Sulbactam/Cefoperazoneの臨床第一相試験（6回連続投与）

熊田徹平
東京女子医科大学内科

Sulbactam（SBT）とCefoperazone（CPZ）の各1gずつの合剤について，臨床第一相試験の一環として，1日2回，3日間，計6回の連続投与（点滴静注）試験を6名の健康成人男子の志願者に対して行なった。

臨床検査成績では，2名で試験前の値に正常上限を超える異常値がみられたが，自他覚的には異常がないため，検査を続行した。これらの値は1名では試験中に正常化し，1名では試験終了後もほぼ同じ成績であった。6名とも本剤の連続投与によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

試験終了翌日に5名にジスルフィラム様症状が認められた。1名では10日後にも飲酒後の軽い異和感が認められた。それ以外は，本剤の3日間6回の連続投与（総量12g）による副作用はなく，また臨床検査値異常や蓄積性も認められなかった。

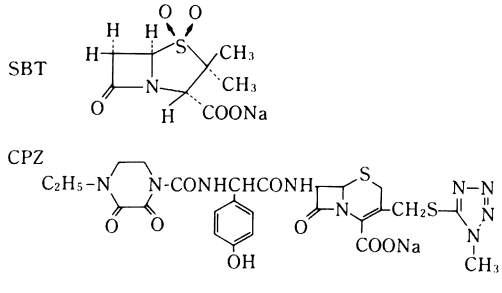
体内動態では，点滴終了時に血中濃度のピークが認められ，1回目から6回目までほぼ同じ値であった。点滴終了後7時間ではSBTは測定限界以下になり，CPZはおよそ4.5μg/mlであった。尿中回収率は8時間までにSBTでおよそ90～95%であり，CPZではおよそ25%であった。

Sulbactam（以下SBT）はFig. 1に示すごときβ-lactam骨格を有する物質であるが，それ自身の抗菌力は弱く，細菌の産生するβ-lactamaseを不可逆的に阻害する作用をもつものである。このことからβ-lactam抗生剤と併用することにより耐性菌に対する有用性が期待される。

SBTは既に報告されているごとく[1]，毒性の低い物質である。

SBTは本邦ではCefoperazone（CPZ）と1：1の配合剤として検討され，先に実施されたSBT 1g，およびSBT 1gとCPZ 1gの1回one shot静注法による第一相試験では安全性のうえでとくに異常を認めなかった[2]。この成績をふまえ，SBT 1gとCPZ 1gを1日2回，3日間，計6回点滴静注法による連続投与を行ない，安全性と体内動態についても検討を行なった。

Fig. 1 Structure of SBT and CPZ



I. 方法

1. 対象・方法

Table 1に示すような6名の健康成人男子の志願者を対象とした。試験の1週間前の検査にて臨床検査成績を含め，健康と判断されたもので，本試験の主旨について十分な説明を受け，自由意志で同意書に署名した後に試験に参加した。志願者は試験前日の夕方より試験終了の翌朝まで東京女子医科大学内科に入院して試験を行なった。

本剤の皮内テストは全例陰性であった。

2. 薬剤投与量・投与法

SBT 1gとCPZ 1gを5%ブドウ糖液250mlに溶解し，1時間かけて点滴静注を行ない，1日2回，3日間，6回連続して投与した。1日目と2日目は8時間間隔，3日目は12時間間隔とした。

3. 検査

採血・採尿はTable 2に示すスケジュールに従い，検査および薬剤濃度測定のための検体を採取した。臨床検査は1～3日目の1回目の薬剤投与前および投与終了翌朝の計4回実施した。検討した項目は自他覚症状，血圧・脈拍・心電図のほか，表に示す各項目であった。

薬剤濃度測定は台糖ファイザー社生化学研究所にて行なった。SBTについてはβ-lactamase産生・CPZ耐性の*E. coli* 603，CPZについては*Micrococcus luteus*

