PC-904 の動物における吸収・分布・排泄

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

住友化学工業株式会社医薬事業部研究開発センター

PC-904 は Pseudomonas aeruginosa を含むグラム 陰性桿菌に幅広い抗菌活性をもつ、半合成ペニシリンで ある¹⁾³⁾。本剤の実験動物における 吸収、分布、代謝、 排泄を主として、臨床上の投与経路である静脈内投与を 中心に検討した。

I. 実験材料および方法

1. 薬剤

PC-904 と、その側鎖部分である 4-ヒドロキシ-1、5-ナフチリジン-3-カルボン酸(以下 AB-1405 と略す)、および対応するペニシロン酸(以下 A_1 と略す)は、住友化学工業株式会社医薬事業部研究開発センターにおいて合成されたものを、また carbenicillin (以下 CBPC と略す) は藤沢薬品工業のものをそれぞれ使用した。

2. 動物

マウス:ICR-SLC 系, 雄, 5週令, 体重 20~25g ラット:Sprague-Dawley-SLC 系, 雄, 体重約 200g (胆汁排泄実験だけ約 350g)

イ ヌ: Beagle 種, 雄または雌, 体重 $7.4\sim11.2~\mathrm{kg}$ アカゲザル:雄, 体重 $4.5\sim8.0~\mathrm{kg}$

ヒ ト:健常成人男子

3. 菌 株

当研究所保存の標準株から選択、使用した。

4. パイオアッセイ法

薬剤濃度はすべてペーパーディスク(東洋濾紙,直径 8 mm, "Thick")を用いた寒天平板拡散法により 測定した。

PC-904の検定菌としては、Bacillus subtilis ATCC 6633(約10⁴胞子/ml)または Micrococcus luteus ATCC 9341 (約10⁷ CFU/ml) を用いた。培地はそれぞれペプトン寒天―ポリペプトン(大五栄養 化 学)0.5%、寒天末 (和光純薬)1.5% 含有、pH 6.2——、またはハートインヒュージョン寒天 (HIA と略す、ニッスイ)を使用した。

CBPC の検定菌は Ps. aeruginosa NCTC 10490³), 培地はポリペプトン 0.5%, Yeast extract (Difco)0.2%, ブドウ糖 (半井化学) 0.3%, 寒天末 1.5%含有, pH 7.0のものを使用した。

培養は 37℃, 20 時間行なった。

標準曲線の作製には、M/15 リン酸塩緩衝液(pH 7.0)

(以下 PB と略す), および各種動物とヒトの血清溶液を用いた。

5. 血清中濃度

1群3~5匹のマウス, ラット. イヌ, アカゲザルに PC-904 の生理食塩水溶液 50 または 100mg/kg を急速 静注 (マウス, ラットは尾静脈, イヌは機側皮静脈, アカゲザルは伏在静脈内) し, 5~120分後に経時的に採血 (マウスは頸動脈切断, ラットはエーテル麻酔下腹部大動脈から, イヌ, アカゲザルは反対 肢の各静脈から), 1時間室温に放置した後, 遠心 (1,600 G, 10 分) して 得られた血清中の薬剤濃度を測定した。 標準溶液は, 各動物種の薬剤非投与時血清により調製した。

イヌの点滴静注試験は、1群2~3頭に 5, 10, 20, 50, 100, 250, 500 mg/100 ml 生食水/kg の PC-904 を約 120 分間かけて静注し、経時的に血清中濃度 を求めた。

アカゲザルの連続静注試験は、1群3匹のアカゲザルに100または300mg/kgのPC-904を、1日1回14日間静注し、20、60、120分後に(14日目は120分後だけ)採血して、血清中濃度を調べた。

6. 臓器内分布

1群5匹のマウスまたはラットに,50mg/kgの薬剤を静注後,5~120分に(ラットはエーテル麻酔下)採血し、同時に肝臓、腎臓、肺臓、脾臓、筋肉、睾丸を摘出した。血液は常法に従い血清を分離し、各臓器は生食水で洗浄後、1匹分ずつ氷冷下4容のPBとともにテフロンホモジェナイザー、またはポリトロンホモジェナイザー(Kinematica社)で20% ホモジェネートとして、1,600G、10分間遠心した後、上清中の薬剤をパイオアッセイした。標準溶液の調製には、PBおよびマウス、ラット血清(同種血清試料用)を使用した。

