

Cefsulodin (SCE-129) 筋肉内投与臨床第一相試験

田口 鐵男・中野陽典・軸屋祐蔵
 大阪大学微生物病研究所附属病院外科
 真下啓明・国井乙彦・深谷一太
 東京大学医科学研究所内科
 山口 登
 武田薬品工業株式会社臨床薬理管理室

I. はじめに

Cefsulodin (SCE-129, CFS) は武田薬品中央研究所で合成・研究された注射用セファロsporinで、緑膿菌に対し強い抗菌力を有し、また各種細菌の β -lactamase に強い抵抗力を持っている。

今回 CFS を正常成人男子に筋注し、CFS の安全性、吸収、排泄、局所刺激性、および CFS の排泄におよぼすプロベネシドの影響について検討する臨床第一相試験をおこなった。

II. 試験方法

1) 被験者

被験者は Table 1 に示すごとく年齢 22~53 歳 (平均 42 歳) の正常成人男子延べ 20 名で、平均身長 168 cm, 平均体重 63 kg であった。被験者は薬剤投与の 1 週間~1 ヶ月前の健康診断で正常と判断された者である。被験者には試験にさきだち、同意を得るために必要な事項¹⁾ について十分な説明をおこない、同意書に署名を受け、自発的に試験に参加してもらった。

2) 投与量

各種毒性試験成績²⁾ およびイスでの血中濃度測定下限を示す投与量 (2.5 mg/kg i.m.) を勘案して、125mg/man 単回投与からはじめ、漸次増量し 1 回 250 mg 宛 1 日 2 回、5 日間投与 (総投与量 2,500 mg) を最高用量とした。増量は前回の安全性を確認したのち、総投与量として前回の 2 倍を投与することを原則とした (Table 1)。

3) 投与方法

CFS は 2 ml の 0.5% カルボカイン® (メピバカイン塩酸塩) 水溶液に溶解し、臀筋半月部に投与した。ただし 250 mg 宛 1 日 2 回、5 日間投与時は注射局所痛の程度を調べるため、0.5% カルボカイン水溶液または蒸留水 2 ml に溶解した場合につき、二重盲検下に比較し

た。単回投与時は朝に、1 日 2 回投与時は第一投目は朝に、第 2 投目はその 6 時間後に体側を変えて投与した。

プロベネシドの影響を検討した時は、プロベネシド (プロベネシド錠®) 1g を水 100 ml とともに服用させ、その 1 時間後に CFS 500 mg を三角筋内に投与した。

4) 検査スケジュール

被験者は投与前日に入院し、最終採血終了後に退院した。CFS 単回投与時の臨床検査、採血、採尿、食事などのスケジュールは Fig. 1 に示すごとくであった。朝

Table 1 Characteristics of subjects grouped according to treatment and medication schedules

Group	Subject					Dosage
	No.	Name	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	
I	1	K. T.	47	173	61	125 mg × 1
	2	M. H.	45	168	67	
	3	T. Y.	42	160	60	
II	4	K. T.	47	173	61	250 mg × 1
	5	M. H.	45	168	67	
	6	O. E.	42	172	63	
III	7	H. I.	41	169	65	500 mg × 1
	8	T. M.	39	164	60	
	9	T. K.	45	164	65	
IV	10	T. F.	49	165	75	500 mg × 2/day
	11	T. N.	39	174	55	
	12	K. H.	43	169	64	
V	13	Y. T.	47	165	76	500 mg × 2/day × 2days
	14	K. M.	53	171	63	
	15	S. I.	47	164	53	
VI	16	I. Y.	44	160	64	250 mg × 2/day × 5days
	17	H. A.	51	165	52	
VII	18	T. U.	23	171	58	500 mg × 1 with or without probenecid
	19	S. O.	22	170	63	
	20	A. H.	26	170	58	
Mean			41.9	167.8	62.5	
S.D.			8.6	4.2	6.2	

Fig. 1 Examination schedule

day	1 st																		2 nd	
	8	9	10	11	12	13	15	16	17	18	19	20	21	22	9	10				
administration		0	15'	30'	1'	2'	4'	6'										24'		
blood sample		○	○	○	○	○	○	○										○		
physical exam.		□	□	□	□	□	□													
urine sample		▲		▲	▲	▲	▲	▲		▲				▲				▲ △		
Ccr		—			—			—										—		
meal						*							*							

◎ : for hematology, blood chemistry, serum level of CFS

○ : for serum level of CFS

□ : physical examination, signs and symptoms, ECG

▲ : for urinalysis (including urinary sediment), urinary level of CFS

△ : for urinalysis (excluding urinary sediment), urinary level of CFS

Ccr : creatinine clearance is calculated from serum creatinine concentration and urine creatinine excreted for the period shown with the line

