

## 新薬シンポジウム (1)

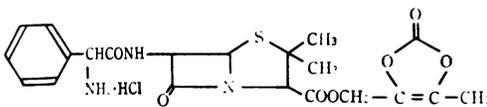
## KBT-1585

司会にあたって

真下 啓明  
東京厚生年金病院副 島 林 造  
川崎医科大学

KBT-1585 は鐘紡株式会社薬品研究所において創製され、同社と鳥居薬品株式会社で開発された経口用 Ampicillin のプロドラッグで、その化学構造は下記に示すとおりである。従来の Ampicillin のプロドラッグである、PVPC, TAPC, BAPC は Ampicillin 3位のカルボキシル基に隣接する炭素原子に酸素原子が直接結合した形のダブルエステルであるが、KBT-1585 はその位置に炭素原子が結合するという新規な構造をとっている。したがって KBT-1585 は従来の Ampicillin のプロドラッグのようにアルデヒド体を形成することなく、吸収過程において速やかに Ampicillin とアセトインに加水分解される。アセトインは食物などに広く含まれる natural substance である。

本剤は体内で Ampicillin として働くが、Ampicillin は、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* などのグラム陽性球菌および、*H. influenzae*, *E. coli* に対し優れた抗菌力を保持している。



本剤は経口投与により、速やかに高い血中濃度が得られ、その半減期は 0.9 時間である。また尿中回収率は 6 時間までに 50% に達する。

本剤の毒性および一般薬理試験などの前臨床試験および第一相試験で安全性の高いことが認められた。

以上の諸成績から、本剤の有用性が示唆されたので、全国 77 施設の研究機関の協力を得て研究会を組織し、今日まで、基礎的、臨床的研究を継続してきた。現在までにおよそ 1,700 例の症例成績が集まり、有用性の評価が可能と考えるに至り、ここに今日までの本剤の研究成績の概要を報告する。

## KBT-1585 の抗菌力活性

三 橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

アンピシリンのプロドラッグとして新しく開発された KBT-1585 について、29 施設より検討された抗菌力の成績を報告する。本剤は従来のアンピシリンエステルである種々の薬剤が吸収に際し ABPC とアルデヒド体に分解され、従来の産物が種々の副作用を与えることが知られている。本剤は従来のものと異なって ABPC とアセトインに代謝される点が特徴である。

本剤の抗菌スペクトラムは、ABPC と同じでグラム陽性菌では、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, グラム陰性菌では、*P. mirabilis*, *E. coli*, *H. influenzae* などに良好な抗菌力を示した。臨床分離株についても全く ABPC と同様の抗菌活性を示した。しかし、ABPC 耐性の株については抗菌力を示さなかった。抗菌力に及ぼす諸因子の影響については、培地 pH, 馬血清添加、接種菌量、において ABPC, BAPC (バカンピシリン), TAPC (タランピシリン) と同様の傾向を示し、*S. aureus* では各因子により抗菌力の低下がみられたが、*E. coli* については大きな影響はみられなかった。β-lactamase に対しては、体内に吸収され ABPC となる前の本剤の安定性や、誘導能について検討した。ABPC や AMPC に比べて種々の β-lactamase に対する安定性は高かった。このことは消化管内に共存する細菌によって分解されにくいことを示している。グラム陰性桿菌の β-lactamase (CSase) は、染色体性でその多くは誘導酵素であることが知られている。KBT-1585 は ABPC に比べ CSase 産生を誘導する力は弱かった。殺菌作用については、*S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis* の各菌種について MIC, MBC の比較を行なった。本剤は ABPC, AMPC, BAPC と同様の傾向で、増殖曲線では 8 時間目まで殺菌的作用を示したが、24 時間後には再増殖が認められた。

本剤の *in vivo* の抗菌力は、マウス感染治療実験により検討したところ、*S. aureus*, *S. pneumoniae* については ABPC と同等であり、*E. coli*, *K. pneumoniae* については BAPC とほぼ同等で ABPC より良好であった。気道感染実験では ABPC, BAPC とほぼ同等であった。尿路感染実験では、BAPC と同等で、ABPC より良好であった。さらに *E. coli* と *S. faecalis* の混合感染実験では、BAPC, AMPC と同等で、ABPC より良好であった。

## 吸収・排泄・体内分布・代謝

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

KBT-1585 の吸収・排泄・体内分布・代謝について 21 研究施設の成績のまとめを報告する。

KBT-1585 は ABPC のプロドラッグの経口剤である。経口投与後吸収過程において、速やかに加水分解されて ABPC とアセトインになる。そのため、体内においては ABPC として抗菌活性が示され、ABPC の濃度測定により体内動態が検討される。

KBT-1585 の通常 1 回投与量の 250 mg における血中濃度は、多施設よりの成績の平均値でみると、空腹時投与でピークが 30 分にあつて 6.44  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、食後投与で 1 時間にあつて 3.61  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。血中半減時間はそれぞれ 0.81, 0.85 時間であった。AUC はそれぞれ 9.61, 7.38  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  であった。尿中排泄は 6 時間までの成績で、平均最高尿中濃度は空腹時で 910  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、食後で 598  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、排泄率は 6 時間までで、それぞれ 51.9, 48.6% であった。これらの成績よりみて、空腹時投与の方が食後投与より高い血中濃度が得られ、AUC も大きい、尿中排泄率は近似しており、吸収効率には大きな差はないと考えられた。500 mg 空腹時投与では血中濃度のピークが 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上になり、250 mg に比較して dose response が認められた。尿中排泄率は同じであり尿中濃度は高いレベルを示した。連続投与による血中濃度の蓄積傾向は認められず、尿中排泄率も連日ほぼ一定であった。

