

## T-2588 の体内動態に関する研究

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

新しい経口セフェム剤 T-2588 は抗菌活性を有する T-2525 のプロドラッグである。今回の研究では、T-2588 の経口投与後の吸収および排泄をみた。特に吸収におよぼす食事の影響をみるため、空腹時、軽食後、過重食後とを比較した。6名の健康成人男子に 200 mg 投与で試験を行なった。各投与時の血中濃度の推移よりみた薬動学的パラメーターでは、 $C_{max}$  は空腹時 1.7  $\mu\text{g/ml}$ 、軽食後 2.7  $\mu\text{g/ml}$ 、過重食後 2.5  $\mu\text{g/ml}$  で、 $t_{max}$  はそれぞれ 1.6, 2.1, 2.5 時間であった。T 1/2 は、それぞれ 0.9, 0.9, 0.9 時間と等しく、AUC はそれぞれ 5.52, 9.09, 8.43  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。尿中排泄率は 8 時間までで、それぞれ 18.8, 32.9, 28.8% であった。これらの成績よりみて本剤の吸収は軽食後がもっとも良く、過重食後でもあまり差はなく、空腹時は劣るものであった。対照とした bacampicillin (BAPC) 250 mg の軽食後投与では、薬動学的パラメーターは、 $C_{max}$  6.0  $\mu\text{g/ml}$ 、 $t_{max}$  1.2 時間、T 1/2 1.0 時間、AUC 12.84  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であり、尿中排泄率は 68.8% であり、T-2588 の体内動態とは異なるものであった。

T-2588 は、富山化学工業(株)総合研究所で開発された新しい経口用エステル型セフェム系抗生剤であり、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を示す T-2525 に速やかに加水分解されるプロドラッグである。T-2525 の構造的特徴は、7 $\beta$ -aminocephalosporanic acid (7-ACA) を基本骨格とし、3位に methyl tetrazole, 7位に (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl 基を有する化合物で、T-2588 はその pivaloyloxymethyl ester である。構造式は Fig. 1 に示すごとくであり、化学式は T-2588 は pivaloyloxymethyl (+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-

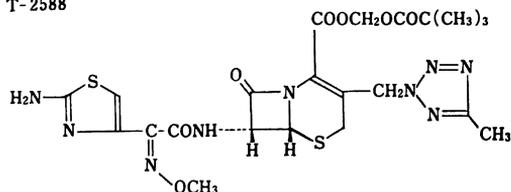
bicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate であり、T-2525 は (+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid である。

T-2525 は、グラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、また各種  $\beta$ -ラクタマーゼに対し安定で従来の経口セフェム剤耐性菌にも強い抗菌力を示す<sup>1,2)</sup>。

今回、健康成人男子を対象として本剤の体内動態におよぼす食事の影響を検討する目的で、i) 空腹投与時の吸収、排泄、ii) 食後投与で軽食時と過重食時の吸収、排泄の比較試験を行なった。また、比較対照薬として bacampicillin (BAPC) の吸収、排泄もみた。

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

T-2588



T-2525

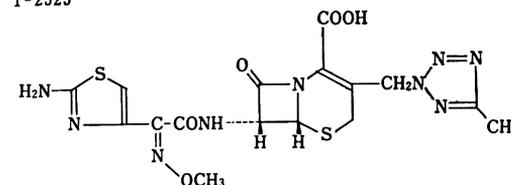


Table 1 Vital statistics for 6 healthy male volunteers

| Case | Age (year) | Height (cm) | Body weight (kg) |
|------|------------|-------------|------------------|
| A    | 34         | 177         | 78               |
| B    | 22         | 178         | 75               |
| C    | 22         | 170         | 66               |
| D    | 21         | 171         | 80               |
| E    | 21         | 165         | 50               |
| F    | 21         | 168         | 58               |
| Mean | 23.5       | 171.5       | 67.8             |
| S.D. | 5.1        | 5.1         | 12.0             |

I. 方 法

昭和 59 年 11 月から昭和 59 年 12 月までに、健康成人男子 volunteer 6 名について以下の試験を行なった。各 volunteer の年齢、身長、体重は Table 1 に示した。被験者の肝機能、腎機能などは、いずれも正常であ

Fig. 2 Serum levels of T-2525 by bioassay after oral dose of T-2588 (equimolar to 200 mg of T-2525) to 6 male healthy volunteers in fasting state

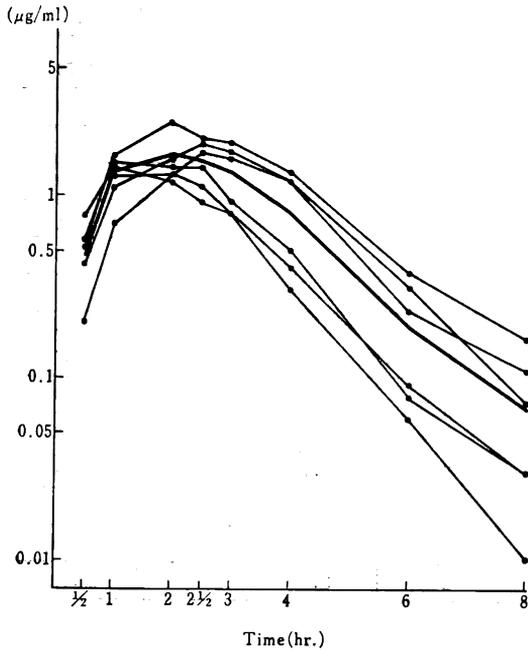


Table 2 Serum levels of T-2525 by bioassay after oral dose of T-2588 (equimolar to 200mg of T-2525) to 6 male healthy volunteers in fasting state

