

新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588 の実験動物 における体内動態について

才川 勇・保田 隆・渡辺泰雄・南新三郎

高橋礼子・貞木 浩

富山化学工業株式会社総合研究所

各種実験動物におけるT-2588 経口投与後の体内動態を検討し、以下の成績が得られた。

T-2588 はイヌを除いた各種実験動物において良好な血中濃度を示し、ゆるやかに血中より消失した。また組織中へも良好に移行し持続的に推移した。尿中排泄率はマウス(33.2%)が最も高く、次いでウサギ(20.6%), ラット(17.7%)の順で、イヌ(4.2%)が最も低値を示した。ラットにおける胆汁中排泄率は尿中排泄率の約1/50であった。本剤の血中濃度および尿中排泄率は摂餌群の方が絶食群に比べ高値を示し、食事の影響がみられた。ラットに本剤を連続投与(50 mg/kg×2/day)したときの血中濃度および尿中排泄率は初回投与時と13回投与時の間に差は認められなかった。また四塩化炭素およびD-ガラクトサミンで作製した肝障害ラットにおける血中濃度、尿中排泄率は正常群とほとんど差が認められなかった。なおバイオオートグラムの結果から、尿中における抗菌活性物質は親化合物であるT-2525 以外認められなかった。

T-2588 は Fig. 1 に示す T-2525 のピバロイルオキシシメチルエステルであり、腸管から吸収され酵素的に加水分解をうけ、抗菌活性を有する T-2525 となり体内に移行する。今回我々は T-2588 経口投与後の体内動態を知る目的で各種実験動物における吸収、分布、代謝および排泄について検討したのでその成績を報告する。

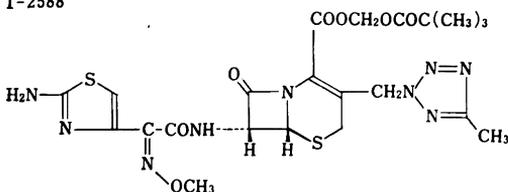
I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

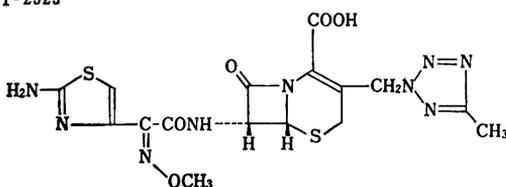
T-2588, T-2525 (富山化学工業(株)総合研究所), cephalexin (CEX, 富山化学工業), cefaclor (CCL, 塩

Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

T-2588



T-2525



野義製薬) および cefatrizine (CFT, 萬有製薬) を用いた。

2. 実験動物

実験動物として以下のものを用いた。

マウス: ICR 系, ♂, 4週齢(19~21 g)。ラット: Wistar 系, ♂, 110~360 g。ウサギ: 日本白色在来種, ♂, 2.2~3.5 kg。イヌ: ビーグル種, ♂, 10.5~13 kg。

3. 絶食法

マウス, ラットは実験前日から糞を食べないように代謝ケージ内で飼育した。イヌでは実験前日の夕方に餌を与えた後、実験まで絶食とした。ただしいずれも摂水は行なえるようにした。ウサギでは実験前日の午前中にケージ内の餌を取り除き、その夕方に糞を食べないように口輪をはめ、絶水・絶食の状態に飼育した。

4. 薬液の調製および投与方法

原則として薬剤を0.5% CMC 溶液に懸濁(マウス: 10 mg/ml, ラット: 25 mg/ml, ウサギ, イヌ: 12.5 mg/ml) し, マウス, ラットには100 mg/kg, ウサギには50 mg/kg, イヌには25 mg/kg を経口投与した。いずれも各種動物用の経口ゾンデで投与を行なった。またウサギ, イヌでは薬剤投与後さらに水20 ml を投与した。なお T-2588 の投与量は T-2525 として換算した。

5. 検体の採取

血液: 薬剤投与後, マウスでは断頭により, ラットでは頸静脈から, ウサギでは耳静脈から, イヌでは前腕静脈から採血を行なった。血液は1時間室温に放置後,

遠心 (1,200 g×15 min) により血清を分離し測定まで -20°C で凍結保存した。

尿および胆汁：マウスでは背位に固定し、6時間までの自然排尿および膀胱尿を集めた。ラットではマウスと同様、背位に固定する方法と代謝ケージで24時間までの尿を採取する方法の2通りの方法で行なった。ウサギ、イヌでは代謝ケージに入れ、自然排尿と投与6時間および24時間後に尿道カテーテルで尿を採取した。胆汁はエーテル麻酔下にラットの総胆管にカニューレションを行ない、1/15 M phosphate buffer (P.B. pH 6.0) の入った容器に採取した。なお薬剤投与 (100 mg/kg) は麻酔から醒めた後行なった。

尿および胆汁は採取後適当量の 1/15 M P.B. (pH 7.0 および 6.0) で希釈し、測定まで -20°C で凍結保存した。

組織内濃度測定用試料：マウスおよびラットに各薬剤 100 mg/kg を投与し、経時的に断頭または頸動脈カニューレションにより放血死させた後、肝臓、腎臓、心臓、肺臓、脾臓および小腸部位を採取した。各組織は 1/15 M P.B. (pH 7.0) で洗浄した後、4倍量の同 P.B. を加えてホモジナイズし、その遠心 (1,200 g×15 min) 上清中濃度を測定した。

6. 吸収部位

1夜絶食したラットをペントバルビタール (40 mg/kg, i.p. 半井化学) 麻酔下に開腹し、十二指腸、空腸、回腸、大腸の各部両端を縫糸糸で結紮し、6~7 cm のループを作製した後 0.5% CMC 溶液に 15 mg/ml の濃度に懸濁した T-2588 および CEX を各ループ内に 0.5 ml (7.5 mg/rat) 注入した。注入口をアロンアルファー (東亜合成化学) でふさぎ、各ループを腹腔内に戻した後縫合し、背位に固定したまま5時間までの尿を採取した。

7. 連続投与

ラットに 0.5% CMC 溶液で 12.5 mg/ml の濃度に懸濁した T-2588 を毎日午前9時と午後6時に 50 mg/kg 投与し、初回投与および13回投与後の血中濃度、尿中排泄率ならびに組織内濃度を測定した。

