

Cefotiam (SCE-963) 臨床第一相試験

山本俊夫・桑原一郎・足立幸彦

近畿大学医学部第二内科学教室

山 口 登

武田薬品工業株式会社臨床薬理管理室

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品中央研究所で合成された新しい注射用セファロsporinで、グラム陽性菌およびインドール陽性プロテウスを含むグラム陰性菌に抗菌力を有する広範囲抗菌物質である。

著者らは CTM の前臨床試験のデータから、臨床第一相試験に移行することが可能と判断したので、正常成人志願者を対象に注射用 CTM の安全性、血中濃度、尿中排泄についての検討をおこなった。

観察対象・試験方法

1. 被験者

被験者は男子26名で年齢 40.2 ± 6.6 才、身長 168.2 ± 4.4 cm、体重 62.7 ± 5.3 kg (いずれも平均値 $\pm$ S.D.)であった。

志願者に試験の目的、方法、スケジュール、試験にともなう危険性、不快や不便等につき十分質疑をおこなった¹⁾。そのうえで自発的に同意書に署名した者について投与の1週～1月前に健康診断およびCTM 皮内反応テストをおこない、試験に相当と判断された者を被験者とした。

2. 投与量

Table 1 に示した投与量、投与経路の試験をおこなっ

た。増量は総投与量で前段階の2倍宛とした。各試験の被験者は3名を原則とし、それぞれ前段階の試験の安全性を確認した後実施した。

3. 投与方法

筋肉内投与(筋注): 注射用 CTM を3ml の0.5%カルボカイン® (メピバカイン塩酸塩) 注射液に溶解し、臀筋半月部に投与した。なお2回以上投与のときは注射側を左右交互とした。

点滴静脈内投与(点滴静注): 注射用 CTM を2時間点滴時は500ml、1時間点滴時は250ml の生理食塩液に溶解して、肘静脈内に投与した。滴下速度はほぼ一定になるように調整した。

静脈内投与(静注): 注射用 CTM を20ml の生理食塩液に溶解し、約5分かけて肘静脈内に投与した。

4. 試験スケジュール

試験は被験者を試験前日より入院させておこなった。CTM は1回投与の場合は早朝空腹時に、1日2回宛投与のときは、早朝空腹時に第1回目、6時間後に第2回目を投与した。投与前から最終投与の翌日退院するまで、経時的に自・他覚症状の観察および理学的検査をおこなうとともに、臨床検査およびCTM 測定用の採血・採尿をおこなった。

Table 1 Medication Schedules

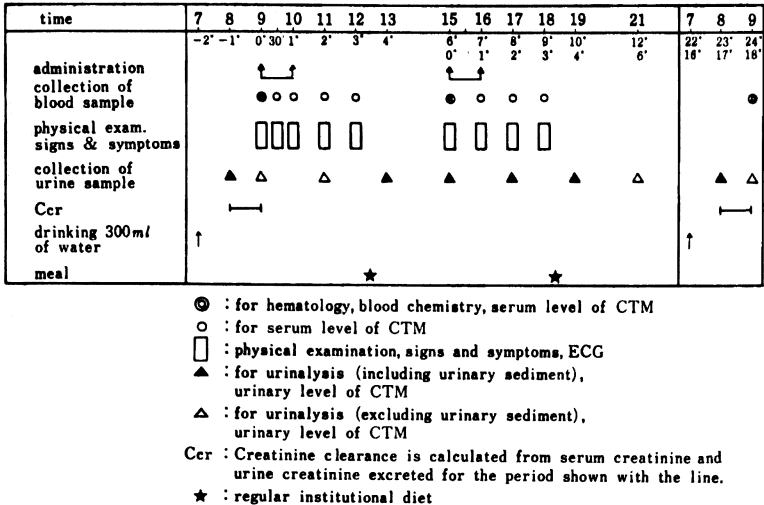
Group No.	Medication	Route	Number of Subjects
I	125mg $\times$ 1	i.m.	3
II	250mg $\times$ 1	i.m.	3
III	500mg $\times$ 1	i.m.	3
IV	250mg $\times$ 2/day $\times$ 2days	i.m.	4
V	250mg $\times$ 2/day $\times$ 5days	.m.	3
VI	500mg $\times$ 1	i.v.d.	2
VII	500mg $\times$ 2/day	i.v.	2
VIII	1000mg $\times$ 2/day	i.v.	3
IX	2000mg $\times$ 2/day	i.v.d.	3

i.m.: intramuscular injection

i.v.: intravenous injection

i.v.d.: intravenous drip infusion

Fig. 1 Schedules for medications and examinations
CTM 2000mg i.v.d.



