

## L-105 に関する臨床的研究

柴 孝也・斉藤 篤・嶋田甚五郎・山路武久

北條敏夫・加地正伸・奥田新一郎

南雲久美子・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室

上田 泰

東京慈恵会医科大学

新半合成セファロsporin剤 L-105 に関する抗菌力、吸収・排泄などの基礎的検討および内科系感染症に対する臨床評価を試み、以下の成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離の *Staphylococcus aureus* に対する L-105 の抗菌力は CMZ より1～3段階、CEZ, CPZ, LMOX より3～5段階優れていた。Indole(+) *Proteus* 属に対しては、CEZ と *Proteus mirabilis* では LMOX, CEZ とほぼ同等の抗菌力を示し、他の比較薬剤より優れていた。

2) 吸収・排泄：健康成人男子志願者に 1,000 mg の L-105 および CTM を cross over 法により1回静注し、血中濃度ならびに尿中排泄を比較した。静注5分後の L-105, CTM の血中濃度は 164  $\mu\text{g/ml}$ , 96  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後経時的に減少し、その半減期 ( $\beta$ 相) はそれぞれ 0.833 時間、1.063 時間であった。静注後6時間までの尿中排泄率は L-105, CTM で、それぞれ 52.4%、58.0%であった。また、L-105 静注30分前に probenecid 1,000 mg を併用した場合、非併用時に比較し、血中濃度の持続および尿中排泄の遅延傾向が認められた。

3) 臨床成績：歯根膜炎、感染性心内膜炎各1例、呼吸器感染症2例、尿路感染症3例計7例に L-105 を使用し、著効2例、有効3例、やや有効1例、無効1例の成績を得た。

副作用としては特記するものは認めず、また本剤使用によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

L-105 は日本レダリー社で開発された7位に amino-thiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3位に thiadiazolyl-thiomethyl 基を導入した新しい半合成セファロsporin系の注射剤である。L-105 はグラム陽・陰性菌に対して抗菌力を示し、各種の  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定であり、殺菌効果が優れているといわれる。優れた抗菌力と広域性および良好な組織内移行によって、臨床効果が期待されるという<sup>1)</sup>。

われわれは、L-105 に関する抗菌力、吸収・排泄などについて基礎的検討を行うとともに、内科系感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、それらの成績を以下に報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 測定方法

臨床分離の *Staphylococcus aureus* (25株)、Indole(+) *Proteus* 属 (25株) および *Proteus mirabilis* (25株) に対する L-105 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療

法学会標準法により、平板希釈法にて測定した。接種菌量は、ブイヨン 37°C、一夜培養菌液 (原液) およびその100倍希釈液 (100倍希釈液) のそれぞれ1白金耳であり、24時間培養後に発育が完全に阻止された最低濃度を MIC とした。なお、同時に cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefoperazone (CPZ) ならびに latamoxef (LMOX) の MIC を測定し、本剤のそれと比較した。

## 2. 成 績

検討した3菌種に対する L-105 の抗菌力および他の同系薬剤との相関は Fig. 1～9 に示すとおりである。

*S. aureus* 25株に対する L-105 の MIC 分布は、原液および100倍希釈液接種でピーク値はともに 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にあり、ピーク値以下で発育が阻止される株数はそれぞれ15株 (60.0%) および16株 (64.0%) であった。100倍希釈液接種でみた本剤の *S. aureus* に対する抗菌力は比較した他の薬剤よりもっとも優れ、CMZ より1～3段階小さな MIC 分布がみられた (Fig. 1～3)。