8. 肝障害時の吸収・排泄

ラットに四塩化炭素 (和光純薬) とオリーブ油 (和光純薬) の混合 (1:1) 液 4 ml/kg または生理食塩液 (生食) に溶解した D-ガラクトサミン (Sigma) 400 mg/kg をそれぞれ1日1回3日間背部皮下に投与し肝障害を作製した後、T-2588 50 mg/kg を経口投与し血中濃度および尿中排泄率を測定した。

9. T-2525 静注投与時の吸収・排泄

T-2525 を生食に溶解 (マウス: 10 mg/ml, ラット,

ウサギ: 50 mg/ml) し、マウス、ラットには 100 mg/kg, ウサギには 50 mg/kg となるように静注投与を行ない血中濃度および尿中・胆汁中排泄率を測定した。なおマウス、ラットの尿ならびに胆汁採取は前記の方法と同様であるが、ウサギの尿および胆汁は左右の輸尿管および総胆管カニューレションにより採取した。

10. 尿中活性体の検索

マウス、ラット、ウサギおよびイヌに T-2588 をそれぞれ 100, 100, 50, 25 mg/kg 経口投与し、6時間までに回収した尿をシリカゲルプレート (Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck) に約 2 μg になるようにスポットし、n-C₄H₉OH: CH₃COOH: H₂O (5:1:2) 系で展開した。展開後十分に風乾したプレートに 1/15 M P.B. (pH 7.0) を噴霧し、*Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌としてバイオオートグラフィーを行なった。また T-2588 100 mg (力価) 経口投与されたボランティア尿 (2~4時間尿) を用い同様の検討を行なった。

11. 血清蛋白結合率

遠心限外ろ過法で測定した。即ち血清9容に薬液1容を加えて 37°C, 1時間インキュベートした後、セルロースチューブ (Visking company: size 8/32) に入れ 1,000 g×30 min の遠心を行ない、得られたろ液中の薬剤濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により測定した。この測定値を X, 対照として血清の代わりに 1/15 M P.B. (pH 7.0) を用い、同様の処理を行なって得られた測定値を Y として下式により結合率を算出した。

$$\text{結合率 (\%)} = \frac{Y-X}{Y} \times 100$$

12. 薬剤濃度測定法

T-2588 は前報¹⁾に従い、*Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, CEX, CCL, CFT は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とするペーパーディスク法で測定した。血清中濃度測定には各種血清、尿・胆汁中および組織内濃度測定には 1/15 M P.B. (pH 7.0) で作成した検量線を用いた。また蛋白結合率測定には HPLC を用い、固定相として Nucleosil 10 C₁₈ (Nagel 250 mm×4 mmφ), 移動相として CH₃CN: 1 M CH₃COOH: 1 M CH₃COOH·N(C₂H₅)₃: H₂O (120:2:20:858), 検出波長 254 nm で行なった。

13. 薬動力学的解析

1あるいは2-コンパートメントモデルで解析を行なった。薬動力学的パラメーター算出は富士通 FACOM 130 F コンピューターを使用し、monte carlo simulation²⁾ および simplex 法³⁾ で行なった。

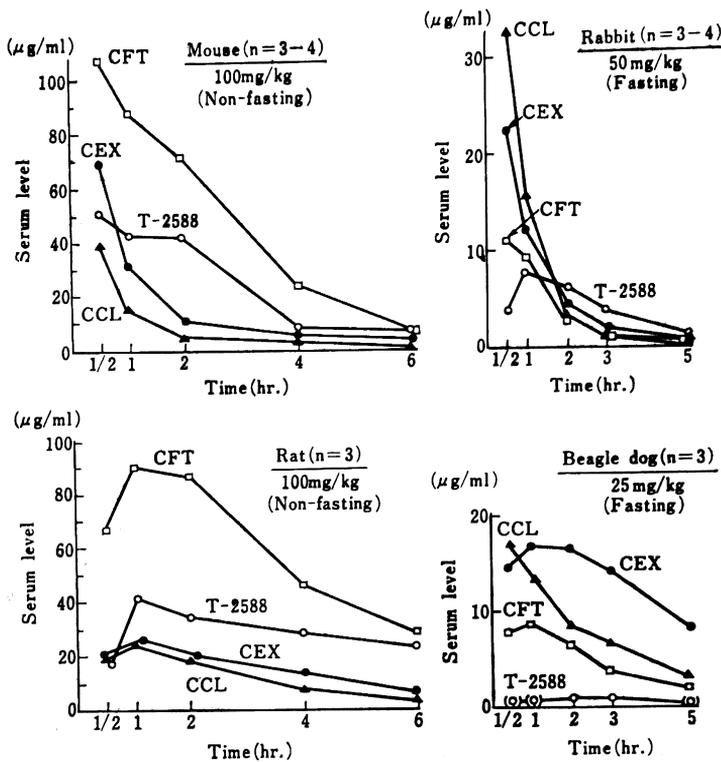
II. 実験結果

1. 血中濃度

マウス, ラット, ウサギおよびイヌに T-2588, CEX, CCL, CFT をそれぞれ 100, 100, 50, 25 mg/kg 経口投与したときの血中濃度を Fig.2 に示す。マウスではい

ずれもすみやかに吸収され, 投与 30 分後に CFT (107 $\mu\text{g/ml}$) > CEX (68.0 $\mu\text{g/ml}$) > T-2588 (50.7 $\mu\text{g/ml}$) > CCL (39.3 $\mu\text{g/ml}$) の順に最高濃度を示したが, T-2588 は CEX, CCL に比べ高濃度で持続した。ラットではマウスの場合と異なり, いずれも投与 1 時間後に最高濃度

Fig.2 Serum levels of oral cepheids in various animals



T-2588 : amount as T-2525

Table 1 Pharmacokinetic parameters in animals

| Animal | Antibiotic | Cmax ($\mu\text{g/ml}$) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) |
|--------|------------|---------------------------|-----------|-----------------------|----------------------------------------|
| Mouse | T-2588 | 50.5 | 0.50 | 1.54 | 140 |
| | CEX | 74.2 | 0.38 | 1.46 | 92 |
| | CCL | 61.5 | 0.21 | 1.31 | 52 |
| | CFT | 104.2 | 0.70 | 1.41 | 298 |
| Rat | T-2588 | 44.8 | 0.68 | 7.83 | 380 |
| | CEX | 23.0 | 1.13 | 2.33 | 108 |
| | CCL | 24.3 | 0.99 | 1.36 | 72 |
| | CFT | 90.0 | 1.25 | 2.37 | 443 |
| Rabbit | T-2588 | 8.0 | 1.06 | 2.18 | 22 |
| | CEX | 22.4 | 0.45 | 1.38 | 27 |
| | CCL | 32.6 | 0.52 | 0.69 | 28 |
| | CFT | 12.5 | 0.16 | 0.90 | 18 |