例として 2000mg 2 回点滴静注時の 検査 スケジュールを Fig. 1 に示した。試験中の飲水は内因性クレアチニン・クリアランス検査時を除き、過度をさげ自由とした。
検査した諸項目は Table 2 のごとくであった。
試験終了 1～2 週後および 3～5 週後の 2 回全例につ

いて健康診断、一般血液検査、血清化学検査、尿検査を施行して安全性を確認した。
5. CTM および代謝物測定
血清・尿中 CTM 濃度測定は *P. mirabilis* ATCC 21100 株を被験菌とするカップ法でおこなった。標準曲線は血清中濃度測定時はモニター I 血清を、尿中

Table 2 Examination Items

1 Complaint	
2 Physical Examination	Blood pressure, Heart rate, ECG (Lead II) Respiratory rate, Body temperature
3 Laboratory Tests	
1) Hematology	RBC, WBC with differential, Platelets, Hemoglobin, Hematocrit, MCV, MCH, MCHC, Reticulocytes
2) Blood Chemistry	Glucose, Cholesterol, Triglyceride, T. Protein, Albumin, T. Bilirubin, D. Bilirubin, GOT, GPT, ALP, LDH, CPK, BUN, Creatinine, Uric acid, Na, K, Cl, P, Ca (Technicon® autoanalyzer SMAC 20/60)
3) Urinalysis	pH, Protein, Glucose, Ketones, Blood, Urobilinogen (URO-LABSTIX®) Sediments (examined by investigator) Urine volume, Na, K, Cl, Osmolarity

濃度測定時は pH 7.0 の 0.1M 磷酸緩衝液を使用して作成した。活性代謝物測定は *P. mirabilis* または *P. rettgeri* を被験菌とする薄層バイオオートグラムによりおこなった。

成 績

1. 安全性

(1) 自・他覚症状、理学的検査

全例を通して特記すべき変化はなかった。

筋注時の疼痛は軽く、投与局所に腫脹、硬結などをおこさなかった。静注例の一部で注射後若干の愁訴を認めたが、いずれもごく軽度で一般の静注に際してしばしば経験される程度のものであった。注入中血管痛があると訴えた2例があったが、極めて軽いもので、本剤の静注投与に支障はなかった。

血圧、心拍数、呼吸数、心電図、体温にも影響を与えなかった。

(2) 一般血液検査

500mg 1回点滴静注の1例の白血球が $6400/\text{mm}^3$ から点滴開始2時間後に $3600/\text{mm}^3$ に減少したが、他に増加している例もあり、一定の傾向を認めなかった。その他の項目でも本剤投与に関連すると思われるような変動は認められなかった。

(3) 血液生化学検査

筋注例のうち、500mg 投与の場合に投与した3例とも CPK 値が投与6時間後より上昇を示し、24時間後に 54U/l より 125U/l 、 101U/l より 145U/l 、 58U/l より 130U/l と投与前値の1.5～2倍程度上昇した。上昇時の最高値でも 145U/l であり、正常範囲内の変動であるが、投与した3例全例に認められ、1～3週後には回復していたところから、注射局所の筋肉障害作用によるものと考えられた。同一条件下での125、250mg 投与では上昇は全くなく、250mgの4回または10回連続投与でもみるべき上昇はなかった。