他の類似薬剤との 250 mg 同量投与における cross over による比較の成績をみる。親物質の ABPC とでは、空腹時で血中濃度のピークは KBT-1585 は 6.04  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ABPC は 2.69  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、AUC は 10.86 と 6.56  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 、尿中排泄率は 6 時間までで 54.5 と 48.0% と、いずれも本剤の方が吸収の良いことを示す成績であった。食後では血中濃度は近似し、尿中排泄は差があった。ABPC のプロドラッグとして類似の TAPC または BAPC とでは、空腹時、食後いずれの方法でも、血中濃度、尿中排泄率は近似の成績であった。AMPC とは血中濃度が高く、AUC も大きかったが、尿中排泄率は同じであった。セフェム系経口剤の CCL とでは、血中濃度はほぼ同じであったが、尿中排泄率は CCL の方が多かった。プロベネシド併用により血中半減時間の延長が認められた。

胆汁中移行は、血中濃度より低い濃度であったが、ABPC より高い値を示した。喀痰中移行では、500 mg

食後投与で血中濃度の 6.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に対し、0.38  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。扁桃・上顎洞粘膜移行では、血中濃度の 1/2 以下が大部分であるが、中には上回るものも認められた。母子間移行では、臍帯血清、羊水中に認められ、血中濃度の 1/2 程度か、それ以下であった。動物を用いた口腔組織内移行、眼内移行、皮膚内移行も検討され、血中濃度に匹敵する濃度を示す組織も認められたが、多くは 1/3 程度以下であった。

代謝の検討では、ヒト尿中では ABPC のみしか検出されず、プロドラッグの形のものは認められなかった。イス、ラットによる検討では、血中には ABPC のみであり、KBT-1585 の型のものではなく、側鎖部分はアセトインの後、2,3-ブタンジオールに変化し、その両方とも血中、尿中に認められた。

KBT-1585 は ABPC のプロドラッグとして、ABPC より吸収効率が良く、他の同型薬剤と同様の効果を挙げる製剤である。

## 内科系まとめ

藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

全国の内科 29 施設において、呼吸器感染症、尿路感染症を対象に計 628 例に本剤が投与されたが、このうち呼吸器感染症 508 例、尿路感染症 72 例、計 580 例について臨床効果を検討したので報告する。

対象患者は男 241 例、女 339 例、19 歳より 88 歳に及び、50 歳以上のものが、63.2% を占めていた。重症度は、軽症、中等症が大部分で重症は僅かに 11 例 (1.9%) であった。薬剤は 1 錠 250 mg 含有の糖衣錠を経口投与し、1 日の投与量は 500~2,000 mg で、1 日 1,000 mg 投与が 71.4% であった。

投与期間は 6~14 日投与が 68.8% を占めていたが、最長 43 日であった。最高投与総量は 64.5 g であった。

呼吸器感染症 508 例の臨床効果は、著効、有効が急性咽喉頭炎 33 例、90.9%、急性扁桃炎 28 例、96.4%、上気道感染症 7 例、57.1%、急性気管支炎 178 例、74.2%、肺炎 76 例、85.5% で以上の急性呼吸器感染症 322 例中著効 47 例、有効 211 例で有効率 80.1%、慢性気管支炎 109 例、75.2%、気管支拡張症+感染 40 例 47.5%、気管支喘息+感染 10 例 90%、びまん性汎気管支炎 10 例 20% で以上の慢性呼吸器感染症 169 例中著効 22 例、有効 90 例で有効率 66.3%、肺気腫+感染 10 例、中葉症候群+感染 1 例、肺癌+感染 1 例、肺結核+感染 4 例、膿胸 1 例などのその他の感染症計 17 例では有効率 58.8% であった。

呼吸器感染症における分離菌別臨床効果は単独感染では *S. aureus* 29 例 69.2%, *S. pneumoniae* 18 例 88.9% で、その他のグラム陽性菌を合わせ計 59 例で 76.3% の有効率であった。グラム陰性菌では *H. influenzae* 91 例中 74.7%, その他を合わせ計 119 例では 69.7% の有効率であった。混合感染 20 例、65% の有効率であった。なお適応菌種に限定して検討すると単独感染ではグラム陽性菌では 54 例 79.6%, グラム陰性菌 92 例 76.1% の有効率であった。さらに呼吸器感染症における分離菌別細菌学的効果は、単独感染では、*S. aureus* 29 株で消失率 76.9%, *S. pneumoniae* 18 株で消失率 100%, グラム陽性菌 59 株で 83.0% の消失率であった。グラム陰性菌では *H. influenzae* 91 例で 75% の消失率、全体で 119 株で 71.4% の消失率であった。混合感染 20 例で消失率 62.5% だった。これを適応菌種に限ってみると単独感染では、グラム陽性菌では *S. aureus* 24 株 85.7%, *S. pneumoniae* 18 株 100%, 全体で 87.5% の消失率、グラム陰性菌では *H. influenzae* 88 株 77.8%, 全体で 92 株 78.8% であった。

