

T-1982 に関する薬理学的研究

第2報：生体内動態

荒谷春恵・建石英樹・祢宜田純子

広島大学医学部薬理学教室

山中康光・江頭 亨

大分医科大学薬理学教室

T-1982 の生体内動態をウサギ、ラットおよびマウスを使い、血中濃度、臓器内分布、胆汁内排泄および尿中排泄などを検討した。

1) 20 mg/kg を投与した際の血中濃度での生物学的半減期は、ウサギ(静注)で37.06分、ラット(静注)で11.92分、ラット(筋注)で15.94分およびマウス(筋注)で12.97分であった。筋注部位での生物学的半減期はラットで11.63分およびマウスで10.31分であった。

2) 臓器内分布は、ラットでは血中濃度がもっとも高く、腎臓、肝臓、肺臓、心臓、脾臓、筋肉および睾丸の順となり、マウスでは腎臓、肝臓および十二指腸内濃度は血中濃度よりも高かった。

3) 尿中排泄率(0~6時間)は、ラットでは、30.07~39.45%およびウサギでは35.33~39.66%であり、その過半量が0~1時間に排泄された。

4) ウサギの胆汁内排泄率は7.51~11.57%であり、胆汁内濃度は血中濃度の1.3~6.0倍であった。

5) タンパク結合については動物による種差がみられたが、ヒト血漿では62.8%でその過半量が可逆性結合であった。アルブミンとの結合係数(1/n)は0.9194であった。

先に第1報¹⁾において、T-1982の一般薬理作用を検討し Cefoperazoneなどの近縁の Cephem 系抗生剤と比較した。つづいて本報で生体内動態を検討した。

本剤の体内動態²⁾については、Bioassay 法および Radioassay 法により報告され、イヌ、ウサギ、ラットで筋注および静注により高い血中濃度が得られ、主として、尿中に排泄され、肝臓および腎臓移行が良好であることが確かめられている。

そこでウサギ(静注)、ラット(静注および筋注)ならびにマウス(筋注)における血中濃度、体内分布、胆汁内および尿中排泄などを、生物学的測定法により検索し、以下に述べる結果を得た。

I. 実験材料および実験方法

1) 供試薬物

T-1982 を用い、使用に際し、蒸留水、生理食塩液および 1/15M 磷酸緩衝液(pH 7.0)で溶解した。

2) 体内分布

(1) ウサギの場合

体重 2.5 kg 前後(月齢 3~4)の健常雄性ウサギ(Flemish giant) 1群 4羽について、カルバミン酸エチル 1 g/kg を皮下に注射して、麻酔したものに、T-1982 の 20 mg/kg および 50 mg/kg(原液: 20 mg/ml およ

び 50 mg/ml) を耳静脈より one shot 法により投与し 静注後 5 分、10 分、15 分、20 分、30 分、1 時間、2 時間 3 時間、4 時間、5 時間および 6 時間後に頸動脈に挿したカニューレから、ノボヘパリン(20 µg/ml) を用て採血を行なった。

(2) ラット・マウスの場合

体重 120 g 前後の Wistar 系ラット(週齢 5~6) 1群 5 匹に、T-1982 の 20 mg/kg(原液: 4 mg/ml) 尾静脈より one shot または大腿部筋肉内に注射した 体重 20 g 前後の健常 ddY 系マウスの 1群 5~7 匹に T-1982 の 10 mg/kg, 20 mg/kg および 50 mg/kg(原液 0.5 mg/ml, 1 mg/ml および 2.5 mg/ml) を大腿部筋肉内に注射した。薬物投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間 2 時間および 4 時間後に頸動脈を切断して採血後、直ちに開腹して、肝臓、腎臓、肺臓、脾臓、心臓、睾丸および筋肉(注射部位および他側大腿筋肉)を摘出し、できるだけ速やかに秤量(1 mg まで)後、1/15M 磷酸緩衝液を加えてホモジネート(20%)し、3,000 rpm で 15 分遠心分離して得られた上清ならびに血清中の生物学活性を測定した。

3) 胆汁内排泄

上述のウサギを開腹し、総胆管にカニュレーショ

Table 1 T-1982 levels in plasma, bile and urine of rabbits after intravenous administration

