

Lenampicillin (KBT-1585) に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・井上英二・寺柿政和・秋岡 要

葭山 稔・平賀 通・村田哲人

多根病院内科

高松健次・宮本 修

和泉市立病院内科

新しく合成された ABPC のプロドラッグ Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) について、健康成人における bioavailability を TAPC と比較するとともに、内科系感染症に投与し、臨床的有用性を検討した。

1) 吸収・排泄：健康成人 6 名の volunteer を対象として、KBT-1585, TAPC それぞれ 250 mg (力価) を、空腹時と食後に投与した場合の血清中 ABPC 濃度の推移と尿中排泄量を、cross over 法により比較した。空腹時投与の場合、血清中濃度のピークは KBT-1585, TAPC いずれも投与 1 時間後に認められ、KBT-1585 では平均 5.45 $\mu\text{g/ml}$, TAPC では平均 4.36 $\mu\text{g/ml}$ を示した。食後投与時のピーク値は TAPC では投与 3~4 時間後に遅延し、かつ 1.86 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示すのに対して、KBT-1585 では 1 時間後に認められ、3.36 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

投与後 6 時間内の尿中回収率は、空腹時投与の場合、KBT-1585 では 50.2%, TAPC では 45.6%, 食後投与の場合、KBT-1585 では 41.2%, TAPC では 39.6% を示し、特に投与 2 時間内の尿中回収率は KBT-1585 が TAPC より有意に高い値を示した。

2) 臨床成績：急性咽頭炎 2 例、急性扁桃炎 2 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎急性増悪 5 例、慢性気管支炎 2 例、感染を伴った気管支喘息 1 例、感染を伴った気管支拡張症 1 例、肺炎 3 例、肺腫二次感染 1 例、急性膀胱炎 1 例、計 20 例に KBT-1585 1 日 1 g (1 例のみは 750 mg) (力価)、3~21 日間経口投与し、著効 3 例、有効 13 例、やや有効 1 例、無効 2 例、効果判定より除外 1 例の臨床効果を認めた。副作用として、上腹部不快感、GPT 軽度上昇を各 1 例に認めた。

Lenampicillin (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 は鐘紡株式会社薬品研究所において創製された Ampicillin (ABPC) のプロドラッグであり、経口投与により高い血中 ABPC 濃度を示すとともに、その化学構造の特徴に伴って、吸収過程において、従来の ABPC のプロドラッグのようにアルデヒド体を形成しないことが特徴とされている^{1), 2), 3)}。

この KBT-1585 について、消化管からの吸収性を Talampicillin (TAPC) と比較するとともに、内科系感染症に投与して、有効性と安全性の検討を実施したので、それらの成績を報告する。

I. 吸収ならびに排泄

A. 研究対象ならびに研究方法

健康成人男子志願者 6 名を対象として、KBT-1585

250 mg, TAPC 250 mg (以下いずれも力価) を、それぞれ空腹時および朝食後に服用させた場合の血清中濃度の推移と尿中排泄を cross over 法により比較した。併せて、これら薬物投与の安全性についても検討した。

毎回の検討に際して、前回に行なった薬物投与の影響を除くために、4 回の検討はそれぞれ 1 週間の間隔を置いて実施した。

空腹時投与の場合、被験者には検査前日午後 10 時以後の摂食、摂水を一切禁止し、午前 9 時に薬物を内服させた。いっぽう、食後投与の場合には、食餌摂取の影響を一定にするために、検査前日午後 10 時以後の摂食、摂水を禁止し、午前 8 時 45 分に一定の食餌 (トースト 2 枚、半熟鶏卵 2 個、オレンジジュース 200 ml) を摂らせ、食事終了後直ちに服薬させた。

薬物は、いずれの場合も 150 ml の冷水で内服させた。

薬物内服 2 時間後の採血、採尿までは、一切の摂食、摂水を禁止し、2 時間経過以後は自由とした。

同一検査日にすべての被験者に同一薬物を投与すれば、測定条件による誤差が一方の薬物に偏る可能性があるため、6名の被験者に対する投与薬物は、KBT-1585, TAPC各3名宛無作為に割付け、検査を重ねることにより生じる測定誤差の影響の差をとり除くように配慮した。

薬物投与後30分、1時間、2時間、4時間および6時間後に採血し、分離した血清についてABPC濃度を測定し、同時に、投与後6時間まで2時間ごとに分割採尿し、尿量および尿中ABPC濃度を測定した。

ABPC濃度は重層法により測定した。測定用培地にHeart infusion agar (寒天濃度0.7%)を、検定菌として、*B. subtilis* ATCC 6633を用いたが、この場合ABPCの標準曲線はpH7.0 磷酸緩衝液希釈の場合と、ヒト血清希釈の場合で殆ど差を認めないので、被検血清は希釈せずそのまま重層し、尿はpH7.0 磷酸緩衝液で20倍および40倍に希釈して重層し、いずれもpH7.0 磷酸緩衝液希釈の標準曲線を基として抗生物質濃度を算出した。

なお、すべての被験者について、毎回の薬物投与前(食後投与の場合は朝食摂取前)と検査実施の翌日朝食前に採血、採尿を行ない、血液学的検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数とその分類、血小板数)、血液生化学検査(血清総タンパク量、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、LAP、 γ -GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、Na、K、Cl、Ca、P)、尿検査(pH、タンパク、糖、ウロビリノーゲン、沈渣)を実施し、薬物投与の影響の有無を観察した。

B. 成績

(1) 血清中濃度

被験者6名におけるKBT-1585 250 mg, TAPC 250 mg、それぞれ空腹時投与と食後投与後の血清中濃度の実測値とこれらの実測値を基として求めた平均値、AUC、標準誤差および95%信頼区間をTable 1, 2に示した。

空腹時投与の場合の血清中濃度の比較はFig. 1に示したとおりで、血清中濃度のピークはともに投与1時間後に認められ、KBT-1585は、5.45 μ g/ml, TAPCは4.36 μ g/mlを示し、両者の間に有意差は認められなかった。

食後投与の場合の血清中濃度の比較はFig. 2に示したとおりで、KBT-1585では空腹時投与の場合と同様に血清中濃度のピークは投与1時間後に認められ、3.36 μ g/mlを示し、いっぽうTAPCのピークは投与2~4時間後と遅れて認められ、1.86 μ g/mlを示した。なお、投与1時間後の両薬物の血中濃度の間には有意差($P < 0.05$)が認められた。

同一薬物を空腹時に投与した場合と食後に投与した場

Fig. 1 Serum levels of KBT-1585 and Talampicillin administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy fasting volunteers (n=6, M \pm S.E.)

