

T-2588 臨床第一相試験における血中および尿中代謝物について

才川 勇・田井 賢・杉本由美子

富山化学工業株式会社総合研究所

新しいエステル型経口用セフェム剤 T-2588 の臨床第一相試験で得られた血清および尿を用いて、T-2588 の代謝について検討し以下のような結果を得た。

- 1) 血清および尿中には、T-2588 の親化合物である T-2525 のほかに代謝物である T-2525 A が認められた。
- 2) 尿中の T-2525 および T-2525 A の排泄率には食事の影響が認められ、いずれも食後投与の方が高かった。
- 3) 連続投与において、尿中への T-2525 および T-2525 A の排泄率にはほとんど変化が認められなかった。
- 4) 血中および尿中に T-2588 のエステル部位の代謝物であるピバリン酸が遊離体または抱合体として認められた。
- 5) 尿中に T-2588 の 3 位置換基である 5-methyl-1 H-tetrazole (T-2588 F) が認められた。

T-2588 は富山化学工業株式会社総合研究所において開発された新しいエステル型経口用セフェム剤であり、その活性体である T-2525 は、グラム陽性菌および陰性菌に対し、優れた抗菌力を示す¹⁾。T-2588 は水溶液中で T-2525 以外に主として T-2588 A および T-2525 A を生成する (Fig. 1)²⁾。T-2588 を各種動物に経口投与した場合、血中および尿中代謝物として、T-2525 A が検出されるとともに、4 位エステル部位の代謝物であるピバリン酸および 3 位の分解物である 5-methyl-1 H-tetrazole (T-2588 F) が検出されている^{3,4)}。

今回著者らは、T-2588 の臨床第一相試験⁵⁾ で得られたヒト血清および尿を用いて代謝物の検討を行なったので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1) 検体

使用した血清および尿は臨床第一相試験で得られたものであり、100 mg 200 mg および 400 mg を錠剤またはカプセル剤として投与した。100 mg 投与では食事の影響を検討するためクロスオーバー法で投与した。連続投与試験は 100 mg または 200 mg のカプセル剤を 15 日間 (1 日 3 回) 投与した。

2) 試薬

T-2588, T-2588 A²⁾, T-2525 および T-2525 A²⁾ の標品および 5-ethyl-1H-tetrazole 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。5-Methyl-1 H-tetrazole (T-2588 F) は増田化学より購入しアセトンより再結晶して用いた。ピバリン酸およびイソ吉草酸は和光純薬製試薬特級、4-bromomethyl-7-methoxycoumarin は

半井化学製蛍光分析用を用いた。 β -Glucuronidase は P-L Biochem より、アンバーリスト 15 はロームアンドハース社から購入した。

3) 代謝物の測定

(1) 血清中の T-2525 および T-2525 A の測定

Fig. 2 に示す装置を用い下記の条件による高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した。機器：島津製作所製 LC-3 AG。カラム：Nucleosil $_{10}C_{18}$ (Nagel), 4 mm ϕ ×25 cm。BSA 処理カラム：牛血清アルブミン (BSA) を吸着させた Nucleosil $_{10}C_{18}$, 4 mm ϕ ×5 cm。溶離液：A 液 (CH₃CN 100 ml, 1 M 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (AcOH Buffer) (pH 6.0) 10 ml に水を加えて全量 1,000 ml とする), B 液 (1 M AcOH Buffer (pH 6.0) 10 ml に水を加えて全量 1,000 ml とする)。溶出方法：Fig. 2 の a の状態で B 液を 3.5 ml/min で 3 min 流した後、検体 50 μ l を注入し更に B 液を 3.5 ml/min で 3 min 流し、次に Fig. 2 の b の状態で A 液を 1.5 ml/min で流した。検出：UV 254 nm。

