

## 健康成人および腎機能障害患者における Carfecillin の 経口投与時の吸収、排泄について

中野 博・林 睦雄・石部知行

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

### 序 言

今日 Carbenicillin の尿路感染症における地位は確立されているが、消化管からの吸収が悪いため、すべて非経口的投与が行なわれてきた。Carbenicillin の経口投与を目的として開発された Carfecillin を、臨床的に実際によく遭遇する腎機能障害患者に使用して、吸収および排泄に関する検討を行なったので、その成績をここに報告する。

### 研究対象と方法

健康成人男子5名および昭和49年7月～昭和50年1月までに広島大学医学部付属病院泌尿器科に入院した中等度ないし高度の腎機能障害患者6名(男子4名, 女子2名)の計11名を対象とした。

前者の年齢は27～29才, 平均28.2才, また体重は50～60 kg, 平均55.2kgであり, これをGroup Iとした。後

者の年齢は68～82才, 平均73才, また体重は34～52 kg, 平均45.9 kgであり, これをGroup IIとした。

Group II については投与前に24時間内因性クレアチニン・クリアランス(以下Ccrと略す), PSP試験15分値およびFISHBERG濃縮試験最高滲透圧を, また投与前後に血清尿素窒素(以下BUNと略す)および血清クレアチニン(以下Scrと略す)値を測定した(Table 1)。

Single dose studyとしてCarfecillinのフィルムコート錠1g(Carbenicillin遊離酸794mgに相当)を朝食直後の午前8時30分に経口投与し, その後0.5, 1, 1.5(Group Iだけ), 2, 4および6時間後にそれぞれ血清を採取した。

尿は薬剤内服後0～2, 2～4, 4～6時間の時間帯に分けて採取し, Group IIについてはさらに6～12, 12～24時間の時間帯に分けて採取した。

同一人についてMultiple dose studyとして1回1gを毎食後および午後10時の1日4回, 1週間経口投与を

Table 1 Subjects studied

Patients with renal dysfunction

(Group II)

Volunteers with normal renal function

(Group I)

Case	Age	Sex	Wt <sup>1)</sup>
A	29	M	50
B	27	M	50
C	28	M	57
D	28	M	59
E	29	M	60

Case	Age	Sex	Wt <sup>1)</sup>	Ccr <sup>2)</sup>	PSP <sup>3)</sup>	Osm <sup>4)</sup>	BUN <sup>5)</sup>		Scr <sup>6)</sup>	
							Before	After	Before	After
F	82	M	34	8.3	4.5	559.4	49	47	4.2	3.6
G	68	F	39	36.0	14.5	480.6	19	13	1.4	1.3
H	68	F	47.5	39.0	23.0	662.0	21	20	1.2	1.3
I	70	M	52	39.5	15.0	418.8	16	23	1.6	0.8
J	72	M	51	42.8	11.0	408.6	13	11	2.0	1.7
K	80	M	52	43.1	13.5	604.8	21	16	1.9	1.3

1) Wt=body weight in kg

2) Ccr=endogenous creatinine clearance in ml/min.

3) PSP=PSP test for 15 min. in %

4) Osm=maximum osmolarity in mOsm./l

5) BUN=serum urea nitrogen in mg/dl

6) Scr=serum creatinine in mg/dl

続け、3日目 (Group I だけ) および最終投与日の朝食後の午前8時30分の内服時から Single dose study と同様の方法で試料を採取した。

いずれの Study においても、Carfecillin 投与中は他の薬剤は併用しなかった。

採取した血清と尿中の Carbenicillin の力価は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を検定菌とする Cup 法で測定した。

検量線の作成には Carbenicillin (標準力価 837  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ) の pH 7.0 のリン酸緩衝液および動物血清でそれぞれ

各濃度の標準溶液を調製し、それぞれ尿および血清試料に使用した。

### 研究成績

5人の健康人および6名の腎機能障害者に Carfecillin 1g を1回、または1回1g を1日4回、7日間連続投与したときの結果を、Table 2~5に示した。

