

泌尿器科領域における KW-1100 (Bacmecillinam) の基礎と臨床

原田益善・藤井 明・安野博彦・田寺成範・荒川創一・片岡陳正・守殿貞夫・石神襄次
神戸大学医学部泌尿器科学教室

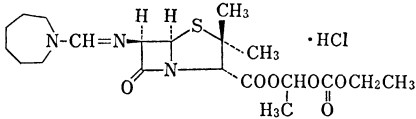
新経口ペニシリン剤 KW-1100 のヒトにおける体内動態を健康成人 6 名を対象として、薬剤含有量が異なる二種類 (80 mg/カプセル, 40 mg/カプセル) の製剤を用い、同一用量 (80 mg) を投与し血中および尿中濃度を測定することにより剤型の違いによる体内動態を検討し、さらに泌尿器科領域における各種感染症に対する有用性を検討した。

その結果、空腹時 KW-1100 を 40 mg 製剤 2 カプセルおよび 80 mg 製剤 1 カプセルを Cross over 法で単回経口投与した時の 1 時間目の平均血中濃度は前者で 1.53 $\mu\text{g/ml}$ 、後者では 1.57 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し、尿中濃度のピークはともに 0~2 時間尿にあり、その平均濃度は前者にて 340.7 $\mu\text{g/ml}$ 、後者で 510.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与 6 時間までの総投与量に対する尿中回収率は前者で 55.2%、後者で 55.0% であった。血中濃度推移、尿中濃度、尿中回収率は両剤型間に有意な差を認めず、吸収・排泄に差はないと考えられた。

臨床的検討では、急性単純性膀胱炎 13 例に使用し、著効 7 例、有効 6 例で有効率は 100%、複雑性尿路感染症 10 例については著効 1 例、有効 2 例で有効率 30% であった。副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

KW-1100 [慣用名: bacmecillinam, 化学名: 1'-ethoxycarbonyloxyethyl 6 β -[(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-methyleneamino]-penicillanate hydrochloride] は Astra 社で合成された経口ペニシリン剤で、mecillinam (以下 MPC) の ethoxycarbonyloxyethyl ester 誘導体であり、Fig. 1 のような構造を有する。本剤は経口投与後、腸管粘膜内のエステラーゼにより 3 位のエステル部分が加水分解され、MPC となり抗菌力を発揮する^{1,2)}。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1100



MPC の pivaloyloxymethylester 誘導体である pivmecillinam (以下 PMPC) と比較し、腸管粘膜からの吸収が良好とされている²⁾。また MPC は *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. などグラム陰性桿菌に対し優れた抗菌力を有し、特に *E. coli* に対する抗菌力は ampicillin (以下 ABPC) よりはるかに強く、かつ ABPC 耐性株に対しても優れた抗菌力を示す^{3,4)}。

今回、我々は本剤について若干の基礎的検討を加えるとともに、各種の尿路感染症に使用し、その臨床的効果を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

(方法) 6 名の健康成人男子に Cross over 法にて KW-1100 40 mg 剤型 2 カプセルを空腹時単回投与 (以下 A 群)、および 80 mg 剤型 1 カプセルを空腹時単回投与 (以下 B 群) し、両群の血中濃度 (投与後 0.5, 1, 2, 4, 6 時間の値)、尿中濃度 (投与後 0~2, 2~4, 4~6 時間の値) および投与後 6 時間までの尿中回収率を測定し、その成績を比較検討した。なお本吸収試験は薬剤およびその投与量 (A 群では 2 カプセルで 80 mg, B 群では 1 カプセルで 80 mg) が同一ではあるが、1 カ

Fig. 2 Serum levels of KW-1100 after administration of 80 mg in 6 healthy volunteers (fasting)

