

## Cefditoren pivoxil の薬物体内動態試験

—制酸剤の影響と血清および尿中代謝物について—

柴 孝也・前沢 浩美・吉田 正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科\*

(平成4年6月24日受付・平成4年7月9日受理)

健康成人男子志願者を対象に、新しいエステル型経口セフェム剤 cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の薬物動態試験を実施した。

1. 制酸剤である水酸化アルミニウムゲルまたはシメチジンを併用した場合の cefditoren およびその異性体である cefditoren  $\Delta^3$  の血清中濃度ならびに尿中排泄率を CDTR-PI 単独投与群と比較した。水酸化アルミニウムゲル併用群では、単独投与群と比べ変化は認められなかった。シメチジン併用群では cefditoren の最高血清中濃度が単独投与群に比して有意に低い値を示し、尿中排泄率もやや低くなる傾向を示した。しかし cefditoren  $\Delta^3$  の血清中濃度の上昇および尿中排泄率の増加は認められなかった。

2. CDTR-PI 200 mg 内服単独投与群において血清中には CDTR-PI 自体は検出されず活性本体である cefditoren が主に存在し、cefditoren  $\Delta^3$  がわずかに認められた。また投与後 24 時間までの尿中には CDTR-PI は検出されず cefditoren が 22.9% 排泄された。その他には異性体である cefditoren  $\Delta^3$ 、cefditoren E また 7 位側鎖代謝物の  $M_{OH}$  がわずかに存在した。またエステル側鎖部分由来の代謝物ピバリン酸は、大部分が抱合型として検出され排泄率は 92% に達した。

**Key words:** CDTR-PI, 経口セフェム, 薬物動態, 制酸剤併用

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) (Fig. 1) は明治製薬株式会社薬品総合研究所において新しく開発された経口用セフェム剤で抗菌活性を有する cefditoren (Fig. 1) の 2 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチルをエステル結合させることにより経口吸収性を高めたプロドラッグ型の薬剤である。経口投与された CDTR-PI は腸管から吸収される際、腸管組織のエステラーゼにより加水分解を受け cefditoren として体内に移行する<sup>1)</sup>。Cefditoren はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有している<sup>2)</sup>。

CDTR-PI は pH により水に対する溶解度が異なり、酸性下ではその溶解度を増すものの、中性およびアルカリ性では難溶性である<sup>3)</sup>。

また CDTR-PI は中性からアルカリ性の緩衝液中で、セファロsporin 環中の二重結合が  $\Delta^2$  から  $\Delta^3$  に転移し CDTR-PI  $\Delta^3$  となり、さらに加水分解して抗菌活性がほとんどない cefditoren  $\Delta^3$  を生じる<sup>3)</sup>。したがって本剤と各種制酸剤を併用した際に、胃腸管内の pH の上昇により

CDTR-PI の溶解度の低下、あるいは CDTR-PI  $\Delta^3$  さらには cefditoren  $\Delta^3$  への転移が起こり体内動態に影響が生じるものと考えられた。

今回我々は、健康成人男子志願者に CDTR-PI を単独投与した場合と水酸化アルミニウムゲルまたはシメチジンを併用した場合の cefditoren、cefditoren  $\Delta^3$  の体内動態について比較検討した。また CDTR-PI 単独投与群において血清中、尿中の代謝物の検討も行ったのであわせて報告する。

## I. 試験方法

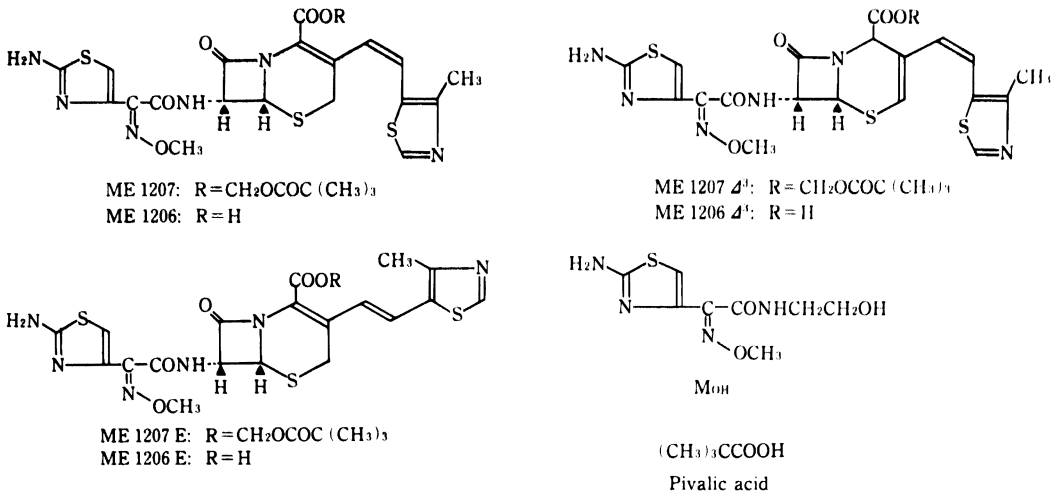
### 1. 被験者

健康成人男子志願者 6 名を被験者とした。被験者にはあらかじめ被験薬剤ならびに本試験に関する説明を十分にし、試験の参加について自由意志による同意を文書により取得した。被験者の内分けを Table 1 に示した。

### 2. 使用薬剤および使用方法

Cefditoren として 100 mg 力価を含有する CDTR-

\* 東京都港区西新橋 3-19-18



ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI); ME 1206, cefditoren.

