Lenampicillin (KBT-1585) の臨床第一相試験

中島光好・植松俊彦・滝口祥令
浜松医科大学医学部薬理学教室

健常男子被験者11名を対象に，アミノベンジルペニシリン（ABPC）の prodrug である Lenampicillin（KBT-1585, LAPC）のヒトでの安全性と薬物動態について検討した。

単回投与試験（5名）では KBT-1585 250mg（250mg 力価錠×1）および 500mg（250mg 力価錠×2）を早朝空腹時に経口投与した。連続投与試験（6名）では KBT-1585 250mg 力価錠を1回1錠1日4回（毎食後および就寝前），合計25回反復投与した。なお連続投与試験は，単回投与試験にて安全性を確認した後実施した。

単回投与試験における ABPC の平均血清中濃度推移は，投与後1時間でピークとなり，ピーク時濃度は 250mg 投与で 4.86μg/ml，500mg 投与で 10.45μg/ml を示し，用量依存性が認められた。以後両試験とも生物学的半減期約1時間をもって漸減した。一方 ABPC の尿中排泄は 250mg，500mg 投与ともに0～2時間尿で最も高く，投与後12時間までの累積尿中回収率は，いずれの場合も投与量の約50%で，その大半は投与後4時間までに排泄された。

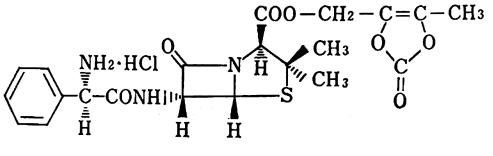
連続投与試験での ABPC 平均血清中濃度推移は，初回投与と最終投与でほぼ同様のパターンを示し，1，5，9，13，17，21，25回目の投与後2時間値の血清中濃度および24時間ごとの ABPC 尿中回収率がほぼ一定であったことより体内の蓄積傾向は認められなかった。

なお単回投与試験，連続投与試験ともに自他覚所見，理学的所見および各種臨床検査所見での KBT-1585 による異常は認められなかった。

Lenampicillin (5-methyl-2-oxo-1, 3-dioxolen-4-yl) methyl (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-amino-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylate hydrochloride 以下，KBT-1585 は，鐘紡（株）薬品研究所にて新しく開発されたアンピシリン prodrug である。従来のアンピシリン prodrug がアンピシリン2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ダブルエステルであるのに対し，KBT-1585 はその位置に炭素原子が結合する新規な構造の修飾基 [(5-methyl-2-oxo-1, 3-dioxolen-4-yl) methyl] を有し (Fig. 1)，その加水分解産物はアルデヒド体を形成することなく acetoin および 2,3-butanediol に変換することが特徴である[1]。

KBT-1585 は従来のアンピシリン prodrug 同様，経口投与後小腸より吸収され，加水分解によりアンピシリンとなり抗菌力を発揮する。また，胃腸管腔内において安定であり，脂肪親和性を高めたことにより吸収速度が速くかつ bioavailability が高いといわれている。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



(5-Methyl-2-oxo-1, 3-dioxolen-4-yl)methyl-(2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-amino-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate hydrochloride

英国ではすでに健常者を対象とした第一相試験[1]が行なわれており，本剤の安全性と薬物動態を検討するために本試験を実施した。試験期間は昭和57年8月23日より9月7日である。

I. 試験方法

1. 被験者の選択

鐘紡（株）薬品研究所および鳥居薬品（株）男子社員より募集した志願者に対し，KBT-1585 の前臨床試験成績，英国での第一相試験の結果[1]，今回の試験の目的，意義および内容について説明した。その後書面で本試験への参加を同意した者の中から，1カ月以内の健康診断および既往歴，1週間前のスクリーニング試験の結果などをチェックし異常のない者11名を被験者として選択した。

被験者は健康成人男子11名で年齢は22～38歳，身長は 165～174cm，体重は 49～67kg であった (Table 1)。

2. 使用薬剤および投与量

1錠中 KBT-1585 をアンピシリンとして 250mg 力

Table 1 Characteristics of volunteers

Group	No.	Volunteer	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
Single dose studies	1	S. S.	25	167	64
	2	M. A.	25	168	61
	3	U. S.	38	165	59
	4	S. K.	27	173	67
	5	O. M.	34	170	65
	Mean (±S.D.)		29.8 (±5.9)	168.6 (±3.0)	63.2 (±3.2)
Multiple dose studies	1	H. M.	25	170	56
	2	S. T.	32	174	54
	3	Y. A.	25	172	60
	4	K. T.	30	169	65
	5	I. H.	22	170	65
	6	M. A.	33	167	49
	Mean (±S.D.)		27.8 (±4.4)	170.3 (±2.4)	58.2 (±6.4)

価を含有するフィルムコート錠を使用した。

投与量は臨床期待用量である 250mg と 500mg/回とした。単回投与群では KBT-1585 250mg および 500 mg, 連続投与群では1回 250mg 1日4回，毎食後および就寝前に約1週間（合計25回）反復投与した。なお薬剤は 200ml の水とともに服用した。

3. 試験スケジュール

単回投与試験（Fig. 2）は 250mg, 500mg ともに同一被験者（5名）で行なった。なお 250mg および 500mg 投与試験前日の夕食は吸排動態への影響を考え同一食とし，試験前日の午後11時以降薬剤内服2時間後までの摂食・摂水は禁止した。その他は自由摂食・摂水（コーヒー，紅茶，酒類は禁止）とした。また，250mg 投与試験から 500mg 投与試験までの休薬期間は，本剤の前臨床試験における吸排データならびに英国での第一相試験結果[2] より 24 時間とした。

連続投与試験（Fig. 3）は6名の被験者にて行なった。投与前日夕食より試験終了まで統一食にするとともに毎日の食事時間を一定にし，5時間間隔にて服用した。なお初回投与および最終投与前の朝食は同一食（バター付トースト1枚，牛乳 200ml, ゆで卵1個）とし，血清中濃度測定を実施する初回，5, 9, 13, 17, 21, 最終回（25回目）投与の各投与後2時間までの摂食・摂水は禁止した。その他は自由摂食・摂水とした。

