

L-105 の健康成人ならびに腎機能障害患者における薬動学的検討

水野全裕・那須良次・岸 幹雄

公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

難波克一

岡山市民病院泌尿器科

(主任：難波克一部長)

新しく開発された注射用 cephem 系抗生物質 L-105 1.0 g を健康成人 3 例および種々の程度の腎機能障害を有する患者 9 例の計 12 例に one shot 静注し、経時的に血中濃度ならびに尿中濃度を測定、薬動学的検討を加えた。さらに、中等度の腎機能障害を有する 2 例に本剤 1.0 g を 12 時間ごとに計 11 回連続投与し蓄積性の有無についても検討した。

濃度測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて行い、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、薬動学的解析は two-compartment open model に従った。

本剤の血中濃度は全例ともに投与後 5 分で最高値を示し以後漸減したが、Ccr の低下に伴って血中からの消失が遅延する傾向がみられた。健康成人における尿中回収率は平均 68.5% であり、Ccr が低下するに従って減少し、かつ尿中排泄が遅延する傾向が認められた。

薬動学的解析では、健康成人の血中半減期 ($t_{1/2}\beta$) は平均 1.05 時間であり、 $t_{1/2}\beta$ と Ccr の間にゆるやかな双曲線の相関が認められ、とくに Ccr が約 30 ml/min 以下では $t_{1/2}\beta$ が著明に延長する傾向がみられた。

12 時間ごとの連続投与の結果では、Ccr 62.0, 36.9 ml/min の 2 例においては、連投による蓄積の傾向は認めなかった。

L-105 は日本レダリー研究所において、新しく合成された cephem 系抗生物質である。現在薬用されている β -lactam 系の抗生物質は、cefoperazone を除いた大部分が腎を主排泄経路としている。健康成人における本剤の尿中回収率は 50~70% であり、主に腎から排泄されるが、一方では高い胆汁中濃度が得られるとされている¹⁾。泌尿器科領域においては、腎機能障害患者に対して抗生物質を投与する機会が多く、腎排泄型の薬剤を投与する場合には、その体内動態を十分考慮して投与する必要がある。

今回、われわれは健康成人ならびに種々の程度の腎機能障害患者に本剤を投与し、経時的に血中濃度および尿中濃度を測定し、薬動学的検討を行ったので報告する。

I. 研究対象および方法

1. 対象

健康成人 3 例および種々の程度の腎機能障害患者 9 例

の計 12 例に対し、本剤 1.0 g を生理食塩液 20 ml に溶解し、約 3 分間で one shot 静注した後、経時的に採血および採尿を行った。さらに、腎機能障害患者 2 例に本剤 1.0 g を上記投与方法にて、12 時間ごとに 11 回連続投与し、血中濃度の推移についても検討した。腎機能の指標として Ccr を用い、Ccr の程度により以下の 4 つの group に分けて検討を行った。

Group I : 健康成人, Ccr 100 ml/min, 3 例

Group II : Ccr 50 以上 80 未満, 3 例

Group III : Ccr 30 以上 50 未満, 3 例

Group IV : Ccr 30 未満, 3 例

2. 採血および採尿方法

採血は原則として静注開始後 5 分, 15 分, 30 分, 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間に行い、直ちに血清分離し -70°C で保存し濃度測定に供した。一方、採尿は 0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24 時間の尿量を測定しその一部を血清と同様に -70°C に保存し濃度測定に供した。

Table 1 Serum concentration of L-105 after intravenous injection of 1.0 g in patients with renal insufficiency

