

6059-S の健康成人における吸収、排泄

山田秀雄・吉田 正・尾熊隆嘉・木村靖雄・柳野義博

塩野義製薬株式会社研究所

栗原 二郎

北野病院内科

松本慶蔵・宇塚良夫・穴戸春美・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

新しく開発された注射用抗生物質 6059-S を健康成人 volunteer に投与し、その吸収、排泄に関する検討を行なった。

6059-S を筋注、静注または点滴静注するとき、血中濃度は投与量に比例して推移し、その消失半減期は約 2 時間であり、投与された 6059-S のほぼ全量が尿中に回収された。本剤の腎クリアランスは約 70 ml/min/1.48 m² であった。

6059-S の 1 g を 12 時間間隔で 9 回復して静注した場合、血中濃度および尿中排泄に蓄積性を認めなかった。

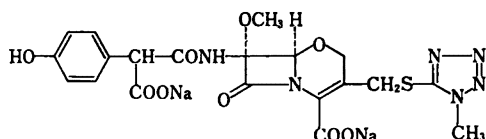
6059-S 投与後の血漿および尿について TLC-bioautography による検討を行なった結果、代謝産物は見られなかった。

なお、単回投与および反復投与した 17 名延べ 77 回の投与において、自他覚症状および各種臨床検査値に異常を認めなかった。

I はじめに

塩野義製薬研究所により新しく開発された 6059-S は Fig. 1 に示すように、通常の Cephalosporin 系薬剤がもつ Cephem 核の 6 員環にある S 原子が O 原子に置換された極めてユニークな構造を有する β -lactam 系抗生物質である¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



この 1-oxacephem 誘導体はグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性をもち、*E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* のほか Indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* などに対しても強い抗菌力を示すことが報告されている²⁾。

我々は、6059-S について健康成人を対象とした臨床第一相試験を行ない、本剤の吸収、排泄に関して pharmacokinetics の面から検討したので、その成績を報告する。

II 試験方法

1) 対象

健康成人男子 17 名 (年齢 22~40 才, 身長 159~175 cm, 体重 52~72 kg) を被験者とした。これら被験者

は、血液、尿の一般検査、血液生化学検査、6059-S とリドカイン液による皮内反応ならびに医師による問診、検診で正常と判断されたものに限定し、試験にさきだち、試験の目的、内容、使用薬剤、防護対策などについて充分な説明を行なった後、書面承諾を得て自発的に参加してもらった volunteers であった。

2) 投与方法

被験者は単回投与群 12 名と反復投与群 5 名に分け、単回投与群はさらに筋注群 4 名、静注群 4 名、点滴静注群 4 名の 3 群に分けた。

単回投与群での投与量は筋注群では 0.25 g と 0.5 g、静注群では 0.5 g と 1 g、点滴静注群では 0.5 g/2 hrs, 1 g/2 hrs., 2 g/2 hrs. および 1 g/1 hr. とし、反復投与群では 1 g の静注を 12 時間間隔で 5 日間にわたり合計 9 回繰り返した。

薬剤は 0.25 g, 0.5 g および 1 g の 6059-S パイアルを用い、筋注群では 0.5% リドカイン液 2 ml に溶解して臀筋に注射し、静注の場合には 5% ブドウ糖 20 ml に溶解して 2 分間で注入し、点滴静注群では 5% ブドウ糖液 500 ml に溶解したものを 2 時間で、また 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解したものを 1 時間でそれぞれ注入した。

3) 血漿中、尿中濃度測定法

血漿中および尿中の 6059-S の測定は、木村ら³⁾の方

法に従い, *E. coli* 7437 を検定菌とし, Trypto-Soy-agar を用い, 接種菌量 5×10^8 cells/ml とする帯培養法により行なった。標準溶液は, 血漿中濃度の測定には入血漿を用い, 尿中濃度の測定には 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

血液試料は, 採血後, 直ちにヘパリンを含むチューブに移し, 冷却遠心分離して血漿を分取した後, 速やかに凍結させ, 尿試料は, 尿量を測定した後, 直ちに凍結させ, それぞれ -20°C に保存して 1 週間以内に測定に供した。

4) 血漿中, 尿中代謝物の検索

血漿中, 尿中代謝物の検索のため, これら試料 $5 \mu\text{l}$ を cellulose precoated TLC plate (Merck) 上にスポットし, n-propanol: H_2O (7:3) の溶媒系を用いて展開したのち, *E. coli* 7437 を試験菌として bioautography を行なった⁹⁾。

Ⅲ 試験成績

1) 単回投与時の血漿中濃度および尿中排泄

6059-S を筋注, 静注および点滴静注の各投与経路にて単回投与したときの血漿中濃度の成績は Table 1~3 に示すとおりであった。

Table 1 Plasma concentration of 6059-S after intramuscular injection in healthy volunteers

Route and dose	Volunteer	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$) at hrs						
		0	1/4	1/2	1	2	4	8
IM 0.25 g	K.M.	0	7.9	10.4	12.6	11.3	6.6	2.1
	A.H.	0	9.5	12.3	13.3	10.4	5.2	1.7
	R.N.	0	11.0	13.8	14.8	10.8	6.1	2.0
	H.T.	0	10.0	12.0	12.3	9.6	5.2	2.0
	Mean $\pm$ SD	0	9.6 $\pm$ 1.3	12.1 $\pm$ 1.4	13.3 $\pm$ 1.1	10.5 $\pm$ 0.7	5.7 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 0.2
IM 0.5 g	K.M.	0	15.0	20.3	25.6	21.4	11.7	3.5
	A.H.	0	16.9	21.0	20.8	19.3	11.2	3.6
	R.N.	0	11.9	13.8	17.5	18.8	12.6	3.3
	H.T.	0	10.4	14.5	20.2	20.7	13.4	4.3
	Mean $\pm$ SD	0	13.6 $\pm$ 2.9	17.4 $\pm$ 3.8	21.0 $\pm$ 3.4	20.1 $\pm$ 1.2	12.2 $\pm$ 1.0	3.7 $\pm$ 0.5

