



を示したが、100倍希釈では1.6  $\mu\text{g/ml}$  以下になり、よい MIC を示した。Ampicillin は3.2  $\mu\text{g/ml}$  に peak があり、接種菌量による差はなかった。*Klebsiella* では、原液接種で12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下が3株、 $>100 \mu\text{g/ml}$  が4株であった。100倍希釈では3.2  $\mu\text{g/ml}$  以下が5株となっている。Ampicillin では1株のみ比較的良好な MIC を示した。

## 2) Pivmecillinam の吸収および排泄

方法：1) 5名の健康男子 volunteer (年齢20~22才、体重58.5~63.5 kg) に Pivmecillinam 200 mg (Mecillinam 換算力価) を、空腹時および食直後に服用させ、 $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4, 6時間に採血し、2, 4, 6時間に採尿を行った。両実験は1週間の間隔をおき、cross over で行った。なお食直後投与の際の食事内容は次のものである。牛乳(180 ml $\times$ 2本)、トースト2枚(バター7 g)、チーズ1コ(28 g)、キュウリ1本(約80 g)。

2) Pivmecillinam 200 mg (Mecillinam 換算力価) を2回連続投与で行った。5名の健康男子 volunteer (年齢20~29才、体重58~67 kg) について、食前投与(空腹時)と、食後投与の2回を、1週間の間隔をおいて、cross over で行った。食前投与は、朝食をとらず、朝9時に薬剤を服用、 $\frac{1}{2}$ , 1時間で採血、その後朝食をとり、2, 4時間の採血を行い、2回目の薬剤を服用し、 $\frac{1}{2}$ , 1

時間で採血、昼食をとり、2, 4時間と採血した。食後投与は、朝9時に朝食をとり、その直後に薬剤を服用し、 $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4時間と採血、昼食をとり、その直後に2回目の薬剤を服用し、 $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4, 6時間と採血した。両群ともに採尿は2時間毎に、10時間まで行った。食後投与における食事内容は、朝食は、牛乳1本(180 ml)、トースト2枚、チーズ1コ(28 g)、野菜100 g、昼食は定食(ソーセージ、目玉焼、汁、米飯、果物)、ラーメン1杯、ジュース1杯であった。

薬剤濃度測定は、*E. coli* NIHJ 株を検定菌とする薄層平板カップ法およびディスク法で行った。検定培地は Bacto antibiotic assay medium 4 (Difco) を用いた。標準曲線は、血清についてはプール血清、尿は pH 7.0 磷酸緩衝液を用いた。

結果：1) Pivmecillinam 200 mg (Mecillinam 換算力価) 一回経口投与時の Mecillinam の血中濃度および尿中排泄については Table 3, 4 および Fig. 1 に示した。血中濃度は、空腹時投与では、5例平均で、 $\frac{1}{2}$ 時間で0.97  $\mu\text{g/ml}$  (0.21~1.55)、1時間に peak があって2.6  $\mu\text{g/ml}$  (1.15~3.8)、2時間で2.39  $\mu\text{g/ml}$  (1.85~2.9)、4時間で0.26  $\mu\text{g/ml}$  (0.14~0.36) と減少し、6時間で0.05  $\mu\text{g/ml}$  (0.02~0.08) であった。食後投与では、 $\frac{1}{2}$ 時間で0.63  $\mu\text{g/ml}$  (0.03~1.25)、1時間

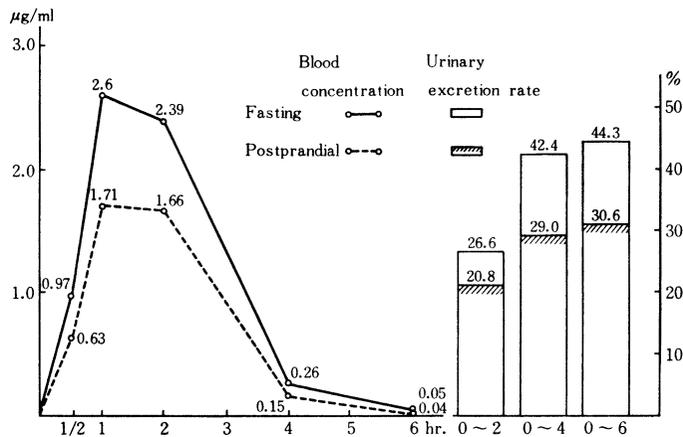
Table 3 Blood concentrations of Mecillinam after single oral dose of Pivmecillinam (equimolar to 200 mg of Mecillinam) to 5 healthy volunteers in the fasting and postprandial states