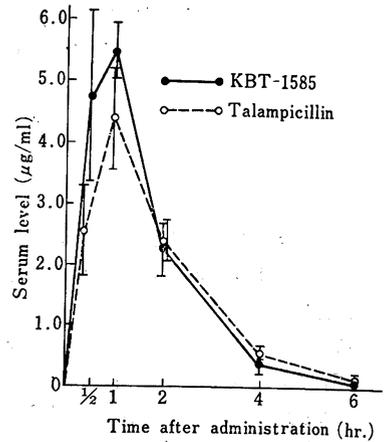
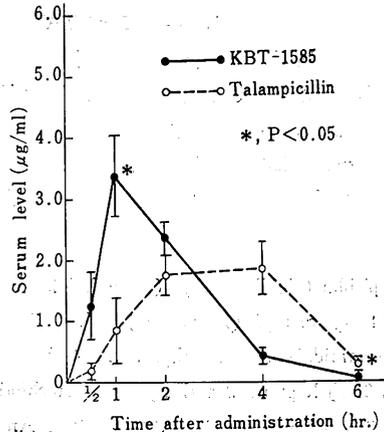


Fig. 2 Serum levels of KBT-1585 and Talampicillin administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers after meal (n=6, M \pm S.E.)



合の血清中濃度を比較すると、KBT-1585ではFig. 3に示したとおりで、ピーク値はともに投与1時間後に認められたが、投与30分後と1時間後の血清中濃度は空腹時投与の場合に比較して食後投与の場合はかなり低く、それぞれ両者間に有意差($P < 0.05$)が認められた。投与後2時間以後は空腹時投与と食後投与の両者はほぼ同様の血清中濃度の推移を示した。

いっぽう、TAPCではFig. 4に示したように、空腹時投与と食後投与における血清中濃度の推移の差はKBT-1585の場合より著明で、食後投与の場合の30分後と60分後の血清中濃度はかなり低値を示し、空腹時投与の

Table 1 Serum Ampicillin levels after a single oral administration of KBT-1585 and Talampicillin in 6 healthy volunteers

| Volunteer | Dosing* of antibiotics | Time after administration (hr.) | | | | |
|-----------|------------------------|---------------------------------|-------|------|------|-------|
| | | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6 |
| I | 1 | 7.2 | 6.2 | 1.4 | 0.2 | trace |
| | 2 | 2.8 | 2.3 | 2.3 | 0.26 | 0.04 |
| | 3 | 2.0 | 4.4 | 2.7 | 0.52 | 0.04 |
| | 4 | trace | 0.37 | 2.4 | 0.88 | 0.2 |
| II | 1 | 6.7 | 6.4 | 1.6 | 0.18 | 0.02 |
| | 2 | 0.5 | 3.4 | 2.2 | 0.38 | 0.06 |
| | 3 | 5.0 | 5.6 | 1.7 | 0.28 | 0.08 |
| | 4 | 0.7 | 3.4 | 2.7 | 0.33 | 0.06 |
| III | 1 | 0.9 | 5.4 | 2.2 | 0.5 | 0.14 |
| | 2 | 0.7 | 5.8 | 2.0 | 0.23 | 0.04 |
| | 3 | 0.49 | 3.2 | 1.05 | 0.76 | 0.19 |
| | 4 | trace | trace | 0.95 | 1.8 | 0.34 |
| IV | 1 | 7.2 | 5.6 | 4.4 | 0.58 | 0.05 |
| | 2 | trace | 2.1 | 3.5 | 0.86 | 0.15 |
| | 3 | 4.8 | 7.6 | 3.5 | 0.65 | 0.1 |
| | 4 | trace | 0.03 | 0.98 | 2.2 | 0.4 |
| V | 1 | 6.2 | 5.5 | 1.5 | 0.3 | 0.08 |
| | 2 | 3.1 | 4.9 | 2.2 | 0.31 | 0.05 |
| | 3 | 2.0 | 3.7 | 2.2 | 0.52 | 0.11 |
| | 4 | 0.33 | 0.9 | 1.45 | 2.2 | 0.4 |
| VI | 1 | 0.13 | 3.6 | 2.4 | 0.6 | 0.06 |
| | 2 | 0.4 | 1.7 | 2.0 | 0.48 | 0.12 |
| | 3 | 0.9 | 1.7 | 2.9 | 0.45 | 0.1 |
| | 4 | 0 | 0.28 | 2.3 | 3.8 | 0.39 |

* 1:KBT-1585 250mg before meal

2:KBT-1585 250mg after meal

3:Talampicillin 250mg before meal

4:Talampicillin 250mg after meal

場合との間に有意差 (30分後は $P < 0.05$, 60分後は $P < 0.01$) が認められた。食後投与の場合にはピークは4時間後と遅れ、すでに低下している空腹時投与の4時間後の値 $0.53 \mu\text{g/ml}$ との間に有意差 ($P < 0.05$) が認められた。

AUC は空腹時投与の場合、KBT-1585 は $12.25 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, TAPC は $9.21 \pm 1.26 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 食後投与の場合、KBT-1585 は $7.61 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, TAPC は $7.43 \pm 0.93 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ と、いずれも TAPC より KBT-1585 の方が大きい値を示したが、両薬物間に有意差は認められなかった。なお KBT-1585 に関して、空腹時

投与の場合の AUC と食後投与の場合の AUC の間には有意差 ($P < 0.05$) が認められた。

(2) 尿中濃度, 尿中排泄量

空腹時と食後に KBT-1585 250 mg あるいは TAPC 250 mg を投与した後の尿中 ABPC 濃度, 尿中排泄量, 尿中回収率の被験者 6 名についての実測値と, それを基として求めた平均値, 標準誤差および 95% 信頼区間を Table 3, 4 に示した。

空腹時投与時の尿中 ABPC 濃度の両薬物間の比較は Fig. 5 に示したとおりで, 最初の 2 時間では KBT-1585 は $328.0 \pm 51.4 \mu\text{g/ml}$, TAPC は $277.0 \pm 46.3 \mu\text{g/ml}$ と

