

新合成 Penicillin PC-904 に関する薬理学的研究 (第2報 生体内動態)

荒谷春恵・山中康光・河野静子・建石英樹
広島大学医学部薬理学教室

PC-904に関する薬理学的研究として、先に第1報¹⁾において、一般薬理作用を述べた。つづいて、第2報として、生体内動態を、¹⁴C-PC-904の入手の好機を得たので、生物学的活性と放射活性の両面から、ラットでの体内分布、排泄を検討した。

なお、PC-904の生体内動態は、すでに住友化学工業の研究陣²⁾やその他により、実験動物およびヒトでの研究が行なわれている。

私どもは、投与量を50 mg/kgとした場合の、生物学的 half life、臓器内分布、尿中、糞便中排泄、代謝物質、胎仔内移行および体内消長と深い関係のある蛋白結合、分配係数について実験を行ない、以下に述べる成績を得た。

I. 実験材料および実験方法

1. 供試薬物

PC-904(住友化学工業)を用い、使用する際には、蒸溜水、生塩水、またはM/15 磷酸緩衝液(pH 6.5)で溶解したものを用いた。¹⁴C-PC-904(比放射能 9.951 μ Ci/mg)(住友化学工業)を用いた。

2. 体内分布および尿中排泄について

体重200g前後(週齢6~7)の健康雄性Wistar系ラットの1群5匹について、PC-904の50mg/kg(原液:10 mg/ml)を、尾静脈、あるいは、大腿筋肉内に注射し、10分、15分、20分、30分および60分後に、頸動脈を切断して採血後、肝臓、腎臓、肺臓、心臓、筋肉(注射部および他側大腿筋肉)脳および十二指腸を摘出し、できるだけ速やかに秤量(1mg)後、M/15 磷酸緩衝液を加えて、ホモジネート(5~20%)を作り、3,000 rpmで15分間遠心分離して得られた上清ならびに血清について、生物学的活性を測定した。

なお、消化管濃度は、PC-904の50mg/kgを尾静脈から注射後、ラットを代謝ケージに入れ、尿および糞をできるだけ分別採取するようにし、1時間および24時間後に、上述のようにして、採血および臓器を取り扱い、消化管を、胃、つづいてほぼ5cmに十二指腸から下部へと切断した。腸内容はそのまま秤量し、M/15 磷酸緩衝液でホモジネート(20%)を作り、その生物学的活性を測定した。

尿中排泄については、ラットに予め、ほぼ15mlの常

水を経口ゾンデを用いて、強制的に投与し、20~30分後に、PC-904の50 mg/kg(原液:10 mg/ml)を尾静脈、あるいは、大腿筋肉内に注射し、0~1時間、1~2時間、2~4時間、4~8時間および8~24時間の蓄尿を採取し、M/15 磷酸緩衝液で20~200倍に希釈したものについて、生物学的活性を測定した。

3. ¹⁴C-PC-904を用いての実験

供試された¹⁴C-PC-904(比放射能 9.951 μ Ci/mg)をPC-904で100倍に希釈し、比放射能 0.0995 μ Ci/mgとし、上述の方法で、ラットに静注、あるいは、筋注し、同様の操作により得られた試料の一部について、まず、同量の0.8N 過塩素酸を加えて、除蛋白後、6N 炭酸カリウムを加えて、過剰の過塩素酸を除き、pH 5.5に調整し、その上清を一定量とした。その1mlとtriton-fluor 15mlを加え、Tricarb型シンチレーションカウンタ(Packard社製)で放射能を測定した。

4. Autoradiography

上述のようにして得られたラットの尿および糞を試料とした。105°Cで30分間活性化したスポットフィルム(シリカゲル)(東京化成)に、試料をそれぞれ10 μ l塗布し、*n*-ブタノール:アセトン:エーテル:水=1:1:1:1または、*n*-ブタノール:酢酸:水=10:1:5の展開溶媒で10cmまで展開し、70°Cで15分乾燥後、1cm間隔で薄層をかきとり、精製水1mlを加えてよく攪拌し、triton-fluor 15mlを加えて、放射能を測定し、グラフを作製した。

5. 胎仔内移行

自家妊娠ラット(第19日)1群4匹に、PC-904の50 mg/kg(原液:10 mg/ml)を大腿筋肉内に注射し、30分、1時間および2時間後に、頸動脈を切断して採血し、直ちに開腹して、胎盤、臍帯血(予め、滅菌したPaperdiscに採取し、直ちに密封し、できるだけ乾燥しないように留意した)、胎仔血清(同腹の胎仔の頸動脈を切断し、浸み出る血清を集めた)および羊水を分離、採取の後、胎仔臓器は同腹のものを一括し、それぞれ秤量し、M/15 磷酸緩衝液でホモジネート(20%)とし、遠心分離して得られた上清および血清について、その生物学的活性を測定した。

