

Lenampicillin hydrochloride (KBT-1585) の一般薬理作用

藤田 允信・佐藤 拓夫・尾関 正之
越山 良子・吉田 泰久・青山 卓夫

鳥居薬品株式会社研究所

能勢 尚志

鐘紡株式会社薬品研究所

Lenampicillin hydrochloride (KBT-1585, LAPC) の一般薬理作用について、種々検討し、以下の結果を得た。

- 1) Lenampicillin はラットに 3,000mg/kg を経口投与した際、一過性の流涎とそれに随伴した呼吸不整、自発運動活性の低下以外、中枢神経系に対しほとんど作用を示さなかった。
- 2) 自律神経系および体性神経系に対して、Lenampicillin は高濃度でモルモットの角膜反射を一過性に遅延させた以外、著明な作用を示さなかった。
- 3) Lenampicillin は麻酔犬において、30mg/kg 以上の静脈内投与で、一過性の呼吸抑制、血圧下降、心拍数および末梢血流量の減少を示した。
- 4) 摘出平滑筋に対して、Lenampicillin はほとんど作用を示さないか、高濃度適用時にのみ作用を示した。また、各種 agonist による作用に対しても、高濃度でのみ収縮を抑制した。
- 5) Lenampicillin は 1,000mg/kg の十二指腸内投与でラットの胃液分泌を抑制したが、atropine より弱いものであった。
- 6) Lenampicillin は 1,000mg/kg の経口投与で水負荷ラットの尿量および pH 値の低下を示したが、尿中電解質の有意な変化を伴わない弱い作用であった。
- 7) Lenampicillin は 300mg/kg 以上の経口投与でラットの胃および小腸刺激作用を示したが、その作用は aspirin に比べて明らかに弱かった。
- 8) その他の作用として、Lenampicillin は 1,000mg/kg の経口投与でラット carrageenin 誘発浮腫に対して軽度の抑制作用を示したが、マウス炭末輸送、血糖、血液凝固系に対しては何ら作用を示さなかった。

以上、Lenampicillin の一般薬理作用について種々の動物を用いて検討した結果、本薬剤はほとんど作用を示さないか、何らかの作用を示した場合でも、1,000 あるいは 3,000mg/kg (経口投与) という高用量であった。したがって、本剤は高い安全性を有することが判明した。

Lenampicillin hydrochloride (KBT-1585) は、鐘紡(株)薬品研究所で開発された新しい Ampicillin の prodrug である。

本剤を経口投与した場合、生体内では加水分解により生ずる Ampicillin (以下、ABPC と略す) として薬効を示すが、ABPC に比較して経口投与時の腸管からの吸収は良好であることが判明している¹⁾。

今回、著者らは、本剤の一般薬理作用について種々検討を行なったので、その成績を報告する。

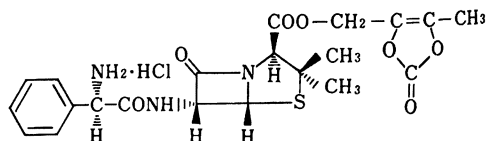
I. 実験材料

1. 使用薬物

被検薬物の KBT-1585 は、白色～淡黄色の粉末で、無臭あるいは軽微な特異臭、苦味があり、水、メタノー

ル、エタノール、およびクロロホルムに極めて溶け易く、アセトンにやや溶け易く、酢酸エチルにはやや溶けにくく、エーテルおよび n-ヘキサンにはほとんど不溶の分子量 497.96 の化合物で構造式は次のとおりである。

その他実験に使用した薬物は以下に示すとおりである。



(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolene-4-yl) methyl-D-α-aminobenzylpenicillinate hydrochloride

Acetylcholine chloride (第一製薬), aminopyrine (鳥居薬品), ampicillin (ABPC, 明治製薬), aspirin (鳥居薬品), atropine sulfate (岩城製薬), chlorpromazine hydrochloride (塩野義製薬), epinephrine (第一製薬), histamine dihydrochloride (東京化成), indomethacin (メルク葛有), l-isoproterenol hydrochloride (科研化学), methacholine bromide (東京化成), procaine hydrochloride (Sigma), dl-propranolol hydrochloride (住友化学), serotonin (和光純薬), sodium dehydrocholate (和光純薬)。

実験に際しては、経口および十二指腸内投与では蒸留水に、静脈内および動脈内投与、点眼および *in vitro* 処置では生理食塩液に、各々用時溶解して用いた。

2. 使用動物

実験には特記しない限り、ICR 系雄性マウス(体重 23~28g; 日本チャールスリバー), Sprague-Dawley 系雄性ラット(体重 200~300g; 日本チャールスリバー), Hartley 系雄性モルモット(体重 300~400g; 松本実験動物), 日本白色在来種雄性ウサギ(体重 2.7~3.5kg; 高杉実験動物), および雌雄雑犬(体重 7~15kg)を用いた。

II. 実験方法

1. 中枢神経系に対する作用

(1) 一般症状

ラットを1群6匹として用い、被検薬を経口投与後経時的に肉眼的症状観察を行なった。

(2) 自発運動量

マウスを1群5匹として用い、被検薬ごとに3~4群を設定して、Animex Counter (Farad 社製-Type S) により自発運動量を測定した。被検薬投与前、経口投与後30, 90, 180 および 300min の各時期に、各々15 min 間の運動量を測定した。

比較対照薬として、chlorpromazine hydrochloride 10 mg/kg を経口投与した。

(3) 麻酔増強作用

マウスを1群10匹として用い、被検薬経口投与後30 min に pentobarbital sodium 40mg/kg を腹腔内投与し、その後発現する正向反射の消失を指標として睡眠時間を測定した。

(4) 筋弛緩作用

マウスを1群10匹として用い、被検薬経口投与後30, 60, 120 および 180 min の各時期に、30° に傾斜させた画布張りの screen 上にマウスを下向きにのせ、直ちに滑り落ちた場合を作用陽性と判定した。

比較対照薬として chlorpromazine hydrochloride 10 mg/kg を経口投与した。

(5) 抗けいれん作用

マウスを1群10匹として用い、被検薬経口投与後30 min に、電撃(50mA, 0.2 sec), pentetrazol sodium (170mg/kg 腹腔内投与), あるいは strychnine nitrite (2mg/kg 腹腔内投与) により誘発される各種けいれんに対する抑制作用を検討した。

(6) 鎮痛作用

マウスを1群7~10匹として用い、被検薬経口投与後45 min に、0.6% acetic acid を0.1 ml/10g 腹腔内投与し、10 min 後から10 min 間の stretching 数を測定した。

(7) 正常体温

あらかじめ体温変動の少ないラットを選んで1群6匹として用い、被検薬投与前、経口投与後1, 3 および 5hr の各時期に、直腸温をサーミスター温度計(仁丹テルモ製, テルモファイナー)により測定した。比較対照薬として aminopyrine 100mg/kg を経口投与した。

(8) 脳波

ウサギを1群3匹として用い、pentobarbital sodium 35mg/kg 腹腔内投与による麻酔下に、ウサギを脳定位固定装置(東大脳研型)に固定し、SAWYER ら(1954)²⁾の脳座標図に従って、大脳皮質(P:4, L:4), 扁桃核群(A:1, L:6, H:-6)および海馬(P:3, L:5, H:5)に各々直径0.2mm, 極間距離0.5mmの先端のみ露出せしめた絶縁ステンレススチール線双極電極を刺入した。電極およびミニチュアソケットは歯科用セメントにて頭蓋上に固定した。術後、procaine penicillin G (5万単位/日)にて感染防止を行ない、2週間以上経過し、一般状態が良好なものを実験に供した。