7. マウス尿中・胆汁中濃度

薬剤 50 mg/kg を 1 群 5 匹のマウスに静注後絶食し、5~120分に経時的に頸動脈から採血、同時に膀胱から搾尿採取した後、胆のうを摘出して胆汁を採取した。血清は分離、尿、胆汁は PB で 5~40 倍希釈後、パイオアッセイを行なった。標準曲線は血清(血清中濃度)または PB (尿・胆汁)を用いて作製した。

8. 尿中排泄

ラット (1群5匹)、イヌ (1群1~2頭)、またアカゲザル (1群3匹) に 5~500mg/kg の薬剤を静注 (イヌは120分間点滴静注、アカゲザルは1日1回 14 日間連続静注) し、投与後 (点滴は開始後) 24 時間までの尿を、代謝ケージを用いて集めた。尿は PB で 5~100倍希釈後、PB 溶液を標準としてバイオアッセイを行ない、尿中濃度および回収率を求めた。

9. 胆汁中排泄

ラット (1群3匹) の総胆管に, ウレタン(1g/kg) 麻酔下, カニューレを挿入し, 薬剤50 mg/kgを静注後, 経時的に胆汁を採取した。胆汁は PB で希釈後, PB 溶液を標準としてパイオアッセイを行ない, 胆汁中濃度, 回収率を求めた。

10. 尿中活性体の検出

PC-904 静注後の動物およびヒトの尿中活性体を, 薄層クロマトグラフィーとバイオオートグラフィーにより 検索1.た。

PC-904 100 mg/kg をマウス・ラット・イヌ・アカゲ ザルに静注,または 18 mg/kg をヒトに点滴静注 (2時間)した後(点滴の場合は開始後), $0\sim6$ 時間の尿を集めた。それを薬剤を投与せず同時に採取した同種動物の尿で適宜希釈し,その 20μ l (PC-904 約 5μ g 相当)をシリカゲル F_{254} (Merck) プレートに試料添加して,下記溶媒系で薄層クロマトグラフィーを行なった。対照には PC-904 250 μ g/ml を含む同種動物の尿を置いた。

溶媒系は次の3種である。

- A) n-ブタノール:アセトン:エーテル: 水=1:1 :1:1
- B) エタノール:酢酸エチル:水=5:2:2

C) メタノール:クロロホルム:イソプロパノール:水:ジメチルホルムアミド=50:30:20:20:0.5 展開を終えたプレートは、溶媒を乾燥させた後、パイオアッセイの場合と同条件で調製した M. luteus ATCC

オアッセイの場合と同条件で調製した M. luteus ATCC 9341 の寒天平板上に置き, 37℃, 20 時間培養して, バイオオートグラフィーを行なった。

11. in vitro 抗菌活性の測定

日本化学療法学会標準法のに準じ、 寒天平板希釈法に よった。培地は HIA (ニッスイ)を用い、Streptococcus用だけ、ウサギ血液 5%を添加した。

12. 生体試料中での安定性

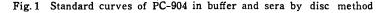
i) ヒト血清・尿中安定性

健常成人男子 6名から無菌的に調製した新 鮮 ヒ ト 血清,または尿に PC-904 100 μ g/ml を溶解 (PC-904 2 mg/ml 水溶液 1 容と血清または尿 19 容を混合),分注し, -20° , 4° , 25° C に密栓,保温した。 $1/2\sim$ 7 日後, -80° Cのディーブフリーザーに移して保存した後,各試料を同時にバイオアッセイし,残存活性を求めた。標準溶液はヒト血清または尿をもって調製した。

ii) ラット糞中安定性

ラット 4 匹を 16 時間代謝ケージに飼育して集めた糞に、1/4 容の PC-904 水溶液を混合して初濃度200 μ g/ml とした後、分取して、 -20° , 4° , 25° C に $1\sim$ 24 時間保温した。経時的に等容のエタノールで殺菌後、0.2 M リン酸塩緩衝液(pH7.0)でさらに 2 倍 希 釈、1,600 G、10 分間遠心して、上清中の残存活性を測定した。標準溶液は、25% エタノール-0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH7.0)で作製した。

