

ME 1207 のイヌにおける組織内移行性

泉 政明・稲葉 常良・新開 祥彦・仲由 武實

明治製菓株式会社薬品総合研究所*

新規なエステル型経口セフェム剤である ME 1207 100 mg/kg をイヌに経口投与し、経時的組織内移行性を調べ、以下の成績を得た。

1. 血漿中濃度は投与後 1 時間で最高値 10.03 $\mu\text{g/ml}$ を示した後、速やかに減少した。
2. 体液及び組織内の最高濃度の順位は胆嚢胆汁>肝臓>胆嚢>胃>腎臓>血漿>小腸>膀胱>膣>卵巣>子宮>歯肉>肺>耳下腺>気管>心嚢液>扁桃>心臓>顎下腺>睪臓>脾臓>胸腺>筋肉>眼房水>脳=髄液であり、又、これらのピーク発現時間は胃、小腸、睪臓及び心嚢液を除きいずれも投与後 1 時間で、その後血漿中濃度推移と同様に減少した。
3. 各組織内濃度の曲線下面積 (AUC) は胆嚢、肝臓、胃、腎臓、膣、小腸、膀胱、卵巣、子宮、気管、肺、歯肉などで大きく、その順位は組織内濃度の最高値と同様であった。
4. 血漿中濃度と組織内濃度を Deconvolution により解析し求めた組織への移行のしやすさを示す K_{11}/K_{21} は組織内濃度の最高値と良く相関した。

Key words : ME 1207, イヌ, 組織内移行性, deconvolution

ME 1207 は、抗菌活性を有する ME 1206 の 4 位カルボン酸にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させた新規なエステル型経口セフェム剤で、内服後、腸管壁エステラーゼにより加水分解され、速やかに ME 1206 として吸収される。本剤は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に広範囲の抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有すると共に各種の β -ラクタマーゼに対して安定で、本酵素産生株にも強い抗菌力を示す¹⁾。

今回、我々は、イヌに ME 1207 を経口投与し、その体液及び組織内への移行性について検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

ME 1207 は、ME 1207 錠と同一成分の混合物を用いた。

2. 実験動物

体重 7.2~12.7 kg の雌性ビーグル犬を被験動物とし、投薬後 0.5, 1, 2, 4, 6 及び 24 時間の各測定点に 3 頭をそれぞれ配した。

3. 投与方法及び投与量

投薬は、給餌後 30 分に行うこととし、ME 1207 100 mg/kg を水 30 ml で、用時、均一に懸濁した後、ネラトンカテーテルを用い強制的に胃内に投与した。さらに、続いて水 20 ml を同様に投与した。

4. 試料の調製

投薬開始から経時的に採血を行い、ペントバルビタ

ール (ネンプタル®) 麻酔下、頸動脈切断により放血屠殺した後、体液及び組織試料を採取した。体液試料としては血液と尿の他、眼房水 (2 眼をプール)、髄液、胆嚢胆汁及び心嚢液を、又、組織としては、脳、胸腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、睪臓、脾臓、胃、小腸、

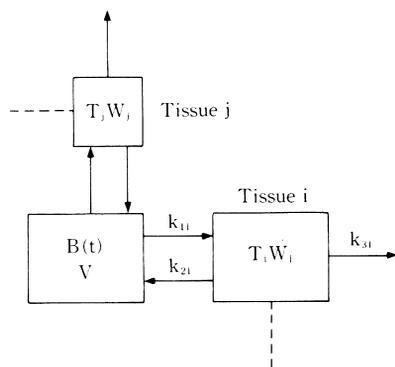


Fig. 1. Model for drug transport between plasma and tissues.