自発脳波は、ペン書きオシログラフ(日本光電製: RM 85 型)上に記録し、音刺激による脳波覚醒反応は、音・光刺激装置(日本光電製: MS-2PS 型)を用い、2,000 Hz の mono-tone を5 sec 間与えることにより行なった。なお、同一標本をくり返し使用する場合は1週間以上の間隔をおき、被検薬は胃内に挿入したゴム製ゾンデを介して投与し、投与後6 hr まで脳波を記録した。

2. 自律神経系・体性神経系に対する作用

(1) 瞬膜収縮

イヌを1群2匹として用い、pentobarbital sodium 30 mg/kg の静脈内投与により麻酔し、背位に固定した。上頸部交感神経を剝離し、その節前線維の末梢端に矩形波電気刺激(10 Hz, 2 msec, 8 V)を2 min ごとに10 sec 間与えたときの瞬膜収縮を、FD ピックアップ(日本光電製: SB-1T 型)を介してポリグラフ上に記録した。被検薬は大腿静脈内に投与した。

(2) 胃液分泌

あらかじめ 24hr 絶食したラットを 1 群 7~9 匹として用い、ether 麻酔下に開腹し、胃幽門部を結紮した後、直ちに被検薬を十二指腸内投与し腹部を縫合した。絶食、絶水下に 4 hr 放置後再び開腹し、貯留した胃液を採取した。3,000rpm にて 10min 間遠心後、上清について胃液量、pH、遊離酸量および総酸量を測定した。pH は pH メーターにて測定し、遊離酸量は methyl yellow を、総酸量は phenolphthalein を指示薬として、0.02 N NaOH で滴定した。比較対照薬として、atropine sulfate 10mg/kg を十二指腸内投与した。

(3) 胆汁分泌

ラットを 1 群 2~5 匹として用い、urethane 1g/kg 腹腔内投与により麻酔後、剣状突起下腹部正中線に沿って約 1 cm 切開し、総胆管にポリエチレンチューブ (PE-10 型) を挿入した。30 min 前後放置し、胆汁流量が一定に達した時点で被検薬を静脈内投与し、30min ごとに胆汁流量を測定した。比較対照薬として、sodium dehydrocholate 20mg/kg を静脈内投与した。

(4) 局所麻酔作用

モルモットを 1 群 6 匹として用い、ブタ剛毛にて一定強度の刺激を加え、角膜反射の発現を確認した後、一側の眼粘膜のう内に被検薬を、他側に生理食塩液を各々 0.05ml 滴下した。滴下後 5, 10, 15, 30 および 60min の各時期に、以下の基準に従って角膜反射の程度を判定した。比較対照薬として、1.5% procaine hydrochloride を滴下した。

判定基準

Score 0: 刺激による完全閉眼

1: 完全閉眼するが反応出現が遅い

2: 反応が遅く不完全閉眼

3: 反応なし

(5) 神経-筋接合部

イヌを 1 群 2 匹として用い、pentobarbital sodium 30 mg/kg の静脈内投与により麻酔し、背位に固定した。右下肢の前脛骨筋を剝離し、前脛骨筋腱の切断末梢部に糸を取り付け、同側の坐骨神経に矩形波電気刺激 (0.1 Hz, 2msec, supramaximal voltage) を与えたときの単収縮を FD ピックアップを介してポリグラフ上に記録した。被検薬は大腿静脈内に投与した。

3. 呼吸器系・循環器系に対する作用

(1) 呼吸、血圧、心拍数、心電図および血流量

イヌを 1 群 3 匹として用い、pentobarbital sodium 30 mg/kg の静脈内投与により麻酔し、背位に固定した。呼吸は気管カニューレを挿入して呼吸流量計 (日本光電製: MFP-1T 型) により、血圧は右大腿動脈圧を圧トラ

ンスジェーサー (日本光電製: MPU-0.5 型) を介して、心拍数は四肢第 II 誘導の R 波をトリガーして瞬時心拍用タコメーター (日本光電製: RT-5 型) により測定した。末梢血流量は、左大腿動脈に装着した電磁血流計 (日本光電製: MF-27 型) のプローブを介し、また心電図は四肢第 II 誘導で各々ポリグラフ (日本光電製: RM-85 型) 上に同時記録した。被検薬は大腿静脈内に投与した。

(2) 心機能

イヌを 1 群 2 匹として用い、pentobarbital sodium 30 mg/kg の静脈内投与により麻酔し、背位に固定した。正中切開により開胸し、大腿動脈圧および心拍数を記録するとともに、大動脈血流量を上行大動脈基始部に装着した血流プローブにより、また、左心室圧および右心房圧は各々にゴムチューブを挿入し、圧トランスジェーサーを介して測定した。左心室圧を微分演算用ブリアンブ (日本光電製: RPD-5 型) に導き、左心室圧の立ち上がり速度を求めた。被検薬は大腿静脈内に投与した。

(3) 末梢血流量

イヌを 1 群 1 匹として用い、pentobarbital sodium 30 mg/kg の静脈内投与により麻酔し、背位に固定した。右大腿動脈からポンプ (Harvard 1210 型) で駆出せしめた血液を左大腿動脈および腎動脈に挿入したポリエチレンカニューレを介して、100mmHg 定圧下に灌流した。カニューレ直前に血流計プローブを装着し、血流量を測定した。被検薬は近接動脈内に投与した。

(4) 摘出心臓

イヌより心臓を摘出し、血液灌流右房筋標本および右心室乳頭筋標本を各々作製後、100mmHg 定圧下に供血イヌの動脈血で両標本を灌流した。右房筋標本では、表面に装着した電極より瞬時心拍用タコメーターを介して拍動数を、右心室乳頭筋標本では、電気刺激 (2Hz, 5 msec, 4V) 下に FD ピックアップを介して心筋収縮力を測定した。被検薬は近接動脈内に投与した。

4. 平滑筋に対する作用

(1) 摘出平滑筋

1) 摘出回腸

モルモットより回腸を摘出し、液温 $32 \pm 1^\circ\text{C}$, 95% O_2 -5% CO_2 混合ガス通気下で Tyrode 液槽 (10ml) 中に懸垂し、0.5g 負荷の等張性ヘーベルを介してその運動を煤煙紙上に記録した。

2) 摘出十二指腸

ウサギより十二指腸を摘出し、液温 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 95% O_2 -5% CO_2 混合ガス通気下で Tyrode 液槽 (100 ml) 中に懸垂し、1g 負荷の等張性ヘーベルを介してその運動を煤煙紙上に記録した。

3) 摘出胃条片

ラットより胃条片を摘出し、液温 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 95% O_2 -5% CO_2 混合ガス通気下で Tyrode 液槽 (10ml) 中に懸垂し、0.5g 負荷の等張性ヘーベルを介してその運動を煤煙紙上に記録した。

4) 摘出子宮

SD 系雌性ラットより子宮を摘出し、液温 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 95% O_2 -5% CO_2 混合ガス通気下で Locke-Ringer 液槽 (10ml) 中に懸垂し、0.5g 負荷の等張性ヘーベルを介してその運動を煤煙紙上に記録した。

摘出子宮としては、非妊娠子宮 (実験前日に α -estradiol benzoate 200 μg 腹腔内および皮下投与処置)、および妊娠10日目の子宮を各々用いた。