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* to L-105

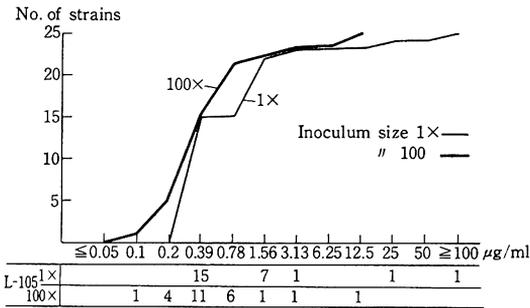


Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to L-105

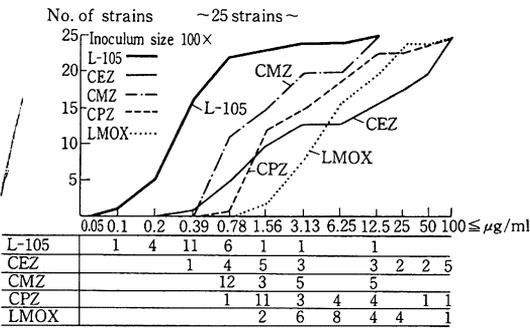


Fig. 3 Correlogram between L-105 and CEZ or LMOX ~*S. aureus* 25 strains~

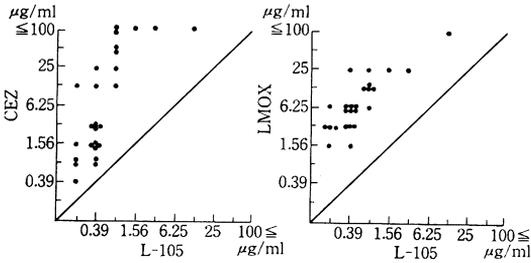


Fig. 4 Susceptibility of Indole (+) *Proteus* spp. to L-105

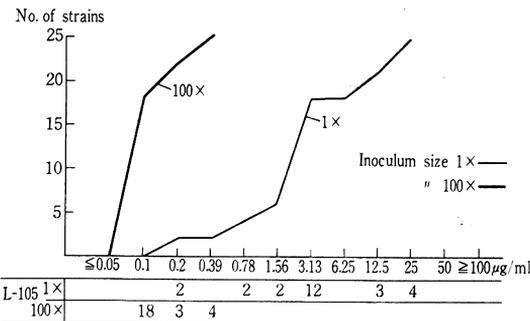


Fig. 5 Susceptibility of Indole (+) *Proteus* spp. to L-105

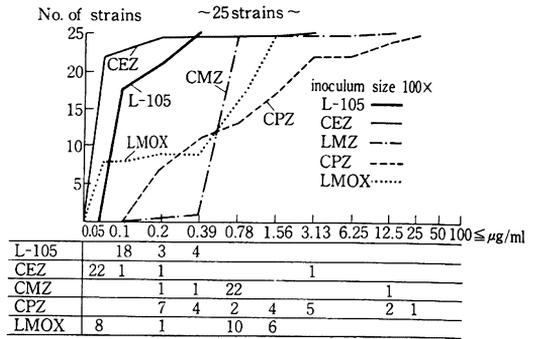


Fig. 6 Correlogram between L-105 and CEZ or LMOX ~Indole (+) *Proteus* spp. 25 strains~

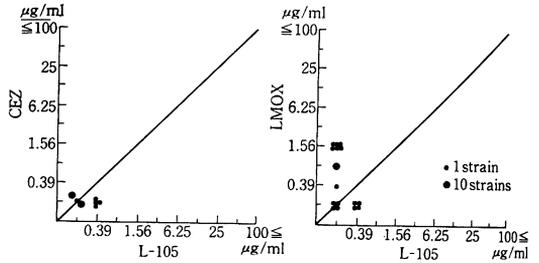
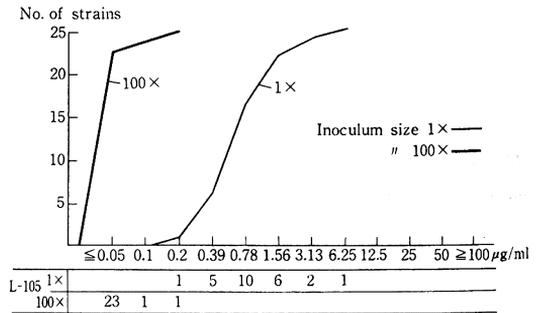


Fig. 7 Susceptibility of *P. mirabilis* to L-105



Indole(+) *Proteus* 属25株に対する MIC は原液接種では 0.2~25 µg/ml に広く分布するのに比し, 100倍希釈液接種では 0.1~0.39 µg/ml に分布し, そのピーク値はそれぞれ 3.13 µg/ml, 0.1 µg/ml であった。この成績は検討薬剤では CEZ とほぼ同等でもっとも優れたものであり, CMZ より2~3段階, LMOX, CPZ より3~5段階小さな MIC 分布を示した (Fig. 4~6)。  
*P. mirabilis* 25株に対する MIC は原液接種で 0.2~6.25 µg/ml に分布し, ピーク値は 0.78 µg/ml にあるのに比し, 100倍希釈液接種では, ≤0.05~0.2 µg/ml

Fig. 8 Susceptibility of *P. mirabilis* to L-105

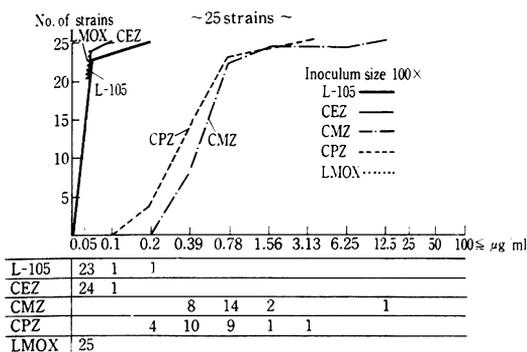
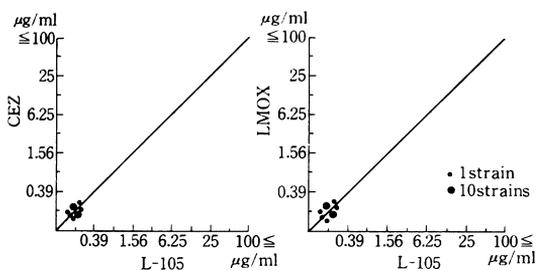