なお、後述するように個々の例で血清中濃度および尿中濃度が Peak に達するまでの時間にかかなりの個体差がみられるので、Peak level の平均値も算出して各 Table

Table 2 Serum carbenicillin concentrations ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) in volunteers with normal renal function

	Single dose study						Multiple dose study												
	Time (hours) after dosing						Time (hours) after dosing on 3rd day (upper) and 7th day (lower)												
	0.5	1	1.5	2	4	6	0.5	1	1.5	2	4	6							
A	5	11.8	3.7	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	6.1	3.4	2.7	<1.6	<1.6	<1.6	2.7	5.8	2.8	<1.6	<1.6	
B	<1.6	5.9	14.7	12	<1.6	<1.6	<1.6	14.6	17.5	13.5	4.2	<1.6	<1.6	7.5	19.4	19.2	14.0	<1.6	<1.6
C	<1.6	<1.6	8.6	10.8	<1.6	<1.6	8.6	11	8.9	7.8	<1.6	<1.6	4	5.5	4.5	4.9	3.9	<1.6	<1.6
D	5.9	9.2	6.4	5.3	<1.6	<1.6	4.2	6.4	5.7	4.1	<1.6	<1.6	6.6	8	6.4	4.5	<1.6	<1.6	
E	4.4	15.2	13.5	9.9	<1.6	<1.6	11.5	22.5	17.5	9.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	7.6	3.6	<1.6	<1.6
Mean	3.7	8.7	9.4	7.9	<1.6	<1.6	5.5	12.1	10.6	7.5	2.1	<1.6	4.3	7.4	7.5	6.8	2.5	<1.6	<1.6
Mean of peak levels	12.3						12.7 9.3												

Table 3 Serum carbenicillin concentrations ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) in patients with renal dysfunction

	Single dose study						Multiple dose study					
	Time (hours) after dosing						Time (hours) after dosing on 7th day					
	0.5	1	1.5	2	4	6	0.5	1	1.5	2	4	6
F	<1.6	5.6	—	6	8	8.9	—	10.4	—	14.1	12.8	10.5
G	<1.6	<1.6	—	5.3	9.7	10.3	<1.6	8.5	—	10.5	5.7	<1.6
H	3.9	4.5	—	5.2	2.1	<1.6	<1.6	<1.6	—	<1.6	1.8	2.8
I	9.4	21.2	—	15	6	<1.6	4.9	3.4	—	10.5	8.8	<1.6
J	<1.6	<1.6	—	<1.6	2.4	3.7	3.7	4.4	—	7	12.5	4.5
K	<1.6	3.2	—	3.2	2.2	<1.6	1.7	2.1	—	3.8	9	3
Mean	3.3	6.3	—	6.1	5.1	4.6	2.7	5.1	—	7.9	8.4	4.0
Mean of peak levels	8.8						9.9					

Table 4 Urinary carbenicillin concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) in volunteers with normal renal function

	Single dose study			Multiple dose study		
	Period (hours) after dosing			Period (hours) after dosing on 3rd day (upper) and 7th day (lower)		
	0~2	2~4	4~6	0~2	2~4	4~6
A	44 (13.6)**	630 (98.7)	700 (59.5)	630 (110.3) 385 (46.2)	540 (102.6) 630 (88.2)	175 (84.0) 108 (12.9)
B	2,300 (115.0)	1,540 (106.3)	345 (14.5)	1,600 (99.2) 2,100 (168.0)	1,500 (97.5) 1,750 (140.0)	510 (27.0) 240 (19.2)
C	360 (47.9)	450 (58.5)	280 (19.6)	1,300 (92.3) 610 (68.3)	1,550 (107.0) 580 (60.9)	260 (8.8) 220 (20.0)
D	890 (144.2)	800 (100.8)	390 (25.0)	1,290 (121.3) 980 (132.3)	660 (55.4) 660 (55.4)	215 (19.8) 118 (12.3)
E	322 (58.0)	240 (42.0)	150 (14.7)	3,100 (232.5) 580 (107.9)	600 (63.3) 1,000 (138.0)	210 (20.0) 350 (19.6)
Mean	783 (75.7)	732 (81.3)	373 (26.7)	1,584 (131.1) 931 (104.5)	970 (85.2) 924 (96.5)	274 (31.9) 207 (16.8)
Mean of peak levels	932			1,634 1,064		

\* Numbers in parenthesis indicate total mg excreted in urine.