| Case | Serum levels (µg/ml) |      |     |     |       |     |     |      |       |
|------|----------------------|------|-----|-----|-------|-----|-----|------|-------|
|      | 0                    | 1/2  | 1   | 2   | 2 1/2 | 3   | 4   | 6    | 8 hr. |
| A    | —                    | 0.76 | 1.4 | 1.2 | 0.9   | 0.8 | 0.3 | 0.06 | 0.01  |
| B    | —                    | 0.52 | 1.3 | 1.3 | 1.1   | 0.8 | 0.4 | 0.09 | 0.03  |
| C    | —                    | 0.42 | 1.6 | 2.5 | 2.0   | 1.9 | 1.3 | 0.37 | 0.16  |
| D    | —                    | 0.56 | 1.5 | 1.4 | 1.4   | 0.9 | 0.5 | 0.08 | 0.03  |
| E    | —                    | 0.42 | 1.1 | 1.6 | 1.9   | 1.7 | 1.2 | 0.23 | 0.11  |
| F    | —                    | 0.20 | 0.7 | 1.3 | 1.7   | 1.6 | 1.2 | 0.31 | 0.07  |
| Mean | —                    | 0.48 | 1.3 | 1.6 | 1.5   | 1.3 | 0.8 | 0.19 | 0.07  |
| S.D. | —                    | 0.19 | 0.3 | 0.5 | 0.4   | 0.5 | 0.5 | 0.13 | 0.06  |

った。

試験 I : 空腹投与時の吸収、排泄

早期空腹時に T-2588 200 mg (100 mg 錠×2) を水 100 ml で服用し、本剤の血中濃度および尿中排泄をみた。被験者は前夜から 10 時間以上絶食し、内服後も 4 時間以内は食事は避けることとした。採血時間は、0, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 時間で行なった。採尿時間は、0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間で行なった。

試験 II : 食後投与で軽食時と過重食時の吸収、排泄の比較

朝食を軽食と過重食の 2 種類とし、その食後 30 分に T-2588 200 mg (100 mg 錠×2) を水 100 ml で服用させ、その後の血中濃度と尿中排泄をみた。食事内容は、軽食は米飯約 100 g および副食で総カロリー約 250 kcal である。過重食は、米飯約 300 g および副食で総カロリー約 500 kcal のものである。副食は生卵 1 個、のり 1 袋、味噌汁 1 杯、漬物少々であった。採血時間および採尿時間は、試験 I と同様に行なった。両群は、7 日間隔のクロスオーバー法で行なった。

試験 III : BAPC の吸収、排泄

試験 II の軽食と同様に朝食の後 30 分に、BAPC 250 mg 錠を水 100 ml で服用させ、その後の血中濃度と尿中排泄をみた。採血時間および採尿時間は、試験 II と同様に行なった。

薬剤濃度測定 : T-2525 の濃度測定は、検定菌 *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を用いる薄層平板ディスク法で行なった。培地は、TSA (BBL) を用いた。また、BAPC は ampicillin (ABPC) のプロドラッグである

Table 3-1 Pharmacokinetic paramater of T-2588

| Case          | Ka<br>(hr. <sup>-1</sup> ) | Kel<br>(hr. <sup>-1</sup> ) | t lag<br>(hr.) | V/F<br>(L)   | C <sub>max</sub><br>(μg/ml) | t <sub>max</sub><br>(hr.) | T1/2<br>(hr.) | AUC<br>(μg·hr./ml) |              |
|---------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|--------------|-----------------------------|---------------------------|---------------|--------------------|--------------|
| Fasting state | A                          | 1.12                        | 0.99           | 0.28         | 52.0                        | 1.5                       | 1.2           | 0.7                | 3.88         |
|               | B                          | 1.52                        | 0.69           | 0.36         | 69.3                        | 1.5                       | 1.3           | 1.0                | 4.15         |
|               | C                          | 0.88                        | 0.61           | 0.40         | 38.3                        | 2.3                       | 1.8           | 1.1                | 8.55         |
|               | D                          | 1.47                        | 0.75           | 0.38         | 56.9                        | 1.7                       | 1.3           | 0.9                | 4.67         |
|               | E                          | 0.74                        | 0.74           | 0.37         | 43.5                        | 1.7                       | 1.7           | 0.9                | 6.25         |
|               | F                          | 0.81                        | 0.81           | 0.78         | 44.1                        | 1.7                       | 2.0           | 0.9                | 5.63         |
|               | Mean<br>S.D.               | 1.09<br>0.34                | 0.77<br>0.13   | 0.43<br>0.18 | 50.7<br>11.3                | 1.7<br>0.3                | 1.6<br>0.3    | 0.9<br>0.2         | 5.52<br>1.73 |
| Light meal    | A                          | 0.81                        | 0.81           | 0.88         | 35.4                        | 2.1                       | 2.1           | 0.9                | 7.00         |
|               | B                          | 0.82                        | 0.82           | 0.34         | 26.4                        | 2.8                       | 1.6           | 0.9                | 9.31         |
|               | C                          | 0.79                        | 0.79           | 0.92         | 21.1                        | 3.5                       | 2.2           | 0.9                | 11.99        |
|               | D                          | 0.71                        | 0.71           | 0.41         | 37.2                        | 2.0                       | 1.8           | 1.0                | 7.61         |
|               | E                          | 0.82                        | 0.82           | 1.66         | 20.1                        | 3.7                       | 2.9           | 0.8                | 12.08        |
|               | F                          | 0.97                        | 0.85           | 0.87         | 36.1                        | 2.2                       | 2.0           | 0.8                | 6.53         |
|               | Mean<br>S.D.               | 0.82<br>0.09                | 0.80<br>0.05   | 0.85<br>0.47 | 29.4<br>7.8                 | 2.7<br>0.7                | 2.1<br>0.4    | 0.9<br>0.1         | 9.09<br>2.47 |
| Heavy meal    | A                          | 0.80                        | 0.80           | 1.74         | 46.7                        | 1.6                       | 3.0           | 0.9                | 5.38         |
|               | B                          | 0.83                        | 0.83           | 0.78         | 24.6                        | 3.0                       | 2.0           | 0.8                | 9.78         |
|               | C                          | 0.67                        | 0.67           | 0.85         | 30.4                        | 2.4                       | 2.4           | 1.0                | 9.84         |
|               | D                          | 0.90                        | 0.90           | 0.35         | 29.1                        | 2.5                       | 1.5           | 0.8                | 7.64         |
|               | E                          | 0.82                        | 0.82           | 1.70         | 22.5                        | 3.3                       | 2.9           | 0.8                | 10.79        |
|               | F                          | 0.81                        | 0.81           | 1.80         | 34.5                        | 2.1                       | 3.0           | 0.9                | 7.14         |
|               | Mean<br>S.D.               | 0.81<br>0.08                | 0.81<br>0.08   | 1.20<br>0.62 | 31.3<br>8.7                 | 2.5<br>0.6                | 2.5<br>0.6    | 0.9<br>0.1         | 8.43<br>2.05 |

