

抗生物質と消炎剤、とくにタンデリールとの併用に関する基礎的研究

村川武雄・若井芳美・横田好子・西田 実

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

(昭和 46 年 2 月 5 日受付)

抗生物質と消炎剤との併用についての基礎面および臨床面における意義づけについては今日まで多くの研究がなされてきた。そして併用投与時に抗生物質の血清中濃度が高まり、単独時と比較して持続することが報告されている⁹⁻¹³⁾。しかしながら基礎面からの意義づけには、より詳細な検討が必要と思われる。

われわれは、これらの併用時における抗生物質の生体内挙動を明らかにして、その効果を意義づける目的で消炎剤として主にタンデリールを、抗生物質として主にペニシリン類、セファロスポリン類を用いて、それらの吸収、排泄を単独時と比較検討した。その結果、併用時において抗生物質の血清中濃度が高まり持続することを明らかにし、且つその主な原因は抗生物質の腎クリアランス値の低下によるものであり、その低下は主に抗生物質の尿細管分泌がタンデリールにより抑制された結果生じるものと推定されたので、これらの結果を報告する。

実験材料

使用薬剤

1) 抗生物質およびサルファ剤; dicloxacillin (MDI-PC, Bristol Laboratories), cloxacillin (MCI-PC, Beecham Laboratories), ampicillin (AB-PC, Beecham Laboratories), cefazolin (CEZ, 藤沢薬品工業株式会社), Rifampicin (第一製薬株式会社), および *p*-aminosalicylic acid (PAS, 東京化成工業株式会社)。

2) 消炎剤; オキシフェンブタゾン (タンデリール: TDL, Geigy Laboratories), インドメタシン (住友化学工業株式会社), フェニルブタゾン (ブタゾリジン, Geigy Laboratories), ペンジダミン (Archemia)。

3) その他の薬剤; *p*-アミノ馬尿酸 (和光純薬工業株式会社), イヌリン (Difco Laboratories)。

実験方法

1. 薬剤の投与

実験動物を使用前日絶食させ、特別の記載のない場合は消炎剤を 100 mg/kg 経口投与し、1 時間後に抗生物質を記載のルートで投与した後、一定時間毎に採血し、血清を採取した。

2. 抗生物質、サルファ剤およびその他の薬剤の血清中濃度の測定

ペニシリン類、セファゾリン、リファンピシンは *B.*

subtilis ATCC-6633 を用いる Bioassay で血清中濃度を測定した¹⁾。PAS の定量は、降矢らの化学定量法²⁾で行なつた。イヌリンは WARREN D. DAVIDSON らの方法³⁾で行ない、また *p*-アミノ馬尿酸は HOMER, W. SMITH らの方法⁴⁾で測定した。

3. 抗生物質の組織内濃度および尿中排泄の測定

これらの測定は、ディスク法に準じて行なつた¹⁾。

4. 腎クリアランス値の測定

抗生物質および薬剤の腎クリアランス値は、藤本らの方法 (静脈内 1 回注射法)⁵⁾に準じて測定した。

実験結果

1. 各種抗生物質およびサルファ剤の血清中濃度に対するタンデリールの影響

まず MCI-PC, AB-PC, MDI-PC のペニシリン系 3 薬剤、セファロスポリン系から CEZ, そしてリファンピシンおよび PAS など、相互に構造の全く異なる 4 種の薬剤について、その血清中濃度に対するタンデリールの影響を、ウサギを用いて検討した。抗菌性物質類は、タンデリール 100 mg/kg 経口投与後 1 時間目に筋注 (CEZ は静注) した。またウサギは抗生物質またはサルファ剤の単独投与群と併用群を、cross over で使用した。

