

## Lenampicillin (KBT-1585) に関する細菌学的評価

西野武志・尾花芳樹・谷野輝雄

京都薬科大学・微生物

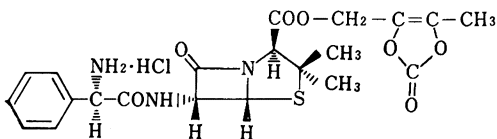
Ampicillin (ABPC) の prodrug である Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) に関する細菌学的評価について、ABPC, Bacampicillin (BAPC) および Talampicillin (TAPC) を比較薬物とし検討を行ない、以下のような成績を得た。

1. Esterase 無処理の KBT-1585 を用いて、臨床分離 6 菌種について、*in vitro* 抗菌力を検討したところ、ABPC より若干劣り、TAPC とほぼ同等であり、BAPC よりは優れていた。
2. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響について検討したところ、*Staphylococcus aureus* では培地 pH、馬血清添加、接種菌量の影響を受け、*Escherichia coli* では、いずれの影響もほとんど受けないことが認められた。
3. マウス実験の腹腔内感染症に対する KBT-1585 の治療効果では、ABPC とほぼ同等か若干優れており、BAPC, TAPC より劣っていた。上行性尿路感染症では、KBT-1585 の効果は、BAPC とほぼ同等か若干優れ、ABPC よりは明らかに優れていた。呼吸器感染症では、BAPC より劣り、ABPC より優れていた。
4. 感染マウスを用いて、KBT-1585 投与後、ABPC の臓器移行について検討したところ、ABPC そのものより移行性は良好であったが、BAPC, TAPC よりも悪かった。

Lenampicillin (KBT-1585) は鐘紡株式会社薬品研究所において合成された Ampicillin (ABPC) の prodrug であり、化学名は (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-carboxylatehydrochloride, 分子式  $C_{21}H_{28}N_3O_7 \cdot S \cdot HCl$ , 分子量 497.95 の白色ないし淡黄白色の粉末であり、構造式を Fig. 1 に示した。従来の ABPC の prodrug である Pivampicillin, Bacampicillin (BAPC), Talampicillin (TAPC) は ABPC 2 位の carboxyl に隣接する炭素原子に酸素原子が直接結合した形の double ester 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有し、このため KBT-1585 は従来の ABPC の prodrug のように aldehyde 体を形成することなく、吸収過程において、速やかに ABPC と天然物質である acetoin に加水分解され、ABPC として抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

そこで今回、ABPC, BAPC<sup>2)</sup> および TAPC<sup>3)</sup> を比較薬物として、KBT-1585 に関する細菌学的評価について

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



検討を行なったので報告する。

## I. 実験材料および実験方法

## 1. 使用菌株

臨床由来の *Staphylococcus aureus* 41 株, *Streptococcus pneumoniae* 1 株, *Streptococcus pyogenes* 20 株, *Escherichia coli* 42 株, *Klebsiella pneumoniae* 42 株, *Proteus mirabilis* 31 株および *Haemophilus influenzae* 40 株を使用した。

## 2. 使用薬物

KBT-1585 (Ampicillin としての力価  $670 \mu\text{g}/\text{mg}$ ), Ampicillin (ABPC; 力価  $875 \mu\text{g}/\text{mg}$ ), Bacampicillin (BAPC; Ampicillin としての力価  $670 \mu\text{g}/\text{mg}$ ) および Talampicillin (TAPC; Ampicillin としての力価  $652 \mu\text{g}/\text{mg}$ ) のいずれも標準品を使用した。なお *in vitro* 抗菌力測定の際、各 prodrug は esterase 処理を行なわないで用いた。

## 3. 感受性測定法

前培養に感受性ブイヨン培地(栄研), 測定用に感受性ディスク用培地(栄研)を用い、日本化学療法学会感受性測定法<sup>4)</sup> に準じて行なった。なお *Streptococcus* 属は 10% 馬脱繊維血液を、*H. influenzae* は 3% Bacto-Fildes enrichment (Difco) を含んだ感受性ディスク用培地を用いた。

## 4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加および接種菌量の影響について, *S. aureus* および *E. coli* 各 10 株を被験菌として, 感受性ディスク用培地を用いた寒天平板希釈法により検討を行なった。

### 5. 抗菌作用型式

普通ブイオン培地(ニッスイ)で前培養した *E. coli* 444 を同培地に移し, 対数期中期まで振とう培養した。この菌液を同培地で希釈し, 約  $10^6$  cells/ml に調整後, 所定の濃度になるように薬物を添加し, 以後培養を続け, 経時的に生菌数を測定した。

### 6. マウス実験の腹腔内感染症に対する治療効果

腹腔内感染モデルには, *S. aureus* SMITH, *S. pneumoniae* III, *E. coli* KC-14, *E. coli* 444 および *K. pneumoniae* KC-1 を用いた。いずれも一夜培養菌を普通ブイオン培地で希釈し, *S. pneumoniae* 以外の菌株は, 6% hog gastric mucin (Orthana Kemisk Fabrik A/S) と等量混合した。この菌液を 1 群 10 匹の Std-ddY 系雄性マウス (17~18g) の腹腔内に接種し, 感染 2 時間後に 1 回, 滅菌水で溶解した薬物を経口投与した。その後, 腹腔内生菌数の消長および 7 日間生死観察を行ない, LITCHFIELD-WILCOXON 法<sup>5)</sup> により ED<sub>50</sub> 値を算出した。さらに感染マウスを用いて, 薬物投与後の血清中および腹腔内浸出 ABPC 濃度について, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層 Paper disc 法により測定を行なった。

