

## Sultamicillin の体内動態および臨床効果

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤 康道・石川 清文

北海道大学医学部第二内科学教室

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

Sultamicillin は Ampicillin (ABPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤の Sulbactam (SBT) をエステル結合させて作られたもので、経口吸収過程で esterase で分解され ABPC と SBT に遊離し、体内でそれぞれの作用を発揮する薬剤である。本剤750mg を空腹時および食後に cross-over で6名の健康成人男子に投与し、吸収および排泄をみた。薬剤濃度は bioassay で測定した。ただし低濃度の SBT は GC/MS 法によった。5例の平均値(1例は空腹時のみ)で見ると、血中濃度は ABPC でピーク値は空腹時、食後ともに1時間で、それぞれ8.9、9.2 $\mu$ g/ml であった。SBT のピーク値は空腹時30分で8.4 $\mu$ g/ml、食後は1時間で7.4 $\mu$ g/ml であった。T<sub>1/2</sub>はそれぞれ1.15、1.15、0.82、0.94時間であった。尿中排泄は、8時間までに ABPC は空腹時48.3%、食後46.5%、SBT はそれぞれ51.6、50.9%であった。内科的感染症30例に、本剤375mg 錠1日2~4錠、4~11日間使用し臨床効果を検討した。著効16例、有効13例、やや有効1例で、有効率96.7%であった。副作用は下痢2例、血便1例であった。

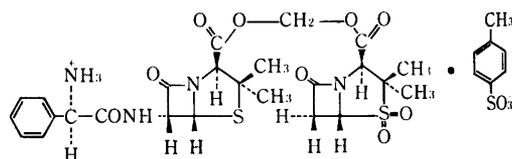
Sultamicillin tosilate (SBTPC) は1979年米国 Pfizer 社で開発された、経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で、Ampicillin (ABPC) と Sulbactam (SBT) をエステル結合し tosil 塩とした薬剤で、構造式を Fig. 1 に示した<sup>1)</sup>。SBTPC 錠は1錠中に Sultamicillin として375mg 力価含有し、ABPC としては220.5mg 力価に相当する。本剤は経口投与後腸管より吸収され、esterase により直ちに加水分解され ABPC と SBT に分かれ、それぞれの体内でその作用を発揮する。SBT は  $\beta$ -lactamase 阻害剤であり、 $\beta$ -lactamase 産生の ABPC 耐性菌に対しても、ABPC の抗菌力が及ぶように働くといわれる<sup>2)</sup>。著者らは SBT の作用について、すでに Cefoperazone との併用で検討を行い、その効果を報告した<sup>3)</sup>。この SBTPC について、経口投与後の体内動態と臨床効果について検討を行ったので報告する。

## I. 方 法

## 1. 体内動態

健康成人男子6名に SBTPC750mg を早朝空腹時および食後に100ml の水で1回経口投与し、ABPC およ

Fig. 1 Chemical structure of Sultamicillin tosilate

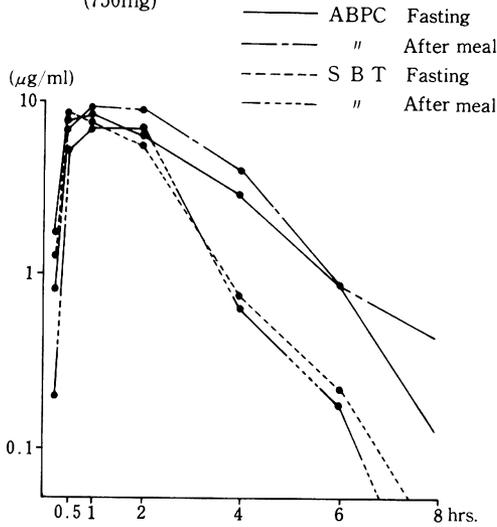


び SBT の血中濃度および尿中排泄をみた。食事はトスト2枚(150g)、バター10g、半熟タマゴ1ヶ50g、乳200ml で約670Cal のものを用いた。採血は前、1/4、1/2、1、2、4、6、8時間、採尿は0-1、1-2、2-4、4-6、6-8時間に行った。再投与試験は、1週間おいて cross-over で行った。

薬剤濃度測定は bioassay により分離定量した。ABPC は *Micrococcus luteus* ATCC9341 を検定菌とする薄層平板ディスク法で行った。測定培地は Antibiotic medium 1 (Difco) pH7.0 を用いた。SBT は  $\beta$ -lactamase 産生、ABPC 高度耐性の *Escherichia coli* 273



Fig. 2 Serum concentration of ABPC and SBT after single oral administration of SBTPC (750mg)



ABPCのピーク値は空腹時、食後ともに1時間において、それぞれ8.9、9.2 $\mu\text{g/ml}$ と近似の値で、6時間ではともに0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。SBTのピーク値は空腹時では30分で8.4 $\mu\text{g/ml}$ 、食後は1時間で7.4 $\mu\text{g/ml}$ と、空腹時の方が若干高い値を示し、6時間値ではともに0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。この成績より得られた薬動学的パラメーターをTable 2に示した。個々の成績のパラッキは小さかった。

平均値をみると、TmaxはABPCは空腹時1.15hr、食後1.40hr、SBTは空腹時0.97hr、食後1.18hrで、空腹時の方がいずれも短く、またSBTの方が短かった。Cmaxは、食事による影響は少なかった。T1/2はABPCは両群とも1.15hr、SBTは0.82hrと0.94hrで、ABPCの方が長かった。AUCはABPCで空腹時28.55 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、食後35.51 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、SBTは空腹時21.18 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、食後22.17 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ といずれも食後の方が大きく、食事による影響が認められずむしろ