MCI-PC の場合、単独投与群と併用群の間には著明な

図 1 MCI-PCの血清中濃度に対するタンデリールの影響

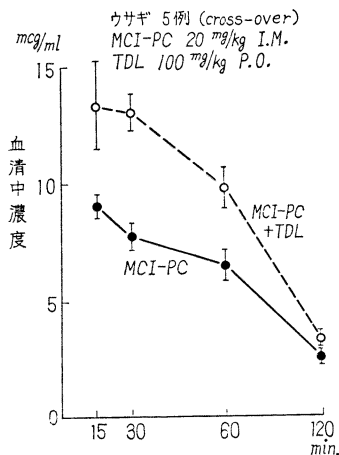


図2 AB-PCの血清中濃度にたいする
タンデリールの影響

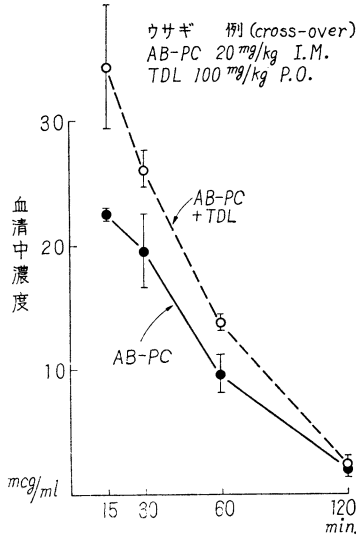
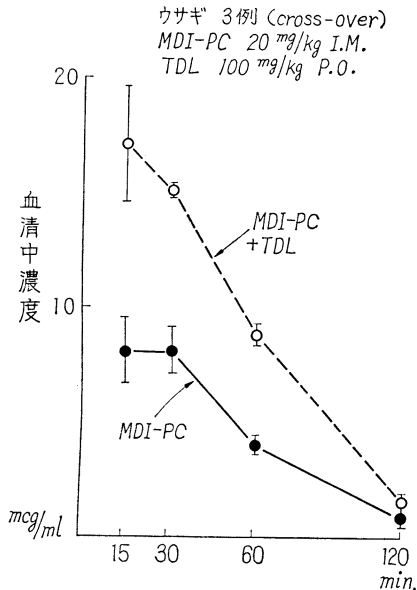


図3 MDI-PCの血清中濃度にたいする
タンデリールの影響



差が認められる (図 1)。すなわち併用群では、投与 15 分後で平均 13.5 mcg/ml の最高値を示したが、単独投与群では約 9.0 mcg/ml で、このような差は、30 分後および 60 分後にも観察された。しかし血清中濃度の持続性については両者間に有意差は認められなかった。AB-PC の投与実験でも同様の傾向が認められた (図 2)。すなわち、最高血清中濃度を示す 15 分値を比較すると、併用群約 33.5 mcg/ml に対し、単独投与群では 22.0

mcg/ml と両者間にかかりの差異が認められた。しかしこの場合も持続性は変らなかつた。また MDI-PC の実験結果も MCI-PC および AB-PC の場合と同様にタンデリールの併用投与は MDI-PC の血清中濃度を著明に増強する傾向が認められた (図 3)。

図 4 は、CEZ の血清中濃度に対するタンデリールの併用効果を示した。この実験では CEZ の投与は 10 mg/kg 静注し、得られた血清中濃度を対数グラフで示した。投与方法は静注であるが、CEZ の場合も併用投与によつて血清中濃度が上昇することがわかる。このことから投与ルートには関係なく、投与部位から血中への移行にタンデリールが影響を与えていることがわかる。またこの方法により CEZ の血中からの消失速度と体内分布容量が明らかになる。図に示されるとおり、併用群および単独投与群の各血清中濃度変化を示す直線は 0 時点で交叉する。この事実、タンデリールの併用投与によつて CEZ の体内分布容量が変化しないことを意味し、またその血清中からの消失速度が併用群のほうが単独投与群と比較して遅くなつて示している。すなわち消失速度をこのグラフから半減期で求めると、単独群は約 30 分であるのに対し、併用群は約 50 分になり、消失の半減期は単独群と比較すると約 1.7 倍遅延している。この結果は、タンデリールが CEZ の体内分布を抑制した結果その血清中濃度が上昇しているのではなく、消失速度が遅れていることを示している。

ペニシリン、セファロスポリン系以外の薬剤として、リファンピシンおよび PAS の場合についても同様の検討を行なつた (図 5 および 図 6)。これらの図に明らかのように両薬剤においてもペニシリン、セファロスポリ

