

## PC-904 の静脈内注射による副作用に関する臨床的研究

上田亮次・堀口 進・竹村久康・河盛勇造  
 香雪記念病院

住友化学工業株式会社において、新たに開発された合成ペニシリン PC-904, すなわち sodium(2 S, 5 R, 6 R)-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 については、すでにその抗菌力、とくにすぐれた抗緑膿菌作用が報告されている<sup>1)</sup>。

またこの物質の臨床応用に先立って、投与後の体内動態が解明されるとともに、筋注後および点滴静注時の副作用に関しても、多数の研究者によって観察が行なわれている。

われわれは PC-904 の one shot 静脈内注射を臨床に適用する場合を考え、これに伴って発生が予測される各種の臓器毒性、特に循環器系に及ぼす影響を、臨床的に検討することを企てたので、以下にその成績を報告する。

## I. 研究方法

## 1) 被検対象

篤志により本研究に協力を申出られた健康成人男子 4 名について、臨床観察を行なった。

年齢は 39 歳から 52 歳の間、体重は 53 kg と 68 kg の間に分布した。

PC-904 の投与前に末梢血液像、血沈、RA テスト、クームテスト、CRP、ASO、各種血清化学検査を実施し、また検尿、心電図検査も行なって、いずれの検査においてもまったく異常所見を示さないことを確認した。

なお、各例とも血圧は正常値の範囲内にあった。

## 2) PC-904 の投与方法

PC-904 は 1 回投与量を、20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、one shot 静脈内注射を行なった。

投与量は、被検者 2 名には 500 mg、他の 2 名には 1,000 mg とし、投与速度は各投与量の内 1 名は 4 分、他の 1 名は 2 分間に注射を終えることとした。

## 3) 臨床検査事項ならびに検査頻度

PC-904 注射 30 分前から被検者を安静臥床させて、以下に示すとおり検査を行なった。なお、注射終了 60 分間は安静臥床を続け、以後は日常生活程度の運動を許し、1 昼夜入院のうえ観察を続けた。

a) 血圧：注射前 30 分から 10 分毎、注射中および終了後 30 分まで 1 分毎、以後 60 分まで 5 分毎、以後 120 分まで 10 分毎に測定した。

b) 心拍数および呼吸数：注射前 30 分から 10 分毎、注射開始後 30 分まで 5 分毎、以後 120 分まで 10 分毎に測定した。

c) 心電図：注射前 30 分から注射開始後 60 分まで連続して観察し、以後 120 分まで 10 分毎に検査した。

d) 末梢血液像、各種血清化学検査：注射前 60 分および 48 時間後の 2 回採血し、検査に供した。ただし GOT、GPT および LDH の 3 者については、注射開始直後および 60 分後にも採血検査した。

e) 検尿：注射前 60 分および 2, 4, 6, 48 時間後に行なった。

f) 臨床症状および所見：注射開始 30 分前から注射後 2 時間まで、常時視・打・聴診による医学的観察を続け、以後 1 昼夜までは入院のもとに随時観察を行なった。

g) PC-904 皮内反応：各例とも注射前日に、あらかじめ住友化学工業から提供を受けた PC-904 皮内反応用注射液を用い、PC-904 に対する過敏反応を検査し、全例陰性であることを確認した。

注射後には繰返して行なわなかった。

## II. 研究成績

## 1) 血圧の推移

Fig. 1 に示したとおり、血圧については投与量ならびに注射速度に関係なく、4 例ともに異常な上昇あるいは下降を認めず、観察期間中を通じて最高、最低血圧は正常域内にあった。

## 2) 心拍数および呼吸数の推移

Fig. 2 および Fig. 3 に見るとおり、心拍数および呼吸数については、4 例ともに有意の変動を来さず、いずれも正常範囲の動揺にとどまった。

## 3) 心電図所見

心電図については 4 例とも、PC-904 注射前から波型およびリズムに異常を認めなかったが、注射中ならびに注射後の全観察期間を通じて、まったく異常所見を呈さなかった。

## 4) GOT、GPT、LDH の推移

投与前、注射直後、60 分後ならびに 48 時間後に測定した GOT、GPT および LDH の値を Table 1 に示したが、各例ともに異常な変動を認めていない。