Dose (mg/kg)		Time (hr.)											Total	
		0.08	0.17	0.25	0.33	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0		
20	Plasma ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	58.13 ±14.08	43.34 ±4.91	39.38 ±4.38	33.10 ±5.45	28.27 ±3.32	18.31 ±1.75	14.15 ±1.84	11.16 ±1.08	7.47 ±1.07	7.05 ±1.39	5.87 ±2.15		
	Bile ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						107.10 ±27.93	110.10 ±8.29	41.53 ±11.31	17.52 ±4.06	10.65 ±1.82	9.27 ±2.11	8.45 ±2.24	
	Bile/Plasma						3.79	6.01	2.94	1.57	1.43	1.32	1.44	
	Bile (%)						2.04 ±0.58	2.02 ±0.61	1.97 ±0.54	0.59 ±0.15	0.32 ±0.06	0.30 ±0.06	0.27 ±0.06	7.51
	Urine (%)						6.38 ±2.50	11.33 ±2.26	10.93 ±1.99	3.24 ±0.60	2.95 ±1.49	2.40 ±1.18	2.43 ±0.38	39.66
	Plasma ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	150.05 ±23.90	112.24 ±16.83	106.37 ±22.73	93.90 ±11.99	72.12 ±12.30	47.28 ±5.56	26.83 ±6.81	20.47 ±3.54	11.13 ±1.25	8.56 ±1.41	7.95		
50	Bile ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						303.95 ±44.55	281.64 ±46.73	153.40 ±25.93	96.10 ±6.41	41.38 ±7.12	35.27 ±5.82	31.74 ±6.86	
	Bile/Plasma						4.21	5.96	5.72	4.70	3.72	4.12	3.99	
	Bile (%)						5.26 ±1.06	2.44 ±0.47	1.97 ±0.40	1.11 ±0.45	0.32 ±0.06	0.26 ±0.05	0.21 ±0.03	11.57
	Urine (%)						9.13 ±2.11	3.08 ±0.67	10.67 ±0.24	4.22 ±1.05	4.43 ±0.82	1.44 ±0.31	2.36 ±0.18	35.33

Table 2 Half life of T-1982

Animal	Dose (mg/kg)	Route		Half life
Rabbit	20	i. v.	Plasma	α (min.) 37.06 β (hr.) 2.93
	50	i. v.	Plasma	α (min.) 39.39 β (hr.) 2.10
Rat	20	i. v.	Serum	α (min.) 11.92
	20	i. m.	Serum	α (min.) 15.94
Rat*	20	i. m.	Muscle	α (min.) 11.63
	20	i. m.	Serum	α (min.) 38.80
Mouse	20	i. m.	Muscle	α (min.) 35.63
	10	i. m.	Serum	α (min.) 11.12
	10	i. m.	Muscle	α (min.) 9.12
	20	i. m.	Serum	α (min.) 12.97
	20	i. m.	Muscle	α (min.) 10.31
	50	i. m.	Serum	α (min.) 14.44
	50	i. m.	Muscle	α (min.) 9.06

*: Renal injury

行ないカニューレの先端は開放のまま経時に胆汁を採取し、直ちに冷凍保存し、1/15M磷酸緩衝液で4倍に希釈し、その生物学的活性を測定した。

4) 尿中排泄

(1) ウサギの場合

上述のウサギに導尿カテーテルを挿入してあらかじめ排尿した後、薬物を適用し、カテーテルを通じて流れ出る蓄尿を0~0.5時間、0.5~1時間、1~2時間、2~3時間、3~4時間、4~5時間および5~6時間に採取した。

(2) ラットの場合

あらかじめ代謝ケージ内に2~3日間飼育し、尿量がほぼ一定した健常雄性ラット1群6匹に、10~15 mlの常水を経口ゾンデを用いて強制的に投与し、30分後にT-1982の10 mg/kg、20 mg/kgおよび50 mg/kg(原液: 2 mg/ml, 4 mg/mlおよび10 mg/ml)を大腿部筋肉内に注射し、0~0.5時間、0.5~1時間、1~2時間、2~4時間および4~6時間の蓄尿を採取した。いずれの尿も直ちに冷凍保存し、1/15M磷酸緩衝液で希釈し、そ

Fig. 1 T-1982 levels in plasma and bile, and excretion rates into urine and bile of rabbits after intravenous administration

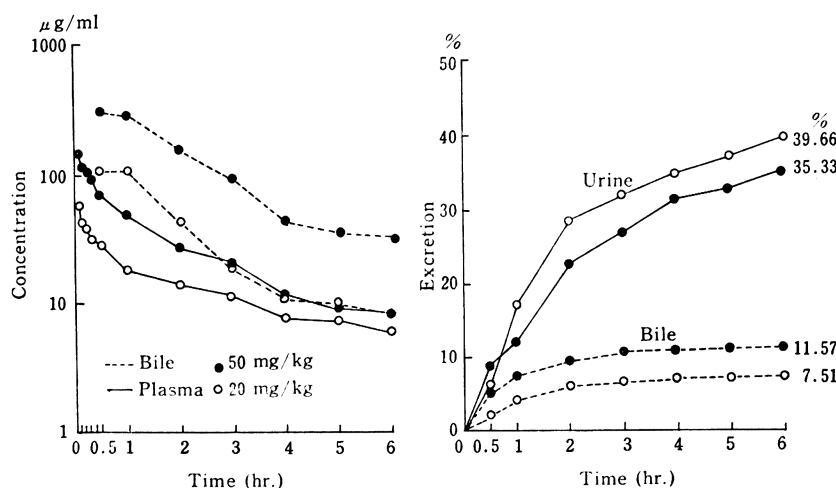


Table 3 Distribution of T-1982 in rats after intravenous administration (20 mg/kg)

