

6315-S (Flomoxef) の臨床第一相試験

安永幸二郎・岡本緩子・前原敬悟

間瀬勘史・飯田 夕・吉岡 宗

関西医科大学内科学第一講座

山田秀雄・吉田 正・尾熊隆嘉・木村靖雄・平内三政

内田清久・嘉久志寿人・松原尚志・小中隆盛

塩野義製薬株式会社研究所

新しく開発された注射用抗生物質 6315-S (Flomoxef) を健康成人 volunteer に投与し、その安全性と吸収・排泄について検討を行なった。

まず、6315-S を静注 (0.5g, 1g), 点滴静注 (0.5g, 1g, 2g) および筋注 (0.5g, 1g) にて単回投与 (3~4名) を行なった。

ついで単回投与試験で安全性を確認した後、点滴静注で 1g を 2 回 (12 時間毎) ないし 3 回 (8 時間毎), 2g を 2 回 (12 時間毎) の反復投与 (各 4 名) を行なった。

さらに、反復投与試験で安全性を確認の後、点滴静注で 6315-S の 1g または 2g を 15 回 (2g/日または 4g/日, 8 日間) にわたって連続投与を行なった。

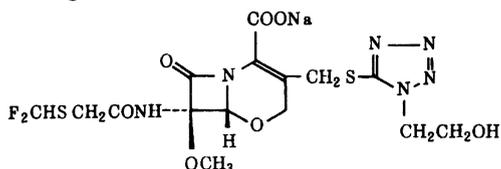
6315-S を静注、点滴静注または筋注するとき、血中濃度は投与量に比例して推移し、その消失半減期は静注時では約 45 分 (β -phase), 点滴静注では約 50~60 分 (β -phase), 筋注では約 80 分であり、投与された 6315-S の大部分は 4 時間以内に排泄され、12 時間以内に約 80~90% が 6315-S 未変化体として尿中に回収された。

6315-S の 1g および 2g を 2 回 (12 時間毎), 3 回 (8 時間毎) または 15 回 (12 時間毎, 8 日間) にわたって点滴静注したときの平均血中濃度の推移は、初回投与と最終投与ではほぼ同様のパターンを示し、各点滴終了時の血中濃度および 24 時間毎の 6315-S 尿中回収率がほぼ一定であったことより体内での蓄積傾向は認められなかった。

なお、単回投与試験、反復投与試験および連続投与試験とも、自覚症状、理学的試験および臨床検査所見での 6315-S によると考えられる、特記すべき異常は認められなかった。

塩野義製薬研究所により新しく開発された 6315-S (Flomoxef : FMOX) は Fig. 1 に示すように、1-oxacephem 骨格を有する β -lactam 系抗生物質である。

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S



本剤は、この 1-oxacephem 誘導体としての特性である、グラム陰性菌に対する優れた抗菌活性を保持しながら、多くの第三世代系抗生物質の弱点である

グラム陽性菌への弱い抗菌力と、アルコールとの相互作用 (Disulfiram 様作用) を改良した抗生物質で、特に近年大きな問題としてクローズアップされている Cefazolin (CEZ) および Methicillin (DMPPC) 耐性の黄色ブドウ球菌にも、既存の cephem 系他剤より強い抗菌力を示すことが報告されている^{1~3)}。

我々は、6315-S について健康成人を対象とした臨床第一相試験を目的として、本剤の安全性の検討とともに、吸収・排泄に関して pharmacokinetics の面から検討を行なったので、その成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対象

健康成人 30 名 (年齢 21~50 歳, 身長 159~182 cm,

Table 1 Dose of 6315-S and volunteers

Dose and route		No.	Volunteers	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	
Single dose	IVD	3	K. M.	41	168	63	
			E. N.	27	165	57	
			H. Y.	30	164	60	
	IVD	4*	S. M.	45	165	64	
			A. W.	21	180	74	
			K. K.	31	180	78	
			Y. W.	32	170	67	
	IV	4	Y. W.	32	170	67	
			M. N.	31	172	73	
			Y. T.	40	174	63	
			S. K.	43	172	66	
	IM	4	M. O.	34	166	64	
			M. I.	35	178	76	
S. T.			40	171	69		
M. U.			28	164	48		
Multiple dose	IVD	4	1g/1 hr x 2 (12 hr. interval)	H. H.	28	167	70
			1g/1 hr x 3 (8 hr. interval)	T. M.	31	180	84
				Y. M.	39	170	65
				H. N.	36	164	51
	IVD	4*	2g/1 hr x 2 (12 hr. interval)				
		5	1g/1 hr x 15 (12 hr. interval)	H. S.	50	170	63
				T. F.	26	168	57
				Y. N.	31	175	63
				K. S.	30	170	57
				Y. I.	30	166	72
		6	2g/1 hr x 15 (12 hr. interval)	N. S.	45	160	62
				K. K.	37	172	69
K. H.				39	167	58	
F. A.				30	172	70	
T. O.				30	168	62	
H. N.	43			172	74		

* identical

体重48~84 kg)を被検者とした。これら被検者は、血液、尿の一般検査、血液生化学検査、6315-Sとリドカイン液により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者に限定し、試験に先立ち、試験の目的・内容・使用薬剤・防護対策などについて十分な説明

を行なったのちに書面許諾を得て自発的に参加した volunteer である。

被検者は単回投与群15名と反復投与群15名に分け、単回投与群はさらに静注群4名、点滴静注群7名、筋注群4名の3群に分けた (Table 1)。

Fig. 2 Schedule for medications and examinations (Single administration)

		Time after administration																
		Before	0	1	2	3	4	5	6	7	8	12	24	72hr	1 week	3 week		
IV (0.5g 1g)	Dose	↑																
	Blood level	↑	↑↑↑	↑	↑		↑		↑									
	Complaint																	
	Physical examination	○	○○○	○	○		○		○					○				
	Hematology	○												○		△	△	
	Coagulation test	○												○		△	△	
	Bleeding time	○			○									○			△	
	Blood chemistry	○												○		△	△	
	Urinalysis	○												○				
	Urinary excretion		—————															
1 hr IVD (1g)	Dose	⇔																
	Blood level	↑	↑	↑↑↑	↑		↑		↑									
	Complaint																	
	Physical examination	○	○○○	○	○		○		○					○				
	Hematology	○												○				
	Coagulation test	○		○										○				
	Bleeding time	○				○								○				
	Platelet aggregation	○		○										○				
	Blood chemistry	○												○				
	Urinalysis	○												○				
Urinary excretion		—————																
2 hr IVD (0.5g 1g 2g)	Dose	⇔																
	Blood level	↑	↑	↑↑↑	↑		↑		↑									
	Complaint																	
	Physical examination	○	○○○	○	○	○	○		○					○				
	Hematology	○												○		△	△	
	Coagulation test	○			○							○(0.5g, 2g)		○	○(1g, 2g)	○(1g, 2g)		
	Bleeding time	○										○(1g, 2g)		○				
	Platelet aggregation	○		○								○(0.5g, 2g)		○	○(1g, 2g)			
	Blood chemistry	○												○		△	△	
	Urinalysis	○												○				
Urinary excretion		—————																
IM (0.5g 1g)	Dose	↑																
	Blood level	↑	↑↑↑↑	↑			↑											
	Complaint																	
	Physical examination	○	○○○	○			○		○					○				
	Hematology	○												○		△	△	
	Coagulation test	○												○		△	△	
	Blood chemistry	○												○		△	△	
	Urinalysis	○												○				
	Urinary excretion		—————															

△ : only after the final administration

2. 投与方法

単回投与群での投与量は静注群では0.5gと1.0g, 点滴静注群では0.5g/2hrs., 1g/2hrs., 2g/2hrs. および1g/1hr. 筋注群では0.5gと1gとし, 反復投与群では1g/1hr. および2g/1hr. を15回(12時間毎, 8日間)とした。

薬剤は0.5gおよび1gの6315-Sバイアルを用い, 静注の場合には5%ブドウ糖20mlに溶解して3分間

で注入し, 点滴静注では5%ブドウ糖液500mlに溶解したものを2時間で, 5%ブドウ糖液250mlに溶解したものを1時間でそれぞれ注入し, 筋注群では0.5%リドカイン液2mlに溶解して上膊三角筋に注射した。

3. 試験スケジュール

単回投与試験 (Fig. 2) は投与経路毎に, 安全性の検討および cross over 法による dose response の有無の検討を行なった。なお, 各投与試験前日の夕食は本邦

Table 2 Examination items

Clinical symptoms	Subjective, Objective
Physical examination	Blood pressure, Pulse rate, ECG Respiratory rate
Hematology	RBC, Hb, Ht, WBC, Differential WBC MCV, MCH, MCHC, Platelet
Blood chemistry	S-GOT, S-GPT, Al-P, Total bilirubin, ZTT, γ -GTP, LDH, BUN, S-creatinine Na, K, Cl, Ca, P, Fe, Total protein, Albumin, A/G, Total cholesterol, Triglyceride, Phospholipids, Uricacid, Glucose Coombs' test
Coagulation	Prothrombin time, Active prothrombin, APTT, Hepaplastin test, Fibrinogen, Clotting factor (II, VII, IX, X), Platelet aggregation Bleeding time (IVY method) Vitamin K (Serum, Urine)
Urinalysis	Specific gravity, pH, bilirubin, Protein, Glucose, Aceton body, Urobilinogen, Occult blood, Sediment
Fecal flore	

を得た。

血小板の凝集反応はアグリゴメーター (AUTO-RAM-61: 理科電気工業) を用いて測定した。すなわち, PPP の透光度を 100% に, PRP の透光度を 0% にセットし, 37°C で 1 分 ~ 1 分 30 秒保温後, 凝集惹起剤として ADP (PL Biochemical Inc.), Collagen (Hormon-Chemie) および Arachidonic acid (sodium salt, Sigma) 10 μ l を加え, それぞれの凝集により生じた透光度の変化を経時的に記録した。

7. ビタミン K₁, K₂ 濃度の測定

血漿試料は, 血漿 1 ml にエタノールを加えて除蛋白したのち, ヘキサン抽出し, 濃縮後, post-labeled 蛍光 HPLC にてビタミン K₁, K₂ 濃度を測定した。

糞便試料は, 糞便 1 g に 6.6% イソプロパノールを加えて抽出し, 抽出液をヘキサンにより再抽出した。抽出液を濃縮後, 順相 TLC により clean up し, クロロホルム抽出, 抽出液を濃縮後, 血漿試料の場合と同様に post-labeled 蛍光 HPLC にてビタミン K₁, K₂ 濃度を測定した。

8. 血清蛋白結合率の測定

採取した血液を 1 時間放置した後遠心分離して血清を分取し, その上清について 37°C で限外濾過を行ない,

HPLC 法¹⁰⁾により濃度を求めて算出した。

II. 試験成績

1. 安全性

1) 単回または反復投与時

6315-S を静注 (0.5 g, 1 g), 点滴静注 (0.5 g, 1 g, 2 g) または筋注 (0.5 g, 1 g) の各投与経路にてそれぞれ単回投与した時の臨床所見について, 自他覚症状, 心循環器系機能, 一般臨床検査 (血液, 血液生化学, 尿), 直接クームス試験, 止血・凝固検査を観察したが, いずれの試験項目においても 6315-S 投与によると考えられる異常は認められなかった。

