

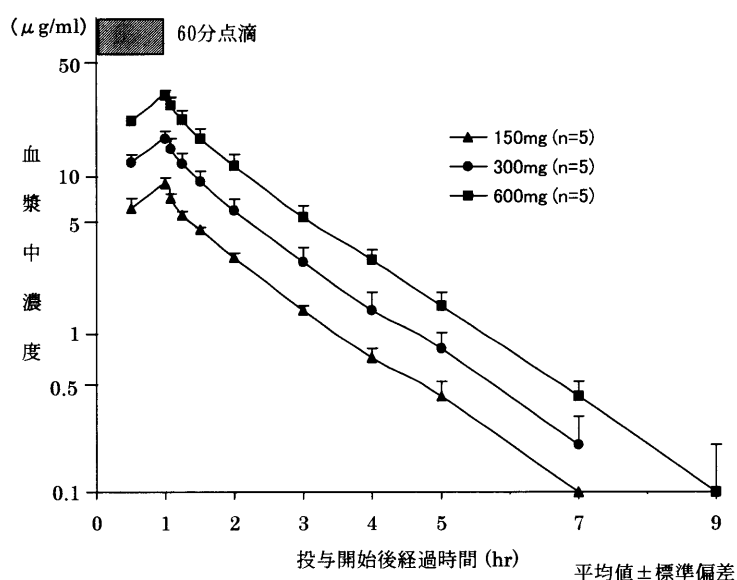
3. ヒトにおける検討

(1) 健常成人における検討

1) 血漿中濃度

① 単回点滴静脈内投与 (HPLC法)

L-627の安全性確認を目的として1回20mg、40mg、80mgを60分間の点滴静注した。安全性確認後150mg、300mg、600mgと増量した。L-627 150mg、300mg及び600mg投与終了時の最高血漿中濃度は、それぞれ8.8、17.3及び32.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し用量依存性が認められた。血漿中半減期は、いずれの投与量とも約1時間であった (図へ-17)。



($\mu\text{g/ml}$, 平均値±標準偏差)

投与量	例数	投与前	30min	1hr	1hr 5min	1hr 15min	1hr 30min	2hr	3hr	4hr	5hr	7hr	9hr
150mg	5	ND	6.2 ± 1.0	8.8 ± 0.8	7.2 ± 0.4	5.6 ± 0.3	4.5 ± 0.2	3.0 ± 0.2	1.4 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.0	ND
300mg	5	ND	12.2 ± 1.4	17.1 ± 2.1	14.8 ± 2.2	11.9 ± 2.0	9.1 ± 1.5	6.0 ± 1.1	2.8 ± 0.7	1.4 ± 0.4	0.8 ± 0.2	0.2 ± 0.1	ND
600mg	5	ND	22.2 ± 1.4	32.4 ± 2.0	27.9 ± 3.4	22.4 ± 3.3	17.2 ± 2.5	11.5 ± 2.0	5.4 ± 1.0	2.9 ± 0.5	1.5 ± 0.3	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.1

ND: 検出限界未満 ($0.1 \mu\text{g/ml}$ >)

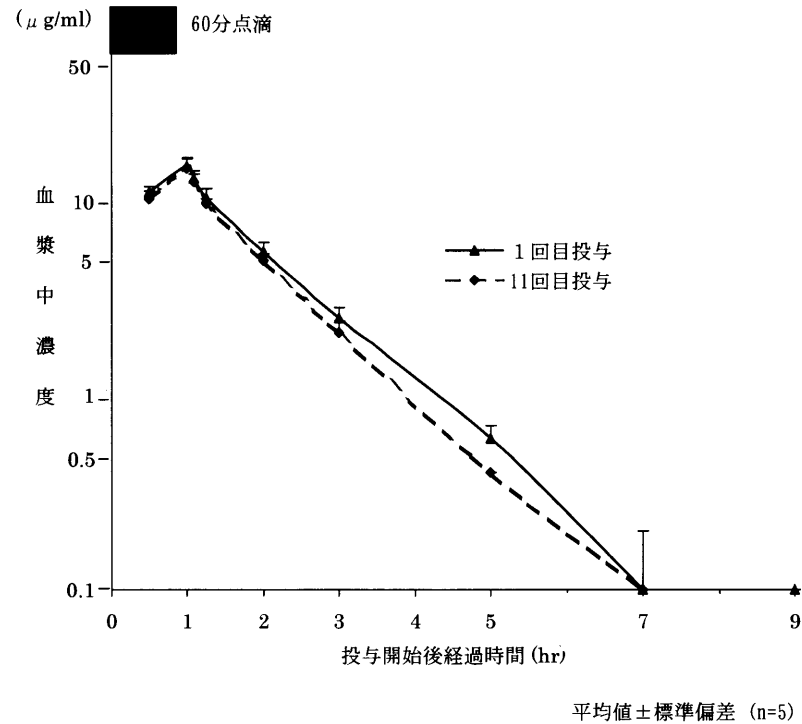
(平均値±標準偏差)

パラメータ 投与量	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	Vd_{β} (l)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	CLtot (l/hr)
150mg	8.8±0.9	0.97±0.06	14.4±1.7	14.7±0.8	10.3±0.6
300mg	17.3±2.2	1.03±0.10	15.4±1.6	29.2±4.8	10.5±1.5
600mg	32.4±2.3	1.04±0.07	16.4±1.2	55.4±6.0	10.9±1.1

図へ- 17 健常成人における血漿中濃度 (60分単回点滴静注)

② 反復点滴静脈内投与（HPLC法）

L-627 300mg（1日2回、6日間計11回）、600mg（1日2回、5日間計9回）及び前回実施の600mg（1日2回、5日間計9回）を60分間点滴静注しても蓄積性は認められなかった。また、反復投与の初回及び最終回投与時の薬物動態学的パラメータはほぼ同じ値であった（図へー18～20）。

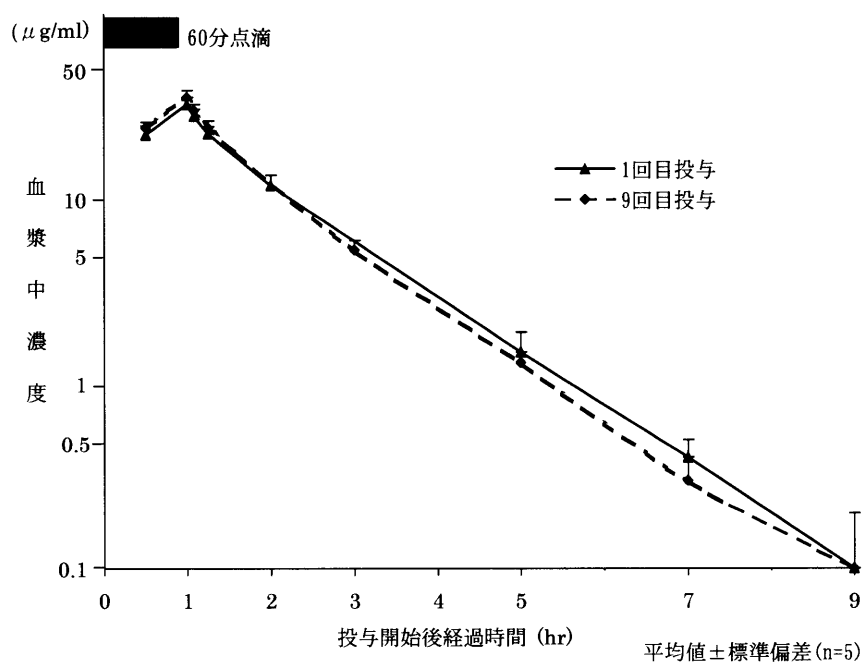


(μg/ml, 平均値±標準偏差)											
測定時期	例数	投与前	30min	1hr	1hr 5min	1hr 15min	2hr	3hr	5hr	7hr	9hr
1回目投与時	5	ND	11.1 ± 0.8	15.2 ± 1.3	13.0 ± 1.4	10.4 ± 1.1	5.5 ± 0.6	2.5 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0
11回目投与時	5	ND	10.2 ± 1.0	14.7 ± 2.0	12.5 ± 1.2	9.7 ± 0.5	4.9 ± 0.4	2.1 ± 0.3	0.4 ± 0.0	0.1 ± 0.1	ND