図4 CEZの血清中濃度にたいする
タンデリールの影響

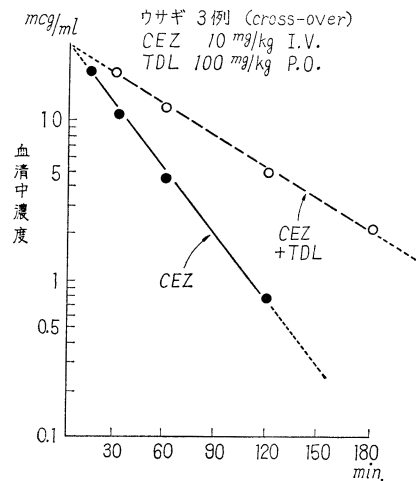


図5 Rifampicinの血清中濃度にたいする
タンデリールの影響

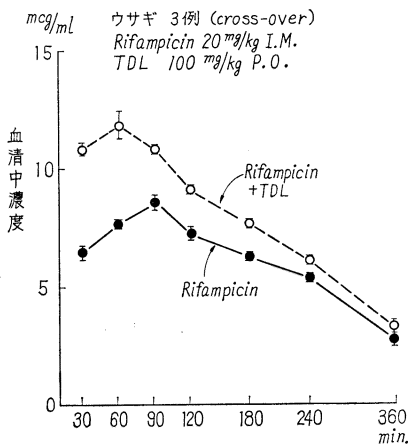
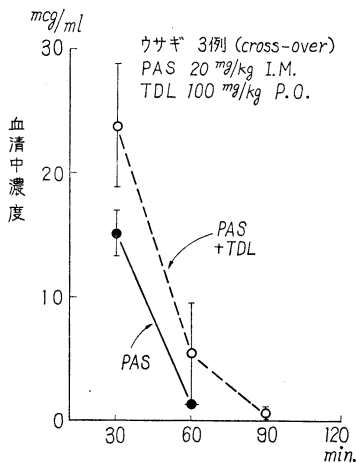


図6 p-アミノサリチル酸の血清中濃度
にたいするタンデリールの影響



ン系薬剤の場合と同様タンデリールによる血清中濃度の
上昇が認められた。従がつてタンデリールの効果は、単
にペニシリンおよびセファロスポリンに特異的でないこ
とがわかる。また PAS については化学定量法によつて
血清中濃度を測定したが、この方法でもタンデリールの
影響が認められることから定量法に対するタンデリール
の影響に由来するものでないことが推定される。

2. 血清中の MCI-PC の抗菌作用に対するタンデ
リールの影響

上記の実験結果からタンデリールの併用投与が各種抗
生物質の血清中濃度に影響を与えることが明らかになつ
た。すでに知られているようにタンデリールは血清蛋白
との結合が大きく、また抗菌性物質もそれぞれ蛋白結合
能力をもっている。このことは蛋白結合の競合が生

表 1 血清中の MCI-PC の抗菌活性におよぼすタ
ンデリールの影響

1) タンデリールの添加量の影響 (mcg/ml)

PC	TDL				
	10	20	100	200	400
10 mcg/ml	4.7	4.5	4.3	4.6	4.5
20 "	9.8	9.2	9.0	10.2	9.5

ウサギ血清 9 容 } 37°C
TDL 溶液 0.5 容 } 1hr → + PC 0.5 容 } 37°C → Assay
0.5hr

2) タンデリール投与ウサギ血清を用いた場合
(mcg/ml)

MCI-PC 濃度	TDL 100 mg/kg (P.O.)		
	無投与	投与 1 hr 後	投与 2 hr 後
PC (20 mcg/ml)	10.9	11.3	10.9

(3 例平均)

血清 } 4.5 ml } 37°C
PC 溶液 (200 mcg/ml) } 0.5 ml } 1hr → Assay

じ、⁷⁾、みかけ上高い測定値を与えたり、またタンデリ
ールが何らかの形で測定値に影響を及ぼすのではないかと
推定される。そこでタンデリールが血清の存在下で蛋白
結合の高い MCI-PC の微生物定量の測定値にいかなる
影響を与えるかを検討した。

表 1 の 1) に示した結果は、ウサギ血清 9 容に各種濃
度のタンデリールを 0.5 容に加え、37°C で 1 時間放置後
さらに MCI-PC 溶液を 0.5 容加えてその最終濃度を
10 および 20 mcg/ml とし、さらに 37°C で 30 分放
置した後この反応液中の MCI-PC 濃度を M/15 リン酸
buffer (pH 7.0) で調整した MCI-PC の標準液から得
られた検量線から算出した。MCI-PC は血清蛋白との結
合が大であるため、MCI-PC の血清中での力価は buffer
中のそれにくらべ約 1/2 になつている。しかしタンデ
リールが 10~400 mcg/ml の濃度で共存しても MCI-PC
の測定値は表 1 の 1) のように大きく変化しない。

さらに *in vivo* の状態により近くするため、図 11 の
実験で血清中濃度に影響のみられたタンデリール投与後
1 時間および 2 時間目に採血し、血清を分離してタンデ
リール投与前の血清と比較した(表 1 の 2))。すなわち、
これら血清 4.5 ml に 200 mcg/ml の MCI-PC 溶液
0.5 ml を加え、37°C に 1 時間放置後 MCI-PC 濃度を測
定した結果、タンデリールは MCI-PC 濃度に影響を与
えなかつた。従がつて併用時の血清中濃度の影響は蛋白
結合へのタンデリールの影響によるものではなく、また
微生物定量法に与える影響によるものでもないと考えら
れる。