2000mg 2回点滴静注の1例が2週後に GPT が 65U/l と正常上限をこえ、GOT 40U/l 、総ビリルビン 1.7mg/dl 、Al-P 80U/l を示し、5週後もほぼ同様であった。本例は投与前値も GPT 35、GOT 34、総ビリルビン1.2、Al-P 74 と正常上限であった。

以上の他には食事の影響と考えられる中性脂肪、ブドウ糖の一過性の変動が認められたのみであった。

(4) 尿検査

125mg 1回筋注の1例で投与24時間後の尿沈渣に全視野中に1コの赤血球円柱を認めた。また500mg 1回筋注の1例で投与24時間後に白血球円柱らしきものを全視野に1コ認めた。これらと本剤投与との関連は明らか

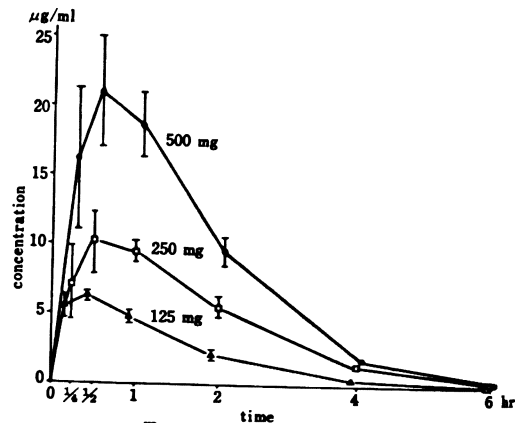
ではないものの、以後の試験では尿沈渣の動向に十分注意を払うこととした。その後、最終段階の $2000\text{mg} \times 2$ 回点滴静注をおこなうまでは、沈渣に特記すべき変化はなかった。

2000mg 2回点滴静注例に各回投与開始2～4時間後の尿に痕跡程度の蛋白が出現し、あわせて数時間後まで3例中2例で20視野に1コ程度の硝子様円柱もみられ、また白血球もわずかであるが増加傾向を示した。ただしこれらはいずれも軽度・一過性で正常者でも観察される程度のものであった。

2. 吸収・排泄

(1) 筋肉内投与：血中への吸収はすみやかで、0.5～1.0時間で最高血清中濃度 (Cmax) が得られた。実測された Cmax は 125、250、500mg 各1回投与時それぞれ平均 6.3 、 10.0 、 $21.0\mu\text{g/ml}$ であり、4時間後にはそれぞれ 0.4 、 1.4 、 $1.8\mu\text{g/ml}$ となった (Table 3, Fig. 2) 250mg を6時間間隔で1日2回宛10回連続筋注した時の血清中濃度推移は1回投与時のそれのくりかえしを示し、血清中への蓄積傾向は全く認められなかった。

Fig. 2 Serum levels of CTM after a single i.m. injection. (mean $\pm$ S.E.)



尿中24時間排泄率は1回投与時平均 71.6% ($n=9$)、1日2回宛4回投与時平均 79.9% ($n=8$)、同じく10回投与時平均 70.8% ($n=15$) であり、1回と連続投与による差はなかった。その排泄の推移についても同様で、いずれの場合も投与量にかかわらず大部分が投与後6時間以内に排泄されており、極めて高い尿中濃度が得られた。すなわち0～2時間尿でみると125mg 投与時平均 $250\mu\text{g/ml}$ 、250mg 投与時平均 $500\mu\text{g/ml}$ 、500mg 投与時平均約 $1000\mu\text{g/ml}$ で、125mg 投与時2～4時間尿でも $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Table 4)。1回投与時の尿中濃度、排泄率を Fig. 3 に示した。

Fig. 3 Urinary levels and recoveries of CTM after single i.m. injection (mean + S.E.)

