

Sulbactam・Ampicillin の実験動物における吸収、分布、代謝及び排泄

下岡 新雄・伊藤 俊彦・伊藤 正実・立松 洋・榎垣 一憲
 台糖ファイザー(株)新薬開発センター生化学研究室*

SBT・ABPC (1:2) をラット、イヌ及びマウスに静脈内投与して、SBT 及び ABPC の吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。

1) ラットに SBT・ABPC 60, 120 及び 300mg/kg, イヌに SBT・ABPC 30mg/kg を静注した時、ラット、イヌともに SBT 及び ABPC の血清中濃度はほぼ 1:2 の濃度比を維持しながら漸減した。 $t_{1/2}$ は SBT, ABPC ともにラットでは約 20 分、イヌで約 30 分であった。また、薬力学的パラメーターは雌雄で大差はなかった。

2) ラットに SBT・ABPC 120mg/kg を静注した場合、SBT 及び ABPC は速やかに各組織に移行し、SBT, ABPC ともに腎臓、肝臓で高く、皮膚、肺臓、唾液腺、心臓にも比較的高濃度に分布した。これら組織の SBT と ABPC の濃度比は、殆どの組織でほぼ 1:2 ~ 1:1 で推移した。肉芽嚢形成ラットに SBT・ABPC を静注した場合、両薬物の肉芽嚢内滲出液中への移行は良好で、その SBT 及び ABPC の濃度比はほぼ 1:2 に近かった。

3) ラット又はイヌに SBT・ABPC を静注した場合、尿中に殆どが未変化体の SBT 及び ABPC として排泄され(ラット: SBT 80%, ABPC 58%, イヌ: SBT 94%, ABPC 70%), SBT, ABPC 以外に活性代謝物は認められなかった。糞中への未変化体の排泄は殆どなかった。

4) 実験的昇汞腎炎ラットを用いた試験では、健常群に比べ、血漿中濃度半減期が延長し、SBT 及び ABPC の尿中排泄が減少した。一方、馬杉型糸球体腎炎ラットでは健常ラットと大差なかった。実験的急性肝障害ラットでは健常ラットと大差なかった。実験的慢性肝障害ラットでは、SBT に対する影響は殆どなかったが、ABPC については、血漿中濃度は低い値を示し、尿中排泄率が増加する傾向が認められた。

SBT・ABPC (1:2) を静脈内投与したこれらの成績は SBT, ABPC 単独投与の場合と殆ど差はなく、併用により、その体内動態に相互に影響を及ぼすことはなかった。

Key words: Sulbactam, Ampicillin, β -ラクタマーゼ阻害剤, 生体内動態, 実験的腎障害ラット

Sulbactam (SBT) は β -lactamase 阻害剤であり、少数の菌種を除いてそれ自身の抗菌力は弱い、各種の細菌が産生する β -lactamase に対して不可逆的な不活化作用を有する薬物である^{1,2)}。SBT を β -lactam 系抗生剤と併用する時、併用された抗生剤の β -lactamase による失活を防ぎ、耐性菌に対する抗菌力を増強する³⁾。今回、SBT と Ampicillin (ABPC) を力価比 1:2 に配合した注射剤について、その吸収、分布、代謝及び排泄を検討したので報告する。

実験材料及び実験方法

1. 使用薬物

SBT (ナトリウム塩, 886 μ g 力価/mg 台糖ファイザー社), ABPC (ナトリウム塩, 880 μ g 力価/mg Yungjin Pharm. Ind. Co.) を用いた。投与に際しては SBT と ABPC を力価比 1:2 で配合したもの又は、それぞれを

注射用生理食塩液に溶解して使用した。SBT・ABPC, SBT 及び ABPC 溶液の濃度はそれぞれ 3%, 1% 及び 2% とした。

なお、薬液濃度及び投与量は力価で示し、併用の場合には SBT・ABPC の総力価で示した。

2. 実験動物

Sprague-Dawley 系ラット (雄: 体重 230~290g, 雌: 体重 155~180g), ビーグル犬 (雄: 体重 14~19kg, 雌: 体重 14~17.5kg) を使用した。

動物はいずれも室温 23 \pm 2 $^{\circ}$ C, 湿度 55 \pm 5% の環境下で飼育した。ラットは固型飼料 (CE-2, 日本クレア) 及び飲水を自由に摂取させた。イヌには毎朝 300g の固型飼料 (DS, オリエンタル酵母) を与え、飲水は自由に摂取させた。投与前 15~18 時間絶食させたが飲水は制限しなかった。

* 愛知県知多郡武豊町字 5 号地 2 番地

3. 分析方法

(1) SBT 及び ABPC の定量法

SBT 及び ABPC 濃度は寒天平板拡散法による bioassay 法⁴⁾で測定し、低濃度 (0.4 μ g/ml 以下) の SBT はガスクロマトグラフ-質量分析 (GC-MS) 法⁵⁾で測定した。SBT の bioassay には ABPC 含有培地上 ABPC 高度耐性の *E. coli* 273 を検定菌とし、ABPC の測定には *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とした。SBT 及び ABPC の bioassay 法による検量線を Fig. 1 に示した。検出感度は SBT 0.4 μ g/ml, ABPC 0.01 μ g/ml であった。

(2) バイオオートグラフィー

尿試料 1~5 μ l を Silicagel 薄層クロマトグラフ (TLC) プレート (60F₂₅₄ Merck 社) に塗布した後、酢酸エチル・酢酸・水 (5 : 1 : 1) 混液を用いて展開した。バイオオートグラフィーは前述の SBT 及び ABPC の 2 種の検定用培地を用いた。

4. 薬物投与及び試料採取

(1) 血中濃度

① ラット

ラット (雄) 1 群 4 匹の 5 群を用い、SBT・ABPC 60,

120 又は 300mg/kg, SBT 40mg/kg, ABPC 80mg/kg を、尾静脈内に投与した。投与後 5, 15 及び 30 分, 1, 2 及び 4 時間に外頸静脈より毎回 0.6~1 ml ずつ採血した。また、雌 1 群 4 匹に SBT・ABPC 120mg/kg を静脈内投与し、所定時間に同様の方法で各 4 匹から採血した。これらの血液から血清を分離し、血清中薬物濃度を測定した。

② イヌ

イヌ (雄) 3 匹を用い、SBT・ABPC 30mg/kg を橈側皮静脈内に投与した。投与後 5, 15 および 30 分, 1, 2, 4 及び 6 時間に外頸静脈より毎回 2~4 ml ずつ経時的に採血した。これらのイヌにはいずれも 7 日間以上の間隔をおいて引き続き SBT 10mg/kg 又は ABPC 20mg/kg を静脈内投与し、経時的に採血した。

また雌イヌ 3 匹に SBT・ABPC 30mg/kg を、静脈内投与し、経時的に採血を行った。

血液から血清を分離し、血清中の薬物濃度を測定した。

(2) 臓器・組織内濃度

ラット (雄) 1 群 28 匹に SBT・ABPC 120mg/kg 又は ABPC 80mg/kg を静脈内投与した。投与後 5, 15 及び 30 分, 1, 2, 4 及び 24 時間に各群 4 匹ずつエーテル