ND：検出限界未満（0.1 μg/ml＞）

(平均値±標準偏差)					
パラメータ	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2β} (hr)	Vd _β (l)	AUC (μg·hr/ml)	CL _{tot} (l/hr)
測定時期					
1回目投与時	15.6±1.2	0.96±0.06	15.9±1.5	26.2±2.3	11.5±1.0
11回目投与時	14.7±1.5	0.85±0.04	15.9±2.0	23.4±2.2	12.9±1.2

図へー 18 健常成人における血漿中濃度（300mg 60分反復点滴静注）



(μg/ml, 平均値±標準偏差)

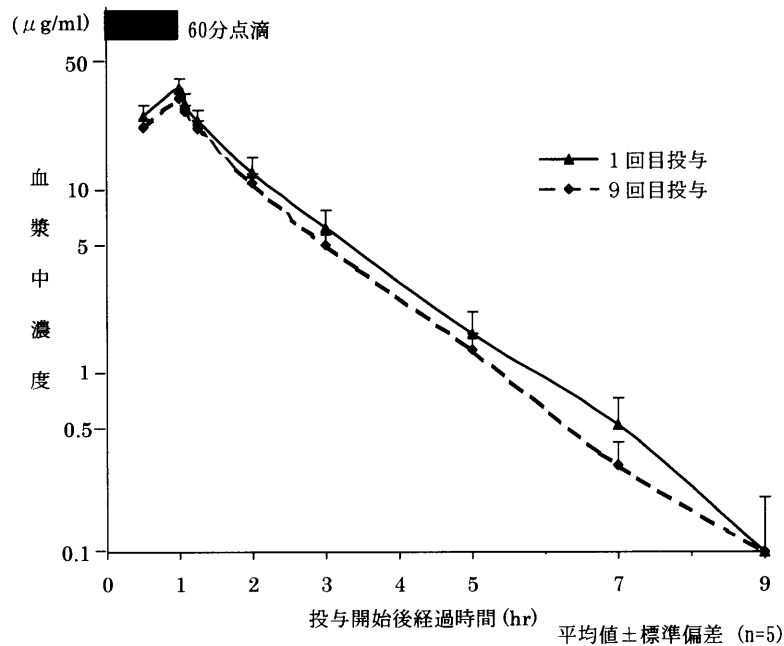
測定時期	例数	投与前	30min	1hr	1hr 5min	1hr 15min	2hr	3hr	5hr	7hr	9hr
1回目投与時	5	ND	22.2 ± 2.7	32.7 ± 2.7	28.2 ± 2.5	22.4 ± 2.2	11.9 ± 1.6		1.5 ± 0.4	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.1
9回目投与時	5	ND	24.2 ± 1.8	35.5 ± 3.1	30.3 ± 2.2	24.2 ± 2.4		5.3 ± 0.7	1.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.0

ND: 検出限界未満 (0.1 μg/ml >)

(平均値±標準偏差)

パラメータ 測定時期	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2β} (hr)	V _{dβ} (l)	AUC (μg·hr/ml)	CL _{tot} (l/hr)
1回目投与時	32.6±3.1	1.03±0.04	15.9±1.8	56.7±6.4	10.7±1.3
9回目投与時	35.3±2.8	1.01±0.04	15.5±1.8	57.1±5.4	10.6±1.0

図ヘー 19 健常成人における血漿中濃度 (600mg 60分反復点滴静注)



(μg/ml, 平均値±標準偏差)

測定時期	例数	投与前	30min	1hr	1hr 5min	1hr 15min	2hr	3hr	5hr	7hr	9hr
1回目投与時	5	ND	25.1 ± 3.6	35.9 ± 4.5	29.4 ± 3.9	23.7 ± 3.5	12.3 ± 2.6	6.1 ± 1.5	1.6 ± 0.5	0.5 ± 0.2	0.1 ± 0.1
9回目投与時	5	ND	21.9 ± 2.2	31.5 ± 1.9	26.7 ± 2.3	21.4 ± 2.5	10.8 ± 1.3	4.9 ± 0.7	1.3 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1

ND: 検出限界未満 (0.1 μg/ml >)

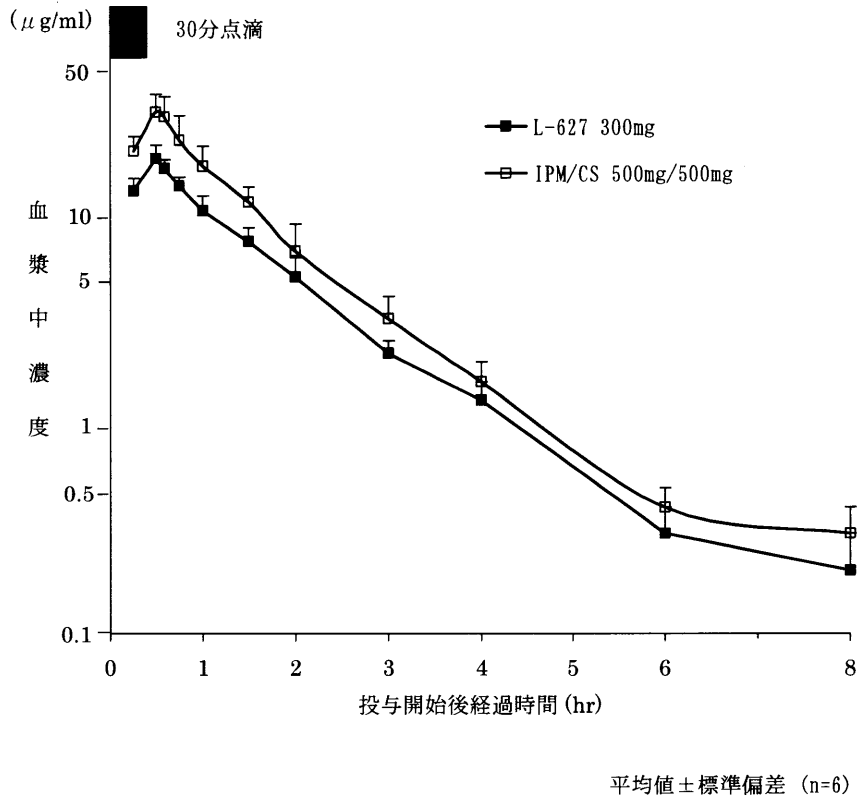
(平均値±標準偏差)

パラメータ 測定時期	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2β} (hr)	V _{dβ} (l)	AUC (μg·hr/ml)	CL _{tot} (l/hr)
1回目投与時	35.7±4.8	1.03±0.09	14.9±1.7	60.7±10.3	10.1±1.6
9回目投与時	31.5±2.1	1.00±0.11	16.5±1.7	52.2±3.8	11.5±0.8

図へー20 健常成人における血漿中濃度 (前回: 600mg 60分反復点滴静注)

③ IPM/CSとの比較（Bioassay法）

L-627 300mgとIPM/CS 500mg/500mgをそれぞれ30分間かけて点滴静注した時の血漿中濃度をクロスオーバー法によって比較した。投与終了時の血漿中濃度は投与量に比した濃度を示したが、時間経過に従いその濃度比に縮小傾向が認められた（図ヘー21）。



(μg/ml, 平均値±標準偏差, n=6)

投与開始後経過時間	15min	30min	35min	45min	1hr	1hr 30min	2hr	3hr	4hr	6hr	8hr
薬剤 (投与量)											
L-627 (300mg)	13.1 ± 2.0	18.9 ± 3.0	16.8 ± 1.7	13.9 ± 1.4	10.6 ± 1.9	7.5 ± 1.3	5.1 ± 1.2	2.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1
IPM/CS (500mg/500mg)	20.3 ± 3.8	31.4 ± 6.5	29.7 ± 7.2	23.1 ± 7.1	17.2 ± 4.3	11.6 ± 2.1	6.8 ± 2.3	3.2 ± 0.9	1.6 ± 0.4	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1

