

Sulbactam の臨床第一相試験

斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森 雅久
柴 孝也・山路 武久・井原 裕宣
北條 敏夫・加地 正伸・三枝 幹文
宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

わが国における sulbactam の臨床第一相試験を実施し、ヒトでの安全性と体内動態を検討した。健康成人男子志願者 5 名に sulbactam 1000mg を静注した 1 週間後に、sulbactam 1000mg と cefoperazone 1000mg を同時に静注した。自・他覚所見の精査および各種臨床検査を実施し、sulbactam 単独投与時および sulbactam, cefoperazone 併用投与時の身体諸機能に及ぼす影響を検討したが、いずれにおいても特記すべき異常は認められなかった。

Sulbactam は血中では静注 5 分後に 104 μ g/ml の値を示し、以後は漸減して 6 時間後には 0.56 μ g/ml となった。尿中には静注後 1 時間までに 9820 μ g/ml の高濃度がえられ、12 時間尿中排泄率は 98.8% であった。sulbactam と cefoperazone を同時に静注したときの cefoperazone の血中濃度は終始 sulbactam より高値をとり、かつ持続した。この際の cefoperazone の 24 時間尿中排泄率は 29.3% であった。投与後 6 時間までの尿中濃度は sulbactam の方が cefoperazone より高かったが、6 時間以降は逆転して cefoperazone の方が高値を示した。

Sulbactam (以下 SBT と略) は米国 Pfizer 社の Groton 中央研究所で開発された β -lactamase 阻害剤である (Fig. 1)。本剤は、それ自身の抗菌力は弱い、細菌の産生する β -lactamase を不可逆的に阻害する作用を有し、併用する β -lactam 剤の抗菌力を増強させる。^{1,2)}

前臨床試験の結果では、SBT は毒性が極めて低く、³⁾ 静注投与でも異常はみられていない。SBT については、米国ではすでに臨床治験の段階にあるが、わが国での報告はまだない。また本剤と cefoperazone (以下 CPZ と略) とを 1 : 1 に配合した剤型で開発をすすめているのは、わが国のみである。

今回、われわれは SBT の臨床第一相試験として、健康成人男子志願者を対象に本剤 1000mg を単独で 1 回静脈内投与した際の、ついで同一対象に本剤 1000mg と CPZ 1000mg を同時に 1 回静脈内投与した際の安全性および体内動態について検討を行った。

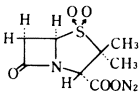
I. 対象ならびに方法

1. 対象

対象は健康成人男子志願者とし、penicillin 系または cephem 系抗生剤にアレルギーの既往のある者、薬疹、尋麻疹などのアレルギー素因のある者、血液、肝臓、腎臓、循環器系などに疾患の既往のある者ならびに糖尿病素因のある者は除外した。本試験 1 週間前に健康診断を実施して異常の認められないこと、SBT および CPZ の皮内反応が陰性であることを確認した。この条件に合格した者より年齢、体重ができるだけ近似した Table 1 に

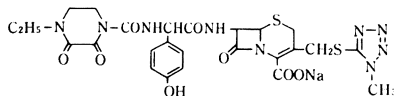
Fig. 1 Structure of SBT and CPZ

1) SBT sodium



C₁₁H₁₆NO₅SN₂
255.22

2) CPZ sodium



C₂₅H₂₅N₃NaO₅S₂
667.65

Table 1 Volunteers

Name	Sex	Age	Weight
M.M.	Male	21 yr	61 kg
S.S.	Male	22	61
S.T.	Male	22	61
M.N.	Male	21	62
U.Y.	Male	23	69

示す5名を対象として選出した。これら志願者は事前に本試験についての十分な説明を受け、同意書に署名し、試験開始1週間前より試験終了までいかなる薬剤の投与ならびにコーヒー、紅茶、酒類の飲用は禁じられた。また試験中は全員が一定の食事をとることとした。

2. 薬剤の投与量および投与方法

(1) SBT 単独投与

投与直前に所定の検査を行ったのちに SBT 1000mg を生理食塩水20mlに溶解し、5分間かけて肘静脈内に注入した。

(2) SBT, CPZ 併用投与

SBT 単独投与試験の1週間後に、SBT 1000mgおよびCPZ 1000mg を生理食塩水20mlにそれぞれ溶解し、5分間かけて肘静脈内に注入した。

3. 検査スケジュールおよび検査項目

SBT 単独投与时、SBT, CPZ 併用投与时ともに Fig. 2のようなスケジュールで検査を実施した。自・他覚所見については試験期間中詳細に観察し、とくに投与前、