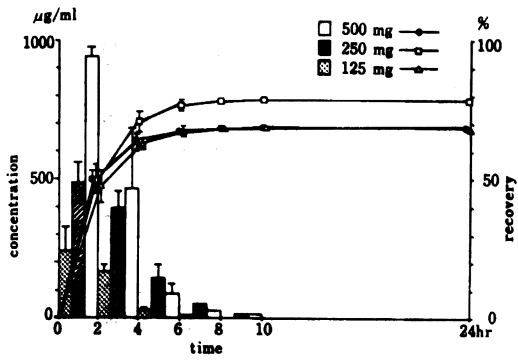


Table 3 Mean serum levels of CTM (µg/ml)

1) i.m. injection

Doses		time after injection							
		15min	30min	1hr	2hr	4hr	6hr	24hr	
125mg×1	mean	5.53	6.33	4.80	2.10	0.43	—	—	
	S.E.	0.81	0.41	0.50	0.40	0.07	—	—	
250mg×1	mean	7.13	10.03	9.47	5.53	1.37	0.27	—	
	S.E.	2.53	2.23	0.77	0.74	0.20	0.07	—	
500mg×1	mean	16.20	21.00	18.63	9.47	1.77	0.33	—	
	S.E.	5.13	3.91	2.37	1.09	0.23	0.03	—	

2) i.v.d. infusion

Doses		time after start of infusion				
		1hr	2hr	3hr	4hr	6hr
500mg/2hr×1	mean	16.8	18.1	3.8	1.6	0.4

Doses		time after start of 1st infusion					time after start of 2nd infusion				
		30min	1hr	2hr	3hr	6hr	1hr	2hr	3hr	18hr	
2000mg/1hr×2	mean	60.0	80.5	19.5	9.0	1.0	83.6	21.6	9.6	—	
	S.E.	4.7	11.9	3.9	2.0	0.4	11.5	4.3	2.1	—	

3) i.v. injection

Doses		time after 1st injection								time after 2nd injection				
		5min	15min	30min	1hr	2hr	4hr	6hr		5min	15min	30min	2hr	18h
500mg×2	mean	64.7	34.4	20.2	9.1	3.5	0.7	0.3		*	*	*	3.6	—
1000mg×2	mean	115.8	66.3	40.0	18.7	6.7	1.1	0.5		120.1	71.1	38.4	6.1	—
	S.E.	14.5	3.8	4.6	0.6	0.1	0.05	0.03		**	**	**	**	**

— : not detected
* : not analyzed
** : not calculated for n=2

(2) 静脈内投与：500mg, 1000mg を静注した時、投与 5 分後の血清中濃度はそれぞれ平均 64.7, 115.8 µg/ml であり、以後急速に低下し、6 時間後にはそれぞれ 0.3, 0.5 µg/ml であった。6 時間後に同量を投与したときも第 1 回目と同様の推移を示した (Table 3, Fig. 4)。

500mg 2 時間点滴静注時は同量の筋注時に比較し Cmax は若干低値であるが、ほぼ同等とみなされ、減衰の推移にも大きな差はなかった。2000mg 1 時間点滴静注時、点滴終了時の血清中濃度は平均 80.5 µg/ml であり、点滴終了 5 時間後には約 1 µg/ml まで減少した。この時点で 2 回目の点滴を開始したが、血清中濃度推移

Table 5 Pharmacokinetic Parameters
i.m. injection (single-compartment open model)

Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	Cl _s (ml/min)	V (l)
4.07	0.81	0.83	195.4	14.6

i. v. injection (two-compartment open model)

α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} α (hr)	t _{1/2} β (hr)	V ₁ (l)	Vd β (l)	Cl _s (ml/min)
4.99	0.88	2.35	0.15	0.79	6.1	15.6	228

Cl_s : Serum clearance

は1回目と変わらなかった (Table 3, Fig. 5)。

(3) 代謝物: 500mg 筋注時の血清および尿について検討したが, 抗菌活性物質は CTM 以外には検出されず抗菌活性代謝物は存在しないものと思われた。

(4) 薬物動態

得られた血清中濃度を筋注例については single-compartment open model で, 静注例については two compartment open model を用いてコンピューターにより解析した。投与量のみならず, 筋肉内・静脈内の別, 1回・連続投与の別による pharmacokinetic parameters に差はほとんどなく, 全体を平均すると生物学的半減期は約0.8時間, 分布容積は約15 l, 血清クリアランスは約210ml/min であった (Table 5)。なお, 点滴静注時は採血間隔が pharmacokinetic の解析に不適当