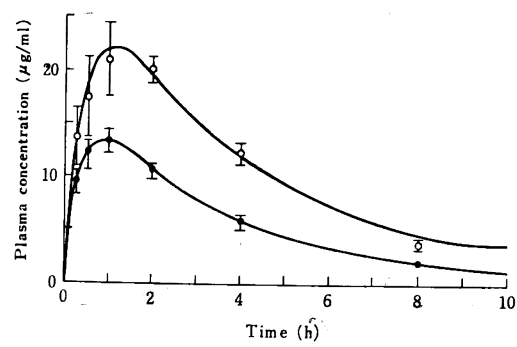
Table 2 Plasma concentration of 6059-S after single intravenous injection in healthy volunteers

Route and dose	Volunteer	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$) at hrs							
		0	1/4	1/2	1	2	4	8	12
IV 0.5 g	H.H.	0	39.8	29.7	21.8	12.2	5.0	1.7	
	T.M.	0	45.8	30.1	21.5	12.7	6.0	1.7	
	T.O.	0	56.0	38.8	29.8	18.8	9.2	3.3	
	T.K.	0	53.0	36.2	25.0	16.3	6.4	2.2	
	Mean $\pm$ SD	0	48.7 $\pm$ 7.3	33.6 $\pm$ 4.7	24.5 $\pm$ 3.9	15.0 $\pm$ 3.1	6.6 $\pm$ 1.8	2.2 $\pm$ 0.8	
IV 1 g	H.H.	0	94.0	65.0	50.0	30.8	11.1	2.8	0.8
	T.M.	0	93.0	68.0	49.0	27.1	10.4	2.7	0.8
	T.O.	0	118	86.0	69.0	38.7	15.4	5.0	1.8
	T.K.	0	128	94.0	69.0	32.9	15.5	4.2	1.5
	Mean $\pm$ SD	0	108 $\pm$ 17.5	78.3 $\pm$ 14.0	59.3 $\pm$ 11.3	32.4 $\pm$ 4.9	13.1 $\pm$ 2.7	3.7 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 0.5

Table 3 Plasma concentration of 6059-S after intravenous slow infusion in healthy volunteers

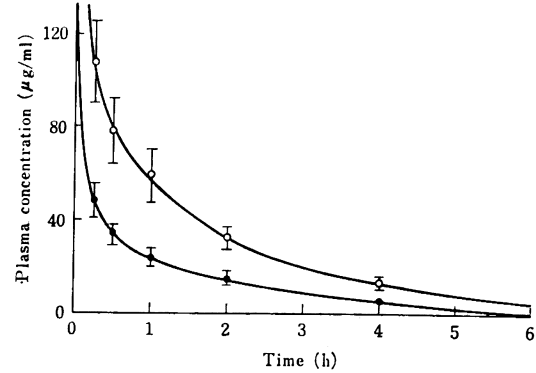
Route and dose	Volunteer	Plasma level (μg/ml) at hrs							
		0	1	2	2 ½	3	5	8	
IV 0.5g/2hrs	H.K.	0	21.6	34.5	24.7	19.3	8.7	3.4	
	S.M.	0	23.4	32.8	30.5	19.2	7.8	3.5	
	M.I.	0	21.5	31.4	21.3	17.2	8.1	3.5	
	H.I.	0	24.4	30.0	23.3	20.4	8.6	3.8	
	Mean ±SD	0	22.7 ±1.4	32.2 ±1.9	25.0 ±4.0	19.0 ±1.3	8.3 ±0.4	3.5 ±0.2	
IV 1g/2hrs	H.K.	0	48.9	66.3	48.0	37.0	15.7	6.7	
	S.M.	0	43.3	59.1	45.8	37.0	16.0	5.8	
	M.I.	0	41.2	53.5	44.6	33.0	16.7	6.4	
	H.I.	0	45.0	66.5	48.7	37.2	15.2	6.1	
	Mean ±SD	0	44.6 ±3.7	61.4 ±6.3	46.8 ±1.9	36.3 ±1.8	15.9 ±0.6	6.2 ±0.4	
IV 2g/2hrs	H.K.	0	100	131	89.0	66.0	27.7	9.8	
	S.M.	0	88.0	132	93.0	78.0	28.8	11.1	
	M.I.	0	84.0	123	88.0	67.0	28.4	10.6	
	H.I.	0	95.0	139	94.0	73.0	29.6	11.4	
	Mean ±SD	0	91.8 ±7.1	131.3 ±6.6	91.0 ±2.9	71.0 ±5.6	28.6 ±0.8	10.7 ±0.7	
IV 1g/1hr	Hrs	0	1/2	1	1 ½	2	4	8	12
	H.K.	0	59.0	87.0	69.0	44.4	19.3	4.6	1.6
	S.M.	0	63.0	79.0	66.0	46.4	18.9	4.6	1.5
	M.I.	0	52.0	91.0	59.0	40.3	17.4	5.1	1.6
	H.I.	0	56.0	83.0	63.0	43.4	16.6	4.3	1.5
	Mean ±SD	0	57.5 ±4.7	85.0 ±5.2	64.3 ±4.3	43.6 ±2.5	18.1 ±1.3	4.7 ±0.3	1.6 ±0.7

Fig. 2 Plasma concentration after intramuscular injection of 0.25g (●-) and 0.5g (○-) 6059-S in healthy volunteers (n=4, cross-over)



また、血漿中濃度の平均値の推移をプロットしたグラフを Fig. 2～4 に示した。これらの図の曲線は、平均血漿中濃度を、筋注では one compartment model、静

Fig. 3 Plasma concentration after single intravenous injection of 0.5g (●-) and 1g (○-) 6059-S in healthy volunteers (n=4, cross-over)