Table 2 Pharmacokinetic Parameters of ABPC and SBT after single oral dose of SBTPC (750mg)

Case	Administration	Drug	Pharmacokinetic parameters								
			Co ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kel ( $\text{hr}^{-1}$ )	Ka ( $\text{hr}^{-1}$ )	T1/2 (hr)	AUC ( $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ )	Tmax (hr)	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Vd (L)	CLB (ml/min)
A	fasting	SBT	45.21	0.79	1.21	0.88	20.13	1.02	7.12	27.83	21.91
		ABPC	131.78	0.74	0.87	0.94	26.51	1.25	7.82	22.45	16.64
	after meal	SBT	44.68	0.65	0.99	1.07	23.63	1.23	6.85	28.79	18.66
		ABPC	146.05	0.64	0.75	1.08	33.78	1.43	8.61	20.37	13.05
B	fasting	SBT	109.91	1.06	1.28	0.66	17.89	0.87	7.61	23.34	24.66
		ABPC	29.90	0.70	1.55	0.99	23.62	0.93	8.57	26.79	18.67
	after meal	SBT	77.08	0.79	1.01	0.88	21.08	1.12	6.89	26.46	20.92
		ABPC	19.93	0.41	1.77	1.67	36.79	1.07	9.78	28.92	11.99
D	fasting	SBT	60.48	0.82	1.25	0.84	25.14	0.98	9.26	21.30	17.54
		ABPC	23.83	0.45	1.51	1.53	36.69	1.13	9.95	26.46	12.02
	after meal	SBT	76.87	0.66	0.83	1.05	24.53	1.35	6.65	27.31	17.98
		ABPC	59.05	0.51	0.75	1.37	37.20	1.62	8.32	23.35	11.85
E	fasting	SBT	36.30	0.70	1.20	0.99	21.66	1.08	7.14	29.07	20.36
		ABPC	92.65	0.71	0.91	0.98	28.12	1.25	8.26	22.07	15.68
	after meal	SBT	88.43	0.85	1.10	0.81	22.72	1.03	8.04	22.71	19.41
		ABPC	45.14	0.62	1.20	1.12	35.10	1.13	10.73	20.28	12.56
F	fasting	SBT	46.22	0.83	1.36	0.84	21.77	0.93	8.31	24.48	20.25
		ABPC	38.74	0.58	1.07	1.19	30.12	1.25	8.48	25.10	14.64
	after meal	SBT	50.32	0.84	1.34	0.82	22.26	0.93	8.53	23.57	19.81
		ABPC	52.75	0.62	1.04	1.11	33.77	1.23	9.80	20.92	13.06
Mean	fasting	SBT	55.59	0.84	1.25	0.82	21.18	0.97	7.91	24.61	20.82
		ABPC	34.37	0.60	1.20	1.15	28.55	1.15	8.59	25.67	15.45
	after meal	SBT	71.00	0.74	0.96	0.94	22.17	1.18	6.83	26.93	19.89
		ABPC	76.11	0.60	0.84	1.15	35.51	1.40	9.21	20.58	12.42

よい成績が得られた。また ABPC, SBT の吸収効率は AUC よりみてほぼ近似と考えられた。

尿中排泄について、Table 3, 4, Fig. 3に示した。尿中濃度は尿量に影響されるが、ABPC, SBTともに1-2時間がもっとも高く、空腹時よりむしろ食後の方が高かった。ABPCは平均最高尿中濃度は空腹時1406 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、食後2830 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、SBTは空腹時1028 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、食後2085 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。尿中排泄率の推移はいずれも似た動態を示しており、8時間までの排泄率はABPCで空腹時48.3%、食後46.5%、SBTは空腹時51.6%、食後50.9%であった。食事による差はなく、両剤ともに近似の成績であった。

なお、本試験の前後に行った臨床検査はFig. 4に示したが、GOT, GPT, Al-P, LDH,  $\gamma$ -GTP, BUN,

Crなどいずれも特別な異常は認められなかった。

## 2. 臨床成績

臨床評価を行った30症例についての概要をTable 5に示した。呼吸器感染症14例の内訳は急性気管支炎7例、慢性気管支炎6例、急性咽頭炎1例、尿路感染症16例の内訳は急性膀胱炎9例、慢性膀胱炎6例、急性腎盂腎炎1例であった。症例No.8とNo.10、症例No.26とNo.27は、同一症例であるが、いずれも1ヶ月以上の間隔をおいて治療が行われており、それぞれ1例として取り扱った。男8例、女22例、年齢は29~79歳で、平均年齢59.7歳で、60歳以上が16例と高齢者が多く、かつ基礎疾患のあるものが多かった。SBTPCの投与量は、1日375mg $\times$ 2が5例、375mg $\times$ 3が21例、375mg $\times$ 4が3例、その他1例であった。投与期間は4~11日間で、7日間がもっと

Table 3 Urinary excretion of ABPC after single oral administration of SBTPC (750mg)

