

ペニシリン系抗生物質 Ticarcillin にかんする基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用

那須 勝・中富昌夫・重野芳輝・堀内信宏・森 信興・斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第2内科

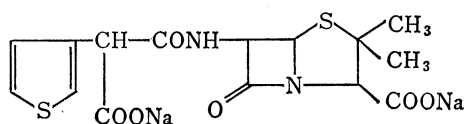
猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋・林 愛・糸賀 敬

長崎大学医学部附属病院検査部

英国ビーチャム社研究所で新しく開発された Ticarcillin (以下 TIPC と略) は, Carbenicillin (以下 CBPC と略) の6位の側鎖の phenyl 基が 3-thienyl 基に置換された半合成 penicillin 系抗生物質で, Fig. 1 の化学構造を有する Na 塩である。本剤の抗菌スペクトラムは, CBPC と同様に緑膿菌にも活性を示す広域性で, 投与法は筋注・静注 (点滴も含む) によって行なわれ, 生体内ではほとんど代謝されずに主に尿中に大部分が排泄される¹⁾²⁾。毒性実験では, 従来の penicillin 剤と同様に低毒性で¹⁾²⁾, 米国, 西独など外国の一部ではすでに市販されている。

私達は, 本剤の抗菌力を各種の臨床材料分離株について検討し, また呼吸器感染症患者へ投与した場合の血中濃度, 喀痰内濃度および臨床効果についても検討を加えたので, その成績を報告する。

Fig. 1 Structure of ticarcillin



実験方法および成績

1. 標準株および臨床材料分離菌に対する抗菌力

実験方法

教室保存の標準株20株および最近の各種の臨床材料から分離された777株 (*Staphylococcus aureus* 53, *Salmonella* 36, *Citrobacter freundii* 53, *Shigella* 46, *Escherichia coli* 90, *Klebsiella aerogenes* 54, *Enterobacter aerogenes* 43, *Enterobacter cloacae* 43, *Serratia marcescens* 104, *Proteus mirabilis* 52, *Proteus vulgaris* 25, *Proteus rettgeri* 22, *Proteus inconstans* 15, *Proteus morgani* 42, *Pseudomonas aeruginosa* 99 の計 777 株) について, 日本化学療法学会規定の方法³⁾ に従って TIPC と CBPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を求め, 両剤の抗菌力を比較した。

測定用平板培地は heart infusion agar (BBL) を使

用し, 含有薬剤の濃度系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した10系列を作製し用いた。Trypticase soy broth (BBL) による 37°C, 4~6 時間培養液 (約 10^8 cells/ml) を接種菌液とし, 多目的アパラーツ (武藤機械) によって接種し, 30°C, 18~20 時間培養後判定した。いわゆる2点法は行なわなかった。

実験成績

標準株に対する抗菌力の成績を Table 1, 臨床分離株に対する抗菌力の成績を Table 2 に示した。

対照菌株とした *Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する MIC は, TIPC, CBPC とともに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。その他の標準株に対しても, TIPC は CBPC とほ

Table 1 Antibacterial activity

Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Ticarcillin	CBPC
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	3.13	3.13
" " SMITH	1.56	0.78
" " TERASHIMA	"	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	≤ 0.20	≤ 0.20
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	"	"
<i>Salmonella typhi</i> H 901	25	25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	6.25	6.25
" " BHN	0.78	0.78
" " KP	1.56	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-3	0.78	"
" <i>flexneri</i> 2a EW-10	3.13	6.25
" " 3a EW-14	"	"
" <i>boydii</i> EW-29	0.78	1.56
" <i>sonnei</i> EW-35	"	"
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	>100	>100
" " DENKEN	1.56	6.25
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 2100-1	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	50	100
" " NCTC 10490	0.78	1.56

