

Lenampicillin (KBT-1585) の体内動態および臨床成績

斎藤 玲・加藤 康道・石川 清文・小田柿栄之輔・篠原 正英・福原 育夫

北海道大学医学部第二内科学教室

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山 一朗・森田香代子

札幌鉄道病院内科

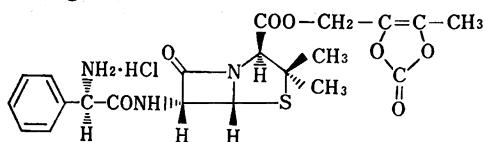
佐藤 清

北海道大学医学部付属病院検査部

Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) は ABPC のプロドラッグで、吸収過程で加水分解され、ABPC とアセトイソムになることを特徴とする。

健康成人男子 volunteer 6 名に、本剤 250mg を空腹時および食後に 1 回経口投与し、血中濃度と尿中排泄を cross over でみた。空腹時投与では、30 分に平均最高血中濃度の $7.02 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。食後投与では 1 時間で $4.82 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。血中半減期は、約 0.8 時間であった。尿中排泄率は、8 時間までで空腹時 52.2%，食後 47.5% であった。内科的感染症 39 例に KBT-1585 を 1 回 250 mg 1 日 4 回経口投与し、臨床効果をみた。投与期間は 3 ～ 9 日間であった。著効 19 例、有効 18 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率は 94.9% であった。*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* などに良い効果を示した。副作用として軽度の嘔気が 1 例のみで、臨床検査値にも異常は認められなかった。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



Lenampicillin (KBT-1585) は経口用 Ampicillin(ABPC) のプロドラッグで、Fig. 1 に示すような構造である。本剤は従来の ABPC のプロドラッグである Talamampicillin (TAPC), Bacampicillin (BAPC) と異なる構造を有し、吸収過程においてアルデヒド体を形成することなく、速やかに ABPC とアセトイソムに加水分解される。アセトイソムは食物等に広く含まれる natural substance であり、さらに体内で 2,3-butanediol になるが、いずれも毒性は低いといわれている¹⁾。本剤は体内では ABPC として働くので、その抗菌力は ABPC と同じであるが、吸収がよくなつたことにより高い血中濃度が得られ、尿中排泄量も多くなることが利点となる。この 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ものである。本剤について、体内動態および臨床成績について検討を行なつたので報告する。

I. 方 法

1. 体内動態

健康成人男子 volunteer 6 名(年齢 20 ～ 32 歳、平均 23.2 歳、体重 58 ～ 78 kg、平均 67.7 kg、身長 164 ～ 178 cm、平均 170.3 cm) に、KBT-1585 250 mg (ABPC 換算力値) を空腹時および食後に 1 回経口投与し、ABPC の血中濃度および尿中排泄をみた。空腹時および食後とそれぞれ cross over 法で 1 週間の間隔をおいて行なつた。食後投薬は、朝食(食パン 2 枚、バター 10 g、ゆで卵 1 個、牛乳 200 ml、総熱量 660 kcal) を食べた直後に服薬した。服薬時はいずれもコップ 1 杯の水で服用した。採血は前、1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8 時間で行ない、採尿は、～2, ～4, ～6, ～8 時間で行なつた。空腹時投与の場合は、2 時間の採血の前に、朝食と同様のものを食べた。なお昼食は 4 ～ 6 時間に、にぎり寿司(熱量約 800 kcal) を食べた。

薬剤濃度測定は、検定菌として *Micrococcus luteus*: ATCC 9341 を用いる薄層平板ディスク法で行なつた。標準曲線は ABPC を用い、血清はプール血清、尿は pH 7.0 リン酸緩衝液で作成した。なお尿は、この緩衝液で 10 倍以上に希釈して測定した。本試験の前後において、GOT, GPT, LDH, Al-P, γ -GTP, BUN, Creatinine などの生化学的検査を行なつた。また、得られた成績を One compartment open model で薬動力学的解析を行なつた。

2. 臨床成績

1982年11月から1983年6月までに受診した内科の感染症39例について、KBT-1585の効果の検討を行なった。症例は急性気管支炎14例、慢性気管支炎3例、扁桃炎2例、咽頭炎7例、急性膀胱炎12例、慢性膀胱炎1例である。症例の年齢は21~79歳で平均54.3歳、性別は男11例、女28例であった。感染症の重症度は軽症18例、中等症21例であるが、呼吸器感染症では中等症のものが多く、尿路感染症では大部分が軽度であった。

本剤の投与方法は、1日250mg 4回の1,000mg投与で、毎食後、就寝前に服用した。投与期間は3~9日間で、5日間16例、7日間12例、4日間8例で、3日間、6日間、9日間各1例であった。

効果判定の指標は、細菌学的効果と、臨床効果でみた。細菌学的検査は、病巣部位からの検体の培養により行なった。呼吸器感染症では喀痰や咽頭 swab の培養により検出した菌を示したが、起炎菌とし得ない菌のみの場合には normal flora とした。検出された菌の薬剤感受性は ABPC ディスク感受性でみた。効果の判定は、菌消失 (Cure)，菌減少 (Decrease)，菌不変 (Unchange)，菌交代 (Replace) の4段階とした。臨床効果の判定は、自他覚症状の改善と細菌学的効果とを合わせた総合判定で行ない、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。

