

Cefodizime(THR-221)の臨床第一相試験

松本慶蔵・宇塚良夫・宍戸春美・水武 毅
力富直人・吉田俊昭・大石和徳・高橋 淳
隆杉正和・屋富祖夏樹
長崎大学熱帯医学研究所内科

山本眞志

保守会田上病院内科

健康成人男子志願者を対象に、新セフェム系抗生物質 Cefodizime(THR-221)の臨床第一相試験を実施した。

試験は単回静注(0.5g, 1.0g および2.0g), 単回1時間点滴静注(0.5g, 1.0g および2.0g), 2回連続点滴静注(2.0g, 12時間間隔)および13回連続点滴静注(1.0g および2.0g, 12時間間隔)を実施し、安全性および体内動態を検討した。

1. 自・他覚症状, 理学的検査および臨床検査において, 本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。
 2. THR-221は静注および点滴静注の単回投与時において, 用量依存性の血中濃度を示した。その血中濃度半減期($T_{1/2\beta}$)は約2.5時間であり, 比較的長かった。
 3. THR-221はいずれの投与方法, 投与量でも, 投与後24時間までに70~80%が未変化体として尿中に排泄された。
 4. 2回および13回連続点滴静注時の血中濃度および尿中排泄は, 2回目投与以後の推移が1回目投与時の繰り返しであり, 蓄積傾向は認められなかった。
 5. 1.0g単回静注時の糞中回収率は0~7.7%であった。
 6. 血漿および尿中にはTHR-221の抗菌活性代謝物は認められなかった。
- 以上の安全性および薬物動態についての検討成績から, THR-221は今後, 臨床評価を行うに値するものと考えられた。

Cefodizime(THR-221)は西ドイツ Hoechst 社とフランス Roussel Uclaf 社で合成, 開発された注射用セフェム系抗生物質である。Fig. 1 に示すように, セファロsporin 骨格の7位に Cefotaxime と同様の *syn*-メトキシミノアミノチアゾリル基を有し, 3位にチアゾリルチオメチル基を配している。

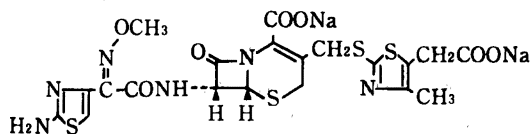
本剤は広域抗菌スペクトルを有し, *Enterobacteriaceae* の他 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を示す。In vivo の感染動物実験の結果, MIC から期待された以上の優れた抗菌力を

示す。免疫抑制下の感染においても優れた効果を示し, 本剤で処理された菌では, 食細胞による殺菌増強効果は他剤に比べて高いことが認められた。また, 優れた臓器・組織移行が認められた。

本邦においては, 毒性試験, 一般薬理試験などにより, 本剤が従来のセフェム系抗生物質と同様に高い安全性を有することが確認されている。

今回, 我々は健康成人男子志願者に対する THR-221 の安全性および体内動態を検討したので, その成績を報告する。

Fig. 1. Chemical structure of THR-221



I. 試験方法

1. 被験者

志願者に試験内容について十分な説明を行い, 試験前に健康診断により適格であると判断され, 自発的に同意書に署名した健康成人男子48名を被験者とした。被験者の平均年齢は35.0歳(23~48歳), 平均身長は168.0cm

(150~179 cm), 平均体重は63.8 kg(50~75 kg)であった (Table 1)。

2. 投与量および投与方法

THR-221の皮内反応陰性を確認した後, Table 1に示すように, 単回静注群(Group 1~3:各4名), 単回点滴静注群(Group 4~6:各4名), 2回連続点滴静注群(Group 7:4名), 13回連続点滴静注群(Group 8~11:各5名)について試験を行った。

投与量は単回投与群(Group 1~6)では0.5 g, 1.0 g および2.0 g, 2回投与群(Group 7)では12時間間隔で2.0 gずつ, 13回投与群(Group 8~11)では12時間間隔で1.0 gおよび2.0 gずつとした。

投与方法は静注では0.5 g, 1.0 g および2.0 gを20 mlの生理食塩液に溶解し, 肘静脈内に3分間で注入し, 点滴静注では0.5 g, 1.0 g および2.0 gを250 mlの生理食塩液に溶解し, 肘静脈内に1時間かけて点滴注入した。

3. 検査項目および試験スケジュール

検査項目および試験スケジュールをそれぞれ Table 2 および Fig. 2に示した。被験者は試験開始1週間前から他剤の服用を避け, さらに試験前日および試験期間中はアルコールの摂取を禁止した。いずれの被験者も試験前日より入院させ, 早朝空腹時に投与前の検査を行い, 試験中は経時的に自・他覚症状の観察および理学的検査を実施した。試験終了1週間後にも臨床検査を行い, 検査値に異常を示した場合は投与前値に回復するまで追跡調査した。

4. 血中, 尿中および糞中濃度測定

血液試料は採血後遠心分離した血漿を, 尿試料は尿量計測後の尿の一部を直ちに凍結させ, 糞試料は糞重量計測後内容物を充分攪拌した後, エタノール/1%リン酸緩衝液にて抽出し, -20℃に保存したものを測定に供した。

血中, 尿中および糞中濃度測定はいずれも高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)および*E. coli* JCM 6255株を検定菌とする薄層円筒平板法(Bioassay法)により行った。また, Bioassay法における標準溶液の調整および試料の希釈には, 血漿試料でヒト血漿を, 尿および糞試料で0.1 Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を使用した。

5. 血中および尿中活性代謝物の検索

THR-221 1.0 g単回点滴静注後に採取した血漿および尿をMerck シリカゲル60 F-254薄層平板上にスポットし, n-ブタノール:酢酸:水(3:1:2)の溶媒系で展開した後, *E. coli* JCM 6255株を検定菌とするバイオオートグラフィーを行い, 活性代謝物を検索した。

6. 薬動力学的解析

Two compartment open model に従い, 測定した各血

中濃度値を用いて各種の薬動力学的パラメーターを算出した。

II. 成績

1. 安全性

自・他覚的症状, 血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 心電図, 血液学的検査および尿検査については, THR-221に起因すると思われる変化あるいは異常所見は, 静注および点滴静注のどちらの投与時にも認められなかった。

なお, Fig. 3に示したように, 13回連続点滴静注時(Group 8~9)の3例に一過性のGPTの軽度上昇が認められ, 安全性の確認のために再度13回連続点滴静注(Group 10~11)を行ったところ, GPTは異常値を示さず(Fig. 4), その他の検査値も正常範囲内にあった。

2. 血中濃度

血中濃度の測定はHPLC法とBioassay法による測定値間に高い相関性($r=0.973$)があるので, 以下にHPLC法による成績を示す。(Fig. 5)。

1) 単回投与

0.5 g, 1.0 g および2.0 g 静注時の最高血中濃度は投与5分後でそれぞれ88.9, 151.3および369.4 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ投与量に比例しており, 血中濃度半減期はそれぞれ2.32, 2.63および2.32時間であり, 投与量による差は見られなかった。また投与12時間後でもそれぞれ1.4, 3.4 および7.1 $\mu\text{g/ml}$ の THR-221が検出された(Fig. 6, Table 3, 4)。

0.5 g, 1.0 g および2.0 g 点滴静注時の最高血中濃度は点滴終了時でそれぞれ54.9, 96.1および244.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し, その後は静注時とほぼ同様の血中濃度推移を示し, 半減期はそれぞれ2.29, 2.43および2.38時間であった(Fig. 7, Table 3, 5)。

2) 連続投与

2.0 gを2回点滴静注(12時間間隔)した場合の血中濃度は単回投与の成績とよく一致した。また2回目投与時の血中濃度推移はほぼ初回投与時の繰り返しとみなされ, 蓄積傾向は認められなかった(Fig. 8, Table 6)。

1.0 gを12時間間隔で13回連続点滴静注した時の血中濃度は, 1, 5, 9 および13回目の投与終了時でそれぞれ121.7, 106.3, 105.4および104.1 $\mu\text{g/ml}$, 投与6時間後でそれぞれ18.0, 18.8, 17.9および17.8 $\mu\text{g/ml}$, 血中濃度半減期は1回目投与時で2.36時間, 13回目投与時で2.76時間であり, 2.0 gを12時間間隔で13回連続点滴静注した時も, 5, 9 および13回目投与時の血中濃度の推移は1回目投与時とよく一致しており, 血中濃度半減期は1回目投与時で2.74時間, 13回目投与時で2.48時間であり, 蓄積傾向は認められなかった(Fig. 9, Table 3,

