

Cefotiam (SCE-963) 静脈内投与臨床第一相試験

坂井 友吉

坂井病態研究所

阿岸 裕幸

北海道大学医学部温泉研究施設

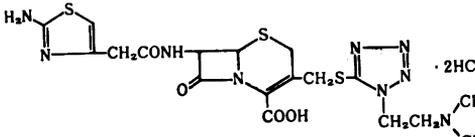
山口 登

武田薬品工業株式会社臨床薬理管理室

I. はじめに

Cefotiam (CTM, SCE-963) は新たに合成された注射用セフトロスポリンで、Fig. 1 に示す構造式を有し、グラム陽性菌お

Fig. 1 Chemical structure of CTM



よびインドール陽性プロテウスを含む各種グラム陰性菌まで幅広い抗菌力を有することが示されている¹⁾。本剤についてはすでに正常成人男子を対象に125~500mg 単回および 250mg, 4~10回の筋肉内投与第一相試験がおこなわれ、安全性と吸収、排泄について検討されている²⁾。この筋肉内投与第一相試験成

績、および静脈内投与の前臨床試験成績、とくに毒性試験³⁾、一般薬理試験⁴⁾ 成績を詳細に検討した結果にもとづいて、今回静脈内投与第一相試験を実施した。

II. 試験方法

1. 被験者

被験者はあらかじめ試験について十分な説明を受けたのち試験参加に自発的に同意し⁵⁾、かつ健康診断および CTM 皮内反応テストにより適切と判断された成人男子6名である (Table 1)。Table 1 に示すごとく、一部の被験者を除き同一被験者が2回以上の試験に参加したので、延べ被験者数は15名である。

2. 投与量、投与方法

125, 250, 500mg 単回静注 (Group I, II, III) お

Table 1 Physical characteristics of subjects and dosage assignment

Group	Dosage	Subject				
		No.	Initial	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
I	125 mg × 1 i. v.	1	T. Se.	22	171	82
		2	T. T.	23	170	63
II	250mg × 1 i. v.	3	T. Se.	22	171	82
		4	T. T.	23	170	63
		5	H. M.	24	172	68
III	500mg × 1 i. v.	6	Y. S.	23	169	59
		7	S. S.	21	169	66
IV	1000mg/2hr × 1 vs. physiological saline/2hr × 1 i. v. d. (Double blind cross over)	8	S. S.	21	169	66
		9	H. M.	24	172	68
		10	T. Se.	22	171	82
		11	T. Si.	22	170	73
V	1000mg/30min × 2 i. v. d.	12	S. S.	21	169	66
		13	T. Se.	22	171	82
VI	2000mg/1hr × 1 i. v. d.	14	H. M.	24	172	68
		15	T. T.	23	170	63

i. v. ; intravenous injection as a bolus

i. v. d. ; intravenous drip infusion

よび 1000mg/2時間, 単回 (Group IV), 1000mg/30分, 6時間間隔2回 (Group V), 2000mg/1時間, 単回 (Group VI) の各点滴投与をおこなった (Table 1)。試験の実施順序はグループ No. の順に従い, それぞれ前段階の安全性を確認しながら進めた。静注の際はすべて CTM を 10ml の生理食塩液に溶解し, 3分以上かけて緩徐に肘静脈内に投与した。点滴の場合は2時間点滴時は 500ml の, その他の場合は 100ml の生理食塩液に溶解し, 注入速度が一定になるように調整しながら規定の時間で肘静脈内に点滴投与した。

なお1000mg/2時間点滴の場合には, 対照としての 500ml の生理食塩液のみの2時間点滴とで二重盲検下にクロスオーバー投与を実施した。投与間隔は1週間で, 投与順序は被験者4名のうち各2名が逆になるように無作為に割りつけた。

3. 試験スケジュール・検査項目

静注, 点滴とも単回投与の場合は早朝空腹時 (午前7時頃) 投与し, 2回点滴の場合は第1回目は早朝空腹時に, 第2回目はその6時間後に投与した。いずれの場合も投与日およびその翌日の朝は絶食とし, 昼・夕食は全試験中同量, 同内容の普通食とした。

自覚症状は記入用紙を用意して被験者自身に記入させたほか, 適宜問診をおこなった。他覚症状については投与の前夜被験者が入院してから, 投与の翌日, 午前12時退院するまで, 被験者を監視し子細に観察した。