副作用については、本剤投薬中における臨床症状を詳細にチェックし、異常な症状の出現は必ず報告すること

にした。また、本剤投与前後で、血液検査 (RBC, Hb, WBC, 血液像、血小板など)、肝機能検査 (GOT, GPT, AL-P, γ -GTPなど)、腎機能検査 (BUN, Creatinineなど)を行なった。

II. 結 果

1. 体内動態

血中濃度の結果を Table 1, Fig. 2, 3 に示した。空腹時投与では、投与約30分で4.1~11.5 μ g/mlで平均7.02 μ g/mlのピークを示した。Volunteer A, F では1時間にピークをみた。その後漸減し、4時間では、0.35 μ g/ml、8時間では0.02 μ g/mlと低い濃度になった。食後投与では、投与約1時間で2.0~6.8 μ g/mlで平均4.82 μ g/mlのピークを示した。B, D は30分、F では2時間にピークがあった。Fig. 2, 3 にみられるように、空腹時投与では、各例の濃度がそろっていたが、食後投与ではバラツキがみられた。両群の比較を Fig. 4 に示した。食後は空腹時に比べて最高血中濃度が低く、かつ最高に達する時間が遅くなる傾向を示した。これらの成績より、One compartment open model により解析した成績を Fig. 5 に示した。空腹時と食後では C_{max} が7.35と4.91 μ g/ml、 T_{max} は0.35と0.83 hrで、 K_a が34.25と2.60 l/hr ということは、空腹時の方が吸収が良いので、早い時間に最高血中濃度に達しかつより高いことを示している。しかし、 $T_{1/2}$ は、0.86と0.74 hrで差がなく、ほぼ0.8時間と考えられ、AUCも9.89と9.29 μ g · hr/mlと近似した成績であった。

Table 1 Serum levels of ABPC after the single dose of KBT-1585 equivalent to 250mg of ABPC to 6 healthy volunteers : in fasting and / or after meal

	Age	B.L. (cm)	B.W. (kg)		Serum level (μ g/ml)							
					Before	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hr.
A	32	177	78	Fasting	—	0.1	4.1	4.5	1.2	0.20	0.07	0.02
				After meal	—	0.8	3.6	6.8	1.7	0.18	0.06	0.03
B	22	164	60	Fasting	—	1.3	11.5	4.7	1.9	0.49	0.13	0.02
				After meal	—	1.6	5.9	4.2	1.6	0.10	0.05	0.01
C	24	167	62	Fasting	—	3.8	5.7	4.1	1.3	0.19	0.06	0.01
				After meal	—	0.6	1.7	5.4	3.3	0.72	0.14	0.05
D	21	178	73	Fasting	—	3.3	8.3	4.8	1.9	0.42	0.14	0.03
				After meal	—	0.6	5.8	4.0	1.7	0.22	0.10	0.03
E	20	171	75	Fasting	—	1.0	6.5	6.5	2.3	0.54	0.10	0.03
				After meal	—	0.6	5.6	6.5	2.1	0.29	0.17	0.02
F	20	165	58	Fasting	—	2.9	6.0	6.2	1.5	0.28	0.06	0.02
				After meal	—	0.3	0.9	2.0	4.2	0.90	0.07	0.05
Mean	23.2	170.3	67.7	Fasting	—	2.07	7.02	5.13	1.68	0.35	0.09	0.02
				After meal	—	0.75	3.92	4.82	2.43	0.40	0.10	0.03

Fig. 2 Serum levels of ABPC after the single dose of KBT-1585 equivalent to 250 mg of ABPC to 6 healthy volunteers in fasting

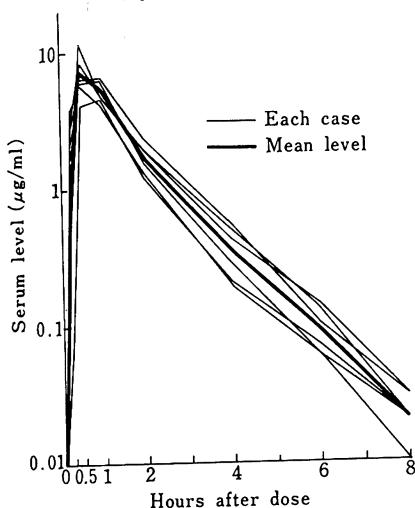
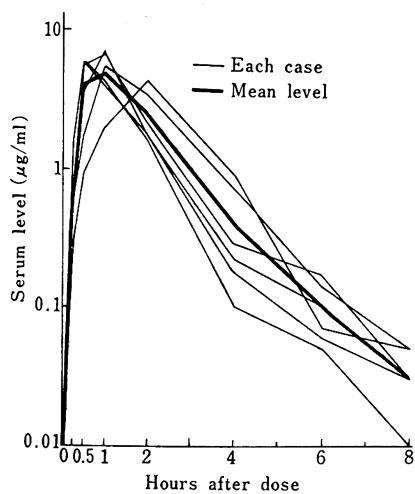


