

Carfecillin (Carbenicillin phenylester) に関する研究

2. 吸収排泄, 代謝について

西田 実・村川武雄・峯 靖弘・野々山重男

岡田直彦・坂本 博・三木和代・中本昭治

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

五島 瑳 智子

東邦大学医学部微生物学教室

前報で Carfecillin (P-CBPC) が, 各種の生体成分の存在下で比較的容易に加水分解され, Carbenicillin (CBPC) を生成することを報告した¹⁾。本報では P-CBPC を実験動物に経口投与した場合の, 生体内における CBPC の動向を詳細に検討した。また健康志願者に投与した時の吸収排泄について報告する。

実験材料および方法

1. 使用抗生物質

Carfecillin (P-CBPC, Lot. 0438 T, CBPC として 757 $\mu\text{g}/\text{mg}$), Carbenicillin (CBPC, Lot. 0138 T, 768 $\mu\text{g}/\text{mg}$) を使用した。

2. 使用動物

つぎの2種を用いた。すべての動物は使用前日に絶食した。

ラット: SD系, 60~280g (4, 6, 8週令), ♂, ♀

イヌ: Beagle, 8~12kg, ♂

3. 血清中濃度

ラット (1群10匹) には, CBPC として 100mg/kg の P-CBPC を経口投与した。投与0.5, 1, 2時間後に心血を採取し, 血清中の CBPC 濃度を Cup 法で測定した (検定菌 *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490, 血清希釈)。

イヌ (1群6匹) には, CBPC として 100mg/kg の P-CBPC を経口投与し, 投与0.5, 1, 2, 3, 5時間後に前肢正中皮静脈から採血し, 血清中の CBPC 濃度を Cup 法で測定した。

4. 門脈血中濃度

イヌ (1群4匹) にチオペンタール (25mg/kg) 麻酔下で手術し, 門脈および大腿静脈にビニールチューブを挿入し, 麻酔のさめる術後約3時間頃に CBPC として 100mg/kg の P-CBPC を経口投与した。投与0.5, 1, 2, 3, 5時間後に門脈血, 大腿静脈血を採取し, 直ちに esterase の活性を失活させるため, 10^{-4}M -DFP を添加

し, 血清を分離した。ついで血清に2倍量のエタノールを加え, 10,000 r. p. m., 15分遠心分離し, その上清について分離定量を行ない¹⁾, CBPC および P-CBPC の濃度を求めた。

5. 組織内濃度

ラット (1群10匹) に, CBPC として 100mg/kg の P-CBPC を経口投与し, 投与0.5, 1, 2時間後に出血致死させ, 肝, 腎, 肺を摘出し, 組織の重量の2倍量の 1/15M リン酸 buffer (pH 7.0) を加えて, ホモジネートを作成し, 10,000 r. p. m. で20分遠心分離後, 上清中の CBPC 濃度を測定し, 組織内濃度を算出した。

6. 尿中排泄

ラット (1群5匹), イヌ (1群6匹) にそれぞれ CBPC として 100mg/kg の P-CBPC を経口投与し, 0~3, 3~6, 6~24時間の間隔で尿を採取し, 尿中濃度を Disc 法で測定し, 回収率を求めた。

7. 胆汁中排泄

4, 6, 8週令のラット (1群5匹) の胆管にポリエチレンチューブを挿入し, CBPC として 100mg/kg の P-CBPC を経口投与した。0~3, 3~6, 6~24時間の胆汁を採取し, その CBPC 濃度を測定し, 胆汁中回収率を求めた。

8. 吸収部位の検討

ラットの消化管の胃, 小腸上部, 小腸中部, 小腸下部をそれぞれ結紮し, 各結紮群 (1群3匹) の結紮部位に CBPC として 20mg/kg の P-CBPC を (CBPC として 10mg/ml の溶液) 注入する。注入1.5時間後に, 心血を採取し, 結紮部位を摘出する。血清中濃度および結紮部位の残存 CBPC 含量を測定した。結紮部位の残存 CBPC 濃度の測定は, 5%ラット血清含有1/15Mリン酸 buffer (pH 7.0) でホモジネートを作成し, P-CBPC をすべて CBPC に水解後, その濃度を測定した。対照としては結紮部位に薬剤を注入後, 直ちに摘出し, 同様に処理した場合を 100 としてその減少率を求めた。なお,

開腹，結紮手術は無麻酔で実施した。

9. 消化管内分布および便中回収率

ラット（1群5匹）にCBPCとして100 mg/kgのP-CBPCを経口投与し，投与後3，6，24時間目に出血致死させ，胃，小腸上部，小腸下部，大腸・盲腸部，便を採取して，それぞれ各部分の重量の2倍量の1/15 Mリン酸 buffer (pH 7.0) でホモジナイズし，10,000 r. p. m.，15分遠心分離し，上清中のCBPC，P-CBPCを分離定量した。

10. 健康成人志願者における吸収排泄

健康志願者（男，成人）17名に，P-CBPCの1gを下記の条件で投与し，投与後20分，40分，60分，90分，120分，240分に採血，および0～2，2～4，4～6時間の尿を採取し，CBPCの血清中，尿中濃度を測定した。