また, 1 g を 2 回 (12 時間毎) あるいは 3 回 (8 時間毎), 2 g を 2 回 (12 時間毎) にわたって反復投与した時の臨床所見を同様に観察したが, 6315-S 投与によると考えられる異常は認められなかった。

2) 15 回 (12 時間毎・8 日間) 連続点滴静注時

6315-S の 1 g または 2 g を 1 時間かけて点滴静注し, 連続 15 回 (2 g/日または 4 g/日, 8 日間) にわたって投与を行なった。それぞれの投与前・投与中・投与中止後 1 日目および 1 週間後における一般臨床検査および止血・凝固検査の平均値を Table 3 にまとめて示し,

Table 3 Changes in laboratory tests after 8-day administration of 6315-S at 2g/day and 4g/day (Mean)

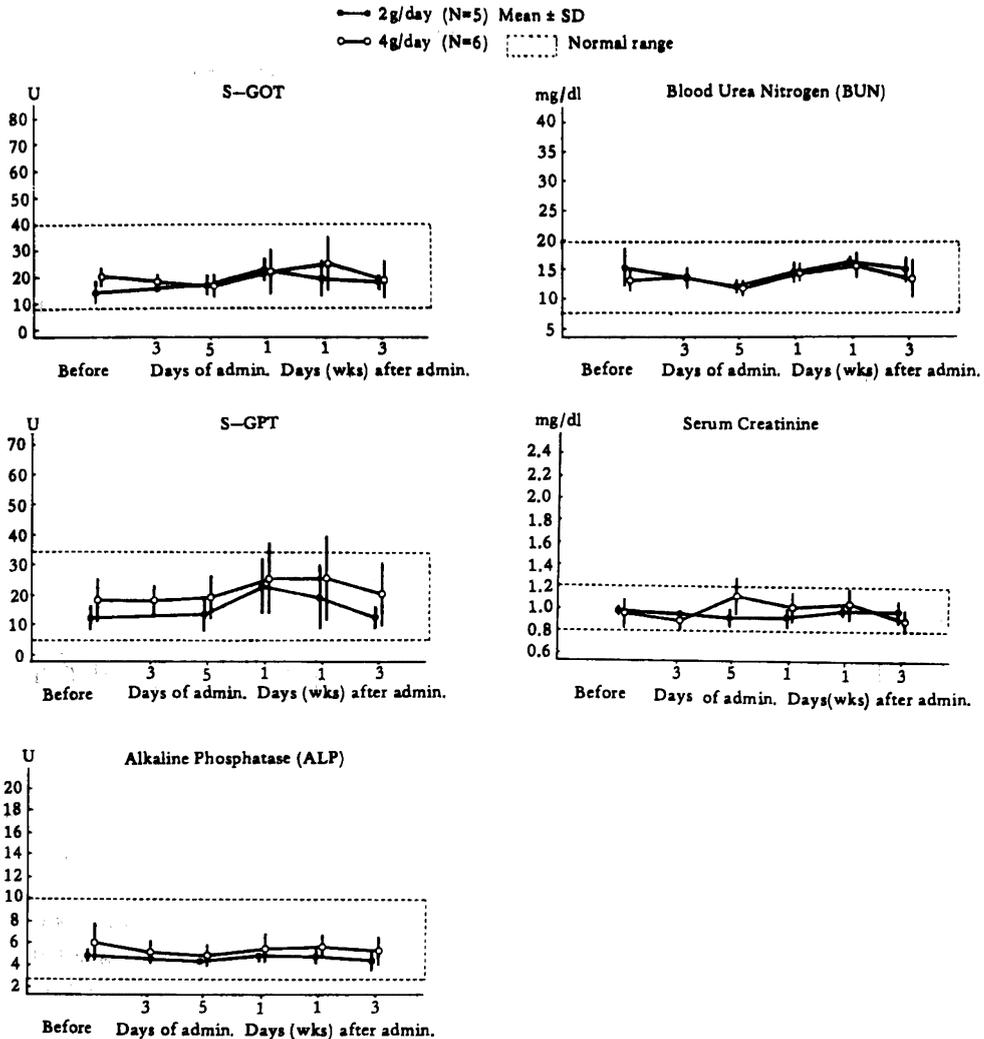
Test item	Normal range	6315-S 2g/day x 8 days (n=5)						6315-S 4g/day x 8 days (n=6)					
		Before*	Admin.		After admin.		Before	Admin.		After admin.			
			5 days	1 day	1 week	5 days		1 day	1 week				
WBC (x10 ³)	4.0~9.0	6.0±0.4	5.3±0.4	6.9±0.4	7.7±2.1	7.7±3.1	5.8±0.8	6.0±0.9	5.5±1.0				
RBC (x10 ⁶)	440~560	506.0±29.0	471.2±33.3	503.8±39.6	487.2±28.8	476.2±31.6	459.2±24.7	462.7±25.6	468.5±18.8				
Hemoglobin (g/dl)	13.8~17.2	14.9±1.3	14.1±1.1	14.9±1.4	14.5±1.0	14.6±0.9	14.2±0.9	14.2±1.0	14.4±0.7				
Hematocrit (%)	37.0~52.0	43.9±2.6	41.2±2.4	43.9±2.6	42.7±1.9	42.6±2.1	40.9±2.6	41.4±2.6	42.2±2.0				
MCV (µm ³)	85~100	86.8±3.0	87.5±3.7	87.4±3.3	87.8±3.2	89.5±4.8	89.3±4.8	89.7±4.7	90.0±4.3				
MCH (pg)	27~34	29.4±1.8	29.8±1.6	29.6±1.8	29.9±1.7	30.8±1.3	30.8±1.3	30.7±1.2	30.7±1.3				
MCHC (%)	31~35	33.8±1.2	34.1±0.9	33.9±1.3	34.1±0.9	34.4±0.8	34.6±0.7	34.3±0.7	34.1±0.4				
Platelec (x10 ⁴)	10~40	20.1±2.3	21.2±4.0	23.9±3.7	24.6±4.5	18.7±6.8	23.8±5.6	26.5±7.2	23.8±6.5				
WBC	Stab. (%)	3~6	3.2±1.3	4.4±1.5	2.8±1.6	4.6±1.1	4.1±2.0	3.2±1.4	2.5±1.6	5.1±3.9			
	Seg. (%)	45~55	51.0±8.8	45.1±6.8	55.0±5.4	48.4±7.8	56.8±15.4	43.0±7.0	50.5±10.0	50.7±4.5			
	Eosinophils (%)	1~5	5.4±2.9	5.8±4.2	5.2±4.1	5.2±0.8	3.8±3.6	5.8±2.6	5.2±4.2	4.1±3.4			
	Basophils (%)	0~1	1.3±1.0	0.2±0.4	0.2±0.4	0.4±0.5	0.4±0.6	0.2±0.4	0.2±0.4	0.5±0.7			
	Lymphocytes (%)	25~45	34.3±7.2	37.5±8.0	31.2±3.1	33.4±10.1	29.4±15.0	39.7±6.7	34.2±5.8	32.4±5.4			
	Monocytes (%)	4~7	4.4±1.8	7.0±2.7	5.4±2.3	8.0±3.3	5.4±2.2	5.8±3.9	7.3±3.3	7.2±1.8			
	APTT** (sec)	23.6~30.2	26.0±2.5	25.3±2.0	24.3±1.6	25.8±1.5	24.2±1.8	25.3±1.4	26.1±1.7	23.6±1.7			
Prothrombin time (sec)	10~14	12.7±0.8	11.9±0.7	11.5±0.5	11.6±0.4	12.1±0.8	12.4±0.6	12.3±0.6	12.0±0.3				
Active prothrombin (%)	>50	88.2±12.1	95.2±6.6	100.0±0.0	100.0±0.0	93.0±10.3	92.8±13.0	93.8±11.8	98.2±4.5				
Hepaplastin (%)	70~130	107.4±14.1	105.2±13.2	105.2±13.5	126.8±19.9	125.7±20.2	106.5±15.3	116.2±15.0	118.2±15.3				
Fibrinogen (mg/dl)	150~400	190.0±59.4	216.4±37.3	216.0±40.2	240.6±60.1	262.2±110.6	257.0±81.6	246.7±69.6	206.7±35.9				
Coag. Fc. II (%)	80.0~120.0	96.4±11.2	94.8±13.8	84.4±11.6	82.0±9.3	85.7±10.3	89.0±10.0	98.8±4.9	111.2±12.6				
Coag. Fc. VII (%)	75.0~130.0	81.6±27.5	92.2±24.0	102.6±15.6	100.8±14.2	109.2±29.9	108.5±14.4	108.5±45.0	125.3±19.0				
Coag. Fc. IX (%)	50.0~150.0	110.2±17.0	112.4±25.7	115.6±17.6	110.6±26.8	111.7±19.9	100.8±13.1	128.0±21.4	116.8±14.1				
Coag. Fc. X (%)	75.0~130.0	78.8±15.7	82.0±11.2	97.4±6.5	98.0±18.6	112.5±21.6	116.7±16.9	118.2±23.8	117.2±21.7				
Total protein (g/dl)	6.7~8.3	6.9±0.4	6.4±0.5	7.1±0.5	6.8±1.0	7.1±0.3	6.7±0.3	7.0±0.2	7.0±0.4				
Albumin (g/dl)	3.8~5.1	4.2±0.2	3.9±0.2	4.2±0.3	4.4±0.2	4.2±0.2	3.9±0.2	4.3±0.1	4.3±0.2				
A/G	1.10~1.80	1.54±0.14	1.58±0.15	1.51±0.11	1.55±0.19	1.46±0.12	1.41±0.12	1.61±0.20	1.61±0.22				
S-GOT (U)	8~40	13.8±4.5	16.4±4.0	22.2±4.5	18.8±7.0	19.8±3.2	15.8±4.4	21.3±8.7	24.2±10.4				
S-GPT (U)	5~35	12.0±4.2	13.2±5.8	22.4±9.2	18.4±10.5	18.0±7.3	18.5±7.4	24.8±12.1	24.8±14.4				
ALP (U)	27~10.0	4.8±0.5	4.3±0.3	4.9±0.6	4.8±0.8	6.0±1.7	4.8±1.0	5.4±1.3	5.6±1.1				
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.4±0.2	0.4±0.2	0.6±0.3	0.4±0.1	0.4±0.1	0.5±0.2	0.7±0.2	0.5±0.2				
ZTT (U)	4.0~12.0	5.7±2.5	5.3±2.5	6.6±2.8	5.4±2.2	6.9±1.2	6.5±1.1	6.8±1.1	6.8±1.0				
LDH (U)	50~400	233.2±28.8	254.0±27.9	249.0±21.4	278.2±36.8	253.3±73.9	246.7±42.8	279.3±45.9	265.8±51.3				
γ-GTP (MIU/ml)	0~40	21.2±14.4	17.2±10.5	20.4±8.3	18.8±10.1	27.8±19.9	26.0±19.4	23.0±14.7	25.7±15.8				
BUN (mg/dl)	8~20	15.4±3.2	12.2±1.3	14.6±1.8	16.4±9.9	13.3±2.1	11.8±1.3	14.3±1.5	15.8±2.3				
Creatinine (mg/dl)	0.8~1.2	1.0±0.0	0.9±0.1	0.9±0.1	1.0±0.0	1.0±0.1	1.1±0.2	1.0±0.1	1.1±0.2				
Total Cholesterol (mg/dl)	130~240	166.2±10.4	154.0±20.0	178.2±27.9	176.4±6.3	195.2±36.7	177.5±22.2	206.0±28.8	216.2±32.0				
Triglycerides (mg/dl)	32~153	101.2±31.5	70.8±20.0	110.6±68.6	100.8±43.3	204.2±133.3	125.3±50.6	110.5±35.6	142.8±2.9				
Phospholipids (mg/dl)	160~270	194.8±12.3	160.8±8.3	167.8±9.0	188.4±20.9	210.3±42.2	172.7±18.3	195.0±25.0	221.8±36.2				
Glucose (mg/dl)	60~110	92.8±6.8		92.4±3.6	95.4±7.0	93.7±7.8		92.3±11.9	92.3±9.3				
Uric acid (mg/dl)	3.5~7.9	5.6±0.9	4.7±1.2	4.6±0.7	5.4±1.4	6.5±1.3	5.1±1.4	5.3±1.4	6.0±1.6				
Electrolytes	Na (mEq/l)	135~147	139.2±1.3	140.8±0.8	140.0±2.3	139.8±0.8	140.8±2.1	141.5±1.4	140.3±1.0	142.8±2.9			
	K (mEq/l)	3.6~5.0	4.1±0.3	4.4±0.2	4.3±0.2	4.5±0.2	3.8±0.2	4.7±0.4	4.1±0.3	4.0±0.4			
	Cl (mEq/l)	98~108	104.4±1.1	106.2±0.8	102.6±1.5	103.2±0.8	105.3±1.0	105.7±1.4	103.7±0.8	105.5±1.5			
	Ca (mEq/l)	4.2~5.5	4.5±0.2	4.4±0.1	4.4±0.1	4.7±0.1	4.4±0.1	4.5±0.1	4.7±0.1	4.4±0.1			
	P (mg/dl)	2.5~4.5	3.3±0.5	3.4±0.5	3.3±0.4	3.4±0.6	3.2±0.3	2.8±0.2	2.9±0.4	3.2±0.4			
	Fe (µg/dl)	60~150	84.6±40.7	74.2±10.2	85.6±33.4	65.4±32.0	50.5±15.7	150.8±50.0	107.3±14.3	94.3±20.0			
Specific gravity	1.010~1.025	1.032±0.006	1.018±0.004	1.028±0.003	1.031±0.015	1.026±0.005	1.025±0.011	1.028±0.004	1.024±0.004				
pH	Weakly acidic	6.0±0.0	6.2±0.3	5.8±0.4	6.0±0.0	6.0±0.0	6.0±0.0	1.0±0.0	6.0±0.0				
Bilirubin	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
Protein	— ± ±	—	—	—	—	—	—	—	—				
Glucose	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
Acetone bodies	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
Urobilinogen	± ~ +	—	—	—	—	—	—	—	—				
Occult blood	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
Sediment microscopic	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
Other	Direct Coombs	—	—	—	—	—	—	—	—				