Table 1 Dose of THR-221 and volunteers

Group	Dose (g×times)	Method of administration	Age	Height (cm)	Body weight (kg)	
1	0.5×1 (20ml)	i.v. 3min	40	170	67	
			34	163	60	
			39	155	57	
			35	165	70	
2	1.0×1 (20ml)		34	164	62	
			35	167	74	
			41	168	57	
			39	162	60	
3	2.0×1 (20ml)		34	174	62	
			48	167	67	
			34	168	68	
4	0.5×1 (250ml)	34	170	61		
		35	171	75		
		39	166	67		
		26	168	62		
5	1.0×1 (250ml)	43	164	53		
		40	172	73		
		34	178	68		
		43	168	65		
6	2.0×1 (250ml)	32	162	55		
		36	167	60		
		34	167	67		
		31	166	75		
7	2.0×2 (250ml)	27	169	66		
		33	170	64		
		39	169	67		
		28	170	64		
8	1.0×13 (250ml)	34	170	60		
		37	179	66		
		48	162	61		
		39	150	53		
9	2.0×13 (250ml)	32	169	74		
		29	163	56		
		37	172	65		
		48	175	72		
10	1.0×13 (250ml)	23	169	61		
		25	173	75		
		24	173	71		
		34	170	61		
11	2.0×13 (250ml)	32	172	67		
		29	161	64		
		34	170	63		
		40	163	50		
		d.i.v. 1h d.i.v. 1h (12h interval)	45	170	56	
			32	167	67	
			29	169	63	
			30	173	50	
34	174		61			
Mean			35.0	168.0	63.8	
±S.D.			± 6.0	±5.2	± 6.5	

7)。

3. 尿中排泄

尿中濃度の測定はHPLC法とBioassay法による測定値間に高い相関性($r=0.962$)があるので、以下にHPLC法による成績を示す(Fig. 5)。

1) 単回投与

0.5 g, 1.0 g および 2.0 g 静注時ならびに点滴静注時の投与後24時間までの尿中回収率はそれぞれ78.6, 90.9 および 83.2%, ならびにそれぞれ69.9, 81.1 および 83.2%であった。また投与後12~24時間の尿中には、投与量に応じて9.1~111.4 $\mu\text{g/ml}$ のTHR-221が検出された(Fig.10, 11, Table 8)。

2) 連続投与

2.0 g を2回点滴静注した時、投与12時間後までの尿中には、初回投与では投与量の67.3%が、2回目投与では68.0%が回収された(Fig.12, Table 9)。

1.0 g および 2.0 g を13回連続点滴静注した時、投与12時間後までの尿中回収率は、初回投与ではそれぞれ72.2 および 64.8%, 2回目以降の投与ではそれぞれ68.2~71.0% および 67.4~68.9%であり、投与回数による尿中回収率の差はなかった(Fig.13, Table 10)。

4. 糞中排泄

1.0 g 単回静注後72時間までの糞中回収率は2例でそれぞれ7.66および0.26%であり、他の2例ではTHR-221は検出されなかった(Table 11)。

5. 代謝物の検索

1.0 g 単回点滴静注後の血漿および尿のbioautogram上には、被験者4名ともにTHR-221と同一Rf値を示す単一のスポットのみが検出され、抗菌活性を有する代謝物は認められなかった(Fig.14)。

Ⅲ. 考 察

実験動物における各種の安全性試験において、THR-221は高い安全性を有することが確認されており、またヨーロッパではヒトでの安全性の検討を主目的とした臨床第一相試験が実施され、薬物による異常は認められなかった¹⁾。今回、我々は健康成人男子志願者48名に、THR-221の臨床的な通常1回当たりの投与量と考えられる0.5~2.0 g を静注および点滴静注し、本剤のヒトに対する安全性と血中動態、尿中排泄および糞中排泄に関する検討を行った。その結果、自・他覚症状および理学的検査において、本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。臨床検査においては、1回1 g および 2 g ずつ12時間ごと計13回連続点滴静注の3例を除いては、

Table 2 Examination items

Groups	Skin reaction test	Only for screening test
1 ~ 9	Subjective and objective symptoms	Clinical symptoms
	Physical examination	Blood pressure, Pulse, Electrocardiogram, Respiratory rate, Body temperature
	Haematology	RBC, WBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, Reticulocytes, Platelets, Differential WBC, Prothrombin time, Partial thromboplastin time, Fibrinogen, Coombs' test
	Blood chemistry	T. protein, Albumin, A/G ratio, ZTT, T. bilirubin, Al-P, LAP, GOT, GPT, γ -GTP, LDH, T. cholesterol, Triglycerides, BUN, Creatinine, Uric acid, Na, K, Cl, Ca, P, Phospholipids, HDL-Cholesterol, Blood sugar
	Urology	Appearance, Protein, Glucose, pH, Specific gravity, Urobilinogen, Ketone bodies, Bilirubin, Occult blood, Sediment
	Pharmacokinetics	Plasma level, Urinary concentration, Fecal concentration (Group 2), Metabolites in blood (Groups 2, 3, 5, 6, 9), Metabolites in urine (Groups 2, 3, 5, 6)
10~11	Blood chemistry	GPT

Fig. 2 Schedule for examination of THR-221

		Pre	1/2	1	1 1/2	2	4	6	8	12	24	48	72	168 (h)
i. v. 0.5g } 1.0g } x 1 2.0g }	Administration	↓												
	Skin reaction	○												
	Physiological function tests	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	ECG	○									○			
	Haematology, Blood chemistry	○										○		○
	Urinalysis	○										○		○
	Blood sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	Urine sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Feces sampling (1.0g)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
d. i. v. 0.5g } 1.0g } x 1 2.0g }	Administration		—	—										
	Skin reaction	○												
	Physiological function tests	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	ECG	○									○			
	Haematology, Blood chemistry	○										○		○
	Urinalysis	○										○		○
	Blood sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	Urine sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
d. i. v. 2.0g x 2	Administration		—	—				—	—					
	Skin reaction	○												
	Physiological function tests	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○
	ECG	○												○
	Haematology, Blood chemistry	○												○
	Urinalysis	○												○
	Blood sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	Urine sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
d. i. v. 1.0g } 2.0g } x 13	Administration		—	—						—	—			
	Skin reaction	○												
	Physiological function tests	○	○		○									
	ECG	○												
	Haematology, Blood chemistry	○												
	Urinalysis	○												
	Blood sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	Urine sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
Day 1	Administration		—	—										
	Skin reaction	○												
	Physiological function tests	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	ECG	○												
	Haematology, Blood chemistry	○												
	Urinalysis	○												
	Blood sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	Urine sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
Days 2 { 6	Administration		—	—										
	Physiological function tests	○	○		○									
	ECG	○												
	Haematology, Blood chemistry	○												
	Urinalysis	○												
	Blood sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	Urine sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	(○ : Examined on days 3 and 5)													
Day 7	Administration		—	—										
	Physiological function tests	○	○	○	○	○	○	○			○			
	ECG	○												
	Haematology, Blood chemistry	○												○
	Urinalysis	○												○
	Blood sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	Urine sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			

Fig. 4 Change in GPT following consecutive administrations (Groups 10 and 11)

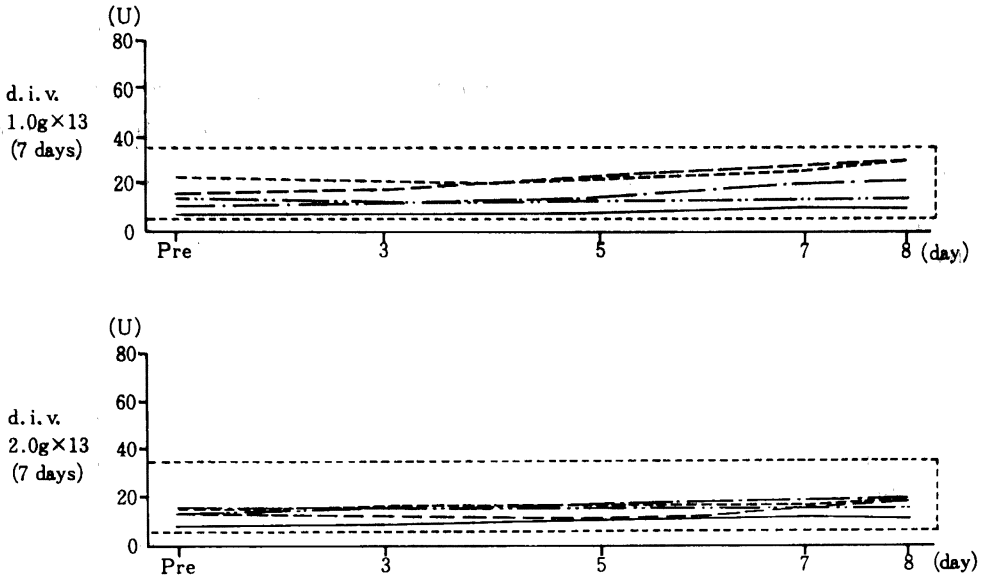


Fig. 5 Correlation between HPLC and bioassay for the determination of THR-221 levels in plasma and urine