Table 2 Average values of serum antibiotic levels AUC after a single oral administration of KBT-1585 and Talampicillin in 6 healthy volunteers
Dose : 250mg(Titer)

| Antibiotics | Before or after meal | Time after administration (hr.) | | | | | | AUC ₀₋₆ μg·hr/ml |
|---------------|----------------------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------------------------|
| | | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6 | | |
| | | μg/ml | μg/ml | μg/ml | μg/ml | μg/ml | | |
| KBT-1585 | Mean | 4.72 | 5.45 | 2.25 | 0.39 | 0.05 | 12.25 | |
| | S.E. | 1.34 | 0.40 | 0.46 | 0.08 | 0.02 | 1.35 | |
| | C.L. | (1.27~8.17) | (4.42~6.48) | (1.07~6.48) | (0.18~0.60) | (0.00~0.10) | (8.78~15.72) | |
| KBT-1585 | Mean | 1.25 | 3.37 | 2.37 | 0.42 | 0.08 | 7.61 | |
| | S.E. | 0.55 | 0.68 | 0.23 | 0.10 | 0.02 | 0.55 | |
| | C.L. | (0.00~2.66) | (1.62~5.12) | (1.78~2.96) | (0.16~0.68) | (0.03~0.13) | (6.20~9.02) | |
| Talampicillin | Mean | 2.53 | 4.37 | 2.34 | 0.53 | 0.10 | 9.21 | |
| | S.E. | 0.79 | 0.83 | 0.36 | 0.07 | 0.02 | 1.26 | |
| | C.L. | (0.50~4.56) | (2.24~6.50) | (1.41~3.27) | (0.35~0.71) | (0.05~0.15) | (5.97~12.45) | |
| Talampicillin | Mean | 0.17 | 0.83 | 1.80 | 1.87 | 0.30 | 7.43 | |
| | S.E. | 0.19 | 0.53 | 0.31 | 0.49 | 0.06 | 0.93 | |
| | C.L. | (0.00~0.66) | (0.00~2.19) | (1.00~2.60) | (0.61~3.13) | (0.15~0.45) | (5.04~9.82) | |

() : 95% confidence limit

Table 3 Urinary excretion after a single oral administration of KBT-1585 and Talampicillin in healthy volunteers

| Volunteer | Dosing* of antibiotics | Time after administration (hr.) | | | | | | |
|-----------|------------------------------|---------------------------------|-------|-------|------|-------|------|------------------------|
| | | 0 ~ 2 | | 2 ~ 4 | | 4 ~ 6 | | 0 ~ 6 (Total) mg |
| | | μg/ml | mg | μg/ml | mg | μg/ml | mg | |
| I | 1 | 250 | 117.5 | 100 | 19.2 | 22 | 2.8 | 139.5 |
| | 2 | 480 | 36.0 | 148 | 24.9 | 12.8 | 1.9 | 62.8 |
| | 3 | 192 | 63.0 | 102 | 26.2 | 28 | 3.9 | 93.1 |
| | 4 | 61 | 24.7 | 140 | 78.1 | 98 | 27.3 | 130.1 |
| II | 1 | 280 | 131.0 | 92 | 14.3 | 24 | 2.8 | 148.1 |
| | 2 | 310 | 78.7 | 210 | 49.0 | 54 | 6.2 | 133.9 |
| | 3 | 180 | 98.3 | 260 | 34.6 | 58 | 6.0 | 138.7 |
| | 4 | 50 | 24.5 | 92 | 18.1 | 64 | 5.1 | 47.7 |
| III | 1 | 520 | 85.3 | 250 | 38.8 | 96 | 12.7 | 136.8 |
| | 2 | 280 | 34.2 | 112 | 16.6 | 19.6 | 2.8 | 53.6 |
| | 3 | 240 | 47.5 | 210 | 21.2 | 64 | 6.2 | 74.9 |
| | 4 | 17 | 6.0 | 420 | 65.1 | 196 | 37.6 | 108.7 |
| IV | 1 | 168 | 57.6 | 176 | 15.0 | 16 | 2.8 | 75.4 |
| | 2 | 260 | 59.5 | 550 | 63.8 | 88 | 10.4 | 133.7 |
| | 3 | 210 | 99.3 | 400 | 36.4 | 72 | 7.0 | 142.7 |
| | 4 | 12.8 | 1.1 | 440 | 58.5 | 108 | 13.3 | 72.9 |
| V | 1 | 330 | 120.5 | 120 | 18.7 | 42 | 3.3 | 142.5 |
| | 2 | 540 | 51.3 | 160 | 16.2 | 40 | 4.0 | 71.5 |
| | 3 | 440 | 64.7 | 240 | 25.2 | 66 | 5.5 | 95.4 |
| | 4 | 160 | 31.5 | 480 | 72.5 | 330 | 41.3 | 145.3 |
| VI | 1 | 420 | 65.1 | 400 | 42.4 | 48 | 3.6 | 111.1 |
| | 2 | 330 | 79.5 | 480 | 73.4 | 100 | 9.9 | 162.8 |
| | 3 | 400 | 88.4 | 360 | 43.6 | 72 | 7.6 | 139.6 |
| | 4 | 64 | 9.5 | 400 | 48.0 | 220 | 31.7 | 89.2 |

* 1:KBT-1585 250mg before meal

2:KBT-1585 250mg after meal

3:Talampicillin 250mg before meal

4:Talampicillin 250mg after meal

KBT-1585 が高値を示し、2～4 時間では逆に TAPC が $262.0 \pm 43.8 \mu\text{g/ml}$ と KBT-1585 の $189.7 \pm 48.5 \mu\text{g/ml}$ より高値を示した。4～6 時間では KBT-1585 が $41.3 \pm 12.0 \mu\text{g/ml}$, TAPC は $60.0 \pm 6.8 \mu\text{g/ml}$ を示した。

食後投与時の尿中 ABPC 濃度の比較は Fig. 6 に示したとおりで、最初の 2 時間では KBT-1585 が $366.7 \pm 47.0 \mu\text{g/ml}$ に対して TAPC は $60.8 \pm 21.7 \mu\text{g/ml}$ とかなり低値を示し、2 時間以後は TAPC の方が高濃度で、2～4 時間では KBT-1585 $276.7 \pm 77.0 \mu\text{g/ml}$ に対して TAPC は $328.7 \pm 68.4 \mu\text{g/ml}$, 4～6 時間では KBT

