

腎機能障害時における T-2588 の体内動態に関する研究

福岡義和・田中啓一・野口雅志

富山化学工業株式会社

酒井 晃・萩中隆博

富山赤十字病院泌尿器科

中村武夫・田近栄司

富山県立中央病院泌尿器科

神田 静人・加藤正博

富山市民病院泌尿器科

長谷川真常

富山市長谷川医院

新しく開発された経口セフェム系抗生剤 T-2588 (T-2525 として 100 mg 力価) を健康成人 4 例および種々の程度の腎機能障害者 14 例に経口投与し、その抗菌活性物質である T-2525 の体内動態を検討した。腎機能の指標としては 24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) を用い、薬動力学的解析は吸収に遅れがあるとした one-compartment open model を用いた。

T-2525 の最高血清中濃度は腎機能に影響されることなく投与後 4 時間に得られたが、Ccr 20~30 ml/min の腎機能障害者では正常者に比べ高値を示す傾向がみられた。血清中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は腎機能正常者で 0.83 ± 0.02 時間と計算され、腎機能の低下に伴い延長した。排泄速度定数 Kel は Ccr と良く相関し ($r=0.739$, $p<0.005$)、一次回帰式 $Kel = -0.053 + 0.0113 Ccr$ (Ccr: 20~80) が得られた。

腎機能正常者における T-2525 の投与後 8 時間までの尿中回収率は平均 $22.2 \pm 1.9\%$ で、腎機能の低下に伴い低値を示した。

Ccr 40~70 ml/min の軽度腎障害者では本剤 100 mg 1 日 3 回の連続投与によってもほとんど体内蓄積の可能性はないが、Ccr 20~30 ml/min の腎障害者では連続投与により C_{max} および C_{min} が上昇することが推定された。

T-2588 は新しく開発されたプロドラッグ型のセフェム系経口抗生剤で (Fig. 1), グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する。また、本剤は経口投与後抗菌活性を有する T-2525 に加水分解されて血中に移行し、体内で代謝されることなく主として腎を介して尿中へ排泄されるため尿路感染症治療剤としての有用性が期待されている¹⁾。このように腎を主たる排泄経路とする薬剤の体内動態は腎機能障害者において変化することが予想される。

われわれは、健康成人ボランティアおよび種々の程度の腎機能障害者に本剤を投与し、血中濃度および尿中排泄を測定し、薬動力学的解析を行なったのでその成績を報告する。

I. 研究方法

1. 対象

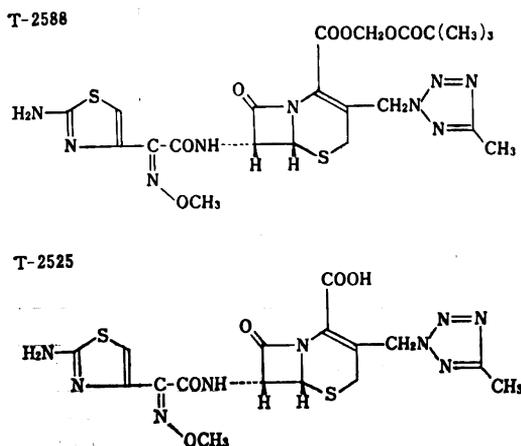
対象は健康男性成人ボランティア 4 例 (年齢 36~39 歳) と種々の程度の腎機能障害を有する患者 14 例 (男性 10 例, 女性 4 例, 年齢 56~85 歳) であり、対象の年齢, 性, 腎機能および診断名を一括して Table 1 に示した。腎機能の指標としては 24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) を用い、Ccr により I 群 (健康人), II 群 (Ccr 40~70 ml/min) および III 群 (Ccr 20~30 ml/min) に分けて解析を行なった。I~III 群の Ccr の平均値はそれぞれ 105.0 ± 12.3 , 51.9 ± 3.4 および 26.1 ± 1.2 ml/min であった。