であったため, コンピューターによる解析はおこなわなかった。

考 察

CTM のマウス, ラットの急性毒性の LD50 値は静脈内投与で約 4g/kg, 皮下投与で約 8g/kg と極めて低く, 中毒症状は呼吸抑制, 自発運動減少, 歩行失調, 死亡動物における肺の充血が両動物実験にはほぼ共通している。他のセファロsporin系抗生物質と同様に症状は弱いと思われる。1カ月亜急性毒性試験はラット, イヌ (ビーグル) でおこなわれ最大非毒性量はイヌ筋肉内投与ラット筋肉内投与およびイヌ静脈内投与とも 300mg/kg/day である²⁾。主要な毒性所見は筋肉投与の際両動物で類似しており, 1000mg/kg/day 以上の投与量で腎重量

Fig. 4 Serum levels of CTM after i.v. injection.

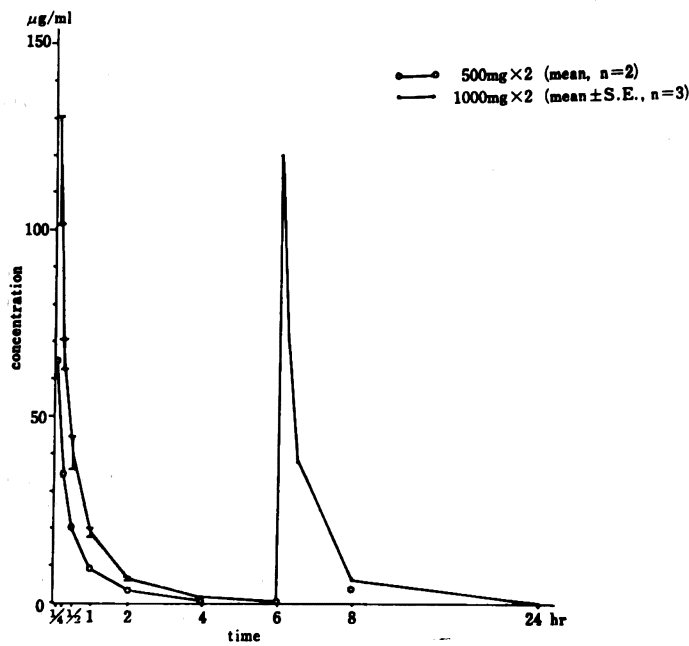
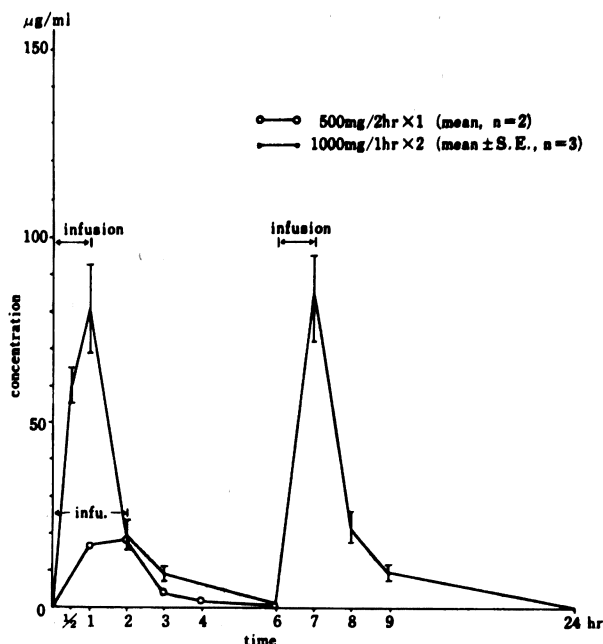


Fig. 5 Serum levels of CTM after i.v.d. infusion



の増加, 近位尿管の色素顆粒増加, GOT, GPT の上昇, A/G 比低下, 貧血, 筋注局所障害 (300mg/kg/day 以上で出血, 線維増生, 肉芽形成) などである。

