

婦人科領域における TA-058 の薬動学的解析

山元 貴雄・保田 仁介・金尾 昌明・岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：岡田弘二教授)

TA-058 の性器組織への移行性について検討した。対象は主として単純子宮全摘例であるが、その他の婦人科手術例も含まれている。

末梢静脈、子宮動脈、卵巣、卵管、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部および子宮腔部の薬剤濃度を測定し、Two-compartment model を用い解析した。

本剤 2g one shot 静注投与時の血清中濃度は末梢静脈血と子宮動脈血との間に大差なく、その半減期は末梢静脈血で 1.4 時間、子宮動脈血で 2.0 時間であった。

性器組織内濃度は各組織により多少差が認められるが、0.21~0.52 時間 (12.6~31.2 分) の範囲で最高値に達し、 C_{max} は 34.1~58.4 $\mu\text{g/g}$ であった。半減期は各組織により多少異なり 0.53~1.1 時間 (31.8 分~1 時間 6 分) であった。

濃度曲線下の面積 (AUC) は動脈血清中濃度の約 30~50% に達した。

これらの成績から、TA-058 の婦人性器組織への移行性は非常に良好であると判断した。

はじめに

われわれは前報で半合成ペニシリン剤である TA-058 の 1g 投与時における血清、性器組織および骨盤死腔液中への本剤の移行性について検討を加えると共に、産婦人科領域における種々の感染症に対する本剤の臨床的有用性、ならびに安全性につき報告した¹⁾。

続いて本報では、TA-058, 2g 投与時における性器組織への移行性について検討を行い、若干の知見を得たので以下に報告する。

1. 血清、性器組織移行性の検討

a. 方法

TA-058 の血清中濃度および性器組織への移行性を検討する目的で本剤を投与した。投与方法は 2g one shot 静注であり、TA-058, 2g を注射用蒸留水 30 ml に溶解し末梢静脈より投与した。

投与対象は主として単純子宮全摘例であるが、その他の婦人科手術例も含まれている。

単純子宮全摘例では術中子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取し、同時に末梢静脈血を採取した。子宮摘出を伴わない症例では組織採取時を血流遮断時と解釈しその時の末梢静脈血を採取した。

採取した血液は直ちに血清分離を行い、 -20°C にて凍結保存し測定に供した。

卵巣、卵管、子宮内膜、体部筋層、子宮頸部および子

宮腔部の各組織は、採取後生理食塩水を用い洗浄を行い、 -20°C にて凍結保存後測定に供した。

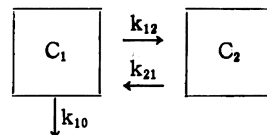
血清中ならびに各組織内の TA-058 濃度測定は、田辺製薬研究所にて *E. coli* ATCC 27166, *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする Bioassay 法を用いた。尚、可能な限り高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC 法) による濃度測定も併用した。

b. 解析法

症例ごとの血清中濃度ならびに各組織内濃度を本剤投与から検体採取までの時間の短い順番に整理し Table 1 に示した。

Table 1 で得られた実測値について薬動学的解析を行った。

Fig. 1 Two-compartment model



$$C_1 = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$C_2 = C(e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

C_1 : 血清中濃度

C_2 : 組織内濃度

k_{12}, k_{21} : 血清、組織間の移行速度定数

k_{10} : 排泄速度定数

Table 1 Concentration of TA-058 in serum and internal genital organ after administration of 2.0 g dose intravenously