Case	Age	Body weight (kg)	Time (hr.)	Blood concentration( $\mu\text{g/ml}$ )				
				$\frac{1}{2}$	1	2	4	6
1	21	63.5	Fasting	0.21	1.15	2.4	0.22	0.06
			Postprandial	0.17	1.7	1.95	0.18	0.04
2	20	61	Fasting	0.41	2.15	2.9	0.29	0.04
			Postprandial	1.25	2.5	1.25	0.14	0.04
3	20	60	Fasting	1.4	2.3	2.1	0.14	0.02
			Postprandial	0.03	1.05	2.1	0.12	0.03
4	20	61	Fasting	1.55	3.6	2.7	0.36	0.08
			Postprandial	1.25	1.8	1.5	0.15	0.05
5	22	58.5	Fasting	1.28	3.8	1.85	0.29	0.05
			Postprandial	0.44	1.5	1.5	0.17	0.05
Mean	20	60.8	Fasting	0.97	2.6	2.39	0.26	0.05
			Postprandial	0.63	1.71	1.66	0.15	0.04

Table 4 Urinary excretion of Mecillinam after single oral dose of Pivmecillinam (equimolar to 200mg of Mecillinam) to 5 healthy volunteers in the fasting and postprandial states

Case	Time(hr.)	Fasting				Postprandial			
		0~2	2~4	4~6	Total (%)	0~2	2~4	4~6	Total (%)
1	Urine volume (ml)	120	100	90		150	165	105	
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	465	265	39		400	205	46	
	Recovery (mg)	55.8	26.5	3.5	85.8 (42.9)	60	33.8	4.8	98.7 (49.3)
2	Urine volume (ml)	250	285	125		270	160	155	
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	140	155	31		255	65	21	
	Recovery (mg)	35	44.2	3.9	83.1 (41.5)	68.9	10.4	3.2	82.4 (41.2)
3	Urine volume (ml)	100	110	60		265	175	255	
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	495	205	48		100	70	7	
	Recovery (mg)	49.5	22.6	2.9	74.9 (37.5)	26.5	12.3	1.8	40.5 (20.3)
4	Urine volume (ml)	70	215	80		110	50	60	
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,025	220	70		205	113	44	
	Recovery (mg)	71.8	47.3	5.6	124.7 (62.3)	22.5	5.6	2.6	30.8 (15.4)
5	Urine volume (ml)	65	130	175		135	165	180	
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	825	133	19		220	123	21	
	Recovery (mg)	53.6	17.2	3.4	74.2 (37.1)	29.7	20.2	3.7	53.6 (26.8)
Mean	Recovery (mg) (Recovery rate %)	53.1 (26.6)	31.6 (15.8)	3.9 (1.9)	88.5 (44.3)	41.5 (20.8)	16.5 (8.2)	3.2 (1.6)	61.2 (30.6)

Fig. 1 Mean values of blood concentrations and urinary excretions of Mecillinam after single oral dose Pivmecillinam (equimolar to 200 mg of Mecillinam)



に peak で  $1.71 \mu\text{g/ml}$  ( $1.05 \sim 2.5$ ), 2 時間で  $1.66 \mu\text{g/ml}$  ( $1.25 \sim 2.1$ ), 4 時間で  $0.15$  ( $0.12 \sim 0.18$ ) と減少し, 6 時間で  $0.04$  ( $0.03 \sim 0.05$ ) であった。空腹時投与が, 食後投与に比べて, 常に高い血中濃度を示した。尿中排泄率は, 6 時間までの観察で, 空腹時投与で 5 例平均で  $44.3\%$ , 食後投与では  $30.6\%$  であった。

#### 2) Pivmecillinam 200 mg (Mecillinam 換算力価)

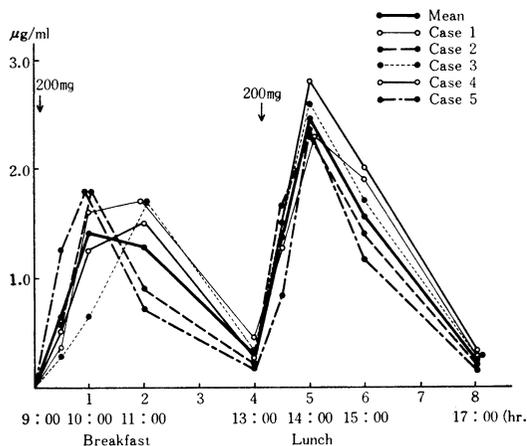
2 回投与時の血中濃度は Table 5 および Fig. 2, 3, 4 に示した。5 例の平均値でみるに, 食前投与では, 1 回