尿路感染症 72 例の臨床効果は急性膀胱炎 44 例、90.9%, 急性腎盂腎炎 13 例、84.6%, 急性感染症計 57 例、89.5% の有効率だった。慢性膀胱炎 13 例、53.8%, 慢性腎盂腎炎 2 例で 100%, 慢性感染症 15 例、60% 有効率だった。

尿路感染症における単独感染の分離菌別臨床効果はグラム陽性菌計 4 例で 75% の有効率、グラム陰性菌では大腸菌 53 例 88.7%, 全体で 64 例 85.9%, 混合感染 4 例 50% の有効率であった。これを単独感染の適応菌種に限ってみるとグラム陽性菌 75.0%, グラム陰性菌 55 例で 92.7% の有効率であった。さらに分離菌別細菌学的効果は単独感染ではグラム陽性菌 4 株 75% 消失率、グラム陰性菌大腸菌 53 株 86.8% 消失率、全体で 64 株 79.7% の消失率、混合感染 4 株で 50% の消失率であった。これを適応菌種に限ってみると単独感染ではグラム陽性菌 4 株で 75% の消失率、グラム陰性菌で *E. coli* 50 株 89.4%, 全体で 55 株 88.2% の消失率であった。

以上内科領域の臨床成績は、優れたものであった。

## 外科系まとめ

由良二郎

名古屋市立大学第一外科

外科、産婦人科、耳鼻科、眼科、皮膚科、口腔外科の 17 施設の協力により、KBT-1585 の臨床治験を行なった。

総症例 560 例中、適応外疾患、16 歳未満、抗菌剤併用などの理由により 28 例が除外され、532 例について解析を行なった。年齢は各年齢層に幅広く及んでおり、20~30 歳代がやや多い。性差はない。

総投与量は 2~3g が最も多いが、14g に及ぶもので幅が広く、投与日数は 5 日~7 日間が最も多い。1 日投与量は外科、耳鼻科では 1g 以上の例が多いが、他科では 750mg が多い。

532 例中、著効 123 例、有効 303 例、有効率 80.0% の成績を得た。1 日投与量と効果には dose response はないが、1 日投与回数については回数の多いほど良好で、1 日 4 回例は約 90% の有効率である。疾患の重症度については、各科とも重症例は少なく、外科、皮膚科、産婦人科では好症例が多い。

疾患別臨床効果：外科、皮膚科では：癌、よう、癬、感染粉瘤、蜂巣炎、乳腺炎、リンパ管炎、外傷感染に良好な成績を得たが、皮下膿瘍、肛門周囲膿瘍、術後創癒癒では 50~68% の有効率で、全体で 240 例中 79% の成績を得た。

産婦人科領域では子宮頸管炎、外陰部膿瘍、乳腺炎、膀胱炎などいずれも良好で、計 32 例の有効率は 88% である。

耳鼻科領域では扁桃炎、咽喉頭炎、耳痛、副鼻腔炎などが良好で、計 160 例の有効率は 81.3% である。眼科では眼瞼炎、角膜潰瘍、涙のう炎に良好な成績が得られ、計 66 例の有効率は 74% である。口腔外科では歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎骨炎の計 34 例に対し 85% の有効率である。

外科的処置（切開、穿刺排膿）の有無と臨床効果の間には関連性はみられない。前投薬（他剤）無効例 38 例に対する有効率は 81.6% の良好な成績で、ペニシリン系、セフェム系の投与例に対しそれぞれ 70%, 89.5% の結果であった。

分離菌別の臨床効果では、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Micrococcus*, *Streptococcus* 属などに対し 80% 前後の有効率で、グラム陰性菌については淋菌や *H. influenzae* などが良好で、計 77% の有効率、嫌気性菌で 76%, 2 菌種混合感染で 80% の有効率である。

分離菌別の細菌学的効果は、グラム陽性球菌の消失率が優れ 93% であり、グラム陰性菌では 86%, 嫌気性菌や混合感染例の消失率も良好で、全体として 90% の消失率であった。

## 泌尿器科まとめ

熊澤 浄一・中牟田 誠一

佐賀医科大学泌尿器科

泌尿器科領域における KBT-1585 の臨床成績について発表した。

症例の内訳は、総症例数 592 例、主治医判定例 558 例、UTI 薬効評価基準判定例 349 例であった。主治医判定の 558 例中単純性膀胱炎 294 例、複雑性膀胱炎 164 例などであった。患者は女性 67%、男性 33% で、女性は 20~39 歳に、男性は 60~79 歳に多く分布していた。

本剤の総投与量は 2~3g/日が一番多く全体の 37% であった。投与日数は、5 日間、4 日間、3 日間の順であった。1 回投与量は 250 mg で 1 日 3 回または 4 回が多く、次いで 1 回 500 mg、1 日 3 回投与されていた。

疾患別臨床効果では、有効率は単純性膀胱炎、副睾丸炎の 86% で、次いで尿道炎が良い結果であった。全症例では、著効 46%、有効 25%、やや有効 11%、無効 18% であった。主治医が判断した重症度別の有効率は、軽症 84%、中等症 64%、重症 23% であった。分離菌別臨床効果で有効率は、グラム陽性菌 65%、陰性菌 75% で、菌種別では、*P. mirabilis* 93%、*E. coli* 82%、*S. faecalis* 76%、*N. gonorrhoeae* 71% などであった。菌の消失率は、グラム陽性菌 92%、陰性菌 76% で、菌種別では、*S. faecalis* 100%、*S. epidermidis* 84%、*E. coli*、*N. gonorrhoeae* の 84% であった。投与日数別臨床効果では、単純性膀胱炎では、3 日 84.5%、4 日 95.2%、5 日 94.4% であり、10 以上まとめると 88% であった。複雑性膀胱炎では 5 日 51.2%、10 日以上 49% であり、複雑性腎盂腎炎では、5 日 46.7%、10 日以上 70% であった。