Table 5 Urinary carbenicillin concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) in patients with renal dysfunction

	Single dose study					Multiple dose study				
	Period (hours) after dosing					Period (hours) after dosing on 7th day				
	0~2	2~4	4~6	6~12	12~24	0~2	2~4	4~6	6~12	12~24
F	51 (2.4)**	59 (2.6)	180 (8.3)	53 (19.5)	28 (12.2)	340 (27.2)	430 (31.8)	440 (25.5)	125 (27.3)	37 (16.3)
G	4 (0.5)	94 (13.5)	590 (67.3)	560 (229.6)	630 (240.1)	110 (13.2)	830 (38.2)	155 (10.9)	138 (55.2)	3.4 (2.5)
H	270 (27.0)	400 (88.0)	96 (19.2)	17.5 (12.3)	3.7 (2.6)	<1.6 (<0.1)	<1.6 (<0.2)	<1.6 (<0.3)	<1.6 (<0.8)	<1.6 (<1.4)
I	460 (138.0)	1,730 (294.1)	305 (76.3)	41 (28.7)	<1.6 (<0.2)	210 (8.0)	700 (210.0)	195 (39.0)	54 (39.0)	<1.6 (<2.6)
J	<1.6 (<0.2)	<1.6 (<0.2)	8 (0.8)	<1.6 (<0.9)	<1.6 (<2.2)	23.5 (2.8)	132 (26.4)	175 (35.0)	<1.6 (<0.9)	<1.6 (<2.1)
K	<1.6 (<0.2)	10 (1.8)	7.5 (0.8)	<1.6 (<0.5)	<1.6 (<0.4)	<1.6 (<0.2)	<1.6 (<0.4)	14.7 (3.2)	<1.6 (<1.3)	<1.6 (<1.0)
Mean	131 (28.1)	382 (66.7)	198 (28.8)	112 (48.6)	111 (43.0)	114 (8.6)	349 (51.2)	164 (19.0)	54 (20.8)	7.8 (4.3)
Mean of peak levels	493					360				

\* Numbers in parenthesis indicate total mg excreted in urine.

に示した。

平均血清中 Carbenicillin 濃度を Fig. 1 および 2 に示した。

Fig. 1 Mean serum concentrations of carbenicillin after oral administration of carfecillin 1,000mg to five volunteers and six patients with renal dysfunction

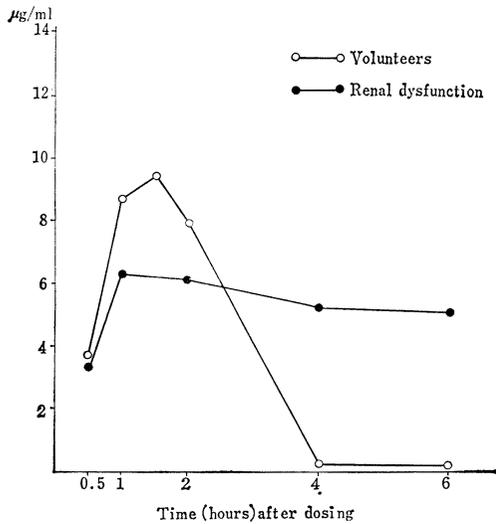
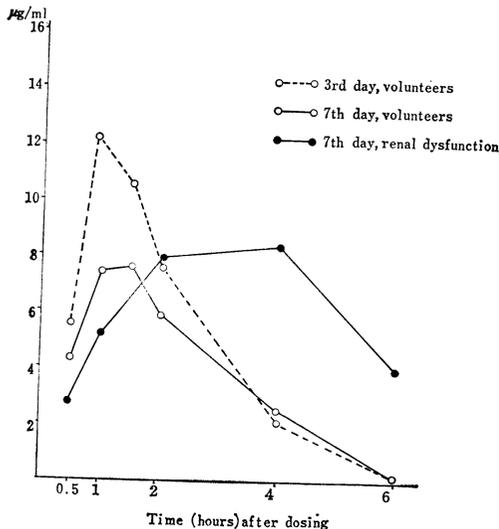