ATCC 9341 を検定菌とした Bioassay 法により測定した。

II. 結　　果

1. 臨床検査成績・副作用

6名の志願者のうち，2名に投与前の検査値に軽度の異常を示すものが認められた。

Case 5 では CPK 82mU/ml, T. B. 3.5mg/dl (D. B. 0.4mg/dl), Case 6 では WBC 12800, Eos. 21%, γ-GTP 66U, F. B. S. 128mg/dl であった。両者とも自他覚所見にて特に異常は認めなかったため，試験を続行した。

6回連続投与の投与前，中，後における臨床検査成績を Table 3 に示した。Case 1～4 までの4名には血液学的検査，生化学的検査に異常はなく，尿検査では糖・蛋白・血尿とも異常は認めなかった。Case 5 では投与前の CPK, T. B. の軽度異常は投与中に改善を示した。Case 6 では検査値は投与中もほぼ不変であり，投与終了時には WBC 12000, Eos. 13%, γ-GTP 57U, F. B. S. 125mg/dl であった。両者とも薬剤投与による影響は認められなかった。

血圧・脈拍・心電図については6例とも異常は認められなかった。

また本試験中，とくに自他覚的な異常はなく，本剤による副作用は認められなかった。しかし，投与終了翌日，昼食時にビールを飲んだ5名で飲酒直後より顔面が紅潮し，脈拍が130～140/min まで上昇した。また投与終了4日後に2名が飲酒した際にも同様の症状を呈した。いずれの場合も消失までの時間は不明であった。さらに，追跡した1名では7日後でも通常に比べ酔いが早く，10日後でも飲酒時異常感があったとのことであった。

2. 体内動態

血中濃度の6名の成績およびその平均値を Table 4 および Fig. 2 に示した。SBT, CPZ とも血中濃度のピークは点滴終了時にみられ，1回目から6回目までほぼ同じ成績が得られた。SBT のピーク濃度は6名平均で47.9～57.3μg/ml であり，CPZ は6名平均で118～138μg/ml であった。Trough level については点滴終了後7時間で SBT は測定限界以下（1μg/ml 以下）になり，CPZ は6名平均で4.5μg/ml であったが，点滴終了後11時間では測定限界以下となった。

尿中回収率の6名平均値を Table 5 および Fig. 2 に示した。SBT では1時間（点滴終了時）までにおよそ45～50%が，8時間までにおよそ90～95%が回収された。CPZ では8時間までにおよそ25%が回収された。両剤とも1回目から6回目までほぼ同じ値が得られた。

Table 1 Volunteers

Case		Sex	Age(yrs.)	Weight(kg)	Remarks
1	T. S.	Male	33	52	
2	M. O.	Male	25	58	
3	S. S.	Male	21	61	
4	R. M.	Male	35	74	
5	S. I.	Male	24	60	Abnormality of laboratory data before drug administration
6	F. F.	Male	33	72	

Table 2 Time schedule of test

1st admin. (Day 1)
3rd admin. (Day 2)
5th admin. (Day 3)
2nd admin. (Day 1)
4th admin. (Day 2)
6th admin. (Day 3)
Before admin.

		0	½	1	2	4	6	8	9	10	12	13	14	16	24 hr.
Subcutaneous test		●													
Sign and symptom	Day 1	● ●		●					●						
	Day 2	●		●					●						
	Day 3	●		●								●			●
Physical examination	Day 1	● ●													
	Day 2	●													
	Day 3	●													●
Laboratory test	Day 1	● ●													
	Day 2	●													
	Day 3	●													●
Blood collection	Day 1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●		
	Day 2	●		●		●		●	●		●				
	Day 3	●	●	●	●	●	●				●	●	●	●	●
Urine collection	Day 1	0		1	2	4	6	8	9	10	12		14		24
	Day 2	0		1	2	4	6	8	9	10	12		14		24
	Day 3	0		1	2	4	6				12	13	14	16	24

Physical ex. . Blood pressure, Pulse rate, ECG

Laboratory test

1) Hematology: RBC, Hb, Ht, Reticulocyte rate, WBC, Differential count

2) Blood Chemistry: T. P., Differential count, A/G, GOT, GPT, Al-P, LDH, LAP, γ-GTP, CPK, Cholinesterase, Total bilirubin, Direct bilirubin, Cholesterol, BUN, Uric acid, Creatinin, Na, K, Cl, Ca, P, FBS, Coomb's test