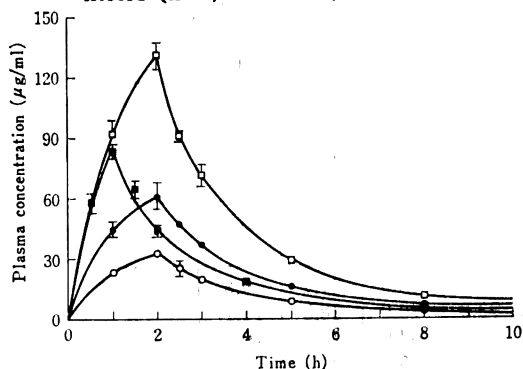


注および点滴静注では two compartment model にあてはめて求めた最適曲線である。それぞれの薬動学的パラメータを Table 4～6 に示

した。

Fig. 2~4 にみられるように、いずれの投与経路においても投与量と血漿中濃度との間には明瞭な dose re-

Fig. 4 Plasma concentration during and after intravenous slow infusion of 0.5g (-○-), 1g (-●-) and 2g (-□-) 6059-S for 2 hrs. and 1g (-■-) 6059-S for 1 hr. in healthy volunteers (n=4, cross-over)



sponse の関係が認められた。

Table 1 に示すように、0.25 g または 0.5 g を筋注した場合の平均血漿中濃度は、投与後 1 時間にそれぞれ 13.3 $\mu\text{g/ml}$, 21.0 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した後、漸減するが、8 時間後においても 2.0 $\mu\text{g/ml}$ および 3.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。この場合、これら平均血漿中濃度を one compartment model にあてはめて求めた半減期 ($t_{1/2}$) は、Table 4 にみられるように、それぞれ 2.5 時間、2.8 時間であった。

0.5 g または 1 g を静注した後の平均血漿中濃度は、Table 2 に示したように、15 分後でそれぞれ 48.7 $\mu\text{g/ml}$, 108 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後で 24.5 $\mu\text{g/ml}$ および 59.3 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後で 15.0 $\mu\text{g/ml}$ および 32.4 $\mu\text{g/ml}$ と比較的ゆっくり低下し、8 時間後においても 2.2 $\mu\text{g/ml}$ および 3.7 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。この場合の平均血漿中濃度を two compartment model にあてはめて求めた β 相の半減期 $t_{1/2}(\beta)$ は、Table 5 にみられるように、それぞれ 1.6 時間および 1.3 時間であった。

点滴静注した場合の平均血漿中濃度は Table 3 に示

Table 4 Pharmacokinetic parameters of 6059-S obtained from intramuscular injection in healthy volunteers

Dose (g)	k_{ab} (h^{-1})	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	V_d (L)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_{max} (h)	AUC ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)
0.25	3.44	0.28	2.5	14.9	13.44	0.7940	59.92
0.5	2.30	0.25	2.8	17.4	21.92	1.0827	114.94

Table 5 Pharmacokinetic parameters of 6059-S obtained from single intravenous injection in healthy volunteers

Dose (g)	k_{12} (h^{-1})	k_{21} (h^{-1})	k_{10} (h^{-1})	α (h^{-1})	β (h^{-1})	$t_{1/2}(\beta)$ (h)	V_1 (L)	V_2 (L)	V (L)	AUC ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)
0.5	2.31	2.33	0.94	5.2	0.43	1.6	5.2	5.16	10.36	102.3
1	4.65	3.57	1.34	9.0	0.53	1.3	3.7	4.82	8.52	201.7

Table 6 Pharmacokinetic parameters of 6059-S obtained from intravenous slow infusion in healthy volunteers

Dose		k_{12}	k_{21}	k_{10}	α	β	$t_{1/2}(\beta)$	V_1	V_2	V	AUC
(g)	(h)	(h^{-1})	(h^{-1})	(h^{-1})	(h^{-1})	(h^{-1})	(h)	(L)	(L)	(L)	($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)
0.5	2	0.27	0.58	0.51	1.1	0.27	2.6	8.2	3.82	12.02	119.6
1	2	0.45	0.93	0.58	1.6	0.33	2.1	7.8	3.77	11.57	221.0
2	2	0.76	1.33	0.72	2.4	0.42	1.7	6.5	3.71	10.21	427.4
1	1	0.32	0.71	0.59	1.3	0.32	2.2	7.6	3.43	11.03	223.0

Table 7 Urinary excretion of 6059-S after intramuscular injection in healthy volunteers

Route and dose	Volunteer	Urinary excretion at hrs																		Total (0 - 24)	
		0		0 - 1		1 - 2		2 - 4		4 - 6		6 - 8		8 - 10		10 - 12		12 - 24			
		$\mu\text{g/ml}^{a)}$	$\text{mg}^{b)}$	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	mg	$\%$ ^{c)}
IM 0.25 g	K.M.	0	293	20.2	47.3	690	68.6	470	38.6	194	70	21.3	53	9.9	41	4.6	11	5.2	215.7	86.3	
	A.H.	0	595	56.8	520	62.4	381	73.2	35.7	192	36	15.2	37	8.1	29	4.3	12	5.0	260.7	104.3	
	R.N.	0	169	51.1	373	56.3	220	69.1	112	40.1	25	17.2	26	9.0	21	4.6	5	5.2	252.6	101.0	
	H.T.	0	141	49.9	398	59.1	369	62.7	108	39.5	26	16.3	44	12.9	25	5.0	7	4.9	250.3	100.1	
	Mean ± SD	0	300 ±208	44.5 ±16.5	56.3 ±6.5	495 ±145	360 ±104	68.4 ±4.3	38.5 ±2.0	152 ±48	39 ±21	17.5 ±2.7	40 ±12	10.0 ±2.1	29 ±9	4.6 ±0.3	9 ±3	5.1 ±0.2	244.8 ±19.9	97.9 ±8.0	
IM 0.5 g	K.M.	0	960	67.2	1,060	100.7	1,110	124.3	500	86.5	205	36.1	153	22.8	58	12.7	21	10.3	460.6	92.1	
	A.H.	0	1,610	88.6	2,210	106.1	1,450	140.7	510	97.9	192	39.9	156	22.3	71	12.9	19	11.9	520.3	104.1	
	R.N.	0	223	53.1	800	86.4	920	146.3	325	82.9	92	41.2	50	21.4	28	9.1	9	7.6	448.0	89.6	
	H.T.	0	463	56.5	1,140	98.6	1,120	149.0	450	101.3	96	51.5	85	29.2	41	13.5	21	12.9	512.5	102.5	
	Mean ± SD	0	814 ±613	66.4 ±16.0	98.0 ±8.3	1,303 ±622	1,150 ±220	140.1 ±11.1	446 ±85	92.2 ±8.8	146 ±61	42.2 ±6.6	111 ±52	23.9 ±3.6	50 ±19	12.1 ±2.0	17 ±6	10.7 ±2.3	485.4 ±36.4	97.1 ±7.3	