各種検査，採血，採尿などのスケジュールは Fig. 2, Fig. 3 に示すとおりである。検査項目については Table 2 に示す。なお本薬剤の promoiety 部分の中間代謝物 acetoin が芳香性物質である[3] ためゲップおよび尿などの臭いに芳香性があるかどうかについてもチェックした。

4. 濃度測定用試料の調製

血清中濃度測定のため，単回投与試験では Fig. 2 に示すように，投与前，投与後 15 min, 30 min, 1hr, 2hr, 4 hr および 6hr 目に採血した。尿試料は投与前，投与後 0～2，2～4，4～6，6～8，8～12 および12～24 時間の間隔で採尿した。

連続投与試験では Fig. 3 に示すように，初回投与時および最終投与時は，投与前，投与後 15min, 30min, 1hr, 2hr, 4hr, 8hr（最終投与時のみ）に採血を，また 5, 9, 13, 17, 21 回目の投与後は2時間後のみ採血した。尿試料は 0～6，6～12 および 12～24 時間間隔にて毎日採尿した。

採取した血液は，1時間放置後遠心分離した血清を薬物濃度測定まで凍結保存した。また尿試料についても凍結保存した。

5. 薬物濃度測定法

ABPC 濃度測定は，鳥居薬品研究所にて行なった。試料摂取後1週間以内に *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板カップ法を用いた。標準曲線は，血中濃度測定用としてヒト血清希釈標準液を，尿中濃度測定

Fig. 2 Schedule of single dose studies

Item \ Time(hr.)	Before	0	¼	½	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	After
		Drug ↓															
Blood collection	●		●	●	●	●		●		●							
Urine collection																	
Hematology & Blood chemistry	○																○
Urinalysis	○																○
Body temperature	○				○	○		○		○							○
Blood pressure	○				○	○		○		○							○
ECG	○																○

Fig. 3 Schedule of multiple dose studies

	Item \ Time(hr.)	Before	0	¼	½	1	2	3	4	5	6	7	8	10	15	24	After
			Drug ↓							Drug ↓				Drug ↓	Drug ↓		
1st adm. (1st day)	Blood collection	●		●	●	●	●		●								
	Hematology, Urinalysis & ECG	○															
	BP & BT	○				○	○		○								
(2, 4, 6 th day)	Blood collection						●										
	Hematology, Urinalysis & ECG																
	BP & BT						○										
(3.5 th day)	Blood collection						●										
	Hematology, Urinalysis & ECG	○															
	BP & BT						○										
25th adm. (7th day)	Blood collection	●		●	●	●	●		●				●				
	Hematology, Urinalysis & ECG																
	BP & BT					○	○		○				○				
(8th day)	Hematology etc.																○
Urine collection																	

adm : administration

Table 2 Examination items

Physical examination	Blood pressure, Body temperature ECG
Laboratory test	
(1) Hematology	RBC, WBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet count, WBC differentiation
(2) Blood chemistry	Glucose, T-Cholesterol, Triglyceride, T-Protein, Albumin, T-Bilirubin, GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, LAP, γ-GTP, Creatinine, Uric acid, Na, K, Cl, P, Ca
(3) Urinalysis	pH, Protein, Glucose, Urobilinogen, Urinary sediment, Urine volume

用として M/15 燐酸緩衝液希釈液（pH 7.0）を用いた。

6. 薬動力学的解析方法

解析にあたっては，lag time を含む one compartment model として，最小二乗法による最適曲線を求め各種薬動力学的パラメーターを算出した。

II. 試験成績

1. 自覚症状

単回投与試験および連続投与試験ともに，消化器症状，アレルギー症状をはじめとする自他覚的異常を訴えるものはなかった。またゲップおよび尿の芳香性も特に認められなかった。