3) Urinalysis: Specific gravity, pH, Protein, Glucose, Urobilinogen, Acetone, Occult blood, Sediment

Table 3 Laboratory data before, during and after administrations of SBT/CPZ

	Item	Normal value	(1) T. S.				(2) M. O.				(3) S. S.				(4) R. M.				(5) S. I.				(6) F. F.			
			Before*1	During*2	During*3	After	Before[1]	During[2]	During[3]	After	Before[1]	During[2]	During[3]	After	Before[1]	During[2]	During[3]	After	Before[1]	During[2]	During[3]	After	Before[1]	During[2]	During[3]	After
Hematology	RBC	$\times 10^4/mm^3$	483		481	462	460		459	447	525		503	497	474		486	468	507		479	459	538		540	515
	Hb	g/dl	15.1		15.1	14.5	13.8		13.9	13.6	15.6		14.9	14.7	15.1		15.5	14.8	15.0		14.0	13.7	17.3		17.1	16.5
	Ht	%	45.0		45.2	43.1	41.1		40.6	40.0	45.6		43.9	43.1	44.3		45.7	43.9	44.8		42.5	40.5	50.2		50.3	47.8
	Reticulocyte	‰	5.0		3.0	6.0	1.0		1.0	1.0	6		9	1	3		2	6	2		2	7	1		13	7
	WBC	/mm³	6400		6500	5100	5300		5300	5600	8500		6800	7000	5800		6100	5900	8000		5200	5000	12800		11800	12000
	differential: Staff cell	%	8		21	14	6		10	8	7		12	6	2		7	7	15		10	6	14		13	16
	differential: Segmented cell	%	29		43	37	18		47	40	35		42	40	26		32	36	38		43	51	31		33	34
	differential: Eosinocyte	%	5		2	5	3		6	2	5		2	2	6		2	5	6		6	3	21		12	13
	differential: Basocyte	%	1		1	0	2		1	0	0		0	1	0		1	0	0		1	0	0		0	0
	differential: Monocyte	%	0		0	0	0		1	2	2		1	1	1		2	0	0		0	1	0		1	2
	differential: Lymphocyte	%	57		33	44	71		35	48	51		43	50	65		56	52	41		40	36	33		40	34
	Platelet	$\times 10^4/mm^3$	21.4		22.0	20.8	26.3		26.4	26.1	14.5		15.1	15.0	17.9		19.1	19.1	18.4		18.9	11.0	26.8		29.0	30.6
Blood chemistry	Total protein	6.5~8.0g/dl	6.1	6.4	6.4	5.9	5.8	5.9	6.0	5.8	7.0	6.8	6.7	6.7	6.0	6.5	6.5	6.1	6.4	6.6	6.2	6.1	6.5	7.3	6.9	6.5
	differential: Albumin	57~68%	68		66	64	68		67	64	69		69	67	67		63	59	66		66	63	68		65	66
	differential: α_1 globulin	1~6%	3		3	4	3		3	4	3		3	4	2		3	4	3		4	4	3		4	4
	differential: α_2 globulin	5~11%	7		8	8	7		7	8	7		8	8	7		8	8	7		8	1	7		9	8
	differential: β globulin	7~13%	11		12	11	11		11	12	10		10	9	12		13	12	11		11	12	11		11	10
	differential: γ globulin	10~18%	11		11	13	10		11	12	12		11	13	12		13	16	13		11	13	10		12	13
	A/G	1.2~2.3	2.1		2.0	1.8	2.2		2.1	1.8	2.2		2.2	2.1	2.0		1.7	1.5	1.9		1.9	1.7	2.1		1.9	2.0
	GOT	9~26Unit	14	16	18	17	10	6	7	7	9	7	8	9	12	11	13	17	8	7	6	9	15	14	16	16
	GPT	3~17Unit	15	17	19	19	11	8	9	8	7	5	5	5	20	19	22	29	8	8	9	9	21	21	21	21
	Al-P	3~10Unit	6.3	4.6	5.2	4.2	4.9	5.3	5.3	4.9	7.3	7.3	7.1	7.5	4.4	5.1	5.1	4.7	4.2	4.7	4.9	6.1	4.7	5.4	6.9	5.5
	LDH	110~280mU/ml	122	116	133	141	142	108	130	125	103	97	132	173	100	92	110	117	122	112	124	168	169	166	212	235