### 7. 実験の上行性尿路感染症に対する治療効果

*E. coli* 444 および *P. mirabilis* 434 を普通ブイオン培地で一夜培養後, 同培地で希釈し, 既報<sup>6)</sup> のように, 経尿道的に接種し腎盂腎炎を惹起させた。菌接種 4 時間後に, 各薬物を経口投与し 48 時間後腎臓を無菌的に摘出し, homogenize 後, 生菌数測定を行なった。また各薬物投与後, ABPC の腎内移行を検討するために, 感染マウスに薬物を投与後, 腎臓を homogenize し, 薬物の濃度を薄層 Paper disc 法により測定を行なった。

### 8. 実験の呼吸器感染症に対する治療効果

*K. pneumoniae* B-54 (長崎大学熱研内科松本慶蔵教授分与) を普通寒天培地(ニッスイ)で一夜培養後, 普通ブイオン培地に浮遊させ, 既報<sup>7)</sup> のように, 噴霧感染させた。噴霧終了 15 時間後に, 薬物を 1 回経口投与し, 以後肺臓を無菌的に摘出し, homogenize 後, 生菌数測定を行なった。さらに投与後, ABPC の肺内移行を検討するために感染マウスに薬物を投与後, 肺臓を homogenize し, 薬物濃度を薄層 Paper disc 法により測定を行なった。

## II. 実験結果

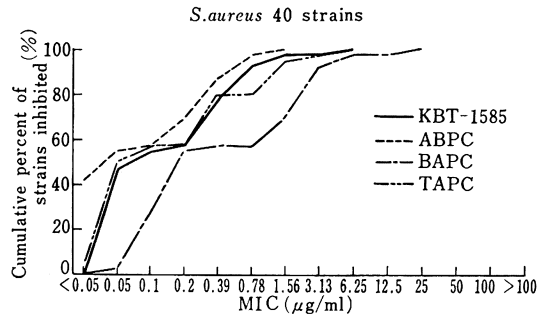
### 1. 臨床分離株に対する感受性測定

臨床由来の *S. aureus* 40 株, *S. pyogenes* 20 株, *E. coli* 40 株, *K. pneumoniae* 40 株, *P. mirabilis* 30 株および *H. influenzae* 40 株に対する感受性(累積分布)を Fig. 2~7 に示した。なおこれらは接種菌量  $10^6$  cells/ml の成績である。

#### a) *S. aureus* の場合

Fig. 2 に示すように, KBT-1585 の感受性ピークは 0.05 および 0.39  $\mu$ g/ml, ABPC は <0.05 および 0.39  $\mu$ g/ml のいずれも二峰性を示し, KBT-1585 の抗菌力は, ABPC より若干劣っていたが, TAPC とほぼ同等であり, BAPC より優れていた。

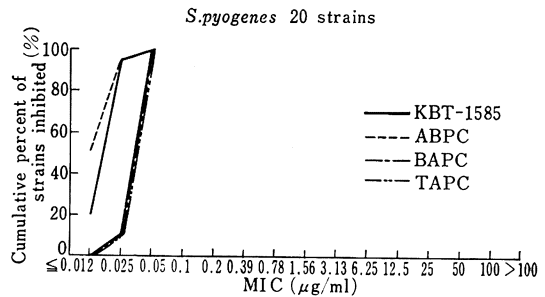
Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates



#### b) *S. pyogenes* の場合

Fig. 3 に示すように, KBT-1585 および ABPC の感受性ピークは,  $\leq 0.025$   $\mu$ g/ml, TAPC および BAPC は 0.05  $\mu$ g/ml であり, KBT-1585 は ABPC と同等であり, TAPC, BAPC より優れた抗菌力を示した。

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



#### c) *E. coli* の場合

Fig. 4 に示すように, KBT-1585 の感受性ピークは 6.25 および >100  $\mu$ g/ml, ABPC は 3.13 および >100  $\mu$ g/ml のいずれも二峰性を示し, KBT-1585 の抗菌力は, ABPC より若干劣っていたが, TAPC とほぼ同等であり, BAPC より優れていた。またいずれの薬物の場合も, 約 1/3 の菌株が >100  $\mu$ g/ml の耐性を示していた。

#### d) *K. pneumoniae* の場合

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

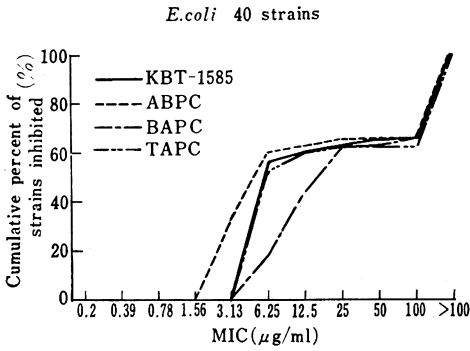
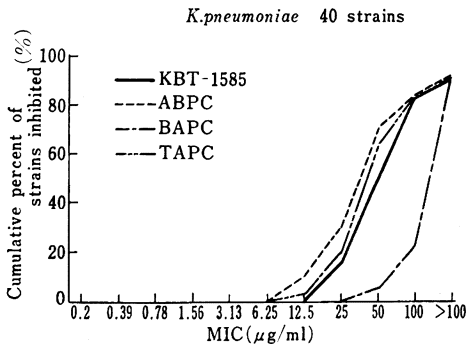


Fig. 5 に示すように KBT-1585, ABPC および TAPC の感受性ピークは、50  $\mu\text{g/ml}$ , BAPC は  $>100\mu\text{g/ml}$  であり、KBT-1585 の抗菌力は、ABPC, TAPC より若干劣り、BAPC より優れていた。また  $>100\mu\text{g/ml}$  の耐性菌も存在していた。