Table 2 Antibacterial activity to organisms isolated from clinical materials

Organisms	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i> 53 str.	CBPC		7	12	7	20	7				
	Ticarcillin		1	17	8	19	7	1			
<i>Salmonella</i> 36 str.	CBPC				1	11	7	12	2		3
	Ticarcillin			1	10	9	10	2	1	1	2
<i>C. freundii</i> 53 str.	CBPC			1			6	6	5		35
	Ticarcillin			1		4	3	6		2	37
<i>Shigella</i> 46 str.	CBPC				2	15	13	8	1		7
	Ticarcillin			1	12	12	10	4	1		6
<i>E. coli</i> 90 str.	CBPC					1	10	26	13	4	36
	Ticarcillin				1	7	25	14	8	3	32
<i>Kl. aerogenes</i> 54 str.	CBPC							1	1		52
	Ticarcillin							2			52
<i>Ent. aerogenes</i> 43 str.	CBPC					1	6	13	4	2	17
	Ticarcillin				1	7	10	6		2	17
<i>Ent. cloacae</i> 43 str.	CBPC					3	8	15	2		15
	Ticarcillin				2	1	10	10	2		18
<i>S. marcescens</i> 104 str.	CBPC							9	4	2	89
	Ticarcillin						4	4	3	4	89
<i>Pr. mirabilis</i> 52 str.	CBPC			12	17	8		2	3	1	9
	Ticarcillin			19	13	6	2	1		1	10
<i>Pr. vulgaris</i> 25 str.	CBPC			2		1	2	2	3	7	8
	Ticarcillin			1		2	1	1	8	3	9
<i>Pr. rettgeri</i> 22 str.	CBPC				1		1	2			18
	Ticarcillin			2		1		1		1	17
<i>Pr. inconstans</i> 15 str.	CBPC			1	4	2	1	1	1		5
	Ticarcillin			1	5	1	1	1	1		5
<i>Pr.morganii</i> 42 str.	CBPC				4	7	12	5	5	3	6
	Ticarcillin					2	11	6	11	2	10
<i>Ps. aeruginosa</i> 99 str.	CBPC				1		1		11	36	50
	Ticarcillin				1	1		12	35	25	25

ば同等の MIC を示し、広域抗菌スペクトラムを示した。

臨床材料分離菌についての抗菌力は、Table 2 に示したとおり、ほとんどの菌種は両剤ともにほぼ同様の分布を示した。Fig. 2~12 にその相関を示したが、*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* については、全般的に TIPC がやや強い抗菌力を示し、難治性感染症の起炎菌である

Pseudomonas aeruginosa 99 株に対しては、 $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ の濃度で TIPC は 49 株 (49.5%)、CBPC は 13 株 (13.1%) を阻止した。その他の菌株については、TIPC は CBPC とほぼ同様の抗菌力を示し、相関した。

2. ヒトにおける血清中および喀痰内移行濃度 実験方法

腎機能正常の慢性気管支炎症例 2 例 (後記 Case 1,

Fig. 2 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Staphylococcus aureus* 53 strains)

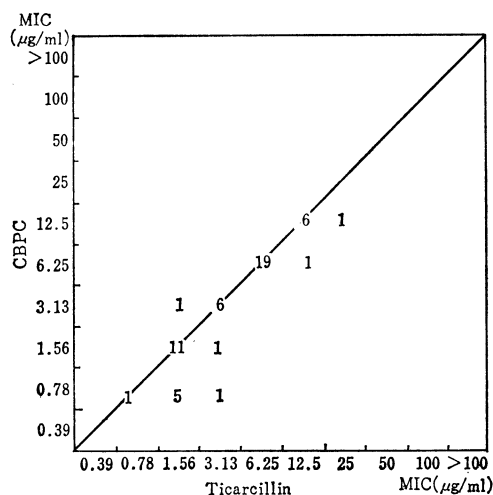


Fig. 3 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Salmonella* 36 strains)

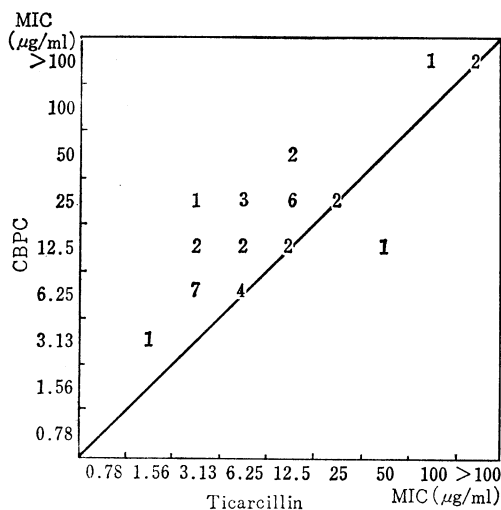


Fig. 4 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Citrobacter freundii* 53 strains)

