

PC-904 の血中濃度ならびに尿中排泄に関する研究

前川 暢夫・中西 通泰・川 合 満
久世 文幸・小田 芳郎・江部 康二
京都大学結核胸部疾患研究所内科一

中 井 準
神戸市立中央市民病院内科

PC-904 は住友化学工業株式会社において新しく開発された抗生物質で、Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入した半合成の注射用ペニシリンである。

本剤の抗菌力は多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を持ち、なかでも緑膿菌に対する効果はペニシリン系薬剤としてはきわだっており、Gentamicin に匹敵し、グラム陽性菌には Carbenicillin と同程度またはそれ以上の抗菌力を有するとされている¹⁾。

今回、われわれは PC-904 を使用する機会を得、健康成人における吸収、排泄および肝機能、血圧等への影響について検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 被験対象および実験方法

PC-904 は新規化合物であるのでわれわれは被験者の安全擁護を第1として単一用量筋注から始め、薬剤の安全性の検討と薬動学的検索を目的として以下のような計画で増量と投与経路の検討を行なった。

1. 筋注による検討

(1) 125 mg 1回ならびに 250 mg 1回

(2) 500 mg 1日2回3日連続

2. 点滴静注による検討

(1) 3.0~10.0 mg/kg

(2) 1g 1日2回3日連続

(3) 2g および 3g 1日2回

(1) 被験者の選定

i) 臨床検査：被験者は前臨床試験成績および第1相試験の意義と目的を理解し、自発的に試験承諾書を提出し本試験に参加した成人男子で、血液、血清生化学、肝機能、腎機能、循環器機能などの各検査を実施し、異常のないことを確認した上で選定した。

ii) 問診：臨床検査実施時に薬疹、蕁麻疹などのアレルギー性の有無の問診を実施し、とくに抗生物質に対して過敏症の者は除外した。

iii) 皮内テスト：試験前に Penicillin G および PC-904 両薬剤について皮内テスト*を実施し、いずれかのテストで陽性の場合は除外した。

* Penicillin G の場合は 500 単位/ml 生食液を

0.02 ml 皮内注射し、注射後 20 分で発赤径 20 mm 以上または膨疹径 9 mm 以上を陽性として判定した。PC-904 の場合は 300 μ g 力価/ml 生食液を 0.02 ml 皮内注射し、Penicillin G の場合と同じ基準で判定した。

(2) 被験薬剤

被験薬剤は1バイアル中 PC-904 を 250 mg 力価含有する凍結乾燥品であり、用時、日局生理食塩液に溶解して使用した。

(3) 臨床症状の記録

臨床症状の検査は他覚的項目として、血圧、心拍数、呼吸数、心電図（安静時、12誘導）を検査し、また注射部位の変化や自覚症状などの一般症状についても適宜観察、記録した。

(4) 臨床検査

臨床検査は被験者選定の際に実施した全項目について、できる限り詳細に実施した。

(5) 薬動学的検索

i) 採血および採尿：被験薬剤の吸収動態ならびに生物学的半減期を検討するため、各投与群全被験者について経時的に採血し、約1時間室温に放置後、3000rpm、5分間の遠心分離により血清を分離した。その後、測定までは凍結保存した。

採尿は投与前、投与開始後2時間ごとに行ない、尿量を測定した。その後、測定までは凍結保存した。

ii) 微生物学的定量法：Micrococcus luteus ATCC 9341 を用いたディスク法により微生物学的定量を行なった。

標準液として、血清中濃度はヒト血清または Monitrol I に溶解した PC-904 を、また尿中濃度はリン酸緩衝液に溶解した PC-904 を用いた。

II. 実験成績

1. 筋注による検討

(1) 125 mg ならびに 250 mg 1回投与

i) 血中濃度：PC-904 125 mg を2例に、250 mg を4例に1回筋注したとき、最高血中濃度はいずれも1時間後にみられ、125 mg で平均値は 3.8 μ g/ml で、250 mg では 11.1 $\pm$ 0.5 μ g/ml であった。

Fig.1 Serum levels of PC-904 after intramuscular injections of 500 mg twice a day for 3 days

