

腎機能障害患者における Pivmecillinam の経口投与時の吸収、排泄について

中野 博・林 陸雄・本田弘子

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

序 言

1972年 LUND と TYBRING³⁾により報告された新しい β -lactam 系抗生剤 Pivmecillinam は経口投与後急速に吸収され、加水分解されて Mecillinam となり抗菌力を発揮する⁶⁾。Mecillinam は主として腎より排泄され高い尿中濃度を示す⁶⁾。またその抗菌スペクトラムはグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、グラム陽性菌に対しては従来のペニシリン類より弱い抗菌力を示すといわれる³⁾。したがってこの薬剤は尿路感染症の治療には適していると思われるが、尿路感染症の患者は腎機能障害を伴うことが多いので以下の実験を行なった。

Mecillinam の経口投与を目的として開発された Pivmecillinam を臨床的に実際によく遭遇する腎機能障害患者に使用し、吸収および排泄に関する検討を行ったのでその成績を報告する。

研究対象と方法

昭和50年6月から昭和51年1月までの期間に広島大学医学部附属病院泌尿器科に入院した腎機能障害患者10名(男子9名, 女子1名)を対象とした。

これらの患者をクレアチニン・クリアランス(以下 Ccr と記す)により3群に分け、軽度腎機能障害群3例(Ccr=84.2~73 ml/min.)を Mild, 中等度腎機能障害群5例(Ccr=47.4~35 ml/min.)を Moderate, 高度

腎機能障害群2例(Ccr=15.8, 9.4 ml/min.)を Severe とした。

各群の平均年齢および平均体重はそれぞれ Mild は 59.7才, 54.1 kg, Moderate は 54.2才, 50.7 kg, Severe は 64.5才, 48.5 kg であった (Table 1)。

投与方法は single dose study では Pivmecillinam 146.2 mg (Mecillinam 100 mg に相当)を午前6時に経口投与し、その後 $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4 および 6 時間後に血液を採取し、ただちに血清を分離した。尿は薬剤内服後 0~3, 3~6, 6~12 および 12~24 時間の時間帯に分けて採取した。

同一人について multiple dose study として 1 回 146.2 mg, 1 日 4 回投与を 1 週間続け、第 7 日目の最終投与直前の血清を採取し、午前 6 時に内服後は single dose study と同様の方法で血清および尿を採取した。また multiple dose study の前後に血清尿素窒素および血清クレアチニン値を測定した (Table 1)。

いずれの study においても Pivmecillinam 投与中は他の薬剤は併用しなかった。

採取した血清と尿中の Mecillinam の力価は、*E. coli* NIHJ 株を検定菌とするカップ法で測定した。標準曲線の作製には Mecillinam (標準力価 998 μ g/mg)を pH 7.0 のリン酸緩衝液および人血清に溶解してそれぞれ各濃度の標準溶液を調製し、それぞれ尿および血清試料測定時に使用した。研究成績の有意差については t 検定によ

Table 1 Clinical data in three groups of patients with renal dysfunction

Group	Mean age (yr.) (Range)	Mean body wt. (kg) (Range)	BUN, mean \pm SD (mg/dl)		Serum creatinine, mean \pm SD (mg/dl)	
			Before ^a	After ^b	Before ^a	After ^b
Mild (Ccr: 84.2-73 ml/min, N = 3)	59.7 (29-83)	54.1 (50-56.8)	14.3 \pm 3.8	21.3 \pm 8.1	1.1 \pm 0.06	1.3 \pm 0.06
Moderate (Ccr: 47.4-35 ml/min, N = 5)	54.2 (46-73)	50.7 (53.5-56)	17 \pm 4.2	17 \pm 4.2	1.6 \pm 0.18	1.6 \pm 0.36
Severe (Ccr: 15.8, 9.4 ml/min, N = 2)	64.5 (53,76)	48.5 (46,51)	52 \pm 0	52 \pm 5.7	3.9 \pm 0.35	3.5 \pm 0.14

^a Before multiple dose study. ^b After multiple dose study.