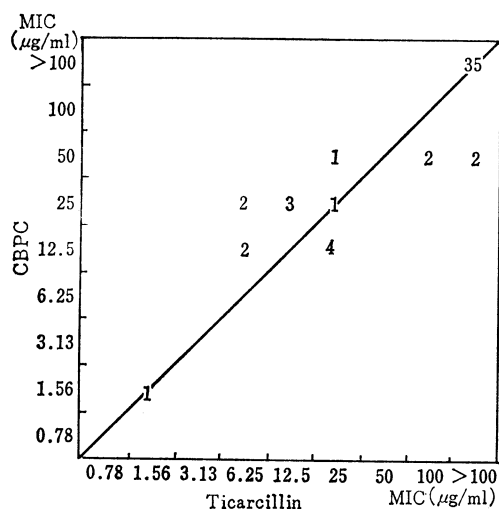
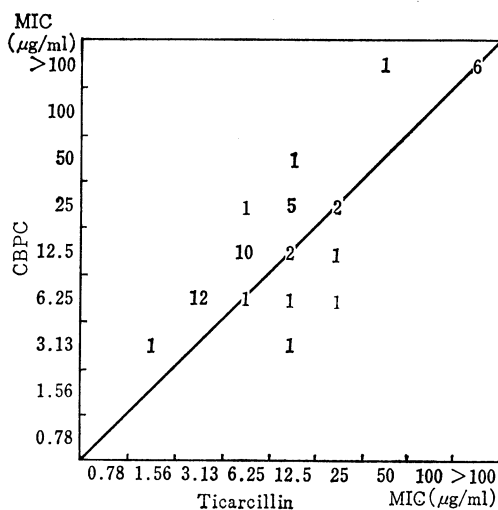


Fig. 5 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Shigella* 46 strains)



Case 2) について、TIPC 3g および 6g を 5% 糖液 500ml とともに 2 時間かけて点滴静注した場合の血清中濃度推移を、経時的に点滴開始後 1 時間、点滴終了時、点滴終了後 30 分、1、2、4 および 6 時間目の計 7 回採血し、ヒト血清を標準液とし、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌としたカップ法で求めた。また Case 2 については、同様に経時的に蓄痰し、それを十分にホモジ

ナイズして pH 7.2、1/15M リン酸緩衝液を標準液としたカップ法で本剤の喀痰内移行濃度を測定した。

実験成績

血清中濃度測定成績を Table 3 および Fig. 13 に示した。点滴終了時にいずれもピーク値があって、3g 点滴静注時は 140 $\mu\text{g/ml}$ 、6g 点滴静注時には 250 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、以後下降して点滴終了後 6 時間目にはそれぞ

Fig. 6 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Escherichia coli* 90 strains)

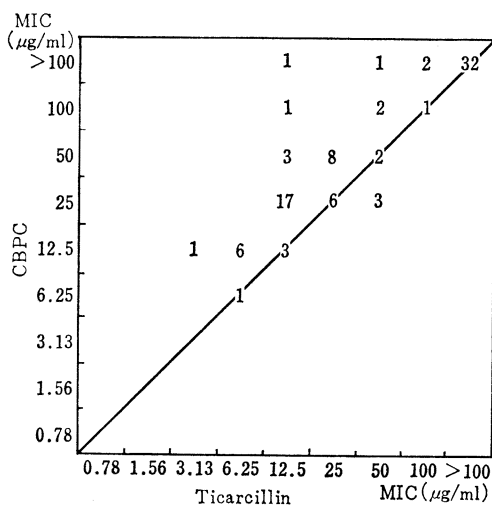


Fig. 8 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Serratia marcescens* 104 strains)

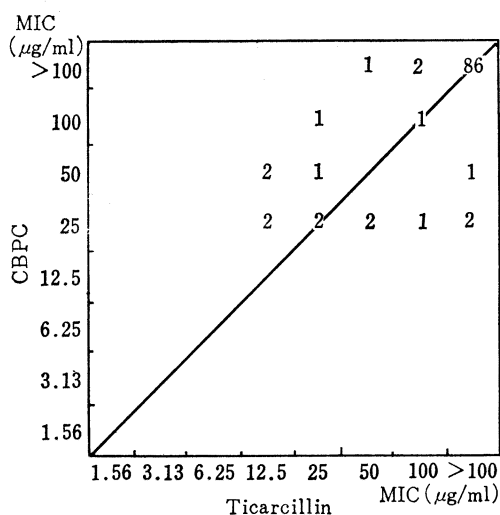


Fig. 7 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Enterobacter aerogenes* 43 and *Enterobacter cloacae* 43 strains)