a) Concentration of 6059-S in the urine

b) Amount of 6059-S excreted in the urine

c) Percentage of the dose

Table 8 Urinary excretion of 6059-S after single intravenous injection in healthy volunteers

Route and dose	Volunteer	Urinary excretion at hrs																		Total (0-24)	
		0		0-1		1-2		2-4		4-6		6-8		8-10		10-12		12-24			
		$\mu\text{g/ml}^a$	mg^b	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	mg	$\%$ ^c
IV 0.5 g	H.H.	0	467	174.2	655	103.5	86.0	455	34.4	102	41	17.9	49	9.1	4.3	9	5.0	434.4	93.8		
	T.M.	0	930	200.0	570	90.1	321	80.9	122	41.8	65	16.8	56	9.4	20	4.4	8	5.0	448.4	96.8	
	T.O.	0	2,010	178.9	1,710	85.5	890	94.3	354	42.8	193	21.6	102	12.4	48	7.1	18	8.9	451.5	97.5	
	T.K.	0	2,580	203.8	1,850	83.3	890	92.6	327	44.5	177	21.9	59	10.7	35	5.7	15	7.2	469.7	101.4	
	Mean ± SD	0	1,497 ±969	189.2 ±14.8	1,196 ±677	90.6 ±9.1	639 ±295	88.5 ±6.2	40.9 ±4.5	266 ±133	40.9 ±8.5	119 ±77	19.6 ±2.6	67 ±24	10.4 ±1.5	5.4 ±1.3	12 ±5	6.5 ±1.9	451.0 ±14.5	97.4 ±3.1	
IV 1 g	H.H.	0	3,610	389.9	2,180	209.3	1,140	191.5	368	72.9	81	30.8	57	20.6	37	8.7	18	10.8	934.5	93.5	
	T.M.	0	1,470	443.9	1,030	191.6	570	180.7	259	79.3	85	35.7	64	18.0	25	8.1	20	7.6	964.9	96.5	
	T.O.	0	3,680	393.8	2,610	174.9	1,540	181.7	670	92.5	142	43.0	143	26.7	88	15.0	37	17.0	944.6	94.5	
	T.K.	0	2,540	381.0	2,900	188.5	1,500	165.0	900	85.5	490	50.5	91	22.6	37	13.0	24	13.7	919.8	92.0	
	Mean ± SD	0	2,825 ±1,043	402.2 ±28.3	2,180 ±82.2	191.1 ±14.2	1,188 ±449	179.7 ±11.0	82.6 ±8.4	549 ±291	82.6 ±196	40.0 ±3.7	89 ±39	22.0 ±3.7	11.2 ±3.3	25 ±9	12.3 ±4.0	941.0 ±18.9	94.1 ±1.9		

a) Concentration of 6059-S in the urine

b) Amount of 6059-S excreted in the urine

c) Percentage of the dose

Table 9 Urinary excretion of 6059-S after intravenous slow infusion in healthy volunteers