静注および単回点滴の場合 (Group I~IV, VI), 理学的検査を投与前, 投与開始30分, 1, 2, 4, 6時間後に, 血液一般検査, 血液化学検査を投与前, 投与開始

2, 6, 24時間後におこなうことを原則とした。尿検査は投与前と投与開始10時間後までの2時間毎に, その後は24時間後におこなった。2回点滴の場合 (Group V) は, 理学的検査は2回とも投与前, 投与開始15, 30分, 1.5, 2.5, 6時間後に, および第1回目のみ投与開始4時間後にもおこなった。血液一般検査, 血液化学検査は第1回目投与前, 投与開始6時間後 (第2回目の投与前) および第2回目投与6時間後に, 尿検査は第1回目投与から第2回目投与開始6時間後まで2時間毎におこなった。各検査内容は Table 2 に示すごとくである。なお静注例については内因性クレアチニン・クリアランスの測定を投与前と投与24時間後に実施した。

CTM の血清中濃度測定は Table 5 に示す時点で採血し, 直ちに血清を分離・凍結して検体とした。尿中濃度測定は Table 6 に示す時間間隔で採尿し, 尿量を計測したのち一部を直ちに凍結して検体とした。

4. 血清・尿中 CTM 濃度測定法

検定用菌として *P. mirabilis* Eb 313株を用いるカップ法で測定した。なお標準品の希釈には血清中濃度測定時はモニター I 血清を, 尿中濃度測定時には pH7.0, 0.1Mリン酸緩衝液を用いた。測定はともに武田薬品工業研究所で実施した。

III. 試験成績

1. 自・他覚症状, 理学的検査所見

自・他覚症状には特記すべき所見はなかった。ただ, 1000mg/30分2回点滴の1例で2回とも点滴開始後5~10分間投与側の前腕部にごく軽度の鈍痛を訴えたが投与

Table 2 Examination items

1 Complaint	
2 Physical examination	Blood pressure, Heart rate, ECG Respiratory rate, Body temperature
3 Laboratory tests	
1) Hematology	RBC, WBC Hemoglobin, Hematocrit
2) Blood chemistry	Glucose, Cholesterol, Triglyceride, T. Protein, Albumin, T. Bilirubin, GOT, GPT, Al-P LDH, CPK, BUN, Creatinine, Uric acid, Na, K, Cl, P, Ca, IgG, Protein electrophoresis
3) Urinalysis	pH, Protein, Glucose, Ketones, Blood, Urobilinogen (URO-LABSTIX®) Sediments Urine volume, Na, K, Cl, Osmolarity
4) GFR	Endogenous creatinine clearance

Table 3 Abnormal findings in blood chemistry after CTM administration

Group	Dose	Subject	Item	0 hr	2 hr	6 hr	24 hr
I	125mg×1 i.v.	T. Se.	T.G.	153	180	284	169
			T. Bili.	0.5	0.7	1.3	0.9
		T. T.	T.G.	76	75	153	99
			T. Bili.	0.5	0.9	1.2	0.6
II	250mg×1 i.v.	T. Se.	T. Bili.	0.6	1.0	1.2	0.7
		T. T.	T. Bili.	0.6	0.8	1.6	0.6
		H. M.	BUN	17.4	17.1	21.5	18.5
III	500mg×1 i.v.	Y. S.	BUN	12.4	16.7	16.5	19.2
			U.A.	5.7	6.6	6.3	9.3
		S. S.	T. Bili.	0.4	0.5	0.7	1.0
			BUN	17.3	23.3	23.9	27.6
IV	1000mg / 2hr ×1 i.v.d	T. Se.	Al-P	10.5	—	11.0	14.0
		T. Si.	BUN	16.6	—	18.2	19.4
		S. S.	non				
		H. M.	non				
V	1000mg / 30min ×2 i.v.d.	S. S.	T. G.	166	—	292	(140)
			BUN	19.7	—	24.8	(24.5)
		T. Se.	non				
VI	2000mg / 1hr ×1 i.v.d.	H. M.	non				
		T. T.	non				