2. 血圧，体温，心電図

単回投与試験および連続投与試験ともに血圧，体温，心電図に薬剤による影響は認められなかった。

3. 臨床検査値

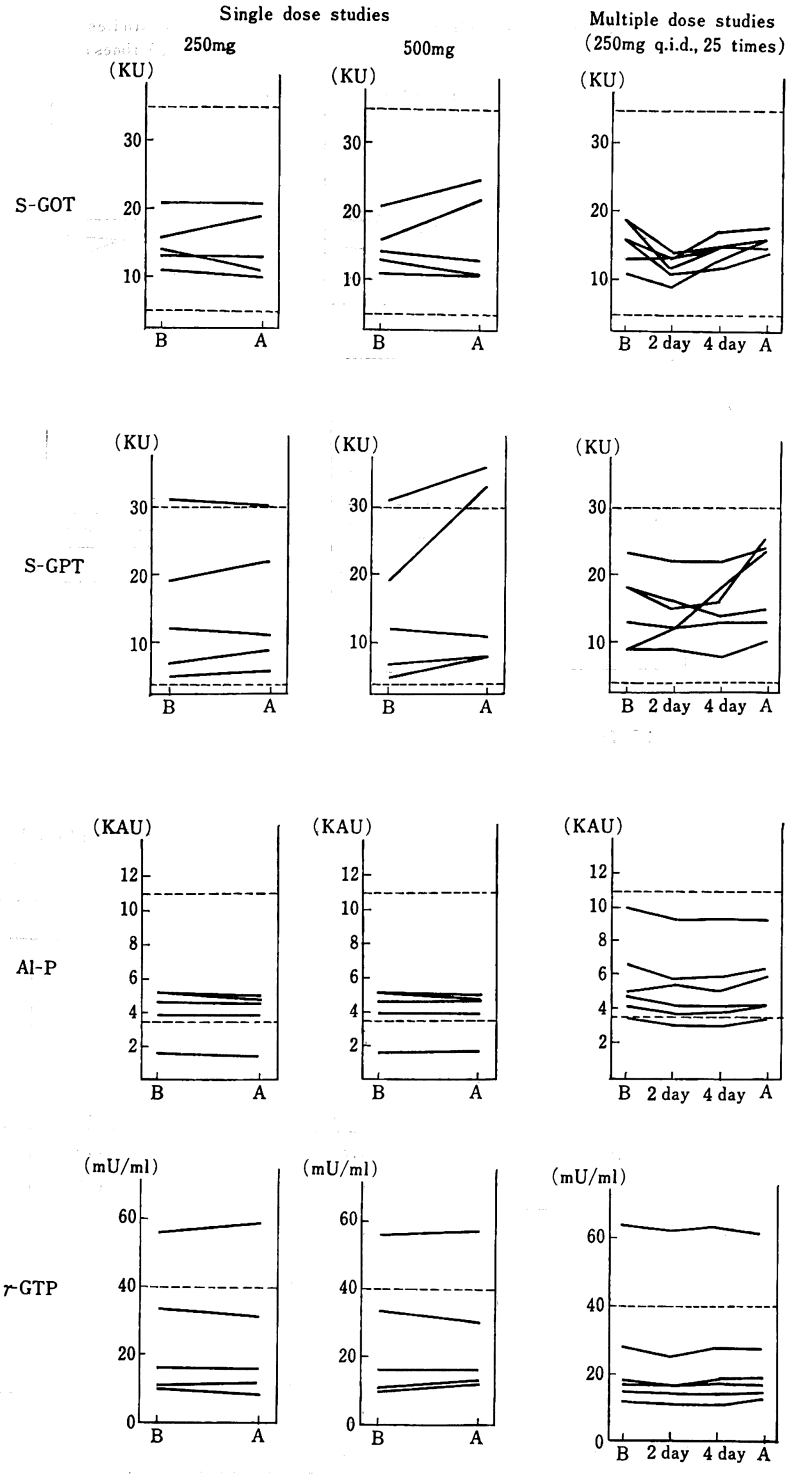
単回投与試験においては 250mg 投与前，250mg 投与24時間後および 500mg 投与24時間後に実施し，また連続投与試験においては投与前，投与2日後（9回目の投与前），4日後（17回目の投与前），最終（25回目）投与24時間後に実施した。臨床検査値の一部 S-GOT, S-GPT, Al-P, γ-GTP, BUN, クレアチニン を Fig. 4, 5 に図示した（なお，単回投与 500mg の前値は 250mg 投与前値を使用）。S-GPT が単回投与試験において Case No. 1 で 30→36 に，Case No. 3 で 19→33 と軽度の上昇を認めた。しかし1週間後の試験ではともに回復した。連続投与試験では Case No. 4 の S-GPT が正常範囲内での上昇傾向（12→18→24）が認められた。他にγ-GTP で正常範囲を逸脱している例が，単回，連投で各1例認められたが，ともに投与前値も高く薬剤投与による上昇は認められていない。その他の検査項目については，特に薬剤に起因すると思われる異常値発現例は認められなかった。

4. 血清中濃度

KBT-1585 250mg および 500mg 空腹時単回投与における血清中 ABPC 濃度（以下，血清中濃度）を Table 3, 4 および Fig. 6 に示した。各被験者の血清中濃度ピークは 30min，または 1hr に認められ，平均では 250mg，500 mg ともに 1hr でピークとなり，Cmax はそれぞれ 4.86 μg/ml, 10.45μg/ml, AUC は 10.58μg·hr/ml, 19.75μg·hr/ml と投与量に比例して増加した。また生物学的半減期は 250mg 投与で 0.89hr, 500mg 投与で 0.90hr であった。

KBT-1585 連続投与（250mg×4/day，計 25 回投与）における血清中濃度を Table 5, Fig. 7 に示した。初回，5，9，13，17，21，最終（25）回服用後2時間目の平均血清中濃度はそれぞれ 2.83，3.01，2.70，2.41，2.49，2.64 および 3.12μg/ml であり，服用回数の増加に伴う血清中濃度の上昇は認められなかった。また初回投与および最終投与（25回目服用）後における各測定時点での平均血清中濃度から最小二乗法により simulation curve を描き（Fig. 8）pharmacokinetic parameter（Table 6）を求めた結果，生物学的半減期は初回投与で 0.76 hr，最終投与で 0.61 hr，AUC はそれぞれ 9.03 μg·hr/ml, 8.71μg·hr/ml とほぼ同様な値を示しており，simulation curve ともよく一致していた。この結果，今回の投与量と投与方法（250mg×4/day，計 25 回投与）では血清中での ABPC の蓄積傾向は認められなかった。

Fig. 4 Laboratory findings



B : Before, A : After

Fig. 5 Laboratory findings

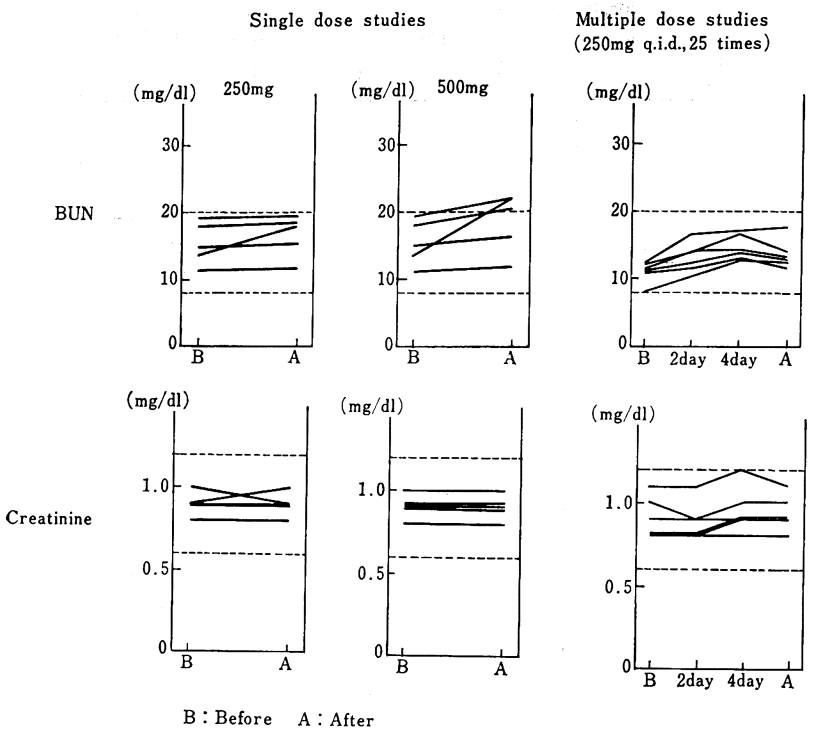


Table 3 Serum concentrations of KBT-1585 after single oral administration in fasted healthy volunteers