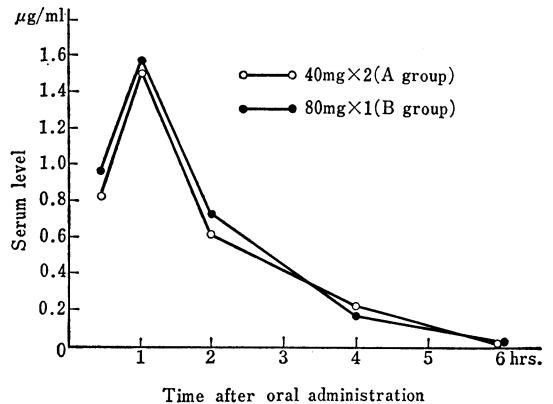


Table 1 Serum levels of KW-1100 after single administration of 80mg in 6 healthy volunteers (fasting)

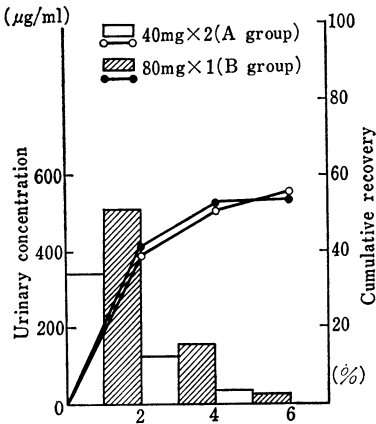
Dose	Volunteers	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)						AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)
		0	0.5	1	2	4	6		
40mg \times 2 (A group)	1	0	1.2	1.7	0.68	0.22	t	3.34	1.7
	2	0	1.5	1.9	0.55	0.16	t	3.32	1.9
	3	0	0	1.2	0.34	0.34	t	2.09	1.2
	4	0	0.28	1.4	0.6	0.37	0.12	2.95	1.4
	5	0	t	1.2	0.91	0.17	t	2.61	1.2
	6	0	2.0	1.8	0.56	0.19	t	3.57	2.0
	Mean	0	0.83	1.53	0.61	0.24	0.02	2.98	1.57
80mg \times 1 (B group)	1	0	1.6	1.4	0.48	0.14	t	2.85	1.6
	2	0	0.85	1.3	0.62	0.13	t	2.59	1.3
	3	0	0.95	1.8	0.43	0.13	0	2.73	1.8
	4	0	0.68	2.6	1.0	0.11	0.09	4.10	2.6
	5	0	t	0.54	1.1	0.21	t	2.48	1.1
	6	0	1.8	1.8	0.66	0.21	t	3.66	1.8
	Mean	0	0.98	1.57	0.72	0.16	0.02	3.07	1.70

(t : trace)

Table 2 Urinary levels of KW-1100 after single administration of 80mg in 6 healthy volunteers (fasting)

Dose	Volunteers	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$) /Urinary recovery (mg)			
		0-2 (hrs)	2-4	4-6	0-6
40mg \times 2 (A group)	1	220/34.65	54/9.59	8.2/1.68	/45.92
	2	270/43.20	86/ 5.16	4.7/1.20	/49.56
	3	420/22.05	260/13.00	51/3.83	/38.88
	4	260/22.10	146/13.51	63/5.36	/40.96
	5	178/21.36	94/ 9.87	40/3.60	/34.83
	6	696/45.24	108/ 8.10	12/1.23	/54.57
	Mean	340.7/31.43	124.7/9.87	29.8/2.82	/44.12
80mg \times 1 (B group)	1	658/36.19	163/ 8.56	20/1.10	/45.85
	2	508/39.37	104/ 7.80	21/1.31	/48.48
	3	896/40.32	130/ 6.50	21/1.05	/47.87
	4	570/39.90	170/10.20	47/2.59	/52.69
	5	160/12.40	240/15.60	28/2.17	/30.17
	6	270/29.70	110/ 7.15	6.9/1.93	/38.78
	Mean	510.3/32.98	152.8/ 9.30	24.0/1.69	/43.97