Case	Administration Collection time (hr)	Fasting						After meal							
		0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	Total	%	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	Total	%
A	Urine volume (ml)	63	47	155	164	134			28	35	104	170	86		
	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	590	2000	349	69	24			335	3700	660	125	49		
	Excretion volume (mg)	37.2	94.0	54.1	11.3	3.2	199.8	45.3	9.4	129.5	68.6	21.3	4.2	232.9	52.9
B	Urine volume (ml)	48	32	84	86	80			47	44	142	153	135		
	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	840	1800	520	165	37			230	2000	380	122	48		
	Excretion volume (mg)	40.3	57.6	43.7	14.2	3.0	158.8	36.0	10.8	88.0	54.0	18.7	6.5	177.9	40.4
D	Urine volume (ml)	240	61	125	170	115			185	117	285	134	58		
	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	455	1180	480	88	38			83	1150	190	94	50		
	Excretion volume (mg)	109.2	72.0	60.0	15.0	4.4	260.6	59.1	15.4	135.6	54.2	12.6	2.9	220.6	50.2
E	Urine volume (ml)	160	100	540	310	250			45	28	235	158	145		
	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	600	750	62	42	13			530	3700	280	68	26		
	Excretion volume (mg)	96.0	75.0	33.5	13.0	3.3	220.8	50.1	23.9	103.6	65.8	10.7	3.8	207.8	47.1
F	Urine volume (ml)	66	75	123	195	99			12	25	118	115	91		
	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	780	1300	490	58	35			960	3600	580	100	35		
	Excretion volume (mg)	51.5	97.5	60.3	11.3	3.5	224.1	50.8	11.5	90.0	68.4	11.5	3.2	184.7	41.8
Mean	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	653	1406	380.2	84.4	29.4			427.6	2830	418	101.8	41.6		
	$\pm$ S.D.	$\pm 155.8$	$\pm 500.2$	$\pm 189.6$	$\pm 48.1$	$\pm 10.7$			$\pm 339.2$	$\pm 1185.1$	$\pm 198.3$	$\pm 23.2$	$\pm 10.6$		
	Excretion volume (mg)	66.8	79.2	50.3	13.0	3.5	212.8	48.0	14.2	109.3	62.2	15.0	4.1	204.8	46.5
	$\pm$ S.D.	$\pm 33.4$	$\pm 16.5$	$\pm 11.6$	$\pm 1.7$	$\pm 0.5$	$\pm 37.3$	$\pm 8.5$	$\pm 5.9$	$\pm 22.1$	$\pm 7.5$	$\pm 4.7$	$\pm 1.4$	$\pm 23.3$	$\pm 5.3$
C	Urine volume (ml)	129	17	52	78	245									
	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	740	2500	970	128	17									
	Excretion volume (mg)	95.5	42.5	50.4	10.0	4.2	202.6	45.9							

Table 4 Urinary excretion of SBT after single oral administration of SBTPC (750mg)

Case	Administration Collection time (hr)	Fasting						After meal							
		0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	Total	%	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	Total	%
A	Urine volume (ml)	63	47	155	164	134			28	35	104	170	86		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	370	1450	270	48	19			215	2250	510	79	32		
	Excretion volume (mg)	23.3	68.2	41.9	7.9	2.5	143.8	49.0	6.0	78.8	53.0	13.4	2.8	154.0	52.5
B	Urine volume (ml)	48	32	84	86	80			47	44	142	153	135		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	450	1400	390	110	27			154	1550	320	64	24		
	Excretion volume (mg)	21.6	44.8	32.8	9.5	2.2	110.9	37.8	7.2	68.2	45.4	9.8	3.2	133.8	45.6
D	Urine volume (ml)	240	61	125	170	115			185	117	285	134	58		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	380	840	280	64	30			46.5	77.5	160	70	38		
	Excretion volume (mg)	91.2	51.2	35.0	10.9	3.5	191.8	65.4	8.6	90.7	45.6	9.4	2.2	156.5	53.4
E	Urine volume (ml)	160	100	540	310	250			45	28	235	158	145		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	420	560	37	35	11			340	2800	230	36	21		
	Excretion volume (mg)	67.2	56.0	20.0	10.9	2.8	156.9	53.5	15.3	78.4	54.1	5.7	3.0	156.5	53.4
F	Urine volume (ml)	66	75	123	195	99			12	25	118	115	91		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	520	890	330	44	26			650	3050	440	64	27		
	Excretion volume (mg)	34.3	66.8	40.6	8.6	2.6	152.9	52.1	7.8	76.3	51.9	7.4	2.5	145.9	49.8
Mean	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	428	1028	261.4	60.2	22.6			281.1	2085	332	62.6	28.4		
	$\pm$ S.D.	$\pm 60.6$	$\pm 384.0$	$\pm 134.2$	$\pm 29.8$	$\pm 7.6$			$\pm 231.9$	$\pm 931.7$	$\pm 144.5$	$\pm 16.1$	$\pm 6.7$		
	Excretion volume (mg)	47.5	57.4	34.1	9.6	2.7	151.3	51.6	9.0	78.5	50.0	9.1	2.7	149.3	50.9
	$\pm$ S.D.	$\pm 30.5$	$\pm 10.1$	$\pm 8.7$	$\pm 1.3$	$\pm 0.5$	$\pm 29.0$	$\pm 9.9$	$\pm 3.7$	$\pm 8.1$	$\pm 4.2$	$\pm 2.9$	$\pm 0.4$	$\pm 9.7$	$\pm 3.3$
C	Urine volume (ml)	129	17	52	78	245									
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	640	1900	700	76	14									
	Excretion volume (mg)	82.6	32.3	36.4	5.9	3.4	160.6	54.8							

も多く17例、5日間7例、4日間4例、8日および11日間が各1例であった。標準投与法は375mg錠を1日3回の1,125mgを7日間使用で、主として食後の投与であった。臨床効果はTable 6にまとめた。全例でみると著効16例、有効13例、やや有効1例で、有効率は96.7%であった。急性膀胱炎は全例著効のよい成績であった。慢性膀胱炎のやや有効の例はNo.28の症例で、ABPC耐性の*K. pneumoniae*が検出され、それがABPC耐性の*K. oxytoca*に菌交代した例であった。細菌学的にみた臨床効果および細菌学的効果をTable 7に示した。呼吸器感染症では、検出された*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*のいずれも菌消失し、有効であった。*E. coli*の1例は細菌学的効果は不明であった。