2. 投与および採血, 採尿方法

T-2588 (T-2525 として 100 mg 力価) を朝食後 30 分に経口投与し、投与直前、および原則として投与 1, 2, 3, 4, 6 および 7 時間もしくは 8 時間後に末梢静脈血を採取し、同じく 0~2, 2~4, 4~6 および 6~8 時間

までの採尿を行なった。なお、採取後遠心分離された血清および尿検体は測定に供するまで -20°C にて凍結保存した。

Fig. 1 Chemical structures of T-2588 and T-2525



3. 濃度測定

T-2525 の濃度測定は、*K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とするペーパーディスク法により富山化学工業(株)総合研究所にて実施した。標準液は、血清についてはヒトブール血清、尿検体については 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で調製した。

4. 薬動学的解析と投与設計

T-2588 経口投与後の薬動学的解析は、吸収に遅れがあるとした one-compartment open model²⁾ を用いて行なった。投与後 t 時間後の血清中 T-2525 濃度 $C(t)$ は次式で算出される。

$$C(t) = \frac{D \cdot K_a \cdot F}{V_d(K_a - K_{el})} \{e^{-K_{el}(t-t_{1/2g})} - e^{-K_a(t-t_{1/2g})}\} \quad \dots\dots\dots(1)$$

$t > t_{1/2g}$

ただし、 D : 投与量 (mg), V_d : 分布容量 (L)
 F : 吸収率, K_a : 吸収速度定数 (hr^{-1})
 K_{el} : 排泄速度定数 (hr^{-1})
 $t_{1/2g}$: 投与後血中に T-2525 が現れるまでの時間 (hr)

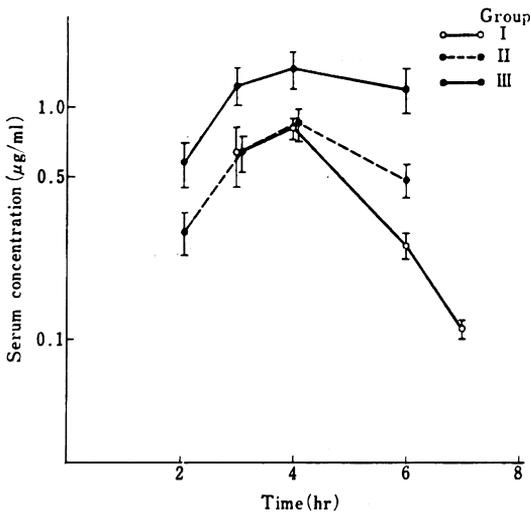
Table 1 Characteristics of subjects with normal and impaired renal function

Group	Subject No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)	Disease
I	1	M	37	70	140.3	————
	2	M	39	58	103.1	————
	3	M	36	66	90.4	————
	4	M	36	75	86.1	————
	Mean \pm S.E.			37.0 \pm 0.7	67.3 \pm 3.6	105.0 \pm 12.3
II	5	M	70	64	65.5	Nephrosclerosis
	6	M	73	40	63.2	Chronic pyelonephritis
	7	M	69	65	57.1	Nephrosclerosis
	8	M	83	48	52.8	Nephrosclerosis
	9	M	85	44	50.7	Nephrosclerosis
	10	M	56	50	42.0	(Post operated renal stone)
	11	F	77	37	42.0	Post operated nephrophthisis
	12	M	83	48	41.7	Post operated hydronephrosis
Mean \pm S.E.			74.5 \pm 3.4	49.5 \pm 3.6	51.9 \pm 3.4	————
III	13	F	73	39	29.9	Chronic pyelonephritis
	14	M	85	48	29.0	Prostatic cancer
	15	M	62	67	27.1	Chronic pyelonephritis
	16	F	58	62	24.0	Chronic pyelonephritis
	17	M	73	68	23.9	Post operated renal tumor
	18	F	72	38	22.8	Post renal insufficiency
Mean \pm S.E.			70.5 \pm 3.9	53.7 \pm 5.6	26.1 \pm 1.2	————

