

Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の吸収、分布、代謝および排泄

加納 弘・下岡 新雄・沖 俊一

台糖ファイザー株式会社新薬開発センター生化学研究所

Sulbactam (SBT) および Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ=1:1) の吸収、分布、代謝および排泄をマウス、ラットおよびイヌを用いて検討した。

SBT/CPZ をラット、イヌに静脈内投与した時の血中濃度半減期はラットで SBT:20分, CPZ:21分, イヌで SBT:30~35分, CPZ:42~46分であった。またマウスに皮下投与した時の血中濃度半減期は SBT, CPZ とともに20分であった。

SBT/CPZ をラットに静脈内投与した時の臓器・組織内濃度は SBT, CPZ とともに腎臓、肝臓、血清、肺臓の順に高く、マウスに皮下投与した時は SBT で腎臓、血清、肺臓、肝臓, CPZ で肝臓、腎臓、血清、肺臓の順に高かった。

SBT はラット、イヌで尿中排泄型, CPZ はラットで胆汁中排泄型, イヌで尿中排泄型であった。なおラット尿中には SBT, CPZ 以外の抗菌活性をもった代謝物は認められなかった。

SBT, CPZ を併用した場合、SBT の各種動物の血清蛋白に対する結合率はラット:56%, ヒト、イヌ、ウサギで約20%であり、CPZ ではこれらの動物で77~93%であった。

SBT の吸収、分布および排泄は SBT 単独投与と SBT/CPZ 併用投与ではほとんど差が認められなかった。

Sulbactam (SBT) は Pfizer 社中央研究所で合成された β -lactamase 阻害作用を有する薬物であり、単独ではほとんど抗菌活性を示さないが、 β -lactam 抗生物質の β -lactamase による失活を防ぎ、抗菌力を増強する^{1,2)}。

我が国では SBT と Cefoperazone (CPZ) を力価比で1:1に配合して臨床試験が行われている。今回我々はマウス、ラットおよびイヌを用い、SBT 単独または SBT/CPZ (1:1) 併用投与後の吸収、分布、代謝および排泄について検討したのでその結果を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 被験薬物

Sodium sulbactam (SBT, 886 μ g 力価/mg) および sodium cefoperazone (CPZ, 930 μ g 力価/mg) を用いた。

2. 実験動物

ICR 系 Slc マウス (雄, 体重 20 $\pm$ 2 g), SD 系 Slc ラット (体重, 雄190~230 g, 雌270~350 g), ビーグル犬 (体重, 雄9~14.6 kg, 雌10.0~10.5 kg) を用いた。各動物は購入後、1週間以上予備飼育し、実験に供した。原則として薬物投与前16~20時間絶食したが飲水は制限しなかった。

3. 投与方法

投与液の調製には注射用生理食塩液を使用した。SBT/CPZ 併用投与の場合は夫々の力価で1:1となる様に溶液を調製した。

ラットには SBT 10, 20または50mg/kg (10または25mg/ml, 0.1~0.2ml/100 g 体重), SBT/CPZ 100 (SBT 50mg/kg + CPZ 50mg/kg を意味する) mg/kg (10mg/0.2ml/100 g 体重) を尾静脈より投与した。イヌには SBT 10または20mg/ml/kg, SBT/CPZ 20または40mg/ml/kg を前肢の橈側皮静脈より投与した。マウスには SBT/CPZ 1000mg/kg (20mg/0.2ml/匹) を皮下投与した。

4. 血液の採取

ラットは1群4匹を用い SBT 投与後15, 30, 45および60分, SBT/CPZ 投与後15, 30, 45, 60, 90および120分にエーテル麻酔下で開腹し腹大動脈より採血した。イヌは1群3~6頭を用い SBT または SBT/CPZ 投与後5, 15, 30, 45, 60, 90および120分に頸静脈より採血し、遠心分離後、血清を採取して試料とした。

5. 臓器・組織の採取

雄ラット1群4匹を用い SBT または SBT/CPZ を投与後5, 15, 30, 60および120分にエーテル麻酔下で

開腹し、腹大動脈からの血液採取により致死させた後、ただちに脳(大腦、小脳)、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉(腸腰筋)、脂肪組織(腹腔内脂肪)、唾液腺(顎下腺)、胸腺、眼球および精巣を摘出した。但し唾液腺、胸腺、眼球等重量が0.5 g に充たない組織については4匹分をあわせて分析に供した。

マウスは1群10匹を用い SBT/CPZ 投与後15, 30, 60, 120および180分に断頭死させ、血液、肺臓、肝臓および腎臓を採取し、それぞれ10匹分の臓器をあわせて分析に供した。

6. 尿および糞の採取

1群4匹のラットおよびイヌを用いた。薬物投与後代謝ケージに入れ0~6, 6~24および24~48時間に排泄された尿、糞を採取した。

7. 胆汁の採取

1群3匹のラットを用いエーテル麻酔下で総胆管にポリエチレンチューブを挿入し BOLLMAN 型ケージに固定した。覚醒後、薬物を投与し投与後0~2, 2~4, 4~6および6~24時間の胆汁を採取した。