iii) ラット肝ホモジェネート中安定性



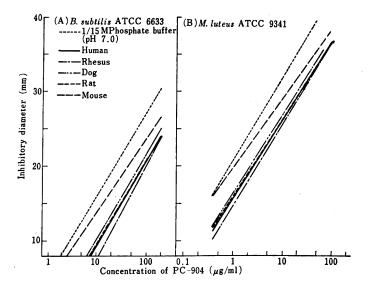


Fig. 2 Serum levels of PC-904 after intravenous administration in animals

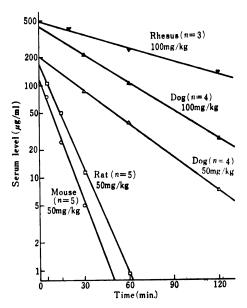


Table 1 Half lives and initial concentrations of PC-904 and carbenicillin in sera after intravenous administration in animals

Drug	Species	Dose (mg/kg)	Half life (min.)	Initial concentration (µg/ml)
	Mouse	50	6.8	116
	Rat	50	8. 0	169
PC-904	Dog	50	25	197
		100	30	420
	Rhesus	100	64	487
Carbenicillin	Mouse	50	9. 3	87
Carbeniciiiii	Rat	50	9. 1	164

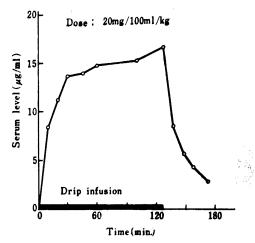
ラット肝臓を PB とホモジェナイズして、PC-904 50 μ g/ml を含む 50% および 20% ホモジェネートを調製し、分注後、0°(氷冷下)、25°、37°C に保温した。経時的に -80°C に移して保存後、融解、遠心 (10,000 G 30 分間) した上清を、PB 溶液を標準としてパイオアッセイし、残存活性を求めた。

II. 結果および考察

1. パイオアッセイの標準曲線

バイオアッセイ (ディスク法) における, PC-904 の PB またはマウス・ラット・イヌ・アカゲザル・ヒト血 清希釈時標準曲線を, Fig.1 に示した。検定菌として, (A) B. subtilis ATCC 6633 または (B) M. luteus AT CC 9341 を使用した。

Fig. 3 Serum level of PC-904 following intravenous drip infusion in a beagle dog



とくに高濃度での阻止円の読み易さの点で、B. subtilis が、また検出感度の点で M. luteus がよりすぐれていたが、実用的には大差なく、生体試料中濃度の潤定値は両菌株で良く一致した(なお M. luteus の菌苔の生育は、 37° C より 30° C のほうが良く、阻止円も読み易かった)。

そこで吸排実験においては、検定菌として M. luteus を使用し、安定性試験にだけ B. subtilis を用いた。

2. 血清中濃度

i) 急速静注時血清中濃度

マウス・ヲット・イヌ・アカゲザルに 50 または 100 mg/kg 静注したときの,PC-904 の血清中濃度の時間的 推移 (Fig. 2) と,血清中半減 期 $(t_{1/2})$,血清中初濃度 (C_0) (Table 1) を調べた。 C_0 は Fig. 1 における濃度直線を, 0 時に外挿した値である。

各動物とも、PC-904 静注後血清中濃度は対数的に減少した。 $t_{1/2}$ はマウス・ラットで 10 分以下、イヌ・アカゲザルで 25 分以上と体重の大きい動物種ほど長い傾向が認められた。また投与量が高いほど $t_{1/2}$ が長くなる傾向が,顕著ではないが見られた。小動物(マウス・ラット)での薬剤消失速度は CBPC よりも若干速いようであった。

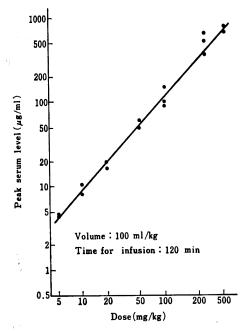
 C_0 には明白な dose response が認められた。また PC-904 と CBPC の C_0 の間に大差はなかった。

ii) イヌ点滴静注時血清中濃度

雌雄のピーグル犬に 5~500mg/kg の PC-904 を約120 分間かけて点滴静注し,血清中濃度推移および最高濃度 の dose response を調べた。

濃度推移の典型例として、1匹に20mg/kg 投与した結果をFig.3に示した。血清中濃度は点滴初期に比較的急速に上昇し、後緩かになって、点滴終了時に最高値に

Fig. 4 Dose response curve of peak serum level of PC-904 obtained following intravenous drip infusion in beagle dog