Fig. 1. Chemical structures of CDTR-PI and its metabolites.

Table 1. Physical characteristics of healthy volunteers

Cases	Sex	Age (yrs)	Height (cm)	Body weight (kg)
1	M	21	179.0	67.6
2	M	22	180.2	80.0
3	M	22	165.8	73.0
4	M	20	162.7	65.5
5	M	20	160.1	59.2
6	M	21	170.1	74.4
Mean±SD		21.0±0.9	170.8±8.9	70.4±7.4

PI の錠剤 (明治製菓株式会社) を, 併用薬は水酸化アルミニウムゲル細粒 (局方品) 1 g, シメチジン 200 mg 錠剤 (タガメット錠: 藤沢薬品) を使用した。被験者は投薬の前夜 22 時以降は絶食とし朝 7 時に食事をとり, 8 時に水 180 ml と共に服薬した。

### 3. 試験概要

6 名の同一被験者を対象に 1~2 週間の間隔をおいて

(1) CDTR-PI 200 mg 食後 1 時間後内服 (単独投与群)

(2) CDTR-PI 200 mg と水酸化アルミニウムゲル 1 g を食事 1 時間後に同時に内服

(3) シメチジン 200 mg を食直前に内服し, CDTR-PI 200 mg を食後 1 時間後に内服

以上の 3 条件についてクロスオーバー法による検討を行った。

### 4. 薬物体内動態の検討

#### 1) 試料の採取

採決は投与前, 投与後 1, 2, 3, 4, 6 および 8 時間の計 7 時点につき行い血清を分離した。採尿は投与前, 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12 および 12~24 時間に行い各時間尿について尿量を測定した。

血清, 尿共に薬物濃度測定まで -20°C にて凍結保存した。

#### 2) 測定項目

測定の対象とした CDTR-PI, 活性体 cefditoren およびその代謝物の構造を Fig. 1 に示した。血清中, 尿中の cefditoren, cefditoren Δ<sup>3</sup> 濃度についてはすべての投与群で測定した。血清中, 尿中の CDTR-PI, cefditoren E, 2-[ (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl-amino] ethanol (以下 M<sub>OH</sub>) およびエステル側鎖由来の代謝物ピバリン酸について

は単独投与群のみ測定した。

### 3) 定量法

ピバリン酸の濃度についてはガスクロマトグラフ-質量分析 (GC-MS) 法にて、それ以外のものは液体クロマトグラフ (HPLC) 法により測定した。HPLC による測定の場合、血清はアセトニトリルまたはトリクロロ酢酸で除タンパクし、尿は蒸留水で適宜希釈し HPLC に注入した。検出感度は血清 0.25 µg/ml、尿 0.5 µg/ml であるが、血清中の cefditoren Δ<sup>3</sup> 濃度については下記に示す高感度 (検出感度 0.005 µg/ml) の定量を実施した。

#### ① 血清中 cefditoren Δ<sup>3</sup> 濃度の測定法

血清サンプル 0.4 ml に水 0.1 ml 加えた後、内部標準物質 4-Dimethyl-aminoantipyrine の 0.5 µg/ml アセトニトリル溶液を 1.5 ml 加え振盪後遠心分離した。次に上清を 40°C にて蒸発乾固した後、0.3 ml の HPLC 移動相に再溶解しその 100 µl を HPLC に注入した。

#### ② HPLC 分析条件

各 HPLC 分析条件を Table 2 に示した。内部標準物質は cefditoren, cefditoren E および cefditoren Δ<sup>3</sup> 測定系では 4-Dimethylaminoantipyrine を、CDTR-PI 測定系では α-Naphthoquinoline を使用し、M<sub>OH</sub> 測定系は絶対検量線法で行った。

#### ③ ピバリン酸濃度の測定法

遊離ピバリン酸については血清 0.5 ml に水 0.5 ml、あるいは尿 0.1 ml に水 1.1 ml を加えたものに内部標準液 (イソ吉草酸) 10 µg/ml (血清)、50 µg/ml (尿) を 0.1 ml および 10% 塩酸 0.5 ml を加えて

エーテル 2 ml で 2 回抽出した。次いでエーテル層を 0.1~0.2 ml になるまで濃縮しその 1 µl を下記の GC-MS システムに注入した。

抱合型ピバリン酸については、内部標準液を加えた血清、尿試料に 1 N 水酸化ナトリウム 1 ml を加え、25°C、20 時間処理した後上記と同様な抽出操作を行いピバリン酸濃度を測定した。GC-MS システムを以下に示した。

GC 部装置: HP 5890 A (Hewlett Packard)

カラム: Carbowax 20 M 0.2 mmφ×25 m×2 µm

カラム温度: initial 35°C→110°C (15°C/min)→200°C (20°C/min)

注入口温度: 200°C

キャリアーガス: He

MS 部装置: HP 5970 B

EM 電圧: 2.6 kV

測定質量: M/Z 57

データ処理は HP 9000 series MODEL 216 により行った。

#### 4) 薬動学的解析

得られた血清中 cefditoren 濃度については吸収に遅れ (lag time) があるとした one-compartment model により解析し、薬動学的パラメーターを算出した。また AUC<sub>0-∞</sub> については台形法と外挿法により算出した。各代謝物の尿中排泄率は分子量を換算したモル比として表わした。また、有意差検定は paired-t test により行った。