〈投与条件〉

薬剤：Beecham製500mg錠剤，2錠

投与方法：投与前9～12時間絶食し，薬剤を150mlの水とともに経口投与し，投与2時間後に300ml，さらに2時間後に150mlの水を摂取した。また，薬剤投与後2時間目にハム，野菜，卵，食パン2枚，コーヒーからなる食事を摂取した。

11. 検体中のCBPC濃度の測定

検定菌として，*Ps. aeruginosa* NCTC 10490，検定培地としてAntibiotic medium No. 3+Agar 1% (pH 5.5)を用いるDisc法（感度2～3 μg/ml），またはCup法（感度0.7～1.2 μg/ml）でBioassayして，検体中のCBPC濃度を測定した。

なお標準液は，血清中濃度の測定に対しては，各動物の血清を用いて（ヒトの場合はコンセーラ）作成した。また，尿・胆汁中濃度の測定に対しては1/15 Mリン酸 buffer (pH 7.0) で作成した。

12. P-CBPC および CBPC の分離定量

前報に記載した方法にしたがって実施した¹⁾。

実験結果

1. ラットにおける吸収排泄

1) 血清中濃度

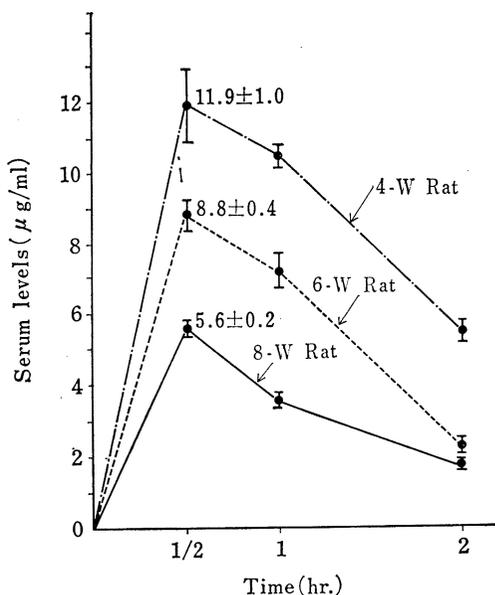
4，6および8週令のSD系ラット各群10匹にP-CBPCを100 mg/kg (CBPC換算) 経口投与し，CBPCの血清中濃度を比較した。

結果はFig. 1のとおりである。4週令ラットの最高血清中濃度は，投与後30分で平均11.9 μg/ml，6週令ラットでは8.8 μg/ml，8週令ラットで5.6 μg/mlとなり，投与後1時間および2時間でも同様に幼若ラットほど高い血清中濃度が得られた。また，同一週令動物の雌雄間には，血清中濃度にほとんど差は認められなかった。

Fig. 1 Serum levels of CBPC after oral administration of P-CBPC in rats
Animal: SD strain, 10 rats/group
Dose: 100 mg/kg (CBPC equivalent)
0.5% M. C. solution

Bioassay: Cup method

Ps. aeruginosa NCTC 10490



2) 組織内濃度

実験の項に記載した方法にしたがい，各群10匹にP-CBPCを100 mg/kg (CBPC換算)を経口投与し，肝，腎，肺内のCBPC濃度を測定し，血清中濃度と比較した。

Table 1に明らかとなり，肝内濃度はラットの週令によってかなりの相違が認められる。6週令ラットのピーク値は64.2 μg/g (30分)，8週令ラットの53.4 μg/g (30分)に対し，4週令では40.3 μg/g (1時間)と比較的低値を示した。しかし腎内濃度では，6週令ラットのピーク値が46.4 μg/g (30分)，8週令ラットでは43.9 μg/g (30分)に対し，4週令では72.0 μg/g (30分)と幼若ラットにおいて明らかに高値を示した。また，肺内濃度も腎内濃度と同様，4週令ラットはピーク値10.7 μg/gと，6および8週令ラットの7.0～7.2 μg/gと比較して高値を示した。また，血清中濃度も前述のとおり，4週令ラットは8週令の約2倍近い値を示した。

以上の結果から成熟ラットより幼若ラットのほうが，P-CBPCの経口投与によるCBPCのBioavailabilityが大であると考えられる。

Table 1 Tissue and serum levels of CBPC after oral administration of P-CBPC in rats

Rat: Week old	Organ* or serum**	Time (hr.)		
		1/2	1	2
4-W	Liver	32.2	40.3	13.8
	Kidneys	72.0	44.7	21.8
	Lungs	10.7	7.5	5.9
	Serum	11.9	10.5	5.5
6-W	Liver	64.2	56.5	21.2
	Kidneys	46.4	43.0	15.5
	Lungs	7.2	6.3	6.1
	Serum	8.8	7.2	2.3
8-W	Liver	53.4	45.1	13.7
	Kidneys	43.9	36.9	10.3
	Lungs	7.0	5.2	5.1
	Serum	5.6	3.6	1.8