Method : disc method

Test organism : *M. luteus* ATCC 9341

Standard : serum (Moni-Trol I) dilution

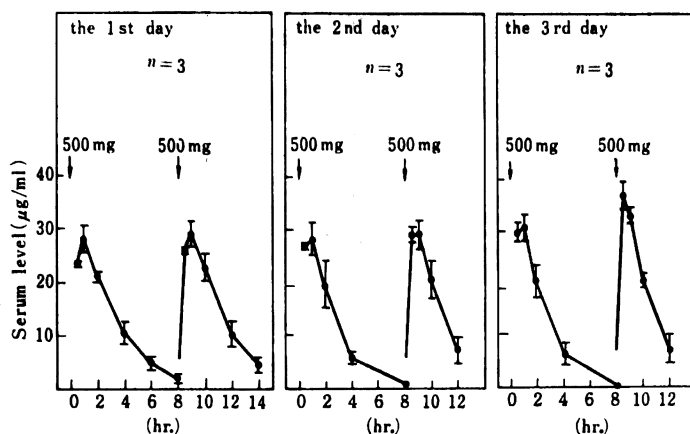
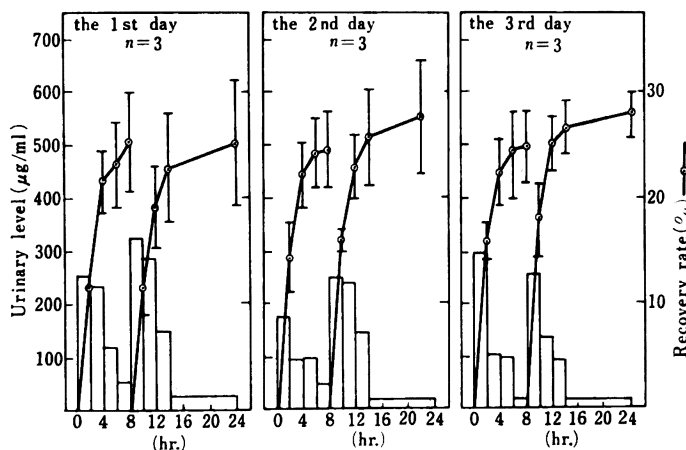


Fig.2 Urinary excretion of PC-904 after intramuscular injections of 500 mg twice a day for 3 days

Method : disc method

Test organism : *M. luteus* ATCC 9341

Standard : M/15 phosphate buffer (pH 7.0) dilution



ii) 尿中排泄：最高尿中濃度は両群とも投与後最初の2時間尿にみられ、125 mg 群で平均 50 $\mu\text{g/ml}$ 、250 mg 群で $299 \pm 50 \mu\text{g/ml}$ であった。

本剤の尿中排泄は、その大部分が投与後6時間以内であり、125 mg 群で投与量の平均 19.7%、250 mg 群で投与量の平均 20.1% が回収された。

iii) 臨床検査：肝機能検査、血圧、心拍数、呼吸数、心電図に本剤によると思われる異常は認めなかった。

その他、臨床症状として250 mg 群に注射部位の軽度の疼痛を1例に、また軽度の発赤を1例に認めた以外は

異常は何ら認めなかった。

(2) 500 mg 1日2回3日連続投与

i) 血中濃度：PC-904 500 mg を3例に8時間の間隔で1日2回筋注3日連続投与を行なったときの血中濃度を Fig.1 に示した。

最高血中濃度は3日目の第2回目投与の場合（この場合は30分後が最高値）を除きすべて筋注後1時間にみられ、 $28.0 \pm 2.7 \sim 36.6 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ であった。生物学的半減期は1.2~1.8時間（平均1.4時間）であり、また蓄積傾向は認められなかった。

Table 1 Liver function test

(I. M. 500 mg twice a day for 3 days)

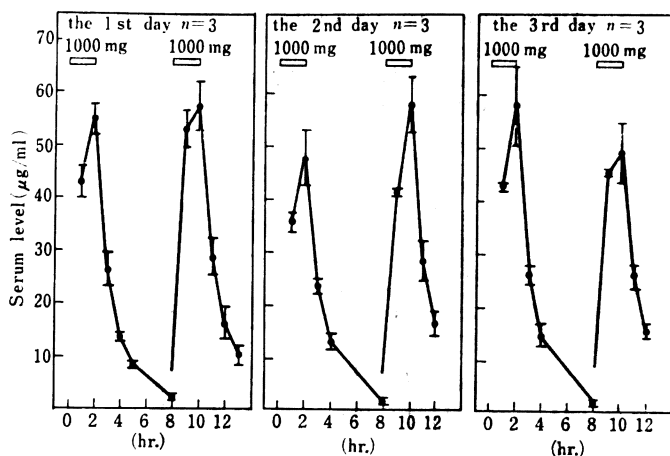
Case No.	Test	Normal values	Before 9 days	After the 1st injection of the 1st day			Before the 1st injection of the 2nd day	3 hr. after the 2nd injection of the 3rd day	After 3 days
				0.5 hr.	1 hr.	2 hr.			
1	GOT	5~20 (IU)	24.6	15.9	16.1	16.9	14.8	16.3	24.0
	GPT	4~25 (IU)	32.5	24.6	23.0	24.6	20.3	22.8	33.2
	Al-P	20~48 (IU)	41.3	30.1	29.1	30.1	34.7	31.1	38.6
2	GOT	5~20	5.2	13.5	8.3	6.6	6.3	4.4	7.5
	GPT	4~25	9.7	7.7	8.5	8.6	9.5	5.8	22.9
	Al-P	20~48	64.1	49.8	52.6	46.8	51.1	53.6	59.5
3	GOT	5~20	15.9	19.6	14.2	18.8	9.4	18.5	12.8
	GPT	4~25	16.1	22.9	17.2	20.7	11.8	15.8	17.3
	Al-P	20~48	39.8	37.7	35.3	36.5	36.7	38.0	36.4