#### 5) 活性代謝物の検索

単独投与群の尿サンプルについて TLC-bioauto-

Table 2. HPLC analytic conditions

[Column]	A, C, D : Cosmosil ,C <sub>18</sub> 4.6φ×150 mm (Nacalai tesque Inc.)
	B : ODS 80 <sub>TM</sub> 6φ×150 mm (Toyo Soda)
[Mobile phase]	A : 0.5% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> ; MeOH=75: 25
	B : 2% CH <sub>3</sub> COOH : MeOH=73: 27
	C : 25 mM HCOONH <sub>4</sub> ; MeOH: CH <sub>3</sub> CN=18: 11: 11
	D : 0.5% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> : CH <sub>3</sub> CN=80: 20 (containing 0.005 M SDS)
[Column temp.]	A, D : 40°C B: 45°C C: 32°C
[Flow rate]	A, B, C, D: 1 ml/min
[UV monitor]	A, B, D : 295 nm C: 280 nm

A: ME 1206, ME 1206 Δ<sup>3</sup>, ME 1206 E in serum, ME 1206 in urine

B: ME 1206 Δ<sup>3</sup>, ME 1206 E in urine

C: ME 1207 in serum and urine

D: M<sub>OH</sub> in serum and urine

ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI); ME 1206, cefditoren.

graphy により活性代謝物を検索した。シリカゲルプレート (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Merck) に試料の所定量をスポットし, CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH:10% CH<sub>3</sub>COOH (5:5:1) により展開した。展開後プレートを十分に風乾し, *Escherichia coli* NIHJ を検定菌として bioautography を行った。

5. 安全性の検討

本剤投与前後に血液学的検査, 血清生化学的検査, 尿検査を実施すると共に, 試験期間中の自覚所見について観察し安全性について検討した。

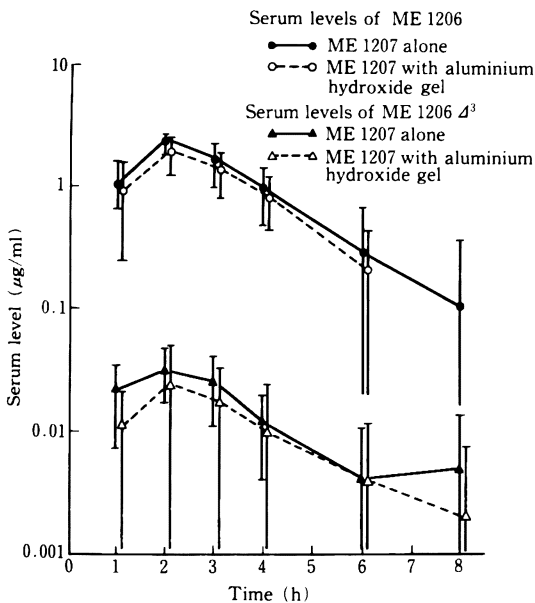
II. 結果

1. 制酸剤の影響

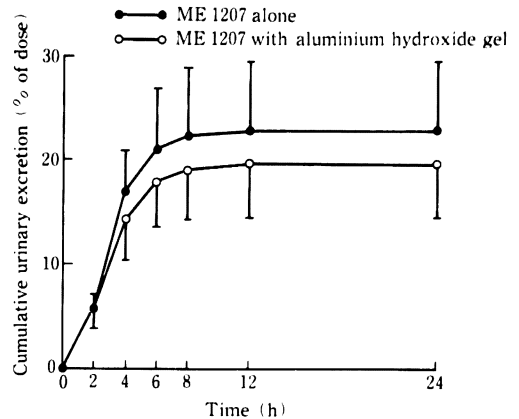
健康成人男子志願者に CDTR-PI を 200 mg 単独投与または水酸化アルミニウムゲル 1 g と併用またはシメチジン 200 mg と併用した際の活性体 cefditoren ならびに cefditoren Δ<sup>3</sup> の血清中濃度推移を Figs. 2, 4 に, 累積尿中排泄率を Figs. 3, 5, Table 3 に示した。また血清中 cefditoren 濃度推移を解析して得られた薬動力学パラターを Table 4 に示した。

CDTR-PI 単独投与群での血清中 cefditoren 濃度は投与後 2 時間で最高血清中濃度 2.32 ± 0.43 μg/ml に達し以降半減期 1.23 ± 0.64 時間で減衰した。Cefditoren Δ<sup>3</sup> の血清中平均最高濃度は 0.032 ± 0.014

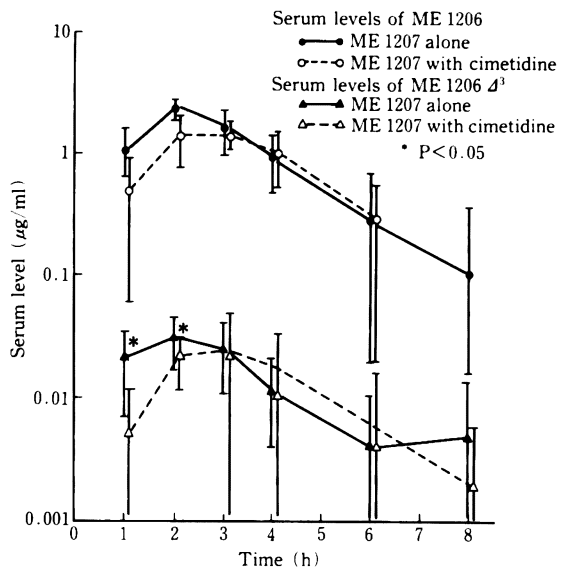
μg/ml と cefditoren に比べればわずかなものであった。また投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は, cefditoren が 22.86 ± 6.70%, cefditoren Δ<sup>3</sup> が 0.42 ± 0.33% であった。水酸化アルミニウムゲル併用群では Fig. 2 に示したように血清中 cefditoren, cefditoren Δ<sup>3</sup> 濃度は単独投与群と比べてほとんど変化を示さな



ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI); ME 1206, cefditoren. Fig. 2. Serum levels of cefditoren and cefditoren Δ<sub>3</sub> after oral administration of 200 mg of CDTR-PI [CDTR-PI alone VS. CDTR-PI with aluminium hydroxide gel] (n=6, mean ± SD).



ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI). Fig. 3. Cumulative excretion ratio of cefditoren in urine after oral administration of 200 mg of CDTR-PI [CDTR-PI alone VS. CDTR-PI with aluminium hydroxide gel] (n=6, mean ± SD).



ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI); ME 1206, cefditoren. Fig. 4. Serum levels of cefditoren and cefditoren Δ<sub>3</sub> after oral administration of 200 mg of CDTR-PI [CDTR-PI alone VS. CDTR-PI with cimetidine] (n=6, mean ± SD).

Table 3. Urinary excretion of ME 1206 and ME 1206  $\Delta^3$  after oral administration of 200 mg of ME 1207 postprandially

Treat	Time (h)	0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24	Total (0-24 h)
ME 1207 alone	ME 1206	5.75±1.36	11.24±3.46	4.03±2.25	1.27±0.73	0.48±0.27	0.08±0.12	22.86±6.70
	ME 1206 $\Delta^3$	0.11±0.15	0.25±0.30	0.05±0.12	ND	ND	ND	0.42±0.56
ME 1207 with aluminium hydroxide gel	ME 1206	5.82±1.90	8.51±3.23	3.63±2.00	1.15±0.66	0.62±0.40	ND	19.73±5.25
	ME 1206 $\Delta^3$	0.11±0.10	0.16±0.13	0.05±0.08	ND	ND	ND	0.33±0.28
ME 1207 with cimetidine	ME 1206	3.25±1.98	8.97±3.60	4.18±2.04	1.56±1.10	0.73±0.61	0.08±0.19	18.77±5.91
	ME 1206 $\Delta^3$	0.05±0.07	0.27±0.22	0.09±0.18	ND	ND	ND	0.40±0.37

(% of dose, n=6, mean±SD)

ND: Not Detected

ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI); ME 1206, cefditoren.

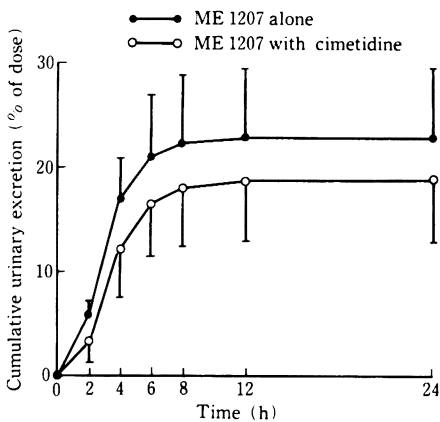
Table 4. Influence of cimetidine or aluminium hydroxide gel on serum pharmacokinetic parameters of ME 1206 following a 200-mg oral dose of ME 1207 in 6 healthy volunteers by the cross-over method

Pharmacokinetic parameters	Ka (h <sup>-1</sup> )	Kel (h <sup>-1</sup> )	Vd/F (l/man)	lag time (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/ml)
ME 1207 alone	3.53±5.29	0.70±0.34	43.6±9.20	0.81±0.11	1.23±0.64	2.32±0.43	2.00±0.00	7.74±3.83
ME 1207 with aluminium hydroxide gel	2.28±2.34	0.60±0.20	56.5±21.6	0.80±0.42	1.29±0.48	2.01±0.54	2.00±0.63	6.47±1.94
ME 1207 with cimetidine	2.19±3.06	0.60±0.13	56.7±27.6	1.08±0.40	1.21±0.29	1.73±0.39	2.33±0.52	6.05±1.36

\* p<0.05

(n=6, mean±SD)

ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI); ME 1206, cefditoren.



ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI).

Fig. 5. Cumulative excretion ratio of cefditoren in urine after oral administration of 200 mg of CDTR-PI [CDTR-PI alone VS. CDTR-PI with cimetidine] (n=6, mean±SD).

