずれも軽度でかつ一過性であり, 臨床上特に問題はないと考えられた.

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) 連続投与期間中の血漿中未変化体濃度は投与第2日目より定常状態に達し, 最終投与後の体内からの消失は単回投与時と同様にすみやかであった.

4) 1日あたりの尿中未変化体排泄量は投与期間中ほぼ一定であり、最終投与後の尿中への排泄は単回投与時とほぼ同様なパターンを示した。

以上の結果から、健常男子（日本人）におけるCT-848の経口連続投与時の体内への蓄積性は認められず、良好な忍容性が確認された。

文 献

- 1) 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).
- 2) ISF Internal Report (1982).
- 3) ISF Internal Report (1982).
- 4) 中島光好, 金丸光隆, 森下大三郎ほか: CT-848 第一相臨床試験 (第一報) — 経口単回投与試験—臨床薬理, 22: 501-510 (1991).
- 5) Itil, T. M., Soladatos, C., Bozak, M. et al.: CNS effects of ISF-2522, a new nootropic (a phase I safety and CNS efficacy study with quantitative pharmaco-EEG and pharmaco-psychology). *Curr. Ther. Res.*, 26: 525-538 (1979).
- 6) CIBA-GEIGY Internal Report (CRB R 10/1984) (1984).
- 7) 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).
- 8) Wagner, J. G.: *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, 2nd printing, Drug Intelligence Publications Inc., Illinois (1979).
- 9) ISF Internal Report (1983).
- 10) 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).
- 11) CIBA-GEIGY Internal Report (B168/1986) (1987).