

T-1220 の吸収・排泄および体内分布

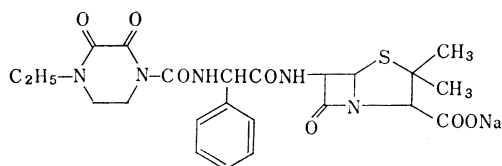
才川 勇・保田 隆・滝 秀雄・渡辺泰雄

松原信之・中川三千子・金川心子

富山化学工業株式会社総合研究所

T-1220 (Fig. 1) は富山化学総合研究所において開発された半合成ペニシリンである。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌群に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に近年臨床上問題となっている肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌に対して Carbenicillin (CBPC), Ampicillin (ABPC) よりすぐれた抗菌力を有している¹⁾。このようなすぐれた抗菌力を有する T-1220 を臨床上用いる場合、その有効性、安全性の基礎である吸収・排泄・分布パターンを知ることは極めて重要である。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



そこで今回、著者らは各種動物を用い、T-1220 の血中濃度、尿中・胆汁中排泄および体内分布などの生体内動態について CBPC と比較検討した。またヒトについてもその血中濃度、尿中排泄を検討したので、あわせて報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

T-1220 (富山化学総合研究所, 916 μ g 力価/mg), Carbenicillin (CBPC, 藤沢薬品工業), いずれも用時、水に溶解して使用した。

2. 使用動物

実験動物として次のものを使用した。

マウス：ICR 系 ♂ 体重 20~25 g

ラット：Wistar 系 ♂ 体重 250~350 g

ウサギ：日本白色在来種 ♂ 体重 2.0~2.8 kg

イヌ：Beagle 種および雑種 ♂ 体重 9.0~15.0 kg

サル：カニクイザル ♂ 体重 3.2~4.0 kg

ヤギ：日本ザーネン種 ♀ 体重 40 kg

3. 健康成人男子

体重 50~75 kg, 年齢 26~38 歳の健康成人男子を用いた。

4. 薬剤濃度測定法

T-1220 は *Micrococcus luteus* ATCC 9341, CBPC は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法あるいはペーパーディスク法で測定した。血中、尿中、胆汁中および組織内濃度測定は、いずれも 1/15 M Phosphate Buffer Solution (PBS, pH 7.0) で作製した検量線を用いた。ただしヒト血中濃度測定にはプル血清 (pH 7.2) で、乳汁中濃度測定には乳汁で作製した検量線を用いた。

5. 各種動物の血中濃度および尿中・胆汁中排泄の測定

(1) 血中濃度

a) One shot 静注

イヌに T-1220 20mg/kg, 50mg/kg および 100mg/kg を静脈内投与し、経時的に採血した。またビーグル犬に T-1220, CBPC の各 20mg/kg を投与し、cross over で比較した。

b) 点滴静注

イヌにベントバルビタール麻酔下で、T-1220 40mg/kg, 92mg/kg を 2 時間要して、また 96mg/kg, 181mg/kg を 4 時間要して前腕橈側皮静脈よりスロー・インジェクターで注入し、経時的に大腿静脈より採血した。なお注入液量は 90~95 ml であった。

c) 皮下、筋肉内および腹腔内投与

マウスの皮下、ラットの皮下、筋肉内および腹腔内、ウサギ、イヌおよびサルの筋肉内に T-1220, CBPC 各 20 mg/kg を投与し経時的に採血した。なおウサギ、イヌおよびサルでは cross over で比較した。

d) プロベネシッドの併用

一週絶食させたイヌにプロベネシッド (プロベネミド錠：万有製薬) 100mg/kg を経口投与した。そして 1 時間後に T-1220 100mg/kg を筋肉内投与し、経時的に採血した。なお非併用群の血中濃度は、1 週間前に測定した。

血液はいずれも遠心で血清を分離し、マウス、ラットではペーパーディスク法、ウサギ、イヌでは薄層カップ法で測定した。

Fig. 2 Serum concentration of T-1220 after intravenous administration of 20, 50 and 100 mg/kg to dogs