一般薬理作用³⁾では, 無麻酔不動化ネコに 250mg/kg 静注または 20mg/kg/min. で静脈内に持続注入したときに他のセファロスポリン (CEZ) と同程度に脳波に痙攣波が出現すること, さらにイヌに 100mg/kg 以上を静脈内に急速注入すると血圧下降と皮膚血管の拡張が種特異的に発現する以外には, ほとんどみるべき作用は認められていない。

臨床使用製剤 (注射用 CTM) での筋注局所刺激作用はウサギで試験されている。それによると, 500mg 製剤を 0.5%カルボカイン水溶液 3ml に溶解し 10mg/kg の用量で15日間連続筋肉内投与した場合, 軽度の局所刺激作用が認められたがその回復性は良好であった。

吸収, 分布, 排泄についてはマウス, ラット, ウサギ, イヌで検討されていて⁴⁾, 皮下または筋注後の吸収はすみやかで, 15~30分後に最高血中濃度に達し, その値は 20mg/kg 投与で 15~30μg/ml である。同量を静注したときの5分後の血中濃度は約 100μg/ml を示す。組織内濃度は腎・肝・肺で高く, とくに肝濃度は既存のセファロスポリンと比較して著しく高い。血中濃度と組織内濃度は略同様に推移し, 投与後数時間で減少する。主排泄経路はいずれの動物でも腎で, その大部分が投与後数時間以内に排泄され, 高い尿中濃度が得られる。ラットでは胆汁中にも投与量の約20%が投与後6時間以内に

排泄され, イヌでは約10%である。

以上のことき前臨床試験成績を検討した結果, 第一相試験の初回投与量を亜急性毒性試験の最大非毒性量 (300 mg/kg/day) の約1/100 に相当する 125mg/man にすることが安全性および血中濃度測定限界の両面から妥当と判断した⁵⁾。試験にあたっては臨床症状はもとより, 前臨床試験の結果から血圧, 心拍数, 肝・腎機能, 血液像等の変化, 注射局所反応などにとくに留意しながら実施した。投与量は安全性を確認しながら総量として2倍宛増量してゆくことを原則とし, 250mg 1日2回宛10回連続筋注後静脈内投与に移行し, 2000mg 宛2回点滴静注を最高用量とした。その結果, 計画の変更を必要とする程の副作用は全くなく, 計画どおり完了することができた。

すべての試験を通して明らかに本剤投与の影響と考えられる所見は, 500mg 筋注時に血清 CPK 値が1.5~2倍程度上昇したことのみであった。注射薬の筋注局所障害作用の判定には血清 CPK 値が最も鋭敏でかつ定量性のある指標とされている^{6) 7) 8)}。そして主薬の性質のみならず, 溶媒の種類, pH, 浸透圧, 液量などが影響することが明らかにされている。注射用セフチアムは, pH 調整用の炭酸ナトリウムを含むため, 0.5%カルボカイン水溶液 3ml に溶解すると 125, 250, 500mg 製剤の浸透圧比 (生理食塩液の浸透圧を1.0とする) はそれぞれ約2, 3, 6で 500mg 製剤はかなり高張であり, これが筋障害作用の主因と思われる。注射局所に置

眼、硬結などを全く認めなかったものの、500mg 製剤を同一部位に連続筋肉内投与することは避けることが望ましいと考えられた。

これに対し 125, 250mg 製剤では CPK は 5 日間使用時も上昇を認めず、連用し得るものと考えられた。CPK 値を除く血清生化学検査上の変化としては、2000mg 2 回点滴静注時に 1 例が投与 2 週後に GPT の軽度上昇と、GOT, 総ビリルビン, Al-P のわずかな上昇をきたしたのみであった。本例はすでに投与前から GPT, GOT, 総ビリルビン, Al-P が正常上限にあり、また他の被験例に GOT, GPT の上昇はみられなかったので、本例 1 例における GOT, GPT の上昇と本剤との関係はあきらかではなかった。