Fig. 9 Correlogram between L-105 and CEZ or LMOX ~*P. mirabilis* 25 strains~



に分布し、しかもピーク値は、 $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$  にあり、その値以下で23株 (92%) が発育を阻止された。この成績は CEZ, LMOX とほぼ同等であり、CPZ, CMZ より3~5段階小さな MIC 分布を示した (Fig. 7~9)。

II. 血中濃度ならびに尿中排泄

1. 対象ならびに測定方法

L-105 および CTM 各 1,000 mg を静注したさいの血中濃度ならびに尿中排泄を健康成人男子志願者 5 名を対象として cross over 法により測定した (Table 1)。血中ならびに尿中濃度の測定は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とした円筒平板法によった。

血中濃度は静注後 5, 15, 30分, 1, 2, 4, 6 時間後に採血し、測定した。同時に静注後 0~2, 2~4, 4~6 時間尿について、それぞれの尿中濃度を測定し、これに各時間帯の尿量に乗じて尿中排泄量を求め、使用量との比から尿中回収率を求めた。

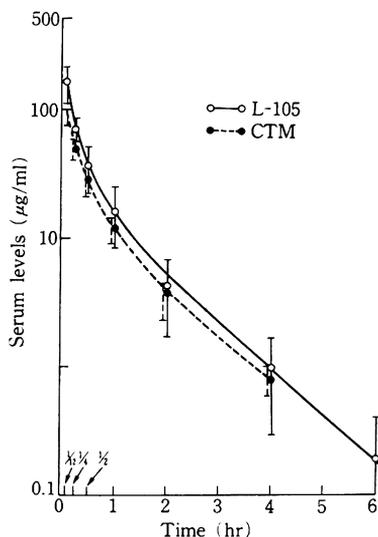
また、本剤の血中濃度、尿中排泄に及ぼす probenecid の影響を知る目的で同一志願者 5 名について L-105 静注前 30分に probenecid 1,000 mg を 1 回内服させ、前記と同一のスケジュールにて血中濃度、尿中濃度を測定し、probenecid 非併用時のそれと比較検討した。

次いで、L-105 (probenecid 非併用, 併用時), CTM

Table 1 Summary of healthy volunteers

Case	Sex	Age (yrs)	Height (cm)	B.W. (kg)	Ccr (ml/min)
I. S.	M	22	165	63.1	117
T. M.	M	20	165	58.5	131
S. K.	M	20	170	73.5	75
H. T.	M	20	169	65.8	124
Y. U.	M	20	179	66.0	142
Mean $\pm$ S.D.		20.4 $\pm$ 0.9	170 $\pm$ 5.7	65.3 $\pm$ 5.5	118 $\pm$ 25.6

Fig. 10 Serum levels of L-105 and CTM healthy volunteers, cross over (n=5) 1,000 mg, i.v. inj.



の血中濃度値をもとに、one compartment open model に従って、薬動学的定数を算出した。

2. 成績

1) 健康成人における血中濃度、尿中排泄

志願者 5 名を対象に行った L-105, CTM 各 1,000 mg 静注後の血中濃度推移は Table 2, Fig. 10 に示すとおりである。

L-105 は、静注 5 分後で最高値平均  $164 \mu\text{g/ml}$  に達し、以後漸減して 6 時間後には  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であった。一方、CTM は 5 分後の最高値でも  $96 \mu\text{g/ml}$  であり、4 時間に  $0.8 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後には 1 例を除いては測定限界値以下であった。

以上のような測定値から求めた薬動学的定数は Table 3 のとおりである。血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) は L-105 静注時に平均 0.833 時間であるのに比し、CTM のそれ

Table 2 Serum levels of L-105 and CTM healthy volunteers, cross over (n=5) 1,000 mg, i.v. inj.

Drug	Case	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6 (hr)
L-105	I. S.	236	92.1	62.6	26.8	8.7	2.3	0.2
	T. M.	156	70.0	31.5	23.5	4.9	0.9	0.5
	S. K.	124	53.6	30.2	14.9	2.7	0.7	0.2
	H. T.	184	76.8	32.8	9.5	2.8	0.5	0.2
	Y. U.	120	59.8	25.7	8.4	2.6	0.6	0.1
	Mean $\pm$ S.D.	164 $\pm$ 47.9	70.5 $\pm$ 15.0	36.6 $\pm$ 14.8	16.6 $\pm$ 8.2	4.3 $\pm$ 2.6	1.0 $\pm$ 0.7	0.2 $\pm$ 0.2
CTM	I. S.	132	67.3	41.9	16.2	5.9	1.0	0.4
	T. M.	98.4	42.4	24.5	11.8	2.5	0.6	N.D.
	S. K.	96.5	44.6	25.3	9.8	5.6	0.9	N.D.
	H. T.	76.8	51.3	24.7	9.9	2.8	0.8	N.D.
	Y. U.	76.2	44.8	25.1	10.2	2.9	0.7	N.D.
	Mean $\pm$ S.D.	96.0 $\pm$ 22.7	50.1 $\pm$ 10.2	28.3 $\pm$ 7.6	11.6 $\pm$ 2.7	3.9 $\pm$ 1.6	0.8 $\pm$ 0.2	—