G	No.	Ccr ml/min	Sampling time (hr)									$t^{1/2}$ (hr)
			1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	12	24	
I	1	Normal	145.1	80.8	44.6	19.8	6.3	1.1	0.3	N. D.	N. D.	1.15
	2	Normal	140.3	90.2	46.9	19.0	5.0	0.9	0.3	N. D.	N. D.	0.92
	3	Normal	170.0	73.8	41.9	20.4	6.2	1.1	0.4	N. D.	N. D.	1.07
	Mean ±SD	Normal (n=3)	151.8 ±15.9	79.8 ±7.8	44.5 ±2.5	19.7 ±0.7	5.8 ±0.7	1.0 ±0.1	0.3 ±0.1			1.05 ±0.12
II	4	76.3	148.7	74.1	48.7	24.6	7.7	1.9	0.6	N. D.	N. D.	1.11
	5	73.1	204.7	93.8	51.0	27.9	7.7	1.3	0.4	N. D.	N. D.	1.01
	6	62.4	189.5	117.9	91.5	47.1	25.2	6.3	2.2	0.1	N. D.	1.31
	Mean ±SD	50~80 (n=3)	181.0 ±29.0	95.3 ±21.9	63.7 ±24.1	33.2 ±12.2	13.5 ±10.1	3.2 ±2.7	1.1 ±1.0			1.14 ±0.15
III	7	49.0	N. T.	62.6	47.0	32.0	16.6	N. T.	2.0	N. D.	N. D.	1.32
	8	46.0	104.0	N. T.	50.3	42.9	20.2	N. T.	3.1	N. D.	N. D.	1.38
	9	36.0	109.8	97.4	50.5	34.5	18.2	5.0	1.7	N. D.	N. D.	1.18
	Mean ±SD	30~50 (n=3)	106.9 ±4.1	80.0 ±24.6	49.3 ±2.0	36.5 ±5.7	18.3 ±1.8	5.0	2.3 ±0.7			1.29 ±0.10
IV	10	28.0	110.3	63.9	48.5	32.5	N. T.	14.8	4.5	0.6	N. T.	1.87
	11	16.3	191.7	111.5	84.9	77.3	48.6	26.7	15.0	2.3	0.2	2.48
	12	15.6	151.6	94.1	68.4	48.7	29.2	11.5	4.7	0.2	N. D.	1.48
	Mean ±SD	<30 (n=3)	151.2 ±40.7	89.8 ±24.1	67.3 ±18.2	52.8 ±22.7	38.9 ±13.7	17.7 ±8.0	8.1 ±6.0	1.0 ±1.1	0.2	1.94 ±0.50

N.D. : not detectable N.T. : not tested

連続投与時の採血は、初回投与時および最終投与時には投与開始後15分、2、6時間後に、2回目から10回目の投与時には15分後に行った。

3. 濃度測定

血清ならびに尿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)²⁾ を用いて、日本レダリー研究所にて測定した。

4. 薬動学的解析

薬動学的解析はマイクロコンピュータによる非線形最小二乗法プログラム³⁾ を用いて、two-compartment open model⁴⁾ に従って行った。

II. 結 果

1. 血中濃度

本剤投与後の血清濃度の経時的推移を Table 1 および Fig. 1 に示した。健康成人 (group I) の3例では、本剤投与後5分で平均151.8 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、

Fig. 1 Serum concentration of L-105 after intravenous injection of 1.0 g in patients with renal insufficiency

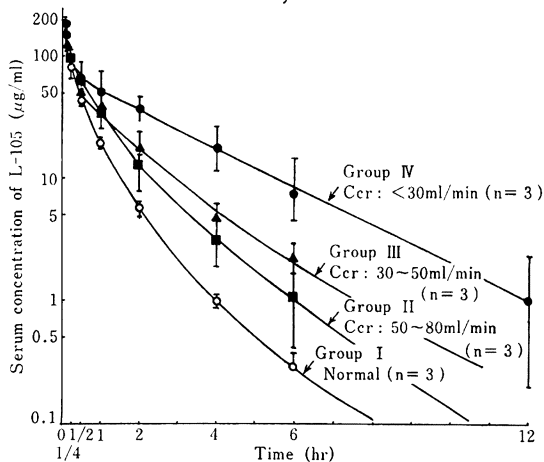


Table 2 Urinary excretion of L-105 after intravenous injection of 1.0 g in patients with renal insufficiency

