

## T-2588 の吸収におよぼす食事の影響

長谷川真常

長谷川医院

才川 勇・保田 隆・渡辺 泰雄

南新三郎・野口雅志・貞木 浩

富山化学工業株式会社総合研究所

ヒトを用い T-2588 の吸収におよぼす食事の影響を (i) 空腹時投与群, (ii) 軽食群, (iii) 脂肪食群, (iv) 過重食群で検討を行なった。

空腹時投与群に比べ食後投与群の方が吸収が良好であり, 8 時間までの尿中排泄率は食後投与群で 33.15~33.39%, 空腹時投与群で 18.25% であった。食後投与群の血清中濃度は空腹時投与群に比べ高値を示したが, 最高濃度に達する時間は遅れていた。この遅延は軽食群と過重食群間においてもみられ, 過重食群の方が最高濃度に達する時間は遅れていた。また脂肪の影響は認められなかった。薬動学的解析より算出した本剤の吸収速度定数は各群間に有意な差がみられなかったことから, 食後投与群の吸収の良好な理由の一つに吸収部位での滞留時間が長くなったことが考えられた。

T-2588 は富山化学工業(株)総合研究所において開発されたエステル型経口セフェム剤である。本剤は腸管から吸収され酵素的に加水分解をうけ, 親化合物である T-2525 となり体内に移行する。この T-2525 はグラム陽性菌, 陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し, 第 3 世代の注射用セフェム剤に匹敵する抗菌活性を有している<sup>1)</sup>。

動物実験の結果, 本剤は食事の影響をうけ摂餌群の方が絶食群に比べ吸収が良好であることが知られている<sup>2)</sup>。そこで今回 T-2588 の吸収排泄におよぼす食事の影響についてヒトで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. 対象

4名の健康成人男子(年齢 35~42 歳, 体重 65~78 kg, 身長 170~176 cm)を対象とした。

## 2. 使用薬剤

T-2588 は 100 mg (力価) カプセル剤および錠剤を用いた。また T-2525, T-2525A は富山化学工業(株)総合研究所で合成されたものを用いた。使用薬剤の構造式を Fig. 1 に示す。

## 3. 投与方法

食事の影響をみるため下記の群で検討を行なった。

(i) 空腹時投与群

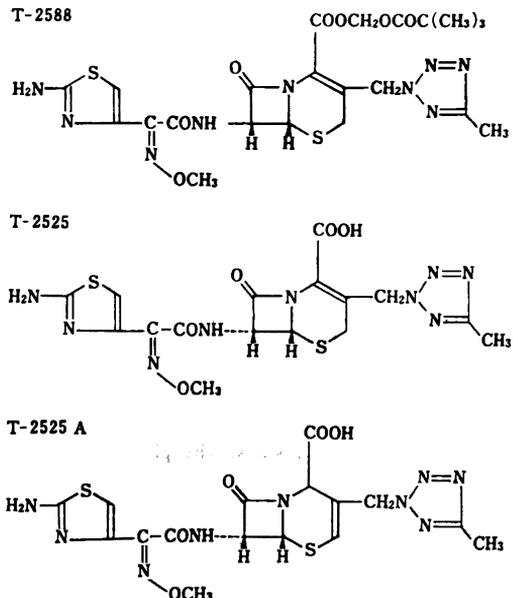
(ii) 軽食群: パン 160 g, ジュース 100 ml

(iii) 脂肪食群: パン 110 g, バター 50 g, ジュース 100 ml

(iv) 過重食群: ライス 260 g, 魚フライ 68 g, 玉子焼 20 g, ソーセージ 15 g, 煮豆 10 g, お新香 10 g, お茶 180 ml

被験者は前日の夕食後から絶食とし, 試験当日は空腹で参加した。空腹時投与では水 100 ml とともにカプセ

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



ル剤を服用した。食後投与では所定の食事をとり、30分後に水 100 ml とともにカプセル剤あるいは錠剤（過重食群のみ）を服用した。いずれも投与 2 時間後に水 180 ml を飲用した。3 時間以後飲水は過度を避け自由とした。また昼食は投与 4 時間後に摂取した。