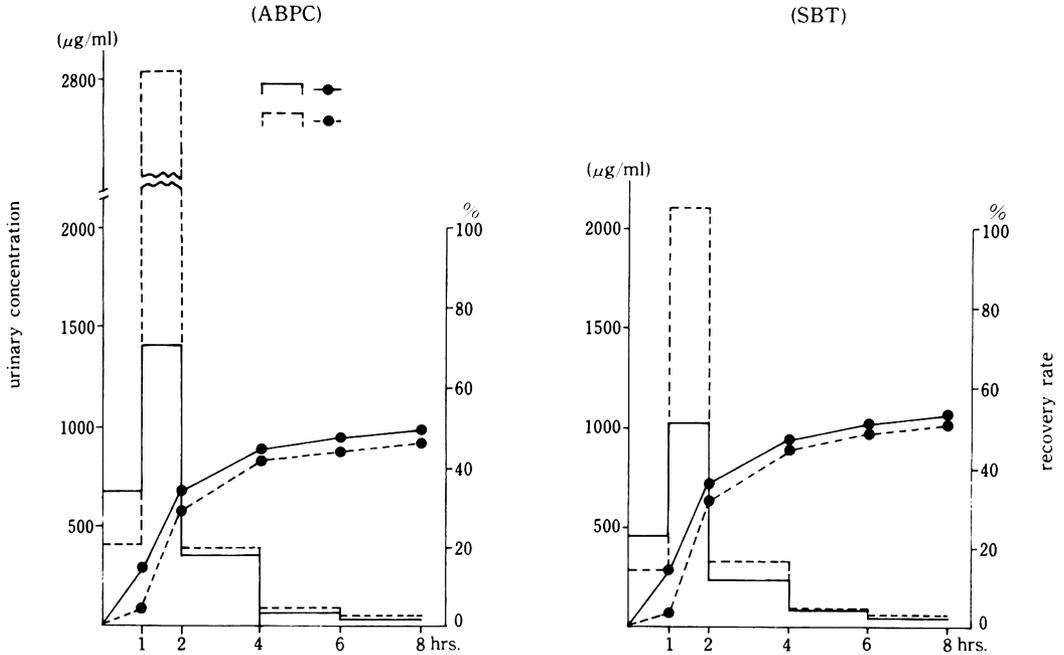
尿路感染症では、*E. coli*の12例は、全例菌消失し、臨

床的にも、著効、有効であった。*P. mirabilis*, *P. vulgaris*の各1例も菌消失し、著効であった。*K. pneumoniae*の2例は、1例は菌消失し著効であったが、1例が*K. oxytoca*に菌交代をみた。

一部の検出菌について、 $\beta$ -lactamase活性とABPCの感受性をみたものをTable 8に示した。 $\beta$ -lactamase活性と感受性はほぼ一致するが、No.21の*E. coli*が不一致であった。 $\beta$ -lactamase活性の高いものはABPCのMICが高いが、SBTPCでMICは著明に低値を示した。ABPCのディスク感受性と、細菌学的効果の関係をみたものをTable 9に示した。ディスク感受性(-)の10例のうち8例が菌消失をみているが、SBTPCの特長を示す成績と考えられた。

副作用は、症例No.18で3日目に下痢と胃痛が出現し、

Fig. 3 Urinary excretion of ABPC and SBT after single administration of SBTPC (750mg)



4日間で投与を終了し、その後症状は改善した。No.19では7日目に血便が出現した。それで投与を終了し血便の原因を検索した所、大腸ファイバースコープでポリープを認め、そこよりの出血と断定されたが、便の細菌学的検索で *K. oxytoca*, *E. cloacae* が検出され、SBTPCの影響も考えられるものであった。No.27では7日目に下痢が認められたが、そこで投与終了し、翌日改善された。以上、副作用としては便異常の3例があった。臨床検査成績については Table 10にまとめて示した。血液検査、肝機能検査については、いずれも異常は認められなかったが、腎機能検査で症例No.1のBUNが19.3→27.0の動きが認められた。本例は外来患者であり、他に特別の異常もなく、この変化が薬剤によるものかどうか不明であった。

### III. 考 察

ABPC耐性菌は近年増加の傾向にある。ABPCは $\beta$ -lactamaseにより分解されるので、 $\beta$ -lactamase産生菌に対しては、効力は弱い。SBTは $\beta$ -lactamase阻害剤であり、これにより $\beta$ -lactamaseによるABPCの失活をおさえて、その抗菌力を発揮させる目的で作られた薬剤がSBTPCである。SBTPCはABPCとSBTをエステル結合したものであるがこれは経口投与後腸管より吸収され、esteraseで分解され、ABPCとSBTとに

分かれて、それぞれ体内でその作用を発揮させることができるプロドラッグである。ABPCの吸収を良くした上に、エステル化した一方の基も有効に使用されるという極めて効率のよいユニークな薬剤である。本剤の体内動態を、健康成人男子6名について、750mg経口投与後の吸収・排泄をみた。ABPCとしての力価は441mgであるが、投与後1時間で9 $\mu$ g/mlというピーク値を示した。そして食後投与の方がむしろ高く、食事による影響は認められなかった。この空腹時の成績はRogersら<sup>9)</sup>の成績とはほぼ一致したものであった。我々は同じプロドラッグであるBacampicillinでABPC250mg力価の投与で血中濃度のピーク値が4.3 $\mu$ g/mlを得ているが<sup>10)</sup>、その吸収はSBTPCの方が良い印象であった。SBTもほぼ近い値をしめし、薬剤の比率とはほぼ同じ比率で両剤が吸収されることは、本来の目的にかなうものであった。尿中排泄も同じ傾向を示しており、8時間で約50%の排泄率であり、両剤ともほぼ同じであり、また、食事による影響も認められなかった。治療上、食事についての考慮はないとしてよいものであろう。また、本試験の前後で測定した臨床検査にも異常がなく、忍容性のよい薬剤であった。