Animal: SD strain, 10rats/group

Dose: 100mg/kg (CBPC equivalent)
0.5% M.C. solution

Assay: Cup method

Ps. aeruginosa NCTC 10490* Organ = $\mu\text{g/g}$ ** Serum = $\mu\text{g/ml}$

3) 尿中排泄

上記の各週令ラット各群5匹(雄)に、同一条件でP-CBPCを経口投与し、尿中濃度および24時間までの尿中回収率を測定した。

結果は Table 2 のとおりである。投与後24時間の尿中排泄率を比較すると、4週令ラットで38.2%、6週令ラットで22.3%、8週令ラットで17.5%となり、血清中濃度と同じ傾向で幼若ラットほど排泄率は高かった。また、各週令の動物はいずれも投与後3時間までの尿にCBPCの大部分が排泄された。

4) 胆汁中排泄

実験の項に記載した方法にしたがい、4, 6および8週令ラット(雄)にP-CBPCを100mg/kg(CBPC換算)経口投与した際のCBPCの胆汁中排泄を測定した。

結果は Table 3 に明らかとなっており、幼若ラットほど胆汁中排泄率は大きい。すなわち、24時間までの総排泄率は4週令で14.0%、6週令で11.3%、8週令では6.7%である。これは尿中排泄率と同一の傾向であった。

5) 吸収部位

消化管を胃、小腸上部、中部および下部と等分に結紮したSD系ラットの各部位に、P-CBPCの10mg/ml液

Table 2 Urinary excretion of CBPC after oral administration of P-CBPC in rats

Rat: Age, Weight	0~3 hr.		3~6 hr.		6~24 hr.		Total recovery	
	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	mg	%
80 g	1,980	24.8	1,167	4.4	<111	<2.5	2.33	29.2
60	—	—	2,700	27.0	210	8.8	2.15	35.8
4-W 60	2,778	41.7	1,650	5.5	<133	<3.3	2.83	47.2
60	8,519	38.3	1,650	5.5	<67	<3.3	2.63	43.8
60	2,867	28.9	1,057	6.2	<125	<3.3	2.09	35.1
Average	4,036	33.4	1,645	9.72			2.41	38.2
\pm S. E.	1,508	(n=4) 3.95	290	4.32			0.14	3.23
150	4,000	25.3	167	2.0	<65	<1.0	4.1	27.3
150	800	16.0	1,314	3.1	<83	<1.0	2.9	19.1
6-W 140	2,375	13.6	1,066	2.3	123	1.9	2.49	17.8
150	2,286	16.0	1,520	2.5	102	1.7	3.04	20.3
150	1,375	22.0	647	2.4	182	2.7	4.06	27.1
Average	2,167	18.6	943	2.5			3.3	22.3
\pm S. E.	544	2.17	242	0.14			0.33	2.03
290	2,045	15.5	700	1.7	58	1.0	5.27	18.2
270	5,272	10.7	374	4.3	57	0.83	4.28	15.8
8-W 280	1,209	18.6	490	1.8	<51	<0.74	5.69	20.4
260	1,059	13.8	550	1.3	<51	<0.8	3.93	15.1
250	1,600	16.0	675	2.2	<51	<0.8	4.54	18.2
Average	2,237	14.9	558	2.3			4.74	17.5
\pm S. E.	778	1.30	60	0.53			0.32	0.95

Animal: SD strain, 5rats/group, ♂

Dose: 100mg/kg (CBPC equivalent), 0.5% M.C. solution

Table 3 Biliary excretion of CBPC after oral administration of P-CBPC in rats
 Rat: SD strain, Dose: single dose, 100mg/kg (CBPC equivalent)

Rat			0~3hr.			3~6hr.			6~24hr.			Total (0~24hr.)		
No.	Sex	Weight	μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	mg	%	
4 weeks old	1	Male	115 g	423	0.89	7.7	360	0.31	2.7	50.0	0.23	2.0	1.43	12.4
	2		110	420	0.67	6.1	232	0.20	1.8	72.3	0.33	3.0	1.20	10.9
	3		120	870	1.40	11.6	186	0.16	1.4	86.8	0.40	3.4	1.96	16.4
	4		135	660	1.38	10.2	558	0.48	3.6	47.8	0.22	1.6	2.08	15.4
	5		120	630	1.13	9.5	442	0.38	3.2	63.0	0.29	2.4	1.80	15.1
	Mean			600	1.09	9.0	356	0.31	2.5	64.0	0.29	2.5	1.69	14.0
S. E.			75.1	0.13	0.9	60.8	0.05	0.4	6.5	0.03	0.3	0.15	0.9	
6 weeks old	1	Male	210 g	680	1.43	6.8	195	0.18	0.8	86.0	0.41	2.0	2.02	9.6
	2		190	560	1.29	6.8	270	0.32	1.7	73.0	0.31	1.7	1.92	10.2
	3		180	720	1.44	8.0	260	0.26	1.4	110	0.47	2.6	2.17	12.0
	4		200	605	1.45	7.3	180	0.14	0.7	95.2	0.55	2.8	2.14	10.8
	5		210	885	2.21	10.5	420	0.50	2.4	38.2	0.23	1.1	2.94	14.0
	Mean			690	1.56	7.9	265	0.28	1.4	80.0	0.39	2.0	2.54	11.3
S. E.			50.3	0.15	0.6	38.1	0.06	0.3	11.3	0.05	0.3	0.28	0.7	
8 weeks old	1	Male	270 g	670	1.74	6.5	95.0	0.08	0.3	18.5	0.16	0.6	1.97	7.3
	2		270	320	0.90	3.3	180	0.14	0.5	190	0.84	3.1	1.88	6.9
	3		265	290	0.58	2.2	238	0.17	0.6	325	1.20	4.5	1.95	7.4
	4		270	390	0.90	3.3	178	0.13	0.5	98.0	0.45	1.7	1.47	5.5
	5		270	425	1.06	3.9	155	0.12	0.5	96.5	0.55	2.0	1.74	6.4
	Mean			419	1.04	3.8	169	0.13	0.5	146	0.64	2.4	1.80	6.7
S. E.			60.1	0.17	0.6	20.6	0.01	0.04	46.9	0.16	0.6	0.08	0.3	