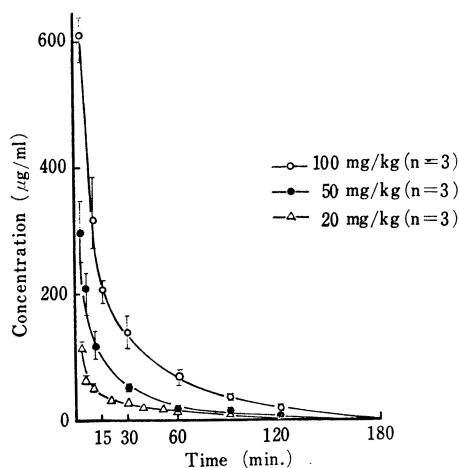
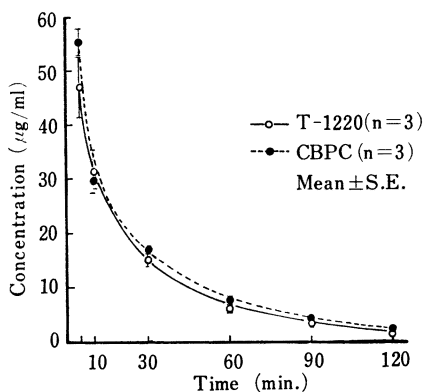


Fig. 3 Serum concentration of T-1220 and CBPC after intravenous administration of 20 mg/kg to dogs in cross over



(2) 尿中・胆汁中排泄の測定

ラットでは尿を代謝ケージで、胆汁はエーテル麻酔下で総胆管にカニューレションを行ない、麻酔から醒めた後、薬剤を投与し採取した。ウサギでは無麻酔下で左右の輸尿管および総胆管にカニューレションを行ない、尿、胆汁を採取した。イヌではペントバルビタール麻酔下で膀胱および総胆管にカニューレションを行ない、持続麻酔下で尿、胆汁を採取した。

ラット、ウサギおよびイヌともに T-1220, CBPC 各 20 mg/kg を筋肉内投与し、尿中および胆汁中濃度を薄層カップ法で測定した。

6. ヒトの血中濃度および尿中排泄の測定

健康成人男子に T-1220 の 250mg, 500mg および 1,000

Fig. 4 Serum concentration of T-1220 after drip infusion to dogs

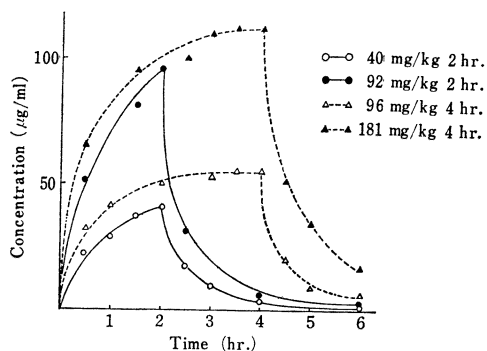
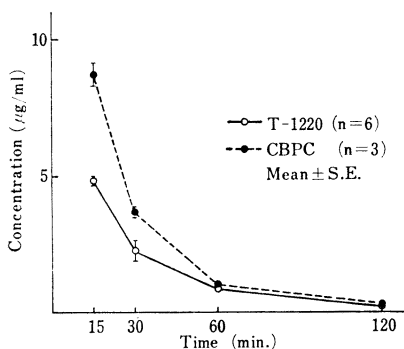


Fig. 5 Serum concentration of T-1220 and CBPC after subcutaneous administration of 20 mg/kg to mice



mg を 1 回、筋肉内投与し、経時的に採血した。その際投与 2, 4, 6 時間後に採尿も行なった。血中、尿中濃度はいずれも薄層カップ法で測定した。

7. 組織内濃度

マウスの皮下、ラットの筋肉内に T-1220, CBPC 各 20 mg/kg を投与後、経時的に断頭屠殺し、肝臓、腎臓、心臓、肺臓および脾臓中の薬剤濃度を測定した。各臓器は 1/15 M P. B. S. (pH 7.0) で充分洗浄後、4 倍量の同 P. B. S. を加えてホモジナイズし、遠沈後、上清濃度をペーパーディスク法で測定した。

8. 乳汁中排泄

ヤギの頸静脈内に T-1220, CBPC 各 100 mg/kg を投与し、経時的に採乳および採血を行ない、薄層カップ法で測定した。

9. 髄液内濃度

イヌに T-1220, CBPC 各 1 mg/kg をルンペール針を用いて大孔より髄腔内に投与後、経時的に同部位から髄液を採取し、ペーパーディスク法で測定した。

Fig. 6 Serum concentration of T-1220 and CBPC after intramuscular administration of 20 mg/kg to rats

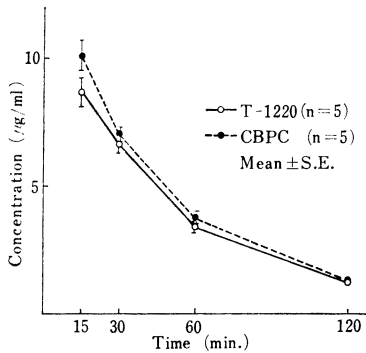


Fig. 7 Serum concentration of T-1220 and CBPC after intramuscular administration of 20 mg/kg to rabbits in cross over