The parameters were estimated by the least weighted residual sum of aquares.

Table 3-2 Pharmacokinetic paramater of BAPC

| Case       | Ka<br>(hr. <sup>-1</sup> ) | Kel<br>(hr. <sup>-1</sup> ) | t lag<br>(hr.) | V/F<br>(L)   | C <sub>max</sub><br>(μg/ml) | t <sub>max</sub><br>(hr.) | T1/2<br>(hr.) | AUC<br>(μg·hr./ml) |               |
|------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|--------------|-----------------------------|---------------------------|---------------|--------------------|---------------|
| Light meal | A                          | 1.8                         | 0.63           | 0.35         | 41.1                        | 3.5                       | 1.3           | 1.1                | 9.70          |
|            | B                          | 2.4                         | 0.71           | 0.87         | 26.1                        | 5.8                       | 1.6           | 1.0                | 13.56         |
|            | C                          | 1.6                         | 0.72           | 0.94         | 25.8                        | 5.0                       | 1.9           | 1.0                | 13.52         |
|            | D                          | 25.3                        | 0.67           | 0.45         | 33.2                        | 6.8                       | 0.6           | 1.0                | 11.21         |
|            | E                          | 8.0                         | 0.67           | 0.37         | 22.2                        | 9.0                       | 0.7           | 1.0                | 16.83         |
|            | F                          | 3.6                         | 0.73           | 0.37         | 28.0                        | 6.0                       | 0.9           | 1.0                | 12.24         |
|            | Mean<br>S.D.               | 7.1<br>9.2                  | 0.69<br>0.04   | 0.56<br>0.27 | 29.4<br>6.8                 | 6.0<br>1.9                | 1.2<br>0.2    | 1.0<br>0.1         | 12.84<br>2.44 |

The parameters were estimated by the least weighted residual sum of aquares.

Table 4 Urinary excretions of T-2525 by bioassay after oral dose of T-2588 (equimolar to 200mg of T-2525) to 6 male healthy volunteers in fasting state

| Case | Collection time (hr.)                   |       |        |       |       | Total recovery rate (%) |      |
|------|---|-------|--------|-------|-------|-------------------------|------|
|      | 0 ~ 2                                   | 2 ~ 4 | 4 ~ 6  | 6 ~ 8 | 0 ~ 8 |                         |      |
| A    | Urine volume (ml)                       | 485   | 160    | 90    | 80    |                         |      |
|      | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )      | 60    | 58     | 37    | 12.5  |                         |      |
|      | Recovery (mg)                           | 29.1  | 9.28   | 3.33  | 1.0   | 42.71                   | 21.4 |
| B    | Urine volume (ml)                       | 240   | 190    | 135   | 305   |                         |      |
|      | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )      | 57    | 47     | 20    | 3.2   |                         |      |
|      | Recovery (mg)                           | 13.68 | 8.93   | 2.7   | 0.98  | 26.29                   | 13.1 |
| C    | Urine volume (ml)                       | 90    | 170    | 260   | 265   |                         |      |
|      | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )      | 165   | 122    | 25    | 26    |                         |      |
|      | Recovery (mg)                           | 14.85 | 20.74  | 6.5   | 6.89  | 48.98                   | 24.5 |
| D    | Urine volume (ml)                       | 175   | 100    | 65    | 75    |                         |      |
|      | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )      | 105   | 84     | 54    | 14    |                         |      |
|      | Recovery (mg)                           | 18.38 | 8.4    | 3.51  | 1.05  | 31.34                   | 15.7 |
| E    | Urine volume (ml)                       | 155   | 110    | 320   | 95    |                         |      |
|      | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )      | 54    | 94     | 22    | 24    |                         |      |
|      | Recovery (mg)                           | 8.37  | 10.34  | 7.04  | 2.28  | 28.03                   | 14.0 |
| F    | Urine volume (ml)                       | 145   | 170    | 75    | 70    |                         |      |
|      | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )      | 50    | 200    | 67    | 30    |                         |      |
|      | Recovery (mg)                           | 7.25  | 34.0   | 5.03  | 2.1   | 48.38                   | 24.2 |
|      | Mean concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 81.83 | 100.83 | 37.5  | 18.28 |                         |      |
|      | S.D.                                    | 45.5  | 55.4   | 19.2  | 10.09 |                         |      |
|      | Mean recovery (mg)                      | 15.27 | 15.28  | 4.68  | 2.38  | 37.62                   |      |
|      | S.D.                                    | 7.94  | 10.28  | 1.80  | 2.28  | 10.30                   |      |
|      | Recovery rate (%)                       | 7.6   | 7.6    | 2.3   | 1.2   |                         |      |
|      | S.D.                                    | 4.0   | 5.1    | 0.9   | 1.1   |                         |      |
|      | Cumulative recovery rate (%)            |       | 15.2   | 17.5  | 18.7  |                         | 18.7 |
|      | S.D.                                    |       | 4.6    | 4.6   | 5.1   |                         | 5.1  |

