

尿路感染症におけるLenampicillin (KBT-1585) の基礎的・臨床的検討

伊藤文雄・加藤直樹・長谷川義和・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

Ampicillin の prodrug である Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) について、吸収・排泄および臨床的検討を行ない、下記の結果を得た。

1) 健康成人3名における本剤と ABPC 各 250 mg 経口投与時の体内動態では、血中濃度のピークは、両者とも2時間目にあり、それぞれ 3.4 $\mu\text{g/ml}$, 2.9 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤の方が高値を示した。本剤の血中半減期は 0.67 時間で ABPC の 2.34 時間より短かった。尿中回収率はそれぞれ 71.9%, 49.8% であった。

2) 急性単純性膀胱炎 9 例、複雑性尿路感染症 24 例に本剤 1 日 750 mg を投与した。主治医によって臨床効果が評価された症例はそれぞれ 9 例、23 例で、著効と有効を合わせた有効率は、単純性で 89%, 複雑性で 70% であった。UTI 薬効評価基準に合致した症例はそれぞれ 9 例、20 例で、総合有効率は、単純性で 89%, 複雑性で 60% であった。

3) 本剤投与が原因と考えられる自覚的副作用および臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

4) 以上の成績から、本剤は尿路感染症に対して安全で効果的な薬剤であると思われた。

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、同社と鳥居薬品株式会社で開発された経口用合成ペニシリン製剤で、Fig. 1 に示す化学構造式を有する。KBT-1585 は Ampicillin (以下 ABPC) の prodrug で脂肪親和性の化合物である。このため腸管からの bioavailability が高く、速やかに吸収されて、加水分解をうけ生体内では ABPC として作用する¹⁾。以上により KBT-1585 は血中に吸収されてからは、ABPC とまったく同様の抗菌作用および排泄を示すものと考えてよい。ABPC の抗菌作用は周知のとおりであるが、従来の経口用 ABPC 剤はその吸収率の低さや、胃腸障害の頻度が高いことも同様に知られている。このため最近では、エステル型の ABPC の開発が多くみられ、Talampicillin (TAPC), Pivampicillin (PVPC), Bacampicillin (BAPC) などが開発されている。KBT-1585 は新規な構造をもっているため吸収や尿

中排泄率においては、それらと同程度であるが、副作用の点でさらに軽減化が期待されている¹⁾。

われわれは、今回本剤の提供を受けたので若干の基礎的検討と尿路感染症に対する臨床的効果の検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討—材料と方法—

KBT-1585 と ABPC の両剤を健康成人男子 3 名について cross over 法にて服用させ、その血中濃度と尿中回収率を測定し、比較検討した。両剤とも食後に 250 mg を 1 回の内服で行なった。両剤の服用は 1 週間の間隔をおいて行なった。内服後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間目に採血し、また 2, 4, 6, 8 時間目に採尿した。

血中濃度、尿中濃度の測定方法は、薄層カップ法で行ない、検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 を、培地は Heart infusion agar (栄研) を用いた。なお血清の希釈にはコンセーラ (日水) を、尿の希釈には、ミリポアフィルターで濾過後、1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

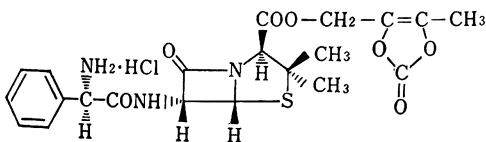
II. 臨床的検討—投与方法および臨床効果の判定

1. 投与対象

対象は昭和 57 年 11 月から昭和 58 年 6 月までに岐阜大学泌尿器科に受診した外来患者 28 例と入院患者 5 例の計 33 例の尿路感染症症例で、その内訳は急性単純性膀胱炎 9 例と、複雑性尿路感染症 24 例である。

2. 投与量および投与方法

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



KBT-1585 錠 (ABPC として 250 mg 力価含有, 白色フィルムコート錠) を, 1 日量として 3 錠 (750 mg), 1 日 3 回に分け, 原則として食後に内服せしめた。投与期間は原則として単純性で 3 日間, 複雑性で 5 日間とした。