Fig. 3 Urinary levels of KW-1100 after single administration of 80 mg in 6 healthy volunteers (fasting)



プセル中の薬剤含有量が異なる場合、剤型の違いによる体内動態の相違を検討する目的で行なわれた。測定法は *E. coli* GN 2411-5 を検定菌とした円筒平板法である。

(結果) 血中濃度 (Table 1 および Fig. 2) はA群, B群ともに投与後1時間にピークを認め、対象6名の平均値はA群, 1.53 µg/ml, B群 1.57 µg/ml であり、投与後6時間で両群ともにほとんど消失していた。尿中濃度のピークは両群ともに投与後0~2時間尿にあり、その平均値はA群 340.7 µg/ml, B群 510.3 µg/ml で、投与後6時間までの尿中回収率はA群55.2%, B群55.0%であった (Table 2 および Fig. 3)。

II. 臨床的検討

(方法) 神戸大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院を受診した外来患者中、急性単純性膀胱炎13例および複雑性尿路感染症10例に本剤を使用し、その臨床効果ならびに副作用につき検討した。

1. 急性単純性膀胱炎

対象は UTI 薬効評価基準第2版⁵⁾ および補遺の同疾患患者条件を満たすものとし、同基準により薬効を判定した。薬剤投与は本剤1日 120 mg または 240 mg を毎食後3分服用で3日間連続投与とした。

2. 複雑性尿路感染症

対象は UTI 薬効評価基準第2版⁵⁾ および補遺の同疾患患者条件を満たすものとし、同基準により薬効を判定した。薬剤投与は本剤1日 120 mg または 240 mg を毎食後3分服用で5日間連続投与とした。

III. 結果

1. 急性単純性膀胱炎

Table 3 に全症例の要約を示す。13例中著効7例、有効6例で総合有効率 (著効+有効) は100%であった

(Table 4)。起炎菌に対する細菌学的効果をみると *E. coli* 10株, *S. epidermidis* 1株, *S. aureus* 1株, *P. mirabilis* 1株, *A. calcoaceticus* 1株, *A. xylosoxidans* 1株, の計15株中, *E. coli* は全て除菌されており, *S. aureus* および *P. mirabilis* の2株が存続し, 除菌率は87%であった (Table 5)。本剤のこれら起炎菌に対する MIC (10^6 cells/ml 接種) は *E. coli* では1株が6.25 µg/ml, 他の1株が0.78 µg/ml であったが, 残り8株は0.39 µg/ml 以下であった。他の菌種では *P. mirabilis* の MIC が1.56 µg/ml であった以外 6.25 µg/ml 以上と比較的高い MIC を示した (Table 6)。投与後出現菌は *P. aeruginosa*, *P. maltophilia* および *K. pneumoniae* 各1株計3株であった (Table 7)。

2. 複雑性尿路感染症

全症例の要約を Table 8 に示した。10例中著効1例, 有効2例で総合有効率は30%であった (Table 9)。疾患病態群別の有効率をみると単独菌感染群の上部および下部尿路感染症 (第3群および第4群) では50%の有効率であり, 複数菌感染群での有効率は0%であった (Table 10)。細菌学的効果をみると (Table 11 に示すごとく7菌種14株のうち6株が除菌され, 除菌率は43%であった。これら14株のうち MIC (10^6 cells/ml 接種) を測定し得た12株のうち *S. marcescens* 1株が0.2 µg/ml, *P. mirabilis* 1株が0.78 µg/ml, *S. epidermidis* 2株が12.5 µg/ml で, 他の8株は25 µg/ml 以上であった (Table 12)。投与後出現菌は Table 13 に示すごとく5菌種5株であった。

3. 副作用

本剤を投与した全23例について副作用を検討したが, 1例も認められなかった。

VI. 考案

MPC の pivaloyloxymethylester 誘導体である PMPC が市販されてからすでに数年を経ているが, 特に問題となる副作用も報告されず急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に対し安全性の高い経ロベニシリン剤として常用されている。KW-1100 は MPC の新しい誘導体である。