— : not examined

□ : values over normal limits

() : values at 12 hours after starting 1st infusion (i.e., at 6 hours after starting 2nd infusion)

normal range : T.G. 69~139, T. Bili. 0.2~0.8, BUN 8~17, U.A. 2~6, Al-P 1.6~9.9

中に消失した。

血圧、心拍数、心電図、呼吸数、体温にも本剤投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

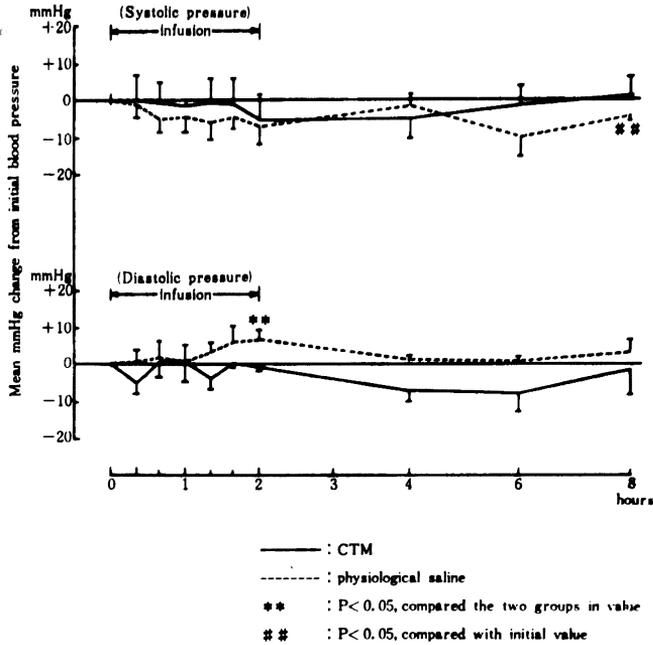
1000mg/2時間点滴時と、対照の生理食塩液/2時間点滴時の血圧の推移は Fig. 2 に示したごとくで、CTM の血圧に対する影響は認められなかった。

2. 血液一般検査・血液化学検査所見

血液一般検査結果には特記すべき変化は認められなかった。

血液化学検査結果には、軽度かつ一過性に正常範囲をこえた変動が散見された (Table 3)。すなわち、投与 2, 6 あるいは 24 時間後のトリグリセライド上昇が 3 例、総ビリルビン軽度上昇が延べ 5 例、BUN 軽度上昇が延べ 5 例に、また投与 24 時間後の尿酸、Al-P の軽度

Fig. 2 Changes in blood pressure during and after CTM or saline infusion (mean S.E., n=4)



上昇が各1例にみられた。

3. 尿検査所見

500mg 静注の1例 (S. S.) で投与2時間後から24時間後まで蛋白が痕跡を示した。また、1000mg/30分2回点滴の1例 (S. S.) で2回とも投与2時間後に蛋白が痕跡であった。この例は第2回目投与4時間後に糖が(±)を示した。点滴のうち延べ5例に沈渣に硝子様円柱の出現を認めた。これらの所見を一括して Table 4 に示した。

4. CTM の血清中濃度, 尿中排泄

1) 血清中濃度 (Table 5, Fig. 3, 4)

静注時の平均血清中濃度はほぼ投与量に比例していた。血清中濃度の減衰はすみやかで、500mg投与時でも6時間後には0.25 μ g/ml が検出されにすぎなかった。減衰曲線は二相性を示し、排泄相の半減期は約40分であった。点滴終了直後の平均血清中濃度は1000mg/2時間点滴時約30 μ g/ml, 1000mg/30分点滴時約55 μ g/ml, 2000mg/1時間点滴時約100 μ g/mlであったが、いずれの場合も点滴終了6時間後には1 μ g/ml以下であった。1000mg/30分2回点滴例の2回目の血清中濃度推移は1回目のそれと同様に蓄積傾向は認められなかった。

2) 尿中排泄 (Table 6, Fig. 5)

静注時は投与量にかかわらず投与6時間までにほぼ排

Fig. 3 Mean serum levels of CTM each given in a single injection at three dose levels