達するのが普通であった。

投与量と血清中ピーク濃度との関係を Fig. 4 に示した。 両者の間には相関係数 0.95 程度の非常に良い直線関係が存在した。 雌雄差は認められなかった。

血清中半減期は、 $20\,\mathrm{mg/kg}$ 以下の投与量では $10\,\mathrm{分以}$ 下であったが、 $50\sim500\,\mathrm{mg/kg}$ 投与時には $16\sim82\,\mathrm{分の}$ 間で投与量に応じて $t_{1/2}$ の延長が見られた。

iii) アカゲザル連続静注時血清中濃度

アカゲザルに PC-904 100 または 300 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間連続静注し、初回と最終回投与後の血清中濃度を調べた (Table 2)。

初回投与後 20 分の最高値は 100mg/kg 投与時平均409μg/ml, 300mg/kg では 1,130μg/ml で,良い dose response が見られた。 $t_{1/2}$ は各 64 分,115 分で,高投

Table 2 Serum level of PC-904 following consecutive dosing for 2 weeks in rhesus monkeys (n=3)

Day	Time after the	Serum level(µg/ml)			
	final admin. (hr.)	100 mg/kg/day	300 mg/kg/day		
	1/3	409±72	1,130±26		
lst	1	232±32	783 ± 59		
	2	139±27	620 ± 21		
14th	2	114±30	574±31		

Fig. 5 Tissue distribution of PC-904 and carbenicillin after intravenous administration in mice (n=5) Dose: 50 mg/kg

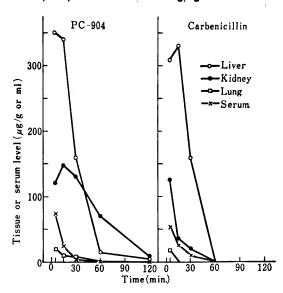
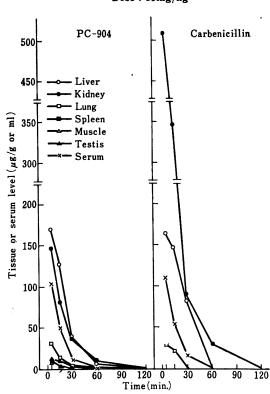


Fig. 6 Tissue distribution of PC-904 and carbenicillin after intravenous administration in rats.
(n=5)

Dose: 50mg/kg



与量のほうが長かった。

14日目の投与後2時間の濃度は、1日目の値と差がなく、蓄積性は認められなかった。

3. 臓器内分布

PC-904 および CBPC 50 mg/kg 静注時の臓器内分布を、マウス・ラットを用いて検討した。血清を除く各組織は PB で 20% ホモジェネートとし、血清は同種動物の血清を、他は PB 溶液を標準としてパイオアッセイを行なった。なおホモジェネート濃度($20\sim50\%$)によるアッセイ値の差は認められなかった。

結果は Fig.5 (マウス), Fig.6 (ラット) に示した。 PC-904 は投与後速かに各組織に移行, 次 い で 消失し, その最高濃度はマウス・ラットとも, 肝臓>腎臓>血清>肺臓>睾丸・脾臓・筋肉の順であった。濃度推移は腎臓より肝臓のほうが若干速いようであった。

CBPC の組織内分布は、マウスで肝臓>腎臓>血清>肺、ラットで腎臓>肝臓>血清>肺と、種差が認められた。

これらの結果は、腎臓内濃度が比較的高いことを除いて、筋注時の傾向⁵⁾と大差なかった。 また臓器内最高濃度は、ラット腎臓を除いて両薬剤ほぼ同等であった。

4. マウス尿中, 胆汁中濃度

PC-904 または CBPC をマウスに静注した後の血清, 尿, 胆汁を, 同一群から同時に採取, 薬剤濃度を同時測 定することによって, 3者の関係を調べた (Fig.7)。

PC-904 は臓器内分布から推定されるように、胆汁中 濃度が尿中濃度の数倍高く,肝-胆道排泄型であった。そ れに対し CBPC は尿中濃度のほうが胆汁中濃度より高く 臓器内濃度(肝臓)腎臓)とは傾向が異なっていた。胆汁中 濃度は PC-904 が, 尿中濃度は CBPC のほうが高かった。