N.D. : Not detected ( $<0.313$ )

Table 3 Pharmacokinetics of L-105 and CTM healthy volunteers, cross over (n=5) 1,000 mg i.v. inj.

Drug	Case	$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	T 1/2( $\alpha$ ) (hr)	T 1/2( $\beta$ ) (hr)	Vd $\beta$ (L)	AUC <sup>0</sup> ( $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ )	C tot ( $\text{ml/min}$ )	C ren ( $\text{ml/min}$ )
L-105	I. S.	5.606	0.967	0.124	0.717	8.50	121.61	137.05	86.48
	T. M.	8.408	1.080	0.082	0.641	10.91	84.83	196.47	109.73
	S. K.	2.842	0.694	0.244	0.999	24.04	59.86	278.41	161.89
	H. T.	4.207	0.733	0.165	0.945	18.58	73.40	227.07	94.62
	Y. U.	4.311	0.804	0.161	0.862	22.45	55.43	300.71	129.31
	Mean $\pm$ S.D.	5.075 $\pm$ 2.104	0.856 $\pm$ 0.163	0.155 $\pm$ 0.060	0.833 $\pm$ 0.151	16.90 $\pm$ 6.91	79.03 $\pm$ 26.47	227.94 $\pm$ 65.37	105.04 $\pm$ 18.83
CTM	I. S.	2.280	0.527	0.304	1.315	25.06	75.72	220.10	136.76
	T. M.	2.919	0.734	0.237	0.944	28.26	48.21	345.74	218.19
	S. K.	5.610	0.806	0.124	0.860	22.84	54.33	306.78	—
	H. T.	2.882	0.570	0.240	1.216	36.96	47.48	351.04	186.04
	Y. U.	2.975	0.707	0.233	0.981	30.95	45.73	364.45	196.42
	Mean $\pm$ S.D.	3.333 $\pm$ 1.304	0.669 $\pm$ 0.117	0.227 $\pm$ 0.065	1.063 $\pm$ 0.193	28.81 $\pm$ 5.50	54.29 $\pm$ 12.41	317.62 $\pm$ 58.58	200.10 $\pm$ 60.00

は 1.063 時間と、やや延長していた。血中濃度曲線下面積 (AUC) は L-105  $79.03 \text{ hr}\cdot\mu\text{g/ml}$  に対し CTM では  $54.29 \text{ hr}\cdot\mu\text{g/ml}$  と小さい bioavailability を示した。

L-105 および CTM それぞれ 1,000 mg を静注したときの各尿中濃度、尿中排泄量ならびに尿中回収率は Table 4, Fig. 11 のとおりである。尿中には L-105 のほうが CTM より 4 時間後までは高い濃度に排泄され

るが、4~6 時間では L-105  $79.2 \mu\text{g/ml}$ , CTM  $101 \mu\text{g/ml}$  と逆転していた。6 時間までの尿中回収率は L-105 52.4% であるのに対して、CTM 58.0% であった。

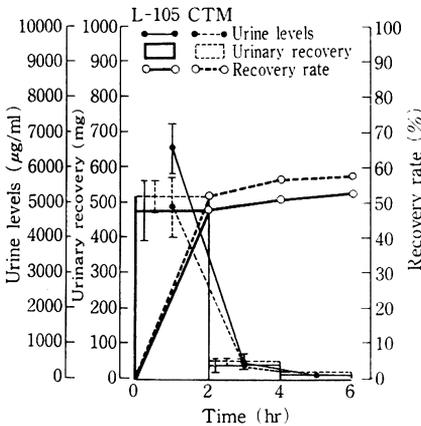
## 2) Probenecid の血中濃度、尿中排泄への影響

健康成人志願者 5 名に probenecid 1,000 mg を 1 回内服させ、30 分後に L-105 1,000 mg を 1 回静注したときの血中濃度は Table 5, Fig. 12 に示すとおりである。

Table 4 Urinary excretion of L-105 and CTM healthy volunteers, cross over (n=5) 1,000 mg, i.v. inj.