* : regular hospital diet

Table 2 Examination items

1. Signs and symptoms	
2. Physical examination	Blood pressure, Heart rate, Respiratory rate, Body temperature, ECG (Standard leads, Unipolar limb leads, Unipolar precordial leads)
3. Laboratory tests	
1) Hematology	RBC, WBC with differential counts, Platelets, Hemoglobin, Hematocrit,
2) Blood chemistry	Glucose, Cholesterol, T. protein, T. bilirubin, GOT, GPT, ALP, LAP, LDH, BUN, Creatinine, Uric acid, Ca
3) Urinalysis	pH, Protein, Glucose, Ketones, Blood, Urobilinogen URO-LABSTIX® Sediments, Urine volume, Na, K, Cl, Osmolarity
4) GFR	Endogenous creatinine clearance

は原則として絶食とし、昼、夕食は病院の普通入院食とし、飲水は過度をさげ自由とした。

連続投与時の検査は単回投与時に準じておこなった。おこなった臨床検査の項目は Table 2 に示すごとくであった。

試験中は不測の事故に備え、救急処置の体制を整えた。

5) 追跡検診

試験終了1週および3週後に血液一般検査、血液化学検査、尿検査(ウロラプスティックス®)をおこなった。

6) CFS 濃度測定

P. aeruginosa NCTC 10490 を被験菌とする薄層カッ

プ法でおこなった。標準曲線は血清中濃度測定時はヒト血清を、尿中濃度測定時は0.1 M pH 7.0 リン酸緩衝液を用いて作成した。

尿中抗菌活性代謝物については *S. aureus* HS-9 および *P. aeruginosa* NCTC 10490 を被験菌とする薄層バイオオートグラムにより検索した。

III. 試験成績

1) 安全性

(1) 自・他覚症状、理学的所見; 250 mg 単回投与1例(症例6)が注射15分後より腹痛(腸雑音亢進)、顔面のしびれ感を訴えたが症状は軽度で、約30分持続後消失し

Table 3 Laboratory findings before and after CFS administration

Case No.	Hematology						Blood chemistry													
	RBC (10 ⁶ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet (10 ⁴ /mm ³)		Glucose (mg/dl)		Cholesterol (mg/dl)		T. protein (mg/dl)		T. bilirubin (mg/dl)		GOT (U/L)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	469	503	5100	6100	14.4	17.7	43	46	—	—	85	100	215	217	7.35	7.60	0.40	0.65	26	27
2	486	478	4500	4300	14.7	15.3	44	44	—	—	88	99	210	226	7.40	7.50	0.45	0.65	32	32
3	475	512	7700	6800	14.2	15.7	44	46	—	—	91	100	208	218	7.00	7.50	0.40	0.60	31	27
4	453	467	5400	5600	14.1	14.5	42	44	24.5	26.0	95	89	187	201	6.90	7.30	0.65	0.60	27	29
5	492	490	4100	4400	15.0	14.7	45	44	25.0	29.3	96	99	210	220	7.35	7.35	0.55	0.65	31	31
6	440	445	7200	7400	13.4	13.4	41	42	31.0	29.8	83	83	165	160	6.80	6.75	0.45	0.50	25	26
7	457	468	6800	6400	13.9	14.7	42	44	21.0	22.0	78	85	148	143	6.40	6.10	0.45	0.55	28	27
8	498	517	7800	7200	15.0	15.7	46	46	21.2	23.2	84	85	189	188	7.20	7.10	0.50	0.75	27	27
9	375	417	7400	6600	11.5	13.4	35	39	22.7	22.7	89	77	195	208	7.30	7.40	0.45	0.60	41	46
10	490	492	6400	6600	15.7	15.7	45	46	24.9	24.9	89	104	155	168	6.45	6.80	0.55	0.70	24	27
11	440	442	7500	7000	13.6	13.8	40	41	22.0	22.7	95	99	195	212	7.20	7.40	0.55	0.95	25	29
12	497	507	6500	7100	15.7	16.8	46	48	22.9	22.5	94	102	210	213	6.90	7.00	0.80	0.90	34	36
13	429	462	5900	7200	13.4	14.1	40	43	22.1	23.7	85	99	220	220	7.20	7.40	0.50	0.80	34	35
14	409	473	6800	6900	12.9	14.7	37	45	23.1	22.9	87	90	188	193	7.10	7.20	0.60	0.80	24	25
15	392	392	7100	7300	12.3	12.3	34	36	22.0	21.3	85	90	192	191	7.10	6.95	0.50	0.75	27	29
16	429	437	6300	6900	12.9	13.6	38	41	22.9	22.3	96	174*	198	198	6.65	6.90	1.10	1.55	34	44
17	390	422	8100	8400	12.3	13.1	35	40	23.1	24.1	95	95	224	201	7.00	6.40	0.40	0.75	29	32

Before : before the administration of CFS. After : 24 hrs (single dose) or 18 hrs (multiple dose) after the last administration of CFS.

— : not counted. * : 1 hr after breakfast.