図7 MCI-PCの血清中濃度におよぼす
ブタゾリジンの影響

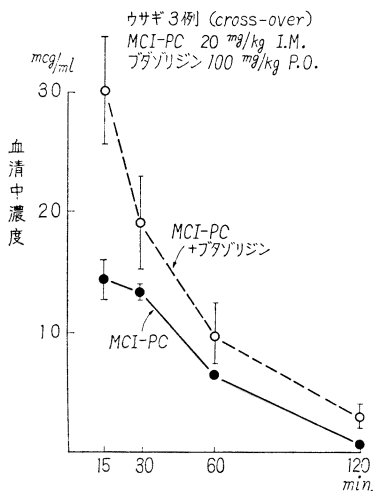


図9 MCI-PCの血清中濃度にたいする
ベンジダミンの影響

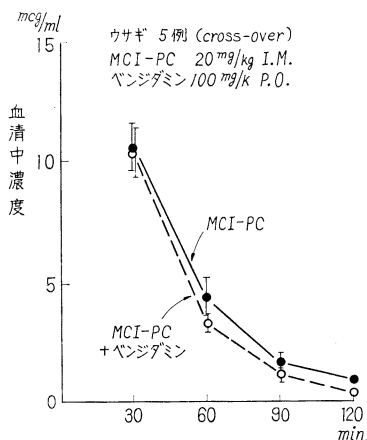


図8 MCI-DCの血清中濃度にたいする
インドメタシンの影響

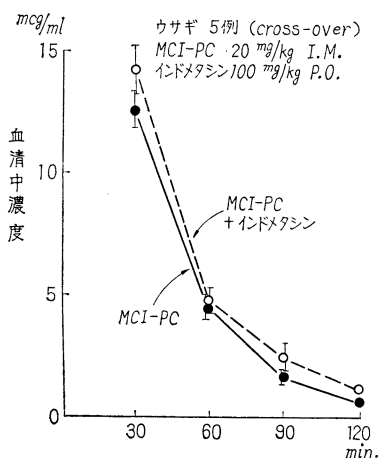
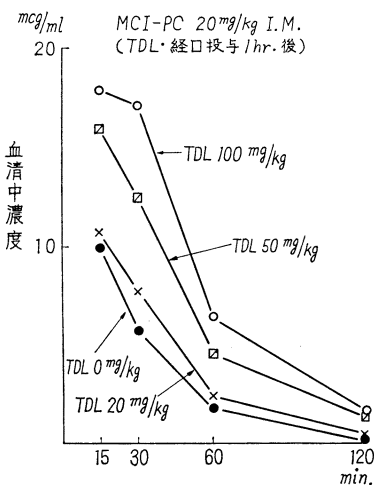


図10 MCI-PCの血清中濃度にたいする
タンデリール投与量の影響



3. MCI-PC の血清中濃度に対する他の消炎剤の影響

各種抗生物質の血清中濃度に対して、タンデリールの併用が影響を及ぼすことが判明したので他の消炎剤、すなわちブタゾリジン、インドメタシンおよびベンジダミンについて同様の検討を行なった。

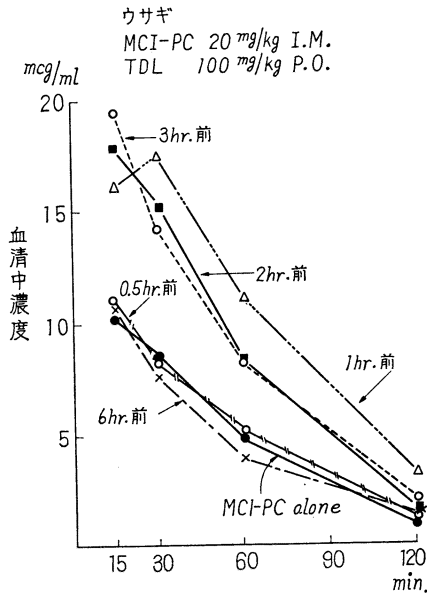
各薬剤ともタンデリールの場合と同一の条件で投与を行なった。図7はブタゾリジンの投与成績を示したものであり、タンデリールの投与時と同様、MCI-PCの血清中濃度の上昇効果が観察された。図8はインドメタシン、図9はベンジダミンの投与結果であるが、両薬剤とも、この投与条件ではMCI-PCの血清中濃度に影響を与えなかった。