かった。また尿中 cefditoren 排泄率は単独投与群と比べやや低下する傾向を示したが有意な差はなかった (Fig. 3)。

一方シメチジン併用群では血清中 cefditoren 濃度は投与後 1 時間で  $0.50 \pm 0.44 \mu\text{g/ml}$  (単独投与群  $1.08 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ ), 投与後 2 時間で  $1.43 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$  (単独投与群  $2.32 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$ ) であり, 有意差はないものの投与後 2 時間までの血清中 cefditoren 濃度は, 単独投与群に比べてやや低下する傾向を示した (Fig. 4)。また Table 4 に示した薬動力学パラメーターのうち最高血清中濃度  $C_{\text{max}}$  はシメチジン併用群  $1.73 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$ , 単独投与群  $2.32 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$  でありシメチジン併用群の方が有意に低い値を示した ( $p < 0.05$ )。血清中 cefditoren  $\Delta^3$  濃度も投与後 1 時間で  $0.005 \pm 0.007 \mu\text{g/ml}$  (単独投与群  $0.022 \pm 0.015 \mu\text{g/ml}$ ), 投与後 2 時間で  $0.022 \pm 0.010 \mu\text{g/ml}$  (単独投与群  $0.032 \pm 0.014 \mu\text{g/ml}$ ) であり, 単独投与群に比べて有意に ( $p < 0.05$ ) に低い値を示した。尿中排

排泄率は cefditoren については Fig. 5 に示したように単独投与群に比べて低下する傾向がみられたが cefditoren  $\Delta^3$  についてはあまり変化はなかった (Table 3)。

## 2. 単独投与群における代謝物

CDTR-PI 単独投与群については、血清、尿中の CDTR-PI 原体ならびに各代謝物の濃度を測定し平均血清中濃度を Table 5 に、平均累積尿中排泄率を Table 6 に示した。血清中には主に活性体 cefditoren が存在しその  $AUC_{0-\infty}$  は  $7.74 \pm 3.83 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  であった。一方 cefditoren  $\Delta^3$  濃度はごくわずかに血清中に検出され、その  $AUC_{0-\infty}$  は  $0.15 \pm 0.13 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  であ

り cefditoren の 1/50 以下であった。また血清中、尿中共 CDTR-PI 原体はすべての検体で検出されなかった (検出感度  $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ )。Cefditoren E も血清中には検出されなかった (検出感度  $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) が、尿中では検出され投与後 24 時間までの累積排泄率は  $0.53 \pm 0.44\%$  であった。

代謝物  $M_{OH}$  は血清中では 1 例で投与後 8 時間に  $0.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  認められたただけだったが、尿中には投与後 12 時間を過ぎてから主に出現し、投与後 24 時間までの累積排泄率は  $0.43 \pm 0.33\%$  であった。

また、エステル側鎖由来の代謝物ピバリン酸は遊離型と遊離型 + 抱合型 (総ピバリン酸) について測定し

Table 5. Serum levels of ME 1207, ME 1206 and other metabolites after oral administration of 200 mg of ME 1207

Metabolites	Time (h)						
	1	2	3	4	6	8	
ME 1207	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
ME 1206	$1.08 \pm 0.45$	$2.32 \pm 0.43$	$1.65 \pm 0.67$	$0.98 \pm 0.49$	$0.30 \pm 0.40$	$0.11 \pm 0.28$	
ME 1206 $\Delta^3$	$0.022 \pm 0.015$	$0.032 \pm 0.014$	$0.026 \pm 0.015$	$0.012 \pm 0.009$	$0.004 \pm 0.007$	$0.005 \pm 0.009$	
ME 1206 E	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
$M_{OH}$	ND	ND	ND	ND	ND	$0.02 \pm 0.05$	
Pivalic acid (free)	$0.02 \pm 0.04$	$0.07 \pm 0.01$	$0.05 \pm 0.04$	$0.10 \pm 0.06$	$0.04 \pm 0.05$	$0.01 \pm 0.02$	
Pivalic acid (free+conjugate)	$0.05 \pm 0.07$	$0.39 \pm 0.19$	$0.57 \pm 0.17$	$0.51 \pm 0.18$	$0.33 \pm 0.19$	$0.17 \pm 0.13$	

( $\mu\text{g}/\text{ml}$ , n=6, mean  $\pm$  SD)

ND: Not Detected

ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI); ME 1206, cefditoren.

Table 6. Urinary excretion of metabolites after oral administration 200 mg of ME1207 postprandially

Metabolite	Time (h)							Total (0-24 h)
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24		
ME 1206	$5.75 \pm 1.36$	$11.24 \pm 3.46$	$4.03 \pm 2.25$	$1.27 \pm 0.73$	$0.48 \pm 0.27$	$0.08 \pm 0.12$	$22.86 \pm 6.70$	
ME 1206 $\Delta^3$	$0.11 \pm 0.15$	$0.25 \pm 0.30$	$0.05 \pm 0.12$	ND	ND	ND	$0.42 \pm 0.56$	
ME 1206 E	$0.15 \pm 0.19$	$0.26 \pm 0.19$	$0.11 \pm 0.12$	$0.02 \pm 0.05$	ND	ND	$0.53 \pm 0.44$	
$M_{OH}$	ND	ND	ND	ND	$0.01 \pm 0.03$	$0.42 \pm 0.33$	$0.43 \pm 0.33$	
Pivalic acid (free)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Pivalic acid (free+conjugate)	$4.41 \pm 2.25$	$28.45 \pm 7.92$	$27.75 \pm 2.20$	$16.70 \pm 3.34$	$11.75 \pm 2.18$	$2.04 \pm 3.42$	$92.04 \pm 8.80$	

(%, n=6, mean  $\pm$  SD)

ND: Not Detected

ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI); ME 1206, cefditoren.