Fig. 3 Serum levels of ABPC after the single dose of KBT-1585 equivalent to 250 mg of ABPC to 6 healthy volunteers in after meal



尿中排泄については Table 2, 3, Fig. 6 に示した。空腹時投与で 2 時間までの尿中濃度は 340~1,640 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、平均約 700 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高濃度を示した。4 時間までも約 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示していた。8 時間までの尿中排泄率は 48.0~59.4% で平均 52.2% であった。食後投与では、2 時間まで 360~1,280 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、平均約 700 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と空腹時とほぼ同じ値であるが、4 時間までは 68~285 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、平均約 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低い値になっている。これは尿量が大きく影響していると考えられる。8 時間までの尿中排泄率は 41.0~50.2% で平均 47.5% であった。

KBT-1585服用前後の生化学的検査の成績を Fig. 7 に

Fig. 4 Comparison of serum ABPC levels between in fasting and after meal: each mean value of 6 volunteers

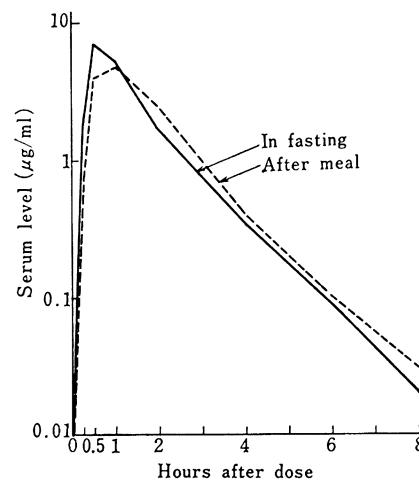
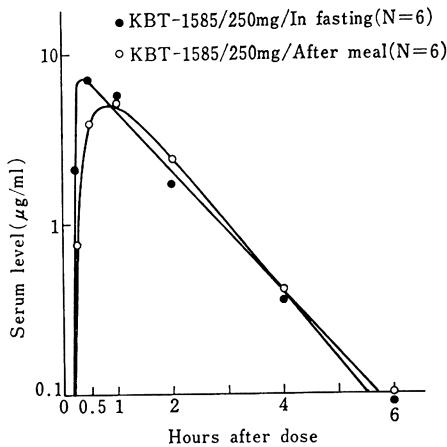


Fig. 5 Comparative simulation curve of serum ABPC level after the single oral dose of KBT-1585 equivalent to 250 mg ABPC to 6 healthy volunteers in fasting and after meal (One compartment open model)



	A	K_e (1/hr)	K_a (1/hr)	Lag T. (hr)
In fasting	8.24	0.80	34.25	0.24
After meal	13.57	0.93	2.60	0.21
	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{\max} (hr)	AUC (0~6) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	$T_{1/2}$ (hr)
In fasting	7.35	0.35	9.89	0.86
After meal	4.91	0.83	9.29	0.74

示した。AI-P で空腹時投与の 1 例に上昇を認めたが、測定上の問題もあり、本剤によるものかどうか不明であった。その他には全く異常は認められなかった。

2. 臨床成績

個々の症例についての概要を Table 4 に示した。診断別で臨床効果をまとめたものを Table 5 に示した。全 39

Table 2 Urinary excretion of ABPC after the single dose of KBT-1585 equivalent to 250mg of ABPC to 6 healthy volunteers in fasting

Volunteer	Hours after administration				Total (mg)	Recovery (%)
	0-2	2-4	4-6	6-8		
A	380 ml	200	27	13.5		
mg	235	150	175	130	125.8	50.3
B	1640 ml	590	85	17.0		
mg	55	65	100	125	139.2	55.7
C	390 ml	300	20.8	3.9		
mg	210	110	200	255	120.1	48.0
D	700 ml	255	88	17.5		
mg	150	120	125	115	148.6	59.4
E	840 ml	810	88	25.0		
mg	75	65	95	75	125.9	50.4
F	63.0 ml	52.7	8.4	1.9		
mg	340	460	18.7	5.7	123.0	49.2
Mean (mg)	85.7	36.5	6.6	1.6	130.4	52.2

例の臨床効果は著効19例、有効18例、やや有効1例、無効1例で、有効率は94.9%とよい成績であった。診断別にみると、急性気管支炎14例で、著効4例、有効9例、無効1例であった。無効の1例は症例9で、中等症で、検出菌は不明であったが、本剤1週間の使用後、喀痰中に *E. cloacae* と *K. pneumoniae* を認め、菌交代により症状は改善せず無効と判定したものである。交代菌は、いずれも ABPC の効果が期待できないものであった。これ以外の症例は全例著効、有効であった。慢性気管支炎の3例は有効、扁桃炎の2例は著効であった。咽頭炎の7例は著効2例、有効4例、やや有効1例であった。やや有効の1例は、咽頭症状の改善が遅いためであったが、検出菌も不明であり、細菌以外の要因が考えられるものであった。急性膀胱炎12例は、全例軽症であるが、著効11例、有効1例と良い成績であった。慢性膀胱炎は1例で有効であったが、検出された *E. coli* は菌減少であった。

細菌学的効果をまとめたものを Table 6 に示した。検出された菌の ABPC に対するディスク感受性は Table 4 に示してあるが、卅のものが多く、一はなかった。

