

Thiamphenicol Glycinate Hydrochloride の基礎的検討 第4報

Thiamphenicol glycinate hydrochloride の生体内動態

片山幸一・藤田 孟・金沢 保

河部 靖・佐藤 勝・山本伸郎

エーザイ株式会社研究本部薬理研究所

金 政 泰 弘

岡山大学医学部微生物学教室

(昭和44年4月17日受付)

Thiamphenicol (TP) の生体内動態に関しては多くの報告が見られる。たとえばヒトでの血中濃度は KUNIN¹⁾, BONANOMI²⁾, および LODOLA³⁾, ラットでの血中濃度や組織内分布については MC CHESNEY⁴⁾, 尿中排泄に関しては KUNIN¹⁾ および LODOLA³⁾, イヌでの胆汁内濃度は LAPLASSOTTE⁵⁾, ヒトの場合は LODOLA³⁾, 代謝物に関し少しふれたものとしては MC CHESNEY⁴⁾ などがある。著者ら⁶⁾ も TP のこれら生体内動態につき検討した成績をすでに報告した。

本報では Thiamphenicol glycinate hydrochloride (TP-G) を動物ならびにヒトに非経口的に投与した場合の生体内動態につき検討を加えたのでその成績を報告する。

I. 血 中 濃 度

1. ウサギに静脈内投与したときの血中濃度

体重3kg前後のウサギ(♂)3羽を1群としChloramphenicol succinate(Na 塩)(CP-S)を対照として, TP-G は 126 mg/kg, CP-S は 138 mg/kg (いずれも TP, CP として 100 mg/kg に相当する) を耳静脈から注入する。投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 および 24 時間目に採血, 血清を分離し検体とした。

生体内各成分の定量は有田ら⁷⁾¹⁶⁾の比色法に準じて実施したが, CP-S の場合は Na 塩であるため小原ら⁸⁾の

報告どおりには実施できないから N-HCl で酸性として酢酸エチルで抽出, それを小原ら⁸⁾の方法に従がつて 2% 重曹水溶液を用いて水層に転溶し CP-S, CP を分離定量した。この方法によつて得た血中濃度の成績をそれぞれ図 1, 図 2 に示した。

これらウサギにおける静注の結果では total としての TP と CP は血中濃度, 持続時間ともにほとんど差がないといえる。ところが抗菌力のある活性型すなわち free の TP と CP を比較すると, 明らかに TP の血中濃度は peak 時 (30 分) で CP の 3 倍以上も高く, 治療の目的には TP のほうが有利であることがわかる。

また推計処理の結果からも free-TP は CP と比較して 30 分から 4 時間の間は有意差 ($p=0.05$) があることが認められた。

2. ヒトに筋肉内投与したときの血中濃度

健康な成人男子 3 名を選び cross over で TP-G および CP-S 500 mg/man (いずれも TP, CP としての換算量) を筋肉内投与し, 1, 2, 4, 6, 8, 12 および 24 時間目の血液を採取, 血清を分離し *Shigella flexneri* 2a を検定菌とした bioassay および有田ら⁷⁾の比色法に従がつて血中濃度を測定した。その成績をそれぞれ図 3, 図 4 に示した。