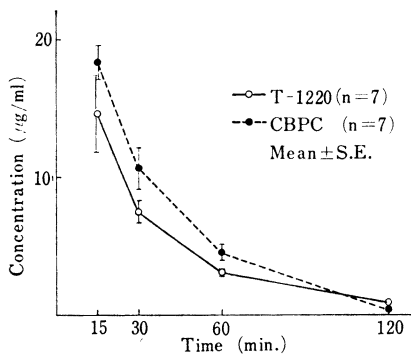


Fig. 8 Serum concentration of T-1220 and CBPC after intramuscular administration of 20 mg/kg to dogs in cross over

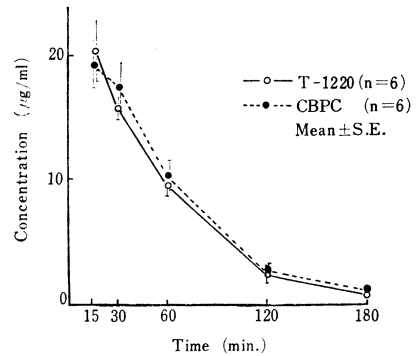
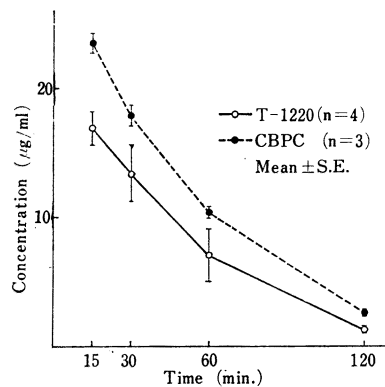


Fig. 9 Serum concentration of T-1220 and CBPC after intramuscular administration of 20 mg/kg to monkeys in cross over



10. 四塩化炭素障害時の吸収・排泄

ラットに四塩化炭素 1.0 ml/kg を 1 日 1 回、3 日間投与した。4 日目に LDH, GOT, GPT 値がそれぞれ 1,240 ~ 1,713, 304 ~ >600, 70 ~ 172 と、正常値の 2 ~ 4 倍高い値を示し、肝障害が生じていることを確認した後、T-1220 40 mg/kg を筋肉内投与し、経時的に血液、尿および胆汁を採取した。

II. 実験結果

1. 血中濃度

(1) 静脈内投与

a) One shot 静注

イヌ (1 群 3 例) に T-1220 20 mg/kg, 50 mg/kg および 100 mg/kg を静脈内投与した際の血中濃度の推移を Fig. 2 に示す。

投与 10, 30 および 60 分後の血中濃度は、20 mg/kg 投与群では 48.3 µg/ml, 25.3 µg/ml, 10.2 µg/ml, 50 mg/kg 投与群では 116.0 µg/ml, 51.3 µg/ml, 18.0 µg/ml,

100 mg/kg 投与群では 320.0 µg/ml, 138.0 µg/ml, 70.0 µg/ml であり、その生物学的半減期は 22 ~ 24 分であった。次にビーグル犬 (1 群 3 例) を用い、20 mg/kg 静脈内投与で CBPC と cross over を行なった。その結果を Fig. 3 に示す。

投与 5 分後に T-1220 は 47.0 µg/ml, CBPC は 56.0 µg/ml を示し、以後漸減して 120 分後には両剤とも 2.5 µg/ml 以下であった。また両剤の推移は極めて類似していた。

b) 点滴静注

イヌ (1 群 1 ~ 2 例) に T-1220 を点滴静注した際の血中濃度の推移を Fig. 4 に示す。

いずれの投与群とも点滴終了時に最高濃度に達し、以後 one shot の静脈内投与と同様な推移で減少した。

(2) 皮下投与

マウス (1 群 3 ~ 6 例) に T-1220, CBPC 各 20 mg/kg

Fig. 10 Serum concentration of T-1220 after intramuscular, intraperitoneal and subcutaneous administration of 20 mg/kg to rats

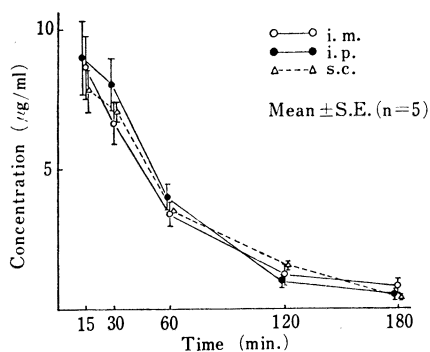


Fig. 11 Serum concentration of T-1220 after intramuscular administration of 100mg/kg with and without probenecid to dogs