Table 2 Serum concentrations of T-2525 after a single oral administration of T-2588

Group	Subject No.	Serum concentrations (μg/ml)						
		1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	7 h	8 h
I	1	0.235	0.85	1.10	0.72	0.195	0.092	—
	2	<0.08	0.115	0.56	0.90	0.225	0.105	—
	3	<0.08	<0.08	0.205	0.62	0.35	0.145	—
	4	<0.08	0.32	0.65	0.94	0.245	0.11	—
	Mean±S.E.	—	—	0.63±0.18	0.80±0.08	0.25±0.03	0.11±0.01	—
II	5	—	0.225	0.28	0.87	0.64	—	0.29
	6	—	0.11	0.57	0.90	0.53	—	—
	7	—	0.086	0.98	1.50	0.72	—	0.29
	8	—	0.18	0.60	0.69	0.54	—	—
	9	—	0.37	0.55	0.55	0.175	—	—
	10	—	0.43	0.52	0.42	0.185	—	0.08
	11	—	0.63	1.20	1.23	0.68	—	0.29
	12	—	0.29	0.30	0.50	0.33	—	0.19
Mean±S.E.	—	0.29±0.06	0.63±0.11	0.83±0.13	0.48±0.08	—	—	
III	13	—	0.112	0.88	1.75	1.30	—	—
	14	—	0.93	1.45	1.70	1.25	—	—
	15	—	0.63	0.92	0.84	0.65	—	—
	16	—	0.43	1.52	2.00	1.90	—	0.67
	17	—	0.50	0.52	0.47	0.30	—	—
	18	—	0.84	2.00	1.90	1.65	—	—
Mean±S.E.	—	0.57±0.12	1.22±0.22	1.44±0.26	1.18±0.25	—	—	

Fig. 2 Serum concentrations of T-2525 after a single oral administration of T-2588 (Mean ± S. E.)



なお、薬動学的パラメーターを算出する際、次式に示す重みつき残差二乗和が最小となるパラメーターを採用した。

$$f = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \hat{x}_i}{x_i} \right)^2 \dots\dots\dots (2)$$

ただし、 x_i : 血清中濃度 (μg/ml)
 \hat{x}_i : (1) 式より求めた血清中濃度推定値 (μg/ml)
 n : 測定数

また、群間での統計学的比較は、ANOVA および SCHEFFÉ の多重比較法¹⁾により行なった。

次に腎機能障害時の投与方法を推定する目的で、投与量Dと投与間隔τを設定し、反復投与後の定常状態での最高血中濃度 C_{max} および最低血中濃度 C_{min} を上記パラメーターより算出した。

II. 成績

1. 血清中濃度

対象 18 例における T-2525 の血清中濃度の推移を Table 2 に示した。各採血時間における血清中濃度はかなりバラツキが認められたが、最高血清中濃度出現時間は、腎機能の程度に関係なく投与後 3~4 時間にあった。各群ごとの平均血清中濃度の推移を片対数グラフ上に図示すると Fig. 2 のとおりになる。平均最高血清中濃度はいずれも投与 4 時間後にみられ、I 群で $0.80 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ 、II 群で $0.83 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ 、III 群で $1.44 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ であった。投与後 4 時間までの血清中濃度の上昇期において、高度腎障害患者である III 群の血清中

Table 3 Urinary concentrations and recoveries of T-2525 after a single oral administration of T-2588