Fig. 2 Mean serum concentrations of carbenicillin after oral administration of carfecillin to five volunteers and six patients with renal dysfunction at 1,000 mg q. i. d. for 7 days



Single dose study では Group I は立ち上りは速く Peak time は 60~120分であったが, Group II では遅れる傾向にあり, 60分~6時間と一定せず, 平均値は6時間後にも下る傾向をわずかに認めるだけであった。

Peak level の平均値は Group I では 12.3 μg/ml であったが, Group II では 8.8 μg/ml と予想に反して低値であり, Group I に比し Group II の Half-time は延長する傾向にあった。

Multiple dose study では Group I は Single dose study と同様な推移を示し, Group II ではバラツキが多いが, 徐々に高値となり, 6時間後には下る傾向を明らかに認めたが, その6時間後の平均 Level は Single dose study の場合と大差なかった。Peak time は Group I では 60~120分, Group II では 2~6時間で, Group II は Group I に比し明らかに遅れていた。

Peak level の平均値は Group I では3日目および最終日がそれぞれ 12.7 μg/ml および 9.3 μg/ml と変動したが, Single dose study 時の Peak level は3日目の値に近く, 正常人の Peak level についてはこの程度の変動が同一人について起こるものと考えられる。Group II でも Peak level の平均値は最終日には 9.9 μg/ml を示し, Group I に比しあまり差はないと思われた。

平均尿中 Carbenicillin 濃度を Fig. 3 および 4 に示し

Fig. 3 Mean urinary concentrations of carbenicillin after oral administration of carfecillin 1,000 mg to five volunteers and six patients with renal dysfunction

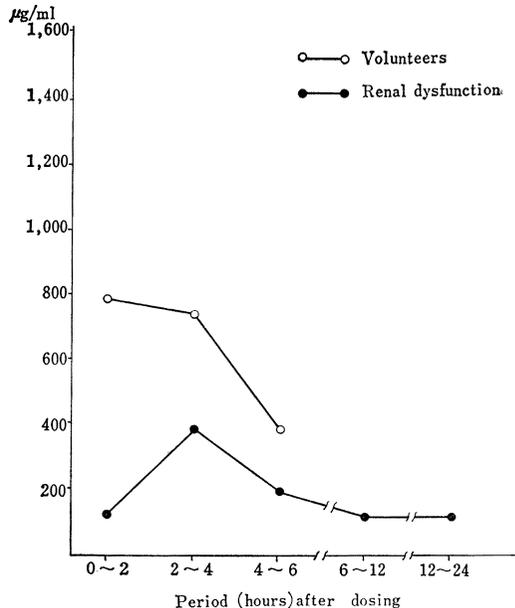
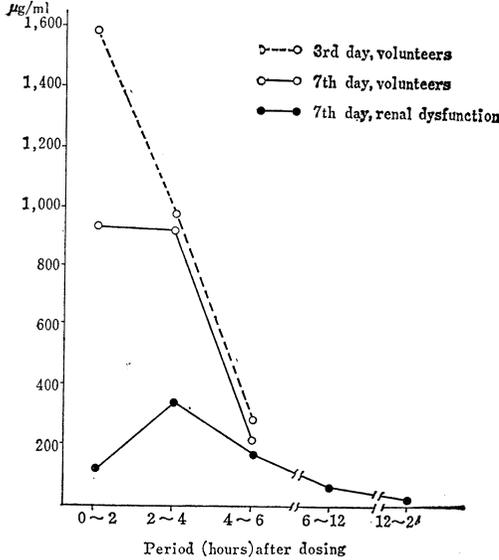


Fig. 4 Mean urinary concentrations of carbenicillin after oral administration of carfecillin to five volunteers and six patients with renal dysfunction at 1,000 mg q. i. d. for 7 days