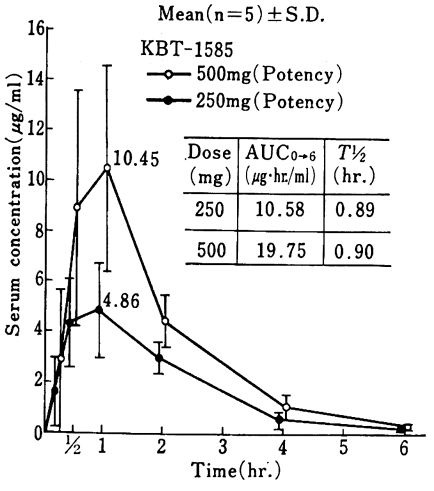
Dose	Case No.	Serum concentrations (μg/ml)					
		1/4	1/2	1	2	4	6
250mg	1 S. S.	1.45	3.45	2.83	2.79	0.35	<0.1
	2 M.A.	2.73	7.10	6.19	2.59	0.30	<0.1
	3 U. S.	0.12	3.17	7.33	2.80	0.38	<0.1
	4 S.K.	3.24	5.00	3.71	2.72	0.46	0.15
	5 O.M.	0.45	2.95	4.24	4.02	1.05	0.22
	Mean	1.60	4.33	4.86	2.98	0.51	0.19
	±S.D.	±1.37	±1.74	±1.85	±0.59	±0.31	±0.05
500mg	1 S. S.	0.19	3.45	5.95	3.49	0.56	0.15
	2 M.A.	4.84	9.69	10.21	3.26	0.54	0.13
	3 U.S.	0.21	10.16	15.24	5.20	1.05	0.25
	4 S.K.	2.27	5.63	7.04	4.57	1.73	0.30
	5 O.M.	6.55	15.49	13.80	5.61	1.35	0.27
	Mean	2.81	8.88	10.45	4.43	1.05	0.22
	±S.D.	±2.83	±4.64	±4.06	±1.03	±0.51	±0.08

Table 4 Pharmacokinetic parameters of KBT-1585 after single oral administration in fasted healthy volunteers

Dose	Case No.	Cmax (μg/ml)	Tmax (hr)	AUC(0→6hr) (μg·hr/ml)	Half life T. (hr)
250mg	1 S. S.	4.4570	.8198	8.1020	.4583
	2 M. A.	7.4530	.7556	12.1800	.4221
	3 U. S.	7.3810	.9703	11.5500	.4068
	4 S. K.	4.8300	.6085	9.8800	.9981
	5 O. M.	4.7360	1.1910	12.4300	.7796
	Ave *	5.1100	.8052	10.5800	.8864
500mg	1 S. S.	5.3310	.9371	11.4000	.8574
	2 M. A.	10.6300	.6246	17.0600	.7122
	3 U. S.	13.0100	.7474	23.7800	.8551
	4 S. K.	7.0660	1.0890	18.6300	.8176
	5 O. M.	15.9300	.5802	27.5000	.8936
	Ave *	10.2900	.7236	19.7500	.8975

* Determined from analysis of mean serum concentrations for all five subjects at corresponding points in time

Fig. 6 Serum concentrations of KBT-1585 after single oral administration in fasted healthy volunteers



5. 尿中排泄

KBT-1585 250mg および 500mg 空腹時単回投与における ABPC の尿中濃度および累積尿中回収率を Table 7, Fig. 9 に示した。尿中 ABPC 濃度（以下，尿中濃度）は最初の2時間までが 250mg 投与で 220～1,250μg/ml, 500mg 投与で 180～1,460μg/ml と尿量との関連からばらつきが大きいもののそれぞれ平均 690 μg/ml, 600μg/ml と高い尿中濃度が観察された。尿中濃度はそれ以後速やかに減少してゆくものの，8～12時間尿でもなお，250mg 投与で 3.86μg/ml, 500mg 投与で 7.97μg/ml が認められた。平均尿中回収率は 0～2時間尿で 250mg および 500mg それぞれ 31.33%, 32.20%, 2～4時間尿でそれぞれ 12.51%, 14.47% であった。服用後24時間の累積尿中回収率は 250mg 投与で49.21%, 500mg 投与で 50.77%と，服用量による差は認められず，服用後4時間までにその90%が排泄された。

KBT-1585 連続投与における 24 時間ごとの累積尿中排泄率を Table 8, Fig. 10 に示す。その結果 24 時間ごとに約40%の累積尿中排泄が認められ，投与回数の増加に伴う変化は認められなかった。このことは先の血中濃度推移で述べたように，今回の連続投与では蓄積傾向がないことを示す。なお尿 bioautogram の結果，抗菌活性の認められるスポットは ABPC のみであった[1]。

III. 考　　察

KBT-1585 は吸収率を高めるために考案された ABPC の prodrug であるが，promoiety 部分の代謝物としてバカンピシリンなどと異なりアルデヒド体を形成せず，自然界に広く存在する acetoin, 2,3-butanediol として代謝されるため安全性が高いと考えられている[2,3]。今回の単回投与，連続投与第一相試験でも胃腸症状をはじめとする自他覚症状に変化は認められず，本剤投与に起因すると考えられる理学的所見，臨床検査値の異常も認められなかった。また本邦での第一相試験に先立ち実施された英国での第一相試験[1]においても自他覚症状など本剤による異常は報告されておらず，KBT-1585 の前臨床試験における成績からも忍容性の高い薬剤であると考えられる。

Table 5 Serum concentrations of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healty volunteers
(Dose : 250mg q. i. d., 25 times)