5) 摘出輸精管

モルモットより輸精管を摘出し、液温 $32 \pm 1^\circ\text{C}$, 95% O_2 -5% CO_2 混合ガス通気下で Tyrode 液槽 (10ml) 中に懸垂し、0.5g 負荷の等張性ヘーベルを介してその運動を煤煙紙上に記録した。

6) 摘出気管

モルモットより気管を摘出し、strip chain 標本を作製して、液温 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 95% O_2 -5% CO_2 混合ガス通気下で Tyrode 液槽 (10ml) 中に懸垂し、0.5g 負荷の等張性ヘーベルを介してその運動を煤煙紙上に記録した。

(2) 消化管輸送能

あらかじめ 20hr 絶食したマウスを 1群10匹として用い、被検薬経口投与後 15min にマーカーとして10%炭末液 (0.5% carboxymethylcellulose sodium 水溶液に懸濁) を 0.2ml 経口投与し、30min 後に全小腸を摘出した後、全長およびマーカー通過距離を測定した。

以下の式により通過率を求めた。

$$\frac{\text{マーカー通過距離}}{\text{小腸全長}} \times 100 = \text{通過率}$$

5. その他の作用

(1) 抗浮腫作用

ラットを 1群7匹として用い、被検薬経口投与後 30min に、1% carrageenin 懸濁液 0.1ml を後肢足蹠皮下に注射し、以降経時的に両後肢の足体積を測定した。比較対照薬として、indomethacin 10mg/kg を経口投与した。

(2) 胃腸管刺激作用

あらかじめ 24hr 絶食したラットを 1群9匹として用い、被検薬経口投与後 4 および 24hr の各時期に致死せしめ、胃および小腸を摘出した。摘出臓器をホルマリン固定後、胃および小腸粘膜の障害の程度を以下の基準により判定した。比較対照薬として aspirin 100mg/kg を経口投与した。

判定基準

胃 : Score 0 : 病変なし

1 : ビラン形成

2 : 出血 (粘膜および粘膜下)

3 : 壊死 (白斑)

4 : 潰瘍 (陥没形成)

小腸 : Score 0 : 病変なし

1 : ビラン形成

2 : 1~10か所の潰瘍 (陥没形成)

3 : 11~20か所の潰瘍 (陥没形成)

4 : 21か所以上の潰瘍 (陥没形成)

(3) 腎機能

あらかじめ 20hr 絶食、および被検薬投与 1hr 前より絶水したラットを 1群6匹として用い、被検薬経口投与後、直ちに 0.45% saline を 6ml/100g 腹腔内に負荷し、投与 5hr 後の尿量、pH および尿中電解質 (Na^+ , K^+ および Cl^-) を測定した。

(4) 血糖

ウサギを 1群4匹として用い、被検薬の投与前および経口投与後 30, 60, 180 および 360min の各時期の血漿中グルコース量を Glucose G Test Wako を用いて測定した。

(5) 血液凝固

ウサギを 1群4匹として用い、被検薬の投与前、および経口投与後 30, 60, 180 および 360min の各時期に、部分トロンボプラスチン時間 (プラテリンブラスアクチベーター) およびプロトロンビン時間 (リオプラスチン) を測定した。

III. 実験結果

1. 中枢神経系に対する作用

(1) 一般症状

被検薬投与後 6hr にわたるラットの一般症状観察において、KBT-1585 の 30, 100, 300 および 1,000mg/kg は何ら著変を示さなかった。3,000mg/kg では、6匹中2匹のラットに投与直後一過性の流涎がみられ、随伴症状としての呼吸不整および自発運動活性の低下傾向が認められた。しかし、流涎を来さなかったラットについては、何ら著変を認めなかった。

(2) 自発運動量

マウスの自発運動量に対して、KBT-1585 の 100, 300 および 1,000 mg/kg 経口投与は、何ら著変を示さなかった。

一方、chlorpromazine hydrochloride 10mg/kg 経口投与は著明な運動量減少を示した。

(3) 麻酔増強作用

KBT-1585 の 30, 100 および 300mg/kg 経口投与

は、マウスの pentobarbital sodium による睡眠に対して、何ら著明な変化を及ぼさなかった。1,000mg/kg では、軽度な睡眠時間の延長傾向がみられたが、有意な変化ではなかった (Table 1)。

(4) 筋弛緩作用

マウスの傾斜板法において、KBT-1585 の 30, 100, 300 および 1,000mg/kg 経口投与は、何ら著変を示さなかった。

一方、chlorpromazine hydrochloride 10mg/kg 経口投与では、著明な筋弛緩作用が認められた。

(5) 抗けいれん作用

1) 最大電撃けいれん

電撃によりマウスに発現される強直性けいれん (tonic flexor convulsion: T. F.) および強直性伸展けいれん (tonic extensor convulsion: T. E.) に対して、KBT-1585 は、30, 100, 300 および 1,000mg/kg 経口投与の何れの用量においても何ら著変を及ぼさなかった (Table 2-1)。

2) Pentetrazol けいれん

KBT-1585 は、マウスの pentetrazol sodium による T. E. および間代性けいれん (clonic convulsion; C. L.) に対して、30, 100, 300 および 1,000mg/kg 経口投与で何ら著変を示さなかった (Table 2-2)。

3) Strychnine けいれん

マウスの strychnine nitrite による T. E. けいれんに対し、KBT-1585 は、300mg/kg 経口投与以下の用量では何ら著変を示さず、1,000mg/kg で死亡するまでの時間を有意に短縮した (Table 2-3)。

(6) 鎮痛作用

マウスの酢酸 stretching 法において、KBT-1585 の 30, 100, 300 および 1,000mg/kg 経口投与は、何ら著変を示さなかった。

(7) 正常体温

被検薬経口投与後 5hr にわたるラットの直腸温測定において、KBT-1585 の 100, 300, 1,000 および 3,000 mg/kg は何ら著変を示さなかった。一方、aminopyrine 100mg/kg 経口投与では、投与後 1hr の時期に明らかな体温下降を示した。

(8) 脳波

1) 自発脳波

ウサギ自発脳波に対して、KBT-1585 の 30, 100 および 300 mg/kg 経口投与は、何ら著変を示さなかった。1,000 mg/kg では、投与後 10min 頃から 30min 前後にわたり、新皮質および扁桃核の各脳波は、低電圧速波成分に混在する高電圧徐波成分が軽度増加するパターンを示し、その際、海馬脳波は軽度 θ 律動波 (海馬覚醒波) の不規則化を呈した。しかし、これらの脳波上の変化は、投与前の対照時に比較して著明な変化ではなく、新皮質および扁桃核各脳波での低電圧速波化、および海馬覚醒波維持の、いわゆる覚醒パターンの消失は全く認められなかった。また、脳波記録時に観察したウサギの行動は 1,000 mg/kg 経口投与で軽度自発運動活性が低下する傾向を示した以外、他に何ら著変は認められなかった (Fig. 1-1)。

2) 音刺激による脳波覚醒反応

KBT-1585 は、1,000mg/kg までの経口投与で何ら影響を及ぼさなかった (Fig. 1-2)。

2. 自律神経系・体性神経系に対する作用

(1) 瞬膜収縮

イヌの瞬膜収縮反応に対して、KBT-1585 は 100mg/kg 静脈内投与までのいずれの用量においても、何ら著変を示さなかった。

(2) 胃液分泌

ラットの胃液分泌において、KBT-1585 の 30, 100 および 300 mg/kg の十二指腸内投与は、何ら作用を示さなかった。1,000mg/kg では、胃液量、遊離酸量、総酸

Table 1 Effect of KBT-1585 on the pentobarbital sodium-induced sleeping time in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of mice	Sleeping time (min)
Control		10	43.9 $\pm$ 2.4
KBT-1585	30	10	45.4 $\pm$ 3.0
	100	10	44.6 $\pm$ 2.1
	300	10	45.5 $\pm$ 3.0
	1,000	10	49.0 $\pm$ 3.5

Each value represents the mean $\pm$ S.E.