6. 結合率についての実験

ヒト血漿 (7.2 g/dl), ウシ血清 (7.0 g/dl) およびウシアルブミン (3g/dl) と PC-904 との結合状態を, Seamless cellulose tubing (size 8/22), (直径 0.6 cm, 1/2 幅 1.0 cm) (Visking Company) を用いた平衡透析法 (4°C) と, Amicon membrane cones CF 25 (アマコンファー・イースト・リミテッド) を用いた遠心限外濾過法 (1600 G, 60 分, 4°C) で行ない, 濾紙および残液とその希釈液の生物学的活性および放射活性から, 結合率および再生率を求めた。

濾紙電気泳動法により, 東洋濾紙 No. 51A を用い, 陰極から 2 cm の点に, PC-904 の 150 μ g 単独例およびウシ血清またはウシアルブミンとの混和例を塗布し, 200 V-5.0 mA/cm で 2 時間泳動を行ない, 室温で乾燥後, 100°C で 5 分間加熱して, 蛋白固定したものを, 1 cm ずつに切断し, M/15 磷酸緩衝液 1 ml の中にそれぞれ浸漬し, 4°C で 2 時間抽出を行なったものについて, 生物学的活性を測定した。

7. 分配係数について

共栓付遠心管に, PC-904 の 50 μ g/ml 磷酸緩衝液 (pH 6.5, 7.0, 7.5) 2 ml を入れ, 予め M/15 磷酸緩衝液を飽和したクロロホルム, または, ラットから得られた lipid³⁾ 1 ml を入れ, 振盪器で 60 回/分-1 時間, 室温で振盪したものを, 3,000 rpm で 15 分間 (4°C) 遠心分離を行ない, 水層の生物学的活性を, 同一操作で行なった M/15 磷酸緩衝液のものだけのそれと比較して, 分配係数を算出した。

8. Solubilizer (NCS) による組織の溶解

¹⁴C-PC-904 投与ラットの全血, 血清, 肝臓, 腎臓および結腸の一部を, 200 mg 前後, 摘出, 秤量後, 直ちに Solubilizer NCS (Amersham 社) 2 ml を加え, 37°C で 16 時間放置し, 溶解後, 全血については過酸化ベンゾイル (20% トルエン溶液) を加えて脱色し, triton-fluor 12 ml を加えて, シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

9. 生物学的活性測定法

検定菌 *B. subtilis* PCI 219 株を用いた, 薄層カップ

法および薄層 disc 法で, 上述の試料について, 生物学的活性を測定した。

II. 実験成績

1. 体内分布

(1) Half life

体重 200 g 前後の健康雄性 Wistar 系ラットの 1 群 5 匹に, PC-904 の 50 mg/kg (原液: 10 mg/ml) を尾静脈または大腿筋肉内注射後, 10~60 分の血清内濃度および筋肉内 (注射部) 濃度での生物学的 half life は, Table 1 にしめすとおりである。

Half life は血清内濃度で, 静注の場合, 生物学的活性 (Ba) で 10.56 分および放射活性 (Ra) で 13.34 分, ならびに筋注の場合, 25.48 分 (Ba) および 23.10 分 (Ra) である。次に, 筋肉内濃度で, 25.96 分 (Ba) および 22.14 分 (Ra) であった。

したがって, PC-904 は比較的速やかに血中から消失し, 筋注でもよく吸収されることがわかった。なお, Ba と Ra との間には著明な差はみられなかった。

(2) 臓器内分布

上述のラットにおける臓器内分布は, Table 2 にしめすとおりである。

静脈内注射群では, 10 分を peak として時間の経過とともに, 臓器内濃度は低下する。10分では十二指腸>腎臓>血清>肝臓>肺臓>筋肉の順であり, Ra と Ba との間に著明な差はみられないが, 時間の経過とともに, 両者の差がみられた。

筋肉内注射群では, ほぼ 15 分を peak として, 時間の経過にしたがい臓器内濃度は減少した。15分では筋肉 (注射部)>十二指腸>血清>肝臓>腎臓>肺臓>筋肉=心臓=脾臓>脳の順であり, 筋肉 (注射部) および血清, 十二指腸内濃度は, 60 分後でも相当量であった。Ba と Ra との間には著明な差はみられないが, 1, 2 の組織を除き, 概して Ra は Ba の 1.5~2.0 倍であった。