8. 定量法

薬物濃度測定は加納らの方法³⁾に従い、*E. coli* 603および *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とするペーパーディスク法によって行った。

標準曲線の作成および試料の希釈に際し、各種動物の血清試料については夫々の動物のコントロール血清を、また尿および胆汁試料では0.1M リン酸塩緩衝液(pH 7.0, 以下PBと略す)を用いた。なお臓器・組織および糞は3倍量のPBを加え、ホモジナイズ後、遠心分離してその上清並びにそのPB希釈液を分析に供した。

9. 尿中代謝物の検索

SBT/CPZを併用投与して得られたラット尿試料について薄層クロマトグラフィー(TLC)による Bioautographyを行った。

TLC条件としては担体:Silica gel 60F₂₅₄(Merck, プレコート板);展開溶媒:酢酸エチル・アセトン・氷酢酸・水(10:5:2:2)を用い、検定菌としては *E. coli* 603 および *M. luteus* ATCC 9341 を使用して抗菌力を有する代謝物を検索した。

10. 蛋白結合率

ラット、ウサギ、イヌおよび健康男子の新鮮血清に SBT および CPZ をそれぞれ最終濃度 25 μg/ml になるように添加し、37°C, 1時間インキュベート後、Amicon membrane cone CF 50 (Amicon Far East Limited)を用い遠心限外濾過(1000G, 1時間)を行

い、濾液中の薬物濃度(b)を測定した。対照としてPBについても同様の操作を行い、得られた濾液中の薬物濃度(a)を測定し、次式により蛋白結合率を算出した。

$$\text{蛋白結合率(\%)} = (1 - b/a) \times 100$$

II. 結 果

1. 血中濃度

(1) ラット

ラットに SBT 10, 20 または 50mg/kg を静脈内投与した時の血中濃度の推移を Fig. 1-a) に示した。投与15分後の SBT 濃度は10, 20 または 50mg/kg 投与で夫々 6.3, 14.3, 30.1 μg/ml を示し、投与後60分では夫々 1.0, 2.3, 5.0 μg/ml と速やかに減少した。血中濃度半減期は約20分であった。

また、ラットに SBT/CPZ 100mg/kg 静脈内投与した時の血中濃度の推移を Fig. 1-b) に示した。SBT の血中濃度は SBT 50mg/kg 単独投与の場合とほぼ同じ推移を示し、血中濃度半減期は20分であった。CPZ の血中濃度は投与後15, 30分では夫々 37.7, 17.9 μg/ml であり SBT 濃度とほぼ同じ値で推移した。CPZ の血中濃度半減期は21分であった。また、併用投与は SBT の血中濃度半減期に影響を与えなかった。

(2) イヌ

イヌに SBT 10 または 20mg/kg を静脈内投与したときの血中濃度の推移を Fig. 2-a) に示した。投与5分後の血中濃度は夫々 44.6, 80.8 μg/ml であり、以後、比較的緩やかに減少し、投与60分後では夫々 8.7, 12.6 μg/ml であった。

また SBT/CPZ 20 または 40mg/kg をイヌに静脈内投与したときの結果を Fig. 2-b) に示した。SBT の血中濃度は SBT 10 および 20mg/kg 単独投与の場合とほぼ同様に推移した。一方、CPZ の血中濃度は20または 40mg/kg 投与で投与5分後に夫々 43.3, 79.6 μg/ml を示し、以後の減少は緩かで、投与後120分には 3.1, 6.1 μg/ml であった。投与後、時間の経過と共に CPZ 濃度が SBT 濃度を上回る傾向を示した。

Two compartment open model を用いて SBT 単独および SBT/CPZ 併用投与後の両薬物の薬動力学的 parameter を算出し Table 1 に示した。半減期($t_{1/2}$)は、単独および併用投与時、SBT で30~35分、CPZ は42~46分であった。血中濃度曲線下面積(AUC)は、併用投与時 SBT および CPZ 共にほぼ同じであった。また、SBT の AUC は単独投与時と併用投与時で差を認めなかった。

Fig. 1 Serum levels of SBT and CPZ after intravenous administration to rats (n=4)