(2) 尿中の T-2525 および T-2525 A の測定

尿を遠心分離 (3,000 rpm, 10 分) した後上澄液 20 μ l を下記の HPLC 条件で測定した。機器：島津製作所製 LC-3 A。カラム：LiChrosorb RP-18 (Merck), 10 μ m, 4 mm ϕ ×30 cm。溶離液：CH₃CN 105 ml, 1 M AcOH Buffer (pH 5.0) 150 ml に水を加えて全量 1,000 ml とする。流速：1.0 ml/min。検出：UV 254 nm。

(3) 血清中および尿中ピバリン酸の測定

遊離型ピバリン酸の測定は、血清または尿 0.1~0.2 ml に水を加えて 1.0 ml とし内部標準液 (イソ吉草酸

Fig. 1 Degradation pattern of T-2588 in aqueous solution

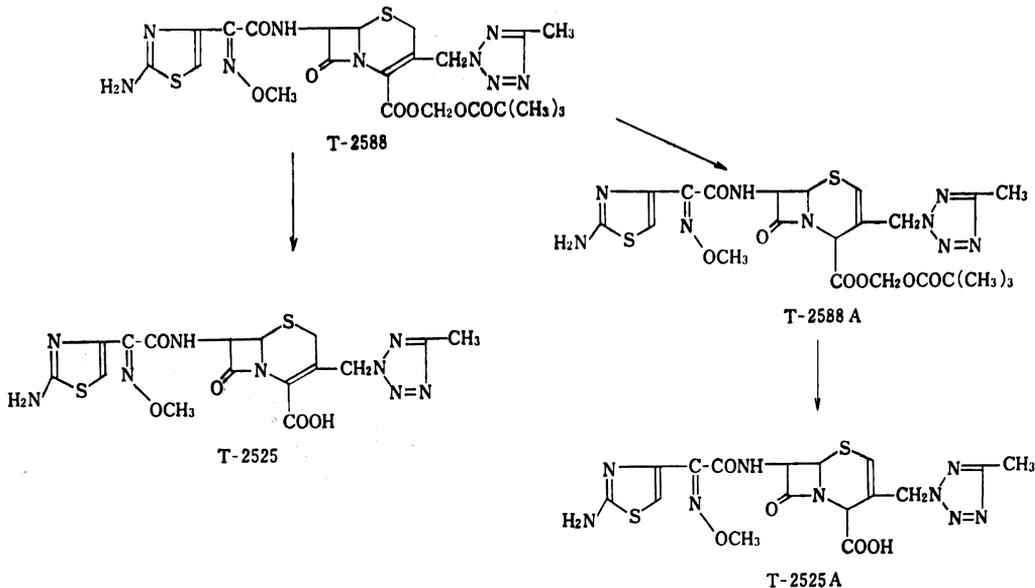
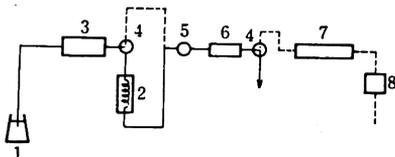
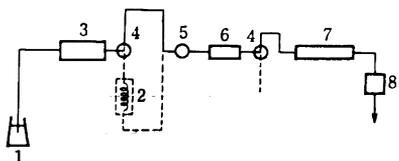


Fig. 2 System of high performance liquid chromatography for measurement of T-2525 and T-2525 A in serum

a) Solvent flow at injection



b) Solvent flow at analysis



1: Solution A, 2: Solution B, 3: Pump, 4: Switching valve
 5: Injector, 6: BSA coated column, 7: Column, 8: Detector

100 $\mu\text{g/ml}$ 100 μl および 10% 塩酸 0.5 ml を加えてエーテル 2 ml で 3 回抽出した。次いでエーテル層に沸石を入れ 30~40°C で約 0.2 ml になるまで濃縮し、その 2~5 μl を下記の GC-MS コンピューターシステムに付した。

抱合型ピバリン酸の測定は、アルカリおよび β -グルクロニダーゼによる前処理を行なった。すなわちアルカリ処理は血清または尿 0.2~0.3 ml に内部標準液 100 μl