したがって, PC-904 は臓器内に比較的速く移行し, 静注, 筋注のいずれの場合も, 十二指腸内に排泄されるものが多く, また, 腎臓および肝臓内濃度は, 他の臓器

Table 1 Half life of PC-904 in the rat (50 mg/kg)

Route	Fraction	Assay	Initial level (μ g/ml or g)	Rate constant (min. ⁻¹)	Half life (min.)	r
i. v.	Serum	B. a.	130.20	0.0605	10.56	0.8352
		R. a.	141.00	0.0484	13.34	0.8685
i. m.	Serum	B. a.	148.70	0.0272	25.48	0.9795
		R. a.	266.40	0.0300	23.10	0.8311
	Muscle	B. a.	536.90	0.0267	25.96	0.9241
		R. a.	1,190.20	0.0313	22.14	0.9613

B. a. : Biological activity, R. a. : Radioactivity

Table 2 Distribution of PC-904 in the rat (50 mg/kg)

Route	Fraction	Assay		10	15	20	30	60 min.	
i. v.	Serum	B. a.	$\mu\text{g/ml}$	169.60	64.00	23.90	7.10	5.80	
		R. a.	$\mu\text{g/ml}$	170.50	71.10	37.00	16.30	10.90	
	Liver	B. a.	$\mu\text{g/g}$	48.22	39.58	11.17	15.17	3.69	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	50.81	60.04	27.78	21.58	12.46	
	Kidney	B. a.	$\mu\text{g/g}$	183.40	25.50	23.66	20.43	2.82	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	107.00	101.60	51.56	63.08	13.18	
	Lung	B. a.	$\mu\text{g/g}$	15.36	5.70	5.29	6.25	1.40	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	13.74	1.90	10.84	24.70	3.64	
	Muscle(n)	B. a.	$\mu\text{g/g}$	2.24	3.57	2.14	0.85	0.83	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	2.64	1.42	2.92	2.28	1.12	
	Intestine	B. a.	$\mu\text{g/g}$	206.68	311.20	103.70	80.10	87.10	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	176.22	175.40	108.72	52.04	47.96	
	i. m.	Serum	B. a.	$\mu\text{g/ml}$	118.00	80.10	93.60	54.90	30.60
			R. a.	$\mu\text{g/ml}$	168.60	197.80	193.30	59.40	52.20
Liver		B. a.	$\mu\text{g/g}$	34.55	19.57	17.02	19.75	8.91	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	21.68	23.10	9.86	31.06	10.60	
Kidney		B. a.	$\mu\text{g/g}$	7.05	10.16	11.00	20.20	10.29	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	14.56	34.48	19.10	68.42	24.40	
Lung		B. a.	$\mu\text{g/g}$	3.00	4.25	3.04	3.33	1.03	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	4.78	6.10	4.24	4.96	1.53	
Spleen		B. a.	$\mu\text{g/g}$	1.33	1.17	0.47	1.18	0.57	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	1.78	2.18	1.62	5.06	2.04	
Heart		B. a.	$\mu\text{g/g}$	2.24	1.39	1.06	1.50	0.96	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	4.38	2.94	2.82	5.02	3.20	
Brain		B. a.	$\mu\text{g/g}$	0.04	0.24	0.12	0.06	0.12	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	1.02	1.44	0.96	1.86	1.02	
Muscle(n)		B. a.	$\mu\text{g/g}$	1.88	1.86	2.05	1.69	1.52	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	2.34	2.78	1.46	3.26	1.52	
Muscle(i)		B. a.	$\mu\text{g/g}$	445.00	442.30	292.50	170.00	123.20	
		R. a.	$\mu\text{g/g}$	334.60	736.50	532.40	596.80	170.10	
Intestine	B. a.	$\mu\text{g/g}$	56.03	99.20	56.09	56.84	48.35		
	R. a.	$\mu\text{g/g}$	45.92	91.26	42.32	73.42	43.16		

n : normal, i : site of injection, B. a. : Biological activity, R. a. : Radioactivity

に比べ高濃度であった。

(3) 腸内濃度

ラットに PC-904 の 50 mg/kg (原液 : 10 mg/ml) を尾静脈内に注射後、1 時間および 24 時間での腸内濃度と臓器内濃度は、Table 3, 4 にしめすとおりである。

血清内濃度に比べ、小腸内濃度は高く、1 時間後には空腸および 24 時間後には盲腸内濃度で peak をしめし、Ra と Ba との比は、小腸上部ではほぼ 2.0 であるが、下部になると漸増する。このような傾向は 24 時間では、さらにあきらかであった。