	Time (hr.)				
	0.08	0.25	0.5	1	2
Serum	105.00±20.91	47.00±1.69	13.50±1.47	3.25±0.56	0.89±0.19
Liver	4.31±0.51	9.03±0.75	7.39±0.73	5.80±0.31	0.89±0.07
Kidney	6.12±0.78	11.00±0.76	9.15±2.71	3.86±0.22	1.10±0.12
Spleen	0.41±0.05	0.65±0.05	0.36±0.04	0.34±0.05	0.10
Lung	1.80±0.11	2.20±0.12	2.69±0.13	0.24±0.01	
Heart	1.55±0.11	2.20±0.11	1.26±0.06	0.56±0.04	
Muscle	0.12±0.01	0.45±0.07	0.44±0.04	0.06±0.01	
Testis	0.10±0.01	0.13±0.01	0.24±0.01	0.18±0.01	

($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)

Fig. 2 Distribution of T-1982 in rats (20 mg/kg)

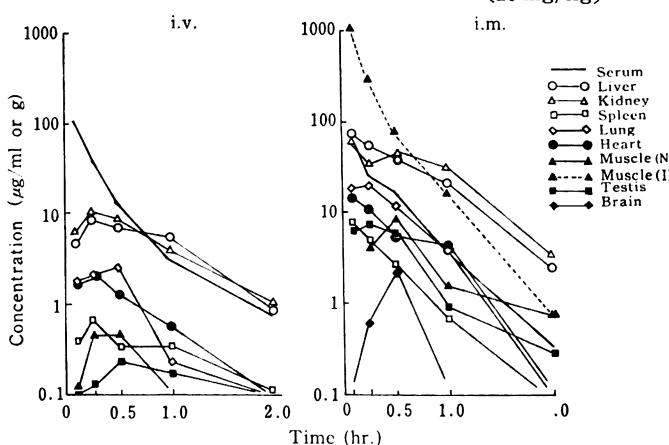


Table 4 Distribution of T-1982 in rats after intramuscular administration (20 mg/kg)

Group			Time (hr.)				
			0.08	0.25	0.5	1.0	2.0
Normal	Serum	$\mu\text{g}/\text{ml}$	75.20 \pm 7.99	24.39 \pm 5.45	16.69 \pm 2.42	3.63 \pm 0.22	0.39 \pm 0.04
	Liver		74.16 \pm 6.57	58.26 \pm 9.67	42.39 \pm 4.02	21.16 \pm 1.15	2.48 \pm 0.19
	Kidney		62.03 \pm 6.42	34.40 \pm 3.20	43.28 \pm 5.48	32.55 \pm 1.78	3.52 \pm 0.20
	Spleen		7.29 \pm 0.50	5.07 \pm 0.73	2.75 \pm 0.49	0.68 \pm 0.14	
	Lung		19.12 \pm 3.11	21.72 \pm 1.69	11.55 \pm 0.58	4.06 \pm 0.35	
	Heart		14.69 \pm 1.61	10.94 \pm 0.85	5.98 \pm 0.96	4.19 \pm 0.27	
	Muscle			4.33 \pm 0.63	9.31 \pm 1.85	1.53 \pm 0.17	0.87 \pm 0.12
	Muscle (I)*		1050.65 \pm 199.65	288.52 \pm 27.91	85.67 \pm 6.59	17.26 \pm 1.63	0.80 \pm 0.25
	Brain			0.66 \pm 0.08	2.50 \pm 0.04		
	Testis		6.05 \pm 4.17	7.50 \pm 1.52	6.28 \pm 0.55	0.93 \pm 0.17	0.32 \pm 0.05
Renal injury	Serum	$\mu\text{g}/\text{ml}$	72.33 \pm 6.99	162.08 \pm 11.02	47.76 \pm 3.73	15.10 \pm 2.16	18.33 \pm 1.20
	Liver		79.90 \pm 1.37	72.80 \pm 14.62	134.55 \pm 27.72	55.75 \pm 8.01	47.45 \pm 5.01
	Kidney		18.15 \pm 2.03	16.65 \pm 0.98	12.75 \pm 1.60	6.15 \pm 0.59	8.10 \pm 0.81
	Spleen		6.15 \pm 0.66	2.90 \pm 0.49	3.00 \pm 0.14	0.85 \pm 0.14	2.35 \pm 0.30
	Lung		19.80 \pm 2.66	26.10 \pm 2.39	9.60 \pm 0.89	3.05 \pm 0.23	6.40 \pm 0.40
	Heart		11.65 \pm 1.33	16.70 \pm 1.39	6.90 \pm 0.71	3.00 \pm 0.34	4.35 \pm 0.77
	Muscle (I)*		827.00 \pm 30.30	689.60 \pm 32.56	156.45 \pm 15.43	75.45 \pm 10.13	94.40 \pm 10.15
	Testis		24.70 \pm 2.18	7.60 \pm 0.79	3.40 \pm 0.33	1.75 \pm 0.20	1.90 \pm 0.18

*: Injected site

の生物学的活性を測定した。

5) 血清タンパクとの結合率

T-1982 とヒト血漿、ウシ血清、ウシアルブミン、ウサギ血清、ラット血清およびイヌ血清との結合率測定を Amicon membrane cones CF 25 (アミコン・ファー・イースト・リミテッド) を用いた遠心限外済過法で行ない、涙液および残液(タンパク分画)とその希釈液(4～16倍)の生物学的活性を測定し、結合率と可逆性結合率を計算した。