臨床成績は30例についてみたが、呼吸器感染症14例、尿路感染症16例で、慢性膀胱炎の1例がやや有効で、他

Fig. 4 Laboratory findings in healthy volunteers before and after SBTPC administration

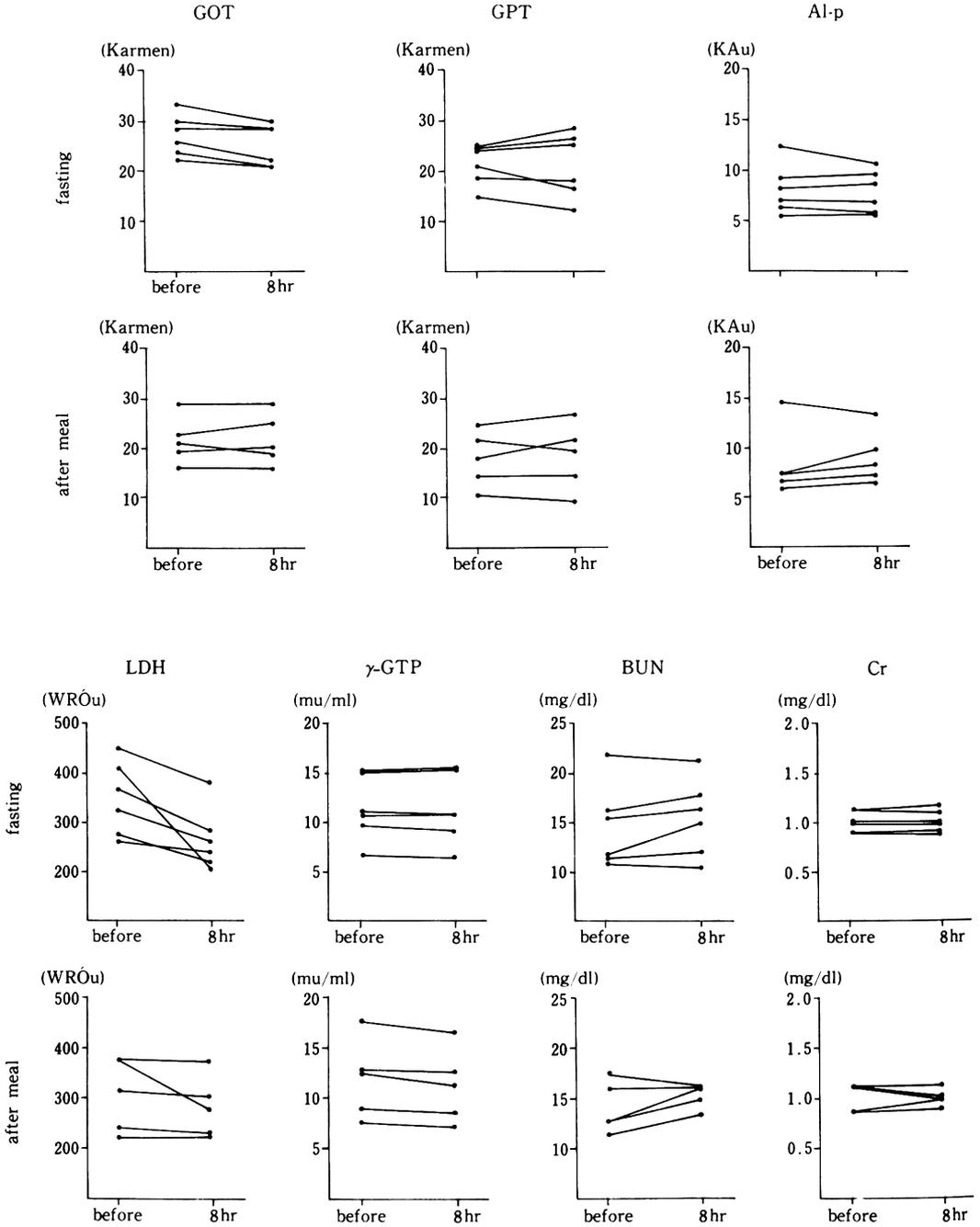


Table 5-(1) Clinical effect with Sultamicillin treatment

No.	Case	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Administration		Bacteriological findings		Clinical effects	Side effects	
						Daily dose (mg×times) Days	Total dose (g)	before	after			
								MIC 10 <sup>6</sup> cells SBTPC	MIC 10 <sup>6</sup> cells SBTPC			
1	T.Y.	M	62	Acute bronchitis		375 × 4 5	7.5	Normal flora		Unknown	Good	-
2	H.T.	M	66	Acute bronchitis	Bronchial asthma	375 × 4 5	7.5	<i>S. pneumoniae</i> ABPC (++)	-	Eliminated	Good	-
3	Y.N.	M	64	Acute bronchitis	Cerebral thrombosis	375 × 4 5	7.5	<i>E. coli</i> ABPC (-)		Unknown	Good	-
4	M.M.	M	60	Acute bronchitis	D.M. Ischemic heart disease	375 × 3 7	7.875	Normal flora		Unknown	Excellent	-
5	T.M.	F	73	Acute bronchitis	D.M. Hypertension	375 × 3 7	7.875	Normal flora		Unknown	Excellent	-
6	A.S.	F	54	Acute bronchitis	D.M. Hypertension	375 × 3 5	5.625	Normal flora		Unknown	Excellent	-
7	M.K.	M	80	Acute bronchitis	D.M. Cerebral thrombosis	375 × 2 7	5.250	Normal flora		Unknown	Good	-
8	T.K.	F	68	Chronic bronchitis	Hypertension	375 × 3 7	7.875	<i>S. pneumoniae</i> ABPC (++)	-	Eliminated	Good	-
9	H.O.	M	64	Chronic Bronchitis	Hyperthy- roidism D.M.	375 × 3 7	7.875	<i>S. aureus</i> ABPC (++)	-	Eliminated	Good	-
10	T.K.	F	68	Chronic bronchitis	Hypertension	375 × 3 7	7.875	<i>S. aureus</i> ABPC (++)	-	Eliminated	Good	-

