

PC-904の吸収・排泄に関する研究

加 地 正 郎

九州大学温泉治療学研究所附属病院気候内科

野 口 浩

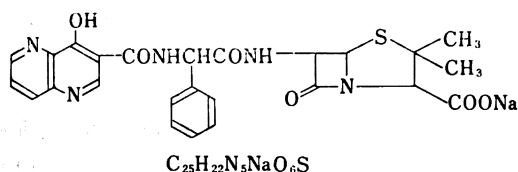
住友化学工業株式会社医薬事業部研究開発センター

Sodium (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1, 5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3. 2. 0]heptane-2-carboxylate (PC-904と略) は住友化学工業株式会社において新しく開発された半合成ペニシリンであり, Fig. 1 に示す化学構造を有する。

その抗菌スペクトルは広範囲にわたり, 多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を示すが, 緑膿菌や変形菌にも有効である点はとくに注目されている。臓器親和性としては肝臓および腎臓への移行が良く, とりわけ胆汁中に高い濃度が得られるとされている^{1, 2)}。

本剤はすでに健常人を対象として, 125mg および 250mg 力価 1 回筋肉内投与で安全性の検討と薬動学的な検索が実施されているが³⁾, 今回, われわれはさらにそれを検討するため, さらに増量して健常成人を対象として, 呼吸, 排泄ならびに肝機能, 腎機能, 循環器機能などへの影響について検討を加えたのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of PC-904



I. 被験対象および試験方法

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, 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要領で実施した。

(1) 被験者の選定

i) 被験者の同意および試験前検査: 被験者は前臨床試験成績および第1相臨床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志願した成人で, 試験前に血液一般, 血清・免疫学的検査, 肝・脾・腎機能, 血清化学, 尿, 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例である。

ii) 問診: 薬疹・蕁麻疹などのアレルギー性疾患既往の無いことを問診によって確かめたが, とくに抗生物質に対する過敏症のないことを確認した。

iii) 皮内テスト: 試験に先立って penicillin-G および PC-904 両薬剤による皮内テストを実施し, いずれのテストも陰性であることを確認した。

(2) 被験薬剤

PC-904 は1バイアル中 250mg 力価を含有する凍結乾燥を用い, 用いのぞんで, 日局生理食塩液に溶解して使用した。

(3) 投与方法および投与量

1 回投与では 350mg 力価 (8.3% 液 3.9ml) を筋肉内 (大臀筋) に注射し, 2 回投与の場合は, 1 回量 350mg 力価 (8.3% 液 3.9ml および 12.5% 液 2.6ml) を 6 時間の間隔で 2 回筋肉内 (両側大臀筋に 1 回ずつ) 注射した。

(4) 薬動学的検索

i) 採血および採尿: 本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 1 回投与の場合は, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 時間後まで, 2 回投与の場合は第1回目および第2回目投与後のおおの 0.5, 1, 2, 4, 6 時間後まで経時的に肘静脈から採血し, 約 1 時間室温に放置後, 低速遠心により血清を分離, 検査時まで -20°C で凍結保存した。採尿は投与 6 時間後まで 2 時間ごとに分割採取し, 尿量を測定後検査時まで -20°C で凍結保存した。

ii) 微生物学的定量法: 血清中, 尿中の PC-904 の濃度は *Bacillus subtilis* PCI-219 (ATCC 6633), *Micrococcus luteus* PCI-1001 (ATCC 9341) および *Pseudomonas aeruginosa* 10490 を用いたディスク法により測定した。血清中濃度は, 正常ヒト血清に溶解した PC-904 を標準液 (PC-904 1000 $\mu\text{g/ml}$ 標準原液をヒト血清で 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2 倍系列希釈) とし, 尿中濃度は 10 mM の Forsfalls' phosphate buffered saline (PBS) に溶解した標準液をもって算出し, すべて力価表示とした。

(5) 臨床症状の記録

Table 1 Background factors of volunteers

Case No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Allergic history	Skin test		Comments
					Penicillin-G	PC-904	
1	Male	50	56	none	negative	negative	cholecystectomy (cholelithiasis)
2	Male	31	58	none	negative	negative	—
3	Male	28	65	none	negative	negative	—
4	Male	26	60	none	negative	negative	—
5	Male	50	58	none	negative	negative	—
6	Male	46	66	none	negative	negative	—
7	Male	35	58	none	negative	negative	—
8	Male	28	64	none	negative	negative	—
9	Male	28	65	none	negative	negative	—
10	Male	25	60	none	negative	negative	—
Mean	—	34.8	61.0	—	—	—	—