6) 生物学的活性測定法

検定菌は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 とし、Antibiotic medium 1 (Difco Lab.) を用いた薄層カップ法で、上述の各試料の生物学的活性を測定した。なお、標準曲線は1/15M 磷酸緩衝液、血清、血漿および胆汁を用いて作製した。37°Cで1夜培養に先立って予備拡散を室温にて1時間行なった。

II. 実験成績

A. ウサギの場合

健常ウサギに T-1982 の 20 mg/kg および 50 mg/kg (原液: 20 mg/ml および 50 mg/ml) を静注(one shot)した際の血漿内濃度、胆汁内および尿中排泄は Table 1, 2 および Fig. 1 に示すとおりである。

1) 血漿内濃度

血漿内濃度は 5 分で、20 mg/kg 適用群では 58.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、50 mg/kg 適用群では 150.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、その後時間の経過とともに漸減するが、6 時間後にもそれぞれ 5.87 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 7.95 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。その際の生物学的半減期は、20 mg/kg 適用群で α 期は 37.06 分および β 期は 2.93 時間、さらに 50 mg/kg 適用群で α 期は 39.39 分および β 期は 2.10 時間であった (Table 1, 2, Fig. 1)。

2) 胆汁内排泄

上述のウサギの胆汁内濃度は、0～0.5 時間で 20 mg/kg 適用群では 107.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 50 mg/kg 適用群では 303.95 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、ほぼ最高値であり、その後漸減するが、6 時間後にそれぞれ 8.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 31.74 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

その際の移行率(血漿内濃度との比)は、20 mg/kg 適用群で 1.32～6.01 および 50 mg/kg 適用群では 3.72～5.96 であった。0～6 時間での総排泄率は 20 mg/kg 適用群では 7.51% および 50 mg/kg 適用群では 11.57% であった。

3) 尿中排泄

上述ウサギの尿中排泄は 0～0.5 時間で 20 mg/kg 適

Table 5 Urinary excretion of T-1982 in rats after intramuscular administration

Dose (mg/kg)		Time (hr.)					Total
		0-0.5	0.5-1.0	1.0-2.0	2.0-4.0	4.0-6.0	
10	μg/ml	276.0±37.2	204.0±87.80	35.5±8.65	4.5±0.09	14.0±1.25	39.45±3.012
	%	18.01±4.736	13.85±2.415	6.35±1.765	0.76±0.001	0.48±0.039	
20	μg/ml	398.0±54.40	207.5±11.45	43.0±6.25	6.5±0.70	15.5±5.20	30.07±2.98
	%	9.65±1.724	16.46±1.237	3.62±0.541	0.11±0.019	0.23±0.101	
50	μg/ml	692.0±118.75	440.0±46.7	177.5±35.25	31.0±5.40	79.0±22.75	32.73±2.48
	%	11.32±2.118	15.92±2.040	4.12±0.564	0.61±0.112	0.40±0.115	

Fig. 3 Urinary excretion of T-1982 in rats after intramuscular administration

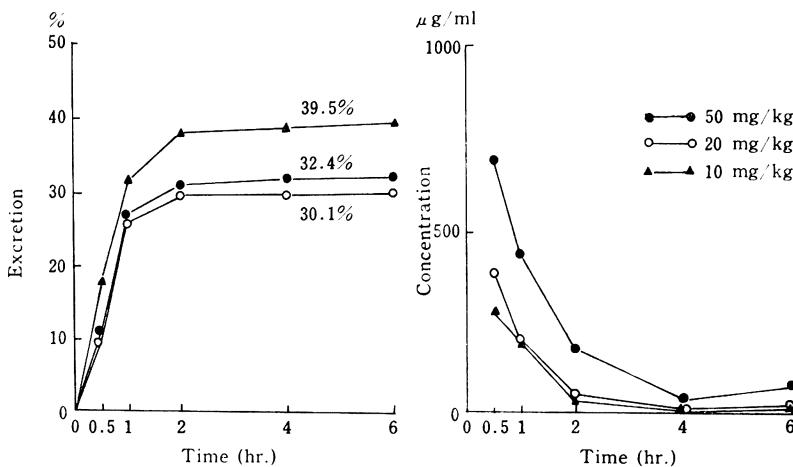


Table 6 Excretion volume of urine in rats

Group	Time (hr.)					
	0-0.5	0.5-1.0	1.0-2.0	2.0-4.0	4.0-6.0	0-6.0
Normal n=16	1.64±0.183	2.43±0.349	3.53±0.383	1.77±0.190	1.28±0.114	10.65±0.627
Renal injury n=5		0.63±0.450			2.06±0.901	2.70±1.145

(ml)

用群では6.38%および50 mg/kg 適用群では9.13%であり、0.5～2時間でpeakとして漸減し、0～6時間での総排泄量は20 mg/kg 適用群では39.66%および50 mg/kg 適用群では35.33%であった。