その際の糞中には、Ra で 46.17% が排泄されるが、Ba は 2.06% であった。

なお、体内分布、尿中、糞中排泄を併せた、Ra での回収率は、1 時間で 45.03% および 24 時間で 70.67% であり、残余のものについて、測定対象から除外した組織あるいは体液中に分布するとも考えられるが、私どもの行なった実験方法のうえから、結合とくに組織-臓器

をも含めての蛋白結合の問題を検討する必要があると考え、全血、血清、肝臓、腎臓および結腸を型のようにして、Solubilizer を用いて溶解したものについて、その放射活性を検討し、上述の方法によるものと比較したものは、Table 5 にしめすとおりである。

Ra I (過塩素酸による除蛋白群) と Ra II (Solubilizer 使用群) との比は、血清と腎臓ではほぼ 0.5、肝臓では 0.7 および結腸では 0.97 であり、臓器および組織により、その結合度に差がみられた。

このように、Ra II が大きいことから、測定の対象外の組織-体液への移行-貯留はきわめて少ないものと考えられる。

2. 尿中排泄および糞中排泄

体重 200 g 前後の健常雄性 Wistar 系ラットの 1 群 5 匹に、PC-904 の 50 mg/kg (原液 : 10 mg/ml) を尾静脈または大腿筋肉内に注射後、0~1 時間、1~2 時間、2~4 時間、4~8 時間および 8~24 時間での尿中排泄率は、

Table 3 Distribution and excretion of PC-904 in the rat (50 mg/kg, i. v., 1hr.)

	Biological activity			Radioactivity			Ratio (B. a./R. a.)
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)	Content (μg)	Rate (%)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)	Content (μg)	Rate (%)	
Serum	14.38	288.00	2.91	30.30	606.00	6.11	0.475
Liver	26.95	157.76		27.63	163.25		0.975
Kidney	20.56	31.30		26.35	34.93		0.780
Spleen	1.03	0.74		6.91	4.60		0.149
Lung	2.37	4.18		8.42	16.05		0.281
Heart	1.21	0.78		6.50	4.15		0.186
Muscle	0.28	17.40		2.27	141.00		0.123
Brain	0.22	0.35		2.10	3.15		0.105
Testis	0.70	1.56		2.84	7.25		0.246
sum		214.07	2.16		374.38	3.78	
Stomach	28.60	45.62		31.20	50.52		0.917
Duodenum	87.80	86.61		177.60	139.20		0.494
Jejunum	168.10	665.51		343.20	1,119.24		0.490
Ileum	83.80	369.06		304.80	1,468.20		0.275
Caecum	30.63	162.39		44.64	229.44		0.686
Large intestine	9.58	16.15		27.12	41.64		0.354
sum		1,345.34	13.57		3,048.24	30.75	
Urine	73.23	358.83	3.62	113.82	434.78	4.39	0.643
Total		2,206.24	22.26		4,463.40	45.03	

B. a.: Biological activity, R. a.: Radioactivity

Table 4 Distribution and excretion of PC-904 in the rat (50mg/kg, i. v., 24 hr.)

	Biological activity			Radioactivity			Ratio (B. a./R. a.)
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)	Content (μg)	Rate (%)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)	Content (μg)	Rate (%)	
Serum	0	0	0	2.00	37.00	0.40	0
Liver	1.01	5.93		3.77	23.13		0.268
Kidney	1.38	1.99		4.33	6.48		0.319
Spleen	0.74	0.72		2.46	2.40		0.301
Lung	0	0		2.09	2.49		0
Heart	0	0		3.46	2.64		0
Muscle	0	0		1.76	109.00		0
Brain	0	0		1.77	2.40		0
Testis	0	0		2.42	4.11		0
sum		8.64	0.09		152.65	1.64	0.057
Stomach	0.89	2.83		1.47	3.80		0.605
Duodenum	0.92	1.02		8.07	7.22		0.114
Jejunum	0.76	2.71		7.36	15.04		0.103
Ileum	1.76	6.83		7.00	24.82		0.251
Caecum	2.07	10.40		39.28	206.74		0.053
Large intestine	7.00	5.78		18.02	33.71		0.388
sum		28.57	0.31		291.33	3.13	0.113
Urine	110.08	1,353.94	14.56	179.33	1,798.09	19.33	0.612
Feces	21.77	191.18	2.06	489.02	4,293.58	46.17	0.045
Total		1,582.33	17.01		6,572.65	70.67	

B. a.: Biological activity, R. a.: Radioactivity

Table 5 Concentration of PC-904 in the rat (50 mg/kg, i. v.)