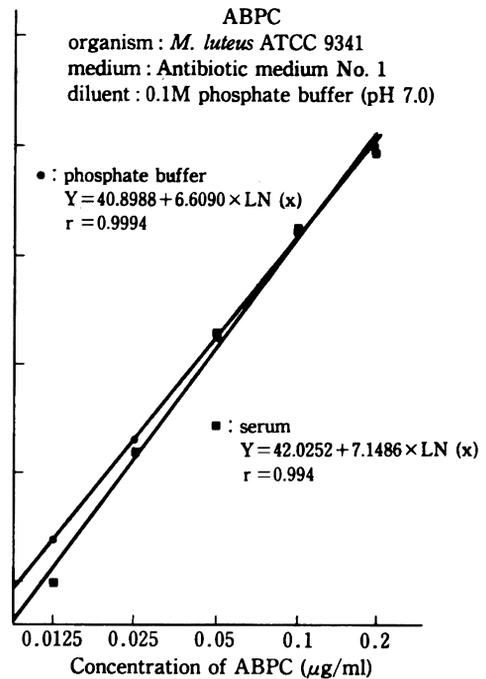
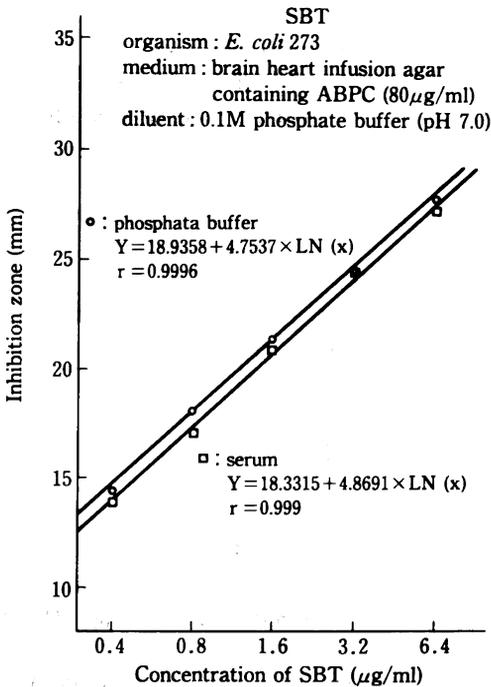


Fig. 1. Standard curves of SBT^a and ABPC^b by bioassay method

a) sulbactam

b) ampicillin

麻酔下で開腹した後、腹大動脈より採血した。屠殺後直ちに、脳、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉、脂肪、唾液腺、胸腺、眼、精巣及び皮膚を摘出した。これらの臓器・組織試料及び血清試料中の薬物濃度を測定した。

(3) ポーチ内滲出液への移行

Seyle⁹⁾の方法に準じ、4匹のラット(雄)の背部に granuloma pouch を作製した。すなわち、ラット背部皮下に20mlの空気を注入して空気嚢を作製し、さらに1%クロトン油含有オリーブ油1mlを注入して、急性滲出性炎症を惹起させた。これらの処置の2日後に空気を除去し、8日後に SBT・ABPC 120mg/kg を静脈内投与した。投与後15及び30分、1、2、4及び6時間に外頸静脈より毎回0.5mlの血液を、また炎症ポーチより0.3mlの滲出液を採取した。得られた血漿及び滲出液中の薬物濃度を測定した。

(4) 尿、糞中排泄

①ラット

ラット(雄)1群4匹に SBT・ABPC 120mg/kg を、また他の1群5匹に SBT 40mg/kg 又は ABPC 80mg/kg を静脈内投与した。投与後個別に代謝ケージ内で飼育し、投与後0~6、6~24、24~48時間の尿及び0~24、24~48時間の糞を採取した。得られた尿及び糞中の薬物濃度を測定し排泄率を算出した。

②イヌ

イヌ(雄)1群3匹に SBT・ABPC 30mg/kg 又は ABPC 20mg/kg を静脈内投与した。投与後、個別に代謝ケージ内で飼育し、投与後0~8、8~24、24~48時間の尿及び0~24、24~48時間の糞を採取した。得られた尿及び糞中の薬物濃度を測定し排泄率を算出した。

(5) 代謝

ラット(雄)2匹に SBT・ABPC 120mg/kg 又はイヌ(雄)2匹に SBT・ABPC 30mg/kg を静脈内投与し得られた0~6時間の尿をそれぞれ試料として用い、バイオオートグラフ法により抗菌性代謝物の検索を行った。

(6) 実験的腎及び肝障害ラット

①昇汞腎炎ラット

生理食塩液に溶解した塩化第二水銀(和光純薬)1mg/kgをラット(雄)の背部皮下に1回投与した。投与後1日目に尿検査を行い、蛋白300mg/dl、ブドウ糖1%以上、ケトン体及び潜血陽性のラット15匹を選び、3日目に実験に供した。

②馬杉型糸球体腎炎ラット

鈴木¹⁰⁾の方法に従い、抗ラット腎ウサギ血清を作製し、得られた抗ラット腎ウサギ血清をラット(雄)の尾静脈内に体重100g当たり0.5mlの割合で1日1回、2

日間投与し、馬杉型糸球体腎炎を誘発させた。抗血清投与後8日目に尿検査を行い、蛋白1000mg/dl以上で潜血が認められたもの10匹を選び、15日目に実験に供した。

③急性肝障害ラット

ラット(雄)に、四塩化炭素(和光純薬)1ml/kgを3日間連日筋肉内投与した。最終投与後4日目の血清生化学検査により、GOT 130~240K.U.、GPT 29~98K.U.に上昇したラット15匹を選び、5日目に実験に供した。

④慢性肝障害ラット

ラットの背部皮下に四塩化炭素とオリーブ油の等量混合液2ml/kgを週2回、13週間皮下投与し、最終投与後4日目に血清生化学検査を行い、GOT 287~595K.U.、GPT 151~266K.U.に上昇したラット15匹を選び、7日目に実験に供した。

①~④の方法により作製した腎、肝障害ラット、それぞれ10~15匹の中、5匹に SBT・ABPC 120mg/kg を静脈内投与し、投与後15及び30分、1及び2時間に外頸静脈より毎回0.5mlずつ採血した。血漿を分離して、SBT及びABPCの濃度測定用に供した。他の5匹に SBT・ABPC 120mg/kg を静脈内投与した後メタボリックケージ中に飼育し、投与後0~1、1~2、2~24時間の尿を採取し、5匹分を合わせて試料とした。さらに①、③及び④のラット各5匹についてはエーテル麻酔下で総胆管にカニューレ(PE-10, Clay Adams社)を挿入した後、SBT・ABPC 120mg/kg を静脈内投与した。その後直ちに、Bollman型ケージに保定し、投与後0~24時間の胆汁を採取し、試料とした。

なお、対照として、同条件で飼育した健常ラットを用いた。

5. 薬動学的パラメーター

血清中濃度半減期($t_{1/2}$)は血清中濃度(対数換算)一時間曲線がほぼ直線的に減衰する静注後15~120分の血清中濃度を用い、非線形最小二乗法により算出した。

血清中濃度曲線下面積(AUC)は台形法により最終測定時点までの面積を求めた後、次式により無限時間までの値を算出した。

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{K_{el}}$$

この時 C_t は最終測定時点の血清中濃度を示し、 K_{el} は最終から2時点の血清中濃度より求めた消失速度定数を示す。

また、血清クリアランス(CL)及び分布容積(Vd)は次式により算出した。

$$CL = \frac{D}{AUC_{0-\infty}}$$

$$Vd = \frac{D}{C_0}$$

Dは投与量を示し、 C_0 は静注後15~120分の血清中濃度一時間の回帰式より算出した静注直後(0時点)の血清中濃度を示す。

実験成績

1. 血中濃度

(1) ラット

ラット(雄)に SBT・ABPC 120mg/kg (SBTとして40mg/kg, ABPCとして80mg/kg)を静脈内投与した時の血清中濃度推移を, SBT 40mg/kg 又は ABPC 80mg/kg を静脈内投与した場合と比較して Fig. 2に示した。

SBT・ABPC 120mg/kg を静脈内投与した場合, SBT及びABPCの血清中濃度は投与後5分で各々67.6及び179 μ g/ml, 15分で40.3及び86.4 μ g/ml, 120分で1.0及び2.3 μ g/mlであり, SBTとABPCの濃度比はほぼ1:2で推移した。

投与後120分までの血清中濃度半減期($t_{1/2}$)は SBTが20分, ABPC 21分であり, 120分以降は SBT, ABPCともに緩慢に減少した。血清中濃度曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は, SBT 33 μ g·hr/ml, ABPC 65 μ g·hr/ml

