

T-2588 の基礎的臨床的研究

戸塚 恭一・大井 聖至・熊田 徹平・清水喜八郎

東京女子医科大学内科

新しく開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤 T-2588 について検討を行なった。

健康成人男性 3 名に本剤 100 mg を空腹時に投与すると 2 名で 2 時間後、1 名で 3 時間後に 1.00~1.12 $\mu\text{g/ml}$ ($1.06 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$) の最高血中濃度を示した。プロベネシドの併用投与にては 3 名とも 3 時間後に 1.00~2.65 $\mu\text{g/ml}$ ($2.02 \mu\text{g/ml} \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$) の最高血中濃度を示した。

尿中回収率は平均 23.16% で、プロベネシド併用時には 16.58% と減少を示した。

臨床症例 5 例に本剤を 200~400 mg/日投与した。急性気管支炎 3 例、肺炎 1 例、慢性腎盂腎炎 1 例であり、全例が有効であった。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

新しく開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤である T-2588 はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、 β -ラクタマーゼに対しても安定である。本剤は経口投与後、腸管から吸収され、エステラーゼによって T-2525 に加水分解され抗菌活性を示す¹⁾。

本剤の体内動態、臨床効果について検討し、若干の知見を得たので報告する。

I. 吸 収・排 泄

1) T-2525 体内濃度測定法

T-2525 の測定は *K. pneumoniae* ATCC 10031 株を検定菌とし、paper disc 法で行なった。標準曲線の作成には、血中濃度測定にはヒトブール血清、尿中濃度測定には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて行なった。

2) 対象および実験法

健康成人男子 3 名 (71 kg, 70 kg, 60 kg) について、空腹時に T-2588 100 mg を経口投与し、血中濃度、尿中濃度を測定した。血中濃度は投与直前、投与後 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間について測定し、尿中濃度は 0~2 時間、2~4 時間、4~6 時間の各検体について測定した。

尿中回収率は、2 時間毎の尿量と尿中濃度より尿中排泄量を計算し、6 時間までの回収率を求めた。また、プロベネシド 1.0 g (T-2588 投与前 2 時間、1 時間および直前に各々 0.5 g, 0.25 g, 0.25 g 経口投与) との併用投与時の血中濃度、尿中濃度を cross over にて同様に測定した。また one compartment open model にて薬動学的パラメーターの解析を行なった。

3) 実験結果

a. 血中濃度

T-2588 100 mg 単独およびプロベネシド 1.0 g と併用経口投与時の血中濃度は Table 1, Fig. 1 に示す通り

である。T-2588 100 mg 単独投与時の 3 例の平均値は、1 時間後 0.69 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 1.02 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 0.76 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 0.45 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 0.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

T-2588 100 mg とプロベネシド 1.0 g 併用経口投与時には、T-2525 の平均血中濃度は投与後 1 時間 1.20 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 1.66 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 2.02 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 1.61 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 0.82 $\mu\text{g/ml}$ でいずれも T-2588 単独投与時より高値を示し、4 時間では有意に高値を示した。

プロベネシドの血中濃度の平均値は、T-2588 投与直前 42.7 $\mu\text{g/ml}$ 、投与後 1 時間 73.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 80.3 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間 101.4 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間 100.2 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時

Table 1 Serum concentration of T-2525 after the administration of T-2588 with and without probenecid in healthy volunteers cross over (n=3), 100 mg p.o. ($\mu\text{g/ml}$)

	Name	1	2	3	4	6 hr.
T-2588 alone	I.S.	0.95	1.00	0.45	0.26	0.078
	T.Z.	0.078	0.94	1.06	0.62	0.18
	O.O.	1.04	1.12	0.78	0.46	0.13
	Mean	0.69	1.02	0.76	0.45	0.13
	\pm S.E.	± 0.31	± 0.05	± 0.18	± 0.10	± 0.03
T-2588 with probenecid	I.S.	0.78	0.94	1.00	0.92	0.33
	T.Z.	1.70	2.42	2.42	2.10	1.20
	O.O.	1.12	1.62	2.65	1.80	0.94
	Mean	1.20	1.66	2.02	1.61	0.82
	\pm S.E.	± 0.27	± 0.43	± 0.52	± 0.35	± 0.26
t-test (paired)		N.S.	N.S.	+	*	+