	Time (hr.)	Biological activity	($\mu\text{g/g}$)		
			Radioactivity (Ra I) (deproteinized)	Radioactivity (Ra II) (solubilized)	Ra I/Ra II
Blood	1	—	—	17.65	—
	24	—	—	4.60	—
	mean				
Serum	1	14.00	38.00	45.50	0.835
	24	0	2.00	5.85	0.325
	mean				0.555
Liver	1	14.02	25.71	67.86	0.368
	24	1.16	2.65	2.52	1.049
	mean				0.709
Kidney	1	12.85	24.46	55.03	0.444
	24	1.76	4.38	7.39	0.641
	mean				0.543
Ileum	1	83.80	286.00	294.80	0.970

Table 6 Excretion of PC-904 in the urine and feces of the rat (50 mg/kg, $n=9$)

Route	Assay	Urine						Feces
		Urine						Feces
		0~1	1~2	2~4	4~8	8~24hr.	Total	0~24hr.
i. v.	B. a.	3.70	3.64	0.90	1.71	0	9.95	0
	R. a.	4.50	4.16	2.82	0.66	0.62	12.76	35.76
i. m.	B. a.	3.64	3.67	3.92	1.60	0	12.83	0
	R. a.	3.28	4.07	2.82	1.66	0.82	12.65	39.71

B. a.: Biological activity, R. a.: Radioactivity

Table 6 にしめすとおりである。なお、投与後短時間での採尿を必要とし、経口的に常水を負荷したので、尿中濃度は表示しなかった。

24 時間での排泄率は、ほぼ 11% であり、PC-904 の投与方法による差はほとんどなく、その大部分は、静注群では 0~2 時間、筋注群では 0~4 時間で排泄された。

糞中には Ba はみられず、Ra の排泄率は約 38% であった。

したがって、PC-904 の排泄路は、尿中がその主なものであるが、胆汁排泄はさらに重要なものであり、また、胆汁内排泄された PC-904 は腸管から再吸収され難いものと考えられる。

3. 代謝物質について

上述のラットにおける尿および糞中の放射活性を中心に、代謝物質を検討した薄層クロマトグラムは、Fig. 1, 2 にしめすとおりである。

尿中には、静注群および筋注群のいずれにおいても、 R_f は 0.31~0.35 で、標準物質と同一であり、また、展開溶媒を変えても同じ結果が得られた。

次に、糞中には R_f 0.13 と 0.34 の 2 つの物質があり、前者がその大部分で、尿とは異なっていた。なお、同時に展開した標準物質の iode 発色により、 R_f 0.34 は PC-904、および R_f 0.13 は PC-904 の開裂物質であると同定された。したがって、尿中には PC-904 だけが排泄され、糞中では代謝物質がそのほとんどであり、上述の腸内濃度から、腸内細菌により lactam 環が開裂され代謝されるものと考ええる。

4. 胎仔内移行

自家妊娠 (第 19 日) Wistar 系ラットの 1 群 4 匹に、PC-904 の 50 mg/kg (原液: 10 mg/ml) を、大腿筋肉内注射後、30 分、1 時間および 2 時間での母体血清、胎盤、臍帯血、胎仔血清、胎仔臓器および羊水内濃度は、Table 7 にしめすとおりである。

臍帯血濃度は 2.99~7.72 $\mu\text{g/ml}$ であり、母体血清濃度との比は、6.8~36.4% であり、胎仔血清内濃度は 3.86~6.0 $\mu\text{g/ml}$ で、母体血清濃度との比は、9.0~47.0% である。一方、胎仔臓器内濃度は、腎臓>肺臓>肝臓の順であり、羊水内濃度はほぼ 1 $\mu\text{g/ml}$ であり、