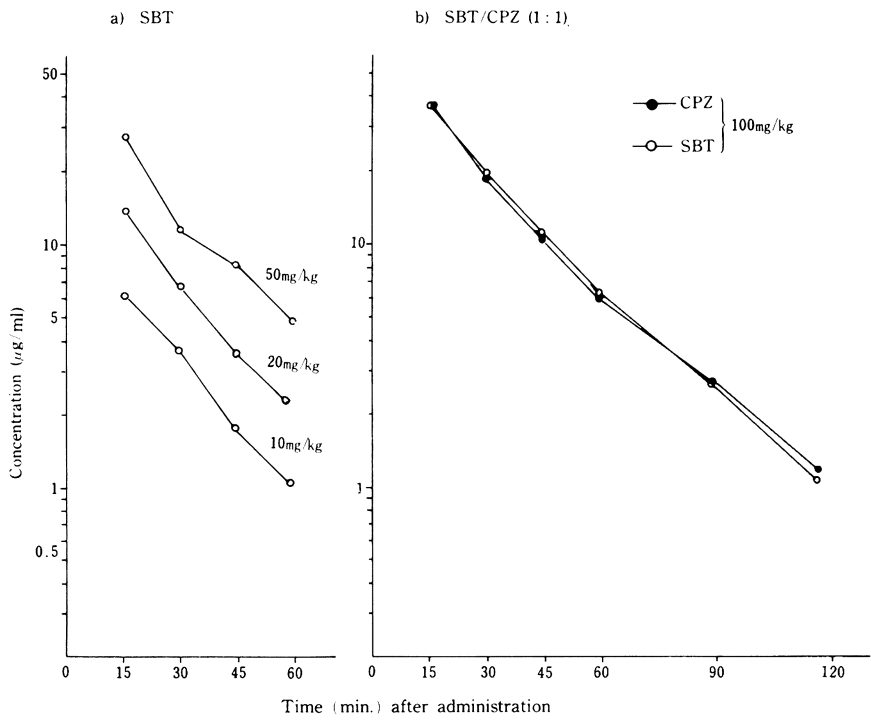


Fig. 2 Serum levels of SBT and CPZ after intravenous administration to dogs

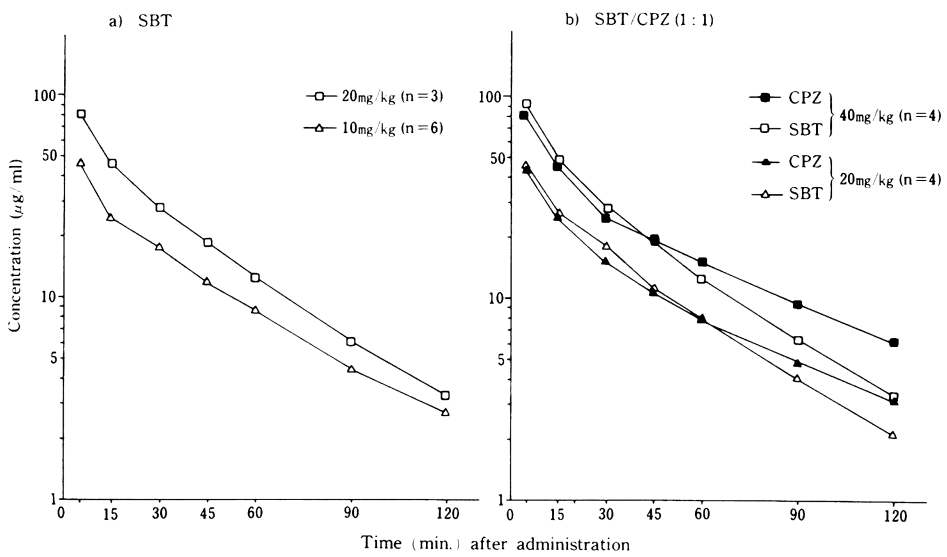


Table 1 Comparative pharmacokinetics parameters of SBT and CPZ after intravenous administration to dogs

Parameter	SBT		SBT/CPZ (1 : 1)			
	10 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg		40 mg/kg	
			SBT	CPZ	SBT	CPZ
A (μg/ml)	48.9	66.9	36.5	39.2	88.1	77.8
B (μg/ml)	30.1	52.1	32.3	21.4	52.6	36.2
α (hr ⁻¹)	12.5	8.03	9.07	6.16	8.04	6.28
β (hr ⁻¹)	1.20	1.38	1.34	0.98	1.39	0.91
t _{1/2 β} (min)	34.7	30.1	31.0	42.4	29.9	45.7
AUC (μg/ml·hr)	29.1	46.0	28.1	28.2	48.8	51.9
Vc (ml/kg)	127	168	145	165	142	176
Vdss (ml/kg)	255	454	385	377	348	370
K ₁₂ (hr ⁻¹)	5.47	2.53	3.00	2.18	2.67	2.38
K ₂₁ (hr ⁻¹)	5.51	4.30	4.97	2.80	3.88	2.62
Cl (ml/hr·kg)	344	435	356	355	410	385

AUC : Area under serum concentration-time curve
Vc Volume of distribution for central compartment
Vdss · Volume of distribution at steady state
Cl Body clearance of the drug
The values indicate the mean of 3 to 6 animals.