* $p < 0.05$

+ $p < 0.1$

Fig. 1 Serum concentration of T-2525 after the administration of T-2588 with and without probenecid in healthy volunteers

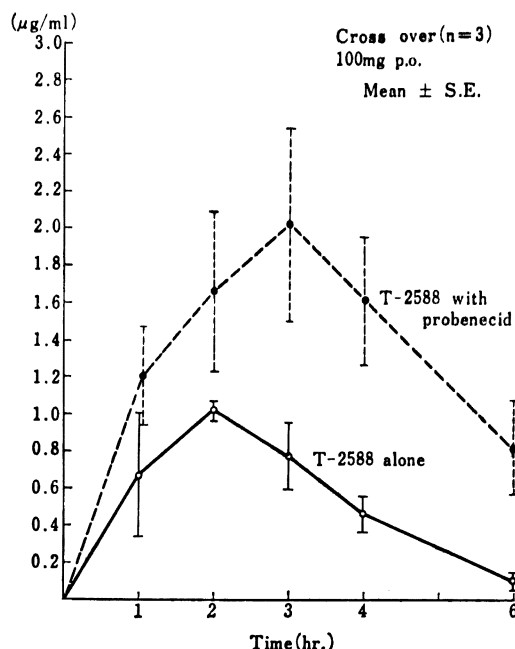


Table 2 Serum concentration of probenecid in healthy volunteers

		(μg/ml)						
Name	Age	Wt. (kg)	0	1	2	3	4	6 hr.
I.S.	24	60	36.4	108.8	108.1	90.7	85.4	65.5
T.Z.	36	71	55.3	65.0	63.3	97.4	93.5	74.8
O.O.	32	70	36.5	47.6	69.5	116.1	121.6	117.5
Mean	30.7	67.0	42.7	73.8	80.3	101.4	100.2	85.9
±S.E.	±3.5	±3.5	±6.3	±18.2	±14.0	±7.6	±11.0	±16.0

間 85.9 μg/ml であった (Table 2)。

b. 尿中排泄

2時間毎の尿中濃度および排泄量 (投与量 100 mg に対する % 値で表示) は Table 3, Fig. 2 に示す通りであり, T-2588 単独投与時の6時間までの T-2525 の回収率は 23.61%, 22.85%, 23.01% で平均 23.16% であった。

プロベネシドとの併用時の回収率は各々 12.92%, 18.07%, 18.75% で平均 16.58% であり, プロベネシド併用により T-2525 の6時間尿中回収率は有意傾向をもって低下した。

c. 薬動学的パラメーター

T-2588 単独およびプロベネシド併用時の薬動学的

Table 3 Urinary recovery of T-2525 after the administration of T-2588 with and without probenecid in healthy volunteers

cross over (n=3), 100 mg p.o. (%)

	Name	0-2	2-4	4-6	0-6 hr.
T-2588 alone	I.S.	13.22	7.96	2.43	23.61
	T.Z.	2.93	15.58	4.34	22.85
	O.O.	8.75	11.28	3.04	23.01
	Mean ± S.E.	8.30 ± 2.98	11.61 ± 2.21	3.27 ± 0.56	23.16 ± 0.23
T-2588 with probenecid	I.S.	2.97	6.42	3.53	12.92
	T.Z.	4.95	7.80	5.31	18.07
	O.O.	3.43	8.34	6.99	18.75
	Mean ± S.E.	3.78 ± 0.60	7.52 ± 0.57	5.28 ± 1.00	16.58 ± 1.84
t-test (paired)		N.S.	N.S.	N.S.	+