た。

Single dose study では尿中濃度の Peak time は Group I では1例を除いて0~4時間, Group II では1例を除いて2~6時間にあり, Group II は Group I に比し Peak time は遅れる傾向にあった。尿中の Peak level の平均値は Group I では 932 µg/ml であったが, Group II では 493 µg/ml と約半分の値を示した。

とくに症例 J および K はともに両側水腎症の症例であり尿中 Level は著明な低値を示した。しかし, 他の4例の尿中 Level は 100 µg/ml を越えるもので, *Pseudomonas*, *Klebsiella* および一部の *E. coli* などを除く, ほとんどの Carbenicillin 感受性菌の MIC<sup>5),6)</sup> より高値と考えられる。

Multiple dose study でもほぼ同様の傾向であり, Peak time は Group I では0~4時間, Group II では2~6時間にあり, いずれも Single dose study と変わらなかった。また, Peak level の平均値は Group I では3日目には 1,634 µg/ml, 最終日には 1,064 µg/ml と血清中 Peak level と一致した変動を示したが, いずれも Single dose study 時より高値であった。Group II では Peak level の平均値は 360 µg/ml であったが, これは予想に反して Single dose study 時に比し高値ではなかった。

平均尿中 Carbenicillin 排泄量の累積を Fig. 5 および 6 に示した。

Fig. 5 Mean cumulative urinary excretion of carbenicillin after oral administration of carfecillin 1,000 mg to five volunteers and six patients with renal dysfunction

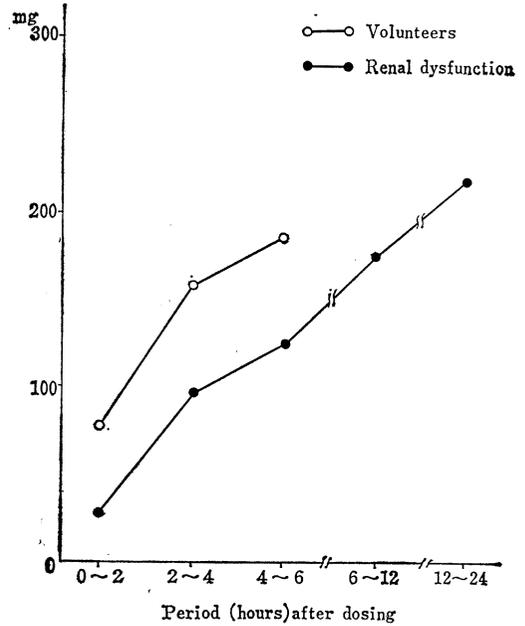
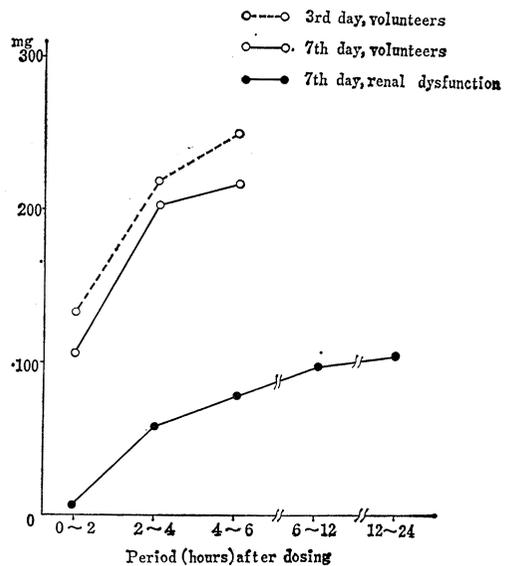


Fig. 6 Mean cumulative urinary excretion of carbenicillin after oral administration of carfecillin to five volunteers and six patients with renal dysfunction at 1,000 mg q. i. d. for 7 days



Single dose study では Group I は平均値183.7mg/6hrs. (投与量の23.1%に相当), Group II は平均値123.6mg/6hrs. および215.2mg/24hrs. (それぞれ投与量の15.6%および27.1%に相当) の排泄を認めた。

