

Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究 ヒトにおける両薬剤の血中濃度および尿中排泄量

大久保一衛・太田正富

日本ロシユ株式会社リサーチセンター

竹山茂之・小野保利・栗田口重美・早坂治男

田辺製薬株式会社生物研究所

小川保直・北風 猛

塩野義製薬株式会社研究所

Sulfamethoxazole (SMX) および trimethoprim (TMP) を、5:1 に配合した錠剤 (ST 合剤) 服用後の両薬剤の血中濃度および尿中排泄量を検討する目的で、以下の実験を行なった。

I 方法および材料

1. **SMX の定量法**: SMX の定量は、BRATTON-MARSHALL 法¹⁾ にしたがった。

2. **TMP の定量法**: TMP は血漿試料については BUSHBY²⁾ の方法に準じて *Bacillus pumilus* を利用した微生物学的定量法と SCHWARTZ らの分光蛍光光度法³⁾ を用いて同時に測定した。尿試料については上記、微生物学的定量法と NIMMO-SMITH の分光蛍光光度法⁴⁾ および紫外外部吸収法²⁾ の3法を同時に行なった。以上の定量はすべて重複して行なった。

3. **ST合剤の投与法および投与量**: ST合剤は1錠中に SMX 400 mg および TMP 80 mg を含有する錠剤である。本剤は、早朝、空腹時に体重 65 kg 以下の被検者には2錠、これより重い被検者には3錠あて、充分量の水とともに投与し、以後2時間は絶食せしめた。

4. **被検者**: 対象は6名の健康成人男子で、うち4名は体重 65 kg 以下、平均 58 kg、他の2名は体重それぞれ 80 および 90 kg である。

5. **採血および採尿**: 血液試料は肘静脈より採血し、直ちにヘパリン加血漿を遠心分離後、 -20°C に凍結保

存した。採血は投薬前、2, 4, 6, 9 および 24 時間後に行なつた。採尿は投薬前、0~3, 3~6, 6~9, 9~12, 12~24, 24~48 時間における尿試料を蓄尿凍結保存した。

なお、予備実験として正常血漿、正常無細菌尿に SMX および TMP を添加し、室温および凍結下において2週間は化学的に安定であることを確認した上で、血漿、尿試料ともに採取後10日以内に上記方法にしたがって定量した。

II 成績

1. 血中濃度

a) **SMX の血中濃度**: 図1に6人の被検者における ST 合剤服用後の血中濃度の推移を示した。2錠内服群では、4 時間後に最高値に達し、(平均 total-SMX = 58.9 mcg/ml, free-SMX = 50.2 mcg/ml), 以後半減期約9時間で徐々に減少した。3錠投与群では2錠投与群に比し高い濃度に達し、以後の減少曲線は2錠投与群と同様の傾向を示した。

なお、血漿中 total-SMX に対するアセチル体の比率は、投与後6時間以内では 10~20% 前後、24 時間におけるアセチル体の比較は平均 32.1% であつた。

b) **TMP の血中濃度**: 表1に2錠および3錠内服後における血中濃度の推移を示した。TMP は内服後2時間で最高値(蛍光光度測定法による平均値 1.9 mcg/ml) に達し、以後約9時間の半減期で漸次減少した。

表1 ST 合剤内服後の血漿中 TMP 濃度の推移

被検者	用量(錠)	TMP 濃度 (mcg/ml) (蛍光光度測定法/微生物学的測定法)					
		0	2	4	6	9	24時間
1	2	0	1.62/2.4	1.40/1.95	1.30/1.4	1.00/0.85	0.23/0.18
2	2	0	1.51/1.80	1.32/1.30	1.22/1.10	0.44/0.65	0.05/0.08
3	2	0	2.09/2.9	1.64/2.4	1.64/1.8	0.98/1.3	0.37/0.37
4	2	0.03	1.88/2.33	1.75/2.0	1.64/1.75	1.44/1.60	0.28/0.55
5	3	0.02	1.94/2.2	1.48/1.5	1.42/1.25	1.05/1.15	0.38/0.8
6	3	0	2.01/4.0	1.81/3.2	1.83/1.8	1.53/1.4	0.55/0.8