	LAP	113~171Unit	106	105	113	106	113	109	113	114	102	91	104	102	114	117	120	116	104	110	109	122	127	146	154	137
	γ-GTP	0~60Unit	14	14	13	13	8	8	8	8	5	6	5	6	20	21	19	18	11	13	14	14	66	70	64	57
	CPK	8~80mU/ml	44	28	39	36	79	35	40	35	66	45	52	35	59	48	51	39	82	55	43		53	38	51	
	Cholinesterase	0.8~1.1△pH	0.8	0.9	0.9	0.8	0.5	0.6	0.6	0.5	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.9	0.9	0.8	0.6	0.6	0.6	0.5	0.9	1.1	1.0	0.9
	Total bilirubin	~1.0mg/dl	0.5	0.5	0.5	0.7	1.2	0.5	0.5	0.5	0.8	0.3	0.7	0.5	0.5	0.7	0.4	0.7	3.5	2.5	1.2	1.0	1.0	0.8	0.6	0.9
	Direct bilirubin	~0.2mg/dl	0.1				0.3	0.1			0.2	0.1			0.1	0.1			0.4	0.4	0.5	0.2	0.2	0.1		
	Total cholesterol	100~250mg/dl	120	115	111	105	119	112	110	111	154	134	127	125	163	165	164	161	142	129	118	114	184	189	180	175
	BUN	8~19mg/dl	12.3	12.6	12.6	11.1	15.6	18.4	17.0	17.6	10.8	13.8	13.2	12.8	16.6	13.8	15.6	15.9	9.9	9.8	9.0	9.1	13.2	14.7	14.2	11.3
	Uric acid	3.5~7.6mg/dl	4.4	4.3	4.1	3.9	4.8	4.7	4.5	4.3	5.8	5.8	5.7	5.4	5.4	5.5	5.7	5.5	6.1	5.0	4.6	4.5	4.0	4.1	4.1	3.9
	Creatinine	0.7~1.3mg/dl	1.1	1.1	1.2	1.1	1.2	1.3	1.2	1.2	1.3	1.4	1.3	1.2	1.3	1.3	1.4	1.4	1.1	1.1	1.2	1.1	1.4	1.4	1.2	1.4
	Sodium	135~145mEq/l	144	141	143	141	141	141	141	139	141	138	140	137	143	139	142	141	142	140	141	138	142	138	141	140
	Potassium	3.4~4.9mEq/l	4.4	4.3	4.2	4.3	3.5	4.1	4.1	4.0	4.3	4.5	4.1	4.0	4.0	4.2	3.9	4.1	3.5	3.8	3.8	3.8	3.8	4.1	4.5	4.3
	Chloride	97~108mEq/l	102	102	102	100	99	104	102	100	99	101	101	98	102	102	103	100	98	101	101	99	99	100	100	99
	Calcium	8.6~10.6mg/dl	8.9	8.8	8.8	8.6	8.8	8.6	8.6	8.7	10.1	9.6	9.6	9.5	9.0	9.0	9.0	8.9	9.0	9.0	9.0	9.0	9.4	9.8	9.8	9.4
	Phosphorus	2.5~5.0mg/dl	3.7	3.6	3.5	3.3	4.3	3.5	3.7	4.0	4.5	4.3	4.1	4.5	4.0	3.7	4.0	3.9	3.5	3.1	3.4	3.4	3.5	3.9	3.8	3.2
	Coombs test		(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)
	Glucose(fasting)	mg/dl			69	76	83		76	87	88		80	96	96		83	90	74		70	70	128		119	125
Urinalysis	Specific gravily		1.031		1.029	1.026	1.034		1.024	1.036	1.025		1.031	1.029	1.036		1.023	1.031	1.034		1.029	1.021	1.036		1.031	1.029
	pH		6.0		6.0	6.0	6.0		6.0	6.0	6.0		6.0	6.0	6.0		6.0	6.0	6.0		6.0	5.0	6.0		6.0	5~6
	Protein		(−)		(−)	(−)	(±)		(−)	(±)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)~(±)	(±)~(+)
	Glucose		(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)
	Urobilinogen		1.0		1.0	1.0	1.5		1.0	1.0	0.5		1.0	1.0	1.0		1.0	1.0	1.0		1.0	1.0	1.5		1.0	1.0
	Acetone		(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)
	Occult blood		(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)
	RBC		0		1~2	0	0		1	0	0~1		0	0	0		0	0	1		0	0	0~2		1~2	0
	WBC		2~3		0	1	0~1		0~1	0~1	0~1		1	1~2	1		1~2	1~2	1		1~2	1	0~1		1	0~1
	Cast		(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)	(−)		(−)	(−)