Table 3 (Continued)

Case No.	Blood chemistry															
	GPT (U/L)		ALP (U/L)		LAP (GRU)		LDH (U/L)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Uric acid (mg/dl)		Ca (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	18	20	48	45	128	134	135	110	19.5	20.0	1.20	1.30	5.40	5.50	8.90	9.50
2	28	29	45	40	193	190	140	128	13.0	13.0	1.00	1.00	6.70	6.30	9.10	9.60
3	27	23	54	51	138	141	157	130	13.5	13.0	1.00	1.10	4.40	4.40	9.30	9.60
4	19	19	40	42	128	135	107	120	18.0	18.0	1.20	1.20	5.00	5.10	9.40	9.40
5	29	29	36	34	169	161	135	126	13.0	11.5	1.10	1.20	6.15	5.80	9.40	9.50
6	22	22	55	57	135	132	124	105	12.5	14.0	1.15	1.20	3.95	4.00	9.00	8.90
7	24	26	39	36	127	132	155	151	10.0	9.0	1.00	1.10	4.65	4.40	8.70	8.50
8	24	25	58	56	132	130	170	148	12.5	11.0	1.10	1.20	4.55	5.10	9.40	9.30
9	20	21	49	54	141	175	135	140	9.0	10.5	1.00	1.10	6.95	6.40	9.00	8.90
10	13	13	54	50	155	159	160	145	9.5	11.0	1.10	1.40	6.50	7.20	9.00	9.50
11	10	11	70	77	123	119	149	150	14.0	14.5	1.20	1.20	5.00	4.90	9.40	9.40
12	27	25	65	65	176	168	165	159	13.0	12.0	1.10	1.20	4.20	4.60	9.30	9.30
13	24	29	71	70	131	140	109	140	10.5	11.0	1.10	1.25	4.60	4.70	9.50	9.60
14	17	21	80	81	125	134	145	131	11.5	11.0	0.95	1.00	2.50	2.40	9.20	9.10
15	19	19	49	50	129	135	135	110	11.5	11.0	1.10	1.20	3.75	3.40	8.90	8.90
16	18	18	49	50	169	188	170	150	14.0	14.0	1.30	1.30	5.70	5.30	8.60	8.90
17	14	13	62	56	150	155	125	125	11.5	10.0	1.00	1.10	2.50	2.00	9.40	8.60

Table 4 Urinalysis before, during and after CFS administration

No	URO-LABSTIX®																																			
	Protein						Glucose			Ketons			Blood			Urobilinogen			RBC			WBC			Microbe											
	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A									
	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	0-1/1	3-5/1	0-1/1	0-1/1	0-1/1	2-3/1	0-1/1	0-1/1	0-1/1	-	-	-
2	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	1-2/1	1-3/1	2-3/1	0-1/1	0-1/1	2/1	2-3/1	2-3/1	2-3/1	Bac#	Bac#	Bac#
3	-	trace	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	2-3/1	0-1/1	0	0	2-3/1	1-3/1	1-3/1	1-3/1	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	1-3/1	1/3-5	0	0	1-3/1	2-1/3-5	2-1/3-5	2-1/3-5	-	-	-
5	trace	trace	trace	-	-	-	+	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	1/3-5	0	0	0	1-2/1	1-2/3-5	1-2/3-5	1-2/3-5	-	-	-
6	-	trace	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	1-2/3-5	1-2/3-5	0	0	1-2/1	1-2/3-5	1-2/3-5	1-2/3-5	-	-	-
7	-	trace	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
8	-	trace	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	1/3-5	0	0	0	1/3-5	1/3-5	1/3-5	1/3-5	-	-	-
10	-	trace	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
11	-	trace	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	0	0	0	0	1/3-5	0	0	0	-	-	-
12	-	trace	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	1/3-5	1/3-5	0	1/3-5	1/3-5	10-15/1	10/1	10-15/1	10-15/1	Bac+	Bac+	Bac+
13	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	1/1	1/1	1/3-4	1/3-4	6-7/1	10-20/1	10-20/1	10-20/1	Trich+	Trich+	Trich+
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	1/3-5	1/3-5	0	0	1/3-5	1/3-5	1/3-5	1/3-5	-	-	-
15	-	trace	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	0	1/3-5	0	0	1/3-5	1/3-5	1/3-5	1/3-5	-	-	-
16	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	1/1	1/1	0	0	15-20/1	0	15-20/1	15-20/1	Bac+	Bac+	Bac+
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	0	1/2-3	0	0	0	1-2/1	0	1-2/1	0	-	-	-

B : before the administration of CFS. D : values of greatest change during the examination.
 A : 24 hours (single dose study) or 18 hours (multiple dose study) after the last administration of CFS.
 Bac : bacteria.
 Trich : trichomonous.