以上のように、T-1982をウサギに静注(one shot)した際の血漿内、胆汁内および尿内消長はほぼ0.5時間でpeakとして漸減し、胆汁内濃度は血漿内濃度を上まわっていた。また、胆汁内排泄率よりも尿中排泄率が3～5倍高かった。

B. ラットの場合

1) 健常ラットの場合

健常ラットにT-1982を静注および筋注した際の血清内濃度および臓器内濃度ならびに尿中排泄はTable 3, 4, 5およびFig. 2, 3に示すとおりである。

a) 静注の場合

T-1982の20 mg/kg(原液: 4 mg/ml)静注ラットの血清内濃度は、5分では105.0 μg/mlでその後時間の経過にしたがい漸減し、2時間では0.89 μg/mlで生物

Table 7 Distribution of T-1982 in mice after intramuscular administration

Dose (mg/ kg)		Time (hr.)					
		0.08	0.25	0.5	1	2	4
10	Serum	10.20±1.00	16.06±1.49	7.00±0.98	0.99±0.07		
	Liver	12.99±0.63	20.31±1.67	25.71±2.21	24.19±4.51		
	Kidney	16.40±0.52	58.48±6.48	30.74±3.03	12.27±2.16		
	Muscle(I)*	44.25±2.57	34.53±5.19	7.04±0.45	0.81±0.18		
	Duodenum	9.30±0.22	111.84±14.88	74.92±1.83	33.15±2.26	8.59±1.70	0.99±0.05
20	Serum	28.37±0.17	21.05±0.17	12.67±0.01	2.48±0.07	0.07±0.02	
	Liver	40.30±0.95	69.38±1.20	53.25±1.33	43.24±5.79		
	Kidney	51.00±1.22	124.15±4.06	67.96±5.09	23.24±3.33	2.64±0.84	
	Muscle(I)*	310.65±3.07	121.49±2.50	32.42±4.26	7.21±1.44		
	Duodenum	39.44±3.69	195.92±2.92	181.67±3.94	97.21±7.87	15.69±2.47	1.62±0.13
50	Serum	50.73±0.21	43.15±1.97	31.38±2.34	8.06±0.87	0.23±0.02	
	Liver	119.50±2.11	180.35±14.88	140.75±19.78	37.91±3.99	3.97±0.68	0.30±0.05
	Kidney	112.35±4.59	248.50±14.01	151.75±10.08	83.59±5.69	2.65±0.13	2.15±0.12
	Muscle(I)*	601.50±31.17	90.92±11.96	29.57±4.55	6.22±0.32		
	Duodenum	109.67±5.66	449.59±22.27	300.00±15.53	132.59±7.89	61.44±9.87	28.97±4.83

*: Injected site

(μg/ml or g)

学的半減期は 11.92 分であった。その際の臓器内濃度は肝臓、腎臓、脾臓および心臓では 15 分、肺臓および睾丸では 30 分ならびに筋肉では 15~30 分を peak として漸減し、2 時間後には肝臓および腎臓を除きほとんど認められなかった。peak 値は腎臓 > 肝臓 > 肺臓 > 心臓 > 脾臓 > 筋肉 > 睾丸の順となり、血清内濃度よりも低値であった (Table 3, Fig. 2)。

b) 筋注の場合

T-1982 の 20 mg/kg (原液: 4 mg/ml) 筋注ラットの血清内濃度は、5 分では 75.20 μg/ml で peak 値を示し、その後漸減し 2 時間後には 0.39 μg/ml であり、生物学的半減期は 15.94 分であった。その際の臓器内濃度は、肝臓、腎臓、脾臓および心臓では 5 分、肺臓および睾丸では 15 分ならびに筋肉および脳では 30 分を peak として漸減し、2 時間後には脾臓、肺臓、心臓および脳ではみられなかった。peak 値は肝臓 > 腎臓 > 肺臓 > 心臓 > 筋肉 > 睾丸 > 脾臓 > 脳の順となり、血清中濃度よりも低値であった。

注射部筋肉内濃度は 5 分後に 1,050 μg/g で、原液の約 1/4 が残存しているに過ぎず、生物学的半減期は 11.63 分であった (Table 4)。

尿中排泄については T-1982 の 10 mg/ml, 20 mg/ml および 50 mg/ml をラットに筋注したものについて検討した。

尿中濃度は 0~0.5 時間で 10 mg/kg 適用群で 276.0 μg/ml, 20 mg/kg 適用群で 398.0 μg/ml および 50 mg/kg 適用群で 692.0 μg/ml であり、dose-response がみられ、排泄率は 0~6 時間でそれぞれ 39.45%, 30.07% および 32.73% であり、その過半量が 0~1 時間に排泄された (Table 5, Fig. 3)。

2) 実験的腎障害ラットの場合

雄性ラット 1 群 5 匹に硝酸ウラニル 50 mg/kg (筋注) 1 回投与し、5 日後には、尿量は対照健常ラットでは 0~6 時間で 10.65±0.627 ml であるのに対し、硝酸ウラニル投与ラットでは 2.7±1.145 ml であり、無尿のものも多かった (Table 6)。