なおカプセル剤での検討は上記 4 名の被験者を用い、1 週間間隔で過重食群、軽食群、脂肪食群、空腹時投与群の順に行なった。錠剤での検討はカプセル剤の検討 1 か月後に行なった。

#### 4. 検体の採取

薬剤投与後、経時的に前腕の静脈から血液 5 ml を採取した。血液は室温に放置後遠心 (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。尿は薬剤投与前、投与 2, 4, 6, 8 時間後に採取し、測定まで -20°C で凍結保存した。

#### 5. 薬剤濃度測定法

T-2588 体液内濃度測定法<sup>3)</sup>に従い、*Klebsiella pneumoniae* ATCC10031 を検定菌とするペーパーディスク法で測定し、T-2588 の濃度は親化合物である T-2525 として求めた。血清中濃度測定にはヒトプール血清を、尿中濃度測定には 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で作成した検量線を用いた。T-2525A の測定には高速液体クロマトグラフィーを用い、固定相は LiChrosorb RP-18 (4 mm φ × 250 mm)、移動相は CH<sub>3</sub>CN 105 ml, 1 M 酢酸塩緩衝液 (pH 5.0) 150 ml に水を加えて 1,000 ml とし、検出波長 254 nm で行なった。

#### 6. 薬動力学的解析

薬動力学的解析は吸収が遅れがあるとした one-compartment open model<sup>4)</sup>に従って行なった。血清中濃度は下式で算出される。

$$C(t) = \frac{D \cdot K_a \cdot F}{V_d(K_a - K_{el})} \{e^{-K_{el}(t-tlag)} - e^{-K_a(t-tlag)}\}$$

ただし

C(t): 血清中濃度 (μg/ml), D: 投与量 (mg), F: 吸収率, V<sub>d</sub>: 分布容積 (L), K<sub>a</sub>: 吸収速度定数 (hr<sup>-1</sup>), K<sub>el</sub>: 排泄速度定数 (hr<sup>-1</sup>), t: 投与後の時間 (hr), tlag (time lag): 投与後血中に親化合物である T-2525 が現われるまでの時間 (hr)。

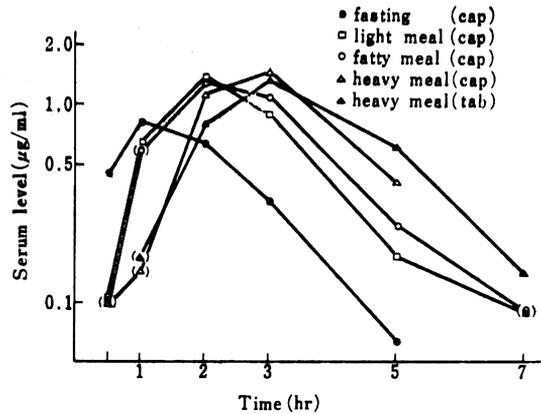
なお薬動力学的パラメーター算出は富士通 FACOM 130 F コンピューターを使用し、montecarlo simulation<sup>5)</sup> および simplex 法<sup>6)</sup>で行なった。

## II. 実験結果

### 1. 血清中濃度

最高血清中濃度に達する時間は空腹時投与群が最も早く、次いで軽食群及び脂肪食群 > 過重食群の順であったが、最高濃度は逆に過重食群 > 軽食群及び脂肪食群 > 空

Fig. 2 Serum levels of T-2525 after oral administration of T-2588 (100 mg) in volunteers



Each value indicates the mean of 4 volunteers. The value in the parenthesis indicates the tentative mean, in which the detectable limit was tentatively used for the calculation if the value under the detectable limit exists.