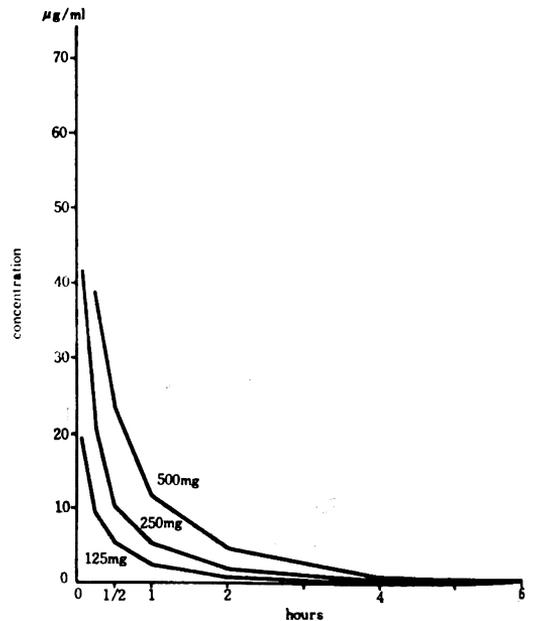


Fig. 4 Mean serum levels of CTM after i.v.d. infusion

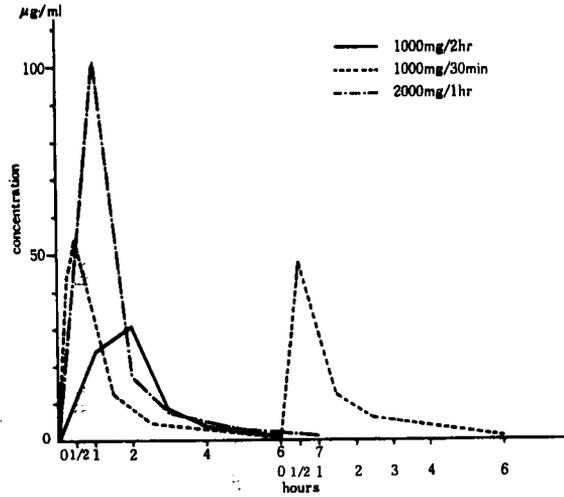
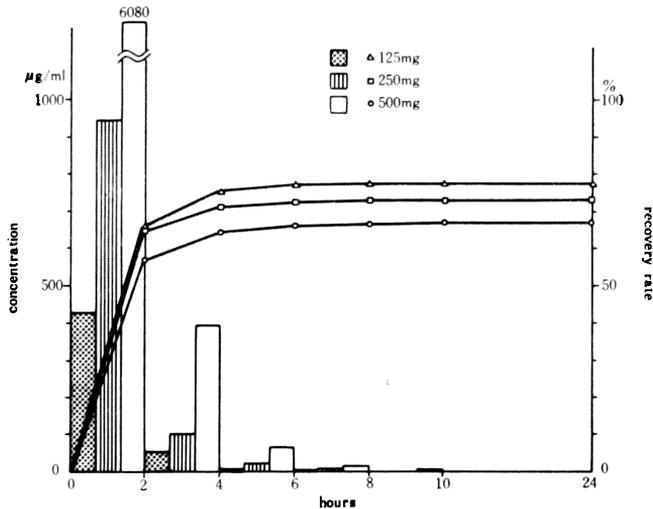


Fig. 5 Mean urinary concentrations and mean recovery rates of CTM each given in a single injection at three dose levels



泄は終了し、排泄率は全例平均で投与量の約70%であった。以後24時間までに投与量の1%未満が排泄されたにすぎなかった。投与量にかかわらず、投与後2時間迄が最も排泄率が高く、投与量の57~67%がこの時間内に排泄された。

点滴時も点滴開始6時間後までの排泄率は全例の平均で約65%で、以後の排泄はわずかであった。1000mg/30分2回点滴の際の尿中排泄は第1回目、第2回目とも略同様であった。

IV. 考 察

CTM を 600mg/min の投与速度で無麻酔ビーグル

犬に 100mg/kg 以上を静注すると、投与直後から血圧が低下し、100mg/kg 投与では15分後、300mg/kg 投与では約2時間後に回復するが、このような血圧下降は他の動物では観察されず、犬に特異的であることが報告されている⁴⁾。そこで今回の静脈内投与試験では血圧への影響にとくに留意することとした。

125~500mg の静注では、500mg の1例に投与6時間後まで収縮期圧、拡張期圧とも若干低下の傾向がみられたが、安静臥床中の入眠などの影響も否定できず、本剤の作用によるものと断ずることはできなかった。