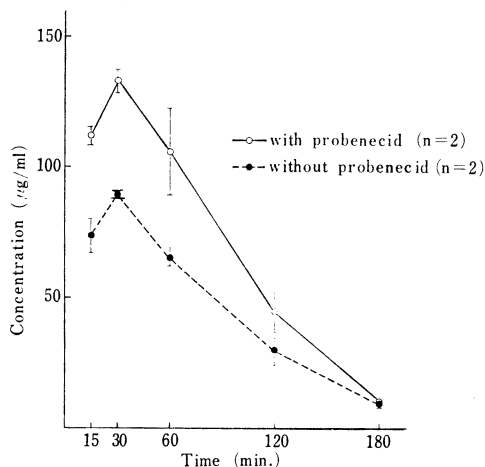


Table 1 Excretion of T-1220 and CBPC in urine after intramuscular administration of 20 mg/kg to rats, rabbits and dogs

Animals	Drug	Recovery									Total recovery %
		mg/ml	mg	%	mg/ml	mg	%	mg/ml	mg	%	
Rat	T-1220 CBPC	0~2 hr.			2~4 hr.			4~6 hr.			0~6 hr.
		—	1.54	21.9	—	0.01	3.1	—	0.01	0.2	25.2±2.0*
		—	3.15	38.9	—	0.36	3.9	—	0.13	1.4	44.2±2.0*
Rabbit	T-1220 CBPC	0~3 hr.			3~6 hr.						0~6 hr.
		4.48	22.3	37.2	2.92	9.4	15.6				52.8±1.3*
		2.93	26.1	48.4	1.71	9.23	17.1				65.5±2.2*
Dog	T-1220 CBPC	0~3 hr.			3~6 hr.			6~24 hr.			0~24 hr.
		4.63	56.1	36.8	2.3	24.5	15.7	0.05	5.0	7.7	60.2±1.0*
		6.17	73.8	50.9	1.97	29.5	20.3	0.44	9.73	6.6	77.8±1.5*

* Mean±S. E. (n=3~7)

kg を皮下投与した際の血中濃度の推移を Fig. 5 に示す。

T-1220, CBPC は投与15分後にそれぞれ 4.8 µg/ml および 8.7 µg/ml の最高血中濃度を示し、T-1220 は CBPC に比較して低濃度で推移した。

(3) 筋肉内投与

ラット (1群5例), ウサギ (1群7例), イヌ (1群6例) およびサル (1群3~4例) に T-1220, CBPC 各 20 mg/kg を筋肉内投与した際の血中濃度の推移を Fig. 6~9 に示す。

T-1220 では、投与15分後にラット, ウサギ, イヌ, サルにおいてそれぞれ 8.6 µg/ml, 14.6 µg/ml, 20.4 µg/ml,

16.9 µg/ml の最高血中濃度が得られた。その後すみやかに減少し、120分後にはいずれも 2.5 µg/ml 以下であった。また CBPC と比較すると、ラットおよびイヌにおいてはその推移は極めて類似していたが、ウサギおよびサルにおいてはいずれも CBPC の方が比較的高濃度で推移するようであった。

(4) 各種投与法の比較

ラット (1群5例) に T-1220 20 mg/kg を筋肉内, 皮下および腹腔内投与した際の血中濃度の推移を Fig. 10 に示す。

いずれの投与法においても、血中濃度の推移には差は

Table 2 Excretion of T-1220 and CBPC in bile after intramuscular administration of 20mg/kg to rats, rabbits and dogs

Animals	Drug	Recovery												Total recovery %
		mg/ml	mg	%	mg/ml	mg	%	mg/ml	mg	%	mg/ml	mg	%	
Rat	T-1220 CBPC	0~2 hr.			2~4 hr.			4~6 hr.						0~6 hr.
		1.21	3.03	49.8	0.14	0.25	4.2	0.02	0.02	0.3	—	—	—	54.3±2.3*
		0.39	1.21	14.7	0.03	0.06	0.8	0.005	0.007	0.1	—	—	—	15.5±1.6*
Rabbit	T-1220 CBPC	0~2 hr.			2~4 hr.			4~6 hr.						0~6 hr.
		0.53	11.3	21.6	0.16	9.70	4.4	0.06	0.71	1.3	—	—	—	27.3±4.3*
		0.15	3.17	6.1	0.11	2.18	4.7	0.04	0.57	1.1	—	—	—	11.4±3.2*
Dog	T-1220 CBPC	0~2 hr.			2~4 hr.			4~8 hr.			8~24 hr.			0~24 hr.
		0.97	7.88	4.8	1.03	5.01	3.1	0.58	2.84	1.7	0.19	4.88	0.9	10.5±1.5*
		0.63	5.01	3.5	0.57	3.21	2.3	0.57	2.02	1.4	0.51	1.23	0.8	8.0±1.7*