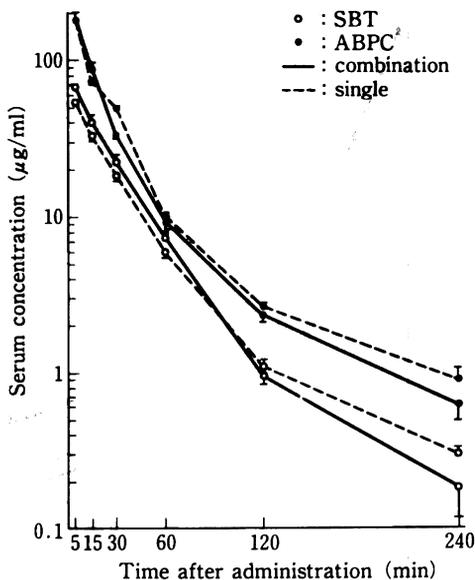


Fig. 2. Serum concentrations of SBT^a and ABPC^b in male rats after intravenous administration of SBT and ABPC in combination or alone at a dose of 40 mg/kg and 80 mg/kg respectively (mean \pm SE, n=4)

a) subactam
b) ampicillin

mlで SBT, ABPCの AUCもほぼ1:2の比であった。また SBT, ABPCともに分布容積(Vd)は約0.7~0.8 l/kg, 血清クリアランス(CL)は1.2~1.3 l/hr·kgであった。

また, SBT・ABPC 120mg/kg 投与時の血清中濃度の推移は SBT 40mg/kg, ABPC 80mg/kgをそれぞれ単独投与した場合とほぼ同じ推移を示し, 薬動学的パラメーターも大差なかった (Table 1)。

用量との相関性を見るため, SBT・ABPC 60, 120又は300mg/kgをラットに静脈内投与し, 血清中濃度の経時的推移を調べ, その結果を Fig. 3に示した。

投与後30分の濃度は60, 120, 300mg/kgの各投与量でそれぞれ SBT 10.2, 22.2, 59.6 μ g/ml, ABPC 19.1, 33.5, 100 μ g/mlであり, また $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ SBT 16, 33, 81 μ g·hr/ml, ABPC 36, 65, 173 μ g·hr/mlであり用量にはほぼ対応した (Table 1)。

雌ラットに SBT・ABPC 120mg/kg を静脈内投与した時の血清中濃度の推移を上述の雄ラットの成績と比較した。雌ラットにおける SBT及びABPCの血清中濃度の推移は, 雄ラットの場合とほぼ同様であり (Fig. 4), 薬動学的パラメーターも大差なかった (Table 1)。

(2) イヌ

イヌに SBT・ABPC 30mg/kg (SBTとして10mg/kg, ABPCとして20mg/kg)を静脈内投与した時の血清中濃度推移を, ABPC 20mg/kgを静脈内投与した場合と比較して Fig. 5に示した。

SBT・ABPCを静脈内投与した場合, SBT及びABPCの血清中濃度は投与後5分で各々54.6及び91.7 μ g/ml, 15分で30.2及び57.5 μ g/ml, 2時間で2.19及び3.23 μ g/mlであり, 各測定時点の SBT, ABPC濃度比はほぼ1:2であった。 $t_{1/2}$ は SBT及びABPCでそれぞれ28及び26分, Vdはそれぞれ, 0.24及び0.26 l/kg, CLはそれぞれ, 0.34及び0.38 l/hr·kg, AUCはそれぞれ, 30及び53 μ g·hr/mlであった (Table 2)。

この ABPCの血清中濃度推移は, ABPC 単独20mg/kgを投与した時の血清中濃度推移とほぼ同じであった (Table 2)。

雌イヌに, SBT・ABPC 30mg/kgを静脈内投与した時の血清中濃度推移を雄イヌに投与した場合と比較して Fig. 6に示した。雌イヌにおける, SBT及びABPCの血清中濃度の推移は, 雄イヌの場合とほぼ同様であり, 薬動学的パラメーターにおいても雌雄で大差はなかった (Table 2)。

2. 分布

(1) 臓器・組織内分布

ラット(雄)に SBT・ABPC 120mg/kgを静脈内投

Table 1. Pharmacokinetic parameters for SBT and ABPC in rats after intravenous administration of SBT and ABPC in combination or alone

Drug	Sex	Dose (mg/kg)	SBT				ABPC			
			$t_{1/2}$ (min.)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Vd (l/kg)	CL (l/h·kg)	$t_{1/2}$ (min.)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Vd (l/kg)	CL (l/h·kg)
SBT·ABPC	M	60	21	16	0.69	1.2	22	36	0.76	1.1
		120	20	33	0.66	1.3	21	65	0.83	1.2
		300	20	81	0.64	1.2	19	173	0.65	1.2
SBT	M	40	22	28	0.82	1.5				
ABPC	M	80					22	70	0.76	1.2
SBT·ABPC	F	120	19	38	0.53	1.1	20	54	1.08	1.5 ^{a)}

Each value represents the mean of 4 rats

$t_{1/2}$: serum half-life during elimination phase

AUC: area under the serum concentration curve from zero time to infinity

Vd: distribution volume ($Vd = \frac{D}{C_0}$)

CL: serum clearance ($CL = \frac{D}{AUC}$)

D: dose (mg/kg)

C_0 : initial concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

*: $p < 0.05$ (combination vs single, male vs female^{b)})

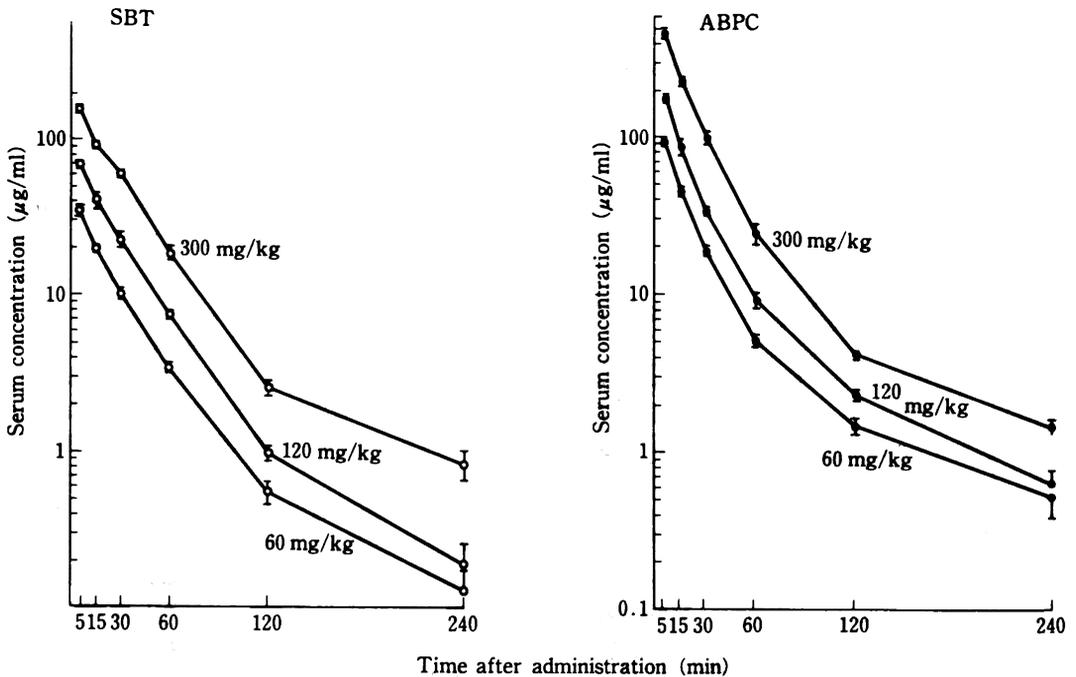


Fig. 3. Serum concentrations of SBT and ABPC in male rats after intravenous administration of SBT · ABPC (1 : 2) at doses of 60, 120 and 300 mg/kg (mean \pm SE, n=4)

与した時のSBT及びABPCの各種臓器・組織内濃度をそれぞれTable 3及び4に示した。

SBTとABPCは投与後5分で速やかに各臓器・組織に移行し、SBTについては腎臓 $389\mu\text{g/g}$ 、肝臓 $102\mu\text{g/g}$ で血清中濃度 $56\mu\text{g/ml}$ より高く、皮膚、肺臓、唾液腺、心臓にも比較的高濃度に分布したが脳への移行は低かった。ABPCについては腎臓 $609\mu\text{g/g}$ 、肝臓 $319\mu\text{g/g}$ であり血清中濃度 $182\mu\text{g/ml}$ より高く、皮膚、肺臓、唾液腺、心臓にも比較的高濃度に分布したが、脳への移行は低かった。