腹時投与群の順であった。いずれも最高濃度に達した後、類似した推移で血中より消失した。また軽食群と脂肪食群間および過重食群のカプセル剤と錠剤間では比較的類似した推移を示した (Fig. 2)。

血清中濃度の成績を one-compartment open model で解析した結果を Table 1 に示す。空腹時投与群と食後投与群間には K<sub>a</sub>, K<sub>el</sub>, T<sub>1/2</sub> に有意な差は認められないが、C<sub>max</sub> (最高血清中濃度), T<sub>max</sub> (最高血清中濃度に達する時間), time lag, AUC に有意な差が認められた。

### 2. 尿中排泄率

投与 8 時間後までの尿中排泄率を Fig. 3 に示す。空腹時投与群の尿中排泄率は血清中濃度推移を反映し、0~2 時間で最も多く排泄されたが、以後 2~4, 4~6, 6~8 時間の排泄は少なく、8 時間までの排泄率は 18.25% であった。軽食、脂肪食群では 0~2 時間までの排泄率は空腹時投与群と類似していたが、2~4 時間に約 16% 排泄され、いずれも空腹時投与群の 2~4 時間値に比べ有意 (それぞれ p < 0.01, p < 0.05) に高く、8 時間までではそれぞれ 33.39%, 33.15% の排泄率であった。軽食群と脂肪食群では各時間ともに類似した排泄率を示した。軽食群と過重食群をカプセル剤で比較すると、過重食群の 0~2 時間の排泄率は軽食群に比べ低かったが、逆に 2~4, 4~6 時間の排泄率はいずれも有意 (それぞれ p < 0.01, p < 0.05) に高く、8 時間までに 33.21% 排泄された。なお過重食群のカプセル剤と錠剤間には各時間の排泄率に大きな差は認められず、類似した排泄パ

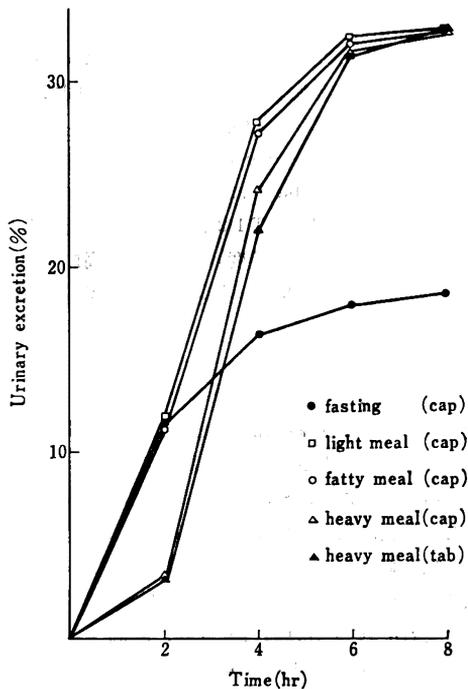
Table 1 Pharmacokinetic parameters of T-2588

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ (hr)	$K_a$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$K_{el}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	Time lag (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )
Fasting (cap)	$0.85 \pm 0.16$	$1.18 \pm 0.11$	$1.72 \pm 0.28$	$0.94 \pm 0.13$	$0.38 \pm 0.11$	$0.78 \pm 0.09$	$2.01 \pm 0.43$
Light meal (cap)	$1.38 \pm 0.08^\dagger$	$1.76 \pm 0.05^{**}$	$1.14 \pm 0.08$	$1.00 \pm 0.07$	$0.81 \pm 0.01^*$	$0.70 \pm 0.04$	$3.57 \pm 0.35^\dagger$
Fatty meal (cap)	$1.53 \pm 0.20^*$	$1.97 \pm 0.25^*$	$1.39 \pm 0.26$	$0.93 \pm 0.09$	$1.08 \pm 0.28^*$	$0.77 \pm 0.09$	$3.87 \pm 0.52^*$
Heavy meal (cap)	$1.65 \pm 0.14^*$	$2.55 \pm 0.09^{**}$	$2.06 \pm 0.54$	$0.81 \pm 0.05$	$1.73 \pm 0.06^{**}$	$0.87 \pm 0.06$	$3.96 \pm 0.48^{**}$
Heavy meal (tab)	$1.78 \pm 0.28^\dagger$	$2.67 \pm 0.41^*$	$2.17 \pm 0.52$	$0.73 \pm 0.07$	$1.84 \pm 0.53^*$	$0.98 \pm 0.10$	$4.44 \pm 0.40^{**}$