+p<0.1

パラメーターは Table 4 に示す通りで, 単独投与時の平均は, C_{max} 1.29 ± 0.10 μg/ml, T_{max} 1.77 ± 0.36 hr., $T_{1/2}$ 0.95 ± 0.02 hr., AUC 3.25 ± 0.35 μg·hr/ml, Renal C 129 ± 13 ml/min. であり, プロベネシド併用時の平均は, C_{max} 1.91 ± 0.45 μg/ml, T_{max} 2.39 ± 0.12 hr., $T_{1/2}$ 1.58 ± 0.19 hr., AUC 10.82 ± 2.72 μg·hr/ml, Renal C 37.1 ± 6.2 ml/min. であった。

II. 臨床成績

1) 対象および投与方法

対象患者は外来患者 5 例で, 性別は女性 2 例, 男性 3 例であった。年齢は 23 歳から 59 歳までであった。疾患別では肺炎 1 例, 急性気管支炎 3 例, 慢性腎盂腎炎 1 例で計 5 例であり, 基礎疾患として多発性骨髄腫, 鉄欠乏性貧血が 1 例ずつ認められた。

投与方法は, T-2588 を 1 回 100 mg ~ 200 mg を食後 1 日 2 回ないし 3 回投与し, 投与日数は 4 ~ 35 日間で総投与量は 1.6 ~ 11.2 g であった。

2) 症例および経過

症例の概要は Table 5, Table 6 に示す通りであり, 効果判定は臨床症状, 臨床検査成績の改善の有無などより著効, 有効, やや有効, 無効と判定した。

症例 1 は, 44 歳の男性で肺炎の症例であり, 38°C の発熱, 咳嗽, 喀痰にて来院。白血球増多, CRP 陽性, 赤沈亢進, 胸部 X-p にて右下肺野に異常陰影を認めたため肺炎と診断した。T-2588 100 mg を 1 日 3 回投与したところ, 約 1 週間後に下熱し, 自覚症状の改善をきたし, 胸部 X-p, 白血球数, CRP, 赤沈なども改善傾向を示し

Fig. 2 Urinary excretion of T-2525 after the administration of T-2588 with and without probenecid in healthy volunteers

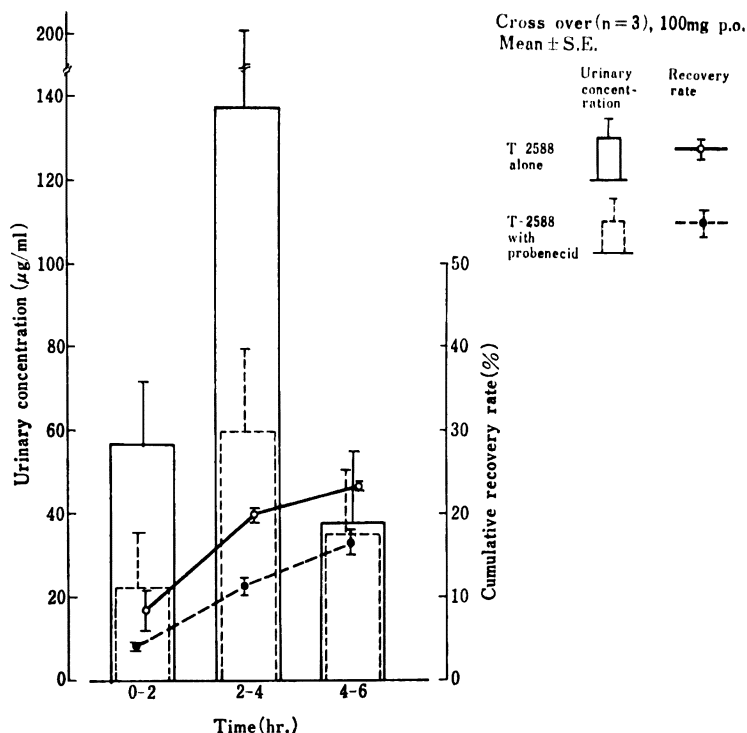


Table 4 Pharmacokinetic parameter of T-2588 with and without probenecid in healthy volunteers
cross over (n=3), 100 mg p.o.