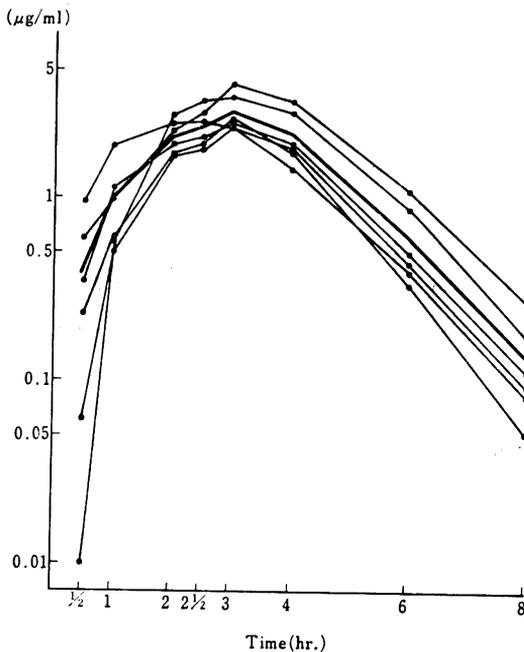
Table 5 Serum levels of T-2525 by bioassay after oral dose of T-2588 (equimolar to 200mg of T-2525) to 6 male healthy volunteers after light meal

| Case | Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) |               |     |     |                |     |     |      |       |
|------|-----------------------------------|---------------|-----|-----|----------------|-----|-----|------|-------|
|      | 0                                 | $\frac{1}{2}$ | 1   | 2   | $2\frac{1}{2}$ | 3   | 4   | 6    | 8 hr. |
| A    | —                                 | 0.06          | 0.5 | 1.7 | 1.8            | 2.4 | 1.8 | 0.43 | 0.09  |
| B    | —                                 | 0.92          | 1.9 | 2.5 | 2.6            | 2.4 | 1.4 | 0.38 | 0.08  |
| C    | —                                 | 0.01          | 0.6 | 2.8 | 3.3            | 3.5 | 2.9 | 0.84 | 0.17  |
| D    | —                                 | 0.35          | 1.1 | 1.9 | 2.1            | 2.5 | 1.9 | 0.48 | 0.11  |
| E    | —                                 | 0.58          | 1.0 | 2.3 | 2.8            | 4.1 | 3.3 | 1.07 | 0.26  |
| F    | —                                 | 0.23          | 0.6 | 1.7 | 1.9            | 2.6 | 1.8 | 0.32 | 0.05  |
| Mean | —                                 | 0.36          | 1.0 | 2.2 | 2.4            | 2.9 | 2.2 | 0.59 | 0.13  |
| S.D. | —                                 | 0.34          | 0.5 | 0.5 | 0.6            | 0.7 | 0.7 | 0.30 | 0.08  |

Table 6 Serum levels of T-2525 by bioassay after oral dose of T-2588 (equimolar to 200mg of T-2525) to 6 male healthy volunteers after heavy meal

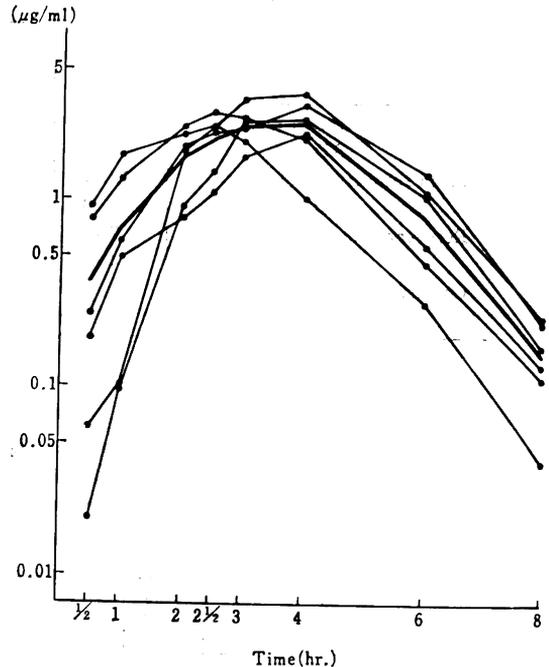
| Case | Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) |               |     |     |                |     |     |      |       |
|------|-----------------------------------|---------------|-----|-----|----------------|-----|-----|------|-------|
|      | 0                                 | $\frac{1}{2}$ | 1   | 2   | $2\frac{1}{2}$ | 3   | 4   | 6    | 8 hr. |
| A    | —                                 | 0.18          | 0.5 | 0.8 | 1.1            | 1.7 | 2.2 | 0.56 | 0.13  |
| B    | —                                 | 0.78          | 1.3 | 2.4 | 2.9            | 2.7 | 2.2 | 0.46 | 0.11  |
| C    | —                                 | 0.24          | 0.6 | 1.9 | 2.3            | 2.4 | 3.2 | 1.36 | 0.22  |
| D    | —                                 | 0.90          | 1.7 | 2.2 | 2.4            | 2.0 | 1.0 | 0.28 | 0.04  |
| E    | —                                 | 0.06          | 0.1 | 1.9 | 2.4            | 3.4 | 3.7 | 1.07 | 0.23  |
| F    | —                                 | 0.02          | 0.1 | 0.9 | 1.4            | 2.5 | 2.6 | 1.03 | 0.16  |
| Mean | —                                 | 0.36          | 0.7 | 1.7 | 2.1            | 2.5 | 2.5 | 0.79 | 0.15  |
| S.D. | —                                 | 0.38          | 0.7 | 0.7 | 0.7            | 0.6 | 0.9 | 0.42 | 0.07  |

Fig. 3 Serum levels of T-2525 by bioassay after oral dose of T-2588 (equimolar to 200 mg of T-2525) to 6 male healthy volunteers after light meal



ため ABPC の測定を行なった。ABPC の濃度測定は、検定菌 *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いる薄層平板ディスク法で行なった。培地は、感受性ディスク用培地（日水）を用いた。なお、両薬剤とも標準曲線は、血清は被験者のプール血清で、尿は 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で作製し、尿検体はこの緩衝液で 10 倍以上に希釈して測定した。