* n = 4 in general hematological and urine tests.

Mean ± SD

** Active Partial Thromboplastin Time

Fig. 4 Laboratory findings in multiple dose studies
6315-S consecutive 8-day administration



そのうちの主要な検査項目については、その実測値の推移を Fig. 4～5 に示した。

① 一般症状

自覚症状や心循環器系機能に特記すべき異常は認められなかった。なお、2g/日投与群の1例に腹部症状としての腹鳴・軟便～下痢が投与3日目にみられたが、投与継続中に消失した。

② 一般臨床検査 (Fig. 4)

血液検査・生化学検査および尿検査について Table 2 に示す検査項目の推移を観察した。Fig. 4 に示すように、4g/日投与群において、S-GOT、S-GPT、BUN

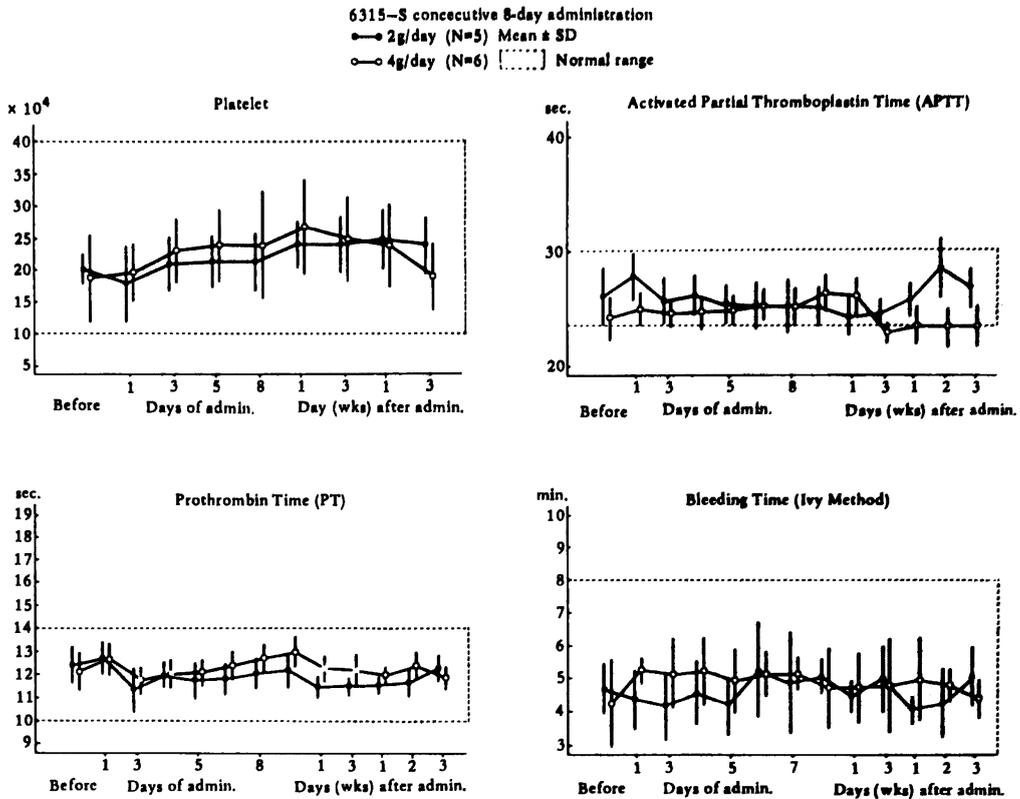
の各1例と血清クレアチニンの2例が基準値上限付近への軽度な上昇を示した。

これらの所見を除けば、他のいずれの検査項目においても6315-S投与によると考えられる異常は認められなかった。

③ 止血、凝固検査および血小板凝集能

血小板数および止血凝固検査には、特記すべき異常は認められなかった (Fig. 5)。血小板凝集能については、2g/日投与群、4g/日投与群の全例についてADP・コラーゲンおよびアラキドン酸による血小板凝集能を経時的に測定した。その結果、コラーゲン凝集では2

Fig. 5 Tests for coagulation parameters in multiple dose studies



$\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度において僅かに低下を示したが、ADP およびアラキドン酸凝集では 6315-S 投与によると思われる凝集の異常は認められなかった (Fig. 6 ~ 8)。

④ 血漿中・糞便中ビタミンK濃度 (Fig. 9)

2g/日投与群で投与終了日(8日目)に血漿中ビタミンK₁, K₁+K₂の有意な減少がみられたが、4g/日投与群では血漿中および糞便中ともに有意な変動は認められなかった。

⑤ 腸内細菌叢と糞便中薬物濃度 (Fig. 10)

2g/日投与群に比して4g/日投与群での細菌叢の変動が多くみられ、その変動は好気性菌よりも嫌気性菌に顕著であった。

菌種別には、好気性菌では *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus* の減少, *Enterococcus faecalis* の増加が著明であり、嫌気性菌では *Bacteroidaceae* をはじめとする各種嫌気性菌の顕著な減少が特に4g/日投与群でみられた。

糞便中の平均6315-S濃度は、2g/日投与群では投

与3日目・8日目とも16 $\mu\text{g/g}$ 、であり、4g/日投与群では投与3日目では67 $\mu\text{g/g}$ 、5日目では83 $\mu\text{g/g}$ 、8日目では88 $\mu\text{g/g}$ であった。

2. 6315-Sの健常成人における吸収・排泄

1) 単回投与時の血漿中濃度および尿中排泄

6315-Sを静注、点滴静注、筋注の各投与経路にて単回投与したときの血漿中濃度はTable 4~7に示すとおりであった。

また、血漿中濃度の平均値の推移をFig. 11~14に示した。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らかなdose responseの関係が認められた。

Fig. 11に示すように、0.5gまたは1.0gを静注した後の平均血漿中濃度は、5分後ではそれぞれ39.4 $\mu\text{g/ml}$ 、102.3 $\mu\text{g/ml}$ 、15分後では25.2 $\mu\text{g/ml}$ 、69.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後では8.8 $\mu\text{g/ml}$ 、22.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後では、3.6 $\mu\text{g/ml}$ 、10.0 $\mu\text{g/ml}$ と徐々に低下を示し、4時間後では0.6 $\mu\text{g/ml}$ 、2.1 $\mu\text{g/ml}$ となった。この場合の平均血漿中濃度をtwo compartment modelに