り検討した。

研究成績

10名の腎機能障害患者に Pivmecillinam 146.2 mg を1回、または1回146.2 mg を1日4回、7日間連続投与したときの結果を Table 2～4 に示した。

なお個々の例で血清中濃度および尿中濃度が peak に達するまでの時間にかかなりの個体差が見られたので、peak level の平均値も算出して各 Table に示した。

1) 血清中 Mecillinam 濃度 (Table 2, Fig. 1)

各腎機能障害群毎に single dose study と multiple dose study との間の比較では有意差を認めなかった。

Single dose study 時の3群間の比較では、peak time はいずれの群でも30分～2時間の間でみられた。各時間帯での血清中濃度は Mild と Moderate との間には有意差を認めなかった。Severe と他の2群との間には4時間および6時間後には Severe が他の2群に比し有意に高い濃度であった ($P < 0.01$) が、他の時間帯では差はなかった。peak level は Mild で $0.53 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ 、Moderate $1.05 \pm 1.06 \mu\text{g/ml}$ および Severe $1.14 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ で、3群間に有意差を認めなかった。

multiple dose study 時における3群間の比較では、最終投与直前には Mild および Moderate では測定限界以下が大半であったが、Severe では $1.11 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$ と他の2群のいずれよりも有意に高い濃度であった ($P < 0.01$)。

また最終投与時から2時間、4時間および6時間後においても Severe は他の2群のいずれよりも有意に高い濃度を示した ($P < 0.01$)。他の時間帯では3群間に有意

の差を認めなかった。peak level は Mild $0.79 \pm 0.62 \mu\text{g/ml}$ 、Moderate $0.96 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ 、Severe $1.99 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$ であったが、3群間に有意差を認めなかった。

Fig. 1 Mean serum concentration of Mecillinam ($\mu\text{g/ml}$) in three groups of patients with renal dysfunction after oral administration of Pivmecillinam. Blood was obtained after dosing of 146.2 mg Pivmecillinam (equimolar to 100 mg Mecillinam) in single dose study and after final dosing of 146.2 mg Pivmecillinam on 7th day in multiple dose study.

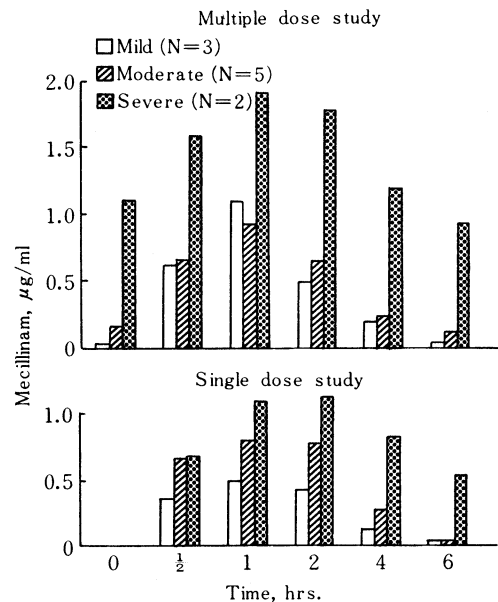


Table 2 Serum concentration of Mecillinam ($\mu\text{g/ml}$) in three groups of patients with renal dysfunction after oral administration of Pivmecillinam^a

Time after dosing (hrs.)	Single dose study ^b			Multiple dose study ^c		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
0	—	—	—	<0.1 ^d	0.16 ± 0.12^d	1.11 ± 0.56
1/2	0.36 ± 0.06	0.67 ± 1.19	0.69 ± 0.3	0.62 ± 0.44	0.66 ± 0.77	1.59 ± 0.73
1.0	0.5 ± 0.2	0.8 ± 1.19	1.11 ± 0.27	0.78 ± 0.64	0.91 ± 0.68	1.95 ± 0.92
2.0	0.43 ± 0.27	0.79 ± 0.57	1.14 ± 0.08	0.49 ± 0.57^d	0.65 ± 0.38^d	1.79 ± 0.58
4.0	0.13 ± 0.04^d	0.28 ± 0.12^d	0.83 ± 0.1	0.19 ± 0.13^d	0.22 ± 0.19^d	1.21 ± 0.55
6.0	<0.1 ^d	<0.1 $\pm 0.04^d$	0.55 ± 0.15	<0.1 ^d	0.12 ± 0.04^d	0.94 ± 0.37
Peak levels	0.53 ± 0.19	1.05 ± 1.06	1.14 ± 0.16	0.79 ± 0.62	0.96 ± 0.68	1.99 ± 0.86

^a Each value represents the mean \pm SD.