SBTとABPCの濃度比はどの測定時点においても肝臓を除いたほとんどの臓器・組織ではほぼ1:2~1:1であった。なお、肝臓ではSBTに比較して、ABPCの移行が高く、また濃度の減衰も緩慢であることから、SBTとABPCの濃度差が経時的に大きくなる傾向が認められた。また、この時の各種臓器・組織内のABPC濃度はABPC単独 80mg/kg を静脈内投与したときの濃度(Table 5)とはほぼ同程度であった。

これらの臓器・組織内のSBT及びABPC濃度は、血清中濃度の減衰に伴って漸次減少し、投与後24時間には

SBT、ABPCともにすべての臓器・組織で検出限界以下であった。

(2)ラット肉芽嚢(ポーチ)内滲出液への移行

背部皮下に炎症ポーチを作製したラットにSBT・ABPC 120mg/kg を静脈内投与した時のポーチ内滲出液中濃度の経時的推移をFig. 7に示した。SBT及びABPCの滲出液中への移行は良好で、その濃度は投与後30分にピーク(SBT $7.7\mu\text{g/ml}$ 、ABPC $11.4\mu\text{g/ml}$)に達し、SBT及びABPCの比はほぼ1:2に近かった。滲出液中の濃度は投与後60分以降では血漿中濃度よりも高い値を示し、投与後6時間でもSBT $0.4\mu\text{g/ml}$ 、ABPC $1.9\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 尿・糞中排泄

(1)ラット

ラット(雄)にSBT・ABPC 120mg/kg を静脈内投与した時の尿・糞中排泄率をTable 6に示した。投与後48時間までの尿及び糞中にそれぞれSBT 80及び1%、ABPC 58及び2%が排泄され、そのほとんどが6時間までの尿中(SBT 80%、ABPC 57%)に排泄された。この排泄率はSBT (40mg/kg)又はABPC (80mg/kg)

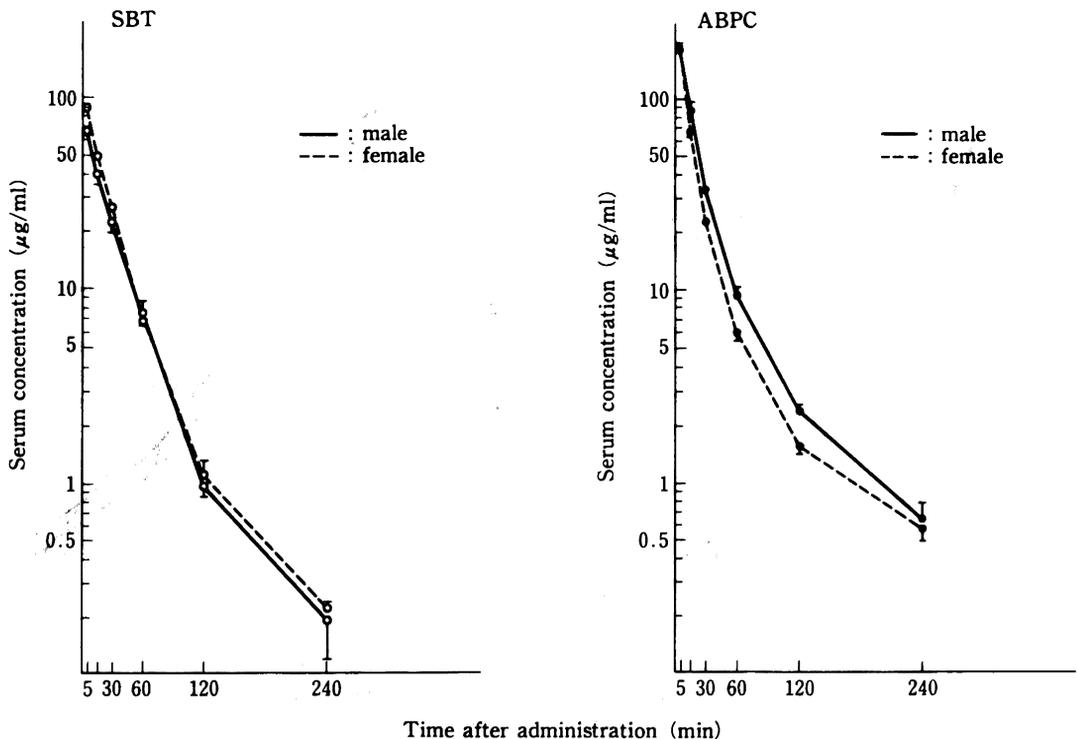


Fig. 4. Serum concentrations of SBT and ABPC in male and female rats after intravenous administration of SBT・ABPC (1:2) at a dose of 120mg/kg (mean \pm SE, $n=4$)

Table 2. Pharmacokinetic parameters for SBT and ABPC in dogs after intravenous administration of SBT and ABPC in combination or alone

Drug	Sex	Dose (mg/kg)	SBT				ABPC			
			$t_{1/2}$ (min.)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Vd (l/kg)	CL (l/h·kg)	$t_{1/2}$ (min.)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Vd (l/kg)	CL (l/h·kg)
SBT·ABPC	M	30	28	30	0.24	0.34	26	53	0.26	0.38
SBT	M	10 ^{c)}	33	28	0.31 ^{*a)}	0.37				
ABPC	M	20					27	60	0.24	0.33
SBT·ABPC	F	30	33 ^{*b)}	39	0.23	0.26	30	59	0.27	0.35

$t_{1/2}$: serum half-life during elimination phase

AUC: area under the serum concentration curve from zero time to infinity

Vd: distribution volume ($Vd = \frac{D}{C_0}$)

CL: serum clearance ($CL = \frac{D}{AUC}$)

D: dose (mg/kg)

C_0 : initial concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

*: $p < 0.05$ (combination vs single^{a)}, male vs female^{b)})

c) SBT pharmacokinetic parameters calculated from the serum concentration data in publication (Kano H et al., Chemotherapy 32(s-4): 121-130, 1984)

Each value represents the mean of 3 dogs

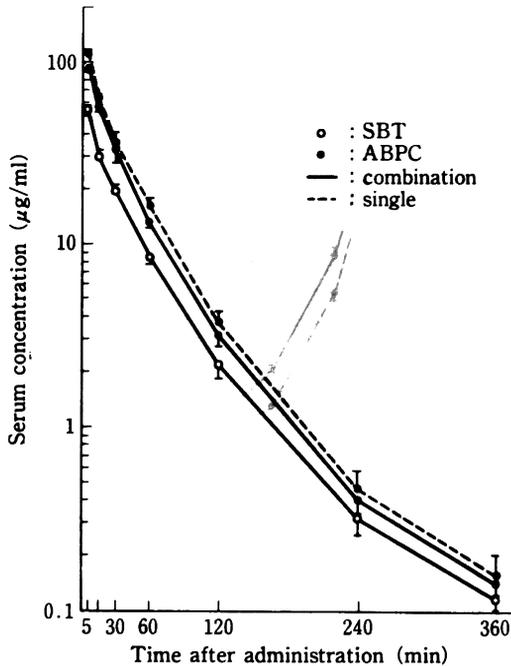


Fig. 5. Serum concentrations of SBT and ABPC in male dogs after intravenous administration of SBT·ABPC (1:2) at a dose of 30 mg/kg or ABPC at a dose of 20 mg/kg (mean \pm SE, n=3)