G	No.	Ccr (ml/min)		0~2 hr	2~4 hr	4~6 hr	6~12 hr	12~24 hr	0~24 hr
I	1	Normal	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	1524.6 370 56.4	138.1 280 3.9	30.6 280 0.9	11.8 340 0.4	1.0 350 0.04	61.6%
	2	Normal	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	3814.9 175 66.8	441.4 120 5.3	97.0 135 1.3	11.1 550 0.6	2.3 330 0.08	74.1%
	3	Normal	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	4579.2 140 64.1	382.3 110 4.2	111.2 90 1.0	17.6 300 0.5	2.0 320 0.06	69.9%
	Mean		Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	3306 \pm 1590	321 \pm 161	79.6 \pm 43.0	13.5 \pm 3.6	1.8 \pm 0.7	3722 \pm 1782.9
	\pm SD		Urinary excret. (mg)	624 \pm 54.0	45 \pm 7.4	11 \pm 2.1	5 \pm 1.0	0.6 \pm 0.2	685 \pm 63.6
II	4	76.3	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	1876.8 210 39.4	38.5 600 2.3	82.9 129 1.0	41.2 400 1.7	1.0 850 0.01	44.5%
	5	73.1	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	9674.3 54 52.2	2085.2 64 13.3	427.7 58 2.5	37.5 340 1.3	1.0 490 0.01	69.4%
	6	62.4	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	1654.1 164 27.1	1058.4 198 21.0	547.7 300 16.4	125.0 300 3.8	32.6 1000 3.3	71.5%
	Mean		Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	4402 \pm 4568	1061 \pm 1023	353 \pm 242	67.9 \pm 49.5	11.5 \pm 18.2	5894 \pm 5525.9
	\pm SD		Urinary excret. (mg)	396 \pm 125.5	122 \pm 94.0	66 \pm 84.9	23 \pm 13.4	11 \pm 19.1	618 \pm 150.2
III	7	49.0	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	1056.5 325 34.3	380.6 265 10.1	105.5 360 3.8	2.1 955 0.2	0 1240 0	48.4%
	8	46.0	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	1722.0 155 26.7	1327.7 165 21.9	143.3 345 4.9	78.1 435 3.4	15.1 545 0.8	57.8%
	9	36.0	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	1506.2 180 27.1	687.9 190 13.1	316.4 140 4.4	20.2 690 1.4	0 910 0	46.0%
	Mean		Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	1428 \pm 340	799 \pm 483	188 \pm 113	33.4 \pm 39.7	15.1	2454 \pm 873.3
	\pm SD		Urinary excret. (mg)	294 \pm 42.8	150 \pm 61.3	44 \pm 5.5	17 \pm 16.2	8	507 \pm 62.4
IV	11	16.3	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	789.5 140 11.1	808.3 136 11.0	270.0 198 5.4	100.3 550 5.5	20.4 900 0.8	34.7%
	12	15.6	Level ($\mu\text{g/ml}$) Urinary amt. (ml) Excret. rate (%)	225.6 150 3.4	342.9 200 6.9	107.8 170 1.8	20.3 630 1.3	0 1000 0	13.4%
	Mean		Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	508 \pm 399	576 \pm 329	189 \pm 115	60.3 \pm 56.6	20.4	1342 \pm 913.5
	\pm SD		Urinary excret. (mg)	73 \pm 54.4	90 \pm 29.0	36 \pm 25.4	34 \pm 29.7	8	240 \pm 150.6

以後速やかに低下し、12時間後には全例で検出限界以下となった。各 group 間で比較してみると、各 group ともに投与後5分で最高値を示し、以後漸減したが、Ccr が低下するに従って血清濃度の低下が遅延する傾向がみられ、group I~IV の6時間値はそれぞれ 0.3 ± 0.1 1.1 ± 1.0 , 2.3 ± 0.7 , 8.1 ± 6.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、とくに group IV では12時間後でも平均 1.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していた。

2. 尿中排泄

採尿を行えた11例の各症例ならびに group ごとの尿中濃度と尿中回収率を Table 2 および Fig. 2 に示した。健康成人 (group I) では投与後24時間までの尿中回収率は平均68.5%であり、その91.1%が投与後2時間以内と非常に早期に排泄されていた。各 group ごとに