-1585 $52.4 \pm 14.5 \mu\text{g/ml}$ に対して TAPC $169.3 \pm 40.4 \mu\text{g/ml}$ を示した。

空腹時投与の場合の累積尿中回収率の比較は、Fig. 7 に示したとおりで、投与後 2 時間内の回収率は KBT-1585 では 38.5%, TAPC では 30.8% と KBT-1585 が高く、2 時間以後の回収率は TAPC の方がやや多く、投与後 6 時間までの回収率は KBT-1585 では 50.2%, TAPC では 45.6% を示した。

食後投与の場合の累積尿中回収率の比較は Fig. 8 に示したとおりで、投与後初めの 2 時間内の回収率は、KBT-1585 では 22.6% を示したが TAPC では 6.5%

Table 4 Average value of urinary excretion after oral administration of KBT-1585 and Talampicillin in 6 healthy volunteers

Dose: 250mg (Titer)

| Antibiotics | Before or after meal | Time after administration (hr.) | | | | | | | | | | | |
|---------------|-------------------------|---------------------------------|------|---------------|------------------|------|---------------|------------------|------|--------------|------------------|---------------|---|
| | | 0 ~ 2 | | | 2 ~ 4 | | | 4 ~ 6 | | | 0 ~ 6 (Total) | | |
| | | $\mu\text{g/ml}$ | mg | % | $\mu\text{g/ml}$ | mg | % | $\mu\text{g/ml}$ | mg | % | $\mu\text{g/ml}$ | mg | % |
| KBT-1585 | Mean | 328.0 | 96.2 | 38.5 | 189.7 | 24.7 | 9.9 | 41.3 | 4.7 | 1.9 | 125.6 | 50.2 | |
| | S.E. | 51.4 | | 5.1 | 48.5 | | 2.0 | 12.0 | | 0.7 | | 4.5 | |
| | C.L. | (195.9 ~ 460.1) | | (25.4 ~ 51.6) | (65.0 ~ 314.4) | | (4.8 ~ 15.0) | (10.4 ~ 72.2) | | (0.1 ~ 3.7) | | (38.6 ~ 61.8) | |
| KBT-1585 | Mean | 366.7 | 56.5 | 22.6 | 276.7 | 40.7 | 16.2 | 52.4 | 5.9 | 2.4 | 103.1 | 41.2 | |
| | S.E. | 47.0 | | 3.3 | 77.0 | | 4.0 | 14.5 | | 0.6 | | 3.1 | |
| | C.L. | (245.9 ~ 487.5) | | (14.1 ~ 31.1) | (78.7 ~ 474.7) | | (5.9 ~ 26.5) | (15.1 ~ 89.7) | | (0.9 ~ 3.9) | | (33.2 ~ 49.2) | |
| Talampicillin | Mean | 277.0 | 76.9 | 30.8 | 262.0 | 31.2 | 12.5 | 60.0 | 6.0 | 2.4 | 114.1 | 45.6 | |
| | S.E. | 46.3 | | 3.5 | 43.8 | | 1.4 | 6.8 | | 0.2 | | 4.8 | |
| | C.L. | (158.0 ~ 396.0) | | (21.8 ~ 39.8) | (149.4 ~ 374.6) | | (8.9 ~ 16.1) | (42.5 ~ 77.5) | | (1.9 ~ 2.9) | | (33.3 ~ 57.9) | |
| Talampicillin | Mean | 60.8 | 16.2 | 6.5 | 328.7 | 56.7 | 22.7 | 169.3 | 26.1 | 10.4 | 99.0 | 39.6 | |
| | S.E. | 21.7 | | 2.0 | 68.4 | | 3.5 | 40.4 | | 2.3 | | 5.9 | |
| | C.L. | (5.0 ~ 116.6) | | (1.4 ~ 11.6) | (152.8 ~ 504.6) | | (13.7 ~ 31.7) | (65.4 ~ 273.2) | | (4.5 ~ 16.3) | | (24.4 ~ 54.8) | |

Fig. 3 Before-meal and after-meal serum levels of KBT-1585 administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers (n=6, M±S.E.)

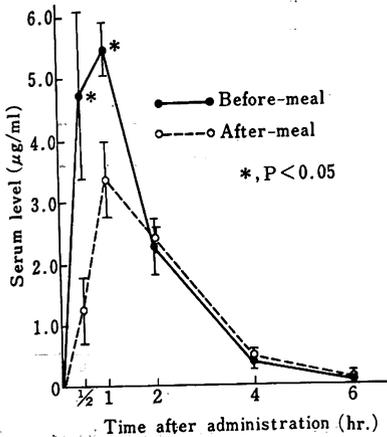
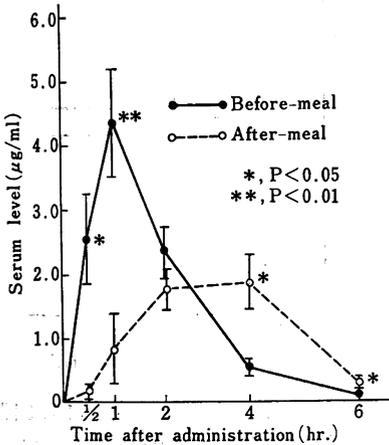


Fig. 4 Before-meal and after-meal serum levels of Talampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers (n=6, M±S.E.)



と低く、両者間に有意差 ($P < 0.01$) が認められた。投与後2時間以後の回収率は KBT-1585 より TAPC が多く、特に4～6時間の回収率は TAPC が有意に ($P < 0.05$) 高く、その結果、投与後6時間までの累積回収率は KBT-1585 では41.2%、TAPC では39.6%と大差が認められなかった。

KBT-1585 について、空腹時投与時と食後投与時の尿中回収率を比較すると Fig. 9 に示したように、初めの2時間では空腹時投与の場合38.5%に対して、食後投与の場合は22.6%と少なく、有意差 ($P < 0.05$) が認められたが、2～4時間では空腹時投与9.9%に対して食後投与では16.3%と多く、投与後6時間までの累積回

Fig. 5 Urinary levels of KBT-1585 and Talampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy fasting volunteers (n=6, M±S.E.)