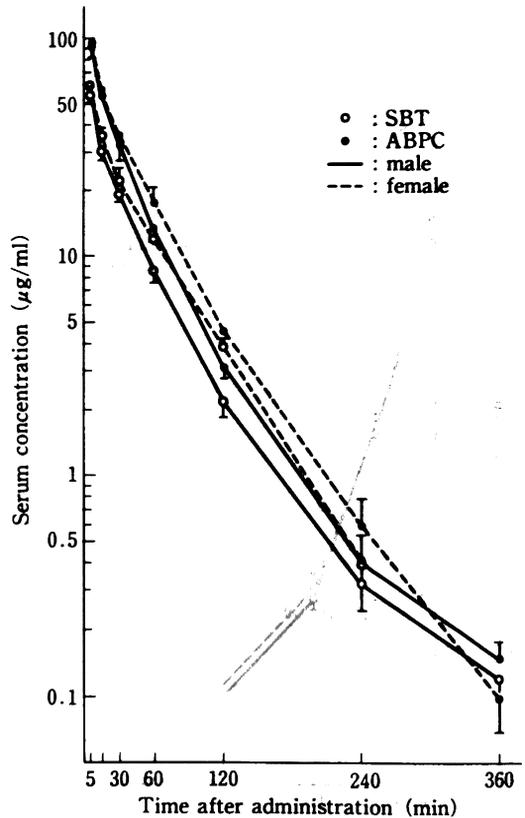


Fig. 6. Serum concentrations of SBT and ABPC in male and female dogs after intravenous administration of SBT·ABPC (1:2) at a dose of 30 mg/kg (mean \pm SE, n=3)

をそれぞれ単独で静脈内投与した場合とほぼ同様であった (Table 6)。

(2) イヌ

イヌに SBT・ABPC 30mg/kg を静脈内投与した時の尿及び糞中排泄率を Table 7 に示した。

投与後48時間までの尿に、SBT 94%、ABPC 70%が排泄され、そのほとんどが24時間までの尿中 (SBT 79%、ABPC 61%) に排泄された。48時間までの糞中には SBT が 0.2% 排泄されたのみで ABPC 未変化体は検出されなかった。

Table 3. Tissue distribution of SBT in male rats after intravenous administration of SBT・ABPC (1:2) at a dose of 120 mg/kg

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)						
	5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	24 h
Serum	56.0	28.3	13.9	3.86	0.88	0.14	ND
Brain	1.14	0.86	0.40	0.12	ND	ND	ND
Heart	18.2	10.1	5.12	1.89	0.44	0.08	ND
Lung	28.0	16.1	7.79	2.86	0.81	0.15	ND
Liver	102	64.3	29.5	7.01	1.37	0.30	ND
Kidney	389	223	80.7	16.9	2.99	0.48	ND
Spleen	14.5	13.1	6.58	2.53	0.47	ND	ND
Muscle	8.76	5.50	2.49	0.93	0.19	0.01	ND
Fat	13.4	7.24	4.35	1.00	0.43	0.11	ND
Salivary gland	27.4	18.1	7.84	2.32	0.28	ND	ND
Thymus	14.5	6.61	4.36	1.10	0.26	ND	ND
Eye	11.8	7.45	4.32	1.96	0.40	ND	ND
Testis	7.80	4.77	2.69	0.97	0.32	0.06	ND
Skin	44.1	24.7	10.2	2.85	0.69	ND	ND

Each value represents the mean of 4 rats
ND: not detected

Table 4. Tissue distribution of ABPC in male rats after intravenous administration of SBT・ABPC (1:2) at a dose of 120 mg/kg

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)						
	5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	24 h
Serum	182	62.5	24.4	5.38	1.55	0.45	ND
Brain	1.98	0.80	0.33	0.14	0.11	ND	ND
Heart	25.6	12.5	4.43	1.53	0.63	0.14	ND
Lung	46.1	21.6	8.50	2.91	1.35	0.42	ND
Liver	319	238	127	45.0	21.4	4.74	ND
Kidney	609	271	89.4	18.1	8.13	1.39	ND
Spleen	23.3	15.7	8.06	2.72	0.77	0.22	ND
Muscle	16.9	6.29	2.98	1.05	0.43	0.11	ND
Fat	20.3	8.39	4.35	0.97	0.61	0.28	ND
Salivary gland	31.3	14.0	4.40	1.60	0.60	0.20	ND
Thymus	25.3	9.25	4.63	1.21	0.51	0.16	ND
Eye	15.3	9.40	4.40	1.66	0.52	0.12	ND
Testis	13.8	7.03	3.15	0.91	0.55	0.16	ND
Skin	71.0	37.9	12.8	3.76	1.68	0.39	ND

Each value represents the mean of 4 rats
ND: not detected

このときの ABPC の排泄率は ABPC (20mg/kg) を単独で静脈内投与した場合とほぼ同様であった (Table 7)。

4. 代謝

SBT・ABPC 120mg/kg をラット (雄) に、30mg/kg をイヌ (雄) に静注し、それぞれ投与後 0～6 時間の尿について TLC バイオオートグラフィーを行った。その結果、ラット、イヌいずれにおいても SBT 及び ABPC 以外の阻止円を認めず、抗菌活性代謝物は存在しなかった (Fig. 8)。

5. 実験的腎及び肝障害ラット

(1)腎障害ラット

昇汞腎炎ラット (尿細管障害) 及び馬杉型糸球体腎炎ラットに SBT・ABPC 120mg/kg を静注した時の血漿中濃度、尿及び胆汁中排泄率を健常ラットと比較し、それぞれ Fig. 9 及び Fig. 10 に示した。

昇汞腎炎ラットでは、投与後 24 時間までの SBT 及び ABPC の尿中排泄率はそれぞれ 71% 及び 37% であり、健常ラットの場合 (SBT 85%、ABPC 46%) に比べ両薬物の尿中への排泄が抑制され、血漿中濃度が高い値を示した。また、障害群の胆汁中排泄率は (投与後 24 時間までに SBT 5%、ABPC 44%) 健常群 (SBT 2%、

Table 5. Tissue distribution of ABPC in male rats after intravenous administration of ABPC at a dose of 80 mg/kg

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)						
	5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	24 h
Serum	153	55.7	13.9	4.34	1.08	0.47	ND
Brain	1.65	0.57	0.24	0.12	0.06	ND	ND
Heart	24.5	8.39	3.54	1.47	0.48	0.04	ND
Lung	36.3	14.8	7.01	2.78	1.00	0.17	ND
Liver	266	240	89.1	41.8	15.1	3.54	ND
Kidney	532	200	58.2	6.68	3.76	0.45	ND
Spleen	21.8	15.2	8.08	2.46	0.80	0.23	ND
Muscle	14.8	5.12	2.58	0.82	0.23	0.12	ND
Fat	22.5	7.26	8.03	1.16	0.31	0.16	ND
Salivary gland	27.2	11.0	4.20	1.41	0.38	0.08	ND
Thymus	17.3	6.01	3.25	0.80	0.32	0.07	ND
Eye	12.2	7.75	3.41	1.18	0.44	0.03	ND
Testis	10.5	4.88	1.85	0.55	0.22	0.08	ND
Skin	66.1	34.1	9.95	3.28	0.88	0.29	ND

Each value represents the mean of 4 rats
ND: not detected

Table 6. Urinary and fecal excretions of SBT and ABPC in rats after intravenous administration of SBT and ABPC in combination or alone

Time (h)	Recovery (% of dose)							
	SBT・ABPC (1:2) 120 mg/kg				SBT 40 mg/kg		ABPC 80 mg/kg	
	SBT		ABPC		SBT		ABPC	
	urine	feces	urine	feces	urine	feces	urine	feces
0-6	79.6	—	57.3	—	70.8	—	53.7	—
0-24	—	1.2	—	1.5	—	2.7	—	0.03
6-24	0.6	—	0.5	—	1.0	—	0.6	—
24-48	0	0.06	0.01	0	0.08	0.5	0.01	0
Cumulative	80.2	1.3	57.8	1.5	71.9	3.3	54.3	0.03
Total	81.5		59.3		75.2		54.4	

Each value represents the mean (n=4;SBT・ABPC, n=5;SBT,ABPC)