図1 ST 合剤内服後の血漿中 SMX 濃度の推移
図中の値は平均値

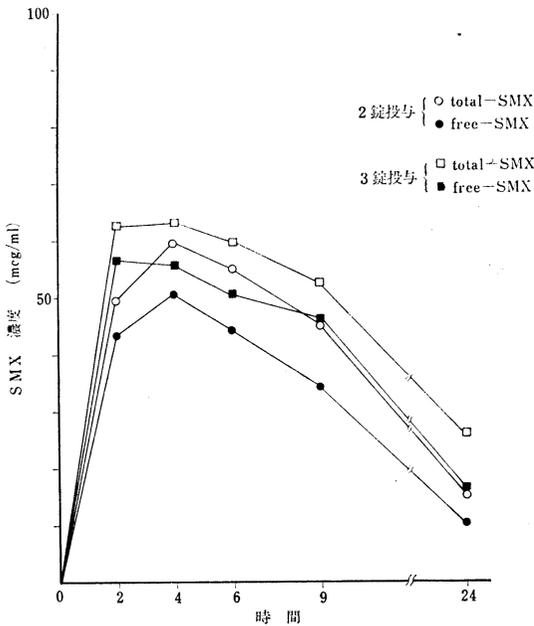
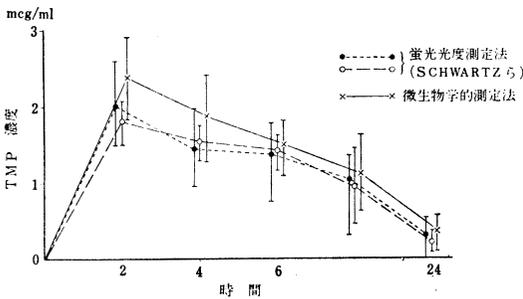


図2 蛍光光度測定法 (SCHWARTZ 氏) の再現性および
微生物学的測定法による測定値の相関
図中の値は各測定時間における平均値と幅 (最高値・
最低値) を示す



c) 蛍光光度法による TMP 血中濃度測定の再現性および蛍光光度法による測定値と微生物学的定量法による測定値の相関: SCHWARTZ 氏の記載した TMP の蛍光光度法の再現性を検討する目的で, 2錠投与群の同一被検者の血漿試料を2分し, 異なる分析者により, それぞれ独立に定量測定した結果, 両測定成績の相異は僅少であつた (図2)。上記同一試料につき *Bacillus pumilus* を用いた微生物学的定量を行い, 化学的定量による測定値と比較した結果, 微生物学的定量値には概してやや高い傾向を認め, 化学的定量値との相関係数は, 0.876 で充分な相関を示した (図3)。

図3 分光蛍光光度法および微生物学的法による血中TMP
測定濃度の相関

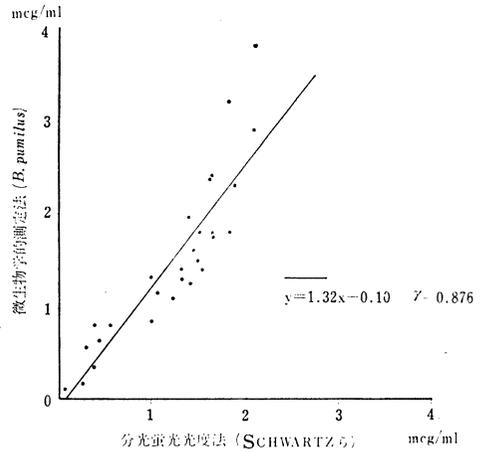
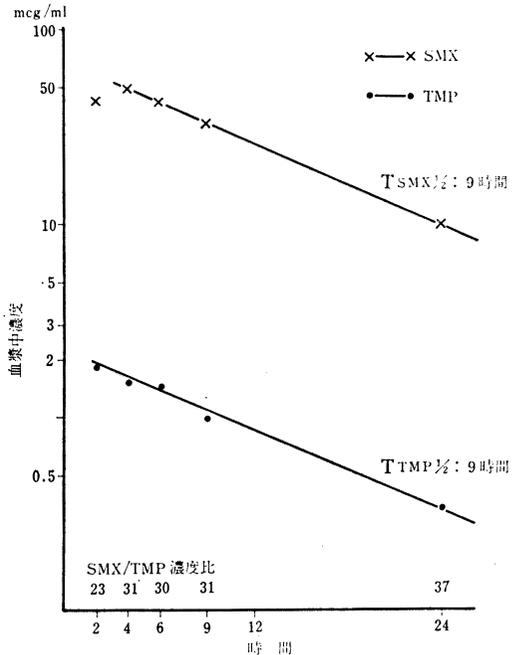