主治医の有用性判断では、単純性疾患、尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎は満足であり、複雑性疾患はまずまずであった。

UTI 基準例は、349 例であり、単純性膀胱炎 181 例、複雑性膀胱炎 122 例であった。

急性単純性膀胱炎の臨床効果に、著効 130 例、有効 43 例、無効 16 例で有効率 91.5% であった。複雑性尿路感染症では著効 46 例、有効 36 例、無効 72 例で有効率 53.2% であった。群別では第 4 群 70%、第 3 群 64% であった。分離菌別の有効率は、急性単純性膀胱炎では、グラム陽性菌 100%、陰性菌 91% であり、*S. faecalis* 100%、*Proteus* 100%、*E. coli* 90% であった。複雑性では、グラム陽性菌 82%、陰性菌 54% で、*S.*

*epidermidis* 100%、*S. faecalis* 73%、*Enterobacter* 70%、*E. coli* 66% であった。菌の消失率は、単純性膀胱炎では、*S. epidermidis* 100%、*E. coli* 84%、*Proteus* 86% であり、複雑性では、*S. epidermidis* 79%、*S. faecalis* 89%、*Enterobacter* 75%、*E. coli* 67% であった。

まとめると KBT-1585 は、急性単純性膀胱炎、単独感染複雑性膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎には有用性の高い薬剤である。

## 副作用

嶋田 甚五郎

東京慈恵会医科大学第二内科

全国 61 研究協力機関で検討された臨床総数 1,780 症例にみられた KBT-1585 の副作用ならびに臨床検査値異常を集計して報告する。

## 1. 科別副作用発現頻度

発現頻度を症例数でみると、内科系 24/628 (3.8%)、泌尿器系 14/592 (2.4%)、外科 4/250 (1.6%)、耳鼻咽喉科 3/173 (1.7%)、眼科 0/68 (0%)、口腔外科 2/35 (5.7%)、皮膚科 0/2 (0%)、総計 47/1,780 (2.6%) であった。

## 2. 年齢・性別副作用発現頻度

男性の副作用発現頻度は 9/725 (1.2%)、女性のそれは 38/1,055 (3.6%) であり、女性の副作用発現頻度が有意に高かった。特に、59 歳以下の青壮年男性での副作用発現頻度が 3/459 (0.65%) と低いことは注目される。

## 3. 副作用の種類

副作用は食思不振・悪心嘔気・心窩部痛・下痢軟便などの消化器症状、発疹・皮疹などのアレルギー症状、めまい・頭痛などの神経症状、その他の症状などに分類された。

これらのうち、薬剤との関連ありと認められた症状は消化器症状が 33 件と一番多く、次いでアレルギー症状が 16 件であった。神経症状やその他の症状では薬剤との関連が明らかにされたものはなかった。

副作用の程度は消化器症状の 2 件とアレルギー症状の 1 件を除けば、いずれも中等症以下であった。また、下痢軟便が 4 件と少なかったことは特筆に値する。

なお、本剤 1 日投与量と副作用発現頻度をみると、750 mg 群で 19/692 (2.7%)、1,000 mg 群で 27/759 (3.6%)、1,500 mg 群で 10/306 (3.3%) と各群間に有意差は認められなかった。

## 4. 副作用の発現時期

本剤の副作用は治療開始後早期に発現し、消化器症状は 26/35 (74.2%) が、アレルギー症状では 11/17

(64.7%)が3日以内に発症した。なお、薬剤投与開始後7日以降にみられる、いわゆる遅発性発疹 late rash は2例にすぎなかった。

#### 5. 副作用の処置および経過

副作用発現は47症例に59件(3.3%)みられたが、このうち薬剤投与中止となったのは24症例31件(1.7%)であった。中止例の内訳は消化器症状によるもの12例、アレルギー症状によるもの11例、神経症状によるもの1例であった。しかし、中止症例のいずれも無処置あるいは対症療法により軽快した。

#### 6. 臨床検査値異常

本剤との関連が認められた検査値異常率は、GOT 上昇 1/792 (0.1%), GPT 上昇 4/784 (0.5%), GOT・GPT 上昇 4/784 (0.5%), RBC・Hb・Ht 減少 1/821 (0.1%), WBC 減少 3/832 (0.4%), WBC・platelet 減少 1/654 (0.2%), 好酸球増多 9/674 (1.3%), 好中球減少・リンパ球増多 2/674 (0.3%) などであった。しかし、いずれも本剤投与中止で正常に復している。

なお、これら検査異常と1日投与量との間に相関はなかった。

#### 7. 考案ならびに結語

KBT-1585の副作用発現頻度を件数で見ると59/1,780(3.3%)である。これはAmpicillin(ABPC)の111/1,272(8.7%)ならびにそのprodrugであるBacampicillin(BAPC)の73/1,027(7.1%), Talampicillinの101/874(11.6%)などのそれに比較して有意に低い。この副作用の低さは本剤の上部腸管からの吸収率が高いこと、エステル結合した側鎖の代謝産物の安全性が高いことに由来するものと思われる。

