

Oxime 型新経口 Cephem 剤の薬動学的研究 —CS-807, T-2588, Cefixime の同一被験者における比較—

山作房之輔¹⁾・鈴木康稔¹⁾・宇野勝次²⁾

¹⁾水原郷病院内科 ²⁾薬剤科

健康成人被験者 5 名に CS-807 と T-2588 は空腹時と朝食後に、cefixime は空腹時のみに、それぞれ 200mg ずつ内服させ、血清中、尿中濃度を HPLC 法で測定し比較した。空腹時の 3 剤の平均血清中濃度のピークは cefixime が $2.5\mu\text{g/ml}$ 、CS-807 が $2.4\mu\text{g/ml}$ 、T-2588 が $1.7\mu\text{g/ml}$ の順で、血清中濃度の持続も cefixime、CS-807、T-2588 の順であった。その際の平均尿中回収率は CS-807 が 33.5% (0~12 時間) で最も高く、cefixime は 17.8% (0~12 時間)、T-2588 は 16.6% (0~12 時間) の順であった。食後内服時のピークは CS-807 では $3.1\sim 4.8\mu\text{g/ml}$ で、空腹時より平均値で約 $1\mu\text{g/ml}$ 上昇したが、6 時間以後は空腹時の cefixime より低値となった。一方、T-2588 のピークは $2.1\sim 3.0\mu\text{g/ml}$ となった。その際の平均尿中回収率は CS-807 が 49.0%、T-2588 が 31.7% で、空腹時に比してそれぞれ約 1.5、および 2 倍に増加し、食後の吸収の方が良好であった。one-compartment open model により求めた平均 $T_{1/2}$ は、CS-807 が空腹時 2.4 時間、食後 2.1 時間、T-2588 が空腹時 1.1 時間、食後 1.2 時間、cefixime 空腹時が 3.1 時間で、AUC は CS-807 空腹時 15.5、食後 19.7、T-2588 空腹時 5.9、食後 8.5、cefixime 空腹時 23.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。この結果から CS-807 および cefixime の 1 回 200mg 1 日 2 回内服時には T-2588 の 1 日 3 回内服を上回る血清中濃度を維持し得ると思われた。

CS-807 と T-2588 はともに 7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を有し、4 位側鎖をエステル化しているが、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、活性な R-3763、および T-2525 となって作用し、一方、cefixime (CFIX) の 7 位側鎖は aminothiazolyl-carboxymethoxyiminoacetamido 基で、3 剤は類似の構造を有するとともに、いずれも広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力をもつ新しい経口用 Cephem 剤である。これらの 3 剤の臨床応用にあたって最も適切な使用方法を選択するために同一の健康成人被験者 5 名にそれぞれ 200mg を内服させ、その際の体内動態を検討した。

I. 対象と方法

1. 対象

対象は Table 1 に示した、実験の目的を説明し同意を得た健康成人男子被験者 5 名で、試験前に血液検査 (赤血球数, Hb, Ht, 白血球数, 血液像), 血液生化学的検査 (ビリルビン値, GOT, GPT, Al-P, LDH, LAP, γ -GTP, Ch-E, Na, K, Cl,

Ca, P, BUN, S-Cr, Ccr, 総蛋白, 尿酸, TC, TG, β -LP), 検尿 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣) を行い、全例異常のないことを確認した。

2. 薬剤投与方法

被験者には前夜 9 時以降の食事を禁じ、翌朝、空腹時試験の際は 7 時頃に、食後試験の際はホテルの朝の洋朝食 (約 750 カロリー) 摂取 30 分後に、それぞれ約 200ml の水と共に内服させた。なお、各試験の間隔は 1 週間以

Table 1 Summary of healthy male volunteers

Subjects No.	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)
1.	20	175	60
2.	20	165	57
3.	20	177	67
4.	20	177	53
5.	18	178	68
Mean \pm S.E.	19.6 \pm 0.4	174. \pm 2.4	61.0 \pm 2.9