投与直後ならびに投与24時間後には医師が問診した。血圧、脈拍は投与前および投与後1, 8, 24時間に測定し、心電図は投与前および投与後24時間に記録した。

臨床検査項目は Table 2 のとおりであり、投与前および投与後24時間に採血、採尿を行い、所定の臨床検査を実施した。なお SBT, CPZ 併用投与时には投与後6時間にも採血し、血液学的、血液生化学的検査を行った。また試験終了1週間後も来院させて諸検査を行った。

4. 血中濃度および尿中濃度の測定

濃度測定のための血液は投与前、投与後5, 15, 30分、1, 2, 4, 6, 8, 24時間に採取した。尿は投与前、投与後0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間について蓄尿し、その一部を濃度測定に供した。

SBT については2種類の測定方法が考案されており、単独投与时と併用投与时とは、それぞれ別の方法で測定した。

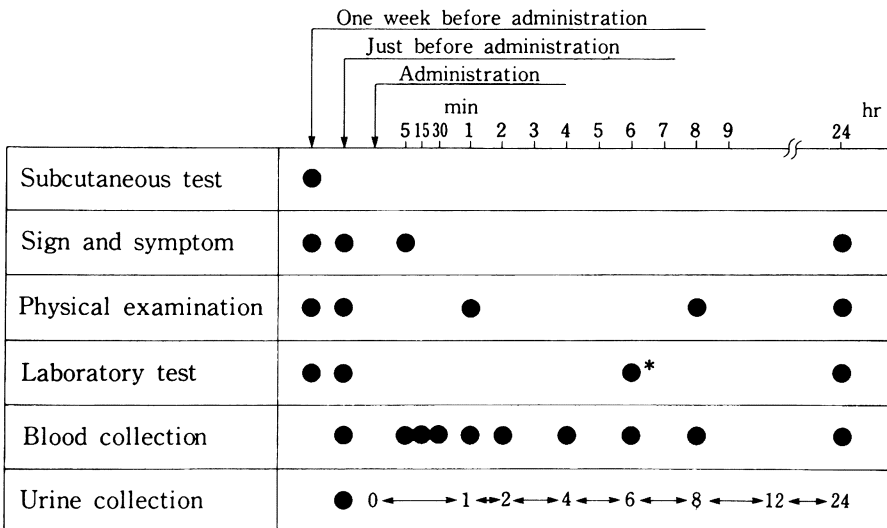
(1) SBT 単独投与

検体をエーテルで抽出したのち、検定菌 *Comamonas terigena* ATCC 8461株を用いて測定した (SBT の検出限界: 0.3 μ g/ml)。

(2) SBT, CPZ 併用投与

採取した検体を2分し、一方を SBT 濃度測定用に、他方を CPZ 濃度測定用に供した。SBT については検定菌 *E. coli* 603株(β -lactamase 産生, CPZ 高度耐性株)を用い、培地中濃度 150 μ g/ml の CPZ を添加して測定した (SBT の検出限界: 1 μ g/ml)。

Fig. 2 Test schedule of SBT and SBT/CPZ



* SBT/CPZ only

Table 2 Examination items

1. Signs and symptoms	
2. Physical examinations, Blood pressure, Pulse rate, ECG	
3. Laboratory tests	
1) Hematology	RBC, Hb, Ht, Platelet, WBC and differential count
2) Blood chemistry	S-GOT, S-GPT, LDH, Al-P, γ -GTP, Total bilirubin, Direct bilirubin, BUN, S-creatinine, Total cholesterol, Glucose, Sodium, Potassium, Chloride, Total Protein and differential count, A/G, Coombs' test (direct and indirect)
3) Urinalysis	Specific gravity, pH, Protein, Glucose, Urobilinogen, Occult Blood, Sediment

CPZ については検定菌 *Micrococcus luteus* ATCC 9341株を用いて測定した (CPZ の検出限界: 血清1.6 $\mu\text{g/ml}$, 尿0.4 $\mu\text{g/ml}$)。