Table 2-1 Effect of KBT-1585 on the maximal electroshock-induced convulsion in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	Incidence of convulsion		TE duration (sec)
		TF	TE	
Control		10/10	10/10	16.0±0.5
KBT-1585	30	10/10	10/10	16.0±0.4
	100	10/10	10/10	16.5±0.6
	300	10/10	10/10	16.0±0.4
	1,000	10/10	10/10	16.0±0.5

TF : tonic flexor, TE : tonic extensor.
Each value represents the mean ± S.E.

Table 2-2 Effect of KBT-1585 on the pentetrazol sodium-induced convulsion in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	Incidence of convulsion and death			Time to death (sec)
		CL	TE	Death	
Control		10/10	10/10	10/10	114.4±21.8
KBT-1585	30	10/10	10/10	10/10	90.6±12.7
	100	10/10	10/10	10/10	90.0±23.6
	300	10/10	10/10	10/10	114.8±33.3
	1,000	10/10	10/10	10/10	123.5±22.4

CL : clonic convulsion, TE : tonic extensor.
Each value represents the mean ± S.E.

Table 2-3 Effect of KBT-1585 on the strychnine nitrite-induced convulsion in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	Incidence of TE and death		Time to death (sec)
		TE	Death	
Control		10/10	10/10	183.5±3.9
KBT-1585	30	10/10	10/10	189.7±6.6
	100	10/10	10/10	188.0±7.9
	300	10/10	10/10	177.2±4.5
	1,000	10/10	10/10	161.7±6.7*

TE : tonic extensor.
Each value represents the mean ± S.E.
*, P<0.05 : significantly different from the control by STUDENT'S t-test.

Fig. 1-1 Effect of KBT-1585 on the EEG activity in rabbit
 NC: neocortex, AM: amygdaloid complex, HC: hippocampus
 The vertical scale indicates 100 μ V and the horizontal 5 sec,
 at right hand bottom in lower panel. Abbreviations and
 scales are the same for all figures.

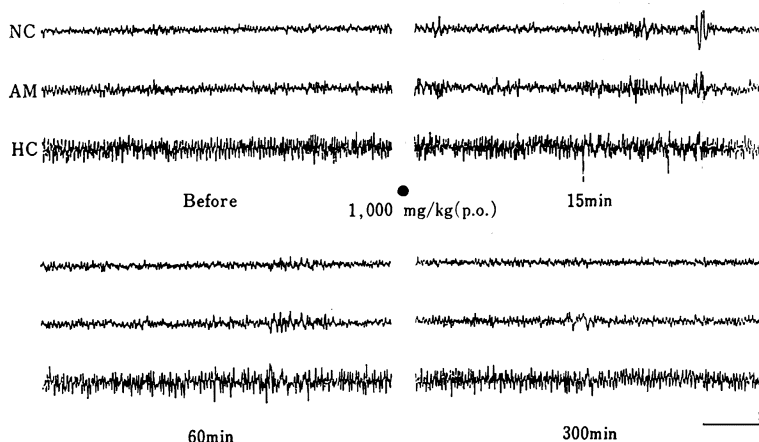
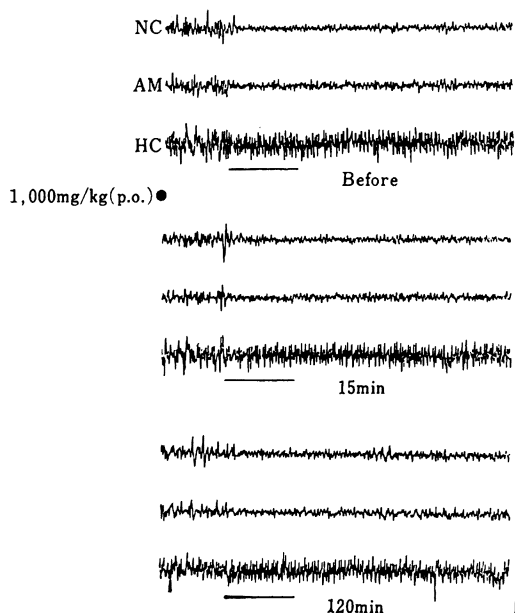


Fig. 1-2 Effect of KBT-1585 on the EEG arousal response to auditory stimulation in rabbit. Auditory stimulation was applied during the period indicated by a horizontal line.



量のいずれに対しても著明な抑制作用を示し、pH 値は明らかに上昇した。また、この用量では、肉眼的所見によると胃液採取時に薬液自体の腸内残留が認められた。

一方、atropine sulfate 10mg/kg 十二指腸内投与は、極めて著明な抑制作用を示した (Table 3)。

(3) 胆汁分泌

KBT-1585 は、30mg/kg 静脈内投与までのいずれの用量においても、ラットの胆汁分泌に対し影響を及ぼさなかった。

一方、sodium dehydrocholate 20mg/kg 静脈内投与は、投与後 30min の時期に明らかな胆汁流量増加作用を示した (Fig. 2)。

(4) 局所麻酔作用

モルモットの角膜反射に対して、KBT-1585 の 0.3 および 1.0% は何ら作用を示さなかった。3.0% では、点眼後 5min の時期に明らかな反応遅延を示したが、10min 後には対照レベルに回復した。

一方、1.5% procaine hydrochloride は、点眼後 5 および 10min の各時期に著明な局所麻酔作用を示した (Table 4)。

(5) 神経一筋接合部

イスの前脛骨筋単収縮に対し、KBT-1585 は、100 mg/kg 静脈内投与までのいずれの用量においても、何ら作用を示さなかった (Fig. 3)。

3. 呼吸器系・循環器系に対する作用

(1) 呼吸、血圧、心拍数、心電図および血流量

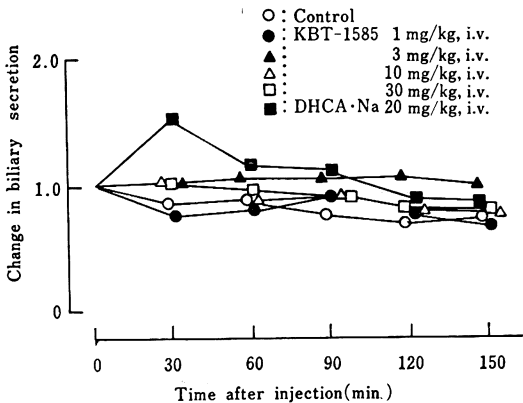
KBT-1585 は、10mg/kg 静脈内投与以下の用量では各種パラメーターに対し、何ら作用を示さなかった。30 mg/kg では、呼吸は投与直後に数秒間の瞬時停止後、一過性の呼吸数増加を来とし、血圧、心拍数および血流量は各々一過性の減少を示したが、いずれの変化も軽微なものであった。また、心電図には、心拍数の軽度減少に付随した変化を除き、何ら著変は認められなかった。以上の変化は、100mg/kg で明らかとなり、特に呼吸は

Table 3 Effect of KBT-1585 on the gastric secretion in pylorus-ligated rats

Drug	Dose (mg/kg, i.d.)	No. of rats	Volume (ml/100g B.W.)	pH	Free acid (μEq/100g B.W.)	Total acid (μEq/100g B.W.)
Control		9	3.4±0.36	1.2±0.05	257±51.4	366±70.7
KBT-1585	30	8	3.3±0.38	1.1±0.06	288±42.2	352±50.0
	100	8	3.0±0.26	1.2±0.08	224±40.1	295±44.7
	300	9	3.0±0.33	1.2±0.07	223±41.9	310±44.7
	1,000	7	0.6±0.11**	4.9±0.66**	6± 4.2**	37± 6.4**
Atropine	10	7	0.3±0.06**	4.0±0.67**	8± 4.3**	45±18.3**

Each value represents the mean ± S.E.
**, P<0.01 : significantly different from the control by STUDENT'S t-test.