Fig. 7 Serum, urine and bile levels of PC-904 after intravenous administration in mice (n=5) Dose: 50 mg/kg

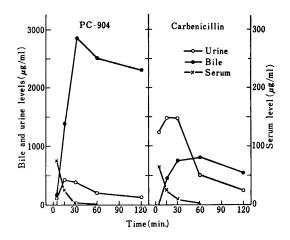


Table 3 Urinary excretion of PC-904 and carbenicillin after intravenous administration in rata
(n=5)

	Urine lev	el(μg/ml)	Recovery rate (%)		
Drug	0~6hr	6~24hr	0~6hr	0~24hr	
PC-904	718±199	21.1±13.1	10.0±0.9	10.8±1.0	
Carbeni- cillin	4,740±346	114±22.6	54.8±3.8	59.9±3.4	

両薬剤とも、尿中・胆汁中濃度の最高値は、ピーク血 清中濃度の5倍以上であり、薬剤が血清中に検出されな くなった 60 分以後も高濃度に見出された。

5. 尿中排泄

前述のように、マウスにおいて PC-904 と CBPC の間に主排泄経路の相違が見られた。次にラット・イヌ・アカゲザルを用いて、尿中排泄を検討した。

i) **ラット**

ラットに PC-904, CBPC 50 mg/kg 静注後, 両薬剤は6時間までの尿中に排泄量の大部分が回収された (Table 3)。24 時間までの尿中回収率は PC-904 11%, CBPC 60%で、マウス尿中濃度と同じく、CBPC が高かった。この結果は、CBPC のラットにおける腎臓内 濃度 が、

Table 4 Urinary excretion of PC-904 and carbenicillin following intravenous drip infusion in beagle dogs

L	eagre dog	,5			
Drug	Dose	Dog*	Urine (µg	Recovery	
Diug	(mg/kg)	No.	0~8hr	8~24hr	rate (%)
	5	1		23	6. 9
	3	2		11	3. 5
	10	1		49	7.8
	10	3		74	6. 5
	20	1		108	10.0
DG 004		4		139	8.8
PC-904	50	5	422	4.6	9. 5
	100	1	854	<1.0	5. 6
	100	6	695	2. 0	21.1
	250	4	_	1,510	18.3
	250	4	3, 900	12	21.3
	500	3	12, 900	1, 250	18.1
Carbeni	200	7		4, 510	62.5
cillin	200	2		13, 400	95. 2

Time for infusion: 120 min.

Volume: 100 ml/kg

*Dog No. : the individual dog number

Table 5	Urinary	excretion of	F PC-904	following	consecutive dosin	g for	2 weeks in rhesus	monkevs (n=3)
---------	---------	--------------	----------	-----------	-------------------	-------	-------------------	-----------	-----	---

D	Daily dose	Urine level (µg/ml)		Recovery rate (%)		
Day	(mg/kg)	0~6hr	6~24hr	0~6hr	0~24hr	
lst	100 300	4,040±1,650 14,000±1,120	320 ± 129 1, 690 ± 470	16.8±3.6 29.8±6.2	19. 4±4. 8 33. 6±5. 7	
14th	100 300	3,560±355 12,300±1,940	62 ± 43 328 ± 201	27. 3 ± 2. 4 30. 6 ± 2. 8	28.1±2.0 31.8±2.8	

PC-904 より高いことに対応している。

ii) イ ヌ

ビーグル犬に PC-904 5~500 mg/kg を点滴静注 (2 時間) し、尿中排泄を調べた (Table 4)。

投与量 50 mg/kg 以下では、尿中回収率は 10% 以下 であった。100 mg/kg 以上では,1 例を除いて回収率 10 %を超え,20%程度であった。

このことと、高投与量では血清中半減期の延長が見ら れる(Table 1) ことから、投与量が 100 mg/kg を超え ると、胆道系から腎臓-尿路系への排泄の"Overflow"が 起こることが示唆された。この現象は、胆管結紮ラット において薬剤の尿中回収率が上昇するという、別の実験 結果からも支持された5)6)。

iii) アカゲザル

アカゲザルに PC-904 100 または 300 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間連続静注したときの、尿中濃度・回収率を、 Table 5 に示した。

24 時間までの尿中回収率は 20~34% で、同投与量の イヌの値より高く、種差があるように思われた。

100 mg/kg 投与では、初日から 14 日目のほうが回収 率が高かったが、300 mg/kg ではその傾向はなく,連続 投与の影響があるとは考えられなかった。

6. 胆汁中排泄

ラットにウレタン麻酔下 50 mg/kg 静注したときの, _____7. 尿中活性体

Fig. 9 Bioautograms of urinary excreta of PC-904 in human and animals. Plate for thin-layer chromatography: Silicatgel F₂₅₄(Merck). Bioautography: M. luteus ATCC 9341 C(Control): PC-904 dissolved in urine.