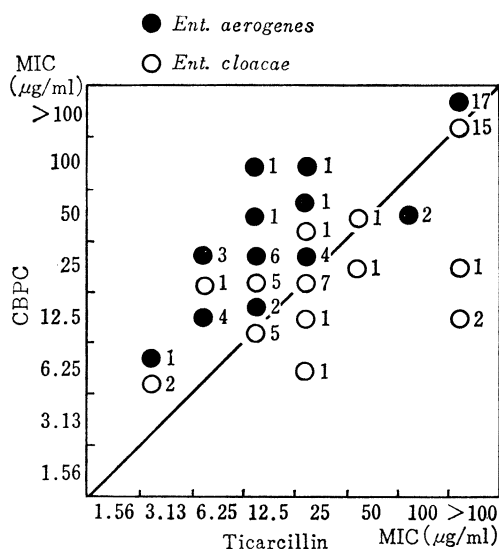
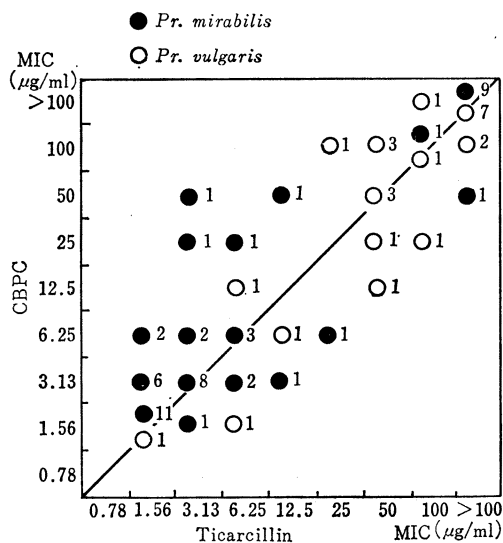


Fig. 9 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Proteus mirabilis* 52 and *Proteus vulgaris* 25 strains)



れ $1.5 \mu\text{g/ml}$, $2.2 \mu\text{g/ml}$ の値であった。血清中濃度半減期は Case 1, 0.72 hr., Case 2, 0.78 hr., であった。Case 2 の 6 g 2 時間点滴静注時の喀痰内濃度の成績を, Fig. 14 に示した。点滴終了後 30 分間の喀出痰に $0.7 \mu\text{g/ml}$ の値を得, 2~4 時間目の痰には痕跡程度であっ

た。最高血中濃度と最高喀痰内濃度との比は 0.003 であった。

3. 呼吸器感染症における臨床

対象症例ならびに投与方法, 投与量

対象症例は, 全例昭和 51 年 9 月から 12 月までの入院症

Fig. 10 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Proteus rettgeri* 22 and *Proteus inconstans* 15 strains)

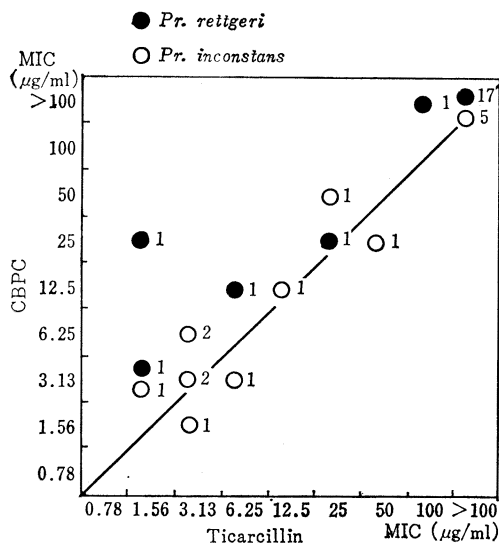


Fig. 11 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Proteus morganii* 42 strains)

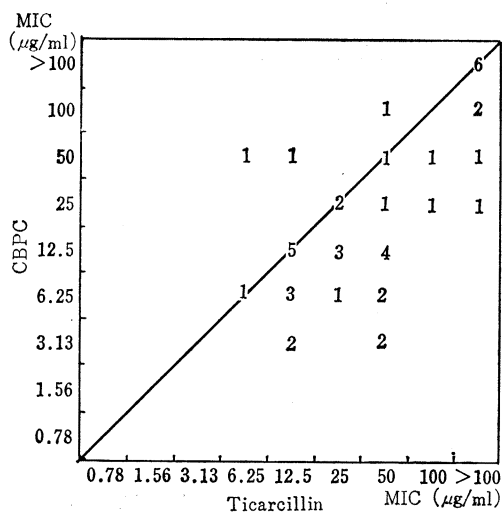


Fig. 12 Correlation of antibacterial activity between ticarcillin and carbenicillin (*Pseudomonas aeruginosa* 99 strains)