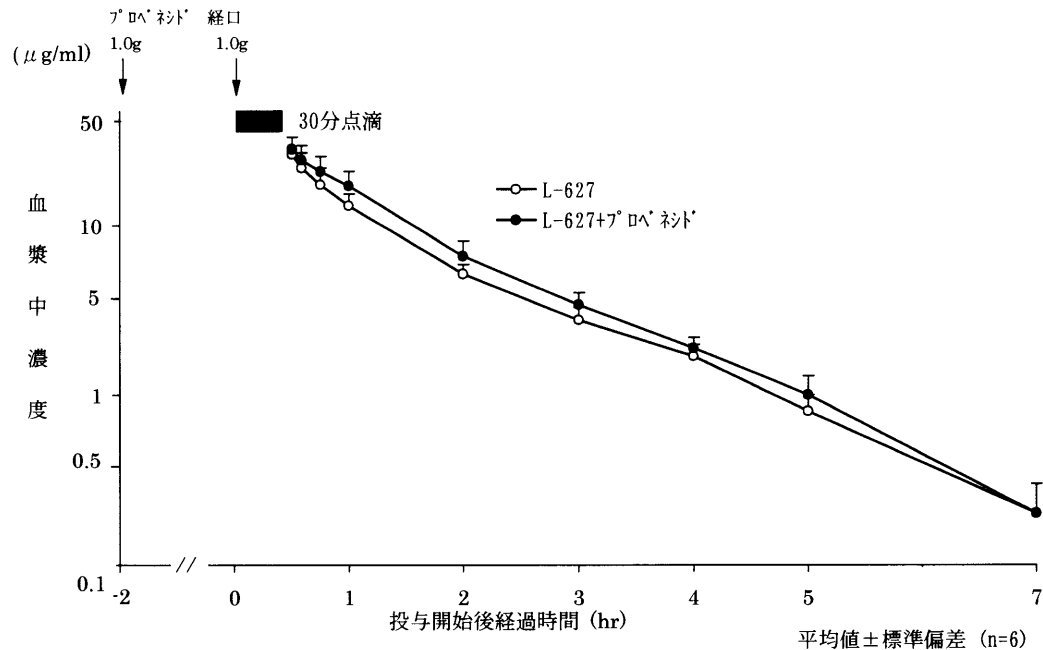
(平均値±標準偏差)

パラメータ	Cmax (μg/ml)	T _{1/2β} (hr)	AUC (μg·hr/ml)
薬剤 (投与量)			
L-627 (300mg)	18.9±3.0	1.07±0.15	27.17±3.82
IPM/CS (500mg/500mg)	31.4±6.5	0.89±0.07	41.74±8.84

図ヘー 21 L-627 と IPM/CS 単回点滴静注時の血漿中濃度（前回：クロスオーバー法）

④ プロベネシド併用による影響 (Bioassay法)

プロベネシド2gとL-627 300mgを併用した時の血漿中濃度に及ぼす影響についてクロスオーバー法により検討した。その結果、プロベネシドの併用は血漿中L-627濃度に殆ど影響を及ぼさなかった (図へー22)。



(μg/ml, 平均値±標準偏差, n=6)

投与開始後経過時間 投与群	30min	35min	45min	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	7hr
L-627	26.2 ± 6.6	21.8 ± 4.7	17.5 ± 4.1	13.0 ± 2.3	5.2 ± 0.7	2.8 ± 0.5	1.7 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.2 ± 0.1
L-627 + プロベネシド	28.1 ± 4.8	24.3 ± 5.0	20.6 ± 4.7	17.2 ± 3.4	6.6 ± 1.5	3.4 ± 0.6	1.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.2 ± 0.1

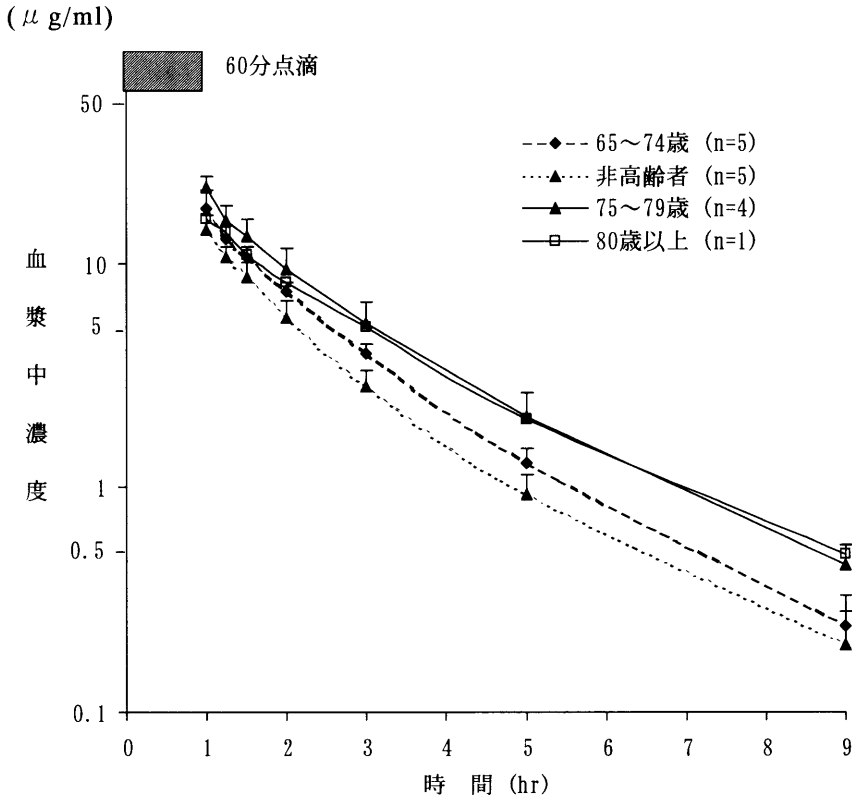
(平均値±標準偏差)

パラメータ 投与群	Cmax (μg/ml)	T _{1/2β} (hr)	AUC (μg·hr/ml)
L-627	26.2±6.6	1.09±0.18	33.2±5.8
L-627+プロベネシド	28.1±4.8	1.09±0.12	39.2±6.8

図へー 22 プロベネシド併用による血漿中濃度に及ぼす影響
(前回: 300mg 30分点滴静注)

⑤ 高齢者における血漿中濃度（HPLC法）

高齢者における安全性確認を目的として、65歳以上の健常高齢者を対象にL-627 300mg及び600mgを60分かけて単回点滴静注した。L-627 300mg及び600mg投与終了時の最高血漿中濃度は、65～74歳及び75～84歳の年齢層でそれぞれ20.2、17.4及び40.2、33.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し用量依存性が認められた。また、いずれの投与量とも血漿中半減期は約1.45～1.82時間であった。（図へー23、24）



($\mu\text{g/ml}$, 平均値 $\pm$ 標準偏差)

年齢層	例数	投与前	1hr	1hr 15min	1hr 30min	2hr	3hr	5hr	9hr	12hr	24hr
75～84歳	5	ND	20.6 $\pm$ 3.6	15.3 $\pm$ 2.2	12.8 $\pm$ 2.4	9.2 $\pm$ 2.0	5.4 $\pm$ 1.1	2.1 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1	ND	ND
65～74歳	5	ND	17.5 $\pm$ 3.7	12.9 $\pm$ 1.9	10.7 $\pm$ 1.3	7.5 $\pm$ 0.7	4.0 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.1	ND	ND
非高齢者	5	ND	14.2 $\pm$ 2.2	10.7 $\pm$ 1.3	8.7 $\pm$ 1.5	5.7 $\pm$ 1.1	2.8 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.1	ND	ND

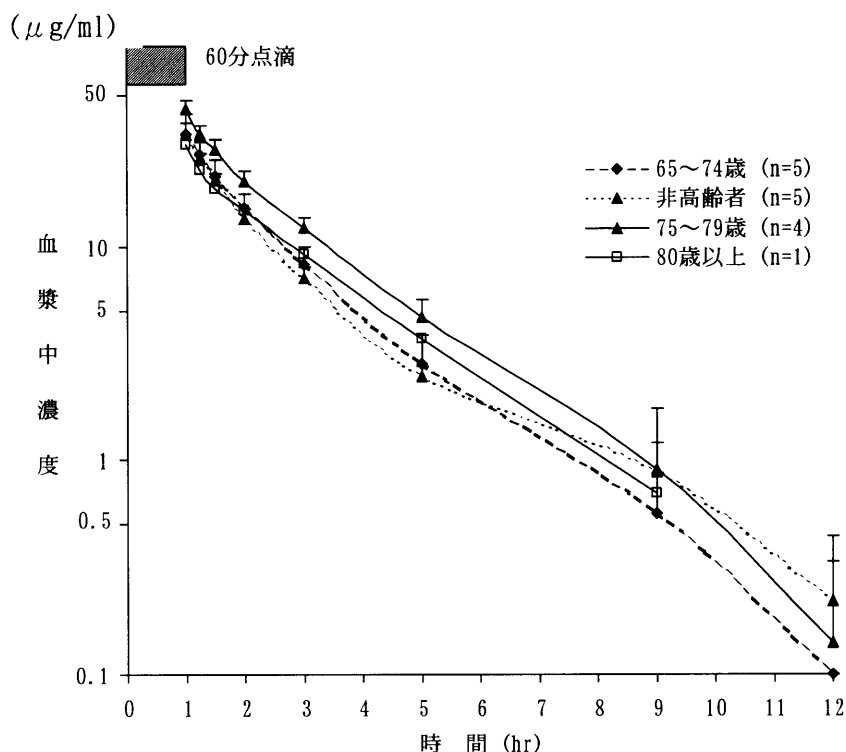
ND：検出限界未満（0.1 $\mu\text{g/ml}$ ）

(平均値 $\pm$ 標準偏差)