Significantly different from the fasting group

(Mean  $\pm$  S.E.)( $^\dagger P < 0.1$ ,  $^* P < 0.05$ ,  $^{**} P < 0.01$  by paired t-test)

Fig. 3 Urinary excretion of T-2525 after oral administration of T-2588 (100 mg) in volunteers



Each value indicates the mean of 4 volunteers

ターンを示した。

## 3. T-2525A の尿中排泄率

T-2588 の代謝物である T-2525A の尿中排泄を測定した結果を Table 2 に示す。空腹時投与群ではいずれも測定限界 ( $0.5 \mu\text{g/ml}$ ) 以下であり、ほとんど検出されなかった。軽食群と脂肪食群では総排泄量に対する T-

2525A の排泄率はそれぞれ 1.91%, 2.27% であった。また過重食群のカプセル剤および錠剤ではそれぞれ 3.46%, 4.45% であった。

## III. 考 察

抗生剤の経口吸収におよぼす食事の影響については、空腹時投与と食後投与で差が認められる報告が多い<sup>7-13)</sup>。そこで今回新しく開発された T-2588 の吸収におよぼす食事の影響を脂肪、食事量の点からヒトで検討した。

T-2588 は動物実験の結果<sup>2)</sup>と同様、空腹時投与群に比べ食後投与群の方が良好な吸収を示した。軽食群、過重食群ともに最高血中濃度に達する時間は空腹時投与群より遅れたが、その濃度は高値を示した。また 8 時間までの尿中排泄率は空腹時投与群で 18.25%, 食後投与群で 33.15~33.39% であった。食事内容で比較すると、軽食群と過重食群では過重食群の方が  $T_{max}$ , time lag が長くなり、 $C_{max}$  も高くなったが、8 時間までの尿中排泄量に差はみられなかった。これはカプセル剤、錠剤の崩壊性に問題がないことから、食事のボリュームの影響で過重食群では軽食群に比べ胃から腸への排泄すなわち胃排泄速度が遅くなるためと考えられる。このことは食事がさらに多くなると最高血清中濃度に達する時間が延びることが考えられるが、通常の食事内容では  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  にさほど大きな変化はみられないだろう。また脂肪には胃排泄速度を遅らせる作用がある<sup>14)</sup>と言われていること、さらに溶解性の増大が期待されたことから脂肪の影響を検討したが、本検討ではその影響は認められなかった。

抗生剤の吸収におよぼす食事の影響は多くの薬剤で検討され、erythromycin (EM) stearate<sup>7)</sup>, tetracycline

Table 2 Urinary excretion of T-2525 and T-2525A in volunteers

	Time (hr)	Urinary excretion (%)		
		T-2525	T-2525A	$\frac{T-2525A}{T-2525+T-2525A} \times 100$
Fasting (cap)	0-8	18.25±2.92	n.d.	—
Light meal (cap)	0-8	33.39±1.65*	0.65±0.23	1.91
Fatty meal (cap)	0-8	33.15±2.79**	0.77±0.15	2.27
Heavy meal (cap)	0-8	33.21±0.87**	1.19±0.19	3.46
Heavy meal (tab)	0-8	33.27±1.37*	1.55±0.18	4.45

n.d.: not detected

Each value indicates the mean±S.E. of 4 volunteers

Significantly different from the fasting group

(\*P<0.05, \*\*P<0.01 by paired t-test)