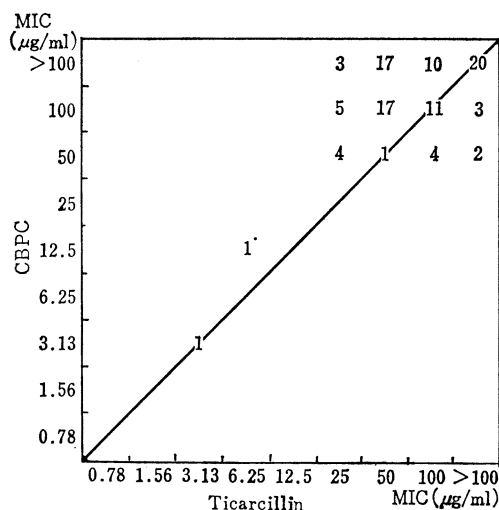


Fig. 13 Serum levels of ticarcillin

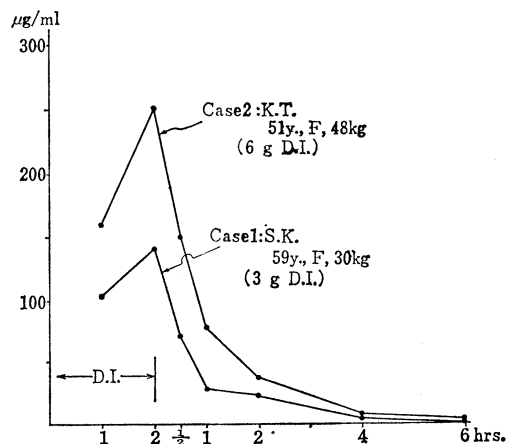
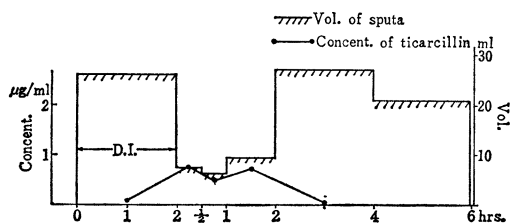


Fig. 14 Sputum levels of ticarcillin
Case 2: K. T., 51yr. F, 6g in 5% glucose 500ml, D. I.

Diagnosis: Chronic bronchitis



例で下気道肺感染症に限定し、また主に緑膿菌性呼吸器感染症に投与した。緑膿菌を起炎菌とした慢性気道感染症 5 例、起炎菌不明の気管支肺炎 1 例の計 6 例で、年齢は 28 才から 70 才、男性 1 例、女性 5 例であった。全例本剤単独の点滴静注法で投与し、1 日投与量は 3~6g (54.8~200mg/kg) で、4 日から 22 日投与し、総投与

Table 3 Serum level of ticarcillin with 5% glucose drip infusion for 2 hours

Case	Doses	Drip infusion		After drip infusion				
		1	2	1/2	1	2	4	6 hrs.
1. S. K.	3g	102	140	71	28	23	5.8	1.5
2. K. T.	6g	160	250	150	78	38	7.2	2.2

(μg/ml)

Table 4 Clinical effect of ticarcillin

No.	Patient yr., B. W., Sex	Clinical diagnosis	Dosage (D. I.)	Bacteria in sputum	WBC	CRP	ESR (1 hr.)	Chest X-ray	Effect	Side effect
1	S. K. 59, 30, F	Chronic bronchitis	3g×1/15 days 6g×1/3 days	<i>Ps. aeruginosa</i> (++)						
				<i>Kl. aerogenes</i> (+)	8,200	(-)	180	Not changed	(-)	(-)
				" (++)	12,000	6(+)	102			
2	K. T. 51, 48, F	Chronic bronchitis	3g×1/1 day 6g×1/21 days	<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	10,400	>6(+)	130	Not changed	(+) (++)	(-)
				<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	5,900	(+)	75			
				<i>Kl. aerogenes</i> (+)						
3	S. U. 70, 41, F	Bronchiect- asis	2g×1 } 4g×1 } 7 days	<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	3,800	(-)	6	Not changed	(-)	(-)
				<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	3,200	(-)	5			
4	K. N. 45, 53, F	Chronic bronchitis	3g×2 7 days	<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	11,900	6(+)	120	Slightly improved	(++)	(-)
				<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	5,400	2(+)	82			
5	K. N. 45, 53, F	Chronic bronchitis	3g×2 4 days	<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	6,600	3(+)	82	Slightly improved	(++)	(-)
				<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i>	7,100	(+)	13			
6	Y. K. 28, 73, M	Broncho- pneumonia	4g×1 14 days	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i>	7,200	4(+)	32	Almost improved	(++)	(-)
				<i>Ent. cloacae</i> (+)	6,200	(-)	10			