Group	Subject No.	Urinary concentrations ($\mu\text{g/ml}$)/Urinary recoveries (%)				
		0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	Total
I	1	29.5 3.8	104.2 11.7	53.7 5.9	12.3 1.9	— 23.3
	2	4.5 0.4	65.0 6.5	29.9 11.1	12.4 2.1	— 20.1
	3	1.6 0.2	38.2 4.9	29.8 10.5	5.2 2.8	— 18.4
	4	10.4 1.2	119.2 14.8	74.7 9.0	12.4 2.0	— 27.0
	Mean \pm S.E.	11.5 \pm 6.3 1.4 \pm 0.8	81.7 \pm 18.4 9.5 \pm 2.3	47.0 \pm 10.8 9.1 \pm 1.2	10.6 \pm 1.8 2.2 \pm 0.2	— 22.2 \pm 1.9
II	5	1.9 0.2	10.9 2.6	32.2 11.3	34.1 4.2	— 18.3
	6	1.4 0.3	11.3 2.4	65.7 8.9	30.0 4.1	— 15.7
	7	0.21 0.1	8.1 3.2	51.3 13.3	31.0 3.7	— 20.3
	8	0.87 0.2	4.8 1.4	24.5 4.9	11.1 2.0	— 8.5
	9	3.0 0.6	12.8 3.6	33.6 4.0	23.5 1.2	— 9.4
	10	0.35 <0.1	6.7 1.4	0.83 0.2	<0.1 <0.1	— 1.6
	11	9.8 1.5	83.1 8.0	93.8 6.9	37.9 3.4	— 19.8
	12	0.69 <0.1	8.8 1.2	19.8 2.6	11.8 1.5	— 5.3
	Mean \pm S.E.	2.3 \pm 1.1 0.4 \pm 0.2	18.3 \pm 9.3 3.0 \pm 0.8	40.2 \pm 10.3 6.5 \pm 1.6	22.4 \pm 4.7 2.5 \pm 0.5	— 12.4 \pm 2.5
III	13	0.56 0.1	25.1 4.0	67.8 6.8	34.5 4.1	— 15.0
	14	2.9 0.4	20.3 3.6	53.3 3.1	32.0 3.5	— 10.6
	15	1.6 0.2	24.0 5.5	17.5 4.1	16.7 2.7	— 12.5
	16	1.4 0.1	14.9 2.3	23.4 4.0	21.5 2.6	— 9.0
	17	<0.2 <0.1	4.3 0.3	2.4 0.3	0.28 <0.1	— 0.6
	18	<0.2 <0.1	11.5 2.5	10.5 2.5	5.6 1.6	— 6.6
	Mean \pm S.E.	1.1 \pm 0.5 0.1 \pm 0.1	16.7 \pm 3.3 3.0 \pm 0.7	29.2 \pm 10.5 3.5 \pm 0.9	18.4 \pm 5.6 2.4 \pm 0.6	— 9.1 \pm 2.1

T-2525 濃度は他の群に比べ高い傾向を示したが、有意な差は認められなかった。投与後6時間ではI群で $0.25 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し、II群およびIII群では各々 $0.48 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$, $1.18 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ と腎機能の低下に伴い有意 ($p < 0.05$) に高くなった。

2. 尿中排泄

各群ごとの平均尿中濃度および投与後8時間までの平均尿中回収率を Table 3 および Fig. 3 に示した。腎機能が正常であるI群では2~4時間尿で最も尿中濃度が高く $81.7 \pm 18.4 \mu\text{g/ml}$ に達し、以後漸減したが6~8時間尿でも $10.6 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ の濃度が維持されていた。投与後8時間までの累積尿中回収率は $22.2 \pm 1.9\%$ であった。一方、腎機能が低下したII群およびIII群では、投与後2時間までの尿中濃度は極めて低く、尿中への排泄

はI群に比べ遅れる傾向がみられた。最高濃度は4~6時間尿でみられ、それぞれ $40.2 \pm 10.3 \mu\text{g/ml}$, $29.2 \pm 10.5 \mu\text{g/ml}$ であった。投与後8時間までの尿中回収率は腎機能の低下に伴い低値を示し、II群で $12.4 \pm 2.5\%$ 、III群で $9.1 \pm 2.1\%$ であった。