(TC)<sup>9)</sup>, carbenicillin(CBPC)のエステル体である carindacillin(CIPC)<sup>9)</sup> および carfecillin (CFPC)<sup>10)</sup> は食事により吸収量が低下すると報告されている。また ampicillin(ABPC)<sup>15-17)</sup>, amoxicillin(AMPC)<sup>15,16)</sup>, cephalexin(CEX)<sup>18)</sup>, cefaclor(CCL)<sup>19)</sup>, cefadroxil(CDX)<sup>20)</sup>, cefroxadine(CXD)<sup>21)</sup>, ampicillinのエステル体である pivampicillin(PVPC)<sup>22)</sup>, bacampicillin(BAPC)<sup>17)</sup>, talampicillin(TAPC)<sup>17)</sup> および lenampicillin(LAPC)<sup>23)</sup>, mecillinam(MPC)のエステル体である pivmecillinam (PMPC)<sup>24)</sup> 等は食事の影響はそれほど大きくうけないものと報告されている。一方 griseoflubin(GRF)<sup>11)</sup>, chloramphenicol(CP)<sup>12)</sup>, cefuroxime(CXM)のエステル体である cefuroxime axetil<sup>13)</sup> では逆に食事によって吸収量が増大すると報告されている。この食事によって引き起こされるバイオアベイラビリティ変化の原因となる因子として、食物の組成と消化管の生理(消化管pH, 消化管の血流変化, 消化管運動の変化, 胆汁・膵液等の分泌), 薬剤側の物理化学的性質(pKa, 胃液, 腸液における安定性, 溶解性, 食物成分との相互作用)が考えられ<sup>25)</sup>, それらが吸収メカニズムと複雑にかかわりあっているため、一概に薬剤の吸収におよぼす食事の影響を説明することは困難である。

このような諸因子の影響は考えられるが、本剤の吸収が食後投与群で高い理由として、空腹時投与群と食後投与群間に吸収速度定数(Ka)に有意な差がみられないことから吸収部位での薬剤の滞留時間が影響を与えているものと考えられる。即ち動物実験の成績<sup>2)</sup>から、本剤の

吸収部位は腸管上部と考えられており、空腹時投与群では胃内で剤型が崩壊後比較的すみやかに腸管上部から下部へ移行するが、食後投与群では食物と混ざりあってゆっくり腸管を移行するため吸収部位での滞留時間が長くなったことが吸収率の増大した一因として推定される。

ところでT-2588はpHが中性あるいはアルカリ性でセフェム骨格の3位にある二重結合が2位に移動し、T-2588Aになることが知られている<sup>26)</sup>。従ってTable 2に示した過重食群でT-2525Aの尿中排泄率が増加した理由は、食事量が多くなったため薬剤の腸管内での滞留時間が長くなり、胆汁・膵液等で腸管内pHが高まり、T-2588Aが生成され、それが腸管より吸収されT-2525Aとなったためと推定される。逆に空腹時投与群でT-2525Aが検出されなかったのはすみやかに吸収部位を通過することを裏付けるものである。

以上、T-2588の吸収におよぼす食事の影響について述べたが、薬剤投与時期と食事の時期との関係、さらに他剤との併用、例えば胃酸分泌抑制作用あるいは消化管運動亢進作用のある薬剤等の影響についても今後検討が必要であろう。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 高橋 礼子, 貞木 浩: 新しいエステル型経口用セフェム