そこで1000mg/2時間点滴に際して、血圧に対する作用をより厳密に検討するために、二重盲検クロスオーバ

Table 4 Abnormal findings in urinalysis after CTM administration

Dose	Subject	Item	0 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10hr	12 hr	24 hr
125mg × 1 i.v.	T. Se	none								
	T. T.									
250mg × 1 i.v.	T. Se.	none								
	T. T.									
	H.M.									
500mg × 1 i.v.	Y. S.	none								
	S. S.		Protein	—	trace	trace	trace	trace	trace	*
1000mg / 2hr × 1 i.v.d.	H.M.	Hyaline cast	—	*	+	+	—	*	*	—
	T. Se.	Hyaline cast	—	*	+	1~2/8~10	1~2/6~8	*	*	—
	S. S.	none								
	T. Si.									
1000mg / 30min × 2 i.v.d.	S. S.	Glucose	—	—	—	(0hr)	(2hr)	(4hr)	(6hr)	*
		Protein	—	trace	—	—	—	—	—	*
		Hyaline cast	—	*	+	+	+	+	+	*
2000mg / 1hr × 1 i.v.d.	H.M.	Hyaline cast	—	*	—	—	—	+	*	*
	T. T.	Hyaline cast	—	*	+	+	+	—	*	*

* : not examined

— : not more than 1/10

() : time after starting 2nd infusion

Table 5 Mean serum levels of CTM ($\mu\text{g/ml}$)

Dose		Time after the injection									
		5min	15 min.	30 min.	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	24 hr		
125mg \times 1		18.95	9.30	5.45	2.30	0.75	—	—	—	—	
250mg \times 1		41.33	20.77	10.37	5.03	1.70	0.30	—	—	—	
500mg \times 1		—	38.85	23.65	11.5	4.50	0.90	0.25	—	—	
2) i.v.d. infusion											
Dose		Time after starting infusion									
		1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	24hr				
1000mg/2hr \times 1		23.3	30.5	7.8	3.7	1.0	—				
Dose		Time after starting 1st infusion					Time after starting 2nd infusion				
		15min	30min	1.5 hr	2.5 hr	6 hr(0hr)	30min	1.5 hr	2.5 hr	6 hr	
1000mg/30min \times 2		43.9	54.2	12.7	4.6	0.6	47.7	11.9	5.4	0.9	
Dose		Time after starting infusion									
		30 min	1 hr	2 hr	3 hr	5 hr	7 hr	12 hr			
2000mg/1hr \times 1		48.2	102.1	17.6	7.8	2.2	1.0	—			

Table 6 Mean urinary concentrations and mean recovery rates of CTM

1) i.v. injection

Dose	Time after injection													
	0~2 hr		2~4 hr		4~6 hr		6~8 hr		8~10 hr		10~24 hr		0~24 hr	
	conc. ($\mu\text{g/ml}$)	rate (%)												
125mg $\times 1$	422.7	66.7	57.0	8.8	9.9	1.7	3.7	0.7	0.6	0.1	—	—	—	78.0
250mg $\times 1$	945.0	65.7	102.1	5.7	21.6	1.6	8.4	0.5	2.8	0.2	—	—	—	73.8
500mg $\times 1$	6080.7	57.1	396.8	7.3	64.7	1.7	16.5	0.8	5.1	0.2	—	—	—	67.1

2) i.v.d. infusion

Dose	Time after starting infusion											
	0~2 hr		2~4 hr		4~6 hr		6~8 hr		8~23 hr		0~23 hr	
	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)
1000mg/2hr $\times 1$	2141.4	50.4	635.4	13.9	143.6	3.3	45.4	0.9	4.5	0.4	—	68.8

Time after starting 1st infusion

Dose	Time after starting 1st infusion						Time after starting 2nd infusion									
	0~2hr		2~4 hr		4~6 hr		0~6 hr		0~2 hr		2~4 hr		4~6 hr		0~6 hr	
	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)
1000mg/30min $\times 2$	2766.2	54.9	333.2	6.3	73.2	1.4	62.5	3018.9	58.4	397.0	7.4	94.2	1.8	—	—	67.7

Time after starting infusion

Dose	Time after starting infusion													
	0~2 hr		2~4 hr		4~6 hr		6~8 hr		8~10 hr		10~12 hr		0~12 hr	
	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)	($\mu\text{g/ml}$)	(%)
2000mg/1hr $\times 1$	3427.7	56.1	930.9	8.3	290.5	1.8	114.6	0.6	27.2	0.2	10.3	0.1	—	67.0

一法により生理食塩液のみと、CTM とを同量点滴して比較した。この際血圧測定法をはじめ、体動その他血圧に影響する要因をできるだけ等しくするように配慮した。成績は Fig. 2 に示したごとくで、投与前値からの変動は両薬剤とも最大で平均約 10mmHg であった。CTM 投与では、投与開始 4, 6 時間後に拡張期圧の下降する傾向が認められたが有意ではなく、投与前値に対し危険率 5% の有意の下降を示したのは生理食塩液投与開始 8 時間後のみであった。