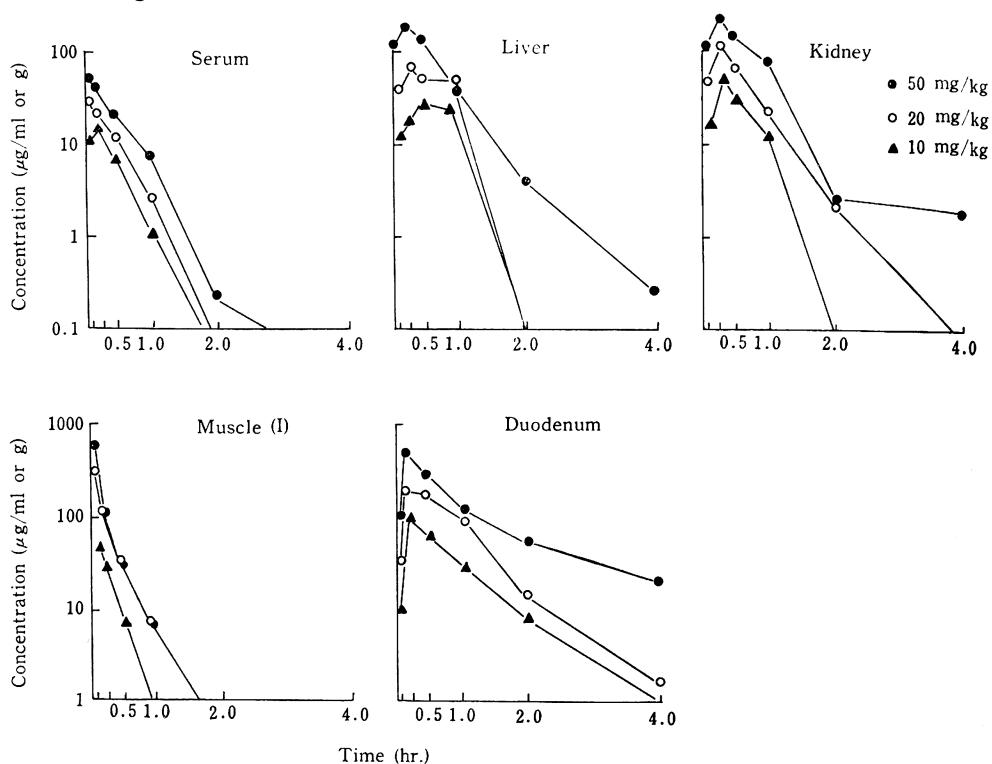
以上の結果からラットでは硝酸ウラニルにより腎障害がひき起こされたことを知った。なお、体重の減少、腎重量の増加および組織標本の結果からも腎障害ラットである事を確かめた。

腎障害ラットでの T-1982 の 20 mg/kg (筋注) の体内分布は Table 4 に示すとおりである。

血清内濃度の peak は 15 分後でその生物学的半減期は、38.80 分で、健常ラットの 15.94 分に比べ約 2 倍となり、また筋肉内 (注射部位) 濃度での生物学的半減期は 35.63 分であり、健常ラットの 11.63 分に比べ約 3 倍となっている。

臓器内濃度では健常群に比べ腎臓が低く肝臓が高い。

Fig. 4 Distribution of T-1982 in mice after intramuscular administration

Table 8 Binding rate of T-1982 to serum protein
(Ultrafiltration) (%)

	Binding	Recovery	Recovery/Binding
Human plasma	62.8±3.94	43.0±7.91	68.5
Bovine serum	61.5±4.79	26.7±4.31	43.4
Bovine albumin	80.8±2.67	28.9±3.14	35.8
Rabbit serum	54.4±5.16	27.6±3.75	50.7
Rat serum	37.2±2.97	24.9±3.37	66.9
Dog serum	20.2±2.01	16.4±2.79	81.2

Table 9 Binding rate of T-1982 to bovine albumin
(Ultrafiltration) (%)

Concentration (µg/ml)	Binding rate
100	64.8±3.11
80	68.6±5.10
50	70.3±4.83
20	79.3±4.08
10	80.8±2.67

1/n : 0.9194 ($r=0.9992$)Table 10 Time course of biological activity
of T-1982 at room temperature
(S. 56.5.11-7.7 : 15-25°C)

Half life (days)	Original concentration	Solvent
12.2 ($r=-0.9951$)	100 µg/ml	M/15 Phosphate buffer (pH6.0)