Fig. 1 Autoradiogram of ¹⁴C-PC-904 and/or its metabolite in rat urine

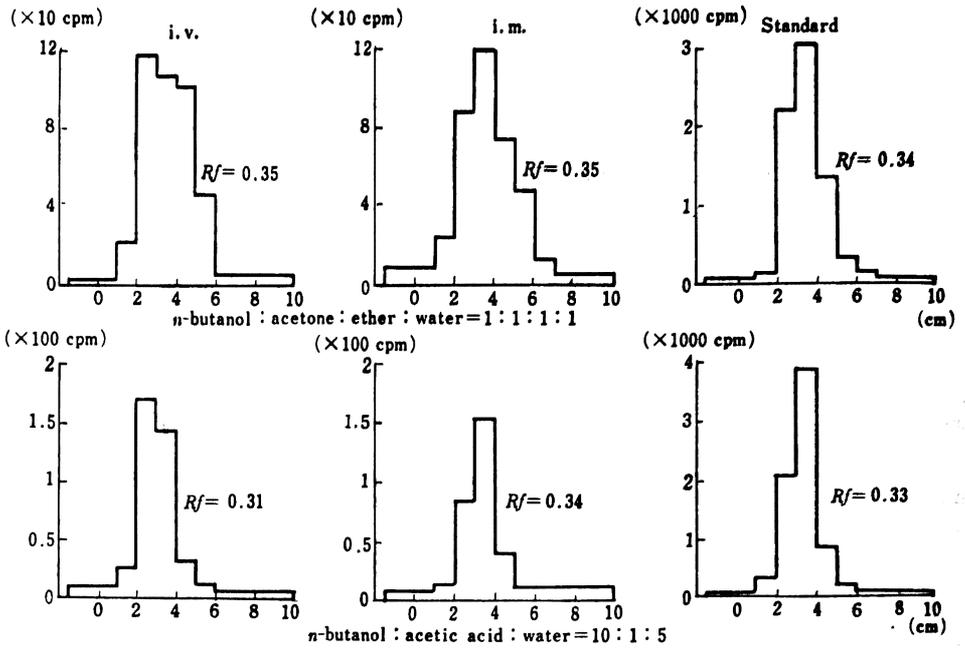
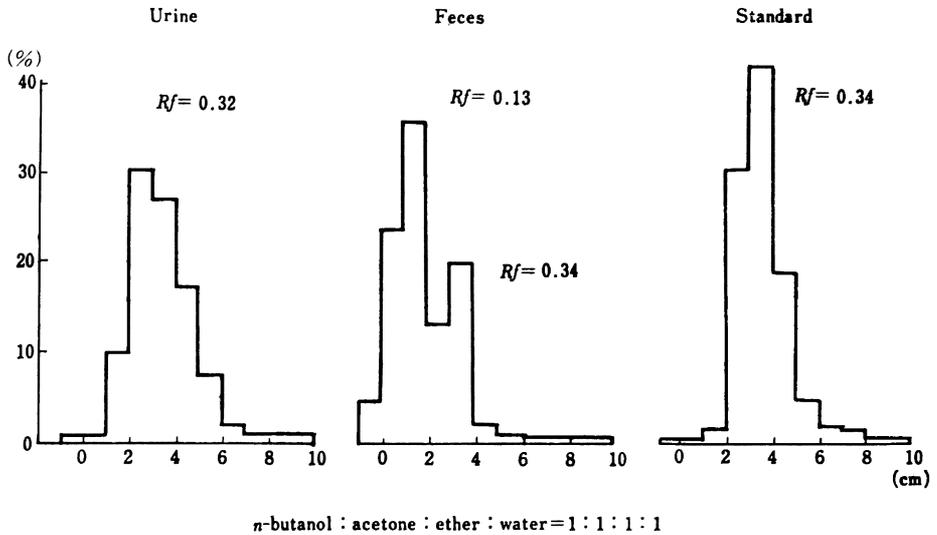


Fig. 2 Autoradiogram of ¹⁴C-PC-904 and/or its metabolite in the urine and feces of the rat



胎仔血清内濃度に比べ、低値であった。

したがって、PC-904 はラット胎仔内に移行するが、peak (胎仔) ではほぼ 10% であり、臓器内濃度は母体のそれよりもあきらかに低値であった。

5. 体内分布に関する 1, 2 因子について

PC-904 の体内分布にもっとも深い関連性をもつと考えられる、血清蛋白との結合および分配係数について検

討した。

(1) 血清蛋白との結合

遠心限外濾過法 (4°C) および平衡透析法 (4°C) で行なった。ヒト血漿、ウシ血清およびウシアルブミンとの結合状態は、Table 8 にしめすとおりである。

結合率はヒト血漿で 93.14%、ウシ血清で 90.85% およびウシアルブミンで 75.33% であり、そのうちの相当

Table 7 Migration of PC-904 to rat fetus (Biological activity) (50mg/kg, i. m., n=4)

			30	60	120 min.
Cord blood		$\mu\text{g/ml}$	7.72	3.26	2.99
Fetus	Serum	$\mu\text{g/ml}$	6.00	4.66	3.86
	Liver	$\mu\text{g/g}$	0.95	—	—
	Kidney	$\mu\text{g/g}$	—	4.55	10.03
	Lung	$\mu\text{g/g}$	—	3.18	3.90
Amniotic fluid		$\mu\text{g/ml}$	1.08	0.96	1.12
Placenta		$\mu\text{g/g}$	22.64	28.10	11.04
Maternal serum		$\mu\text{g/ml}$	66.55	47.90	8.22
C. b./M. s.		%	11.6	6.8	36.4
F. s./M. s.		%	9.0	9.7	47.0