* 1 Before 1st admin (Day 1) * 2 Before 3rd admin (Day 2) * 3 Before 5th admin (Day 3)

Table 4 Serum concentration of SBT and CPZ after drip infusions

(Day 1)

		Before	1/2	1*	2	4	6	8	9*	10	12	14
1	SBT	ND	24.0	46.0	16.5	4.4	ND	ND	42.0	13.8	4.4	ND
	CPZ	ND	80.0	132.0	57.5	23.2	11.4	4.6	122.0	54.0	21.6	10.6
2	SBT	ND	41.5	44.0	12.4	2.8	ND	ND	54.0	14.4	5.4	ND
	CPZ	ND	110.0	144.0	55.0	29.0	9.2	4.0	152.0	51.5	24.4	9.2
3	SBT	ND	35.5	63.0	20.8	3.5	ND	ND	68.0	15.2	2.4	ND
	CPZ	ND	76.0	160.0	51.2	25.0	9.2	4.6	126.0	51.0	22.4	8.6
4	SBT	ND	37.0	82.0	15.6	3.2	ND	ND	49.0	16.0	3.8	ND
	CPZ	ND	103.0	126.0	48.8	25.6	14.8	9.2	134.0	55.0	32.4	15.4
5	SBT	ND	28.0	38.0	11.2	2.8	ND	ND	35.0	12.0	2.7	ND
	CPZ	ND	72.0	116.0	50.0	14.5	5.2	ND	120.0	45.0	15.6	6.2
6	SBT	ND	43.5	67.0	15.6	3.3	ND	ND	62.0	14.4	2.5	ND
	CPZ	ND	98.0	148.0	56.5	21.6	12.8	4.4	113.0	55.0	24.4	14.4
Average ±S.E.	SBT	ND	34.9±3.1	56.7±6.9	15.4±1.4	3.3±0.2	ND	ND	51.7±5.0	14.3±0.6	3.5±0.5	ND
	CPZ	ND	89.8±6.5	137.7±6.5	53.2±1.5	23.2±2.0	10.4±1.4	4.5±1.2	127.8±5.6	51.9±1.6	23.5±2.2	10.7±1.4

(Day 2)

		Before		1*		4		8	9*		12	
1	SBT	ND		43.0		6.7		ND	40.0		7.0	
	CPZ	ND		114.0		22.0		5.4	114.0		20.0	
2	SBT	ND		66.0		3.2		ND	56.0		2.7	
	CPZ	ND		144.0		20.8		4.6	156.0		25.2	
3	SBT	ND		66.0		2.1		ND	67.0		3.0	
	CPZ	ND		134.0		22.0		4.2	124.0		21.2	
4	SBT	ND		49.0		3.9		ND	46.0		3.4	
	CPZ	ND		130.0		30.0		8.2	124.0		28.4	
5	SBT	ND		51.0		2.4		ND	36.0		2.5	
	CPZ	ND		132.0		14.0		ND	124.0		17.2	
6	SBT	ND		36.5		4.0		ND	62.0		2.7	
	CPZ	ND		178.0		32.0		5.4	172.0		26.8	
Average ±S.E.	SBT	ND		51.9±4.9		3.7±0.7		ND	51.2±5.1		3.6±0.7	
	CPZ	ND		138.7±8.8		23.5±2.7		4.6±1.1	135.7±9.3		23.1±1.8	

(Day 3)