尿検査に関しては、最少用量の 125mg 1 回筋注投与の 1 例で投与 24 時間後の尿沈渣に全視野中 1 コの赤血球円柱を認めたものの、それ以後増量しても赤血球円柱の出現をみた例はなかった。2000mg 2 回点滴投与例で投与開始 2～4 時間後尿蛋白が痕跡ではあるが出現し、あわせて沈渣にもごく軽度ではあるが硝子様円柱、白血球の増加傾向を示すことがあった。いずれも正常人でも観察される程度の軽度かつ一過性のものであり、本剤投与に起因するとは断じ難い。また血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランスには影響がなかった。しかし、3 例とも略同様の変化があり時間経過も一致しているので、本剤の影響を完全には否定し得ない。

結局、最終段階の 2000mg 2 回点滴投与例で肝・腎機能のわずかな異常所見が認められることになる。いずれもそれ自体では本剤投与に関連づけることはできない程度のものであるが、動物実験で本剤大量投与が肝・腎機能に影響を与える可能性が示されていることをあわせて考えると、今後の臨床試験においてとくに大量投与時、あるいは肝・腎機能障害患者に投与するにあたり、これら臓器機能に十分注意を払うことの必要性を示唆しているといえよう。

ま と め

健康成人男子志願者計 26 名に注射用 Cefotiam (SCE-963) を 125, 250, 500mg 各 1 回筋注、250mg 宛 6 時間間隔 1 日 2 回を 2 日および 5 日間筋注、500mg 1 回点滴静注、500, 1000mg 宛 各 6 時間間隔 2 回静注、2000mg 宛 6 時間間隔 2 回点滴静注して安全性と吸収・排泄について検討し、つぎの結論を得た。

(1) 自・他覚症状、血圧・心拍数・呼吸数・心電図などの理学的検査、血液一般検査に特記すべき変化はなかった。注射局所の疼痛は軽く、腫脹、硬結などを認めなかった。

(2) 本剤投与に明らかに起因すると考えられた唯一の所見として、500mg 筋注後血清 CPK 値が正常範囲内ながら明らかに上昇し、注射部位筋肉の障害作用が示唆された。したがって、500mg 製剤を同一部位に連続筋肉内投与することは避けることが望ましいと判断された。

(3) 2000mg 2 回点滴静注例で投与開始 2～4 時間後痕跡程度の蛋白尿が出現し尿沈渣に硝子様円柱・白血球がごく軽度一過性に増加する傾向があった。またこのうちの 1 例は投与 2 週後に GPT が正常限界をこえて上昇した。これらの変化は本剤投与とただちに関連づけることはできないが、本剤に起因した可能性を完全には否定し得ないので、今後大量連続投与にあたっては、とくに腎・肝への影響に十分注意を払うことが必要と考えられる。

(4) 筋注後の吸収は良好で 0.5～1 時間後に最高血清中濃度に達した。最高血清中濃度は 250mg 筋注時約 10 μ g/ml, 500mg 筋注時および 500mg 2 時間点滴静注時約 20 μ g/ml, 2000mg 1 時間点滴静注時約 80 μ g/ml であり、静注 5 分後の値は 500mg 投与で約 65 μ g/ml, 1000mg 投与で約 115 μ g/ml で、同一投与法では投与量に比例して上昇した。生物学的半減期はいずれの場合も 0.8 時間で、投与 6 時間後には 1 μ g/ml 以下となった。24 時間尿中排泄率は投与法、投与量にかかわらず約 70～80% で、その大部分は 6 時間以内に排泄され、極めて高い尿中濃度が得られた。

500mg 筋注時尿中には活性代謝物は検出されなかった。

今回の投与法、投与量の範囲内では、6 時間間隔の反復投与で蓄積傾向は全く認められなかった。

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：Cefotiam (SCE-963) の亜急性および慢性毒性, *Chemotherapy* 27 (S-3): 163～171, 1979
- 3) 松本直彦, 志田 勝, 川添勝義, 菊池健三：Cefotiam (SCE-963) の一般薬理, *Chemotherapy* 27 (S-3): 145～162, 1979
- 4) 土屋皖司, 近藤正照, 喜多八州男, 倉野 剛, 野路弓子, 武内真理子, 水田栄治：Cefotiam (SCE-963) のマウス・ラット・ウサギおよびイヌにおける吸収・体内分布および排泄について, *Chemotherapy* 27 (S-3): 121～132, 1979
- 5) 小川暢也, 中野重行：薬効評価のデザイン, *総合臨床* 19: 2673～2677, 1970
- 6) GREENBLATT, DAVID J.; RICHARD I. SHADER & JAN KOCH-WESER: Serum creatine phosphokinase concentrations after intramuscular chlorthalidose