3. 薬動学的パラメーター

各症例の血清中濃度推移から薬動学的パラメーターを算出し、各群の平均値を Table 4 にまとめた。吸収率 F を推定することができないため、分布容積 V_d に吸収率 F を加味した V_d/F をパラメーターとした。吸収速度定数 K_a はIII群で高い傾向を示したが、バラツキが大きく有意な差は認められなかった。 V_d/F および投与後血中に T-2525 が現れるまでの時間 $t_{1/2}$ には、腎機能による明らかな影響は認められなかった。一方、排泄速

Fig. 3 Urinary excretion of T-2525 after a single oral administration of T-2588 (Mean \pm S.E.)

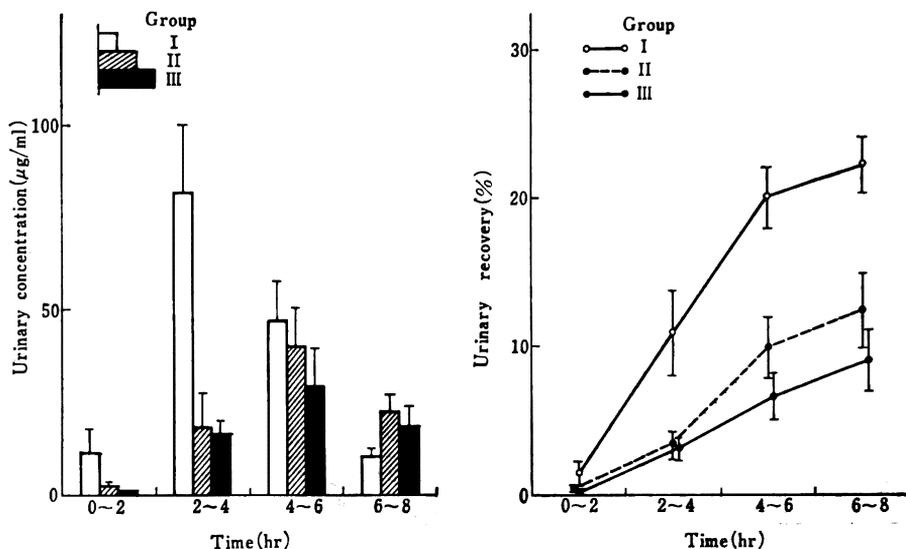


Table 4 Pharmacokinetic parameters of T-2525 after a single oral administration of T-2588

Group	V_d/F (L)	K_a (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
I	49.1 ± 4.9	0.839 ± 0.023	0.837 ± 0.021	1.86 ± 0.40	0.83 ± 0.02	0.78 ± 0.09	3.1 ± 0.4	2.6 ± 0.3
II	63.9 ± 9.8	0.857 ± 0.113	0.547 ± 0.068	1.88 ± 0.21	1.46 ± 0.25	0.82 ± 0.11	3.5 ± 0.2	3.6 ± 0.5
III	61.4 ± 18.1	2.06 ± 0.91	0.222 ± 0.048	1.63 ± 0.13	4.36 ± 1.34	1.39 ± 0.23	3.4 ± 0.4	12.9 ± 4.2
ANOVA	NS	NS	$p < 0.01$	NS	$p < 0.05$	$p < 0.05$	NS	$p < 0.05$
Scheffé's multiple comparison	NS	NS	I vs II $p < 0.05$ I vs III $p < 0.01$ II vs III $p < 0.01$	NS	I vs III $p < 0.05$ II vs III $p < 0.05$	NS	NS	II vs III $p < 0.05$

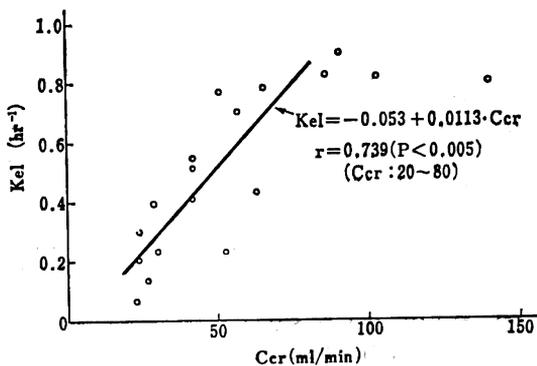
Mean \pm S.E.