Case No.	Age (y. o.)	B. W. (kg)	Time	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Internal genital organ ($\mu\text{g/g}$)					
				peripheral vein	uterine artery	ovary	oviduct	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	40	51.0	5'	187.5	167.7	27.0	39.5	14.5	24.5	54.0	36.0
2	49	55.0	5'	234.3		3.8	6.8	4.8	7.3	32.5	41.0
3	42	46.5	5'	173.1	187.5	1.8	3.0	13.5	6.3	31.0	38.5
4	28	63.0	5'	227.0					30.8		
5	45	52.0	10'	177.0	171.0	21.0	25.5		22.0	65.0	60.0
6	46	38.0	10'	170.8	162.1	5.9	49.2	5.6	18.7	64.8	72.2
7	28	63.0	10'	192.0					21.3		
8	30	42.0	10'	197.0						34.6	74.1
9	54	52.0	14'	141.0	153.0	47.0	55.0	35.4	57.5	35.0	57.5
10	49	53.0	15'	135.0	135.0	43.0	44.0	21.0	30.0	37.0	34.0
11	43	55.0	15'	128.2	129.9	35.0	49.0	19.5	29.0	42.0	47.5
12	41	65.0	15'	116.9					31.0		
13	50	55.5	16'	126.7	136.5	34.0	57.5	48.0	32.5	51.0	56.5
14	33	46.0	18'	100.9		40.5	55.5				
15	40	55.5	20'	100.9	90.3	37.5	38.5	27.0	37.0	60.0	57.4
16	30	48.0	20'	104.4		52.4	61.0				
17	23	58.0	20'	83.0		54.7					
18	20	50.0	25'	94.4		38.5					
19	41	55.0	30'	103.2	100.8	24.5	24.5	38.0	34.5	28.5	40.0
20	51	42.0	30'	107.0	115.0			40.0	47.0	48.0	52.5
21	41	65.0	30'	90.4		21.3					
22	47	59.0	30'	93.0		35.5	44.0	39.0	43.0	62.5	75.0
23	23	59.5	30'	92.0		21.0	35.0				
24	82	42.0	32'	101.6							59.1
25	43	55.0	35'	72.6		26.0					
26	42	54.5	45'	75.0	72.0	40.0	28.5	37.0	38.0	30.5	
27	49	49.0	50'	61.8	55.2	14.0	12.0	18.0	18.8	36.0	29.0
28	37	59.5	1°00'	51.6	55.2	25.0	21.0	15.0	16.5	28.0	26.0
29	42	46.0	1°00'	64.0	61.0	41.0	29.0	39.0	28.5	36.0	45.0
30	42	50.5	1°00'	49.0	50.0	24.5	20.5	25.0	15.7	28.0	30.5
31	49	48.0	1°15'	60.0	63.0	41.5	39.0	35.5	31.0	33.0	
32	43	53.0	1°40'	22.0	19.5	14.5	12.5	13.8	18.5	18.5	24.0
33	35	62.0	1°45'	32.0	32.0	21.5	8.0	4.1	8.5	12.8	18.0
34	43	49.0	1°45'	31.0	26.5			6.9	11.5	14.3	14.0
35	40	53.5	1°50'	28.6	28.8	4.8	8.3	7.6	8.0	13.3	17.0
36	50	54.5	2°00'	39.0	35.0	17.0	12.8	6.0	5.8	20.0	18.0
37	31	59.5	2°50'	21.0		11.3					
38	44	46.0	3°00'	11.0	9.8	8.8	4.3	4.5	6.0	8.3	9.3
39	50	44.0	3°20'	14.0	12.0	6.8	6.1	4.0	6.5	6.9	9.3
40	38	48.5	3°30'	9.8	10.3	5.0	4.9	4.0	3.2	8.1	5.4
41	38	52.8	4°00'	9.7	10.0				5.1	6.0	6.1
42	43	66.0	4°10'	11.8	12.1				3.2	4.5	5.1
43	42	47.0	4°12'	7.2	7.0	3.3	3.4	1.1	3.1	3.4	4.4
44	46	55.5	6°00'	2.6	2.6	2.0	1.7	1.3	1.3	2.0	2.0
45	49	58.0	9°00'	2.6	2.3	2.3	1.3	1.1	0.6	1.1	1.2

解析は Two-compartment model²⁾ を用い非線形最小二乗法プログラム (NONLIN) による curve fitting を行い速度定数を算出した。