および 1 N 水酸化ナトリウム 1 ml を加え 25°C, 20 時間放置し、 β -グルクロニダーゼ処理は血清または尿 0.2~0.3 ml に水を加えて 1 ml とした後、1 M 酢酸緩衝液 (pH 4.8) 5 ml を加え内部標準液 100 μl および β -グルクロニダーゼ 2 mg を加え 37°C, 20 時間放置した。それぞれの処理を行なった後、上記と同様な抽出操作を行ないピバリン酸濃度を測定した。

GC-MS コンピューターシステム条件は下記に示した。GC 部装置: 日本電子 JGC-20 K。カラム: 5% Thermo 3000 on Chromosorb W (AW-DMCS), 80-100 mesh, 2 mm ϕ \times 1 m。カラム温度: 105°C。注入口温度: 140°C。キャリアーガス: He 0.8 kg/cm 2 。MS 部装置: JEOL D-300。イオン電圧: 70 eV。イオン増幅電圧: 3.0 kV。測定質量: m/z 57。なおデータ処理は JMA 2000 Data Analysis system により行なった。

(4) 尿中 T-2588 F の定量

尿 1 ml に内部標準液 (5-ethyl-1H-tetrazole メタノール溶液 100 $\mu\text{g/ml}$) 100 μl およびエタノール 4 ml を加え遠心分離 (3,000 rpm, 10 分) し、上澄を減圧乾固した。残渣にメタノール 0.5 ml を加えて溶解後酢酸エチルを加え遠心分離 (3,000 rpm, 10 分) し上澄を乾固した。残渣にメタノール 5 ml および非水用強酸性陽イオン交換樹脂アンバーリスト 15 200 mg を加え室温で 30 分間振とうした後ろ過し、ろ液に 0.1 N 水酸化ナトリウム 100 μl を加え減圧乾固した。残渣に 4-bromomethyl-7-methoxycoumarin のアセトン-トリエチルアミン (1:1)

溶液 500 μ l を加え 37°C で 4 時間反応した後減圧乾固した。残渣にクロロホルム 3 ml および 0.1 N 塩酸 2 ml を加えて振とうし、クロロホルム層を減圧乾固した後残渣をメタノール 3 ml に溶解しその 20 μ l を下記の HPLC に付した。機器：島津製作所製 LC-3 A。カラム：Partisil-10 ODS-3(Whatman), 4 mm ϕ \times 30 cm。溶離液：45% CH₃CN。流速：1.5 ml/min。検出器：日立 650-10 LC。けい光分光光度計（励起波長 333 nm, けい光波長 400 nm）。

II. 実験結果

1) T-2525 および T-2525 A の血中濃度推移

T-2588 400 mg カプセルの食後投与時の T-2525 および T-2525 A の血中濃度推移を Fig. 3 に示した。T-2525 と T-2525 A は同様の推移を示し、投与後 4 時間に T-2525 は 3.71 μ g/ml, T-2525 A は 0.052 μ g/ml の最高血中濃度に達し投与後 7 時間では T-2525 は 0.89 μ g/ml, T-2525 A は <0.01 μ g/ml となった。また T-2525 A の割合は各時間とも T-2525 に対して約 1% であった。

2) T-2525 および T-2525 A の尿中排泄率

(1) T-2588 100 mg 錠 1 回投与

T-2588 100 mg 錠をクロスオーバー法により空腹時および食後に一回経口投与した時の T-2525 および T-2525 A の尿中排泄率を Table 1 に示した。

T-2588 100 mg 錠を空腹時に投与すると T-2525 は 0~2 時間で 9.91%, 2~4 時間で 9.89%, 8 時間までに

24.04% 排泄された。T-2525 A は 0~2 時間で 0.25%, 2~4 時間で 0.38%, 8 時間までに 0.84% 排泄された。

T-2588 100 mg 錠を食後投与すると T-2525 は 0~2 時間で 4.38%, 2~4 時間で 13.68%, 4~6 時間で 7.21%, 8 時間までに 27.83% 排泄された。T-2525 A は 0~2 時間で 0.22%, 2~4 時間で 0.61%, 4~6 時間で