* Mean±S. E. (n=3~8)

Table 3 Urinary excretion of T-1220 after intramuscular administration of 250, 500 and 1,000 mg to men

Dose (mg)	0~2 hr.			2~4 hr.			4~6 hr.			Total (%)
	mg/ml	mg	%	mg/ml	mg	%	mg/ml	mg	%	
250	0.63	112	44.7	0.35	41.3	16.5	0.10	8.3	3.3	64.6±1.4*
500	1.01	220	44.2	0.67	83.8	16.8	0.23	28.0	5.6	66.6±3.3*
1,000	2.67	419	41.9	2.09	194.0	19.4	0.34	47.8	4.7	66.0±4.4*

* Mean±S. E. (n=4)

認められなかった。

(5) プロベネシッドの併用

イヌ(1群2例)にプロベネシッドを併用した際のT-1220の血中濃度の推移を比較検討した。その結果をFig. 11に示す。

プロベネシッド併用群ではその最高血中濃度は133.0 µg/mlであり、非併用群の89.0 µg/mlにくらべ明らかに差が認められた。また20mg/kg投与の場合と異なり100mg/kg投与では、最高血中濃度に達する時間が若干遅れる様であった。

2. ラット, ウサギ, イヌの尿中および胆汁中排泄

ラット(1群5~8例), ウサギ(1群3~4例)およびイヌ(1群3~5例)にT-1220, CBPC 20mg/kgを筋肉内投与した際の尿中, 胆汁中排泄を測定した。その結果をTable 1, 2に示す。

T-1220の尿中排泄率は, ラット, ウサギでは投与後6時間までにそれぞれ25.2%, 52.8%, イヌでは投与後24時間までに60.2%であった。ウサギ, イヌの尿中濃度は0~3時間で最も高く, それぞれ4,480 µg/mlおよび

Fig. 12 Serum concentration of T-1220 after intramuscular administration of 250, 500 and 1,000 mg to human

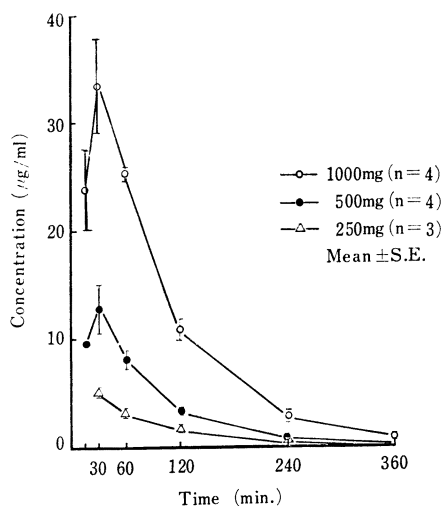
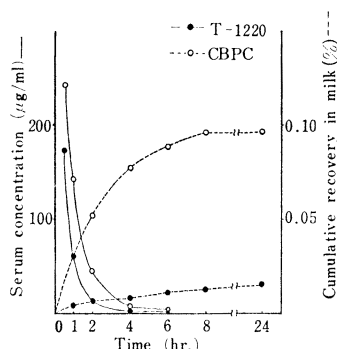


Table 4 Tissue distribution of T-1220 and CBPC after subcutaneous administration of 20 mg/kg to mice

Drug	Tissue	Concent. ($\mu\text{g/ml}$ or g)		
		15 min.	30 min.	60 min.
T-1220	Heart	4.1	2.9	<1.0
	Lung	3.3	2.1	<1.0
	Liver	24.5	17.2	8.8
	Kidney	32.8	22.0	6.0
	Spleen	2.4	<1.0	<1.0
	Serum	4.6	2.3	0.9
	CBPC	Heart	8.0	2.0
Lung	6.3	2.8	<2.0	
Liver	12.6	7.9	<2.2	
Kidney	17.8	8.7	2.3	
Spleen	3.6	<2.0	<2.0	
Serum	8.7	3.7	1.0	

Fig. 13 Blood to milk transfer of T-1220 and CBPC after intravenous administration of 100mg/kg to goat