Multiple dose study では Group I では平均値は3日目248.2mg/6hrs., 最終日217.8mg/6hrs. といずれも Single dose study 時より多く排泄されたが, Group II では平均値は78.8mg/6hrs. および103.9mg/24hrs. と, むしろ Single dose study 時より少ない排泄量であった。

血清と尿の試料は時に患者の都合で一部採取できなかったが, Single dose study および Multiple dose study に耐えられないような副作用はみられず, BUN および Scr の明らかな上昇もみられなかった。

## 考 案

合成ペニシリンである Carbenicillin は毒性が少なく, 尿中にはやく排泄され, 大半の *Pseudomonas aeruginosa* は100  $\mu$ g/ml で阻止されることから<sup>1)</sup>, *Proteus* なども含め各種病原菌による尿路感染症に対する治療に広く使用されている。

Carfecillin は経口投与により消化管から良く吸収され, 急速に加水分解され, Carbenicillin となることが知られている<sup>2)</sup>。自験例ではこの Carfecillin を食後経口投与により, 臨床上市しばしば遭遇する程度の腎機能障害がその吸収, 排泄におよぼす影響を健康人と比較検討した。

正常の腎機能をもった Group I と中等度ないし高度の腎障害を有した Group II の比較では, Single dose study, Multiple dose study のいずれにおいても Group II のほうが血清中 Carbenicillin 濃度は低値を示したが, 蓄積の傾向を認めた。そして, Multiple dose study において投与後30分の血清中 Level は Group II のほうが Group I よりもむしろ低値であったことは, Single dose study の推移からみて, Group I における薬剤の蓄積ではなく, Group I のすみやかな吸収によるものと考えるのが妥当であろう。同じ経口 Carbenicillin である Indanyl carbenicillin における同様な経験<sup>3)</sup> では Cr 30 ml/min. 以下の場合には, さらに明白な蓄積の傾向を認めた。このことは HOFFMAN ら<sup>4)</sup> の Carbenicillin の非経口の投与による成績と一致するものである。

Single dose study, Multiple dose study のいずれでも Group I では著明にはやい Peak time とはやい消失の推移がみられたのに, Group II では遅れた Peak time と遅れる傾向にある Half-time を示した。これは腎機能だけでなく Group I と Group II との間の年令の差

も考慮される必要があろう。すなわち, Group II は平均年令73才と高令者ばかりであり, 真下の筋注後における Kanendomycin の血中濃度, 尿中排泄率の比較では, 肝, 腎機能正常の場合, 加令による差を認めていないが, 薬剤が腸管からの吸収という条件がある場合は老令による影響も考えられると述べているように, 今後の検討を要するものと思われる。

尿中濃度は Group I では Multiple dose study によって一定時間安定した高濃度を期待できるが, Group II では Multiple dose study でも期待に反してあまり高濃度は得られなかった。これは尿中排泄量においても同様であり, Group I では Multiple dose study により増大するが, Group II ではむしろ少ない排泄量であった。このことは腎機能障害だけによるものか, あるいは加令による薬剤吸収および体内における代謝動態の差が関連しているものか, 今後検討すべき課題であろう。

以上のように尿中濃度は腎障害例では低値を示した。

しかし, 最近 *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli* に対する MIC<sup>5), 6)</sup> の多くは100  $\mu$ g/ml 以上であるといわれている。しかし, 林ら<sup>3)</sup> の報告によれば, 臨床分離菌株の *Pseudomonas* などで MIC が800  $\mu$ g/ml という高度耐性菌がみられたが, その個々の細胞の感受性分布を調べると MIC が100  $\mu$ g/ml 以上はそのうち0.1%以下を占めていたにすぎなかったという。また, WHELTON ら<sup>9)</sup> によれば Carbenicillin の腎実質内濃度は正常腎では, 脱水の状態では血清中濃度に比べて皮質は3倍, 乳頭部で17.5倍, 尿中では535倍に達するが, 水利尿の状態ではこの濃度勾配は消失し尿中濃度は数倍にしかならず, さらにひじょうに高度な腎障害では濃度勾配の消失とともに腎実質内濃度は正常時の1/4~1/14にまで下り, 血清中濃度と同程度の濃度となると述べている。したがって腎実質の感染を伴った症例に対しては Carfecillin 投与による効果はあまり期待できない。しかし, 下部尿路に限局した感染症においては腎機能障害があっても Cr が30 ml/min. 以上であれば尿中濃度が上述の細菌類の MIC を充分に越えうると考えられるので, このような症例には Carfecillin 投与による治療効果があるものと推定できる。そして宿主の要因として, 腎機能障害以外に加令による薬剤代謝の動態変化が今後追及すべき重要な課題と考える。