Table 5 $C_{max\infty}$ and $C_{min\infty}$ of T-2525 obtained from several dosing schedules of T-2588

Group	Initial D;100mg C_{max}	Steady state					
		D;100mg, r;8hr		D;100mg, r;12hr		D;50mg, r;8hr	
		$C_{max\infty}$	$C_{min\infty}$	$C_{max\infty}$	$C_{min\infty}$	$C_{max\infty}$	$C_{min\infty}$
I	0.78±0.09	0.78±0.09	0.02±0.00	0.78±0.09	0.00±0.00	0.39±0.04	0.01±0.00
II	0.82±0.11	0.87±0.11	0.10±0.03	0.83±0.11	0.02±0.01	0.43±0.06	0.01±0.00
III	1.39±0.23	2.19±0.61	0.99±0.45	1.79±0.44	0.47±0.28	1.10±0.31	0.24±0.14

D: Dose r: Dose interval Mean±S.E.

Fig. 4 Correlation between creatinine clearance (Ccr) and excretion rate constant (Kel)



度定数 K_{el} は腎機能の低下に伴い低値となり、 C_{cr} と K_{el} との間に有意 ($p < 0.005$) の相関関係が認められ、一次回帰式 $K_{el} = -0.053 + 0.0113 \cdot C_{cr}$ ($C_{cr}: 20 \sim 80$) が得られた (Fig. 4)。

血清中濃度半減期 $t_{1/2}$ および血清中濃度曲線下面積 AUC は腎機能正常者では各々 0.83 ± 0.02 hr, 2.6 ± 0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ で、腎機能の低下に伴い延長もしくは増大した。各群間の比較では K_{el} , $t_{1/2}$, C_{max} および AUC について有意の差が認められた (Table 4)。

4. 連続投与時の最高および最低血清中濃度の推定

T-2588 の投与量、投与間隔を 100 mg 8 時間 (1 日 3 回)、100 mg 12 時間 (1 日 2 回) および 50 mg 8 時間 (1 日 3 回) に設定し、反復投与した際の最高 ($C_{max\infty}$) と最低血清中濃度 ($C_{min\infty}$) を各症例の薬動学的パラメーターから計算して、各群の平均を Table 5 に示した。I 群および II 群では 100 mg 1 日 3 回の投与を続けてもほとんど T-2525 の血清中濃度に蓄積性は認められなかった。しかし、高度腎障害者である III 群 ($C_{cr} 20 \sim 30$ ml/min) においては、 $C_{max\infty}$ が初回投与時の約 1.5 倍の濃度になり蓄積傾向がみられた。この傾向は 100 mg 1 日 2 回の投与方法でも認められたが、投与量を 50 mg

に減量することにより、腎機能正常者の 100 mg 1 日 3 回投与時と同程度の $C_{max\infty}$ が得られた。

III. 考 察

一般にセフェム系抗生剤は毒性が低く安全性の高い薬剤といわれているが、腎機能障害者では体内蓄積等により思わぬ副作用を惹起する可能性も考えられ経口抗生剤についても多くの報告がなされている⁴⁻¹⁴⁾。これらはいずれも程度の差はあるものの腎機能障害者では正常者に比べ経口抗生剤の最高血中濃度の上昇あるいは持続性を示し、かつ尿中回収率の低下傾向を認める、としている。

今回、我々は健康成人 4 例と臨床上市しばしば遭遇する程度の腎機能障害者 14 例の計 18 例に対して、尿中排泄が主とされている¹⁾ T-2588 を投与し血清中および尿中の T-2525 濃度を測定した後、one-compartment open model を用いて薬動学的解析を行なった。