パラメータ 年齢層	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	T _{1/2β} (hr)	Vd _{β} (l)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	CL _{tot} (l/hr)
75～84歳	20.2 $\pm$ 3.3	1.75 $\pm$ 0.23	17.2 $\pm$ 2.9	44.6 $\pm$ 6.4	6.8 $\pm$ 0.9
65～74歳	17.4 $\pm$ 3.8	1.82 $\pm$ 1.14	23.8 $\pm$ 16.9	34.5 $\pm$ 5.0	8.8 $\pm$ 1.1
非高齢者	14.2 $\pm$ 2.2	1.51 $\pm$ 0.42	24.9 $\pm$ 6.4	26.6 $\pm$ 4.0	11.5 $\pm$ 1.8

図へー 23 健常高齢者における血漿中濃度（300mg 60分点滴静注）

AUCの増加は平均で約68%であり、これは主にVdの減少に伴うCmaxの上昇によるものと考えられる。本剤の薬効はAUCよりもCmaxに依存すると考えていることから、Cmaxの平均上昇率のみで投与量調整をすると約30%の減量となる。しかし、300mg投与での血漿中動態は600mgのそれ以下であること、1日2回の用法においてトラフ値は測定感度以下の濃度しかもたないことより、投与に際して注意は要するがこのことのみをもって投与量調整の必要はないと考えられた。



(μg/ml, 平均値±標準偏差)											
年齢層	例数	投与前	1hr	1hr 15min	1hr 30min	2hr	3hr	5hr	9hr	12hr	24hr
75~84歳	5	ND	40.8 ± 7.4	31.3 ± 5.5	26.3 ± 5.2	19.1 ± 3.2	11.6 ± 1.8	4.5 ± 0.9	0.9 ± 0.3	0.1 ± 0.2	ND
65~74歳	5	ND	33.2 ± 8.3	26.9 ± 3.8	21.4 ± 3.9	15.2 ± 2.3	8.3 ± 1.6	2.8 ± 1.1	0.6 ± 0.3	0.1 ± 0.0	ND
非高齢者	5	ND	33.3 ± 4.2	25.8 ± 1.4	20.4 ± 1.5	13.4 ± 1.5	7.1 ± 1.0	2.5 ± 0.3	0.9 ± 0.9	0.2 ± 0.2	ND

ND: 検出限界未満 (0.1 μg/ml>)

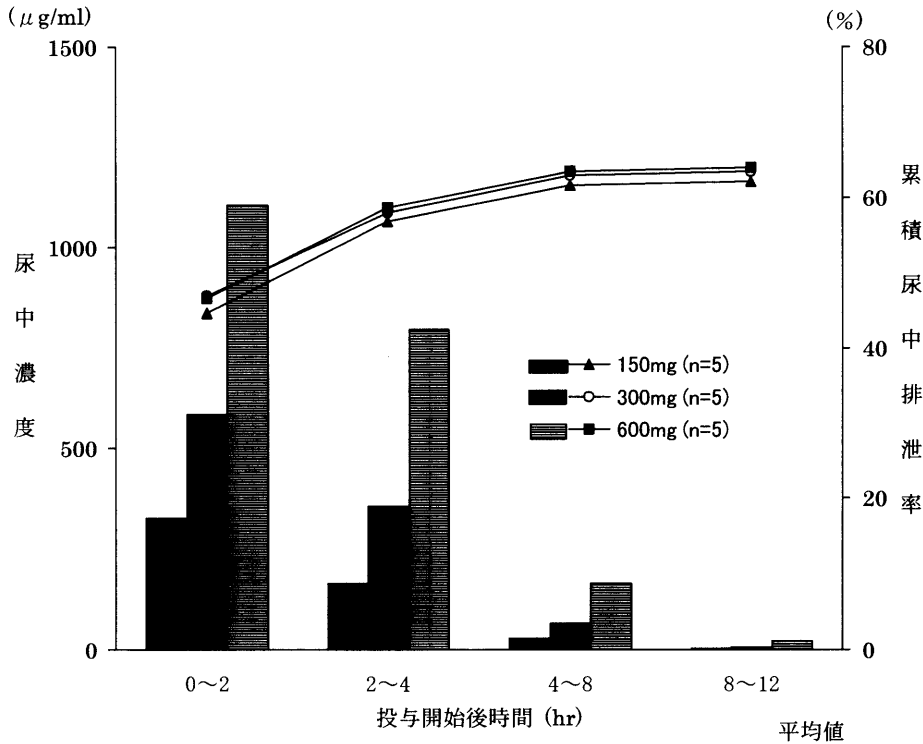
(平均値±標準偏差)					
パラメータ 年齢層	Cmax (μg/ml)	T _{1/2β} (hr)	Vd _β (l)	AUC (μg·hr/ml)	CL _{tot} (l/hr)
75~84歳	40.2±7.6	1.59±0.18	15.3±3.0	91.9±15.0	6.7±1.2
65~74歳	33.8±7.3	1.45±0.36	18.0±3.0	70.1±15.8	8.9±1.9
非高齢者	33.2±2.7	2.19±0.64	28.7±8.7	66.1±7.3	9.2±0.9

図へー 24 健常高齢者における血漿中濃度 (600mg 60分点滴静注)

2) 尿中排泄

① 単回点滴静脈内投与 (HPLC法)

L-627 150mg、300mg及び600mgを60分かけて点滴静注した時の投与後0～2時間平均尿中L-627濃度は、それぞれ325.5、584.8及び1105.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、8～12時間においても2.4、4.7及び21.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、0～12時間累積尿中排泄率は、それぞれ62.1、63.4及び64.0%と、投与量にかかわらず同様であった (図へー25)。



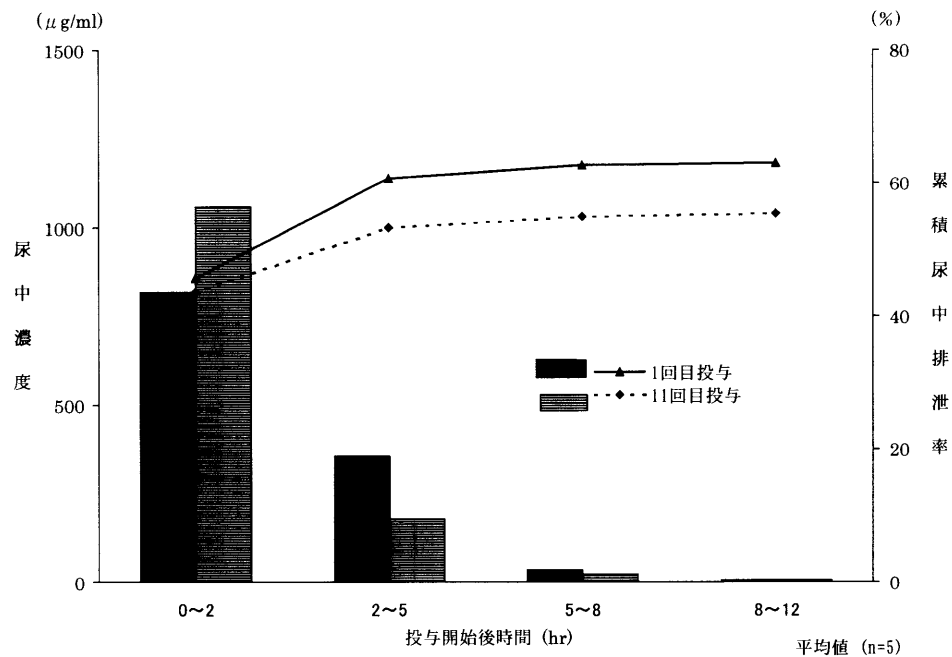
(平均値±標準偏差: n=5)