投与後24時間までの尿中回収率を比較すると、Ccr が低下するに従って尿中回収率は低下する傾向がみられ、group I の68.5%に対して group II では61.8%、group III では50.7%、group IV では24.0%であった。尿中排泄の経時変化についてみると、Ccr が低下するに伴って尿中排泄が遅延する傾向が認められ、group I では投与後2時間までに全体の91.1%が排泄されていたのに対して group II~IV では投与後2時間までの排泄は全体の64.1%、58.0%、30.4%とCcr の低下に伴って減少していた。

尿中濃度に関しては、尿量の影響が大きく各症例でかなりのばらつきが認められたが、各 group ごとにもみるに血中濃度に比例する傾向が認められた。

Fig. 2 Urinary excretion of L-105 after intravenous injection of 1.0 g in patients with renal insufficiency

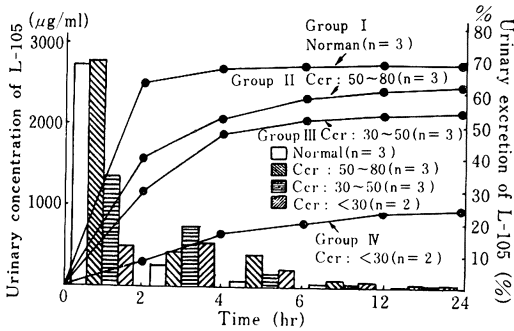


Fig. 3 Correlation between Ccr and $t^{1/2}\beta$ of L-105 in patients with renal insufficiency

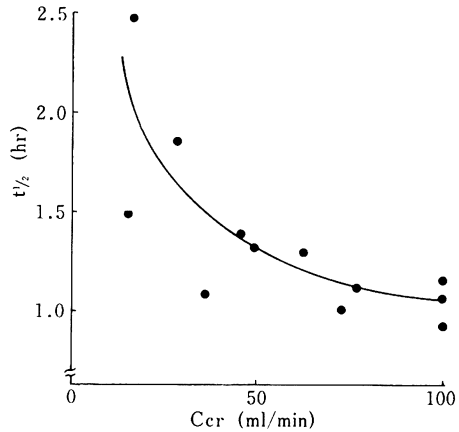


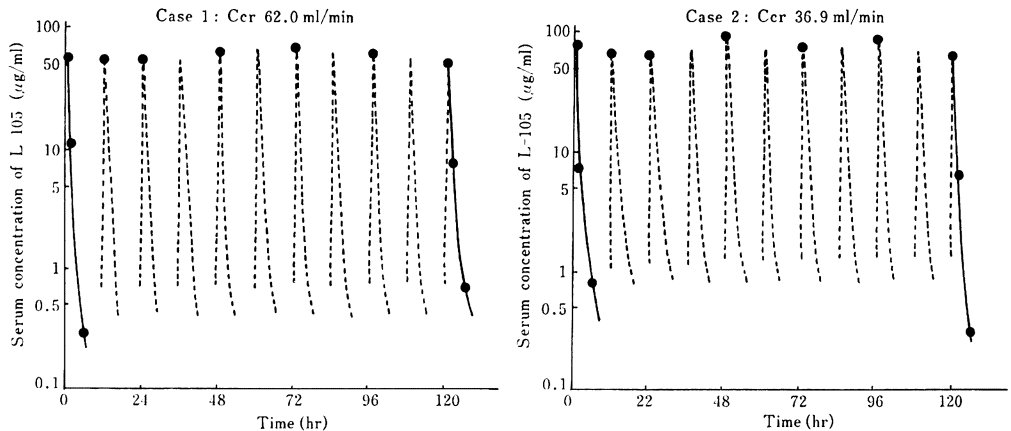
Table 3 Pharmacokinetics parameter of L-105 after intravenous injection of 1.0 g in patients with renal insufficiency