S. aureus, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* いずれも菌消失であった。

E. coli は14例と多く、13例が菌消失と良い成績であるが、1例が菌減少であった。これは感受性は卅であったが、慢性膀胱炎で、感染などの影響があるものと考えられた。*S. aureus* と *H. influenzae* の複数菌を検出した慢性気管支炎では *H. influenzae* は菌消失したが、*S. aureus* は菌減少であった。臨床効果は有効の症例16である。菌交代をしたのは前述の症例9であった。検出菌を確認したのは26例27株で、菌消失は25株なので、菌消失率は92.6%であった。

副作用は1例に嘔気が認められた。これは服薬4日目に出現したが、程度が軽く、7日間の服薬を行ない支障がなかった。特に就寝前の服薬で出現した。KBT-1585の投与前後における臨床検査成績を Table 7 に示した。異常値を示したものは全くなかった。

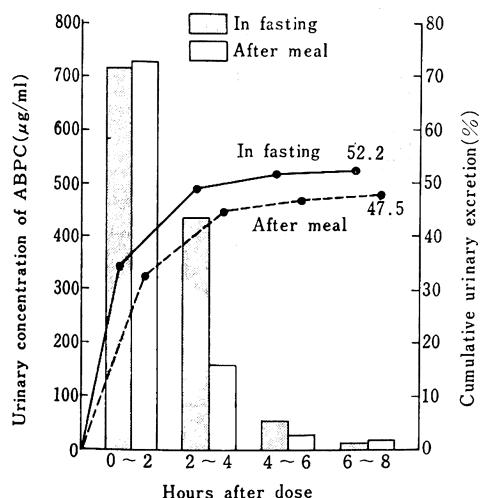
III. 考 案

ABPC のプロドラッグとしては、すでに TAPC, BAPC が広く使用されている。これらの薬剤の利点は、ABPC より吸収がよく、そのため血中濃度が高くなる

Table 3 Urinary excretion of ABPC after the single dose of KBT-1585 equivalent to 250mg of ABPC to 6 healthy volunteers after meal

Volunteer	Hours after administration				Total (mg)	Recovery (%)
	0-2	2-4	4-6	6-8		
A	390	173	11.1	12.5		
μg/ml	220	175	220	130		
ml						
mg	85.8	30.2	2.4	1.6	120.0	48.0
B	560	68	13.0	9.3		
μg/ml	125	415	265	120		
ml						
mg	70.0	28.0	3.5	1.1	102.6	41.0
C	360	285	55.0	32.5		
μg/ml	195	150	100	80		
ml						
mg	70.2	42.8	5.5	2.6	121.1	48.4
D	740	110	26.0	18.3		
μg/ml	105	300	220	120		
ml						
mg	77.7	33.0	5.7	2.2	118.6	47.4
E	1280	175	14.3	13.0		
μg/ml	80	110	195	100		
ml						
mg	102.4	19.3	2.8	1.3	125.7	50.3
F	1040	135	36.0	21.0		
μg/ml	80	205	305	175		
ml						
mg	83.2	27.7	11.0	3.7	125.5	50.2
Mean (mg)	81.6	30.2	5.2	2.1	119.0	47.5

Fig. 6 Comparative urinary excretion of ABPC after the single dose of KBT-1585 equivalent to 250 mg of ABPC to 6 healthy volunteers in fasting and after meal



ことである。薬剤がより多く体内に入ることは、それだけ病巣への移行も多くなり、抗菌作用の幅が広くなるのである。KBT-1585 もこれらの薬剤と同様の考え方で作製されたものであるが、側鎖部分のエステル基が従来のものと異なり、吸収過程で加水分解された時、従来のものはアルデヒド体を形成するが、本剤は速やかに ABPC と毒性の低いアセトイソイジンになるということである。そのため副作用もより少なくなると考えられる。

本剤の ABPC 当量にして 250mg を空腹時および食後に投与して、血中濃度と尿中排泄をみたが、血中濃度は空腹時で投与後30分に最高を示し、6 例平均で 7.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この濃度は TAPC²⁾ や BAPC³⁾ と匹敵する濃度である。食事の影響は、食後投与で、最高血中濃度が低く、それに達する時間も延長し、尿中排泄率も若干下がるが、AUC ではあまり差がないので、その影響はそれほど大きないと考えられる。血中半減期は 0.8 時間であった。また薬剤投与による生化学的検査の影響も認められなかった。

39例の感染症患者に KBT-1585 を投与して、その効

Fig. 7 Laboratory findings of 6 healthy volunteers before and after 250mg of KBT-1585