目の peak は 1 時間で  $1.42 \mu\text{g/ml}$  で, 4 時間で  $0.31 \mu\text{g/ml}$ , 2 回目投与の peak も 1 時間で  $2.48 \mu\text{g/ml}$  で, 4 時間で  $0.26 \mu\text{g/ml}$  であった。1 回目投与は volunteer により, ばらつきがあったが, 2 回目投与は一致した値を示した。食後投与では, 1 回目投与の peak が 2 時間で  $1.92 \mu\text{g/ml}$ , 4 時間で  $0.70 \mu\text{g/ml}$  で, 2 回目投与の peak も 2 時間であって,  $1.91 \mu\text{g/ml}$  で, 6 時間で  $0.42 \mu\text{g/ml}$  であった。食後投与の血中濃度のばらつきは大きかった。

Table 5 Blood concentrations of Mecillinam after twice oral doses of Pivmecillinam (equimolar to 200 mg of Mecillinam) to 5 healthy volunteers in the preprandial and postprandial states

Case	Age	Body weight (kg)	Time (hr.)	Blood concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
				$\frac{1}{2}$ AM 9:30	1 10:00	2 11:00	4 PM 13:00	$\frac{1}{2}$ 13:30	1 14:00	2 15:00	4 17:00	6 19:00
1	22	58	Preprandial	0.38	1.60	1.70	0.46	1.30	2.30	1.90	0.26	
			Postprandial	—	0.46	2.15	0.76	0.50	0.56	1.70	1.40	0.40
2	29	59	Preprandial	0.60	1.80	0.90	0.26	1.65	2.30	1.40	0.23	
			Postprandial	0.36	2.10	2.40	0.48	0.38	0.45	0.94	2.20	0.78
3	20	61	Preprandial	0.30	0.64	1.70	0.35	1.50	2.60	1.70	0.26	
			Postprandial	—	0.60	1.70	0.62	0.80	1.30	2.70	0.35	0.15
4	22	59	Preprandial	0.56	1.25	1.50	0.30	1.35	2.80	2.00	0.34	
			Postprandial	—	0.36	1.55	1.25	0.56	0.45	1.50	0.96	0.55
5	24	67	Preprandial	1.25	1.80	0.72	0.20	0.84	2.40	1.15	0.19	
			Postprandial	—	1.00	1.80	0.38	0.27	1.60	2.70	0.34	0.20
Mean	23	61	Preprandial	0.62	1.42	1.30	0.31	1.33	2.48	1.63	0.26	
			Postprandial	—	0.90	1.92	0.70	0.50	0.87	1.91	1.05	0.42

Fig. 2 Blood concentration of Mecillinam after twice oral doses of Pivmecillinam (equimolar to 200 mg of Mecillinam) to 5 healthy volunteers in the preprandial state



尿中排泄率は, Table 6, 7 に示した。食前投与では, 10時間の合計で49.2%, 食後投与では48.6%であった。

両投与方法の比較を Fig. 4 に示した。血中濃度は, 1回目の投与で, 1)の結果と異なり, 食後投与で peak がおくれ, かつ高い値を示した。しかし2回目の投与で

は, 食前投与で, peak の時間が早く, かつ高い値を示したのに, 食後投与では, peak がおくれ, かつ低い値であったが, 持続傾向を示した。尿中排泄率は, 血中濃度に平行し, 食前投与で, 排泄が速い傾向を示したが, 10時間の合計では, 両者間に差はなかった。

### 3) 臨床成績

症例および方法: 症例は昭和50年8月より昭和51年1月までに北大第二内科および関連病院内科を受診した尿路および胆道感染症患者29例に, 34回の治療を行った。2回以上の治療を行った症例は, 各回1例としてまとめた。尿路感染症は29例で, 内訳は, 急性膀胱炎22例, 慢性膀胱炎5例, 急性腎盂炎, U.T.I. それぞれ1例である。胆道感染症5例で, 急性胆管炎, 慢性胆管炎, 慢性胆嚢炎各1例, 急性胆嚢炎2例であった。年齢は22~77才であるが, 60才以上の高齢者が21例含まれており, それぞれ糖尿病, 高血圧などの基礎疾患をもつものが多かった。

Pivmecillinam は1日量400, 800, 1,200 mg (Mecillinam 換算力価)を, それぞれ4回に分服した。投与期間は4~30日間であるが, 殆どの症例が7日間投与であった。

症例は, 尿路および胆道感染症であり, それぞれ, 尿および十二指腸B胆汁より, 細菌学的検索を行って, 検

Fig. 3 Blood concentration of Mecillinam after twice oral doses of Pivmecillinam (equimolar to 200 mg of Mecillinam) to 5 healthy volunteers in the postprandial state