4. タンデリールの有効投与量と作用発現時間

1群3匹のウサギにタンデリールを20 mg/kg、50 mg/kg および 100 mg/kg 1回経口投与し、1時間後にMCI-PCを20 mg/kg 筋注してそれぞれ血清中のMCI-PC濃度を測定した。図10の結果に明らかなとおり、タンデリール50 mg/kgの投与でMCI-PCの血清中濃度は無投与群より増強された。しかし20 mg/kgのタンデリール投与では認むべき効果はなかつた。

次にタンデリールの作用の発現および持続性を検討した(図11)。1群3匹のウサギに100 mg/kgのタンデリールをMCI-PCの筋注前30分、1, 2, 3および6時間にそれぞれ経口投与してMCI-PCの血清中濃度を比較した。MCI-PC投与前30分および6時間にタンデリ

図11 MCI-PCの血清中濃度におよぼす
タンデリール投与時点の影響



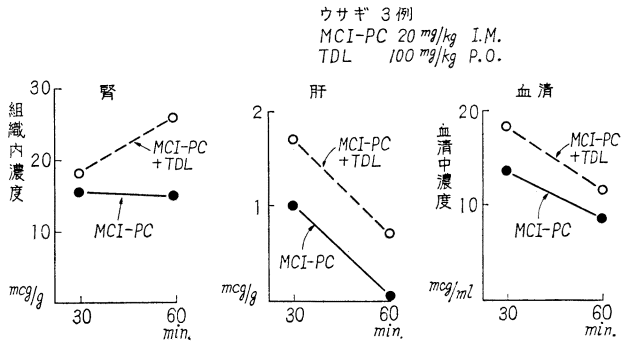
ールを投与した例では MCI-PC の血清中濃度の増強効果は認められなかつたが、1~3 時間前にタンデリールを投与した場合は、いずれも MCI-PC の単独投与より高い血清中濃度が認められた。タンデリールが MCI-PC の血清中濃度を増強するためには少くとも経口投与後 1 時間を要すること、および必要投与量が実験動物において消炎作用を発現するに要する投与量とほぼ一致することは興味深い⁸⁾。

5. MCI-PC の組織内濃度に対するタンデリールの影響

タンデリールの併用投与が各種の抗生物質の血清中濃度を増強することがわかつたので、次に組織内濃度に対してはどのような効果を与えるかという点について検討した。ウサギ 3 匹に血清中濃度測定の場合と同様にタンデリールを 100 mg/kg 経口投与し、1 時間後に MCI-PC を 20 mg/kg 筋注し、30 分および 60 分目にウサギを殺し腎および肝を分離した。同時に血清を採取し、これらの組織内および血清中の MCI-PC 濃度を記載の方法で測定した。

図 12 の結果に明らかとなっており、タンデリールの併用によつて腎および肝の MCI-PC 濃度は血清中濃度と対応して MCI-PC 単独投与時より高濃度となつた。ただ腎内濃度は 60 分値で著明にこの傾向が認められた。また MCI-PC と同様の成績が AB-PC, MDI-PC, CEZ において得られている。これらの結果からもタンデリールの併用による抗生物質類の血清中濃度の増強は組織への

図12 MCI-PCの組織内濃度に対するタンデリールの影響



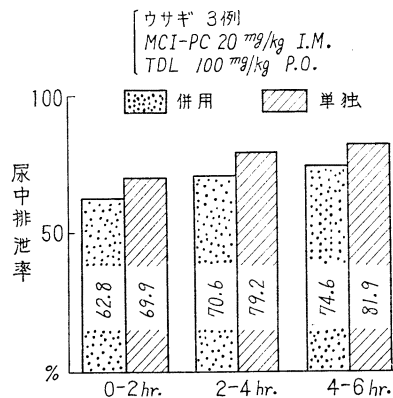
タンデリールの分布抑制の結果に基づくものでないと推定される。

6. MCI-PC の尿中排泄に対するタンデリールの影響

上述の実験結果から、タンデリールの効果は、タンデリールの投与により抗生物質の生体内分布が抑制された結果生じたものではないこと、また血清蛋白との結合に対する両者の競合等に基因するものでもないことが推定された。また血清中からの CEZ の消失速度は併用時では遅くなることを示した。そこでタンデリールの効果が抗生物質の排泄を強く抑制する結果生じるのではないかと推定されるので併用時および単独時の尿中排泄を比較した。