## 結 語

腎機能正常の青年男子5名および腎機能障害の老年患者6名を対象として, 経口 Carbenicillin 剤 Carfecillin の Single dose study および7日間の Multiple dose study を行なって, 以下の結果を得た。

1) 腎機能正常の青年男子群においては, Single dose study では血清中の Peak level の平均値は  $12.3 \mu\text{g/ml}$  に達した。血清からの消失はすみやかで, 4時間後には  $1.6 \mu\text{g/ml}$  以下の値を示した。

尿中の Peak level の平均値は  $932 \mu\text{g/ml}$  に達し, 尿中排泄率は6時間で平均 23.1%を示した。

Multiple dose study では血清中の Peak level の平均値は3日目および7日目にはそれぞれ  $12.7$  および  $9.3 \mu\text{g/ml}$  に達したが, Single dose study の場合と同様, 消失はすみやかで4時間後にはほとんどの例で, 6時間後にはすべてに  $1.6 \mu\text{g/ml}$  以下の値を示した。尿中の Peak level の平均値は3日目および7日目には, それぞれ  $1,634$  および  $1,064 \mu\text{g/ml}$  に達し, 尿中排泄量はいずれも Single dose study における値を越えていた。

2) 腎機能障害のある老年者群においては, Single dose study では血清中の Peak level の平均値は  $8.8 \mu\text{g/ml}$  に達し, 消失速度は腎機能正常者の場合と異なり, 緩徐であった。尿中の Peak level の平均値は  $493 \mu\text{g/ml}$  で, 尿中排泄率は6時間で平均 15.6%, 24時間で平均 27.1%を示した。

Multiple dose study では血清中の Peak level の平均値は  $9.9 \mu\text{g/ml}$  に達し消失速度は Single dose study と同様, 緩徐であった。尿中の Peak level の平均値は  $360 \mu\text{g/ml}$  で, 尿中排泄量は Single dose study のときよりはやや低値を示した。

(終るにあたり恩師 仁平寛巳教授のご指導, ご校閲を感謝いたします。)

## 文 献

- 1) EASTWOOD, J.B. & J.R. CURTIS : Carbenicillin administration in patients with severe renal failure. *Brit. Med. J.* 1 : 486~487, 1968
- 2) 第21回日本化学療法学会東日本支部総会 : Carfencillin 研究会報告, 1974 (東京)
- 3) 林睦雄, 中野博, 石部知行 : 尿路感染症に対する Carfencillin の使用経験, 臨床的研究, 第2報。 *Chemotherapy* 23 : 2461~2468, 1975
- 4) HOFFMAN, T. A.; R. CESTERO & W. E. BULLOCK : Pharmacodynamics of carbenicillin in hepatic and renal failure. *Ann. Intern. Med.* 73 : 173~178, 1970
- 5) 石神襄次, 原信二, 福田泰久, 速見晴朗 : 尿路感染症に対する Carbenicillin の応用。 *Chemotherapy* 17 : 1238~1243, 1969
- 6) KAYSER, F.H.; A. HANY & G. A. LUPI : Laboratory studies with indanyl carbenicillin. Edited SWARTZ, H. & F. E. STORARI : Indanyl carbenicillin. *Excerpta Med. Amsterdam* : 43~50, 1973
- 7) 真下啓明 : 老人に対する薬の使い方。 *Geriatric Medicine* 11 : 327~330, 1973
- 8) 中野博, 石部知行, 佐々木健一郎, 仁平寛巳 : 腎機能障害患者における Indanyl carbenicillin の血中濃度, 尿中濃度および尿中排泄量について。 *Chemotherapy* 23 : 765~771, 1975
- 9) WHELTON, A.; G. G. CARTER, H. H. BRYANT, L. A. PORTEOUS & W. G. WALKER : Carbenicillin concentrations in normal and diseased kidneys, a therapeutic consideration. *Ann. Intern. Med.* 78 : 659~662, 1973