本剤は腸管より吸収された後, 尿中や胆汁中に大部分が MPC として排泄される。本剤と PMPC との Cross over 法による血中濃度の測定では空腹時 136 mg (MPC 力価) 単回経口投与において, 本剤の血中濃度は45分でピーク値 2.59 µg/ml を示し, その後漸減し8時間後ではほぼ0に近づき, PMPC は同じく45分でピーク値を示したが, その値は本剤より低く 1.40 µg/ml であり, 同様にその後漸減し8時間後ではほぼ0に近づくとされている²⁾。2剤型を用い 80 mg を投与した著者らの成績で

Table 3-1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with KW-1100

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose mgX/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		
1	30	♀	AUC	80X3	PO	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-	
2	51	♀	AUC	80X3	PO	3	#	<i>S. aureus</i> <i>A. xylosoxidans</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁴	12.5 50	Moderate	Excellent	-	
3	18	♀	AUC	80X3	PO	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Excellent	Excellent	-	
4	64	♀	AUC	80X3	PO	3	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	6.25	Excellent	Excellent	-	
5	26	♀	AUC	80X3	PO	3	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Moderate	Fair	-	
6	57	♀	AUC	80X3	PO	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	Excellent	Excellent	-	
7	35	♀	AUC	80X3	PO	3	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-	
8	68	♀	AUC	40X3	PO	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-	

AUC : Acute uncomplicated cystitis * Before treatment / After treatment
 UTI : Criteria by the UTI committee
 Dr : Dr's evaluation

Table 3-2 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with KW-1100

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose mgX/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		
9	33	♀	AUC	80X3	PO	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Moderate	Fair	—
10	21	♀	AUC	80X3	PO	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78	Moderate	Good	—
11	33	♀	AUC	80X3	PO	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Excellent	Excellent	—
12	44	♀	AUC	40X3	PO	3	+	+	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. maltophilia</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	50 25	Moderate	Excellent	—
13	57	♀	AUC	40X3	PO	3	+	+	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	1.56	Moderate	Excellent	—

AUC : Acute uncomplicated cystitis * Before treatment / After treatment ** UTI : Criteria by the UTI committee Dr : Dr's evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of KW-1100 in acute uncomplicated cystitis

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	7		2		1				10 (77%)
	Decreased (Replaced)	1								1 (8%)
	Unchanged	2								2 (15%)
Effect on pain on micturition		12 (92%)			1 (8%)			0 (0%)		Patient total
Effect on pyuria		10 (77%)			0 (0%)			3 (23%)		13
Excellent			7							Overall effectiveness rate 13/13 (100%)
Moderate			6		(54%)					
Poor (Including Failure)			0		(46%)					

Table 5 Bacteriological response to KW-1100 in uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	10	10 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	
<i>A. xylosoxidans</i>	1	1 (100%)	
Total	15	13 (87%)	2

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in KW-1100 treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								Inoculum size 10^6 cells/ml					Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100					
<i>S. epidermidis</i>							1/1								1/1
<i>S. aureus</i>						0/1									0/1
<i>E. coli</i>	8/8	1/1			1/1										10/10
<i>P. mirabilis</i>			0/1												0/1
<i>A. calcoaceticus</i>									1/1						1/1
<i>A. xylosoxidans</i>												1/1			1/1
Total	8/8 (100%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)		1/1 (100%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)							13/15 (87%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 7 Strains* appearing after KW-1100 treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33%)
<i>P. maltophilia</i>	1 (33%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (33%)
Total	3 (100%)