$B(t)$: Plasma concentration of a drug

V : Volume of plasma

T_i, T_j : Concentration of a drug in tissue (i, j)

W_i, W_j : Weight of tissue (i, j)

k_{11}, k_{21}, k_{31} : First order rate constant

*〒 222 横浜市港北区師岡町 760

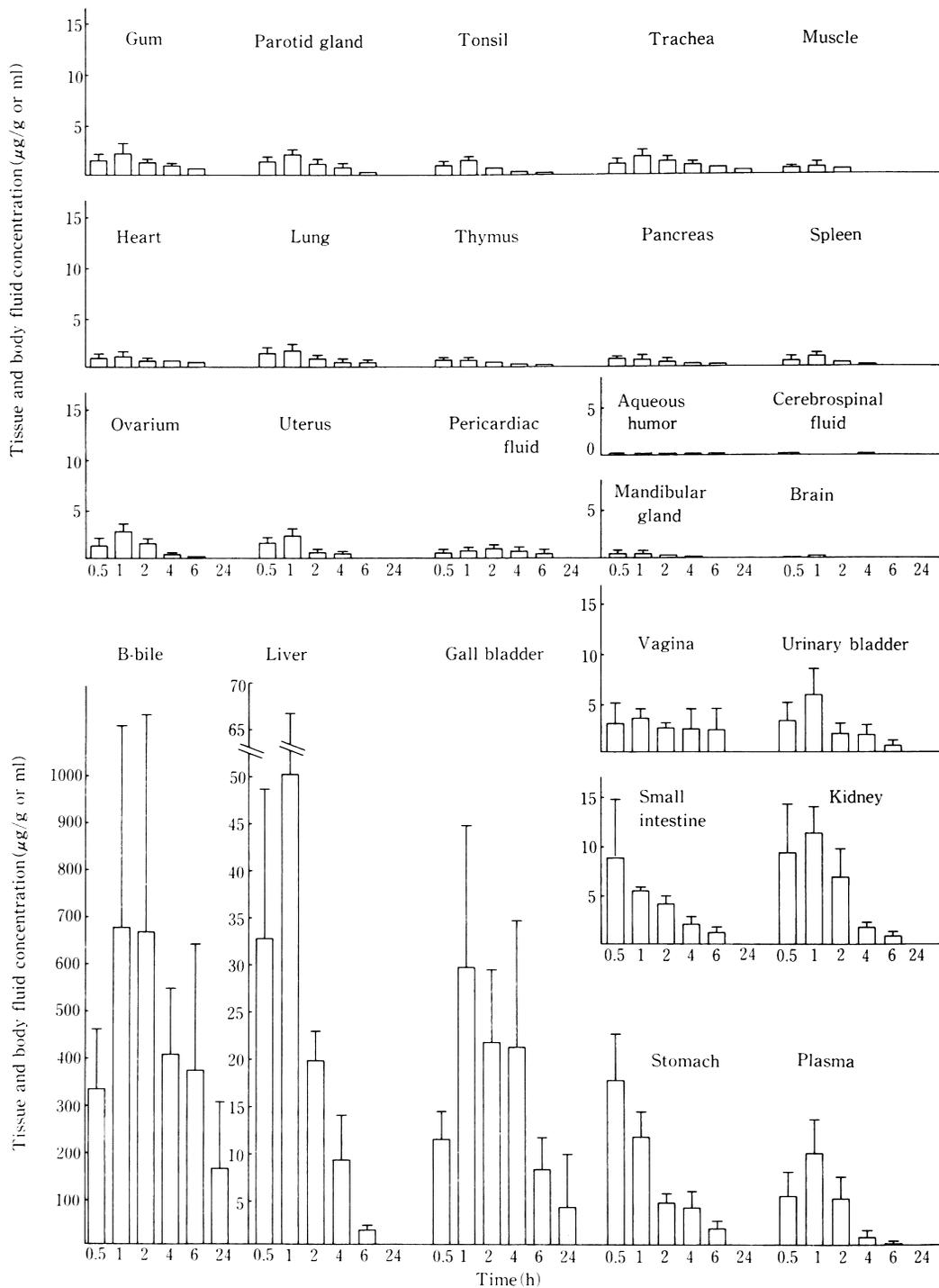


Fig. 2. Tissue and body fluid concentration of ME1206 after oral administration of ME1207 100mg/kg to beagle dogs (n=3).