血清中濃度は Fig. 1 の C_1 , 組織内濃度は C_2 の計算式にあてはめ解析した。

c. 結 果

i) 血清中濃度

TA-058, 2 g one shot 静注を行った際の末梢静脈血清中および子宮動脈血清中濃度の理論曲線を Fig. 2 に示した。

Fig. 2 Concentration of TA-058 in serum

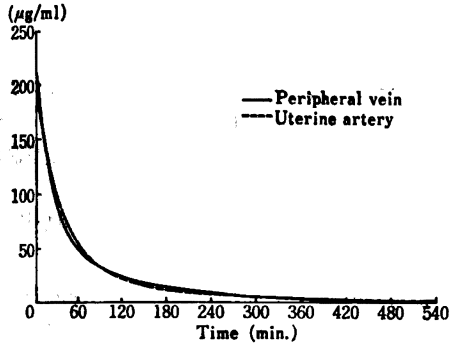


Fig. 5 Concentration of TA-058 in ovary

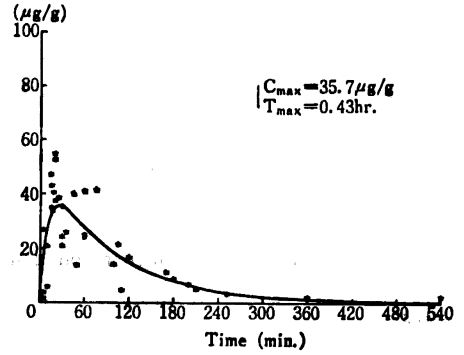


Fig. 3 Concentration of TA-058 in peripheral vein

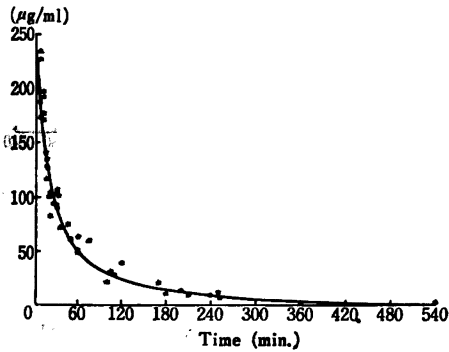


Fig. 6 Concentration of TA-058 in oviduct

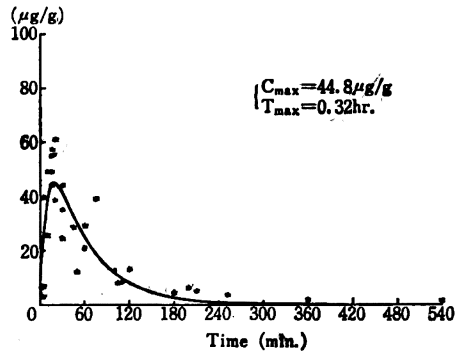


Fig. 4 Concentration of TA-058 in uterine artery

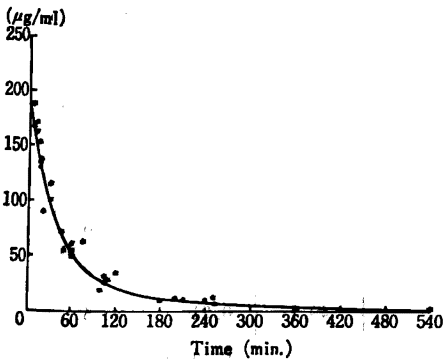
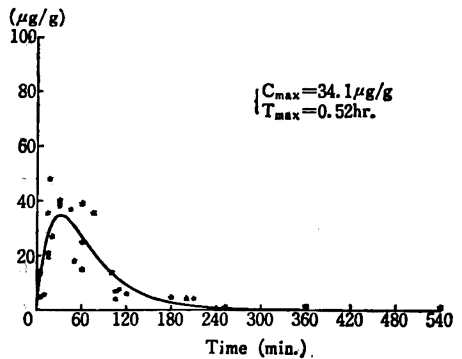


Fig. 7 Concentration of TA-058 in endometrium



静脈血と動脈血の間には大差は認められなかった。理論曲線と実測値(*印)との関係は Fig. 3, Fig. 4のごとくで半減期($T_{1/2}(\beta)$)は静脈血で1.4時間、動脈血で2.0時間であった。

ii) 性器組織内濃度

卵巣、卵管および子宮各組織内の TA-058 濃度を simulate し, Fig. 5~10 に示した。組織内濃度は 0.21 ~ 0.52 時間 (12.6~31.2 分) の範囲で最高値に達し, C_{max} は 34.1~58.4 $\mu\text{g/g}$ であった。

