

新化学療法剤 AB-206 の健康人における第一相臨床研究

中川圭一・鈴木達夫

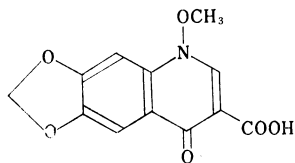
東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院臨床検査科

AB-206 は住友化学工業株式会社において合成された新しい化学療法剤であり (Fig.1), グラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有している¹⁾。

Fig.1 Chemical structure of AB-206



AB-206 を動物に経口投与した場合, 比較的高い血清, 胆汁および尿中濃度を示すことが知られている²⁾。この AB-206 の臨床的使用に先立ち, その有効性, 安全性の指標のひとつである吸収, 排泄を知るために健康人における第一相臨床試験を実施し, その結果得られた安全性, 血清中濃度, および尿中排泄について報告する。

I. 方 法

1. 使用薬剤

使用薬剤として住友化学工業株式会社で合成, 製剤化された AB-206 250 mg 含有のフィルムコート錠を用いた。

2. 被検者

年齢 21~39 歳, 体重 55~69 kg の健康成人男子 12 名について行なった。これら被検者は十分に本薬剤の性質を知り自発的に志願し, かつ書面による試験承諾書に

署名したものである。なおこれらの志願者については事前に健康診断を行ない, 健康であることを確認した。試験は絶食時または食後に 250 mg および 500 mg の AB-206 を 1 回経口的に投薬し, 経時的に採血した。血液は暗所に静置して凝固後, 遠心により血清を分離した。また尿は投薬 6 時間後までは 2 時間ごとに採取し, 夜間は蓄尿した。なお試験は昭和 50 年 9 月より 10 月の間に実施した。

3. 薬剤濃度測定法

AB-206 は *E. coli* Kp 株を検定菌とし, 感性ディスク用培地によるシリンダーカップ法によって測定した。血清中濃度は Moni-Trol I 血清 (DADE) により, また尿中濃度は M/15 リン酸緩衝液 (pH 7.4) により作製した検量線によって算出した。なお本物質の水溶液は光に対して不安定のため³⁾, 全操作はできるだけ暗くした室内において実施した。

4. 検査項目

投薬前および投薬後 24 時間の時点に下記の検査を行なった。

血液学的検査——白血球数 (WBC), 血色素量 (Hb), 血球容積 (Ht), 血沈 (ESR)

血清生化学的検査——GOT, GPT, Al-P, LDH, 尿素窒素 (BUN), 尿酸

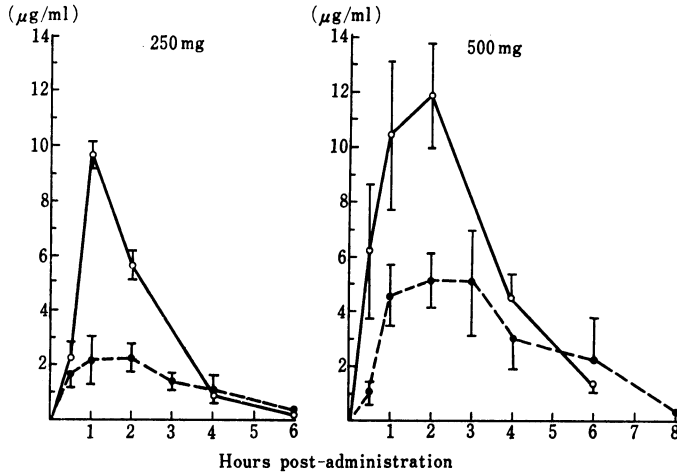
尿検査——pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣
なお試験中は適宜, 臨床観察と自覚症状の記録を行なった。

Table 1 Urinary excretion of AB-206 after a single oral dosing to fasting or non-fasting healthy volunteers

Dose (mg)	Condition	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)						Recovery rate (%)
		0~2	2~4	4~6	6~12 hr.			
					6~8		8~24	
250	fasting	10.1	6.5	1.6		0.8		1.5
	non-fasting	18.4	26.6	17.3	5.7		<0.2	2.9
500	fasting	23.9	27.4	17.4		6.6		1.5
	non-fasting	14.9	24.1	11.7	6.6		1.7	1.5

Average of six men

Fig. 2 Concentrations of AB-206 in serum of fasting (-○-) or non-fasting (-●-) healthy volunteers after a single oral dose of 250 mg or 500 mg per man. Average of six men \pm S. E.