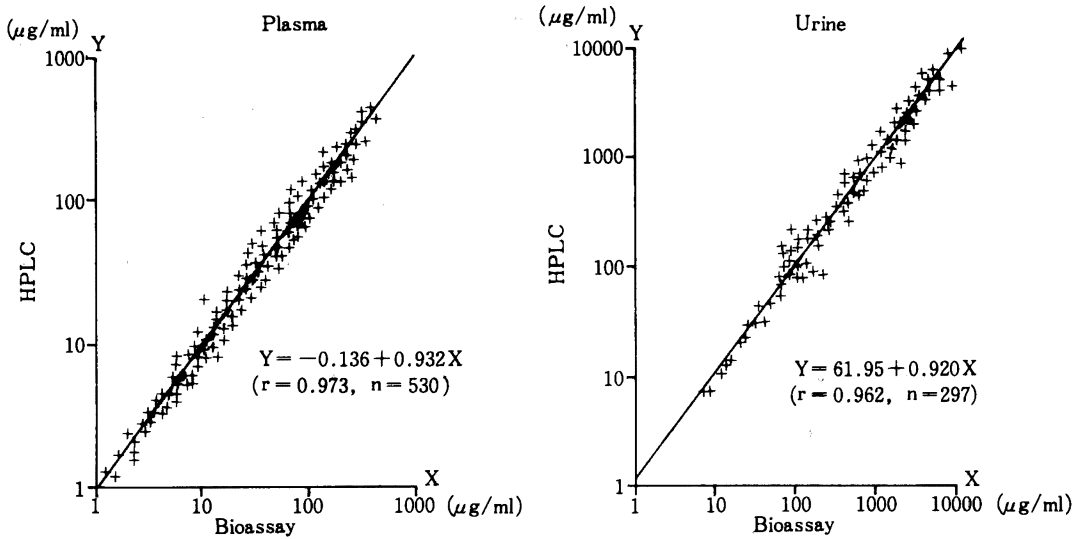


Table 3 Pharmacokinetic parameters of THR-221

		HPLC																
Dose (g×/day×times)		A	B	α	β	C _{max}	K _{el}	K ₁₂	K ₂₁	T _{1/2α}	T _{1/2β}	AUC	V _c	V _p	V _{dss}	CL _p	CL _r	
		(μ g/ml)	(μ g/ml)	(h ⁻¹)	(h ⁻¹)	(μ g/ml)	(h ⁻¹)	(h ⁻¹)	(h ⁻¹)	(h)	(h)	(μ g·h/ml)	(L)	(L)	(L)	(ml/min)	(ml/min)	
0.5×1×1 d.i.v.		—	—	1.99	0.305	54.9	0.537	0.63	1.06	0.457	2.29	165	7.74	3.38	11.11	50.7	35.4	
1.0×1×1 d.i.v.		—	—	2.46	0.290	96.1	0.558	0.92	1.27	0.296	2.43	308	6.15	4.13	10.28	56.4	46.2	
2.0×1×1 d.i.v.		—	—	1.85	0.292	244.7	0.558	0.63	0.96	0.417	2.38	718	5.22	3.02	8.23	46.7	38.7	
0.5×1×1 i.v.		55.9	45.0	2.68	0.301	100.9	0.591	1.03	1.36	0.283	2.32	173	5.03	3.64	8.67	49.2	38.5	
1.0×1×1 i.v.		94.4	74.5	2.72	0.266	168.9	0.503	0.98	1.50	0.424	2.63	338	6.01	3.53	9.55	50.4	45.4	
2.0×1×1 i.v.		210.3	213.7	3.53	0.305	424.0	0.555	1.34	1.94	0.213	2.32	779	4.73	3.24	7.97	43.7	36.3	
2.0×2×2 d.i.v.	Day 1	—	—	1.38	0.270	226.3	0.420	0.35	0.89	0.536	2.59	742	6.45	2.49	8.94	45.1	—	
	Day 2	—	—	2.35	0.252	219.7	0.435	0.95	1.22	0.446	2.77	782	6.24	3.12	9.36	42.9	—	
1.0×2×13 d.i.v.	Day 1	—	—	2.45	0.297	121.7	0.561	0.93	1.25	0.355	2.36	373	4.93	3.13	8.06	45.3	—	
	Day 13	—	—	1.95	0.255	104.1	0.478	0.73	0.99	0.555	2.76	351	6.43	3.33	9.76	48.1	—	
2.0×2×13 d.i.v.	Day 1	—	—	2.06	0.261	219.3	0.501	0.75	1.07	0.376	2.74	740	5.65	3.71	9.35	46.1	—	
	Day 13	—	—	1.75	0.285	202.0	0.462	0.48	1.09	0.398	2.48	686	6.41	2.95	9.35	49.2	—	
		Bioassay																
Dose (g×/day×times)		A	B	α	β	C _{max}	K _{el}	K ₁₂	K ₂₁	T _{1/2α}	T _{1/2β}	AUC	V _c	V _p	V _{dss}	CL _p	CL _r	
		(μ g/ml)	(μ g/ml)	(h ⁻¹)	(h ⁻¹)	(μ g/ml)	(h ⁻¹)	(h ⁻¹)	(h ⁻¹)	(h)	(h)	(μ g·h/ml)	(L)	(L)	(L)	(ml/min)	(ml/min)	
0.5×1×1 d.i.v.		—	—	2.37	0.284	67.3	0.569	0.90	1.19	0.360	2.46	198	4.45	3.12	7.57	42.1	29.5	
1.0×1×1 d.i.v.		—	—	1.00	0.241	124.1	0.452	0.27	0.53	0.785	2.95	398	5.77	2.66	8.42	43.0	34.7	
2.0×1×1 d.i.v.		—	—	2.19	0.287	217.3	0.560	0.82	1.09	0.460	2.47	672	5.83	3.45	9.29	50.4	40.6	
0.5×1×1 i.v.		76.1	59.7	3.04	0.315	135.9	0.623	1.20	1.53	0.267	2.20	218	3.77	2.74	6.50	38.9	34.1	
1.0×1×1 i.v.		124.2	85.4	4.12	0.300	209.7	0.665	1.93	1.83	0.193	2.40	328	4.90	5.11	10.01	54.7	42.7	
2.0×1×1 i.v.		180.7	189.3	2.22	0.295	370.0	0.508	0.74	1.27	0.341	2.38	736	5.52	2.94	8.46	46.6	37.9	
2.0×2×2 d.i.v.	Day 1	—	—	1.10	0.244	259.1	0.433	0.28	0.64	0.782	2.94	832	5.76	2.13	7.88	40.6	—	
	Day 2	—	—	1.77	0.239	228.3	0.381	0.55	1.08	0.442	2.91	835	6.35	2.96	9.30	40.2	—	
1.0×2×13 d.i.v.	Day 1	—	—	1.84	0.276	116.8	0.497	0.60	1.02	0.425	2.52	367	5.64	3.09	8.73	46.4	—	
	Day 13	—	—	2.56	0.276	132.4	0.607	1.17	1.07	0.428	2.56	405	4.66	3.19	7.85	41.8	—	
2.0×2×13 d.i.v.	Day 1	—	—	1.68	0.266	234.5	0.487	0.53	0.93	0.442	2.65	768	5.40	3.13	8.53	43.7	—	
	Day 13	—	—	1.55	0.264	243.4	0.480	0.48	0.85	0.464	2.67	776	5.50	3.03	8.53	43.5	—	

Fig. 6 Plasma level of THR-221 after single intravenous injection
HPLC (n = 4)