Table 2 Serum level of PC-904 after an intramuscular injection (350 mg)

Case No.	Organism used in test	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)					
		1/2	1	2	4	6	8hr.
1	<i>M. luteus</i>	16.0	15.0	9.1	3.3	1.2	0.3
	<i>P. aeruginosa</i>	14.7	14.7	9.2	2.8	<1.5	<1.5
2	<i>M. luteus</i>	11.2	14.3	10.3	5.8	2.2	0.6
	<i>P. aeruginosa</i>	13.2	14.3	10.4	4.5	<1.5	<1.5
3	<i>M. luteus</i>	14.7	13.4	8.5	2.2	0.4	<0.2
	<i>P. aeruginosa</i>	12.7	12.1	7.9	<1.5	<1.5	<1.5
4	<i>M. luteus</i>	16.5	14.2	6.3	1.6	0.5	<0.2
	<i>P. aeruginosa</i>	16.8	12.3	6.5	<1.5	<1.5	<1.5
Mean $\pm$	<i>M. luteus</i>	14.6 $\pm$ 1.2	14.2 $\pm$ 0.3	8.6 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 0.9	1.1 $\pm$ 0.4	—
S. E.	<i>P. aeruginosa</i>	14.4 $\pm$ 0.9	13.4 $\pm$ 0.7	8.5 $\pm$ 0.8	—	—	—

臨床的な検査としては、血圧・心拍数を測定、心電図検査（安静時 12 誘導）を実施し、また注射部位の変化（疼痛や発赤など）や全身的な自覚症状などの一般症状（注射側下肢脱力感、頭痛・頭重感、めまい・ふらふら感、耳鳴り、倦怠感、胃部不快感、嘔気・嘔吐、眠気、息切れ、動悸、顔面紅潮、発疹、手足の冷感など）についても観察・記録した。

(6) 臨床検査

臨床検査は被験者選定の際に行なった全項目について試験後 4 日目に再び実施し、試験前の成績とも比較検討した。

II. 試験成績

(1) 被験者

臨床検査・問診および皮内テストの諸検査で選定され

た被験者は、年齢 26～50 歳の男子 10 名で、平均年齢 35 歳、平均体重 61.0 kg であった。被験者のうち 4 名（平均年齢 34 歳、平均体重 59.8 kg）には PC-904 350 mg 力価 1 回筋肉内注射、残り 6 名（平均年齢 36 歳、平均体重 61.8 kg）には 1 回量 350mg の 2 回連続筋肉内注射を実施した。

被験者の背景は Table 1 に示すとおりである。

(2) 血中濃度

PC-904 の血中濃度は *M. luteus* および *Ps. aeruginosa* を被験菌とした場合の定量値は Table 2 および 3 に示したとおりであるが、測定に用いた両者の間で測定値に有意の差は認められなかったため、検出感度の点などから、以後、PC-904 の濃度の検討には *M. luteus* を用いた場合をとりあげた。

Table 3 Serum level of PC-904 after 2 times intramuscular injections (350 mg×2)

Case No.	Test organism	Serum level (μg/ml)										
		Be-fore	After 1st injection (hr.)					After 2nd injection (hr.)				
			1/2	1	2	4	6	1/2	1	2	4	6
5	<i>M. luteus</i>	<0.3	17.0	15.3	10.0	2.4	1.2	17.0	19.0	11.0	2.9	0.9
	<i>P. aeruginosa</i>	1.5	20.5	14.8	8.8	2.8	1.5	16.8	17.5	7.9	2.9	1.5
6	<i>M. luteus</i>	0.3	11.3	13.9	8.9	2.5	0.7	8.6	13.3	9.8	4.0	1.7
	<i>P. aeruginosa</i>	<1.5	15.5	15.0	6.9	2.0	1.5	6.5	15.0	11.3	5.1	1.5
7	<i>M. luteus</i>	<0.3	13.7	16.2	16.0	7.1	2.8	17.5	21.5	15.0	5.9	2.5
	<i>P. aeruginosa</i>	<1.5	11.3	17.3	16.0	7.0	2.4	15.5	21.8	12.8	5.4	3.2
8	<i>M. luteus</i>	<0.3	13.3	18.8	8.0	2.2	0.8	13.8	16.8	12.5	2.0	1.0
	<i>P. aeruginosa</i>	<1.5	13.5	18.5	7.5	1.8	<1.5	12.8	14.8	7.1	3.2	<1.5
9	<i>M. luteus</i>	<0.3	15.4	14.7	11.6	3.6	1.7	12.5	16.3	12.0	4.5	1.6
	<i>P. aeruginosa</i>	<1.5	16.8	15.0	10.5	3.5	<1.5	10.6	11.3	10.1	4.9	<1.5
10	<i>M. luteus</i>	<0.3	16.5	14.2	8.9	1.9	0.6	8.4	15.5	16.0	4.2	1.2
	<i>P. aeruginosa</i>	<1.5	13.3	12.0	6.5	1.8	<1.5	6.1	14.5	8.4	4.2	<1.5
Mean± S. E.	<i>M. luteus</i>	<0.3	14.5±0.9	15.5±0.7	10.6±1.2	3.3±0.8	1.3±0.3	13.0±1.6	17.1±1.2	12.7±1.0	3.9±0.5	1.5±0.2
	<i>P. aeruginosa</i>	<1.5	15.2±1.3	15.4±0.9	9.4±1.5	3.2±0.8	<1.5	11.4±1.8	15.8±1.4	9.6±0.9	4.3±0.4	<1.5