Case No.	Serum concentration (μg/ml)																
	1 st*					2 nd*	3 rd*	4 th*	5 th*	6 th*	7 th**						
	1/4hr.	1/2hr.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	2 hr.	2 hr.	2 hr.	2 hr.	2 hr.	0 hr.	1/4hr.	1/2hr.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	8 hr.
1. H.M.	0.70	6.20	7.40	2.26	0.43	3.30	1.43	2.01	3.36	4.19	<0.1	2.87	8.07	5.06	3.14	0.42	<0.1
2. S.T.	<0.1	<0.1	1.50	2.99	1.34	3.35	3.26	3.53	2.34	2.33	<0.1	<0.1	0.12	0.85	2.22	1.63	<0.1
3. Y.A.	<0.1	<0.1	1.81	3.18	1.41	2.53	2.66	3.09	3.31	3.32	<0.1	0.28	2.69	3.87	3.48	0.63	<0.1
4. K.T.	0.31	0.77	3.38	1.86	0.19	1.77	4.06	1.68	2.64	2.29	<0.1	0.10	2.19	2.13	1.40	0.38	<0.1
5. I.H.	0.18	0.87	1.31	2.74	0.52	1.97	1.33	1.01	1.72	1.65	<0.1	0.98	1.89	1.27	1.63	0.80	<0.1
6. M.A.	0.78	2.02	6.76	3.97	0.90	5.14	3.43	3.16	1.56	2.04	<0.1	<0.1	0.27	5.81	6.84	0.91	<0.1
Mean	0.36	1.68	3.69	2.83	0.80	3.01	2.70	2.41	2.49	2.64	<0.1	0.74	2.54	3.17	3.12	0.80	<0.1
±S.D.	±0.30	±2.32	±2.73	±0.74	±0.50	±1.23	±1.11	±0.99	±0.77	±0.94		±1.10	±2.90	±2.05	±2.00	±0.46	

* 250mg× 4 /day
** 250mg× 1 /day

Table 6 Pharmacokinetic parameters of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers

	Case No.	Cmax (μg/ml)	Tmax (hr)	AUC (0→6hr) (μg·hr/ml)	Half life T. (hr)
250mg Initial administration (1st day)	1 H.M.	7.1890	.6784	11.6000	.7443
	2 S. T.	4.3820	1.6640	9.1120	.5623
	3 Y. A.	4.7380	1.6460	9.9120	.5406
	4 K. T.	3.3900	1.0500	5.7310	.5440
	5 I. H.	3.1400	1.5630	6.1750	.6946
	6 M. A.	6.7570	.9906	13.4100	.9273
	Ave.*	3.3250	1.2310	9.0330	.7649
250mg Final administration (7th day)	1 H.M.	7.8140	.5982	12.2600	.7514
	2 S. T.	2.6360	1.5340	4.9480	.7452
	3 Y. A.	4.3830	1.0670	9.8160	.5978
	4 K. T.	2.6170	.9262	5.4690	.8240
	5 I. H.	2.1860	1.0300	5.5720	.6751
	6 M.A.	9.4660	1.3970	15.8600	.6183
	Ave.*	3.9840	1.0530	8.7050	.6052

*Determined from analysis of mean serum concentrations for all six subjects at corresponding points in time

Fig. 7 Serum concentrations of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers

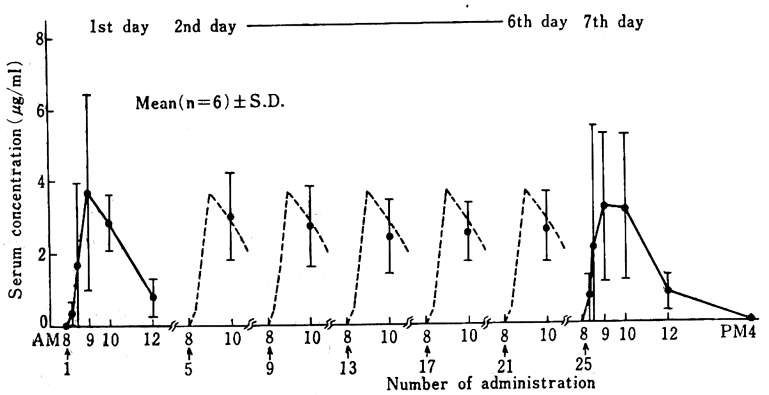


Fig. 8 Serum concentrations of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers

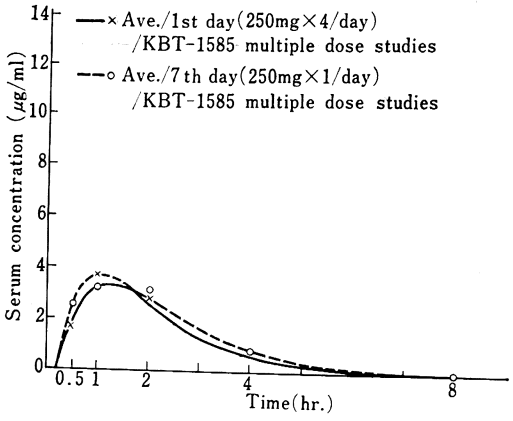
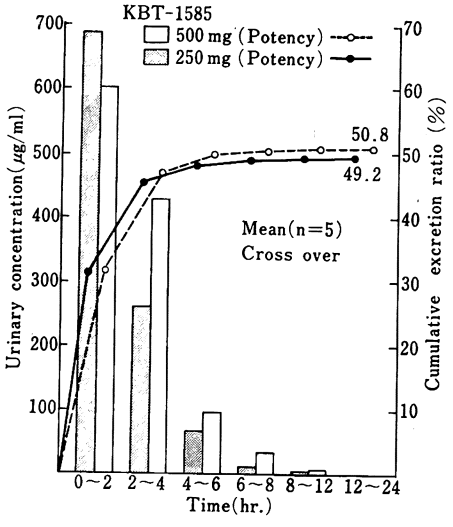
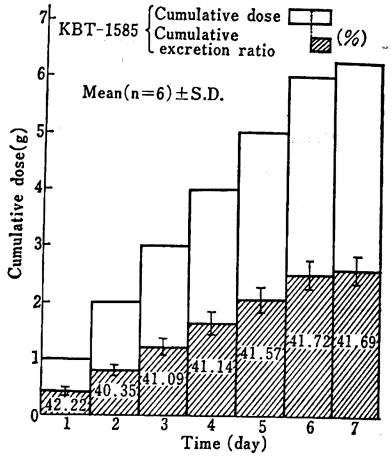


Fig. 9 Urinary excretion following of KBT-1585 after single oral administration in non-fasted healthy volunteers