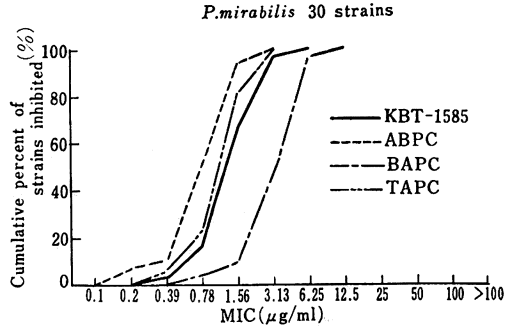
Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



e) *P. mirabilis* の場合

Fig. 6 に示すように KBT-1585, ABPC および TAPC の感受性ピークは、1.56  $\mu\text{g/ml}$ , BAPC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり、KBT-1585 の抗菌力は、ABPC, TAPC より若干劣り、BAPC より優れていた。

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

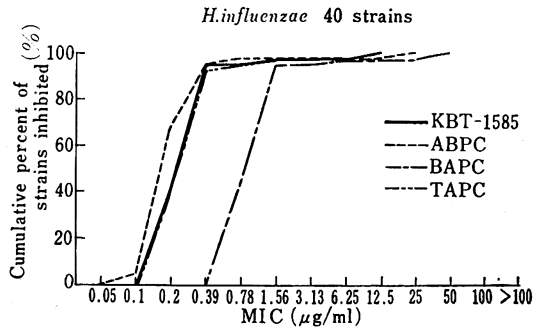


干劣り、BAPC より優れていた。

f) *H. influenzae* の場合

Fig. 7 に示すように KBT-1585 および TAPC の感受性ピークは 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , ABPC は 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , TAPC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり、KBT-1585 の抗菌力は ABPC より若干劣っていたが、TAPC と同等であり、BAPC より優れていた。

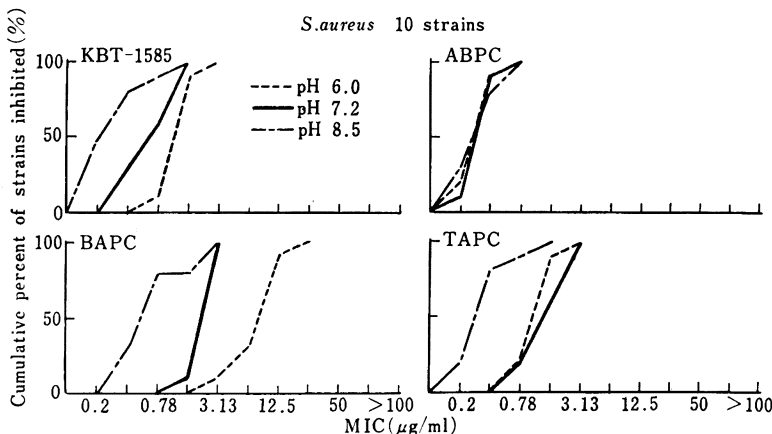
Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates



2. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

*S. aureus* および *E. coli* 各 10 株を用いて、抗菌力に

Fig. 8 Effect of medium pH on the antibacterial activity of KBT-1585 and other penicillins



及ぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響について検討した結果を Fig. 8~13 に示した。なお培地 pH, 馬血清添加の検討における接種菌量は  $10^6$  cells/ml とした。

培地 pH の影響では, *S. aureus* の場合, KBT-1585, BAPC および TAPC ではアルカリ側で抗菌力が上昇するのに対して, ABPC ではほとんど影響されなかった。*E. coli* の場合 KBT-1585 はほとんど影響を受けない

Fig. 9 Effect of medium pH on the antibacterial activity of KBT-1585 and other penicillins

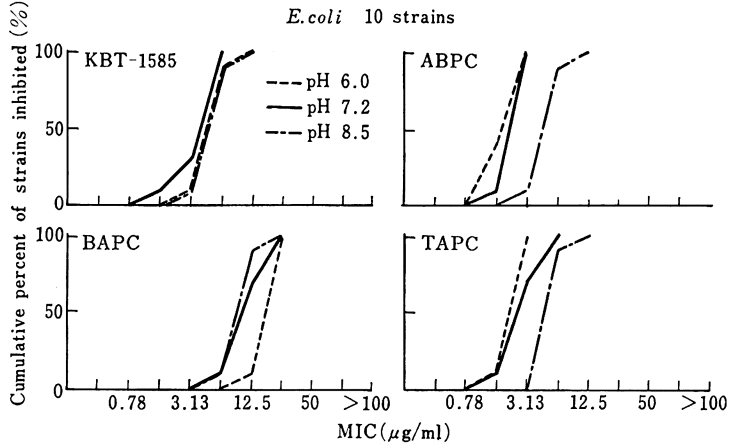


Fig. 10 Effect of serum concentration on the antibacterial activity of KBT-1585 and other penicillins

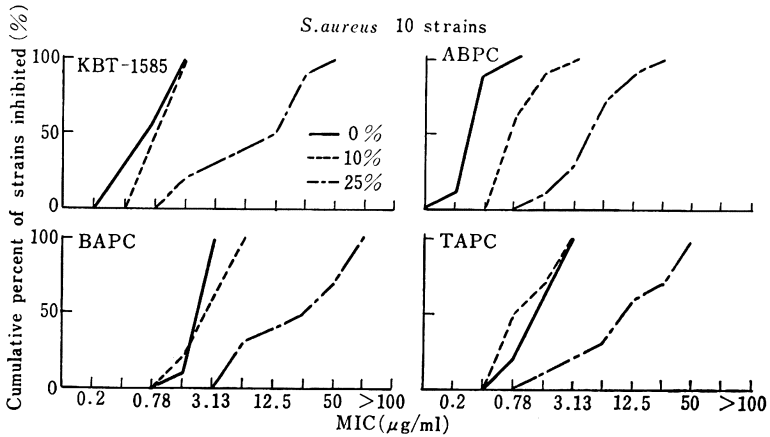


Fig. 11 Effect of serum concentration on the antibacterial activity of KBT-1585 and other penicillins