Fig. 3 Serum levels of PC-904 after drip infusions of 1g twice a day for 3 days

Method : disc method

Test organism : *M. luteus* ATCC 9341

Standard : serum (Moni-Trol I) dilution



ii) 尿中排泄: 尿中排泄量は Fig. 2 に示した。最高尿中濃度はいずれも投与後最初の 2 時間尿にみられ $175 \pm 56 \sim 328 \pm 96 \mu\text{g/ml}$ であった。

本剤の尿中排泄は、その大部分が投与後 6 時間以内であり、投与量の $22.8 \pm 4.9 \sim 26.4 \pm 2.4\%$ が回収された。

iii) 臨床検査: 肝機能検査, 血圧, 心拍数, 呼吸数, 心電図に本剤によると思われる異常を認めなかった。

また注射部位の著明な変化およびその他の自覚症状などの一般症状にも異常を認めなかった。

肝機能試験の結果を Table 1 に, 血圧, 心拍数および呼吸数を Table 2 に示した。

2. 点滴静注による検討

(1) 投与量による影響 3.0~10.0 mg/kg

i) 血中濃度: PC-904 の点滴静注試験を 5 例に実施した。

被験者 1 では 0.5 mg/kg/hr を 1 hr. 投与後, 2.5 mg/kg/hr を 1 hr. 投与 (総投与量 3 mg/kg), 被験者 2 では 2.5 mg/kg/hr を 2 hr. 投与 (総投与量 5 mg/kg), 被験者 3 では 2.5 mg/kg/hr を 1 hr. 投与後, 5 mg/kg/hr を 1 hr. 投与 (総投与量 7.5 mg/kg), 被験者 4 および 5 では 5 mg/kg/hr を 2 hr. 投与 (総投与量 10 mg/kg) した。

最高血中濃度はいずれも点滴終了時にみられ $15.0 \sim 58.0 \mu\text{g/ml}$ であった。

ii) 尿中排泄: 最高尿中濃度は被験者 5 の場合を除き (この場合は 2~4 時間が最高値), いずれも投与開始後

Table 2 Blood pressure, heart rate and respiratory rate
(I.M. 500 mg twice a day for 3 days)

Case No.	Test	the 1st day										the 2nd day										the 3rd day											
		After the 1st injection					After the 2nd injection					After the 1st injection					After the 2nd injection					After the 1st injection					After the 2nd injection						
		hr. 0.5	1	2	4	6	8	hr. 0.5	1	2	4	6	hr. 0.5	1	2	4	8	hr. 0.5	1	2	4	8	hr. 0.5	1	2	4	8	hr. 0.5	1	2	4	8	
1	Blood pressure (mmHg)	104	110	106	106	110	114	112	114	120	112	112	116	106	108	110	120	106	110	110	120	114	110	106	110	120	124	118	110	110	110	110	114
	Heart rate (/min.)	68	64	64	60	64	72	66	68	64	64	60	72	62	64	64	62	76	68	68	64	64	72	68	68	68	64	68	64	64	74	64	
	Respi- ratory rate (/min.)	15	13	11	11	12	11	12	12	12	10	11	14	11	12	11	13	12	11	14	11	12	12	11	12	12	11	11	12	11	12	12	
2	Blood pressure (mmHg)	124	116	120	110	112	116	112	118	116	120	122	122	110	116	124	114	114	116	116	110	118	114	114	112	116	116	114	118	122	114	112	116
	Heart rate (/min.)	64	64	56	56	62	62	62	60	60	60	60	56	60	58	56	58	58	60	58	58	64	60	64	60	60	60	56	64	58	56	60	
	Respi- ratory rate (/min.)	14	13	13	14	14	14	17	13	14	14	14	16	17	13	14	15	15	15	16	15	16	16	13	15	13	15	15	14	16	13	13	
3	Blood pressure (mmHg)	118	124	134	140	140	134	132	130	130	138	130	128	134	134	138	124	130	120	116	120	126	138	130	132	126	130	128	128	126	128	136	
	Heart rate (/min.)	60	62	60	64	60	64	66	64	60	64	66	64	68	64	64	66	62	66	60	60	64	62	64	60	62	64	68	60	60	62	62	
	Respi- ratory rate (/min.)	21	20	19	22	21	21	20	22	20	19	20	20	20	20	18	21	21	22	20	19	22	22	22	20	20	20	21	22	20	20	20	

Fig. 4 Urinary excretion of PC-904 after drip infusions of 1g twice a day for 3 days