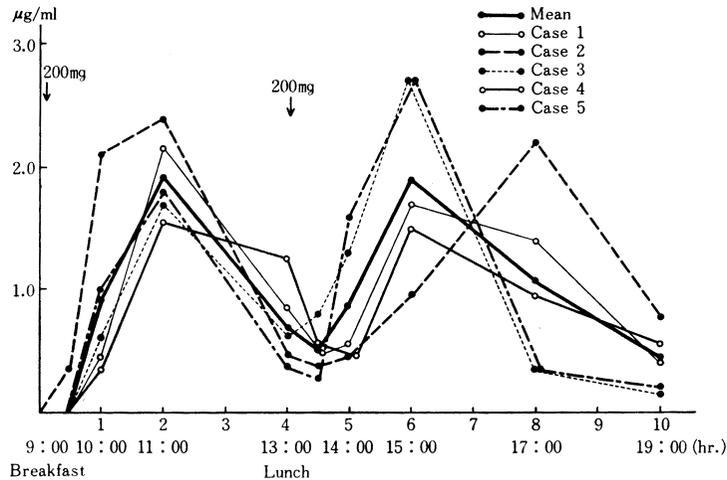


Table 6 Urinary excretions of Mecillinam after twice oral doses of Pivmecillinam (equimolar to 200 mg of Mecillinam) to 5 healthy volunteers in the preprandial states

Case	Time (hr.)						Total (%)	
		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 10		
1	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	740	195	390	320	54	187.9	(47.0)
	Urine volume (ml)	75	140	190	80	100		
	Recovery (mg)	55.5	27.3	74.1	25.6	5.4		
2	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	560	185	450	210	16	188.1	(47.0)
	Urine volume (ml)	100	220	150	100	115		
	Recovery (mg)	56.0	40.7	67.5	22.1	1.8		
3	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	380	430	1,250	490	45	210.3	(52.6)
	Urine volume (ml)	95	90	90	40	75		
	Recovery (mg)	36.1	38.7	112.5	19.6	3.4		
4	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	310	170	370	88	45	225.2	(56.3)
	Urine volume (ml)	165	135	335	270	70		
	Recovery (mg)	51.2	23.0	124.0	23.8	3.2		
5	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	270	115	275	58	13	171.9	(43.0)
	Urine volume (ml)	175	235	230	540	230		
	Recovery (mg)	47.3	27.0	63.3	31.3	3.0		
Mean	Recovery (mg)	49.2	31.3	88.3	24.5	3.4	196.7	(49.2)
	(Recovery rate %)	(12.3)	(7.8)	(22.1)	(6.1)	(0.8)		

出菌を決定した。検出菌に対しては、Ampicillin disc により感受性試験を行なった。

効果の判定は、主治医の意見を主体にした。臨床的効果は、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。細菌学的効果は、薬剤投与が終了した時点で、菌消失したものを有効とし、菌減少のものをやや有効、不変のものを無効とした。さらにこの両者を併せた総合評価を、

著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

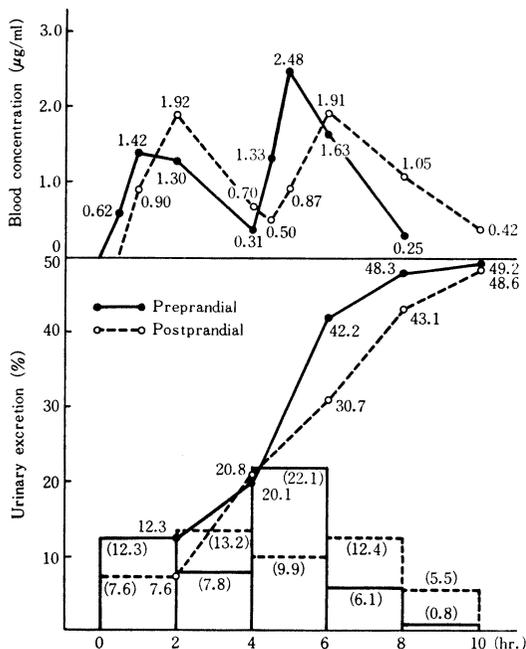
薬剤投与の前後で、赤血球数、Hb、白血球数、血小板数、GOT、GPT、Al-P、BUN、Creatinine、蛋白尿などについて検査を行った。

成績：個々の症例についての詳細は省略し、主な項目について略記したものを Table 8 に示した。尿路感染症の29例についてみると、臨床効果は、急性膀胱炎22例

Table 7 Urinary excretions of Mecillinam after twice oral doses of Pivmecillinam (equimolar to 200mg of Mecillinam) to 5 healthy volunteers in the postprandial state