(CBPC 換算)を20mg/kg 注入した。また、同様にCBPCを注入して比較した。注入1.5時間後のCBPCの血清中濃度、および各部位からのP-CBPCの減少率を求めた。

結果はTable 4のとおりである。血清中のCBPC濃度は、小腸上部にP-CBPCを注入したとき平均16.2μg/mlと最も高く、他の部位では胃1.7μg/ml、小腸中部および下部はそれぞれ1.8および2.4μg/mlと低値であった。また、CBPCを同一濃度で注入しても特異的に吸収を示す部位はなく、最も高い血清中濃度は、小腸上部の3.2μg/mlにすぎなかった。

つぎに結紮部位からのP-CBPCの減少率も、小腸上部が最も高率で35.2%、他の3部位では11.7~13.1%にとどまった。また、CBPCの注入では特異吸収を裏づける部位は認められなかった。

以上の結果から、P-CBPCの消化管内の吸収部位は小腸上部で、この部位からP-CBPCが吸収され、CBPCの遊離と生体内への移行がおこると考えられる。

6) 消化管内分布および便中回収率

Table 4 Absorption site of P-CBPC in ligated gastro-intestinal tract of rats

Antibiotic	Site	Serum levels (μg/ml)	% decreased from ligated parts
P-CBPC	Stomach	1.7	13.1
	Small intestine		
	Upper	16.2	35.2
	Middle	1.8	11.7
	Lower	2.4	12.5
CBPC	Stomach	3.1	17.2
	Small intestine		
	Upper	3.2	15.2
	Middle	0.8	12.0
	Lower	0.5	10.7

Animal: SD strain, 3 rats/group

Dose: 20mg/kg (CBPC equivalent)

P-CBPCの経口投与後、経時的に消化管の各部位におけるP-CBPCおよびCBPCの推移を検討した(Table 5)。

Table 5 Recovery(%) of CBPC and P-CBPC in gastro-intestinal tract and feces after oral administration of P-CBPC in rats

Time (hr)	Rat (Weight)	Stomach		Small intestine (Upper)		Small intestine (Lower)		Large intestine (Caecum, Feces)		Total recovery (%)		
		P-CBPC	CBPC	P-CBPC	CBPC	P-CBPC	CBPC	P-CBPC	CBPC	P-CBPC	CBPC	Total
3	1. 160 g	7.5	0.1	—	23.4	—	34.4	—	—	7.5	57.9	65.4
	2. 170	1.1	0.2	—	15.1	1.2	25.2	—	—	2.3	40.5	42.8
	3. 170	2.4	0.3	—	12.0	2.5	27.7	—	—	4.9	40.0	44.9
	4. 160	10.1	0.2	3.4	4.5	0.5	22.3	—	—	14.0	27.0	41.0
	5. 180	3.1	1.0	0.3	3.6	3.7	32.5	—	—	7.1	37.1	44.2
6	6. 170	0.8	—	—	7.2	—	52.8	—	—	0.8	60.0	60.8
	7. 160	1.8	—	—	0.5	—	43.1	—	13.0	1.8	56.6	58.4
	8. 170	3.0	—	—	—	—	11.0	—	25.2	3.0	36.2	39.2
	9. 160	0.2	—	0.2	8.1	—	12.6	—	41.6	0.4	62.3	62.7
	10. 180	0.1	—	—	0.5	—	6.9	—	28.8	0.1	36.2	36.3
24	11. 180	—	—	—	—	—	—	—	40.8	—	40.8	40.8
	12. 190	—	—	—	—	—	0.1	—	33.2	—	33.3	33.3
	13. 180	—	—	—	—	—	—	—	38.5	—	38.5	38.5
	14. 180	—	—	—	—	—	0.6	—	40.0	—	40.6	40.6
	15. 170	—	—	—	—	—	0.3	—	31.8	—	32.1	32.1

Animal: SD strain, 6 weeks old, ♂, 5 rats/group

Dose: 100 mg/kg (CBPC equivalent), 0.5% M.C. solution

すなわち、投与後3時間、6時間および24時間におけるP-CBPCとCBPCの総回収率は、それぞれ47.7%、51.5%および37.0%となる。3時間と6時間値との間には大差がないが、24時間値は37.0%と比較的低値となった。

消化管内のP-CBPCとCBPCの経時的消長をみると次のとおりである。投与3時間では大部分のP-CBPCはCBPCに変化して、小腸上部または下部に存在する。しかし、少量の未変化のP-CBPCが胃および小腸に残存している。投与後6時間では大部分がCBPCとして小腸下部および大腸・盲腸・便に集中する。この時間ではP-CBPCはさらに減少し、最も残存率の高い1例で3%にすぎなかった。投与後24時間では胃、小腸上部、下部にはCBPCまたはP-CBPCの残存はほとんどなく、CBPCとしてすべて大腸・盲腸・便に移行していた。