II. 結 果

1. 血清中濃度

AB-206 の 250 mg, 500 mg 投薬後の血清中濃度の推移を Fig. 2 に示す。

両投与量群とも絶食時と食後投薬時の血清中濃度に差が認められた。すなわち 250 mg 投与後のピーク濃度は絶食時 9.6 $\mu\text{g/ml}$ (投薬 1 時間後), 食後の場合 2.3 $\mu\text{g/ml}$ (投薬 2 時間後) であり, 500 mg 投薬の場合ではおのおの 11.9 $\mu\text{g/ml}$, 5.2 $\mu\text{g/ml}$ (ともに投薬後 2 時間) と, 濃度比にして 250 mg 群間で 4.2 倍, 500 mg 群間で 2.3 倍おのおの絶食時の方が高いピーク濃度を示した。また血清中濃度曲線下面積 (AUC) でも絶食時の方が 2 倍ないしそれ以上食後投薬時より大きい。絶食時の血清中濃度はピークに達した後すみやかに減少し, 投薬 4 または 6 時間後には食後投薬群の方が高くなった。

また 250 mg, 500 mg 投薬群間においては, dose response が認められ, 絶食および食後投薬時とも 500 mg 投薬時の AUC は 250 mg 投薬後のそれらの約 2 倍であった。

2. 尿中排泄

尿中排泄についての結果を Table 1 に示す。250 mg 投薬後の尿中への排泄は絶食時 0~2 時間, 食後 2~4 時間に, 500 mg 投薬時は両群とも 2~4 時間にピーク濃度に達し, 血清中濃度と異なり, 食後投薬の方がむしろ高い場合もみられた。回収率は投薬量の 1.5~2.9% が抗菌活性を保って回収された。

3. 検査成績

投薬前後における志願者の血液学的, 血清生化学的検査および尿検査成績を Table 2, 3 に示した。絶食時,

食後の 250 mg および 500 mg 投薬時のいずれにおいても異常値は観察されなかった。とくに GOT, GPT, LDH などの肝機能や尿素窒素などの腎機能検査値にも正常域を超える上昇傾向は認められなかった。

4. 自他覚所見

自覚的および他覚的にも異常と思われる所見はまったく認められなかった。

III. 考 察

新合成抗菌剤 AB-206 の健康人における第一相臨床試験を実施したところ, 投薬後の血清中濃度は 250 mg および 500 mg 投薬群間に dose response が認められ, また絶食時の方が高い濃度を示した。この絶食時と食後投薬群における血清中濃度の差は, 通常多くの薬剤において認められるものであり, Nalidixic acid においても食後投薬の方が, ピーク濃度が低くかつ持続的な濃度推移を示すことが MCCHESEY らにより報告されている⁴⁾。

このため経口剤の血清中濃度は空腹時投薬により測定されることが多いが, Nalidixic acid の場合, MCCHESEY らは 1g 投薬により 1 時間後 16.3 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 3 時間後 6.3 $\mu\text{g/ml}$ まで減少すると報告している³⁾。AB-206 は 500 mg 投与 2 時間後 11.9 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 4 時間後でも 4.5 $\mu\text{g/ml}$ であることから AB-206 は Nalidixic acid に近い血清中濃度を示すと思われる。