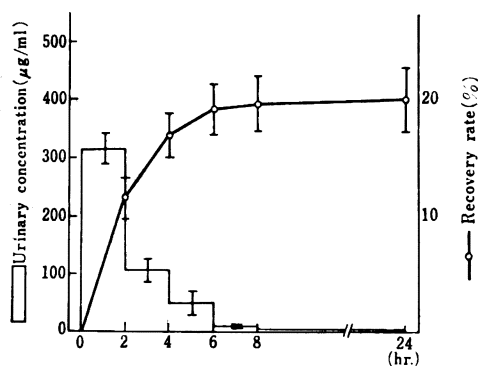
Table 4 Urinary concentration of PC-904 after an intramuscular injection (350 mg)

Case No.	Test organism	Urinary concentration										
		0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 24		0 ~ 24hr.
		μg	%	μg	%	μg	%	μg	%	μg	%	%
1	<i>B. subtilis</i>	340	7.9	79	4.4	70	1.5	16	0.4	<1.0		14.2
	<i>M. luteus</i>	305	7.1	88	4.9	115	2.4	13	0.3	0.9	0.3	15.1
	<i>P. aeruginosa</i>	281	6.5	65	3.6	67	1.4	5.0	0.1	1.4	0.5	12.2
2	<i>B. subtilis</i>	315	13.1	91	7.0	17	2.7	11	1.3	7.3	1.3	25.3
	<i>M. luteus</i>	330	13.7	95	7.3	22	3.5	11	1.3	5.9	1.0	26.7
	<i>P. aeruginosa</i>	252	10.4	51	3.9	23	3.6	5.2	0.6	7.7	1.3	19.9
3	<i>B. subtilis</i>	433	11.3	148	5.0	31	1.2	6.4	0.2	<1.9		17.6
	<i>M. luteus</i>	365	9.5	165	5.2	39	1.5	5.8	0.2	0.0	0.3	17.0
	<i>P. aeruginosa</i>	276	7.2	129	4.3	32	1.2	4.5	0.2	1.3	0.4	13.3
4	<i>B. subtilis</i>	284	16.6	85	3.7	27	1.0	9.5	0.3	<1.0		21.6
	<i>M. luteus</i>	260	15.2	80	3.5	37	1.4	9.0	0.3	0.6	0.1	20.4
	<i>P. aeruginosa</i>	230	13.5	54	2.4	31	1.1	5.9	0.2	1.3	0.2	17.3
Mean± S. E.	<i>B. subtilis</i>	343±32	12.2±1.8	101±16	5.0±0.7	36±12	1.6±0.4	11±2	0.6±0.3	—	—	19.7±2.4
	<i>M. luteus</i>	315±22	11.4±1.9	107±20	5.3±0.8	53±21	2.2±0.5	10±2	0.5±0.3	2±1	0.4±0.2	19.8±2.6
	<i>P. aeruginosa</i>	260±12	9.4±1.7	75±18	3.6±0.4	38±10	1.8±0.6	5±1	0.3±0.1	3±2	0.6±0.2	15.7±1.8

Table 6 Effects of an intramuscular injection of PC-904 on blood pressure and heart rate (350 mg)