G	Case No.	Ccr (ml/min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	Kel (hr)	K 12 (hr^{-1})	K 21 (hr^{-1})	T $^{1/2}$ (hr)	Vc (l)	Clt
I	1	Normal	84.9	2.01	0.28	0.72	1.15	6.26	196.3
	2	Normal	79.1	2.08	0.62	1.10	0.92	6.08	194.4
	3	Normal	86.5	1.20	0.48	0.89	1.07	6.60	192.8
II	4	76.3	93.8	1.17	0.57	0.95	1.11	6.81	177.8
	5	73.1	107.8	1.89	0.41	0.92	1.01	5.53	154.6
	6	62.4	185.6	1.14	0.52	0.98	1.31	5.17	89.8
III	7	49.0	105.2	0.80	0.49	1.49	1.32	11.90	142.9
	8	46.0	149.8	1.02	2.60	3.03	1.38	7.34	111.3
	9	36.0	118.6	1.18	1.25	1.83	1.18	7.13	140.5
IV	10	28.0	149.1	1.02	3.34	2.28	1.87	6.58	99.9
	11	16.3	338.1	2.91	20.62	2.47	2.48	0.98	42.9
	12	15.6	183.9	1.10	2.79	2.52	1.49	4.94	87.4

Table 4 Serum concentration of L-105 after repeated administration of 1.0 g every 12 hours for 5 days in patients with renal insufficiency

Administration Time after administration	1st (initial)			2nd	3rd	5th	7th	9th	11st (final)		
	15 min	2 hr	6 hr	15 min	5 min	15 min	15 min	15 min	15 min	2 hr	6 hr
Ccr 36.9 ml/min	77.6	7.4	0.8	67.9	65.7	92.8	75.8	82.1	63.6	6.3	0.3
62.0 ml/min	58.5	11.1	0.3	54.3	56.7	64.2	71.6	63.8	52.9	8.0	0.7

Fig. 4 Serum concentration of L-105 after repeated administration of 1.0 g every 12 hours for 5 days in patients with renal insufficiency



3. 薬動学的パラメーター

薬動学的パラメーターの一覧を Table 3 に示した。 β -phase の血中濃度半減期 ($t_{1/2\beta}$) は健康成人 (group I) では 1.05 ± 0.12 時間であったが, Ccr が低下するに従って延長する傾向を認め, group II ~ IV ではそれぞれ 1.14 ± 0.15 , 1.29 ± 0.10 , 1.94 ± 0.50 時間であった。個々の症例について Ccr と $t_{1/2\beta}$ の関係をみると, Fig. 3 のごとく 両者間に双曲線的な相関関係が認められ, Ccr が約 30 ml/min 以下になると $t_{1/2\beta}$ が急激に延長する傾向がみられた。

その他のパラメーターと腎機能との間には明らかな相関関係はみられなかった。

4. 連続投与による影響

Ccr 62.0 および 36.9 ml/min の 2 例に, 本剤を 12 時間ごとに 11 回連続投与したときの血中濃度の推移を Table 4 および Fig. 4 に示した。2 例ともに初回投与時と最終投与時の血中濃度にほとんど差がみられず, 本剤の蓄積傾向は認めなかった。

III. 考 察

L-105 は新しく合成された注射用 cephem 系抗生物質であり, 化学的にきわめて安定な構造を有する。本剤

は幅広い抗菌スペクトラムを有し, グラム陰性菌には第三世代の cephem 剤と同等な抗菌力を示し, 第三世代の弱点であったグラム陽性菌, とくにブドウ球菌に対しても cefazolin と同等の優れた抗菌力を発揮する。

本剤の健康成人における体内動態は, 血中半減期は約 1.0 時間で, 尿中回収率は 50~70% であり腎排泄型の薬剤であるが, 胆汁中にも高濃度に排泄される¹⁾。