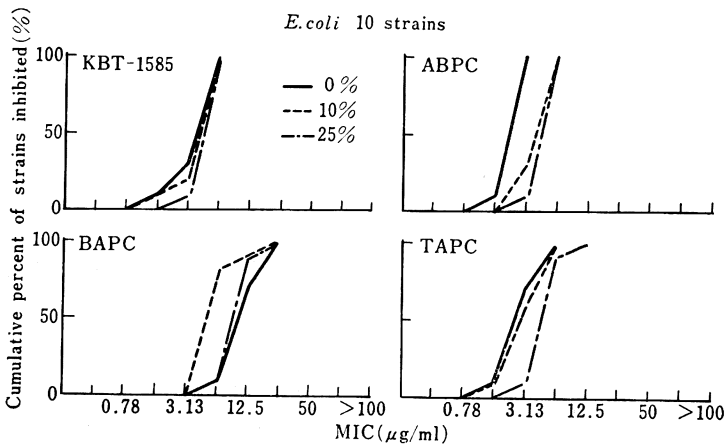


Fig. 12 Effect of inoculum size on the antibacterial activity of KBT-1585 and other penicillins

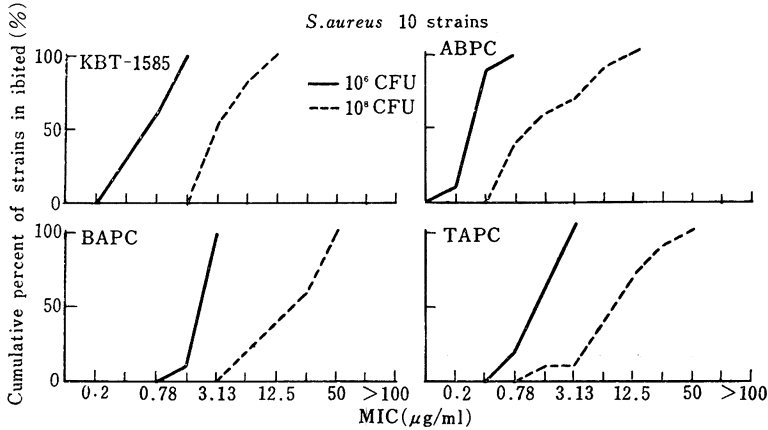
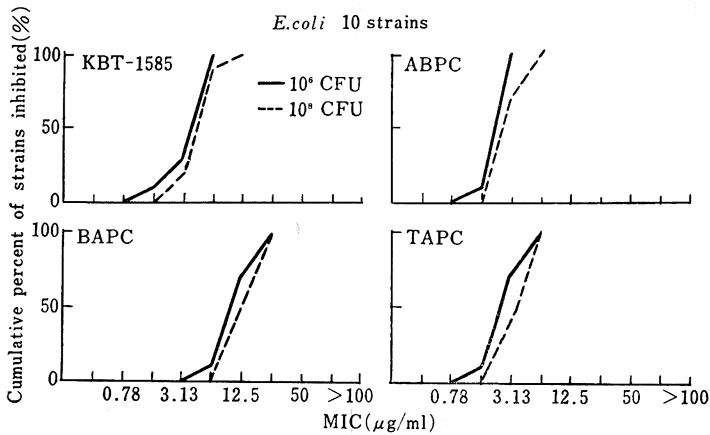


Fig. 13 Effect of inoculum size on the antibacterial activity of KBT-1585 and other penicillins

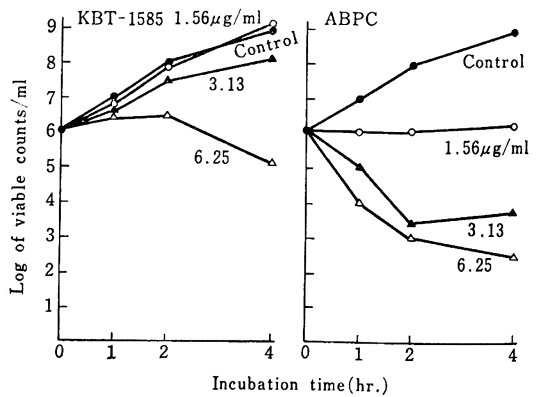


のに対して、他薬物の場合、若干影響を受け、ABPC、TAPC はアルカリ側で、BAPC は酸性側で若干抗菌力が低下する傾向にあった。馬血清添加の影響では、*S. aureus* の場合、KBT-1585 は、10% 添加では最小発育阻止濃度 (MIC) の変動はほとんど認められないが、25% では大きな影響を受け、他薬物も同様の傾向であった。ABPC では10% 添加においても影響を受けることが認められた。*E. coli* の場合、KBT-1585 は血清添加の影響をほとんど受けず、ABPC、TAPC は若干影響を受け、添加量の増加に伴い、抗菌力が低下した。またBAPCでは10%の血清添加により抗菌力が良くなる傾向にあった。接種菌量の影響では、*S. aureus* の場合、いずれの薬物も菌量の増加により、その抗菌力は低下する傾向にあったが、*E. coli* の場合、ほとんど接種菌量の影響を受けなかった。

3. 抗菌作用型式

*E. coli* に対する抗菌作用型式を検討した結果を Fig.