C. b.: Cord blood, F. s.: Fetal serum, M. s.: Maternal serum

Table 8 Binding of PC-904 to serum

Protein	Equilibrated dialysis		Ultrafiltration		n
	Bioassay (%)	Radioassay (%)	Bioassay		
			Binding (%)	Reversible (%)	
Human plasma	—	—	93.14 \pm 1.125	36.61 \pm 2.072	12
Bovine serum	75.16 \pm 3.563	85.80 \pm 2.221	90.85 \pm 1.225	52.33 \pm 2.789	11
Bovine albumin	82.73 \pm 3.118	85.20 \pm 0.926	75.33 \pm 1.696	61.75 \pm 3.122	12

Table 9 Electrophorogram of PC-904

(%)

Segment (1cm)	1	2	3	4	5*	6	Recovery
Control**	—	—	4.57	35.68	58.50	1.70	56.3
Bovine serum ()***	—	0.49 (+0.49)	9.23 (+4.66)	45.09 (+9.41)	44.16 (-14.34)	1.03 (-0.67)	30.0
Bovine albumin ()***	—	0.34 (+0.34)	10.05 (+5.48)	42.90 (+7.22)	45.15 (-13.35)	1.54 (-0.16)	28.5

* BPB, ** PC-904 150 μg , ()*** Difference from control

Segment 1: origin (-), Segment 6: front (+)

Table 10 Partition coefficients of PC-904

pH	Lipid (rat)/Buffer	CHCl ₃ /Buffer
6.5	0.4164	0.8634
7.0	0.2889	0.6019
7.5	0.4611	0.7208

量が、蛋白結合の解離によって生物学的活性をしめした。遠心限外濾過法と平衡透析法、Ba と Ra との間には著しい差はみられなかった。

濾紙電気泳動法による血清蛋白との結合を、その泳動図からみたものは、Table 9 にしめすとおりである。

PC-904 単独例では、bromphenol blue とほぼ同一移動度に peak をしめしたが、PC-904 とウシ血清あるいはウシアルブミンとの混和例では、やや陽極側に移動度

がずれる傾向がみられた。したがって、PC-904 は血中で蛋白と結合し、その度は Penicillin G⁴⁾ に比べ大であるが、そのうち、ほぼ半量は蛋白結合の解離により、再び生物学的活性をしめした。なお、主として結合する分画はアルブミンと推測される。

(2) 分配係数

PC-904 の lipid (ラット)/磷酸緩衝液 (pH 6.5~7.5) およびクロロホルム/磷酸緩衝液 (pH 6.5~7.5) に対する分配係数は、Table 10 にしめすとおりである。

PC-904 の lipid (ラット)/磷酸緩衝液に対する分配係数は、0.2889~0.4611 およびクロロホルム/磷酸緩衝液では 0.6019~0.8634 であり、クロロホルムを用いた場合がより高い値であった。いずれも分配係数は 1.0 以下であり、脂溶性の低いことがうかがわれた。

III. ま と め

*Serratia*など現代もっとも難治性感染症に対する新しい抗生物質として登場した、PC-904⁵⁾のラット体内分布、¹⁴C-PC-904を用いた half life, 臓器内分布, 尿中, 糞中排泄, 胎仔内移行ならびに血清蛋白結合, 分配係数について検討した。

ラットに PC-904 の 50 mg/kg(原液: 10 mg/ml)を静脈内および大腿筋肉内注射した際の, 血清内濃度での half life は, 10.56 分 (iv-Ba), 13.34 分 (iv-Ra), 25.48 分 (im-Ba) および 23.10 分 (im-Ra), ならびに筋肉内濃度での half life は, 25.96 分 (Ba) および 22.14 分 (Ra) であった。

したがって, PC-904 は比較的速やかに, 血中から消失し, 筋注でも速やかに吸収される。なお, Ba と Ra との間には, ほとんど差はみられなかった。

その際の臓器内分布は, peak はほぼ 15 分であり, 十二指腸や腎臓には血清内より高い濃度であり, 肝臓では他の臓器に比べ, 高濃度であった。腸内濃度は血清内濃度に比べあきらかに高く, 1 時間では空腸および 24 時間では盲腸で peak をしめし, このように, 小腸内ではその生物学的活性があきらかであるにもかかわらず, 大腸では僅少であった。Ra と Ba との比は, 小腸上部ではほぼ 2.0 であるが, 下部になると漸増した。その際の糞中排泄率は, Ra で 46.17% および Ba で 2.06% であった。