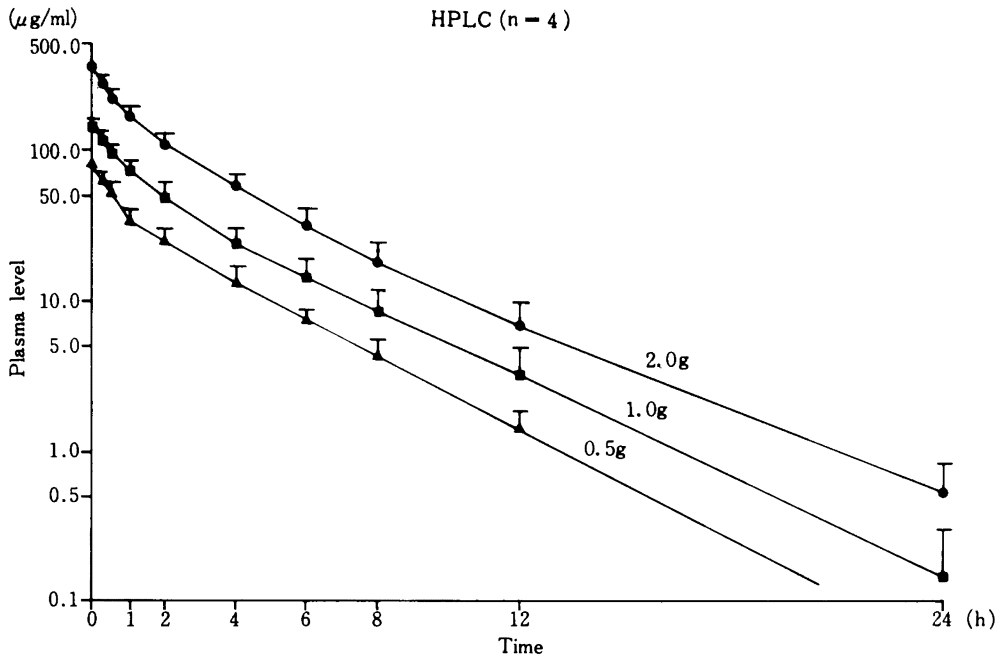


Table 4 Level of THR-221 after single intravenous injection

Mean \pm S.D. (n=4)

Dose (g)	Level ($\mu\text{g/ml}$)					
	0.5		1.0		2.0	
Method	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay
Time (h)						
$\frac{1}{12}$	88.92 \pm 10.74	119.41 \pm 11.51	151.31 \pm 13.48	161.45 \pm 49.10	369.43 \pm 30.13	340.70 \pm 41.64
$\frac{1}{4}$	67.71 \pm 3.39	87.11 \pm 10.04	122.00 \pm 9.84	121.23 \pm 39.50	282.30 \pm 33.56	269.62 \pm 28.56
$\frac{1}{2}$	57.34 \pm 7.34	71.94 \pm 4.76	101.53 \pm 5.67	90.81 \pm 31.26	224.24 \pm 26.02	201.73 \pm 36.84
1	36.44 \pm 6.16	50.81 \pm 6.49	77.76 \pm 7.37	75.75 \pm 20.90	174.10 \pm 21.30	175.07 \pm 23.16
2	26.64 \pm 3.84	32.01 \pm 5.47	50.13 \pm 10.46	51.17 \pm 10.91	115.72 \pm 14.78	106.31 \pm 14.20
4	12.95 \pm 4.29	16.28 \pm 3.49	24.71 \pm 6.93	23.38 \pm 8.62	60.67 \pm 12.26	56.25 \pm 11.12
6	7.69 \pm 1.21	8.89 \pm 2.04	14.92 \pm 4.89	16.18 \pm 2.95	34.52 \pm 10.44	32.40 \pm 10.43
8	4.31 \pm 1.30	5.01 \pm 1.18	9.06 \pm 3.29	10.00 \pm 3.22	20.55 \pm 6.27	18.56 \pm 4.21
12	1.44 \pm 0.43	1.60 \pm 0.61	3.40 \pm 1.50	3.82 \pm 1.40	7.10 \pm 3.00	7.24 \pm 1.82
24	—	0.09 \pm 0.06	0.14 \pm 0.18	—	0.56 \pm 0.33	0.51 \pm 0.29

Fig. 7 Plasma level of THR-221 after single intravenous drip infusion

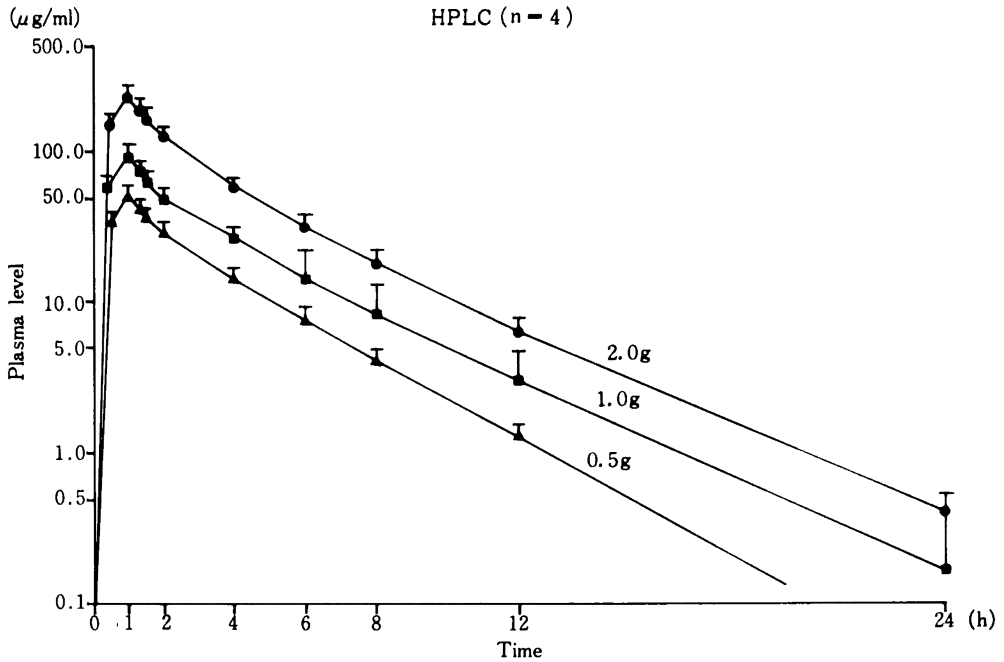


Table 5 Level of THR-221 after single intravenous drip infusion

Mean \pm S.D. (n=4)

Dose (g)	Level ($\mu\text{g/ml}$)					
	0.5		1.0		2.0	
Method	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay
Time (h)						
$\frac{1}{2}$	34.56 \pm 3.86	45.50 \pm 7.05	64.62 \pm 9.18	80.49 \pm 5.82	158.06 \pm 16.11	147.65 \pm 29.70
1	54.86 \pm 6.43	73.05 \pm 13.46	96.09 \pm 14.08	124.13 \pm 14.76	244.64 \pm 26.92	217.32 \pm 38.08
$1\frac{1}{4}$	46.06 \pm 7.23	50.62 \pm 11.98	81.30 \pm 10.76	107.21 \pm 11.46	200.78 \pm 13.63	176.00 \pm 42.08
$1\frac{1}{2}$	40.63 \pm 3.89	41.38 \pm 8.96	67.97 \pm 8.52	94.45 \pm 8.86	169.24 \pm 7.49	159.18 \pm 28.97
2	31.50 \pm 3.38	38.75 \pm 4.81	54.07 \pm 7.94	74.17 \pm 14.89	134.62 \pm 13.43	129.72 \pm 22.51
4	14.62 \pm 1.47	18.13 \pm 1.22	28.02 \pm 7.89	32.18 \pm 6.18	63.00 \pm 7.79	60.75 \pm 10.62
6	8.05 \pm 0.61	10.28 \pm 0.79	15.36 \pm 4.83	20.54 \pm 3.87	34.29 \pm 5.10	31.52 \pm 5.91
8	4.45 \pm 0.39	5.86 \pm 0.11	9.41 \pm 4.39	12.13 \pm 3.78	19.52 \pm 3.62	19.59 \pm 3.50
12	1.29 \pm 0.28	1.53 \pm 0.14	3.25 \pm 1.83	4.33 \pm 2.67	6.51 \pm 1.59	6.50 \pm 1.89
24	0.03 \pm 0.05	0.10 \pm 0.03	0.18 \pm 0.24	0.28 \pm 0.26	0.41 \pm 0.14	0.47 \pm 0.16