Fig. 14 Effect of KBT-1585 and ABPC on the viability of *E. coli* 444



14 に示した。ABPC 1.56 µg/ml の作用では静菌的であったが、3.13 µg/ml 以上の作用濃度では殺菌的作用が認められた。しかしながら KBT-1585 では 1.56~3.13

$\mu\text{g/ml}$  作用ではほとんど殺菌作用が認められず、6.25  $\mu\text{g/ml}$  作用では、作用4時間後に生菌数の減少がわずかに認められた。

#### 4. マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

##### a) *S. aureus* 感染症に対する治療効果

*S. aureus* SMITH 感染症に対する治療効果について検討を行なった結果を Table 1 に示した。KBT-1585 および ABPC の  $\text{ED}_{50}$  は 0.0095 mg/mouse, BAPC は 0.0032 mg/mouse, TAPC は 0.0048 mg/mouse であり、KBT-1585 の効果は ABPC と同等であり、BAPC, TAPC に比べ2~3倍劣っていた。

Table 1 Therapeutic efficacy of KBT-1585, ABPC, BAPC and TAPC on experimental infection with *S. aureus* SMITH

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) of ABPC	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
KBT-1585	1.0 × 10 <sup>6</sup> (15LD <sub>50</sub> )	0.05	0.0095(0.007~0.013)*
ABPC			0.0095(0.007~0.013)*
BAPC			0.0032(0.003~0.004)*
TAPC			0.0048(0.004~0.006)*

\*95% confidence limits

##### b) *S. pneumoniae* 感染症に対する治療効果

*S. pneumoniae* III 感染症に対する治療効果について検討を行なった結果を Table 2 に示した。KBT-1585 の  $\text{ED}_{50}$  は 0.062 mg/mouse, ABPC は 0.068 mg/mouse, BAPC および TAPC は 0.011 mg/mouse であり、KBT-1585 の効果は ABPC と同等であり、BAPC, TAPC に比べ劣っていた。

Table 2 Therapeutic efficacy of KBT-1585, ABPC, BAPC and TAPC on experimental infection with *S. pneumoniae* III

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) of ABPC	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
KBT-1585	1.8 × 10 <sup>3</sup> (55LD <sub>50</sub> )	0.025	0.062(0.040~0.090)*
ABPC			0.068(0.049~0.095)*
BAPC			0.011(0.008~0.016)*
TAPC			0.011(0.008~0.016)*

\*95% confidence limits

##### c) *E. coli* 感染症に対する治療効果

*E. coli* KC-14 感染症に対する治療効果について検討

を行なった結果を Table 3 に示した。KBT-1585 および ABPC の  $\text{ED}_{50}$  は 0.56 mg/mouse, BAPC は 0.48 mg/mouse, TAPC は 0.42 mg/mouse であり、KBT-1585 の効果は ABPC と同等であった。

*E. coli* 444 感染症に対する治療効果について検討を行なった結果を Table 4 に示した。感染菌量 100 LD<sub>50</sub> および 10,000 LD<sub>50</sub> の時の KBT-1585 の  $\text{ED}_{50}$  はそれぞれ 0.40, 1.70 mg/mouse, ABPC は 0.56, 3.20 mg/mouse, BAPC は 0.28, 1.40 mg/mouse, TAPC は 0.19, 1.05 mg/mouse であり、いずれの菌量の場合も、KBT-1585 の効果は ABPC より若干優れ、BAPC, TAPC より若干劣っていた。

Table 3 Therapeutic efficacy of KBT-1585, ABPC, BAPC and TAPC on experimental infection with *E. coli* KC-14

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) of ABPC	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
KBT-1585	2.4 × 10 <sup>4</sup> (100LD <sub>50</sub> )	3.13	0.56 (0.33~0.96)*
ABPC			0.56 (0.33~0.96)*
BAPC			0.48 (0.27~0.86)*
TAPC			0.42 (0.33~0.53)*

\*95% confidence limits

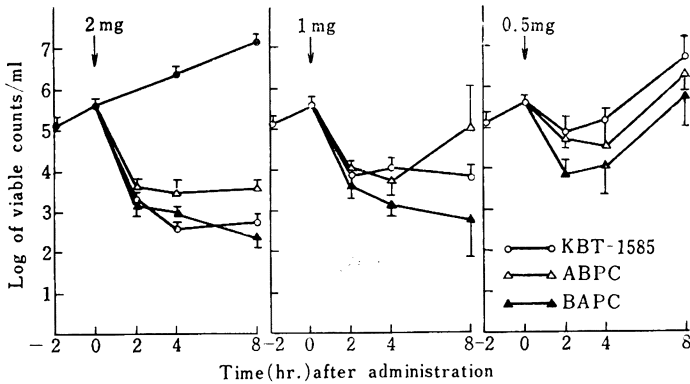
Table 4 Therapeutic efficacy of KBT-1585, ABPC, BAPC and TAPC on experimental infection with *E. coli* 444

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) of ABPC	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
KBT-1585	1.3 × 10 <sup>4</sup> (100LD <sub>50</sub> )	1.56	0.40 (0.23~0.69)*
ABPC			0.56 (0.41~0.76)*
BAPC			0.28 (0.26~0.31)*
TAPC			0.19 (0.13~0.28)*
KBT-1585	1.3 × 10 <sup>6</sup> (10 <sup>4</sup> LD <sub>50</sub> )	1.56	1.70 (1.10~2.64)*
ABPC			3.20 (1.73~5.93)*
BAPC			1.40 (0.90~2.17)*
TAPC			1.05 (0.80~1.38)*

\*95% confidence limits

また腹腔内感染菌の消長について検討した結果を Fig. 15 に示した。いずれの薬物も dose dependency の

Fig. 15 Therapeutic efficacy of KBT-1585, ABPC and BAPC on number of bacteria in the peritoneal cavity of mice infected with *E. coli* 444