3. 臨床効果の判定

臨床効果の評価は主治医による判定と, これとは別途に UTI 薬効評価基準 (第 2 版)^{2),3)} に準じて検討することとし, 急性単純性膀胱炎と複雑性尿路感染症に分けて解析を行なった。

4. 副作用の検討

KBT-1585 投与前後も臨床検査の可能であった症例については, 血液化学, 肝機能, 腎機能の簡単な検討を

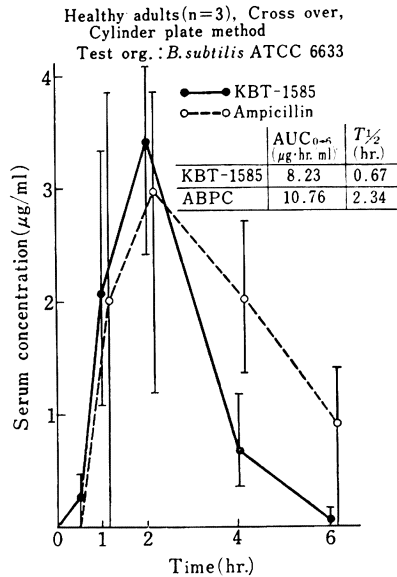
行なった。また全例について胃腸障害や皮膚症状に関する問診を行なった。

III. 基礎的検討成績

1. 血中濃度

Fig. 2 に示すように両剤ともそのピークは 2 時間目にあり, KBT-1585 では, 3.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ABPC では 2.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した (3 名平均)。半減期は, KBT-1585 では 0.67 時間と, ABPC の 2.34 時間に比べて短く, AUC は内服後 6 時間までで, KBT-1585 は 8.23 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, ABPC 10.76 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ と ABPC の方が広く, KBT-1585 はピークで血中濃度が高くなるも, 急激に減少する傾向が認められた。

Fig. 2 Serum concentration of KBT-1585 and Ampicillin (oral administration, 250mg)



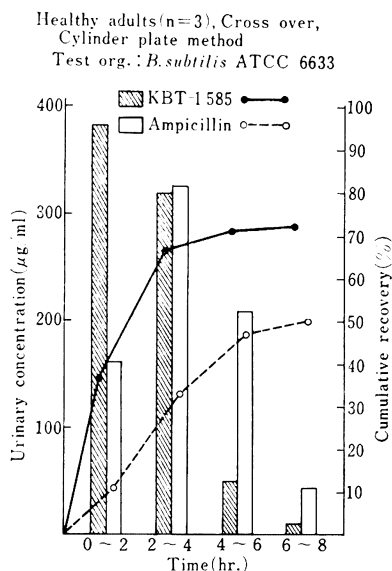
Drugs	Case No.	Serum concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
		0.5hr.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
KBT-1585	1	0.47	1.83	2.42	1.17	0.16
	2	N. D.	1.08	4.08	0.37	N. D.
	3	0.30	3.34	3.77	0.48	N. D.
	Mean	0.26	2.08	3.42	0.67	0.05
ABPC	1	N. D.	N. D.	1.19	2.69	1.41
	2	N. D.	3.85	3.85	1.36	N. D.
	3	N. D.	2.22	3.85	2.01	1.32
	Mean	N. D.	2.02	2.97	2.02	0.91

2. 尿中排泄

尿中濃度は、KBT-1585 では内服後2時間までにピークを認め381.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4時間以降は急激に濃度が低下した。ABPCでは、そのピークは2~4時間にあ

り325.1 $\mu\text{g/ml}$ を示すが、その後はKBT-1585ほど急激な低下を示していない。8時間までの尿中回収率はKBT-1585 71.9%、ABPC 49.8%であった (Fig. 3)。

Fig. 3 Urinary excretion of KBT-1585 and Ampicillin (oral administration, 250 mg)