Table 5-(2) Clinical effect with Sultamicillin treatment

No.	Case	Sex	B.W. Age (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Administration		Bacteriological findings		Clinical effects	Side effects
						Daily dose (mg×times) Days	Total dose (g)	before MIC 10 <sup>6</sup> cells SBTPC	after MIC 10 <sup>6</sup> cells SBTPC		
11	H.M.	M	69	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	375 × 3 7	7.875	Normal flora	Unknown	Good	—
12	K.M.	F	49	Chronic bronchitis		375 × 3 8	9.0	<i>H. influenzae</i> (L) ABPC(+)	Eliminated	Good	—
13	I.S.	M	59	Chronic bronchitis		375 × 3 7	7.875	<i>H. influenzae</i> (L) ABPC(++)	Eliminated	Good	—
14	J.H.	F	36	Acute pharyngitis		375 × 3 7	7.875	Normal flora	Unknown	Excellent	—
15	R.T.	F	49	Acute cystitis		375 × 2 4	3.0	<i>E. coli</i> ABPC(+++)	Eliminated	Excellent	—
16	M.N.	F	42	Acute cystitis	D.M.	375 × 2 5	3.750	<i>E. coli</i> (L) ABPC(+)	Eliminated	Excellent	—
17	T.M.	F	53	Acute cystitis	D.M.	375 × 2 4	3.0	<i>P. vulgaris</i> (H) ABPC(-)	Eliminated	Excellent	—
18	I.S.	F	57	Acute cystitis	D.M. Hypertension	375 × 3 4	3.750	<i>E. coli</i> ABPC(++)	Eliminated	Excellent	Diarrhea Stomach discomfort 3rd day
19	T.F.	F	68	Acute cystitis	Hypertension Ischemic heart disease	375 × 3 7	7.875	<i>E. coli</i> ABPC(-)	Eliminated	Excellent	Bloody stool 7th day
20	M.S.	F	43	Acute cystitis	Hypertension	375 × 3 5	5.625	<i>P. mirabilis</i> (L) ABPC(++)	Eliminated	Excellent	—

Table 5-(3) Clinical effect with Sultamicillin treatment

No.	Case	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Administration		Bacteriological findings		Clinical effects	Side effects
						Daily dose (mg×times) Days	Total dose (g)	before MIC 10 <sup>6</sup> cells SBTPC	after MIC 10 <sup>6</sup> cells SBTPC		
21	A.I.	F	44	Acute cystitis	D.M.	375 × 3 5	5.625	<i>E. coli</i> ABPC(++)	-	Excellent	-
22	K.S.	F	47	Acute cystitis		375 × 3 4	4.5	<i>E. coli</i> (L) ABPC(++)	-	Excellent	-
23	F.T.	F	45	Acute cystitis	D.M. Hypertension Fatty liver	375 × 3 7	7.875	<i>E. coli</i> (H)25 ABPC(-)	-	Excellent	-
24	K.K.	F	72	Chronic cystitis	D.M. Hypertension	375 × 3 7	7.875	<i>K. pneumoniae</i> (H)6.25 ABPC(-)	-	Excellent	-
25	S.O.	F	40	Chronic cystitis	RA	375 × 2 7	5.250	<i>E. coli</i> (H)25 ABPC(-)	-	Good	-
26	T.S.	F	64	Chronic cystitis	Cerebral arteriosclerosis	375 × 2 7 375 × 3 4	9.0	<i>E. coli</i> ABPC(-)	-	Good	-
27	T.S.	F	64	Chronic cystitis	Cerebral arteriosclerosis	375 × 3 7	7.875	<i>E. coli</i> (H)25 ABPC(-)	-	Excellent	Diarrhea 7th day
28	T.O.	F	51	Chronic cystitis	D.M. Hypertension	375 × 3 7	7.875	<i>K. pneumoniae</i> (H)12.5 ABPC(-)	<i>K. oxytoca</i> ABPC(-)	Fair	-
29	N.O.	F	51	Chronic cystitis	D.M. Hypertension	375 × 3 7	7.875	<i>E. coli</i> ABPC(-)	-	Good	-
30	H.H.	F	29	Acute pyelone- phritis	D.M.	375 × 3 7	7.875	<i>E. coli</i> ABPC(++)	-	Excellent	-

Table 6 Overall clinical effects of Sultamicillin

Group	Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor
RTI	Acute bronchitis	7	3	4		
	Chronic bronchitis	6		6		
	Acute pharyngitis	1	1			
UTI	Acute cystitis	9	9			
	Chronic cystitis	6	2	3	1	
	Acute pyelonephritis	1	1			
Total		30	16	13	1	

Efficacy rate 96.7%

Table 7 Clinical and bacteriological evaluation treated with Sultamicillin on clinical isolated organisms