血清中濃度推移を Fig. 6 に示した。血清中の遊離型濃度の割合は低く主に抱合型として存在した。総ピバリン酸の平均血清中濃度は投与後 3 時間で最高濃度  $0.57 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$  に達した後減少し、8 時間では  $0.17 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$  となった。総ピバリン酸血清中濃度の薬動学的パラメータは  $C_{\text{max}}$  が  $0.67 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$  は  $3.50 \pm 0.55$  時間,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は  $3.44 \pm 1.13 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $T_{1/2}$  は  $2.34 \pm 1.28$  時間であった。また尿中では遊離型のピバリン酸は検出されず抱合型として検出されたが、その累積排泄率 (0~24 時間) は

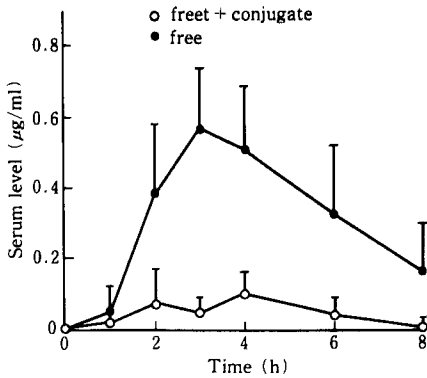


Fig. 6. Serum levels of pivalic acid after oral administration of 200 mg of CDTR-PI ( $n=6$ , mean  $\pm$  SD).

$92.0 \pm 8.8\%$  と高い値を示した。

尿中の活性代謝物について TLC-bioautography により検討したところ, Fig. 7 に示したように cefditoren 以外に抗菌活性を示すスポットは検出されなかった。

### 3. 安全性

本試験においてはいずれの投与群においても副作用, 臨床検査値異常は認められなかった。

### III. 考 察

CDTR-PI はエステル型のセフェム系プロドラッグであるが, 一般的にこの種の構造を持つ化合物はアルカリ性領域でセファロスピリンの 6 員環の二重結合が  $\Delta 2$  位から  $\Delta 3$  位に転移しやすいと言われており<sup>4)</sup>, CDTR-PI の場合もその傾向が認められる<sup>3)</sup>。

また CDTR-PI の脱エステル体 cefditoren は抗菌活性本体であるが, CDTR-PI  $\Delta^2$  の脱エステル体 cefditoren  $\Delta^3$  は抗菌活性をほとんど持たない。一方 CDTR-PI は pH 3 以下では pH の低下に伴って溶解度が大きくなるが, pH 3 以上の弱酸性~アルカリ性領域では溶解度が小さい<sup>3)</sup>。以上のことから胃腸管の pH を上昇させる制酸剤との併用により本剤を内服後の体内動態, 特に cefditoren ならびに cefditoren  $\Delta^3$  の血清中濃度推移, 尿中排泄率がどう変化するかという点に着目し, ヒト体内動態試験を実施し検討した。その結果, まず水酸化アルミニウムゲル 1g の併用では, 尿中の cefditoren の排泄率がやや低下する傾向

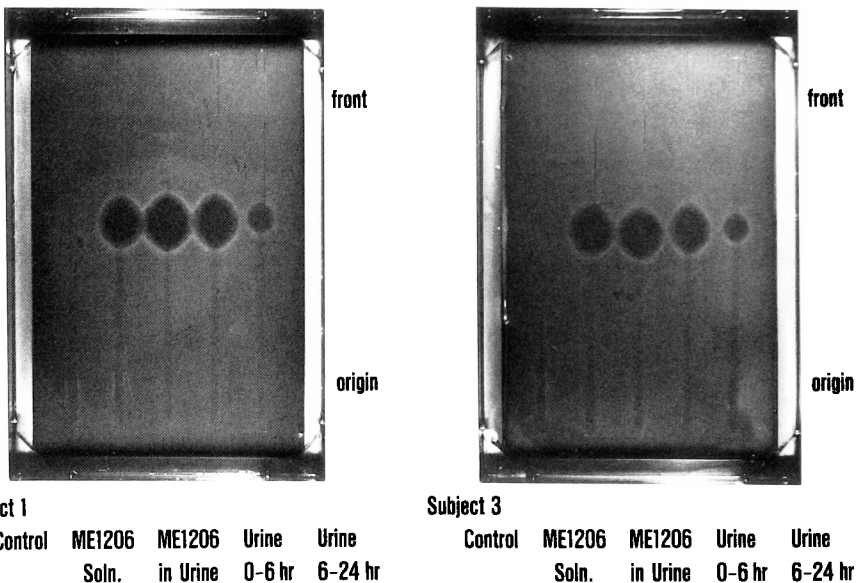


Fig. 7. Bioautograms of human urine after oral administration of 200 mg of CDTR-PI, ME 1206, cefditoren.