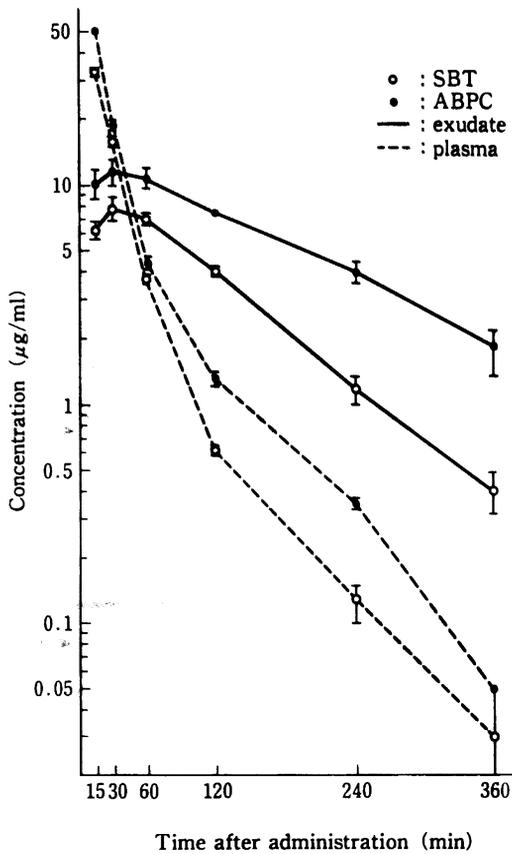


Fig. 7. Plasma and exudate concentrations of SBT and ABPC in male rats bearing granuloma pouches after intravenous administration of SBT・ABPC (1:2) at a dose of 120 mg/kg (mean ± SE, n = 4)

ABPC 23%) に比べ高かった。一方、馬杉型糸球体腎炎ラットでは血漿中濃度、尿中排泄率ともに健常ラットと大差なかった。

(2)肝障害ラット

四塩化炭素惹起肝障害ラットに SBT・ABPC 120 mg/kg を静注した時の血漿中濃度、尿及び胆汁中排泄率を健常ラットと比較し、Fig. 11 及び 12 に示した。

慢性肝障害ラットでは ABPC の胆汁中排泄率 (投与後 24 時間までに 7%) は健常ラット (22%) に比べ低下したが、ABPC の尿中排泄率 (投与後 24 時間までに 73%) は健常群 (55%) に比べ増加する傾向がみられ、ABPC の血漿からの消失が速かった。

この時、SBT の排泄、血漿中濃度にはほとんど影響はなかった。一方、急性肝障害ラットの SBT、ABPC の血漿中濃度、尿及び胆汁中排泄率は健常ラットの場合と大差なかった。

考 察

SBT・ABPC (1:2) をラット及びイヌに静脈内投与した場合、SBT 及び ABPC の血中濃度はほぼ 1:2 の濃度比を維持しながら推移した。血中濃度半減期 ($t_{1/2}$)、血清クリアランス (CL)、分布容積 (Vd) 等の血中濃度パラメーターにおいても SBT と ABPC の値はほぼ一致し、両薬物の血中動態が近似していることが確認された。

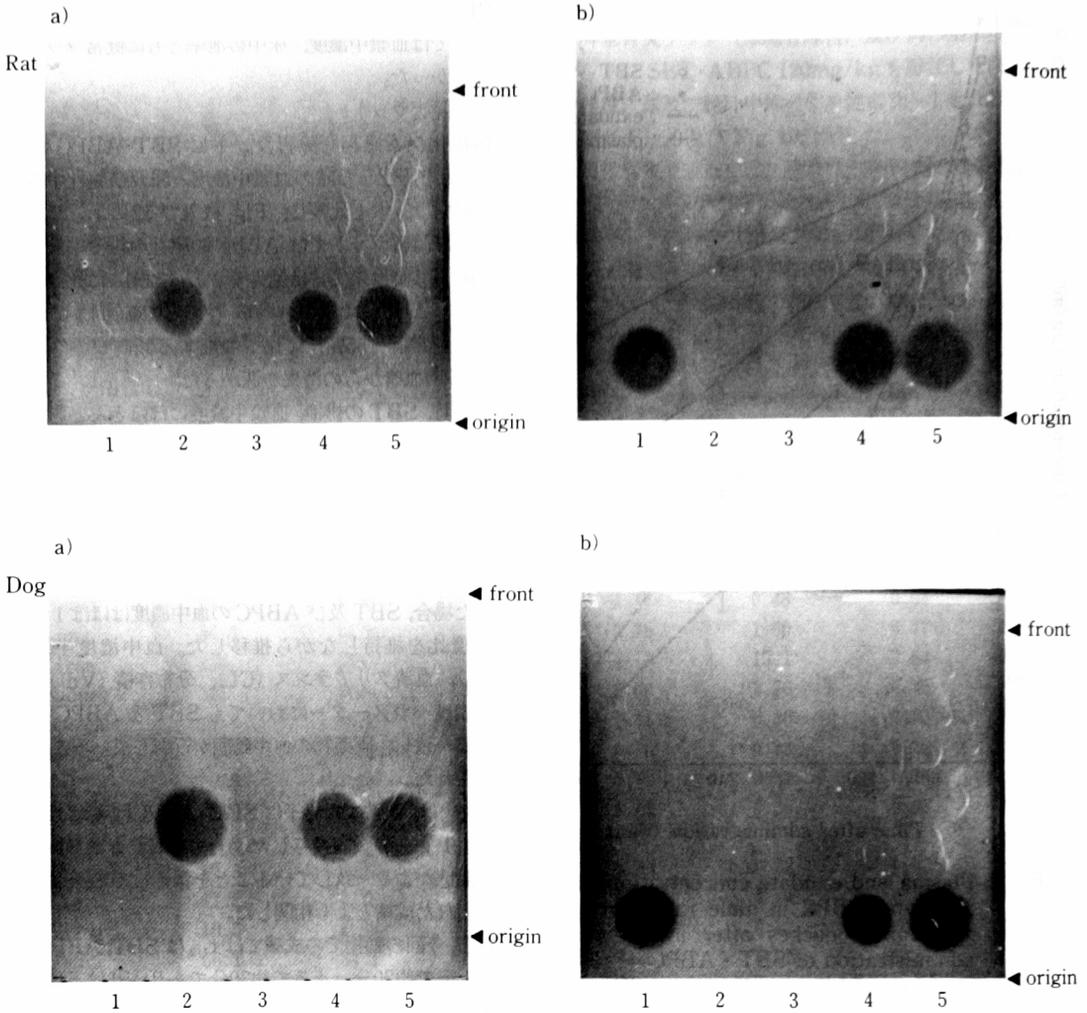
柴ら⁸⁾は、健常成人男子に SBT・ABPC (1:2) 0.75 g 又は 1 g を静脈内投与した場合も SBT と ABPC の血中動態がよく一致していることを報告しており、動物で得られた成績とよく相関した。

但し、今回の動物での成績では $t_{1/2}$ は SBT、ABPC ともラットで約 20 分、イヌで約 30 分であり Vd は SBT、ABPC ともにラットで約 0.7 l/kg、イヌで約 0.25 l/kg

Table 7 Urinary and fecal excretions of SBT and ABPC in dogs after intravenous administration of SBT and ABPC in combination or alone

Time (h)	Recovery (% of dose)					
	SBT・ABPC (1:2) 30 mg/kg				ABPC 20 mg/kg	
	SBT		ABPC		ABPC	
	urine	feces	urine	feces	urine	feces
0-8	78.7	—	61.0	—	68.0	—
0-24	—	0.2	—	0	—	0
8-24	14.2	—	9.0	—	0.04	—
24-48	0.7	0	0.05	0	0.001	0
Cumulative	93.6	0.2	70.0	0	68.0	0
Total	93.7		70.0		68.0	

Each value represents the mean of 3 dogs



Conditions

TLC plate : silicagel 60 F₂₅₄ (Merck, precoated)

Mobile phase : ethyl acetate : acetic acid : water (5:1:1)

Test organism : a) *E. coli* 273 in BHI agar containing ABPC (80 μ g/ml)

b) *M. luteus* ATCC 9341 in Antibiotic medium No.1

Application sample

	a)	b)
1. ABPC standard (0.1 mg/ml)	2 μ l	2 μ l
2. SBT standard (10 mg/ml)	1 μ l	1 μ l
3. Urine before dose	5 μ l	5 μ l
4. Urine after dose, 0-6 h (1)	5 μ l*	1 μ l
5. Urine after dose, 0-6 h (2)	5 μ l*	1 μ l