2. イヌにおける吸収排泄

ラットにおけるP-CBPCの吸収排泄の動態を明らかにしたが、つぎにイヌを用いてP-CBPCが、門脈血中へ移行する状態または門脈血中におけるP-CBPCとCBPCの消長を末梢血中のそれと比較した。

1) 血清中濃度

健康なビーグル犬(雄, 9~11.3kg) 6匹にP-CBPCを100 mg/kg (CBPC換算) 経口投与し、常法どおり

Fig. 2 Serum levels of CBPC after oral administration of P-CBPC in dogs

Dog: Beagle, 9.0~11.0 kg

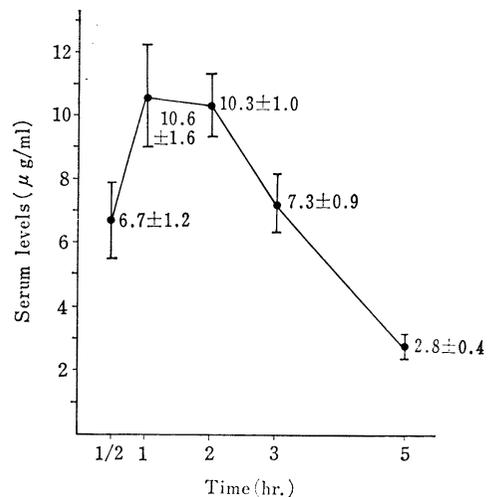
6 dogs/group

Dose: 100 mg/kg (CBPC equivalent)

0.5% M.C. solution

Bioassay: Cup method

Ps. aeruginosa NCTC 10490



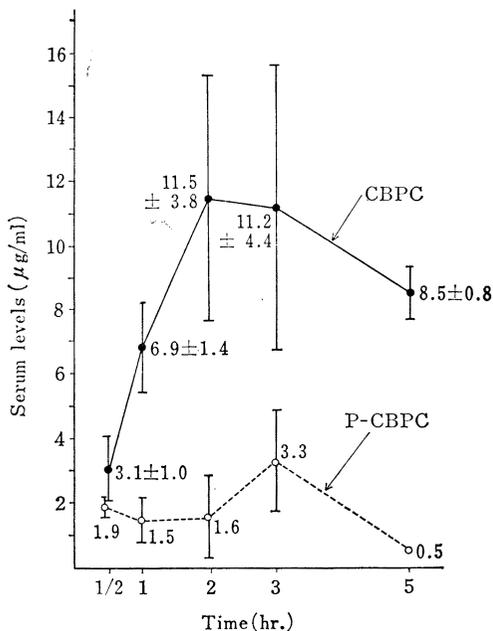
CBPC の血清中濃度を測定した。また、ビーグル犬を麻酔下に手術して3時間経過後、麻酔がさめてから上記のとおりP-CBPCを経口投与し、門脈血清および大腿静脈血清中のCBPCおよびP-CBPC濃度を分離定量した。

無麻酔の正常ビーグル犬の末梢血の血清中のCBPC濃度はFig.2のとおりである。最高血清中濃度は10.6~10.3 $\mu\text{g/ml}$ と投与後1~2時間に得られる。また、CBPCの血清中濃度は投与後5時間まで測定され、2.8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。

つぎに門脈血および大腿静脈血中のCBPCおよびP-CBPC濃度を比較した。麻酔条件が経口投与時の吸収に影響を及ぼすと考えられるので、この点を考慮して実験を行なった。

Fig.3はP-CBPCを100mg/kg(CBPC換算)経口投与した際の門脈血中のCBPCおよびP-CBPC濃度を示す。CBPCの最高値は投与後2~3時間で11.5~11.2 $\mu\text{g/ml}$ となり、5時間でも8.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い値を示した。また、未変化のP-CBPCは最高値3.3 $\mu\text{g/ml}$ が3時間目に得られたが、これはCBPCの約1/3~1/4濃度に相当する。

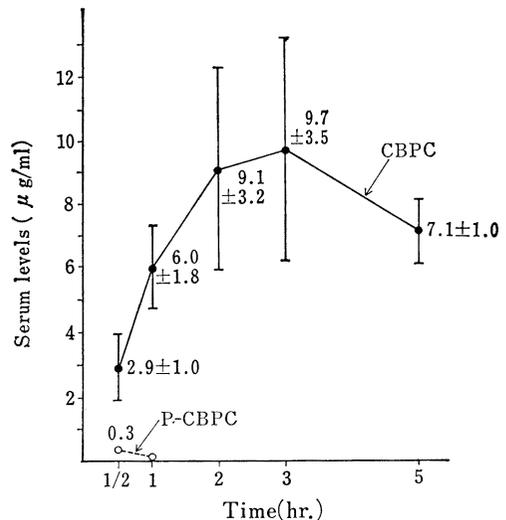
Fig. 3 Concentrations of CBPC and P-CBPC in portal serum after oral administration of P-CBPC in dogs
Dog: Beagle, 10.0~13.0 kg
4 dogs/group, ♂
Dose: 100mg/kg (CBPC equivalent)
0.5% M.C. solution