石山ら⁹⁾は TP-G 500 mg/man をヒトに筋注した場合に注射後 30 分で 7.4 mcg/ml (bioassay) と高い血中

図 1 TP-G の血中濃度

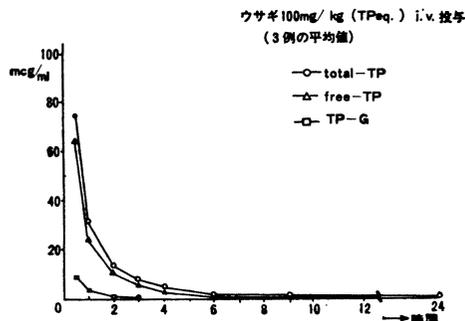


図 2 CP-S の血中濃度

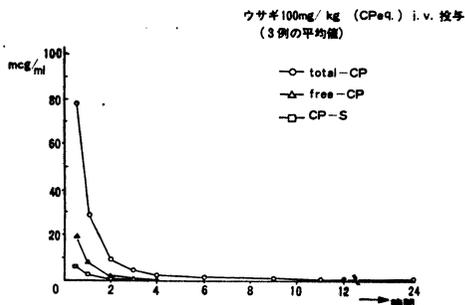


図3-1 TP-Gの血中濃度

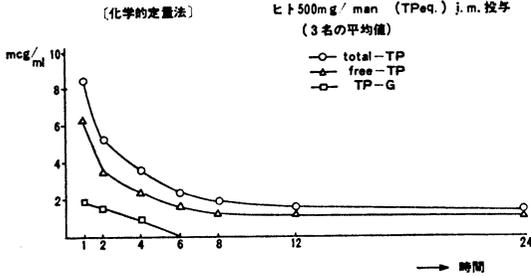
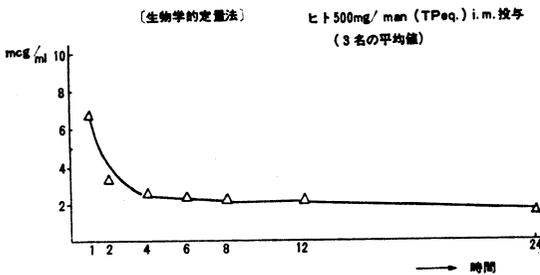


図3-2 TP-Gの血中濃度



濃度を示したことを報告し、また CP-S については GLAZKO ら¹⁰⁾が 500 mg/man 筋注して 2~4 時間後に total-CP として 4~5 mcg/ml の血中濃度を認めたことなど TP や CP のこれらエステル型誘導体の筋注時の血中濃度については若干の報告が見られる。

著者らのヒトでのこれらの成績では TP-G 投与1時間目に peak が見られ free-TP として 6.4 mcg/ml (chem. assay), 6.7 mcg/ml (bioassay) を示し、石山ら⁹⁾の報告と近似していることが認められた。またこの時点における free-CP が 3.3~3.5 mcg/ml で推計学的にも有意差 ($p=0.05$) が認められた。なお peak 時点では 1.9 mcg/ml 程度の TP-G が残存していることもわかった。CP-S の場合は活性のある CP の型が少なく大部分は CP 代謝物か未変化の CP-S として認められた。

II. 尿中排泄量

前記血中濃度測定の場合の成人 (cross over 実験) から採尿した。すなわち投与8時間目までは2時間毎に、それ以降は 8~12 時間, 12~24 時間の間隔で尿を集めた。尿中濃度は有田ら^{7,16)}の報告に従って定量し、尿中濃度に尿量に乗じて各時間の排泄量ならびに累計排泄量を算出した。TP-G ならびに CP-S 筋注時の尿中濃度を図 5, 図 6 に、累計排泄量を図 7 および図 8 に示した。

TP を経口投与した場合の尿中排泄に関する報告は多

図4-1 CP-Sの血中濃度

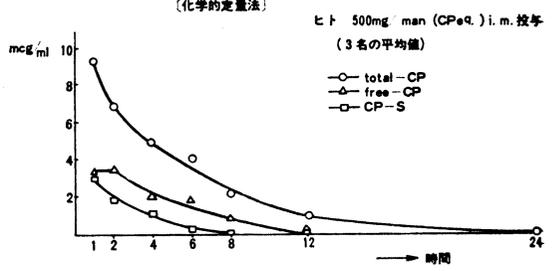


図4-2 CP-Sの血中濃度

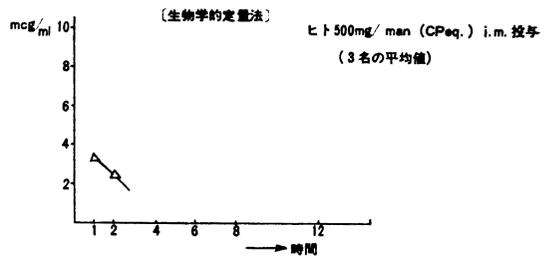


図5 TP-G投与後の尿中濃度

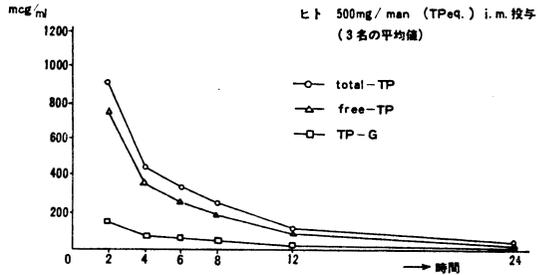
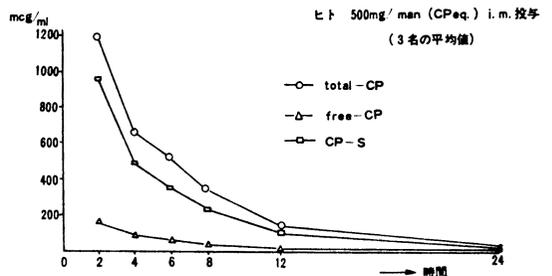