図 13 は、ウサギ 1 群 3 匹に常法どおりタンデリールを 100 mg/kg 経口投与し、1 時間後 MCI-PC を 20 mg/kg 筋注して MCI-PC の排泄率を比較した。図に示すとおり併用時はやや低い値となつているが有意差は認められない。この実験において、採尿の間隔を 2 時間毎としたが、いつばう血清中の濃度変化をみると、既述(図 1) のようにその効果は 2 時間以内であつて、この

図13 MCI-PCの尿中排泄に対する
タンデリールの影響



影響をみるにはこの採尿時間の間隔では差異を見出しえないと推定される。しかしさらに間隔を短かくしても技術的な面で精度よく結果を求めることは困難であろう。しかしながらこの結果から明らかなように2時間単位でMCI-PCの尿中排泄をみた場合、併用群単独群の間に有意差は認められなかつた。

7. MCI-PCの腎クリアランスに対するタンデリールの影響

上述のように尿中排泄に対するタンデリールの影響は、2時間単位の採尿で得られた結果においては単独群、併用群に有意差は認められなかつた。しかしながら血清中濃度の変化と対応させるには2時間間隔の採尿ではその影響を見出し得ないと考えられるので、実験法の項に記載した方法に従がつてウサギ10例をcross-overしてタンデリールの併用投与がMCI-PCの腎クリアランスに影響を与えるかどうかを検討するため、タンデリール経口投与(100 mg/kg)、1時間後MCI-PC 20 mg/kgを静注した。

図14に併用時および単独投与時のMCI-PC腎クリアランス値と、各10例の平均値を示した。両群の平均値を比較すると単独時が61.2 ml/min., 併用時では40.6 ml/min.となり、腎クリアランス値が併用時において単独時の1.5倍低下している。これらの平均値について有意差検定を行なうと5%の危険率で有意である。

既述のとおりCEZの血清中からの消失速度はタンデリールと併用することによって単独時に比べ、約1.7倍遅くなっていることを示した。またMCI-PCについては約1.6倍遅くなる結果を得ている。このような血清

中からの消失のほとんどが腎からの排泄とみなされるので、この排泄速度と関連する腎クリアランスとを比較すると、MCI-PCの場合、消失速度がタンデリールの併用によつて1.6倍遅くなつており、腎クリアランス値は、併用時1.5倍低下している。この両者への影響がほぼ等しいことから、腎クリアランス値の低下によつて血中からの消失速度が遅れ、それが単独時と比較して高い血清中濃度を与えたものと考えられる。しかしながらこの遅れは、2時間単位で採尿して得られた尿中排泄へは有意の差として反映しないものである。

8. イヌリンおよびp-アミノ馬尿酸の血清中濃度におよぼすタンデリールの影響

タンデリールの併用投与が抗生物質の腎クリアランスに影響を与え、それらの血清中濃度を高めることがわかつたので次にその作用が腎のどの部位に及ぼしているか、すなわち糸球体濾過に対するものなのか、あるいは尿細管分泌に対するものなのかを検討した。この目的のために、ほとんどが糸球体濾過のみで排泄されるイヌリン、および糸球体濾過と尿細管分泌の両方で排泄されることが知られているPAHの血清中濃度が、タンデリールの併用投与によつてどのような影響をうけるかを検討した。

タンデリール 100 mg/kg 経口投与1時間後、イヌリンを20 mg/kg 筋注し、単独時とcross-overで比較した結果を図15に示す。両群の血清中濃度変化を比較すると30~90分までの高濃度では差が認められず、120分以後240分のむしろ低濃度のところで差が認められた。このイヌリンの場合とMCI-PCその他の抗生物質の場合とは両群の血清中濃度変化のパターンが異なる。