Fig. 2 Effects of KBT-1585 and sodium dehydrocholate (DHCA-Na) on the biliary secretion in rats



振幅増大をも示した (Fig. 3)。
また、ABPC は 100mg/kg 静脈内投与で、投与直後に瞬時の呼吸停止を示した後、一過性の呼吸数増加および血圧下降を、各々軽度ながら示した。

(2) 心機能

KBT-1585 は、10mg/kg 以下の静脈内投与では、イヌの心機能に関する各種パラメーターに対し、何らの作用も示さなかった。30mg/kg では、投与直後に極めて軽度の血圧下降、心拍数減少、大動脈血流量の増加、左心室圧の下降、左心室圧の立ち上がり速度の減少、および右心房圧の上昇が認められた。左心室圧およびその立ち上がり速度は以降、軽度上昇した。これらの一連の変化は、100mg/kg で明らかとなり、大動脈血流量は投与初期の減少後、軽度増加し、左心室圧およびその立ち上がり速度と同様に、二相性の変化を示した (Fig. 4)。

Table 4 Effect of KBT-1585 on the corneal reflex in guinea pig

Drug	Conc. (%)	No. of guinea pigs	Corneal reflex (Index : 0,1,2,3)				
			5	10	15	30	60 min
Control		6	0.2±0.17	0.3±0.21	0	0.2±0.17	0.2±0.17
KBT-1585	0.3	6	0	0	0	0.2±0.17	0
	1.0	6	0.5±0.34	0.7±0.33	0.3±0.21	0.2±0.17	0.2±0.17
	3.0	6	1.0±0.26*	0.7±0.21	0.3±0.21	0.2±0.17	0
Procaine	1.5	6	2.2±0.48**	1.5±0.43*	1.0±0.37	0.5±0.22	0.3±0.21

Each value represents the mean ± S.E.
*, P < 0.05; **, P < 0.01 : significantly different from the control by STUDENT'S t-test.

Fig. 3 Effect of KBT-1585 on the cardiovascular system and neuromuscular junction in dog

Resp: respiration, SBP: systemic blood pressure, HR: heart rate, FBF: femoral blood flow, ECG: electrocardiogram

The twitch tension of anterior tibial muscle was induced by indirect stimulation.

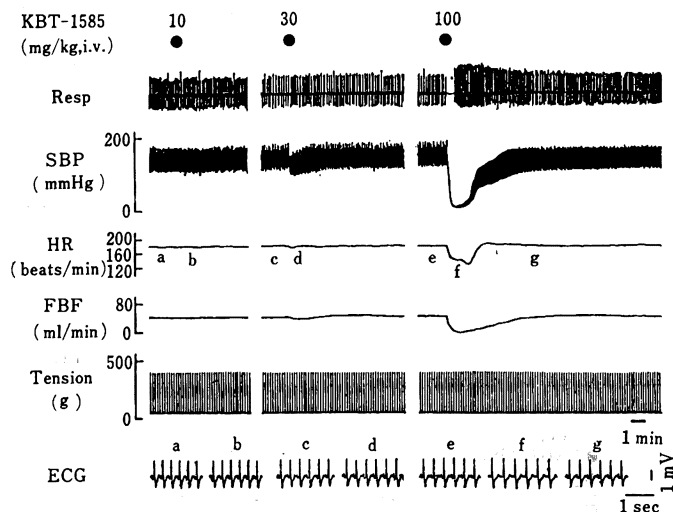
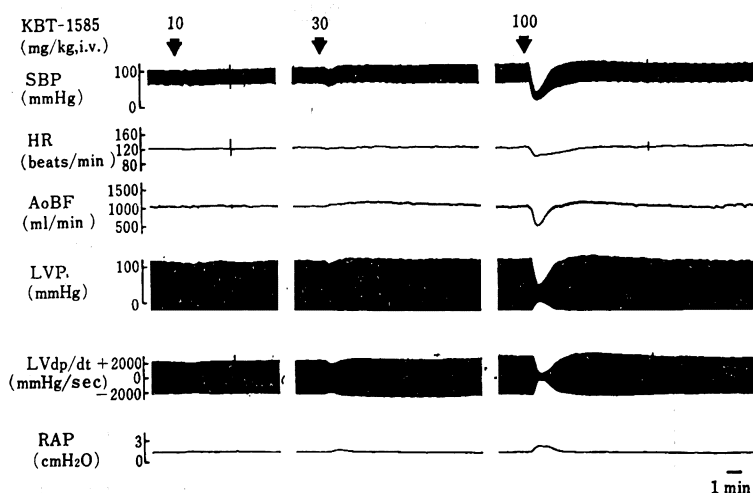


Fig. 4 Effect of KBT-1585 on the cardiohemodynamics in dog

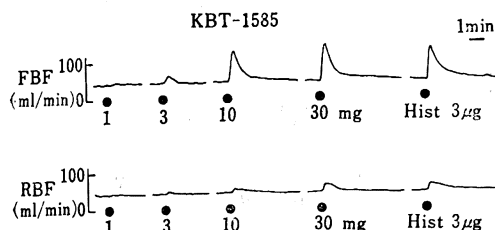
SBP: systemic blood pressure, HR: heart rate, AoBF: aortic blood flow, LVP: left ventricular pressure, RAP: right atrial pressure



(3) 末梢血流量

イヌの大腿動脈および腎動脈の血流量に対して、KBT-1585 の 0.3mg 動脈内投与は何ら作用を示さなかった。1~30mg では、用量依存的な血流量増加がみられたが、その持続時間は比較的短いものであった (Fig. 5)。

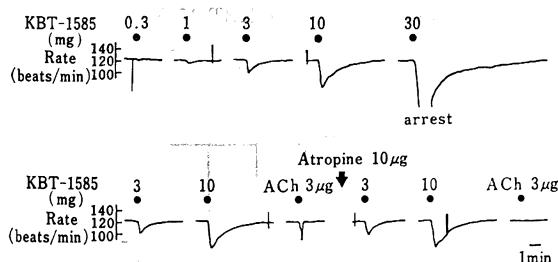
Fig. 5 Effect of KBT-1585 on the femoral and renal circulations of dog
FBF: femoral blood flow, RBF: renal blood flow



(4) 摘出心臓

イヌ摘出心臓の血液灌流右房筋標本において、KBT-1585 の 0.03mg 動脈内投与は拍動数に影響を及ぼさず、0.1mg 以上の用量で、用量依存的な一過性の減少作用を示した。30mg では、拍動数の一過性停止を来したが、投与後 10min 前後には、投与前の対照時に回復した。また、右心室乳頭筋標本での収縮力に対しては、0.3mg は何ら作用を示さず、1~30mg で用量依存的な一過性の減少作用が認められた。この作用は、atropine sulfate 10~30 µg 前処置により、ほとんど影響を受けなかった (Fig. 6-1, 6-2)。