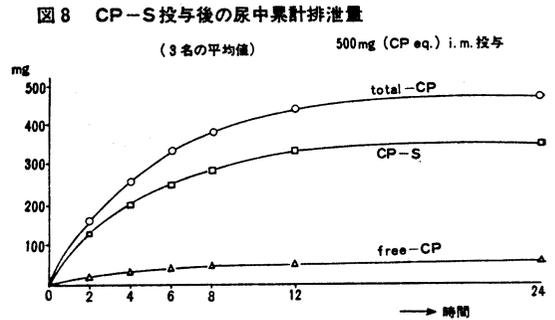
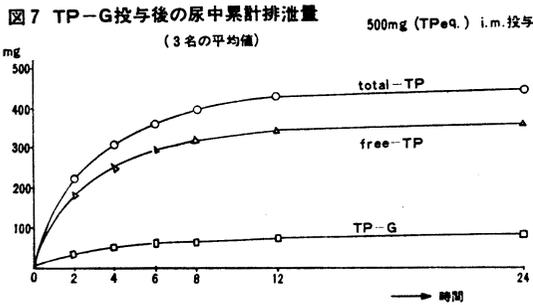
図6 CP-S 投与後の尿中濃度



いが、TP-G を注射した場合の報告は少なく、石山ら⁹⁾の成績を見る程度である。

CP-S 注射時の尿中排泄に関しては GLAZKO ら¹⁰⁾または丸山ら¹¹⁾の報告がある。

著者らの実験成績からも明らかなように尿中に排泄される total-TP と total-CP 量には大差はないが、TP-G の場合は大部分が free-TP でこれらの尿中濃度も高く、また排泄量も多いのに反し、CP-S では free-CP



が極めて少なく大部分が未解離型の CP-S である。すなわち、TP-G 500 mg/man (TP 換算量) で 24 時間までの尿に TP として 338 mg (67.6%) 排泄されるが、CP-S では CP として 69 mg (13.8%) にすぎない。す

なわち、注射後活性型となつて尿路疾患の治療に期待できる点では TP-G のほうが CP-S よりはるかに有望であると判定できる。

また、未変化の TP-G は 24 時間までの尿中に 75 mg

表 1 TP-G 投与時の胆汁内濃度と排泄量 (ラット 3 匹の平均値, 100 mg/kg (TP eq.) i.v. 投与)

時間	胆汁量 (ml)	total-TP		free-TP		TP-G	
		mcg/ml	mcg	mcg/ml	mcg	mcg/ml	mcg
0~1	1.20	1,545	1,839	666	795	200	238
1~2	0.95	734	684	244	227	76	71
2~3	0.79	269	296	130	101	43	35
3~4	0.76	252	207	76	57	29	23
4~5	0.79	238	195	78	64	25	19
5~6	0.77	154	121	52	41	22	18
6~7	0.79	150	120	37	29	11	10
7~8	0.74	84	66	31	23	12	10
8~9	0.71	49	37	20	15	10	8
9~10	0.70	40	31	14	11	5	4
0~10合計	8.20		3,596		1,363		436

表 2 CP-S 投与時の胆汁内濃度と排泄量 (ラット 3 匹の平均値, 100 mg/kg (CP eq.) i.v. 投与)

時間	胆汁量 (ml)	total-CP		free-CP		CP-S	
		mcg/ml	mcg	mcg/ml	mcg	mcg/ml	mcg
0~1	1.75	4,046	6,908	168	287	515	902
1~2	1.44	2,882	3,420	66	95	344	495
2~3	1.27	1,986	2,456	34	43	237	301
3~4	1.21	1,372	1,609	19	23	170	206
4~5	1.04	922	912	12	13	95	99
5~6	1.01	592	576	8	8	54	54
6~7	0.97	356	330	3	3	30	29
7~8	0.89	231	203	2	2	22	20
8~9	0.89	117	102	2	2	19	17
9~10	0.80	145	112	2	2	15	12
0~10合計	11.27		16,628		478		2,135