投与開始後 時間(hr)		0~2	2~4	4~8	8~12
投与量	尿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	325.5 ± 159.4	163.9 ± 32.5	27.2 ± 4.5	2.4 ± 1.1
	累積尿中 排泄率(%)	44.6 ± 1.7	56.8 ± 2.2	61.6 ± 2.5	62.1 ± 2.4
300mg	尿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	584.8 ± 217.0	355.5 ± 108.1	65.6 ± 34.3	4.7 ± 1.4
	累積尿中 排泄率(%)	46.8 ± 3.8	57.9 ± 4.4	62.9 ± 4.5	63.4 ± 4.5
600mg	尿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	1105.1 ± 346.5	794.1 ± 162.3	163.1 ± 46.0	21.4 ± 8.2
	累積尿中 排泄率(%)	46.5 ± 2.5	58.7 ± 2.5	63.4 ± 2.2	64.0 ± 2.1

図へー 25 健常人における尿中排泄 (150, 300, 600mg 60分単回点滴静注)

② 反復点滴静脈内投与（HPLC法）

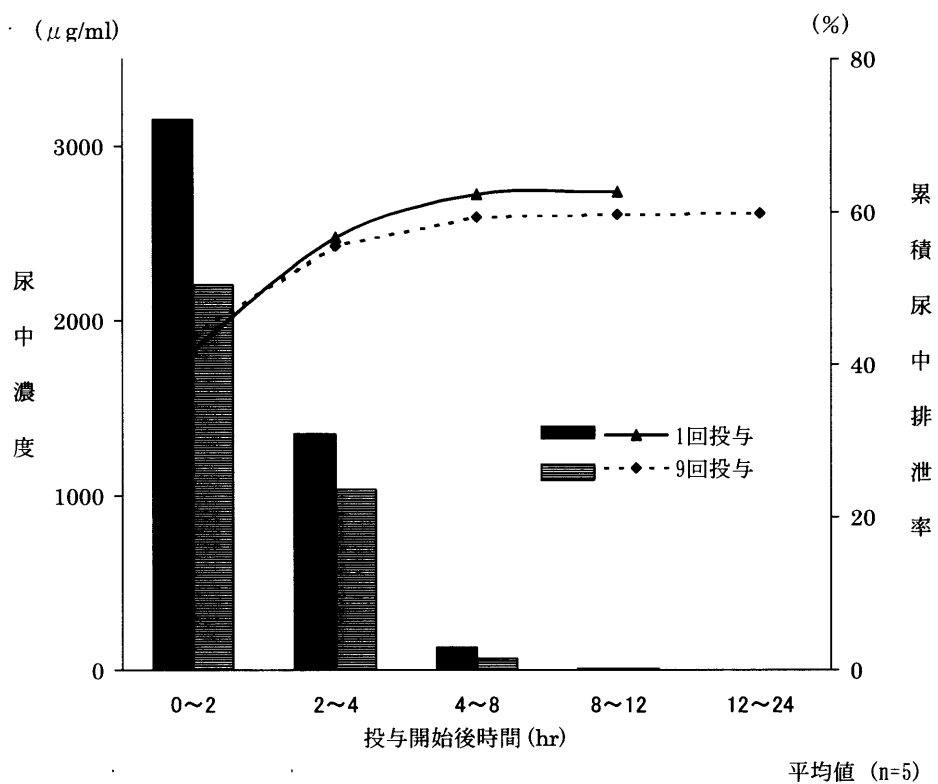
L-627 300mg（1日2回、6日間計11回）、600mg（1日2回、5日間計9回）及び前回実施の600mg（1日2回、5日間計9回）を60分点滴静注した時、いずれにおいても初回及び最終回投与時において尿中濃度の推移及び累積尿中排泄率は同様の傾向を示した（図へー26～28）。



(平均値±標準偏差:n=5)

測定時期		1 回 目 投 与 時				11 回 目 投 与 時				
投与開始後時間 (hr)		0～2	2～5	5～8	8～12	0～2	2～5	5～8	8～12	12～24
300mg 反復 投与	尿中濃度 (μg/ml)	818.7 ± 448.4	356.4 ± 125.4	34.0 ± 13.4	6.1 ± 2.7	1060.8 ± 505.8	178.5 ± 92.2	23.3 ± 16.5	4.5 ± 2.9	0
		45.7 ± 3.1	60.8 ± 4.9	62.7 ± 5.0	63.0 ± 5.0	43.7 ± 3.5	53.3 ± 7.0	55.0 ± 7.1	55.5 ± 7.1	55.5 ± 7.1
	累積尿中 排泄率 (%)									

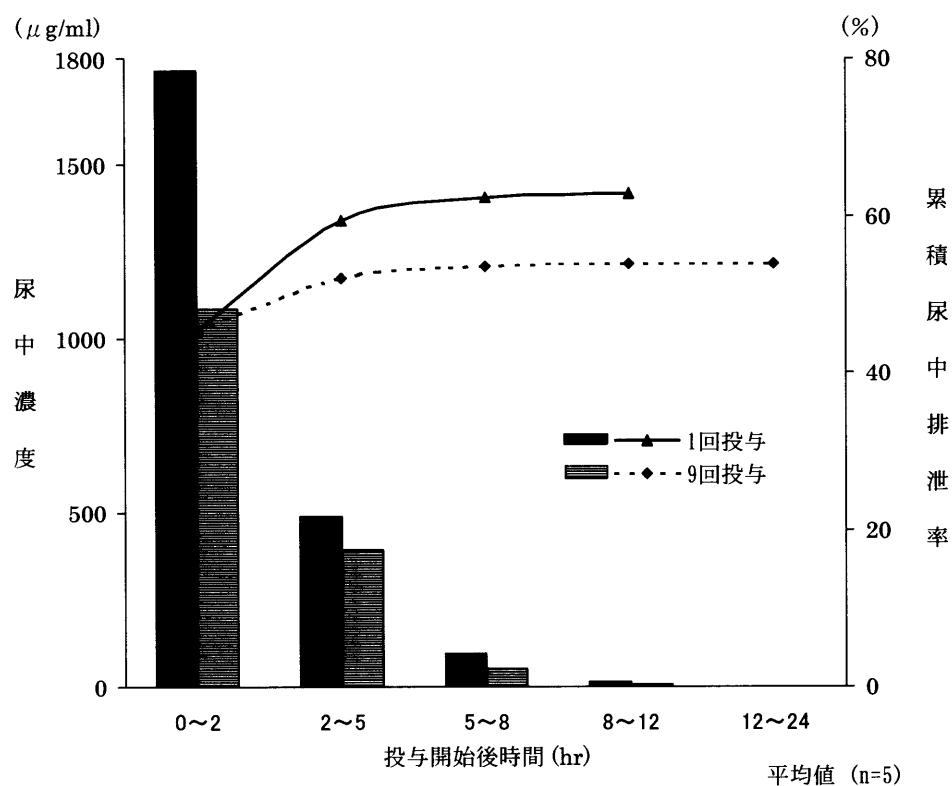
図へー 26 健常人における尿中排泄（300mg 60分反復点滴静注）



(平均値±標準偏差: n=5)

測定時期		1 回 目 投 与 時				9 回 目 投 与 時				
投与開始後時間 (hr)		0~2	2~5	5~8	8~12	0~2	2~5	5~8	8~12	12~24
600mg 反復 投与	尿中濃度 (µg/ml)	3153.0 ±	1354.2 ±	127.4 ±	9.2 ±	2203.2 ±	1035.6 ±	66.3 ±	6.2 ±	1.4 ±
		1476.7	425.7	45.4	4.4	773.1	339.97	36.3	3.3	0.6
	累積尿中 排泄率 (%)	41.9 ±	56.7 ±	62.3 ±	62.7 ±	43.8 ±	55.6 ±	59.4 ±	59.7 ±	59.9 ±
		3.7	2.4	2.5	2.5	3.2	3.5	4.7	4.9	5.0