を示したがその他の体内動態には特に影響はなかった。

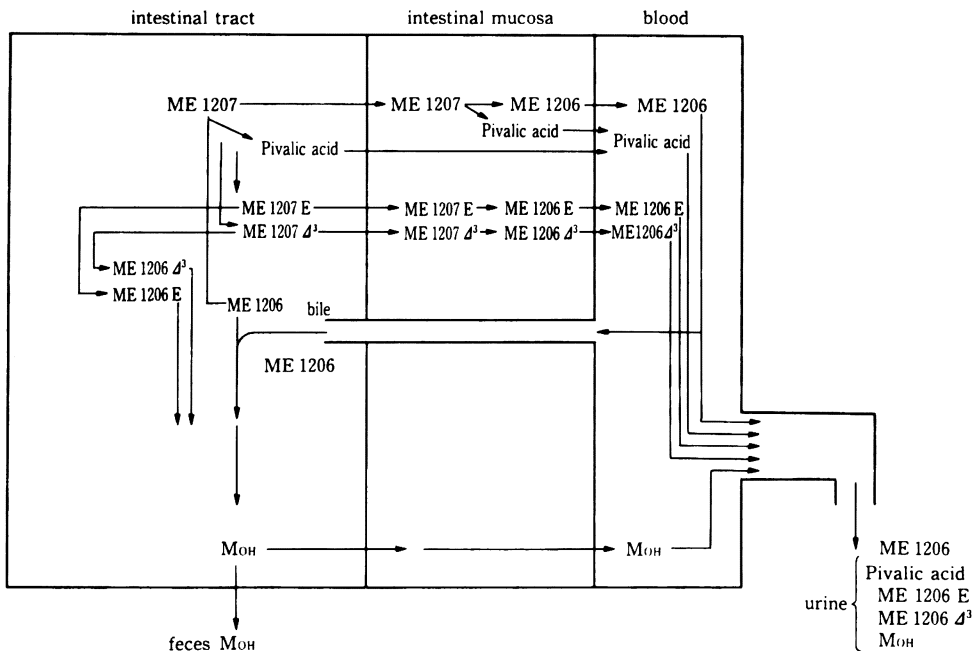
一方シメチジン 200 mg 併用群では Fig. 3 に示したように投与後 2 時間までの血清中 cefditoren 濃度が単独投与群に比べてやや低下する傾向を示し、最高血清中濃度も有意に低い値を示した (Table 4)。このとき血清中の cefditoren  $\Delta^3$  の濃度は単独投与群に比べて、低下し投与後 1 時間と 2 時間の濃度は有意に低い値を示した。一方、cefditoren の尿中排泄率については、Fig. 5 に示したように単独投与群と比べて低下する傾向がみられたが、cefditoren  $\Delta^3$  については差が認められなかった。

以上のことにより、シメチジン併用時の cefditoren の血清中濃度、尿中排泄率の低下の主たる要因はセファロsporin 6 員環の二重結合の  $\Delta 2$  位から  $\Delta 3$  位への転移によるものでなく、シメチジン併用により胃腸管内の pH が上昇し CDTR-PI の溶解度が下がることなどにより、吸収が低下したものと推定された。実際、CDTR-PI はアルカリ性の緩衝液中では CDTR-PI  $\Delta^3$  および cefditoren  $\Delta^3$  を生ずるものの、小腸ホモジネート中では CDTR-PI  $\Delta^3$ 、cefditoren  $\Delta^3$  はほとんど生成せず cefditoren のみを生成する (Unpublished data)。したがって胃腸管内で、ある程度 pH が上昇しても、CDTR-PI から CDTR-PI  $\Delta^3$  への転

移は実際にはあまり増加しないものと推察される。また、同じエステル型セフェム剤であるセフテラムピロキシルにおいても制酸剤の影響を検討している<sup>9)</sup>が、セファロsporin 6 員環の二重結合の転移した代謝物の量に差は認められず、今回の試験の結果と一致している。

なお、制酸剤である水酸化アルミニウムゲルとシメチジンで、併用による影響が等しく認められなかったが、これは、併用の制酸剤を内服した時間の違い (水酸化アルミニウムゲルは CDTR-PI と同時内服、シメチジンは CDTR-PI の一時間前に内服) と、胃腸内 pH への影響度の大小によるものと推察した。

CDTR-PI 単独投与群については、CDTR-PI 原体と、動物実験で確認された cefditoren、cefditoren  $\Delta^3$  以外の代謝物<sup>9)</sup>、すなわち cefditoren E、 $M_{OH}$  およびピバリン酸についても測定し、CDTR-PI 経口投与後のヒトにおける代謝経路を測定した。CDTR-PI 200 mg 経口投与後 CDTR-PI 自体は血清中、尿中共に検出されなかった。これに対し、活性体 cefditoren が血清、尿中共、主要な存在物質であったが、その異性体である代謝物がわずかに検出され、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率でみると cefditoren が  $22.86 \pm 6.70\%$  であるのに対し、cefditoren  $\Delta^3$  が  $0.42 \pm 0.52\%$ 、cefditoren E が  $0.53 \pm 0.44\%$  存在した。また



ME 1207, cefditoren pivoxil (CDTR-PI); ME 1206, cefditoren.  
 Fig. 8. Postulated metabolic pathway of CDTR-PI after oral administration.



CDTR-PI 経口投与後糞中に多量出現する代謝物  $M_{OH}^{(6)}$  は、投与後 8 時間までは尿中に検出されなかったが、8 時間以降出現し、投与後 24 時間までの累積排泄率は  $0.43 \pm 0.33\%$  を示した。

ラットに活性体 cefditoren を静脈内投与するとほとんど代謝を受けずに cefditoren そのものが体外へ排泄されること<sup>1)</sup>、またラットに CDTR-PI 経口投与後の消化管存在物質を経時的に調べた結果、消化管内に微量ながら CDTR-PI  $\Delta^3$ 、CDTR-PI E が生成されること<sup>8)</sup>、ラットに  $M_{OH}$  を経口投与するとかなりよく吸収され投与後 24 時間で 60% 以上尿中に排泄されること<sup>8)</sup> などから、本剤の代謝経路については Fig. 8 のように推定した。すなわち経口投与された CDTR-PI は吸収される際腸管組織エステラーゼにより加水分解され cefditoren として吸収され尿、胆汁中に排泄される。また消化管内で微量ではあるが、CDTR-PI  $\Delta^3$ 、CDTR-PI E が生成し、これが cefditoren  $\Delta^3$ 、cefditoren E として吸収され尿に微量出現する。