図9 free-TPおよびCPの胆汁内濃度と排泄量

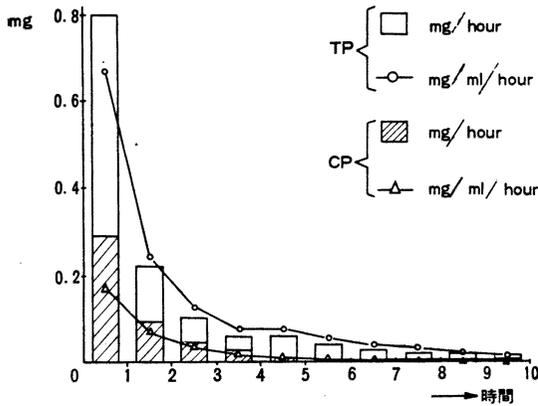
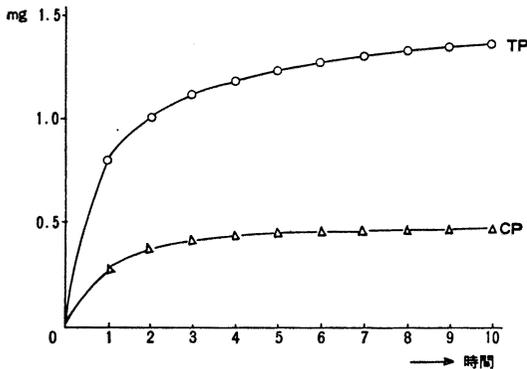


図10 free-TP およびCPの胆汁内排泄累積曲線



と比較的少なく、あと少量の排泄物はmetabolite、すなわち glucuronide と考えられる。

III. 胆汁内排泄

体重 350 g 前後の Wistar 系ラット (♂) を 1 群に 3 匹使用した。ラットをあらかじめペントバルビタールの腹腔内投与で麻酔し固定する。次いで腹部を切開し胆管に外径 1 mm のポリエチレン管を挿入、1 時間目までの胆汁採取後に TP-G および CP-S を 100 mg/kg (それぞれ TP, CP としての換算量) を静注し、薬剤投与後 1 時間単位で 10 時間まで胆汁を採取した。これらの胆汁を有田ら^{7,10)}の報告に従って定量した成績を、表 1 および表 2 に示した。

なお、抗菌力のある free-TP および CP としての排泄量を現わしたものが図 9、さらに累積したものが図 10 である。

これらの胆汁内排泄の諸成績から見て、TP-G は総排泄量すなわち total-TP としては CP-S と比較すると約 5 分の 1 である。ところが free-TP および CP の排泄量を比較すると、10 時間までに前者は約 1.4 mg に対し後者は約 0.5 mg で 3 倍近くが活性型で排泄されるこ

表 3 TP-G 投与時の臓器内濃度 (mcg/g) (ラット, 100 mg/kg (TP eq.) i.v. 投与)

臓器	時間	Fract.	Rat number				平均値	S.D.
			1	2	3	4		
Serum (mcg/ml)	0.5	TP	48.0	81.4	76.7	66.8	68.2	12.8
		TP G	3.0	4.0	2.8	6.6	4.1	1.5
	3	TP	6.3	17.7	10.2	6.3	10.1	4.7
		TP G	2.0	2.8	1.5	6.1	3.1	1.8
	24	TP	0	0	0	0	0	0
		TP G	3.3	4.8	0	0	2.0	2.0
Liver	0.5	TP	41.2	58.8	46.0	44.4	**47.6	6.7
		TP G	4.0	12.8	3.2	0	5.0	4.7
	3	TP	4.0	12.8	3.2	0	5.0	4.7
		TP G	4.0	12.8	3.2	0	5.0	4.7
	24	TP	0	0	0	0	0	0
		TP G	0	0	0	0	0	0
Kidney	0.5	TP	148.8	202.0	176.0	149.6	**169.1	121.9
		TP G	32.4	49.2	38.0	24.4	**36.0	9.0
	3	TP	32.4	49.2	38.0	24.4	**36.0	9.0
		TP G	32.4	49.2	38.0	24.4	**36.0	9.0
	24	TP	13.6	10.4	8.8	15.2	**12.0	2.5
		TP G	13.6	10.4	8.8	15.2	**12.0	2.5
Spleen	0.5	TP	44.0	62.0	68.0	52.0	56.5	9.2
		TP G	13.6	17.6	7.6	18.8	14.4	4.4
	3	TP	20.0	24.0	26.0	24.0	**23.5	2.2
		TP G	5.2	0	0	6.4	2.9	2.9
	24	TP	15.2	12.0	17.2	10.0	**13.6	2.8
		TP G	5.2	0	3.6	0	2.2	2.3
Lung	0.5	TP	62.0	68.1	74.3	53.7	64.5	7.6
		TP G	0	0	1.2	0	0.3	0.5
	3	TP	2.1	10.3	2.1	8.2	5.7	3.7
		TP G	1.2	7.4	1.2	0	2.5	2.9
	24	TP	1.0	0	0	2.1	0.8	0.9
		TP G	0	1.2	0	2.4	0.9	1.0
Heart	0.5	TP	65.2	91.2	93.2	70.0	*79.9	12.4
		TP G	5.0	3.8	12.5	6.2	6.9	3.4
	3	TP	26.0	29.2	26.0	23.2	**26.1	2.1
		TP G	0	0	0	0	0	0
	24	TP	15.2	15.2	16.0	11.2	**14.4	1.9
		TP G	0	0	0	0	0	0
Testis	0.5	TP	1.0	1.0	2.1	2.1	1.6	0.6
		TP G	0	0	0	0	0	0
	3	TP	0	2.1	2.1	0	1.1	1.1
		TP G	0	0	0	0	0	0
	24	TP	0	0	0	5.2	1.3	2.3
		TP G	0	0	0	0	0	0