2. 臓器・組織内濃度

(1) ラット

ラットに SBT 50mg/kg を静脈内投与した時の臓器・組織内濃度を Table 2 に示した。

SBT は速やかに各臓器、組織内に分布し、投与後 5 分で腎臓および肝臓に夫々 655, 105μg/g と血中濃度 (95 μg/ml) より高い分布を示し、ついで肺臓 31.4μg/g、唾液腺 28.6μg/g の順であった。脳への移行はほとんど認められなかった。血中濃度の減衰と共に臓器・組織内濃度も減少し、投与後 120 分にはいずれの臓器・組織内濃度についても検出限界以下となった。

またラットに SBT/CPZ を 100mg/kg 静脈内投与したときの結果を Table 3 に示した。SBT の臓器・組織内濃度は SBT 単独投与の場合とほぼ同様であった。一方 CPZ は投与後 5 分で腎臓、肝臓に夫々 246, 108.7μg/g と血中濃度 (93.5μg/ml) より高い値を示し、ついで肺臓 (34.8μg/g)、唾液腺 (18.1μg/g)、心臓 (13.7μg/g) の順であった。以後血中濃度と共に減少し、120 分後には腎臓、肝臓、肺臓にわずかに認められるにすぎなかった。

(2) マウス

SBT/CPZ 1,000mg/kg をマウスに皮下投与したときの血中および肺臓、肝臓、腎臓内濃度の推移を Fig. 3 に示した。

SBT, CPZ の血中濃度はほぼ同等であった。半減期は

SBT, CPZ 共に約 20 分であった。SBT の分布は腎臓で最も高く、次いで血清、肺臓、肝臓の順であった。CPZ は肝臓で最も高く、次いで腎臓、血清、肺臓の順であった。

3. 尿・糞中排泄

(1) ラット

ラットに SBT 50mg/kg または SBT/CPZ 100mg/kg を静脈内投与したときの尿、糞中薬物濃度および排泄率を Table 4 に示した。

SBT 50mg/kg 投与後 0～48 時間の SBT の排泄率は尿で 84.7%、糞で 1.3%、総排泄率は 86.0% であり、そのほとんどが 0～6 時間尿に排泄された。また SBT/CPZ 100mg/kg 投与後 0～48 時間までに SBT は尿中へ 82.7% が、糞中へは 2.7% が排泄され、総排泄率は 85.4% であった。CPZ は尿中へ 16.6%、糞中へ 34.8% 排泄され 48 時間迄の総排泄率は 51.4% であった。

(2) イヌ

イヌ (雄、雌) に SBT 20mg/kg を静脈内投与したときの尿、糞中濃度および排泄率を Table 5 に示した。

投与後 0～48 時間のイヌ (雄または雌) の SBT 排泄率は尿で夫々 80.1, 81.6% を示し、ほとんどが 0～6 時間尿に排泄された。また SBT は糞中には検出されなかった。

イヌに SBT/CPZ 40mg/kg を静脈内投与した時の結果を Table 6 に示した。投与後 0～48 時間の雄また

Table 2 Tissue distribution of SBT after intravenous administration of 50 mg/kg SBT to rats

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/ml, g}$)				
	5	15	30	60	120 min
Brain	1.3 $\pm$ 1.3	1.6 $\pm$ 1.6	ND	ND	ND
Heart	21.7 $\pm$ 3.3	13.4 $\pm$ 0.9	4.7 $\pm$ 1.6	ND	ND
Lung	31.4 $\pm$ 5.2	16.1 $\pm$ 1.3	7.7 $\pm$ 0.3	ND	ND
Liver	105.1 $\pm$ 3.9	66.7 $\pm$ 5.2	22.2 $\pm$ 1.8	5.3 $\pm$ 0.3	ND
Kidney	655.0 $\pm$ 102.8	157.5 $\pm$ 17.5	34.2 $\pm$ 1.8	7.8 $\pm$ 0.5	ND
Spleen	21.8 $\pm$ 3.2	18.3 $\pm$ 3.4	8.6 $\pm$ 2.1	ND	ND
Muscle	11.9 $\pm$ 1.1	8.6 $\pm$ 1.5	1.6 $\pm$ 1.6	ND	ND
Fat	15.2 $\pm$ 0.7	8.7 $\pm$ 0.4	5.0 $\pm$ 2.9	ND	ND
Salivary glands	28.6 $\pm$ 3.3	20.0 $\pm$ 1.2	8.0 $\pm$ 0.7	ND	ND
Thymus	16.3 $\pm$ 1.9	9.4 $\pm$ 0.6	6.3 $\pm$ 0.7	ND	ND
Eye	15.2	12.0	5.3	ND	ND
Testis	9.7 $\pm$ 0.6	6.9 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 1.2	ND	ND
Serum	95.1 $\pm$ 7.3	34.1 $\pm$ 1.4	17.6 $\pm$ 1.3	4.7 $\pm$ 0.3	ND

The data represent the mean $\pm$ SE of 4 animals.
ND : not detectable

Table 3 Tissue distribution of SBT and CPZ after intravenous administration of 100 mg/kg SBT/CPZ (1 : 1) to rats