上おいた。

3. 採血, 採尿法

採血は内服前, 内服後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間に, 採尿は内服前, 内服後2, 4, 6, 8, 10, 12時間, CFIXのみどちらも24時間後まで行った。血清を分離後, 尿とともに測定まで -20°C に保管した。

4. 体液中濃度測定法

CS-807は関根ら¹⁾, T-2588は才川ら²⁾の方法により, それぞれの活性代謝物であるR-3763ならびにT-2525を, CFIXは坂本ら³⁾の方法により高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法を用いてそれぞれ三共株式会社, 富山化学工業株式会社, 藤沢薬品工業株式会社研究所にて測定した。

5. 薬動学的解析

血清中濃度の実測値に基づいて三共株式会社研究所にて one-compartment open model に従った理論式を用いて薬動学的パラメーターを算出した。

II. 成 績

1. 血清中濃度

各薬剤の被験者ごとの測定値をCS-807はFig.1に, T-2588はFig.2に, CFIXはFig.3に, 3薬剤の平均濃度推移をTable 2に示した。

CS-807の最高血中濃度は, 空腹時でも全例 $2\ \mu\text{g/ml}$

を越え, ピークは2時間1例, 3時間3例, 4時間1例で, $2.2\sim 2.4\ \mu\text{g/ml}$, 12時間値は $0.1\sim 0.6\ \mu\text{g/ml}$ であった。食後内服の場合には全例 $3\ \mu\text{g/ml}$ を越え, ピークは3時間3例, 4時間2例で, $3.1\sim 4.8\ \mu\text{g/ml}$ に上昇し, 12時間値は $0.2\sim 0.3\ \mu\text{g/ml}$ であった。

T-2588は空腹時には吸収の低率のものがああり, ピークは1時間後1例, 2時間後3例, 3時間後1例で, $1.0\sim 2.5\ \mu\text{g/ml}$, 1例は6時間後に測定不能となり, 残る4例の8時間後の値は $0.1\ \mu\text{g/ml}$ であり, 12時間後は全例測定不能であった。しかし, 食後内服の場合のピークは全例 $2\ \mu\text{g/ml}$ を越え, $2.1\sim 3.0\ \mu\text{g/ml}$ となったが, ピーク時間は1, 2, 3時間各1例, 4時間2例とばらついた。このため平均値は3時間後の $1.8\ \mu\text{g/ml}$ となり全例の実測ピーク値を下回った。8時間値は1例で測定不能であったが, 残る4例では $0.1\sim 0.3\ \mu\text{g/ml}$ であった。12時間値は全て測定不能であった。

2. 尿中回収率

各薬剤について被験者ごとの尿中回収率をFig.4, 5, 6に示した。3薬剤とも空腹時には2倍, ないしそれに近い個人差がみられ, 吸収の差と思われた。Fig.7に示したように12時間後までの平均尿中回収率は空腹時にはCS-807 33.5%, T-2588 16.6%, CFIX 17.8%であったが, 食後内服時にはCS-807は49.0%,

Fig. 1 Serum concentrations of R-3763 after a single 200 mg p.o. administration of CS-807 in fasting and non-fasting state by HPLC