尿中排泄率は 24 時間でほぼ 11% であり, その大部分は 0~4 時間で排泄され, 静注群では筋注群よりも, 早期に排泄された。その際, Ba と Ra との間には著しい差はみられなかった。したがって, ラットにおける PC-904 の排泄路は, 尿中および胆汁内排泄が, その主たるものであり, 腸管からの再吸収もほとんどないものと考えられ, このような諸結果は, 他機関⁶⁾のそれとよく一致している。

代謝物質の検討を, 薄層クロマトグラフィーにより行った。展開溶媒は *n*-ブタノール: 酢酸: 水=10:1:

5 および *n*-ブタノール: アセトン: エーテル: 水=1:1:1:1 の 2 つを用いたが, 両者による差はみられなかった。標準物質は R_f 0.34 であり, 尿では R_f 0.31 ~ 0.35 ならびに, 糞では R_f 0.13 および 0.34 の 2 つがみとめられ, R_f 0.13 が大部分であり, 上述の排泄率における Ra と Ba のそれとよく一致している。

ラット胎仔 (第 19 日) 内移行は, 臍帯血では母体血清のほぼ 10%, 胎仔血清では 9% が移行し, 胎仔臓器内濃度は, 母体のそれより低値であり, 羊水内には僅少のものがみられた。

血清蛋白との結合は, ヒト血漿で 93.14% であり, そのうち, 半量は蛋白結合の解離により, 再び生物学的活性をしめした。主として結合する分画はアルブミンであった。

ラット lipid に対する分配係数は, 0.2889~0.4611 であり, 脂溶性が少ない。

文 献

- 1) 山中康光, 河野静子, 建石英樹, 荒谷春恵: 新合成 penicillin PC-904 に関する薬理学的研究, 第 1 報, 一般薬理作用. *Chemotherapy* 26: 119~137, 1978
- 2) 宮脇裕幸, 長田明彦, 大田良隆: ¹⁴C-PC-904 のラットにおける体内動態について. *Chemotherapy* 26 S-2: 148~153, 1978
- 3) 山中康光, 河野静子, 建石英樹, 荒谷春恵: Cephacetrile の体内消長に関する基礎的研究. *Chemotherapy* 24: 62~77, 1976
- 4) 檜井秀夫: 抗生物質と血清蛋白との結合に関する薬理学的研究. *広大医誌* 13: 601~664, 1965
- 5) NOGUCHI, H.; Y. EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATSU: PC-904, A novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity: Microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 262~273, 1976
- 6) 入江健二, 奥田隆夫, 野口 浩, 赤栗信二, 井沢昭雄, 山森 芬, 小松敏昭: PC-904 の動物における吸収・分布・排泄. *Chemotherapy* 26 S-2: 138~147, 1978

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON PC-904, A NEW
SEMISYNTHETIC PENICILLIN
SECOND REPORT. DISTRIBUTION, FATE AND EXCRETION

HARUE ARATANI, YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO and HIDEKI TATEISHI

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan

Fates of PC-904 (half life, distribution, urinary and fecal excretion, transfer to the fetus, binding to protein and partition coefficient), a new semisynthetic penicillin which is effective against severe infections by gram-negative bacilli, were investigated in the rats using ^{14}C -PC-904.

When rats were intravenously or intramuscularly injected PC-904 and ^{14}C -PC-904 in a dose of 50 mg/kg, biological half lives were 10.56 and 25.48 min. respectively by measuring biological activities, or were 13.34 and 23.10 min. respectively using radioisotope. The biological half life of PC-904 in the injected site of muscle was 25.96 (biological activities) or 22.14 min. (radioisotope). The organ levels attained to maximum within 15 min. after administration, and the duodenum and kidney levels were higher than the serum level.

The total amount excreted in 24 hr. urine of the rat which was injected PC-904 was approximately 11% of the injected amount. Most of this penicillin was excreted within the first 4 hr. after administration. The evaluations between biological and radiological activities were not of significant difference. The maximal intestine level of PC-904 moved to lower intestine with course of time. Biologically active PC-904 in the feces was 2.06% and total amount excreted in feces (radioisotope) was 46.17%. Only PC-904 existed in the urine, and most of a metabolite of PC-904 was existed in the feces.

Therefore, PC-904 is rapidly transferred to the organs from blood, and excreted in the urine and bile. PC-904 is transformed by cleavage its lactam ring in the lower intestine, and excreted in the feces.

The cord blood level of PC-904 was approximately 10% of maternal serum level in the pregnant rats.

A binding rate of PC-904 to human plasma was 93.14%, and approximately half of binding PC-904 had again biological activity by dissociation from protein.