た。この他には自・他覚症状を認めた者はなかった。

心電図, 血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温は全例において異常を示さなかった。

(2) 血液一般検査, 血液化学検査 (Table 3); Table 3 には示していないが, 食後 2~3 時間目の血糖値が 110 mg/dl を越えた例が 4 例 (症例 6, 14, 15, 17) あり, また症例 16 では最終投与 18 時間後の血糖値は Table 3 に示すごとく 174 mg/dl であった。そのほかについては追跡検診時を含め異常は認められなかった。

(3) 尿検査 (Table 4); 尿蛋白が一過性に陽性を示した例が多かったが, (+) を示したのは 3 例 (症例 2, 13, 16) のみで他は痕跡であった。尿糖は症例 5 において投与 12 時間後に (++)、症例 13 において各回投与 4, 6 時間後に (+) または (++) を示し, 症例 16 においては第 10 投 19 時間後に (+) を示し, 症例 17 においては第 1 投 6 時間後, および第 10 投 6 時間後に (++) を示した。これらの糖陽性を示した時間はいずれも食後 1~3 時間に相当した。

pH, ケトン体, ウロビリノーゲンは全例で特別な変化は認められなかった。

尿沈渣では 125, 250 mg 単回投与例で投与 6~12 時間後に赤血球, 白血球がわずかに増加する例があったが, 500 mg 単回投与例では変化なかった。

症例 12 の 500 mg 第 1 投 4 時間後に白血球が每視野 3~4 個あり, 第 2 投 5 時間後には 10~15 個に増え, 同じく 18 時間後にも 10 個を数えた。この例では第 2 投 4 時間後の沈渣に鏡検上細菌が認められた。症例 13 の 500 mg 第 2 投 3 時間以降, 每視野 1~2 個から 10~20 個の白血球が検出され, 同時にトリコモナス原虫が検出された。本例において赤血球は第 3 投および第 4 投後の各一時点で每視野 1 個が認められた。症例 16 でも 250 mg 第 8 投 3 時間以後に白血球が每視野に最大 15~20 個と増大し,

尿蛋白の出現と一致したが, 白血球数は第 10 回投与後には減少した。本例では第 8 回投与後赤血球が僅かに増加し, 潜血反応が (±) を示し, 細菌も存在していた。このほかの例では沈渣に特別な変化はなかった。

24 時間尿量, 電解質排泄量, 浸透圧は正常範囲内にあり, 内因性クレアチニン・クリアランスにも異常とすべき変動はなかった。

Fig. 2 Serum levels of CFS after single i.m. injections
(mean \pm S. E.)

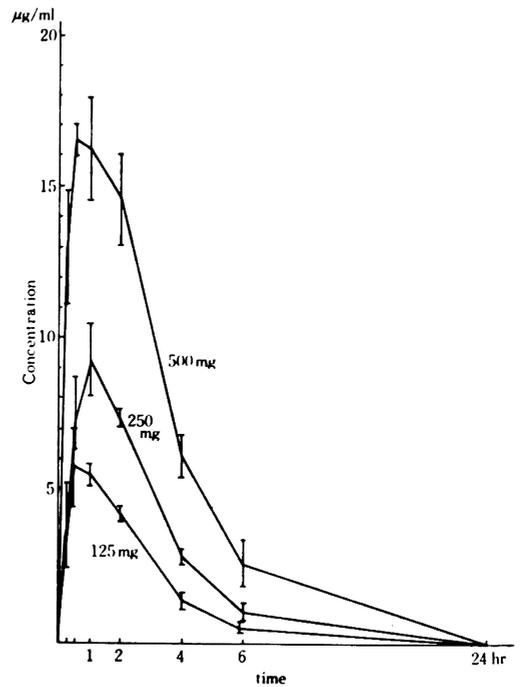


Table 5 Serum levels of CFS after i.m. administration (μ g/ml)
Single administration

Dose	Time ¹⁾	Time (hr)						
		15m	30m	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h
125 mg	Mean	3.8	5.7	5.5	4.2	1.4	0.5	0
	SE ²⁾	1.4	1.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0
250 mg	Mean	4.0	7.5	9.3	7.4	2.8	1.0	0
	SE	0.9	1.2	1.2	0.3	0.3	0.3	0
500 mg	Mean	13.0	16.6	16.3	14.6	6.1	2.6	0
	SE	1.9	0.5	1.7	1.4	0.7	0.8	0

1): time after the injection.

2): standard error.