Drug	Tissue	Concentration ($\mu\text{g/ml, g}$)				
		5	15	30	60	120 min
SBT	Brain	ND	ND	ND	ND	ND
	Heart	13.0 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 1.9	ND	ND	ND
	Lung	23.7 $\pm$ 3.2	12.0 $\pm$ 2.0	1.7 $\pm$ 1.0	ND	ND
	Liver	45.4 $\pm$ 4.4	37.0 $\pm$ 1.5	14.6 $\pm$ 2.1	ND	ND
	Kidney	444.0 $\pm$ 28.2	140.5 $\pm$ 4.0	17.3 $\pm$ 1.4	ND	ND
	Spleen	14.8 $\pm$ 1.0	ND	ND	ND	ND
	Muscle	28.0 $\pm$ 3.7	1.4 $\pm$ 1.4	ND	ND	ND
	Fat	10.0 $\pm$ 1.1	ND	ND	ND	ND
	Salivary glands	20.8 $\pm$ 2.5	8.9 $\pm$ 0.5	ND	ND	ND
	Thymus	9.2 $\pm$ 0.9	ND	ND	ND	ND
	Eye	8.2	ND	ND	ND	ND
	Testis	2.9 $\pm$ 1.7	ND	ND	ND	ND
	Serum	107.0 $\pm$ 14.7	35.8 $\pm$ 0.8	18.1 $\pm$ 1.7	5.1 $\pm$ 0.3	ND
CPZ	Brain	1.7 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.1	ND	ND	ND
	Heart	13.7 $\pm$ 0.6	4.5 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1	ND
	Lung	34.8 $\pm$ 2.9	8.0 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 1.2	0.5 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.2
	Liver	108.7 $\pm$ 15.8	45.1 $\pm$ 2.4	18.3 $\pm$ 0.5	2.9 $\pm$ 0.2	0.1 $\pm$ 0.1
	Kidney	246.0 $\pm$ 46.3	102.5 $\pm$ 4.1	25.6 $\pm$ 2.2	7.1 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 0.4
	Spleen	9.7 $\pm$ 1.6	3.9 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.1	ND	ND
	Muscle	8.7 $\pm$ 0.9	3.5 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.2	ND	ND
	Fat	12.4 $\pm$ 2.8	2.5 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.1	ND
	Salivary glands	18.1 $\pm$ 2.7	5.5 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.6	0.1 $\pm$ 0.1	ND
	Thymus	10.5 $\pm$ 1.0	4.1 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.1	ND	ND
	Eye	6.4	5.4	2.2	ND	ND
	Testis	14.1 $\pm$ 3.2	4.2 $\pm$ 0.1	2.3 $\pm$ 0.2	ND	ND
	Serum	93.5 $\pm$ 8.0	37.8 $\pm$ 3.1	13.1 $\pm$ 1.8	3.4 $\pm$ 0.4	ND

The data represent mean $\pm$ SE of 4 animals.
ND : not detectable

Fig. 3 Serum and tissue levels of SBT and CPZ after subcutaneous administration of 1000mg/kg SBT/CPZ(1 : 1) to mice

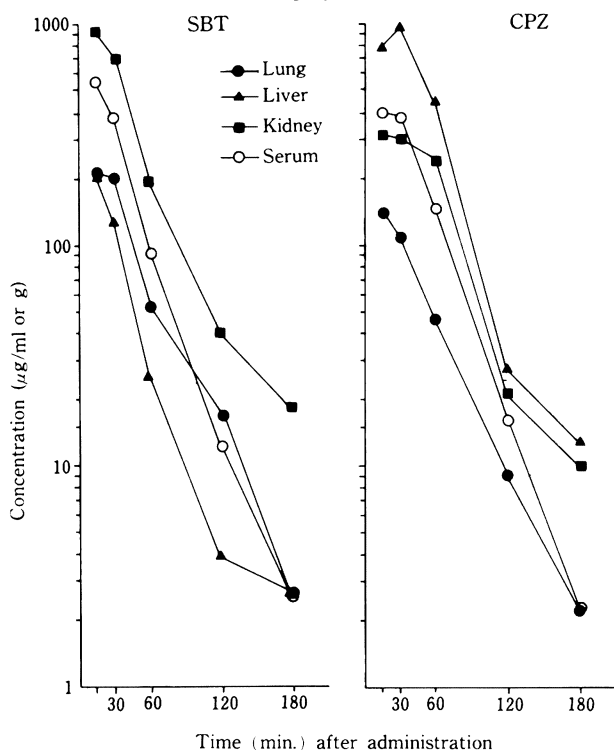


Table 4 Urinary and fecal excretions of SBT and CPZ after intravenous administration to rats