Fig. 4 Serum levels of T-2525 by bioassay after oral dose of T-2588 (equimolar to 200 mg of T-2525) to 6 male healthy volunteers after heavy meal



薬動学的解析：各試験において、測定した血中 T-2525 および ABPC 濃度は、吸収に遅れがあったとした one-compartment open model により薬動学的パラメーターを算出した。これらのパラメーターを血中濃度推移の指標とし、乱塊法による分散分析法により、食事および薬剤による差を解析した。なお、本解析は富山化学工業（株）において行なった。

Table 7. Urinary excretions of T-2525 by bioassay after oral dose of T-2588 (equimolar to 200mg of T-2525) to 6 male healthy volunteers after light meal

| Case   | Collection time (hr.)                     |        |       |       |       | Total recovery rate (%) |
|--|---|--------|-------|-------|-------|-------------------------|
|  | 0~2                                       | 2~4    | 4~6   | 6~8   | 0~8   |                         |
| A  | Urine volume (ml)                         | 255    | 345   | 290   | 75    |                         |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 54     | 84    | 63    | 44    |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 13.77  | 28.98 | 18.27 | 3.3   | 64.32                   |
| B  | Urine volume (ml)                         | 335    | 315   | 190   | 115   |                         |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 86     | 94    | 51    | 30    |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 28.81  | 29.61 | 9.69  | 3.45  | 71.56                   |
| C  | Urine volume (ml)                         | 75     | 115   | 310   | 325   |                         |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 142    | 280   | 53    | 22    |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 10.65  | 32.2  | 16.43 | 7.15  | 66.43                   |
| D  | Urine volume (ml)                         | 200    | 180   | 100   | 105   |                         |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 47     | 125   | 210   | 40    |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 9.4    | 22.5  | 21.0  | 4.2   | 57.1                    |
| E  | Urine volume (ml)                         | 450    | 655   | 195   | 150   |                         |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 20     | 49    | 87    | 76    |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 9.0    | 32.1  | 16.97 | 11.4  | 69.46                   |
| F  | Urine volume (ml)                         | 380    | 460   | 255   | 295   |                         |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 38     | 47    | 98    | 15    |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 14.44  | 21.62 | 24.99 | 4.43  | 65.48                   |
| Mean concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 64.50                                     | 113.17 | 93.67 | 37.83 |       |                         |
| S.D.   | 43.74                                     | 86.82  | 60.02 | 21.60 |       |                         |
| Mean recovery (mg)                             | 14.35                                     | 27.83  | 17.89 | 5.65  | 65.72 |                         |
| S.D.   | 7.43                                      | 4.66   | 5.11  | 3.13  | 5.00  |                         |
| Recovery rate (%)                              | 7.2                                       | 13.9   | 8.9   | 2.8   |       |                         |
| S.D.   | 3.7                                       | 2.3    | 2.6   | 1.6   |       |                         |
| Cumulative recovery rate (%)                   |   | 21.1   | 30.0  | 32.8  |       | 32.8                    |
| S.D.   |   | 4.5    | 2.5   | 2.5   |       | 2.5                     |

## II. 結 果

試験 I : 空腹時 T-2588 200 mg 投与時の T-2525 の血中濃度を Table 2 および Fig. 2 に示した。本剤のピーク値は、2 時間にあり平均  $1.6 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。薬動学的パラメーターは Table 3-1 に示すように、 $C_{\max}$   $1.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $t_{\max}$  1.6 時間,  $T_{1/2}$  0.9 時間, AUC  $5.52 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  であった。尿中濃度は Table 4 に示したごとく、0~2 時間  $81.83 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 2~4 時間  $100.83 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~6 時間  $37.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 6~8 時間  $18.28 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、2~4 時間が最高であった。8 時間までの尿中排泄率 13.1~24.5% で平均 18.7% であった。

試験 II : 軽食後および過重食後 T-2588 200 mg 投与による T-2525 の血中濃度を Table 5, 6 に、血中濃度の推移を Fig 3, 4 に示した。平均血中濃度をみると軽食後では、3 時間が  $2.9 \mu\text{g}/\text{ml}$  と最高であったが、過重食

後では 3 時間と 4 時間が  $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  で最高値であり、軽食後の方が若干高い血中濃度を示した。薬動学的パラメーターは、Table 3-1 に示すように軽食後の平均では、 $C_{\max}$   $2.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $t_{\max}$  2.1 時間,  $T_{1/2}$  0.9 時間, AUC  $9.09 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  であった。過重食では、それぞれ  $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 2.5 時間, 0.9 時間,  $8.43 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  であった。尿中排泄については、Table 7, 8 に示した。軽食後の尿中濃度は、0~2 時間  $64.50 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 2~4 時間  $113.17 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~6 時間  $93.67 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 6~8 時間  $37.83 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、8 時間までの排泄率は 28.6~95.8%, 平均 32.8% であった。過重食後の尿中濃度は、0~2 時間  $64.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 2~4 時間  $209.83 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~6 時間  $91.67 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 6~8 時間  $39.33 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、8 時間までの排泄率は 21.7~32.5%, 平均 28.8% であった。以上の結果より食事摂取量による体内動態への影響はほとんどないものと思