Drugs	Case No.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Cumulative recovery (%)			
		0~2 hr.	2~4 hr.	4~6 hr.	6~8 hr.	0~2 hr.	2~4 hr.	4~6 hr.	6~8 hr.
KBT-1585	1	250.6	482.0	87.6	16.2	20.4	59.6	66.7	68.0
	2	350.8	231.6	39.6	8.9	43.9	72.9	77.9	79.0
	3	543.7	244.8	23.0	9.1	45.5	66.0	67.9	68.6
	Mean	381.7	319.5	50.1	11.4	36.6	66.2	70.8	71.9
ABPC	1	28.5	297.4	221.3	57.9	2.3	26.5	44.5	49.3
	2	244.6	258.1	68.1	6.7	19.0	39.0	44.3	44.8
	3	213.2	419.8	340.3	68.1	11.3	33.5	51.5	55.1
	Mean	162.1	325.1	209.9	44.2	10.9	33.0	46.8	49.7

IV. 臨床成績

1. 単純性尿路感染症

急性単純性膀胱炎では、主治医判定で、9例中8例が著効、1例がやや有効と判定され、有効率は89%となった。UTI薬効評価基準に基づいた臨床成績をTable 1に示した。総合臨床効果では、著効8例、無効1例で、有効率は89%であった。著効8例は症状、膿尿、細菌ともに消失しているが、無効の1例 (No. 9) では症状が改善しているが、膿尿が増悪し、細菌が存続しているため、主治医判定ではやや有効であったが、UTI薬効評価

では無効となった (Table 1, 2)。

細菌学的効果は、*E. coli* 6株中5株、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis* の各1株ずつの計8株が消失し、原因菌の消失率は89%であった。投与後出現菌は認めていない (Table 3)。

細菌学的効果とABPCに対するMICの関係はTable 4に示したが、MICを測定した8株中6株は25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、これらと100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の*E. coli* 1株が消失した。

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom [†]	Pyuria [*]	Bacteriuria [*]			Evaluation ^{**}		Side effect
				Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
1	25	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ /	>100 /	Excellent	Excellent	—
2	32	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	# —	# —	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷ /	25 /	Excellent	Excellent	—
3	39	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	# —	+ —	<i>Septidermidis</i> —	10 ⁴ /	— /	Excellent	Excellent	—
4	69	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /	6.25 /	Excellent	Excellent	—
5	49	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	# —	# —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁷ /	3.12 /	Excellent	Excellent	—
6	50	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /	1.56 /	Excellent	Excellent	—
7	37	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /	1.56 /	Excellent	Excellent	—
8	43	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	1.56 /	Excellent	Excellent	—
9	65	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	# +	+ #	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Fair	—

A.S.C.: Acute simple cystitis

• Before treatment
• After treatment† UTI: Criteria by the committee of UTI
** Dr.: Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in acute uncomplicated cystitis 250mg × 3/day, 3-day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	8									8 (89%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged						1				1 (11%)
Effect on pain on micturition		8 (89%)			1 (11%)						Patient total
Effect on pyuria		8 (89%)						1 (11%)			
<input type="checkbox"/> Excellent		8 (89%)						Overall effectiveness rate			8/9 (89%)
<input type="checkbox"/> Moderate											
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		1									

Table 3 Bacteriological response to KBT-1585 in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	6	5 (83%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
Total	9	8 (89%)	1

* Regardless of bacterial count

Table 4 Relation between MIC and bacteriological response to KBT-1585 treatment -uncomplicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 bacteria/ml										Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>			3/3		1/1						1/2		5/6
<i>K. pneumoniae</i>							1/1						1/1
<i>P. mirabilis</i>				1/1									1/1
<i>S. epidermidis</i>											1/1		1/1
Total			3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)				1/2 (50%)	1/1 (100%)	8/9 (89%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 5-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
						Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)			Count	MIC	UTI	Dr.		
10	80	M	P.P.UTI Post prostatectomy	+	G-5	250 × 3	p.o.	5	-	++	<i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ — 10 ⁷ —	>100 >100 >100 —	Poor	Poor	-
11	70	M	P.P.UTI Post prostatectomy	+	G-1	250 × 3	p.o.	5	-	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	1.56	Poor	Poor	-
12	26	M	C.C.P. L-rénal stone	-	G-3	250 × 3	p.o.	5	-	±	<i>γ-Sirophococcus</i>	10 ⁴	0.39	Moderate	Good	-
13	60	M	P.P.UTI Post prostatectomy	-	G-6	250 × 3	p.o.	5	++	+++	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ — —	>100 >100 100	Excellent	Excellent	-
14	46	F	C.C.P. Bl. VUR Radiation cystitis	-	G-3	250 × 3 [CEZ4.0g]	p.o. [i.v.]	5	++	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	—	Drop out	Drop out	-
15	72	F	A.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	250 × 3	p.o.	5	++	++	<i>γ-Sirophococcus</i>	10 ⁷	—	Excellent	Excellent	-
16	52	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	250 × 3	p.o.	5	-	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78	Excellent	Excellent	-
17	82	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	250 × 3	p.o.	5	++	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	12.5	Excellent	Excellent	-