Case No.	Blood pressure (mmHg)										Heart rate (/min.)				
	Systolic pressure					Diastolic pressure					After (hr.)				
	Be-fore	After (hr.)				Be-fore	After (hr.)				Be-fore	After (hr.)			
		0.5	1	2	5		0.5	1	2	5		0.5	1	2	5
1	116	108	112	106	118	70	64	74	64	70	72	64	68	66	72
2	124	120	122	112	126	72	66	64	66	72	76	82	68	68	75
3	118	116	104	104	114	66	58	70	66	68	72	72	62	57	64
4	118	126	112	112	114	60	56	62	56	64	92	84	80	80	80
Mean	119	117.5	112.5	108.5	118	67	61	67.5	63	68.5	78	75.5	69.5	67.75	72.75
± S. E.	±1.7	±3.8	±3.7	±2.1	±2.8	±2.6	±2.4	±2.8	±2.4	±1.7	±4.8	±4.6	±3.8	±4.7	±3.4

Fig. 4 Urinary excretion of PC-904 after an intramuscular injection (350 mg)



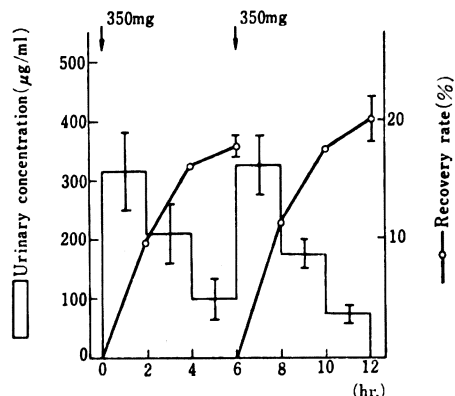
尿中濃度は、*M. luteus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* を検定菌とした場合の定量値は、Table 4 および Table 5 に示したとおりである。いずれの場合も測定値に有意の差はなく、以後は *M. luteus* を用いた成績で検討した。

i) 350 mg 力価 1 回投与：尿中濃度の推移および尿中濃度を Fig. 4 に示した。単位時間あたりの尿中排泄量は、投与直後から 2 時間までが最大で $31.5 \pm 22.0 \mu\text{g}$ 力価/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、投与量の平均 19.8% が 24 時間後までに回収された。

ii) 350mg 力価連続投与：PC-904 の尿中濃度および排泄率を Fig. 5 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、第 1 回および 2 回目投与でそれぞれ、 329 ± 50 および $321 \pm 52 \mu\text{g}$ 力価/ml であった。本剤の尿中排泄は大部分投与後 6 時間以内に行なわれ、それぞれ 6 時間までに投与量の $17.5 \pm 1.1\%$ および $19.8 \pm 2.0\%$ が回収された。

(4) 臨床症状

Fig. 5 Urinary excretion of PC-904 after continuous intramuscular injection (350 mg × 2)



PC-904 350mg 力価筋肉内投与による臨床症状としては、注射部位の疼痛が 10 例中 9 例に認められた。疼痛は投与直後から 5~20 分程度持続し、その後軽減したが連続投与の 6 例中 3 例では投与後 2 時間頃から再び自発痛や圧痛が強まり、翌朝まで軽い圧痛が残存した。また連続投与においては、本剤 12.5% 液 2.6 ml を注射し、第 2 回目には 8.3% 液 3.9 ml 投与、第 1 回目投与の場合に比較し、投与直後の疼痛がやや強かったが、その後の疼痛の持続には差がなかった。また、疼痛に伴って約半数例に注射側下肢の脱力感や注射部位の発赤が認められたが、いずれの場合も一過性、軽度であった。その他の自覚症状などにはとくに異常を認めなかった。

本剤投与による血圧および心拍数への影響は 350mg 力価 1 回投与の場合を Table 6 に、連続 2 回投与の場合を Table 7 に示した。1 回投与では投薬 2 時間後、拡張期圧にやや低下の傾向を認めたが、正常範囲に止まり 2 回連続投与では有意の血圧変化はなく、再現性が確認できなかった。血圧および心拍数の減少傾向は、本剤投与

Table 7 Effect of 2 times intramuscular injections of PC-904 on blood pressure and heart rate (350 mg×2)