健康成人 (I 群) の成績は、投与後 4 時間に平均最高血清中濃度 0.80 ± 0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、血中半減期は 0.83 ± 0.02 時間、平均累積尿中回収率は $22.2 \pm 1.9\%$ と T-2588 の臨床第 1 相試験の結果等に比べ若干低く推移していた¹⁾。腎機能障害者においては最高血中濃度を示す時間は投与後 3~4 時間で正常者と変わらなかったが、最高血中濃度は腎機能の低下に伴い上昇し、かつそれ以降の血清中濃度の推移は有意に遅延化し、 K_{el} と C_{cr} の間に $K_{el} = -0.053 + 0.0113 \cdot C_{cr}$ と直線関係が認められた。血清中半減期は障害の程度に応じて延長し、 $C_{cr} 40 \sim 70$ ml/min の患者 (II 群) で平均 1.46 ± 0.25 時間、 $C_{cr} 20 \sim 30$ ml/min の患者 (III 群) で 4.36 ± 1.34 時間であった。T-2525 の尿中排泄も腎機能障害者で遅延傾向を認め、投与後 8 時間までの尿中回収率はそれぞれ $12.4 \pm 2.5\%$, $9.1 \pm 2.1\%$ であった。尿中濃度は個体差あるいは疾患の差のためかバラツキは認められたものの投与後 4~6 時間尿で最高濃度を示し、平均値で II 群が 40.2 ± 10.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、III 群が 29.2 ± 10.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり腎機能障害者でも泌尿器科領域での感染症に有効

性が期待されると考えられた。

腎機能障害者における抗生剤の投与方法については、

1) 初回に常用量を使用した後、その1/2量を血中半減期ごとに使用する。

2) 血中半減期の2~3倍の間隔で常用量を使用する方法。

3) 使用間隔を腎機能正常者と同じにして、1回使用量を腎機能程度に応じて減ずる方法。

等があることを嶋田¹⁵⁾は紹介している。そこで、我々は投与量と投与間隔を設定したモデルを作製し、反復投与後の最高および最低血清中濃度を算出し投与方法について検討を加えた。その結果、T-2588の100mgを1日3回投与するとI群、II群では蓄積性は認められないが、III群ではその傾向が認められた。しかし、投与量を50mgに減量することにより健常者への100mg投与時とはほぼ同程度の C_{max} が得られた。

以上のことより、T-2588は有効血清中濃度を考えながら、至適な投与量、投与間隔を設定すれば、腎機能障害者にも比較的 safely に使用でき、かつ有用性が期待される薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、T-2588。東京、1985
- 2) WAGNER, J. G.: *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. Drug intelligence publications. Inc., Hamilton, Illinois, p.74~82, 1982
- 3) COLQUHOUN, D.: "Lectures on biostatistics" Oxford University Press, 補正、米虫節夫、磯見恭史(訳)「生物統計学入門」p.105~106, 医薬ジャーナル社, 1982
- 4) BROGARD, J. M.: M. PINGET, M. DORNER & J. LAVILLAUREIX: Determination of cefalexin pharmacokinetics and dosage adjustments in relation to renal function. *J. Clinical Pharmacol.* Oct.: 666~673, 1975
- 5) SPYKER, D. A.: L. L. GOBER, W. M. SCHELD, M. A. SANDE & W. K. BOLTON: Pharmacokinetics of cefaclor in renal failure: Effects of multiple doses and hemodialysis. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 21(2): 278~281, 1982