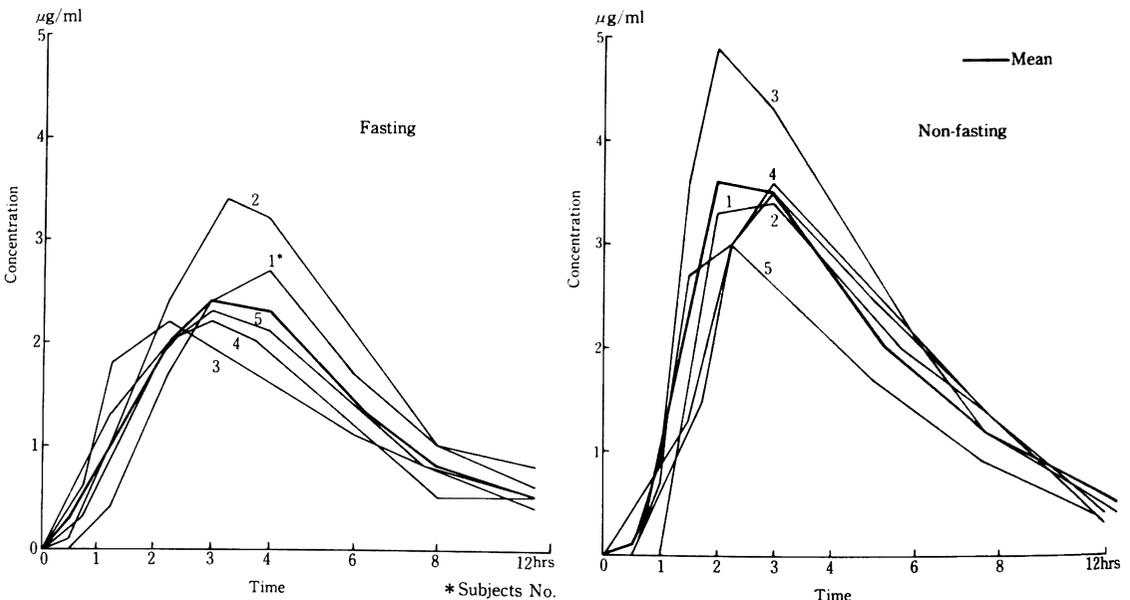
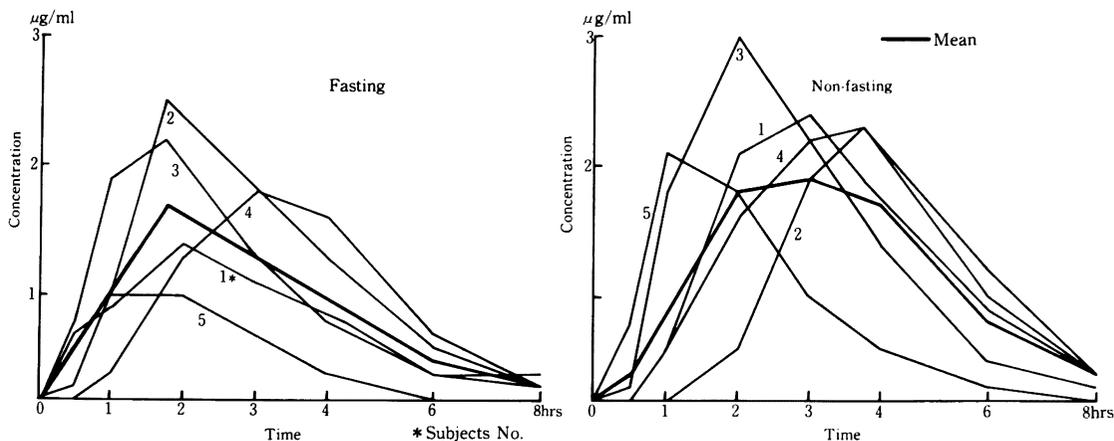


Table 2 Mean serum concentrations of CS-807, T-2588 and CFIX after a single 200 mg p.o. in fasting and non-fasting state by HPLC ($\mu\text{g/ml}$)

Drug	State	Before	0.5h	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h
CS-807	Fasting	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.2	1.1 ± 0.2	2.1 ± 0.1	2.4 ± 0.2	2.2 ± 0.3	1.4 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.3 ± 0.1
	Non-fasting	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.5 ± 0.2	2.2 ± 0.4	3.5 ± 0.3	3.4 ± 0.3	2.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.2 ± 0.0
T-2588	Fasting	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.2	1.0 ± 0.3	1.7 ± 0.3	1.3 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.2 ± 0.1	1.1 ± 0.0	n.d.
	Non-fasting	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.2	0.9 ± 0.4	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.2 ± 0.1	n.d.
CFIX	Fasting	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.6 ± 0.3	1.8 ± 0.2	2.4 ± 0.2	2.5 ± 0.2	2.4 ± 0.3	1.9 ± 0.2	0.6 ± 0.1