Fig. 3 Serum level of T-2525 and T-2525 A after oral administration of T-2588 (non fasting, 400 mg capsule, n=5)

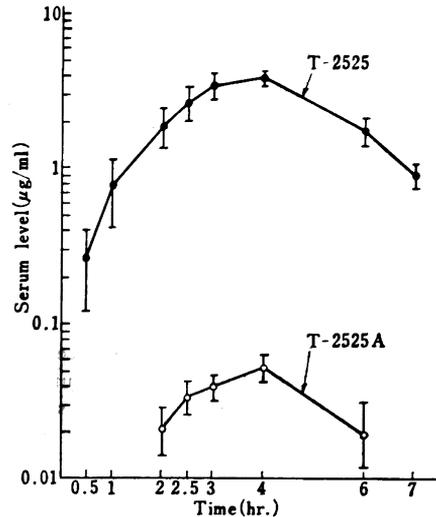


Table 1 Urinary excretion of T-2525 and T-2525A after oral administration of T-2588 (100mg tablet)

Administration	Time (hr)	Urinary excretion (%)		$\frac{\text{T-2525A}}{\text{T-2525} + \text{T-2525A}} \times 100$ (%)
		T-2525	T-2525A	
Fasting (n = 6)	0-2	9.91 ± 2.20*	0.25 ± 0.12	1.81 ± 0.71
	2-4	9.89 ± 1.11	0.38 ± 0.13	3.72 ± 1.11
	4-6	3.29 ± 0.57	0.15 ± 0.03	5.04 ± 1.35
	6-8	0.94 ± 0.19	0.06 ± 0.03	6.30 ± 2.86
	Total (0-8)	24.04 ± 2.78	0.84 ± 0.26	3.38 ± 0.80
Non fasting (n = 6)	0-2	4.38 ± 1.44	0.22 ± 0.08	4.29 ± 1.39
	2-4	13.68 ± 2.74	0.61 ± 0.10	4.66 ± 0.60
	4-6	7.21 ± 1.03	0.44 ± 0.11	5.61 ± 0.88
	6-8	2.56 ± 0.82	0.22 ± 0.09	6.85 ± 2.49
	Total (0-8)	27.83 ± 2.27	1.49 ± 2.27	5.29 ± 0.64

* Mean ± S.E.

0.44%, 8時間までに 1.49% 排泄された。

T-2525 の尿中排泄率は食後投与がやや高く、排泄パターンは空腹時投与では 0~4 時間に、食後投与では 2~6 時間に排泄ピークがあった。また T-2525 A は食後投与の方が排泄率が高かった。

(2) T-2588 カプセル 1 回投与

T-2588 カプセルを 1 回経口投与した時の T-2525 および T-2525 A の尿中排泄率を Table 2 に示した。

T-2588 100 mg カプセルをクロスオーバー法により空腹時および食後投与した。空腹時に投与すると、T-2525 は 0~2 時間で 6.34%, 2~4 時間で 9.04%, 8 時間までに 21.20% 排泄され、一方 T-2525 A は 2~4 時

間で 0.12%, 8 時間までに 0.26% 排泄された。食後投与すると、T-2525 は 2~4 時間で 11.87%, 4~6 時間で 10.33%, 8 時間までに 29.12% 排泄され、T-2525 A は 2~4 時間で 0.47%, 8 時間までに 1.07% 排泄された。

T-2588 200 mg カプセルを食後投与すると、T-2525 は 2~4 時間で 11.87%, 4~6 時間で 10.64%, 8 時間までに 27.57% 排泄された。T-2525 A は 2~4 時間で 0.62%, 4~6 時間で 0.55%, 8 時間までに 1.31% 排泄された。