同一のビーグル犬について大腿静脈血中のCBPCとP-CBPC濃度を測定した結果は、Fig.4のとおりである。まずCBPC濃度の最高値は門脈血と同様、投与後2~3時間値が9.1~9.7 $\mu\text{g/ml}$ と同程度またはやや低値を示した。しかし、P-CBPCは投与後30分目に0.3 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて低濃度が検出されたただけであった。したがって腸管組織内でester分解をうけず、未変化のP-CBPCが一部、門脈血を経由して肝組織に移行し、この部位ですべてがCBPCに変化すると考えられる。

Fig. 4 Concentrations of CBPC and P-CBPC in femoral serum after oral administration of P-CBPC in dogs

Dog: Beagle, 10.0~13.0 kg,
4 dogs/group, ♂
Dose: 100mg/kg (CBPC equivalent)
0.5% M.C. solution



2) 尿中排泄

健康なビーグル犬6匹にP-CBPCを投与して血清中濃度をFig.2のとおり求めたが、この実験時に採尿して、尿中濃度および回収率を測定した。CBPCの24時間総回収率は平均7.2%と低率であった。また、投与後3時間および3時間から6時間の両時間帯にそれぞれ約3%の排泄がみられ、6時間までに大部分が排泄された。また、尿中濃度も両時間帯では平均2,780 $\mu\text{g/ml}$ および2,373 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度が維持されている(Fig.5)。

3. 健康成人志願者における吸収排泄

1) 血清中濃度

実験の項に記載した条件にしたがい、P-CBPCを17名の志願者に空腹時に1g経口投与し、CBPCの血清中濃度を求めた(Fig.6)。投与後60分に14.5 $\mu\text{g/ml}$ とビ

Fig. 5 Urinary excretion of CBPC after oral administration of P-CBPC in dogs

Dog : Beagle, 9.0~11.3 kg
6 dogs/group, ♂
Dose : 100 mg/kg (CBPC equivalent)
0.5% M.C. solution
Bioassay; Paper disc method
Ps. aeruginosa NCTC 10490

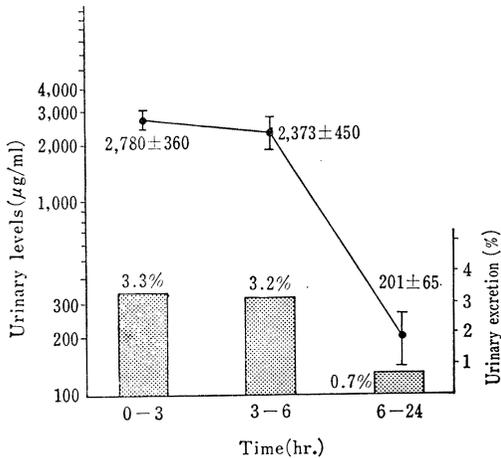
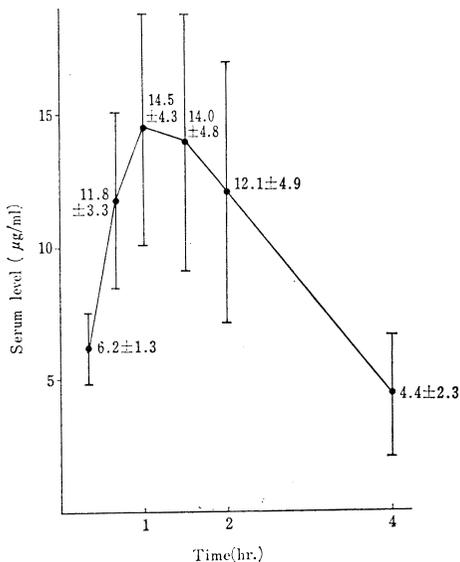


Fig. 6 Mean serum levels of CBPC in 17 human volunteers (fasting state) after oral administration of P-CBPC

Dose : 1 g single dose
Bioassay : Paper disc method
Ps. aeruginosa NCTC 10490
Standard solution : Serum dilution
(Consera)



ーク値が得られた。2時間で12.1 µg/ml, 4時間で4.4 µg/mlの濃度が維持された。また、血清中に存在する活性物質はすべてCBPCで、P-CBPCの存在は認められなかった。ただこの結果は空腹時に水を一定条件で投与した場合の成績で、一般に経口剤を服用する時よりも多い摂水条件である。したがって水の摂取量および回数 of 血清中濃度に及ぼす影響について、さらに検討を必要とする。