図14 MCI-PCの腎クリアランスにたいするタンデリールの影響

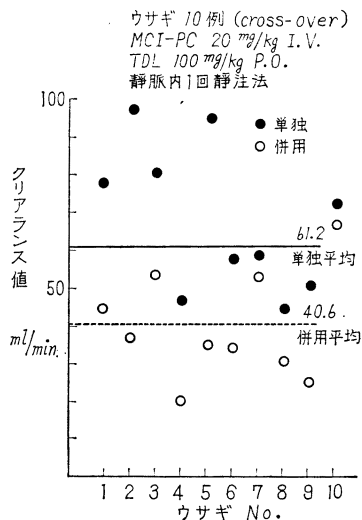


図15 イヌリンの血清中濃度にたいするタンデリールの影響

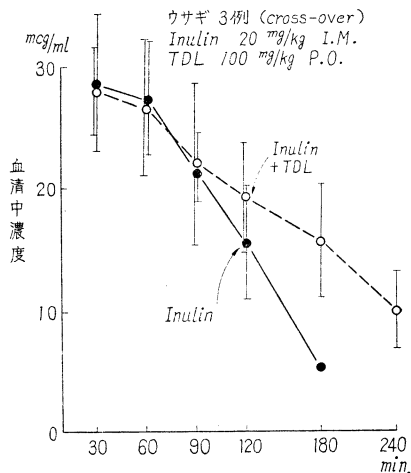
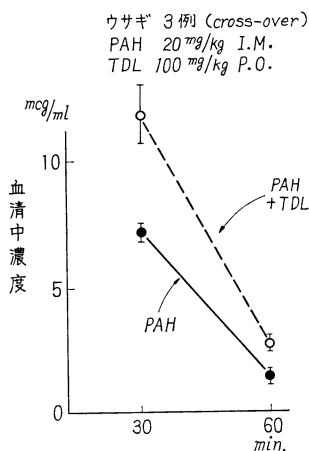


図16 P-アミノ馬尿酸の血清中濃度
にたいするタンデリールの影響



これに対して図16のようにイヌリンと同様に投与したPAHの結果では、タンデリールとの併用投与によってPAHの初期濃度(30分値)が単独時より高くなり、既述の各抗菌性物質の血清中濃度変化の場合にみられた結果と比較的類似している。

これらの結果から、タンデリールの腎への排泄併用の影響部位としては、糸球体濾過よりもむしろ尿細管分泌への影響のほうが大きいものと推察される。

結論および考察

1952年DOMENJAZ⁹⁾は、消炎剤であるブタゾリジンの作用を判定した中で、本剤と同時に使用された他の薬剤の効果が強化され延長されると述べている。そしてその原因は排泄の遅延効果によるものであろうと推定している。三木¹⁰⁾らは、ラットについてタンデリールとペニシリンの併用投与によりペニシリンの血清中濃度が高まることを報告している。

また権田¹¹⁾らも消炎剤と抗菌性物質の併用における有効性について臨床面から検討している。

さらにBARCZYK & RÖTH¹²⁾らは細菌感染症による炎症にタンデリールと抗生物質の併用投与が効果的であることを報告し、CONNELL¹³⁾らも感染性外傷炎にタンデリールと抗生物質の併用投与が効果的であると報告している。

われわれは、これら併用投与における基礎面について各種の検討を加え、タンデリールと各種抗生物質、ペニシリン、セファロスポリン、リファンピシン、およびサルファ剤およびPASの併用投与がこれら薬剤の血清中濃度を高めること、また同時に血清中濃度に対応して組織内濃度も上昇が認められることを明らかにした。ついでこの原因について検討を加え、タンデリールの効果は

両薬剤の血清タン白結合の競合、またはタンデリールによる抗菌性物質の体内分布抑制などによるものではなく、腎クリアランス値の低下によるものであることを明らかにした。さらにその低下はタンデリールがこれらの薬剤の尿細管分泌を抑制するためであろうという結果を得た。

事実、腎から各種薬剤の排泄については多くの研究がなされており、その中で尿細管分泌の行なわれる2種の薬剤を同時に投与すると、互いに分泌の競合阻害を生じ尿細管分泌が抑制されることが知られている¹⁴⁻¹⁶⁾。このようなことがタンデリールと抗菌性物質との間にも存在するのではないかと考えられる。

いつぼう、すでに示したようにタンデリール、ブタゾリジンは血清中濃度を高める効果が認められるが、他の消炎剤、インドメタシン、ベンジダミンにおいては影響が認められなかった。しかしインドメタシン、ベンジダミンを長期投与(約1週間)するとタンデリールの場合と同様の効果が得られるが、大量の1回投与では無効であった。これらの結果から、少くとも消炎剤による抗生物質の血清中濃度の増強併用に関するかぎり、インドメタシン、ブタゾリジンとは異なつた挙動を示した。

われわれの上述の基礎的データから、タンデリールと抗生物質およびPASの併用投与は、抗生物質およびPASの血清中濃度を高め、それに対応して組織内濃度も高くなつてはいるが、タンデリールの実験動物における有効投与量は、臨床投与量よりも過大で臨床的な併用効果の有効性は臨床面からの評価によつて決定されるべきものと考えられる。