T-2588 400 mg カプセルを食後投与すると、T-2525 は 2~4 時間で 9.24%, 4~6 時間で 8.34%, 24 時間

Table 2 Urinary excretion of T-2525 and T-2525A after oral administration of T-2588 (capsule)

Dose (mg)	Time (hr)	Urinary excretion (%)		T-2525A T-2525+T-2525A $\times 100$ (%)
		T-2525	T-2525A	
100 (Fasting) n=6	0-2	6.34 \pm 1.52**	0.09 \pm 0.04	1.38 \pm 0.64
	2-4	9.04 \pm 1.17	0.12 \pm 0.04	1.53 \pm 0.65
	4-6	4.66 \pm 1.20	0.03 \pm 0.02	0.49 \pm 0.34
	6-8	1.16 \pm 0.35	0.01 \pm 0.01	0.55 \pm 0.55
	Total (0-8)	21.20 \pm 2.89	0.26 \pm 0.08	1.28 \pm 0.47
100 (Non fasting) n=6	0-2	3.12 \pm 1.14	0.15 \pm 0.09*	2.20 \pm 1.35*
	2-4	11.87 \pm 1.12	0.47 \pm 0.17*	3.34 \pm 1.07*
	4-6	10.33 \pm 1.56	0.43 \pm 0.06*	4.97 \pm 1.63*
	6-8	3.80 \pm 1.01	0.02 \pm 0.02*	0.48 \pm 0.48*
	Total (0-8)	29.12 \pm 2.51	1.07 \pm 0.26*	3.60 \pm 0.93*
200 (Non fasting) n=5	2-2	2.29 \pm 0.74	0.05 \pm 0.05	1.61 \pm 1.61
	2-4	11.87 \pm 2.48	0.62 \pm 0.11	5.61 \pm 1.28
	4-6	10.64 \pm 0.31	0.55 \pm 0.09	4.93 \pm 0.77
	6-8	2.77 \pm 0.42	0.09 \pm 0.04	2.97 \pm 1.32
	Total (0-8)	27.57 \pm 2.69	1.31 \pm 0.17	4.80 \pm 0.91
400 (Non fasting) n=5	0-2	2.02 \pm 1.02	0.07 \pm 0.03	2.36 \pm 1.11
	2-4	9.24 \pm 1.71	0.39 \pm 0.06	4.24 \pm 0.44
	4-6	8.34 \pm 0.76	0.35 \pm 0.06	4.04 \pm 0.44
	6-8	3.10 \pm 0.56	0.08 \pm 0.04	2.38 \pm 1.03
	8-12	1.26 \pm 0.32	0.09 \pm 0.06	7.55 \pm 3.81
	12-24	0.36 \pm 0.17	0.61 \pm 0.46	57.51 \pm 21.98
	Total (0-24)	24.31 \pm 2.20	1.60 \pm 0.53	6.06 \pm 1.60

* n=5

** Mean \pm S.E.

Table 3 Urinary excretion of T-2525 and T-2525A after multiple oral administration of T-2588 (capsule)

Dose	Day	Time (hr)	Urinary excretion (%)		$\frac{\text{T-2525A}}{\text{T-2525} + \text{T-2525A}} \times 100$ (%)
			T-2525	T-2525A	
100 mg × 3/day (n = 4)	1	0-4	10.99 ± 4.85**	0.37 ± 0.09	6.26 ± 2.30
	3	0-4	14.71 ± 7.18	0.38*	1.76*
	5	0-4	10.75 ± 2.97	0.36 ± 0.12	4.01 ± 1.28
	8	0-4	15.31 ± 3.70	0.48 ± 0.14	3.72 ± 0.31
	11	0-4	14.19 ± 5.92	0.62 ± 0.28	5.34 ± 2.36
	13	0-4	16.23 ± 2.97	0.59 ± 0.22	3.23 ± 0.81
	15	0-8	23.00 ± 1.66	1.43 ± 0.61	4.98 ± 1.39
200 mg × 3/day (n = 4)	1	0-4	17.52 ± 2.13	0.66 ± 0.12	3.77 ± 0.67
	3	0-4	11.10 ± 3.19	0.53 ± 0.21	4.88 ± 1.13
	5	0-4	16.47 ± 1.41	0.59 ± 0.07	3.49 ± 0.39
	8	0-4	14.45 ± 1.15	0.50 ± 0.05	3.36 ± 0.20
	10	0-4	14.14 ± 2.56	0.85 ± 0.11	5.90 ± 0.80
	12	0-4	16.53 ± 1.75	0.71 ± 0.11	4.11 ± 0.31
	14	0-8	28.35 ± 3.34	0.86 ± 0.19	2.86 ± 0.39