化学構造上類似の他の合成抗菌剤である Piromidic acid や Pipemidic acid の血清中濃度は 1g 経口投薬により, 前者は 3.8~11.6 $\mu\text{g/ml}$ ⁵⁾, また後者は約 5 $\mu\text{g/ml}$ ⁶⁾ のピーク濃度であると報告されている。したがって AB-206 はこれらの薬剤と比較して, より高い血清中濃度を示すことが明らかとなった。

Table 2 The results of clinical tests of the fasting volunteers before or after single oral administration of 500 mg of AB-206

Name	before or after	Hematology				Blood chemistry						Urinalysis			
		WBC ×10 ³	Hb g/dl	Ht %	E S R mm/hr. 1~2 hr.	G O T IU	A I-P KA-U	L D H L D U	B U N mg/dl	Uric acid mg/dl	pH	Protein quantitative	Sugar quantitative	Urobilinogen E/100 ml	Sediment
T. W.	before after	5.0 5.7	14.9 15.0	43.0 42.3	2~4 1~3	6 8	5.9 6.1	190 140	12.7 14.4	5.5 5.3	6.5 6.0	—* ±	—* —	1.0 0.5	—* —
A. Y.	before after	5.8 5.3	16.7 16.7	50.0 46.4	1~3 1~4	9 11	5.7 5.7	200 170	11.4 10.9	5.6 6.0	6.5 6.0	± ±	— —	2.0 1.0	— —
A. S.	before after	5.0 6.1	15.5 15.6	47.5 48.6	1~2 1~2	11 13	5.4 6.2	200 230	11.2 13.7	6.0 6.4	5.5 6.5	± —	— —	1.0 0.5	— —
Y. S.	before after	4.8 5.3	13.6 14.4	44.0 44.0	2~5 2~4	8 12	4.8 5.1	250 240	10.3 13.7	4.7 5.6	6.5 6.0	± ±	— —	1.0 0.5	— —
Y. E.	before after	4.8 4.8	15.1 15.3	48.0 45.5	2~5 1~4	8 12	6.6 7.2	200 230	11.6 14.8	3.6 4.0	8.5 8.0	± ±	— —	0.5 2.0	— —
K. T.	before after	4.0 3.4	14.5 14.7	44.0 43.4	2~5 1~4	8 8	5.9 5.7	200 170	15.5 14.6	5.6 4.9	6.0 6.0	± ±	— —	0.5 0.5	— —

* — : negative or normal

Table 3 The results of clinical tests of the non-fasting volunteers before or after a single oral administration of 500 mg of AB-206

Name	before or after	Hematology				Blood chemistry						Urinalysis			
		WBC ×10 ³	Hb g/dl	Ht %	E S R mm/hr. 1~2 hr.	G O T IU	A I-P KA-U	L D H L D U	B U N mg/dl	Uric acid mg/dl	pH	Protein quantitative	Sugar quantitative	Urobilinogen E/100 ml	Sediment
K. T.	before after	7.3 6.7	15.6 14.9	47.6 45.2	2~4 1~2	21 35	5.7 8.0	270 290	21 22	6.1 6.2	5 5	—* —	—* —	n** n	— —
K. S.	before after	5.5 4.1	12.6 13.0	38.7 39.9	18~23 15~36	11 15	3.1 4.6	290 270	11 12	4.0 4.8	7 5	— —	— —	n n	— —
R. A.	before after	6.8 6.4	16.0 16.0	47.4 47.2	5~13 3~13	28 26	7.1 7.9	280 310	11 12	6.9 5.9	5 5	— —	— —	n n	— —
S. A.	before after	5.5 6.7	16.5 16.5	48.7 49.2	2~13 4~17	15 15	8.0 7.7	250 300	10 17	6.1 6.1	6 5	— —	— —	n n	— —
F. K.	before after	4.0 3.9	14.1 15.6	46.7 45.9	2~3 1~3	12 20	6.6 5.8	390 190	14 14	6.5 6.0	5 5	— —	— —	n n	— —
H. Y.	before after	5.4 5.7	14.4 13.7	42.9 41.5	5~23 8~22	13 14	6.0 6.4	230 240	16 14	7.1 6.8	6 5	— —	— —	n n	— —