Method : disc method

Test organism : *M. luteus* ATCC 9341

Standard : M/15 phosphate buffer (pH 7.0) dilution

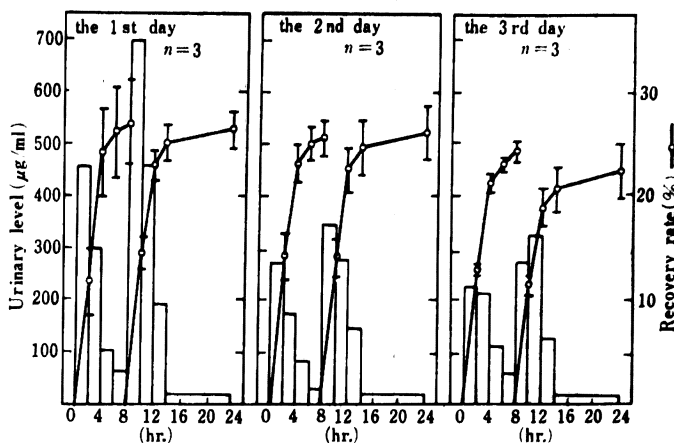


Table 3 Liver function test

(D. I. 1g twice a day for 3 days)

Case No.	Test	Normal values	Before 9 days	During the 1st infusion of the 1st day			Before the 1st infusion of the 2nd day	3 hr. after the 2nd infusion of the 3rd day	After 3 days
				0.5hr.	1hr.	2hr.			
1	GOT	5~20 (IU)	16.1	11.6	10.4	8.9	10.9	9.0	14.7
	GPT	4~25 (IU)	14.6	11.4	12.5	10.4	9.1	7.8	14.3
	Al-P	20~48 (IU)	25.8	30.7	26.1	22.1	38.1	27.2	32.3
2	GOT	5~20	13.7	10.9	7.9	15.7	11.2	10.5	11.6
	GPT	4~25	12.5	8.1	8.2	7.7	7.9	6.1	10.0
	Al-P	20~48	34.6	28.1	28.2	23.3	25.0	27.8	34.8
3	GOT	5~20	22.9	20.7	19.9	20.9	13.8	18.0	19.1
	GPT	4~25	33.6	28.8	28.1	25.2	15.5	25.4	32.6
	Al-P	20~48	41.6	41.2	39.9	39.3	38.5	34.9	39.8

— : during drip infusion

最初の2時間尿にみられ 91~390 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤の尿中排泄は、その大部分が投与開始後6時間以内であり、投与量の 15.6~23.6% が回収された。

iii) 臨床検査：肝機能検査、血圧、心拍数、呼吸数、心電図に本剤によると思われる異常は認めなかった。

また注射部位の疼痛、発赤およびその他の自覚症状などの一般症状にも異常を認めなかった。

(2) 1g, 1日2回, 3日連続投与

i) 血中濃度：PC-904 1g を 500 ml の生食に溶解し、3例に8時間の間隔で1日2回、2時間の点滴静注で3日連続投与を行なったときの血中濃度を Fig. 3 に示した。

最高血中濃度はいずれも点滴静注終了時にみられ 47.4 $\pm$ 5.3~57.9 $\pm$ 7.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。生物学的半減期は

1.0~1.2 時間(平均 1.1 時間)であり、また蓄積傾向は認められなかった。

ii) 尿中排泄：尿中排泄量は Fig. 4 に示した。

最高尿中濃度は3日目の第2回目投与の場合(この場合は2~4時間が最高値)を除き、いずれも投与開始後最初の2時間尿にみられ 228 $\pm$ 34~697 $\pm$ 118 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の尿中排泄は、その大部分が投与開始後6時間以内であり、投与量の 20.7 $\pm$ 2.2~26.2 $\pm$ 4.2% が回収された。

iii) 臨床検査：肝機能検査、血圧、心拍数、呼吸数、心電図に本剤によると思われる異常は認めなかった。

また注射部位の疼痛、発赤およびその他の自覚症状などの一般症状にも異常を認めなかった。肝機能試験の結果

Table 4 Blood pressure, heart rate and respiratory rate
(D. I. Ig twice a day for 3 days)

Case No.	Test	the 1st day												the 2nd day												the 3rd day																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		the 1st infusion						the 2nd infusion						before						the 1st infusion						the 2nd infusion						before						the 1st infusion						the 2nd infusion																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
		hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	8	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2	3	4	5	Before	hr	0.5	1	1.5	2