Fig. 6 Platelet aggregation induced by collagen in multiple dose studies

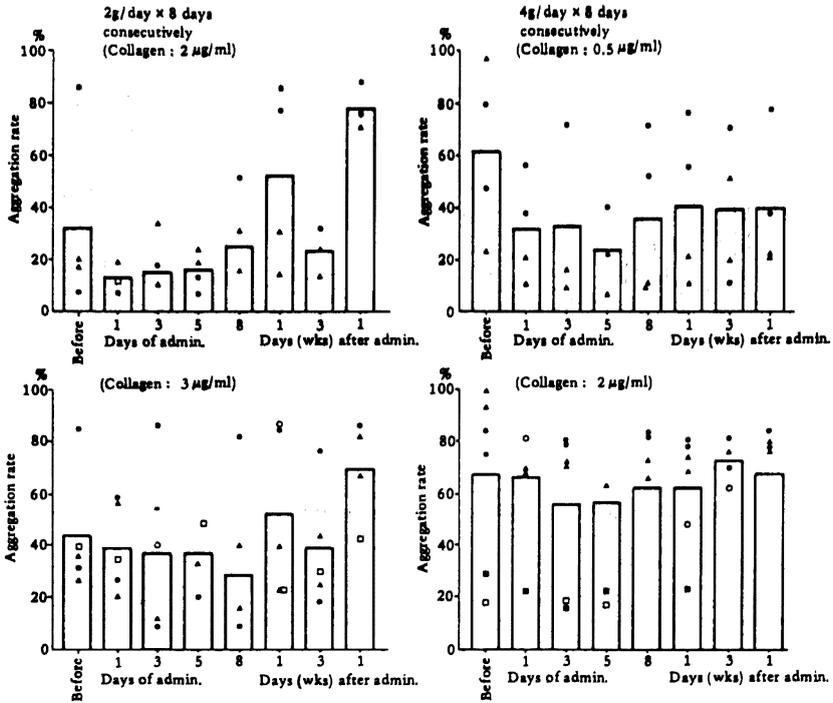


Fig. 7 Platelet aggregation induced by ADP in multiple dose studies

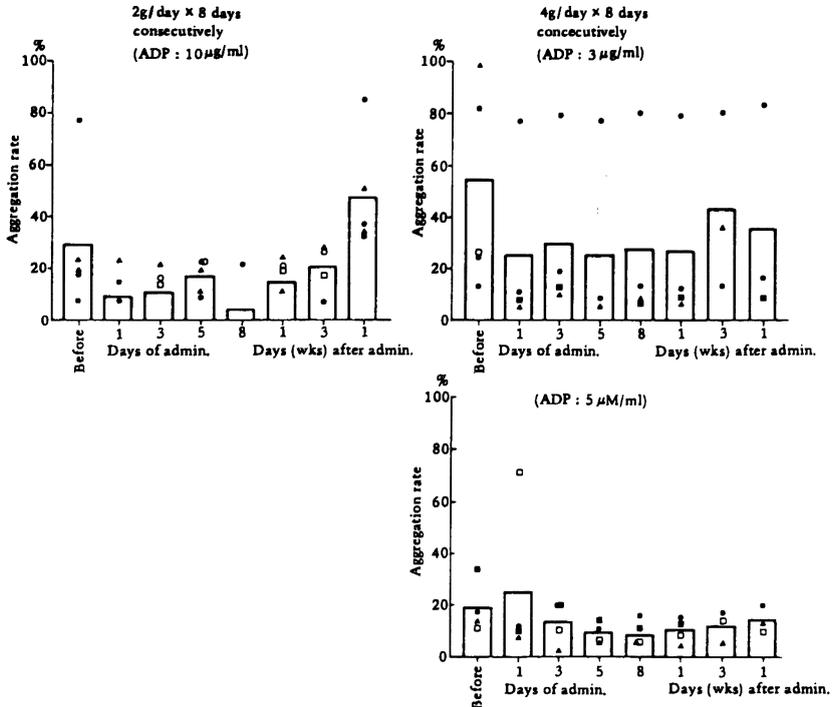


Fig. 8 Platelet aggregation induced by arachidonic acid

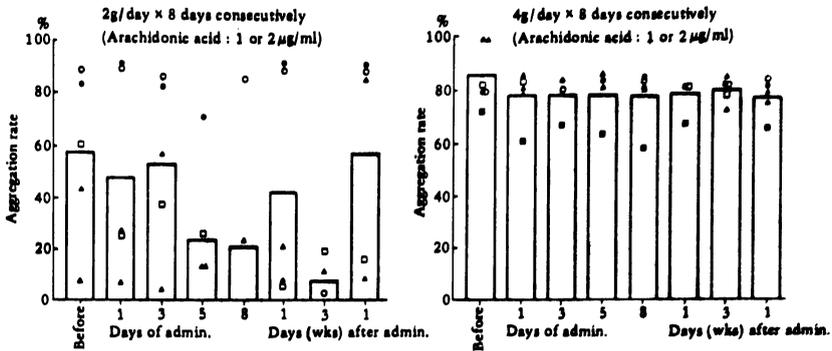


Fig. 9 Changes in vitamin K levels in plasma and feces in multiple dose studies

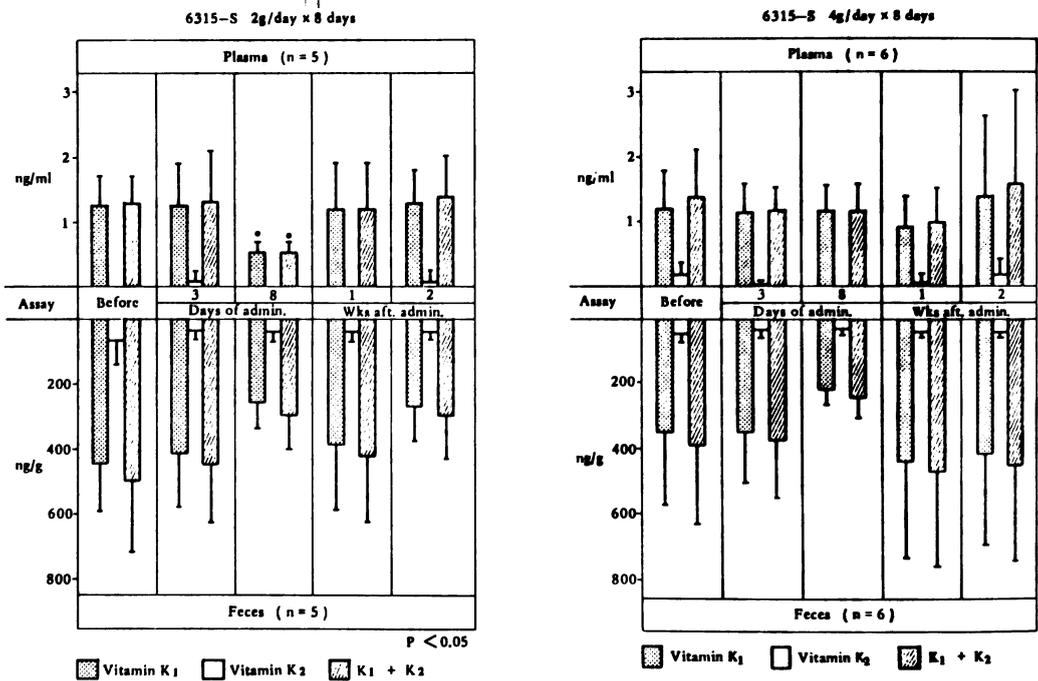


Fig.10 Changes in intestinal bacterial flora and drug level in feces of 6315-S multiple administration

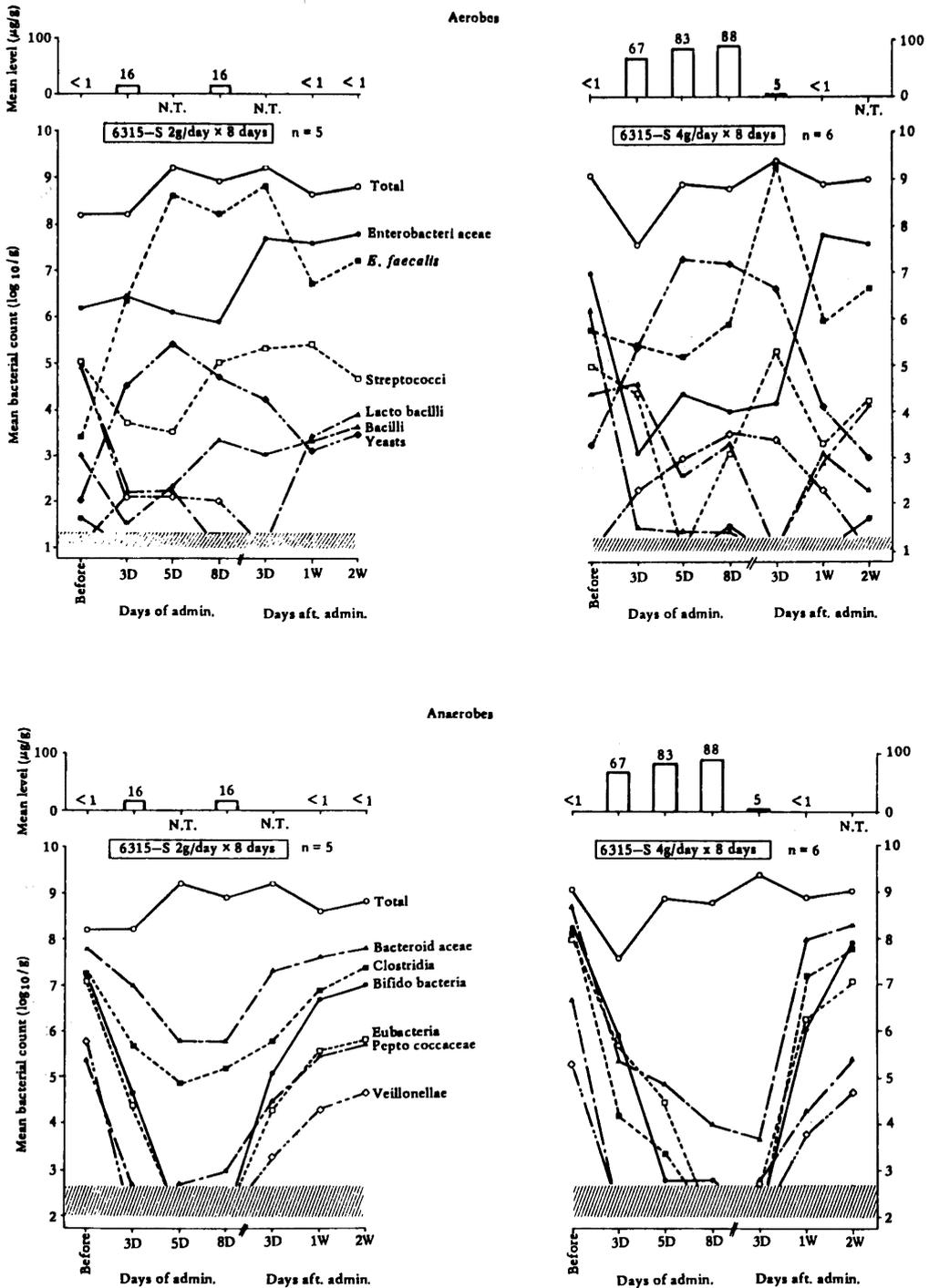


Table 4 Plasma levels after single intravenous administration of 6315-S

Drug Dose and Route	Volunteers	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$) at hrs							
		Before	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6
6315-S 0.5 g IV (n=4)	S. K.	<0.1	40.4	26.2	15.5	8.18	3.03	0.34	<0.1
	Y. W.	<0.1	46.5	31.5	20.4	12.3	5.53	1.24	0.29
	M. N.	<0.1	27.3	15.9	9.93	4.74	1.79	0.24	<0.1
	Y. T.	<0.1	43.2	27.1	18.2	10.1	4.18	0.53	0.1
	Mean \pm SD	<0.1 —	39.4 \pm 8.4	25.2 \pm 6.6	16.0 \pm 4.5	8.83 \pm 3.20	3.63 \pm 1.59	0.59 \pm 0.45	<0.16 —
6315-S 1 g IV (n=4)	S. K.	<0.1	97.5	74.0	42.0	19.7	9.28	1.45	0.23
	Y. W.	<0.1	96.3	71.8	53.7	28.8	12.8	3.21	0.87
	M. N.	<0.1	99.4	62.6	38.6	19.5	7.57	1.52	0.23
	Y. T.	<0.1	116	69.7	51.0	23.0	10.5	2.04	0.34
	Mean \pm SD	<0.1 —	102 \pm 9.1	69.5 \pm 4.9	46.3 \pm 7.2	22.8 \pm 4.3	10.0 \pm 2.2	2.05 \pm 0.81	0.42 0.31