ある生体内殺菌作用が認められたが、KBT-1585 の場合、2 mg/mouse 投与では、BAPC とほぼ同等の効果であり、1 mg/mouse 投与では、BAPC に比べ若干効果は劣るが、約 8 時間以上の再増殖抑制が認められた。

d) *K. pneumoniae* 感染症に対する治療効果

*K. pneumoniae* KC-1 感染症に対する治療効果について検討を行なった結果を Table 5 に示した。KBT-1585 の ED<sub>50</sub> は 0.66 mg/mouse、ABPC は 1.10 mg/mouse、BAPC および TAPC は 0.26 mg/mouse であり、KBT-1585 の効果は ABPC より優れていたが、BAPC、TAPC に比べ劣っていた。

Table 5 Therapeutic efficacy of KBT-1585, ABPC BAPC and TAPC on experimental infection with *K. pneumoniae* KC-1

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC( $\mu$ g/ml) of ABPC	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
KBT-1585	8.0 × 10 <sup>2</sup> (200LD <sub>50</sub> )	1.56	0.66 (0.42~1.04)*
ABPC			1.10 (0.41~2.96)*
BAPC			0.26 (0.14~0.48)*
TAPC			0.26 (0.20~0.35)*

\*95% confidence limits

e) 血清および腹腔内浸出液濃度

*E. coli* 444 感染マウスを用いて、薬物投与後の血清および腹腔内浸出液 ABPC 濃度について、Bioassay 法で測定した結果を Fig. 16, 17 に示した。Fig. 16 に示すように、血清濃度では KBT-1585 の場合、投薬 15 分後に ABPC 濃度として 7.5  $\mu$ g/ml のピークを示し、以後減少し 60 分後に 3.0  $\mu$ g/ml、120 分後に 1.5  $\mu$ g/ml、240 分後に 0.6  $\mu$ g/ml を示した。ABPC のピーク値は 4.2  $\mu$ g/

ml、BAPC は 14.1  $\mu$ g/ml、TAPC は 12.7  $\mu$ g/ml であり、いずれも投薬 15 分後であった。このように KBT-1585 投与後の血清 ABPC 濃度は ABPC に比べ、ピーク値および持続性に優れていたが、BAPC、TAPC より劣っていた。腹腔内浸出液 ABPC 濃度では、Fig. 17 に示すように KBT-1585、BAPC、TAPC とともに投薬 15 分後にピークを示し、それぞれ 4.3  $\mu$ g/ml、7.0  $\mu$ g/ml および 8.1  $\mu$ g/ml であり、ABPC では 30 分後にピークの 1.5  $\mu$ g/ml を示した。KBT-1585 の Area Under the Curve (AUC) は BAPC、TAPC よりも低く、ABPC より高いことが認められた。

5. 実験的上行性尿路感染症に対する治療効果

a) 腎内菌数の測定

*E. coli* および *P. mirabilis* による実験的尿路感染症に対する効果について検討した結果を Fig. 18, 19 および Table 6 に示した。菌液注入 48 時間後の腎内菌数を

Fig. 16 Serum levels after oral administration of KBT-1585, ABPC, BAPC and TAPC in mice infected with *E. coli* 444

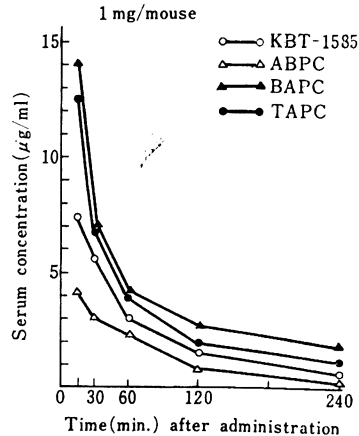


Fig. 17 Peritoneal exudate levels after oral administration of KBT-1585, ABPC, BAPC and TAPC in mice infected with *E. coli* 444

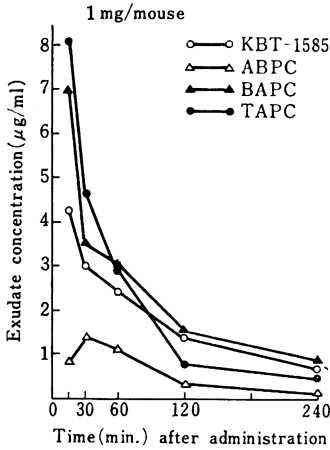


Table 6 Effect of KBT-1585, ABPC and BAPC against experimental urinary tract infections in mice

Organism	Drug	MIC (µg/ml)	ED <sub>50</sub> * (mg/mouse)
<i>E. coli</i> 444	KBT-1585	3.13	0.70
	ABPC	1.56	3.00
	BAPC	6.25	1.80
<i>P. mirabilis</i> 434	KBT-1585	3.13	1.50
	ABPC	1.56	3.00
	BAPC	6.25	1.20

\*Mice with kidney counted of less than 10<sup>4</sup> CFU/kidney were regarded as "effective", and ED<sub>50</sub> value was estimated by LITCHFIELD-WILCOXSON method.

Fig. 18 Therapeutic efficacy of KBT-1585, ABPC and BAPC against experimental urinary tract infection with *E. coli* 444 in mice