During drip infusion

Fig. 5 Serum levels of PC-904 after drip infusions of 2g or 3g twice a day

Method: disc method

Test organism: *M. luteus* ATCC 9341

Standard: serum (Moni-Trol I) dilution

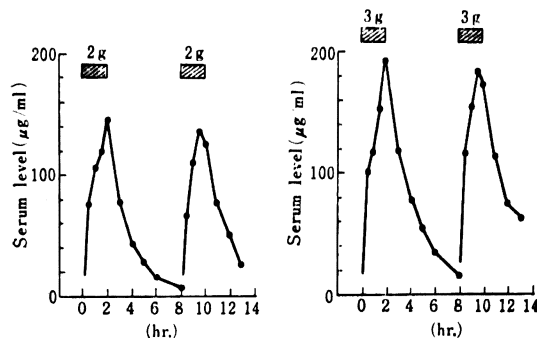
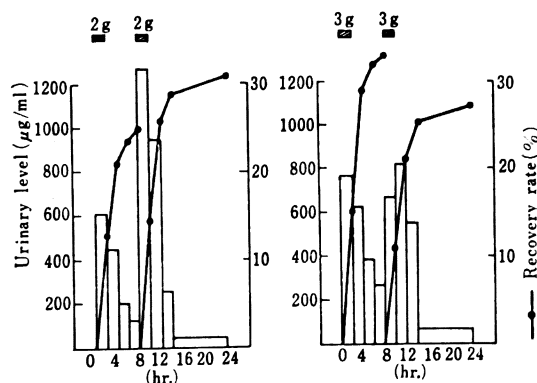


Fig. 6 Urinary excretion of PC-904 after drip infusions of 2g or 3g twice a day

Method: disc method

Test organism: *M. luteus* ATCC 9341

Standard: M/15 phosphate buffer (pH 7.0) dilution



果を Table 3 に、血圧、心拍数および呼吸数を Table 4 に示した。

(3) 2g または 3g, 1日2回投与

i) 血中濃度: PC-904 2g または 3g を 500 ml のリンゲル液に溶解し、各2例に8時間の間隔で1日2回、2時間の点滴静注を行なったときの血中濃度を Fig. 5 に示した。

最高血中濃度は、第1回目投与は点滴終了時に、また第2回目は点滴開始後1.5時間にみられ、2g 投与群の場合平均 138 および 146 $\mu\text{g/ml}$, 3g 投与群の場合平均 183 および 191 $\mu\text{g/ml}$ であった。

生物学的半減期は 2g 投与群で 1.1~1.6 時間 (平均 1.4 時間), 3g 投与群で 1.4~2.8 時間 (平均 1.9 時間) であった。

ii) 尿中排泄: 尿中排泄量を Fig. 6 に示した。最高尿中濃度は 3g 投与群の第2回目投与の場合 (この場合は 2~4 時間が最高値) を除き投与開始後最初の 2 時間尿にみられ、2g 投与群で平均 608 および 1,273 $\mu\text{g/ml}$, 3g 投与群で平均 764 および 819 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤の尿中排泄は、その大部分が投与開始後 6 時間以内であり、2g 投与群で投与量の平均 23.8 および 28.9 %, 3g 投与群で投与量の平均 25.2 および 31.8 % が回収された。

iii) 臨床検査: 肝機能検査、血圧、心拍数、呼吸数、心電図に本剤によると思われる異常は認めなかった。

ただ尿中アミラーゼ値だけ正常範囲内 (500 単位以下) の変動ではあるが、試験終了 4 日または 5 日後の検査の値が前値と比較すると高値 (2g 投与群: 118~204 単位, 141~236 単位, 3g 投与群: 235~432 単位, 251~346 単位) であったので、本剤の尿中アミラーゼ値に及ぼす影響に関して追加検討を行なった。

なお、注射部位の疼痛、発赤およびその他の自覚症状などの一般症状には異常を認めなかった。肝機能試験の結果を Table 5 に、血圧、心拍数および呼吸数を Table 6 に示した。

iv) 追加検討: 尿中アミラーゼ値の変動が本剤によるものか否かを検討する目的で、各同一投与量での再試験 (各 2 例) を実施し、また対照として薬剤非投与時の 2 日間にわたる尿中アミラーゼの日内変動を検討した。

尿検体は薬剤投与群 (初回実施群, および再試験群), 非投与群ともに 23 時以後の夜間を除き 2 時間ごとに経時的に採取した尿を用いた。尿中アミラーゼの表記法は、尿量を考慮した単位時間当りのアミラーゼ値 (単位/hr) で表現した。

結果は Fig. 7 に示したが、薬剤投与群、非投与群にかかわらず尿中アミラーゼは正常範囲内 (190 単位/hr. 以下) で大きな日内変動が認められ、本剤の投与によると思われる異常値は認められなかった。

III. 考 按

本試験において、健常の男性成人延べ 25 例について本剤の血中濃度、尿中排泄および安全性を検討した。

本剤投与後の最高血中濃度は、筋注試験では大部分の例で、筋注 1 時間後にみられ、500 mg 筋注で 28~37 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴静注試験では大部分の例で点滴終了時に最高血中濃度がみられ、1g 点滴で 47~58 $\mu\text{g/ml}$, 2g 点滴で 138 および 146 $\mu\text{g/ml}$, 3g 点滴で 183 および 191 $\mu\text{g/ml}$ であり、dose response がみられた。