Table 5 Plasma levels of 6315-S after single intravenous drip infusion for 2 hrs

Dose and Route	Volunteers	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$) at hrs								
		Before	1	2	2½	2½	3	4	6	8
0.5 g/2 hrs IVD (n=3)	K. M.	<0.1	10.7	12.9	7.93	6.66	3.86	1.14	<0.1	<0.1
	E. N.	<0.1	9.30	10.3	5.62	3.98	2.13	0.70	<0.1	<0.1
	H. K.	<0.1	10.3	11.5	7.88	5.68	3.80	1.52	<0.1	<0.1
	Mean \pm SD	<0.1 —	10.1 \pm 0.72	11.6 \pm 1.3	7.14 \pm 1.32	5.44 \pm 1.36	3.26 \pm 0.98	1.12 \pm 0.41	<0.1 —	<0.1 —
	1 g/2 hrs IVD (n=4)	S. M.	<0.1	22.0	25.9	18.6	16.4	10.6	5.30	1.55
A. W.		<0.1	21.9	25.5	17.4	10.6	8.34	3.47	0.86	0.14
K. K.		<0.1	19.4	20.3	14.3	10.4	6.26	2.83	0.69	<0.1
F. H.		<0.1	20.1	18.4	12.2	9.55	5.25	1.71	0.21	<0.1
Mean \pm SD		<0.1 —	20.9 \pm 1.3	22.5 \pm 3.8	15.6 \pm 2.9	11.7 \pm 3.1	7.61 \pm 2.37	3.33 \pm 1.50	0.83 \pm 0.55	<0.22 —
2 g/2 hrs IVD (n=4)	S. M.	<0.1	39.6	52.0	36.5	28.0	17.9	7.78	2.63	0.83
	A. W.	<0.1	43.9	51.3	36.3	24.2	15.2	6.68	1.62	0.43
	K. K.	<0.1	39.5	43.3	30.2	20.7	12.6	5.14	1.26	0.23
	F. H.	<0.1	44.4	44.2	25.4	19.5	11.2	4.95	0.69	<0.1
	Mean \pm SD	<0.1 —	41.9 \pm 2.7	47.7 \pm 4.6	32.1 \pm 5.3	23.1 \pm 3.8	14.2 \pm 3.0	6.14 \pm 1.34	1.55 \pm 0.82	<0.40 —

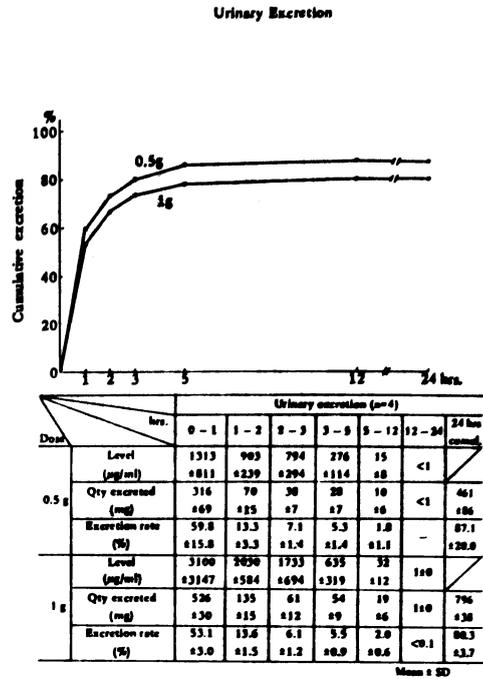
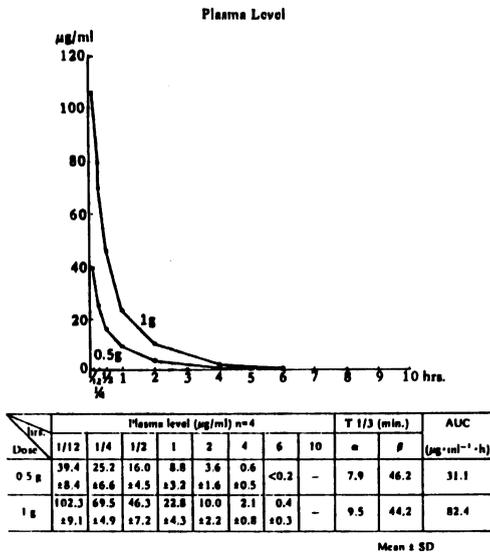
Table 6 Plasma levels of 6315-S after single intravenous drip infusion for 1 hr

Dose and Route	Volunteers	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$) at hrs										
		Before	1/2	1	1½	1¾	2	3	5	7	12	
1 g 1 hr IVD (n=13)	S. M.	<0.1	37.7	50.0	28.7	20.7	10.9	5.16	1.62	0.50	—	
	A. W.	<0.1	32.8	36.3	23.7	17.6	9.65	4.78	1.09	0.22	—	
	K. K.	<0.1	32.7	38.0	24.9	16.8	7.43	4.07	0.74	0.14	—	
	F. H.	<0.1	29.7	37.6	20.7	14.5	7.66	3.27	0.38	<0.1	—	
	K. S.	<0.1	41.6	44.4	28.8	22.1	11.2	4.99	0.89	—	—	
	Y. N.	<0.1	36.0	50.1	31.1	21.7	12.5	6.37	1.53	—	—	
	T. F.	<0.1	29.7	39.9	25.0	14.2	9.94	4.44	0.69	—	—	
	H. S.	<0.1	32.8	45.1	26.6	21.0	13.8	6.88	1.31	—	—	
	Y. I.	<0.1	31.8	45.1	25.4	18.2	11.0	5.55	1.27	—	—	
	H. H.	<0.1	37.2	48.3	28.0	19.6	10.3	3.53	0.45	—	<0.1	
	T. M.	<0.1	35.7	45.2	28.1	16.9	9.25	3.95	0.46	—	<0.1	
	Y. M.	<0.1	36.5	47.2	28.8	20.3	10.5	4.80	0.65	—	<0.1	
	H. N.	<0.1	45.2	60.7	43.1	30.8	17.4	7.44	1.53	—	<0.1	
	Mean	<0.1	35.3	45.2	27.9	19.6	11.0	5.0	1.0	—	<0.1	
	±SD	—	±4.5	±6.6	±5.3	±4.2	±2.4	±1.3	±0.4	—	—	
2 g 1 hr IVD (n=10)	S. M.	<0.1	69.9	99.2	58.8	47.4	31.0	13.3	3.81	1.23	—	
	A. W.	<0.1	57.5	79.4	49.9	41.8	23.0	9.54	2.20	0.61	—	
	K. KI.	<0.1	57.6	78.3	39.8	32.7	21.8	8.50	1.87	0.45	—	
	F. H.	<0.1	74.6	99.7	57.0	44.2	23.6	9.87	1.22	0.15	—	
	N. S.	<0.1	76.4	93.3	66.8	46.6	29.7	13.5	3.24	—	<0.1	
	K. KA.	<0.1	49.7	73.0	40.3	28.3	15.7	6.63	1.53	—	<0.1	
	K. H.	<0.1	65.4	101	64.6	51.8	30.4	15.3	3.20	—	<0.1	
	F. A.	<0.1	53.5	73.8	42.1	26.7	14.6	5.83	1.25	—	<0.1	
	T. O.	<0.1	73.9	96.6	62.3	42.3	24.5	11.0	3.35	—	<0.1	
	H. N.	<0.1	73.8	101	55.6	40.5	27.4	11.7	2.15	—	<0.1	
		Mean	<0.1	65.2	89.5	53.7	40.2	24.2	10.5	2.4	—	<0.1
		±SD	—	±9.9	±11.9	±0.2	±8.4	±5.7	±3.0	±0.9	—	—

Table 7 Plasma levels of 6315-S after intramuscular injection

Dose and Route	Volunteers	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$) at hrs								
		Before	1/6	1/3	1/2	3/4	1	2	4	6
0.5 g IM (n=4)	O.	<0.1	14.0	16.6	16.3	13.3	11.7	5.82	0.93	0.15
	I.	<0.1	10.3	9.98	10.9	9.06	7.71	4.01	1.23	0.27
	T.	<0.1	8.8	11.2	12.3	12.5	11.9	8.59	3.31	1.08
	U.	<0.1	7.3	11.5	14.4	15.1	14.8	9.62	1.81	0.20
		Mean	<0.1	10.1	12.3	13.5	12.5	11.5	7.01	1.82
	±SD	—	±2.87	±2.93	±2.37	±2.53	±2.91	±2.56	±1.06	±0.43
1 g IM (n=4)	O.	<0.1	21.5	25.6	27.5	26.8	22.5	12.4	3.01	0.79
	I.	<0.1	14.5	18.2	17.1	16.5	15.4	10.3	3.77	1.37
	T.	<0.1	17.0	20.3	21.5	23.0	20.4	15.4	7.26	3.10
	U.	<0.1	20.9	28.9	32.7	31.5	27.6	14.7	4.99	1.26
		Mean	<0.1	18.5	23.3	24.7	24.5	21.5	13.2	4.75
	±SD	—	±3.3	±4.9	±6.8	±6.3	±5.1	±2.3	±1.85	±1.00

Fig.11 Plasma levels and urinary excretion of 6315-S single dose studies IV injection (Bioassay) cross over (n=4)



あてはめて求めた T_{1/2} (β-phase) は、それぞれ 46.2 分および 44.2 分であった。

点滴静注した場合の平均血漿中濃度は、Fig. 12 に示したように、2 時間点滴の終了時において、0.5g では、11.6 µg/ml、1g では 22.5 µg/ml、2g では 47.7 µg/ml のピークを示し、また 1 時間点滴 (Fig. 13) の終了時においては、1g では 45.2 µg/ml、2g では 89.5 µg/ml のピーク値を示し、いずれも以後徐々に低下した。このときの T_{1/2} (β-phase) は、それぞれ 50.8, 56.3, 58.6, 51.6, 47.4 分であった。

0.5g または 1g を筋注した場合の平均血漿中濃度は、Table 8 に示すように、投与後 30 分にはそれぞれ 13.5 µg/ml、24.7 µg/ml のピーク値を示したのち、徐々に低下し、4 時間後には 1.8 µg/ml、4.8 µg/ml であった。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、76.2 分、83.4 分であった (Fig. 14)。

一方種々の投与経路、投与量での 6315-S としての尿中排泄は、Table 8 ~ 11 および Fig. 11 ~ 14 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 時間後にほぼ 80% の回収がなされた。

2) 連続投与時の血漿中濃度および尿中排泄

6315-S 1g および 2g の 1 時間点滴静注を 12 時間毎に連続 15 回行った時の血漿中濃度ならびに尿中排泄を、Fig. 15 に示した。血漿中濃度曲線は、第 1 回投与時の平均血漿中濃度を two compartment model にあてはめて求めた曲線 (実線) と、その解析結果より反復投与時の simulation curve (点線) を描いたものであるが、初回投与時の血漿中濃度推移が繰返されることを示しており、また、この simulation curve と実測値の平均はよく一致していた。さらに、投与 12 時間の 6315-S としての尿中累積排泄率は、ほぼ一定の値を呈した。これらの結果は本剤の蓄積傾向のないことを示している (Fig. 15)。なお、連続投与に先立ち、安全性の確認を主たる目的として実施した、1g および 2g を 2 回 (12 時間毎)、また、1g を 3 回 (8 時間毎) 点滴静注した時も同様の成績を示した。

3) 血漿中および尿中代謝物の検索

6315-S 2g を単回 1 時間点滴静注した後に採取した血漿および尿について、TLC-bioautography を行ない、活性代謝物の有無を検索した結果を Fig. 16 に示した。Fig. 16 にみられるように、血漿試料には 6315-S 未変化体のみ単一スポットがみられただけであった。Fig. 16 に示す尿試料においては、2 ~ 3 時間、3 ~ 4

Fig.12 Plasma levels and urinary excretion of 6315-S single dose studies IVD (2 hrs.), (Bioassay) *Cross over (n=4)