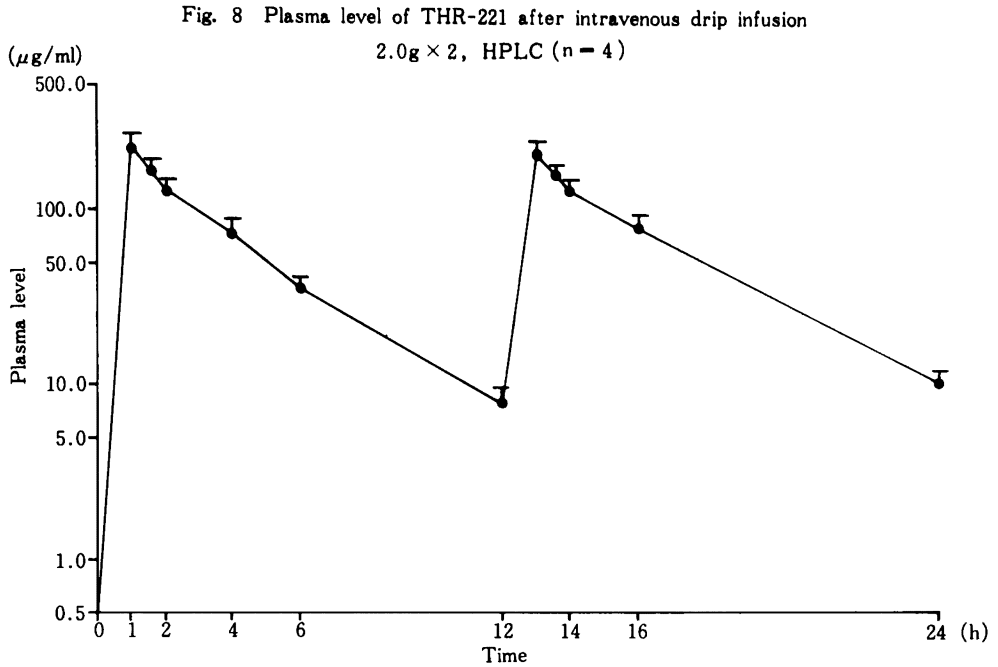


Table 6 Level of THR-221 after intravenous drip infusion

Dose (g × times)	Level (µg/ml)	
	2.0 × 2	
Method	HPLC	Bioassay
Time (h)		
1	226.26 ± 18.47	259.10 ± 39.12
1½	175.20 ± 16.45	202.52 ± 34.33
2	131.43 ± 14.95	160.98 ± 36.38
4	71.36 ± 7.08	73.85 ± 7.94
6	37.93 ± 3.85	41.20 ± 5.08
12	7.84 ± 1.82	8.28 ± 1.82
13	219.66 ± 20.37	250.01 ± 49.65
13½	161.15 ± 16.85	160.72 ± 16.06
14	131.25 ± 8.93	149.31 ± 19.16
16	73.55 ± 7.95	75.59 ± 5.00
24	9.90 ± 1.69	11.20 ± 1.90

Fig. 9 Plasma level of THR-221 after consecutive intravenous drip infusions

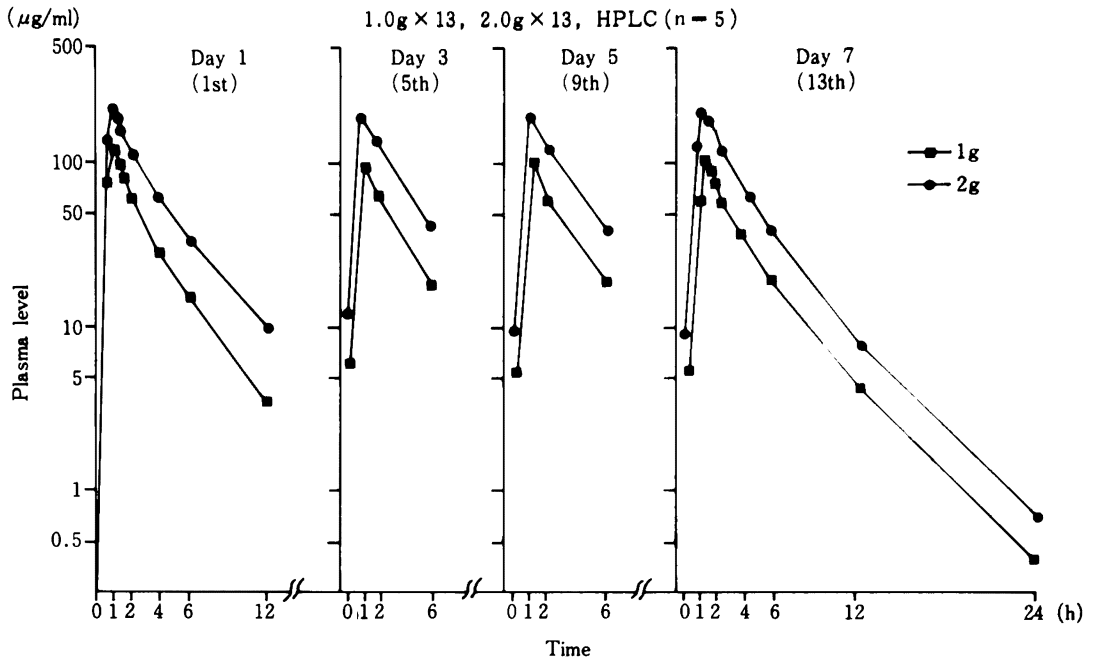


Table 7 Plasma level of THR-221 after consecutive intravenous drip infusions

Dose (g×times)		Level (µg/ml)			
		1.0 × 13		2.0 × 13	
Administration	Time (h)	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay
Day 1 (1st)	½	81.27 ± 8.28	75.31 ± 11.57	142.80 ± 9.87	152.96 ± 19.09
	1	121.69 ± 18.62	116.80 ± 17.14	219.31 ± 13.41	224.84 ± 23.71
	1½	102.37 ± 12.35	94.27 ± 16.15	191.59 ± 8.92	195.96 ± 23.61
	2	86.99 ± 8.86	87.45 ± 12.08	159.40 ± 13.30	173.79 ± 15.25
	4	70.30 ± 6.10	68.38 ± 10.11	124.63 ± 17.93	136.43 ± 6.48
	6	33.00 ± 5.65	32.20 ± 6.98	66.87 ± 11.84	69.95 ± 6.75
	12	17.99 ± 3.31	18.52 ± 3.92	38.56 ± 11.37	40.12 ± 7.01
	24	3.72 ± 1.09	3.99 ± 1.33	9.51 ± 4.56	9.99 ± 3.78
Day 3 (5th)	0	6.20 ± 1.62	6.68 ± 1.59	12.07 ± 5.33	12.15 ± 5.41
	1	106.31 ± 9.00	126.39 ± 24.60	200.27 ± 10.08	232.82 ± 14.10
	2	63.61 ± 5.57	72.46 ± 13.57	135.43 ± 7.39	153.31 ± 16.58
	6	18.80 ± 3.85	22.11 ± 5.14	41.70 ± 13.49	41.94 ± 10.85
Day 5 (9th)	0	5.19 ± 0.69	6.34 ± 1.11	9.31 ± 3.59	10.17 ± 4.48
	1	105.38 ± 8.51	128.37 ± 14.27	201.41 ± 7.96	227.09 ± 10.08
	2	63.01 ± 6.79	78.27 ± 12.74	124.61 ± 10.33	134.39 ± 7.46
	6	17.86 ± 3.31	20.29 ± 4.52	37.59 ± 8.22	39.51 ± 10.15
Day 7 (13th)	0	5.23 ± 1.40	6.39 ± 1.74	9.61 ± 3.62	11.75 ± 4.62
	½	67.74 ± 13.78	86.72 ± 17.03	135.99 ± 3.82	150.78 ± 6.05
	1	104.08 ± 13.75	132.37 ± 16.98	202.01 ± 11.23	243.39 ± 15.13
	1½	90.66 ± 7.22	103.16 ± 8.79	184.41 ± 2.68	206.73 ± 8.65
	2	78.35 ± 7.47	94.44 ± 8.32	162.18 ± 7.50	177.81 ± 13.12
	4	62.30 ± 6.84	72.48 ± 7.75	121.27 ± 13.10	136.30 ± 11.52
	6	32.18 ± 3.37	36.86 ± 5.10	64.54 ± 9.73	69.55 ± 8.84
	12	17.80 ± 3.10	18.57 ± 3.43	35.08 ± 9.44	38.98 ± 8.50
	24	4.05 ± 1.11	4.56 ± 1.26	6.87 ± 3.12	8.62 ± 3.70
	24	0.37 ± 0.15	0.36 ± 0.13	0.69 ± 0.35	0.73 ± 0.43