CTM 投与後の拡張期圧の下降傾向は、生理食塩液投与時にも血圧が不安定で大きな変動を示した特定個人の結果によって影響を受けており、他の例に共通に認められた変動ではなかった。つぎに投与前からの変動の大きさを両薬剤間で比較すると、投与開始 2 時間後の拡張期圧の差のみが有意で、他の時点には有意差はなかった。この投与開始 2 時間後の拡張期圧は CTM では殆んど投与前と変わらないのに対し、生理食塩液では数 mmHg 上昇しており、これがため有意の差となって表われたものである。なお、このクロスオーバー比較試験では投与の順序や時期の効果はとくに認められなかった。

以上のことから、この投与量、投与速度では CTM は血圧に殆んど影響を与えないものと考えられる。引き続いておこなった 1000mg/30分 2 回および 2000mg/1 時間の各点滴においても、血圧に対する影響は認められなかった。

血液化学検査ではトリグリセライド、総ビリルビン、Al-P、尿酸、BUN の軽度かつ一過性の上昇が認められた。トリグリセライドはほとんどの例で投与開始 6 時間後に上昇する傾向を示し、12~24 時間後には回復または回復傾向を示した。このうち明らかな上昇を認めたのは Table 3 の 3 例である。3 例とも投与開始 6 時間後の上昇が著しいが、この時間は昼食後 1~3 時間目にあっており、また用量依存関係もないので、この上昇は食事その他の生理的変動によるものと考えられる。

尿酸の上昇が 500mg 静注の Y. S. 例に認められたが、その程度は軽度で、投与 24 時間後のみであり、また他の症例には上昇はみられなかった。したがってトリグリセライド同様食事等の影響による生理的変動とみなされよう。

総ビリルビンの軽度上昇が 125mg 静注の 2 例、250mg 静注の 2 例(ともに T. Se., T. T.) で投与 2~24 時間後に認められ、500mg 静注の 1 例 (S. S.) では投与 24 時間後に若干上昇していた。しかし、これらの症例の GPT, GOT, Al-P, LDH 等は安定していて、変動は認められなかった。さらにこれら 3 例には、その後 1000mg/2 時間点滴および 1000mg/30分 2 回点滴 (T. Se.,

S. S.), 2000mg/1 時間点滴 (T. T.) を行っているが、総ビリルビンの上昇はなく他の肝機能検査結果にも本剤投与に起因すると考えられる変動は認められなかった。したがってこの総ビリルビンの上昇は本剤投与に直接起因したものは考え難く、また肝細胞障害がおこったものとも考え難い。ただし、静注の際にのみ上昇があったことから、CTM が肝におけるビリルビン排泄と競合した可能性も考慮しなければならないが、ビリルビンの直接型・間接型を分別定量していないのでこの点は明らかでない。しかし、上昇の程度は軽く、点滴では上昇を示さなかったこと、さらに CTM は大部分が尿中に排泄されることから、排泄競合の関与があったとしても極く少ないものと考えられる。

1000mg/2 時間点滴の T. Se. 例で投与 24 時間後に Al-P の軽度上昇が認められたが、他の肝機能検査値にはほとんど変動がないこと、またこの同じ被験者では 1000mg/30分 2 回点滴の際には Al-P の上昇はなく、他の肝機能検査成績にも異常を認めなかったこと、Al-P の上昇は、本例のみであること、また、この T. Se. 例で 125, 250mg 静注、1000mg/2 時間点滴、生理食塩液点滴、1000mg/30分 2 回点滴の 5 回の試験でいずれも投与前の Al-P は正常範囲の上限にあり、それをわずかに上まわる変動があったにすぎないことから、Al-P の上昇は本剤に起因するとは考えられない。

BUN の軽度上昇が、250mg 静注の 1 例 (H. M.), 500mg 静注 2 例 (Y. S., S. S.), 1000mg/2 時間点滴の 1 例 (T. Si.), 1000mg/30分 2 回点滴の 1 例 (S. S.) の延べ 5 例に認められた。このうち、250mg 静注の H. M. 例ではクレアチニンは各測定時点で 1.1~1.2 mg/dl と安定しており、尿検査成績にも異常はなかった。また、投与 24 時間後のクレアチニン・クリアランスは 113ml/min と正常であった。この例はその後 1000mg/2 時間および 2000mg/1 時間の点滴を受けたが、それぞれの試験の投与前の BUN 値は 13.5, 18.5 mg/dl とやや高値であったが、BUN, クレアチニンともに投与後の上昇は認めなかった。