II. 結 果

1. 安全性

SBT 単独投与時, SBT, CPZ 併用投与時とも全例においてアレルギー症状, 注射部位の疼痛など本剤投与に起因すると考えられる自・他覚所見の異常は認められなかった。

投与後1, 8, 24時間に測定した血圧および脈拍については, 1例で血圧がSBT 単独投与前の120/68から1時間後に168/62と最大血圧がやや上昇したが, 8および24時間後には投与前値に復した。他の4例については血圧, 脈拍に大きな変動はみられなかった。投与24時間後の心電図には異常所見の認められた者は1例もなかった。

Table 3 に SBT 1000mg 投与前後の臨床検査値を, Table 4 に SBT 1000mg および CPZ 1000mg 投与前後の臨床検査値を示した。SBT 1000mg 投与前後の白血球数において, 5例中3例が投与前に, 1例が投与後に増加をきたした。そのほかでは血液学的, 血液生化学的, ならびに尿検査において, 両投薬前後で何らの異常も認められなかった。SBT, CPZ 併用投与時には6時間後にも採血し, 血液学および血液生化学的検査を実施したが, 異常は認められなかった。また試験終了1週間後に実施した問診および臨床検査値にも全例に異常所見を認めなかった。

2. 体内動態

(1) 血中濃度 (Table 5, 6, Fig. 3, 4)

SBT 1000mg 単独投与時の血中濃度は5分後に104 $\mu\text{g/ml}$ の値をとり, 以後は15分後61.4 $\mu\text{g/ml}$, 30分後33.8 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後22.7 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後9.7 $\mu\text{g/ml}$

ml, 4時間後1.98 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後0.56 $\mu\text{g/ml}$ と推移し, 8時間後は検出限界以下であった。

CPZ 1000mg と併用した際の SBT の血中濃度推移は, 5分後95.6 $\mu\text{g/ml}$, 15分後64.6 $\mu\text{g/ml}$, 30分後44.7 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後22.5 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後10.5 $\mu\text{g/ml}$ と単独投与時とほぼ同様の推移をとったが, 4時間後および6時間後の血中濃度は, それぞれ3.2 $\mu\text{g/ml}$, 1.3 $\mu\text{g/ml}$ と単独投与時よりやや高値を示した。併用投与の際にも8時間後の血中濃度を測定したが, 検出限界以下であった。

SBT 1000mg および CPZ 1000mg 併用投与時における CPZ の血中濃度推移は, 5分後に259.4 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示し, 以後も終始 SBT より高い値をとりながら, 8時間後でも3.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度がえられた。

(2) 尿中排泄 (Table 7, 8, Fig. 5, 6)

SBT 1000mg 単独投与後の尿中排泄は0~1時間後が最も高く, 濃度は9820 $\mu\text{g/ml}$, 排泄率75.4%を示したが, 以後は漸減して12時間以降の尿中には検出されなくなった。12時間尿中総排泄率は98.8%であった。

CPZ と併用した際の SBT の尿中排泄は, 単独投与時とほぼ同様の排泄パターンを示した。この際の CPZ の尿中排泄は0~1時間が最も高く, 濃度は2490 $\mu\text{g/ml}$, 排泄率は15.3%で, 以後漸減して24時間尿中総排泄率は29.3%であった。