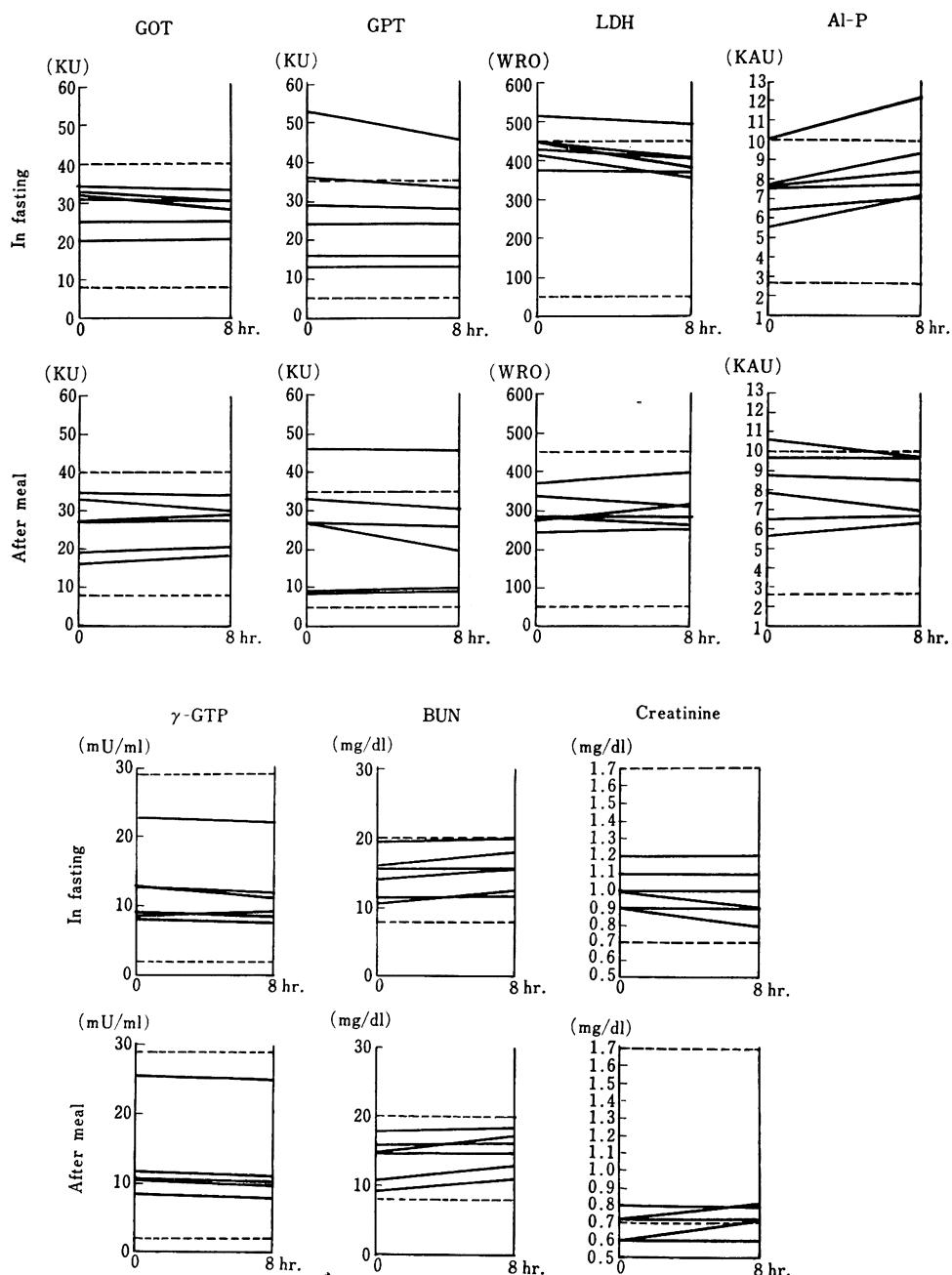


Table 4-1 Summary of 39 infectious patients treated with KBT-1585.

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease	KBT-1585			Bacteriological finding			Clinical effect	Side effect
							Daily (mg)	Days	Organisms	ABPC sens.	Response			
1 M.H.	32	F	52.0	Bronchitis acuta	Mild	—	250	4	5	Normal flora	Unknown	Excellent	—	
2 T.Y.	39	M	62.0	Bronchitis acuta	Moderate	—	250	4	5	<i>S. pneumoniae</i>	††	Cure	Good	—
3 T.S.	55	M	60.0	Bronchitis acuta	Moderate	Coronary arteriosclerosis Cerebral thrombosis	250	4	5	<i>E. coli</i>	††	Cure	Excellent	—
4 H.N.	70	M	64.0	Bronchitis acuta	Moderate	Diabetes mellitus Hypertension	250	4	7	<i>S. pneumoniae</i>	††	Cure	Good	—
5 Y.K.	70	F	—	Bronchitis acuta	Moderate	Hypertension Coronary arteriosclerosis	250	4	7	<i>K. pneumoniae</i>	+	Cure	Good	—
6 T.S.	73	M	61.0	Bronchitis acuta	Mild	Diabetes mellitus Hypertension	250	4	5	Normal flora	—	Unknown	Good	—
7 M.N.	60	M	53.0	Bronchitis acuta	Moderate	Hypertension	250	4	9	Normal flora	—	Unknown	Good	—
8 R.G.	36	F	52.0	Bronchitis acuta	Moderate	—	250	4	5	<i>H. influenzae</i>	††	Cure	Excellent	—
9 K.K.	70	F	43.5	Bronchitis acuta	Moderate	Hypertension Hyperlipidemia	250	4	7	Normal flora	—	Replace (<i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i>)	Poor	—
10 M.Y.	55	M	43.0	Bronchitis acuta	Moderate	Diabetes mellitus Hypertension	250	4	5	Normal flora	—	Unknown	Good	—
11 Y.N.	64	M	61.0	Bronchitis acuta	Moderate	Hyperthyroidism Cerebral thrombosis	250	4	7	<i>E. coli</i>	+	Cure	Good	—
12 S.I.	63	M	55.0	Bronchitis acuta	Mild	Hypertension Coronary insufficiency	250	4	5	<i>S. pneumoniae</i>	††	Cure	Excellent	—
13 Y.K.	51	F	56.0	Bronchitis acuta	Moderate	Hypertension Angina pectoris	250	4	7	Normal flora	—	Unknown	Good	—