* — : negative, ** n : normal

一方、AB-206 の尿中への排泄は、回収率においては 1.5~2.9% と低いが、濃度としては 250 mg 投薬で 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。現在尿路感染症の主要な起因菌といわれている *E. coli*, *P. mirabilis* や *K. pneumoniae* に対して、AB-206 はおのおの 0.78, 0.78, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、これらの濃度で臨床分離株の 60~80% の菌を抑える¹⁾ことから、上記尿中濃度によっても本剤が臨床に充分有効性を発揮するものと考えられる。

また類縁化合物との比較においても、Nalidixic acid, Piromidic acid, Pipemidic acid の尿中回収率はおのおの 4.5~8.5%, 6.4~9.5%⁵⁾, 68~88%⁶⁾であり、一方 AB-206 の抗菌活性は Nalidixic acid の 8~16 倍、Piromidic acid の 16~32 倍強いところから、AB-206 の尿中抗菌活性は Nalidixic acid や Piromidic acid を上まわると期待される。

IV. 結 論

AB-206 を健常人に経口投薬した場合、比較的高い血清中濃度を示し、250 mg と 500 mg 投薬群間で dose response が見られた。絶食時と食後投薬の比較では血清中濃度に差が認められ、前者でのピーク時の濃度が高かった。

尿中への AB-206 活性体の排泄は率としては 1.5~2.9% と低いが、尿中濃度は尿路感染症に対して十分な効果を示すと思われる高い濃度で排泄された。

のべ 24 名に投薬を行なったが、各種検査値および自

他覚所見において異常はまったく認められなかった。

文 献

- 1) 井澤昭雄, 木崎容子, 入江健二, 江田靖子, 小松敏昭, 並木信重郎, 水谷 卓, 長手尊俊, 神郡邦男, 大村貞文: 新化学療法剤 AB-206 の抗菌作用. *Chemotherapy* 26 (S-4): 48~59, 1978
- 2) 井澤昭雄, 山森 芬, 吉武 彬, 小松敏昭: 新化学療法剤 AB-206 の動物における吸収, 分布, 排泄—bioassay による検討. *Chemotherapy* 26 (S-4): 71~76, 1978
- 3) 吉武 彬, 井澤昭雄, 川原一夫, 庄野文章, 小松敏昭: 新化学療法剤 AB-206 の *in vitro* における代謝. 未発表
- 4) MCCHESENEY, E. W.; G. A. PORTMANN & R. F. KOSS: Pharmacokinetic model for nalidixic acid in man. III. Effect of repeated oral dosage. *J. Pharmaceutical Sciences* 56: 594~599, 1967
- 5) SHIMIZU, M.; Y. SEKINE, H. HIGUCHI, H. SUZUKI, S. NAKAMURA & K. NAKAMURA: Piromidic acid, a new antibacterial agent: Absorption, distribution, excretion, and metabolism. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* p.123~128, 1970
- 6) SHIMIZU, M.; S. NAKAMURA, Y. TAKASE & N. KUROBE: Piromidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7: 441~446, 1975

PHASE I CLINICAL TRIAL OF A NEW CHEMOTHERAPEUTIC AGENT, AB-206

KEIICHI NAKAGAWA and TATSUO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

Phase I clinical trial of a new chemotherapeutic agent, AB-206 was investigated by administering orally 250 mg and 500 mg of this agent to healthy volunteers and the results were as follows:

i) Relatively high serum levels of AB-206 and the dose response of serum levels among these two doses were observed. Mean serum levels in fasting volunteers were higher than those in non-fasting ones.

ii) Urinary recovery rates of this agent were low (1.5~2.9%), but due to the very potent antibacterial activity, these urinary levels seemed to be sufficient to exert the therapeutic effect on urinary infections.

iii) Neither abnormal values of clinical tests nor subjective and objective signs after administration of this agent were found in total 24 volunteers.