Case No.	Blood pressure (mmHg)										Heart rate (/min.)					
	Systolic pressure					Diastolic pressure										
	After 1st inj. (hr.)					After 1st inj. (hr.)					After 1st inj. (hr.)			After 2nd inj. (hr.)		
	0.5					0.5					0.5			0.5		
	Before	1	2	4	6	Before	1	2	4	6	0.5	1	2	0.5	1	2
5	100	110	102	108	110	100	100	106	112	108	68	60	64	60	72	68
6	102	100	104	112	110	106	106	112	108	104	88	80	84	92	96	90
7	124	110	116	120	114	116	110	116	114	120	72	70	68	72	74	72
8	102	114	102	96	118	116	112	104	106	118	76	64	64	72	82	84
9	100	92	94	84	100	94	100	94	100	94	66	84	90	66	72	78
10	112	90	96	104	114	126	104	116	112	118	92	90	88	84	96	90
Mean	106.7	102.7	102.8	104.0	111.0	112.8	104.8	109.0	108.8	112.7	77.0	77.6	77.7	77.4	78.0	78.5
± S.E.	± 8.9	± 4.2	± 8.2	± 5.2	± 2.5	± 4.2	± 2.7	± 2.7	± 2.4	± 8.5	± 4.8	± 5.0	± 4.7	± 4.0	± 4.8	± 8.6

後 0.5~2 時間で認められたがいずれも軽度であった。
心電図については本剤によると思われる異常所見は認められなかった。

(5) 臨床検査

試験後 4 日目に実施した各種臨床検査の測定値を試験前と比較して、本剤 350 mg 力価 1 回投与の場合を Table 8 に、連続 2 回投与の場合を Table 9 に示した。本剤 1 回投与の場合、Table 10 に見られるように投薬後 4 日目で 4 例中 2 例 (case 2 および case 3) に血清アミラーゼ値の異常上昇を認めたが、投薬 8 時間後および 8 日目では全例とも正常値を示していた。そこで本剤のアミラーゼ活性への影響についてはさらに追加検討するため、連続 2 回投与の場合においては血清中アミラーゼに加えて尿中アミラーゼについても経時的に測定した。その結果を Table 11 にまとめたが、本剤 350 mg 力価連続 2 回投与後 1~7 日では、血清中および尿中アミラーゼとも全例に異常値は認められなかった。

なお、アミラーゼ値以外の検査項目については、いずれの試験においても本剤によると思われる異常は認められなかった。

III 考 察

PC-904 350 mg 力価を健康成人に 1 回あるいは連続 2 回筋肉内投与し、吸収・排泄および安全性について検討した。

本剤投与にある最高血中濃度は、1 回投与試験でも連続 2 回投与試験でもほぼ同様に、各投薬後の 0.5~1 時間にみられ、14~17 μg 力価/ml を示した。血中からの消失はいずれの場合もすみやかで、生物学的半減期は 1.3~1.4 時間と計算された。連続投与による吸収・排泄は、第 1 回とはほぼ同じパターンを示した。尿中への排泄状況をみると、いずれの場合でも投薬後 6 時間以内に大部分が排泄され、動物の場合と同様に投与量の約 20% が回収された。連続投与においても血中への蓄積性がみられなかったことから、本剤は動物実験の成績とはほぼ同様に胆道を経て糞中に排泄されたものと推測された。

さらに、微生物学的定量的ための検定菌としては、*M. luteus*, *B. subtilis* および *P. aeruginosa* を用いたが、いずれの場合の定量値にも有意差はなく、血中および尿中の活性体は単一であることが示唆された。

副作用についてみると、まず注射部位の疼痛があげられるが、その持続は短時間のことが多く、また疼痛の程度には著しい個体差がみとめられた。またこの疼痛に関しては PC-904 の濃度や投与量との間には、一定の明確な相関はなく、使用した容量や濃度の範囲ではほぼ同程度の頻度で発現しており、このことは、本剤の今後の臨床的応用に際して、投与量、薬剤濃度および投与間隔

Table 8 Laboratory findings before and 4 days after an intramuscular injection of PC-904 (350 mg)