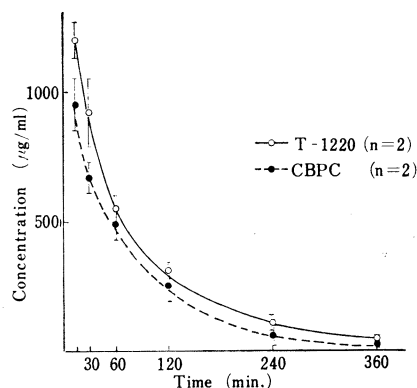
4, 630 $\mu\text{g/ml}$ を示し、3～6時間においても高濃度を維持した。いっぽう CBPC の尿中排泄率はラットで 44.2%，ウサギで 65.5%，イヌで 77.8% であり、いずれも T-1220 より高かった。また T-1220 の胆汁中排泄率はラット、ウサギでは投与後 6 時間までにそれぞれ 54.3%，27.3%，イヌでは投与後 24 時間までに 10.5% であった。ラット、ウサギでは 0～2 時間に最高濃度を示し、それぞれ 1,210 $\mu\text{g/ml}$ ，530 $\mu\text{g/ml}$ であった。イヌでは投与後 4 時間まで約 1,000 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が持続した。いっぽう CBPC の胆汁中排泄率はラットで 15.5%，ウサギで 11.4%，イヌで 8.0% であり、尿中排泄の場合と逆にいずれも T-1220 より低かった。

3. ヒトの血中濃度および尿中排泄

Table 5 Tissue distribution of T-1220 and CBPC after intramuscular administration of 20 mg/kg to rats

Drug	Tissue	Concent. ($\mu\text{g/ml}$ or g)		
		15 min.	30 min.	60 min.
T-1220	Heart	2.7	2.0	1.3
	Lung	4.7	3.1	1.9
	Liver	18.8	11.8	7.8
	Kidney	50.3	36.2	17.8
	Spleen	1.5	1.0	0.9
	Serum	7.2	5.1	3.2
	CBPC	Heart	2.5	2.2
Lung	3.5	3.1	1.5	
Liver	15.2	11.1	8.9	
Kidney	86.3	56.7	27.5	
Spleen	2.2	2.0	1.5	
Serum	7.5	5.4	2.8	

Fig. 14 Cerebrospinal fluid concentration of T-1220 and CBPC after intrathecal administration of 1 mg/kg to dogs



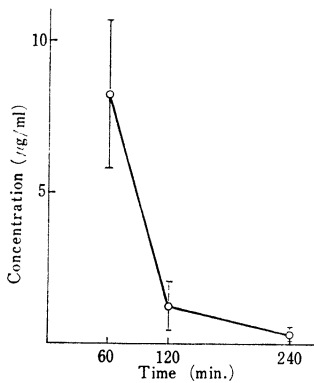
健康成人男子 (1 群 3～4 例) に T-1220 の 250 mg, 500 mg および 1,000 mg を筋肉内投与した際の血中濃度の推移を Fig. 12 に示す。

いずれの投与量においても、投与 30 分後に最高血中濃度に達し、それぞれ 5.0 $\mu\text{g/ml}$ ，12.8 $\mu\text{g/ml}$ および 33.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。360 分後においては、250 mg, 500 mg 投与群は、いずれも検出限界以下であったが、1,000 mg 投与群では 1.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が維持した。また投与量と最高血中濃度には、dose response が認められた。次にその際の尿中排泄率を Table 3 に示す。

6 時間までの尿中排泄率は 64.6～66.6% であり、その排泄は良好であった。なお 1,000 mg 投与群では 4 時間まで 2,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の有効濃度を維持した。

Table 6 Excretion of T-1220 in urine and bile after intramuscular administration of 40 mg/kg to rats pretreated with CCl₄

	Recovery										Total recovery %
	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	
Urine	0~3 hr.		3~6 hr.		6~9 hr.		9~12 hr.		12~24 hr.		0~24 hr.
	1160	14.2	142	5.5	85.3	2.1	9.7	0.4	8.1	1.2	23.4 \pm 5.03*
Bile	0~1 hr.		1~2 hr.		2~3 hr.		3~4 hr.		4~6 hr.		0~24 hr.
	4530	59.8	1500	13.7	407	2.7	94.3	0.7	21.8	0.2	77.1 \pm 3.48*

* Mean \pm S. E. (n=3)Fig. 15 Serum concentration of T-1220 after intramuscular administration of 40 mg/kg to rats pretreated with CCl₄ (Mean \pm S. E. n=3)

4. 組織内濃度

マウス (1群6例) の皮下, ラット (1群6例) の筋肉内に T-1220, CBPC 各 20 mg/kg を投与した際の各主要臓器内濃度を Table 4, 5 に示す。

両剤とも腎臓, 肝臓への移行性は良好であった。マウスの場合, 腎臓, 肝臓中濃度はいずれも T-1220 の方が CBPC より高い傾向がみられた。ラットの場合, CBPC にくらべ T-1220 の腎臓中濃度は低かったが, 肝臓中濃度は15分値で若干高く, 30分および60分値はほぼ同等であった。また他の臓器では, 両剤に大きな差は認められなかった。