Fig. 10 Urinary excretion of THR-221 after single intravenous injection

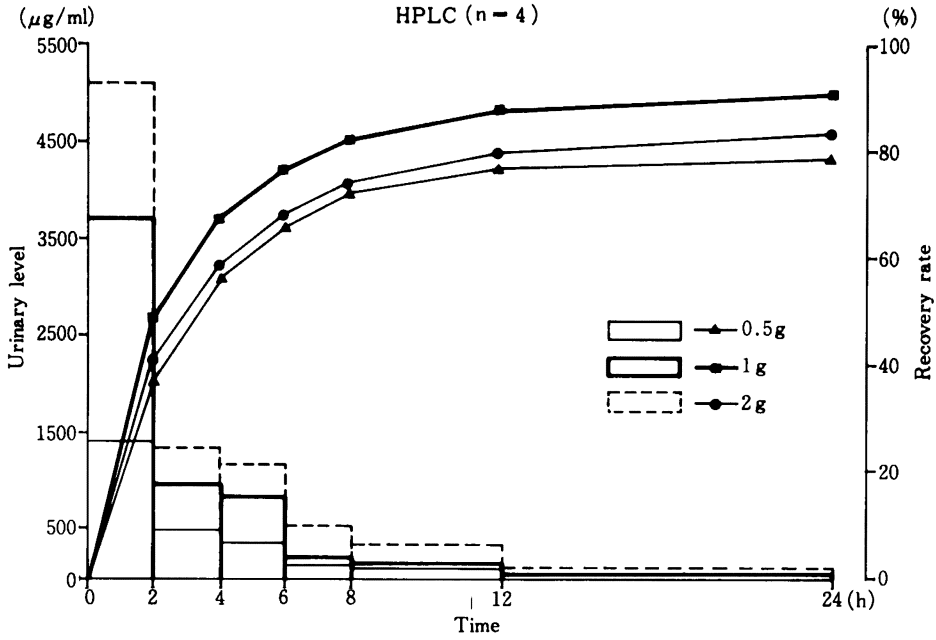


Fig. 11 Urinary excretion of THR-221 after single intravenous drip infusion

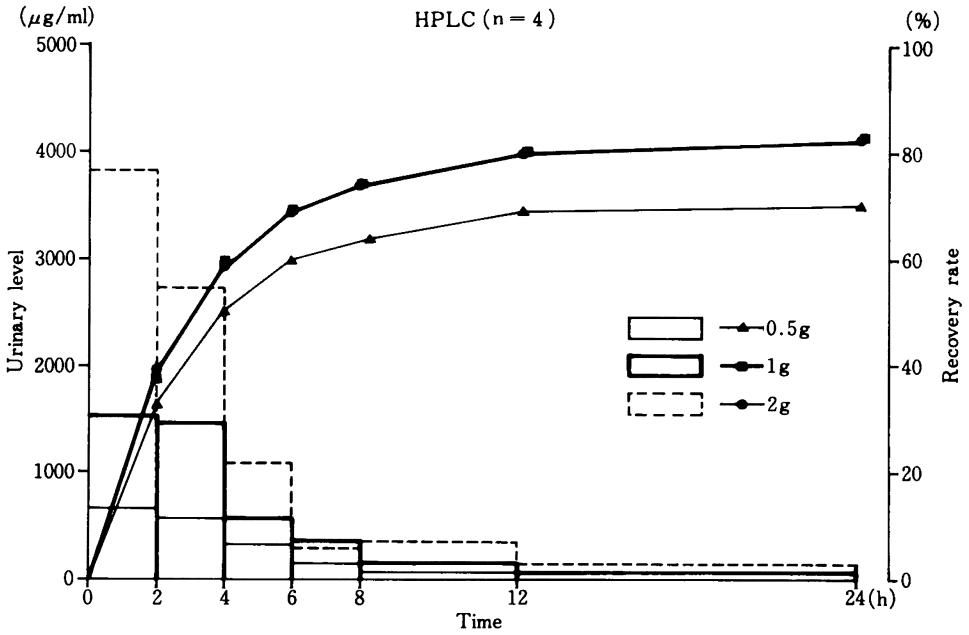


Table 8 Urinary excretion of THR-221 after single administration

Mean \pm S.D. (n=4)

Time (h)	Dose (g)	0.5 i.v.		1.0 i.v.		2.0 i.v.		0.5 d.i.v.		1.0 d.i.v.		2.0 d.i.v.	
		HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay
0	Level (μ g/ml)	1379.04 \pm 207.58	1679.33 \pm 276.44	3702.94 \pm 926.21	3016.61 \pm 797.83	5105.63 \pm 2087.42	4976.58 \pm 2888.98	641.83 \pm 200.76	687.50 \pm 255.80	1496.25 \pm 849.65	1442.35 \pm 639.15	3796.41 \pm 2228.36	3309.81 \pm 2223.76
	Cumulative recovery (%)	37.30 \pm 8.78	44.40 \pm 1.09	48.93 \pm 3.18	40.33 \pm 8.12	40.92 \pm 4.32	38.49 \pm 9.04	32.74 \pm 4.78	34.68 \pm 5.14	37.43 \pm 7.31	37.24 \pm 3.81	37.91 \pm 4.78	32.40 \pm 8.60
2	Level (μ g/ml)	473.92 \pm 200.55	543.76 \pm 261.92	957.09 \pm 522.03	825.74 \pm 465.16	1324.17 \pm 222.76	1250.22 \pm 164.49	563.77 \pm 370.33	564.29 \pm 496.09	1460.45 \pm 361.51	1440.79 \pm 346.39	2708.19 \pm 1246.16	3119.69 \pm 2510.90
	Cumulative recovery (%)	56.13 \pm 5.51	65.36 \pm 2.27	67.73 \pm 3.19	56.46 \pm 11.04	58.56 \pm 6.10	55.20 \pm 10.43	49.45 \pm 5.63	49.84 \pm 7.24	57.96 \pm 9.89	57.39 \pm 4.42	57.13 \pm 6.07	58.44 \pm 20.91
4	Level (μ g/ml)	345.32 \pm 96.57	398.55 \pm 107.34	830.03 \pm 420.27	732.68 \pm 373.92	1162.04 \pm 569.64	1049.76 \pm 511.55	310.64 \pm 161.81	312.56 \pm 141.68	577.17 \pm 165.95	601.95 \pm 175.59	1076.53 \pm 578.45	1027.70 \pm 574.54
	Cumulative recovery (%)	65.69 \pm 8.97	75.74 \pm 1.93	76.38 \pm 3.43	64.19 \pm 10.41	68.04 \pm 6.76	63.78 \pm 10.44	58.78 \pm 6.36	59.43 \pm 7.35	67.25 \pm 10.68	67.10 \pm 6.12	68.43 \pm 6.81	69.23 \pm 21.96
6	Level (μ g/ml)	116.28 \pm 51.59	123.94 \pm 65.49	212.11 \pm 91.49	183.43 \pm 88.62	520.75 \pm 119.12	470.72 \pm 111.11	142.24 \pm 92.01	145.99 \pm 102.39	308.00 \pm 100.19	301.28 \pm 107.85	288.56 \pm 108.44	268.30 \pm 107.69
	Cumulative recovery (%)	72.20 \pm 13.59	80.92 \pm 2.54	82.19 \pm 2.65	69.14 \pm 10.59	73.89 \pm 7.02	69.06 \pm 10.04	63.49 \pm 6.66	64.19 \pm 7.98	72.94 \pm 10.06	72.65 \pm 5.29	74.22 \pm 7.33	74.59 \pm 22.56
8	Level (μ g/ml)	83.22 \pm 9.36	88.20 \pm 14.63	138.26 \pm 57.92	129.61 \pm 53.23	329.83 \pm 102.33	272.72 \pm 89.96	58.08 \pm 24.05	63.24 \pm 31.62	162.79 \pm 28.00	158.30 \pm 53.74	352.07 \pm 214.99	308.54 \pm 182.03
	Cumulative recovery (%)	76.56 \pm 13.79	85.51 \pm 3.02	87.66 \pm 2.45	74.26 \pm 11.02	79.41 \pm 7.44	73.61 \pm 9.96	67.87 \pm 6.66	68.90 \pm 8.51	78.30 \pm 9.00	78.05 \pm 3.17	80.08 \pm 7.91	79.77 \pm 23.27
12	Level (μ g/ml)	9.10 \pm 2.45	10.14 \pm 3.03	29.79 \pm 7.31	29.36 \pm 4.64	90.37 \pm 20.93	78.84 \pm 17.88	12.92 \pm 3.97	14.00 \pm 4.95	26.88 \pm 8.25	26.29 \pm 7.54	111.35 \pm 27.94	91.93 \pm 17.78
	Cumulative recovery (%)	78.61 \pm 13.65	87.79 \pm 3.04	90.85 \pm 2.98	77.39 \pm 11.43	83.19 \pm 6.99	76.92 \pm 9.00	69.91 \pm 6.51	71.05 \pm 8.69	81.05 \pm 7.90	80.78 \pm 2.66	83.20 \pm 8.24	82.69 \pm 22.65