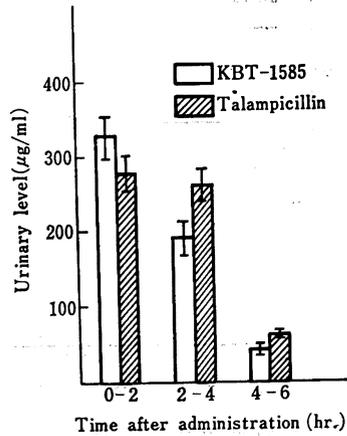
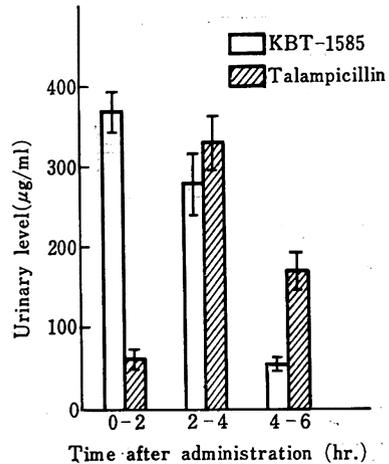


Fig. 6 Urinary levels of KBT-1585 and Talampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers after meal (n=6, M±S.E.)



収率は空腹時投与時50.2%に対して食後投与時41.2%と有意差は認められなかった。

TAPC においては Fig. 10 に示したように、食後投与時の2時間までの回収率は6.5%と低値を示し、空腹時投与時の2時間までの回収率30.8%との間に有意差 ($P < 0.001$) が認められたが、2～4時間、4～6時間の回収率では食後投与の場合が空腹時投与の場合に比べていずれも有意に高値を示し、投与後6時間までの累積回収率は空腹時投与45.6%、食後投与39.6%と有意差を認めなかった。

(3) 臨床検査成績

KBT-1585, TAPC それぞれ空腹時投与と食後投与の

Fig. 7 Urinary recovery of KBT-1585 and Talampicillin administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy fasting volunteers (n=6, M±S.E.)

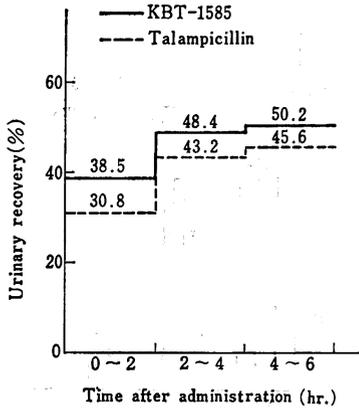


Fig. 8 Urinary recovery of KBT-1585 and Talampicillin administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers after meal (n=6, M±S.E.)

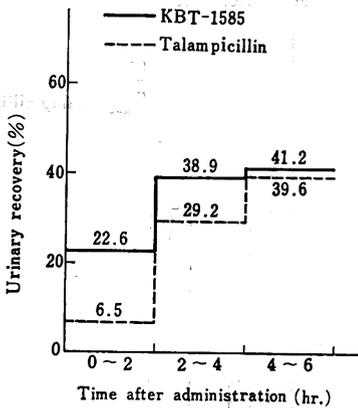


Fig. 9 Urinary recovery of KBT-1585 administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers before and after meal (n=6, M±S.E.)

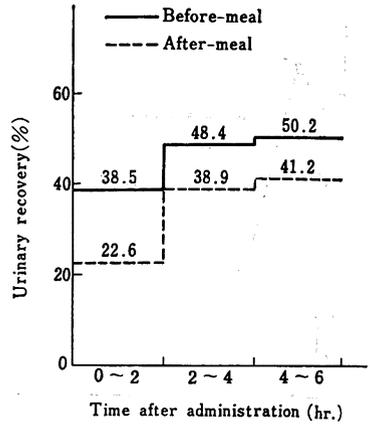
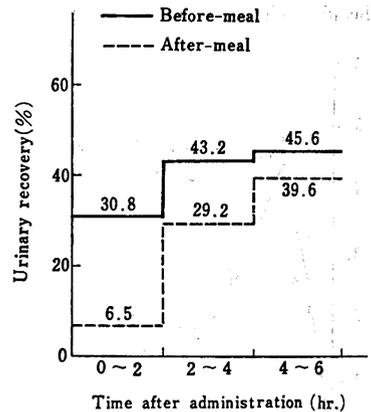


Fig. 10 Urinary recovery of Talampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers before and after meal (n=6, M±S.E.)



前後に実施した臨床検査成績は、いずれの場合も、異常変動は全く認められなかった。また、これらの薬物投与に伴って、異常反応の認められた例も存在しなかった。

II. 臨床 床

A. 研究対象ならびに研究方法

急性咽頭炎 2例, 急性扁桃炎 2例, 急性気管支炎 2例, 慢性気管支炎の急性増悪 5例, 慢性気管支炎 2例, 感染を伴った気管支喘息 1例, 感染を伴った嚢胞性気管支拡張症 1例, 肺炎 3例, 肺癌二次感染 1例, 急性膀胱炎 1例, 計 20例に KBT-1585 を投与し, 治療効果と副作用の検討を行なった。

対象とした患者の年齢, 性別, 疾患名, 合併症・基礎疾患, 原因菌, KBT-1585 投与量は Table 5 に示したとおりである。

KBT-1585 は, 1例のみは 250 mg 宛 1日 3回, 朝昼夕各食後に, 他の 19例には 250 mg 宛 1日 4回, 毎食後と就寝前に経口投与した。

臨床効果の判定は KBT-1585 投与開始後, 極めて速やかに症状が消失し, KBT-1585 投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効, KBT-1585 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効, KBT-1585 投与後症状の改善傾向を認めた場合あるいは KBT-1585 投与により明らかに症状の改善を認めても KBT-1585 投与中止後症状の再燃を認めた場合をやや有効, KBT-1585 投与によっても症状の改善を認めない場合を無効と判定した。

臨床効果の判定と平行して, KBT-1585 投与前後における原因菌の消長を基として, 細菌学的効果の判定を実

施した。

いっぽう、KBT-1585 の副作用の有無を検討するために、自覚症状の観察を行なうとともに、KBT-1585 投与前後の末梢血液像、肝、腎機能、尿所見などの検索を可能な限り実施した。