(Mean \pm S.E., n=5)

Fig. 2 Serum concentrations of T-2525 after a single 200 mg p.o. administration of T-2588 in fasting and non-fasting state by HPLC



T-2588は31.7%と、それぞれおよそ1.5倍、およそ2倍向上した。

表示しなかったが、CS-807では空腹時の尿中濃度は0～6時間尿で100 $\mu\text{g/ml}$ 前後、その後12時間後まで大体10 $\mu\text{g/ml}$ 以上維持され、食後には8時間後まで100 $\mu\text{g/ml}$ 程度、以後10 $\mu\text{g/ml}$ 以上維持された。

T-2588では空腹時の尿中濃度は0～2、2～4時間尿は100 $\mu\text{g/ml}$ 前後、8～10、10～12時間尿ではおよそ

1 $\mu\text{g/ml}$ で、食後には0～4、あるいは2～6時間尿のいずれかは100～400 $\mu\text{g/ml}$ 、8～10、10～12時間尿では5 $\mu\text{g/ml}$ 前後であった。

空腹時のCFIXの場合、尿中濃度は2～4時間尿ではおよそ100～200 $\mu\text{g/ml}$ 、4～6時間尿では100 $\mu\text{g/ml}$ 前後、10～12時間尿で10 $\mu\text{g/ml}$ 前後、12～24時間尿では5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 3 Serum concentrations of CFIX after a single 200 mg p.o. administration in fasting state by HPLC

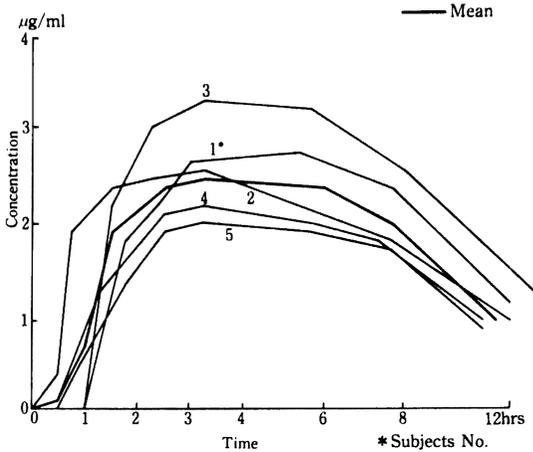


Fig. 4 Urinary recoveries of R-3763 after a single 200 mg p.o. administration of CS-807 in fasting and non-fasting state by HPLC

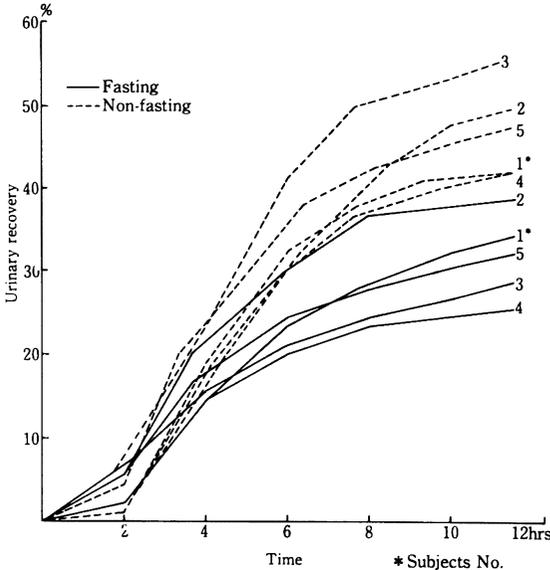


Fig. 5 Urinary recoveries of T-2525 after a single 200 mg p.o. administration of T-2588 in fasting and non-fasting state by HPLC