5) その他の血清化学諸検査および末梢血液像などの

推移

各例の PC-904 静注 30 分前、および注射後 2 昼夜の

Fig.1 Effect of PC-904 on blood pressure in volunteers

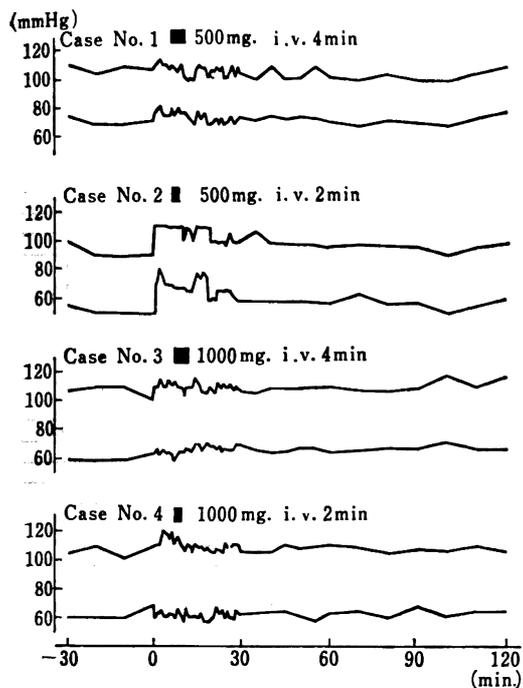
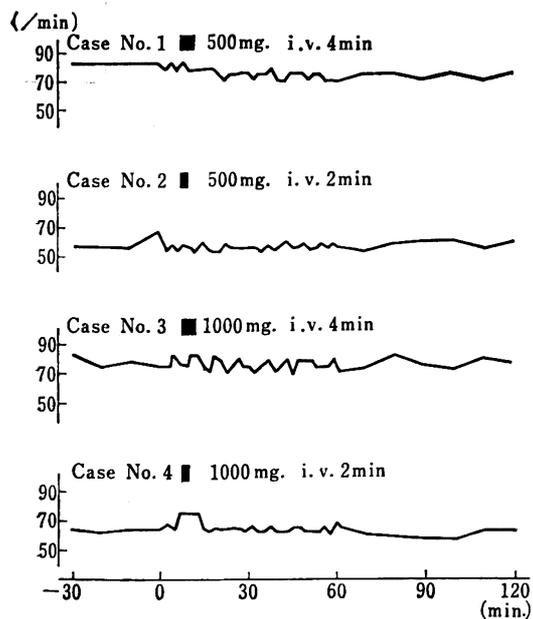


Fig.2 Effect of PC-904 on heart rate in volunteers



末梢血液像、血沈、各種血清検査ならびに血清化学検査成績を、Table 2 に示した。いずれも前値と後値の間に、異常な変動を認めていない。

6) 尿所見の推移

前項で述べたとおり、注射前後において各例ともに数回の検尿を行なったが、いずれもまったく異常所見を認

Fig.3 Effect of PC-904 on respiratory rate in volunteers

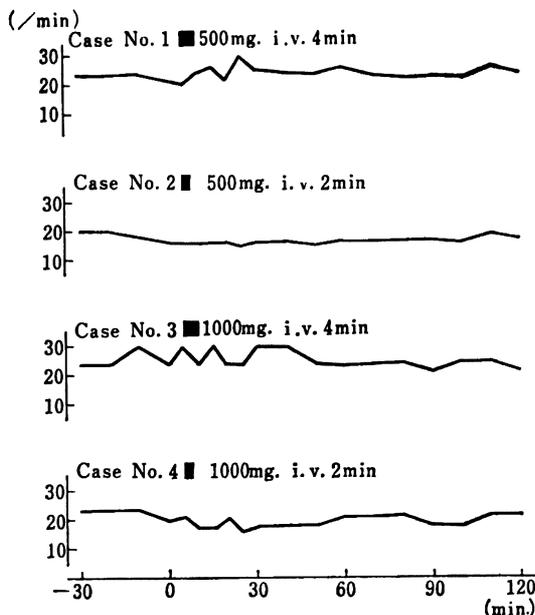


Table 1 Effect of PC-904 on GOT, GPT and LDH

Case No.	Liver function	Before	After injection of PC-904		
			Just after injection	After 60 min.	After 48 hr.
1	GOT*1	29	26	27	26
	GPT*2	33	22	26	28
	LDH*3	337	280	283	365
2	GOT	21	21	24	26
	GPT	24	17	20	23
	LDH	187	293	180	238
3	GOT	27	26	26	29
	GPT	28	22	22	26
	LDH	237	275	244	273
4	GOT	22	18	19	33
	GPT	14	9	12	14
	LDH	168	260	264	203