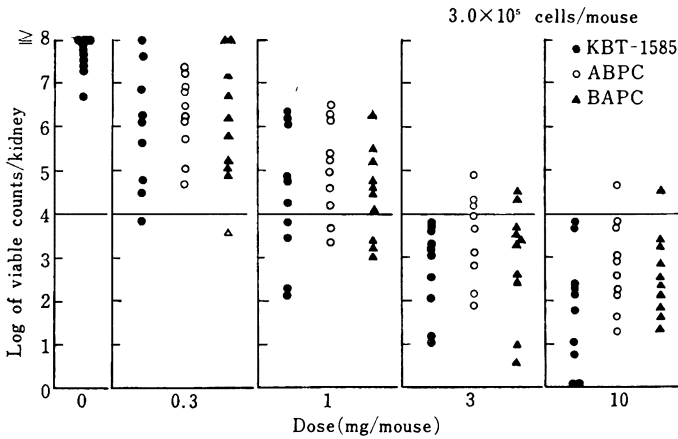
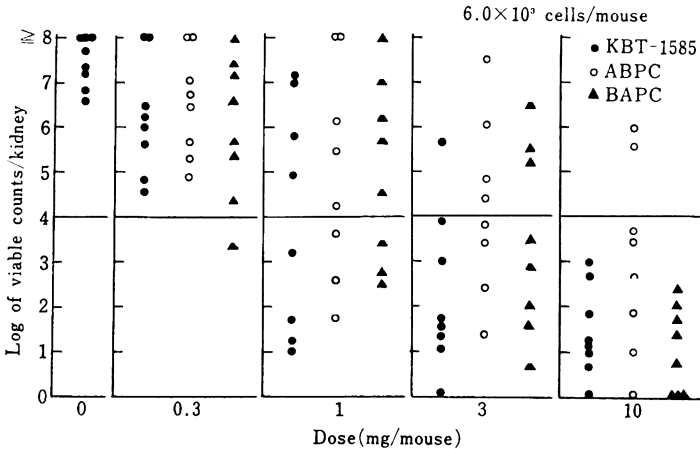


Fig. 19 Therapeutic efficacy of KBT-1585, ABPC and BAPC against experimental urinary tract infection with *P. mirabilis* 434 in mice



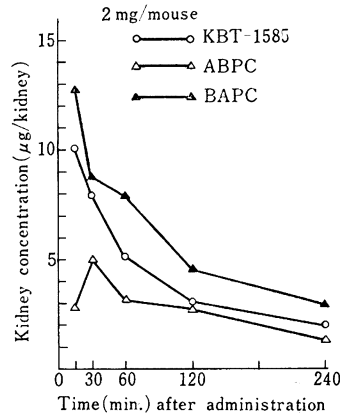


判定基準とした場合、*E. coli* 感染では KBT-1585, 3 mg/mouse 投与において、全例腎内菌数  $1 \times 10^4$  cells/kidney 以下を示すのに対して、ABPC 投与では 50%, BAPC 投与では 80% であり、他の投与濃度においても KBT-1585 が優れていた。また *P. mirabilis* 感染では個体間のバラツキが大きい、KBT-1585 の効果は、BAPC とほぼ同等であり、ABPC より優れていた。また Table 6 は腎内菌数  $1 \times 10^4$  cells/kidney 以下を“有効”とした場合の  $ED_{50}$  を求めたもので、KBT-1585 は BAPC に比べほぼ同等か、優れており、ABPC よりは明らかに優れていた。

#### b) 腎内薬物濃度

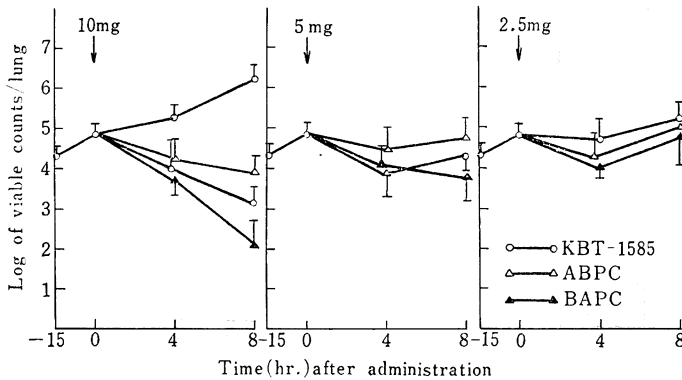
*E. coli* 感染マウスを用いて、薬物投与後の腎内 ABPC 濃度について、Bioassay 法で測定した結果を Fig. 20 に示した。KBT-1585 の場合、ピークは投薬 15 分後にあり、ABPC 濃度として  $10.1 \mu\text{g}/\text{kidney}$  を示し、60 分後  $5.2 \mu\text{g}/\text{kidney}$ 、240 分後  $2.2 \mu\text{g}/\text{kidney}$  であった。ABPC および BAPC では、それぞれ 15 分後  $2.8 \mu\text{g}/\text{kidney}$ 、

Fig. 20 Kidney levels after oral administration of KBT-1585, ABPC, BAPC and TAPC in mice infected with *E. coli* 444



*K. pneumoniae* 感染マウスを用いて、薬物投与後の肺内 ABPC 濃度について Bioassay 法で測定した結果を Fig. 22 に示した。ピーク値は、KBT-1585 および BAPC

Fig. 21 Therapeutic efficacy of KBT-1585, ABPC and BAPC on number of bacteria in the lung of mice infected with *K. pneumoniae* B-54 by the aerosol method



$12.8 \mu\text{g}/\text{kidney}$ , 30 分後  $5.2 \mu\text{g}/\text{kidney}$ ,  $8.8 \mu\text{g}/\text{kidney}$ , 240 分後  $1.5 \mu\text{g}/\text{kidney}$ ,  $3.2 \mu\text{g}/\text{kidney}$  を示した。以上の結果より、KBT-1585 投与後の ABPC の腎内移行は、ABPC より優れており、BAPC より劣っていた。

#### 6. 実験的呼吸器感染症に対する治療効果

##### a) 肺内菌数の測定

*K. pneumoniae* による実験的呼吸器感染症に対する効果について検討した結果を Fig. 21 に示した。いずれの薬物も dose dependency のある菌数減少が認められ、KBT-1585 10mg/mouse 投与群では、投与 8 時間まで肺内菌数の減少が認められたが、その効果は、BAPC より劣り ABPC より優れていた。また他の投与量においても、治療効果の優劣は同様の傾向であった。