また 500mg 静注の Y. S. 例はクレアチニンは正常範囲内であったが、尿タンパクは投与前から投与 8 時間後まで陽性であった。しかし、この間いずれの時点でも痕跡の蛋白尿で投与前に比し増加の傾向はなく、10 時間以降は陰性となった。各時点の尿沈渣にも異常はなく、投与 24 時間後のクレアチニン・クリアランスは 156ml/min であった。

500mg 静注の S. S. 例においてもクレアチニンは 0.8~1.0mg/dl の範囲で変動を示さず、尿タンパクは投与 2 時間後から痕跡を持續したが、尿沈渣は正常のま

までであった。本例はその後 1000mg/2 時間の点滴を受けたが、投与前の BUN は 21.7mg/dl とやや高いが投与後の上昇は全く認められず、クレアチニンは常に 0.9 mg/dl 以下であり、尿検査成績にも異常を示さなかった。さらにこの S. S. 例にその後 1000mg/30分 2 回点滴をおこなったところ、再び BUN の上昇を認めた。しかし、このときもクレアチニンは 1.0~0.8mg/dl で推移し、全く上昇は認めてない。この際尿タンパクが第 1 回目、第 2 回目の点滴投与とも点滴開始 2 時間後に痕跡を示したが、それ以外はすべて陰性で、尿沈渣も正常のままであった。本例が受けた合計 3 回の試験の薬剤投与前の BUN をみると、それぞれ 17.3, 21.7, 19.7mg/dl と正常上限を若干こえているが、上昇の傾向はみられず、投与後の BUN 上昇の程度や尿タンパクにおいても用量依存性は認められない。

1000mg/2 時間点滴の T. Si. 例もクレアチニンは 1.0 mg/dl のままで経過し、尿検査にも異常所見は全くなかった。

以上のごとく延べ 5 例に観察された BUN の軽度上昇は血清クレアチニン値、尿検査所見、クレアチニン・クリアランス値、および同一例における 2 度以上の試験時の成績などを勘案すると、いずれの例においても腎実質の障害によるものとは認め難く、測定誤差や食事などの生理的条件によるものと判断するのが妥当と考えられる。

尿検査では、すでに述べたもの以外には、1000mg/2 時間点滴の 2 例 (H.M., T.Se.), 1000 mg/30分 2 回点滴の 1 例 (T.Se.), および 2000mg/1 時間点滴の 2 例 (H.M., T.T.) の延べ 5 例において沈渣に硝子様円柱の出現があった。しかし、これらはいずれも一過性であり、また沈渣中赤血球、白血球、および尿タンパクなどはすべて正常であったことからみて臨床的意義は低いものと考えられる。

尿糖(±)が 1000mg/30分 2 回点滴の 1 例 (S. S.) の第 2 回目投与開始 4 時間後の 1 時点のみに認められた。この時間は夕食後 2 時間にあっており、夕食後の血糖値は明らかでないものの、食後尿糖の可能性が強く、本例以外には尿糖陽性化がなかったことも合せて考慮すると本剤投与の影響でないと思われる。

以上のことから、本剤は肝・腎機能に影響を与えるとは考えられず、また理学的検査、血液一般検査成績ならびに 2 回実施した追跡検診の成績から、今回の用法・用量の範囲で本剤は臨床的に安全に使用し得るものと判断される。

CTM の血中濃度、尿中排泄の推移は動物、就中イヌ⁶⁾のそれとよく一致し、筋肉内投与第一相試験で得ら

れた結果とも矛盾するものではなかった。すなわち、血中からすみやかに消失し、投与後数時間までの尿中に投与量の大部分が排泄された。したがって静注では血中での高濃度の持続は短かく、500mg 静注においても 10 μg/ml 以上の持続は約 1 時間であった (Fig. 3)。生物学的半減期はセファロチン⁷⁾と近似している。

点滴の際には当然点滴時間に応じて高濃度持続時間は延長するが、ピーク濃度は低下するため、ピーク濃度と高濃度持続時間を考慮して投与量、点滴時間を設定する必要があろう。