Fig. 12 Urinary excretion of THR-221 after intravenous drip infusion
2.0g × 2, HPLC (n = 4)

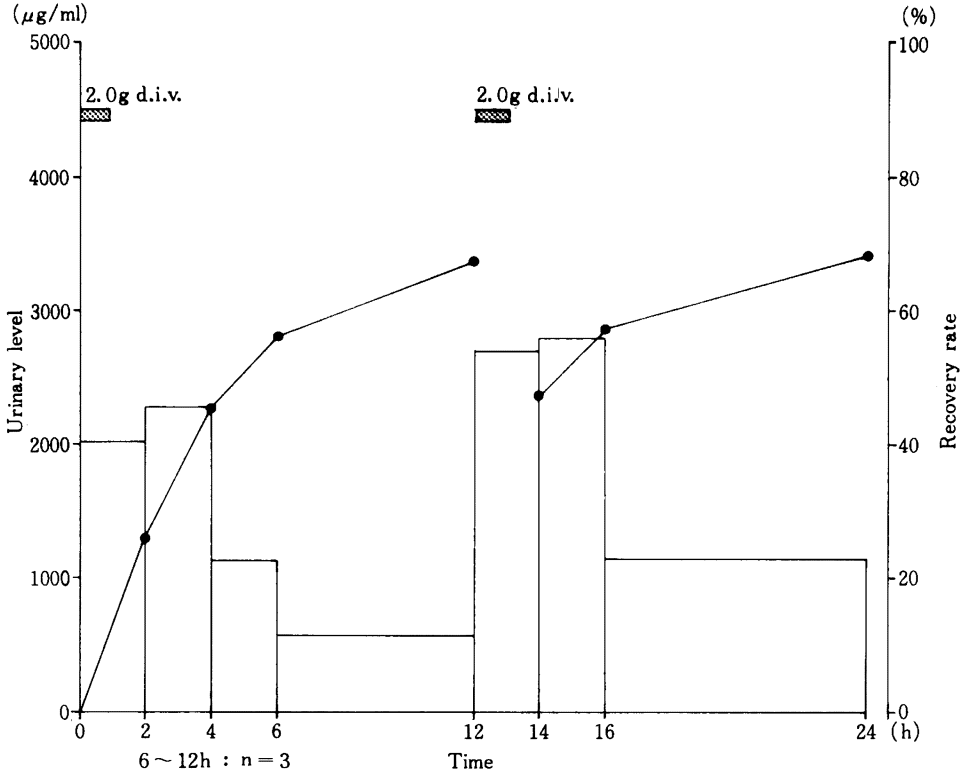


Table 9 Urinary excretion of THR-221 after intravenous drip infusion

Mean ± S.D. (n=4)

Dose (g×times)	2.0 × 2			
	HPLC		Bioassay	
Method	Level (µg/ml)	Cumulative recovery(%)	Level (µg/ml)	Cumulative recovery(%)
Time (h)				
0 ~ 2	2013.70 ± 1042.27	25.19 ± 1.63	2498.40 ± 1625.83	29.92 ± 3.46
2 ~ 4	2277.30 ± 1440.99	45.18 ± 2.81	2614.19 ± 1866.09	52.26 ± 6.02
4 ~ 6	1118.71 ± 437.54	55.65 ± 4.61	1100.28 ± 379.72	62.60 ± 7.26
6 ~ 12*	562.84 ± 298.92	67.27 ± 8.51	527.73 ± 258.74	73.63 ± 10.46
12 ~ 14	2700.71 ± 637.77	46.88 ± 5.33	2964.57 ± 818.64	51.23 ± 6.39
14 ~ 16	2795.46 ± 1244.67	56.93 ± 6.88	2957.74 ± 1562.16	61.33 ± 8.08
16 ~ 24	1134.33 ± 145.98	68.00 ± 12.14	1054.03 ± 150.42	71.69 ± 13.07

* : n=3

Table 10 Urinary excretion of THR-221 after consecutive intravenous drip infusions

			Mean \pm S.D. (n=5)				
Dose ($\mu\text{g} \times \text{times}$)			Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
Method			1.0 \times 13		2.0 \times 13		
Administration	Time (h)		HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	
Day 1	1st	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	780.06 \pm 230.24	791.12 \pm 305.72	1248.09 \pm 302.17	1228.21 \pm 243.36
		12	Cumulative recovery (%)	72.24 \pm 5.48	76.32 \pm 14.88	64.79 \pm 5.42	64.18 \pm 4.95
	2nd	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	957.91 \pm 479.45	1103.76 \pm 843.68	1979.22 \pm 790.91	1817.64 \pm 720.02
		12	Cumulative recovery (%)	71.02 \pm 3.24	74.57 \pm 9.63	67.83 \pm 7.68	64.74 \pm 5.65
Day 2	3rd	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	582.96 \pm 94.81	549.50 \pm 28.63	1143.07 \pm 250.28	1135.26 \pm 256.55
		12	Cumulative recovery (%)	69.35 \pm 3.63	70.75 \pm 8.35	68.58 \pm 7.48	66.23 \pm 5.00
	4th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1226.85 \pm 479.35	1321.58 \pm 711.71	2174.72 \pm 922.21	2028.20 \pm 802.41
		12	Cumulative recovery (%)	69.41 \pm 3.53	73.56 \pm 9.12	68.15 \pm 6.77	65.40 \pm 5.27
Day 3	5th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	565.22 \pm 85.97	634.08 \pm 129.18	1251.95 \pm 343.73	1150.04 \pm 324.69
		12	Cumulative recovery (%)	69.80 \pm 4.07	75.19 \pm 9.21	68.92 \pm 6.89	65.57 \pm 5.64
	6th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	882.56 \pm 372.63	1239.02 \pm 674.75	1852.24 \pm 905.54	1770.50 \pm 896.94
		12	Cumulative recovery (%)	69.19 \pm 4.50	78.31 \pm 9.33	68.63 \pm 6.78	65.30 \pm 6.26
Day 4	7th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	480.45 \pm 85.33	571.75 \pm 94.62	1170.39 \pm 265.43	1110.36 \pm 286.07
		12	Cumulative recovery (%)	68.89 \pm 4.79	78.83 \pm 9.93	68.68 \pm 6.85	65.32 \pm 6.42
	8th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1000.18 \pm 317.74	1483.25 \pm 499.52	1991.00 \pm 655.16	1975.31 \pm 715.92
		12	Cumulative recovery (%)	68.30 \pm 5.11	80.11 \pm 9.78	68.69 \pm 7.05	65.62 \pm 6.88
Day 5	9th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	638.73 \pm 81.08	976.94 \pm 432.83	1153.11 \pm 210.89	1129.60 \pm 237.95
		12	Cumulative recovery (%)	68.35 \pm 5.32	82.53 \pm 8.79	68.65 \pm 6.78	65.78 \pm 7.02
	10th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	715.97 \pm 117.70	970.52 \pm 164.24	1804.72 \pm 638.80	1914.01 \pm 767.84
		12	Cumulative recovery (%)	68.28 \pm 5.60	83.30 \pm 8.94	68.11 \pm 6.69	65.79 \pm 7.03
Day 6	11th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	642.35 \pm 32.56	842.98 \pm 65.54	1080.66 \pm 326.66	977.75 \pm 336.42
		12	Cumulative recovery (%)	68.31 \pm 5.88	84.07 \pm 9.09	68.00 \pm 6.79	65.27 \pm 6.48
	12th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	678.56 \pm 121.73	846.08 \pm 215.56	1720.33 \pm 517.38	1892.27 \pm 664.22
		12	Cumulative recovery (%)	68.15 \pm 6.04	84.00 \pm 9.69	67.45 \pm 6.67	65.36 \pm 6.39
Day 7	13th	0	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	572.08 \pm 27.94	673.94 \pm 126.30	861.65 \pm 161.23	820.39 \pm 209.54
		12	Cumulative recovery (%)	68.15 \pm 5.88	83.80 \pm 10.37	67.44 \pm 6.62	65.23 \pm 6.61
	24	12	Level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	57.74 \pm 21.01	71.78 \pm 30.90	132.96 \pm 68.90	124.57 \pm 68.69
		24	Cumulative recovery (%)	68.39 \pm 5.94	84.09 \pm 10.46	67.69 \pm 6.70	65.47 \pm 6.68