* Sample was diluted with phosphate buffer

Fig. 8. Bioautograms of urine in male rats and male dogs after intravenous administration of SBT · ABPC (1:2) at a dose of 120 mg/kg and 30 mg/kg, respectively

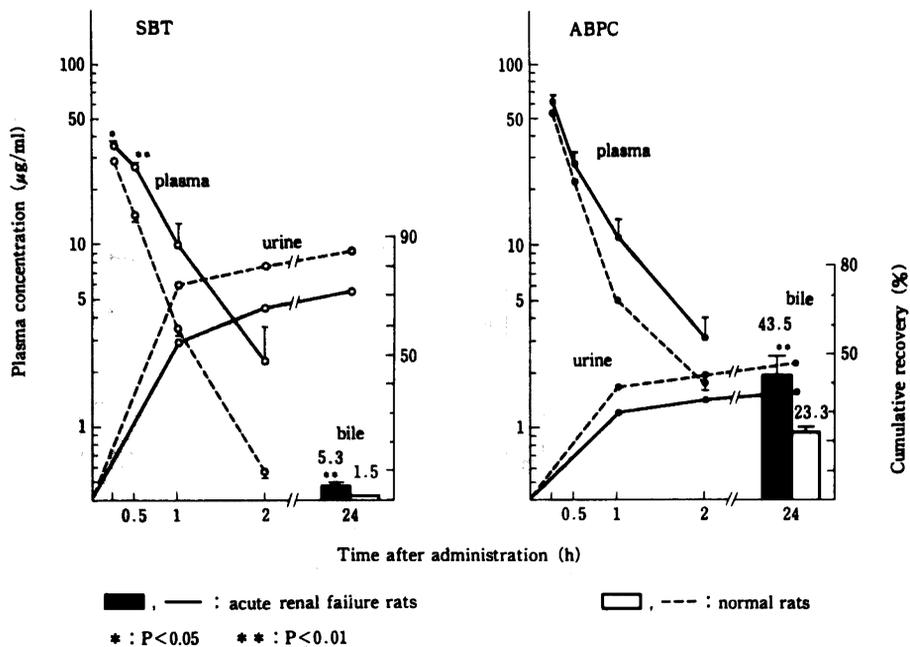


Fig. 9. Plasma concentrations urinary and biliary excretions after intravenous administration of 120 mg/kg of SBT・ABPC (1:2) to HgCl_2 -induced acute renal failure rats or normal rats (mean \pm SE, n=5)

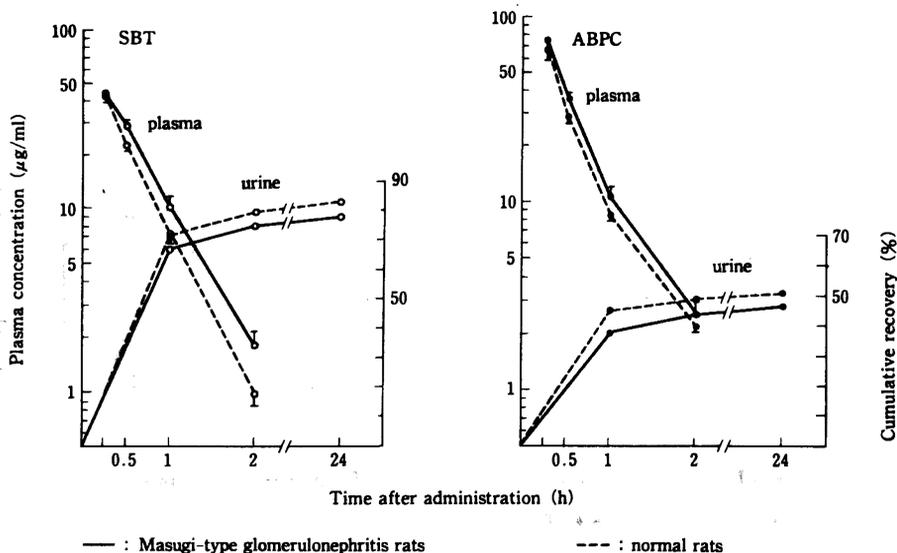


Fig. 10. Plasma concentrations and urinary excretions after intravenous administration of 120 mg/kg of SBT・ABPC (1:2) to Masugi-type glomerulonephritis rats or normal rats (mean \pm SE, n=5)

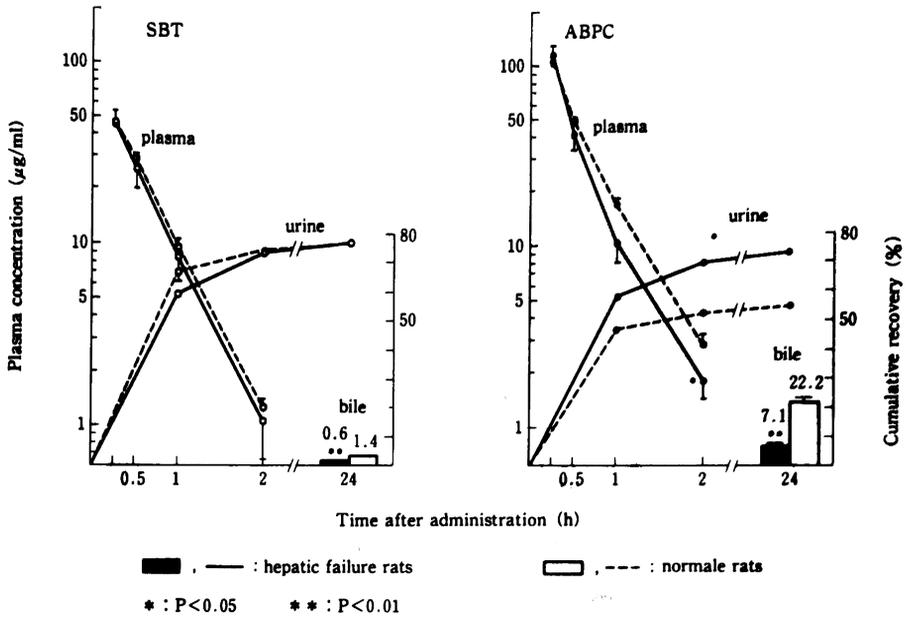


Fig. 11. Plasma concentrations and urinary and biliary excretions after intravenous administrations of 120 mg/kg of SBT ABPC (1: 2) to CCl₄-induced chronic hepatic failure rats or normal rats (mean ± SE, n = 5)

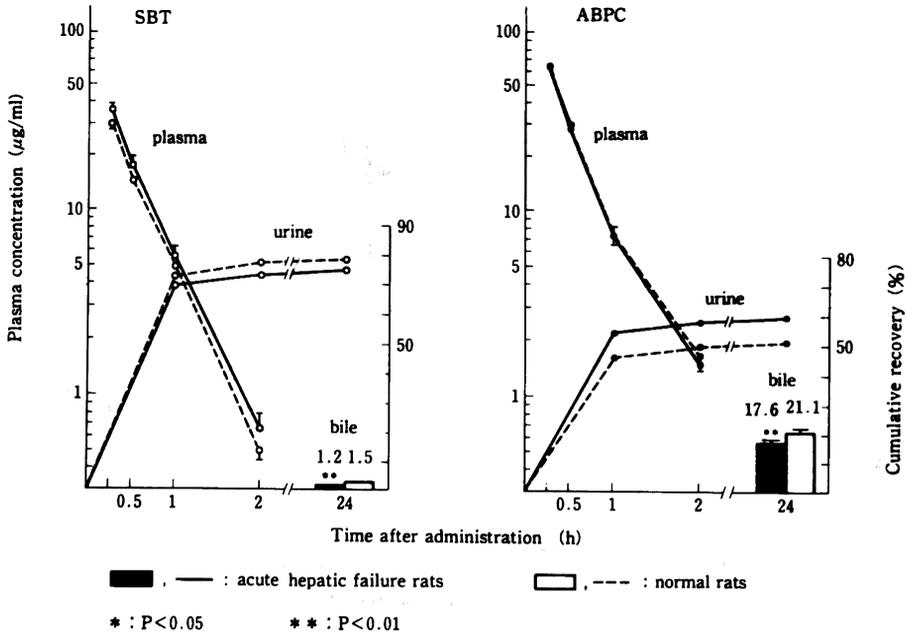


Fig. 12. Plasma concentrations and urinary and biliary excretions after intravenous administration of 120 mg/kg of SBT ABPC (1: 2) to CCl₄-induced acute hepatic failure rats or normal rats (mean ± SE, n = 5)