A.C.C. : Acute complicated cystitis
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 P.P.UTI : Post prostatectomic UTI
 NF-GNR : Glucose nonfermenting gram negative rods except for *P. aeruginosa*

• Before treatment
 • After treatment

• UTI : Criteria by the committee of UTI
 •• Dr. : Dr's evaluation

Table 5-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms* Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation**		Side effect	
						Dose (mg × / day)	Route	Duration (day)			Species	Count		UTI
18	57	M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-4	250 × 3	p.o.	5	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	6.25 /	Excellent Excellent	-
19	79	M	P.P.UTI Post prostatectomy	-	G-2	250 × 3	p.o.	5	++ -	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100	Poor Poor	-
20	45	F	C.C.P. Blt.-renal stone	-	G-3	250 × 3	p.o.	5	- -	<i>S. epidermidis</i> -	10 ³ /	- -	Drop out Good	-
21	67	M	P.P.UTI Post prostatectomy	-	G-2	250 × 3	p.o.	5	++ -	- -	/	-	Drop out Good	-
22	71	M	C.C.C. BPH	-	G-4	250 × 3	p.o.	5	+ -	- -	/	-	Drop out Good	-
23	65	F	A.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	250 × 3	p.o.	5	+++ ±	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	3.12 /	Excellent Good	-
24	73	F	A.C.C. Bladder diverticula	-	G-4	250 × 3	p.o.	12	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	6.25 /	Excellent Excellent	-
25	50	F	A.C.C. Bladder prolapse	-	G-4	250 × 3	p.o.	5	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	- /	Excellent Excellent	-

A.C.C. : Acute complicated cystitis

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

P.P.UTI : Post prostatectomic UTI

NF-GNR : Glucose nonfermenting gram negative rods except for *P.aeruginosa*

* Before treatment

* After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI

** Dr. : Dr's evaluation

Table 5-3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
						Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
26	66	M	C.C.C. BPH	—	G-4	250 × 3	p.o.	5	+	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	—
27	75	M	C.C.C. BPH	—	G-4	250 × 3	p.o.	5	+	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—
28	65	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	250 × 3	p.o.	5	++	+++	<i>C. diversus</i>	10 ⁷	25	Moderate	Good	—
29	74	F	A.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	250 × 3	p.o.	5	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	>100	Poor	Poor	—
30	19	M	A.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	250 × 3	p.o.	5	+	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	>100	Poor	Poor	—
31	77	M	C.C.C. BPH	—	G-4	250 × 3	p.o.	9	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	>100	Poor	Good	—
32	80	F	C.C.P. L-renal stone	—	G-3	250 × 3	p.o.	5	+++	+++	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	>100	Poor	Fair	—
33	31	F	C.C.P. L-ureter stone	—	G-3	250 × 3	p.o.	5	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	>100	Poor	Poor	—

A.C.C. : Acute complicated cystitis

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

P.P.UTI : Post prostatectomic UTI

NF-GNR : Glucose nonfermenting gram negative rods except for *P.aeruginosa*

Before treatment

After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

**Dr. : Dr's evaluation

Table 6 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in complicated UTI 250mg × 3/day, 5-day treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		10	1	1	12 (60%)
Decreased					
Replaced				1	1 (5%)
Unchanged		1	2	4	7 (35%)
Effect on pyuria		11 (55%)	3 (15%)	6 (30%)	Patient total 20
	Excellent	10 (50%)		Overall effectiveness rate 12/20 (60%)	
	Moderate	2			
	Poor (including failure)	8			