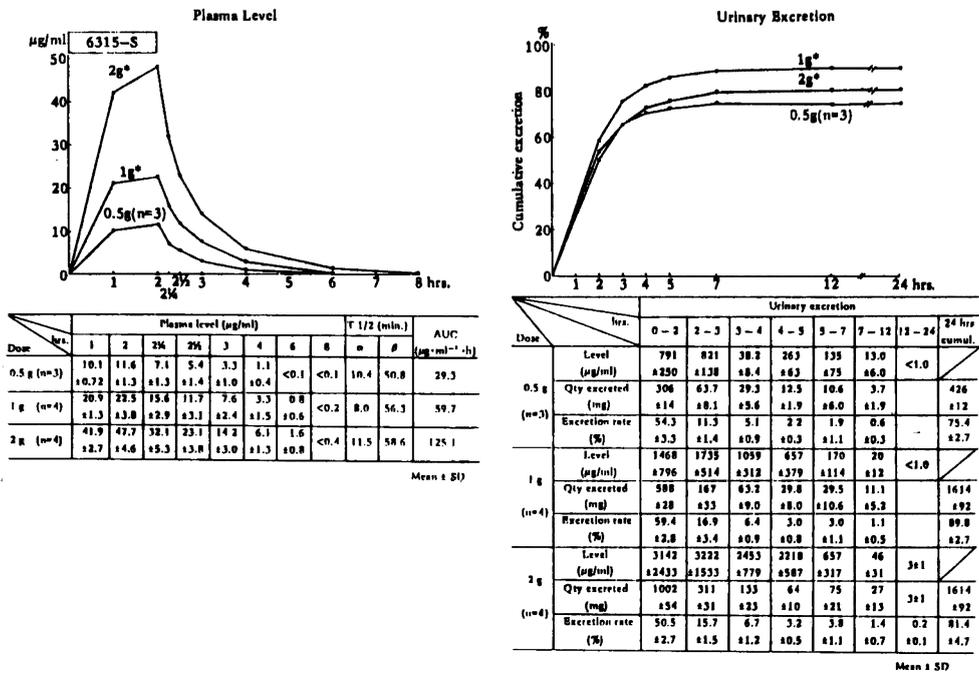


Fig.13 Plasma levels and urinary excretion of 6315-S single dose studies IVD (1 hr), (Bioassay)

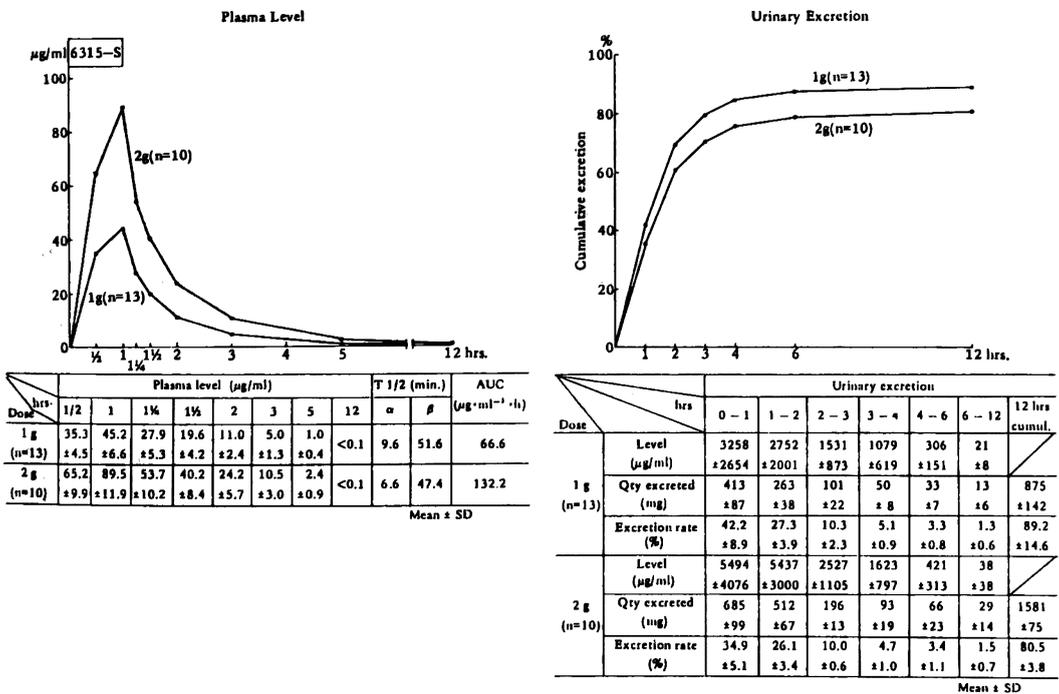


Table 8 Urinary excretion after single intravenous administration of 6315-S & LMOX

Drug, Dose and Route	Volunteers	Urinary Excretion at hrs														Total in 24 hrs
		Before	0-1		1-2		2-3		3-5		5-12		12-24		Recovery %	
		Concentration $\mu\text{g/ml}$	Concentration $\mu\text{g/ml}$	Recovery %	Concentration $\mu\text{g/ml}$	Recovery %	Concentration $\mu\text{g/ml}$	Recovery %	Concentration $\mu\text{g/ml}$	Recovery %	Concentration $\mu\text{g/ml}$	Recovery %	Concentration $\mu\text{g/ml}$	Recovery %		
6315-S 0.5 g IV	S. K.	<0.1	2510	83.0	656	17.1	588	8.0	256	5.5	23.1	1.7	<1.0	—	115.3	
	Y. W.	<0.1	718	50.8	1230	13.6	1180	8.2	433	7.1	15.9	3.4	<1.0	—	83.1	
	M. N.	<0.1	1060	48.8	848	9.2	543	5.2	162	3.9	4.68	0.9	<1.0	—	68.0	
	Y. T.	<0.1	963	56.4	878	13.1	865	6.9	251	4.5	17.7	1.2	<1.0	—	82.1	
	Mean \pm SD	<0.1	1313 \pm 811	59.8 \pm 15.8	903 \pm 239	13.3 \pm 3.3	794 \pm 294	7.1 \pm 1.4	226 \pm 114	5.3 \pm 1.4	15.0 \pm 8.0	1.8 \pm 1.1	<1.0	—	87.1 \pm 20.0	
6315-S 1 g IV	S. K.	<0.1	1290	55.6	2180	11.5	1470	4.6	558	5.5	39.4	2.0	<1.0	<0.1	79.2	
	Y. W.	<0.1	1510	51.6	1710	14.5	2760	7.5	1080	6.7	38.6	2.8	1.72	0.1	83.2	
	M. N.	<0.1	7810	55.5	2780	14.8	1230	6.0	578	5.3	13.8	1.5	1.50	0.1	83.2	
	Y. T.	<0.1	1790	49.5	1450	13.5	1470	6.4	322	4.4	36.7	1.6	1.72	<0.1	75.4	
	Mean \pm SD	<0.1	3100 \pm 3147	53.1 \pm 3.0	2030 \pm 584	13.6 \pm 1.5	1733 \pm 694	6.1 \pm 1.2	635 \pm 319	5.5 \pm 0.9	32.0 \pm 12.0	2.0 \pm 0.6	1.0 \pm 0.0	<0.1	80.3 \pm 3.7	
LMOX 1 g IV	S. K.	<0.1	1120	30.7	2060	11.5	2680	9.4	1050	11.5	398.0	13.3	44.6	1.7	78.1	
	Y. W.	<0.1	1240	31.1	2190	13.4	2460	8.6	1300	12.4	157.0	13.5	35.8	2.4	81.4	
	M. N.	<0.1	2750	34.9	3100	15.8	2220	9.9	1360	12.0	110.0	11.5	22.5	1.3	85.4	
	Y. T.	<0.1	1460	34.4	1860	15.1	2160	9.5	689	12.4	149.0	12.2	36.2	1.6	85.2	
	Mean \pm SD	<0.1	—	32.8 \pm 2.2	—	14.0 \pm 1.9	—	9.4 \pm 0.5	—	12.1 \pm 0.4	—	12.6 \pm 0.9	—	1.8 \pm 0.5	82.5 \pm 3.5	

Fig.14 Plasma levels and urinary excretion of 6315-S IM injection (Bioassay) cross over (n=4)

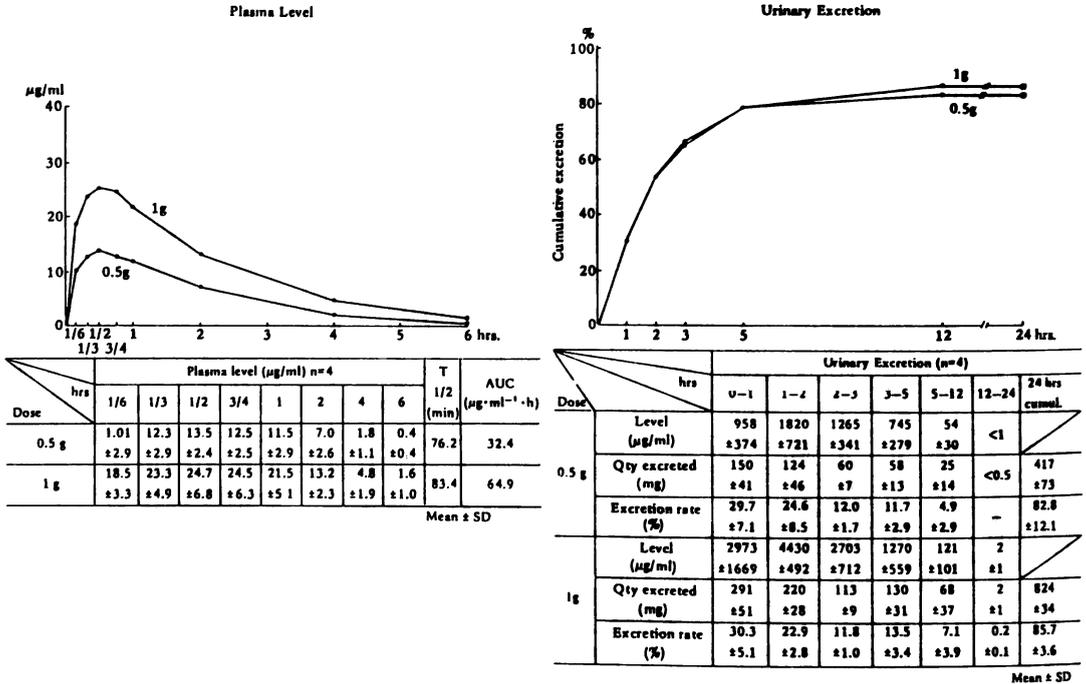


Table 9 Urinary excretion of 6315-S after single intravenous drip infusion for 2 hrs