Fig. 6-1 Effect of KBT-1585 on the sinus rate of the isolated, blood-perfused canine right atrium preparation



4. 平滑筋に対する作用

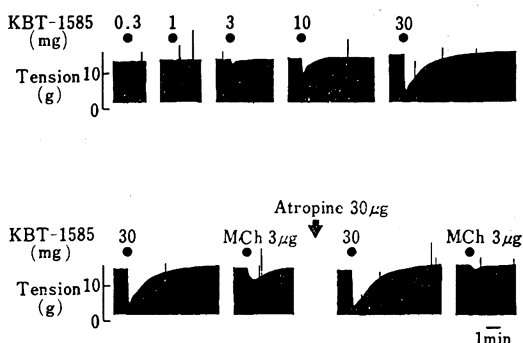
(1) 摘出平滑筋

1) モルモット回腸

モルモットの摘出回腸標本において、KBT-1585 の 10^{-5} , 10^{-4} および 10^{-3} M では、何ら作用を示さなかった。

Acetylcholine chloride 10^{-6} M の収縮に対しては、KBT-1585 は 10^{-5} M で何ら作用を示さず、 10^{-4} M

Fig. 6-2 Effect of KBT-1585 on the tension development of the isolated, blood-perfused canine papillary muscle preparation



で約 10% の、 10^{-3} M で著明な抑制作用を示した。

また、histamine dihydrochloride 10^{-6} M の収縮反応は、KBT-1585 の 10^{-5} M で影響されず、 10^{-4} M で軽度、 10^{-3} M で著明に抑制された (Fig. 7)。

2) ウサギ十二指腸

ウサギの摘出十二指腸自動運動に対し、KBT-1585 の 10^{-6} および 10^{-5} M は何ら作用を示さず、 10^{-4} M で軽度に収縮高を抑制し、 10^{-3} M では tonus を低下させ自動運動を停止させた。

以上の KBT-1585 の高濃度による作用は、洗浄により消失した (Fig. 8)。

3) ラット胃条片

ラットの摘出胃条片に対し、KBT-1585 の 10^{-5} および 10^{-4} M は何ら作用を示さず、 10^{-3} M で軽度の収縮作用を示した。その収縮高は、serotonin 10^{-6} M のそれに比較して、 $23 \pm 8.2\%$ ($n=6$) であった。

Serotonin 10^{-6} M の収縮反応に対しては、KBT-1585 の 10^{-5} M は何ら作用を示さず、 10^{-4} および 10^{-3} M で軽度の抑制作用を示した (Fig. 9)。

4) ラット摘出子宮

KBT-1585 の 10^{-5} M は、ラットの摘出子宮標本においても、妊娠および非妊娠のいずれの子宮に対しても、何ら作用を示さなかった。 10^{-4} M では、妊娠子宮の収縮高抑制が軽度にみられ、非妊娠子宮の収縮高および収縮頻度は明らかに抑制された。 10^{-3} M で、妊娠および非妊娠子宮ともに、自動運動は停止した。

以上の KBT-1585 の作用は、洗浄により全て消失した (Fig. 10-1, 10-2)。

5) モルモット輸精管

モルモット摘出輸精管に対し、KBT-1585 は 10^{-3} M 以下の濃度で何ら作用を示さなかった。

Epinephrine 10^{-4} M の収縮反応は、KBT-1585 の 10^{-3} M の 3min 前処置によって明らかに抑制された。

Fig. 7 Effect of KBT-1585 on the agonist induced-contraction in isolated guinea pig ileum

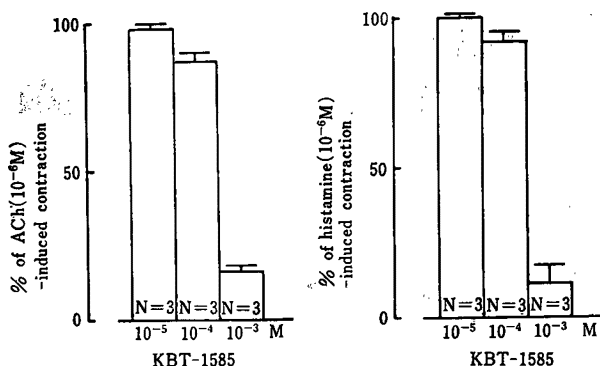


Fig. 8 Effect of KBT-1585 on the spontaneous motility of isolated rabbit duodenum

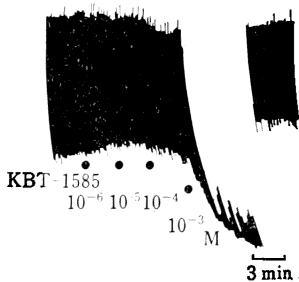


Fig. 9 Effect of KBT-1585 on the rat fundus strip

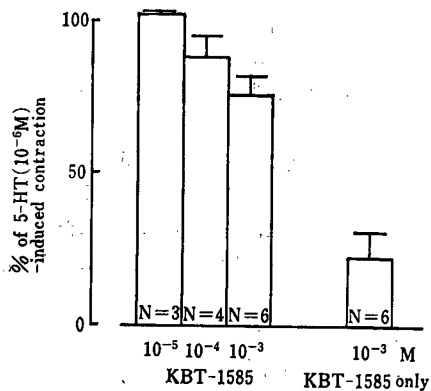


Fig. 10-1 Effect of KBT-1585 on the spontaneous motility of isolated non-pregnant rat uterus

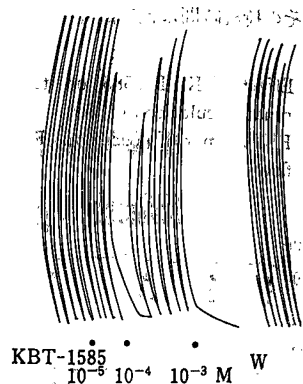


Fig. 10-2 Effect of KBT-1585 on the spontaneous motility of isolated pregnant rat uterus

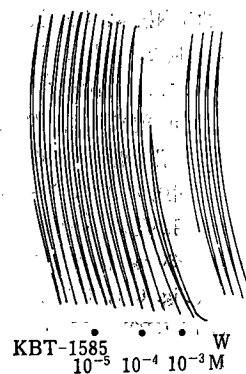


Fig. 11 Effect of KBT-1585 on the epinephrine-induced contraction in isolated vas deferens of guinea pigs

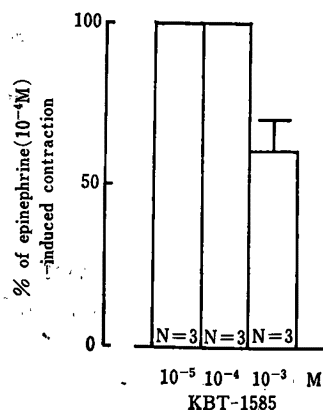


Fig. 12-1 Effect of KBT-1585 on the isolated tracheal preparation of guinea pig

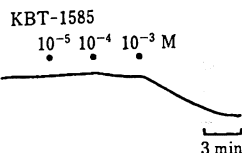
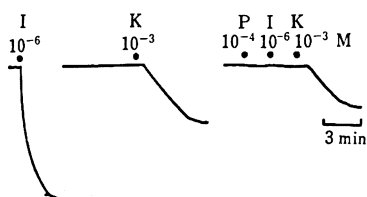


Fig. 12-2 Effect of the propranolol pretreatment on KBT-1585 action in the isolated guinea pig tracheal preparations