* CP に対し $p=0.05$ で有意差を示したもの
 ** CP に対し $p=0.01$ で有意差を示したものと
 がわかつた。このことは推計処理の結果からも明らかに有意差 ($p=0.01$) を認めた。

投与したエステル型のみではともに 12% 程度が検出され、その他はこれらの metabolite で大部分が glucuronide と推定され、このことは有田ら¹⁰⁾によつても

表 4 CP-S 投与時の臓器内濃度 (mcg/g)
(ラット, 100 mg/kg(CP eq.) i.v. 投与)

臓器	時間	Fract.	Rat number				平均値	S.D.
			1	2	3	4		
Serum (mcg/ml)	0.5	CP	47.5	68.5	69.0	62.1	61.8	6.9
		CP S	12.8	19.7	7.2	9.1	12.2	3.8
	3	CP	1.7	9.7	1.2	0	3.2	3.0
		CP S	1.9	2.5	2.8	1.6	2.2	0.4
	24	CP	0	0	0	0	0	0
		CP S	1.6	1.3	1.4	1.4	1.4	0.1
Liver	0.5	CP	11.1	9.0	10.0	8.9	9.8	0.9
		CP S	6.0	6.0	3.2	7.2	5.6	1.2
	3	CP	1.7	3.3	7.2	2.0	3.6	2.2
		CP S	6.0	5.2	6.4	4.0	5.4	0.7
	24	CP	0	0	0	1.0	0.3	0
		CP S	12.0	0	8.4	4.0	6.1	3.6
Kidney	0.5	CP	74.0	115.6	97.2	92.1	94.7	11.7
		CP S	4.8	4.8	5.2	6.8	5.4	1.2
	3	CP	6.8	14.4	7.6	6.8	8.9	2.5
		CP S	0	3.2	0	2.4	1.4	1.1
	24	CP	6.8	3.2	4.4	3.2	4.4	1.2
		CP S	0	0	0	0	0	0
Spleen	0.5	CP	64.8	77.6	67.2	68.8	69.6	3.8
		CP S	6.8	9.2	11.6	11.6	9.8	1.6
	3	CP	4.8	12.8	4.8	4.0	6.6	2.8
		CP S	17.2	14.0	10.4	5.5	11.8	4.3
	24	CP	0	0	0	0	0	0
		CP S	1.9	2.4	0	0	1.1	0.9
Lung	0.5	CP	128.8	86.8	82.8	83.0	**95.4	15.3
		CP S	9.2	9.2	10.4	10.4	9.8	0.5
	3	CP	7.4	19.2	8.0	5.4	10.0	4.3
		CP S	5.2	10.4	10.4	7.2	8.3	1.7
	24	CP	1.0	0.9	3.2	3.0	2.0	0.9
		CP S	3.1	5.2	6.4	6.4	5.3	1.1
Heart	0.5	CP	55.5	66.2	52.6	53.4	56.9	4.3
		CP S	11.1	9.6	8.0	10.1	9.7	0.9
	3	CP	6.9	11.4	2.1	2.8	5.0	3.0
		CP S	6.9	14.3	12.7	10.6	11.1	2.8
	24	CP	0	0.7	0	2.1	0.7	0.7
		CP S	16.4	7.6	10.8	8.0	10.7	3.5
Testis	0.5	CP	8.2	8.2	8.2	8.0	**8.2	1.2
		CP S	2.0	2.7	2.7	2.7	2.5	0.3
	3	CP	5.0	8.2	5.0	10.7	**7.2	1.9
		CP S	2.0	3.4	4.0	2.7	6.5	2.6
	24	CP	7.4	3.3	2.5	10.0	5.8	2.4
		CP S	5.4	7.4	2.7	2.7	4.6	1.6