* n = 2

** Mean ± S.E.

までに 24.31% 排泄された。T-2525 A は 2~4 時間で 0.39%, 4~6 時間で 0.35%, 24 時間までに 1.60% 排泄された。

T-2525 尿中排泄率は錠剤投与時の結果と同様に食後投与がやや高く、その排泄パターンは空腹時では 0~4 時間に、食後投与時では 2~6 時間に排泄ピークがあった。また T-2525 A の排泄率は食後投与時の方が高かった。

T-2588 投与量増加による T-2525 および T-2525 A の尿中排泄率の変化は認められなかった。

(3) T-2588 カプセル連続投与

T-2588 100 mg カプセル 1 日 3 回、15 日間投与および T-2588 200 mg カプセル 1 日 3 回、14 日間投与した時の T-2525 および T-2525 A の尿中排泄率を Table 3 に示した。T-2588 100 mg カプセル投与した時 1, 3, 5, 8, 11 および 13 日目の投与後 0~4 時間に T-2525 は 10.75~16.23%, T-2525 A は 0.36~0.62% 排泄された。また 15 日目 0~8 時間に T-2525 は 23.0%, T-2525 A は 1.43% 排泄された。T-2588 200 mg カプセル投与した時 1, 3, 5, 8, 10 および 12 日目の投与後 0~4 時間に T-2525 は 11.10~17.52%, T-2525 A は 0.50~0.85% 排泄され、また 14 日目 0~8 時間に T-2525 は 28.35%, T-2525 A は 0.86% 排泄された。T-2525 および T-2525 A の尿中排泄率は 1 回投与した時

とほとんど差はなかった。

3) ビバリン酸の吸収、排泄

(1) 血中濃度推移

T-2588 400 mg カプセル投与した時のビバリン酸の血中濃度推移を Fig. 4 に示した。総ビバリン酸は投与後 4 時間に最高濃度 1.44 μg/ml に達し、その後徐々に排泄され 7 時間では 1.00 μg/ml となった。また遊離型ビバリン酸は投与後 3 時間に最高濃度 0.23 μg/ml に達

Fig. 4 Serum level of pivalic acid after oral administration of T-2588 (non fasting, 400 mg capsule, n=5)