Table 8 Urinary excretions of T-2525 by bioassay after oral dose of T-2588 (equimolar to 200mg of T-2525) to 6 male healthy volunteers after heavy meal

| Case   |   | Collection time (hr.) |        |       |       |       | Total recovery rate (%) |
|--|---|-----------------------|--------|-------|-------|-------|-------------------------|
|  |   | 0 ~ 2                 | 2 ~ 4  | 4 ~ 6 | 6 ~ 8 | 0 ~ 8 |                         |
| A  | Urine volume (ml)                         | 220                   | 215    | 320   | 140   |       | 31.1                    |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 31                    | 66     | 104   | 57    |       |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 6.82                  | 14.19  | 33.28 | 7.98  | 62.27 |                         |
| B  | Urine volume (ml)                         | 195                   | 135    | 220   | 210   |       | 32.5                    |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 66                    | 230    | 68    | 29    |       |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 12.87                 | 31.05  | 14.96 | 6.09  | 64.97 |                         |
| C  | Urine volume (ml)                         | 100                   | 75     | 100   | 150   |       | 31.5                    |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 52.5                  | 330    | 205   | 83    |       |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 5.25                  | 24.75  | 20.5  | 12.45 | 62.95 |                         |
| D  | Urine volume (ml)                         | 105                   | 110    | 115   | 220   |       | 25.4                    |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 210                   | 200    | 39    | 10    |       |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 22.05                 | 22.0   | 4.49  | 2.2   | 50.74 |                         |
| E  | Urine volume (ml)                         | 355                   | 500    | 560   | 355   |       | 30.8                    |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 14                    | 63     | 29    | 25    |       |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 4.97                  | 31.5   | 16.24 | 8.88  | 61.59 |                         |
| F  | Urine volume (ml)                         | 190                   | 50     | 140   | 255   |       | 21.7                    |
|  | Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 10.7                  | 370    | 105   | 32    |       |                         |
|  | Recovery (mg)                             | 2.03                  | 18.5   | 14.7  | 8.16  | 44.39 |                         |
| Mean concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) |   | 64.03                 | 209.83 | 91.67 | 39.33 |       |                         |
| S.D.   |   | 74.68                 | 128.72 | 63.93 | 26.25 |       |                         |
| Mean recovery (mg)                             |   | 9.00                  | 23.67  | 17.36 | 7.63  | 57.65 |                         |
| S.D.   |   | 7.33                  | 6.87   | 9.41  | 3.38  | 4.29  |                         |
| Recovery rate (%)                              |   | 4.5                   | 11.8   | 8.7   | 3.8   |       |                         |
| S.D.   |   | 3.7                   | 3.4    | 4.7   | 1.7   |       |                         |
| Cumulative recovery rate (%)                   |   |                       | 16.3   | 25.0  | 28.8  |       | 28.8                    |
| S.D.   |   |                       | 5.3    | 4.0   | 4.3   |       |                         |

Table 9 Serum levels of ABPC by bioassay after oral dose of BAPC (equimolar to 250mg of ABPC) to 6 male healthy volunteers after light meal

| Case | Serum levels ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) |               |     |     |                |     |     |      |       |
|------|--|---------------|-----|-----|----------------|-----|-----|------|-------|
|      | 0  | $\frac{1}{2}$ | 1   | 2   | $2\frac{1}{2}$ | 3   | 4   | 6    | 8 hr. |
| A    | —  | 1.35          | 3.2 | 3.0 | 2.3            | 1.7 | 0.9 | 0.26 | 0.08  |
| B    | —  | 0.13          | 2.4 | 4.9 | 4.8            | 2.9 | 1.4 | 0.36 | 0.09  |
| C    | —  | 0.17          | 0.9 | 4.5 | 5.8            | 3.1 | 2.0 | 0.43 | 0.12  |
| D    | —  | 5.40          | 6.8 | 2.6 | 1.8            | 1.3 | 0.7 | 0.19 | 0.05  |
| E    | —  | 6.80          | 8.0 | 4.2 | 3.1            | 2.2 | 1.0 | 0.27 | 0.08  |
| F    | —  | 3.20          | 6.0 | 3.1 | 2.4            | 1.7 | 0.8 | 0.20 | 0.04  |
| Mean | —  | 2.84          | 4.6 | 3.7 | 3.4            | 2.2 | 1.1 | 0.29 | 0.08  |
| S.D. | —  | 2.79          | 2.8 | 0.9 | 1.6            | 0.7 | 0.5 | 0.09 | 0.03  |

Fig. 5 Serum levels of ABPC by bioassay after oral dose of BAPC (equimolar to 250 µg of ABPC) to 6 male healthy volunteers after light meal.