図4 ST 合剤2錠投与後4名の被検者における両薬剤の
血漿中濃度の推移
SMX は free-SMX の濃度, TMP は蛍光光度法による測定値
各測定値は4名の平均値



d) 血中 SMX および TMP の濃度比および血中
半減期: ST 合剤2錠投与の4名の被検者における両薬
剤の血中濃度の推移を同時に片対数表にプロットし, 両
薬剤の濃度比および半減期を求めた (図4)。free-SMX
と TMP の血中濃度比は, 内服後2~24時間では 20:1
ないし40:1の範囲内にあり両薬剤の推移曲線は, ほぼ

平行した。

2. 尿中排泄

a) SMX の尿中濃度：表2は6人の対象におけるST合剤服用後0~48時間に排泄された尿中SMXの濃度を示したものである。なお、内服後3~24時間における尿中 free-SMX の濃度は 58.0~445 mcg/ml で、これは一般に血中濃度に比べ数倍以上高かった。

b) SMX 尿中排泄量：図5はST錠服用後の累積排泄量を投与量に対する割合で図示したものである。全服用量に対する尿中排泄比は2錠投与群および3錠投与群ではほぼ同様の成績を得たので、同図中にはこの両群をまとめてその平均を図示してある。この図よりST合剤内服後の0~24時間における平均尿中排泄量は total-SMX で63.8%，free-SMX で22.9%，内服後0~48時間における平均尿中排泄量は total-SMX で85.9%，free-SMX で28.8%であった。

c) TMP 尿中濃度：ST合剤内服後0~48時間におけるTMP尿中濃度は内服後24時間では、一般に50 mcg/ml以上と、血中濃度に比べ、20倍以上の濃度を示すことがわかる(表3)。

d) TMP 尿中排泄量：ST合剤内服後0~48時間におけるTMP尿中累積排泄量を図6に示した。本図で2錠投与群および3錠投与群の間に、投与量に対する排泄量比で著明な相異を認めなかつたので、この両群をまとめて、平均値および標準偏差を図示した。この図より経口投与されたTMPは24時間以内に約50%前後が排泄され、48時間以内には65~80%が排泄されることがわかる。また、ここで尿中TMP測定に用いた紫外部吸収法、NIMMO-SMITHの分光蛍光光度法および微生物学的定量法には互いにすぐれた相関性を認めた(図6)。

e) SMX および TMP の尿中濃度比：尿中に排泄された free-SMX および TMP の濃度比を表2および表3より比較すると、内服後3~24時間においては、free-SMX の濃度がTMPに比べ一般に2ないし3倍高かった。

図5 ST合剤内服後0~48時間における尿中SMX排泄率(6人の平均)