B. 成績

KBT-1585 投与 20 例の治療成績は Table 5 に示したとおりである。感染症状が不明確であり抗菌薬の評価のための投与対象としては不適格であると判断し、効果判定より除外した症例 13 を除いた 19 例の臨床効果は著効 3 例、有効 13 例、やや有効 1 例、無効 2 例であり、細菌学的には、菌消失 7 例、部分消失 1 例、不変 3 例、不明 9 例であった。

急性咽頭炎 2 例はともに臨床的に有効であったが、原因菌は不明であった。

急性扁桃炎 2 例は、いずれも β -hemolytic *Streptoc.* を原因菌として分離したが、ともに臨床的に有効の成績を示した。細菌学的には 1 例では β -hemolytic *Streptoc.* の消失をみたが、1 日 750 mg 投与例においては原因菌は消失せず不変に終わった。

急性気管支炎の 2 例もともに臨床的に有効、うち 1 例の原因菌は不明であったが、他の 1 例では KBT-1585 投与により *S. pneumoniae* の消失を認めた。

慢性気管支炎の急性増悪 5 例中 3 例は有効、2 例は無効の臨床効果が認められた。無効のうちの 1 例は ABPC 耐性 *S. aureus* を喀痰より分離した症例であり、KBT-1585 中止後 Cefaclor の投与により急速に症状は改善した。他の無効の 1 例では原因菌として *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が分離され、KBT-1585 投与によって微熱は消失し、咳嗽、喀痰も減少したが、膿性痰が持続、CRP、赤沈値の改善なく、無効と判定した。なお、*S. pneumoniae* は消失したが、*H. influenzae* は残存した。有効 3 例の原因菌はいずれも不明であった。

慢性気管支炎 2 例中、症例 13 は、咳嗽、喀痰を訴え、喀痰から *K. pneumoniae* が分離されたが、CRP 陰性、白血球数、赤沈値正常で感染の存在が不明確であり、効果判定から除外した。症例 12 では KBT-1585 の投与により極めて速やかに症状が消失し著効と判定した。喀痰中の *S. pneumoniae* も消失した。

感染を伴った気管支喘息においても KBT-1585 投与により極めて速やかに症状が消失し、原因菌の *S. aureus* も消失した。

症例 15 は嚢胞性気管支拡張症に感染を伴った症例であるが、KBT-1585 投与により著明に喀痰量が減少し、X線学的にも異常陰影は消失、喀痰中 *H. influenzae* も消失した。

肺炎 3 例はいずれも有効、このうち 2 例では原因菌不明であったが、*H. influenzae* が分離された 1 例では細菌学的にも消失の成績が得られた。

肺癌二次感染症例においては KBT-1585 投与により咳嗽減少、膿性痰が非膿性化した、CRP、赤沈値の改善を認めないためにやや有効と判定した。原因菌不明であった。

急性膀胱炎では KBT-1585 投与 3 日後に尿中 *E. coli* の消失を認め、自覚症状も 3~4 日間で消失したが、7 日間投与後も尿中白血球がわずかに残存したため有効の判定とした。

副作用として、症例 2 において、KBT-1585 投与 2 日目から軽度の上腹部不快感、胸やけを訴えたが、特に処置を加えることなく KBT-1585 投与の続行が可能であった。本症例以外、KBT-1585 投与に伴う異常反応は全く認められなかった。

以上 20 例について、KBT-1585 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 6 に示したとおりである。症例 17 において KBT-1585 投与後 GPT の軽度の上昇を認めた以外、KBT-1585 投与に関連した臨床検査値の異常化は認められなかった。

III. 総括ならびに考察

KBT-1585 は Bacampicillin (BAPC) や TAPC と同様にエステル化合物とすることにより消化管よりの吸収性を高めた ABPC のプロドラッグであるが、この KBT-1585 と TAPC の消化管からの吸収性を比較し、さらに、この両薬物の消化管からの吸収に対する食餌摂取の影響を比較検討する目的で、6 名の健康成人を対象として、cross over 法により、KBT-1585、TAPC それぞれ 250 mg を空腹時と食後に経口投与した場合の血清中濃度ならびに尿中排泄量を比較した。

空腹時投与の場合の血清中 ABPC 濃度のピークは、KBT-1585 投与時は 5.45 $\mu\text{g/ml}$ を示し、TAPC 投与時のピーク値 4.36 $\mu\text{g/ml}$ より高い値を示した。

食後投与時の血清中濃度のピークは、KBT-1585 では空腹時投与の場合と同様、投与 1 時間後に認められ、3.36 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、TAPC では食餌摂取によりピークに達する時間が遅れ、投与 1 時間後の血清中濃度は 0.83 $\mu\text{g/ml}$ と、KBT-1585 投与時に比較して有意に低い値を示した。また 4 時間後に認められたピークの値も 1.86 $\mu\text{g/ml}$ にとどまり、KBT-1585 の方が TAPC に比べて食餌摂取の影響が少ないことが認められた。しかしながら、KBT-1585 においても、食後投与と空腹時投与の血清中 ABPC 濃度のピーク値の間には有意差が認められ、血清中濃度を高めるためには、空腹時投与が優れていることが認められた。