Group	Organisms	No. of strains	Clinical effect				Bacteriological effect				
			Excellent	Good	Fair	Poor	Eliminated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown
RTI	<i>S. aureus</i>	2		2			2				
	<i>S. pneumoniae</i>	2		2			2				
	<i>E. coli</i>	1		1						1	
	<i>H. influenzae</i>	2		2			2				
	Normal flora	7	4	3						7	
Sub total		14	4	10			6			8	
UTI	<i>E. coli</i>	12	9	3			12				
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1		1		1			1 ( <i>K. oxytoca</i> )	
	<i>P. mirabilis</i>	1	1				1				
	<i>P. vulgaris</i>	1	1				1				
Sub total		16	12	3	1		15			1	
Total		30	16	13	1		21			1 8	

Table 8  $\beta$ -lactamase activity and susceptibility on clinical isolated organism

Case No.	Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				ABPC disc	$\beta$ -lactamase activity
		Sultamicillin		ABPC			
		$10^8$ CFU/ml	$10^6$ CFU/ml	$10^8$ CFU/ml	$10^6$ CFU/ml		
12	<i>H. influenzae</i>					++	L
13	<i>H. influenzae</i>					++	L
16	<i>E. coli</i>					++	L
17	<i>P. vulgaris</i>					-	H
20	<i>P. mirabilis</i>					++	L
21	<i>E. coli</i>					++	H
22	<i>E. coli</i>					+++	L
23	<i>E. coli</i>	50	25	>800	800	-	H
24	<i>K. pneumoniae</i>	12.5	6.25	800	100	-	H
25	<i>E. coli</i>	25	25	400	200	-	H
27	<i>E. coli</i>	50	25	>800	800	-	H
28	<i>K. pneumoniae</i>	25	12.5	>800	400	-	H

H:  $\beta$ -lactamase low producerL:  $\beta$ -lactamase high producer

Table 9 Relationship between disk sensitivity of ABPC and bacteriological effects

Sensitivity of ABPC	Bacteriological effects					Total
	Eliminated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown	
+++	6					6
++	7					7
+						
-	8			1	1	10
Total	21			1	1	23

は著効、有効であり、有効率が96.7%とよい成績であった。

検出菌は *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus* sp. などいずれも菌消失し、良い臨床効果であった。*K. pneumoniae* の1例が *K. oxytoca* に菌交代し、やや有効であったが、この検出菌は ABPC ディスク感受性(-)であった。ABPC ディスク感受性(-)の例が10例あったが、その8例に菌消失をみており、本剤の特徴がうかがわれた。また  $\beta$ -lactamase 活性を検出菌で調べたが、活性の高いものは、ABPC の MIC は

$10^8$  CFU/ml 接種で  $400\mu\text{g/ml}$  以上と極めて高く、これらは SBTPC で  $12.5\sim 50\mu\text{g/ml}$  となり、SBT の効果がある成績であった。

副作用は、下痢、血便など3例に認められた。便異常が10%なので、若干多い印象であるが、軽度のものであった。

SBTPC について、体内動態と臨床成績の検討を行ったが、本剤はユニークな薬剤であり、その目的にかなった成績が得られ、臨床的に期待されるものである。

Table 10-1 Laboratory findings before and after Sultamicillin treatment

Case No.	Name	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	T.Y.	B 480	15.2	45.6	10,700	5		28	39	6.3	19.3	1.09
	A 465		15.1	43.8	5,400	1		26	24	5.8	27.0	1.02
2	H.T.	B 491	16.0	47.2	9,300	5		19	21	5.0	21.0	1.06
	A 488		16.1	47.4	7,700	1		18	16	5.0	16.2	0.92
3	Y.N.	B 480	14.9	43.1	8,900	2		19	13	10.0	20.2	1.00
	A											
4	M.M.	B 441	13.8	41.2	8,700	0	18.9	12	10	5.8	30.9	1.06
	A 428		12.5	35.5	5,000	2		13	10	5.0	15.4	0.96
5	T.M.	B 379	10.3	31.5	9,100	5	20.8	23	18	8.3	11.8	0.73
	A 428		12.5	34.5	4,000	2	21.3	21	15	8.3	13.7	0.88
6	A.S.	B 396	11.7	36.1	10,600	1	28.1	40	33	12.8	18.9	0.96
	A 394		12.0	36.6	5,400	1	29.6	32	22	10.5	18.4	0.92
7	M.K.	B 554	16.6	48.3	9,700	4		24	26	5.6	19.8	1.40
	A 505		15.6	45.8	8,000	3		23	20	6.1	22.1	1.29
8	T.K.	B 439	14.4	42.4	9,300	0	16.8	22	15	8.3	17.1	0.65
	A 448		13.8	40.2	8,200	1		27	20	11.9	14.8	0.74
9	H.O.	B 493	12.9	38.9	9,600	1	32.0	15	7	6.0	25.4	1.04
	A 508		13.3	40.3	6,000	1	31.8	23	11	6.5	20.4	0.96
10	T.K.	B 461	14.1	41.1	8,200	0		23	18	12.0	11.8	0.78
	A 455		14.1	40.0	5,800	0						
11	H.M.	B 398	12.8	38.4	6,500	1		15	10	6.7	13.8	0.82
	A 398		12.8	37.2	4,100	0		13	10	5.8	12.6	0.82
12	K.M.	B 442	14.0	42.1	9,300	2	15.5	20	21	194(IU/l)	11.0	0.8
	A 448		14.1	42.3	6,900	3	18.0	23	25	186(IU/l)	10.0	0.8
13	I.S.	B 445	14.5	42.7	9,500	1	18.0	17	20	187(IU/l)		
	A 451		14.6	42.9	7,600	2	17.6	21	24	194(IU/l)		
14	J.H.	B 413	13.2	39.3	13,900	2	28.0	20	4	4.8	21.0	0.94
	A 410		13.5	39.3	5,600			16	9	5.3	11.0	0.80
15	K.T.	B 482	14.6	41.6	8,400	1	18.2	18	12	156(IU/l)	15.0	0.7
	A 493		14.7	41.7	7,200	1	17.0	15	14	184(IU/l)	13.5	0.7