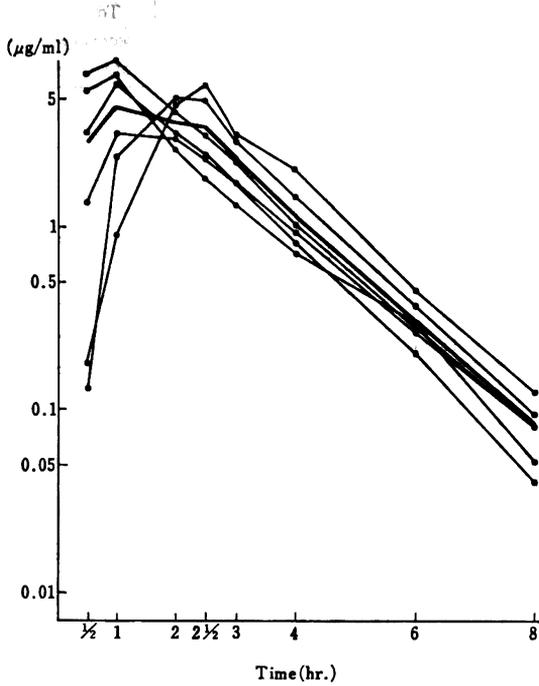


Fig. 6 Mean serum levels after oral dose of T-2588 and BAPC

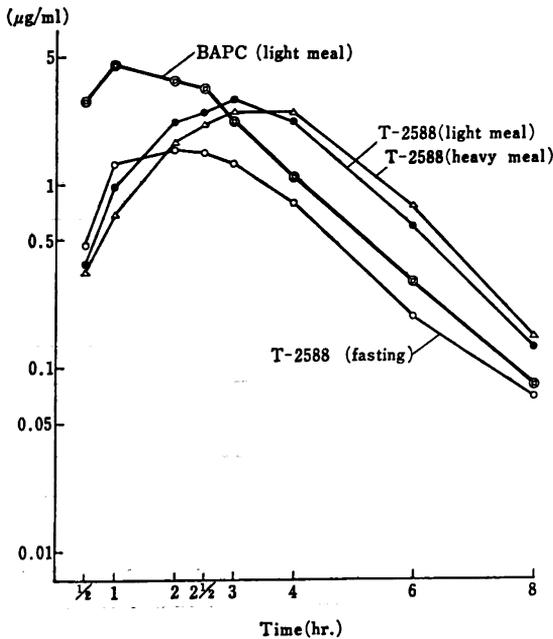
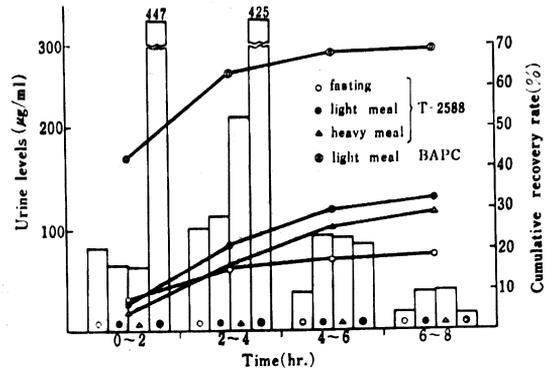


Fig. 7 Mean urinary excretion of T-2588 and BAPC



われた。

試験Ⅲ：BAPC 投与後の ABPC の血中濃度は、Table 9 および Fig. 5 に示した。本剤のピーク値は、1 時間にあり平均 4.6 µg/ml であった。薬動学的パラメーターは、Table 3-2 に示したように、 $C_{max}$  6.0 µg/ml,  $t_{max}$  1.2 時間、 $T_{1/2}$  1.0 時間、 $AUC$  12.84 µg·hr/ml であった。尿中排泄は、Table 10 に示した。尿中濃度は、0~2 時間 444.67 µg/ml, 2~4 時間 425.0 µg/ml, 4~6 時間 85.5 µg/ml, 6~8 時間 18.83 µg/ml で、8 時間までの排泄率は 57.9~76.6% で平均 68.8% であった。

以上 4 種類の投与方法による血中濃度および尿中排泄の各平均値の比較したものを Fig. 6, 7 に示した。

### III. 考 察

T-2588 の体内動態の食事による影響を詳細に検討する目的で、6 名の健康成人男子 volunteer による試験を行なった。その各投与方法別の薬動学的パラメーターのまとめ、および検定結果を Table 11 に示した。まず、食事の量によるパラメーターへの影響は、いずれのパラメーターにおいても有意差は認められず、ほとんどないものと思われた。次に空腹時と軽食後と比較すると、 $V/F$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $AUC$  において有意差が認められた。空腹時と過重食後の場合は、 $K_a$ ,  $t_{lag}$ ,  $V/F$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  および  $AUC$  に有意差が認められた。これらの結果より、食事摂取により吸収部位への移行速度は遅くなるため、 $K_a$  は若干小さくなるが、吸収部位での持続時間が長くなるため、体内吸収量は大きくなると推定された。薬剤の分布容積は各個人においてはほぼ一定と考えると食事量の違いによる  $V/F$  の差は、吸収率の違いによると推定された。これより、軽食後と過重食後の吸収率は、空腹時の吸収率に比べて、それぞれ 1.7

Table 10 Urinary excretions of ABPC by bioassay after oral dose of BAPC (equimolar to 250 mg of ABPC) to 6 male healthy volunteers after light meal

| Case                                    | Collection time (hr.)              |        |       |       |        | Total recovery rate (%) |
|---|------------------------------------|--------|-------|-------|--------|-------------------------|
|   | 0 ~ 2                              | 2 ~ 4  | 4 ~ 6 | 6 ~ 8 | 0 ~ 8  |                         |
| A                                       | Urine volume (ml)                  | 415    | 415   | 190   | 100    |                         |
|   | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 200    | 145   | 80    | 28     |                         |
|   | Recovery (mg)                      | 83.0   | 60.18 | 15.2  | 2.8    | 161.18                  |
| B                                       | Urine volume (ml)                  | 390    | 225   | 165   | 175    |                         |
|   | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 290    | 210   | 106   | 14     |                         |
|   | Recovery (mg)                      | 113.1  | 47.25 | 17.49 | 2.45   | 180.29                  |
| C                                       | Urine volume (ml)                  | 185    | 95    | 105   | 200    |                         |
|   | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 280    | 780   | 108   | 38     |                         |
|   | Recovery (mg)                      | 51.8   | 74.1  | 11.34 | 7.6    | 144.84                  |
| D                                       | Urine volume (ml)                  | 170    | 100   | 85    | 105    |                         |
|   | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 780    | 340   | 86    | 11     |                         |
|   | Recovery (mg)                      | 132.6  | 34.0  | 7.31  | 1.16   | 175.07                  |
| E                                       | Urine volume (ml)                  | 345    | 355   | 185   | 115    |                         |
|   | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 410    | 115   | 43    | 10     |                         |
|   | Recovery (mg)                      | 141.45 | 40.83 | 7.96  | 1.15   | 191.38                  |
| F                                       | Urine volume (ml)                  | 155    | 60    | 105   | 110    |                         |
|   | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 720    | 960   | 90    | 12     |                         |
|   | Recovery (mg)                      | 111.6  | 57.6  | 9.45  | 1.32   | 179.97                  |
| Mean concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 444.67                             | 425.0  | 85.5  | 18.83 |        |                         |
| S.D.                                    | 245.09                             | 14.5   | 23.6  | 11.50 |        |                         |
| Mean recovery (mg)                      | 105.59                             | 52.33  | 11.46 | 2.75  | 172.12 |                         |
| S.D.                                    | 33.20                              | 14.54  | 4.10  | 2.48  | 16.56  |                         |
| Recovery rate (%)                       | 42.2                               | 20.9   | 4.6   | 1.1   |        |                         |
| S.D.                                    | 13.3                               | 5.8    | 1.6   | 1.0   |        |                         |
| Cumulative recovery rate (%)            |                                    | 63.1   | 67.7  | 68.8  |        | 68.8                    |
| S.D.                                    |                                    | 8.1    | 7.5   | 6.6   |        | 6.6                     |