- ム剤, T-2588 の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 34(S-2): 122~133, 1986
- 3) 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
  - 4) WAGNER, J. G.: Fundamentals of clinical pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton, Illinois, pp 74~82, 1975
  - 5) 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
  - 6) 化学工学協会編: 化学工学プログラミング演習, 136~144 頁, 培風館, 1976
  - 7) WELLING, P. G.; H. HUANG, P. F. HEWITT & L. L. LYONS: Bioavailability of erythromycin stearate: Influence of food and fluid volume. J. Pharm. Sci. 67: 764~766, 1978
  - 8) WELLING, P. G.; P. A. KOCH, C. C. LAU & W. A. CRAIG: Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. Antimicrob. Agents & Chemother. 11: 462~469, 1977
  - 9) 中川圭一, 渡辺健太郎, 可部順三郎, 鈴木達夫, 斎藤 功, 横浜光博: Carbenicillin indanyl sodium の臨床的研究。Chemotherapy 23: 634~641, 1975
  - 10) 大久保晃, 岡本綾子, 右馬文彦: Carfecillin (経口 CBPC 剤) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 23: 2295~2299, 1975
  - 11) CROUNSE, R. G.: Human pharmacology of griseoflubin: The effect of fat intake on gastrointestinal absorption. J. Invest. Dermatol. 37: 529~533, 1961
  - 12) OGATA, H.; T. SHIBAZAKI, T. INOUE & A. EJIMA: Dissolution systems for chloramphenicol tablet bioavailability. J. Pharm. Sci. 68: 712~715, 1979
  - 13) HARDING, S. M.; P. E. O. WILLIAMS & J. AYRTON: Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. Antimicrob. Agents & Chemother. 25: 78~82, 1984
  - 14) BATES, T. R. & M. GIBALDI: Gastrointestinal absorption of drugs "Current concepts in the pharmaceutical sciences: Biopharmaceutics". ed. by J. SWARBRICK, Lea & Febiger, Philadelphia, pp 57~99, 1970
  - 15) ESHELMAN, F. N. & D. A. SPYKER: Pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin: Cross over study of the effect of food. Antimicrob. Agents & Chemother. 14: 539~543, 1978
  - 16) 三木文雄, 尾崎達郎, 羽田 回, 浅井俱和, 川合 耀英, 久保研二: Amoxycillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 21: 1504~1517, 1973
  - 17) 三木文雄, 浅井俱和, 久保研二, 川合耀英, 高松健次, 河野雅和: Bacampicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 27: 132~142, 1979
  - 18) HAGINAKA, J.; K. YAMAOKA, T. NAKAGAWA, Y. NISHIMURA & T. UNO: Evaluation of effect of food ingestion on bioavailability of cephalixin by moment analysis. Chem. Pharm. Bull. 27: 3156~3159, 1979
  - 19) 神木照雄, 山田秀雄, 尾熊陸嘉: Cefaclor の臨床第一相試験。Chemotherapy 27: 158~174, 1979
  - 20) LODE, H.; R. STAHLMANN & P. KOEPE: Comparative pharmacokinetics of cephalixin, cefaclor, cefadroxil, and CGP 9000. Antimicrob. Agents & Chemother. 16: 1~6, 1979
  - 21) 国井乙彦, 深谷一太, 真下啓明, 山岡澄夫: Cefroxadine (CGP 9000) に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 28: 176~193, 1980
  - 22) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. Antimicrob. Agents & Chemother.: 442~454, 1970
  - 23) 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, 森田香代子, 佐藤 清: Lenampicillin (KBT-1585) の体内動態および臨床成績。Chemotherapy 32: 209~221, 1984
  - 24) 斎藤 玲, 石川清文, 加藤康道, 富沢磨須美, 中山一朗: Pivmecillinam に関する研究。Chemotherapy 25: 127~137, 1977
  - 25) KRONDL, A.: Present understanding of the interaction of drugs and food during absorption. Can. Med. Assoc. J. 103: 360~364, 1970
  - 26) 才川 勇, 田井 賢, 杉本由美子, 今泉弘之, 竹田憲治, 貞木 浩:  $\beta$ -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-2 H-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

## INFLUENCE OF FOOD ON THE ABSORPTION OF T-2588 IN HUMANS

MASATSUNE HASEGAWA

Hasegawa Clinic

ISAMU SAIKAWA, TAKASHI YASUDA, YASUO WATANABE,  
SHINZABUROU MINAMI, MASASHI NOGUCHI and HIROSHI SADAOKI  
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

The influence of food on the absorption of T-2588 was studied in 4 volunteers. A 100 mg of T-2588 (capsule or tablet) was orally administered with 100 ml of water at 30 min. after meal to the following groups: fasted group I, light meal-receiving group II, fatty meal-receiving group III, heavy meal-receiving group IV. The concentration of T-2588 was determined as T-2525, the parent compound of T-2588, using *Klebsiella pneumoniae* ATCC10031 as the test organism. The bioavailability of T-2588 was influenced by food intake. Urinary excretion within 8 hr. after dosing were 33.15 to 33.39 % in nonfasted groups and 18.25% in fasted group. Although the serum levels of T-2525 were increased by food intake, the time to reach peak levels was delayed. The similar delay was also observed between group II and IV, and group III and IV. The influence of fat on the absorption of T-2588 was not found in this study. The absorption constant ( $K_a$ ) calculated by one-compartment open model did not differ significantly among each group.

These results indicate that the higher absorption of T-2588 after meal may be explained by the long stay of the drug at upper small intestine where the drug is thought to be mainly absorbed.