		Before	1/2	1*	2	4	6	12	13*	14	16	24
1	SBT	ND	38.0	49.0	14.4	2.7	ND	ND	42.0	12.4	3.1	ND
	CPZ	ND	98.0	126.0	49.5	16.4	7.4	ND	106.0	61.0	18.4	ND
2	SBT	ND	34.0	68.0	15.0	2.8	ND	ND	57.0	14.4	3.0	ND
	CPZ	ND	83.0	142.0	57.5	17.2	7.8	ND	122.0	53.7	19.2	ND
3	SBT	ND	34.0	71.0	18.8	2.9	ND	ND	46.4	15.6	2.5	ND
	CPZ	ND	80.0	128.0	53.5	16.4	13.4	ND	98.0	52.0	14.4	ND
4	SBT	ND	31.5	56.0	14.4	2.9	ND	ND	42.0	13.2	3.7	ND
	CPZ	ND	80.0	116.0	56.5	23.4	5.4	ND	112.0	51.5	22.4	ND
5	SBT	ND	40.0	49.0	15.6	2.5	ND	ND	49.0	16.4	2.5	ND
	CPZ	ND	64.0	106.0	44.5	11.2	ND	ND	112.0	42.0	11.6	ND
6	SBT	ND	47.5	51.0	14.4	2.9	ND	ND	51.0	16.0	3.7	ND
	CPZ	ND	110.0	148.0	62.5	26.8	10.2	ND	160.0	56.5	27.6	ND
Average ±S.E.	SBT	ND	37.5±2.4	57.3±4.0	15.4±0.7	2.8±0.1	ND	ND	47.9±2.3	14.7±0.7	3.1±0.2	ND
	CPZ	ND	85.8±6.5	127.7±6.4	54.0±2.6	18.6±2.3	7.4±1.9	ND	118.3±8.9	52.8±2.6	18.9±2.3	ND

*at the end of drip infusion

Fig. 2 Serum concentrations of SBT and CPZ
(Average of 6 volunteers)