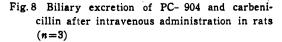
までに排泄された。

スと同様, 肝-胆道系と結論された。

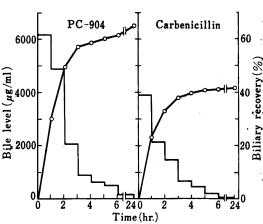
(1:1:1:1)

propanol: water: dimethyl-

(50:30:20:20:0.5)



Dose: 50mg/kg

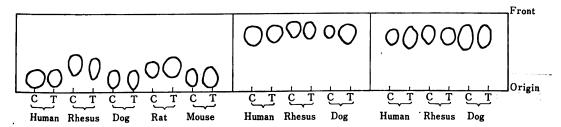


胆汁中排泄を調べた (Fig. 8)。 PC-904 は投与量の約 65%, CBPC は約 42% が活性

体として胆汁中に回収され、その大部分は投与後3時間

この結果、PC-904 のラットでの主要排泄経路はマウ

T(Test material): Urine excreted after intravenous administration (A) n-butanol: acetone : ether: water (B) Ethanol: ethylacetate: (C) Methanol: Chloroform: isowater (5:2:2) formamide



PC-904 静注(または点滴)後の、マウス・ラット・イヌ・アカゲザルおよびヒトの尿について、薄層クロマトグラフィーとバイオオートグラフィーを行ない、活性体を検索した。

Fig. 9 に示すように、3種類の溶媒系で展開したところ、いずれの動物においても投与後の尿からは、対照標準の PC-904 と同じ R_f 値をもつ単一の活性スポットだけが検出された。すなわち PC-904 は生体内で他の活性代謝物を生成することなく、尿中での活性は PC-904 そのものによることが結論された。

高速液体クロマトグラフィーによる検索の結果、PC-904 は生体内において β -ラクタム環の開裂したペニシロン酸 (A_1) となって、尿中へ排泄されることが知られている 0 。 また側鎖部分のヒドロキシナフチリジンカルボン酸 (AB-1405) も抗菌力をもつ可能性がある (両化合物の構造式は Fig. 10 に示した)。

そこで 念 の た め、AB-1405 および代謝体 A_1 の in vitro 抗菌活性を調べた。その結果 Table 6 に示すように、両化合物は抗菌力をもたないことが確認された。

8. 生体試料中での安定性

PC-904 の生体試料 (ヒト血清, ヒト尿, ラット賞, ラット肝ホモジェネート) 中での安定性試験の結果をま とめて報告する。

i) ヒト血清中・尿中安定性

Fig. 11 に示すように、PC-904 はヒトの新鮮血清中において -20° 、 4° C で 7 日間安定、 25° C では速かに失活した。尿中でも -20° 、 4° C では安定であったが、 25° C では 7 日間で 30% 程度の活性低下が見られた。

Fig. 10 The structures of PC-904 and its related compounds

PC-904

(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3carboxylic acid)

(Penicilloic acid of PC-904)

血清は調製後空気中に放置すると、pH が徐々に上昇することが知られている。また PC-904 は保存血清または乾燥血清(Moni-Trol I, Dade 社)中では、新鮮血清中より速く活性が低下する現象が認められた。このことから PC-904 の血清中安定性に、pH が何らかの要因となることが推定された。

ii) ヲット糞中安定性

PC-904 は胆汁中に高濃度に排泄されることが示された (Fig. 8)。またラジオアッセイによると、14C でラベルした PC-904 の糞中回収率は、50 mg/kg、静注時約