B : before      A : after

Table 10-2 Laboratory findings before and after Sultamicillin treatment

Case No.	Name	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (U)	GPT (U)	A/P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	
16	M.N.	B	468	15.3	41.2	8,200	2	17.6	26	20	206(IU/l)	13.4	0.9
		A	477	15.2	41.3	7,000	2	20.2	28	26	197(IU/l)	12.5	0.8
17	T.M.	B	451	14.2	39.7	8,000	1	16.5	14	16	156(IU/l)	13.0	1.0
		A	460	14.1	39.6	7,200	2	18.4	18	21	162(IU/l)	11.5	0.9
18	I.S.	B	456	13.8	40.5	9,000	0	22.6	22	26	7.0	22.1	0.94
		A	463	13.9	40.7	4,600	3		21	18	6.6	20.3	0.91
19	T.F.	B	435	13.1	38.1	5,100	1	28.2	23	18	5.6	17.0	6.79
		A	437	13.4	38.9	11,800	1	22.3	14	7	4.5	10.1	0.85
20	M.S.	B	465	15.2	43.1	7,500	2	18.0	21	20	184(IU/l)	13.0	0.9
		A	478	15.3	43.3	7,000	2	16.5	24	21	190(IU/l)	12.0	0.9
21	A.I.	B	437	14.0	39.9	7,400	1	17.5	13	16	164(IU/l)	13.5	1.0
		A	446	14.1	40.2	6,900	2	19.0	16	18	170(IU/l)	12.0	1.0
22	K.S.	B	415	14.0	39.5	7,600	2	18.0	19	15	172(IU/l)	11.0	0.8
		A	420	14.0	39.8	7,200	2	17.6	22	17	180(IU/l)	10.5	0.9
23	F.T.	B	377	11.9	35.0	4,400	1	10.1	68	59	15.0	19.9	1.01
		A	367	11.8	34.8	4,200	0	17.0	51	51	15.0	17.1	0.86
24	K.K.	B	435	13.3	38.7	8,200	1	23.6	16	15	9.1	27.6	1.28
		A	428	12.9	38.0	7,100	1	24.8	14	11	9.1	24.8	1.16
25	S.O.	B	435	11.9	35.9	8,400	1	36.7	22	12	7.8	14.2	0.79
		A	432	12.0	35.6	8,200	4	38.8	18	9	8.0	11.4	0.73
26	T.S.	B	381	12.0	35.1	6,100	4	18.3	12	9	4.6	16.9	0.88
		A	412	13.0	36.8	8,400	3	23.1	16	6	5.7	15.0	0.85
27	T.S.	B	414	12.7	37.3	5,100	7	7.1	18	10	6.8	17.8	0.73
		A	419	12.8	38.0	4,200	3		10	7	5.4	15.8	1.04
28	T.O.	B	381	11.2	32.6	4,300	0	23.6	17	9	3.7	15.3	1.42
		A	405	12.0	34.4	6,300	3	22.5	14	7	5.0	13.7	1.18
29	N.O.	B	502	16.2	47.3	8,200	0		21	22	13.9	16.3	0.76
		A	514	16.5	48.5	8,000	3		18	24	11.0	18.3	0.72
30	H.H.	B	456	13.6	40.0	11,000	2	21.3	15	10	4.1	21.7	0.67
		A	465	13.8	39.9	7,400	2		11	8	4.0	21.9	0.73

B : before      A : after

## 文 献

- 1) Baltzer, B.; E. Binderup, W. von Daehne, W. O. Godtpredsen, K. Hansen, B. Nielsen, H. Sørensen & S. Vangedal: Mutual pro-drug of  $\beta$ -lactam antibiotics and  $\beta$ -lactamase inhibitors. *The Journal of Antibiotics* 33: 1183-1192, 1980
- 2) 新薬シンポジウム“Sultamicillin”, 第32回日本化学療法学会総会, 札幌, 1984
- 3) 齊藤 玲ほか: Sulbactam/Cefoperazoneに関する研究, *Chemotherapy* 32(S-4): 142-154, 1984
- 4) 加納 弘ほか: 微生物学的定量法ならびにGC, またはGC-MS法による Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の定量法, *Chemotherapy* 32(S-4): 131-141, 1984
- 5) ROGERS, H. J., et al: Pharmacokinetics and bioavailability of sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography. *J. Antimicrob. Chemotherapy* 11: 435-445, 1983
- 6) 齊藤 玲ほか: Bacampicillin の体内動態および臨床成績, *Chemotherapy*, 27(S-4): 64-72, 1979

## SULTAMICILLIN: PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFECTS

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

YASUMICHI KATO and KIYOFUMI ICHIKAWA

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

MASUMI TOMIZAWA

The Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

The Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

Sultamicillin is an orally absorbed prodrug for ampicillin and sulbactam which is  $\beta$ -lactamase inhibitor.

A cross over study of a single 750 mg oral dose of sultamicillin with in fasting and after meal was carried out in 6 healthy male. The mean peak serum concentration of ampicillin and sulbactam, with in fasting and after meal were 8.9 and 9.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 8.4 and 7.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively. The half lives in serum (around one hour) and urinary excretion rate in 8 hours (around 50%) for ampicillin and sulbactam were similar.

Thirty cases, including 14 of respiratory infections and 16 of urinary tract infections, were treated with oral 375 mg sultamicillin: dose twice to four times a day for 4 to 11 days. Sixteen of those cases were cured excellent, 13 were good and one fair case. Efficacy rate was 96.7%.

As to the side effects of the drug, diarrhea and bloody stool were observed in 3 patients.