5. 乳汁中排泄

ヤギ (各1例) に T-1220, CBPC 各 100 mg/kg を静脈内投与した際の乳汁中排泄および血中濃度を Fig. 13 に示す。

T-1220, CBPC の乳汁中排泄率は, 投与後24時間までにそれぞれ0.015%, 0.096%であり, いずれも極めて低い値であった。また両剤の血中濃度の推移には差がみられた。

Fig. 16 Serum concentration of T-1220 in various animals

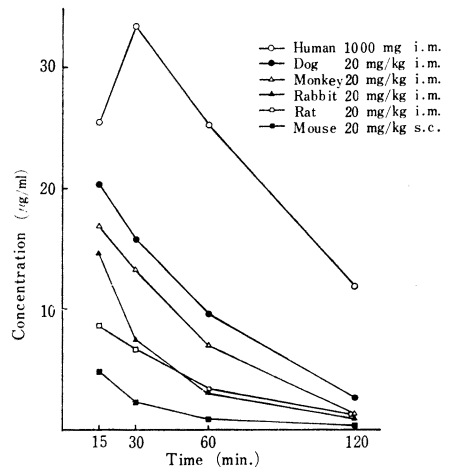


Table 7 Excretion of T-1220 in urine and bile of various animals

Animal	Recovery rate (%)	Recovery rate (%)	
		Bile	Urine
Rat (0~6h)	54.3 \pm 2.3	25.2 \pm 2.0	
Rabbit (0~6h)	27.3 \pm 4.2	52.8 \pm 1.3	
Dog (0~24h)	10.5 \pm 1.5	60.2 \pm 1.0	
Human (0~6h)	—	66.0 \pm 4.0	

Rat, Rabbit, Dog: 20 mg/kg i. m.

Human: 1,000 mg i. m.

Mean \pm S. E. (n=4~7)

6. 髄液内濃度

イヌ (1群2例) に T-1220, CBPC 各 1 mg/kg を髄腔内投与した際の髄液中濃度の推移を Fig. 14 に示す。

T-1220, CBPC は, 投与後15分にそれぞれ1,200 $\mu\text{g/ml}$ および 950 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後指数関数的な減少がみられ, 360分後にはそれぞれ45.0 $\mu\text{g/ml}$ および 26.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

7. 四塩化炭素障害ラットの吸収・排泄

四塩化炭素により肝障害を生じたラット（1群3例）に T-1220 40mg/kg を筋肉内投与し、血中濃度および尿中・胆汁中排泄率を測定した。その結果を Table 6, Fig. 15 に示す。

血中濃度には持続性がみられず、正常ラットの場合と同様すみやかに減少し、投与240分後には 0.2 μ g/ml 以下であった。また投与6時間後までの尿中・胆汁中排泄率はそれぞれ23.4%, 77.1%であり、排泄パターンは正常ラットと比較して大きな差は認められなかった。この程度の障害では排泄パターンにまで影響を与えないようである。

III. 総括ならびに考察

T-1220 の各種動物およびヒトにおける血中濃度ならびに尿中・胆汁中排泄の結果をまとめ Fig. 16, Table 7 に示す。

各種動物の血中濃度を同投与量 (20 mg/kg) で比較すると、いずれも投与15分後に最高血中濃度に達し、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌの順に高くなる傾向を示した。またヒトに 20 mg/kg に相当する 1,000 mg を投与すると、これらの動物と異なり最高血中濃度に達する時間が若干遅れ、イヌよりさらに高い濃度で推移した。このように動物種によって血中濃度の推移が異なるのは、吸収速度および排泄速度が大きく関与するものと考えられる。

次に、各種動物の尿中・胆汁中排泄率を比較すると、T-1220 ではラット、ウサギ、イヌの順に尿中排泄率は増加するが、胆汁中排泄率は逆に減少する傾向がみられ、その排泄パターンには動物種差が認められた。いっぽう CBPC では T-1220 と異なり、いずれも尿中排泄率の方が高く、大きな種差は認められなかった。さらに Tsuchiya²⁾ は Sulbenicillin (SBPC) の尿中排泄率は、ウサギでは高いが、イヌでは低いという結果を報告している。このように動物あるいは薬剤の種類によって、排泄パターンが異なることは興味深い。またヒトの排泄パターンは、尿中排泄率から推定して、ウサギあるいはイヌに近いものと思われる。