を示した。T-2588 (40.7 $\mu\text{g/ml}$) は CFT (90.0 $\mu\text{g/ml}$) より低濃度であったが, CCL (24.2 $\mu\text{g/ml}$), CEX (24.8 $\mu\text{g/ml}$) に比べ高く持続的に推移し, 6時間後においても 23.0 $\mu\text{g/ml}$ が検出された。ウサギでは最高濃度は CCL が最も高く, 次いで CEX, CFT, T-2588 の順であった。しかしながら T-2588 はマウス, ラットと同様, 対照薬剤に比べ持続的に推移していた。イヌでは T-2588 は他の動物に比べ低く推移し, その最高濃度は 0.68 $\mu\text{g/ml}$ であった。

得られた血中濃度の成積 (イヌを除く) を 1 あるいは 2-コンパートメントモデルで解析した結果を Table 1 に示す。T-2588 の生物学的半減期はラット (7.83 hr) で最も長く, 次いでウサギ (2.18 hr), マウス (1.54 hr) であり, いずれの動物においても対照薬剤に比べ長かった。またマウス, ラットにおける T-2588 の AUC は CEX, CCL に比べ高値を示した。

2. 吸収部位

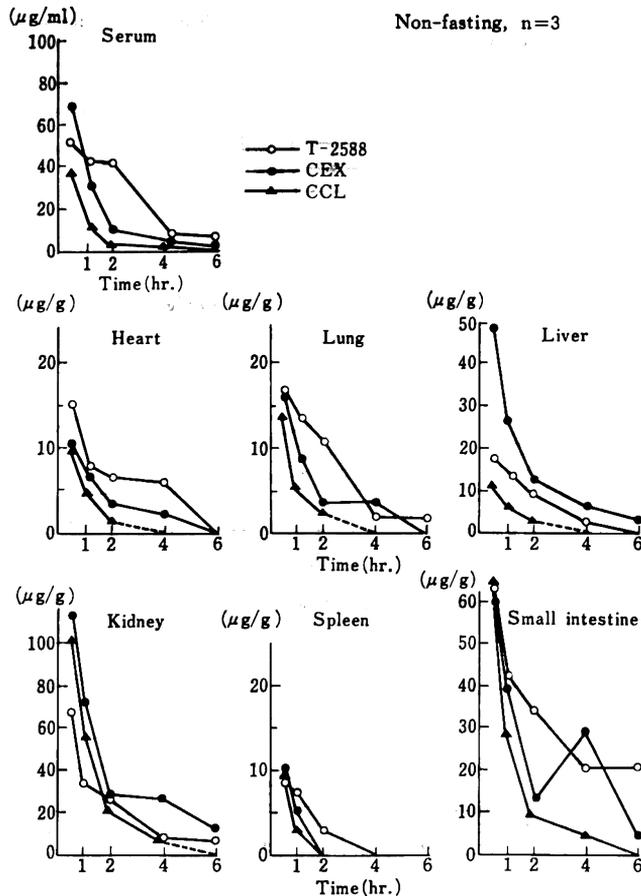
ラットの十二指腸, 空腸, 回腸, 大腸の各部位にループを作製し, T-2588, CEX をそれぞれ 7.5 mg 注入し

Table 2 Absorption site for T-2588 and CEX in rat intestine

| Drug | Site | Urinary excretion(%) |
|--------|--------------|----------------------|
| T-2588 | Duodenum | 3.3 \pm 0.3 |
| | Jejunum | 2.3 \pm 0.6 |
| | Ileum | 1.2 \pm 0.2 |
| | Colon-rectum | 0.2 \pm 0.1 |
| CEX | Duodenum | 32.0 \pm 1.6 |
| | Jejunum | 48.5 \pm 2.4 |
| | Ileum | 26.8 \pm 3.6 |
| | Colon-rectum | 1.9 \pm 0.3 |

Each value represents the urinary excretion within 5 hr after injection (7.5mg/rat) of T-2588 and CEX to each loop of rat intestine. (n=5-6)

Fig. 3 Tissue distribution of T-2588, CEX and CCL after oral administration of 100 mg/kg to mice



T-2588 : amount as T-2525

5時間までの尿中排泄率を測定した (Table 2)。T-2588 は十二指腸 (3.3%) が最も高く、次いで空腸 (2.3%)、回腸 (1.2%)、大腸 (0.2%) の順に低値を示し、腸管下部に移行するに従って吸収が低下する傾向がみられた。CEX では空腸 (48.5%) が最も高く、次いで十二指腸 (32.0%)、回腸 (26.8%) で、大腸 (1.9%) は T-2588 と同様低値を示した。

3. 組織内濃度

マウスおよびラットに T-2588, CEX, CCL の各 100 mg/kg を経口投与したときの各組織内濃度を測定した。Fig. 3 に示すように、マウスでは T-2588 は各組織にすみやかに分布し比較的高い濃度が持続した。特に肺臓内濃度は肝臓と類似した推移を示した。この肺臓の2時間までの血清比を CEX, CCL と比較すると、T-2588 では 0.27~0.33, CEX では 0.24~0.29, CCL では 0.36~0.63 であり、血清比において T-2588 は CEX とさほど差がみられなかった。一方ラットでは Fig. 4 に示す