Fig. 6 にみられるように, 6時間尿までは SBT の方が CPZ より高濃度がえられたが, 6時間以降の尿では CPZ の方が高い尿中濃度を示した。

3. 薬動力学的解析

Two compartment open model を用い, 非線形最小2乗法により解析した各種パラメーターを Table 9, 10 に示した。

Table 3 Laboratory data before and after administration of SBT 1000mg

Item	Normal value	M.M.		S.S.		S.T.		M.N.		U.Y.	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
Hematology											
RBC	$\times 10^4/\text{mm}^3$	468	500	534	558	535	514	502	509	484	516
Hb	g/dl	14.4	15.1	16.2	16.9	16.8	15.9	16.6	16.6	15.1	16.1
Ht	%	42.1	45.2	49.7	50.2	47.4	47.4	47.3	47.6	43.9	46.4
Platelet	$\times 10^4/\text{mm}^3$	30.0	29.3	38.2	35.7	26.9	26.0	26.3	21.9	21.6	23.4
WBC	mm^3	10300	7500	9700	11300	10800	7700	10400	8600	6600	6500
Staff cell	%	8	7	10	7	3	6	7	10	3	2
Segmented cell	%	52	52	45	63	51	50	49	45	38	42
Eosinocyte	%	0	3	1	1	1	1	0	1	4	7
Basocyte	%	1	0	0	0	0	1	1	3	4	0
Monocyte	%	6	6	5	2	0	2	1	2	3	0
Lymphocyte	%	33	38	39	27	45	40	42	39	48	49
S-GOT	10~30mU/ml	16	15	16	18	14	15	14	15	14	15
S-GPT	6~40mU/ml	9	12	12	14	8	7	12	13	12	13
LDH	160~325mU/ml	183	174	244	228	216	214	183	178	153	161
ALP	0.8~2.9BUu/l	2.0	2.3	2.2	3.0	1.6	1.7	1.9	2.0	1.7	1.9
LAP	105~235GRu	141	150	117	128	148	157	162	162	150	168
γ -GTP	4~70mU/ml	7	8	13	14	8	12	13	17	13	13
Total bilirubin	~0.8mg/dl	0.6	0.3	0.5	0.3	0.8	0.4	0.6	0.4	0.7	0.5
Direct bilirubin	~0.3mg/dl	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
BUN	8~18mg/dl	14.6	13.6	18.0	17.7	12.8	14.8	13.6	17.2	14.0	17.2
S-creatinine	0.5~1.3mg/dl	0.9	0.8	1.0	1.2	1.0	1.0	0.9	1.0	0.9	1.1
Total cholesterol	120~230mg/dl	135	142	143	171	122	134	140	157	152	188
Glucose (fasting)	mg/dl	94	92	94	105	80	85	92	95	80	94
Sodium	135~145mEq/l	139.4	144.1	141.3	142.8	138.7	140.5	142.3	144.4	141.6	143.5
Potassium	3.2~4.4mEq/l	3.5	4.5	3.2	3.9	3.7	4.9	3.9	4.2	3.9	4.1
Chloride	98~108mEq/l	106.3	111.5	102.7	104.8	104.5	105.9	104.9	107.5	105.5	107.9
Total protein	6.7~8.3g/dl	7.3	8.0	7.3	8.0	7.2	7.6	8.0	8.0	7.0	7.8
Albumin	69.7%	67.7	66.5	65.7	65.6	66.7	64.9	65.7	66.4	71.7	68.6
α_1 globulin	3.2%	3.5	4.1	4.4	4.5	3.2	3.4	3.5	3.6	3.8	3.2
α_2 globulin	7.2%	6.8	7.9	9.5	10.7	7.4	8.0	8.9	10.1	7.1	10.0
β globulin	7.5%	7.1	7.0	9.3	8.8	7.4	7.5	9.3	8.6	7.7	7.3
γ globulin	12.0%	14.6	14.4	10.7	10.1	15.0	16.0	12.4	11.1	9.6	10.6
A/G		2.1	2.0	1.9	1.9	2.0	1.8	1.9	2.0	2.5	2.2
Coombs' test		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Specific gravity		1.034	1.035	1.025	1.035	1.011	1.023	1.037	1.040	1.031	1.032
pH		6.0	6.0	6.0	6.0	6.5	6.0	6.0	6.0	6.5	6.0
Protein		(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)
Glucose		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilinogen		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Occult blood		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
RBC		0~1	0~1	0~2	0	0~1	0~1	0~2	0~1	0~1	0~1
WBC		0~4	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1
Cast		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Blood chemistry											
Urinalysis											

Table 5 Serum levels after administration of SBT 1000 mg
(n - 5)

Hr. after administration		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8
SBT	Mean	104	61.4	33.8	22.7	9.7	1.98	0.56	N.D.
	±S.E.	(± 3.8)	(± 1.9)	(± 1.7)	(± 1.7)	(± 1.0)	(± 0.3)	(± 0.1)	

(µg/ml)

Table 6 Serum levels after administration of SBT 1000 mg and CPZ 1000 mg
(n = 5)

Hr. after administration		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8
SBT	Mean	95.6	64.6	44.7	22.5	10.5	3.2	1.3	N.D.
	±S.E.	(± 3.8)	(± 3.4)	(± 1.8)	(± 1.7)	(± 0.6)	(± 0.1)	(± 0.04)	
CPZ	Mean	259.4	197.0	141.6	98.8	52.6	23.2	10.6	3.7
	±S.E.	(± 12.0)	(± 8.1)	(± 4.3)	(± 3.5)	(± 2.4)	(± 3.8)	(± 2.4)	(± 2.1)