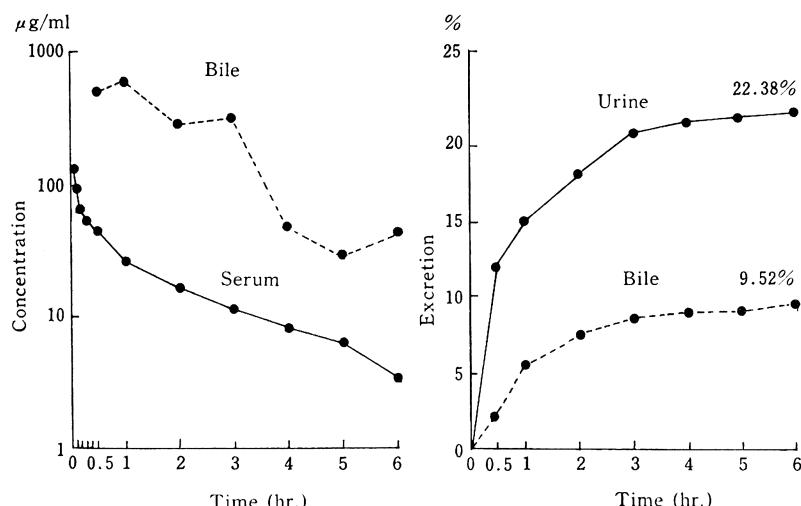
Table 11 Half life of T-1982 and CPZ

Animal	Dose mg/kg	Route	Half life (min.)	
			T-1982	CPZ
Rabbit	50	i. v.	39.39	46.51
Rat	20	i. m.	15.94	47.50
	20	i. m.	11.63	30.39
Mouse	50	i. m.	14.44	32.47
	50	i. m.	9.06	18.05

Table 12 CPZ levels in plasma, bile and urine of rabbits after intravenous administration (20mg/kg)

	Time (hr.)											
	0.08	0.17	0.25	0.33	0.5	1	2	3	4	5	6	Total
Plasma(μg/ml)	133.95 ± 9.99	90.84 ± 7.38	67.30 ± 8.37	52.20 ± 3.86	44.71 ± 3.69	27.11 ± 1.67	16.44 ± 1.56	11.62 ± 1.57	8.10 ± 0.91	6.51 ± 1.19	3.42 ± 1.09	
Bile (μg/ml)			480.0 ± 54.98			602.82 ± 137.0	289.0 ± 43.25	334.51 ± 59.50	50.50 ± 9.66	28.25 ± 5.93	43.25 ± 7.32	
Bile/plasma			10.75			22.23	17.58	28.79	6.23	4.34	12.65	
Bile (%)			2.49 ± 0.35			3.09 ± 0.66	1.98 ± 0.44	1.12 ± 0.14	0.35 ± 0.10	0.17 ± 0.08	0.32 ± 0.08	9.52 ± 1.21
Urine (%)			11.87 ± 1.86			3.21 ± 0.46	3.10 ± 0.50	2.61 ± 0.46	0.83 ± 0.13	0.36 ± 0.07	0.40 ± 0.14	22.35 ± 2.15

Fig. 5 CPZ levels in plasma, bile and urine of rabbits after intravenous administration (20 mg/kg)



各臓器からの消失も遅れ、特に肝臓では2時間後でも $47.45 \mu\text{g/g}$ の濃度を示し、肺臓、心臓、脾臓、睾丸中にも $1.9 \sim 6.4 \mu\text{g/g}$ の残存を認めた。

C. マウスの場合

健常雄性マウスにT-1982の 10mg/kg , 20mg/kg および 50mg/kg (原液: 0.5mg/ml , 1mg/ml および 2.5mg/ml)を大腿部筋肉内に注射した際の体内分布はTable 7およびFig. 4に示すとおりである。

血清中濃度は 10mg/kg 適用群で、15分では $16.06 \mu\text{g/ml}$, 20mg/kg 適用群で、5分では $28.37 \mu\text{g/ml}$ および 50mg/kg 適用群で、5分では $50.73 \mu\text{g/ml}$ でpeakを示し、その後漸減し、それぞれ2時間および4時間後には血中から消失していた。生物学的半減期は 10mg/kg 適用群で 11.12分 , 20mg/kg 適用群では 12.97分 および 50mg/kg 適用群では 14.44分 であった(Table 2)。

その際の臓器内濃度は、肝臓、腎臓および十二指腸内濃度は5分から2~4時間の間いすれも血清内濃度よりも高く、なかでも十二指腸内濃度ではあきらかなdose responseがみられた。

注射部位の筋肉内濃度は急激に減少し、生物学的半減期は 10mg/kg 適用群で 9.12分 , 20mg/kg で 10.31分 および 50mg/kg 適用群で 9.06分 であった。

D. 血清タンパクとの結合

限外済過法(4°C)で行なったT-1982の $10 \mu\text{g/ml}$ と血清タンパクとの結合はTable 8に示すとおりである。

ヒト血漿との結合率は 62.8% および可逆性結合率は 43.0% であった。結合率のもっとも低いのはイヌ血清で、ラット血清、ウサギ血清およびウシ血清の順となり、そのほぼ過半量は、可逆性結合であった。その際の結合率は可逆性結合率との比との間に逆相関(-0.8443)がみとめられ、したがって、動物の種による結合率の差は可逆性結合画分に由来するものと考えられる(Table 8)。

次に、T-1982の $10 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ とウシアルブミンとの結合はTable 9に示すとおりである。すなわち、結合率は $64.8 \sim 80.8\%$ であり、結合係数($1/n$)は 0.9194 ($r=0.9992$)であった(Table 9)。

E. 室温における安定性について

$1/15\text{M}$ 磷酸緩衝液($\text{pH } 6.0$)で、T-1982を $100 \mu\text{g/ml}$ に溶解し、昭和56年5月11日~7月7日の約2カ月間の生物学的活性を3日毎に測定した。Table 10に示すようにその半減期は 12.2日 であった(Table 10)。