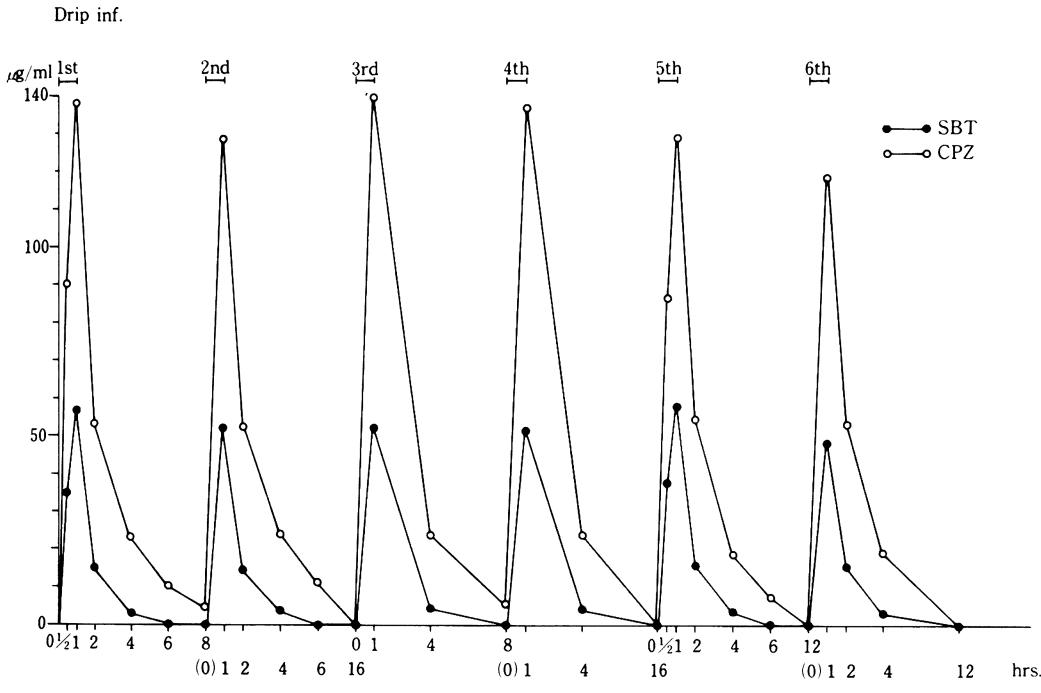


Fig. 3 Urinary recovery of SBT and CPZ

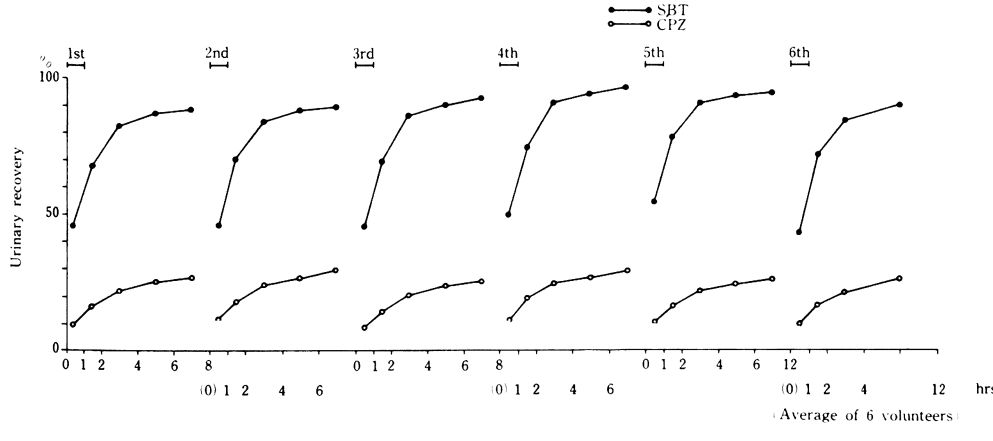


Table 5 Urinary recovery rate of SBT/CPZ; Average of 6 volunteers
(Cumulative percentage)

(M±S.E.)

		First drip infusion					Second drip infusion				
		0~1 hr.	~2 hr.	~4 hr.	~6 hr.	~8 hr.	0~1 hr.	~2 hr.	~4 hr.	~6 hr.	~16 hr.
Day 1	SBT	45.9 ± 2.7	67.6 ± 4.9	82.4 ± 4.9	86.7 ± 5.1	87.6 ± 5.2	45.6 ± 6.0	70.4 ± 5.5	84.6 ± 6.3	87.9 ± 6.4	89.5 ± 6.4
	CPZ	10.1 ± 0.8	16.4 ± 1.6	22.3 ± 2.0	25.3 ± 2.4	26.3 ± 2.5	10.7 ± 1.2	16.9 ± 1.7	23.2 ± 2.3	25.5 ± 2.7	28.0 ± 3.2
Day 2	SBT	45.2 ± 7.3	68.8 ± 5.7	87.2 ± 5.2	90.4 ± 5.0	91.6 ± 5.0	49.5 ± 2.2	74.5 ± 2.0	91.9 ± 1.5	94.8 ± 1.4	96.7 ± 1.2
	CPZ	7.8 ± 1.6	14.3 ± 1.6	21.2 ± 1.8	23.7 ± 2.2	25.0 ± 2.4	10.8 ± 1.0	19.4 ± 3.1	24.7 ± 2.9	27.0 ± 3.1	29.4 ± 3.6

		First drip infusion					Second drip infusion			
		0~1 hr.	~2 hr.	~4 hr.	~6 hr.	~12 hr.	0~1 hr.	~2 hr.	~4 hr.	~12 hr.
Day 3	SBT	54.0 ± 2.4	78.5 ± 2.6	91.0 ± 3.0	93.6 ± 3.0	95.2 ± 3.1	43.4 ± 4.9	72.3 ± 3.7	84.8 ± 3.6	90.3 ± 3.9
	CPZ	10.3 ± 0.6	16.4 ± 0.9	21.8 ± 1.0	23.9 ± 1.2	26.0 ± 1.5	8.9 ± 0.6	16.3 ± 1.0	21.5 ± 1.5	26.3 ± 2.1