Fig. 3 Serum concentrations of CFS after 250 mg × 10 i.m. injections

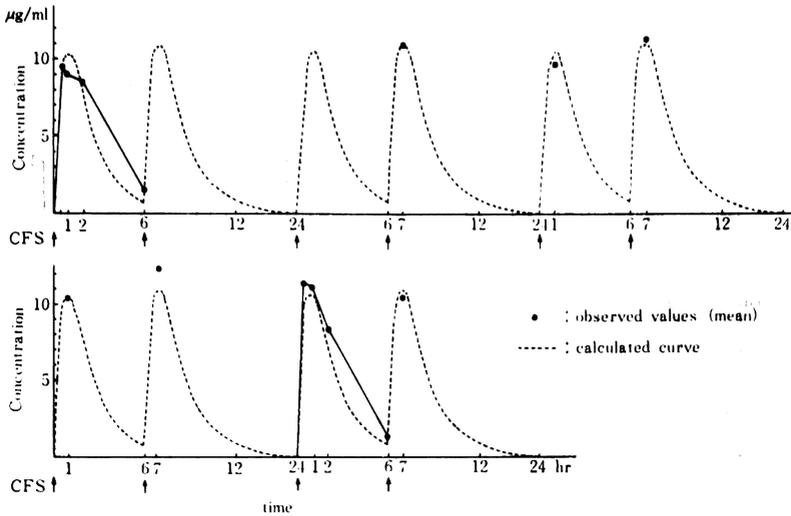


Table 6 Urinary concentration and recovery rate of CFS after i.m. injection

Time ¹⁾		Single administration															
		0 ~ 1 hr		1 ~ 2 hr		2 ~ 4 hr		4 ~ 6 hr		6 ~ 8 hr		8 ~ 12hr		12 ~ 24hr		0 ~ 24hr	
Dose	SE ²⁾	Conc.	Rate	Conc.	Rate	Conc.	Rate	Conc.	Rate	Conc.	Rate	Conc.	Rate	Conc.	Rate	Rate	
		(µg/ml)	(%)	(µg/ml)	(%)	(µg/ml)	(%)	(µg/ml)	(%)	(µg/ml)	(%)	(µg/ml)	(%)	(µg/ml)	(%)	(µg/ml)	(%)
125 mg	Mean	140.0	23.7	227.3	19.9	301.1	21.1	143.3	11.1	42.7	4.5	13.6	3.0	2.4	0.7	84.0	
	SE ²⁾	51.8	5.8	43.5	1.3	14.5	1.3	30.5	1.7	7.1	0.4	2.0	0.6	0.6	0.3	4.2	
250 mg	Mean	435.0	18.4	493.8	17.8	395.9	24.5	226.8	9.3	132.7	3.9	27.0	2.5	5.5	0.8	77.1	
	SE	220.0	1.3	226.9	1.7	131.4	2.4	34.4	0.5	29.4	0.3	8.8	0.3	1.8	0.3	2.8	
500 mg	Mean	586.7	19.8	1282.0	16.0	1038.4	13.7	530.9	9.1	202.2	3.6	74.3	2.7	7.4	0.9	65.9	
	SE	207.2	3.6	450.3	1.2	523.1	1.5	168.9	1.3	43.0	0.6	31.7	0.9	1.5	0.2	3.1	

1) : time after the injection. 2) : standard error.

追跡検診時の尿検査では、全例に異常は認められなかった。

2) CFS の吸収・排泄

(1) 血清中濃度；CFS 125, 250, 500 mg 各単回投与时、投与30分～1時間後に最高血清中濃度に達し、その平均値はそれぞれ5.7, 9.3, 16.6 µg/ml であり、6時間後にはそれぞれ0.5, 1.0, 2.6 µg/ml になった (Fig. 2, Table 5)。

連続投与时の血清中濃度-時間曲線は単回投与时のくりかえしと見なされ、血中への蓄積はみられなかった。250 mg 宛1日2回、5日間投与时の血清中濃度は Fig. 3 に示すごとくであった。

(2) 尿中排泄；CFS の24時間尿中排泄率は投与量、単回・連投にかかわらずほぼ等しく、全例の平均値は投与量の69.5%であった。そのうち大部分は投与後8時間内

に排泄された。最高尿中濃度は125, 250, 500 mg 投与时それぞれ平均301.1, 493.8, 1,282.0 µg/ml であり、250 mg および500 mg の場合は投与8時間後まで100 µg/ml 以上を保った。単回投与後の尿中排泄は Table 6, Fig. 4 に示すごとくであった。

500 mg 投与时のバイオオートグラムにはCFS のスポットしか認められなかった (Fig. 5)。

(3) pharmacokinetic parameters；測定された血清中濃度をもとに single-compartment open model をもちいてコンピューターにより解析した。排泄速度定数 (k_{el}) は 0.5 hr^{-1} 、生物学的半減期 ($t_{1/2}$) は1.4 hr、分布容積は約17ℓ、血清クリアランスは135 ml/min であった。単回投与时の血清中濃度下面積 (AUC) は125, 250, 500 mg 投与时それぞれ平均16.7, 39.1, 63.0 hr·µg/ml であった。

Fig. 4 Urinary concentrations and recovery rate of CFS after single i.m. injections (mean ± S. E.)