### ま と め

真下啓明

東京厚生年金病院

副島林造

川崎医科大学

KBT-1585についての検討結果をまとめると次のように結論出来る。

1. PVPC, TAPC, BAPCと同様にAmpicillinのプロドラッグであるが、従来のAmpicillinのプロドラッグのように、アルデヒド体を形成することなく、吸収過程において速やかにAmpicillinと、natural substanceであるアセトインに加水分解される。

2. グラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌スペクトラムを有し、特に*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*に対し優れた抗菌力を保持し

ている。

3. 経口投与により、速やかに吸収され高い血中濃度が得られ、その半減期は0.9時間である。

4. 尿中回収率は6時間までに50%に達する。

5. 連続投与による蓄積性は認められていない。

6. 全国146研究機関で検討された1,670例の解析対象症例のうち、477例に著効、787例に有効な成績が得られ、その有効率は75.7%であった。

7. 副作用は、1,780例中47例(2.6%)に認められたが、従来のAmpicillinのプロドラッグの臨床検討における、副作用発現頻度と比べ、かなり低率で、症状も軽度のものが多かった。また臨床検査値異常は、狭いものも含めて39例に認められたが、副作用と併発その発現頻度は低く、安全性の高い、有用な薬剤であると考えられた。

### 新薬シンポジウム(2)

#### HBK

司会にあたって

新島端夫

東京大学

勝正孝

国立癌ヶ浦病院

HBKは微生物化学研究所の梅沢浜夫博士らによって合成され、明治製菓(株)で開発されたアミノ配糖体抗生物質で、Dibekacin(DKB)の新規誘導体である。

HBKはDKBと比較しても、AAC(6')-IV、AAD(2'')などのアミノ配糖体抗生物質不活化酵素に対して、より安定であるほか、GM、TOB、AMKなどの耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す成績が得られている。

また、アミノ配糖体抗生物質特有の副作用である聴覚毒性が極めて弱いほか、腎毒性、神経筋遮断作用もそれぞれDKB、GMと同等かやや弱い。

本シンポジウムにおいては、1982年2月に組織された研究会で、現在までに得られた基礎的、臨床的成績について各シンポジストにより部門別に集計成績をまとめて発表する。

### 作用機作

田中信男

東京大学応用微生物研究所

アミノ配糖体系抗生物質(AGs)の作用機序は薬剤の

種類により異なる。また、Amikacin, Fortimicin などアミノ酸をもつ AGs の作用機序については殆ど報告がないので、HBK の作用機序を研究した。

[<sup>3</sup>H]HBK の大腸菌への取り込みは低温、DNP および他の AGs により阻害された。この結果から、他の AGs と共通なエネルギー依存性輸送系が HBK の細菌内への取り込みに関与していることが推定された。また、[<sup>3</sup>H]HBK は感受性菌には良く取り込まれるが、リボソームが KM 耐性になった変異株 (HBK にも耐性) には取り込みが悪いことから、HBK がリボソームと結合することが細菌内への取り込みの引き金になることが推測された。

大腸菌より調製したリボソーム系に対する HBK の作用を調べた結果、HBK は蛋白合成を阻害し、mRNA のコドンの読誤りをおこし、ペプチド鎖延長過程ではペプチド転移反応を阻害しないが転座反応を阻害することを認めた。[<sup>3</sup>H]HBK はリボソームの 30S および 50S subunits の両者と結合することを認めた。この結果から、HBK のリボソームに対する作用は SM とは異なり、KM, GM, DKB などに類似していると考えられる。

HBK による大腸菌の形態学的変化を電子顕微鏡により調べた結果、外膜由来の膜におおわれた blebs を菌表面に多数生じ、細胞質の内容が blebs 内に漏出し、膨大した blebs の一部が破れることが認められた。

HBK の分子は DKB にアミノ酸が結合した構造であるが、細胞膜の輸送系からみても、ターゲットであるリボソームに対する作用からみても、HBK の抗菌活性は DKB 部分に由来し、アミノ酸部分は抗菌活性には直接の関係はないと考えられる。アミノ酸部分はある種の AG 修飾酵素との結合を阻害することに役立つと考えられる。

## 抗 菌 力

### 三 橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

新アミノ配糖体抗生物質 HBK について 64 施設の協力により検討された抗菌力の成績を報告する。

1) HBK は各種標準菌株に対して、GM や AMK 同様広い抗菌スペクトラムを示した。

2) HBK の臨床分離株に対する感受性分布をみると、グラム陽性菌では GM とほぼ同等、AMK よりは優れた強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して HBK は、GM や AMK 同様強い抗菌力を示した。しかし、*P. cepacia* に対しては他のアミノ

配糖体薬剤同様抗菌力はやや弱かった。一方、HBK は AMK の耐性菌とは交叉耐性を示すものの、DKB や GM の耐性菌には強い抗菌力を示した。

3) HBK は、血清添加および接種菌量による MIC の変動はほとんどみられず、培地 pH がアルカリ側で抗菌力が強い傾向を示した。

4) アミノ配糖体不活化酵素に対する安定性を検討したところ、HBK は APH(3'), APH(3''), APH(6), AAD(2''), AAD(3''), AAD(4'), AAC(3)-I, III, AAC(6')-I, III に対して安定であった。一方、AAC(2'), AAC(6')-IV の酵素で不活化されたが、これらの酵素を産生する菌に対してやや低い MIC 値を示した。