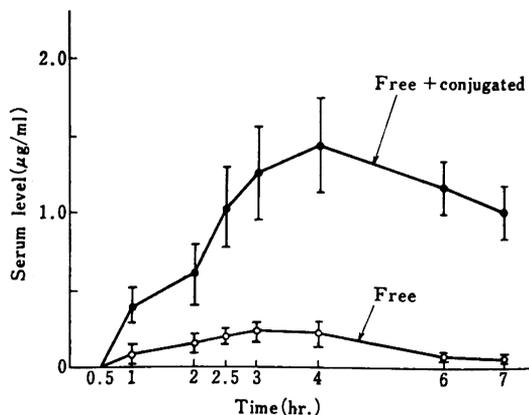


Table 4 Urinary excretion of pivalic acid after oral administration of T-2588

Dose	Time (hr)	Urinary excretion (%)*
100mg (tablet, fasting, n=6)	0-8	17.5 ± 1.06**
100mg (tablet, non fasting, n=6)	0-8	15.0 ± 1.42
100mg (capsule, fasting, n=6)	0-8	12.4 ± 0.65
100mg (capsule, non fasting, n=6)	0-8	12.3 ± 1.07
200mg (capsule, non fasting, n=5)	0-8	14.6 ± 1.66
400mg (capsule, non fasting, n=5)	0-2	0.42 ± 0.15
	2-4	3.22 ± 0.78
	4-6	5.57 ± 0.39
	6-8	4.85 ± 0.55
	8-12	4.85 ± 0.93
	12-24	3.18 ± 0.72
	Total (0-24)	22.10 ± 1.04

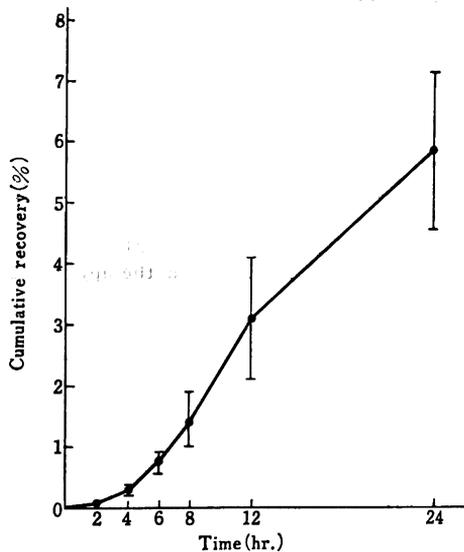
* Treated with alkali

** Mean ± S.E.

し、その後総ピバリン酸同様に徐々に排泄された。総ピバリン酸における遊離型ピバリン酸の割合は、総ピバリン酸濃度が最高に達する4時間まで約20%と高く、その後約6%と減少した。

(2) 尿中排泄率

Fig. 5 Urinary excretion of 5-methyl-1H-tetrazole (T-2588 F) after oral administration of T-2588 (non fasting, 400 mg capsule, n=5)



T-2588 を投与した時のピバリン酸の尿中排泄率を Table 4 に示した。また遊離型およびグルクロン酸抱合型ピバリン酸はすべての投与条件下で検出限界以下であった。T-2588 100~200 mg 投与した時、グルクロン酸抱合体以外の抱合体として0~8時間間で約12.3~17.5%排泄され、400 mg カプセル投与の場合は24時間までに22.1%の排泄率を示した。

4) T-2588 F の尿中排泄

T-2588 を400 mg カプセル1回投与した時の T-2588 F の尿中排泄率を Fig. 5 に示した。T-2588 F は尿中に徐々に排泄され0~24時間までに5.40%排泄された。

III. 考 察

T-2588 の代謝経路は動物実験の結果より^{4,5)}次のように考えられている。すなわち投与された T-2588 の一部は上部消化管内で T-2588 A となり、T-2588 および T-2588 A は小腸上部より吸収後、esterase により加水分解されて T-2525 および T-2525 A となり、体内循環後代謝されることなく尿中へ排泄される。一方吸収されなかった T-2588 および T-2588 A は、消化管内で加水分解後 T-2525 および T-2525 A となり、大部分が腸内細菌の産生する β -lactamase によって分解され一部は糞中に排泄される。また T-2588 および T-2588 A の加水分解に伴って生成するピバリン酸や T-2525 および T-2525 A の分解に伴って生成する 5-methyl-1H-tetrazole (T-2588 F) も一部が吸収され尿中に排泄される。

T-2588 のヒトにおける代謝も動物とほぼ同様である

と考えられるので T-2588 の臨床第一相試験で得られた血清および尿について、T-2525, T-2525 A, ビバリン酸および T-2525 F を測定した。