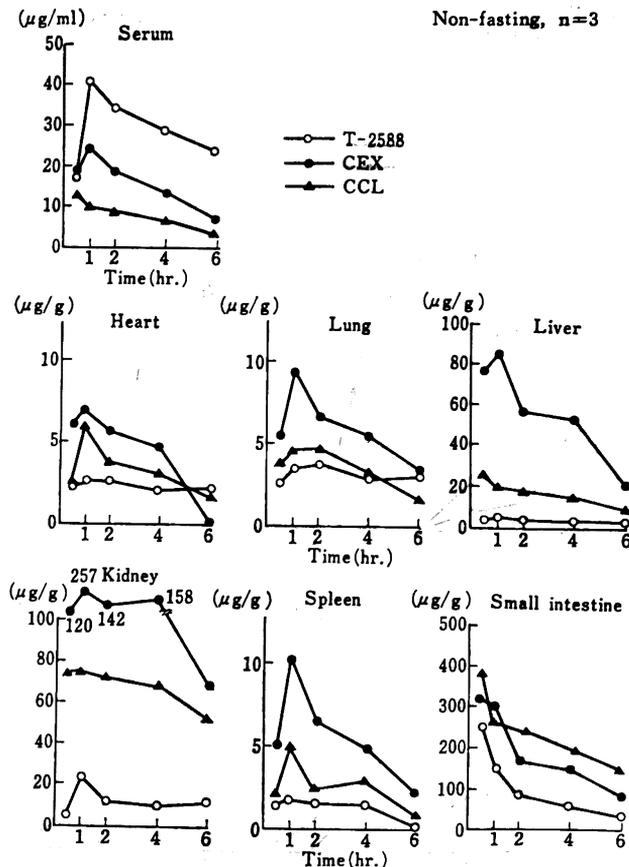
ように T-2588 の濃度は CEX, CCL に比べ低値であったが、持続的に推移した。また肺臓の血清比は 0.08~0.14 であり、マウスに比べ低値であった。

4. 尿中排泄

マウス, ラット, ウサギおよびイヌに T-2588, T-2525 (イヌを除く), CEX, CCL, CFT をそれぞれ 100, 100, 50, 25 mg/kg 経口投与したときの尿中排泄率を Table 3 に示す。T-2588 ではマウスの 33.2% (0~6 hr) が最も高く、次いでウサギの 20.6% (0~24 hr), ラットの 17.7% (0~24 hr) であり、イヌは 4.2% (0~24 hr) で最も低かった。T-2588 の親化合物である T-2525 ではマウスで 5.0%, ラットで 1.3%, ウサギで 3.5% であり、エステル化によって T-2588 はマウス, ラット, ウサギでそれぞれ 6.6 倍, 13.6 倍, 5.9 倍の尿中排泄率の増加がみられた。なお対照の CEX, CCL, CFT は T-2588 に比べいづれも高い排泄率を示した。

5. 胆汁中排泄

Fig. 4 Tissue distribution of T-2588, CEX and CCL after oral administration of 100 mg/kg to rats



T-2588: amount as T-2525

Table 3 Urinary excretion of T-2588, T-2525, CEX, CCL and CFT in various animals

| Animal | Dose (mg/kg) | Urinary excretion (%) | | | | |
|-------------------------|--------------|-----------------------|---------|----------|-----------|----------|
| | | T-2588 | T-2525 | CEX | CCL | CFT |
| Mouse* (0-6 hr.) | 100 | 33.2±2.3 | 5.0±1.0 | 79.8±3.8 | 59.5± 5.5 | 51.8±2.6 |
| Rat* (0-24 hr.) | 100 | 17.7±2.5 | 1.3±0.1 | 59.5±3.7 | 64.8±11.2 | 35.5±3.2 |
| Rabbit** (0-24 hr.) | 50 | 20.6±3.0 | 3.5±1.7 | 72.7±3.5 | 25.8± 1.5 | 44.0±9.5 |
| Beagle dog** (0-24 hr.) | 25 | 4.2±1.3 | N.T. | 43.3±2.9 | 14.5(n=2) | 33.3±3.0 |

0.5% CMC-suspension

*: Non-fasting, **: Fasting, n=3-5

T-2588 : amount as T-2525

N.T. : Not tested

Table 4 Biliary excretion of oral cepheids in rats

| Drug | Biliary excretion (%) (0-24 hr.) |
|--------|----------------------------------|
| T-2588 | 0.35±0.1 |
| CEX | 2.9 ±1.3 |
| CCL | 6.1 ±2.0 |
| CFT | 20.5 ±2.3 |

T-2588 : amount as T-2525

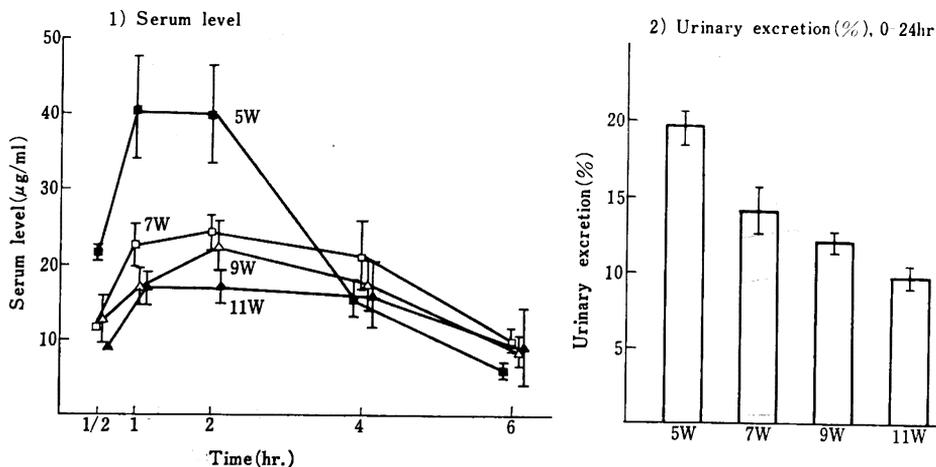
Non-fasting, n=3-5

ラットに T-2588, CEX, CCL, CFT の各 100 mg/kg を経口投与したときの胆汁中排泄率を Table 4 に示す。T-2588 は 24 時間までに 0.35% が排泄され、その値は尿中排泄の約 1/50 であった。一方 CEX, CCL, CFT はそれぞれ 2.9%, 6.1%, 20.5% であり、T-2588 に比べ高い排泄率を示した。

6. 週齢の影響

5, 7, 9 および 11 週齢のラットに T-2588 100 mg/kg を経口投与し、血中濃度ならびに尿中排泄率を測定した。Fig. 5 に示すように週齢の小さい方が高い血中濃度を示し、週齢の増加にともなって低くなる傾向がみられた。24 時間までの尿中排泄率は 5 週齢で 19.4%, 7 週齢で 13.9%, 9 週齢で 12.0%, 11 週齢で 9.4% であり、血中濃度と同様週齢の小さい方が高値を示した。