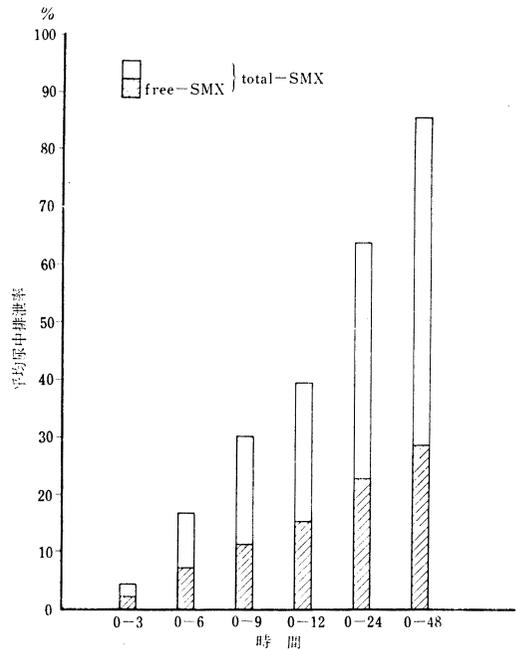


図6 6人の被検者におけるST合剤内服後の尿中累積排泄量比

紫外部吸収法、分光蛍光光度法(NIMMO-SMITH)および微生物学的定量法による定量値の相関

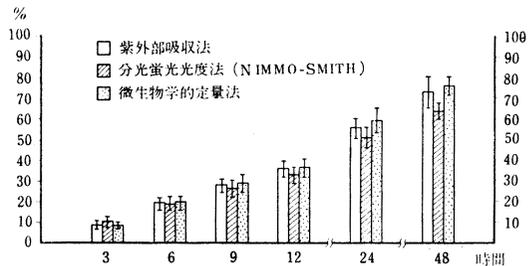


表2 ST合剤内服後の尿中SMX濃度

被検者	用量(錠)	SMX濃度 (mcg/ml) (free-SMX/total-SMX)					
		0~3	3~6	6~9	9~12	12~24	24~48時間
1	2	140/217	397/870	58/148	231/759	139/480	38/111
2	2	37/78	280/688	191/492	226/634	93/279	15/49
3	2	48/123	416/1198	445/1183	197/817	177/727	31/147
4	2	205/466	121/287	222/585	256/804	99/294	39/133
5	3	65/132	222/592	330/918	189/414	151/446	45/182
6	3	150/401	310/864	339/860	197/663	192/541	58/235

表3 ST合剤内服後の尿中TMP濃度

被 検 者	用量(錠)	TMP 濃度 (mcg/ml) (分光蛍光光度法による測定)					
		0~3	3~6	6~9	9~12	12~24	24~48時間
1	2	48	104	18	100	72	13
2	2	69	131	86	82	36	3
3	2	70	176	130	125	115	18
4	2	176	57	66	104	39	29
5	3	60	88	67	74	66	14
6	3	96	105	85	67	109	31

III 考 察

SMX および TMP はこれまでの研究によると、腸管よりの吸収はすみやか、かつ良好であるとされている^{5,6)}。ここに報告した6例の成績からも同様の所見が得られた。SMX と TMP を 5:1 の割合で含有する製剤を内服した場合、ヒトの血漿中における、free-SMX:TMP の比は 20:1 ないし 40:1 程度に維持されることが確認された。TMP の腸管からの吸収が良好であるにもかかわらず、血中濃度が比較的上昇しにくい理由として、TMP の血管内から血管外への拡散が極めて高度であることがあげられている⁷⁾。事実、放射性同位元素で標識した TMP を用いて、飯、佐藤が行なつた動物実験⁸⁾でも TMP の組織内濃度は血中に比しかなり高く、特に腎臓、肺臓、肝臓および脾臓などにおける分布は高いことが示された。なお、われわれの成績からも明らかとなっており、ヒトにおける SMX, TMP 両剤の血中半減期がほぼ同様であることは、この両薬剤を配合する上で好都合と考えられた。

ST 合剤 1 回投与後の両剤の尿中排泄量をみると、24 時間以内に SMX, TMP とともに投与量の約 60% 前後が排泄され、48 時間以内に排泄された量は、両剤とも投与量の 70~85% を占めた。

微量の TMP を分光蛍光光度法により測定する SCHWARTZ らの方法⁹⁾は、TMP を過マンガン酸カリで酸化し、生じる trimethoxybenzoic acid の強い蛍光を有する性質を利用した方法である。ヒトの TMP 代謝産物として今日知られている 4 種類の化合物のうち⁹⁾、主代謝産物である 3-demethyl-TMP および 4-demethyl-TMP は本法による定量にかからないとされているので、本法の TMP に対する特異性は比較的優れたものと考えられる。実際の定量にあつては分光蛍光光度計が必要であるが、われわれが今回検討した成績からも本法による測定値の再現性はよいことが確認された。

なお、同一尿試料を NIMMO-SMITH の分光蛍光光度法、紫外外部吸収法および微生物学的定量法を用いて、各

測定値相互の関係を検討したところ、比較的すぐれた相関性を証明し得たので、TMP の尿中濃度測定に関しては以上の 3 法のいずれも使用しようと考えた。

IV 要 約

Sulfamethoxazole (SMX) 400 mg と trimethoprim (TMP) 80 mg を含有する錠剤を 6 人の健康成人男子に空腹時投与し両薬剤の血中濃度および尿中排泄量を検索した。SMX および TMP とともに血中濃度は、内服後 2—4 時間で最高に達し、その値は 2 錠 1 回投与の場合は free-SMX で平均 50.2 mcg/ml, TMP は平均 1.9 mcg/ml で、その後両者は 20:1 ないし 40:1 の濃度比を保ちつつ、ともに約 9 時間の半減期で漸減した。投与量に対する尿中排泄量は、内服後はじめの 24 時間で、SMX は約 60%, TMP は約 50% が排泄された。一方、投与後 24 時間以内における尿中の free-SMX と TMP の濃度は、血中濃度に比べ SMX は 5—8 倍、TMP は 20 倍前後の高い濃度であつた。