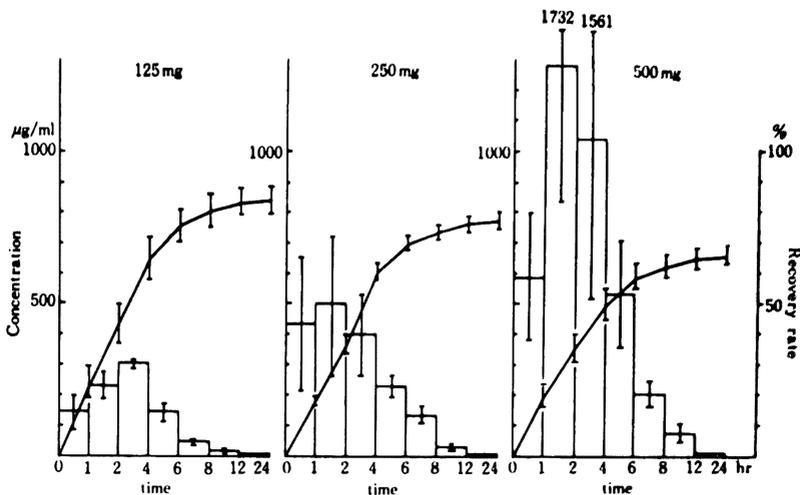
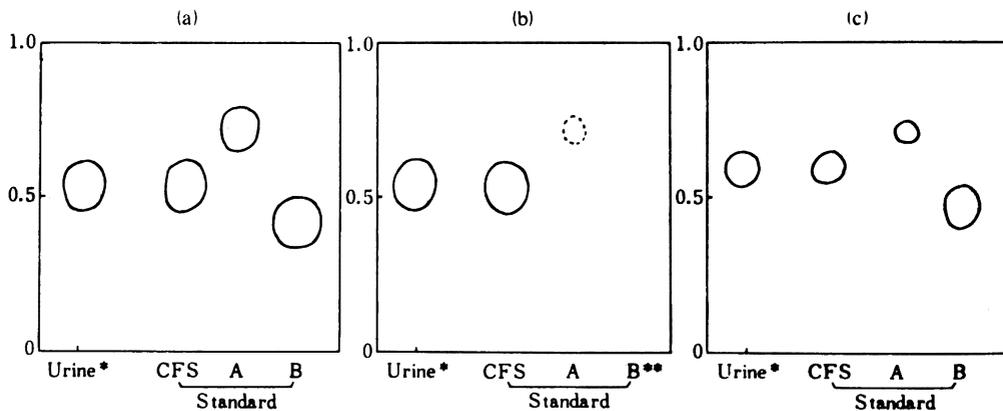


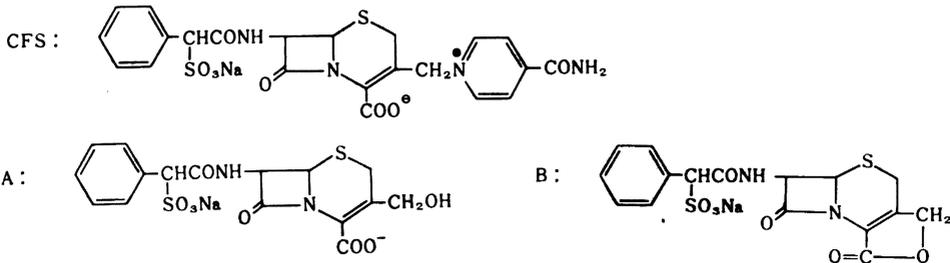
Fig. 5 Bioautogram of human urine after intramuscular dose of CFS (500 mg)



Condition

	TLC plate	Solvent	Test organism
(a)	Silicagel***	1% NaCl	<i>S. aureus</i> HS-9
(b)	"	"	<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490
(c)	"	0.1M NaOAc-0.1M AcOH (1:1)	<i>S. aureus</i> HS-9

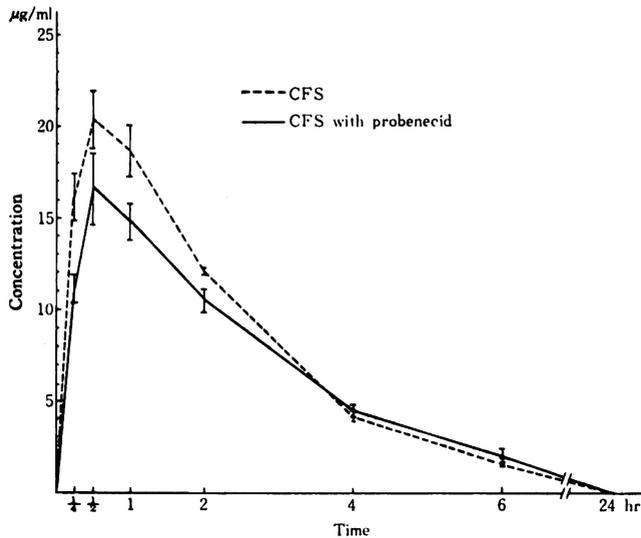
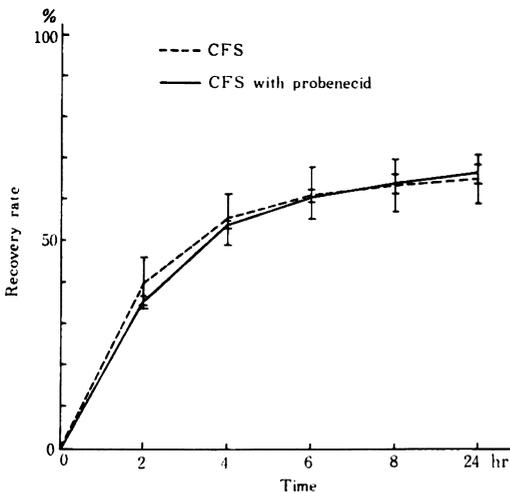
Standard compounds



* Fresh human urine at 2 hours after intramuscular dose of CFS (500 mg)

** Compound B is inactive against *P. aeruginosa* NCTC 10490

*** Plate impregnated with silicon oil (reversed phase chromatography)

Fig. 6 Serum levels of CFS after i.m. injection of 500 mg (mean \pm S. E.)Fig. 7 Cumulative excretion rate of CFS in urine after i.m. injection of 500 mg (mean \pm S. E.)