Route and dose	Volunteer	Urinary excretion at hrs												Total									
		0	0-1		0-2		2-3		3-4		4-6		6-8		8-10		10-12		12-24		(0-24)		
			μg/ml	mg ^{b)}	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	% ^{c)}
IV 0.5 g/2 hrs	H.K.	0	/	655	218.1	675	87.8	1,055	66.5	182	68.6	84	34.8	65	18.3	84	10.2	16	10.2	514.5	102.9		
	S.M.	0	/	376	196.6	840	91.6	1,035	63.1	444	65.3	138	34.1	125	19.1	45	9.2	16	12.9	491.7	98.3		
	M.I.	0	/	337	197.8	1,369	93.1	680	66.0	117	72.0	77	35.4	77	15.2	69	16.4	28	11.8	507.7	101.5		
	H.I.	0	/	605	232.3	1,245	94.6	1,575	67.7	605	76.8	177	31.3	96	17.5	59	9.6	13	10.4	540.2	108.0		
	Mean ± SD	0	/	493 ± 160	211.2 ± 17.2	1,032 ± 328	91.8 ± 2.9	1,086 ± 369	65.8 ± 2.0	337 ± 228	70.7 ± 4.9	119 ± 47	33.9 ± 1.8	91 ± 26	17.5 ± 1.7	64 ± 17	11.4 ± 3.4	18 ± 5.6	11.3 ± 1.3	513.5 ± 20.2	102.7 ± 4.0		
IV 1 g/2 hrs	H.K.	0	/	763	389.1	1,620	186.3	1,880	109.0	705	119.1	227	109.9	210	31.3	106	18.3	34	17.9	980.9	98.1		
	S.M.	0	/	500	407.3	1,210	196.0	1,030	110.2	790	143.8	373	78.0	244	32.5	92	18.5	20	19.3	1,005.6	100.6		
	M.I.	0	/	730	411.7	1,300	163.8	1,720	178.9	840	181.4	159	14.5	147	47.5	61	19.0	24	21.7	1,038.5	103.9		
	H.I.	0	/	713	440.3	1,820	191.1	2,030	115.7	1,110	134.3	360	69.5	182	27.7	108	13.7	15	12.2	1,004.5	100.5		
	Mean ± SD	0	/	677 ± 119	412.1 ± 21.2	1,488 ± 283	184.3 ± 14.2	1,665 ± 442	128.5 ± 33.8	861 ± 175	144.7 ± 26.5	280 ± 104	68.0 ± 39.7	196 ± 41	34.8 ± 8.7	92 ± 22	17.4 ± 2.5	23 ± 8	17.8 ± 4.0	1,007.4 ± 23.7	100.8 ± 2.4		
IV 2 g/2 hrs	H.K.	0	/	2,265	819.9	3,265	346.1	4,030	225.7	755	274.8	233	114.6	190	63.5	90	28.0	66	33.3	1,905.9	95.3		
	S.M.	0	/	2,385	760.8	3,475	370.1	4,775	238.8	1,355	295.4	615	135.3	387	78.2	154	33.6	35	37.9	1,949.7	97.5		
	M.I.	0	/	1,300	785.9	5,600	408.8	3,560	270.6	596	301.0	86	43.4	161	82.9	120	38.0	97	51.6	1,982.2	99.1		
	H.I.	0	/	5,600	795.2	8,400	415.8	6,100	265.4	1,730	278.5	620	120.3	147	63.4	167	30.6	34	39.9	2,009.1	100.5		
	Mean ± SD	0	/	2,888 ± 1,872	790.5 ± 24.4	5,185 ± 2,389	385.2 ± 32.9	4,616 ± 1,108	250.1 ± 21.4	1,109 ± 527	287.4 ± 12.7	389 ± 271	103.4 ± 40.9	221 ± 112	72.0 ± 10.1	133 ± 35	32.6 ± 4.3	58 ± 30	40.7 ± 7.8	1,961.7 ± 44.4	98.1 ± 2.2		
IV 1 g/1 hr	Hrs	0	0-1	1-2		2-3		3-4		4-6		6-8		8-10		10-12		12-24		(0-24)			
	H.K.	0	7,700	284.9	6,000	270.0	4,040	157.6	1,860	96.7	374	11.6	330	49.5	88	27.3	83	14.7	26	13.7	926.0	92.6	
	S.M.	0	1,610	262.4	1,400	217.0	1,940	137.7	2,050	112.8	990	117.8	293	55.4	104	30.3	76	16.7	14	18.1	968.2	96.8	
	M.I.	0	1,310	277.7	1,560	224.6	1,200	126.0	920	169.3	441	83.8	103	69.3	170	34.2	141	19.0	21	20.1	1,024.2	102.4	
	H.I.	0	1,340	257.3	1,860	215.8	2,200	151.8	1,340	104.5	560	112.0	200	48.0	55	27.7	80	13.4	18	12.9	943.4	94.3	
Mean ± SD	0	2,990 ± 3,143	270.6 ± 12.9	2,705 ± 2,203	231.9 ± 25.7	2,345 ± 1,207	143.3 ± 14.2	1,543 ± 512	120.8 ± 33.0	591 ± 277	81.3 ± 48.8	232 ± 102	55.6 ± 9.8	104 ± 48	29.9 ± 3.2	16.0 ± 2.4	20 ± 3.5	95 ± 3.1	16.2 ± 2.4	963.5 ± 42.8	96.5 ± 4.3		

a) Concentration of 6059-S in the urine

b) Amount of 6059-S excreted in the urine

c) Percentage of the dose

Fig. 5 Urinary excretion after intramuscular injection of 6059-S in healthy volunteers (n=4, cross-over)

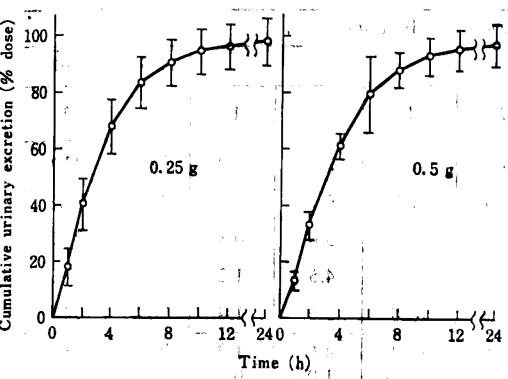


Fig. 6 Urinary excretion after single intravenous injection of 6059-S in healthy volunteers (n=4, cross-over)

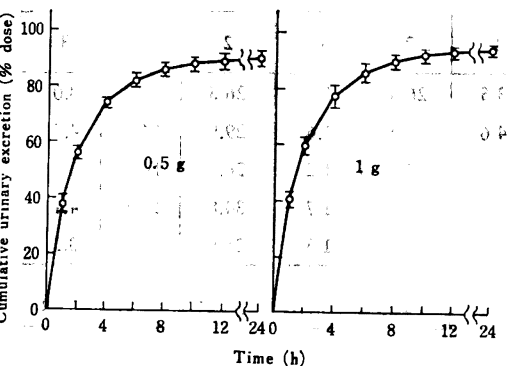


Fig. 7 Urinary excretion after intravenous slow infusion of 6059-S in healthy volunteers (n=4, cross-over)