Case	Time (hr.)						Total (%)	
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10		
1	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	130	130	94	215	73	169.8	(42.5)
	Urine volume (ml)	205	310	315	230	325		
	Recovery (mg)	26.7	40.3	29.6	49.5	23.7		
2	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	320	235	180	560	185	220.0	(55.0)
	Urine volume (ml)	195	180	150	90	205		
	Recovery (mg)	62.4	42.3	27.0	50.4	37.9		
3	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	75	215	325	180	6.8	210.5	(52.6)
	Urine volume (ml)	450	270	200	275	600		
	Recovery (mg)	33.8	58.1	65.0	49.5	4.1		
4	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	98	300	260	120	62	205.9	(51.5)
	Urine volume (ml)	185	230	175	365	475		
	Recovery (mg)	18.1	69.0	45.5	43.8	29.5		
5	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	22	270	70	220	82	165.4	(41.4)
	Urine volume (ml)	490	200	440	250	180		
	Recovery (mg)	10.8	54.0	30.8	55.0	14.8		
Mean	Recovery (mg) (Recovery rate %)	30.4 (7.6)	52.7 (13.2)	39.6 (9.9)	49.6 (12.4)	22.0 (5.5)	194.3 (48.6)	(48.6)

Fig. 4 Mean values of blood concentrations and urinary excretions of Mecillinam after twice oral doses of Pivmecillinam (equimolar to 200 mg of Mecillinam)



で、著効1例、有効17例、やや有効3例、無効1例であった。慢性膀胱炎では、有効2例、やや有効3例であ

た。その他の2例は有効であった。29例中22例が著効、有効で、有効率が75.9%であった。細菌学的効果をみると、まず検出菌では、*Klebsiella* 11例、*E. coli* 11例、*Proteus rettgeri* 3例、*Proteus mirabilis* 1例、*Enterobacter* 2例、*Providencia* 1例であった。*Klebsiella* 10例、*E. coli* 10例で菌消失をみた。*Klebsiella*, 1例は、*E. coli* に菌交代を起こし、*E. coli* の1例は菌減少のみであった。なお *E. coli* で菌消失のなかの1例は、5日後に再排菌をみた。*Proteus rettgeri* では、投与期間中菌消失しているが、中止後7日目で2例に再排菌をみた。*Enterobacter* の2例はいずれも菌消失したが、1例は *E. coli* の再感染をみた。*Providencia* の1例は無効であった。Ampicillin disc 感受性との関係は少なかった。総合評価では、著効1例、有効22例、やや有効5例、無効1例で、有効率79.3%であった。

胆道感染症の5例は臨床効果、細菌学的効果ともに不良であった。*E. coli* 3例、*Klebsiella* 2例であったが、*E. coli* の1例を除いて、すべて菌不変であった。

副作用は、食欲不振(2日目)、下痢(5日目)の2例であったが、ともに7日間の薬剤投与は可能であった。

薬剤投与前後に行った検査成績を Table 9 に示した。検査値上、GOT の上昇したものが2例、GOT, GPT, ALP 3者が上昇したものが1例認められた。その他のものに異常はなかった。

Table 8 Clinical effects of Pivmecillinam

Case	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology		Pivmecillinam Daily (mg)	Days	Effects#		Remarks	
					Before	After			Clini- cal	Bacte- rial		Total
1	T. C.	54 f	46	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> >10 <sup>8</sup> (#)*	-	100×4	5	+	+	+
2	N. M.	46 f	51	"	"	<i>Klebsiella</i> >10 <sup>8</sup> (-)	-	100×4	7	+	+	+
3	H. T.	47 f	52	"	Diabetes mellitus Hypertension	<i>Klebsiella</i> >10 <sup>8</sup> (+)	-	200×4	7	+	+	+
4	O. T.	68 f	44	"	Congestive heart faeure	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (#)	-	200×4	7	+	+	+
5	U. T.	74 f	46	"	Coronary insufficie- ncy Hypertension	<i>Klebsiella</i> >10 <sup>8</sup> (+)	<i>E. coli</i> >10 <sup>8</sup> (#)	200×4	7	+	+	+
6	"	"	"	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (#)	-	200×4	7	+	+	+
7	N. K.	70 m	56	"	Apoplexy Parkinsonism	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (#)	-	200×4	7	+	+	+
8	K. Y.	66 m	32	"	Diabetes mellitus	<i>Proteus mirabilis</i> 10 <sup>8</sup> (#)	-	200×4	7	+	+	+
9	K. H.	74 f	59	"	Diabetes mellitus Hypertension	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (+)	-	200×4	7	+	+	+
10	D. T.	56 f	44	"	Asthma bronchiale	<i>Proteus rettgeri</i> 10 <sup>8</sup> (-)	-	200×4	7	+	+	+
11	"	"	"	"	"	<i>Proteus rettgeri</i> 10 <sup>8</sup> (-)	-	300×4	7	+	+	+
12	M. M.	71 f	47	"	Coronary insufficiency	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (#)	-	100×4	7	+	+	+
13	W. F.	58 f	66	"	Diabetes mellitus Hypertension	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (#)	-	100×4	7	+	+	+
14	K. A.	32 f	65	"	Liver cirrhosis	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup> (#)	-	100×4	7	+	+	+
15	Y. K.	66 m	52	"	Apoplexy Hypertension	<i>Proteus rettgeri</i> 10 <sup>8</sup> (+)	-	100×4	7	+	+	+
16	N. K.	47 f	52	"	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (#)	-	100×4	7	+	+	+
17	N. R.	37 f	51	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (#)	-	100×4	4	+	+	+
18	Y. M.	66 f	49	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (#)	-	100×4	7	+	+	+
19	U. S.	77 m	58	"	Prostata hypertrophy Diabetes mellitus	<i>Providencia</i> 10 <sup>8</sup> (+)	<i>Providencia</i> 10 <sup>5</sup> (+)	200×4	7	-	-	-
20	N. Y.	76 m	43	"	Chronic bronchitis	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>7</sup> (#)	-	50×4	7	+	+	+
21	K. T.	70 f	57	"	Hypertension	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (#)	-	50×4	7	+	+	+