参考文献

- 1) MINORU NISHIDA, TADAO MATSUBARA, TAKEO MURAKAWA, YASUHIRO MINE & YOSHIKO YOKOTA: Cefazolin, a new semi-synthetic cephalosporin antibiotics. III. Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. *J. Antibiotics* 23 (4): 184~194 (1970)
- 2) 降矢 震: アミノ安息香酸類, 化学の領域, 増刊33, 生化学領域における光電比色法各論1, p. 147~149 (1958)
- 3) WARREN D. DAVIDSON & MARVIN A. SACKNER: Simplification of the anthrone method for the determination of inulin in clearance studies. *J. Lab. & Clin. Med.* 62(2): 351~356 (1963)
- 4) HOMER W. SMITH, NORMA FINKELSTEIN, LUCY ALIMINOSA, BETTY CRAWFORD & MARTHA GRABER: The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* 24: 388~404 (1945)

- 5) 藤本 守 : 腎機能検査法—腎クリアランス法とその限界—。日本臨床 25(6) : 1154~1174 (1967)
- 6) 村川武雄, 若井芳美, 戸井康子, 西田 実 : Penicillin 類と血清タン白との結合性に関する研究, Penicillin-血清タン白結合の 2, 3 の性状について。Jap. J. Antibiotics 22(5) : 387~393 (1969)
- 7) KUNIN, C. M. : Inhibition of penicillin binding to serum protein. J. Lab. Clin. Med. 65(3) : 416~431 (1965)
- 8) WILHELMI, G. : Die pharmakologischen Eigenschaften der Metaboliten von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin. Arzneimittel. Forsch. 10 : 129 (1960)
- 9) DOMENJOZ, R. : Some pharmacological aspects of phenylbutazone (Butazolodin), a new anti-rheumatic. Inter. Record Med. & Gen. Prac. Clin. 165(9) : 467~472 (1952)
- 10) 三木文雄, 東 朋嗣, 岩崎 嶺, 赤尾 満, 尾崎達郎, 杉山浩士, 羽田 回, 塩田憲三 : 非ステロイド性抗炎症剤の急性感染および抗生剤療法におよぼす影響。Chemotherapy 17(6) : 1023~1024 (1969)
- 11) 権田信之, 藤井俊宥, 伊藤周治, 中川 浩, 榎本新市, 長田 信, 藤森一平, 勝 正孝 : 感染症に対する抗生剤と各種抗炎症剤の併用療法に関する研究。第 18 回日本化学療法学会 総会講演要旨 p.44 (1970)
- 12) BARCZYK, W. & G. RÖTH : Klinische Erfahrungen mit dem Antiphlogistikum G 27, 202. Praxis 49(23) : 589~591 (1960)
- 13) CONNELL, JAMES F., ROBERT WALLACE & LOUIS M. ROUSSELOT : A clinical evaluation of Tanderil, a new anti-inflammatory agent, in surgery. Schweiz. Med. Wschr. 91(25) : 760~764(1961)
- 14) BEYER, K. H. & LATVEN, A. R. : Evaluation of influence of succinate and malonate on barbitalurates hypnosis. J. Pharmacol. & Exper. Therap. 81 : 203~208 (1944)
- 15) BEYER, K. H. : New concept of competitive inhibition of renal tubular excretion of penicillin. Science 105 : 94~95 (1947)
- 16) BEYER, K. H., RUSSO, H. F., TILSON, E. K., GASS, S. R. & SCHUCHARDT, G. S. : Carinamide: its renal clearance and binding on plasma protein. Am. J. Physiol. 159 : 181~193 (1949)

A LABORATORY STUDY ON THE COMBINED USE OF ANTIBIOTICS AND ANTI-INFLAMMATORY AGENTS INCLUDING TANDERIL

TAKEO MURAKAWA, YOSHIMI WAKAI, YOSHIKO YOKOTA
and MINORU NISHIDA

Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka

A study was performed on the combined use of anti-inflammatory agents, including Tanderil, and several antibiotics in rabbits. Tanderil produced higher serum and tissue concentrations of penicillin, cephalosporin, rifampicin and PAS than when these agents were given alone. This effect of Tanderil may be assumed to be caused by the lowered renal clearance attributable to the inhibitory effect of Tanderil on the tubular excretion. This phenomenon also occurred with Butazolodin, an analogue of Tanderil, while no effect was observed with indomethacin and benzidamin under the similar conditions.