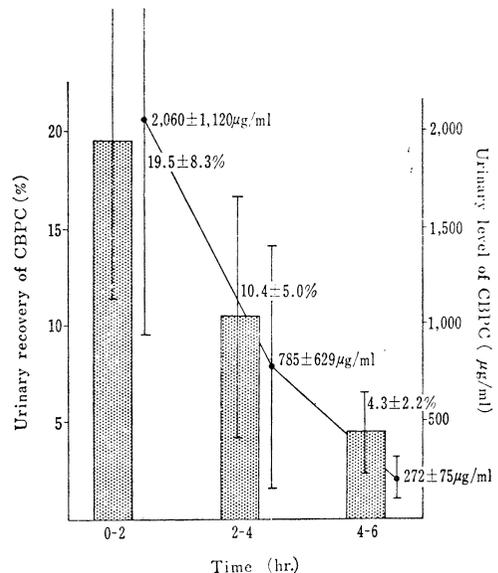
2) 尿中排泄

血清中濃度の測定と同時に同一志願者の尿中排泄について検討を加えた (Fig.7)。1gのP-CBPCの投与で、6時間までのCBPCの尿中回収率は34.2%であった。2時間までに19.5%、2~4時間尿に10.4%、4~6時間尿に4.3%が排泄された。また、平均尿中濃度は最も排泄率の大きい2時間尿で、2,060 µg/ml、2~4時間尿で785 µg/ml、4~6時間尿で272 µg/mlと高値を示した。また、尿中の活性物質はすべてCBPCで、P-CBPCはまったく検出されなかった。

Fig. 7 Urinary excretion of CBPC in 17 human volunteers (fasting state) after oral administration of P-CBPC

Dose : 1 g single dose
Bioassay : Paper disc method
Ps. aeruginosa NCTC 10490
Standard solution : 1/15 M Phosphate buffer (pH 7.0)

Recovery for 6 hr.
34.2 ± 9.5%



考 察

CBPC は経口投与により、ほとんど吸収されないが、その phenylester、P-CBPC は同一の投与ルートから吸収され、生体内で CBPC を遊離し、特定の感染治療の目的に応用し得る程度の生体内濃度を与えることが知られている²⁾³⁾⁴⁾。吸収性における P-CBPC と CBPC との相違は、P-CBPC が酸性領域で安定であること、および脂溶性がきわめて高いという物性上の特徴によるものと思われる¹⁾。

消化管の各部を結紮したラットを用いて行なった吸収部位の検討結果では、P-CBPC は小腸上部で特異的に吸収されることが明らかであるが、CBPC は腸管から吸収されないで、P-CBPC として小腸組織内に移行し、この部位で CBPC と Phenol に水解されるものと推定される。常用量の投与で小腸組織内で遊離した Phenol は、直ちに大部分が硫酸抱合をうけ、一部がグルクロン酸抱合をうける⁵⁾。したがって門脈血中には遊離 Phenol および未変化の P-CBPC がきわめて少量存在するが、肝組織ではほぼ完全に代謝をうけ、末梢血中からはこれらの物質はほとんど検出されない。

前報で P-CBPC をラットに連続経口投与しても、ラット各組織の P-CBPC の水解活性は著明に変動しないことを述べた。Jones らはヒトに P-CBPC を 1g、1日3回、28日間連続経口投与しても末梢血中の遊離 Phenol 濃度は対照群と比較して変化なく、conjugate forms として存在することを明らかにしている⁵⁾。したがって正常状態においては P-CBPC の水解と、生成した Phenol の代謝については生体側に過剰の代謝能が保持されているものと思われる。また、CAPEL らは Phenol の代謝能は動物種により異なることを報告している⁶⁾。

本報ではとくに週令の異なるラットに P-CBPC を経口投与し、各週令動物間における CBPC の吸収排泄を比較したが、血清中濃度、組織内濃度、その他尿中、胆汁中排泄などいづれも幼若ラットは高令ラットより CBPC の吸収性が大であった。ラットの週令の相違により腸管内における P-CBPC の水解活性に差があるかどうかなど、今後検討を必要とする問題と思われる。

要 約

1. ラットに 100 mg/kg、経口投与時の最高血清中濃度は、4 週令ラットで 11.9 $\mu\text{g/ml}$ (30分)、6 週令ラットでは 8.8 $\mu\text{g/ml}$ 、8 週令ラットで 5.6 $\mu\text{g/ml}$ と幼若ラットほど高い血清中濃度が得られた。

2. ラットに 100 mg/kg、経口投与時の組織内濃度では、肝内濃度はラットの週令によって、かなりの相違が

認められる。すなわち 6 週令ラットでは 64.2 $\mu\text{g/g}$ 、8 週令ラットの 53.4 $\mu\text{g/g}$ に対し、4 週令ラットでは 40.3 $\mu\text{g/g}$ であった。しかし、腎内濃度は 6 週令ラット (46.4 $\mu\text{g/g}$) と 8 週令ラット (43.9 $\mu\text{g/g}$) との間では近似値を示したが、4 週令ラットでは 72.0 $\mu\text{g/g}$ と幼若ラットにおいて明らかに高い値を示した。また、肺内濃度は一般に低濃度ではあるが、幼若ラットほど高い傾向を示した。

3. ラットでの尿中排泄は、8 週令ラット 17.5%、6 週令ラット 22.3%、4 週令ラット 38.2% と、血清中濃度と同様に幼若ラットほど排泄率は高かった。

4. ラットでの胆汁中排泄は、8 週令ラットで 6.7%、6 週令ラットで 11.3%、4 週令ラットで 14.0% と、幼若ラットほど排泄率は高かった。

5. ラットの消化管を胃、小腸上部、中部および下部と等分に結紮して、各部位に P-CBPC を 20 mg/kg 注入し、CBPC の血清中濃度と各部位からの P-CBPC の減少率を求めた。血清中の CBPC 濃度は小腸上部に注入した時が、他の部位に注入したのに比べ最も高かった。いっぽう、CBPC を同一濃度注入しても、血清中濃度はきわめて低い値を示した。