Table 1. Tissue and body fluid concentration of ME1206 after oral administration of ME1207 100mg/kg to beagle dogs(n=3)

Tissue and body fluid	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml) (Mean \pm SD)					
	0.5h	1h	2h	4h	6h	24h
Plasma	5.92 \pm 2.06	10.03 \pm 3.82	5.21 \pm 2.11	1.49 \pm 0.73	0.47 \pm 0.19	ND
Brain	0.03 \pm 0.03	0.05 \pm 0.02	0.01 \pm 0.02	ND	ND	ND
Gum	1.07 \pm 0.57	1.73 \pm 0.91	0.64 \pm 0.16	0.36 \pm 0.14	0.15 \pm 0.16	ND
Mandibular gland	0.44 \pm 0.39	0.68 \pm 0.27	0.23 \pm 0.08	0.02 \pm 0.03	ND	ND
Parotid gland	0.96 \pm 0.68	1.51 \pm 0.55	0.79 \pm 0.31	0.20 \pm 0.08	0.06 \pm 0.05	ND
Tonsil	0.69 \pm 0.35	0.91 \pm 0.45	0.28 \pm 0.14	0.11 \pm 0.06	0.07 \pm 0.12	ND
Trachea	0.68 \pm 0.42	1.40 \pm 0.59	0.95 \pm 0.55	0.63 \pm 0.50	0.21 \pm 0.05	0.04 \pm 0.07
Muscle	0.21 \pm 0.15	0.44 \pm 0.23	0.19 \pm 0.14	ND	ND	ND
Heart	0.61 \pm 0.45	0.72 \pm 0.30	0.27 \pm 0.13	0.07 \pm 0.01	0.03 \pm 0.02	ND
Lung	1.05 \pm 0.73	1.53 \pm 0.65	0.75 \pm 0.31	0.29 \pm 0.05	0.22 \pm 0.09	ND
Thymus	0.42 \pm 0.18	0.52 \pm 0.03	0.32 \pm 0.09	0.08 \pm 0.05	0.06 \pm 0.05	ND
Liver	33.53 \pm 16.16	50.77 \pm 16.23	20.02 \pm 6.60	9.57 \pm 4.20	1.19 \pm 0.26	0.03 \pm 0.06
Gall bladder	11.84 \pm 4.95	29.63 \pm 15.19	22.71 \pm 8.02	21.29 \pm 14.90	8.92 \pm 3.28	4.81 \pm 5.50
Stomach	18.60 \pm 4.01	11.80 \pm 2.78	5.32 \pm 0.80	4.63 \pm 1.52	2.06 \pm 1.03	0.07 \pm 0.06
Small intestine	8.93 \pm 6.74	5.69 \pm 0.14	4.17 \pm 0.94	2.22 \pm 0.85	0.85 \pm 0.29	0.04 \pm 0.04
Pancreas	0.59 \pm 0.45	0.59 \pm 0.11	0.25 \pm 0.08	0.08 \pm 0.06	0.05 \pm 0.01	ND
Spleen	0.43 \pm 0.31	0.58 \pm 0.24	0.25 \pm 0.11	0.07 \pm 0.03	ND	ND
Kidney	9.74 \pm 6.06	12.34 \pm 2.19	6.91 \pm 4.15	1.77 \pm 0.20	0.87 \pm 0.11	ND
Urinary bladder	3.05 \pm 1.93	5.79 \pm 2.74	1.68 \pm 0.92	1.51 \pm 0.77	0.42 \pm 0.24	ND
Ovaryum	1.72 \pm 0.96	3.03 \pm 0.89	1.83 \pm 0.49	0.53 \pm 0.06	0.16 \pm 0.04	ND
Uterus	1.71 \pm 0.87	2.47 \pm 0.97	1.12 \pm 0.30	0.55 \pm 0.57	0.19 \pm 0.21	0.05 \pm 0.09
Vagina	3.19 \pm 2.09	3.44 \pm 0.53	2.19 \pm 0.47	2.13 \pm 2.51	2.09 \pm 2.56	ND
Aqueous humor	0.01 \pm 0.01	0.06 \pm 0.02	0.06 \pm 0.08	0.06 \pm 0.02	0.03 \pm 0.01	ND
Cerebrospinal fluid	ND	0.05 \pm 0.05	ND	0.01 \pm 0.02	ND	ND
Pericardiac fluid	0.39 \pm 0.22	1.09 \pm 0.27	1.35 \pm 0.51	1.02 \pm 0.17	0.85 \pm 0.40	ND
B-bile	341.06 \pm 126.22	682.48 \pm 429.17	679.09 \pm 463.86	415.55 \pm 136.64	379.43 \pm 276.65	177.74 \pm 126.15