量は24gから129gであった。

臨床成績ならびに副作用

臨床効果は、咳嗽、喀痰などの自覚症状と、白血球数、CRP、血沈、胸部X線像、体温などの推移から、総合的に著効(++), 有効(++), やや有効(+), 無効(-)の4段階に分けて判定した。

臨床成績は一括して Table 4 に示し、本剤使用前後の主な検査成績を Table 5 に示した。緑膿菌性気道感染症5例中有効2例、やや有効1例、無効2例で、1例に緑膿菌の消失がみられた。気管支肺炎の1例は著効と判定された。

本剤投与によって、自覚的には何ら訴えがなく、血液、肝機能、腎機能検査や尿所見などにも本剤投与前後を通じて、とくに異常を認めなかった。症例についての概略を述べる。

Case 2: , 51才, 女, 48kg (Fig.15)

臨床診断: 慢性気管支炎(緑膿菌性)

30才頃から咳嗽、喀痰、労働時の息切れに気付き、近医で治療を受けていた。46才時から痰も時々出現し、また膿性痰の増量があり、昭和51年6月の胸部X線写真で増悪が認められ、本院へ紹介された。

入院時、1日約50~80mlの膿性痰を喀出し、ムコイド型の緑膿菌を純培養状に毎回検出した。肺機能検査では、%VC 75.5%、1秒率48.2%、残気率57.5%で、著明な閉塞性換気障害があり、動脈血ガス分析では、PaO₂ 67.2mmHg、PaCO₂ 42.5mmHg、SaO₂ 92.3%と低酸素血症が認められた。

Ticarcillin を1日目に3g、以後6gの点滴静注を行なったところ、Fig.15に示すように発熱、炎症所見は軽快の傾向にあり、自覚症状も改善したが、喀痰中の緑

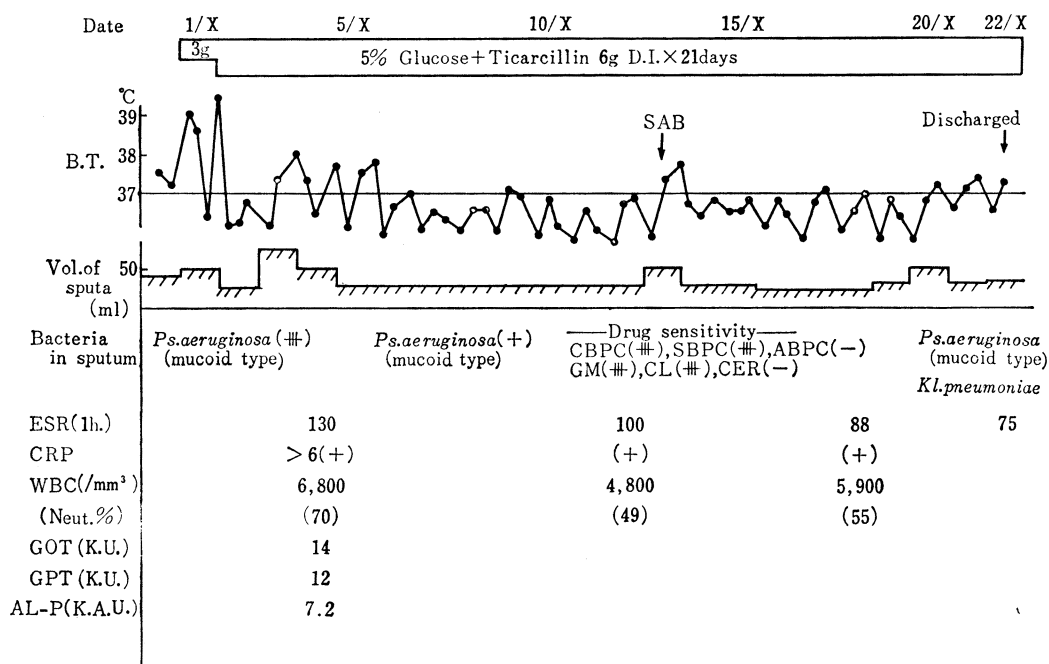
Table 5 Laboratory findings before and after administration of ticarcillin

No.	Drug administration	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	Al-Pase (K.A.U.)	BUN (mg/dl)	creatinine (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
										Na	K	Cl
1	Before	314	10.4	31.9	14	14	4.4	10	0.9	139	3.7	103
	After	312	10.3	31.2	14	10	5.0	10	0.7	142	4.4	105
2	Before	435	13.4	40.4	14	11	8.3	10	0.6	143	4.7	102
	After	388	12.0	35.6	20	16	7.6					
3	Before	447	*85%	42.5	25	12	4.3	27	1.0	143	3.9	93
	After	415	77%	39.0	21	11	4.8	11.5	0.8	144	4.0	98
4	Before	425	*77%	38.5								
	After	459	83%	40.5	30	17	7.4	17.0	1.0	138	4.7	96
5	Before	427	*73%	37.5	26	14	7.1	8.2	0.7	141	4.3	101
	After	408	73%	36.0	22	15	6.0	9.0	0.9	141	4.3	103
6	Before	444	13.9	39.5	36	49	10.7	15	1.2	140	4.6	104
	After	439	13.7	38.7	18	24	8.3	12	1.0	143	4.3	104