なお本試験の投与量の設定にあたっては英国での第一相試験[1] [4mg 力価 (ABPC として)/kg 投与による単回投与試験] およびラット，マウスの急性毒性試験[2] (静脈内投与時の LD_{50} 値のうち一番感受性の強い雄マウスで 711mg/kg)，ラット亜急性毒性試験[2] およびラット，マウス，イヌ一般薬理試験[2] を参考とした。推定臨床用量はマウス，ラット，イヌ吸排データ[3~5] より同種 ABPC prodrug であるバカンピシリンと同程度であると考えられたため，250mg および 500mg に設定した。なお試験にあたっては，まず単回投与試験で 250 mg 投与を実施し，次いで 500mg 投与試験を，さらに

Fig. 10 Cumulative urinary excretion ratio of KBT-1585 multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers



単回投与試験での安全性を充分確認した後連続投与試験を実施した。

また，KBT-1585 はABPC の prodrug であるため食事による吸排動態への影響を考え，単回投与試験は空腹時投与とし，試験前日の夕食は同一食，薬剤内服 2 時間後までの摂食，摂水は禁止した。連続投与試験についても試験終了まで統一食とするとともに毎日の食事時間を一定にするなど，できる限りボランティア間の背景因子が同一となるようにした。

KBT-1585 250mg および 500mg 単回投与試験での血清中濃度は個人差があるものの，両投与量ともピークが投与 1 時間目に認められ，ピーク時濃度は 250mg 投与で 4.86μg/ml, 500mg 投与で 10.45μg/ml と投与量にほぼ比例して増加した。生物学的半減期はともに約 1 時間，AUC はそれぞれ 10.58μg·hr/ml, 19.75μg·hr/ml と dose response が認められた。また尿中排泄は 0～2 時間尿で約30%の ABPC 排泄率を示し，投与後 4 時間目までには投与量の約 45% が尿中に排泄された。服用後24時間目までの累積尿中排泄率（約50%）からみるに，投与後 4 時間目までにほとんど排泄されており，尿中排泄がかなり速やかであることが示された。なお 0～2 時間尿における尿中濃度は 250mg 投与で220～1,250 μg/ml, 500mg 投与で 180～1,460μg/ml であった。ばらつきが認められたが，これは尿量のちがいによるものであった。

KBT-1585 経口投与における血中 ABPC 濃度は，ラット，マウス，イヌを用いた前臨床試験において ABPC 経口投与時の 2 倍以上の血中ピーク濃度を得ることが確認されている。今回の試験では ABPC 製剤との比較を

Table 7-1 Urinary excretion of KBT-1585 after single oral administration in fasted healthy volunteers

	Case No.	0 ~ 2 hr.			2 ~ 4 hr.			4 ~ 6 hr.		
		Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)
250mg	1 S. S.	1252.98	66.41	26.56	548.99	31.84	4.81	37.01	4.81	0.75
	2 M.A.	1236.68	111.30	44.52	88.44	22.99	9.20	45.14	3.61	1.44
	3 U. S.	224.50	89.80	35.92	220.15	33.02	13.21	72.47	5.44	2.18
	4 S. K.	468.19	72.57	29.03	99.93	35.48	14.19	68.08	7.15	2.86
	5 O.M.	271.09	51.51	20.60	340.70	52.81	21.12	105.54	12.14	4.86
	Mean	690.69	78.32	31.33	259.64	35.23	12.51	65.65	6.63	2.42
	±S.D.	±514.10	±22.98	± 9.20	±191.49	±10.90	±6.08	±26.85	±3.33	±1.58
500mg	1 S. S.	179.50	95.14	19.03	175.89	39.58	7.92	35.10	5.79	1.16
	2 M.A.	373.62	190.55	38.11	153.47	39.13	7.83	101.56	9.14	1.83
	3 U. S.	500.02	210.01	42.00	273.98	61.65	12.33	91.96	13.79	2.76
	4 S. K.	500.03	90.01	18.00	423.55	137.65	27.53	86.86	21.72	4.34
	5 O.M.	1462.82	219.42	43.88	1117.36	83.80	16.76	165.34	20.67	4.13
	Mean	603.20	161.03	32.20	428.85	72.36	14.47	96.16	14.22	2.84
	±S.D.	±498.11	±63.37	±12.67	±399.34	±40.89	+8.18	±46.50	±6.98	±1.39

Table 7-2 Urinary excretion of KBT-1585 after single oral administration in fasted healthy volunteers

Case No.		6 ~ 8 hr.			8 ~12hr.			12~24hr.			0 ~24hr.	
		Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)
250mg	1 S. S.	3.96	0.75	0.30	0.39	0.17	0.07	0.11	0.05	0.02	104.03	41.61
	2 M.A.	12.96	1.04	0.42	1.68	0.52	0.21	0.19	0.09	0.04	139.55	55.82
	3 U. S.	14.32	1.86	0.74	3.76	1.02	0.41	0.53	0.25	0.10	131.39	52.56
	4 S. K.	17.63	2.64	1.06	5.30	1.54	0.62	0.52	0.18	0.07	119.56	47.82
	5 O.M.	15.95	2.31	0.92	8.16	1.63	0.65	0.43	0.22	0.09	120.62	48.25
	Mean	12.96	1.72	0.69	3.86	0.98	0.39	0.36	0.16	0.06	123.03	49.21
	±S.D.	±5.33	±0.81	±0.32	±3.06	±0.63	±0.25	±0.19	±0.09	±0.03	±13.43	±5.37
500mg	1 S. S.	8.96	2.15	0.43	2.22	1.32	0.26	0.10	0.12	0.02	144.10	28.82
	2 M.A.	35.08	2.63	0.53	6.00	1.44	0.29	0.68	0.36	0.07	243.25	48.65
	3 U. S.	38.04	2.85	0.57	9.46	2.18	0.44	0.87	0.50	0.10	290.98	58.20
	4 S. K.	41.55	4.99	1.00	7.12	2.28	0.46	1.11	0.65	0.13	257.30	51.46
	5 O.M.	50.61	5.31	1.06	15.04	3.76	0.75	1.00	0.52	0.10	333.48	66.70
	Mean	34.85	3.59	0.72	7.97	2.20	0.44	0.75	0.43	0.08	253.82	50.77
	±S.D.	±15.60	±1.45	±0.29	±4.74	±0.97	±0.19	±0.40	±0.20	±0.04	±70.51	±14.10