** TP に対し $p=0.01$ で有意差を示したもの

確認されている。

IV. 臓器内分布

体重 290 g 前後の Wistar 系ラット (♂) を 1 群に 4 匹使用した。

TP-G, CP-S はともに 100 mg/kg (いずれも TP, CP

として換算) を静脈内に投与し, 投与後 0.5, 3 および 24 時間後にそれぞれラットを放血致死させ, ただちに肝臓, 腎臓, 脾臓, 肺臓, 心臓, 睪丸の諸臓器を摘出し臓器 1 g 当り 4 ml の蒸留水を加えてホモゲナイズし, このエマルジョン 1 ml を定量用試料とした。定量法は有田ら^{7,16)}の報告に従って実施した。なお, 肝, 腎の 2 臓器では後述するように投与した TP-G はエステラーゼでほとんどが TP に変化していることが確認されたため, すべて TP として定量した。このようにして, TP-G ならびに対照とした CP-S の臓器内分布を測定した成績を, 表 3 および表 4 に示した。

また 0.5 および 3 時間目の血清内濃度を 1 とした場合, 各臓器内濃度との比率を示したものが表 5 である。

表 3, 表 4 の成績から, TP-G をラットに静注した時には血清はじめ各臓器内ではほとんど free-TP の型となつて存在し, とくに free-CP の場合と比較すると臓器内濃度は肝, 腎, 脾, 心の各臓器で推計学的に有意差 ($p=0.01$) が認められた。ただし肺臓ならびに睪丸では free-TP の濃度より free-CP の濃度のほうが高いという成績を得た。

このように各臓器への移行性の良いことは TP-G を注射時, 各種感染症の治療にすぐれた効果が期待できるものと考えられる。

V. 臓器内エステラーゼによる TP-G の加水分解の検討

TP-G が臓器内でエステラーゼにより短時間に加水分解をうけることは CONCILIO 系¹⁸⁾が指摘したところである。エステラーゼ活性は臓器によつて異なるため加水分解をうける度合にも差が出ることも予測できるので著者らはこの点を検討した。

実験方法はラットを放血致死させ血清, 肝臓, 腎臓,

表 5 血清内濃度に対する各臓器内濃度の比率
(Ratio=Tissue/Serum)

臓器	時間	TP-G 投与群			CP-S 投与群		
		TP	TP-G	TP+TP-G	CP	CP-S	CP+CP-S
Liver	0.5	0.70		0.66	0.16	0.46	0.21
	3	0.50		0.38	1.13	2.45	1.67
Kidney	0.5	2.48		2.34	1.53	0.44	1.35
	3	3.56		2.73	2.76	0.04	1.91
Spleen	0.5	0.83	3.51	0.98	1.13	0.80	1.07
	3	2.33	0.94	2.00	2.06	5.32	3.41
Lung	0.5	0.95	0.07	0.90	1.54	0.80	1.42
	3	0.56	0.81	0.62	3.13	3.77	3.39
Heart	0.5	1.17	1.68	1.20	0.92	0.80	0.90
	3	2.58	0	1.98	1.56	5.05	2.98
Testis	0.5	0.02	0	0.02	0.13	0.20	0.14
	3	0.11	0	0.08	2.25	2.95	2.54

表 6 臓器内エステラーゼによる TP-G の加水分解 (1) (室温 5 分放置)

臓器	生成する TP (%)	臓器	生成する TP (%)
Liver	76.1	Heart	15.6
Kidney	72.8	Lung	9.6
Spleen	15.8		

(臓器ホモゲネートの 48 倍希釈液を使用)

表 7 臓器内エステラーゼによる TP-G の加水分解 (2) TP-G 100 mcg/ml (TP eq.)

加温温度 (°C)	検体	希釈倍数	生成する TP (%)					
			加温時間 (分)					
			20	40	60	90	120	180
38	K. R. 溶液		12.4	21.0	29.0	42.4	47.6	64.4
	Serum	×5	28.0	47.6	59.6	67.2	81.6	96.6
	Liver	×5	100.0					
	"	×100	90.0	93.4	93.2	97.0	100.0	100.0
	"	×500	63.4	80.0	85.6	90.0	90.0	95.0
	"	×1000	45.6	66.4	81.8	86.2	91.8	94.8
20	Spleen	×500	22.4	23.6	36.0	50.0	57.2	79.6
	K. R. 溶液		4.0	4.0	8.2	8.2	12.0	12.4
	Liver	×500	36.2	54.0	70.2	78.2	85.4	85.5

K. R. 溶液: KREBS-RINGER phosphate buffer

脾臓、心臓、肺臓をそれぞれ採取し各臓器 1g 当り 4 ml の KREBS-RINGER phosphate buffer (pH 7.4) を加えホモゲナイズした。