4) HBK は、強い殺菌作用を有することが認められた。

5) *in vivo* 抗菌力をマウス感染治療効果により検討したところ、HBK はグラム陽性および陰性菌に対し優れた治療効果を示した。さらに DKB や GM や AMK 耐性菌による感染症にも極めて優れた治療効果を示した。

以上の成績から、HBK はスペクトラムも広く、臨床的に広く応用が期待できる薬剤と考えられる。

## 吸 収 ・ 分 布 ・ 排 泄 ・ 代 謝

### 斎 藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

HBK の吸収・分布・排泄・代謝に関する全国 21 研究機関での検討成績は以下のとおりである。

血中濃度：健康成人に HBK 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 mg/kg を各 1 回宛筋注したときの血中濃度は、筋注 1 時間後にはほぼ dose response をもって最高値 (平均 3.87, 6.08, 5.49, 9.33 μg/ml) に達したのち、以後は類似の推移をとりながら 2~3 時間の血中半減期をもって血中から消退した。本剤 75 mg および 100 mg を筋注あるいは 1 時間点滴静注したときの血中濃度は、後者の場合が最高値でやや高値をとったものの、以後の推移は類似したものであった。本剤 1 mg/kg, 1 日 2 回, 5 日間の連投では、血中濃度に蓄積性は認められなかった。本剤は血液透析により血中から除去された。

尿中排泄：いずれの投与量、投与方法 (筋注, 点滴静注) でも、投与 6 時間後までは 30 μg/ml 以上の尿中濃度が得られ、6 時間尿中回収率は 50~70% であった。

以上の血中濃度、尿中排泄の動態は、Dibekacin および Amikacin のそれと近似の成績であった。

分布：本剤は胆汁中への移行が悪く、その他眼科、耳鼻咽喉科、産婦人科各領域での臓器あるいは体液移行

も、他のアミノ配糖体剤のそれに類似した。この傾向は動物における体内動態の検討でも同様であり、腎組織には極めて良好な移行を示すとともに、長時間にわたって残存し、また髄液中への移行性は不良であった。

代謝：本剤筋注後のヒト尿中には、抗菌活性をもった代謝物は認められなかった。

以上より、吸収・分布・排泄・代謝の間では、HBKもまたアミノ配糖体剤としての共通特性を備えているものと結論された。

## 腎 毒 性

斎 藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

新しいアミノ配糖体剤である HBK の腎毒性について、以下のような実験的検討を行なった。

実験方法：ウィスター系雄ラット（体重 170～180g）に HBK, Dibekacin の各 10, 40, 80, 160 mg/kg を 7 週間にわたり連日大腿部に 1 日 1 回筋肉内投与した。実験中は経目的に体重、尿量の測定、生化学的検査などを行ない、最終投与後には腎臓の組織学的検索（光顕、電顕）を行なった。

成績：HBK, Dibekacin はともに用量相関性の尿量および尿蛋白の増加、尿滲透圧の低下がみられたが、その程度は Dibekacin 投与群において顕著であった。

近位尿細管障害を早期に知る指標としての尿中 NAG は、80 mg/kg, 160 mg/kg 投与群において、HBK より Dibekacin に有意の高値を示した。同時に測定した尿中 LDH,  $\beta_2$ -microglobulin, 尿細管上皮細胞などにも、おおそ類似の傾向がうかがわれた。

血中尿素窒素および血清クレアチニンは、両剤ともに用量相関性の上昇を示したが、その変動は HBK 投与群において軽度であった。相対腎重量にも用量相関性の増加がみられ、この傾向は HBK 投与群で強かったが、有意差は認められなかった。

腎臓の組織学的所見は、光顕上 HBK の 160 mg/kg, Dibekacin の 80 mg/kg, 160 mg/kg 投与群に、それぞれ近位尿細管上皮細胞の中程度変性がみられ、Dibekacin 160 mg/kg 投与群では尿細管腔の拡張も認められた。一方、電顕的には両剤ともに 10 mg/kg 投与群でも myeloid body が散見され、本質的にはアミノ配糖体剤に共通してみられる所見が得られた。

結論：HBK の腎臓に対する影響を、Dibekacin を対照薬にしてラットを用いて検討した結果、本剤は Dibekacin よりさらに一段と腎毒性が軽減化されたアミノ配糖体剤であると結論された。

## 聴 器 毒 性

秋 吉 正 豊

化学療法研究所病理部

目的：HBK の聴器毒性を明らかにし、同時に近縁抗生物質（AMK, DKB）の聴器毒性との比較を行なうためにこの動物試験を行なった。

材料と方法：雄幼若モルモット 152 匹、妊娠モルモットとそれらの新生モルモット約 350 匹、およびウサギ 40 羽を用いた。HBK (75, 100, 150, 200 mg/kg), DKB (75, 100, 150 mg/kg), AMK (100, 200, 300 mg/kg) をそれぞれモルモットに 21 日間筋肉内注射、HBK, DKB, AMK をそれぞれ 100, 150 mg/kg モルモットに 28 日間筋注した。また妊娠モルモットには妊娠前期、中期、後期に HBK (10, 20, 30, 40, 50 mg/kg) を 21 日間筋注した。ウサギには HBK と AMK をそれぞれ 40, 60 mg/kg ずつ 30 日間（6 日連投、1 日休業）筋注および 1 時間の静脈内注入を行なった。聴覚機能検査はモルモットには耳介反射試験（20 k-500 Hz, または 20, 15, 10 kHz）を、またウサギには正門窓誘導による 15, 8.2 kHz の蝸牛電位を経時的に測定し、投与終了後に、内耳の連続切片あるいは蝸牛の剝離標本について、有毛細胞の変化を中心に組織学的検索を行なった。