Table 7 Overall clinical efficacy of KBT-1585 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (5%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (5%)			1	0%
	3rd group (Upper UTI)	3 (15%)		1	2	33%
	4th group (Lower UTI)	13 (65%)	9	1	3	77%
	Sub total	18 (90%)	9	2	7	61%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (5%)			1	0%
	6th group (Catheter not indwelt)	1 (5%)	1			100%
	Sub total	2 (10%)	1		1	50%
Total		20 (100%)	10	2	8	60%

2. 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症 24 例中, 1 例にセファゾリンが中途より併用されていたので脱落とし, 23 例について主治医による臨床効果が判定され, 著効 9 例, 有効 7 例, やや有効 1 例, 無効 6 例で, 有効以上の有効率は 70% であった (Table 5)。UTI 薬効評価基準による判定では主治医判定の脱落例に加えて, 3 例を投与前生菌数 10^4 /ml 以下あるいは菌陰性のため脱落とし, 合計 20 例について検討した。その総合臨床効果は著効 10 例, 有効 2 例で,

有効率は 60% であった (Table 6)。膿尿に対する効果は, 11 例 (55%) が正常化し, 3 例 (15%) が改善を示し, 細菌尿に対しては 12 例 (60%) で陰性化し, 1 例 (5%) に菌交代を認めた。

疾患病態群別に総合有効率を検討すると Table 7 のとおりである。単独感染群では, 1 群, 2 群の各 1 例は無効で, 3 群の 1 例は有効, 4 群では 9 例が著効, 1 例が有効で, 単独感染の有効率は 61% であった。また 5 群の 1 例は無効, 6 群の 1 例は著効で, 混合感染群の有効率

Table 8 Bacteriological response to KBT-1585 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	10	6 (60%)	4
<i>C. diversus</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. aerogenes</i>	1		1
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>P. vulgaris</i>	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2	
<i>S. faecalis</i>	1	1	
γ - <i>Streptococcus</i>	2	2	
Total	23	15 (65%)	8

* Regardless of bacterial count

Table 9 Strains* appearing after KBT-1585 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
NF-GNR**	1 (100%)
Total	1 (100%)

* Regardless of bacterial count

** NF-GNR: Glucose nonfermenting gram negative rods except for *P. aeruginosa*

は50%であった。留置カテーテルの症例では、単独、混合の各1例とも無効で、*P. vulgaris*と*P. aeruginosa*の混合感染症例 (Case 10) では両菌株のMIC値はともに100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、投与後も存続した。単独感染症例 (Case 11) では、*S. faecalis*によるもので、MIC値は1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、投与後にNF-GNR (MIC値は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上)に菌交代した。

複雑性尿路感染症症例についての細菌学的効果をTable 8に示した。*E. coli* 10株中4株、*P. aeruginosa*、*K. pneumoniae*の各2株中1株、*E. aerogenes*、*P. vulgaris*の株は存続したが、その他は消失し、全体として、23株中15株、65%の消失率であった。本剤投与後に出現した菌はNF-GNR 1株で、Case 11の投与前の*S. faecalis* 10⁷/ml (MIC 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$)より交代菌となっている (Table 9)。

複雑性症例における細菌学的効果とMICの関係はTable 10に示した。ABPCに対するMICを測定した20株中9株は25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、これらと100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の*S. epidermidis*はすべて消失した。一方MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えた株では、10株中*E. cloacae*、*P. aeruginosa*の各1株が消失したのみで20%の消失率であった。