この液に 100 mcg/ml となるよう前記 RINGER 液にとかした TP-G (TP 換算量) を添加し恒温で 50 回/分の割合で振とうを行なった。TP-G 添加後 3 時間までに経時的に 1 ml ずつ採取し有田ら^{7,10)}の報告に従って定量した。

これに先立ち、まず短時間室温に放置した場合の成績を、表 6 に示した。

次いで活性のとくに強い肝臓を中心として incubation の温度を 20°C ならびに 38°C と定め、時間を 20, 40, 60, 90, 120 および 180 分とした場合において TP-G のエステラーゼによる加水分解を、表 7 に示した。

この表 6 および表 7 の結果から、肝および腎のエステラーゼ活性は他の臓器にくらべ著しく高く TP-G は容易に TP に加水分解されることがわかる。SCHMIDT ら¹⁴⁾ はラット血清中で CP-S の分離は認められないことを報告し、他方、丸山ら¹¹⁾ は CP-S を血清に添加し 38°C に incubate するとラットでも 30% は分離が見られると報告しているが、TP-G ではラット血清中で 38°C, 3 時間では 97% も加水分解をうけていることがわかった。温度の影響は KREBS-RINGER 液では大きい、臓器内エステラーゼの場合はそれほど影響がないように見られ

る。

VI. 血清蛋白との結合率

著者ら⁹⁾ はさきに TP の血清蛋白との結合率を測定したとき限外濾過法によつたが、近年は超遠心分離機による報告も見られるようになっていた。そこで TP-G の血清蛋白との結合率を検討するに当り、SOKOLSKI ら¹⁵⁾ の超遠心法に準じて実施した。

すなわち、TP-G を M/15 phosphate buffer (pH 7.0) に溶解させ、このもの 0.6 ml を人血清 5.4 ml に加えて総量 6 ml とする。この場合 TP-G が最終濃度として 500 mcg/ml および 1,000 mcg/ml となるように調製した。

この試料を Hitachi 55 P-2, ローター RP 55-333 を使用し、10°C に 55,000 rpm, 16 時間連続運転して分離を行なった。その後上清部 2.4 ml を注射針で静かに吸い上げ前記 buffer で希釈し *Shigella flexneri* 2a を検定菌とした bioassay に従って定量、蛋白結合率を算出した。

その結果、TP-G 500 mcg/ml の場合は 30.3%, 1,000 mcg/ml の場合は 27.8% を示し、TP-G は化学療法剤としては比較的蛋白結合率が少ないほうに属するものであることがわかった。

VII. 結 語

TP-G をヒトまたは動物に非経口的に投与したときの生体内動態につき CP-S を対照として検討を加えた。投与後活性のある free 型 (TP および CP) に変化した fraction につき両者を比較した場合、次のようなことが判明した。

1) ウサギに静注 (100 mg/kg) した場合、ヒトに筋注 (500 mg/man) した場合、いずれも血中濃度は peak 時 (投与後 0.5~1 時間) には TP のほうが CP より 2~3 倍高く、また推計学的にも有意差 ($p=0.01$) が認められた。

2) ヒトに cross over で筋注 (500 mg/man) し、投与後 24 時間目までの尿中排泄量を測定した結果、TP として投与量の 67.6% 排泄されたのに対し、CP としてはわずか 13.8% にすぎなかつた。

3) ラットの実験 (100 mg/kg, 静注) で胆汁中に TP は CP の約 3 倍近い排泄量が見られた。この差は推計学的にも有意 ($p=0.01$) と認められた。

4) ラットに静注 (100 mg/kg) 後、0.5, 3 および 24 時間目の臓器内濃度を測定した。その結果、肝、腎、脾、心の諸臓器では TP のほうが CP より有意 ($p=0.01$) に高いことがわかった。逆に肺臓と睾丸では CP のほうが高いという成績を得た。また各臓器に長時間滞留する傾向は見られなかつた。

5) TP-G と臓器ホモゲネートを 38°C に加温した場合、臓器内エステラーゼの作用で TP-G は容易に TP に変化することがわかり、この傾向は特に肝臓、腎臓において顕著であった。