今回の検討では健康成人における血中半減期 ($t_{1/2\beta}$) は平均 1.05 時間であり, 他の β -lactam 系薬剤と比較すると, cefpiramide⁵⁾ の 4.5 時間, cefotetan⁶⁾ の 3 時間, azthronam⁷⁾ の 1.81 時間, AC-1370⁸⁾ の 1.64 時間, cefoperazone⁹⁾ の 1.62 時間よりも短く, cefmenoxime¹⁰⁾ の 0.94 時間とほぼ同程度で, 同系薬剤に比べて短い半減期を示した。

Ccr と $t_{1/2\beta}$ の関係をみると, 本剤でも AC-1370, azthronam の場合と同様に, 両者の間に双曲線の相関がみられ Ccr が約 30 ml/min 以下になると $t_{1/2\beta}$ が著明に延長する傾向を認めた。石戸ら¹¹⁾ は種々の β -lactam 剤の体内動態について検討し, 腎排泄型の薬剤では腎機能障害時での血中半減期は Ccr の程度に応じて延長すると述べており, 本剤も同様な傾向が認められた。しか

し、本剤では血中半減期が短いこともあり、group IVにおいて12時間後の血中濃度の平均は1.0 $\mu\text{g/ml}$ と azthronam の12.8 $\mu\text{g/ml}$ に比べて非常に低い濃度を示しており、高度腎機能障害例においても蓄積傾向は比較的少ないものと考えられた。

本剤の尿中排泄をみると、健康成人では24時間までの尿中回収率は平均68.5%であった。他剤との比較では、azthronam の77.2%よりは低率であったが、胆道排泄型の cefoperazone と比較すると、6時間までの尿中回収率は cefoperazone の22.3%に対して本剤では68.0%と有意に高率を示しており、健康成人においては本剤は腎排泄型薬剤であると考えられた。

Ccr と尿中回収率の関係をみると、Ccr の低下に伴って24時間尿中回収率も低下する傾向を認めており、とくに Ccr 30 ml/min 未満の group IV では平均24.0%と健康成人の約1/3と非常に低い尿中回収率を示した。これを azthronam の場合と比較してみると、azthronam でも Ccr の低下に伴って尿中回収率が低下する傾向を認めるものの、Ccr 23.0 および 18.4 ml/min の2例の平均は56.3%と比較的高率を示しており、本剤は azthronam に比べて腎機能障害による尿中排泄の低下が著明であった。本剤が azthronam に比べて高度腎機能障害例においても血中からの消失が速やかであることは前述したが、これらのことを考え合わせると、高度腎機能障害例においては本剤は腎以外からの排泄が亢進するものと考えられた。本剤が腎および肝への移行性がよいとされていることより、腎機能障害時には胆汁中への移行が増加するのではないかと推測される。

本剤の血中への蓄積傾向については、Ccr 62.0 および 36.9 ml/min の2例において蓄積傾向は認められず、血中濃度の推移からも蓄積傾向は比較的少ないと考えられた。しかし、Ccr が30 ml/min 以下になると $t^{1/2}\beta$ が著明に延長する傾向がみられたことから、このような高度な腎機能障害例においてはやはり投与量、投与間隔を十分考慮した計画投与が必要であろう。薬剤の計画投与については、DETLI ら¹²⁾ が提唱しているが、近年マイクロコンピュータの発達に伴って比較的容易に投与方法の計画ができるようになってきている¹³⁾。抗生物質においては血中治療濃度範囲と中毒濃度が接近し、腎機能障害によって血中への蓄積が起りやすい点から、主にアミノ配糖体系薬剤では therapeutic drug monitoring (TDM) の概念に基づいた計画投与の検討がさかんに行われている¹⁴⁻¹⁶⁾。本剤は安全性の高い β -lactam 系の薬剤であり、今回の検討結果から血中への蓄積は少ないと考えられ、Ccr が30 ml/min 以上の症例においては安全に使用