\*1 GOT normal value : 8-40 K. U.

\*2 GPT normal value : 3-35 K. U.

\*3 LDH normal value : 50-400 K. U.

Table 2 Background factors of volunteer and laboratory findings by intravenous injection of PC-904

	No. of case	No. 1		No. 2		No. 3		No. 4		
	Sex	Male		Male		Male		Male		
	Age	52		41		47		39		
	Body weight	68 kg		53 kg		63 kg		57 kg		
	Dose	500 mg		500 mg		1000 mg		1000 mg		
	Time of inj.	4 min.		2 min.		4 min.		2 min.		
Item	Normal value	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
RBC	( $\times 10^4$ )	450-550	540	531	438	450	440	438	474	478
Ht	(%)	38-58	52	52	42	44	49	48	46	46
Hb	(g/dl)	14-18	16.8	17.8	13.5	13.9	15	14.8	15.4	15.2
Reticulocytes	(%)	3-11	5	4	7	6	6	6	4	3
WBC	(/mm <sup>3</sup> )	5000-8000	7100	7300	5000	4200	6500	6800	4000	4600
Baso.			1	-	-	-	-	-	1	1
Eosi.			1	2	1	1	8	6	2	1
Myelo.			-	-	-	-	-	-	-	-
Meta.			-	-	-	-	-	-	-	-
Stab.			6	3	3	4	3	3	3	3
Seg.			43	52	33	51	47	30	48	54
Lympho.			47	39	60	41	41	58	45	38
Mono.			2	4	3	3	1	3	1	3
Platelet	( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	14-34	15.0	17.2	18.4	22.0	19.8	20.2	12.2	13.6
ESR	(1 hr)		8	3	4	3	6	4	3	3
	(2 hr)		21	14	11	12	19	14	8	10
RA test		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Coombs test		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
C R P		(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
ASO	(todd)	125-166		50	12	12	12	12	125	50
Bilirubin	total (mg/dl)	0.2-0.8	0.9	1.1	0.2	0.6	0.3	0.4	1.3	0.8
	direct (mg/dl)	0-0.2	0.3	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	0.5	0.3
G O T	(kU)	8-40	29	36	21	26	27	29	22	23
G P T	(kU)	3-35	33	28	24	23	28	26	14	14
A L P	(kU)	3-11	10.8	10.8	9.0	9.9	11.4	10.8	10.8	7.2
L D H	(kU)	50-400	337	365	187	238	237	273	168	203
T T T		0-4	1.6	1.4	2.4	3.3	2.8	2.6	3.1	3.1
Z T T		4-12	5.6	5.5	4.8	4.9	3.5	3.8	5.9	6.0
Total protein	(g/dl)	6-8	7.8	7.6	7.0	7.8	7.8	7.6	7.4	7.4
Albumin	(%)	57-68	58.4	56.9	60.3	59.5	59.9	56.8	59.2	60.2
$\alpha_1$ -Globulin	(%)	1.5-5.7	3.7	3.6	3.6	4.0	3.5	3.6	3.4	3.6
$\alpha_2$ -	(%)	5-11	6.9	7.2	8.2	10.5	8.6	8.7	8.0	7.3
$\beta$ -	(%)	7-13	12.4	13.7	11.7	10.0	13.8	14.8	13.2	13.8
$\gamma$ -	(%)	10-18	18.3	18.4	16.0	15.7	14.0	15.8	16.0	14.9
B U N	(mg/dl)	9-17	14	14	10	13	10	13	18	24
s-creatinine	(mg/dl)	0.8-1.8	1.1	1.0	0.9	0.9	1.1	1.0	1.0	1.0
s-amylase	(mg/dl)	70-220	110	117	149	156	159	128	424	426
Uric acid	(mg/dl)	2-6	6.6	6.5	4.0	4.9	6.7	6.7	6.0	5.7
Cholesterol	(mg/dl)	130-250	188	209	134	172	194	233	190	183
F B S	(mg/dl)	80-110	91	87	95	99	99	95	83	92
Na	(mEq/l)	138-146	153	146	150	145	153	143	151	142
K	(mEq/l)	3.8-5.1	4.7	4.8	4.5	4.5	4.7	4.4	4.8	4.4
Ca	(mg/dl)	4.0-5.9	4.7	5.0	4.5	4.8	4.9	4.8	4.9	4.8
Cl	(mEq/l)	97-106	103	104	104	101	104	103	103	104
Urine specific gravity			1.025	1.018	1.024	1.024	1.007	1.010	1.025	1.029
pH			5	6	6	6	6	6	5	6
Urinary protein		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Glucosuria		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
u-bilirubin		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilinogen		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilin		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Acetone body		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Occult blood		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Sediment	R B C		7	1	6	1	-	-	-	-
	Oast		-	-	2	-	-	-	-	2
	W B C		-	-	-	-	2	5	-	1
Urinary amylase	(u/dl)	110-810	308	134	344	324	48	52	756	974