I: Isoproterenol, K: KBT-1585, P: Propranolol



この作用は、洗浄により消失した (Fig. 11)。

6) モルモット気管

KBT-1585 は、 10^{-5} M でモルモット摘出気管に何ら作用を示さなかった。 10^{-4} M で極めて軽度の、 10^{-3} M では明らかな弛緩作用を示した。この作用は、propranolol hydrochloride 10^{-4} M 前処置により、ほとんど影響を受けなかった。

一方、isoproterenol hydrochloride 10^{-6} M による弛緩作用は、propranolol hydrochloride 10^{-4} M 前処置により、完全に消失した (Fig. 12-1, 12-2)。

(2) 消化管輸送能

マウスの消化管輸送能において、KBT-1585 の 30 および 100mg/kg 経口投与は、何ら作用を示さなかった。300 および 1,000mg/kg では、約 15% 程度の軽度な抑制を示したが、有意な変化ではなかった (Table 5)。

5. その他の作用

(1) 抗浮腫作用

KBT-1585 は、30, 100 および 300mg/kg 経口投与で、ラットの carrageenin 足浮腫を軽度抑制する傾向を示したが、有意な変化ではなかった。1,000mg/kg では、起炎物質投与後 3 hr の時期に明らかな抑制作用を示した (Fig. 13)。

一方、indomethacin 10mg/kg 経口投与は、起炎物質投与後 3hr に著明な抑制作用を示した (Fig. 13)。

(2) 胃腸管刺激作用

KBT-1585 の 30mg/kg 経口投与は、ラット胃腸管に何らの作用も示さなかった。100mg/kg では、投与後 4hr の時期に軽度な胃粘膜刺激作用が観察され、300mg/kg では胃粘膜刺激作用の他に、投与後 24hr の時期に小腸においても粘膜刺激作用の発現が認められた。この用量では、胃の膨脹、前胃および境界縁での充血を示した例もあった。

一方、aspirin 100mg/kg 経口投与は、投与後 4hr の胃粘膜に対して、また、24hr の時期には胃および小腸の粘膜に対して、各々著明な刺激作用を示した (Table 6)。

(3) 腎機能

ラットの尿量および尿中電解質排泄において、KBT-1585 の 30, 100 および 300mg/kg 経口投与は、何ら影響を及ぼさなかった。1,000mg/kg では、尿量および pH 値の明らかな減少を来とし、尿中電解質の Na^+ および Cl^- の減少傾向、および K^+ の増加傾向を示した (Table 7)。

(4) 血糖

KBT-1585 は、1,000mg/kg までの経口投与でウサギ血漿中グルコース量に何ら影響を及ぼさなかった。

(5) 血液凝固

ウサギの部分トロンボプラスチン時間およびプロトロンビン時間は、KBT-1585 の 1,000mg/kg 以下の経口

Table 5 Effect of KBT-1585 on the passage of charcoal meal in small intestine of mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of mice	Passage of charcoal (%)
Control		10	66 ± 3.1
KBT-1585	30	10	64 ± 1.8
	100	10	64 ± 1.9
	300	10	57 ± 3.2
	1,000	10	56 ± 3.6

Each value represents the mean ± S.E.

Fig. 13 Effects of KBT-1585 and indomethacin (IDM) on the carrageenin-induced edema in rats

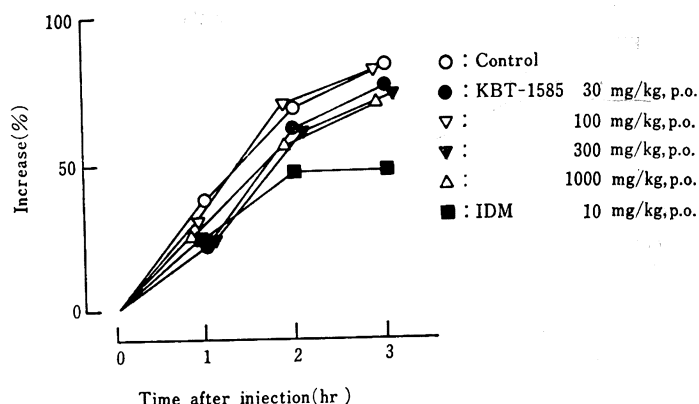


Table 6 Irritative effect of KBT-1585 on rat stomach and intestine

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of rats	Ulcer index			
			4 hr		24 hr	
			Stomach	Intestine	Stomach	Intestine
Control		9	0.4±0.18	0.1±0.11	0.8±0.28	1.0±0.17
KBT-1585	30	9	0.3±0.17	0.0±0.00	1.4±0.24	0.9±0.11
	100	9	1.4±0.24**	0.1±0.11	1.1±0.35	1.0±0.24
	300	9	1.3±0.17**	0.3±0.17	1.4±0.38	1.8±0.15**
	1,000	9	2.9±0.20**	0.2±0.15	2.1±0.35**	1.9±0.20**
Aspirin	100	9	3.7±0.24**	0.6±0.24	3.1±0.35**	2.3±0.24**

Each value represents the mean ± S.E.

**, P < 0.01 : significantly different from the control by STUDENT'S t-test.

Table 7 Effect of KBT-1585 on the urine excretion in saline loaded rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of rats	Body weight (g)	Urine volume (ml) 5hr	pH 5hr	Electrolyte excretion (Eq)		
						Na ⁺ 5hr	K ⁺ 5hr	Cl ⁻ 5hr
Control		6	263.3±3.33	3.5±0.55	5.6±0.05	656.1±160.13	154.7±12.64	632.4± 71.07
KBT-1585	30	6	256.7±4.94	5.2±1.65	5.7±0.13	759.7±218.30	196.6±48.45	712.9±107.20
	100	6	263.3±3.33	3.2±0.24	5.5±0.11	653.5±138.68	198.4±24.35	595.4± 50.44
	300	6	256.7±2.11	2.6±0.77	5.4±0.22	924.3±408.25	302.3±97.13	538.3±120.10
	1,000	6	258.3±8.33	1.7±0.30*	5.3±0.07**	489.8± 88.05	206.1±40.06	569.6± 81.65

Each value represents the mean ± S.E.

*, P < 0.05; **, P < 0.01 : significantly different from the control by STUDENT'S t-test.

投与により、何ら影響を受けなかった。

IV. 総括および考察

著者らは、KBT-1585 の一般薬理作用を検討したので、以下にその成績を総括し、かつ考察する。

KBT-1585 は、1,000mg/kg 以下の経口投与では、ラットの一般症状に何ら著変を与えなかったが、3,000mg/kg の高用量では、一部のラットで流涎およびそれに付随すると思われる呼吸不整の発現がみられた。この流涎は本剤の性質としての苦味に起因するものと思われた。

他の中枢神経系に対する検索実験では、マウスの電撃、pentetrazol および strychnine による 3 種の誘発けいれんに対し、KBT-1585 は 1,000mg/kg で strychnine による致死時間を短縮させたが、他の 2 種の誘発けいれんに対しては何ら作用を示さず、抗けいれん作用の発現はみられなかった。また、マウスの自発運動量およびラットの正常体温に影響を及ぼさず、マウスにおいて、麻酔増強、筋弛緩および鎮痛の各作用も示さなかった。さらに、ウサギ自発脳波および音刺激による脳波覚醒反応に対しても、KBT-1585 は、1,000mg/kg 経口投与まで何ら作用を示さなかった。