	Name	Ka (hr. ⁻¹)	Kel (hr. ⁻¹)	T _{1/2} (hr.)	Tlag (hr.)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (hr.)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	Renal C (ml/min.)
T-2588 alone	I.S.	5.90	0.735	0.94	0.88	1.48	1.29	2.70	150
	T.Z.	1.78	0.691	1.00	1.61	1.19	2.48	3.14	132
	O.O.	0.93	0.754	0.92	0.33	1.20	1.53	3.90	104
	Mean	2.87	0.727	0.95	0.94	1.29	1.77	3.25	129
	\pm S.E.	± 1.53	± 0.019	± 0.02	± 0.37	0.10	± 0.36	± 0.35	± 13
T-2588 with probenecid	I.S.	0.51	0.505	1.37	0.21	1.04	2.20	5.59	48.9
	T.Z.	0.64	0.355	1.95	0.29	2.51	2.36	14.72	27.8
	O.O.	0.49	0.486	1.42	0.56	2.18	2.62	12.16	34.7
	Mean	0.54	0.449	1.58	0.36	1.91	2.39	10.82	37.1
	\pm S.E.	± 0.05	± 0.047	± 0.19	± 0.11	± 0.45	± 0.12	± 2.72	± 6.2
t-test (paired)		N.S.	*	+	N.S.	N.S.	N.S.	+	*

* $p < 0.05$

+ $p < 0.1$

Table 5 Clinical results of T-2588 therapy

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose day	Organism	Clinical effect	Side effect
1	K.T.	44	M	Pneumonia	$\frac{100 \text{ mg} \times 3}{15}$ $\frac{200 \text{ mg} \times 2}{7}$	N.F.	Good	—
2	A.K.	23	F	Chronic pyelonephritis	$\frac{200 \text{ mg} \times 2}{21}$ $\frac{100 \text{ mg} \times 2}{14}$	N.D.	Good	—
3	T.Y.	59	M	Acute bronchitis (Multiple myeloma)	$\frac{200 \text{ mg} \times 2}{5}$	N.F.	Good	—
4	T.O.	23	M	Acute bronchitis	$\frac{200 \text{ mg} \times 2}{4}$	N.F.	Good	—
5	I.S.	30	F	Acute bronchitis (Iron deficiency anemia)	$\frac{200 \text{ mg} \times 2}{7}$	N.F.	Good	—

Table 6 Laboratory data before and after T-2588 therapy

No.	Name	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plate. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	K.T.	bef. 13.8	424	20,700	30.3	18	20	6.9	12.4	1.1
		aft. 14.2	428	8,500	21.6	17	11	4.6	12.3	1.1
2	A.K.	bef. 11.5	367	9,200	17.8	11	5	4.6	14.7	1.2
		aft. 12.4	425	3,900		13	7	4.1	11.0	1.1
3	T.Y.	bef. 9.4	249	2,300	6.8	15	7	6.5	10.8	1.3
		aft. 8.9	238	2,500	9.0	15	12	5.2	14.7	1.2
4	T.O.	bef. 14.3	468	9,800	17.9	163	67	5.7	17.9	1.2
		aft. 14.3	468	9,800	17.9	44	39	5.4	17.6	1.2
5	I.S.	bef. 10.4	368	8,300	20.0	13	6	6.9	8.3	0.9
		aft. 11.4	406	7,400		14	6	6.9	12.9	1.0

bef.: before, aft.: after

た。16日目より1回200mg 1日2回に変更し、さらに7日間投与にて軽快した。本例は有効とした。起炎菌と思われるものは分離されなかった。

症例2は、23歳の女性で慢性腎盂腎炎で再燃をくりかえしていた患者である。尿培養にて *E. coli* を分離した。pipemidic acid (PPA) 1.5g にて一時軽快したため抗生剤の投与を中止した。その約2ヵ月後に38℃の発熱、白血球増多、CRPの陽性化、膿尿を認め、再燃と診断し、本剤200mgを1日2回21日間、さらに100mgを1日2回14日間投与にて軽快し、有効とした。起炎菌は分離されなかった。

症例3は、59歳の男性で基礎疾患に多発性骨髄腫を有し、外来にて経過観察されていた。38℃の発熱、咳嗽、喀痰が出現し、胸部湿性ラ音を認めたが、胸部X-pに異常なく、急性気管支炎と診断し、本剤200mgを1日2回5日間投与したところ、臨床症状の改善を認めたため有効とした。起炎菌と思われるものは分離されなかった。