結果：1) アミノ配糖体 (AG) による内耳障害の重要な parameter である蝸牛外有毛細胞の消失の頻度と広がりをもとに考察すると、HBK の聴器毒性は、モルモットではいずれの投与量でも、またいずれの投与期間でも軽度で、増量による増強はないか、軽かった。HBK の聴器毒性は、DKB, AMK に比較しても軽く、この差は 100 mg/kg 以上の増量で著しかった。2) HBK の聴器毒性はウサギでも軽く、AMK より軽度であり、1 時間の静脈内注入でも、筋注の場合と同じように軽度であった。3) HBK 群には機能障害もないか、軽かった。4) 妊娠モルモットの新生モルモットにおける内耳障害はないか、軽かった。5) HBK では前庭器障害は散発性で比較的軽く、AMK よりやや強かった。6) HBK の聴器毒性、特に蝸牛外有毛細胞の障害は、100, 200 mg/kg の 4 週間モルモット筋注では、これまでの半合成 AGs では NTL とともに最も軽い群に属する。

臨床：内科

原 耕 平

長崎大学第二内科

全国 25 施設で行なった HBK の内科領域における成

績について報告した。解析症例は183例で、呼吸器感染症が最も多く98例、尿路感染症が79例で、他に胆道感染症や敗血症など6例に使用されていた。男女比は1:1.4で、60歳以上が65%を占めた。大部分が1日100mgないしは150mgを2回に分け、5日~14日間投与していた。

効果判定が不明であった5例を除く、178例の臨床効果を検討した。呼吸器感染症96例では、著効が8例、有効が53例で、その有効率は64%、尿路感染症79例では、著効9例、有効46例で、その有効率は70%となった。そのほか、敗血症1例では有効、胆道感染症1例ではやや有効で、総数178例の有効率は66%となった。呼吸器感染症では、急性気管支炎や肺炎などの急性炎症では70%台の有効率であったのに対し、慢性の気道感染症ではこれよりやや劣り、また尿路でも、急性の膀胱炎や腎盂腎炎では80~90%の有効率であったのに、慢性のものでは40~60%台の有効率に留まった。呼吸器系では重症になるほどその効果が悪かったが、尿路系ではそのような傾向はみられなかった。また呼吸器系、尿路系疾患ともに、基礎疾患があるものでは、基礎疾患のないものに比べて有効率が劣り、総数でも、基礎疾患を有しないもの79%に比べ、基礎疾患を有するものでは61%の有効率しか得られなかった。

分離菌別の臨床効果は、その株数がやや多かったもののみをみると、ブドウ球菌で67%、大腸菌85%、クレブシエラ58%、ヘモフィリス89%で、緑膿菌では48%であった。これを細菌学的効果と対比したところ、ブドウ球菌、大腸菌、ヘモフィリス、緑膿菌に関してはほぼ菌消失率に反映されていたが、クレブシエラでは両者の間に解離がみられた。100mg投与と150mg投与とでは、後者においてその有効率が優れていた。

## 外科系

酒井克治

大阪市立大学第二外科

外科89例、産婦人科21例、耳鼻咽喉科55例、眼科20例の外科系185例に対するHBKの臨床成績の概要を以下に示す。

(1) 男性111例、女性74例にHBKが投与され、投与年齢の75%が20代~50代であった。1回75mg、1日2回、計150mgのHBKを筋注した症例が過半数を占め、投与期間はほぼ1週間以内で、総投与量は1,500mg以内が大部分であった。

(2) 皮膚・軟部組織感染症、術後創感染、腹腔内感染症などの外科感染症89例に対しては著効18、有効

49例、有効率76.1%であった。子宮内感染症、骨盤内感染症などの婦人科感染症21例では著効2、有効14例、有効率80.0%、中耳炎、扁桃炎などの耳鼻咽喉科感染症55例では著効25、有効20例、有効率81.8%、角膜潰瘍・膿瘍、瞼板腺炎、麦粒腫などの眼科感染症20例では著効9例、有効9例、有効率90.0%であった。

HBK無効例(やや有効例含む)は37例であるが、悪性腫瘍あるいは糖尿病などを基礎疾患にもつ症例が多く、分離菌のHBK感受性とは相関しなかった。

(3) *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* 感染症に対しHBKは有効率80%以上、*Pseudomonas* 感染症では有効率71.4%の臨床効果が認められたが、*S. faecalis*, *S. marcescens*, 嫌気性菌感染症では有効率がやや低かった。