(µg/ml)

Fig. 3 Serum levels after administration of SBT 1000mg

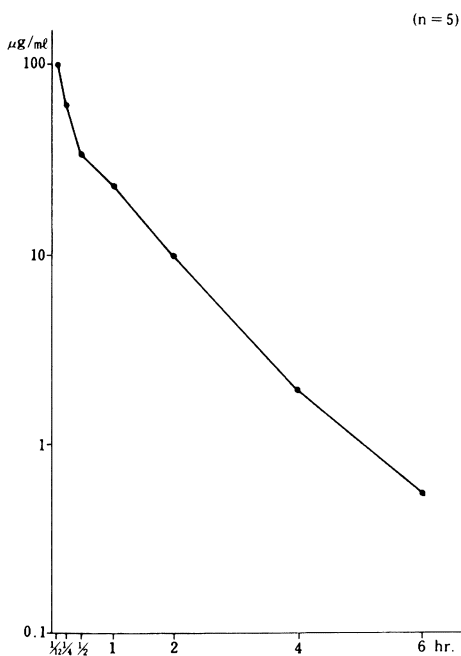


Fig. 4 Serum levels after administration of SBT 1000mg and CPZ 1000mg

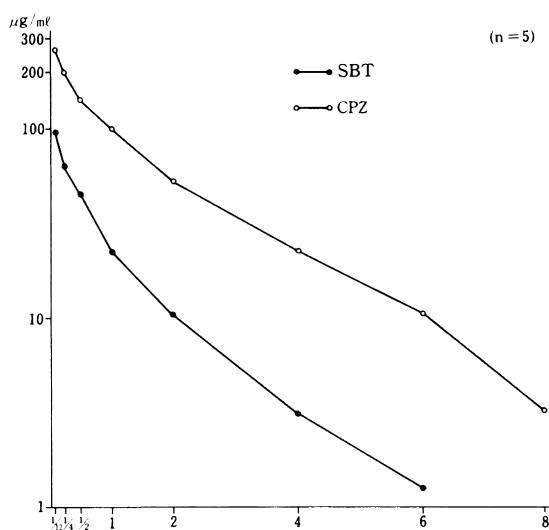


Table 7 Urinary levels after administration of SBT 1000 mg
(n = 5)

Hr. after administration		0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24	Total (0-24)
SBT	Concentration Mean ±S.E.	9820 (±436.4)	3864 (±585.4)	653 (±124.9)	115.5 (±17.7)	45 (±3.3)	12.7 (±1.8)	N.D.	—
	Excretion rate (%) Mean ±S.E.	75.39 (±2.3)	13.61 (±2.1)	6.69 (±0.66)	1.95 (±0.23)	0.76 (±0.09)	0.39 (±0.04)	0	98.79 (±2.19)

(μg/ml)

Table 8 Urinary levels after administration of SBT 1000 mg and CPZ 1000 mg
(n = 5)

Hr. after administration		0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24	Total (0-24)
SBT	Concentration Mean ±S.E.	11600 (±1726.8)	3656 (±432.1)	1288 (±214.8)	299 (±58.5)	57 (±8.0)	12 (±1.9)	N.D.	—
	Excretion rate (%) Mean ±S.E.	69.05 (±3.35)	13.14 (±1.82)	8.42 (±0.76)	2.73 (±0.16)	0.68 (±0.02)	0.39 (±0.03)	0	94.32 (±4.11)
CPZ	Concentration Mean ±S.E.	2490 (±80.6)	1184 (±199.5)	692 (±153.8)	277 (±87.9)	106 (±39.8)	36 (±1.9)	13 (±3.0)	—
	Excretion rate (%) Mean ±S.E.	15.25 (±1.1)	4.15 (±0.45)	4.61 (±0.64)	2.49 (±0.60)	1.19 (±0.31)	1.05 (±0.29)	0.56 (±0.13)	29.31 (±2.99)

(μg/ml)

Fig. 5 Urinary levels after administration of SBT 1000mg
(n = 5)