Fig. 5 Serum levels and urinary excretion of T-2588 after oral administration of 100 mg/kg to various aged rats (n=3-4, non-fasting)



T-2588 : amount as T-2525

7. 食事の影響

絶食および非絶食下のマウス, ラット, ウサギに T-2588 をそれぞれ 100, 100, 50 mg/kg 経口投与したときの血中濃度ならびに尿中排泄率を測定した。Fig. 6 に示すように, いずれの動物においても食事の影響がみられ, 非絶食群 (摂餌群) の方が高い血中濃度ならびに尿中排泄率を示した。

8. 連続投与

ラットに T-2588 50 mg/kg を1日2回ずつ経口投与したときの初回および13回投与時の血中濃度, 尿中排泄率ならびに組織内濃度を測定した。その結果を Fig. 7

および Table 5 に示す。初回投与時と13回投与時の血中濃度ならびに尿中排泄率にはいずれも差が認められなかった。また投与1, 4時間後に測定した組織内濃度においても初回投与時と13回投与の間には大きな差がみられず, 蓄積性は認められなかった。

9. 肝障害時の吸収・排泄

四塩化炭素および D-ガラクトサミンで作製した肝障害ラットに T-2588 50 mg/kg を経口投与したときの血中濃度はいずれも正常群と差は認められなかった。また尿中排泄率にも差は認められなかった (Fig. 8, 9)。

10. T-2525 静注投与時の吸収・排泄

Fig. 6 Serum levels and urinary excretion of T-2588 in fasting and non-fasting animals

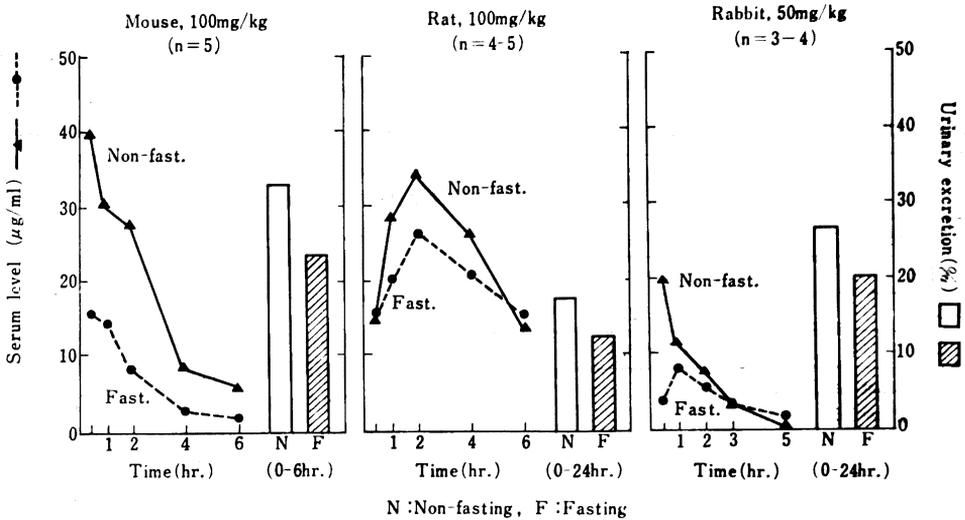


Fig. 7 Serum levels and urinary excretion after multiple oral administration of T-2588 to rats (50 mg/kg × 2/day, n=4, non-fasting)

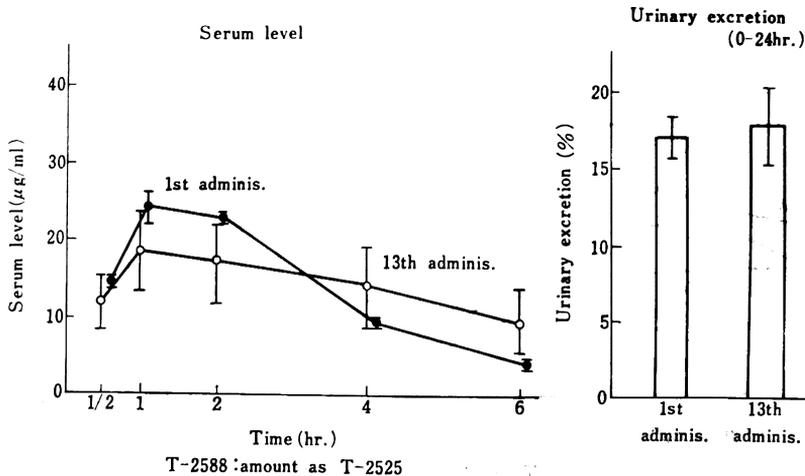


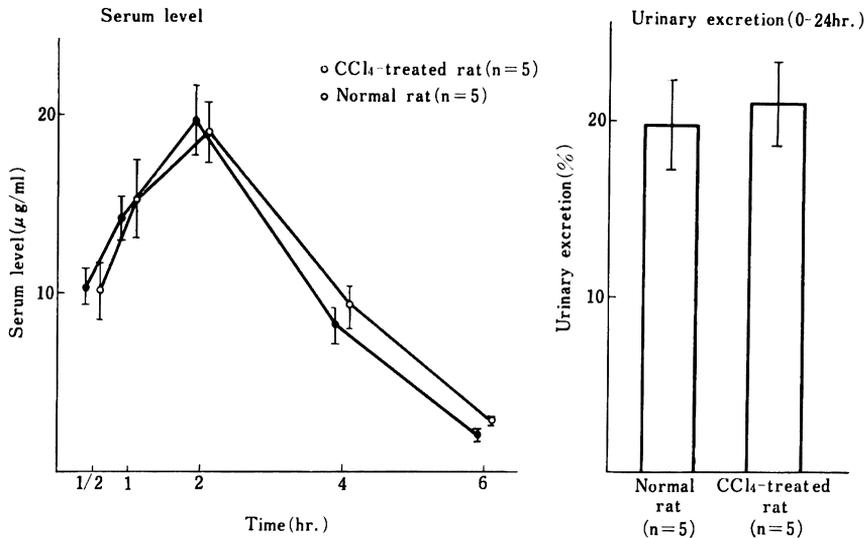
Table 5 Tissue distribution after multiple oral administration of T-2588 to rats (50mg/kg×2/day, n=3, non-fasting)