Table 3 Serum concentration and half life of PC-904 after intravenous injection

Standard curve	Dose (mg)	Time of i. v. (min.)	Case No.	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					Half life
				Before	Just after injection	After 15 min.	After 30 min.	After 60 min.	
Serum dilution (consera)	500	4	1	<0.47	155	52.9	37.0	21.8	36
		2	2	<0.47	394	82.5	51.8	32.6	34
	1000	4	3	<0.47	188	93.6	72.7	41.9	39
		2	4	<0.47	825	126	89.8	62.7	45
PBS dilution (pH : 7.0)	500	4	1	<0.13	64.4	20.3	13.8	7.9	—
		2	2	<0.13	174	32.7	19.9	12.1	—
	1000	4	3	<0.13	78.9	37.4	28.5	15.9	—
		2	4	<0.13	384	51.4	35.8	24.4	—

Bioassay : Disk method (HIA)

Test organism : *M. luteus* ATCC 9341

Table 4 Urinary excretion of PC-904 after intravenous injection

Dose (mg)	Time of i. v. (min.)	Case No.	0~2 hr.			2~4 hr.			4~6 hr.		
			Urine volume (ml)	Urinary conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cumulative recovery rate (%)	Urine volume (ml)	Urinary conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cumulative recovery rate (%)	Urine volume (ml)	Urinary conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cumulative recovery rate (%)
500	4	1	235	327	15.4	95	161	18.4	150	25.0	19.2
	2	2	275	360	19.8	140	117	23.1	475	11.2	24.1
	Mean		255	344	17.6	118	139	20.8	313	18.1	21.7
1000	4	3	900	219	19.7	100	284	22.6	175	52.8	23.5
	2	4	150	1450	21.8	65	635	25.9	65	298	27.8
	Mean		525	835	20.8	82.5	460	24.3	120	175	25.7

Bioassay: Disk method (HIA)

Test organism : *M. luteus* ATCC 9341

Standard solution : M/15 PBS (pH 7.0)

めなかった。Table 2 の下段に注射前および注射後 48 時間の所見を示している。

## 7) 臨床症状および所見

4 例とも、自覚的および他覚的に何ら認むべき異常症状ならびに異常所見を呈さなかった。

## III. 総括ならびに考案

PC-904 は、既存の ABPC 系合成 PC に比較して、よりすぐれた抗菌力を有し、ことに緑膿菌に対しては、GM に匹敵する強い試験管内発育阻止作用を示すことが報告されている。

最近、各種グラム陰性桿菌、ことに緑膿菌を起炎菌とする症例が、とくに続発性感染症において増加する傾向のある事実が、指摘されている折柄、この PC-904 の臨床応用の限界ならびにその適正用法の検討は、意義のあることと考える。