Drug	Case	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		0 ~ 6 (hr)	
		Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
L-105	I. S.	6680	534	844	72.6	150	24.0	631	63.1
	T. M.	7280	516	422	34.6	72.3	7.0	558	55.8
	S. K.	6950	556	230	19.3	55.0	6.2	582	58.2
	H. T.	5400	378	441	32.6	55.0	6.1	417	41.7
	Y. U.	6380	396	487	29.2	63.8	5.2	430	43.0
	Mean ±S.D.	6538 ±718	476 ±83.0	485 ±223	37.7 ±20.4	79.2 ±40.2	9.7 ±8.0	524 ±95	52.4 ±9.5
CTM	I. S.	5720	526	586	70.3	159	24.8	621	62.1
	T. M.	4830	580	307	41.8	62.3	9.7	632	63.2
	S. K.	—	—	227	43.1	74.1	17.1	—	—
	H. T.	5190	477	481	39.4	85.8	13.0	529	52.9
	Y. U.	3680	478	412	45.3	122	15.3	539	53.9
	Mean ±S.D.	4855 ±864	515 ±48.4	403 ±141	48.0 ±12.7	101 ±39.5	16.0 ±5.6	580 ±53.2	58.0 ±5.3

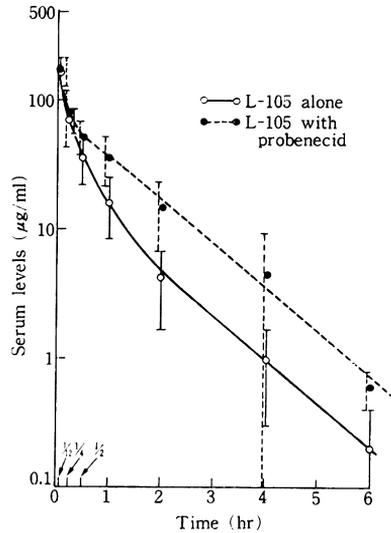
Fig. 11 Urinary excretion of L-105 and CTM healthy volunteers, cross over (n=5) 1,000 mg, i.v. inj.



血中濃度は静注5分後にピーク値(非使用時) 164 μg/ml, (使用時) 172 μg/ml, 4時間後でそれぞれ 1.0 μg/ml, 4.5 μg/ml, 6時間後で 0.2 μg/ml と 0.6 μg/ml であった。そのさいの薬動学的パラメーターの比較では血中半減期(β相) 0.833時間に対して, probenecid併用時では1.007時間であった。血中濃度曲線下面積(AUC)は 79.03 hr・μg/ml, 併用者のそれは 149.13 hr・μg/ml を示した (Table 6)。

そのさいの尿中濃度, 尿中排泄量ならびに尿中回収率は Table 7, Fig. 13 のとおりである。6時間までの尿中

Fig. 12 Serum levels of L-105 with and without probenecid healthy volunteers, cross over (n=5) 1,000 mg, i.v. inj.



回収率は非使用時は52.4%であるのに対し, probenecid使用により 33.8% と低くなった。

### Ⅲ. 臨床成績

#### 1. 対象

内科領域の諸感染症7例(歯根膜炎, 感染性心内膜炎おのおの1例, 呼吸器感染症2例, 尿路感染症3例)に

Table 5 Serum levels of L-105 with and without probenecid healthy volunteers, cross over (n=5)  
1,000 mg, i.v. inj.

Drug	Case	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6 (hr)
L-105	I. S.	236	92.1	62.6	26.8	8.7	2.3	0.2
	T. M.	156	70.0	31.5	23.5	4.9	0.9	0.5
	S. K.	124	53.6	30.9	14.9	2.7	0.7	0.2
	H. T.	184	76.8	32.8	9.5	2.8	0.5	0.2
	Y. U.	120	59.8	25.7	8.4	2.6	0.6	0.1
	Mean $\pm$ S.D.	164 $\pm$ 47.9	70.5 $\pm$ 15.0	36.6 $\pm$ 14.8	16.6 $\pm$ 8.2	4.3 $\pm$ 2.6	1.0 $\pm$ 0.7	0.2 $\pm$ 0.2
L-105 with probenecid	I. S.	209	139	67.3	62.2	28.5	13.2	3.8
	T. M.	180	56.1	49.4	37.5	16.4	2.6	0.9
	S. K.	153	72.3	50.0	28.7	9.5	2.5	0.7
	H. T.	210	102	66.0	31.7	12.6	2.3	0.6
	Y. U.	109	41.7	31.1	23.1	8.1	1.7	0.4
	Mean $\pm$ S.D.	172 $\pm$ 42.4	82.2 $\pm$ 38.9	52.8 $\pm$ 14.8	36.6 $\pm$ 15.2	15.0 $\pm$ 8.0	4.5 $\pm$ 4.9	0.6 $\pm$ 0.2

Table 6 Pharmacokinetics of L-105 with and without probenecid healthy volunteers, cross over (n=5)  
1,000 mg, i.v. inj.