Time (hr)	SBT 50 mg/kg				SBT/CPZ (1 : 1) 100 mg/kg							
	SBT				SBT				CPZ			
	Urine		Feces		Urine		Feces		Urine		Feces	
	μg/ml	%	μg/g	%	μg/ml	%	μg/g	%	μg/ml	%	μg/g	%
0 ~ 6	1826	81.1			2110	77.6	13.3	0.3	42.2	15.3	44.4	0.9
	± 264	± 6.2			± 166.9	± 2.1	± 13.3	± 0.3	± 30.6	± 0.9	± 28.9	± 0.6
	(0 ~ 24 hr)											
			26.8	1.2								
			± 3.8	± 0.2								
6 ~ 24	43.7	3.0			68.7	4.4	27.6	2.2	13.3	0.9	406	30.4
	± 9.7	± 0.6			± 30.0	± 1.7	± 4.8	± 0.2	± 4.1	± 0.2	± 82.4	± 2.3
24 ~ 48	7.2	0.6	1.5	0.1	8.0	0.8	1.7	0.2	4.4	0.4	19.5	3.5
	± 1.5	± 0.1	± 1.5	± 0.1	± 2.3	± 0.3	± 1.7	± 0.2	± 0.6	± 0.1	± 4.6	± 0.6
Total		84.7		1.3		82.7		2.7		16.6		34.8
		± 6.3		± 0.2		± 3.2		± 0.5		± 0.9		± 2.4
Total recovery		86.0				85.4				51.4		
from urine and feces		± 6.4				± 3.2				± 2.9		

The data represent mean ± SE of 4 animals.

は雌の SBT 排泄率は尿で夫々81.8, 105.1%でほとんどが0～6時間尿に排泄された。糞には夫々0.2%排泄された。CPZは雄, 雌夫々の尿中へ66.8, 60.4%, 糞中へ18.8, 20.4%排泄され総排泄率は85.6, 80.8%であった。

4. 胆汁中排泄

ラットに SBT 50mg/kg または SBT/CPZ 100mg/kg を静脈内投与した時の胆汁中濃度および排泄率を Table 7 に示した。

SBT 50mg/kg 投与の場合は投与後0～2時間の胆汁に0.6%が排泄され, 以後は検出されなかった。また SBT/CPZ 100mg/kg 投与の場合, 投与後0～6時間までの胆汁に SBT は約1.0%, CPZ は53.7%排泄され, CPZ はそのほとんどが0～2時間に排泄された。

5. 尿中代謝物の検索

ラットに SBT/CPZ 100mg/kg を静脈内投与し, 投与後0～6時間に得られた尿について, TLC-Bioautography を行い抗菌活性を有する代謝物の検索を行った。Fig. 4 に示したように Bioautogram 上には SBT と CPZ に由来する阻止円のみが形成され, その他の阻止円は認められなかった。

6. 蛋白結合率

SBT および CPZ のヒト並びに各種実験動物の血清蛋白に対する結合率を Table 8 に示した。

SBT, CPZ を併用した場合, SBT の蛋白結合率はラ

ットで約50%, ヒト, イヌ, ウサギで約20%であり, ラットが他の動物に比べて比較的高い値を示した。一方, CPZ はイヌで77%, ラット, ウサギおよびヒトでは約90%の高い蛋白結合率を示した。SBT/CPZ 併用時の蛋白結合率は夫々単独の場合とほぼ同じであった。

III. 考 察

SBT または SBT/CPZ (1 : 1) を各種動物に静脈内または皮下投与し, 生体内動態を比較検討した。

SBT 静脈内投与後のラットおよびイヌにおける血中

Table 5 Urinary and fecal excretions of SBT after intravenous administration of 20 mg/kg SBT to dogs

Time (hr)	Male				Female			
	Urine		Feces		Urine		Feces	
	μg/ml	%	μg/g	%	μg/ml	%	μg/g	%
0 ~ 6	506 ± 161	79.0 ± 1.5	ND	0.0	1547 ± 315	79.1 ± 4.4	ND	0.0
6 ~ 24	4.9 ± 2.7	0.9 ± 0.2	ND	0.0	44.0 ± 44.0	2.6 ± 2.6	ND	0.0
24 ~ 48	1.3 ± 1.3	0.2 ± 0.2	ND	0.0	ND	0.0	ND	0.0
Total		80.1 ± 1.2		0.0		81.6 ± 6.9		0.0

The data represent mean ± SE of 4 animals.
ND : not detectable

Table 6 Urinary and fecal excretions of SBT and CPZ after intravenous administration of 40 mg/kg SBT/CPZ (1:1) to dogs

Time (hr)	Male								Female							
	SBT				CPZ				SBT				CPZ			
	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
	μg/ml	%	μg/g	%	μg/ml	%	μg/g	%	μg/ml	%	μg/g	%	μg/ml	%	μg/g	%
0 ~ 6	557 ± 160	77.1 ± 3.6			419 ± 95.8	63.2 ± 4.8			673 ± 154	101.2 ± 7.9			386 ± 103	57.0 ± 3.7		
			(0-24 hr)				(0-24 hr)				(0-24 hr)				(0-24 hr)	
			1.3	0.2		83.0	18.8				1.3	0.2		79.8	17.8	
			± 1.3	± 0.2		± 45.6	± 6.6				± 1.3	± 0.2		± 25.8	± 2.7	
6 ~ 24	26.3 ± 13.3	3.7 ± 1.6			20.8 ± 6.2	3.0 ± 1.0			16.0 ± 4.8	3.8 ± 2.1			13.6 ± 6.3	3.1 ± 1.3		
24 ~ 48	4.3 ± 1.5	1.0 ± 0.2	ND	0.0	3.2 ± 1.6	0.6 ± 0.4	ND	0.0	ND	0.0	ND	0.0	0.8 ± 0.5	0.4 ± 0.2	6.8 ± 5.1	2.6 ± 1.9
Total		81.8 ± 3.4		0.2 ± 0.2		66.8 ± 4.4		18.8 ± 6.6		105.1 ± 9.6		0.2 ± 0.2		60.4 ± 3.2		20.4 ± 2.5
Total recovery from urine and feces		82.0 ± 3.4				85.6 ± 6.6				105.2 ± 9.6				80.8 ± 4.1		