すでに本物質の筋肉内注射、および静脈内点滴注射の

臨床効果については、多数の症例による観察が行なわれていると聞かすが、one shot 静脈内注射の安全性に関しては、未だ十分に解明されていない。

われわれは、上述の事情を考え、4 名の篤志健康成人男子の協力を得て、PC-904 の 500 mg または 1,000 mg one shot 静注を行ない、その前後の血圧、心拍数、心電図所見など、主として循環器系に及ぼす影響を精細に観察するとともに、末梢血液像、肝機能、尿所見など各種検査成績の変動を追及した。

その結果、われわれが用いた量、およびこれらを 2 分間または 4 分間に注射し終えるという速度の条件下においては、血圧にはまったく異常を来さず、また心電図所見にも、異常を認め得なかった。なお、心拍数、呼吸数にも変化を見ず、われわれが最も懸念した PC-904 静注による循環器系への毒性は、考慮の要がないものと思われた。

その他、血清トランスアミナーゼをはじめ、各種の血

清化学検査成績ならびに検尿所見からみて、肝ならびに腎にも認むべき影響がなく、また、末梢血液像にもまったく異常を来さなかった。

今回の研究に際して、同時に one shot 静注後の PC-904 血中濃度および尿中排泄の検討も行なわれ、各症例により採取した検体について、住友化学工業研究開発センターにて測定されたので、同センターの了解を得て、参考のため、Table 3 および Table 4 にその成績を示した。

われわれは、同じ被験症例について、筋肉内注射または点滴静注を行なって、血中濃度を測定した、いわゆる cross over test の成績を有していないので、この測定値だけをもって云々することは、当を得ないと思うが、すでに諸研究者により報告されている、筋注および点滴静注時の最高血中濃度に比して、明らかに高値が得られていると考える。

以上の成績および PC-904 が、将来用いられるべき感染症の起炎菌、ならびに病症の難治性を考えあわせると、one shot 静注の必要性は充分に考えられ、その際、今回われわれが用いた用量ならびに注射速度の範囲内では副作用ことに循環器系に対する障害を、顧慮せずに実施し得るものとする。

#### IV. 摘 要

PC-904 の one shot 静注による副作用を検討する目

的で、健康成人男子に、本物質 500 mg または 1,000 mg を、2 分間または 4 分間に静脈内注射し、その前後における血圧、心電図所見、末梢血液像、血液化学、尿などの各種検査を実施し、臨床観察を行なった。

その結果、血圧、心拍数、心電図所見などに、まったく異常の変化を来さず、循環器系に認むべき副作用のないことが知られた。また、その他の検査所見にも異常がなかった。

以上の成績により、PC-904 は、上述の投与量および注射速度の範囲内においては、one shot 静脈内注射を行なっても、循環器系をはじめ各種臓器に認むべき毒性を示さないと考える。

本論文の要旨は、第 25 回日本化学療法学会総会（岐阜、昭和 52 年 6 月）において発表した。

本研究に用いた PC-904 は、住友化学工業株式会社の提供によった。

#### 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 & Chemoth.* 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 II, PC-904 抄録集, 1977

## CLINICAL STUDY ON THE SIDE EFFECTS OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF PC-904 IN HEALTHY VOLUNTEERS

RYOJI UEDA, SUSUMU HORIGUCHI,

HISAYASU TAKEMURA and YUZO KAWAMORI

Department of Internal Medicine, Kosetsu Memorial Hospital

For the purpose of investigating reactions of toxicity of PC-904 when it was one-shot injected intravenously (iv), 500 mg or 1000 mg of the drug were infused iv with 2 or 4 min. respectively into healthy adult men.

Clinical signs were observed by checking blood pressure, electrocardiogram, peripheral blood analysis, blood chemistry and urine tests before and after the administration.

As the results, no abnormal changes were noted in blood pressure, heart rate and electrocardiogram. Other laboratory findings also did not reveal any abnormalities.

From these data, it is believed that PC-904 does not affect any detectable toxicity on various kinds of organs' functions including circulatory system, when the drug is administered by iv one-shot with the above mentioned dosage and infusion speed.

The abstract of this paper was presented at the 25th Congress of Chemotherapy (Japan Society of Chemotherapy), New Drug Symposium, Gifu, June 1977.