T-2525 A は血中および尿中に検出された。T-2588 400 mg カプセルを投与した時の血中濃度は投与後 4 時間に T-2525 は 3.7 $\mu\text{g/ml}$, T-2525 A は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示し他の時間では T-2525 A の濃度は T-2525 の約 1% 以下であった。したがって吸収された T-2525 A は T-2525 と同様すみやかに排泄されるものと考えられる。尿中への T-2525 および T-2525 A の排泄率および T-2525 A の T-2525 に対する排泄比率は食事によって影響され、食後投与の方が高かった。動物においても同様な結果が得られており、その原因として非絶食時投与の方が T-2588 が吸収されやすいが、吸収部位へ到達するまでの時間が長く消化管内での T-2588 A の生成率が高くなることが考えられた³⁾。人の場合も動物と同様な原因により食後投与の方が T-2525 および T-2525 A の排泄率が高くなったものと推定された。なお剤型および投与量において T-2525 A の排泄比率がやや異なっていたが、これは個体差によるものと思われる。二週間の連続投与における T-2525 および T-2525 A の排泄率にはほとんど変化が認められないことよりこれらは連続投与による蓄積性はないものと考えられる。

次にエステル部位の代謝物であるビバリン酸は 400 mg カプセル投与時 0~24 時間に抱合体として 22.1% 排泄されたが、これは分子量換算すると約 100% の回収率となるため、投与された T-2588 は体内でエステル部位が完全に加水分解され、それに伴ってビバリン酸が遊離するものと考えられる。

T-2588 F は T-2588 が消化管内で T-2525 および T-2525 A になり、更に腸内細菌の生産する β -lactamase によって加水分解され生成すると考えられている⁴⁾。T-2588 400 mg カプセルを投与した時 24 時間に 5.4% の T-2588 F が尿中に排泄された。T-2588 200 mg を 15 日間連続投与した時の糞中には、T-2588 および T-2588 A は検出されず、T-2525 および T-2525 A の濃度にも個体差がありほとんど検出されない例もあった⁵⁾。

これらのことから、人の場合も動物と同様に、投与さ

れた T-2588 は消化管内で T-2525 および T-2525 A となった後一部はそのまま糞中に排泄されるが大部分は腸内細菌の生産する β -lactamase によって分解され、それにとまって遊離した T-2588 F が吸収され尿中に排泄されたものと推定される。

以上のように T-2588 の臨床第一相試験で得られた血清および尿について代謝物の検討を行なった結果、人における代謝は、動物での代謝とほぼ同様であると考えられる。

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, 田井 賢, 酒井広志, 山本至臣, 杉本由美子, 出町久美子, 金井久美, 中野顯二, 貞木 浩: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究 (第 20 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) の水溶液中での安定性及び分解パターン。薬学雑誌投稿中
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 小山 優, 中川圭一: T-2588 の臨床第 1 相試験。Jap. J. Antibiotics 投稿予定
- 6) 千田俊雄, 留奥はるみ, 岡村 登, 中谷林太郎, 中川圭一, 小山 優, 田井 賢, 杉本由美子: 新セフェム系抗生物質 T-2588 剤経口投与による健康成人腸内菌叢の変動。Chemotherapy 34(S-2): 98~108, 1986

STUDIES ON THE METABOLITES OF T-2588 IN SERUM AND URINE IN PHASE I STUDY

ISAMU SAIKAWA, MASARU TAI and YUMIKO SUGIMOTO
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd

Metabolism of T-2588, a new esterified oral cephem, was studied using serum and urine obtained in phase I study. Following results were obtained.

- 1) Besides T-2525, the parent compound of T-2588, T-2525 A was detected in serum and urine.
- 2) Urinary recoveries of T-2525 and T-2525 A were higher in non-fasting state than those in fasting state.
- 3) Urinary recoveries of T-2525 and T-2525 A were not affected by multiple administration.
- 4) Pivalic acid, the metabolite derived from ester moiety of T-2588, was detected in serum and urine in a form of free acid or conjugate.
- 5) 5-Methyl-1*H*-tetrazole (T-2588 F), the moiety at 3-position, was detected in urine.