* Sahli %

Fig. 15 Case 2 : K. T., 51 yr., F., B. W. 48 kg

Clinical diagnosis : Chr. bronchitis



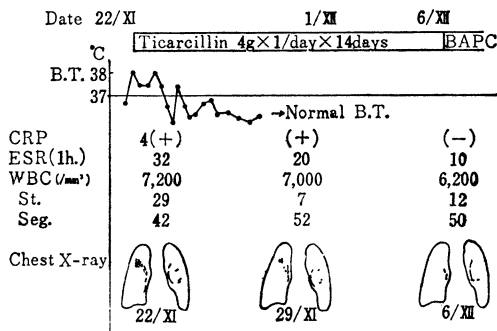
膿菌は消失せず, *Klebsiella* が出現してきた。本剤は、本症例にやや有効と考えられた。本剤の喀痰内移行濃度は前述した。

Case 6 : , 28才, 男, 73 kg (Fig. 16)

臨床診断 : 気管支肺炎

昭和51年11月19日夜から 38°C 台の発熱に気づき、

Fig. 16 Case 6: K. Y., 28 yr., M., B. W. 73 kg
Clinical diagnosis: Broncho-pneumonia



ABPC, CEX の投与を受けたが軽快せず、胸部 X 線撮影の結果、異常陰影を指摘されて入院してきた。入院時の胸部理学的所見はとくに異常はなく、胸部 X 線像では右 S₆ を中心とした浸潤影が認められた。

Fig. 16 に示すように、38°C 前後の発熱と炎症所見がみられたが、本剤 4g の点滴静注によって、炎症所見および胸部 X 線像の著明な改善がみられ著効と判定した。

考 察

Penicillin G に始まった penicillin 剤は、本剤そのものが低毒性で殺菌作用が強いことから、その母核に基づいた半合成 penicillin 剤がつぎつぎに研究開発されて、最近では緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有する penicillin 剤の開発が主体となっている。

今回検討した Ticarcillin は、CBPC に類似した抗緑膿菌性でかつ広域抗菌スペクトラムをもつ penicillin 剤で、本剤には約 0.5~1.0% の脱カルボン酸体、3-thienylmethyl penicillin が含まれている^{1), 2)}。

本剤の臨床材料分離株 777 株に対する抗菌力は、CBPC と同等かやや強い抗菌活性を示し、これを $\leq 25 \mu\text{g/ml}$ の濃度で発育阻止された菌株の割合についてみると、*Staphylococcus aureus* 53 株は全株が阻止され、*Escherichia coli* 90 株は TIPC 52.2%, CBPC 41.1%, *Pseudomonas aeruginosa* 99 株は、TIPC 14.1%, CBPC 2.0%, *Proteus morganii* 42 株は、TIPC 45.2%, CBPC 66.7%, その他のグラム陰性桿菌については、TIPC $\approx$ CBPC の割合で阻止した。

本剤が約 0.5~1.0% 含有している 3-thienylmethyl penicillin は、グラム陽性菌に抗菌力を示すので、体液中濃度測定時の検定菌は、それらの菌を検定菌とするのは不適とされるが、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌としたカップ法による本剤の血中濃度推移の成

績は、SBPC のパターンとほぼ同様で、喀痰内濃度も従来の penicillin 剤と同様の移行成績であった⁴⁾。

これらの基礎的検討成績から、本剤は CBPC と同様の抗生剤と考えられるが、緑膿菌に対しては抗菌活性が強いことが特長と考えられた。

緑膿菌性気道感染症 5 例と気管支肺炎 1 例に本剤を 1 日量 3~6g 点滴静注投与した場合の臨床効果は、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例の成績が得られ、1 例に緑膿菌の消失効果がみられた。

本剤の体内動態は、CBPC とほぼ類似したものと考えられ、緑膿菌に対する抗菌力が CBPC より強いことから、緑膿菌性難治性感染症⁴⁾には第 1 選択剤とされる抗生物質と考えられた。