Item	Normal value	Case No. 1		Case No. 2		Case No. 3		Case No. 4	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Hb (%)	85~105	94	90	98	90	96	94	100	96
R B C ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	410~530	480	486	482	455	499	482	491	492
Ht (%)	39~52	45	42	45	41	45	41	46	44
W B C (/mm ³)	4000~9000	6500	8500	5300	4300	6500	7300	4900	7300
St (%)	3~6	2.5	2	2	3	1	2	1	0
Seg (%)	45~55	52	60	59	58	50	46	54	54
E (%)	1~5	4.5	1	1	2	1	1	6	8
B (%)	0~1	0	0	0	0	0	0	0	0
M (%)	4~7	1.5	3	2	3	3	3	3	2
Ly (%)	25~45	39.5	34	35	34	45	38	36	36
E S R (30/60/120)	1~7/60 min.	1/1.5/7	1/2/7	1/2/6	1/2/5	1/2/5	1/2/7	1/2/5	1/2/6
CRP	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RA test	—	—	—	—	—	—	—	—	—
COOMBS test	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prothrombin rate	80~100	73.5	73.0	54.6	100	58.3	71.3	64.5	137
Bilirubin(mg/dl)	0.4~0.9	0.54	0.30	1.59	1.11	0.57	0.78	0.69	0.33
G O T	8~40	16	17	12	12	23	15	11	18
G P T	5~35	20	24	11	9	23	11	10	14
T T T (u)	~4	2.3	0.4	0.5	1.0	0.9	0.7	1.0	1.0
Z T T (u)	4~12	2.4	2.4	3.1	3.2	3.4	3.5	3.9	3.6
Ch E	0.6~1.0		0.70	0.67	0.61	0.86	0.75	0.9	0.81
L D H	50~400	302	339	364	270	280	371	280	298
A L P	0.8~2.9	1.5	1.4	1.5	1.1	1.4	1.3	1.6	1.3
L A P	50~400	363	353	298	317	370	331	314	362
s-Protein (g/dl)	7.0~8.0	7.2	7.2	7.5	6.6	7.2	7.0	7.3	7.0
Albumin (%)	62~71	68.4	67.7	70.0	71.6	66.5	69.6	63.9	65.4
α_1 -Globulin (%)	2.8~4.1	3.2	3.2	3.3	2.4	3.9	2.9	4.2	3.3
α_2 -Globulin	5.7~9.9	9.4	11.0	8.6	7.8	8.2	7.7	8.1	8.3
β -Globulin	6.1~10.7	9.0	8.1	6.9	7.4	9.7	8.8	11.2	10.1
γ -Globulin	9~18.3	9.7	9.7	11.1	10.6	11.5	10.7	12.4	12.6
A/G	1.2~1.8	1.2	1.3	1.2	1.6	1.3	1.5	1.3	1.4
B U N (mg/dl)	<20	11.9	12.5	15.8	19.0	11.0	9.2	12.6	11.2
s-Creatinine (mg/dl)	0.7~1.5	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	0.9	1.0
Uric acid (mg/dl)	2.5~7	6.5	6.3	5.8	6.9	5.5	6.1	6.4	6.3
s-Amylase (mg/dl)	70~216	136	185	91	442	94	220	85	181
Na (mEq/l)	136~148	142	143	140	143	140	143	142	143
K (mEq/l)	3.6~5	4.2	4.1	3.7	4.0	4.2	3.8	4.0	4.2
Cl (mEq/l)	96~107	100	105	100	107	100	100	105	105
Ca (mg/dl)	9~11.5	10.0	10.9	10.6	10.9	10.0	11.9	10.6	10.4
P (mg/dl)	2.7~4.4	3.5	2.5	3.7	2.5	3.8	2.7	3.7	2.8
C P K	~12	2.3	n. t.	0.7	n. t.	3.7	n. t.	2.4	n. t.
Urinary-protein(Testape)	—	—	n. t.	—	n. t.	—	n. t.	—	n. t.
Glucosuria (Testape)	—	—	n. t.	—	n. t.	—	n. t.	—	n. t.
Urobilinogen (Ehrlich)	normal	normal	n. t.	normal	n. t.	normal	n. t.	normal	n. t.
Reference (s-amylase after 8 days) (mg/dl)		118		124		114		88	

n. t. ; not tested

Table 9(1) Laboratory findings before and 4 day after 2 times intramuscular injections of PC-904 (350mg×2)