図へー 27 健常人における尿中排泄 (600mg 60 分反復点滴静注)



(平均値 $\pm$ 標準偏差:n=5)

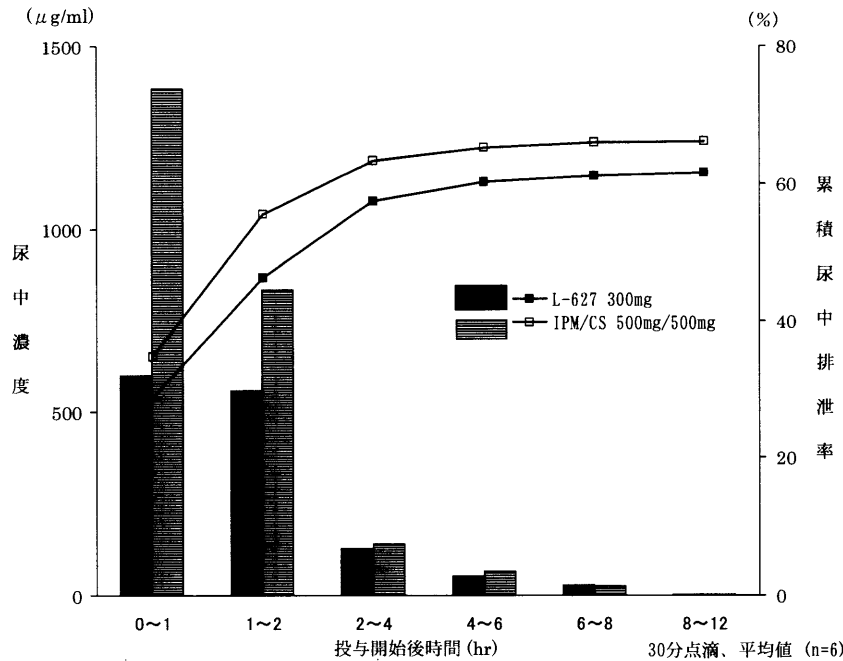
測定時期		1 回 目 投 与 時				9 回 目 投 与 時				
投与開始後時間(hr)		0～2	2～5	5～8	8～12	0～2	2～5	5～8	8～12	12～24
600mg 反復 投与	尿中濃度 (μ g/ml)	1767.5	489.5	94.2	14.7	1082.4	392.2	50.7	7.5	0.6
		$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
		709.8	165.3	52.9	11.1	828.1	157.7	26.4	7.3	1.1
	累積尿中 排泄率(%)	45.4	59.9	62.3	62.8	45.4	52.1	53.5	53.8	53.8
$\pm$		$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	
		2.8	3.5	3.2	3.2	2.2	6.2	6.2	6.4	6.4

図ヘー 28 健康人における尿中排泄（前回：600mg 60分反復点滴静注）

③ IPM/CSとの比較 (Bioassay法)

L-627 300mgとIPM/CS 500mg/500mgをそれぞれ30分間かけて点滴静注した時の尿中濃度及び尿中排泄をクロスオーバー法によって比較した。

投与後1時間までの平均尿中濃度は、L-627 598.5 μ g/mlに対しIPM/CSが1384.2 μ g/mlと高値を示したが、時間経過に従いその濃度の差は縮小し、投与後6～8時間では26.3及び25.3 μ g/ml、8～12時間では3.5及び3.9 μ g/mlとほぼ同じ値を示した。L-627及びIPM/CSの累積尿中排泄率は、それぞれ投与後4時間までには57.5及び63.3%、12時間まででは61.6及び66.2%を示した (図ヘー29)。



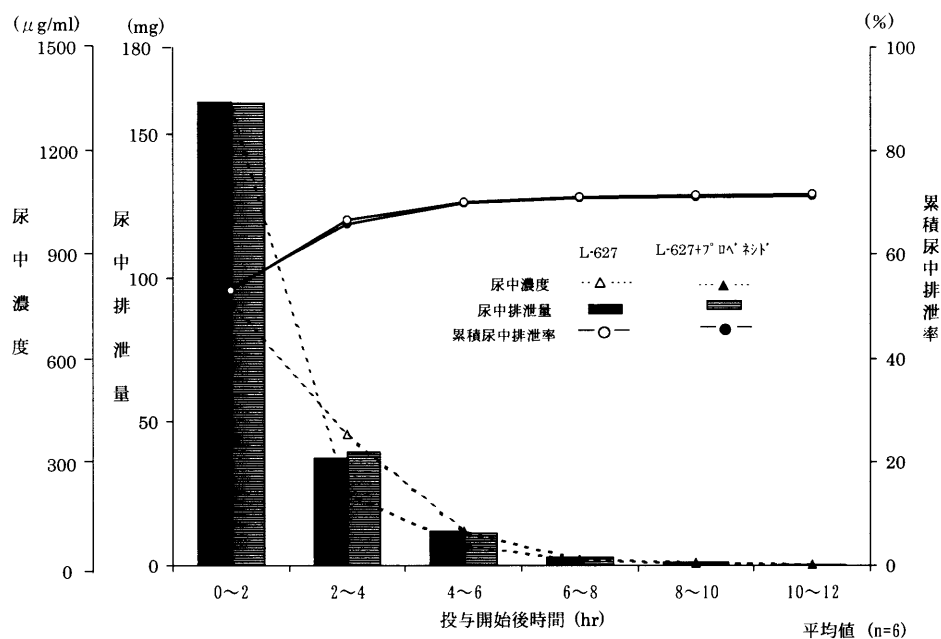
(平均値±標準偏差:n=6)

投与開始後 時間 (hr)		0～1	1～2	2～4	4～6	6～8	8～12	
薬 剤 (投 与 量)								
L-627 (300mg)	尿 中 濃 度 (μ g/ml)	598.5	559.0	127.3	52.8	26.3	3.5	
		±	±	±	±	±	±	
		449.1	242.5	46.7	16.0	20.6	1.9	
	累 積 尿 中 排 泄 率 (%)	28.7	46.3	57.5	60.2	61.2	61.6	
±		±	±	±	±	±		
		4.8	3.4	2.7	2.4	2.5	2.5	
IPM/CS (500mg/ 500mg)	尿 中 濃 度 (μ g/ml)	1384.2	834.2	140.7	67.5	25.3	3.9	
		±	±	±	±	±	±	
		684.5	292.3	95.7	27.3	4.7	1.6	
	累 積 尿 中 排 泄 率 (%)	34.8	55.6	63.3	65.3	66.0	66.2	
±		±	±	±	±	±		
		5.8	7.1	10.4	10.1	10.1	10.0	

図ヘー 29 L-627 及び IPM/CS 単回点滴静注時の尿中排泄 (前回 : クロスオーバー法)

④ プロベネシド併用による影響 (Bioassay法)

プロベネシド2gとL-627 300mgを併用した時の尿中排泄に及ぼす影響についてクロスオーバー法により検討した。その結果、プロベネシドの併用はL-627の尿中排泄率に殆ど影響を及ぼさなかった (図へー30)。この成績は、L-627が糸球体ろ過により尿細管に排泄されることを示唆していた。



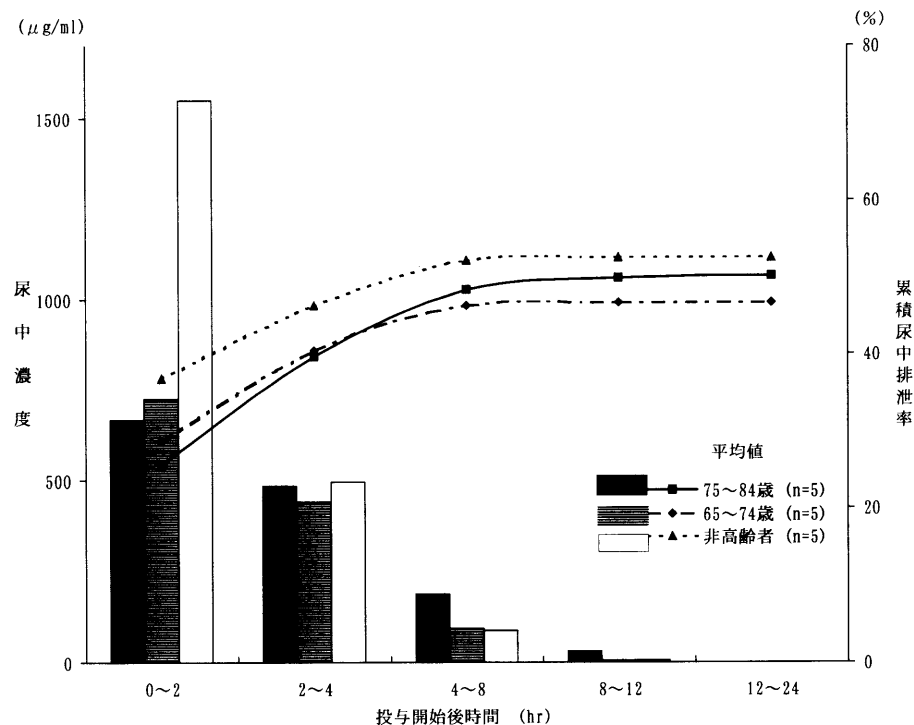
(平均値 ± 標準偏差 : n=6)