生物学的半減期は 500 mg 筋注で平均 1.4 時間, 1g 点滴で平均 1.1 時間, 2g 点滴で平均 1.4 時間, 3g 点滴で平均 1.9 時間であり、点滴静注試験で増量により延

Table 5 Liver function test

(D.I. 2g or 3g twice a day)

	Case No.	Test	Normal values	Before 9 or 10 days	Just before infusion	During the 1st infusion				During the 2nd infusion			After 4 or 5 days	After 13, 14 or 15 days
						0.5hr.	1hr.	2hr.	3hr.	1hr.	2hr.	5hr.		
2g twice a day	1	GOT	5~20 (IU)	12.3	13.6	13.8	11.6	14.4	12.7	11.9	12.0	15.1	13.0	12.0
		GPT	4~25 (IU)	18.3	15.3	15.4	15.0	14.5	16.3	12.4	12.6	16.0	13.4	14.1
		Al-P	20~48 (IU)	36.5	47.6	43.0	39.8	40.5	43.3	38.3	35.8	43.2	43.4	42.4
	2	GOT	5~20	26.8	13.5	12.5	12.3	12.6	12.3	11.5	10.1	10.3	11.8	12.2
		GPT	4~25	10.9	17.5	12.8	15.5	15.4	15.1	12.3	11.8	12.7	14.8	8.8
		Al-P	20~48	31.7	37.6	34.6	32.8	32.0	35.3	30.4	29.5	30.0	43.0	35.8
3g twice a day	3	GOT	5~20	10.6	11.5	10.9	10.3	10.6	10.7	8.9	7.6	8.6	10.1	9.5
		GPT	4~25	6.0	11.9	10.8	10.1	9.3	10.2	9.0	9.1	9.2	24.5	9.2
		Al-P	20~48	23.1	32.9	27.6	29.7	26.7	28.9	24.8	26.9	21.7	36.5	41.2
	4	GOT	5~20	26.4	24.7	24.5	21.8	22.1	25.1	18.7	19.1	16.8	17.5	16.1
		GPT	4~25	30.9	30.5	28.6	28.4	29.5	31.1	27.3	26.6	24.6	14.4	29.9
		Al-P	20~48	37.0	36.6	35.8	37.0	35.4	37.6	33.1	31.3	30.6	40.9	42.8

— : during drip infusion

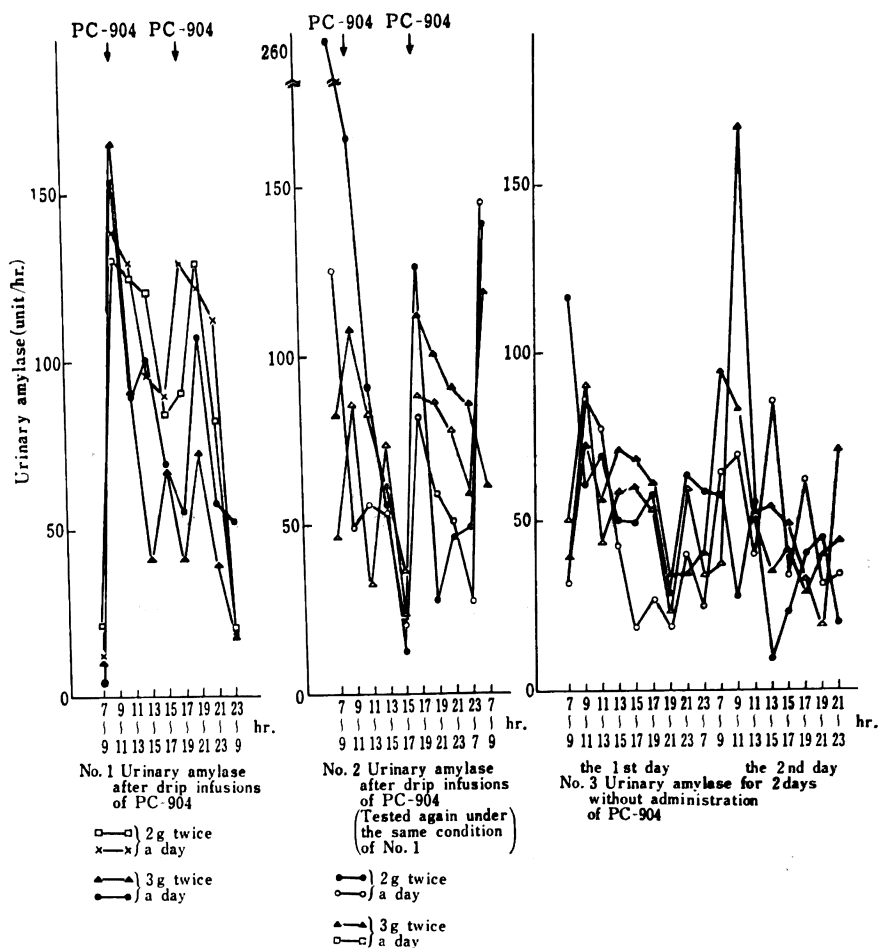
Table 6 Blood pressure, heart rate and respiratory rate