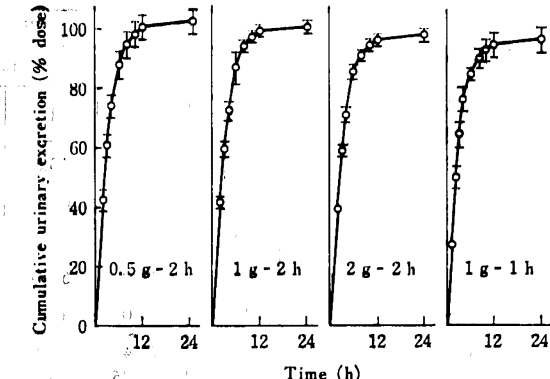


Table 10 Renal clearance of 6059-S in healthy volunteers

Volunteer	(ml/min /1.48m ²)			
	Dose			
	0.5 g/2 hrs	1 g/2 hrs	2 g/2 hrs	1 g/1 hr
H.K.	78.8	62.1	64.0	75.4
S.M.	59.9	67.1	61.6	59.4
M.I.	66.0	71.6	67.1	76.6
H.I.	76.8	78.9	67.5	74.1
Mean	70.4	69.9	65.1	71.4
± SD	±9.0	±7.1	±2.8	±8.0

したように、2 時間点滴の終了時において、0.5 g では 32.2 $\mu\text{g/ml}$, 1 g では 61.4 $\mu\text{g/ml}$, 2 g では 131.3 $\mu\text{g/ml}$, 1 g を 1 時間で点滴静注した終了時においては 85.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後徐々に低下した。このときの $t_{1/2}(\beta)$ は Table 6 にみられるように、それぞれ 2.6, 2.1, 1.7, 2.2 時間であった。

これらの種々の投与経路、投与量での本剤の尿中排泄は、Table 7~9 および Fig. 5~7 にみられるように、血漿中濃度の経過に対応して推移し、24 時間後にはほぼ全量が回収された。

点滴静注時の血漿中濃度と尿中排泄から求めた 6059-S の腎クリアランスは、Table 10 に示すように、70 ml/min./1.48 m² 前後の値となった。

2) 反復投与時の血漿中濃度および尿中排泄

6059-S 1 g を 12 時間毎に連続 9 回にわたって静注したときの血漿中濃度ならびに尿中排泄は、Table 11,

12 および Fig. 8, 9 に示すとおりであった。Fig. 8 に示した曲線は、第 1 投目の平均血漿中濃度を two compartment model にあてはめて求めた同図中の式を用い、12 時間間隔で 9 回静注したときの simulation curve を描いたものであるが、その後の実測値の平均がこの曲線とよく一致していることがわかる。この場合、第 2 投目以降の各投与後 2 時間の血漿中濃度がほぼ水平に並んでいること、ならびに Fig. 9 に示す 12 時間の尿中累積排泄率の成績は、本剤の蓄積性傾向のないことを示している。

3) 血漿中および尿中活性代謝物の検索

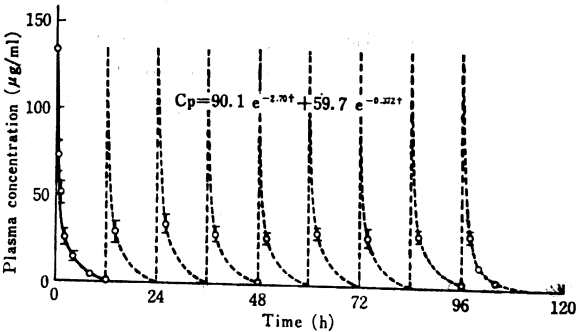
6059-S 1 g を単回静注した後に採取した血漿および尿について、TLC-bioautography を行い、活性代謝物の有無を検索した結果を Fig. 10, 11 に示した。Fig. 10 にみられるように、血漿試料には 6059-S 未変化体のみの単一スポットがみられただけであった。Fig. 11 に示

Table 11 Plasma concentration after multiple intravenous injections of 1 g 6059-S for 9 times at intervals of 12 hrs in healthy volunteers

Plasma level (μg/ml) at hrs										
Administration	1st								2nd	3rd
Hours Volunteer	1	1/12	1/2	1	2	4	8	12	2	2
K.K.	0	112	62.0	43.5	21.3	12.3	3.7	0.9	22.1	27.1
Y.N.	0	166	80.0	61.0	30.7	17.8	6.1	1.6	27.8	38.3
M.N.	0	117	65.0	49.4	23.4	11.9	3.6	0.8	23.0	31.2
K. I.	0	152	82.0	55.0	29.1	15.8	4.5	1.2	32.6	39.9
N.M.	0	122	73.0	49.0	23.3	13.8	5.0	1.4	28.3	32.5
Mean	0	133.8	72.4	51.6	25.6	14.3	4.6	1.2	28.8	33.8
±SD		±23.8	±8.85	±6.65	±4.09	±2.48	±1.03	±0.33	±6.60	±5.26

Plasma level (μg/ml) at hrs										
Administration	4th	5th		6th	7th	8th	9th			
Hours Volunteer	2	0	2	2	2	2	0	2	4	8
K.K.	22.0	1.2	21.8	27.1	23.5	26.5	1.1	26.5	8.9	3.0
Y.N.	30.6	2.0	28.3	30.6	34.6	30.3	1.6	29.9	14.4	4.5
M.N.	26.8	0.9	27.4	27.1	24.2	25.5	1.2	26.8	10.5	3.1
K. I.	33.0	2.0	30.5	34.1	31.5	33.7	1.7	34.8	14.5	4.1
N.M.	28.0	1.7	25.1	29.8	24.1	29.2	1.5	28.9	11.4	3.2
Mean	28.1	1.6	26.6	29.7	27.6	29.0	1.4	29.4	11.9	3.6
±SD	±4.16	±0.49	±3.32	±2.90	±5.12	±3.25	±0.26	±3.35	±2.46	±0.68

Fig. 8 Plasma concentration after multiple intravenous injections of 1 g 6059-S for 9 times at intervals of 12 hrs. in healthy volunteers (n=5)