- and its solvent. *J. Clin. Pharm.* 16 : 118~121, 1976
- 7) MELTZER, H.Y ; S. MROZAK & M. BOYER : Effect of intramuscular injections on serum creatine phosphokinase activity. *Amer J. Med. Sci.* 259 : 42~48, 1970
- 8) SIDELL, FREDERIC R. ; DONALD L. CULVER & ANDRIS KAMINSKIS : Serum creatine phosphokinase activity after intramuscular injection : the effect of dose, concentration and volume. *J.A.M.A.* 229 : 1894~1897, 1974
- 9) NIGHTINGALE, CHARLES H. ; D.S. GREENE & RICHARD QUINTILIANI : Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. *J. Pharm. Sci.* 64 : 1899~1927, 1975

PHASE I CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963)

TOSHIO YAMAMOTO, ICHIRO KUWAHARA and YUKIHIKO ADACHI

The Second Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

NOBORU YAMAGUCHI

Department of Clinical Pharmacology, Takeda Chemical Industries, Ltd.

A total of 26 normal adult volunteers were given cefotiam(SCE-963) in a single dose of 125, 250 and 500mg i.m. ; twice a day at a 6-hour interval with each doses of 250mg i.m. for 2 and 5 days ; in a single dose of 500mg by i.v. drip infusion ; twice at a 6-hour interval with doses of 500mg and 1000 mg by i.v. injection as a bolus and twice at a 6-hour interval with each dose of 2000mg by i.v. drip infusion to study the safety and the absorption and excretion of drug :

(1) No significant changes were noted as to subjective and objective symptoms, blood pressure, heart rate, respiratory rate, ECG and hematological examinations. The pain at the site of intramuscular injection was mild and neither swelling nor induration was observed.

(2) The only finding that was caused by the administration of cefotiam was an apparent elevation of the serum CPK, though within normal range, following intramuscular injection of 500mg, suggesting a damage to the muscle at the site of injection. It would, therefore, be advisable to avoid consecutive intramuscular injections of 500mg at one site.

(3) In the subjects receiving two doses of 2000mg by i.v. drip infusion, urinalysis showed traces of protein two to four hours after the start of the infusion, associated with a tendency toward very mild, transient increases in hyaline casts and white blood cells in the urinary sediments. In one of these subjects, S-GPT was elevated above the normal range two weeks after the infusion. These abnormalities could not immediately be related to the administration of cefotiam, but it appears necessary to pay attention to the effects of the drug on kidneys and liver when large doses are repeated.

(4) Cefotiam, when administered intramuscularly, was rapidly absorbed, reaching its maximum serum levels in 0.5-1 hour. The maximum serum level was about 10 μ g/ml after 250mg i.m., about 20 μ g/ml after 500mg i. m. and also after i.v. drip infusion of 500mg over 2 hours, and about 80 μ g/ml after i.v drip infusion of 2000mg over 1 hour. The serum levels were about 65 μ g/ml and 115 μ g/ml five minutes after 500mg i.v. and 1000mg i.v., respectively. Thus, the serum levels were high in proportion to doses with the same route of administration. The biological half-life was about 0.8 hours in every case, the serum level falling below 1 μ g/ml six hours after the administration. The 24-hour urinary excretion rates remained in the range of from about 70 to 80% in all cases and the major portion was excreted within six hours giving very high urinary levels.

With the administration routes and doses studied, repeated administration of cefotiam at a 6-hour interval did not given rise to a tendency for drug accumulation in the body.