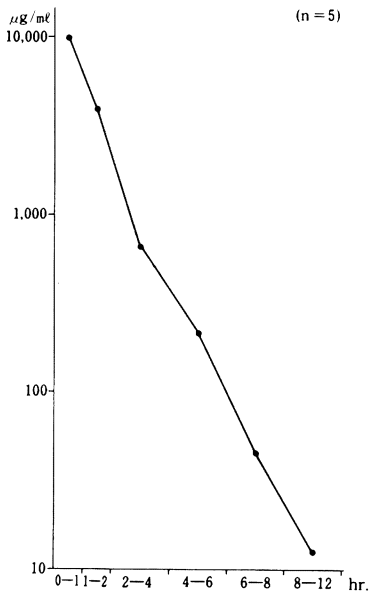


Fig. 6 Urinary levels after administration of SBT 1000mg and CPZ 1000mg
(n = 5)

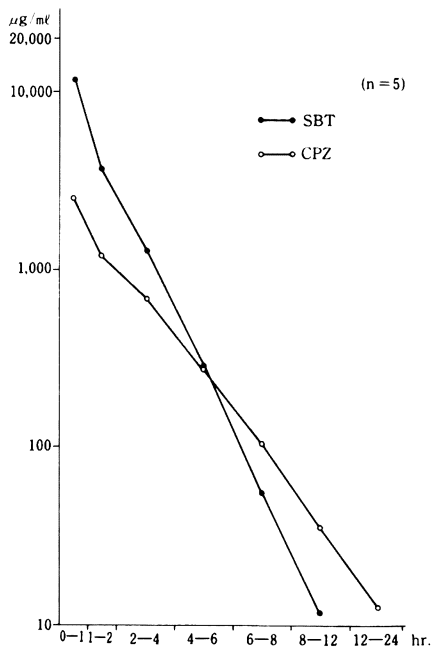


Table 9 Pharmacokinetic parameter of SBT
(1000 mg single administration)

	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	Vd (l)	Cl (ml/min)	AUC ($\mu\text{g/ml/hr}$)
SBT	5.78	0.77	0.91	7.03	222.73	75.64
Mean \pm S.E.	± 0.35	± 0.02	± 0.03	± 0.43	± 11.18	± 4.04

α : Rate constant for distribution phase
 β : Rate constant for elimination phase
 t_{1/2}: Biological half life for elimination
 Vd: Volume of distribution
 Cl: Plasma clearance
 AUC: Area under curve

Table 10 Pharmacokinetic parameter of SBT and CPZ
(1000 mg and 1000 mg simultaneous administration)

	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	Vd (l)	Cl (ml/min)	AUC ($\mu\text{g/ml/hr}$)
SBT Mean \pm S.E.	4.17 ± 1.00	0.57 ± 0.03	1.22 ± 0.06	8.37 ± 0.48	190.17 ± 7.49	88.16 ± 3.27
CPZ Mean \pm S.E.	3.92 ± 0.72	0.46 ± 0.03	1.56 ± 0.13	3.26 ± 0.22	46.47 ± 3.41	367.12 ± 28.73

SBT 単独投与時の血中半減期 (β 相)は0.91時間であったが、CPZ との併用により1.22時間とやや延長傾向を示した。一方、CPZ の血中半減期 (β 相)は1.56時間で、SBT より長かった。両剤併用投与時における他の薬動力学的パラメーターの比較では、血漿クリアランスは SBT が 190.17 ml/min. に対して CPZ が 46.47 ml/min., 血中濃度曲線下面積は前者が 88.16 $\mu\text{g/ml/hr}$ に対して後者が 367.12 $\mu\text{g/ml/hr}$ であり、SBT が比較的早期に血中より消退するのに対し、CPZ は血中濃度が長時間維持された。

III. 考 按

SBT は構造的には β -lactam 骨格を有しているものの、それ自身の抗菌力は弱く、むしろ細菌の産生する β -lactamase を永久的に強く阻害する作用を有していることより、 β -lactam 系抗生剤と併用することによって、すぐれた抗菌力を発揮するのが特徴である^{1,2)} 実験室内では種々の β -lactamase 阻害物質が報告されているが、安定性や安全性の点で問題があり⁴⁾ 現在までに実用化がすすめられているのは、SBT 以外にクラブラン酸をみるにすぎない。SBT はクラブラン酸にくらべて β -lactamase 阻害作用はやや弱いが^{5,6)} 安定性および安