投与開始後 時間 (hr)		0～2	2～4	4～6	6～8	8～10	10～12
L-627	尿中濃度 (μ g/ml)	759 ± 432	381 ± 192	98.0 ± 37.3	17.4 ± 9.6	7.3 ± 3.4	2.9 ± 2.5
	尿中排泄量 (mg)	160.9 ± 29.9	37.4 ± 7.17	11.7 ± 4.3	2.7 ± 1.3	0.9 ± 0.7	0.4 ± 0.2
	累積尿中 排泄率 (%)	53.6 ± 10.0	66.1 ± 8.9	70.0 ± 8.1	71.0 ± 8.0	71.3 ± 7.7	71.4 ± 7.7
L-627 + プロベネ シド	尿中濃度 (μ g/ml)	1326 ± 1224	207.2 ± 75.2	57.8 ± 61.8	13.5 ± 8.8	6.2 ± 2.8	2.3 ± 1.2
	尿中排泄量 (mg)	160.6 ± 21.7	39.5 ± 4.8	10.9 ± 4.55	2.8 ± 1.3	1.0 ± 0.5	0.4 ± 0.1
	累積尿中 排泄率 (%)	53.2 ± 7.3	66.7 ± 8.0	70.3 ± 8.5	71.3 ± 8.7	71.6 ± 8.7	71.8 ± 8.7

図へー 30 プロベネシド併用による尿中排泄に及ぼす影響 (前回 : 300mg 30 分点滴静注)

⑤ 高齢者における尿中濃度（HPLC法）

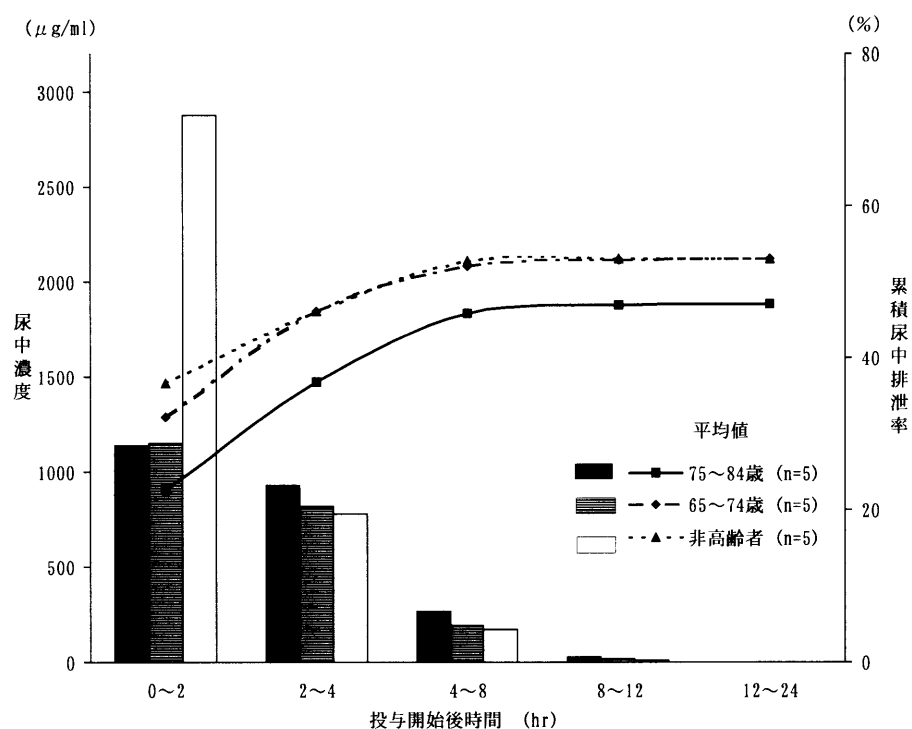
65歳以上の健常高齢者を対象に、L-627 300mg及び600mgを60分かけて単回点滴静注した時の投与後0～2時間平均尿中L-627濃度は、65～74歳及び75～84歳の年齢層でそれぞれ725.2、666.6及び1150.2、1136.4 $\mu\text{g/mL}$ であり、8～12時間においても6.7、30.1及び17.0、26.5 $\mu\text{g/mL}$ を認めた。また、0～24時間累積尿中排泄率は、それぞれ46.7、50.1及び53.0、47.1%とほぼ同様の排泄率であり、健常成人ともほぼ同じ値であった（図へー31、32）。



(平均値±標準偏差：n=5)

投与開始後 時間(hr)		0～2	2～4	4～8	8～12	12～24
年齢層	尿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	666.6 ± 176.5	485.4 ± 78.7	187.9 ± 77.7	30.1 ± 16.9	0.8 ± 0.7
	累積尿中 排泄率(%)	25.6 ± 6.4	39.6 ± 7.2	48.3 ± 5.8	49.9 ± 5.2	50.1 ± 5.2
65～74歳	尿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	725.2 ± 286.5	442.0 ± 154.8	92.5 ± 24.2	6.7 ± 5.1	0.0 ± 0.0
	累積尿中 排泄率(%)	28.7 ± 5.8	40.4 ± 7.3	46.3 ± 7.6	46.7 ± 7.4	46.7 ± 7.4
非高齢者	尿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	1551.1 ± 470.1	496.8 ± 155.0	87.5 ± 62.9	5.1 ± 4.6	0.4 ± 0.7
	累積尿中 排泄率(%)	36.8 ± 3.1	46.3 ± 6.4	52.2 ± 3.2	52.6 ± 3.0	52.6 ± 3.0

図へー 31 健常高齢者における尿中排泄（300mg 60分点滴静注）



(平均値±標準偏差 : n=5)

投与開始後時間(hr)		0~2	2~4	4~8	8~12	12~24
年齢層	尿中濃度(μg/ml)	1136.4 ±553.8	925.8 ±189.6	265.4 ±123.5	26.5 ±12.7	1.9 ±1.2
	累積尿中排泄率(%)	22.7 ±7.9	36.8 ±9.0	45.8 ±7.3	46.9 ±7.7	47.1 ±7.6
65~74歳	尿中濃度(μg/ml)	1150.2 ±600.3	814.2 ±146.3	196.8 ±59.5	17.0 ±6.0	0.6 ±1.1
	累積尿中排泄率(%)	32.2 ±6.5	46.1 ±5.3	52.1 ±4.9	52.9 ±4.9	53.0 ±4.8
非高齢者	尿中濃度(μg/ml)	2875.1 ±2176.3	776.4 ±463.7	172.7 ±79.6	11.5 ±4.5	0.1 ±0.1
	累積尿中排泄率(%)	36.7 ±5.2	46.1 ±3.8	52.8 ±5.2	53.1 ±5.1	53.1 ±5.1

図八一 32 健常高齢者における尿中排泄 (600mg 60分点滴静注)

3) 糞便中排泄

L-627 300mg (1日2回、6日間計11回) 及び600mg (1日2回、5日間計9回) を60分間反復点滴静注時の最終回投与時の糞便中L-627濃度を測定した。300mg投与時の5名中1名に $0.40 \mu\text{g/g}$ を認めたが、他の4名は検出限界未満であった(表へ-24)。また、600mg投与時の5名中1名に $0.239 \mu\text{g/g}$ を認めたが、他の4名は検出限界未満であった(表へ-25)。

表へ- 24 健常成人における糞便中濃度

(300mg 1日 2回、6日間、11回投与後、n=5)