| | 1 hr | | 4 hr | |
|-----------------|-----------|----------|----------|----------|
| | 1 st | 13 th | 1 st | 13 th |
| Serum | 28.2±3.1 | 27.8±3.1 | 11.4±3.7 | 12.5±1.0 |
| Heart | 2.3±0.2 | 1.7±0.04 | 1.6±0.5 | 1.4±0.2 |
| Lung | 4.7±2.1 | 4.0±0.5 | 2.4±0.6 | 2.2±0.3 |
| Liver | 5.2±0.5 | 3.3±0.2 | 2.1±0.5 | 1.9±0.3 |
| Kidney | 39.2±11.4 | 18.7±0.6 | 10.0±4.1 | 8.5±3.0 |
| Spleen | 2.2±0.2 | 1.8±0.05 | 1.4±0.4 | 1.3±0.3 |
| Small intestine | 58.0±9.9 | 39.7±2.6 | 11.4±1.1 | 8.3±0.7 |

T-2588 : amount as T-2525

μg/ml or g

Fig. 8 Serum levels and urinary excretion of T-2588 after oral administration of 50 mg/kg to CCl₄-treated and normal rats



Laboratory findings

| | s-GOT(U) | s-GPT(U) | Total bilirubin(mg/dl) |
|-------------------------------------|----------|----------|------------------------|
| CCl ₄ -treated rat (n=5) | 796±281 | 268±127 | 0.38±0.06 |
| Normal rat (n=3) | 91.7±8.4 | 27.7±0.3 | 0.2±0.00 |

マウス, ラットおよびウサギに T-2525 をそれぞれ 100, 100, 50 mg/kg 静注投与したときの血中濃度ならびに尿中・胆汁中排泄率を測定した (Fig. 10, Table 6)。血中濃度については投与量は異なるが, ラットが最も高く持続的に推移し, 次いでウサギ, マウスの順であった。尿中排泄率はマウスで 61.5% (0~6 hr), ラットで 67.1% (0~24 hr), ウサギで 93.5% (0~24 hr), 胆汁中排泄率はラットで 19.7% (0~24 hr), ウサギで 1.0% (0~24 hr) であり, T-2525 は尿中排泄型であっ

た。

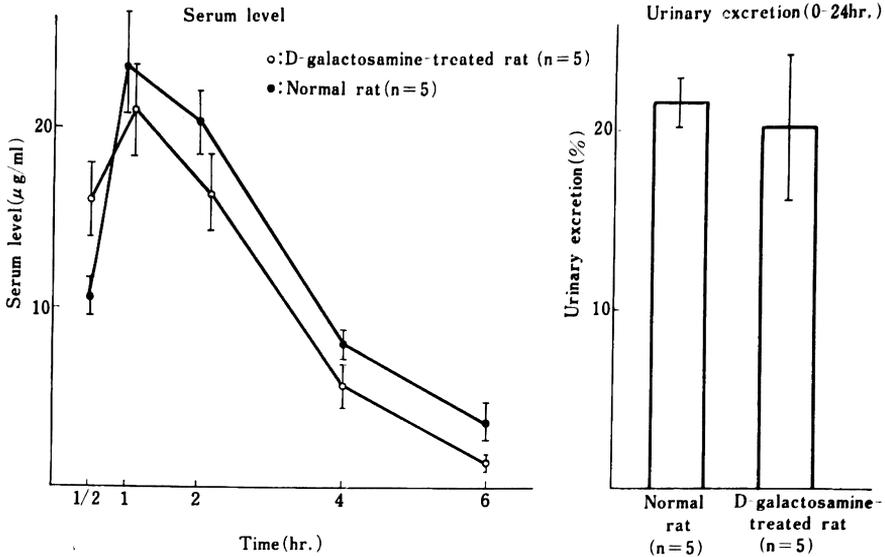
11. 尿中活性体の検索

T-2588 経口投与後のマウス, ラット, ウサギ, イヌおよびヒトの尿を用いバイオオートグラフィーを行なった。Fig. 11 に示すようにいずれの尿からも T-2525 以外の抗菌活性物質は検出されなかった。

12. 血清蛋白結合率

親化合物である T-2525 の各種動物およびヒト血清蛋白との結合率を測定した結果, イヌでは 5.7% であった

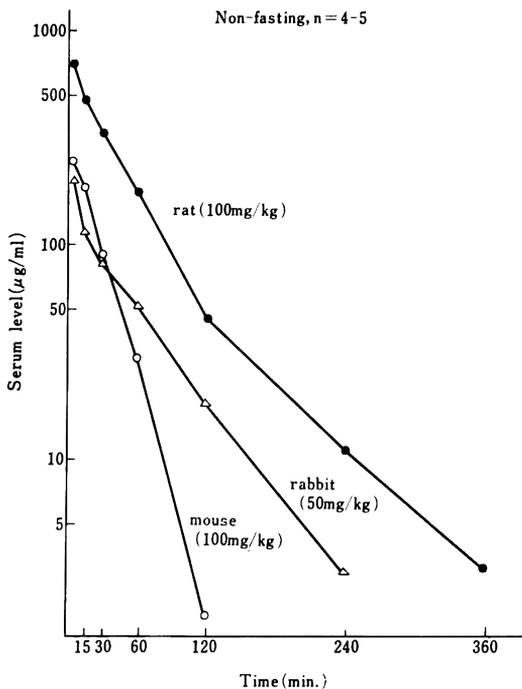
Fig. 9 Serum levels and urinary excretion of T-2588 after oral administration of 50 mg/kg to D-galactosamine-treated and normal rats



Laboratory findings

| | s-GOT (U) | s-GPT (U) | Total bilirubin (mg/dl) |
|-----------------------------------|------------|------------|-------------------------|
| D-galactosamine-treated rat (n=6) | 607 ± 121 | 217 ± 56.9 | 3.4 ± 1.4 |
| Normal rat (n=4) | 82.5 ± 3.3 | 21 ± 1.1 | 0.23 ± 0.03 |

Fig. 10 Serum levels of T-2525 after i. v. administration to mice, rats and rabbits