全性の面ではすぐれており^{1,6)} わか国では CPZ と 1 : 1 に配合した注射剤として開発がすすめられている。⁷⁾

1. 安全性

β -lactam 剤は各種薬剤のなかでも毒性の弱いものの一つであるが、そのなかでも SBT は前臨床試験において極めて安全性の高い成績が報告されている³⁾ しかしながら SBT は酵素阻害剤であり、また特徴的な sulfone 基を有することから、安全性には十分な配慮が望まれる。この点に鑑み、今回われわれは SBT の臨床第一相試験を実施した。

健康成人男子志願者 5 名に SBT 1000mg 単独投与試験を実施した 1 週間後に、同一対象に SBT 1000mg と CPZ 1000mg を同時に静脈内投与し、諸種の検討を行った。

両投与時ともに全経過を通じて自・他覚所見に異常は認められなかった。血圧、脈拍および心電図検査では、SBT 単独投与時の 1 例において最大血圧が 1 時間後にやや高値をとったが、CPZ との併用時には異常変動はみられず、また他にも 1 時間後の血圧が若干高くなり、その後投与前値に復した症例も経験されたことから、最初に実施した SBT 単独投与の際の静注刺激による影響

が考えられた。

臨床検査値では SBT 単独投与前の白血球数において、5 例中 3 例に $10000/\text{mm}^3$ 以上の増加をみたが、本剤投与により白血球数はむしろ正常化しているところから、薬剤による影響は考えにくい。また投与後に白血球数の増加した 1 例については、その原因を明らかにしえなかった。その他の血液学的、血液生化学的検査、尿検査などでは SBT 単独投与時、SBT、CPZ 併用投与時ともに何らの異常所見はみられず、併用投与時は 6 時間後にも検査を施行したが、検査値異常は認められなかった。さらに試験終了 1 週間後の問診および臨床検査でも異常は認められなかった。

なお本試験では全員に試験終了後 1 週間の飲酒を禁止させたためか、Antabuse 様作用はみられなかった。しかしひき続き実施された連続投与試験の際には Antabuse 様作用の発現をみた。⁸⁾ SBT と配合した CPZ の thiomethyltetrazol 基に肝臓での acetaldehyde dehydrogenase 抑制作用がある⁹⁾ ことから、本配合剤投与の際にも一定期間は飲酒を避けるべきであろう。

2. 体内動態

SBT は 1000mg 静注 5 分後に約 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ の血中濃度を示し、以後漸減して 8 時間後には検出不能となった。尿中には約 $10000\mu\text{g}/\text{ml}$ の高濃度がえられ、0～1 時間に約 75%、1～4 時間に約 20% が排泄され、12 時間までにはほとんど全量が尿中に排泄された。

SBT 1000mg と併用して CPZ 1000mg を静注したときの CPZ の血中濃度は 5 分後に約 $260\mu\text{g}/\text{ml}$ の高値をとり、8 時間後でも約 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が持続したが、尿中には 24 時間までに約 30% が排泄されたにすぎなかった。

薬動学的パラメーターからも明らかなように、SBT は CPZ より早期に血中より消退し、また CPZ は SBT より終始高い血中濃度をもって推移し、その比は投与後 1 時間までは 4 : 1、6 時間までは 8 : 1 の範囲内であ

った。一方、尿中濃度は 6 時間までは SBT の方が CPZ より高濃度を維持したが、6 時間以降は両剤の濃度が逆転した。これを比で表わすと、CPZ : SBT は 6 時間までは 1 : 5 ~ 1 : 1、6 時間以降は 2 : 1 ~ 3 : 1 の尿中濃度比であった (Table 11)。

SBT は腎排泄型、CPZ は肝排泄型であり、両剤は異なった排泄動態を示すが、*in vitro* での細菌学的検討成績からは、SBT と CPZ の併用効果は 1 : 4 ~ 4 : 1 で最もすぐれ、さらに *in vivo* 併用効果では 1 : 8 ~ 16 : 1 までは ED₅₀ 値の明らかな低下が認められている。¹¹⁾ 今回の臨床第一相試験の結果、血中濃度は 8 時間まで、尿中濃度はほぼ 12 時間まで、両剤の併用効果が期待される範囲内にあるといえる。