^b Blood was obtained after dosing of 146.2 mg Pivmecillinam (equimolar to 100 mg Mecillinam).

^c Blood was obtained after final dosing of 146.2 mg Pivmecillinam on 7th day.

^d $P < 0.01$, compared to severe group.

Table 3 Urinary concentration of Mecillinam ($\mu\text{g/ml}$) in three groups of patients with renal dysfunction after oral administration of Pivmecillinam^a

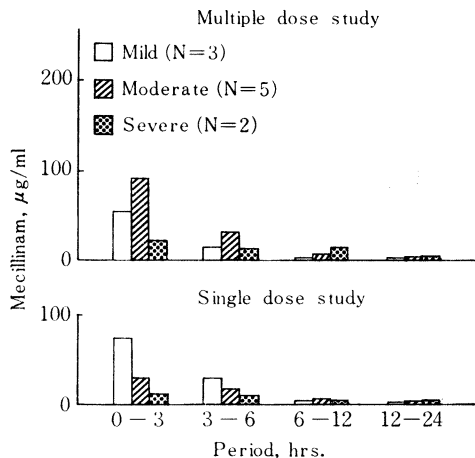
Period after dosing (hrs.)	Single dose study ^b			Multiple dose study ^c		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
0-3	75.7 \pm 51.6	29.6 \pm 17.7	12.1 \pm 16.9	56.3 \pm 24.2	89.9 \pm 79.1	22.3 \pm 31.8
3-6	28.7 \pm 12.1	19.4 \pm 19.3	12.1 \pm 14	15 \pm 9.3	32.7 \pm 43.7	14.6 \pm 17.5
6-12	3.3 \pm 2.6	4.7 \pm 4.6	5.6 \pm 0.5	1.4 \pm 1.3	8.8 \pm 13.1	15.6 \pm 21.9
12-24	<0.1	1.1 \pm 2.1	1.6 \pm 0.1	0.7 \pm 1	4.5 \pm 6.9	4.1 \pm 5.6
Peak levels	75.7 \pm 51.6	33.7 \pm 18.1	14.6 \pm 13.3	56.3 \pm 24.2	93.1 \pm 79.7	23.6 \pm 30.3

^a Each value represents the mean \pm SD.

^b Urine was obtained after dosing of 146.2 mg Pivmecillinam (equimolar to 100 mg Mecillinam).

^c Urine was obtained after final dosing of 146.2 mg Pivmecillinam on 7th day.

Fig. 2 Mean urinary concentration of Mecillinam ($\mu\text{g/ml}$) in three groups of patients with renal dysfunction after oral administration of Pivmecillinam. Urine was obtained after dosing of 146.2 mg Pivmecillinam (equimolar to 100 mg Mecillinam) in single dose study and after final dosing of 146.2 mg Pivmecillinam on 7th day in multiple dose study.



2) 尿中 Mecillinam 濃度 (Table 3, Fig. 2)

尿中濃度の peak は大半が3時間以内にあったが、Moderate および Severe の各1例は single dose および multiple dose のいずれの study においても3~6時間の時間帯に peak があって、これら症例はいずれも両側水腎症の疾患を有していた。

peak level は single dose study 時には Mild 75.7 \pm 51.6 $\mu\text{g/ml}$, Moderate 33.7 \pm 18.1 $\mu\text{g/ml}$, Severe 14.6 \pm 13.3 $\mu\text{g/ml}$ と腎機能低下に応じて低下を示す傾向が見られた。しかしばらつきが大きいためか、3群の間で有意差を認めなかった。multiple dose study 時には

peak level は Mild 56.3 \pm 24.2 $\mu\text{g/ml}$, Moderate 93.1 \pm 79.7 $\mu\text{g/ml}$, Severe 23.6 \pm 30.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、Moderate および Severe では multiple dose により尿中濃度は高値となる傾向が見られたが、single dose study 時との間の比較では有意差を認めなかった。また3群間の比較でも single dose study 時と同様に有意差は見られなかった。

各時間帯における尿中濃度の比較では、いずれの study においても3群の間に有意差はなく、また single dose study と multiple dose study との間にも有意差を認めなかった。

3) 尿中 Mecillinam 排泄量 (Table 4, Fig. 3)