であった。一方ヒトでの $t_{1/2\beta}$ はSBT, ABPCともに約60分、SBT, ABPCのVdは0.1~0.16 l/kg (7~11 l)であったと報告されている^{8,9}。

また、今回、SBTとABPCの併用又は単独投与時の体内動態を比較した結果、ラット及びイヌにSBT・ABPCを静脈内投与した場合のSBTとABPCの血中濃度、分布、代謝、排泄はSBT, ABPCの単独投与での成績又は先に報告したSBT単独での成績¹⁰と大差なく、SBTとABPCが相互に影響を及ぼすことがないことが確認された。

Fouldsら¹¹は、ヒトにおいてSBTをABPC, penicillin G (PCG), 又はcefoperazone (CPZ)と併用、またはそれぞれ単独で静脈内投与した時の成績から、SBTとこれら併用薬物が相互にその血中動態に影響を及ぼすことがなかったことを報告した。我々もすでにSBTとCPZの配合剤をラット又はイヌに静脈内投与した場合、それぞれの生体内動態へ相互に影響しないことを報告した¹⁰。

SBT・ABPCをラットに静脈内投与した場合、SBT及びABPCはともに速やかに各種臓器・組織に分布し、腎臓、肝臓に高濃度に移行し、皮膚、肺臓、唾液腺、心臓にも比較的高濃度の移行を示した。SBTとABPCの分布の傾向はよく近似しており、殆どの臓器・組織でその濃度比は血中濃度とほぼ同様の1:2~1:1を維持していた。また、背部皮下に炎症ポーチを作製したラットにSBT・ABPCを静注した場合、ポーチ内滲出液中へのSBT, ABPCの移行は良好で、SBTとABPCの濃度は持続的であり、その濃度比もやはり1:2に近かった。

ABPC耐性菌に対する最少発育阻止濃度(MIC)からみたSBTとABPCの至適濃度比は1:2であることが明らかにされている¹⁾。上記の成績からSBT及びABPCはその1:2配合剤を静注した場合、生体内においても両者の協力効果が期待できる濃度比を維持していることが示された。

イヌにSBT・ABPCを静脈内投与した場合、殆どが活性本体である未変化体のままで速やかに尿中に排泄され、このことはヒトの場合も同様であった⁸⁾。一方、ラットにSBT・ABPCを静脈内投与した場合、投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は、SBT約80%、ABPC約60%であり、ABPCについては一部糞中への排泄が考えられた。因みにラットの場合、胆汁への未変化体の排泄は、SBT 2%、ABPC 23%であり、ABPCの胆汁への未変化体の排泄が比較的多かった。但し、ABPC未変化体の糞中への排泄は2%以下であったことから胆汁排泄されたABPCは、酵素的又は化学的分解を受け、

不活化されて、糞中に排泄されるものと推定される。

文 献

- 1) WISE R, ANDREWS J M, BEDFORD K A: Clavulanic acid and CP-45,899: A comparison of their *in vitro* activity in combination with penicillins. *J Antimicrob Chemother* 6: 197~206, 1980
- 2) 横田健, 関口玲子, 東映子, 鈴木映子: Sulbactamの各種 β -lactamase不活化作用とペニシリン結合蛋白に対する親和性. *Chemotherapy* 32 (S-4): 11~19, 1984
- 3) 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
- 4) 加納弘, 竹居春実, 大森健太郎, 村上昌弘, 下岡新雄, 福島英明, 沖俊一: Sultamicillinの実験動物における吸収, 分布, 代謝及び排泄. *Chemotherapy* 33 (S-2): 128~153, 1985
- 5) 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* 33 (S-4): 131~141, 1984
- 6) SEYLE H: On the mechanism through which hydrocortisone affects the resistance of tissue to injury. An experimental study with the granuloma pouch technique. *JAMA* 152: 1207~1213, 1953
- 7) 鈴木良雄, 伊奈圭子, 原田美登里, 山上一香: 実験的Nephrotic ratに関する薬理学的研究(第1報) 抗ラット腎家兔血清投与によるrat nephrosisの発症と腎酵素活性の変化. *日薬理誌* 58: 572~585, 1972
- 8) 柴孝也, 他: Sulbactam・Ampicillinに関する臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-8): 149~159, 1988
- 9) BROWN R M, WISE R, ANDREW J M, HANCOX J: Comparative pharmacokinetics and tissue penetration of sulbactam and ampicillin after concurrent intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 21: 565~567, 1982
- 10) 加納弘, 下岡新雄, 沖俊一: SulbactamおよびSulbactam/Cefoperazoneの吸収, 分布, 代謝および排泄. *Chemotherapy* 32 (S-4): 121~130, 1984
- 11) FOULDS G, STANKEWICK J P, MARSHALL D C, O'BRIEN M M, HAYES S L, WEIDLER D J, McMAHON F G: *Antimicrob Agents Chemother* 23 (5): 692~699, 1983

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF SULBACTAM AND AMPICILLIN AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION TO RATS AND DOGS

KINO SHIMOOKA, TOSHIHIKO ITO, MASAMI ITO, HIROSHI TATEMATSU and KAZUNORI ENOGAKI

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

5-2 Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi 470-23, Japan

We studied the pharmacokinetics of sulbactam (SBT) and ampicillin (ABPC) in combination (1:2) or alone, after intravenous administration to rats and dogs. The following results were obtained.

- 1) The serum levels of SBT and ABPC achieved after intravenous administration of SBT·ABPC (1:2) were close to and maintained a ratio of 1:2; they were higher in dogs than in rats. The serum half-life of both SBT and ABPC was c. 20 min in rats and 30 min in dogs. The dose-related serum level and AUC were observed in rats given 60, 120 and 300 mg/kg of SBT and ABPC in combination. The pharmacokinetic parameters in males were almost the same as in females.
- 2) SBT and ABPC were rapidly and widely distributed in various tissues after dosing. The concentrations of both SBT and ABPC were highest in the kidney and liver followed by serum, skin, lung, salivary gland and heart. In almost all tissues, SBT and ABPC levels declined from a ratio of 1:2 to 1:1. SBT and ABPC penetrated well into exudate in rat pouches.
- 3) After intravenous administration of SBT and ABPC, both drugs were predominantly recovered in urine at rates of 80% and 58% in rats, and 94% and 70% in dogs, respectively. No other active metabolites were detected in urine by means of TLC-bioautography. Fecal excretion of SBT and ABPC was almost negligible in rats and dogs and biliary excretion of SBT and ABPC in rats was 2 and 23%.
- 4) When SBT and ABPC were administered intravenously to HgCl₂-induced renal failure rats, urinary excretion of both drugs decreased and the serum elimination half-lives increased in comparison with those of normal rats. In rats with CCl₄-induced chronic hepatic failure, suppressed biliary excretion, increased urinary excretion and decreased serum half-life of ABPC were observed but none of the SBT values was affected. In Masugi-type glomerulonephritis rats and acute hepatic failure rats, no significant changes in serum concentrations and urinary recoveries were seen.

From these studies, We conclude that co-administration of SBT and ABPC (1:2) appears to have little effect on the pharmacokinetics of each drug. SBT and ABPC appear to be pharmacokinetically well matched and the ratio of SBT to ABPC achieved in serum and tissues is in the range of 1:2 to 1:1, which we consider optimal for producing synergistic activity against β -lactamase-resistant organisms.