したがって、KBT-1585 は中枢神経系に対し、特異的な作用を示さないものと推察された。

自律神経系および体性神経系のいわゆる末梢神経系に対する作用は、主に静脈内投与で検討したが、KBT-1585 は、イヌの瞬膜収縮に対しては 100mg/kg まで、ラットの胆汁分泌に対しては 30mg/kg まで、また、イヌの前脛骨筋単収縮に対しては 100mg/kg まで何ら変化を与えなかった。胃液分泌に対して、KBT-1585 は 300mg/kg までの十二指腸内投与で何ら作用を示さず、最高用量の 1,000mg/kg で胃流量、遊離酸量および総酸量を有意に抑制したが、この作用は atropine 10mg/kg 十二指腸内投与に比較して弱いものであった。また、モルモットの角膜反射に対しては、3% の高濃度で一過性の遅延を示したに過ぎなかった。

麻酔イヌでの呼吸・循環器系に対する検討では、KBT-1585 は 10mg/kg 以下の静脈内投与で呼吸、血圧、心拍数、心電図および末梢血流量に何ら作用を示さず、30 および 100mg/kg で投与直後に一過性の呼吸抑制、血圧下降、心拍数および末梢血流量の減少を示した。さらに、心機能に対する KBT-1585 の作用を開胸犬で検討した結果、30 および 100mg/kg で心収縮性の抑制、右心房圧上昇が軽微ながら観察され、また、一過性的変化として大動脈血流量増加ないし減少後増加が発現した。その他、血圧および心拍数に及ぼす影響は前述の生体位標本での成績と同様であった。大腿動脈および腎動脈血流量に対して KBT-1585 の 1~30mg をそれぞれの動

脈内に投与した場合、用量依存的な血流増加傾向がみられたが、持続的ではなかった。さらに、摘出血液灌流心臓標本において、KBT-1585 は、0.1~30mg で用量依存性の陰性変時および変力作用を各々示したが、いずれも一過性的変化であった。

以上の成績から、KBT-1585 の呼吸・循環器系に対する直接作用は高用量でのみ発現し、その作用は一過性的変化であることから経口投与時には著明な作用を来さないものと推察された。

各種摘出平滑筋標本を用いた実験で、回腸および輸精管に対しては、KBT-1585 は 10^{-3} M までの濃度で何ら作用を示さなかった。また、KBT-1585 は 10^{-3} M で胃条片を軽度収縮させ、十二指腸の自動運動を停止させ、気管筋を弛緩させた。子宮平滑筋に対しては、 10^{-3} M で妊娠および非妊娠のいずれの自動運動をも停止させたが、後者では、 10^{-4} M で収縮高および収縮頻度の明らかな抑制が観察された。このように、KBT-1585 は摘出平滑筋に対してほとんど作用を示さなかったが、何らかの作用がみられた場合も 10^{-4} あるいは 10^{-3} M という高濃度適用時のみであった。

摘出平滑筋標本での各種 agonist による作用、すなわち、回腸での acetylcholine および histamine による収縮反応、輸精管での epinephrine による収縮反応は、いずれも KBT-1585 の 10^{-3} M で抑制されたが、serotonin による胃条片収縮反応は軽度に抑制されたのみであった。

これらの成績から、KBT-1585 の各種 agonist に対する作用は弱いものと考えられた。

なお、KBT-1585 はマウスの腸管輸送能には特記すべき作用を示さなかった。

その他、KBT-1585 は血糖および血液凝固系に対して何ら作用を示さず、抗浮腫作用も弱かった。また、水負荷ラットでの腎機能試験では、KBT-1585 の 1,000mg/kg 経口投与で尿量および pH 値の低下がみられたが、尿中電解質の有意な変化を来さない程度の作用であった。さらに、胃および小腸に対して、KBT-1585 は比較的高用量の 300mg/kg 以上の経口投与で刺激作用を発現したが、その作用は aspirin 100mg/kg 経口投与に比較して明らかに弱かった。

以上、KBT-1585 の一般薬理作用について種々の動物を用いて検討した結果、本薬剤はほとんど作用を示さないか、何らかの作用を示した場合でも、1,000 あるいは 3,000mg/kg 経口投与という高用量であった。したがって、本剤は高い安全性を有するものと推測された。

文 献

- 1) 栗田則男他：KBT-1585 のラットおよびイヌに

おける吸収, 分布および排泄。Chemotherapy 投稿中

The Rabbit Diencephalon in Stereotaxic Coordinates, J. Comp. Neurol.: 101, 801, 1954

2) SAWYER, C. H., EVERETT, J. W. & GREEN, J. P.

GENERAL PHARMACOLOGY OF LENAMPICILLIN HYDROCHLORIDE (KBT-1585)

MITSUNOBU FUJITA, TAKUO SATO, MASAYUKI OZEKI, YOSHIKO

KOSHIYAMA, YASUHISA YOSHIDA and TAKUO AOYAMA

Research Laboratories, Torii & Co., Ltd,

TAKASHI NOSE

Pharmaceuticals Research Center, Kanebo Ltd.

General pharmacological properties of ampicillin (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolene-4-yl) methyl ester hydrochloride, lenampicillin (KBT-1585), a new ampicillin prodrug, were studied and the following results were obtained.

1. KBT-1585, in the dose range of 30~1,000 mg/kg p. o., was found to have no effects on the central nervous system, as shown in the studies of the general observation and body temperature in rats, the spontaneous EEG in rabbits, and the locomotor activity, pentobarbital-induced anesthesia, convulsions induced by either electroshock, pentetrazol or strychnine, muscle relaxant action and analgesic effect in mice. The only effect observed in the general observation study in rats, however, was the transient increase of salivation and respiratory irregularity, being presumably concomitant to salivation, at a high dose of 3,000mg/kg p. o..

2. Effects of KBT-1585 on the autonomic and somatic nervous systems were studied on the nictitating membrane and neuromuscular junction in dogs at a dose of 100mg/kg i. v., corneal reflex for local anesthetic action in guinea pigs by topical application of 0.3, 1.0 and 3.0% solution, bile secretion in rats at a dose of 30mg/kg i. v., and gastric secretion in rats at doses of 30, 100, 300 and 1,000 mg/kg, intraduodenally. Any effects thus observed were only the transient inhibition of corneal reflex by 3.0% solution and the reduced gastric secretion at a dose of 1,000 mg/kg i. d., the extent of reduction being less than that produced by atropine.

3. Effects of KBT-1585 on the respiratory and cardiovascular systems were studied *in vivo* in anesthetized dogs, *in situ* in anesthetized dogs, and *in vitro* using isolated, blood-perfused canine heart preparations. As a whole, effects of KBT-1585 on the parameters determined were found to be slight and transient, and the respiratory and cardiac movements tended to be depressed and the peripheral vascular beds tended to be dilated.

4. In the isolated smooth muscle preparations, KBT-1585 was shown to have almost no effects on their tonus and spontaneous motility in high concentration of 10^{-4} M, except for the inhibition of motility of isolated non-pregnant rat uterus. KBT-1585 inhibited, to some extent, the ACh and histamine-induced contraction of the isolated guinea pig ileum preparations in high concentration of 10^{-3} M. There was no significant effect on the passage of charcoal meal through small intestine in mice.

5. As to the other properties, KBT-1585, 100~1,000 mg/kg p. o., produced gastric mucosal injury in rats, but it was weaker than that of aspirin. In saline loaded rats, KBT-1585, 1,000 mg/kg p. o., reduced urine volume and pH value. There were no significant effects on the blood glucose level and blood coagulation in rabbits, and carrageenin-induced edema in rats.