Item	Normal value		Case No. 5		Case No. 6		Case No. 7	
			Before	After	Before	After	Before	After
Hb	(g/dl)	16±2 *	13.9	13.8	15.0	15.8	14.9	14.4
RBC	(×10 ⁴ /mm ³)	520±70 *	441	432	440	443	492	483
Ht	(%)	47±5 *	41.9	41.0	45.1	45.0	43.6	42.6
WBC	(/mm ³)	3000~7000 *	5000	5300	8700	6100	5500	6100
St	(%)	3~6	3	n. t.	6	n. t.	7	n. t.
Seg	(%)	45~55	27	n. t.	28	n. t.	38	n. t.
E	(%)	1~5	8	n. t.	3	n. t.	8	n. t.
B	(%)	0~1	0	n. t.	0	n. t.	0	n. t.
M	(%)	4~7	1	n. t.	4	n. t.	2	n. t.
Ly	(%)	25~45	61	n. t.	67	n. t.	50	n. t.
ESR	(60/120')	1~7/60 min. *	2/5	5/14	3/10	3/11	2/6	3/6
CRP		—	(—)	n. t.	(—)	n. t.	(—)	n. t.
RA test		— *	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
COOMBS test		—	(—)	n. t.	(—)	n. t.	(—)	n. t.
Prothrombin rate		80~100	100	n. t.	100	n. t.	100	n. t.
Bilirubin	(mg/dl)	0.2~1.3 *	0.6	0.4	0.6	0.3	0.6	0.5
GOT		6~45 *	18	26	38	45	15	15
GPT		5~35	15	n. t.	32	n. t.	21	n. t.
TTT	(u)	~4	0.8	n. t.	0.7	n. t.	0.8	n. t.
ZTT	(u)	4~12 *	2.6	2.0	3.5	3.3	3.7	3.7
ChE		0.6~1.0	0.58	n. t.	0.97	n. t.	0.98	n. t.
LDH		110~225 *	183	188	187	195	143	145
ALP		25~95 *	54	56	60	66	62	53
LAP		50~400	329	n. t.	369	n. t.	287	n. t.
s-Protein	(g/dl)	6.5~8.4 *	6.9	7.0	7.8	7.7	7.4	7.4
Albumin	(g/dl)	3.6~6.5 *	4.9	5.1	4.7	5.0	4.7	4.8
A/G			2.4	2.6	1.8	1.8	1.7	1.8
BUN	(mg/dl)	8~22 *	16	16	12	14	18	18
s-Creatinine	(mg/dl)	0.7~1.5	1.4	n. t.	1.1	n. t.	1.0	n. t.
Uric acid	(mg/dl)	2.5~8.0 *	6.4	6.0	6.9	6.5	6.8	5.8
s-Amylase	(mg/dl)	70~216	148	105	128	128	74	105
Urinary-amylase		108~810	142	157	272	131	246	186
Na	(mEq/l)	136~148 *	139	149	141	144	142	145
K	(mEq/l)	3.6~5 *	4.7	4.6	4.3	4.2	4.8	4.0
Cl	(mEq/l)	96~107	107	n. t.	105	n. t.	107	n. t.
Ca	(mg/dl)	9~11.5	9.9	n. t.	10.3	n. t.	12.0	n. t.
P	(mg/dl)	2.7~4.4	3.1	n. t.	3.7	n. t.	2.7	n. t.
Urinary-protein		— *	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
Glucosuria		— *	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
Urobilinogen		normal *	normal	normal	normal	normal	normal	normal

* Test at the other laboratory

[illegible]

Table 10 Effect of an intramuscular injection of PC-904 on serum amylase (350 mg)

Case No.	Serum amylase (unit)				
	Before 1 day	Day of injection		After 4 days	After 8 days
		Just before inj.	After 8 hrs.		
1	136	132.0	121.3	185	113
2	91	90.5	80.2	442	124
3	94	115.2	100.8	220	114
4	85	86.4	76.1	181	88

との関連でさらに検討が必要であろう。

臨床検査については、血圧の低下あるいは心拍数の減少の傾向がみられたがいずれも軽度であり、さらに本剤投与によるものかどうかの関連性は明確でなかった。

本試験において、本剤1回投与の4日後の臨床検査では、4例に血中アミラーゼの上昇が認められ、そのうち2例は正常範囲を逸脱していたが、連続投与の試験で追加検討の結果では、投薬後8時間以降に一過性に上昇したものと推測された。

本剤 (^{14}C -PC-904) のラット脾臓への分布は、50mg/kg 筋肉内投与の1時間後で $5.1\mu\text{gEq/g}$ (分布率約0.02%)⁴⁾ と低く、とくに脾臓に蓄積する可能性は少ない。またイヌにおいては、本剤を80mg/10g 筋肉内投与しても血中アミラーゼ値に変動がみられず、同量の3カ月間連続投与後の組織病理学的検査では脾臓に異常を認めていないことなどから⁵⁾、本剤投与の2例にみられた血清中アミラーゼ値の上昇の原因は不明であるが、少なくともPC-904との関連性の可能性は考えにくい。さらに、本試験において本剤連続2回投与では血清中および尿中アミラーゼ値に全く異常が認められなかったことなどから、本剤投与とアミラーゼ値の変動との間には一義的な因果関係はないと考えた。

IV. 結 論

新半合成 Penicillin PC-904 を健常成人10例を対象

Table 11 Effect of 2 times intramuscular injections of PC-904 on serum and urinary amylase (350mg×2)