す尿試料においては、0～6 時間の尿で 6059-S 未変化体のほかに、そのやや上方に小さいスポットが検出された。この小スポットは、同図左端の bioautogram に示すように投与前の薬剤そのものにも認められ、本剤の製

造時に不可避免的に微量（本試験では 1.2%）に混入する 6059-S の脱炭酸体が未変化のまま排泄されたものと考えられる。なお、6～24 時間の尿では、この脱炭酸体は検出されなかった。また、0～6 時間および 6～24 時間

Table 12 Urinary excretion after multiple intravenous injections of 1 g 60S9-S for 9 times at intervals of 12 hrs. in healthy volunteers

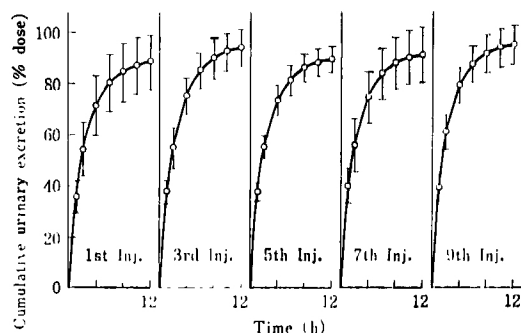
Adminis- tration	Volun- teer	Urinary excretion at hrs													Adminis- tration	0-12																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
																mg	%																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
		0	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	0-12	mg	% ^c																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
		$\mu\text{g}/\text{ml}^{\text{a}}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$

a) Concentration of 60S9-S in the urine

b) Amount of 60S9-S excreted in the urine

c) Percentage of the dose

Fig. 9 Urinary excretion after multiple intravenous injections of 1g 6059-S for 9 times at intervals of 12 hrs. in healthy volunteers (n=5)



の尿のいずれについても、上記以外のスポットは検出されず、本剤投与後体内で生成する活性代謝物は認められなかった。

4) 忍容性

6059-S を単回投与または 9 回反復投与した 17 名、延べ 77 回の投与において、自覚症状、各種臨床検査値（一般血液検査、肝・腎機能検査を含む血生化学的検査、尿検査）ならびに反復投与例での心電図所見を観察したが、いずれにおいても異常は認められなかった。また、筋注例での注射局所の所見にも異常は認められなかった。

IV 考 察

6059-S は、*in vitro*²⁾ および *in vivo*⁴⁾ での優れた抗

菌作用と相まって、諸動物における各種の安全性試験においても既存の注射用 Cephalosporin 系薬剤に比して優るとも方らない高い安全性を有することが認められている⁵⁾。

我々が行なった今回の臨床第一相試験においても、自覚症状および各種臨床検査所見にはなんらの異常も認められず、健康成人における本剤の安全性を確認することができた。

本剤の諸動物での吸収、排泄については、吉田ら⁶⁾、マウス、ラット、イヌ、サル等を対象動物として Cefazolin との cross over 法による比較試験を行い、静注または筋注のいずれにても本剤は高い血中濃度と良好な持続性を示し、既存の注射用 Cephalosporin 系薬剤中で血中濃度の高さと持続性が最も良好とされている Cefazolin とほぼ類似した値を示すことを報告している。

健康成人を対象とした今回の第一相試験では、筋注では 0.25 g および 0.5 g、静注では 0.5 g および 1 g、点滴静注では 0.5 g/2 hrs., 1 g/2 hrs., 2 g/2 hrs. および 1 g/1 hrs. の投与を行なったが、血中濃度ならびに尿中排泄に関して、上記の動物での基礎的成績をよく反映する成績が得られている。すなわち、いずれの投与経路においても、投与量に比例した明瞭な dose response 関係を有する高い血中濃度と良好な持続性を示した。

本剤の各種感染症に対する臨床的な投与量は、感染症、起炎菌、重篤度、基礎疾患等を判断して決められるべきものではあるが、各種細菌に対する本剤の優れた抗

Fig. 10 Bioautograms of plasma after single intravenous injection of 6059-S (1.0 g) in healthy volunteer (T. O.)

Volume applied: 0.005 ml amounts of the concentration ($\mu\text{g/ml}$) described in parentheses. TLC: Cellulose precoated plate (Merck)
Solvent: n-propanol/water (7:3), Organism: *E. coli* 7437

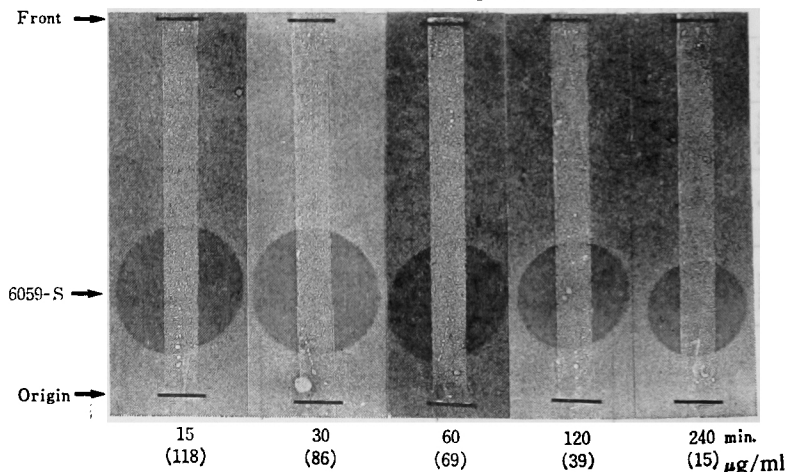
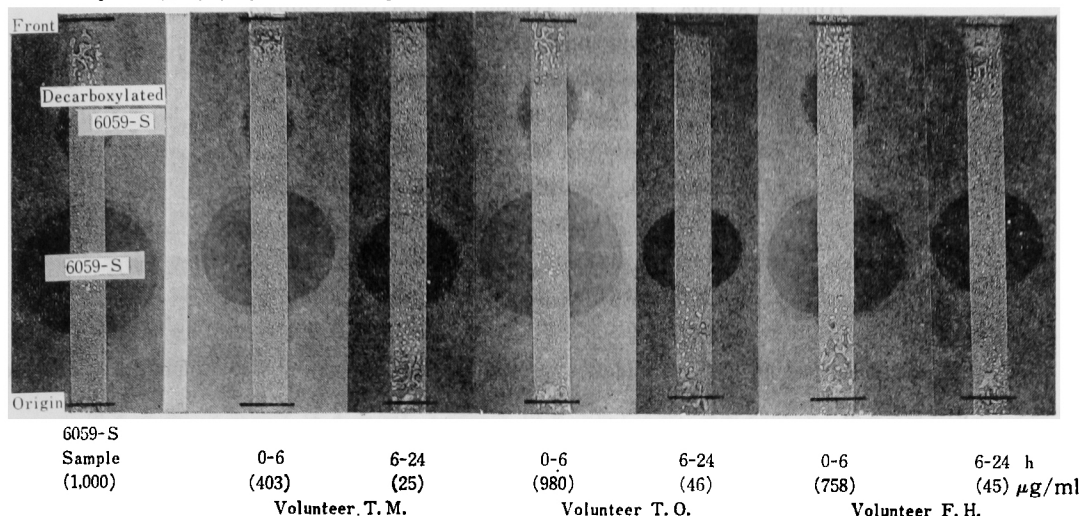