##### b) 肺内薬物濃度

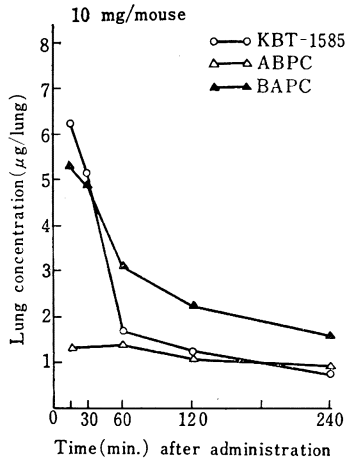
は投薬 15 分後にあり、それぞれ ABPC 濃度として  $6.3 \mu\text{g}/\text{lung}$ ,  $5.3 \mu\text{g}/\text{lung}$  を示し、ABPC は 30 分後で  $1.5 \mu\text{g}/\text{lung}$  を示した。KBT-1585 のピーク値は BAPC より高かったが、以後の排泄が速く、投薬 15~240 分間における KBT-1585 の AUC は BAPC より低いものであった。

#### III. 総括および考察

ABPC の prodrug である KBT-1585 に関する細菌学的評価について、ABPC, BAPC および TAPC を比較薬物とし検討を行なった。

ABPC 感性の菌種である *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *H. influenzae* に対する *in vitro* 抗菌力では、KBT-1585 は ABPC より若干劣るものの、TAPC とほぼ同等であり、BAPC

Fig. 22 Lung levels after oral administration of KBT-1585, ABPC, BAPC and TAPC in mice infected with *K. pneumoniae* B-54



より優れていた。

マウス実験の腹腔内感染症に対する治療効果では、*S. aureus*, *S. pneumoniae* および *E. coli* KC-14 感染症に対して、KBT-1585 の効果は、ABPC とほぼ同等であり、BAPC, TAPC より劣っていた。また *E. coli* 444, *K. pneumoniae* 感染症に対して、KBT-1585 の効果は ABPC より若干優れ、BAPC, TAPC より劣っていた。また感染マウスを用いて、薬物投与後の ABPC の血清、腹腔内浸出液移行を Bioassay 法で検討したところ、KBT-1585 は ABPC そのものの投与時よりピーク値、持続性で優れているが、BAPC, TAPC よりは劣った。KBT-1585 は投薬後速やかに吸収され、ABPC を遊離し排泄されることが認められた。実験的上行性尿路感染症に対する治療効果では、*E. coli*, *P. mirabilis* を用いて検討したところ、KBT-1585 の効果は BAPC とほぼ同等か若干優れており、ABPC より明らかに優れていた。また KBT-1585 経口投与後の ABPC の腎内濃度は ABPC 原体投与時より優れていたが、BAPC より劣

っていた。実験的呼吸器感染症に対する治療効果では、KBT-1585 は BAPC より劣り、ABPC より優れており、肺内薬物移行の結果からも治療効果を裏付けることができた。

以上のような検討結果より、prodrug で重要な *in vivo* 効果についてまとめると、KBT-1585 は、投薬後速やかに各臓器に ABPC として分布するが、BAPC, TAPC 投与時よりもピーク値が低く、この結果は、*in vivo* 効果に反映し BAPC, TAPC より若干劣っていた。しかし ABPC と比べるとほぼ同等か優れているという結果であった。KBT-1585 はその吸収過程において速やかに ABPC と acetoin に加水分解される。この acetoin は食物などに広く含まれる天然物質である。したがって BAPC や TAPC などの prodrug よりも下痢などの副作用が少ないのが、本物質の特徴であると思われる。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) Bacampicillin 論文特集号: Chemotherapy 27 (S-4): 1~430, 1979
- 3) 大槻雅子, 福井正憲, 沖本泰子, 辻博史, 中沢昭三: 合成ペニシリン Talampicillin に関する細菌学的評価. 感染症学雑誌 49: 672~680, 1975
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29 (1): 76~79, 1981
- 5) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Therap. 96: 99~113, 1949
- 6) 尾花芳樹, 折笠義則, 西野武志, 谷野輝雄: *Acinetobacter calcoaceticus* に関する研究 第4報 マウス実験の尿路感染症について. Chemotherapy 30(9): 996~1003, 1982
- 7) 尾花芳樹, 石黒啓司, 星合真紀子, 平田収正, 山村宜弘, 西野武志, 谷野輝雄: マウス実験の局所感染症に対する Ceftazidime (SN 401) の効果. Chemotherapy 31 (S-3): 102~110, 1983

## BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF LENAMPICILLIN (KBT-1585)

TAKESHI NISHINO, YOSHIKI OBANA and TERUO TANINO  
Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University

The *in vitro* and *in vivo* activities of lenampicillin (KBT-1585), a new orally active ester derivative of ampicillin, were compared with ampicillin (ABPC), bacampicillin (BAPC) and talampicillin (TAPC). The following results were obtained.

1. In sensitivity test on clinical isolates, such as *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Haemophilus influenzae*, the activities of KBT-1585 were slightly inferior to those of ABPC and equivalent to those of TAPC, but they were superior to those of BAPC.

2. The MICs of KBT-1585 against *S. aureus* were slightly affected by the pH of the medium, the addition of horse serum, and inoculum size, but they were hardly affected in *E. coli*.

3. As for the therapeutic effect in experimental intraperitoneal infections in mice, that of KBT-1585 was equivalent or slightly superior to that of ABPC, but they were inferior to that of BAPC and TAPC. In experimental urinary tract infections in mice, KBT-1585 was equivalent or slightly superior to BAPC and undoubtedly superior to ABPC. In experimental respiratory infection in mice, KBT-1585 was inferior to BAPC, but superior to ABPC.

4. The pharmacokinetics of KBT-1585 were investigated in infected mice. The absorption of KBT-1585 was superior to that of ABPC, but inferior to that of BAPC and TAPC.