Dose and Route	Volunteers	Urinary Excretion at hrs												Total in 24 hrs				
		Before		0-2		2-3		3-4		4-5		5-7			7-12		12-14	
		Concent- ration µg/ml	Recovery %		Concent- ration µg/ml	Recovery %	Concent- ration µg/ml	Recovery %										
0.5 g 2 hrs IVD (n=3)	K. M.	<0.1	507	9.8	342	5.3	219	2.1	72.4	1.2	12.9	0.5	<1	<1	<1	<1	72.3	
	B. N.	<0.1	891	57.9	789	11.5	4.2	234	2.0	115.0	1.3	7.1	0.4	<1	<1	<1	77.3	
	H. K.	<0.1	976	51.5	973	12.6	479	5.9	335	2.6	218.0	3.1	19.1	1.0	<1	<1	76.7	
	Mean	<0.1	791	54.3	821	11.3	382	5.1	263	2.2	135.0	1.9	13.0	0.6	<1.0	<1.0	75.4	
	±SD	—	±250	±3.3	±138	±1.4	±84	±0.9	±63	±0.3	±75.0	±1.1	±6.0	±0.3	<1.0	<1.0	±2.7	
1 g 2 hrs IVD (n=4)	S. M.	<0.1	1450	60.7	1960	13.8	1390	7.2	1220	3.6	280.0	3.8	31.2	1.7	<1	<1	90.8	
	A. W.	<0.1	888	62.3	1090	16.8	679	6.0	478	3.3	254.0	3.2	27.8	1.2	<1	<1	92.8	
	K. K.	<0.1	937	58.9	1600	15.3	948	7.1	532	3.3	95.8	3.5	14.4	1.0	<1	<1	89.1	
	F. H.	<0.1	2600	55.8	2290	21.6	1220	5.3	398	1.8	49.9	1.4	6.4	0.5	<1	<1	86.4	
	Mean	<0.1	1468	59.4	1735	16.9	1059	6.4	657	3.0	170.0	3.0	20.0	1.1	<1.0	<1.0	89.8	
±SD	—	±796	±2.8	±514	±3.4	±312	±0.9	±379	±0.8	±114.0	±1.1	±12.0	±0.5	<1.0	<1.0	±2.7		
2 g 2 hrs IVD (n=4)	S. M.	<0.1	2580	49.5	2970	16.9	2950	8.1	3080	3.9	901.0	4.3	41.4	2.2	4.08	0.2	85.1	
	A. W.	<0.1	1560	51.1	2560	17.0	1860	6.8	1880	3.2	901.0	4.7	89.5	1.6	4.18	0.1	84.5	
	K. K.	<0.1	1700	47.5	1930	14.2	1720	5.1	1820	2.9	592.0	3.8	36.9	1.1	3.00	0.2	74.8	
	F. H.	<0.1	6730	54.0	5430	14.5	3280	6.9	2090	2.8	234.0	2.3	14.9	0.6	2.36	0.1	81.2	
	Mean	<0.1	3142	50.5	3222	15.7	2453	6.7	2218	3.2	657.0	3.8	46.0	1.4	3±1	0.2	81.4	
±SD	—	±2433	±2.7	±1533	±1.5	±779	±1.2	±587	±0.5	±317.0	±1.1	±31.0	±0.7	±0.1	±0.1	±4.7		

Table 11 Urinary excretion of 6315-S after single intramuscular injection

Dose and Route	Volunteers	Urinary Excretion at hrs												Total in 24 hrs		
		Before		0-1		1-2		2-3		3-5		5-12			12-24	
		Concent- ration µg/ml	Recovery %		Concent- ration µg/ml	Recovery %										
0.5 g 1 M (n=4)	O.	<0.1	431	29.5	888	15.3	1010	10.6	10.6	597	11.0	30.1	2.5	<1.0	<1.0	68.9
	I.	<0.1	1300	39.4	2520	34.6	1010	10.9	440	8.2	47.9	5.0	<1.0	<1.0	<1.0	98.1
	T.	<0.1	991	22.6	1640	20.4	1310	12.2	1060	15.3	96.9	9.0	<1.0	<1.0	<1.0	79.5
	U.	<0.1	1110	27.2	2230	27.9	1730	14.3	883	12.2	40.7	3.2	<1.0	<1.0	<1.0	84.8
	Mean	<0.1	958	29.7	1820	24.6	1265	12.0	745	11.7	54.0	4.9	<1.0	<1.0	<1.0	82.8
±SD	—	±374	±7.1	±721	±8.5	±341	±1.7	±279	±2.9	±30.0	±2.9	<1.0	<1.0	<1.0	±12.1	
1 g 1 M (n=4)	O.	<0.1	1100	36.3	3830	26.4	2420	10.7	1250	10.9	36.4	4.0	1.13	0.1	88.4	
	I.	<0.1	2320	27.7	4990	20.7	2850	11.6	974	13.9	85.9	8.3	1.77	0.2	82.4	
	T.	<0.1	3450	24.8	4610	20.6	3610	13.2	2060	18.2	268.0	12.0	3.76	0.4	89.2	
	M.	<0.1	5020	32.2	4290	23.8	1930	11.6	797	11.1	91.8	3.9	2.80	0.1	82.7	
	Mean	<0.1	2973	30.3	4430	22.9	2703	11.8	1270	13.5	121.0	7.1	2.37	0.2	85.7	
±SD	—	±1669	±5.1	±492	±2.8	±712	±1.0	±559	±3.4	±101.0	±3.9	±1.16	±0.1	±3.6		

Table 10 Urinary excretion of 6315-S after single intravenous drip infusion for 1 hr

Dose and Route	Volunteers	Urinary Excretion at hrs												Total in 24 hrs	
		0-1		1-2		2-3		3-4		4-6		6-12			
		Concentration µg/ml	Recovery %	Concentration µg/ml	Recovery %	Concentration µg/ml	Recovery %	Concentration µg/ml	Recovery %	Concentration µg/ml	Recovery %	Concentration µg/ml	Recovery %		
1 g 1 hr IVD ₁	S. M.	<0.1	44.2	2270	29.6	1990	12.5	2280	5.3	681	5.0	27.1	2.5	99.5	
	A. W.	<0.1	44.4	3040	25.4	1670	9.4	1020	5.0	469	3.7	30.6	1.7	89.8	
	K. K.	<0.1	50.7	2120	24.8	1610	13.5	1280	6.3	310	3.9	19.7	1.5	100.7	
	F. H.	<0.1	10600	8850	28.7	3870	10.0	2320	6.2	338	2.3	14.1	1.0	94.7	
	K. S.	<0.1	1320	1720	28.8	—	—	741	—	254	2.6	15.0	1.1	—	
	Y. N.	<0.1	1630	1310	24.8	917	8.5	575	2.7	92	2.7	33.0	2.6	77.4	
	T. F.	<0.1	4780	3470	23.6	839	7.4	378	2.4	251	2.4	5.0	0.4	76.6	
	H. S.	<0.1	3900	2650	23.0	1490	9.7	850	3.3	120	3.3	16.0	1.3	78.6	
	Y. I.	<0.1	1580	1420	20.9	544	6.0	869	3.4	282	3.4	24.0	1.2	53.4	
	H. H.	<0.1	1830	1600	29.3	1750	13.0	1060	5.1	262	2.9	20.1	1.1	101.9	
	T. M.	<0.1	2060	3880	33.8	1810	12.0	968	5.5	203	3.3	17.4	0.7	104.1	
	Y. M.	<0.1	1810	1750	32.7	821	11.3	659	5.1	341	3.8	24.9	1.0	104.9	
	H. N.	<0.1	1250	1700	29.6	1060	10.1	690	5.4	379	4.2	25.9	1.4	93.3	
	Mean	<0.1	3258	42.2	2752	27.3	1531	10.3	1079	5.1	306	3.3	21.0	1.3	89.2
±SD	—	±2654	±8.9	±2001	±3.9	±873	±2.3	±619	±0.9	±151	±0.8	±8.0	±0.6	±14.6	
2 g 1 hr IVD	S. M.	<0.1	27.6	5310	22.8	3980	9.6	3120	5.3	1070	5.2	138.0	3.0	73.5	
	A. W.	<0.1	38.2	1540	21.5	1270	9.6	1350	3.9	748	4.3	64.2	1.8	79.3	
	K. K.I.	<0.1	34.4	2030	24.9	1410	9.4	1030	4.6	208	4.0	22.4	1.8	79.1	
	F. H.	<0.1	10400	30.3	10300	33.1	4130	9.9	2310	5.0	295	13.8	0.7	81.8	
	N. S.	<0.1	2670	31.1	2450	26.7	1300	11.2	1320	6.1	327	20.0	1.7	80.8	
	K.K.A.	<0.1	3700	40.1	5530	24.9	1780	9.3	1270	2.8	294	2.2	27.0	0.3	79.6
	K. H.	<0.1	2030	32.2	6100	27.7	3380	11.0	2590	5.5	703	2.5	36.0	1.5	80.4
	F. A.	<0.1	12800	43.5	9680	29.4	3270	9.6	805	4.2	184	2.0	20.0	0.6	89.3
	T. O.	<0.1	5400	32.5	6940	26.3	2170	10.3	755	5.7	80	4.3	9.0	1.7	80.8
	H. N.	<0.1	5940	39.0	4490	23.4	2580	9.9	1680	4.5	297	2.2	29.0	1.1	80.1
Mean	<0.1	5494	34.9	5437	26.1	2527	10.0	1623	4.7	421	3.4	38.0	1.5	80.5	
±SD	—	±4076	±5.1	±3000	±3.4	±1105	±0.6	±797	±1.0	±313	±1.1	±38.0	±0.7	±3.8	

Fig.15 Plasma levels and urinary excretion of 6315-S multiple dose studies

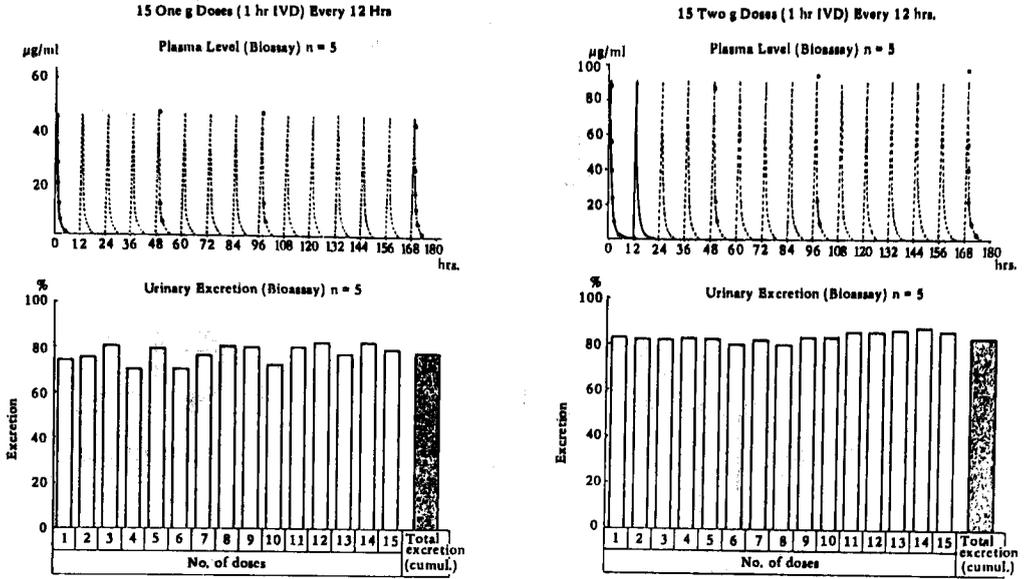


Fig.16 Bioautography

Dosage : 2g/1 hr IVD
 TLC : Cellulose F254 (Merck), 0.1 mm
 Solvent : 70% n-propanol
 Test Organism : *E. coli* 7437