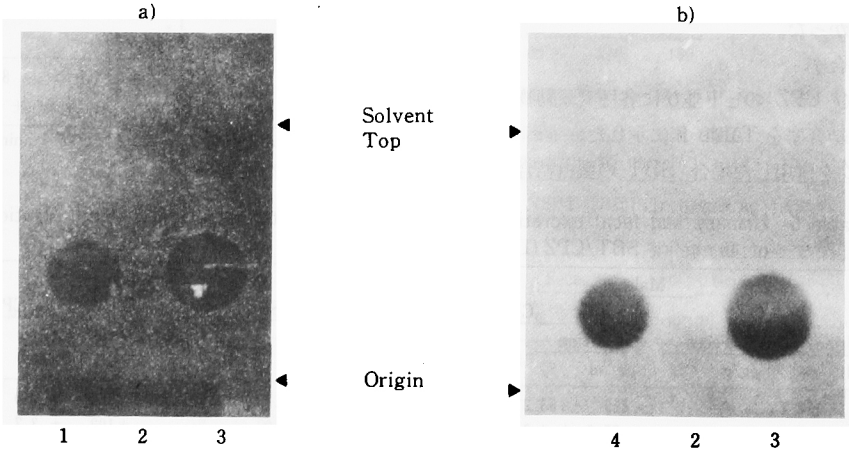
The data represent the mean ± SE of 4 animals.
ND : not detectable

Table 7 Biliary excretion of SBT and CPZ after intravenous administration to rats

Time (hr)	SBT 50 mg/kg		SBT/CPZ (1:1) 100 mg/kg			
	SBT		SBT		CPZ	
	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%
0 ~ 2	42.8 ± 7.1	0.6 ± 0.1	36.0 ± 3.4	0.9 ± 0.2	1958 ± 184	47.2 ± 1.4
2 ~ 4	ND	0.0	4.4 ± 3.4	0.1 ± 0.1	347 ± 326	6.3 ± 5.8
4 ~ 6	ND	0.0	ND	0.0	11.8 ± 7.3	0.2 ± 0.1
6 ~ 24	ND	0.0	ND	0.0	ND	0.0
Total		0.6 ± 0.1		1.0 ± 0.2		53.7 ± 4.7

The data represent mean $\pm$ SE of 3 animals.
 ND : not detectable

Fig. 4 Bioautograms of urine samples obtained after intravenous administration of 100 mg/kg SBT/CPZ(1:1) to rats



Conditions

- TLC-plate : Silicagel 60 F254(Merck, precoated)
- Mobile phase : Ethyl acetate : Acetone : Acetic acid : Water (10 : 5 : 2 : 2)
- Test organism : a) *E. coli* 603 in BHI agar containing CPZ (150 $\mu\text{g/ml}$)
- b) *M. luteus* ATCC 9341 in Antibiotic medium No.1 (Difco)
- Application sample :
 - 1 SBT standard (10mg/ml): 1 μl
 - 2 Urine before administration : 2 μl
 - 3 Urine after administration : 2 μl
 - 4 CPZ standard (0.5mg/ml): 1 μl

Table 8 Protein binding of SBT and CPZ with human and animal sera

Serum	Binding rates (%)			
	SBT	SBT/CPZ (1:1)		CPZ
		SBT	CPZ	
Human	34.3	21.1	90.4	90.0
Dog	34.1	22.1	77.3	63.7
Rabbit	23.6	15.9	93.0	92.5
Rat	53.5	56.5	87.8	87.0

Drug concentration: 25 μ g/ml, Incubation: 37°C, 1 hr
Centrifugal ultrafiltration method (Amicon CF-50, 1,000G, 1hr)

濃度推移は CPZ を併用投与しても変わらず、血中濃度半減期はラットで20分、イヌで30～35分であった。併用時の CPZ の血中濃度半減期はラットで21分、イヌで42～46分であり、才川ら⁴⁾が報告している CPZ 単独投与後の血中濃度半減期とはほぼ一致した。

SBT/CPZ をラットへ静脈内投与した時の SBT の各種臓器組織への分布は SBT を単独投与した時と同傾向を示し、腎臓が最も高く、肝臓は血中濃度よりやや高く、肺臓への分布も比較的高かった。また、CPZ の分布も同様であった。