III. 考察

新しいCephamycin系抗生物質T-1982の体内動態

をウサギ、ラットおよびマウスを用い、静注および筋注の場合について検討した。

血中濃度での生物学的半減期は、静注の場合はウサギで約40分、ラットで約12分、ならびに筋注の場合はラットで約16分、マウスで約13分で、動物による種差がみられ、おおよそ先人らの報告³⁾と一致する。

筋注時のマウスでの血中濃度はCefoperazone²⁾に比べ約2倍高値であった。次に、筋注時の局所での生物学的半減期は血中濃度でのそれと比べ3~5分早く、吸収の早い事がうかがわれる。

以上の結果を化学構造の近似しているCefoperazoneと比較すると、Table 11に示すように、動物による種差のある事は同一傾向であるが、生物学的半減期は短く、一方、筋注時の吸収はT-1982が早かった。

体内分布はラットでは腎臓や肝臓内濃度は、他の臓器に比べ明らかに高く投与初期を除けば血中濃度よりも高値であり、マウスでは腎臓、肝臓および十二指腸内濃度は血中濃度よりも高く、先人の結果とほぼ一致している。

マウスでの臓器内濃度は血中濃度の場合と同様にT-1982はCefoperazone²⁾よりも高値であった。

ウサギおよびラットでの尿中排泄率(0~6時間)はややウサギで高値であるがおおよそ40%であり、先人の報告³⁾よりも排泄率は低いが、本実験が生物学的測定法による事も一因と考えられる。Cefoperazoneではウサギで 22.35% およびラットで 15.7% であるのに比べ、尿中排泄は大であった。

ウサギでの胆汁内排泄(0~6時間)は約10%であり、T-1982の主たる排泄路は尿中である事が確かめられた。なお、ウサギ胆汁内濃度は血漿内濃度を上まわる高濃度であり、しかも胆汁内移行率(胆汁内濃度/血漿内濃度)でもdose responseがみられた。

尿中排泄が主たる排泄路であるが、胆汁内排泄率は $7.51 \sim 11.57\%$ であり、近縁の抗生物質Cefoperazoneでは、Table 12およびFig. 5に示す通り、T-1982と比較すると胆汁内排泄はほぼ同一程度であるが胆汁内濃度は $0 \sim 30 \text{分}$ で $480.0 \mu\text{g/ml}$ 、移行率(血漿内濃度との比)は $4.34 \sim 28.79$ であるのに対し、T-1982では $107.10 \mu\text{g/ml}$ および $1.32 \sim 6.01$ であり、胆汁内濃度および移行率とも低値であった。

血清タンパクとの結合は、ヒト血漿で結合率 62.8% および可逆性結合率 43.0% であり、Cefoperazoneに比べると低値であり、アルブミンとの結合係数($1/n$)は 0.9194 でありCefoperazoneの 1.9702 とやや異なることをみとめた²⁾。

文 献

- 1) 山中康光, 江頭 亨, 荒谷春恵, 建石英樹: T-1982に関する薬理学的研究, 第1報: 一般薬理作用, *Cancer Chemotherapy* 30(S-3): 212~221, 1982
 2) 荒谷春恵, 河野静子, 建石英樹, 木宜田純子, 山中康光: Cefoperazone (T-1551) に関する薬理学的研究, 第2報: 生体内動態。*Cancer Chemotherapy* 28(S-6): 92~98, 1980
 3) 第29回日本化学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1982抄録集, 1981

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON T-1982

Second report; Pharmacokinetics

HARUE ARATANI, HIDEKI TATEISHI and SUMIKO NEGITA

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

YASUMITSU YAMANAKA and TORU EGASHIRA

Department of Pharmacology, Medical College of Oita

Pharmacokinetics (blood levels, distributions, excretion in bile and urine, and binding to proteins) of T-1982 was investigated in rabbits, rats and mice.

- 1) When T-1982 was given to rabbits, rats and mice at a dose of 20 mg/kg, biological half-lives of T-1982 in plasma were 37.06 min. in rabbits (i.v.), 11.92 min. in rats (i.v.), 15.94 min. in rats (i.m.) and 12.97 min. in mice (i.m.). When T-1982 was given i.m., half-lives in injected muscle were 11.63 min. in rats and 10.31 min. in mice.
- 2) Estimation of distributions of T-1982 in rats revealed that blood levels were highest. Its distributions were in descending order; kidney, liver, lung, heart, spleen, muscle and testis. In mice, concentrations in kidney, liver and duodenum were higher than blood levels.
- 3) Excretion rates (0~6 hr.) in urine were 30.07~39.45% of total amount given in rats and 35.33~39.66% in rabbits, approximately half of which was excreted within 1 hour.
- 4) Excretion rates (0~6 hr.) in bile were 7.51~11.57% and its levels were 1.3 to 6.0 fold of blood levels in rabbits.
- 5) Species difference was observed in binding to proteins. The binding rate to human plasma was 62.8%, approximately half of which was of reversible type. The binding coefficient (1/n) was 0.9194.