Drug	Case	$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	T 1/2( $\alpha$ ) (hr)	T 1/2( $\beta$ ) (hr)	Vd $\beta$ (L)	ACU <sup>0</sup> ( $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ )	C tot (ml/min)	C ren (ml/min)
L-105 alone	I. S.	5.606	0.967	0.124	0.717	8.50	121.61	137.05	86.48
	T. M.	8.408	1.080	0.082	0.641	10.91	84.83	196.47	109.73
	S. K.	2.842	0.694	0.244	0.999	24.04	59.86	278.41	161.89
	H. T.	4.207	0.733	0.165	0.945	18.58	73.40	227.07	94.62
	Y. U.	4.311	0.804	0.161	0.862	22.45	55.43	300.71	129.31
	Mean $\pm$ S.D.	5.075 $\pm$ 2.104	0.856 $\pm$ 0.163	0.155 $\pm$ 0.060	0.833 $\pm$ 0.151	16.90 $\pm$ 6.91	79.03 $\pm$ 26.47	227.94 $\pm$ 65.37	105.04 $\pm$ 18.83
L-105 with probenecid	I. S.	6.513	0.514	0.106	1.349	8.83	220.42	75.62	30.23
	T. M.	36.417	0.772	0.019	0.898	6.12	211.88	78.66	22.13
	S. K.	3.222	0.622	0.215	1.047	14.80	102.13	163.19	64.05
	H. T.	4.693	0.799	0.148	0.867	9.49	131.77	126.48	38.61
	Y. U.	15.081	0.794	0.046	0.873	15.86	79.44	209.81	65.53
	Mean $\pm$ S.D.	13.185 $\pm$ 13.777	0.708 $\pm$ 0.122	0.107 $\pm$ 0.079	1.007 $\pm$ 0.205	11.02 $\pm$ 4.15	149.13 $\pm$ 64.01	130.75 $\pm$ 57.17	44.11 $\pm$ 19.76

L-105 を臨床使用した。年齢分布は 34~77 歳 (平均 56.0 歳), 性別は男性 5 例, 女性 2 例である。L-105 の臨床効果は, 自・他覚所見および臨床検査値の改善をもとにした各主治医の判定に従い, 細菌学的効果は, 本剤使用前後での原因菌の消長によって判定した。

## 2. 使用方法ならびに使用期間

本剤 1,000 mg を 1 日 2~3 回点滴静注, 1 例のみ 1 回静注した。使用期間は 3~16 日間, 使用総量は 6.0~32.0 g である。

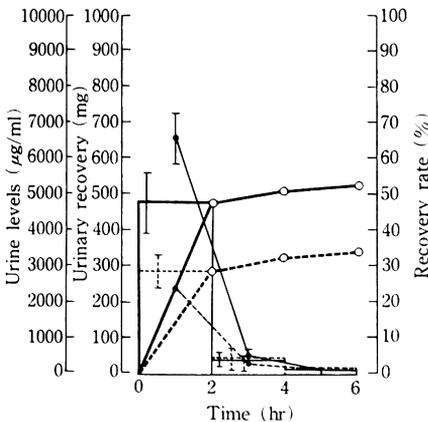
## 3. 臨床成績

本剤を臨床使用した成績は Table 8 に示すとおりである。臨床効果は著効 2 例, 有効 3 例, やや有効 1 例, 無

Table 7 Urinary excretion of L-105 with and without probenecid healthy volunteers, cross over (n=5) 1,000 mg, i.v. inj.

Drug	Case	0~2		2~4		4~6		0~6 (hr)	
		Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
L-105 alone	I. S.	6680	534	844	72.6	150	24.0	631	63.1
	T. M.	7280	516	422	34.6	72.3	7.0	558	55.8
	S. K.	6950	556	230	19.3	55.0	6.2	582	58.2
	H. T.	5400	378	441	32.6	55.0	6.1	417	41.7
	Y. U.	6380	396	487	29.2	63.8	5.2	430	43.0
	Mean ± S.D.	6538 ± 718	476 ± 83.0	485 ± 223	37.7 ± 20.4	79.2 ± 40.2	9.7 ± 8.0	524 ± 95	52.4 ± 9.5
L-105 with probenecid	I. S.	2320	274	622	90.8	226	35.3	400	40.0
	T. M.	2390	244	250	30.0	62.2	7.6	282	28.2
	S. K.	2370	360	119	23.6	34.5	8.7	392	39.2
	H. T.	2380	257	317	38.7	55.4	9.5	305	30.5
	Y. U.	2380	298	87.9	12.0	12.0	2.9	313	31.3
	Mean ± S.D.	2368 ± 28	286 ± 45.9	279 ± 213	39.0 ± 30.6	78.0 ± 85.0	12.8 ± 12.8	338 ± 54.2	33.8 ± 5.4

Fig. 13 Urinary excretion of L-105 with and without probenecid healthy volunteers, cross over (n=5) 1,000 mg, i.v. inj.