3) CFS 排泄におよぼすプロベネシドの影響

3例を平均した CFS の血清中濃度は Fig. 6 に示すごとくで、プロベネシド服用時は非服用時に比べ、血清中濃度の減衰は若干遅れる傾向にあったが、最高血清中濃度、AUC は低かった。 $t_{1/2}$ はプロベネシド服用時平均1.7時間(1.38~2.07時間)で、非服用時平均1.4時間(1.26~1.49時間)であった。CFS の24時間尿中排泄率はプロベネシド服用時67%、非服用時66%で差は認められなかった (Fig. 7)。

4) 局所刺激性

125 mg 単回投与を受けた1例、500 mg 臀筋内単回または連続投与を受けた3例の計4例のみ、注射部位の緊縛感、鈍痛あるいは鈍重感を訴えたが軽度であり、30分~12時間後に消失した。250 mg 宛1日2回5日間投与時に0.5%カルボカイン水溶液と蒸留水に溶解した場合の痛みの比較では、蒸留水に溶解した時、データのうえでは痛みが強かったが、その痛みは軽度で耐えられないほどではなかった。

全例において炎症反応などの他覚的な局所異常を認めなかった。

IV. 考 察

1) 安全性

(1) 自・他覚症状、理学的所見; 250 mg 単回投与を受けた1例が軽度の腹痛、顔面のしびれ感を訴えたのみであり、これらの検査項目への影響は極めて少ないと考えられる。

(2) 血液一般検査、血液化学検査、尿検査所見; 血液一般検査には全く影響を認めなかった。血液化学検査で5例(症例6, 14, 15, 16, 17)で認められた高めの血糖値は食事1~3時間後に相当しており、食事の影響と考えられる。

尿検査では尿糖陽性が4例(症例5, 13, 16, 17)に認められた。このうち症例は各回投与4~6時間後(食後1~3時間目)に(+)-(+の糖)が検出された。症例5では投与12時間後に、症例16では第10回投与

19時間後のみ、症例17では10回の投与のうち2回のみ、いずれも投与6時間後に糖が検出された。これらはいずれも食後2〜3時間目の尿であった。

これらの例の血糖値は、Table 3には示していないが症例5、13では食後3時間目にそれぞれ107、110 mg/dlであり、症例16では食後1時間目に174 mg/dl、症例17では食後2時間目に115 mg/dlとやや高めを示した。またこれらの症例5、13、16、17の事前検診時の空腹時血糖値もそれぞれ105、100、103、105 mg/dlと若干高めであり、食後高血糖をきたした可能性もあるが尿糖発現には腎性の要因も否定できない。いずれにせよ尿糖発現には投与量との関係はなく、本剤投与に起因したものと考えるににくい。

尿蛋白が症例2、13、16で(+)となったが、いずれも一過性であり、本剤投与によるものとは認め難い。

尿沈渣中、3例(症例12、13、16)において毎視野に10個をこえる白血球が時折出現した。このうち症例13は同時にトリコモナス原虫が検出され、これによる慢性尿路感染に起因している可能性が強い。症例12、16には細菌が検出され、白血球出現と感染との関連が考えられるが、細菌が検出されたのは一時点のみであり、白血球出現と感染との関連は明らかではない。したがって本剤投与と白血球出現との因果関係は完全には否定し得ない。

沈渣中の赤血球は数例で一過性に毎視野1〜3個程度に増加したのみであり、円柱は全く検出されなかった。

以上のごとく、尿中白血球出現との関連において、今後とも本剤が腎、尿路系におよぼす影響について精査するとともに、尿沈渣の動向に注意を要しよう。

2) 吸収・排泄

筋注後の吸収はすみやかであった。最高血清中濃度、AUC はほぼ投与量に比例して増加した。250 mg 投与の場合 5 μ g/ml 以上の血清中濃度は約3時間持続した。実測した血清中・尿中濃度から見て、250ないし500 mg を6時間間隔で連続投与した際は体内への蓄積はないものと考えられる。

プロベネシドを服用時、CFS の血中半減期が若干延長した。しかし最高血中濃度、AUC は減少しており、プロベネシドは CFS の腎排泄にあまり影響を与えないものと思われる^{3)~5)}。

筋注時 CFS の血清クリアランスは平均 135 ml/min であり、そのほとんどを腎排泄が占めるものと思われ、イヌリンの腎クリアランス値に近いこと、CFS の蛋白結合率は約15%と低いこと⁶⁾、プロベネシドが排泄にあまり影響しないことから考えて、CFS の主排泄経路は糸球体濾過と推定される。