Single dose study 時には尿中に排泄させた Mecillinam の量はいずれの群も健康人の場合^{2),4),5)}よりかなり低値であった。Mild および Moderate では排泄量のほとんどは薬剤内服後6時間以内に排泄されたが、Severe では遅れて徐々に排泄され、その排泄量は著明に低値であった。しかし排泄量についての3群間の比較では、いずれの時間帯においても有意差は認められなかった。

multiple dose study によりいずれの群でも排泄量はかなり増大したが、single dose study との比較ではいずれの時間帯においても有意差は見られなかった。また3群の間にも有意差はなかった。

single dose study および multiple dose study に耐えられないような副作用は見られず、BUN および血清クレアチニンの明らかな上昇は見られなかった。

考 案

新しい β -lactam 系ペニシリンの Mecillinam はグラム陽性菌よりもグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し³⁾、なかでも尿路感染症の原因菌としてよく見られる *E. coli* に対する抗菌力はきわだって良く^{1),3),5)}、尿路感

Table 4 Cumulative dose of Mecillinam(mg) excreted in urine in three groups of patients with renal dysfunction after oral administration of Pivmecillinam^a

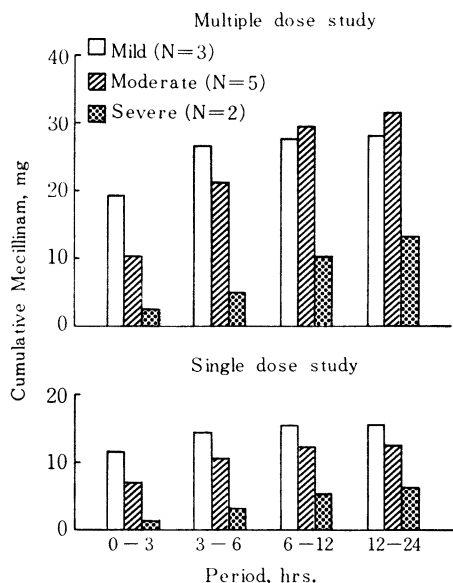
Period after dosing (hrs.)	Single dose study ^b			Multiple dose study ^c		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
0-3	11.6±2.7	6.7±5.5	1.5±1.9	17.9±14.8	10.1±5.5	2.8±3.8
3-6	14.4±5.4	10.4±9.4	3±3.7	24.2±15.8	21.1±17.8	4.9±6.5
6-12	15.3±5.8	12±10.8	4.8±3	24.9±16.3	29.1±33	9.9±13.4
12-24	15.4±5.8	12.4±11.4	6±2.5	25.3±16.9	31.1±35.7	12.7±17.3

^a Each value represents the mean±SD.

^b Urine was obtained after dosing of 146.2 mg Pivmecillinam (equimolar to 100 mg Mecillinam).

^c Urine was obtained after final dosing of 146.2 mg Pivmecillinam on 7th day.

Fig. 3 Mean cumulative dose of Mecillinam(mg) excreted in urine in three groups of patients with renal dysfunction after oral administration of Pivmecillinam. Urine was obtained after dosing of 146.2 mg Pivmecillinam (equimolar to 100 mg Mecillinam) in single dose study and after final dosing of 146.2 mg Pivmecillinam on 7th day in multiple dose study.



感染症の治療薬剤として適していると思われる。Pivmecillinam は消化管より良く吸収され、加水分解されて Mecillinam となる²⁾。臨床上市しばしば遭遇する程度の腎機能障害者に対して Pivmecillinam の空腹時経口投与による吸収、排泄を検討した。

腎機能障害者における Pivmecillinam 投与後の血清中濃度では、peak time は正常人の場合⁴⁾と差はないと思われる。しかしその消失速度は高度腎機能障害者では明らかに遅延し、Pivmecillinam を1回146.2 mg、1

日4回の少量を投与した multiple dose でも Mecillinam の体内蓄積を認めた。また、高度腎機能障害群での peak level は multiple dose で $1.99 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$ であり、これは軽度腎機能障害群および中等度腎機能障害群に比べ高い傾向にあったが、Mecillinam の静脈内投与により得られる高い血中濃度⁶⁾ よりもはるかに低い値であり、かつ multiple dose study 前後における BUN、血清クレアチニンは有意の上昇もなく、他の副作用もみられず、Pivmecillinam の少量投与は腎機能障害時にも比較的安全であると考えられる。