Ⅲ. 考　　按

SBT と CPZ の1：1の合剤の第一相試験の一環として，点滴静注法による連続投与の試験を行なった。先に行われた1回 one shot 静注法による検討でSBT 1g およびSBT 1 g/CPZ 1 g の併用とにおいて異常は認められなかった[2]。

今回，6名の男子健康成人志願者にSBT1g/CPZ1g を1日2回，連続3日間，点滴静注法により投与した。

臨床検査成績では，2名に投与前の値に正常値上限を超えるものがあった。CPK，T. B. の上昇していた1例と，WBC，好酸球分画，F. B. S.，γ-GTP の上昇していた1例であったが，両名とも自他覚的に異常がなかったため試験を続行した。前者は本剤投与中に正常化し，後者は投与中，後ともほぼ不変であった。2例とも臨床検査成績には本剤の影響はなかったものと考えられた。ほかの4名では投与前，中，後の臨床検査値には異常はみられなかった。

本剤によると思われる副作用は本剤投与中には認めなかったが，試験終了翌日に飲酒をした5名にジスルフィラム様作用[3)~6)]がみられた。1名で10日後にも軽い飲酒後異常感がみられた。

体内動態では点滴終了時にSBT，CPZ とも血中濃度のピークがみられ，1回目投与から6回目投与までほぼ同じ値を示した。SBT は点滴終了後7時間で，CPZ は同11時間で測定限界以下になり，蓄積性は認められなかった。尿中排泄も1回目～6回目までほぼ同じ回収率であった。

以上，今回のSBT 1 g/CPZ 1 g の1日2回，3日間の6回連続点滴静注の結果，対象者6名全員に投与中の副作用・臨床検査値異常は認められず，またSBT，CPZ とも蓄積性は認められなかった。本剤は少なくとも3日間，6回の連続投与においては安全性の面ではとくに問題はなかったが，長期投与の場合にはなお慎重な配慮が必要であろう。

しかし，投与終了後飲酒をした5名全例でジスルフィラム様症状がみられたことより，本剤投与後にジスルフィラム様症状が発現することがあるので，本剤投与後のアルコールの飲用について留意する必要があろう。

本剤の安全性および体内動態の成績からみて，本剤の臨床応用は可能と考えられる。

文　　献

1) 野口晏弘，橘　正克，菜畑博司，飯島護丈，山河静子，大槻勲夫：Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の毒性試験。Chemotherapy 32 (S-

4)：97～107, 1984
2) 斉藤 篤, 他：Sulbactam の臨床第一相試験。Chemotherapy 32 (S-4)：192～201, 1984
3) McMahon, F. G.: Disulfiram-like reaction to a Chemotherapy JAMA 243(23): 2397, 1980
4) Neu, H. C. & A. S. Prince: Interaction between moxalactam and alcohol. Lancet 1(8183): 1422, 1980
5) Reeves, D. S. & A. J. Davies: Antabuse effect with cephalosporins. Lancet 2(8193): 540, 1980
6) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎編：β-ラクタム系抗生物質の化学療法 β-ラクタム系抗生物質の副作用(副島林造)。119～135頁, メディカル・ジャーナル社, 1982

PHASE I STUDY OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE (6-TIMES-ADMINISTRATION TRIAL)

Teppei Kumada
Division of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

We did 6-times-administration trials of Sulbactam 1g/Cefoperazone 1g by intravenous drip infusions to 6 healthy volunteers. Drip infusions were done twice a day for 3 days.

In laboratory data, 2 volunteers had a few abnormal data before the trial. These data became normal during the trial in one case, and were stationary after the trial in the other. No abnormal data caused by this trial were recognized.

Disulfiram-like reaction was recognized in 5 volunteers who drank next day after the trial. No other side effect was recognized after 6-times-administrations of Sulbactam/Cefoperazone.

The peaks of serum concentration of both drugs were at the end of drip infusions, and those values were almost equal in each administrations. At 7 hours after drip infusions, Sulbactam serum levels were trace and Cefoperazone levels were about 4.5 μg/ml. Urinary recovery ratio of 0–8 hours of Sulbactam was 90–95%, and that of Cefoperazone was about 25%. Any accumulation was not recognized after 6-times-administrations.