ND : Not detected

胆嚢、筋肉、子宮、卵巣、膈、膀胱、扁桃、歯肉、耳下腺、顎下腺及び気管をそれぞれ採取した。血液、尿及び胆汁の混入を防ぐためそれぞれの組織を生理食塩液で十分洗浄した後、組織重量1g当たり1~3mlの0.1 M Phosphate buffer (pH 7.0)を加えてホモジナイザー (ヒスコトロン®, 日音医理科器械製作所)を用い、氷冷下、15,000 r.p.m.で10秒間磨砕した。得られたホモジネートを直ちに20,000 \times G, 0~4 $^{\circ}$ C, 20分間で遠心分離して上清液を採取し測定試料とした。又、採取した体液試料については、そのまま、又、血液については採取後ヘパリン処理し、1600 \times G, 5 $^{\circ}$ C, 20分間で遠心分離して得られた血漿をそれぞれ測定試料とした。

5. 濃度測定法

Escherichia coli を検定菌とした微生物学的定量法²⁾により、活性代謝物のME 1206を測定した。

6. 組織内薬物濃度の解析

Fig. 1に示す組織内薬物移行モデルより1)式³⁾が成立する。

$$T_i(t) = \int_0^t B(t-\theta) K_{1i} e^{-K_{2i}\theta} d\theta \quad (1)$$

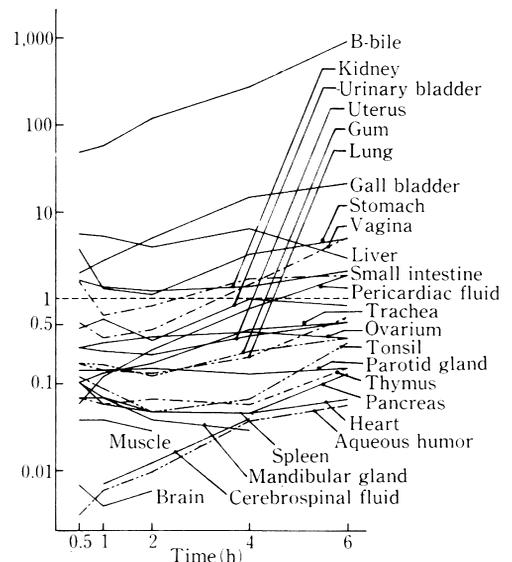


Fig. 3. Ratio of tissue and body fluid to plasma concentration of ME1206 after oral administration of ME1207 100mg/kg beagle dogs (n=3).

$$K_{11} = \frac{V}{W_1} k_{11}, \quad K_{21} = k_{21} + k_{31}$$

血漿中薬物濃度と組織内濃度から1)式を用い非線型最小2乗法により K_{11} , K_{21} ^{4,5)}を求め定常状態における組織の移行のしやすさを示すパラメータ K_{11}/K_{21} を算出した。

II. 結 果

ME 1207 100 mg/kg をイヌに経口投与したときの体液及び組織内濃度を Fig.2, Table 1 に示した。血漿中濃度は投与後1時間に最高値 10.03 $\mu\text{g/ml}$ を示した後、漸次減少し投与後24時間では定量限界以下(0.05

$\mu\text{g/ml}$)であった。その他の体液及び組織における最高値は胃、小腸及び脾臓で投与後0.5時間に、又、心嚢液で投与後2時間にそれぞれみられたが、それ以外の体液及び組織では投与後1時間に最高値を示し、その後は血漿中濃度と同様に減少した。又、それぞれの最高値の順位は胆嚢胆汁>肝臓>胆嚢>胃>腎臓>血漿>小腸>膀胱>膈>卵巣>子宮>歯肉>肺>耳下腺>気管>心嚢液>扁桃>心臓>顎下腺>脾臓>脾臓>胸腺>筋肉>眼房水>脳>髄液であった(Fig.2)。

血漿中濃度に対する体液及び組織内濃度比を Fig.3 に示した。胆嚢胆汁, 胆嚢, 肝臓, 胃, 腎臓, 小腸,

Table 2. Area under the tissue concentration curve (AUC) and pharmacokinetic parameters of tissue distribution of ME 1206 after oral administration of ME1207 100 mg/kg to beagle dogs (n=3)