特記すべき臨床検査値異常は認められなかった。この異常値を示した3例は Fig. 3 に示すごとく、いずれも GPT が一過性に軽度上昇し、投与終了後速やかに投与前値に復したものである。確認のため、同試験を再度行ったところ、GPT を含む臨床検査所見に異常は認めなかった (Fig. 4)。従って、この3例の GPT の軽度上昇

は薬剤による肝障害とは考え難いが、今後の臨床試験においては、トランスアミナーゼの変動については充分な観察が必要であると考えられる。

0.5 g, 1.0 g および 2.0 g 単回静注時の最高血中濃度は投与5分後でそれぞれ 88.9, 151.3 および 369.4 $\mu\text{g/ml}$ 、血中濃度半減期はそれぞれ 2.32, 2.63 および 2.32 時間で

Fig. 13 Urinary excretion of THR-221 after consecutive intravenous drip infusions

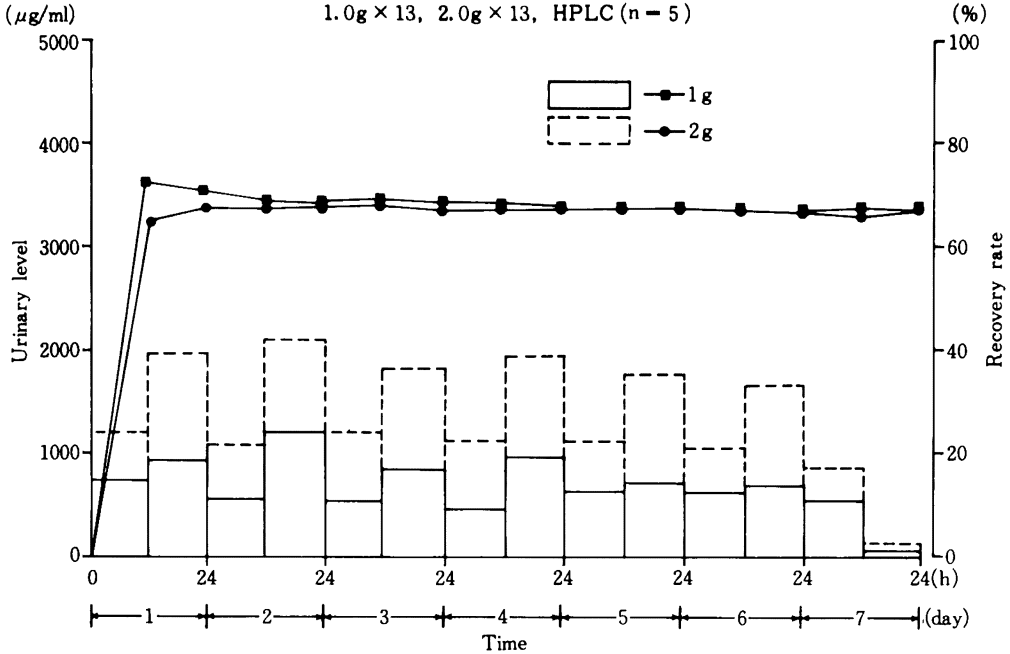
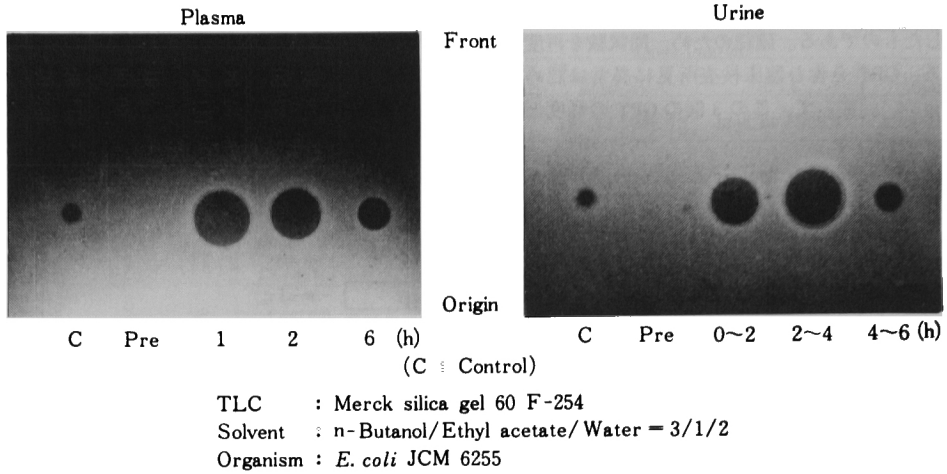


Table 11 Fecal recovery of THR-221 after single intravenous injection

Dose : 1.0g

Volunteer	Recovery (%)							
	A		B		C		D	
Method	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay
Time (h)								
0								
24	0.16	0.17	0.26	0.35	—	—	—	—
0								
48	6.92	5.44	0.26	0.35	—	—	—	—
0								
72	7.66	6.18	0.26	0.35	—	—	—	—

Fig. 14 Bioautogram of plasma and urine after single intravenous drip infusion of THR-221 (1g)



あり、第三世代の代表的セフェム剤である Cefotaxime (CTX) よりも大きい値を示し²⁾、十分な臨床効果が期待できる。また連続投与の結果から、薬物の蓄積は認められなかった。

THR-221 はいずれの投与方法、投与量でも投与後 24 時間までに 70~80% が未変化体として尿中に排泄され、また、尿中には血中と同様に抗菌活性代謝物は認められなかった。一方、糞中への排泄も一部の被験者に見られた(回収率 0.3~7.7%) ことから、本剤の主たる排泄経路であ

る腎—尿以外に、肝—胆汁の経路も存在することが示唆される。

文 献

- 1) Hoechst-Roussel Uclaf 社, 社内資料
- 2) 真下啓明, 国井乙彦, 深谷一太, 大和邦雄, 里見信子, 笠井一弘, 重柄幹夫: Cefotaxime に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-1): 194~217, 1980

PHASE I STUDY OF CEFODIZIME(THR-221)

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, HARUMI SHISHIDO, TSUYOSHI NAGATAKE, NAOTO RIKITOMI, TOSHIAKI YOSHIDA,
KAZUNORI OISHI, ATSUSHI TAKAHASHI, MASAKAZU TAKASUGI and NATSUKI YAFUSO
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

MASASHI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Hozenkai Tagami Hospital, Nagasaki

Cefodizime(THR-221), a new i.v. cephem antibiotic, was administered to healthy male volunteers to study its safety and pharmacokinetics, by intravenous bolus injection (0.5, 1.0 and 2.0 g), 1-h intravenous drip infusion(0.5, 1.0 and 2.0 g) and multiple intravenous drip infusion($2\text{ g} \times 2$, $1\text{ g} \times 13$ and $2\text{ g} \times 13$ at 12 h intervals).

1. No abnormalities were observed in signs or symptoms, physical examination, haematology, blood chemistry and urinalysis.

2. Single administrations of THR-221 achieved high plasma levels corresponding to the increase in the administered dose. The plasma half-life of THR-221 was about 2.5 h, which was comparatively long.

3. THR-221 was not inactivated in the body and about 70~80 % of the dose was excreted into urine within 24 h after administration regardless of dose levels or administration route.

4. In multiple dosing of THR-221, there was no variation in the plasma and urinary excretion levels, nor any tendency to accumulation.

5. Fecal recovery rates after single intravenous bolus injection(1 g) were 0~7.7 %.