一方、SBT/CPZ をマウスに皮下投与した結果では SBT は腎臓へ、CPZ は肝臓へ移行し易く、SBT と CPZ の分布傾向がやや異なる結果を示した。

SBT/CPZ を併用または SBT を単独投与したとき、SBT はイヌおよびラットで大部分が尿中に排泄され(80～105%)、ラット胆汁中へはほとんど排泄されなかった。一方、CPZ はイヌでは投与量の60～67%が尿中に、19～20%が糞中に排泄され尿中排泄型であったが、ラットでは17%が尿中に排泄されたのみで54%が胆汁中に35%が糞中に排泄され胆汁中排泄型であった。

なお、ラットの胆汁中に排泄された CPZ は、腸肝循環することなく、腸管通過時に一部分解を受け糞中に排泄されたと判断される。

ラットの尿中からは SBT、CPZ 以外の抗菌活性を持

つ代謝物は認められなかった。

SBT/CPZ を併用した場合、SBT の各種血清に対する蛋白結合率はラットで約50%、ヒト、イヌ、ウサギで約20%、CPZ はこれらの血清に対して77～93%と SBT に比べ高い蛋白結合率を示したが、これらの値は SBT、CPZ 単独の場合とはほぼ同じで、併用することによって血清蛋白結合に対する相互の影響はほとんどなかった。FOULDSら⁵⁾はヒトに SBT を CPZ、ampicillin、penicillin G のような β -lactam 抗生物質と同時に投与したとき、夫々の生体内動態は相互に影響されないと報告しているが、SBT/CPZ(1:1)をマウス、ラット、イヌに併用した本実験においても、同様の結果が得られた。

文 献

- 1) ENGLISH, A. R.; J. R. RETSEMA, A. R. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45,899, A beta lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: Initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 414～419, 1978
- 2) 川崎賢二, 新美博仕, 沖 俊一, 小酒井望, 小栗豊子: Sulbactam 及び Sulbactam/Cefoperazone の抗菌活性. *Chemotherapy* 32 (S-4): 78～96, 1984
- 3) 加納 弘, 関口金雄, 立松 洋, 下岡新雄, 沖 俊一: 微生物学的定量法ならびに GC または GC-MS 法による Sulbactam 及び Sulbactam/Cefoperazone の定量法. *Chemotherapy* 32 (S-4): 131～141, 1984
- 4) 才川 勇, 保田 隆, 田井 賢, 渡辺泰雄: Cefoperazone(T-1551)の体液内濃度測定法について. *Chemotherapy* 28(S-6): 157～162, 1980
- 5) FOULDS, G.; J. P. STANKEWICH, D. C. MARSHALL, M. M. O'BRIEN, S. L. HAYES, D. J. WEIDLER & F. G. MCMAHN: Pharmacokinetics of Sulbactam in Humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 692～699, 1983

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF SULBACTAM AND CEFOPERAZONE AFTER PARENTERAL ADMINISTRATION TO EXPERIMENTAL ANIMALS

HIROSHI KANO, KANEO SEKIGUCHI,
KINO SHIMOOKA and TOSHIKAZU OKI

Nagoya Biochemistry Laboratory, New Product Research Center, Pfizer Taito Co., Ltd.

Pharmacokinetics of the combination of sulbactam (SBT) and cefoperazone (CPZ) administered intravenously or subcutaneously to mice, rats and dogs were compared with those of SBT alone. The following results were obtained:

1) The serum levels of SBT and CPZ after intravenous administration of SBT/CPZ were higher in dogs than in rats. Their serum half lives were 20 and 21 minutes in rats, and 30 – 35 and 42 – 46 minutes in dogs, respectively. Serum levels of SBT and CPZ reached a peak 15 to 30 minutes after subcutaneous administration of the combination to mice, and then declined in parallel. The serum half lives of both drugs were about 20 minutes.

2) The tissue levels of drugs after intravenous administration of SBT/CPZ to rats were highest in the kidney, followed by the liver, serum and lung. After subcutaneous administration of SBT/CPZ to mice, SBT concentration was highest in the kidney, followed by the serum, lung and liver, and CPZ levels were highest in the liver, followed by the kidney, serum and lung in this order.

3) After intravenous administration of SBT/CPZ, SBT was predominantly recovered in the urine in mice, rats, and dogs. The urinary and fecal recoveries of CPZ were approximately 17% and 35% in rats, and 64% and 20% in dogs, respectively. Biliary recovery in rats was about 1% for SBT and about 54% for CPZ. Therefore, it seems that the major route of excretion for SBT was the urine and for CPZ the bile in rats and urine in dogs. The pharmacokinetics of SBT after administration of SBT alone were not different from those after administration of a combination of SBT/CPZ.

4) No active metabolite of SBT and CPZ was detected in rat urines by means of TLC-bioautography.

5) The extent of serum protein binding of SBT on coexisting of SBT and CPZ was about 20% for human and dog sera, 16% for rabbits and 56% for rats. That of CPZ was 77 – 93% in these animals.