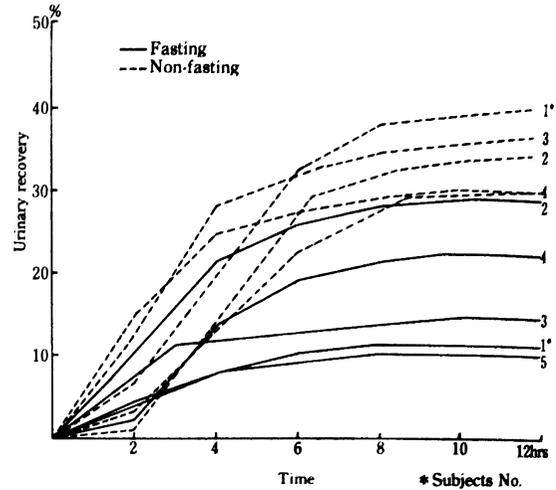
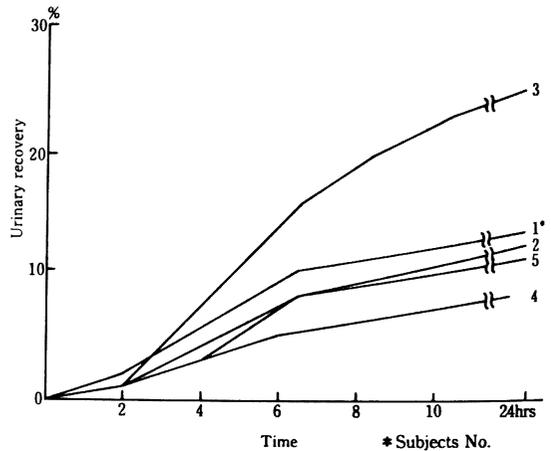


Fig. 6 Urinary recoveries of cefixime after a single 200 mg p.o. administration in fasting state by HPLC

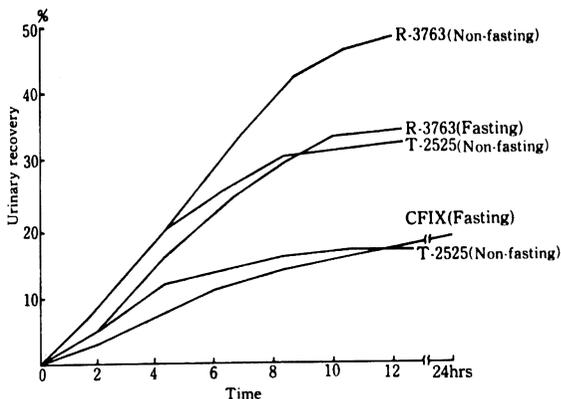


3. 薬動学的解析

Table 3に3薬剤の各内服条件下における薬動学的パラメーターを平均値で示した。空腹時内服においてはT-2588の T_{max} が最も小さく、3剤の中では速やかに吸収され、速やかに血中から消失するためと推定された。食後内服時でもCS-807に比して小さく、同様の傾

向を認めた。 C_{max} は食後内服時のCS-807が最も高く、次いで空腹時内服のCFIX、同じくCS-807、食後のT-2588、空腹時のT-2588の順であった。 $T_{1/2}$ はCFIXが3.1時間で最も長く、次いでCS-807の空腹時2.4時間、食後2.1時間、T-2588の食後1.2時間、空腹時1.1時間で、ほぼ3:2:1の関係にあった。

Fig. 7 Mean urinary recoveries of R-3763, T-2525 and CFIX after single 200 mg p.o. administration of CS-807, T-2588 and CFIX in fasting and non-fasting state by HPLC



AUCはCFIXが最大で、次いでCS-807, T-2588の順であった。このAUCと尿中排泄から求めた各薬剤の腎クリアランスはCFIXが最も小さく、次いでCS-807, T-2588の順に大きくなった。