被験者	測定法	
	HPLC	Bioassay
1	N.D.	$0.40 \mu\text{g/g}$
2	N.D.	N.D.
3	N.D.	N.D.
4	N.D.	N.D.
5	N.D.	N.D.
N.D. : HPLC法		$1.0 \mu\text{g/g}$ 未満
Bioassay法		$0.15 \mu\text{g/g}$ 未満

表へ- 25 健常成人における糞便中濃度

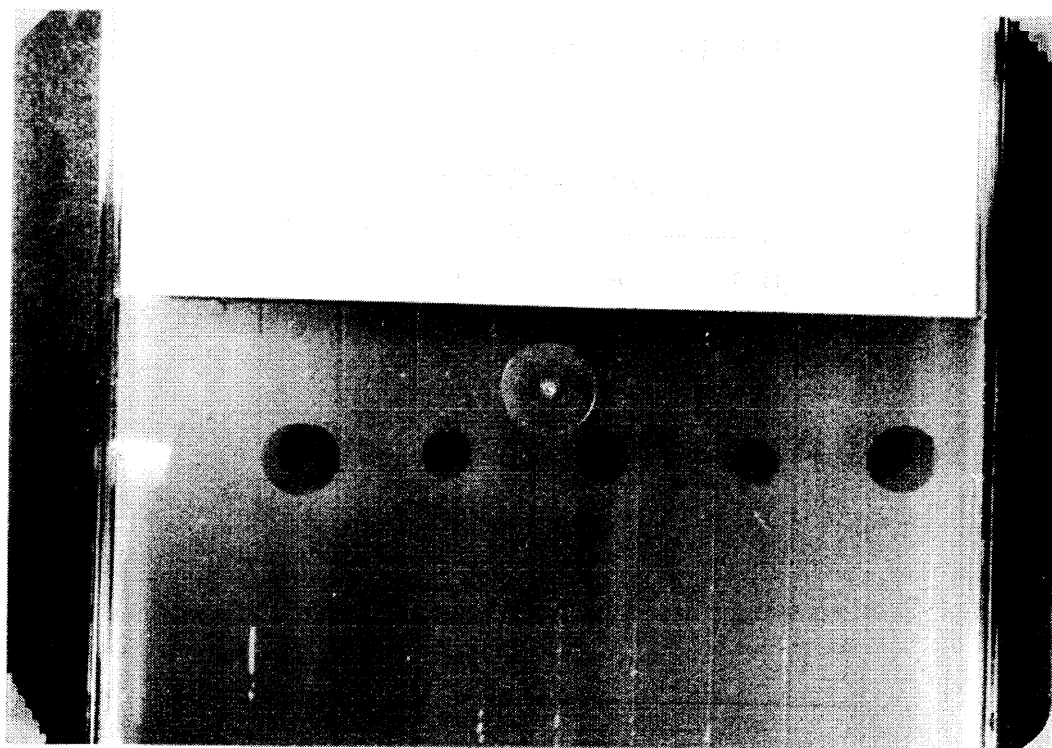
(600mg 1日 2回、5日間、9回投与後、n=5)

被験者	測定法	
	HPLC	Bioassay
B	N.D.	N.D.
C	N.D.	$0.239 \mu\text{g/g}$
F	N.D.	N.D.
G	N.D.	N.D.
H	N.D.	N.D.
N.D. : HPLC法		$1.0 \mu\text{g/g}$ 未満
Bioassay法		$0.15 \mu\text{g/g}$ 未満

4) 代謝

①TLCバイオオートグラフィーによる検討

L-627 600mg単回点滴静注後の血漿及び尿を用い、S. aureus Terajima株を検定菌として血漿及び尿中代謝物をTLCバイオオートグラフィーで検討した。血漿及び尿のいずれから抗菌活性を有する代謝物は認められなかった（図へー33）。

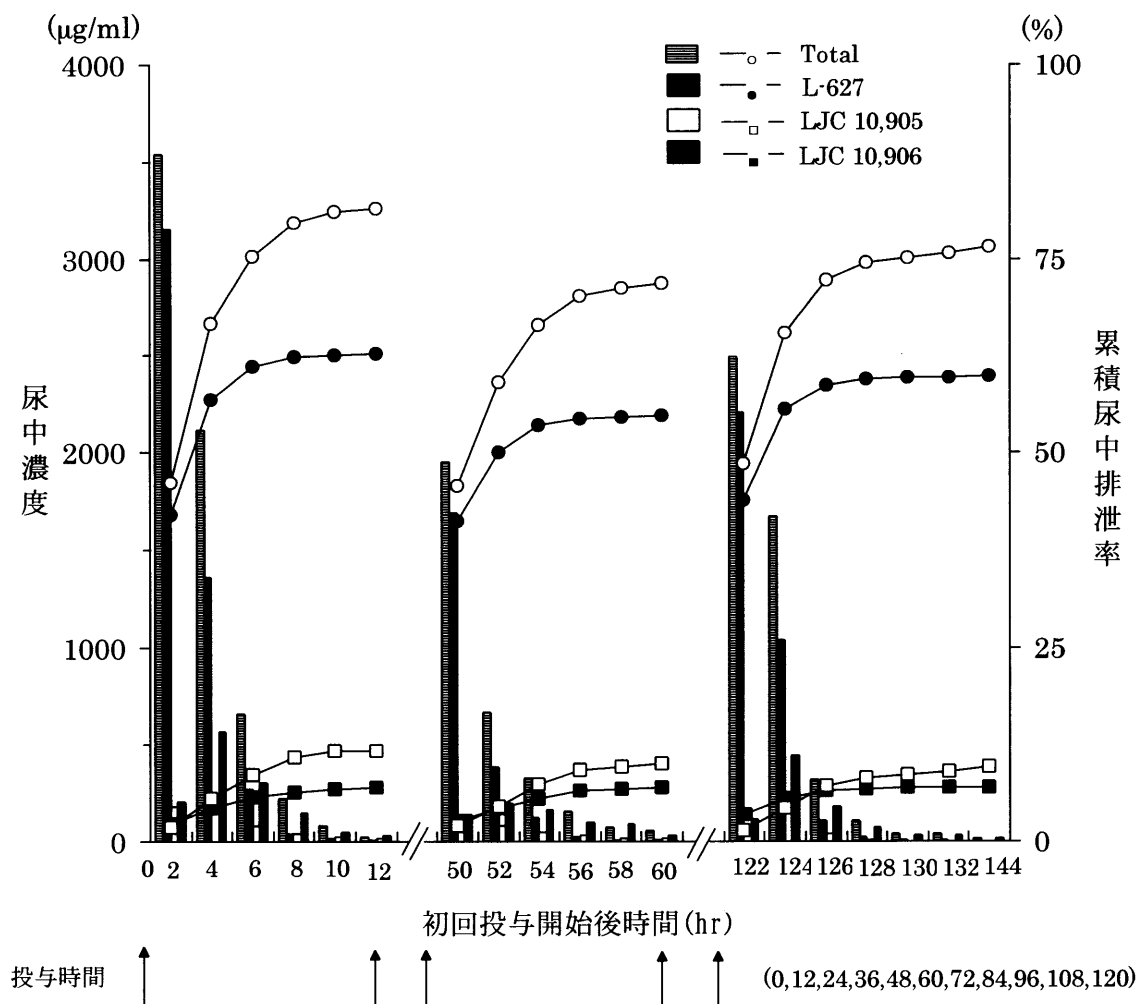


図へー 33 ヒトの血漿、尿 TLC バイオオートグラム

②HPLC法による検討

L-627 150mg、300mg及び600mg単回点滴静注及びL-627 300mg（1日2回、6日間、計11回）及び600mg（1日2回、5日間、計9回）反復点滴静注した時の血漿及び尿中代謝物を検討した。

血漿中にはいずれの投与においても代謝物は検出されなかった。尿中には、単回及び反復投与においてLJC10,905が5.5～11.4%、LJC10,906が2.5～14.2%、総代謝物として9.7～23.4%が排泄された（代謝物構造式：図へー3、349頁参照）。L-627及び代謝物を合算した累積尿中排泄率は、投与量の67.6～86.2%であった（図へー34）。



図へー 34 反復投与における L-627 及びその代謝物の尿中排泄（600mg1 日 2 回、5 日間、計 9 回投与）