また吸収されなかった CDTR-PI は消化管内で加水分解され、cefditoren となりさらに分解を受け主に代謝物  $M_{OH}$  となり糞中に排泄される。消化管内で生成した  $M_{OH}$  は、一部吸収され尿中に微量出現すると考えられ、それゆえ尿中への出現が投与 8 時間以降と遅れるものと推察した。

また、エステル側鎖部分由来の代謝物ピバリン酸は尿中に抱合体として検出され、モル換算で CDTR-PI 投与量の 92% と高い排泄率を示したが<sup>3)</sup>、これはセフトラムピボキシルの場合<sup>7)</sup> と同様の結果であった。ラットにピバリン酸を経口投与すると良好な吸収性を示し、尿中に排泄されること<sup>8)</sup> から、CDTR-PI 経口投与後尿中に出現したピバリン酸の由来は Fig. 8 に示した経路によるものと考えた。すなわち経口投与された CDTR-PI が腸管組織中で cefditoren に変換する際、脱離したエステル基から発生するピバリン酸が体内に移行したものと、未吸収の CDTR-PI が腸管内で分解し、その際生成したピバリン酸が吸収されたものの合計が尿中に排泄されたものであり、それゆえ高

い尿中排泄率を示したと考えられた。なお、ピバリン酸の抱合体形式についてはピバンピシリンの例ではカルニチンとの抱合体<sup>9)</sup> などが報告されており、本剤の場合もカルニチンとの抱合体としてかなりの部分が排泄されていると推察される。

#### 文 献

- 1) 松元 隆, 岡本淳一, 斉藤光一, 相沢一雅, 小宮泉: 経口用セフェム剤 ME 1207 の実験動物における体内動態. *Chemotherapy* 40 (s-2): 120~130, 1992
- 2) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of ME 1207, a New Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32: 1421~1426, 1988
- 3) 山口利博, 渡辺玲子, 岩沢博之, 森 征一, 川村研治: セフトレン ピボキシルの化学構造及び物理的性質. 医薬品研究, 投稿中
- 4) Chauvette R R, Flynn E H: Chemistry of Cephalosporin Antibiotics. V. Amides and Esters of Cephalothin. *J. Med. Chem.* 9: 741~745, 1966
- 5) Morin R B, Jackson B G, Mueller R A, Lavagnino E R, Scanlon W B, Andrews S L: Chemistry of Cephalosporin Antibiotics. XV. Transformations of Penicillin Sulfoxide. A Synthesis of Cephalosporin Compounds. *J. Amer. Chem. Soc.* 91: 1401~1409, 1969
- 6) 嶋田甚五郎, 斉藤 篤, 柴 孝也, 加地正伸, 堀 誠治, 吉田正樹, 宮原 正: Cefteram pivoxil の吸収, 排泄, 代謝に及ぼす制酸剤の影響. *Jap. J. Antibiotics* 43: 1353~1370, 1990
- 7) 才川 勇, 田井 賢, 杉本由美子: 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. *Chemotherapy* 34 (S-2): 158~165, 1986
- 8) 松元 隆, 生形和幸, 程島直子, 津久井桃子, 小宮泉, 関 英昌, 江角凱夫: 新経口セフェム剤 ME 1207 の生態内動態—ラット, イヌにおける代謝—。薬物動態, 投稿中
- 9) Melegh B, Kerner J, Bieber L L: Pivampicillin-promoted excretion of pivaloylcarnitine in humans. *Biochem. Pharmacol.* 36: 3405~3409, 1987

## Effects of antacids on pharmacokinetics of cefditoren pivoxil and its metabolism in humans

Kohya Shiba, Hiromi Maezawa, Masaki Yoshida  
and Osamu Sakai

The Second Department of Internal of Medicine, The Jikei University School of  
Medicine, 3-9-18 Nishi-Shinbashi Minato-ku, Tokyo 105, Japan

The pharmacokinetics of a newly established oral cephem, cefditoren pivoxil (CDTR-PI), were studied in healthy adult volunteers.

1. The effects of antacids (aluminium hydroxide gel and cimetidine) on the pharmacokinetics of CDTR-PI were investigated. There were no significant differences in serum levels or urinary excretion ratios of cefditoren, the active form of CDTR-PI, and cefditoren  $\Delta^3$  between the groups given CDTR-PI in combination with aluminium hydroxide gel or CDTR-PI alone. In contrast, the maximum serum concentration of cefditoren was significantly lower in the coadministration group receiving CDTR-PI and cimetidine than in the group given CDTR-PI alone. But no significant increase was found in serum levels of cefditoren  $\Delta^3$  or its urinary excretion rates between the two groups.

2. Metabolism of CDTR-PI was studied in the group given the drug (200 mg) alone. CDTR-PI was not detected in either serum or urine. Cefditoren existed mainly in serum and the isomer of cefditoren, cefditoren  $\Delta^3$  was also detected. The urinary excretion rate of cefditoren was 22.9% 24 hours after oral administration of CDTR-PI. In addition, cefditoren, cefditoren  $\Delta^3$ , cefditoren E and  $M_{OH}$  were detected in the urine. Pivalic acid, a metabolite derived from the ester moiety of CDTR-PI, was detected in serum and urine. Pivalic acid was excreted as a conjugate into urine and its excretion rate was 92% of the original dose.