3. 副作用

33例全例とも薬疹、胃腸障害などの自覚的副作用は認めなかった。また、臨床検査は15例に経過を追えたが、その成績をTable 11, 12に示した。正常値から異常値を示しものは、Case 11のWBCとCase 18のカリウムの2例に認められたが、Case 11 (WBC: 8,400→10,400)では、RBC, Hb, Htも同時に増加しているため、血液の濃縮と思われ、Case 18 (K: 4.0→5.1 mEq/l)では正常値の限界値に近い変動であり、他の検査値に変化がないことから本剤によるものとは考えにくい。その他投与前より異常値を示し、投与後軽度の悪化を示したものにCase 10のAl-P (437→491 i. u.)とCase 26のBUN (29.7→35.2 mg/dl)とK (5.5→5.9 mEq/l)の2例が認められたが、Case 10では以前より常に高値で、投薬の行なわれていない時もこれより大きな変動があることから本剤による副作用ではないと思われる。またCase 26は軽度腎障害があり、これも以前より変動のあることから本剤による副作用ではないと推定できる。他の11例には全く臨床検査値の変動はみられなかった。

V. 考 按

ABPCが広域スペクトラムの合成 penicillin として開

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response to KBT-1585 treatment - complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^8 bacteria/ml										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>		1/1	1/1	1/1	2/2					0/4	1/1	6/10
<i>C. diversus</i>							1/1					1/1
<i>K. pneumoniae</i>						1/1				0/1		1/2
<i>E. aerogenes</i>										0/1		0/1
<i>E. cloacae</i>										1/1		1/1
<i>P. vulgaris</i>										0/1		0/1
<i>P. aeruginosa</i>										1/2		1/2
<i>S. epidermidis</i>									1/1		1/1	2/2
<i>S. faecalis</i>			1/1									1/1
<i>\gamma</i> - <i>Streptococcus</i>	1/1										1/1	2/2
Total	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)	2/10 (20%)	3/3 (100%)	15/23 (65%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

発されてすでかなりの年月が経過しており、合成 cephalosporin 系薬剤とともに今日では抗菌剤の中で占める位置は極めて高いものとなっている。しかしその経口用 ABPC 剤の吸収率の低さや、胃腸障害の頻度の高さなどの弱点の改善を図るため、種々の ABPC の prodrug が開発され、良好な成績を示している。KBT-1585 も同様の目的をもって開発された ABPC の prodrug である。

我々は基礎的検討として血中濃度と尿中回収率を健康成人男子3名について、KBT-1585 と ABPC を cross over 法で測定した。KBT-1585 250mg 経口投与(食後)のピークの平均は、KBT-1585 シンボジウム⁴⁾により発表された多施設のまとめの平均値 3.31 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ一致している。これは AMPC⁵⁾、TAPC⁶⁾、BAPC⁷⁾ などのピークとほぼ一致する。ABPC のピークに比べ KBT-1585 はそのピークが高かったが予想された2倍程度のピークは得られなかった。これは食後の内服のためと思われた。

尿中回収率については、KBT-1585 シンボジウムの多施設のまとめの平均 48.6% より高い 70% が得られたが、ABPC でも 50% となっており、3名のばらつきが、両者とも少ないことから信頼できるものと思われる。他の ABPC の prodrug との比較⁴⁾でもほぼ同程度の尿中

回収率を示していることから、KBT-1585 の吸収、排泄は、良好なものと思われる。

臨床的検討ではすべて KBT-1585 を 1日 750 mg 投与した。主治医による薬効評価成績は単純性尿路感染症 89%、複雑性尿路感染症 70% と優れたものであるが、他剤との比較という意味で以下 UTI 薬効評価基準で検討した成績で評価する。

急性単純性膀胱炎に対しては、9例で 89% の有効率を得た。KBT-1585 シンボジウム⁴⁾のまとめでは 91.51% とほぼ同等の成績であった。この成績は AMPC⁸⁾、PVPC⁹⁾、TAPC¹⁰⁾、BAPC⁷⁾ などの他の ABPC の prodrug の同量投与の臨床成績の報告ともほぼ同等であり、KBT-1585 1日 750 mg 投与量は、尿中濃度の成績からも予想されたように、急性単純性膀胱炎に対しては必要かつ十分な投与量と思われる。MIC との関係では、投与前後も 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった *E. coli* の2株中1株のみが存続していたが、他の1株は消失している。これは消失した株の MIC 値よりさらに高い尿中濃度が得られていたものと思われる。