が、他の動物では 79.9~97.5% であった。ヒト血清蛋白に対する結合率は 74.6% であり、他剤に比べ高値を示した (Table 7)。

III. 考 察

近年、感染症の多様化ならびに菌の耐性化にともない、抗菌スペクトルが広く、強い抗菌活性を有するβ-ラクタム剤が開発されている⁴⁾。これらはいずれも注射剤であり、これに代わり得る経口剤の開発が望まれている。T-2588の親化合物であるT-2525は第3世代セフェム剤に匹敵する抗菌スペクトルを有し、特に市販経口剤が無効なインドール陽性の *Proteus* 群, *S. marcescens*, *E. cloacae* 等に対し強い抗菌力を有している⁵⁾。しかしながらT-2525の経口吸収はTable 3に示したようにマウス, ラット, ウサギでそれぞれ 5.0, 1.3, 3.5%の低い尿中排泄率であった。貞木ら⁶⁾はT-2525の種々のエステルを合成し、その経口吸収を検討した結果、ピバロイルオキシメチルエステルのT-2588を見いだした。T-2588の尿中排泄率をT-2525と比較するとマウスで6.6倍, ラットで13.6倍, ウサギで5.9倍の吸収の増加がみられた。

SHINDO ら⁷⁾は ampicillin (ABPC) のピバロイルオキ

Table 6 Urinary and biliary excretion of T 2525 after i.v. administration to mice, rats and rabbits

| Animal | Dose (mg/kg) | Urinary excretion (%) | Biliary excretion (%) |
|-------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| Mouse (0-6 hr.) | 100 | 61.5±2.3 | N.T. |
| Rat (0-24 hr.) | 100 | 67.1±3.8 | 19.7±4.0 |
| Rabbit (0-24 hr.) | 50 | 93.5±0.3 | 1.0±0.3 |

N.T.: Not tested., Non-fasting, n=45

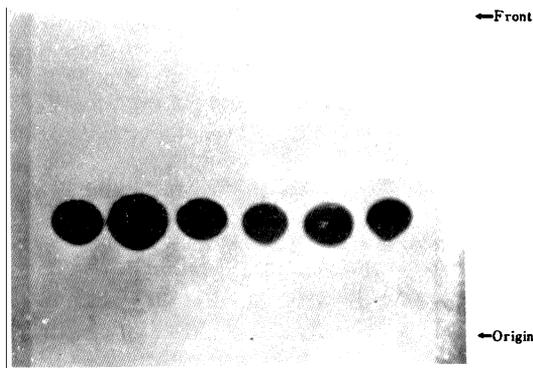
Table 7 Extent of binding to serum protein

| Animal Drug | Human | Monkey | Dog | Rabbit | Rat | Mouse |
|----------------|-------|--------|------|--------|-------|-------|
| T-2525 | 74.6% | 79.9% | 5.7% | 97.5% | 96.1% | 82.0% |
| CEX | 5.5 | 6.1 | 1.7 | 14.3 | 6.2 | 1.7 |
| CCL | 20.7 | 11.3 | 13.0 | 15.7 | 19.9 | 14.7 |
| CFT | 56.4 | 46.4 | 28.3 | 70.7 | 82.1 | 64.3 |

Method: Centrifugal ultrafiltration

Drug concentration: 25 µg/ml

Fig. 11 Bioautogram of urine after oral administration of T-2588



T-2525 Human Dog Rabbit Rat Mouse

Urine (dose): Human (100 mg/body), Dog (25 mg/kg)
 Rabbit (50 mg/kg), Rat (100 mg/kg)
 Mouse (100 mg/kg)

TLC plate: Silicagel

Solvent: n-C₄H₉OH: CH₃COOH: H₂O (5:1:2)Test strain: *K. pneumoniae* ATCC 10031

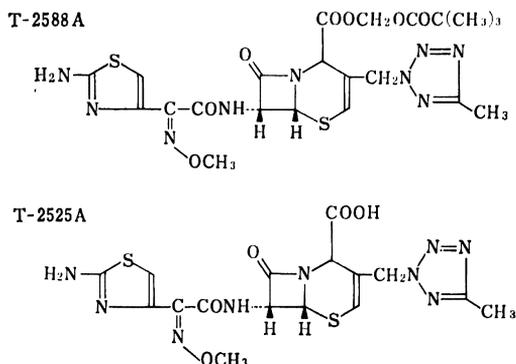
シメチルエステルである pivampicillin (PVPC) を用いて吸収メカニズムを検討し、経口投与された PVPC はまず腸管絨毛の上皮細胞に入り、そこで非特異的なエステラーゼによって加水分解をうけ、ABPC となって一時的に蓄積され、その後徐々に門脈を経て体内に移行すると報告している。T-2588 も同様にそのまま上皮細胞に入り、細胞内ですみやかに加水分解をうけ T-2525 として

体内に移行するものと予想される。

次に腸管における T-2588 の吸収部位を調べるため in sute 法でラットの十二指腸、空腸、回腸、大腸にループを作製し、そのループから吸収された量を尿中排泄率で比較した。その結果 T-2588 は十二指腸および空腸のいわゆる小腸上部で主として吸収されるものと考えられた。しかしながら対照の CEX と比較すれば、各ループからの吸収はかなり低値を示した。一般に薬剤が消化管から吸収されるためには消化管における溶解性が重要であることから、本剤の低い理由の一つに CEX に比べ溶解性が劣ることが考えられた。

T-2588 をマウス、ラット、ウサギに投与したとき、いずれも比較的良好な血中濃度を示し、他剤に比べ持続的に推移したが、イヌでは極めて低い血中濃度であった。この低い理由については不明である。ところで吸収におよぼす食事の影響はいくつかの薬剤で知られており、摂餌群は絶食群に比べ血中濃度が低くなる傾向があるが^{8,9)}、T-2588 の場合、逆に摂餌群の方が血中濃度は高く、尿中排泄率も増加した。この傾向はヒトにおいても認められている¹⁰⁾。食事による吸収率変化の要因として胃酸度、胃排泄速度、胆汁酸、食物の界面活性作用等が考えられるが、ヒトの場合食物によって吸収部位である小腸上部をゆっくり通過するため、腸管との接触時間が長くなり吸収が高まると考えられている。動物においてもヒトの場合と同様と考えているが、今後さらに検討を要するところである。