- 6) HUMBERT, G.: A. LEROY, J. P. FILLASTRE & M. GODIN: Pharmacokinetics in cefadroxil in normal subjects and in patients with renal insufficiency. *Chemotherapy (Basel)* 25: 189~195, 1979
- 7) DEGEN, J.: L. RINGWELSKI & H. MAIER-LENZ: Konzentration von Cefadroxil im Nierenge-webe und Serum nach oraler applikation bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. *Arzneim.-Forsch.* 33(II): 1339~1342, 1983
- 8) 楠 信男, 本宿 尚, 玉木 重, 古山淑子, 谷地 功光: 腎機能低下例における抗生剤使用について。Amoxicillinの体内動態から。 *Chemotherapy* 26: 311~316, 1978
- 9) ARANCIBIA, A.: M. T. DROGUETT, G. FUENTES, G. GONZÁLEZ, C. GONZÁLEZ, S. THAMBO & G. PALOMBO: Pharmacokinetics of amoxicillin in subjects with normal and impaired renal function. *J. Clin. Pharmacol. Therap.* 20: 447~453, 1982
- 10) 平野 尚, 仲野 孝, 西 紀: 腎機能障害患者における Bacampicillin の血中濃度。 *Chemotherapy* 32: 156~163, 1984
- 11) 中野 博, 石部知行, 佐々木健一郎, 仁平寛巳: 腎機能障害患者における Indanyl carbenicillin の血中濃度, 尿中濃度および尿中排泄量について。 *Chemotherapy* 23: 765~771, 1975
- 12) NAKANO, H.: K. SAKAI, M. MIZOGUCHI, T. ISHIBE & H. NIHIRA: Absorption and excretion of carbenicillin indanyl sodium in patients with reduced kidney function. *Chemotherapy (Basel)* 23: 299~308, 1977
- 13) 中野 博, 林 睦雄, 本田弘子: 腎機能障害者における Pivmecillinam の経口投与時の吸収, 排泄について。 *Chemotherapy* 25: 284~288, 1977
- 14) EKBERG, M.: T. DENNEBERG, S. LARSSON & I. JUHLIN: Pharmacokinetic and therapeutic studies of pivmecillinam in patients with normal and impaired renal function. *Scand. J. Infect. Dis.* 10: 127~133, 1978
- 15) 嶋田基五郎: 治療法一患者側に考慮すべき条件がある場合—腎不全患者。 *総合臨床* 32: 1777~1780, 1983

PHARMACOKINETICS OF T-2588 IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTIONS

YOSHIKAZU FUKUOKA, KEIICHI TANAKA and MASASHI NOGUCHI
Toyama Chemichal Co., Ltd.

AKIRA SAKAI and TAKAHIRO HAGINAKA
Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital

TAKEO NAKAMURA and EIJI TAJIKA
Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

SHIZUTO KANDA and MASAHIRO KATO
Department of Urology, Toyama City Hospital

MASATSUNE HASEGAWA
Toyama City, Hasegawa Doctor's Office

The pharmacokinetics of T-2525, an active form of a new oral cephem antibiotic T-2588, were studied in 4 healthy volunteers and 14 patients with various degrees of renal impairment after a single oral administration of 100 mg dose of T-2588. The endogenous creatinine clearances (Ccr) of each subject were used as indicator of renal function. Pharmacokinetic parameters were obtained following the one-compartment open model with lag phase in the absorption.

The peak concentrations of T-2525 in serum were achieved 4 hours after administration without relation to the renal functions. The serum concentration of T-2525 increased in patients having the level of Ccr of 20 to 30 ml/min. The mean serum half-life of T-2525 was calculated for 0.83 ± 0.02 hour in normal subjects and increased in patients along with increasing impairment of renal function. The excretion rate constant well correlated with Ccr ($r=0.739$, $p<0.005$).

In normal subjects, $22.2 \pm 1.9\%$ of the drug was excreted in the urine as T-2525 within the first 8 hours, and the urinary excretion rate declined gradually in patients as a degree of renal impairment advanced.

In the patients with severely impaired renal function (Ccr of 20 to 30 ml/min), the drug accumulation should be predicted by giving 100 mg oral dose of T-2588 repeated at interval of 8 hours, but not in patients who have the level of Ccr of 40 to 70 ml/min.