V. ま と め

健康成人男子志願者延べ 15 名を対象に新しい注射用セファロsporin Cefotiam (SCE-963) の静脈内投与第一相試験をおこなった。投与スケジュールは 125, 250, 500mg の各単回静注、および 1000mg/2 時間単回、1000mg/30分 2 回 (6 時間間隔)、2000mg/1 時間単回の各点滴の順で、各回試験の被験者は 2~4 名であった。このうち 1000mg/2 時間単回点滴試験においては、溶解液の生理食塩液のみの点滴を対照として二重盲検クロスオーバー法による比較検討をおこなった。

投与前および投与後経時的に自・他覚症状調査、血圧・心拍数・心電図・呼吸数などの理学的検査、血液一般検査、血液化学検査、尿検査を実施して安全性を検討するとともに Cefotiamc, の血清中濃度、尿中排泄の推移を調べた。その結果

1. 自・他覚症状において特記すべき所見はなく、諸検査においても肝・腎機能その他に本剤投与に起因すると思われる影響は認められなかった。

2. 血清中濃度は投与量に比例していた。血清中濃度の減衰はすみやかで、静注の場合の生物学的半減期は約 40 分であった。尿中には投与 6 時間後までに投与量の 65~70% が排泄され、高い尿中濃度が得られた。それ以後の排泄はわずかであった。

1000mg/30分点滴を 6 時間間隔で 2 回おこなったとき、本剤の蓄積傾向は認められなかった。

文 献

- 1) 土屋皖司, 木田 誠, 近藤正照, 小野英男, 野路弓子, 武内真理子, 西 武: 新広域 cephalosporin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用. *Chemotherapy* 27 (S-3): 73~93, 1979.
- 2) 山本俊夫, 桑原一郎, 足立幸彦, 山口 登: Cefotiam (SCE-963) 臨床第一相試験. *Chemotherapy* 27 (S-3): 172~180, 1979.
- 3) 高野喜一: Cefotiam (SCE-963) の亜急性および慢性毒性試験. *Chemotherapy* 27 (S-3): 163~171, 1979.

- 4) 松本直彦, 志田 勝, 川添勝義, 菊地健三: Cefotiam (SCE-963) の一般薬理作用。Chemotherapy 27 (S-3) : 145~162, 1979
- 5) ヘルシンキ宣言: 日本医師会雑誌74 : 1040~1041, 1975
- 6) 土屋皖司, 近藤正照, 喜多八洲男, 畚野 剛: 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
- 7) NIGHTINGALE, CHARLES H.; D.S. GREENE & RICHARD QUINTILIANI: Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. J. Pharm. Sci. 64 : 1899~1927, 1975.

PHASE I STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963) ADMINISTERED INTRAVENOUSLY

TOMOKICHI SAKAI

Sakai Patho-physiology Institute

YUKO AGISHI

Research Institute of Hot Spring Therapeutics, Hokkaido University, School of Medicine

NOBORU YAMAGUCHI

Department of Clinical Pharmacology, Takeda Chemical Industries, LTD.

A phase I study on cefotiam (SCE-963), a new injectable cephalosporin, was carried out on total 15 healthy adult volunteers. Cefotiam was administered in a single shot at doses of 125, 250 and 500 mg intravenously (i.v.), 1000 mg/2 hr. by intravenous drip infusion (i.v.d.), twice 1000 mg/30min. i.v.d. at a 6-hour interval and 2000 mg/1hr. i.v.d.. 1000 mg cefotiam/2hr. i.v.d. study was performed following double blind crossover design against physiological saline solution for comparison.

Subjective and objective symptoms, blood pressure, heart rate, ECG, respiratory rate, hematological examination, blood chemistry tests, urinalysis were examined before and after administration at regular time intervals for attesting the safety of the drug. Serum concentrations and urinary excretion of cefotiam were also examined.

1. As to subjective and objective symptoms as well as other test results including liver and renal function tests, no significant change attributable to the drug were noted.

2. High serum concentration of cefotiam in proportion to the administered doses was observed. Elimination of the drug was rapid and its biological half-life was about 40 minutes in i.v. administration. 65~70 % of the administered doses was excreted into the urine by 6 hours after the administration, giving urinary high concentration. Following excretion, however, was scanty. Two repeated doses of 1000 mg/30min. i.v.d. at a 6-hour interval did not show any tendency of the drug accumulation in the body.