Table 11 Effect of food on pharmacokinetic parameter of T-2568

| Pharmacokinetic parameters              | Mean    |            |            | ANOVA | Multiple comparison of Scheffe |                         |                            |
|---|---------|------------|------------|-------|--------------------------------|-------------------------|----------------------------|
|   | Fasting | Light meal | Heavy meal |       | Fasting v.s. Light meal        | Fasting v.s. Heavy meal | Light meal v.s. Heavy meal |
| Ka ( $\text{hr}^{-1}$ )                 | 1.09    | 0.82       | 0.81       | N.S.  | N.S.                           | *                       | N.S.                       |
| Kel ( $\text{hr}^{-1}$ )                | 0.77    | 0.80       | 0.81       | N.S.  | N.S.                           | N.S.                    | N.S.                       |
| t lag (hr.)                             | 0.43    | 0.85       | 1.20       | *     | N.S.                           | **                      | N.S.                       |
| V/F (L)                                 | 50.7    | 29.4       | 31.3       | **    | **                             | **                      | N.S.                       |
| C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )   | 1.7     | 2.7        | 2.5        | *     | **                             | *                       | N.S.                       |
| t <sub>max</sub> (hr.)                  | 1.6     | 2.1        | 2.5        | *     | *                              | **                      | N.S.                       |
| T <sub>1/2</sub> (hr.)                  | 0.9     | 0.9        | 0.9        | N.S.  | N.S.                           | N.S.                    | N.S.                       |
| AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr./ml}$ ) | 5.52    | 9.09       | 8.43       | **    | **                             | **                      | N.S.                       |

\*\* : P < 0.01    \* : P < 0.05

倍、1.6倍と高い値であった。

BAPCの軽食後の血中濃度は、著者らが1979年に報告した成績<sup>3)</sup>とほぼ近似していた。最高血中濃度は1時間で4.19  $\mu\text{g/ml}$ であったが、今回の成績は4.6  $\mu\text{g/ml}$ であった。報告した成績は、空腹時とのcross overを行っており、食後の血中濃度の方が若干高い成績であ

Table 12 Test of variation on pharmacokinetic parameters of T-2588 and BAPC

(Light meal)

| Pharmacokinetic parameters             | Mean   |       | ANOVA |
|--|--------|-------|-------|
|  | T-2588 | BAPC  |       |
| Ka (hr. <sup>-1</sup> )                | 0.82   | 7.1   | N.S.  |
| Kel (hr. <sup>-1</sup> )               | 0.80   | 0.69  | **    |
| t lag (hr.)                            | 0.85   | 0.56  | N.S.  |
| V/F (L)                                | 29.4   | 29.4  | N.S.  |
| C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )  | 2.7    | 6.0   | **    |
| t <sub>max</sub> (hr.)                 | 2.1    | 1.2   | *     |
| T <sub>1/2</sub> (hr.)                 | 0.9    | 1.0   | **    |
| AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{hr./ml}$ ) | 9.09   | 12.84 | **    |

\*\* : P < 0.01 \* : P < 0.05

った。本試験ではT-2588と比較し、Table 12に軽食後の薬動学的パラメーターの検定結果を示した。Kel, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>およびAUCにおいて有意差が認められ、両薬剤は体内動態が異なるものであった。

以上の結果より、T-2588の食後投与と空腹時投与では、食後投与の方がC<sub>max</sub>も高くAUCも大きいことより食後投与が臨床的には有益であると考えられた。また、食事摂取量によるT-2588の体内動態への影響は小さく、食事内容をそれ程考慮する必要はないと考えられた。それゆえ、本剤の臨床使用時には、食後に投与することが推奨出来るものである。

#### 文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588, 1985
- 2) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 福原育夫, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: T-2588の抗菌力および臨床成績. Chemotherapy 34(S-2): 265~273, 1986
- 3) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 中山一朗, 富沢磨須美: Bacampicillinの体内動態および臨床成績. Chemotherapy 27(S-4): 64~72, 1979

## PHARMACOKINETIC STUDIES ON T-2588

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

T-2588, a new oral cephem antibiotic, is a prodrug of T-2525 having antimicrobial activity. Absorption and excretion of T-2588 after oral administration were studied. Especially, the effect of various conditions (fasting state, after light meal and heavy meal) on the absorption was investigated. T-2588 was orally given to 6 healthy male volunteers at a dose of 200 mg (equimolar of T-2525).

Pharmacokinetic parameter of T-2588 was given, C<sub>max</sub> as T-2525 after dosing in fasting, having light meals and having heavy meals were 1.7  $\mu\text{g/ml}$ , 2.7  $\mu\text{g/ml}$  and 2.5  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The t<sub>max</sub> were 1.6 hr, 2.1 hr and 2.5 hr, respectively. T<sub>1/2</sub> were same among these conditions; 0.9 hr. AUC were 5.52  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , 9.09  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  and 8.43  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , respectively.

Urinary recovery rate within 8 hrs was 18.7%, 32.8% and 28.8%, respectively. From the above results, absorption of T-2588 depended on food intake, and the absorption rate after light meal was higher than in fasting, and was almost same between light meal and heavy meal.

Pharmacokinetic parameter of BAPC in case of administration of 250 mg after light meal was given; C<sub>max</sub> as ABPC, t<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub> and AUC were 6.0  $\mu\text{g/ml}$ , 1.2 hr, 1.0 hr and 12.84  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  respectively, and urinary recovery rate was 68.8%.

From the above results, the pharmacokinetic profile between T-2588 and BAPC was extremely different.