Table 4-2 Summary of 39 infectious patients treated with KBT-1585

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease	KBT-1585			Bacteriological finding		Clinical effect	Side effect
							Daily (mg)	Days	Organisms	ABPC sens.	Response		
14 H.T.	59	F	56.0	Bronchitis acuta	Mild	Hypertension	250×4	7	Normal flora		Unknown	Good	—
15 T.K.	61	F	68.0	Bronchitis chronica	Moderate	Hypertension Ischemic heart failure	250×4	5	<i>S. pneumoniae</i>	††	Cure	Good	—
16 S.K.	69	F	52.5	Bronchitis chronica	Moderate	Diabetes mellitus Coronary insufficiency	250×4	7	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	††	Decrease Cure	Good	—
17 T.W.	71	M	69.0	Bronchitis chronica	Moderate	Cerebral thrombosis Renal insufficiency	250×4	7	<i>S. pneumoniae</i>	††	Cure	Good	—
18 M.Y.	21	F	57.0	Tonsillitis acuta	Moderate	—	250×4	5	<i>S. aureus</i>	††	Cure	Excellent	—
19 R.N.	46	F	53.0	Tonsillitis acuta	Moderate	—	250×4	5	<i>S. aureus</i>	††	Cure	Excellent	—
20 Y.F.	25	M	56.0	Pharyngitis acuta	Mild	—	250×4	5	Normal flora		Unknown	Fair	—
21 K.N.	29	M	53.0	Pharyngitis acuta	Moderate	Diabetes mellitus	250×4	5	Normal flora		Unknown	Good	—
22 Y.N.	61	F	51.0	Pharyngitis acuta	Moderate	Hypertension Cholezystopathy	250×4	5	<i>S. aureus</i>	††	Cure	Good	—
23 H.K.	69	F	71.5	Pharyngitis acuta	Mild	Hypertension	250×4	5	Normal flora		Unknown	Excellent	—
24 Y.N.	50	F	55.0	Pharyngitis acuta	Moderate	Diabetes mellitus	250×4	7	Normal flora		Unknown	Excellent	—
25 Y.H.	47	F	58.0	Pharyngitis acuta	Moderate	Hypertension	250×4	5	Normal flora		Unknown	Good	—
26 S.N.	45	F	57.0	Pharyngitis acuta	Moderate	—	250×4	4	Normal flora		Unknown	Good	—

Table 4-3 Summary of 39 infectious patients treated with KBT-1585

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease	KBT-1585			Bacteriological finding			Clinical effect	Side effect
							Daily (mg)	Days	Organisms	ABPC sens.	Response			
27 T.K.	51	F	56.5	Cystitis acuta	Mild	Essential hypertension	250×4	4	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
28 K.T.	50	F	64.5	Cystitis acuta	Mild	Diabetes mellitus	250×4	4	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
29 M.M.	47	F	58.0	Cystitis acuta	Mild	—	250×4	4	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
30 W.W.	42	F	55.0	Cystitis acuta	Mild	—	250×4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
31 M.K.	52	F	60.0	Cystitis acuta	Mild	—	250×4	4	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
32 K.S.	43	F	55.0	Cystitis acuta	Mild	—	250×4	4	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
33 K.K.	72	F	61.0	Cystitis acuta	Mild	Diabetes mellitus Hypertension	250×4	7	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
34 M.U.	62	F	71.0	Cystitis acuta	Mild	Diabetes mellitus Coronary arteriosclerosis	250×4	7	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
35 M.N.	73	F	44.0	Cystitis acuta	Mild	Diabetes mellitus	250×4	6	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /mℓ	++	Cure	Good	—	
36 M.S.	79	F	45.0	Cystitis acuta	Mild	Essential hypertension	250×4	4	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
37 E.Y.	50	F	48.0	Cystitis acuta	Mild	—	250×4	3	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
38 H.W.	46	F	49.0	Cystitis acuta	Mild	—	250×4	4	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /mℓ	++	Cure	Excellent	—	
39 N.O.	58	F	51.0	Cystitis chronica	Moderate	Hypertension Diabetes mellitus	250×4	7	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /mℓ	++	Decrease	Good	Nausea (4th day)	

Table 5 Summary of clinical effect

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Bronchitis acuta	14	4	9	0	1
Bronchitis chronica	3	0	3	0	0
Tonsillitis acuta	2	2	0	0	0
Pharyngitis acuta	7	2	4	1	0
Cystitis acuta	12	11	1	0	0
Cystitis chronica	1	0	1	0	0
Total	39	19	18	1	1
Effective rate			94.9%		