Table 5 Clinical results with KBT-1585

| Case No. | Age | Sex | Clinical diagnosis | Complication and/or underlying disease | Causative organism | Medication | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect |
|----------|-----|-----|--|--|--|------------|-----------------|-------------------------|------------------------------------|
| 1 | 55 | M | Acute pharyngitis | Diabetes mellitus Hypertension | ? | 1.0g × 4d | Good | ? | — |
| 2 | 48 | F | Acute pharyngitis | Diabetes mellitus | ? | 1.0g × 7d | Good | ? | Heartburn Epigastric discomfort |
| 3 | 33 | F | Acute tonsillitis | — | <i>β</i> -Hemolytic <i>streptococcus</i> | 1.0g × 3d | Good | Eradicated | — |
| 4 | 30 | M | Acute tonsillitis | Chronic hepatitis | <i>β</i> -Hemolytic <i>streptococcus</i> | 0.75g × 3d | Good | Persisted | — |
| 5 | 29 | F | Acute bronchitis | — | ? | 1.0g × 4d | Good | ? | — |
| 6 | 65 | M | Acute bronchitis | Polyneuritis | <i>S. pneumoniae</i> | 1.0g × 21d | Good | Eradicated | — |
| 7 | 56 | M | Chronic bronchitis acute exacerbation | — | <i>S. aureus</i> | 1.0g × 7d | Poor | Persisted | — |
| 8 | 50 | M | Chronic bronchitis acute exacerbation | — | ? | 1.0g × 7d | Good | ? | — |
| 9 | 74 | F | Chronic bronchitis acute exacerbation | Cerebral infarction Hypertension | ? | 1.0g × 7d | Good | ? | — |
| 10 | 68 | M | Chronic bronchitis acute exacerbation | Chronic thyroiditis | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> | 1.0g × 7d | Poor | Eradicated Persisted | — |
| 11 | 55 | M | Chronic bronchitis acute exacerbation | — | ? | 1.0g × 3d | Good | ? | — |
| 12 | 51 | M | Chronic bronchitis | Hypertension | <i>S. pneumoniae</i> | 1.0g × 14d | Excellent | Eradicated | — |
| 13 | 59 | F | Chronic bronchitis acute exacerbation | — | <i>K. pneumoniae</i> | 1.0g × 4d | N.D. | Persisted | — |
| 14 | 73 | M | Infected bronchial asthma | Old pulmonary tuberculosis | <i>S. aureus</i> | 1.0g × 14d | Excellent | Eradicated | — |
| 15 | 54 | F | Infected bronchiectasis | Ventricular extrasystole | <i>H. influenzae</i> | 1.0g × 7d | Excellent | Eradicated | — |
| 16 | 29 | F | Pneumonia | — | <i>H. influenzae</i> | 1.0g × 19d | Good | Eradicated | — |
| 17 | 23 | M | Pneumonia | — | ? | 1.0g × 10d | Good | ? | GPT ↑ |
| 18 | 57 | F | Pneumonia | Pleural callosity | ? | 1.0g × 11d | Good | ? | — |
| 19 | 62 | F | Infected lung cancer | — | ? | 1.0g × 7d | Fair | ? | — |
| 20 | 57 | F | Acute cystitis | Diabetes mellitus Hypertension | <i>E. coli</i> | 1.0g × 7d | Good | Eradicated | — |

d: days

Table 6 Laboratory findings before and after administration of KBT-1585

| Case No. | | RBC ($\times 10^4$) | Hb (g/dl) | WBC | GOT (IU) | GPT (IU) | Al-P (KA) | BUN (mg/dl) | Creatinine (mg/dl) |
|----------|---|--------------------------|--------------|--------|-------------|-------------|--------------|----------------|-----------------------|
| 1 | B | | | | | | | | |
| | A | 496 | 10.7 | 6,900 | 26 | 27 | 7.2 | 29 | 1.0 |
| 2 | B | | | | | | | | |
| | A | | | | 22 | 27 | 5.0 | 13 | 0.7 |
| 3 | B | 408 | 12.0 | 15,700 | 11 | 9 | 3.9 | 15 | 0.6 |
| | A | 400 | 11.4 | 4,900 | 16 | 16 | 3.9 | 14 | 0.4 |
| 4 | B | 491 | 15.7 | 5,600 | 703 | 389 | 14.8 | 14 | 0.9 |
| | A | 493 | 16.3 | 5,500 | 82 | 263 | 20.7 | 13 | 0.9 |
| 6 | B | 401 | 13.0 | 4,100 | 28 | 20 | 6.4 | 8 | 0.7 |
| | A | 431 | 14.0 | 5,000 | 29 | 18 | 6.8 | 12 | 1.2 |
| 7 | B | | | | 42 | 23 | 4.6 | 11 | 1.0 |
| | A | 422 | 14.9 | 10,100 | 21 | 15 | 4.6 | 11 | 0.9 |
| 8 | B | 483 | 15.1 | 7,200 | 21 | 21 | 4.9 | 14 | 0.7 |
| | A | 485 | 15.0 | 6,000 | 23 | 28 | 5.9 | 14 | 0.8 |
| 9 | B | 454 | 13.2 | 8,800 | 18 | 20 | 7.9 | 19 | 0.6 |
| | A | 495 | 14.0 | 10,000 | 12 | 12 | 7.5 | 20 | 0.7 |
| 10 | B | 384 | 11.1 | 7,600 | 37 | 33 | 6.8 | 14 | 0.5 |
| | A | 397 | 11.4 | 5,700 | 39 | 23 | 4.7 | 13 | 0.2 |
| 11 | B | 477 | 14.5 | 11,600 | 24 | 18 | 8.5 | 18.5 | 0.6 |
| | A | 460 | 14.0 | 6,700 | | | | | |
| 12 | B | 400 | 14.5 | 10,200 | 26 | 28 | 9.2 | 14 | 0.9 |
| | A | 398 | 13.5 | 7,600 | 22 | 23 | 8.3 | 14 | 0.9 |
| 13 | B | 447 | 14.2 | 7,300 | 31 | 16 | 6.0 | 10 | 0.4 |
| | A | 464 | 14.4 | 6,800 | 22 | 17 | 6.6 | 12 | 0.5 |
| 14 | B | 476 | 15.1 | 9,300 | 36 | 18 | 5.9 | 10 | 0.9 |
| | A | 465 | 14.2 | 7,300 | 31 | 17 | 5.0 | 9 | 0.8 |
| 15 | B | 439 | 13.5 | 9,600 | 14 | 9 | 4.6 | 14 | 0.5 |
| | A | 463 | 14.3 | 4,700 | 14 | 11 | 4.6 | 23 | 0.6 |
| 16 | B | 387 | 12.7 | 7,100 | 14 | 8 | | 11 | 0.5 |
| | A | 401 | 12.9 | 3,300 | 18 | 11 | 3.4 | 9 | 0.5 |
| 17 | B | 452 | 14.9 | 8,700 | 14 | 14 | 4.5 | 11 | 0.8 |
| | A | 455 | 15.3 | 8,400 | 37 | 51 | 4.3 | 12 | 0.7 |
| 18 | B | 412 | 11.7 | 9,500 | 13 | 15 | 8.0 | 15 | 0.8 |
| | A | 442 | 12.3 | 6,100 | 19 | 16 | 8.5 | 19 | 0.4 |
| 19 | B | 384 | 13.4 | 6,200 | 21 | 12 | 5.7 | 8 | 0.8 |
| | A | 374 | 13.0 | 4,000 | 16 | 9 | 6.0 | 9 | 0.9 |
| 20 | B | | | | 24 | 18 | 6.7 | 15 | 0.7 |
| | A | 460 | 13.5 | 9,800 | 20 | 16 | 9.3 | 16 | 0.7 |