III. 考 察

Cephem 剤の注射剤は第2, 第3世代の登場によりβ-lactamase に対する安定性の向上とともに著しい抗菌力の増強と抗菌スペクトルの拡大が実現した。しかし、経口 Cephem 剤は依然として7位側鎖に aminoben-

zyl 基を持つ第1世代型の基本構造のもとに3位側鎖の修飾のみが行われ、抗菌力、抗菌スペクトルの面でcephalexin (CEX) を大きく凌駕するものがなく、注射剤に比して立ち遅れていた。

今回, oxime 型第3世代 Cephem 注射剤と7位側鎖が同じか、極めて近似の新経口 Cephem 剤が相次いで3剤開発され、抗菌力、抗菌スペクトルの面では従来の経口剤に比して格段に強化された。一方、従来の経口 Cephem 剤は抗菌力は劣るものの、注射剤に匹敵する吸収性を有するものが多かったが、新しい経口剤は吸収性の面では CEX などに劣り、かつ CS-807, T-2588, CFIX の薬剤間にも差を認め、また、食後に吸収が良くなるものもあるので、健康成人被験者5名について200 mg, 1回内服時の体内動態と食事の影響を比較した。

空腹時の血清中濃度推移ではCS-807とCFIXのピークはほぼ同等のおよそ2~3 μg/ml あったが、平均 T_{max} はCS-807の3.3時間に対してCFIXは3.9時間で、CFIXの血清中濃度は立ち上がりが遅く、また減衰も遅く8時間後の平均濃度は1.9 μg/ml で、吸収が遅いことに加えて本剤の腎クリアランスが低い⁹⁾と考えられた。一方、CS-807の8時間値は0.7 μg/ml であった。T-2588のピークはおよそ1~2 μg/ml で、3剤の中で最も低く、6時間後には1例が測定限界以下となり、8時間後の平均は0.1 μg/ml で、12時間後には全例測定限界以下であった。

CS-807とT-2588は食事の影響を見るため約750カロリーの朝食後に内服させて測定したが、CS-807のピー

Table 3 Comparison of pharmacokinetic parameters (One-compartment open model) HPLC assay method

Drug		C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/ml)	Urinary excretion rate (%)
CS-807	Fasting	2.4 ± 0.2	2.7 ± 0.2	2.4 ± 0.2	15.5 ± 1.3	33.5 ± 2.8
	Non-fasting	3.6 ± 0.3	3.3 ± 0.2	2.1 ± 0.1	19.7 ± 1.4	49.0 ± 2.6
T-2588	Fasting	1.7 ± 0.3	1.8 ± 0.2	1.1 ± 0.1	5.9 ± 1.0	16.6 ± 2.9
	Non-fasting	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.4	1.2 ± 0.3	8.5 ± 0.8	31.7 ± 2.1
CFIX	Fasting	2.6 ± 0.2	3.9 ± 0.2	3.1 ± 0.2	23.9 ± 1.9	19.4 ± 2.8

(Mean ± S.E., n=5)

クは全例 3 $\mu\text{g/ml}$ を越え、空腹時の CFIX のピークより上まわったが 8 時間値は平均 1.1 $\mu\text{g/ml}$ で、CFIX より排泄が速く、すなわち平均 $T_{1/2}$ は CS-807の空腹時 2.4 時間、食後 2.1 時間に対して CFIX は 3.1 時間であった。一方、T-2588の平均 $T_{1/2}$ は空腹時 1.1 時間、食後 1.2 時間で最高血中濃度も全て 2 $\mu\text{g/ml}$ を越えたが、8 時間後には 1 例が測定限界以下で平均血清中濃度は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と低く 12 時間後には全例測定限界以下となり、3 剤の中では最も短かった。