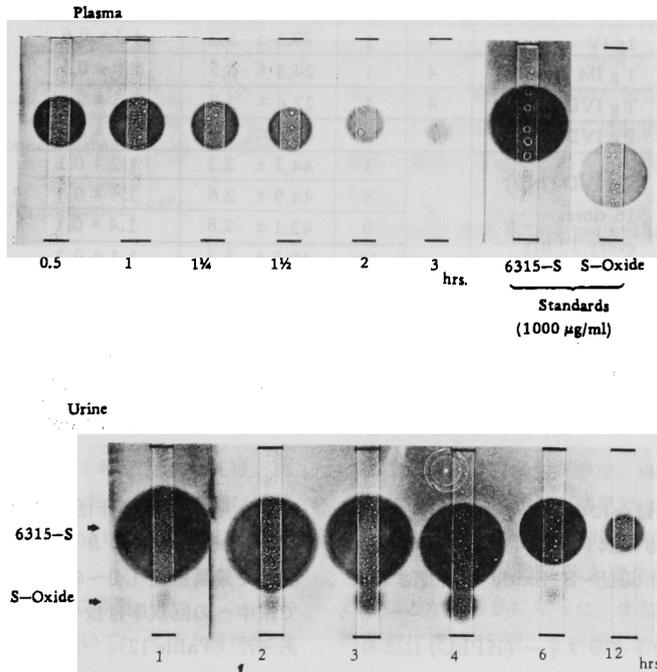


Fig.17 Metabolites of 6315-S identified in human

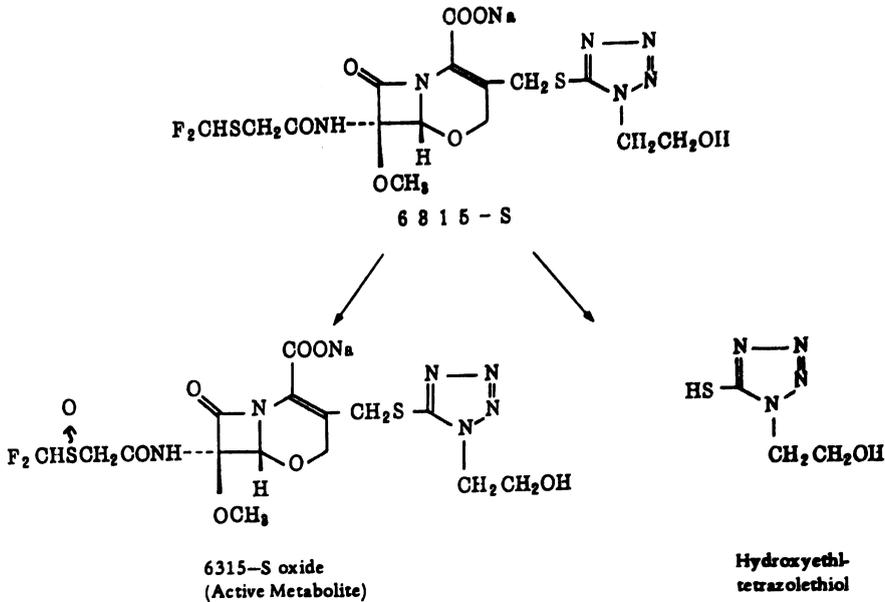


Table 12 Plasma levels of metabolites

Dose	n	No. of Dose	Peak plasma level ($\mu\text{g/ml}$)	
			6315-S	HTT*
1g IV	4	1	79.3 \pm 5.3	4.3 \pm 0.6
1g IM	4	1	24.1 \pm 6.5	1.0 \pm 0.5
1g IVD (2 hrs)	4	1	22.6 \pm 3.7	1.5 \pm 0.6
2g IVD (2 hrs)	4	1	45.8 \pm 9.0	2.9 \pm 0.8
1g IVD (1 hr) 15 times every 12 hrs	5	1	44.2 \pm 2.2	1.2 \pm 0.1
		5	44.9 \pm 2.6	1.4 \pm 0.1
		9	42.1 \pm 2.8	1.4 \pm 0.1
		15	42.5 \pm 3.2	1.1 \pm 0.2
2g IVD (1 hr) 15 times every 12 hrs	6	1	89.5 \pm 16.0	1.5 \pm 0.3
		5	87.5 \pm 15.1	2.0 \pm 0.3
		9	94.4 \pm 15.1	2.2 \pm 0.4
		15	92.2 \pm 14.1	1.7 \pm 0.2

* HTT : Hydroxy tetrazelethiol

時間尿中に 6315-S のほかに小さな一つのスポットが検出され、このものは 0~24 時間尿中に約 0.1~0.3% 回収をみる活性代謝物 6315-S-oxide と同定された (Fig. 17)。

また、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、

血液と尿において非活性代謝物 Hydroxyethyltetrazelethiol (H.T.T.) がみとめられた。この代謝物は血液中で最高濃度 1.0~4.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、0~24 時間で尿中への回収率は投与された 6315-S の 10~23% であった (Table 12)。

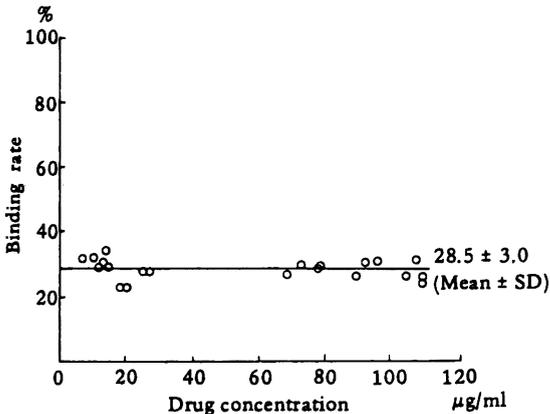
Table 13 Urinary recovery (24 hrs)

Dose	n	Recovery rate (%)			Total recovery (%)
		6315-S	HTT**	S-oxide	
1g IV	4	84.4 ± 3.2	14.5 ± 2.2	0.2 ± 0.1	99.1 ± 2.9
1g IM	4	83.4 ± 3.2	12.7 ± 1.6	0.1 ± 0.0	96.1 ± 3.2
1g IVD (2 hrs)	4	92.0 ± 2.9	10.0 ± 3.8	0.1 ± 0.1	102.0 ± 2.8
2g IVD (2 hrs)	4	76.4 ± 10.2	22.7 ± 13.1	0.1 ± 0.0	99.2 ± 3.7
1g IVD (1 hr) 15 times every 12 hrs	5	85.3 ± 1.7	11.5 ± 0.4	0.1 ± 0.0	96.9 ± 1.6
2g IVD (1 hr) 15 times every 12 hrs	6	85.0 ± 1.3	11.2 ± 1.2	0.3 ± 0.1	96.5 ± 1.3

* HTT : Hydroxytetrazelethiol

** Molar equivalent of 6315-S

Fig.18 Serum protein binding



Separation : Ultrafiltration, 37°C

Assay : HPLC

なお、6315-S 未変化体、6315-S-oxide および H.T.T. を合算した尿中回収率は 6315-S 換算で投与量の 96% 以上であった (Table 13)。

4) 血清蛋白結合率

健常成人に 6315-S の 2 g を 1 時間点滴静注後、採血した血清につき求めた蛋白結合率は、薬物濃度に関係なくほぼ一定で 28.5% であった (Fig. 18)。

Ⅲ. 総括ならびに考察

6315-S は基礎的検討成績において、グラム陽性菌お

よびグラム陰性菌への優れた抗菌力を示し、諸動物における各種の安全性試験においても、臨床的有用性が高く評価されている LMOX とほぼ同等の安全性を有することが確認されている^{1~3)}。

我々が今回行った健常成人志願者を対象とした臨床第一相試験においても、6315-S の 0.5 g ~ 2 g を単回ないしは反復投与および 1 ~ 2 g の 15 回連続投与では、臨床症状ならびに各種臨床検査項目において、本剤投与によると考えられる特記すべき異常所見はほとんど認められなかった。しかし、4 g/日の 8 日間投与例で S-GOT, S-GPT, BUN, 血清クレアチニンの基準値上限付近への一過性の上昇例が散見されており、患者を対象とした臨床試験にあっては肝機能、腎機能への影響を綿密に観察する必要があることを示唆するものと考えられる。

Cephem 系あるいは penicillin 系抗生物質にあっては、近年、止血・凝固能に及ぼす影響が目ざされている。健常成人志願者を対象とした今回の 6315-S の試験では、止血・凝固能に及ぼす影響について詳細な検査を実施したが、コラーゲンによる血小板凝集において軽度の低下がみられたのみで、他の検査項目に関しては特記すべき異常を認めなかった。

6315-S の体内動態を静注、点滴静注あるいは筋注の各投与経路にて検討した結果では、いずれの投与経路でも 6315-S の血中濃度は明らかな dose response を示し、80~90% が 6315-S 未変化体として尿中に排泄されることが明らかになった。また、本剤の 1 ~ 2 g を 12 時間毎に連続 15 回、8 日間にわたって点滴静注した時

の血中濃度と尿中排泄率を測定したが、蓄積傾向は認められなかった。

文 献

- 1) TSUJI T. ; H. SATOU, M. NARISADA, Y. HAMASHIMA & T. YOSHIDA : Synthesis and antibacterial activity of 6315-S (Flomoxef), a new member of the oxacephem antibiotic. *J. Antib.* 38 (4) : 466~476, 1985
- 2) 亀田康雄, ほか : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の *in vitro* 抗菌作用。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 76~107, 1987
- 3) 村上和久, ほか : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* に対する抗菌作用。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 108~114, 1987
- 4) 松原尚志, ほか : ラットのアルコール代謝系に対する Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の影響。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 460~469, 1987
- 5) 村岡義博, ほか : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のラットにおける急性ならびに 1 ヶ月亜急性毒性試験。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 207~225, 1987
- 6) 奈良 博, ほか : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のイヌにおける急性および 1 ヶ月
- 7) 原田喜男, ほか : 腎毒性を指標にした oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のウサギにおける毒性試験-単回投与試験-。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 452~459, 1987
- 8) 原田 稔, ほか : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) ならびにその活性代謝物, 6315-S Oxide の免疫学的性質。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 435~451, 1987
- 9) 内田清久, ほか : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の血液凝固系および血小板凝集能に対する作用についての実験的研究。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 470~493, 1987
- 10) 木村靖雄, ほか : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の各種動物における体内動態。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 161~175, 1987
- 11) 木村靖雄, ほか : 微生物学的定量法による Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の体液内濃度測定法に関する検討。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 129~136, 1987
- 12) 小中隆盛, ほか : 高速液体クロマトグラフィーによる Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) およびその代謝物のヒト体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 35 (S-1) : 137~144, 1987

PHASE-I CLINICAL STUDY ON 6315-S (FLOMOXEF)

KOHJIROH YASUNAGA, YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA,
KANJI MASE, YUH IIDA and SOH YOSHIOKA
First Department of Intermedicine, Kansai Medical College

HIDEO YAMADA, TADASHI YOSHIDA, TAKATOSHI OGUMA,
YASUO KIMURA, MITSUMASA HIRAUCHI, KIYOHISA UCHIDA,
HISATO KAKUSHI, TAKASHI MATSUBARA and TAKAMORI KONAKA
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

6315-S (flomoxef), a newly developed injectable antibiotic, was administered to healthy adult volunteers to evaluate its clinical pharmacology.

In pharmacokinetic studies of 6315-S after i. v. injection, i. v. drip infusion and i. m. injection, plasma levels were found to correlate well with the dose administered by each method. Half-life was c. 45 min (β -phase) after i. v. injection, 50-60 min (β -phase) after i. v. drip, and 80 min after i. m. injection.

After administration by each method, most of the drug was excreted in urine within 4 h, and the cumulative urinary recovery rate in 12 h was 80~90%.

No tendency to drug accumulation was found in assays of plasma levels or urinary excretion in subjects receiving 1 g or 2 g doses twice daily for 8 days.

No abnormal symptoms or signs, physical or laboratory test results were observed.