効1例であり、有効率は71.4%であった。細菌学的効果を判定した5例7菌種では4例6菌種が消失し、1例の1菌種のみが持続し、消失率は85.7%であった。

臨床的な副作用は全例に認められなかった。また、本剤使用前後の臨床検査成績はTable 9に示すとおりである。確認した範囲では、本剤の使用による臨床検査値の異常変動はみられなかった。

#### IV. 考 察

L-105は日本レダリー社で開発された、新しい半合成セファロスポリン剤で化学的にもきわめて安定した構造

をもつ注射剤である。

今回、われわれはL-105の抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果について諸検討を加えたので、以下それらの成績をもとに若干の考察を試みる。

##### 1. 抗菌力

L-105は好気性、嫌気性のグラム陽性菌から陰性菌にまで幅広い抗菌力を示し、とくに*S. aureus*に対しては他の同系薬剤より優れた抗菌力を示すといわれている<sup>1)</sup>。

われわれの検討でも、臨床株の*S. aureus*, Indole(+)*Proteus*属, *P. mirabilis*に対する本剤の抗菌力はCEZ, CMZと同等かそれより優れていた。すなわち,*S. aureus*は0.39 μg/ml, Indole(+)*Proteus*属0.1 μg/ml,そして*P. mirabilis* 0.05 μg/mlまたはそれ以下にMICのピーク値があり、それ以下でそれぞれ64.0%, 72.0%, 92.0%の株が発育を阻止された。これらの成績は,*S. aureus*に対してCMZより1~3段階, CEZ, CPZ, LMOXより3~5段階優れたものであった。Indole(+)*Proteus*属, *P. mirabilis*にはCEZとほぼ同等であり、他の比較薬剤のいずれよりも優れた抗菌力を示した。なお、L-105のMICは接種菌量の変動による影響をほとんど受けなかった。

従来、本系統の薬剤は*S. aureus*感染症のさいに選択される機会は少なかったが、L-105は優れた抗菌力を発揮することから、今後の臨床使用にさいしその効果が期待される。

Table 8 Clinical results with L-105

No.	Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	L-105		Response		Side effects	Remarks
					Daily dose	Duration	Clinical	Bacteriol		
1	T. Y.	36 M	Periodontitis	N. D.	1,000 mg × 2 d. i.	3	Poor	Inevaluable	—	
2	Y. K.	49 M	Infective endocarditis	<i>S. sanguis</i>	1,000 mg × 3 d. i.	7	Fair	Eradicated	—	Mitral insufficiency
3	T. K.	69 M	Pneumonia	<i>S. aureus</i>	1,000 mg × 2 d. i.	15	Good	Eradicated	—	Esophageal cancer
4	H. F.	50 M	Pneumonia	N. D.	1,000 mg × 2 d. i.	16	Excellent	Inevaluable	—	Cerebral infarction
5	C. S.	34 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1,000 mg × 2 d. i.	13	Good	Eradicated	—	DM Aplastic anemia
6	A. K.	77 F	Chronic cystitis	<i>K. pneumoniae</i>	1,000 mg × 2 d. i.	6	Good	Eradicated	—	Lung cancer Indwelling catheter
7	K. S.	77 M	Chronic cystitis	<i>A. calcoaceticus</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i>	1,000 mg × 1 i. v.	5	Excellent	Eradicated <i>A. calcoaceticus</i> <i>C. freundii</i> Persisted <i>S. faecalis</i>	—	Cerebral infarction Renal insufficiency Indwelling catheter

Table 9 Laboratory data on L-105 administration

No.	Case	RBC (× 10 <sup>4</sup> )	Hb (g/dl)	PLT (× 10 <sup>4</sup> )	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BL U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	T. Y.	515	16.0	25.1	32	33	2.3	17	1.2
	A	475	14.7	27.9	26	19	2.3	12	1.0
2	Y. K.	327	11.7	30.8	23	16	2.1	16	1.1
	A	345	12.8	35.0	26	8	2.2	15	0.9
3	T. K.	340	10.6		18	11	1.9	14	0.7
	A	303	9.5		33	23	2.1	14	0.7
4	H. F.	490	15.1	40.8	15	19	1.7	13	0.7
	A	472	13.7	49.6	19	18	1.3	12	0.7
5	C. S.	269	8.5	10.8	10	2	2.4	26	1.7
	A	229	7.2	12.1	18	4	2.1	30	1.8
6	A. K.	271	8.4	30.0	14	4	2.2	32	1.5
	A	228	7.0	25.8	12	3	2.2	20	0.6
7	K. S.	287	9.1	21.8	20	8		25	1.6
	A	302	8.9	24.5	13	5	2.1	23	1.5

B : Before, A : After

## 2. 吸収・排泄

健康成人に L-105 を 1,000 mg 静注したさいの血中濃度は、静注 5 分後にピーク値 164  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、以後時間経過とともに漸減して 6 時間後には 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  となった。一方、同量静注した CTM は 5 分後でも最高値 96.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、6 時間後には測定限界値以下であった。