Fig. 11 Bioautograms of urine after single intravenous injection of 6059-S (1.0 g) in healthy volunteers

Volume applied: 0.005 ml amounts of the concentration ($\mu\text{g/ml}$) described in parentheses.
 TLC: Cellulose precoated plate (Merck), Solvent: n-propanol/water (7 : 3),
 Organism: *E. coli* 7437, Decarboxylated 6059-S was originally contaminated
 by 1.2 % (w/w) in the sample of 6059-S administered.



菌力の成績²⁾を考慮するとき、1回投与量としては、今回検討を行った投与量の範囲内で十分な臨床効果が期待されるものと考えられる。

本剤投与後の平均血漿中濃度の推移については、筋注では one compartment model に、また静注および点滴静注では two compartment model にそれぞれあてはめて、各種パラメーターを求めた。半減期は、それぞれ筋注後で 2.5, 2.8 時間、静注後で 1.6, 1.3 時間、点滴静注後で 2.6, 2.1, 1.7, 2.2 時間であった。これらの値の平均値および標準偏差を求めると 2.1 ± 0.5 時間となり、筋注ではやや長く、静注では短くなる傾向があるものの、大体において 2 時間前後の半減期をもつものと考えることができる。

6059-S 投与後 24 時間の尿中には、ほぼ全量が回収された。また、尿中には抗菌活性のある代謝物は全く認められなかった。すなわち、6059-S は未変化のままほぼ全量が尿中に排泄される。

6059-S の腎クリアランスは健康成人では 70 ml/min./1.48 m² 程度の値であった。

1 g の 6059-S を 12 時間間隔で 9 回反復して静注した今回の成績では、血漿中濃度および尿中累積排泄率の推移に蓄積性傾向は認められなかった。ただし、今回の試験は健康成人を対象としたものであり、本剤の主要排泄経路が腎を経るものであるところから、腎機能障害患者に投与する場合には、既存のその他の Cephalos-

porin 系薬剤の場合と同様に、腎機能障害の程度に応じて投与量あるいは投与間隔を調節する必要がある。

参考文献

- 1) NARISADA, M., *et al*: Synthetic studies on β -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 β -[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems. *J. Med. Chem.* 22: 757~759, 1979
- 2) 吉田 正, 亀川康雄, 元川清司: Oxacephem 系抗生物質 6059-S の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 28 (S-7): 86~131, 1980
- 3) 木村靖雄, 吉田 正: 6059-S の微生物学的定量法による体内濃度測定法に関する検討. *Chemotherapy* 28 (S-7): 178~188, 1980
- 4) 松浦真三, 三和秀明, 深尾 孝: 6059-S の *in vivo* 抗菌作用. *Chemotherapy* 28 (S-7): 171~177, 1980
- 5) 原田喜男, 豊島久美子: 腎毒性を指標にした 6059-S の家兎における毒性試験. *Chemotherapy* 28 (S-7): 1202~1225, 1980
- 6) 吉田 正, 木村靖雄, 棚野義博: Oxacephem 系抗生物質 6059-S の各種動物における体内動態. *Chemotherapy* 28 (S-7): 194~206, 1980

CLINICAL PHARMACOLOGY OF 6059-S IN HEALTHY VOLUNTEERS

HIDEO YAMADA, TADASHI YOSHIDA, TAKAYOSHI OGUMA,
YASUO KIMURA and YOSHIHIRO TOCHINO

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

JIRO KURIHARA

Department of Internal Medicine, Kitano Hospital

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, HARUMI SHISHIDO
and TAKESHI NAGATAKE

Department of Internal Medicine, Institute for
Tropical Medicine, Nagasaki University

6059-S, a newly developed injectable antibiotic, was administered to healthy adult volunteers to evaluate its clinical pharmacology.

6059-S, when administered by intramuscular and intravenous injection or intravenous drip infusion, showed good dose-response relationship in peak blood levels respectively, and then gradually decreased with the half-life of about 2 hours.

Almost all of 6059-S administered was excreted to urine in 24 hours. The renal clearance of 6059-S was about 70 ml/min./1.48 m².

When 6059-S was administered intravenously at the dosage of 1 g. every 12 hours for 9 times, there observed no tendency of accumulation of the drug in blood or urine.

Thin-layer chromatographic bioautography was conducted with the plasma and urine samples obtained from subjects administered 6059-S by intravenous injection, and no metabolite of the drug was detected from the plasma and the urine.