3) 局所刺激性

全例中4例が注射部位の緊縛感、鈍痛、鈍重感を訴えたが、軽度であり臨床上支障をきたすとは思われなかった。また250 mg 投与時の0.5%カルボカイン水溶液と蒸留水の比較では蒸留水溶解時でも十分に耐えられる程度の痛みであった。したがって CFS 250 mg は蒸留水2 ml に溶解して投与することは可能でならぬ問題ないものと判断される。

V. ま と め

Cefsulodin (SCE-129, CFS) を正常成人男子志願者に125〜500 mg 単回、500 mg 宛1日2回、1〜2日、250 mg 宛1日2回、5日間筋肉内投与し、安全性と pharmacokinetics について検討し、以下の知見を得た。

1) CFS はいずれの投与量においても身体諸機能に重篤な影響をおよぼさず、安全性が高いことが確認された。局所刺激性も軽微であった。したがって血中・尿中濃度も考慮して、この試験に使用された範囲の投与量から患者へ試用することは妥当と判断される。

ただし、尿沈渣中の白血球の軽度増加が一部の例に認められた。このことと本剤投与との関連は否定的であるがなお明らかでなく、今後この点に充分留意して検討を進める必要がある。

2) CFS の筋肉内投与後の吸収はすみやかで、30分〜1時間後に最高血清中濃度に達し、以後半減期平均1.4時間で減衰した。平均尿中24時間排泄率は投与量の約70%で、その大部分は投与後数時間内に排泄され高い尿中濃度が得られた。250 mg ないし500 mg を6時間間隔で連続投与しても、体内への蓄積傾向は認められなかった。

3) 尿中に抗菌活性代謝物は認められなかった。

4) CFS の排泄はプロベネシドの影響をあまり受けず、CFS は主として糸球体濾過により排泄されるものと推定される。

文 献

- 1) ヘルシンキ宣言：日本医師会雑誌，74：1040〜1041，1975.
- 2) 高野喜一：Cefsulodin (SCE-129) の急性および慢性毒性試験。Chemotherapy 27 Suppl.-2：113〜119，1979
- 3) GIBALDI, M. & M. A. SCHWARTZ：Apparent effect of probenecid on the distribution of penicillins in man. Clin. Pharmacol. Therap. 9：345〜349，1968
- 4) KIRBY, W. M. M. & C. REGAMEY：Pharmaco-

- kinetics of Cefazolin compared with four other cephalosporins. *J. Infect. Dis.* 128 : S 341~S 346, 1973
- 5) GRIFFITH, R. S. ; H. R. BLACK, G. L. BRIER & J. D. WOLNY : Effect of probenecid on the blood levels and urinary excretion of Cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 : 809~812, 1977
- 6) CURRY, S. : Drug disposition and pharmacokinetics. 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications. Osney Mead, Oxford p. 178, 1977

PHASE I CLINICAL STUDIES ON CEFSULODIN (SCE-129) ADMINISTERED INTRAMUSCULARLY

TETSUO TAGUCHI, YOHSUKE NAKANO and KOZO JIKUYA

Department of Surgery Hospital Institute for Microbial Diseases, Osaka University

KEIMEI MASHIMO, OTOHIKO KUNII and KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

NOBORU YAMAGUCHI

New Product Planning and Development Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

Normal adult male volunteers received single intramuscular doses of 125 mg to 500 mg or 500 mg twice a day for 1~2 days or 250 mg twice a day for 5 days, to study the safety and pharmacokinetics of Cefsulodin (SCE-129, CFS). Each dose of CFS as an aqueous solution in 2 ml of 0.5% mepivacaine hydrochloride, was injected into the semilunar region of the gluteal muscle. The following results were obtained.

1) Either of the test doses of CFS was proved to be safe, exerting no effects on the various functions of the body. It exerted only a slight local irritant effect. It may therefore be judged reasonable to initiate the clinical investigations on the patients within the dosage range given in this trial; its blood and urinary levels also supporting this judgement. However, white blood cells in the urinary sediment were slightly increased in some of the subjects.

The relation of this observation with CFS may be deniable but is not yet clarified; hence, it appears necessary to proceed with further studies on this antibiotic with ample attention to this fact.

2) CFS, when administered intramuscularly, was rapidly absorbed, with the serum peak level reached in 0.5 to one hour. Its biological half-life was found to be 1.4 hours on the average. The maximum serum level (about 17 $\mu\text{g/ml}$ after a single dose of 500 mg) and AUC increased mostly in proportion to the dose. The mean 24-hour urinary excretion rate was about 70% of the administered dose, with the major portion of the output excreted within several hours after its administration: thus, high urinary levels were attained. Even when either 250 mg or 500 mg was administered repeatedly, at a six-hour interval, the antibiotic would not be accumulated in the blood.

3) Active metabolites were not detected in the urine.

4) The elimination of CFS did not appear to be influenced by concurrent administration of probenecid. Therefore, renal excretion of CFS is considered to be largely the result of glomerular filtration.