なお、本研究で、TMP の血中濃度同時定量に用いた SCHWARTZ らの分光蛍光光度法および微生物学的定量法は、その測定値が互いに近似し、尿中濃度測定に用いた紫外外部吸収法、NIMMO-SMITH の分光蛍光光度法および微生物学的定量法による測定値間にもすぐれた相関性を認めた。

〔この研究は、塩野義製薬、田辺製薬、日本ロシユ 3 社の共同企画にもとづいて実施されたものである。〕

文 献

- 1) BRATTON, A.C. & E.K. MARSHALL: A new coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol. Chem.* 128: 537, 1939
- 2) BUSHBY, S. R. M. & G. H. HITCHINGS: Trimethoprim, a sulfonamide potentiator. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 33: 72, 1968
- 3) SCHWARTZ, D.E.; B.A. KOEHLIN & R.E. WEINFELD: Spectrofluorimetric method for

- the determination of trimethoprim in body fluids. *Chemotherapy*, Suppl. 14 : 22, 1969
- 4) NIMMO-SMITH, R.H.: Private communication
 - 5) SCHWARTZ, D.E. & W.H. ZIEGLER : Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals. *Postgraduate Med. J. Suppl.* 45 : 32, 1969
 - 6) SCHWARTZ, D.E. & J. RIEDER : Pharmacokinetics of sulfamethoxazole+trimethoprim in man and their distribution in the rat. *Chemotherapy* 15 : 337, 1970
 - 7) KAPLAN, S.A.; R.E. WEINFELD, S. COTLER, C.W. ABRUZZO, & K. ALEXANDER : Pharmacokinetic profile of trimethoprim in dog and man. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 59 : 358, 1970
 - 8) 飯照彦, 佐藤善重 : Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究, ラットにおける吸収, 分布, 排泄, 代謝に関する検討 : Trimethoprim について。 *Chemotherapy* 投稿中
 - 9) SCHWARTZ, D.E.; W. VETTER & G. ENGLERT : Trimethoprim metabolites in rat, dog and man : qualitative and quantitative studies. *Arzneim-Forsch.* 20 : 1867, 1970

STUDIES OF SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM PLASMA CONCENTRATIONS AND URINARY EXCRETIONS IN MEN

KAZUE OHKUBO and MASATOMI OHTA

Nippon Roche Research Center

SHIGEYUKI TAKEYAMA, YASUTOSHI ONO, SHIGEMI AWATAGUCHI and HARUO HAYASAKA

Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

YASUNAO OGAWA and TAKESHI KITAKAZE

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Plasma concentrations and urinary excretions of sulfamethoxazole (SMX) and trimethoprim (TMP) were investigated in 6 healthy volunteers. Each volunteer, after overnight fasting, was given 2-3 tablets, each tablet containing 400 mg SMX and 80 mg TMP. Peak plasma levels for both compounds were found 2-4 hours after oral intake; free-SMX concentrations averaged 50.2 mcg/ml and those of TMP averaged 1.9 mcg/ml in 4 subjects who took 2 tablets. Plasma concentrations of both compounds gradually decreased with a similar half-life of approximately 9 hours and concentration ratios of the 2 drugs were kept in the range of 20 : 1 to 40 : 1 for free-SMX and TMP. Urinary excretions of SMX during the first 24 hours averaged approximately 60% of the total doses and those of TMP approximately 50%. Urinary concentrations of free-SMX were maintained 5- to 8-fold higher than those of plasma and urinary concentrations of TMP were about 20 times higher than those found in plasma during the first 24 hours.

The spectrofluorimetric assay method for TMP by SCHWARTZ *et al.* proved to give highly reproducible results when applied to plasma specimens; a good correlation was also found with values obtained by microbial assay. Urinary concentrations of TMP as determined by ultraviolet spectrophotometry, spectrofluorimetry by NIMMO-SMITH and microbial assay were also satisfactorily comparable each other.