(D.I. 2g or 3g twice a day)

	Case No.	Test	Before	the 1st infusion								the 2nd infusion							
				hr. 0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	hr. 0.5	1	1.5	2	3	4	5
2g twice a day	1	Blood pressure (mmHg)	112 70	116 70	126 82	122 76	122 82	108 64	108 64	110 74	120 72	122 74	110 66	116 70	114 64	120 70	116 76	120 70	120 70
		Heart rate (/min.)	80	66	63	64	66	64	64	64	68	72	64	62	60	60	68	74	68
		Respiratory rate (/min.)	20	18	17	17	17	18	21	20	19	20	20	21	18	20	21	22	21
	2	Blood pressure (mmHg)	122 80	116 70	116 78	114 80	120 80	116 80	118 78	120 80	126 80	120 80	120 76	118 78	120 80	112 78	120 70	118 74	118 75
		Heart rate (/min.)	72	63	62	64	60	60	60	60	66	68	62	64	60	58	70	66	66
		Respiratory rate (/min.)	15	14	16	16	17	16	17	17	19	16	16	17	16	18	16	17	18
3g twice a day	3	Blood pressure (mmHg)	120 66	118 80	122 80	122 74	124 80	128 78	120 74	124 74	118 76	118 74	120 70	118 76	116 68	114 68	120 72	118 70	118 68
		Heart rate (/min.)	74	72	64	64	64	60	60	60	68	68	62	64	60	60	60	64	64
		Respiratory rate (/min.)	18	18	16	16	15	16	15	17	18	17	16	16	17	16	16	18	16
	4	Blood pressure (mmHg)	102 60	106 74	106 70	102 66	102 64	100 60	100 60	100 60	102 56	104 66	98 56	100 60	106 60	102 62	108 70	104 68	106 60
		Heart rate (/min.)	72	68	64	64	60	59	62	62	68	60	74	62	64	64	64	66	66
		Respiratory rate (/min.)	10	9	11	10	10	10	11	13	11	10	14	10	13	12	11	10	11

— : during drip infusion

Fig. 7 Effects of PC-904 on urinary amylase



長する傾向が認められたが、いずれの試験においても蓄積傾向は認めなかった。

尿中排泄は、筋注試験では投与後最初の2時間尿に最高尿中濃度がみられ、500mg筋注で175~328 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴静注試験においても一部の例を除き、投与開始後最初の2時間尿に最高尿中濃度がみられ、1g点滴で228~697 $\mu\text{g/ml}$ 、2g点滴で608および1,273 $\mu\text{g/ml}$ 、3g点滴で764および819 $\mu\text{g/ml}$ であった。

これらの試験で得られた血中濃度および尿中濃度は本剤の *in vitro* 抗菌力からみて¹⁾、緑膿菌を含めたグラム陰性桿菌を中心とするPC-904感受性株の殆んどを阻止するのに十分な濃度と考えられる。

本剤は胆道への移行が良好であり、ラットで50mg/kg静注により、胆汁中への¹⁴C排泄率は約70%であり、残りは尿中に排泄されている²⁾。糞中には抗菌活性はみられず、PC-904の β -lactam環の開裂した代謝物が得られている³⁾。本剤のヒトでの尿中排泄は、本試験では

筋注、点滴静注ともに6時間以内に大部分が排泄され、投与量の約20~30%が回収された。糞中での抗菌活性体は2g、3gの点滴静注試験において検討したところ、ばらつきが認められ、回収率として0~10%であった。本剤の排泄は約70~80%が胆道を経て糞中に排泄されるものと推測されるが、腸管内で不活化をうけるものと考えられる。

本試験において、本剤による臨床検査値の異常は認めなかったが、合成ペニシリン剤の注射後、血清トランスアミナーゼが一過性に上昇する場合があることが指摘されており、また本剤はイヌに静注した場合、GOT、GPTの一過性上昇が認められているので⁴⁾、GOT、GPT、Al-Pについて経時的な測定を実施した。

本試験の最高1回投与量は3gの点滴静注であるが、本剤によると思われる異常はGOT、GPT、Al-Pなどの一過性上昇を含めて、いずれの試験においても認められなかった。

臨床検査値の変動として、本剤の2g, 3g 点滴静注で尿中アミラーゼが正常範囲内(500 単位以下)であるが投与前に比べ投与後に高値を認めたので、同一用量での再試験および対照として薬剤非投与時の日内変動について追加検討を加えた。尿は夜間の蓄尿を除き2時間毎に採取し、尿中アミラーゼは単位時間当りの排泄量で表示して、薬剤投与前後の尿アミラーゼの変動を対照の日内変動と比較検討したところ、本剤投与による尿中アミラーゼへの影響は認められなかった。