症例4は、23歳の男性で3日前より咳嗽、膿性痰、発熱が出現していたため来院する。胸部X-pには異常なく急性気管支炎と診断し本剤200mgを1日2回4日間投与したところ、臨床症状の改善をきたしたため有効と

した。起炎菌と思われるものは分離されなかった。

症例5は、30歳の女性で基礎疾患に鉄欠乏性貧血を有していた。咳嗽、喀痰、発熱にて来院、CRP陽性、赤沈亢進あり、急性気管支炎と診断し本剤200mg 1日2回7日間投与にて、臨床症状、CRP、赤沈の改善を認めたため有効とした。起炎菌と思われるものは分離されなかった。

以上、肺炎1例、急性気管支炎3例、慢性腎盂腎炎1例の計5例に本剤を投与し、全例に有効であった。

副作用は認めず、臨床検査値にも本剤投与と関連する異常値は認めなかった。

III. 考 案

T-2588は新たに開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤であり、腸管より吸収され、腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を示すT-2525に加水分解されるprodrugである。本剤は*E. faecalis*や*P. aeruginosa*を除くグラム陽性菌やグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有している。本剤に関する全国機関の成績は、第33回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにて報告されている¹⁾。本剤は従来の経口セフェム系抗生剤と比べるとグラム陰性菌に対してはより強い抗菌力を示している。特に従来の経口セフェム系抗生剤に感受性

の低いIndole(+) *Proteus*, *C. freundii*, *E. cloacae* および *S. marcescens* に対しても強い抗菌力を示すことが特徴である。

健康成人3名による、本剤100mg投与時の体内動態の成績は、他施設の成績とほぼ同じであったが、本剤とプロベネシドの併用により C_{max} は $1.29 \pm 0.10 \rightarrow 1.91 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$, T_{max} は $1.77 \pm 0.36 \rightarrow 2.39 \pm 0.12 \text{ hr.}$, $T_{1/2}$ は $0.95 \pm 0.02 \rightarrow 1.58 \pm 0.19 \text{ hr.}$, AUC は $3.25 \pm 0.35 \rightarrow 10.82 \pm 2.72 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ といずれも上昇し、Renal C は $129 \pm 13 \rightarrow 37.1 \pm 6.2 \text{ ml/min.}$, 6時間までの尿中回収率は $23.16 \rightarrow 16.58\%$ と低下していることにより、本剤の多くの部分が腎尿細管より分泌されていることが示唆された。

全国機関での臨床成績の報告によると、内科系感染症では80.3%の有効率を示し、その有用性が示された¹⁾。われわれの成績は、5例と少数で比較的軽症例も含まれているが、全例に有効であり、副作用、臨床検査値の異常も認めなかったことより、その有用性が期待される薬剤と考えられる。

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、東京、1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF T-2588

KYOICHI TOTSUKA, SATOSHI OHI, TEPPEI KUMADA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Fundamental and clinical studies on T-2588, a new oral cephem antibiotic of ester type, were performed and the following results were obtained.

Serum levels and urinary excretions of T-2525 were determined in three healthy adults after fasted oral administration of T-2588 100 mg. Influence of probenecid on the serum levels and urinary recovery rate were also investigated.

The peak serum levels were obtained at 2 to 3 hours after administration, and averaged $1.06 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ ($1.00 \sim 1.12 \mu\text{g/ml}$). The mean urinary recovery rate of T-2525 in 6 hours was 23.16%.

When subjects were pre-dosed with probenecid, the peak serum levels of T-2525 were obtained at 3 hours after administration, and averaged $2.02 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ ($1.00 \sim 2.65 \mu\text{g/ml}$). The mean urinary recovery rate of T-2525 in 6 hours was 16.58%. This value was decreased from those without administration of probenecid.

The clinical effect of T-2588 was evaluated in 3 cases of acute bronchitis, 1 case of pneumonia and 1 case of chronic pyelonephritis using 200 to 400 mg per day, and found to be effective in all these cases.

No side effects were observed.