結紮部位からの P-CBPC の減少率も、小腸上部が最も高率 (35.2%) で、他の 3 部位は 11.7~13.1% であった。他方、CBPC の注入部位での減少率は 10.7~17.2% の範囲で、特異的吸収を裏づける部位は認められなかった。

6. P-CBPC の消化管内分布をみると、経口投与 3 時間後では大部分の P-CBPC は CBPC に変化し、小腸上部または下部に存在するが、少量の未変化の P-CBPC は胃および小腸に残存している。6 時間後では大部分が CBPC として小腸下部、大腸、盲腸、便に集中する。さらに 24 時間後では胃、小腸上部、下部には CBPC および P-CBPC の残存はほとんどなく、CBPC としてすべて大腸、盲腸、便に移行している。

7. イヌに 100 mg/kg 経口投与すると、末梢血中には CBPC として 10.6~10.3 $\mu\text{g/ml}$ (1~2 時間) が得られた。また、門脈血中には CBPC として 11.5~11.2 $\mu\text{g/ml}$ (2~3 時間) が検出されたが、未変化の P-CBPC 濃度は 3.3 $\mu\text{g/ml}$ (3 時間) であった。さらに大腿静脈血中の CBPC 濃度、9.1~9.7 $\mu\text{g/ml}$ (2~3 時間) に対し、未変化の P-CBPC 濃度は 0.3 $\mu\text{g/ml}$ (30分) ときわめて低濃度が検出された。

8. 同時に尿中排泄を求めると、CBPC の 24 時間総回収率は 7.2% と低率であった。

9. ヒトに P-CBPC を 1g 経口投与した場合の血中 CBPC 濃度は 14.5 $\mu\text{g/ml}$ (60分) がピーク値である。

また、この時の血清中には P-CBPC の存在は認められなかった。

10. 同時にヒトの尿中回収率をみると、6時間までに34.2%の CBPC が回収された。さらにこの尿中には P-CBPC はまったく検出されなかった。

文 献

- 1) 西田実, 他 : Carfecillin (Carbenicillin phenyl ester) に関する研究, 1. 試験管内抗菌作用, 加水分解, 感染防御効果について。Chemotherapy 23(7) : 2210~2219, 1975
- 2) ENGLISH, ARTHUR R.; *et al.* : Carbenicillin indanyl sodium, an orally active derivative of carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemother. 1(3) : 185~191, 1972
- 3) BUTLER, K.; *et al.* : Indanyl carbenicillin : chemistry and laboratory studies with a new semisynthetic penicillin. J. Infectious Diseases 127, Suppl. : 97~104, 1973
- 4) 第21回日本化学療法学会東日本支部総会 Carfecillin 研究会報告, 1974 (東京)
- 5) JONES, K.H. : The clinical pharmacology of BRL 3475. (Personal communication)
- 6) CAPEL, I.D.; *et al.* : The fate of [¹⁴C] phenol in various species. Xenobiotica 2(1) : 25~34, 1972

LABORATORY EVALUATION OF CARFECILLIN, A CARBENICILLIN PHENYL ESTER

II ABSORPTION, EXCRETION AND METABOLISM

MINORU NISHIDA, TAKEO MURAKAWA, YASUHIRO MINE, SHIGEO NONOYAMA,
NAOHIKO OKADA, HIROSHI SAKAMOTO, KAZUYO MIKI and SYOJI NAKAMOTO
Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

SACHIKO GOTO

Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine

The serum and tissue levels, and urinary, biliary and fecal excretions of carbenicillin after oral administration of carfecillin were determined in different animals. The serum levels of carbenicillin after oral administration of carfecillin 112.8 mg/kg (equivalent to 100 mg/kg of carbenicillin) were compared among Sprague-Dawley strain rats aged 4, 6 and 8 weeks. The serum levels of carbenicillin in younger male and female rats were higher than those in older rats. When the tissue levels of carfecillin given orally to rats were determined under the same conditions, carbenicillin levels in 4-week-old rats were higher in the kidneys and lungs, and were lower in the liver than those in 6- and 8-week-old rats.

The authors attempted to elucidate the sites where carfecillin is hydrolyzed into carbenicillin and absorbed after oral administration to rats. In the rats with intestinal ligation, the serum levels of carbenicillin after injection of carfecillin to the upper part of the intestine were the highest and disappearance of carfecillin from this site was the most rapid.

The 24-hour urinary recovery of carbenicillin in rats aged 4, 6 and 8 weeks after oral administration of the same dose of carfecillin paralleled to the serum levels of carbenicillin. The urinary recovery in rats aged 4 weeks was twice as that in rats aged 8 weeks. About 15 percent of carbenicillin was excreted in the bile within 24 hours after oral administration of carfecillin. The disappearance rate of carfecillin in stomach was determined at the same dose to compare the disappearance of carfecillin and carbenicillin.

After oral administration of carfecillin 112.8 mg/kg to beagle dogs carfecillin was detected in the portal vein blood but not in the femoral vein blood.

The serum levels and urinary excretion of carbenicillin in 17 healthy volunteers after oral administration of 1 g carfecillin under controlled conditions were studied.