複雑性尿路感染症に関しては有効率 60% と比較的よい成績を得られた。KBT-1585 シンボジウムのまとめでも 53.2% となっているが、これは、各施設が本剤の使

Table 11 Laboratory findings

Case No.	Age Sex	Before After	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	GOt (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	25 F	B	460	13.1	40.6	4,000	22.1	20	15	173	9.4		142	4.1	101
		A	472	13.3	40.0	3,700	26.3	23	16	157	12.5		141	3.7	98
4	69 F	B	432	13.5	40.5	8,900	21.0	20	18	149	18.3	0.9	146	3.9	104
		A	430	13.2	38.6	4,900	22.9	18	14	154	19.5	0.8	144	4.1	106
9	65 F	B	402	12.8	38.5	4,400	23.1	15	11	140	13.9	0.9	141	4.1	102
		A	405	12.5	36.2	5,000	24.3	18	10	139	12.4	1.0	145	4.2	105
10	80 M	B	341	10.3	33.0	5,800	11.5	15	7	437	13.1	1.1	142	4.3	102
		A	371	11.2	34.2	5,600	14.8	22	8	491	15.5	1.4	140	4.1	101
11	70 M	B	350	11.0	31.0	8,400	20.9	15	11	136	29.5	1.4	136	3.7	93
		A	401	12.6	36.9	10,400	27.2	18	17	181	26.4	1.3	135	3.7	92
12	26 M	B	481	15.0	44.4	6,800	40.1	21	31	160	14.8	1.2	142	4.1	102
		A	492	15.0	44.6	6,800	34.4	17	28	151	15.4	1.2	142	4.4	101
13	60 M	B	408	13.5	40.8	6,900	42.9	19	21	194	13.6	1.1	143	4.8	106
		A	430	13.3	40.5	8,200	35.7	17	20	177	11.2	1.1	144	4.7	104
14	46 F	B	314	9.5	28.0	8,900	53.6	11	5	147	10.2	1.0	142	4.6	102
		A	305	9.2	28.5	6,600	32.3	18	9	208	10.0	1.1	144	4.3	106
16	52 F	B					19	16	228	13.9					
		A					23	21	241	12.2					
18	57 M	B					17	14	132	12.4		0.9	142	4.0	104
		A					26	29	144	19.0		0.8	144	5.1	106
19	79 M	B	479	15.0	45.7	8,600	27.8	26	22	96	24.6	1.0	141	4.3	103
		A	502	15.3	45.7	8,100	18.1	27	29	91	25.8	0.9	142	4.4	104
20	45 F	B	506	15.7	48.3	10,500	22.9	18	21	150	14.6		139	4.4	98
		A	454	13.9	43.0	9,700	24.9	23	28	121	14.7		143	4.8	104
26	66 M	B	421	13.1	38.5	11,600	30.4	27	52	101	29.7	1.8	140	5.5	103
		A	422	13.2	38.0	8,600	27.1	29	51	99	35.2	1.9	138	5.9	105
27	75 M	B	398	10.0	31.0	3,000	24.3	17	9	123	15.5	1.2	142	4.5	102
		A	379	9.6	30.0	3,000	34.2	17	7	114	14.6	1.2	141	4.5	105
31	77 M	B	413	12.3	37.4	5,900	20.5	20	13	125	16.4	0.9	144	4.3	102
		A	413	12.5	38.0	3,400	25.0	22	15	122	15.8	0.9	141	4.6	103

Table 12 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation									
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved	
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal			
RBC	13 (100%)								12 (92%)	1 (8%)	
Hb	13 (100%)								13 (100%)		
Ht	13 (100%)								12 (92%)	1 (8%)	
WBC	13 (100%)					1		1 (8%)	11 (84%)	1 (8%)	
Pl.	13 (100%)								10 (77%)	3 (23%)	
GOT	15 (100%)								15 (100%)		
GPT	15 (100%)								13 (87%)	2 (13%)	
Al-P	15 (100%)					1		1 (7%)	14 (93%)		
BUN	15 (100%)					1		1 (7%)	13 (86%)	1 (7%)	
S-Cr.	12 (100%)								12 (100%)		
Na	14 (100%)								14 (100%)		
K	14 (100%)					1	1	2 (14%)	12 (86%)		
Cl	14 (100%)								14 (100%)		
No. of patients with aggravated laboratory test results		0					4				