先に高値を認めた検体は、種々の尿検査用に採取されたものであるため、蓄尿されたものではなく、従って単位時間当りでの表示はできなかった。尿中アミラーゼを濃度として表現した場合、測定値は尿量によって影響を受けること、またその値が正常範囲内であったこと、および追加検討の結果から、この高値は尿量の通常の変動による影響が関与したものと推測された。

本剤の血圧に及ぼす影響は無麻酔のイヌにおいて急速静注で一過性の血圧下降が認められるため³⁾、本試験においても経時的に血圧を測定したが全例とも異常は認めなかった。併せて心拍数、呼吸数を測定したがともに異常は認めなかった。

以上の知見により本試験での用法、用量では临床上、安全な薬剤であることが考察された。

IV. ま と め

PC-904 を健康成人延べ 25 例を対象として、筋注ならびに点滴静注試験を実施し、本剤の吸収、排泄および肝機能、血圧などへの影響につき以下の成績を得た。

(1) 血中濃度は、筋注試験では大部分の例で筋注1時間後に最高濃度がみられ、500 mg 1日2回3日連続投与の場合には28~37 $\mu\text{g/ml}$ であり、点滴静注試験では大部分の例で点滴終了時に最高濃度がみられ、1g 1日2回3日連続投与の場合には47~58 $\mu\text{g/ml}$, 2g 1日

2回では138 および 146 $\mu\text{g/ml}$, 3g 1日2回では183 および 191 $\mu\text{g/ml}$ の値を得た。

生物学的半減期は500 mg 筋注で平均1.4時間、点滴静注では平均1.1~1.9時間であった。

(2) 尿中排泄は、筋注試験では筋注後最初の2時間尿に最高尿中濃度がみられ、500 mg 1日2回3日連続投与の場合で175~328 $\mu\text{g/ml}$ であり、点滴静注試験においても大部分の例で点滴開始後の最初の2時間尿に最高尿中濃度がみられ、1g 1日2回3日連続投与の場合で228~697 $\mu\text{g/ml}$, 2g 1日2回の場合で608~1,273 $\mu\text{g/ml}$, 3g 1日2回で764 および 819 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤の尿中排泄は、筋注、点滴静注ともにその大部分が6時間以内であり、筋注で投与量の23~26%、点滴静注で投与量の21~32% が回収された。

(3) 本剤投与後の臨床検査、血圧、心拍数、呼吸数、心電図に本剤によると思われる異常は認めなかった。注射部位の異常は、筋注で1例に軽度の疼痛、また1例に軽度の発赤を認めた以外は認めず、その他の自覚症状などの一般症状にも異常は認めなかった。

文 献

- 1) NOGUCHI, H.; Y.EDA, H.TOBIKI, T.NAKAGOME & T.KOMATSU: PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity: Microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 262~273, 1976
- 2) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. 岐阜, 1977年
- 3) PC-904 説明会資料
- 4) 戸田安士, 早川哲夫, 野田愛司, 中島澄夫, 鈴木敏行: アミラーゼ, マクロアミラーゼ(含, 尿中). *日本臨床* 31: 558~569, 1973

STUDIES ON SERUM LEVELS AND URINARY EXCRETION OF PC-904

NOBUO MAEKAWA, MICHIASU NAKANISHI, MITSURU KAWAI, FUMIYUKI KUZE,
YOSHIRO ODA, KOJI EBE and HIDEKI NISHIYAMA

First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

HITOSHI NAKAI

Department of Internal Medicine, Kobe Municipal Central Hospital

The serum levels and urinary excretion of PC-904 of 25 healthy adult volunteers were studied. The results obtained were as follows:

- 1) The serum levels of intramuscular injections of 500 mg of PC-904, administered twice a day for

3 days, were examined.

The maximum serum levels were achieved 1 hour after the injections, and showed 28 to 37 $\mu\text{g/ml}$. The urine collected for the first 2 hours after the injection showed maximum levels of 175 to 328 $\mu\text{g/ml}$. The total urinary recovery rates were 23 to 26%, and almost all of them were achieved within 6 hours.

2) The serum levels of 2 hour drip infusion of 1g of PC-904, administered twice a day for 3 days, and 2g and 3g administered twice a day for 1 day respectively, were examined. The maximum serum levels were achieved when the last of the infusion was administered, and showed 47 to 58, 138 to 146 and 183 to 191 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The urine collected for the first 2 hours showed the maximum levels of 228 to 697, 608 to 1,273 and 764 to 819 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The total urinary recovery rates were about 21 to 32%, and almost all of them were achieved within 6 hours.

3) No side effects or adverse reactions in the clinical findings of this drug were observed.