B:Before, A:After

6時間内の尿中回収率は、空腹時投与の場合、KBT-1585では50.2%、TAPCでは45.6%とKBT-1585がわずかながら高値を示し、特に薬物投与後2時間までの尿中回収率は、KBT-1585では38.5%、TAPCでは30.8%と差が大きく認められた。食後投与において、投与後2時間までの尿中回収率は、TAPCでは6.5%と低率であるのに対してKBT-1585では22.6%と高く、両者間に有意差が認められたが、TAPCでは投与2時間後以降の尿中排泄量が多くなり、6時間までの尿中回収率はKBT-1585では41.2%、TAPCでは39.6%と大差を示さなかった。

以上の血清中濃度の推移と尿中排泄の成績よりみて、KBT-1585は、同じくABPCのプロドラッグであるTAPCより優れた腸管からの吸収性をもつ薬物と考えられ、BAPC⁴⁾に近いbioavailabilityを示すことが確認された。

急性咽喉炎2例、急性扁桃炎2例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎の急性増悪5例、慢性気管支炎2例、感染を伴った気管支喘息1例、感染を伴った嚢胞性気管支拡張症1例、肺炎3例、肺癌二次感染1例、急性膀胱炎1例、計20例にKBT-1585 1日1g(1例のみは1日750mg)、3~21日間経口投与し、効果判定より除外した1例を除いた19例中著効3例、有効13例、やや有効1例、無効2例、著効と有効を併せた有効率84.2%のかなり優れた臨床効果が認められた。細菌学的には、*S. pneumoniae* 3例すべて菌消失、*S. pyogenes* 2例中1例消失、1例不変、*S. aureus* 2例中1例消失、1例不変、*H. influenzae* 3例中2例消失、1例不変、*E. coli* 1例は消失の成績を得た。臨床的に無効あるいはやや有効を示した3例中1例はABPC耐性*S. aureus*が原因菌の症例であり、1例は肺癌二次感染症例でKBT-1585での有

効性を期待し難い症例であった。

KBT-1585投与に伴う副作用あるいは臨床検査値の異常化として、1例に軽度の上腹部不快感と胸やけ、1例にGPTの軽度上昇が認められた以外、他の18例においては、KBT-1585投与に伴う異常反応は全く認められなかった。この成績はABPCのプロドラッグであるPivampicillin⁵⁾、TAPC⁶⁾、BAPC⁴⁾の副作用出現頻度と比較して低率であり、KBT-1585が安全性の面でも優れた薬物であることが示唆された。

(本論文の要旨は第31回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した)

文 献

- 1) SAKAMOTO F.; IKEDA S. and TSUKAMOTO G.: Studies on Prodrugs. II. Preparation and Characterization of (5-substituted 2-oxo-1, 3-dioxolen-4-yl) methyl Esters of Ampicillin, Chem. Pharm. Bull. 1984年5月掲載予定
- 2) 植村佳孝, 高本昭男, 能海和宣, 栗田則男: アンピシリン誘導体 KBT-1585 の消化管吸収. 第104年会日本薬学会講演要旨集, 652
- 3) 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
- 4) 三木文雄, 浅井俱和, 久保研二, 川合植英, 高松健二, 河野雅和: Bacampicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究. Chemotherapy 27 (S-4): 132~142, 1979
- 5) 三木文雄, 尾崎達郎, 羽田 同, 浅井俱和, 川合植英, 久保研二: Pivampicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究. Chemotherapy 22: 467~470, 1974
- 6) 三木文雄, 尾崎達郎, 浅井俱和, 川合植英, 久保研二, 寺田忠之: Talampicillin hydrochloride に関する基礎的ならびに臨床的研究. 感染症学雑誌 49: 526~533, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES
ON LENAMPICILLIN (KBT-1585)

FUMIO MIKI, EIJI INOUE, MASAKAZU TERAGAKI, KANAME AKIOKA,

MINORU YOSHIYAMA, TORU HIRAGA and TETSUTO MURATA

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU and OSAMU MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

Lenampicillin (KBT-1585), a newly synthesized ABPC prodrug, was administered to healthy adult subjects to compare its bioavailability with that of talampicillin (TAPC), and used clinically in patients with various infections to evaluate the clinical efficacy in the field of internal medicine. The results obtained were as follows:

1) Absorption and excretion : KBT-1585 and TAPC in a single dosage of 250 mg (ABPC equivalent) were administered to 6 healthy adult subjects in fasted and non-fasted state, respectively, and serial serum and urinary levels of ABPC were examined using a cross over method.

The mean serum peak levels of ABPC in fasted subjects were 5.45 $\mu\text{g/ml}$ (1 hr. after) and 4.36 $\mu\text{g/ml}$ (1 hr. after) in KBT-1585 and TAPC groups, respectively, whereas in non-fasted subjects were 3.36 $\mu\text{g/ml}$ (1 hr. after) and 1.86 $\mu\text{g/ml}$ (3~4 hrs. after) in KBT-1585 and TAPC groups, respectively.

The mean urinary recovery rate of ABPC within 6 hrs. in fasted subjects were 50.2 and 45.6 % in KBT-1585 and TAPC groups, respectively, whereas in non-fasted subjects were 41.2 and 39.6 % in KBT-1585 and TAPC groups, respectively. In particular, as for the recovery within 2 hrs. in non-fasted subjects, the KBT-1585 group revealed significantly higher value than the TAPC group.

2) Clinical efficacy : KBT-1585 was administered orally to 20 patients with acute pharyngitis (2 cases), acute tonsillitis (2 cases), acute bronchitis (2 cases), acute exacerbation of chronic bronchitis (5 cases), chronic bronchitis (2 cases), infected bronchial asthma (1 case), infected bronchiectasis (1 case), pneumonia (3 cases), infected lung cancer (1 case) and acute cystitis (1 case) at a daily dosage of 1,000 mg (ABPC equivalent) except for 1 case (750mg/day) for periods of 3 to 21 days.

The clinical efficacy was "excellent" in 3, "good" in 13, "fair" in 1, "poor" in 2, and "excluded from the clinical evaluation" in 1 case.

A slight increase in GPT in 1 case and epigastric discomfort in 1 case were noted. No other side effect or abnormal finding in laboratory examination was observed.