Tissue and body fluid	Parameter		Tissue and body fluid	Parameter	
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ or ml)	K_{11}/K_{21}		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ or ml)	K_{11}/K_{21}
Plasma	25.98	—	Liver	116.18	5.004
Brain	0.07	0.004	Gall bladder	237.28	3.943
Gum	5.01	0.167	Stomach	56.62	1.598
Mandibular gland	1.12	0.064	Small intestine	28.29	0.819
Parotid gland	3.80	0.153	Pancreas	1.77	0.066
Tonsil	2.73	0.090	Spleen	1.17	0.059
Trachea	6.18	0.160	Kidney	36.73	1.325
Muscle	0.72	0.040	Urinary bladder	15.61	0.529
Heart	1.69	0.075	Ovarium	8.54	0.318
Lung	5.58	0.157	Uterus	7.84	0.252
Thymus	1.84	0.058	Vagina	32.62	0.417

AUC : Trapezoidal rule, K_{11}/K_{21} : Derived from deconvolution

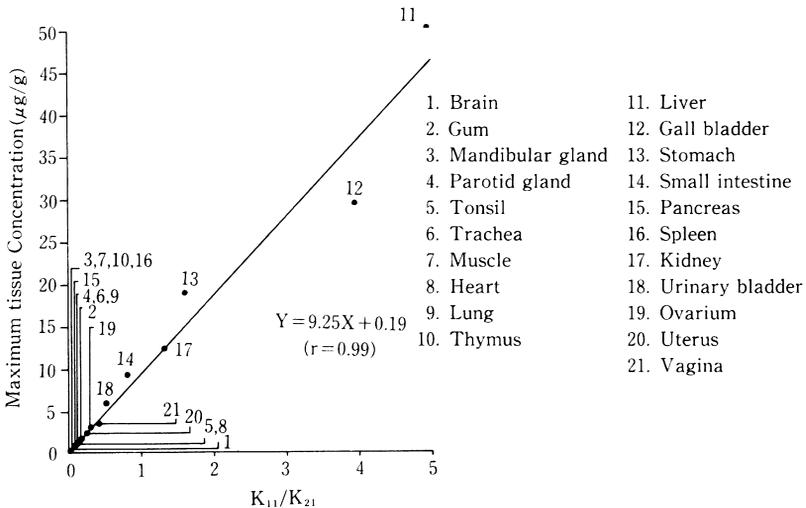


Fig. 4. Relationship between the maximum tissue concentration and pharmacokinetic parameters(K_{11}/K_{21}) of tissue distribution of ME1206 after oral administration of ME1207 100mg / kg to beagle dogs(n=3).

心嚢液、膣及び膀胱ではその比が1以上を示したが、その比が1以下の卵巣、子宮においても比較的高い組織内濃度を示した(Fig.3)。

又、Table 2 に示すように各組織内濃度の曲線下面積(AUC)は胆嚢>肝臓>胃>腎臓>膣>小腸>膀胱>卵巣≧子宮>気管>肺≧歯肉>耳下腺>扁桃>胸腺≧脾臓≧心臓≧脾臓≧顎下腺≧筋肉>脳の順に大きく、又、Deconvolutionによる解析方法で算出した、 K_{11} 、 K_{21} の比 K_{11}/K_{21} は肝臓>胆嚢>胃>腎臓>小腸>膀胱>膣≧卵巣≧子宮>歯肉≧気管≧肺≧耳下腺>扁桃≧心臓≧脾臓≧顎下腺≧脾臓≧胸腺≧筋肉>脳の順に大きい値を示した。

最高組織内濃度値と K_{11}/K_{21} の関係を Fig.4 に示した。両者には相関性がみられ、その相関係数は $r=0.99$ ($n=21$)であった。