Relapse  
(after 7th day)

Relapse  
(after 8th day)

GOT increased

Anorexia  
(2nd day)

Super infection

(2)

Case No.	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology		Pivmecillinam		Effects*			Remarks
						Before	After	Daily (mg)	Days	Clinical	Bacterial	Total	
22	M.	M.	71 f	46	Acute cystitis	Hypertension	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> (+)	-	50×4	7	+	+	
23	M.	H.	69 f	47	Chronic cystitis	Congestive heart failure	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (#)	-	200×4	7	+	+	Diarrhea (5th day) Relapse (after 5th day)
24	I.	S.	73 m	47	"	Prostate hypertrophy Hypertension	<i>Enterobacter</i> 10 <sup>8</sup> (-)	-	200×4	7	+	+	
25	"	"	"	"	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (+)	-	200×4	7	+	+	
26	T.	T.	22 f	44	Acute pyelitis		<i>Enterobacter</i> 10 <sup>8</sup> (-)	-	200×4	7	+	+	Reinfection (after 8th day)
27	K.	H.	75 f	59	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Hypertension	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (#)	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (#)	100×4	7	+	+	
28	I.	S.	73 m	50	"	Hypertension Parkinsonism	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (-)	-	100×4	7	+	+	
29	K.	S.	25 m		U.T.I.	Aplastic anemia	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (-)	-	100×4	13	+	+	
30	O.	T.	70 f	61	Acute cholangitis	Diabetes mellitus Hypertension	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (-)	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>6</sup> (-)	200×4	7	-	-	
31	S.	K.	52 m	62	Chronic cholangitis	Gall stone (intrahepatic), Chronic pancreatitis	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (-)	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> (+)	200×4	7	-	-	GOT increased
32	N.	T.	61 m	48	Chronic cholecystitis	Chronic hepatitis	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (-)	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (-)	200×4	7	-	-	
33	K.	G.	75 m	46	Acute cholecystitis		<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (+)	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (-)	100×4	7	+	+	GOT, GPT ↑AL-P increased
34	Y.	S.	36 f	"	"		<i>E. coli</i>	-	100×4	30	+	+	