組織への移行性は、マウス、ラットいずれにおいても腎臓、肝臓に良好であり、他のペニシリン系薬剤³⁾⁴⁾と同様な傾向を示した。ところで、ラットで T-1220, CBPC の腎および肝臓中濃度 (15分値) を比較してみると、T-1220 は腎臓で低く、肝臓で若干高い結果であった。これは両剤の尿中・胆汁中排泄率の結果と一致するものである。

総じて、T-1220 は CBPC と同様、組織内移行がすみ

やかで良好であり、ヒトにおいても高い血中濃度が持続するので、临床上、十分な効果が期待できるものと考えられる。さらに本剤の抗菌力の優位性¹⁾がどのように反映されるか興味深いところである。

ま と め

T-1220 の吸収・排泄・体内分布等を各種動物およびヒトで検討した。

1) T-1220 の 20 mg/kg を皮下あるいは筋肉内投与した場合、その最高血中濃度はイヌが一番高く、次いでサル、ウサギ、ラット、マウスの順であった。またイヌでは CBPC と極めて類似した血中濃度の推移がみられた。

2) T-1220 の尿中および胆汁中排泄率は、ラットで 25.2%, 54.3%, ウサギで 52.8%, 27.3%, イヌで 60.2%, 10.5% であった。

3) マウス、ラットでは T-1220 の腎臓および肝臓中濃度はいずれも他の組織より高かった。

4) ヒトに T-1220, 250 mg, 500 mg, 1,000 mg を筋肉内投与した場合、投与30分後にそれぞれ 5.0 μ g/ml, 12.8 μ g/ml, 33.4 μ g/ml の最高血中濃度を示した。また尿中排泄率は 64.6~66.6% であった。

5) T-1220 のヤギ乳汁中排泄率は 0.015% であり、CBPC の 1/6 程度であった。

6) イヌの髄腔内に T-1220 を投与した場合、髄液中濃度はすみやかに減少した。

7) 四塩化炭素障害ラットの吸収・排泄パターンは正常動物とくらべ、大きな差は認められなかった。

終わりに、本研究に際し終始ご指導下さいました東京慈恵会医科大学 上田 泰教授ならびに筑波大学 清水喜八郎助教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) MITSUHASHI, S.; I. SAIKAWA & T. YASUDA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities on a new synthetic penicillin T-1220. 16th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Abstr. 349, 1976, Chicago
- 2) TSUCHIYA, K.; T. YAMAZAKI, A. KUCHIMURA & T. FUGONO: Absorption, excretion and tissue distribution of Sulbocillin administered parenterally in mice, rats, rabbits and dogs. *J. Antibiotics* 25: 336~342, 1972
- 3) 大久保侃, 藤本安男, 岡本緩子, 呉 京修, 牧野純子: Sulfbenzylpenicillin についての基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 19: 943~953, 1971
- 4) 佐藤 清, 福井正憲, 荒木義孝, 高橋正博, 田村繁昭, 高平汎志: Amoxycillin にかんする細菌学的検討および生体内動態について. *Chemotherapy* 21: 1383~1391, 1973

ABSORPTION, EXCRETION AND TISSUE DISTRIBUTION OF T-1220

ISAMU SAIKAWA, TAKASHI YASUDA, HIDEO TAKI,
YASUO WATANABE, NOBUYUKI MATSUBARA,
MICHIKO NAKAGAWA and SHINKO KANAGAWA
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

Absorption, excretion and tissue distribution of T-1220 were studied in various animals in comparison with carbenicillin and the following results were obtained.

1) When T-1220 (20 mg/kg) was administered intramuscularly or subcutaneously to various animals, the serum levels of T-1220 were higher in order as follows; dog > monkey > rabbit > rat > mouse. In dog, serum level of T-1220 was similar to that of CBPC in cross over test.

2) Total amounts of T-1220 excreted in urine of rat, rabbit and dog administered intramuscularly were 25.2%, 52.8% and 60.2% respectively, while in bile, 54.3%, 27.3% and 10.5% respectively.

3) The distributions of T-1220 in the kidney and liver of mouse and rat were higher than those in other tissues and serum.

4) When T-1220 was intramuscularly administered to healthy adult men at doses of 250, 500 and 1,000 mg, serum levels attained to maximum at 30 minutes after administration and those levels were 5.0 $\mu\text{g/ml}$, 12.8 $\mu\text{g/ml}$ and 33.4 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Excretion rates of T-1220 in urine were 64.6~66.6% within 6 hours.

5) Excretion rate of T-1220 in goat's milk was 0.015% within 24 hours, which was one sixth of that of CBPC.

6) When T-1220 was administered intrathecally to dogs, cerebrospinal fluid level of T-1220 decreased rapidly.

7) Serum level and excretion in urine and bile of T-1220 in rats pretreated with CCl_4 were not remarkably different from those in normal rats.