Case No.	Serum & urinary amylase (unit)													
	Before 5 days		Just before inj.		After 1 day		After 2 days		After 4 days		After 6 days		After 7 days	
	Serum	Urine	Serum	Urine	Serum	Urine	Serum	Urine	Serum	Urine	Serum	Urine	Serum	Urine
5	n. t.	n. t.	148	142	99	158	n. t.	67	105	157	99	134	n. t.	n. t.
6	n. t.	n. t.	128	272	141	260	n. t.	58	128	131	n. t.	n. t.	122	166
7	n. t.	n. t.	74	246	106	248	n. t.	156	105	186	113	137	n. t.	n. t.
8	98	185	n. t.	n. t.	95	240	117	234	107	237	110	332	n. t.	n. t.
9	103	138	n. t.	n. t.	103	94	87	376	90	340	93	635	n. t.	n. t.
10	84	132	n. t.	n. t.	88	110	84	281	80	212	83	201	n. t.	n. t.

n. t. = not tested

として、350mg 1回および350mg 連続2回筋肉内投与試験を実施し、本剤の吸収・排泄および肝機能、腎機能、循環器機能などへの影響について検討した。

(1) 血中濃度は、350mg 力価1回投与試験では筋注0.5~1時間後に最高濃度に達し、平均 $14\mu\text{g}$ 力価/ml 以上の値を得た。血中からの消失はすみやかで、生物学的半減期は1.4時間であった。350mg 力価連続2回投与試験では、第1回目投与 (本剤8.3%, 3.9ml) と第2回目投与 (本剤12.5%, 2.6ml) では同様に投与後1時間で最高血中濃度が観察され、それぞれ平均で15.5および $17.1\mu\text{g}$ 力価/ml に達し、生物学的半減期はともに1.3時間であった。

(2) 尿中排泄は1回投与の場合も2回投与の各投与でもほとんど同様に、筋注後最初の2時間尿に最高尿中濃度がみられ、 $315\sim 329\mu\text{g}$ 力価/ml を示した。本剤の尿中への排泄は、その大部分が6時間以内にみられ、排泄総量は投与量のはば20%であった。

(3) 本剤投与により注射部位局所の疼痛が認められた。血圧および心拍数に対してはそれぞれ低下および減少の傾向を認めたが、いずれも軽度であった。心電図所見には異常所見は認められなかった。

(4) 血液一般検査、肝および腎機能検査、尿検査などでは本剤投与によると思われる異常を認めなかった。ただ、本剤350mg 力価1回投与後4日目に血清アミラーゼの上昇傾向が認められ、8日目には正常値に復帰していたので本剤350mg 力価連続2回投与試験では、再検討したが血清および尿中アミラーゼとも投薬後7日間全く異常を認めず、本剤との間に一義的な因果関係は認められなかった。

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) 塩田憲三：第 25 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム II，PC-904，1977
- 3) 前川暢夫，中西通泰，川合 満，久世文幸，小田芳郎，江部康二，西山秀樹，中井準：PC-904 の血中濃度ならびに尿中排泄に関する研究。Chemotherapy 26 S-2 : 168~178, 1978
- 4) 宮脇裕幸，長田明彦，大部良隆： ^{14}C -PC-904 のラットにおける体内動態について。Chemotherapy 26 S-2 : 148~153, 1978
- 5) PC-904 説明会資料

STUDY ON PC-904 IN HUMAN VOLUNTEERS

MASARO KAJI

Department of Bioclimatology and Medicine,
Institute of Balneotherapeutics, Kyushu University, Beppu

HIROSHI NOGUCHI

Research and Development Center,
Pharmaceuticals Division, Sumitomo Chemical Co., Ltd., Osaka

Pharmacokinetic and pharmacological investigations on PC-904, a new semisynthetic penicillin, were done in 10 healthy adult volunteers.

The results obtained were as follows :

- 1) Serum concentration : The peak concentrations of 14~17 $\mu\text{g/ml}$ were attained 1/2~1 hour after an intramuscular administration of 350 mg. Its half life in serum was 1.3~1.4 hours.
- 2) Urinary excretion : PC-904 was recovered in urine at recovery rate of about 20% during 24 hours after injection, and almost all of them were achieved within 6 hours.
- 3) Clinical reactions : The moderate pain and redness at the site of injection which lasted for 4~5 hours were observed following an injection. However, no other clinical reactions, local or systemic, were observed.
- 4) Clinical examinations : Renal and liver function test and blood examination were done in all volunteers before and 4 days after injection. There were no abnormalities except elevation of amylase activity in serum of 2 volunteers after the injection. But the relation between the abnormality of amylase activity and PC-904 was not revealed.