Table 6 Summary of bacteriological response

Organisms	Total	RTI				UTI	
		Cure	Decrease	Replace	Unknown	Cure	Decrease
<i>S. aureus</i>	3	3	0	0	0	0	0
<i>S. pneumoniae</i>	5	5	0	0	0	0	0
<i>S. epidermidis</i>	1	0	0	0	0	1	0
<i>H. influenzae</i>	1	1	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	14	2	0	0	0	11	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	0	0	0	0
<i>S. aureus + H. influenzae</i>	1	0	1	0	0	0	0
Normal flora	13	0	0	1	12	0	0
Total	39	12	1	1	12	12	1

Table 7-1 Laboratory findings before and after KBT-1585 treatment

Case	RBC ($\times 10^9$)		Hb (g/dl)		WBC		Eosinophils (%)		Platelet ($\times 10^9$)		GOT		GPT		Al-P		γ -GTP		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 M.H.	452	441	14.2	13.4	8,200	6,600	3	2	—	—	22	18	15	4.8	4.6	32	30	17.6	18.2	0.64	0.70	
2 T.Y.	466	472	14.9	14.8	11,200	7,100	4	1	26.2	28.7	—	11	—	10	—	6.1	—	18	—	16.4	—	1.03
3 T.S.	423	431	14.1	14.1	9,500	4,400	0	0	18.9	21.0	20	27	14	15	4.0	3.5	27	29	29.1	30.3	1.14	1.07
4 H.N.	407	408	13.0	12.8	10,800	8,100	1	3	24.8	28.0	14	14	7	14	6.8	7.2	40	34	16.0	15.9	0.80	0.78
5 Y.K.	403	411	12.1	12.3	7,700	6,800	0	0	35.0	32.8	24	26	15	18	4.4	4.2	28	30	19.8	16.4	0.79	0.91
6 T.S.	445	483	13.7	14.6	6,500	6,500	0	0	—	—	—	21	—	17	—	5.2	—	21	13.6	15.7	1.02	1.03
7 M.N.	520	492	16.9	15.7	9,500	6,500	4	5	—	—	—	19	—	19	—	4.6	—	25	—	12.5	—	1.01
8 R.G.	453	—	12.8	—	7,100	6,000	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9 K.K.	405	419	12.3	12.7	8,500	5,100	2	3	—	—	17	—	14	—	7.2	—	19	—	17.3	—	0.96	—
10 M.Y.	409	389	12.3	12.0	9,100	4,600	4	2	19.1	18.4	11	10	13	12	6.3	6.0	40	40	14.5	20.9	1.07	0.89
11 Y.N.	487	489	14.8	14.9	9,400	5,000	2	5	—	—	19	23	13	17	10.1	10.0	27	32	20.2	18.5	1.00	1.03
12 S.I.	439	431	14.6	13.7	10,200	4,600	0	2	24.8	—	15	24	13	20	5.4	5.5	40	41	23.7	24.0	1.04	1.06
13 Y.K.	472	482	14.7	14.4	10,300	5,200	2	2	—	—	18	23	15	22	4.0	4.8	30	34	18.0	16.6	0.82	0.84
14 H.T.	410	450	12.3	12.8	13,700	5,900	—	—	—	—	24	22	16	11	5.3	5.5	22	20	23.2	21.2	0.70	0.71
15 T.K.	459	461	14.4	14.1	8,100	5,100	0	0	—	—	22	27	15	20	8.3	10.9	21	18	17.1	14.8	0.65	0.74
16 S.K.	441	447	14.1	14.2	8,700	6,800	2	4	—	—	27	25	18	15	8.7	8.7	25	20	16.2	19.1	1.01	0.92
17 T.W.	392	402	12.2	12.7	8,100	7,800	3	0	—	—	19	19	18	24	8.1	8.3	40	40	36.4	35.7	2.61	2.80
18 M.Y.	435	446	14.0	14.4	9,600	7,200	2	1	16.8	18.0	20	17	18	16	146	150	15	13	—	—	—	—
19 R.N.	490	482	14.8	14.6	11,200	6,800	2	2	17.0	21.5	21	23	24	26	158	161	14	18	12.0	11.0	0.8	0.8