(4) インドール陽性 *Proteus* および一部の *Streptococcus* 以外の感染症に対しHBKは良好な細菌学的効果を示した。

(5) ペニシリン系抗生剤無効例7例およびセフェム系抗生剤無効例26例に対しHBKはそれぞれ85.7%、76.9%の有効率を認めた。

(6) 以上の成績からHBKは外科系感染症に対し1回75mg、1日2回、計150mgの筋注により満足すべき臨床効果が認められると考えられた。

## 泌尿器科

新島端夫・岸洋一

東京大学泌尿器科

新アミノ配糖体抗生物質HBKの泌尿器科領域における臨床成績を報告する。協力機関は全国16施設である。本剤の投与例数は305例で、膀胱炎が196例、腎盂腎炎87例、前立腺炎15例、前立腺炎など7例であった。性別および年齢の分布は男性254例、女性51例で、男性では60歳以上が3/4を占め、女性では年齢による差はなかった。1日投与量については100mg、150mg、200mgが大部分であり、88%が1日2回投与であった。投与日数は92%が5日であった。1日投与量別の主治医判定による有効率は75mgで44%、100mgで61%、150mgで72%、200mgで41%であった。疾患別による有効率は複雑性膀胱炎で55%、腎盂腎炎の単純性83%、複雑性72%、前立腺炎53%、前立腺炎83%で、全体で61%であった。複雑性尿路感染症に対し、5日間投与し、UTI薬効評価基準によって臨床効果を判定しえた症例は262例で、著効43例、有効86例、無効133例で、総合有効率は49%であった。

UTI 薬効評価基準に基づく群別にして判定すると、第1群 (58例) 45%、第2群 (36例) 28%、第3群 (24例) 79%、第4群 (57例) 72%、第5群 (52例) 25%、第6群 (35例) 57%となった。分離菌別の細菌学的効果を見ると、グラム陽性菌では84株中55株 (65%)、グラム陰性菌では305株中193株 (63%)が消失した。菌種別の消失率は *Staphylococcus* で81%、*Streptococcus* で60%、*E. coli* で79%、*Klebsiella* で95%、*Enterobacter* で70%、*Serratia* で47%、*P. aeruginosa* で48%であった。投与後出現菌は総計93株であり、*S. faecalis* 15株、*Serratia* 属15株、*Pseudomonas* 属14株、真菌11株が1なものであった。他剤無効例に対する効果ではペニシリン系無効例の58%、セフェム系無効例の59%の例に本剤は有効以上の効果を示し、合計すると、他剤無効例98例に対し61%の有効率であった。

以上、泌尿器科領域では複雑性尿路感染症を中心として本剤は使用され、臨床評価がなされ、本剤は尿路感染症、特に複雑性に有用な薬剤と考えられた。

## 副 作 用

大 森 弘 之  
岡山大学泌尿器科

副作用解析対象症例は683例であり、自他覚的副作用の発現した症例はわずかに7例、1.0%に過ぎなかった。領域別では、内科4例、外科3例であり、性別、年齢別での検討では特徴的なものは認められていない。副作用の種類ならびにその発現例数は、発疹3例、癢痒感1例、ふらふら感1例、腹痛・下痢1例、注射部位痛1例となっている。発現までの日数では5日目が3例と最も多く、1日投与量別発現頻度では、全例150mg投与群に集中しているが、これはこの群の対象症例数が341例と最多であったことにもよると考えられる。しかし、本群に次いで多い236例の100mg投与群には1例も認められていない。総投与量との関係では、750mg群に3例と多かったが、これも対象例が多数であったことも影響していると思われる。

臨床検査値異常例としては、主治医によって本剤と関係ありと判定されたものは18例、関連が疑われるとされたもの31例であったが、GOTおよびGPT上昇例が15例認められ、アミノグリコシッド剤で最も注意すべき腎機能に関係した検査である、BUN、血清クレアチニ

ン上昇例は5例と少数であった。1日投与量別異常値発現頻度では、150mg群で24例と多かったが、これも自他覚的副作用と同様、対象症例の多いことに影響されていると考えられる。総投与量別では投与量との関連性がある程度認められた。

なお、本剤の自他覚的副作用を他のアミノグリコシッド剤6剤と比較したが、他剤での発現頻度が、2.2%から5.7%に及んでいるのに比して本剤ではわずかに1.0%であった。

以上のように、本剤の副作用の発現頻度は低く、有用性の一つの裏付けとなるといえる。

## ま と め

新 島 端 夫  
東 京 大 学

勝 正 孝  
国立霞ヶ浦病院

臨床の各領域より発見のあった総症例数は704例で、うち解析対象症例数は673例であった。1日量としては100~150mg (分2)投与例が、全体の75%を占めていた。

全科の臨床効果の有効率は68%であり、セフェム系薬剤など他剤無効例あるいは他アミノ配糖体抗生物質耐性株による症例に対する有効性も臨床的に確認された。

本剤の副作用はいずれも軽く、特に問題となる所見も認められず、その発現率も1%とかなり低く、従来のアミノ配糖体抗生物質と比較しても少なく、この点も本剤の大きな特徴の一つといえよう。

本剤の至適投与量については、外科系領域では1日150mg (分2)の筋注で、ほぼ満足すべき臨床成績が得られたが、呼吸器感染症および複雑性尿路感染症に対しては、吸収・排泄の消長および安全性の面からも、さらに増量が可能であり、1日200mg (分2)の投与例の検討も今後必要と思われる。

最近、弱毒菌にも抗菌力の強い第3世代のセフェム系抗生物質も次々と登場し、アミノ配糖体抗生物質の使用機会がむしろ減少しているようにも思われるが、これら物質を含め、各種抗生物質への耐性株が将来急増することも充分予測されるわけで、本剤のように、特に耐性株用に理論的に開発されたユニークな薬剤が準備されることは有意義であると考えられる。