1) EASTWOOD, J.B. & J.R. CURTIS : Carbenicillin

## PHARMACODYNAMICS OF CARFECILLIN IN VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

HIROSHI NAKANO, MUTSUO HAYASHI and TOMOYUKI ISHIBE

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

(Director : Prof. H. NIHIRA)

Single and multiple dose studies of carfecillin orally administered were carried out on 5 volunteers with normal renal function and 6 older patients with various renal insufficiency, and the following results were obtained.

1. For volunteers with normal renal function, mean concentration of CBPC in serum after 1g single dose of carfecillin was  $9.4 \mu\text{g/ml}$  at 90 min. after dosing and decreased rapidly to  $1.6 \mu\text{g/ml}$  at 4 hrs. after, respectively and that after multiple dose of carfecillin were  $12.1 \mu\text{g/ml}$  at 60 min. on 3rd day and  $7.4 \mu\text{g/ml}$  on 7th day, and the level at 6 hrs. after the final dosing was  $1.6 \mu\text{g/ml}$ . The average urinary concentration obtained within 2 hrs. in cases receiving single dose was found to be  $783 \mu\text{g/ml}$  and that in cases receiving multiple dose were  $1,584 \mu\text{g/ml}$  on 3rd day and  $931 \mu\text{g/ml}$  on 7th day, respectively exceeding the level obtained in single dose study. Mean recovery within 6 hrs. for single dose study was 23.1 per cent of administered drug and that for multiple dose study exceeded to that of single dose study.

As the serum and urinary levels reached to their peak in different time from case to case, mean of each peak level was determined. The mean of peak serum level after single dose was  $12.3 \mu\text{g/ml}$  and that after multiple dose was  $12.7 \mu\text{g/ml}$  on 3rd day and  $9.3 \mu\text{g/ml}$  on 7th day.

The mean of peak urinary level after single dose was  $932 \mu\text{g/ml}$  and that after multiple dose was  $1,634 \mu\text{g/ml}$  on 3rd day and  $1,064 \mu\text{g/ml}$  on 7th day.

2. For single dose study in older patients with renal insufficiency, mean level in serum obtained at 60 min. after dosing was  $6.3 \mu\text{g/ml}$  and decreased slowly compared to healthy volunteers, *i. e.*  $4.6 \mu\text{g/ml}$  at 6 hrs. The urinary concentration of  $382 \mu\text{g/ml}$  was obtained within 2 to 4 hrs. after dosing and mean recovery was 15.6 per cent of administered drug within 6 hrs. and 27.1 per cent within 24 hrs., respectively. For multiple dose study, mean serum concentration of  $8.4 \mu\text{g/ml}$  was obtained at 4 hrs. after the final dosing, and decreased gradually to  $4.0 \mu\text{g/ml}$  at 6 hrs. after, respectively. The mean recovery from urine of patients with renal insufficiency had delayed with lower urinary concentration of  $349 \mu\text{g/ml}$  within 2 to 4 hrs. after the final dosing.

The mean of peak serum level after single dose was  $8.8 \mu\text{g/ml}$  and that after multiple dose was  $9.9 \mu\text{g/ml}$ .

The mean of peak urinary level after single dose was  $493 \mu\text{g/ml}$  and that after multiple dose was  $360 \mu\text{g/ml}$ .

The patients with renal insufficiency had delayed excretion of CBPC with lower urinary concentration than that with healthy men, but patients with moderate renal insufficiency who have the level of endogenous creatinine clearance more than  $30 \text{ ml/min.}$  would excrete sufficient CBPC, following single oral administration of carfecillin to treat satisfactory lower urinary tract infections due to most strains of urinary pathogens and even with multiple dose study it would be well tolerated and not encountered the abnormal signs caused by oral administration of carfecillin.