Table 6 Antibacterial activities of AB-1405 and A1

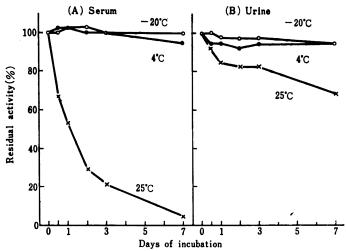
Ownerism	AB-	$\mathbf{A_1}$		
Organism	108/ml	106/ml	108/ml	10 ⁶ /ml
Staphylococcus aureus ATCC 6538 JC-1	>3,200	3, 200	>3,200	>3,200
Streptococcus pyogenes Cook	3, 200	3, 200	>3,200	>3,200
Micrococcus luteus ATCC 9341	3, 200	3, 200	>3,200	>3,200
Bacillus subtilis ATCC 6633	3, 200	3, 200	>3,200	>3,200
Escherichia coli NIH JC-2	>3,200	>3,200	>3,200	>3,200
Proteus mirabilis GN 2425	>3,200	>3,200	>3,200	>3,200
Proteus vulgaris HX 19	>3,200	>3,200	3, 200	3, 200
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	>3,200	>3,200	>3,200	>3,200
Shigella flexneri 2a	>3,200	>3, 200	>3,200	>3,200
Salmonella typhi 901	>3,200	>3,200	>3,200	>3,200
Pseudomonas aeruginosa NCTC10490	>3,200	>3,200	>3,200	>3,200
Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	>3, 200	>3,200	>3,200	>3,200

MIC (µg/ml)

Medium: Heart infusion agar (Nissui)

Streptococcus: Supplemented with 5% rabbit blood

Fig. 11 Stability of PC-904 in human serum and urine Initial concentration: 100 μg/ml



80% という値が得られている 6 。 それにもかかわらずラットに $50\,\mathrm{mg/kg}$ 静注して代謝ケージに飼育し、 $0{\sim}24$ 時間の糞を集めてバイオアッセイを行なった LE こ S (CBPC は $\mathrm{3.6}$ %) しか回収されなかった。

そこで,胆汁とともに腸内へ排泄された PC-904 の活性が糞中にわずかしか回収されないのは,腸管内および 糞中で不活化されるためではないかと考え,PC-904 の 糞中安定性を調べた。

結果は Fig. 12 に示すように、予想どおり PC-904 は 陳結保存しないと糞中で速かに不活化 され、25℃ では 24 時間でほぼ完全に失活することがわかった。分解の 原因としては、腸内細菌の働きが当然考えられよう。

iii) ラット肝ホモジェネート中安定性

PC-904 の生体内における不活化,および臓器内濃度 の測定に関連して、ラット肝臓の50%または20%ホモジェネート中における同剤の安定性を検討した(Fig. 13)。

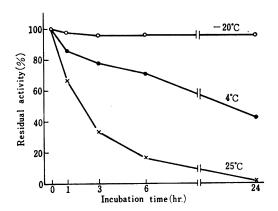
その結果, PC-904 の残存活性は 37℃ では 3~4.5 時間で 50% 程度まで速かに低下したが、 0℃ では安定であった。

田ま と め

PC-904 の吸収・分布・代謝・排泄を,実験動物(マウス・ラット・イヌ・アカゲザル) に静脈内投与した場合を中心として検討した。

1. 静注または点滴静注後の血清中濃度は、対数的に減少した。血清中半減期は体重の大きい動物種ほど、また高投与量では投与量を増すほど長い傾向があった。外挿して求めた血清中初濃度には、明白な doseresponseが認められた。アカゲザルに 100 または 300 mg/kg 2

Fig. 12 Stability of PC-904 in rat feces. Initial concentration: $200 \mu g/ml$



週間連続投与しても, 蓄積性は認められなかった。

- 2. マウス・ラットにおける組織内分布(最高濃度) は肝臓>腎臓>血清>肺臓>睾丸・脾臓・筋肉の順であった。各組織への移行,消失は速かであった。
- 3. 尿中回収率は,50 mg/kg 投与時,ラット約11%,イヌ10%以下であったが,イヌに100 mg/kg以上投与した場合には,20%程度まで回収率の増加が見られた。アカゲザル100または300 mg/kg 投与時回収率は,20~34%であった。
- 4. PC-904 のマウスにおける胆汁中濃度は尿中濃度 よりかなり高く、またラットにおける胆汁中回収率は約 65%であった。その結果、小動物における主要排泄経路 は肝-胆道系であると結論された。