# #: Excellent, †† : Good, + : Moderate, - : No response \* Disc sensitivity of ABPC

Table 9 Laboratory findings before and after Pivmecillinam treatment

No.	Case	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Proteinuria
1	T. C.	501	15	8900	26	18	16	5	10	1.0	+
		500	15	7600	23	20	18	6	10	0.9	-
2	N. M.	486	14.3	9900	23	10	12	5	10	1.0	+
		498	15	7400	28	12	14	5	10	1.0	-
3	H. T.	416	12.9	5600	17.4	14	14	8.8	22.3	0.76	-
		431	14.0	5400	24.1	22	32.5	8.9	15.4	0.76	-
4	O. T.	314	7.1	5900	27.2						-
		329	6.6	7300	18	23	15	4.2	14.4		-
5	U. T.	368	10.2	3900	32.1	28	33.5	5.4	21.3	0.79	-
		375	10.2	3300	21.7	27	12	5.1	13.9	0.59	-
6	U. T.	375	10.2	3300	21.7	27	12	5.1	13.9	0.59	-
		350	10.2	4400	24	22	10	4.8	15.1	1.0	-
7	N. K.	413	13.1	5600	27.4				14.1	0.92	-
		390	13.2	6400	21.4	20.5	15	4.7	12.0	0.77	-
8	K. Y.	400	12.3	5100	17.2	31.5	25	6.5	21.4	1.33	-
		388	11.5	4500	16.9	23	13	6.4	22	0.98	-
9	K. H.	320	8.7	5900	29	19.5	21.5	3.9	23.6	1.07	-
		355	9.8	5800	26.8	23	16	4.2	26.6	1.38	-
10	D. T.	388	12.5	6200	32.7	20	16	6.2	11.7	0.63	-
		390	12.4	5800	14.1	27	18	6.0	13.9	0.83	-
11	D. T.	390	12.4	5800	14.1	27	18	6.0	13.9	0.83	-
		386	11.4	5300	24.7	36.5	26.5	7.9	12.8	0.92	-
12	M. M.	361	11.7	2500	7.2	20	6	6.0	13.4	0.86	-
		408	12.9	2900	6.0	21	5	6.5	13.9	0.78	-
13	W. F.	432	13.8	10100	18.1	18	16	6.0	14.7	0.83	-
		401	11.9	5800	15.2	26	15	5.4	9.2	0.72	-
14	K. A.	360	10.1	4300	13	26	32	10.5	6.7	0.72	-
		360	9.0	5900	9.3	69	24	11.9	5.5	0.60	-
15	Y. K.	437	13.5	6300	20.9	13	10	5.0	15.2	1.25	-
		449	12.7	6000	17.5	12	8	4.7	18.9	1.13	-
16	N. K.	458	14.7	9200	22	23	27	6	11.4	0.98	+
		470	15	8400	20	18	28	5	10	1.0	-
17	N. R.	492	14.7	9000	17	11	9	5	12		+
		485	14.5	8400	20	10	12	4	10		-
18	Y. M.	472	14	8600	17	20	18	4	10	1.0	+
		480	14	7700	18	16	17	4	10	1.0	-
19	U. S.	365	12	7300	17.5				25.4	1.86	+
		320	10.2	5700	17.3	28	19.5	5.7	19.1	1.41	+
20	N. Y.	345	10.2	2900	17.7	20	11	20	23.0	0.64	+
		344	9.6	3000	18.3	12	8	22.6	18.0	0.67	-
21	K. T.	385	12.9	4900	9.4	14	14	3.2	23.2	0.81	-
		381	12.9	4800	10.3	8	7	3.8	21.4	0.81	-
22	M. M.	361	11.9	3300	8.1	13	5	5.1	15.9	0.81	-
		380	13.0	2900	7.1	16	4	5.1	15.9	0.91	-
23	M. H.	392	11.5	5800	17.3				22.3	1.22	-
		390	13.0	8500	16.2	20.5	16	6.2	25.2	1.14	+
24	I. S.	386	12.8	5300	20.2				17.6	1.06	-
		400	13.0	5000	13.4	28	17	6.0	23.3	1.38	-
25	I. S.	400	13.0	5000	13.4	28	17	6.0	23.3	1.38	-
		408	12.7	5100	14.8	24.5	21.5	7.3	18.9	1.04	-
26	T. T.	435	14.2	6100	15.2	16	13	4.7	11.0	0.65	+
		485	15.2	9100	19.8	19.5	16	4.5	7.1	0.72	-
27	K. H.	384	8.6	7500	25	12	5	4.2	16.1	0.86	-
		380	8.7	7800	14.5	16	10	3.8	16.0	0.99	-
28	I. S.	387	12.8	5300	12.5	26	20	6.8	20.3	1.11	-
		416	12.2	4600	13.5	21	13	8.1	26.8	0.92	-
29	K. S.	153	4.5	1100		47	64	11.0			-
		214	8.3	1400		37	35	7.5			-
30	O. T.	432	13.6	6800	22.8	24.5	23	5.1	22.9		-
		425	13.8	6700	14.4	27	17	6.2	29.1	1.11	-
31	S. K.	394	13.8	5400	21.6	41.5	31	22.9	17.9	1.38	-
		410	14.6	4700	18.2	59	25	20.1	17.8	1.14	-
32	N. T.	407	12.6	4000	23.2	32.5	25	5.5	13.8	0.87	-
		382	12.0	4400	16.8	44.5	33.5	4.5	19.5	1.01	-
33	K. G.	423	12.8	6300	19.9	33	20	16.6			-
		442	13.5	8300	23.6	19	10	14.9	21.1	0.78	-
34	Y. S.	363		5300		29	21	11.7	13	0.8	-
		347		5500		23	13	7.9			-