6) 超遠心法による TP-G の人血清との蛋白結合率は約 30% を示した。

文 献

- 1) KUNIN, C. M. & FINLAND, M.: Absorption and urinary excretion of chloramphenicol and 2 analogues: Thiocymetin and U-15,442 in normal men. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 103: 246, 1960
- 2) BONANOMI, L.: Personal communication, 1966
- 3) LODOLA, E. & MARCA, G.: Livelli ematici ed eliminazione urinaria e biliare del tiofenicolo nell'uomo in confronto con il cloramfenicolo. Giorn. Ital. Chemiot. 11: 103, 1964
- 4) MC CHESNEY, E. W., KOSS, R. F., SHEKOSKY, J. M. & DEITZ, W. H.: Metabolism of dextro-sulphenidol in several animal species. J. Am. Pharm. Assoc. 49: 762, 1960
- 5) LAPLASSOTTE, J. & BRUNAUD, M.: Recherches expérimentales sur le thiophénicol: activité antibactérienne, concentrations humorales, élimination. Comparaison avec le chloramphénicol. Thérapie 16: 101, 1961
- 6) 河部 靖, 金政泰弘, 金沢 保, 山本伸郎, 瀧本義一, 宮本淳子, 池田友久, 大熊晴男: 新化学療法剤 Thiophenicol の基礎的検討. Chemotherapy 14: 421, 1966
- 7) 有田隆一, 堀 了平, 上杉 孝, 片山幸一: 医薬品の相互作用に関する研究 (第4報), チオフェニコールの尿中定量法. 第24回日本薬学会総会, 1967
- 8) 小原昭英, 丸山素弘, 山崎光郎: Chloramphenicol Monosuccinate に関する研究 (第1報). 体液中の Chloramphenicol および Chloramphenicol Monosuccinate の投与の際体液中のそれぞれの分離定量. 高峰研究所年報 10: 178, 1958
- 9) 石山, 坂部, 汐沙, 古橋, 高橋, 笠置, 長崎, 川上, 西岡, 中山, 大島, 岩井, 岩本: Thiophenicol の臨床研究. Chemotherapy 15(3): 198, 1967
- 10) GLAZKO, A. J., CARNES, H. E., KAZENKO, A., WOLF, L. M. & REUTNER, T. F.: Succinic acid esters of chloramphenicol. Antibiotics Annual 1957~1958, 792
- 11) 丸山素弘, 小原昭英, 山崎光郎: Chloramphenicol Monosuccinate に関する研究 (第2報). Chloramphenicol Monosuccinate の生体内運命について. 高峰研究所年報 10: 187, 1958
- 12) 有田隆一, 堀 了平, 上杉 孝: 医薬品の体内変化と排泄の動態 (第6報). Chloramphenicol, Thiamphenicol の種々動物における胆汁中体内変化物と胆汁排泄. 日本薬学会北海道支部2月例会, 1969
- 13) CONCILIO, C., LANZA, P. & PRETI, M.: Ricerche chimiche e biologiche sul glicinato di tiofenicolo. Farmaco (Ed. Prat.) 16: 371, 1961
- 14) SCHMIDT, F. H. & VÖMEL, W.: Über die Spaltung von Chloramphenicol-Succinat durch tierische und menschliche Gewebe. Klinische Wochenschrift 43: 535, 1965
- 15) SOKOLSKI, W. T., SCHADEWALD, L. K. & CHIDESTER, C. G.: Absorption of biological agents to components in serum and in whole blood. I. Sulfonamides. Antimicrob. Agents & Chemother. 1961, 871
- 16) 有田隆一, 堀 了平, 上杉 孝, 片山幸一: Thiamphenicol の体液中濃度測定法. Chemotherapy: 投稿中

BASIC STUDIES ON THIAMPHENICOL GLYCINATE HYDROCHLORIDE (IV)

In vitro Pharmacokinetics of Thiamphenicol Glycinate Hydrochloride

KOICHI KATAYAMA, TAKESHI FUJITA, TAMOTSU KANAZAWA,
KIYOSHI KAWABE, MASARU SATO and SHINRO YAMAMOTO
Department of Pharmacology, Eisai Research Laboratories

YASUHIRO KANEMASA

Department of Microbiology, Okayama University Medical School

A study was carried out on the *in vivo* pharmacokinetics of thiamphenicol glycinate hydrochloride (TP-G). From the results, the following conclusions were drawn.

1) After intravenous injection of TP-G into rabbits or after its intramuscular injection to man, it has been shown that the blood level peak of free-thiamphenicol (TP) is as high as about twice that

of chloramphenicol succinate (CP-S).

2) The recovery of TP-G excreted into urine after its injection to man proves to be 67.6% (free-TP) up to 24 hours after the injection, while that of CP-S is 13.8% (free-CP).

3) As for the drugs excreted into bile as free form in rats, the excretion of TP-G proves to be almost 3 times that of CP-S.

4) The drug concentrations of TP-G were higher than that of CP-S in organs of rats, liver, kidney, spleen, and heart.

5) TP-G is quite readily converted to TP by the esterase in the organs, and this activity is especially marked in the liver and kidneys.

6) Study by the ultracentrifugation method reveals that the percentage of TP-G binding with human serum protein is about 30%.