できると思われたが、Ccr が30 ml/min 以下の高度腎機能障害例においては、血中濃度推移に応じた投与量、投与間隔などの考慮が必要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, 1頁, 1985
- 2) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, L-105, 65~68頁, 1985
- 3) 田中善正, 山岡 清: 化学者のためのマイコンガイド. 114~119頁, 1981
- 4) GIBALDI, M. & D. PERRIER: Pharmacokinetics, Drug and Pharmaceutical Sciences, ed. by J. SWARBRICK, Vol. 1, pp. 45~96, Marcel Dekker, New York, 1975
- 5) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, SM-1652, 54~56頁, 1981
- 6) 大川光夫, 他: 腎不全時における Cefotetan (YM 09330) の血中濃度および尿中排泄動態に関する研究. Chemotherapy 30 (S-1): 196~207, 1982
- 7) 水野全裕, 古川正隆, 沖宗正男, 宮田和豊, 赤沢信幸, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一: Azthronam (SQ 26776) の健康成人ならびに腎機能障害者における薬動学的研究. Chemotherapy 33(S-1): 126~131, 1985
- 8) 中川圭一, 山本 敬: AC-1370 臨床第一相試験. AC-1370 の概要, 48~49頁, 1982
- 9) 大川光夫, 他: 尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 28 (S-6): 691~700, 1980
- 10) 斉藤 玲, 他: Cefmenoxime (SCE-1365) に関する研究. Chemotherapy 29 (S-1): 269~284, 1981
- 11) 石戸則孝, 公文裕巳, 赤沢信幸, 宮田和豊, 沖宗正明, 大森弘之, 難波克一: 腎機能障害時における化学療法剤の体内動態. Chemotherapy 31: 815~822, 1983
- 12) DETLI, L. & P.S. PYTER: Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. Acta. Pharmacol. 29 (Suppl. 3): 211~214, 1971
- 13) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門. 連続投与計画, 178~193頁, 南江堂, 1983
- 14) 高橋 悟, 佐野隆志, 染谷一彦, 篠崎公一, 増原慶壮, 田中美雄, 佐々木康人: 臨床薬物動態理論に基づく Amikacin 投与計画法の検討. Chemotherapy 33: 253~264, 1985
- 15) CIPOLLE, R.J.; R.D. SEIFERT, D.E. ZASKE & R.G. STRATE: Systematically individualizing Tobramycin dosage regimens. J. Clin. Pharmacol. 20: 570~580, 1980
- 16) BARZA, M. & P.T. SCHEIFE: Drug therapy reviews: Antimicrobial spectrum, Pharmacology and therapeutic use of antibiotics—part 4: Aminoglycosides. Am. J. Hosp. Pharm. 34: 723~737, 1977

PHARMACOKINETICS OF L-105 IN HEALTHY VOLUNTEERS
AND PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY

AKIHIRO MIZUNO, YOSHITSUGU NASU, MIKIO KISHI,

HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, Medical School

(Director: Prof. H. Ohmori)

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama Municipal Hospital

(Director : Dr. K. Nanba)

Pharmacokinetics of L-105, a new injectable semi-synthesized cephem, were studied. The serum concentration and urinary excretion were determined after single intravenous administration of 1 g of L-105 to healthy volunteers and patients with renal insufficiency of various kinds. The serum concentration following consecutive injection of 1 g, every 12 hrs for 11 times, were also studied. The drug concentration was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). Pharmacokinetic analysis was made in accordance with the two compartment open model, and 24-hr endogenous creatinine clearance (Ccr) was used as a renal function index.

In all cases the peak serum levels were detected immediately after administration, and similar values were noted regardless of subject's renal function. However, the serum clearance during β -phase tended to be prolonged parallel with the degree of renal insufficiency.

The excretion of L-105 into urine was prolonged and cumulative urinary recovery tended to be decreased in association with the decreased values of Ccr.

To detect a tendency of drug accumulation the serum concentrations were checked in two patients, who received 1 g of L-105 every 12 hours for 11 times. In one patient with Ccr 62.0 ml/min L-105 concentration was 58.5 and 52.9 $\mu\text{g/ml}$ at 15 min after the initial and final administration, respectively. Similarly, in the other patient with Ccr 36.9 ml/min the concentration was 77.6 and 63.6 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Under the above conditions there was no tendency of accumulation of L-105 in blood by repeated administrations.