薬動力学的定数についての両剤の比較では L-105 の血中半減期は 0.833 時間、AUC 79.03  $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$  に対して CTM ではそれぞれ 1.063 時間、54.29  $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

本剤の尿中排泄は静注 2 時間尿で平均 6,538  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の尿中濃度が得られ、6 時間までの尿中回収率は平均 52.4% であった。この成績は CTM とほぼ同等の成績であり、本剤の腎クリアランスが他のセフェム系抗生剤に比較し、大であることを示唆する成績である<sup>2)</sup>。

従来、セフェム系抗生剤の腎からの排泄態度は糸球体濾過と尿細管からの分泌がほぼ同等であると知られている。そこで、probenecid を併用したさいには血中濃度が高く、しかも血中半減期が延長するといわれている。本剤を probenecid 内服 30 分後に 1,000 mg 静注したさいの最高血中濃度、血中半減期はそれぞれ 172  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1.007 時間で、前記のように非併用時のそれは 164  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.833 時間と比較して有意な差は認められなかった。

## 3. 臨床成績

内科系一般細菌感染症のうち歯根膜炎、感染性心内膜炎おのおの 1 例、呼吸器感染症 2 例、尿路感染症 3 例に

本剤を 1 日 1,000~2,000 mg、3~16 日間使用し、著効 2 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績を得た。

従来のセフェム系抗生剤と同様に、本剤の尿中回収率は 52.4% の成績であり、多くの細菌の発育を十分に阻止しうるだけの尿中濃度が得られることから、尿路感染症に対しても有用性の高い薬剤であると推察される。

今回、臨床使用した 7 例ではなんらの副作用も認められなかった。また、本剤使用によると思われる臨床検査値の異常変動も経験されなかった。しかし、本剤は肝、胆道系への良好な移行性が知られていることから<sup>1)</sup>、今後とも肝障害をはじめとして、十分な検討が必要であろう。

## おわりに

日本レダリー社で開発した、新しい注射用セファロスポリン剤である L-105 の臨床的検討を行った。本剤の抗菌力、吸収・排泄、ならびに臨床使用することにより、特性を熟知するならば L-105 は十分に活躍の場の広がる新しい抗生剤であると考えられる。

## 文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、L-105、東京、1985
- 2) KIRBY, W.M.M & C. REGAMAY : Pharmacokinetics of Cefazolin compared with four other Cephalosporins. J. Infect. Dis. 128 (Supp.) : 341~346, 1972
- 3) 上田 泰、斉藤 篤、嶋田甚五郎、大森雅久、柴孝也、山路武久、井原裕宣、北條敏夫、加地正伸、三枝幹文、宮原 正 : Cefpiramide (SM-1652) に関する基礎的および臨床的研究。Chemotherapy 29(S-4) : 246~258, 1983

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON L-105

KOHYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, TAKEHISA YAMAJI,  
TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA,  
KUMIKO NAKUMO and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine,  
The Jikei University, School of Medicine

YASUSHI UEDA

The Jikei University, School of Medicine

L-105, a new semisynthetic cephalosporine, was studied of the antibacterial activity, absorption and excretion, and of the clinical effects on infections in the field of internal medicine. The following are the results:

1. Antibacterial activity. The activity of L-105 against clinically isolated *Staphylococcus aureus* was 1 to 3 tubes stronger than that of CMZ, and 3 to 5 tubes stronger than those of CEZ, CPZ, and LMOX. Against indole-positive *Proteus* L-105 was similar in potency to that of CEZ and against *Proteus mirabilis* similar to those of LMOX and CEZ. To other drugs compared L-105 was superior in antibacterial activity.

2. Absorption and excretion. L-105 and CTM were compared of their concentrations in blood and excretion in urine by single i.v. administration of 1.0 g of each drug to healthy adult volunteers with cross-over method. Five min after i.v. injection, the blood concentration of L-105 and CTM was 164  $\mu\text{g/ml}$  and 96  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, which decreased afterward with time, and the half-life in  $\beta$ -phase was 0.833 h for L-105 and 1.063 h for CTM. Urinary recovery rate up to 6 h after i.v. injection was 52.4% for L-105 and 58.0% for CTM. When probenecid 1,000 mg was administered 30 min before L-105 i.v. injection, blood level tended to continue high and the rate of excretion to urine tended to be lower than when L-105 alone was administered.

3. Clinical results. In one case each of pericementitis and infectious endocarditis, 2 cases of respiratory infection, 3 cases of urinary tract infection, 7 cases in total, L-105 was administered. The results were 2 excellent case, 3 good cases, 1 fair case and 1 poor case. No noteworthy side effects nor abnormal laboratory test values attributable to L-105 were observed.