Fig. 12 Chemical structure of T-2588 A and T-2525 A



T-2588 は投与後すみやかに主要臓器に分布し、比較的ゆっくり消失する傾向がみられ、ラットに比べマウスの方が移行性は良好であった。また T-2525 のマウス血清蛋白に対する結合率は 82.0% であり、CEX の 1.7% に比べ高いが、マウスの肺への移行率には大きな差がみられなかった。このことがマウスより結合率の低いヒトにどのように反映するかは興味をもたれる。

T-2525 静注投与時の成績から、マウス、ラット、ウサギのいずれにおいても尿中から主に排泄されることが明らかとなった。従って T-2588 も経口投与後、腸管から吸収され T-2525 となって大部分が尿から排泄されるものと推定される。実際ラットの胆汁中排泄率は尿中排泄率の約 1/50 であることから裏付けられる。さらに四塩化炭素および D-ガラクトサミンで作製した肝障害ラットの血中濃度ならびに尿中排泄率が正常群と差がみられなかったのは、本剤の胆汁中排泄が少ないためと考えられる。

ラットに連続投与したときの血中濃度、尿中排泄率および組織内濃度は初回投与時と差がみられず、蓄積性はないものと思われる。これは Table 3, 4 に示したようにラットでは 24 時間までの尿中・胆汁中排泄率を合わせても 18% 程度であることから、残りは未変化体あるいは腸管内で酵素的、化学的に分解し、T-2525 および Fig. 12 に示す T-2588 A、T-2525 A となり¹¹⁾、さらに一部腸内細菌由来の β -lactamase によって加水分解され¹²⁾、糞中より排泄されたものと推定される。

以上、本剤の実験動物における経口吸収はイヌを除いて比較的良好であり、吸収された後比較的高い血中濃度および組織内濃度を示し、組織に蓄積することなく主に尿中より排泄されるものと考えられる。

文 献

- 1) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 林敏雄, 熊野克彦, 高橋礼子: 新しいエステル型経

口用セフェム剤, T-2588 の体液内濃度測定法。Chemotherapy 34(S-2): 109~114, 1986

- 2) 沖野教郎, 佐々木泰生: モンテカルロ積分を利用した多峰性関数各峰分離, 多峰性極値探索問題の一解法。計測自動制御学会論文集 8: 676~683, 1972
- 3) 化学工学協会編: 化学工学プログラミング演習, 136~144, 培風館, 1976
- 4) 田中信男: 新しい世代の抗生物質療法。日本臨床 42 (3): 17~23, 1984
- 5) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 福岡義和, 四辻彰, 南新三郎, 山城芳子, 荒木春美, 大懸直子: 新しいエステル型経口用セフェム剤 T-2588 の抗菌作用について。Chemotherapy 34(S-2): 66~84, 1986
- 6) 貞木 浩, 今泉弘之, 稲場太喜広, 平川龍夫, 室谷美晴, 渡辺泰雄, 南新三郎, 才川 勇: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究 (第 19 報) 7 β -Acylamido-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-3-cephem-4-carboxylic Acid 並びに 7 β -Acylamido-3-[(5-chloro-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-3-cephem-4-carboxylic Acid 誘導体の合成並びに構造-活性相関。薬学雑誌 106(2): 147~153, 1986
- 7) SHINDO, H.; K. FUKADA, K. KAWAI & K. TANAKA: Studies on intestinal absorption of pivampicillin and species difference in the intestinal esterase activity. J. Pharm. Dyn. I: 310~323, 1978
- 8) 荒谷春恵, 河野静子, 建石英樹, 祢宜田純子, 山中康光: Cefadroxil に関する薬理学的研究, 第 2 報 生体内動態。Chemotherapy 28 (S-2), 75~82, 1980
- 9) 村山 哲, 平井敏二, 伊藤 明, 阿部泰夫, 入倉勉: 各種動物における AM-715 の Bioassay による体内動態に関する研究。Chemotherapy 29 (S-4): 98~104, 1981
- 10) 長谷川真常, 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 野口雅志, 貞木 浩: T-2588 の吸収におよぼす食事の影響。Chemotherapy 34(S-2): 144~149, 1986
- 11) 才川 勇, 田井 賢, 杉本由美子, 今泉弘之, 竹田憲治, 貞木 浩: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究 (第 21 報) Pivaloyloxymethyl [6R,7R]-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-3-cephem-4-carboxylate (T-2588) の代謝について I。薬学雑誌投稿中
- 12) 才川 勇, 中島良文, 田井 賢, 酒井広志, 出町久美子, 梶田哲也, 早川大善, 小野田誠, 福田博彦, 貞木 浩: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究 (第 22 報) Pivaloyloxymethyl [6R,7R]-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-3-cephem-4-carboxylate (T-2588) の代謝について II。薬学雑誌投稿中

PHARMACOKINETICS OF T-2588, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC, IN EXPERIMENTAL ANIMALS

ISAMU SAIKAWA, TAKASHI YASUDA, YASUO WATANABE, SHINZABUROU MINAMI,
REIKO TAKAHASHI and HIROSHI SADAKI
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

The pharmacokinetics of T-2588, the pivaloyloxymethyl ester of (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (T-2525), were studied in experimental animals. The results were as follows:

1. T-2588 showed the favorable serum levels and the slow elimination from the serum in each species of animal except dogs.
2. T-2588 was well distributed to all tissues measured in mice and rats.
3. Urinary excretion of T-2588 was the highest in mice (33.2%), followed by rabbits (20.6%), rats (17.7%) and dogs (4.2%). Biliary excretion in rats was about 1/50 of the urinary excretion.
4. When T-2588 was administered to animals in the nonfasting state, the serum levels and urinary excretion were greater than those in the fasting state.
5. In rats, administered with 50 mg/kg of T-2588 twice a day for thirteen doses, there was no significant difference in the serum levels and urinary excretion between first and thirteen doses, showing no accumulation of T-2588.
6. The serum levels and urinary excretion of T-2588 in rats with dysfunction liver induced by CCl₄ or D-galactosamine were similar to those of normal rats.
7. To determine the active substance, urine of animals and human orally administered with T-2588 were examined by the bioautographic method. Only T-2525 was detected in all urine samples.