尿中濃度に関しては Pivmecillinam が内服剤であること、個体差および疾患による差などの影響のため変動が大であった。しかし multiple dose によっても大半の *E. coli* の MIC¹⁾⁵⁾、あるいは接種菌量を下げた場合の大半の *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* などの MIC⁵⁾を上回る値に達しなかったのは高度腎機能障害群の1例で、これは両側水腎症の症例であった。他方 Pivmecillinam 経口投与後の尿中濃度と臨床効果との相関について検討してみると、起炎菌の大半は MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが尿中濃度の peak level は著効例 $131.9 \pm 80.8 \mu\text{g/ml}$ であり、有効例では $45.5 \pm 25.5 \mu\text{g/ml}$ 、無効例 $45.9 \pm 38.2 \mu\text{g/ml}$ であった²⁾。したがって高度腎機能障害のとき、とくに水腎症のような尿路閉塞性疾患における尿路感染症では Pivmecillinam の少量経口投与による効果は否定的であるが、軽度～中等度腎機能障害ではかなりの効果が期待される。

尿中への Mecillinam 排泄量は、軽度および中等度腎機能障害群では尿中排泄量のほとんどが6時間以内に排泄され、これは健康人の場合⁶⁾と同様であり、高度腎機能障害群では遅れて排泄される傾向を認めた。しかし排泄量に関しては有意差はなく、これは薬物の生体内変化における個体差、疾患の差などによるばらつきの影響のためと思われる。

結 語

腎機能障害患者10名を対象とし、経口 Mecillinam 剤 Pivmecillinam の single dose study および7日間の multiple dose study を行なって、以下の結果を得た。

1) クレアチニン・クリアランス 30 ml/min. 以下の高度腎機能障害例では、Mecillinam の軽度の体内残留傾向を認めた。

2) 尿中濃度および尿中排泄量については、平均値を比較すると腎機能障害が高度になるほど低値を示した。しかし症例毎のばらつきが多いので、推計学的には腎機能の程度による有意差はなく、また single dose と multiple dose との間では有意差を認めなかった。

そして軽度～中等度の腎機能障害では尿路感染症の治療上で臨床効果を期待できる尿中濃度を示した。

稿を終るにあたり恩師仁平寛已教授の御指導、御校閲を感謝いたします。

なお本論文の要旨は第24回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) GREENWOOD, D.; H. L. BROOKS & F. O'GRADY : Activity of FL-1060, a new β -lactam antibiotic, against urinary tract pathogens. *J. Clin. Path.* 27 : 192~197, 1974
- 2) 林 睦雄, 中野 博 : 複雑性尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床使用経験。Chemotherapy 25(1) : 289~297, 1977
- 3) LUND, F. & L. TYBRING : 6 β -Amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature (New Biol.)* 236 : 135~137, 1972
- 4) 中野 博, 林 睦雄, 本田弘子 : 健康成人における Pivmecillinam の経口投与時の5% glucose 負荷による水分利尿の影響。Chemotherapy 投稿中
- 5) 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
- 6) ROHOLT, K. ; B. NIELSEN & E. KRISTENSEN : Pharmacokinetic studies with Mecillinam and Pivmecillinam. *Chemotherapy (Basel)* 21 : 146~166, 1975

ABSORPTION AND EXCRETION OF PIVMECILLINAM IN THE PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

HIROSHI NAKANO, MUTSUO HAYASHI and HIROKO HONDA
Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director : Prof. H. Nihira, M.D.)

On ten volunteers with reduced kidney function, 146.2 mg pivmecillinam (equimolar to 100 mg mecillinam) was administered orally for the single dose study and given orally in a dose of 146.2 mg q.i.d. for 7 days for the multiple dose study. The patients were divided into three groups according to their kidney functions. The level of mecillinam in serum or urine after dosing of pivmecillinam was compared between the three groups or the studies, and the following results were obtained.

1) In the patients with severe renal insufficiency, who had the level of creatinine clearance less than 30 ml/min, higher mecillinam blood level of greater duration than that of the patients in the other two groups was recognized.

2) The average of urinary concentration and of recovery from urine decreased in company with the lowering of their kidney functions, but the difference between the groups or the studies was statistically not significant.

3) In the patients with mild and moderate renal insufficiency, urinary concentration more than the level, necessary to heal urinary tract infections, was expected.