III. 考 察

新規なエステル型経口セフェム剤である ME 1207 100 mg/kg をイヌに経口投与したときの体液及び組織内への移行性を検討した。ほとんどの組織内濃度は投与後1時間で最高値に達した後血漿中濃度推移に類似して減少し、他の経口セフェム剤⁶⁻⁹⁾と大差なかった。最高組織内濃度は胃、小腸を除くと肝臓、胆嚢、腎臓、膀胱及び膣で血漿中濃度より高く良好な組織移行性が認められ、これらは非線形最小2乗法により算出した定常状態における組織への移行性のしやすさを示すパラメータ K_{11}/K_{21} と良く相関していた。又、濃度と時間の関係で表されるAUCを指標に組織移行性を順位付けすると、胆嚢>肝臓>胃>腎臓>膣>小腸>膀胱>卵巣≧子宮>気管>肺≧歯肉>耳下腺>扁桃>胸腺≧脾臓≧心臓≧脾臓≧顎下腺≧筋肉>脳の順に良好であることから、これら組織に関連した種々の感染

症に対する臨床効果が期待される。

文 献

- 1) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of ME1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 32 : 1421~1426, 1988
- 2) 石渡信由, 大石繁喜, 中山悦子, 新開祥彦 : 新経口セフェム剤 ME 1207 の体液内濃度測定法, I. 微生物学的定量法. *Chemotherapy* 40(S-2) : 93~100, 1992
- 3) Komiya I, Murata S, Umemura K, Tomono N, Shinkai S, Fujita M : Pharmacokinetics of dibekacin in rabbits and dogs. *J Pharm Dyn* 4:326~373, 1981
- 4) 梅村甲子郎 : Pharmacokinetic analysis ラジオアイソトープ薬物代謝実験法. pp.198~221, 日本アイソトープ協会編, 1981
- 5) 千葉文子, 桜井 孝, 仲由武實, 新開祥彦, 藤田正敬, 小宮 泉 : Cefminox のイヌにおける組織内移行性. *Jpn J Antibiot* 38 : 1769~1775, 1985
- 6) 駒井 亨, 河合賢司, 椿 秀美 徳井太郎, 木下武, 田中 実 : 経口用セフェム剤CS-807の実験動物における体内動態について. *Chemotherapy* 36(S-1) : 229~240, 1988
- 7) 喜多八州男, 浜口 直, 平井真一郎, 今田 哲 : Cefotiam hexetil のマウス, ラット及びイヌにおける体内動態, セフェム骨格成分を中心とした検討. *Chemotherapy* 36(S-6) : 138~145, 1988
- 8) 中清水弘, 木村靖雄, 大坪 龍, 中野雅夫, 中本省三, 平野耕一郎, 山下武夫, 松原尚志, 吉田 正 : 新規経口セフェム抗生物質7432-Sの各実験動物における体内動態. *Chemotherapy* 37(S-1) : 756~773, 1989
- 9) 坂本 博, 広瀬俊治, 中本昭治, 波多野和男, 峰 靖弘, 桑原章吾 : 新しい経口セフェム剤, Cefdinir の実験動物における体内動態. *Chemotherapy* 37(S-2) : 165~178, 1989

TISSUE DISTRIBUTION OF ME1207 IN DOGS

Masaaki Izumi, Tsuneyoshi Inaba, Sachihiko Shinkai,
Takemi Nakayoshi

Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.
760 Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama 222, Japan

A new oral cephalosporin antibiotic, ME1207, was given in doses of 100mg/kg to beagle dogs in order to study its distribution to various tissues. The following results were obtained.

1. The maximum plasma concentration of ME1207, observed 1 hr after oral administration of ME1207, was 10.03 $\mu\text{g/ml}$, and then it decreased rapidly.
2. The highest concentration in tissues and body fluids was observed in B-bile followed by liver, gall bladder, stomach, kidney, plasma, small intestine, urinary bladder, vagina, ovarium, uterus, gum, lung, parotid gland, trachea, pericardiac fluid, tonsil, heart, mandibular gland, pancreas, spleen, thymus, muscle, aqueous humor, brain and cerebrospinal fluid, in that order. The maximum concentrations in all tissues and body fluid except the stomach, small intestine, pancreas and pericardiac fluid, were detected 1 hr after oral administration of ME1207, and then they declined as the plasma concentration also decreased.
3. Areas under the tissue concentration curve (AUC) were large for gall bladder, liver, stomach, kidney, vagina, small intestine, Urinary bladder ovarium, uterus, trachea, lung and gum. The order of AUCs was similar to that of the maximum concentrations in the tissues.
4. The pharmacokinetic parameters (K_{11}/K_{21}) derived from plasma and tissue concentration using the deconvolution method correlated well with the respective maximum tissue concentrations.