Table 2 に速度論パラメータを一括して示した様に半減期は組織により多少異なり 0.53~1.1 時間 (31.8 分~1 時間 6 分) と計算された。

濃度曲線下の面積 (AUC) は, 動脈血清中濃度の約 30~50 % に達した。

Fig. 8 Concentration of TA-058 in myometrium

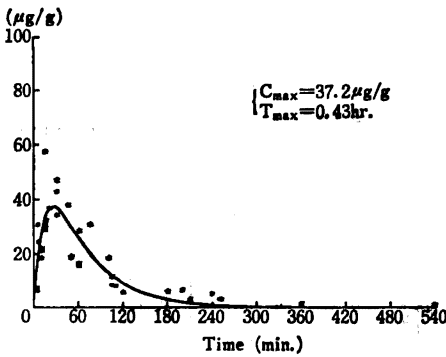


Fig. 9 Concentration of TA-058 in cervix uteri

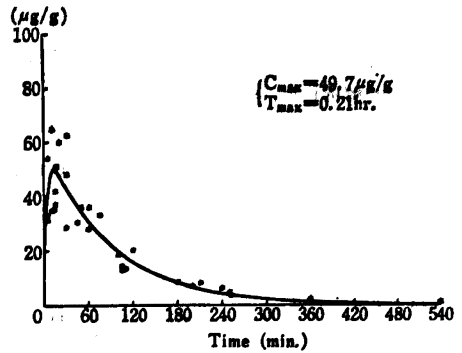


Fig. 10 Concentration of TA-058 in portio vaginalis

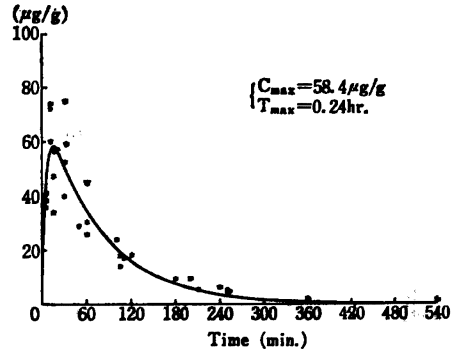


Table 2 Pharmacokinetic parameters of TA-058

	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	$T_{1/2}(\beta)$ (h)	k_{12} (h^{-1})	k_{21} (h^{-1})	k_{10} (h^{-1})	Vc (L)	V _T (L)	Vc+V _T (L)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)
Peripheral vein	151.1	64.6	2.69	0.50	1.4	0.87	1.16	1.16	9.27	6.95	16.22	185.4
Uterine artery	160.7	29.0	1.58	0.34	2.0	0.38	0.53	1.01	10.54	7.66	18.10	187.0

	C ($\mu\text{g/g}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	$T_{1/2}(\beta)$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	T_{max} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{g}\cdot\text{h}$)
Ovary	52.7	5.78	0.63	1.1	35.7	0.43	74.5
Oviduct	77.8	6.77	1.14	0.61	44.8	0.32	56.8
Endometrium	133.5	2.71	1.32	0.53	34.1	0.52	51.9
Myometrium	81.0	4.26	1.10	0.63	37.2	0.43	54.6
Cervix uteri	59.9	15.36	0.67	1.0	49.7	0.21	85.5
Portio vaginalis	75.5	11.98	0.77	0.90	58.4	0.24	91.8

考 案

抗生物質の有用性を評価する手段として、その薬剤の各菌種に対する MIC を測定する事は必須の条件である。しかし、薬剤の血清中濃度の推移、加えて各組織への移行性を検討することも不可欠な要素である。

今回、われわれは新半合成ペニシリン剤である TA-058 の血清中、各種性器組織中濃度につき、Two-compartment model を用い pharmacokinetic study を行った。

本剤の末梢静脈血における $T_{1/2}(\beta)$ は 1.4 時間であった。

性器組織内濃度の最低値は内膜における 34.1 $\mu\text{g/g}$ であり、最高値は子宮頸部における 58.4 $\mu\text{g/g}$ であった。また、移行率が最も高いものは子宮腔部の約 50% であり、最も低いものは内膜の約 30% であった。内膜が組織内濃度、ならびに移行率共に低値を示した理由として考慮しなければならないのは、内膜自身が hormon dependent であり、今回検討を行った症例のうち大部分が更年期周辺であったため、内膜が萎縮していたこと

も一因であると推察される。

抗生物質の薬動学的解析は、生体内の複雑な薬剤の移行のプロセスを単純化した One compartment model より出発し、現在では Two- or Three-compartment model へと進歩してきた。しかし、数多くの compartment を導入し、いかに高度な model を作成しても、それから得られた simulation curve が生体に適合しているか否かについては十分検討が必要である。

今後は検討症例間の個体差を極力少なくし、さらに、付帯状況を均一化した上で、抗生物質の薬動学的解析を行うことが必要であろう。

文 献

- 1) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域における TA-058 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy*, 32(S-2): 722~726, 1984
- 2) GIBALDI, M. & D. PERRIER: *Pharmacokinetics*, pp. 45~96, J. Swarbrick (ed), *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 1, Marcel Dekker, New York, 1975

PHARMACOKINETIC STUDY ON TA-058 IN GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAO
and HIROJI OKADA

Department of obstetrics and Gynecology,
Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. HIROJI OKADA)

Concentration of TA-058 was examined in peripheral vein, uterine artery and genital organs including ovary, oviduct, endometrium, myometrium, cervix uteri and portio vaginalis of 45 cases received simple hysterectomy or other gynecological operations. Data were analyzed by the simulation curves prepared from pharmacokinetic parameters using the two-compartment model.

No marked difference in concentration between peripheral vein and uterine artery was observed after administration of 2 g dose intravenously. The half life of the former was 1.4 hours and that of the latter was 2 hours.

The peak level of TA-058 in those genital organs was attained 34.1 to 58.4 $\mu\text{g/g}$ during 0.21 to 0.52 hours. Some differences in half life among various tissues were observed. They were varied from 0.53 to 1.1 hours. Area under curves (AUC) of various tissues were achieved about 30 to 50% of that of uterine artery level.

From the above results, it is concluded that the transfer of TA-058 to genital organs was sufficient.