用を疾患群で適切に選択した結果であろうと思われる。すなわちカテーテル留置群や混合感染群には有効率が低く、そのような群に使用しなければかなりの成績が期待されると思われる。細菌学的検討では *E. coli* では 60% の消失率で持続菌はすべて MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性菌であった。KBT-1585 シンボジウムでも 67.3% の消失率であり、ほぼ同程度であると思われ、耐性菌の頻度が有効率を左右するものと思われた。

副作用については、33 例中、自覚的副作用は全例に認めず、臨床検査値でも、KBT-1585 によると思われる変動は認めなかった。

従来の ABPC の prodrug である PVPC, TAPC, BAPC は ABPC 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形のダブルエステルであるが、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もっている。したがって KBT-1585 は従来の ABPC の prodrug のようにアルデヒド体を形成することなく、吸収過程において速やかに ABPC とアセトインに加水分解される¹⁾。アセトインは食物などに広く含まれる natural substance である。さらに KBT-1585 自体には抗菌力がないため、腸内細菌叢に及ぼす影響は弱く、また胃、十二指腸の pH ならびに腸管内容物中で

は安定であり、吸収前には ABPC に分解しにくい。このような特性を有するため、従来のエステル型 ABPC 剤に比べ胃腸障害の軽減化、肝機能などに与える影響がさらに少なくなることを期待されている。我々の結果や、KBT-1585 シンポジウムのまとめはこれらのことを裏書きしているものと思われる。

文 献

- 1) KBT-1585 研究会資料, 東京, 1982
- 2) 大越正秋, 河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 4) 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
- 5) 第21回日本化学療法学会総会(演), 新薬シンポジウム, Amoxicillin。札幌, 1973
- 6) 立花章男, 小宮正行, 清水千加, 塩原有一, 矢野邦一郎, 前野弘夫: Talampicillin hydrochloride の吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究 その1。経口投与量と血漿中濃度の関係およびヒトにおける食事の影響。感染症学雑誌 49(11): 708~715, Nov. 1975
- 7) 第25回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, Bacampicillin。
- 8) 古沢太郎, 石神襄次: 急性単純性膀胱炎における amoxycillin および ampicillin の二重盲試験法による臨床比較成績について。Chemotherapy 21: 1732~1746, 1973
- 9) 石神襄次, 他: Pivampicillin の二重盲法による急性下部尿路感染症に対する臨床評価。Chemotherapy 22: 645~653, 1974
- 10) 鄭漢彬, 塩味陽子, 野村恭博, 河田幸道, 西浦常雄: 泌尿器科領域における Talampicillin の基礎的, 臨床的検討, 感染症学雑誌 49: 542~546, 1975

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585) IN URINARY TRACT INFECTIONS

FUMIO ITO, NAOKI KATO, YOSHIKAZU HASEGAWA and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

Pharmacokinetics and clinical efficacy on urinary tract infections of lenampicillin (KBT-1585), a new prodrug of ampicillin, were studied, and following conclusions were obtained.

1) Serum concentration and urinary excretion of KBT-1585 were compared in three healthy adults with that of ampicillin by a cross over method.

After an oral administration of 250 mg after meal, the peak serum concentration of the drug was 3.4 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hrs, and was greater than ABPC, 2.9 $\mu\text{g/ml}$. Urinary excretion of KBT-1585 was 71.9% in 6 hrs, which was greater than ABPC, 49.8%.

2) KBT-1585 (750 mg/day) was administrated to 33 patients with urinary tract infections. The overall clinical efficacy in the 9 cases with acute uncomplicated cystitis was 89%, and in the 24 cases with complicated urinary tract infections was 60%. Drop out cases were 4.

3) The subjective side effects were observed in none of the all cases given KBT-1585. No abnormal value in the laboratory examinations after KBT-1585 administration was also observed.

4) In conclusion, KBT-1585 is suggested to be a useful and safety drug for urinary tract infections.