Table 8-1 Urinary excretion of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers
(Dose : 250mg q. i. d., 25 times)

Case No.	1st*							Cumulative rate (%)
	0 ~ 6 hr.		6 ~12hr.		12~24hr.		0 ~24hr.	
	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	
1. H.M.	798.12	191.69	487.87	110.97	818.65	139.17	433.31	43.33
2. S. T.	366.64	106.33	332.24	112.96	451.43	216.69	435.98	43.60
3. Y. A.	506.16	111.36	663.88	116.18	320.33	217.82	445.36	44.54
4. K. T.	324.22	139.41	332.52	121.37	365.24	153.40	414.18	41.42
5. I. H.	350.02	105.01	231.03	85.48	524.47	167.83	358.32	35.83
6. M.A.	512.97	102.59	629.76	157.44	687.63	185.66	445.69	44.57
Mean	476.36	126.07	446.22	117.40	527.96	180.10	422.14	42.22
±S.D.	±177.15	± 34.89	±176.08	± 23.24	±192.59	± 32.65	± 33.31	± 3.33

* 250mg× 4 /day

Table 8-2 Urinary excretion of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers
(Dose : 250mg q. i. d., 25 times)

Case No.	2nd*							Cumulative rate (%)
	0 ~ 6 hr.		6 ~12hr.		12~24hr.		0 ~24hr.	
	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	
1. H.M.	241.24	110.97	123.56	63.63	207.34	211.49	386.09	40.97
2. S. T.	289.23	195.23	69.68	41.46	85.79	118.39	355.08	39.55
3. Y.A.	164.90	62.66	79.57	74.40	205.19	215.45	352.51	39.89
4. K. T.	208.70	127.31	156.35	90.68	232.57	198.85	416.84	41.55
5. I. H.	494.42	131.02	109.51	55.85	174.68	103.93	290.80	32.46
6. M.A.	507.37	180.12	101.24	69.35	416.31	258.11	507.58	47.66
Mean	317.64	134.55	103.65	65.90	220.31	184.37	384.82	40.35
±S.D.	±147.71	± 48.06	± 31.28	±16.74	±108.76	± 60.29	± 73.30	± 4.87

* 250mg×4/day

Table 8-3 Urinary excretion of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers
(Dose : 250mg q. i. d., 25 times)

Case No.	3rd*							Cumulative rate (%)
	0 ~ 6 hr.		6 ~ 12hr.		12 ~ 24hr.		0 ~ 24hr.	
	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	
1. H.M.	184.60	94.65	228.02	163.03	262.51	162.76	452.24	42.39
2. S. T.	203.74	121.23	100.36	80.79	184.62	184.62	386.64	39.26
3. Y. A.	320.33	120.12	197.07	119.23	227.99	164.15	403.50	40.05
4. K. T.	290.93	98.92	488.67	114.41	312.71	136.03	349.36	39.35
5. I. H.	594.31	166.41	288.05	96.50	507.40	129.39	392.30	34.71
6. M. A.	322.15	162.69	411.76	175.00	427.13	232.79	570.48	50.79
Mean	319.34	127.34	285.66	124.83	320.39	168.28	425.75	41.09
±S.D.	±146.93	± 30.80	±143.27	± 37.04	±123.89	± 37.49	± 78.27	± 5.37

* 250mg×4/day

Table 8-4 Urinary excretion of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers
(Dose : 250mg q. i. d., 25 times)

Case No.	4th*							Cumulative rate (%)
	0 ~ 6 hr.		6 ~12hr.		12~24hr.		0 ~24hr.	
	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	
1. H.M.	182.02	94.65	95.56	72.15	156.44	125.15	291.95	39.09
2. S. T.	234.89	139.76	78.59	70.34	220.76	189.85	399.95	39.44
3. Y. A.	181.73	92.68	415.07	114.14	165.57	202.00	408.82	40.25
4. K. T.	348.49	115.00	287.80	102.17	398.29	278.80	495.97	41.91
5. I. H.	426.89	117.39	538.15	145.30	321.64	138.31	401.00	36.06
6. M. A.	443.05	148.42	188.71	122.66	200.10	208.10	478.18	50.07
Mean	302.85	117.98	267.31	104.46	243.80	190.37	412.65	41.14
±S.D.	±119.18	± 22.78	±182.70	± 29.35	± 96.04	± 55.20	± 72.27	± 4.78

* 250mg × 4/day

Table 8-5 Urinary excretion of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers
(Dose : 250mg q. i. d., 25 times)

Case No.	5th*							Cumulative rate (%)
	0 ~ 6 hr.		6 ~ 12hr.		12 ~ 24hr.		0 ~ 24hr.	
	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	
1. H.M.	148.92	139.98	238.70	139.98	204.44	128.80	407.23	39.42
2. S. T.	208.25	195.76	117.42	106.27	226.49	184.59	486.62	41.29
3. Y. A.	79.57	84.34	241.28	135.12	227.98	227.98	447.44	41.15
4. K. T.	392.57	133.47	234.27	114.79	122.32	115.59	363.85	40.80
5. I. H.	494.51	133.52	544.11	179.56	190.13	106.47	419.55	37.24
6. M. A.	285.50	147.03	252.07	123.51	271.23	202.07	472.61	49.51
Mean	268.22	139.02	271.31	133.21	207.10	160.92	432.88	41.57
±S.D.	±155.17	± 35.60	±142.70	± 25.91	± 49.81	± 50.60	± 45.34	± 4.18

* 250mg×4/day

Table 8-6 Urinary excretion of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers
(Dose : 250mg q. i. d., 25 times)