ま と め

新しく開発された penicillin 系抗生物質 Ticarcillin についての基礎的研究を行ない、また呼吸器感染症への治療効果を検討して、以下の結果を得た。

1. 抗 菌 力

教室保存の標準株 20 株と臨床分離株 777 株 (*Staphylococcus aureus* 53, *Salmonella* 36, *Citrobacter freundii* 53, *Shigella* 46, *Escherichia coli* 90, *Klebsiella aerogenes* 54, *Enterobacter aerogenes* 43, *Enterobacter cloacae* 43, *Serratia marcescens* 104, *Proteus mirabilis* 52, *Proteus vulgaris* 25, *Proteus rettgeri* 22, *Proteus inconstans* 15, *Proteus morganii* 42, *Pseudomonas aeruginosa* 99, の計 777 株) について、本剤と CBPC の MIC を測定して両者の抗菌力を比較した。

Ticarcillin は、ほとんどの菌株について CBPC と同等の抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Enterobacter aerogenes* に対してはやや強い抗菌力を示した。

2. 血清中濃度・喀痰内濃度

本剤 3g, 6g を 5% 糖液 500ml とともに 2 時間かけて点滴静注した場合の血清中濃度は、そのピーク値はいずれも点滴終了時にあって、3g 投与例では $140 \mu\text{g/ml}$, 6g 投与例では $250 \mu\text{g/ml}$ の濃度を得た。その後、速やかに下降して点滴終了後 6 時間目には、3g 投与例は $1.5 \mu\text{g/ml}$, 6g 投与例で $2.2 \mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。血清中濃度半減期は、0.72~0.78 時間であった。また 6g 投与例 (慢性気管支炎例) の喀痰への移行濃度は、最高値 $0.7 \mu\text{g/ml}$ 認められ、最高血中濃度との比は 0.003 であった。

3. 呼吸器感染症への応用

緑膿菌性慢性気道感染症 5 例、気管支肺炎 1 例に、1 日量 3~6g を 4~22 日間投与した臨床効果は、著効 1

例, 有効2例, やや有効1例, 無効2例であった。喀痰中の緑膿菌は, 1例に消失がみられた。

なお, 本剤投与前後を通じて, 自覚症状, 肝機能, 腎機能, 血液検査, 尿所見に異常は認めなかった。

文 献

- 1) KLASTERSKY, J. & D. DANEAR: Comparison between carbenicillin and a α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas aeruginosa*. Curr. Ther. Res. 14 (8): 503~

509, 1972

- 2) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム 1. Ticarcillin. 1977 (岐阜)
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定, 1974年改訂). Chemotherapy 23(8): 1~2, 1975
- 4) 那須 勝, 斉藤 厚, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平: 難治性呼吸器感染症と抗生剤療法一。特に Sulfobenzyl penicillin に関連して一。臨床と研究 52: 238~248, 1975

BASIC STUDY ON TICARCILLIN AND ITS APPLICATION TO PULMONARY INFECTIOUS DISEASES

MASARU NASU, MASAO NAKATOMI, YOSHITERU SHIGENO, NOBUHIRO HORIUCHI,
NOBUTAKA MORI, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

KATSUHIRO SARUWATARI, CHIKAKO MOCHIDA, FUMIAKI IORI, AI HAYASHI and KEI ITOGA
Clinical Laboratory, Nagasaki University, School of Medicine

A new semi-synthetic penicillin, ticarcillin (TIPC) was investigated in laboratory and clinical field and the followings were obtained.

1) Antibacterial activity

Minimal inhibitory concentration of TIPC was compared with that of carbenicillin (CBPC). As the result, the antibacterial activity of TIPC was parallel with that of CBPC. But, in *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Salmonella* and *Enterobacter aerogenes* strains TIPC showed better antibacterial activity than CBPC.

2) Concentration in serum and sputum

The peak of serum concentration was 140.0 and 250.0 $\mu\text{g/ml}$ respectively following 3.0g and 6.0g drip infusion of TIPC. The half life was 0.72~0.78 hour. The peak of the concentration in sputum was 0.7 $\mu\text{g/ml}$ following 6.0g drip infusion. And the ratio of serum concentration to sputum one was 0.003.

3) Clinical evaluation in respiratory infections

TIPC was administered to 5 chronic pulmonary infections caused by *Ps. aeruginosa* and one bronchopneumonia. The daily dose was 3.0 to 6.0g and duration 4 to 22 days. As the results, clinical response was excellent in one, good in 2, fair in one and poor in 2 cases. *Ps. aeruginosa* in sputum was disappeared in one case. No side effects nor abnormal laboratory findings were observed.