Table 7-2 Laboratory findings before and after KBT-1585 treatment

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		WBC		Eosinophil (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GPT		Al-P		γ -GTP		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)			
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
20 Y.F.	537	531	16.7	16.4	11,000	8,000	—	1	—	—	17	—	26	—	9.8	—	87	—	12.6	—	1.01	—
21 K.N.	451	456	14.1	14.2	8,500	5,300	0	4	29.6	30.1	17	22	14	23	9.3	8.1	35	25	15.8	12.7	1.06	0.76
22 Y.N.	380	390	11.7	12.0	8,000	5,100	0	2	41.0	39.9	19	18	20	11	9.7	8.2	40	33	14.5	18.6	0.85	0.69
23 H.K.	425	432	13.4	13.4	9,600	5,000	0	2	—	—	20	23	13	16	5.6	5.8	26	33	19.0	14.7	0.98	1.01
24 Y.N.	446	436	13.9	13.7	10,500	4,600	1	0	—	—	22	21	22	24	7.3	7.6	16	19	17.1	18.4	0.86	0.78
25 Y.H.	441	445	14.1	14.2	8,500	6,300	3	4	—	—	20	17	14	11	8.5	7.3	30	25	13.8	15.7	0.83	0.62
26 S.N.	444	—	13.3	—	6,900	5,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
27 T.K.	469	477	14.6	14.7	7,900	7,200	1	2	14.0	15.0	15	18	16	19	162	158	15	18	13.5	11.0	0.8	0.8
28 K.T.	476	476	14.8	14.7	7,900	7,100	2	2	18.5	21.0	17	19	12	16	165	162	18	17	13.0	11.0	0.8	0.8
29 M.M.	447	436	13.6	13.5	7,300	7,000	2	2	17.0	20.5	14	11	17	15	138	144	16	15	12.0	11.0	0.8	0.7
30 W.W.	432	440	13.8	14.0	8,000	7,600	1	1	16.8	18.5	13	15	10	12	152	146	18	16	11.5	10.5	0.9	0.8
31 M.K.	474	481	14.8	14.8	6,300	6,800	1	2	16.0	18.2	14	15	16	12	233	218	11	13	11.0	10.0	0.8	0.8
32 K.S.	451	460	14.8	14.7	7,500	7,000	1	1	18.0	16.5	14	16	10	11	184	172	12	14	11.0	10.0	0.8	0.8
33 K.K.	418	435	12.8	13.3	7,100	8,200	1	1	32.6	29.8	20	16	20	15	7.4	9.1	26	22	24.8	24.6	1.06	1.08
34 M.U.	484	487	13.3	15.0	8,700	5,800	0	1	28.6	—	39	40	35	30	9.5	7.9	65	66	17.3	18.2	0.68	0.82
35 M.N.	431	447	13.5	13.6	7,600	7,100	2	3	15.6	18.7	18	20	21	26	150	164	19	21	11.5	12.0	0.8	0.8
36 M.S.	451	467	14.1	14.2	7,600	7,200	1	2	17.5	16.0	17	20	18	21	136	142	20	18	12.0	10.5	0.9	0.8
37 E.Y.	486	475	15.1	15.0	7,900	7,600	1	2	15.5	18.7	21	18	17	20	140	145	12	14	12.0	12.5	0.9	0.8
38 H.W.	481	475	14.5	14.4	8,100	7,500	2	2	17.0	18.4	28	21	24	23	161	150	15	16	13.0	11.5	0.9	0.8
39 N.O.	456	458	15.2	16.0	9,300	8,000	1	0	18.0	—	26	25	24	32	9.2	9.8	42	40	17.2	17.1	0.65	0.61

果の検討を行なった。投与量は1回250mg 1日4回投与で、投与期間は3~9日間であった。軽症、中等症のものであるが、有効率94.9%と良い成績であった。急性気管支炎、急性膀胱炎いずれも良い成績であった。急性気管支炎に無効が1例あったが、喀痰中に *E. cloacae* と *K. pneumoniae* が7日投与後に出現し、菌交代によるものと判断した。検出菌別にみても *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* など、いずれも良い菌消失をみた。そして菌消失率は、92.6%であった。

副作用とし1例に嘔気をみたが軽度のものであり、服薬も継続できるものであった。その他、臨床検査値にも異常は全く認められなかった。

KBT-1585について体内動態と臨床成績の検討を行な

ったが、本剤はABPCのプロドラッグとして、吸収も良好であり、それに相当する臨床効果も期待できる薬剤である。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム: KBT-1585, 第31回日本化学会療法学会西日本支部総会, 佐賀, 1983
- 2) 斎藤 玲, 加藤康道, 村上恭子: Talampicillinに関する研究 I 吸収・排泄—Ampicillinとの比較ならびに食事の影響。感染症学雑誌 49: 458~469, 1975
- 3) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 中山一朗, 富沢磨須美: Bacampicillinの体内動態および臨床成績。Chemotherapy 27 (S-4): 64~72, 1979

LENAMPICILLIN (KBT-1585) : PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE
ODAGAKI, MASAHIIDE SHINOHARA and IKUO FUKUHARA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University
MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital
ICHIRO NAKAYAMA and KAYOKO MORITA
Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital
KIYOSHI SATO
Central Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

Lenampicillin (KBT-1585), a new oral ampicillin prodrug, has been investigated.

A pharmacokinetic study of KBT-1585 was conducted in 6 healthy male volunteers in fasting and after meal following the single oral dose of KBT-1585 equivalent to 250 mg of ampicillin. The mean peak serum level was 7.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 minutes in fasting state and 4.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at one hour in after meal, respectively. Half life in serum was 0.8 hour approximately. The urinary excretion rates were 52.2% in fasting state and 47.5% in after meal during 8 hours, respectively.

Thirty nine patients with respiratory tract infections and urinary tract infections were treated with KBT-1585 of 1,000 mg q.i.d. dose in 3 to 9 days. Nineteen patients of all were cured excellent, 18 were good, one was fair and one was poor. The effective rate was 94.9%. One patient was occurred mild nausea and no laboratory abnormalities were observed.