Case No.	6th*							Cumulative rate (%)
	0 ~ 6 hr.		6 ~12hr.		12~24hr.		0 ~24hr.	
	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	
1. H.M.	182.02	159.27	205.17	111.82	414.90	159.74	430.83	40.03
2. S. T.	164.87	95.62	197.87	125.65	326.24	146.81	368.08	40.54
3. Y. A.	167.60	103.91	238.37	98.92	140.82	183.77	386.60	40.74
4. K. T.	212.52	106.26	204.98	108.64	365.23	241.05	455.95	41.60
5. I. H.	552.18	165.65	62.41	55.23	342.39	200.30	421.18	38.05
6. M.A.	307.17	145.91	237.69	133.11	315.15	206.42	485.44	49.35
Mean	264.39	129.44	191.08	105.56	317.46	189.68	424.68	41.72
±S.D.	±150.60	± 31.00	± 65.43	± 27.53	± 93.47	± 34.06	± 43.30	± 3.92

* 250mg×4/day

Table 8-7 Urinary excretion of KBT-1585 after multiple oral administration in non-fasted healthy volunteers
(Dose : 250mg q. i. d., 25 times)

Case No.	7th**							Cumulative rate (%)
	0 ~ 6 hr.		6 ~12hr.		12~24hr.		0 ~24hr.	
	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	
1. H.M.	142.25	128.03	8.48	2.71	0.47	0.26	131.00	40.52
2. S. T.	134.39	69.88	13.74	4.95	0.46	0.32	75.15	40.12
3. Y. A.	133.05	91.80	10.74	2.74	0.35	0.20	94.74	40.62
4. K. T.	117.89	71.91	10.47	2.67	0.45	0.24	74.82	41.14
5. I. H.	131.63	78.98	62.18	23.63	0.56	0.15	102.76	38.17
6. M. A.	249.32	107.21	54.12	27.76	0.58	0.31	135.28	49.54
Mean	151.42	91.30	26.62	10.74	0.48	0.25	102.29	41.69
±S.D.	± 48.60	± 22.76	±24.61	±11.69	±0.08	±0.07	± 26.31	± 3.98

**250mg×1/day

目的としなかったため，ヒトにおける腸管吸収率を直接比較することはできない。しかしながら E. T. KNUDSEN らの[6] ABPC ヒト経口投与試験での血清中ピーク濃度は 250mg で 2.19μg/ml (投与1時間値)，500mg で 3.8μg/ml (投与2時間値) と今回の KBT-1585 の結果の方が2倍以上高値であり，前臨床のデータが裏付けされた。また，ABPC 経口投与時の投与後6時間以内の ABPC 尿中排泄率が約 30%[6] であるのに対し，KBT-1585 経口投与では，今回の試験で約 50%，英国での第一相試験[1] でも約 60% と2倍近い値が示されており，排泄の面からも ABPC prodrug 化に伴う吸収改善がヒトで確認された。

KBT-1585 連続投与 (250mg×4/day, 計25回投与) 試験において，血清中濃度推移，AUC, $T_{1/2}$ を初回，最終投与後とで比較するとほぼ同様の値であり，simulation curve ともよく一致していた。また5，9，13，17，21回目の投与後2時間値の血清中濃度もほぼ同じであり，24時間ごとの累積尿中回収率も約 40% とほぼ同率であった。これらのことより蓄積傾向はないものと考えられる。

単回投与試験は空腹時服用であるが，連続投与試験は軽食後服用であった。薬物動態に対する食事の影響をみると血中濃度推移および尿中排泄率で若干の相違があるようであるが，被験者が単回と連続投与試験では異なっており正確な比較は出来ない。

今後 KBT-1585 について，その体内動態を ABPC 製剤および ABPC prodrug (タランピシリン，バカンピシリン) と比較するとともに，食事の影響についてさらに検討を加える必要があるものと考えられる。

文　献

1) WILLIAMS, J. D.; C. L. AFFOO, F. MOOSDEEN, B.L. SINGLETON & S. YAMADA : A comparative pharmacokinetic study of KB-1585 and Talampicillin. 12 th International Congress Chemotherapy. Abstr. No. 944, 1981
2) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウムⅠ，KBT-1585。佐賀，1983
3) OPDYKE, D. L. J. : Monographs on Fragrance Raw Materials "Acetoin". Food and Cosmetics Toxicology. Vol. 17, pp. 509～511, 1979
4) 川崎賢二，関口金雄，小川正俊，辻明良，金子康子，五島瑳智子：大腸菌，インフルエンザ菌実験感染における経口 Penicillin 剤 Bacampicillin の感染防禦効果および血清中濃度。Chemotherapy 27 (S-4) : 1～6, 1979.
5) 田中悌二，榎垣一憲，野口晏弘：Bacampicillin hydrochloride のラットにおける吸収・分布および排泄。Chemotherapy 27 (S-4) : 52～58, 1979
6) KNUDSEN, E. T. ; M.B., B. S., G. N. ROLINSON, Ph. D. : Absorption and excretion of "PENBRITIN". British Medical Journal, July 22 : 198～200, 1961

PHASE I STUDY OF LENAMPICILLIN (KBT-1585)

MITSUYOSHI NAKASHIMA, TOSHIHIKO UEMATSU and YOSHIHARU TAKIGUCHI
Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Lenampicillin (KBT-1585), an ampicillin (ABPC) prodrug, was administered orally to 11 healthy adult male volunteers to study the safety and pharmacokinetics.

In single dose studies, 5 volunteers received 250 mg (equimolar to 250 mg of ABPC) and 500mg (equimolar to 250 mg of ABPC×2 tablets) of KBT-1585 without food in early morning. In multiple dose studies, 6 volunteers were given 250 mg of KBT-1585 q. i. d. in all 25 times for a week. Multiple dose studies were investigated after confirming the safety of KBT-1585 in single dose studies.

In single dose studies, as the mean peak serum concentration of ABPC, 4.86 μg/ml was obtained for a 250 mg and 10.45 μg/ml for a 500 mg, respectively within one hour. The biological half life was about one hour, independing on the dose. The urinary level reached maximum concentration in 0-2 hours. About 50% of the given KBT-1585 was recovered as ABPC in 12 hours.

In multiple dose studies, the mean peak serum concentration of ABPC and the urinary rate of ABPC were invariable everytime examined. It was, therefore, suggested that no accumulation in tissues was observed.

No abnormalities were observed in subjective and objective symptoms, physical test results, or laboratory test results at all these studies.