SBT 投与 4 および 6 時間後の血中濃度は、単独投与時には $1.98\mu\text{g}/\text{ml}$ と $0.56\mu\text{g}/\text{ml}$ 、併用投与時には $3.2\mu\text{g}/\text{ml}$ と $1.3\mu\text{g}/\text{ml}$ と後者においてやや高値をとる傾向がうかがわれ、その結果、血中半減期 (β 相) も単独投与時の 0.91 時間から、併用時の 1.22 時間へと併用時においてやや延長傾向がみられた。この原因の一つとしては、両投与時における測定法および検出限界値の相違が関係しているのか知れない。すなわち SBT 単独投与の際には検定菌 *Comamonas terigena* ATCC 8461 株を用い、検出限界は $0.3\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、併用投与の際には CPZ 耐性の *E. coli* 603 株を用い、検出限界は $1\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。最近、ガスクロマトグラフを用いた SBT 微量検出法が開発されたことより、今後の検討を待ちたい。

以上、今回実施した SBT の臨床第一相試験の結果では、安全性において特記すべき副作用は認められず、また体内動態においても CPZ との併用効果が期待される範囲内での推移をとることが確認された。

文 献

- 1) ENGLISH A. R.; J. S. RETSEMA, A. E. GIRAND, J. E. LYNCH & W. E. ARTH: CP-45899, a beta-

Table 11 Ratio of SBT level and CPZ level

		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	12hr
Serum	CPZ	2.7	3.0	3.2	4.4	5.0	7.3	8.2	ND	ND
	SBT	1	1	1	1	1	1	1	ND	ND
Urine	CPZ			1		1	1	1.9	3.0	
	SBT			4.7		3.1	1.9	1.1	1	1

- lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents chemother.* 14: 414~419, 1978
- 2) KWUNG, P.F. & H.C. NEU: Comparative inhibition of β -lactamase by novel β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents chemother.* 15: 171~176, 1979
 - 3) 野口晏弘, 橘 正克, 菜畑博司, 飯島護丈, 山河静子, 大槻勲夫: Sulbactam 及び Sulbactam/Cefoperazone の毒性試験。 *Chemotherapy* 32(S-4): 97~107, 1984
 - 4) MAEDA K. & S. TAKAHASHI: Isolation and structure of a β -lactamase inhibitor from *Streptomyces*. *J. Antibiot.* 30: 770~772, 1977
 - 5) WISE, R; M. ANDREWS & K. A. BEFFORD: Clavulanic acid and CP-45899: a comparison of their *in vitro* activity in combination with penicillins. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 197~206, 1980
 - 6) 第29回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム BRL25000, 1981, 長崎
 - 7) 第30回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム Sulbactam/Cefoperazone, 1982, 東京
 - 8) 熊田徹平: Sulbactam/Cefoperazone の臨床第一相試験(6回連続投与)。 *Chemotherapy* 32(S-4): 214~221, 1984
 - 9) 柳原雅良, 岡田謙司, 野崎正勝, 鶴見介登, 藤村一: Cephem 系抗生物質のアルコール代謝系におよぼす影響(第一報), *日本薬理学雑誌* 79: 551~560, 1982
 - 10) 上田泰: 最新の抗生物質VIII Cefoperazone, *Jap. J. Antibiotics* 35: 1104~1126, 1982
 - 11) 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

PHASE I STUDY OF SULBACTAM

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI
MOTOFUMI SAEGUSA and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

YASUSHI UEDA

The Jikei University, School of Medicine

We injected bolusly sulbactam 1000mg to 5 healthy male volunteers for the first time in Japan and after 1 week sulbactam 1000mg and cefoperazone 1000mg simultaneously. No abnormal findings of signs or symptoms, physical examinations and laboratory tests were observed after each injection.

A hundred and four $\mu\text{g/ml}$ of peak serum level was obtained 5 minutes after injection of sulbactam 1000mg and was 0.56 $\mu\text{g/ml}$ 6 hours after injection. Urinary level of sulbactam after 0~1 hour was 9,820 $\mu\text{g/ml}$ and 98.8% of dose was excreted in urine, until 12 hours.

Serum level of cefoperazone after two drug administration was higher than that of sulbactam and prolonged. Urinary excretion of cefoperazone for 24 hours was 29.3%.

Urinary level until 6 hours of sulbactam was higher than that of cefoperazone, but cefoperazone was higher than sulbactam after 6 hours in urine.