#### 4) 考案およびまとめ

Mecillinam の抗菌力について、*E. coli*, *Klebsiella* で MIC を調べた。接種菌量の差による MIC の差が著明に認められた。 $10^6$  cells/ml 接種の場合、*E. coli*, *Klebsiella* ともによい MIC を示し、Ampicillin より優れた成績であった。しかし  $10^8$  cells/ml 接種では MIC の高い株も多くなった。このことは本剤の作用機序にも関係し、臨床に如何に反映するものか興味もたれる。

Pivmecillinam はエステル化合物で、消化管よりの吸収を良好にしている。1回投与時における食事の影響をみたが、空腹時に比べて、血中濃度は低く、尿中排泄も悪い成績であった。この成績は ROHOLT ら<sup>2)</sup>の報告と異なるものであり、2回投与時の検討を行った。食前投与と食後投与の比較をしたが、血中濃度は、食前投与で peak が早く、かつ高くなり、食後では peak がおそく、かつ低いが持続する傾向を示した。一般に経口投与時の薬剤吸収は、ばらつきが大きいと考えられるが、被検者の胃の状態に左右されるものであろう。吸収の比率は、尿中排泄率で見当つけられるが、2回投与時の尿中排泄率は食前、食後で差はなかった。このことから、本剤は食事による影響は少ないと考えてよい。Ampicillin のエステル化した Talampicillin の検討でも<sup>3)</sup>、連続投与時で、尿中排泄率は、食前、食後で差は認められなかった。一般に、エステル化により吸収を良くした薬剤では、食事による影響が少ないものと思われる。

臨床成績では、尿路感染症で、*E. coli*, *Klebsiella* を検出した症例により効果を示した。特にペニシリン系では

感受性の悪い *Klebsiella* に対しても、菌消失の例が多かった。しかし症例が、高年齢で、かつ基礎疾患をもつものが多かったので、再排菌、再感染の例が認められた。総合評価で有効率が79.3%であり、29例中全く無効のものは1例のみであった。胆道感染症では、*E. coli*, *Klebsiella* の症例であるが、5例中4例が菌不変と治療効果はよくなかった。本剤は胆汁中移行もよいといわれているが<sup>4)</sup>、胆汁中菌量と薬剤濃度の関係も考えられ、今後、胆道感染症に対する有効性の検討がさらに必要であろう。

副作用は、食欲不振と下痢の2例で経口剤としては少なかった。臨床検査成績では、GOT の上昇2例、GOT、GPT、Al-P 上昇が1例に認められたが、本剤との因果関係については追究出来なかった。他の血液、腎に対するものは認められなかった。

#### 文 献

- 1) LUND, F. *et al.* : 6 $\beta$ -Amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature New Biology* 236 : 135~137, 1972
- 2) ROHOLT, K. *et al.* : Pharmacokinetic studies with Mecillinam and Pivmecillinam. *Chemotherapy (Basel)* 21 : 146~166, 1975
- 3) 斎藤 玲 他 : 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 : 458~468, 1975
- 4) 石神襄次 他 : 第24回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム Pivmecillinam, 1976

## STUDIES ON PIVMECILLINAM

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO and KIYOFUMI ISHIKAWA  
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hokkaido University  
MASUMI TOMIZAWA  
Sapporo Hokushin Hospital  
ICHIRO NAKAYAMA  
Sapporo Railway Hospital

Pivmecillinam, an ester of mecillinam, which is a new  $\beta$ -lactam antibiotic, has been investigated to give the following results.

MIC's of mecillinam for 18 strains of *Escherichia coli* were in the range of 0.1 to 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  with inoculum size of  $10^8/\text{ml}$  using plate dilution method. Lower MIC's of the drug in the range of 0.1 to 1.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  was found with inoculum size of  $10^6/\text{ml}$ .

The peak concentration in serum after pivmecillinam (equimolar to 200 mg of mecillinam) given orally in 5 fasting healthy volunteers averaged 2.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at one hour, as compared with 1.71  $\mu\text{g}/\text{ml}$  when administered with food to the same volunteers. Forty-four per cent of the administered dose was excreted in the urine over the 6-hour collection period in the fasting state and 30 per cent of when given with food.

Administration of pivmecillinam in pre-prandial or post-prandial state did not influence the concentrations in serum and urinary recovery of the drug in the study of two repeated doses.

Thirty-four cases, including 29 of urinary tract infections, and 5 of biliary infections, were treated with pivmecillinam for 7 days orally. One of 29 patients with urinary tract infections showed excellent, response 22 good, 5 moderate and one no response. Four of 5 patients of biliary infections failed to respond. As to the side effect of the drug, anorexia and diarrhea were observed in 2 patients. An increase in GOT was observed in 3 patients.