これらの 3 剤の抗菌力は強力で、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *H. influenzae* などに対する MIC_{80} は菌種により差はあるが、0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下である⁵⁾。食後 200 mg 内服の CS-807 と、空腹時 100 ないし 200 mg 内服の CFIX では 12 時間後まで、空腹時 200 mg、食後 100 mg 内服の CS-807、食後 200 mg 内服の T-2588 では 8 時間後まで、空腹時 200 mg 内服の T-2588 では 6 時間後までおよそ 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度が保たれると考えられる。 β -lactam 剤は生体内では血清蛋白と結合するが、遊離体と結合体は病巣内においては動的平衡状態にあり、今回検討した 3 剤のヒト血清蛋白結合率は R-3763 40.9%、T-2525 83.1%、CFIX 68.4%⁶⁾で結合率の著しく高いものではなく、従って CS-807 では食後 200 mg、CFIX では空腹時 200 mg、1 日 2 回内服療法はこれらの菌の感染症に対して十分な効果が期待され、また、特に感受性の高い菌の場合には 100 mg、

1 日 2 回でも良いと思われる。これに対して T-2588 では 200 mg、1 日 3 回内服が必要と思われるが、高感受性菌の場合には 100 mg、1 日 3 回でも良いと考えられる。上記の起炎菌による尿路感染症では CS-807 では 100 mg、1 日 1~2 回、T-2588 では食後内服ならば 100 mg、1 日 2 回、CFIX では 100 mg、1 日 2 回内服療法が可能と思われる。

文 献

- 1) 関根実, 笹原邦宏, 市川正人: 高速液体クロマトグラフィーによる CS-807 の体液内濃度測定法 *Chemotherapy* 36(S-1), 194~199, 1988
- 2) 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セフェム剤, T-2588 の体液内濃度測定法. *Chemotherapy* 34(S-2): 109~114, 1986
- 3) 坂本博, 広瀬俊治, 大木俊光, 峯靖弘: Cefixime の体液内濃度測定法. *Chemotherapy* 33(S-6): 143~156, 1985
- 4) 斉藤玲: 吸収・排泄, 第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK027, 1984, 横浜
- 5) 五島瑳智子: 抗菌力, 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II. CS-807, 盛岡, 1987
- 6) 澤江義郎: 吸収・分布・代謝・排泄, 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II. CS-807, 盛岡, 1987

PHARMACOKINETIC STUDY ON NEW OXIME-TYPE ORAL CEPHEMS
— COMPARISON OF CS-807, T-2588 AND CEFIXIME
IN THE SAME SUBJECTS —

FUSANOSUKE YAMASAKU,* YASUTOSHI SUZUKI* and KATSUJI UNO**

*Department of Internal Medicine and **Department of Pharmacy, Suibarago Hospital, Niigata

CS-807 and T-2588 were administered orally to five healthy adults in a dose of 200 mg fasting and after breakfast; cefixime was given in the same dose but only during fasting. Afterwards serum and urine levels of the drugs were measured by HPLC and compared.

Peak serum levels of cefixime, CS-807 and T-2588 during fasting were 2.5, 2.4 and 1.7 $\mu\text{g/ml}$ on average; cefixime had the longest serum retention, followed by CS-807 and T-2588. The highest recovery rate in urine was achieved by CS-807 (33.5%), followed by cefixime (17.8%) and T-2588 (16.6%).

Peak levels of CS-807 after p.c. oral administration ranged from 3.1-4.8 $\mu\text{g/ml}$, being on average 1 $\mu\text{g/ml}$ higher than that during fasting. Six hours after administration, however, CS-807 levels were lower than those of cefixime. Peak levels of T-2588 ranged from 2.1-3.0 $\mu\text{g/ml}$. Mean recovery rates in urine were 49.0% for CS-807 and 31.7% for T-2588. These rates were 1.5 and 2 times those during fasting, indicating that absorption is better after meals. Mean $T_{1/2}$ before and after meals, calculated using a one-compartment open model, was 2.4 h and 2.1 h for CS-807, 2.1 h and 2.4 h for T-2588 and 3.1 h for cefixime during fasting. The AUC before and after meals was 15.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and 19.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ for CS-807, 5.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and 8.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ for T-2588 and 23.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ for cefixime.

These results indicate that CS-807 and cefixime b.i.d. maintain higher serum levels than three administrations of T-2588 per day.