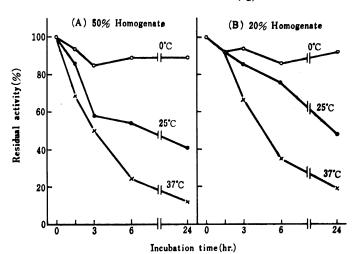


Fig. 13 Stability of PC-904 in rat liver homogenate. Initial concentration: 50 μ g/ml

- 5. 薄層クロマトグラフィーと、パイオオートグラフィーによる検索の結果、尿中活性体は PC-904 だけであった。主要代謝物 (β -ラクタム環の開裂したペニシロン酸) および側鎖部分は、抗菌活性を示さなかった。
- 6. 生体試料中における安定性を調べた。ヒト新鮮血清中・尿中では、4℃ 以下で1週間まで安定であった。ラット糞中では 25℃ で不安定、ラット肝ホモジェネート中でも 37℃ では失活する傾向がわかった。

(本研究は、昭和 50 年 7 月から、昭和 52 年 8 月にわたって実施された)。

文 献

- NOGUCHI, H.; Y. EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATSU: PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity. Antimicr. Agents. & Chemoth. 9: 262~273, 1976
- 2) 小松敏昭,井沢昭雄,入江健二,木崎容子,奥田

- 隆夫, 江田靖子, 赤栗信二, 野口浩: PC-904 の in vitro 及び in vivo 抗菌作用。Chemotherapy 26 S-2:94~110, 1978
- KNUDSEN, E. T.; G. N. ROLINSON & R. SUTHER-LAND: Carbenicillin: A new semisynthetic penicillin active against Pseudomonas pyocyanea. Brit. Med. J. 3:75~78, 1967
- 日本化学療法学会:最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23:1~2, 1975
- 5) NOGUCHI, H.; H. OMODAKA, A. KODA, K. YA-MAMORI, C. SAITO & T. KOMATSU.: PC-904, a new penicillin with a marked antipseudomonal activity: Absorption, distribution and excretion in animals. Antimicr. Agents. & Chemothr. (投稿中)
- 宮脇裕幸,長田明彦,大部良隆: ¹⁴C-PC-904 の ラットに於る体内動態について。 Chemotherapy 26 S-2:148~153, 1978

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF PC-904 IN ANIMALS

KENJI IRIE, TAKAO OKUDA, HIROSHI NOGUCHI, NOBUTSUGU AKAKURI,
AKIO IZAWA, KAORU YAMAMORI and TOSHIAKI KOMATSU
Research and Development Center, Pharmaceuticals Division,
Sumitomo Chemical Co., Ltd.

The absorption, distribution and excretion of PC-904 were studied mainly by the intravenous administration in animals such as mice, rats, dogs and rhesus monkeys. The results were as follows:

1. The serum levels of PC-904 following an intravenous injection or drip infusion in animals decreased exponentially. The serum half lives had a tendency to become longer in bigger animal species and at higher doses. The dose response of calculated initial concentrations in sera was obvious.

No accumulation was observed after a consecutive administration of daily 100 or 300 mg/kg for 2 weeks in rhesus monkeys.

- 2. PC-904 was distributed in the tissues in the order of liver>kidney>serum>lung>testis, spleen and muscle, when administered intavenously in mice and rats. The distribution and the disappearance were rapid.
- 3. The urinary recovery rates of PC-904 at a dose of 50 mg/kg were about 11% in rats and less than 10% in dogs. However, the recovery rates in dogs were up to 20% at doses more than 100 mg/kg. Those in rhesus monkey were about 20 to 34% when 100 or 300 mg/kg of PC-904 was administered.
- 4. The bile level of PC-904 in mice was much higher than that in urine, and the biliary recovery rate in rats was about 65%. It was concluded that the major excretory route of PC-904 in mice and rats was liver-bile duct system.
- 5. Urinary active metabolites of PC-904 were studied by thin-layer chromatography and bioautography. The only active compound detected in human and animal urine was PC-904 itself. The major metabolite (penicilloic acid of PC-904) and the 4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxylic acid of the side chain had no antibacterial activity.
- 6. The stability of PC-904 in biological materials was studied. PC-904 was stable at least for 7 days in fresh human serum and urine at 4°C and -20°C. It was unstable in rat feces at 25°C and in rat liver homogenate at 37°C.