* : regardless of bacterial count

Table 8-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with KW-1100

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose mgX/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	79	♂	CCP BPH	—	G-3	80X3	PO	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁶	0.2	Moderate	Good	—	
2	73	♂	CCC BPH	—	G-4	40X3	PO	5	+	<i>A. xylosoxidans</i>	10 ⁴	>100	Moderate	Good	—	
3	65	♀	CCC BT	—	G-6	80X3	PO	5	±	<i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁴	100	Poor	Poor	—	
4	60	♂	CCC BT	—	G-4	80X3	PO	5	#	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁶	>100	Poor	Good	—	
5	64	♂	CCC BT	+	G-5	80X3	PO	5	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁶	>100 12.5	Poor	Poor	—	
6	79	♂	CCC BPH	—	G-4	80X3	PO	5	#	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁶	>100	Poor	Good	—	
7	68	♂	CCC BPH	—	G-4	80X3	PO	5	#	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	>100	Poor	Poor	—	

* UTI : Criteria by the UTI committee

** Dr : Dr's evaluation

Before treatment

After treatment

*

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BPH : Benign prostatic hypertrophy

BT : Bladder tumor

Table 8-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with KW-1100

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose mgX/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
8	87	♂	CCC Urethral stenosis	-	G-4	80X3	PO	5	+	<i>P. alcaligenes</i>	10 ⁶	-	Excellent	Excellent	-	
9	72	♂	CCC BPH	-	G-6	80X3	PO	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	-	Poor	Poor	-	
10	47	♀	CCC Neurogenic bladder	-	G-6	80X3	PO	5	+	<i>A. xylosoxidans</i> <i>P. mirabilis</i> <i>A. xylosoxidans</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	-	Poor	Poor	-	

CCC : Chronic complicated cystitis
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 BPH : Benign prostatic hypertrophy
 BT : Bladder tumor

* Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI committee
 After treatment Dr : Dr's evaluation

Table 9 Overall clinical efficacy of KW-1100 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Effect on bacteriuria			
	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	1		1	2 (20%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1			1 (10%)
Unchanged	2		5	7 (70%)
Effect on pyuria	4 (40%)	0 (0%)	6 (60%)	Patient total 10
	Excellent	1 (10%)	Overall effectiveness rate	
	Moderate	2 (20%)	3 / 10 (30%)	
	Poor (including Failure)	7 (70%)		

Table 10 Overall clinical efficacy of KW-1100 classified by the type of infection

	Group	No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	2 nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3 rd group (Upper UTI)	1 (10%)	0	1	0	100%
	4 th group (Lower UTI)	5 (50%)	1	1	3	40%
	Sub total	6 (60%)	1	2	3	50%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	1 (10%)	0	0	1	0%
	6 th group (Catheter not indwelt)	3 (30%)	0	0	3	0%
	Sub total	4 (40%)	0	0	4	0%
	Total	(100%)	1	2	7	30%

Table 11 Bacteriological response to KW-1100 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	2	0 (0%)	2
<i>S. epidermidis</i>	4	1 (25%)	3
<i>S. marcescens</i>	3	2 (67%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. alcaligenes</i>	1	1 (100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	
<i>A. xylosoxidans</i>	2	1 (50%)	1
Total	14	6 (43%)	8

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response in KW-1100 treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size 10^6 cells/ml				Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100						
<i>S. faecalis</i>										0/2					0/2	
<i>S. epidermidis</i>						1/2				0/2					1/4	
<i>S. marcescens</i>	1/1									0/1				1/1	2/3	
<i>P. mirabilis</i>		0/1													0/1	
<i>P. alcaligenes</i>														1/1	1/1	
<i>A. calcoaceticus</i>									1/1						1/1	
<i>A. xylosoxidans</i>										0/1				1/1	1/2	
Total	1/1 (100%)	0/1 (0%)				1/2 (50%)	0/1 (0%)		1/1 (100%)	1/6 (17%)	2/2 (100%)	6/14 (43%)				

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 13 Strains* appearing after KW-1100 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>S. faecalis</i>	1 (20%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (20%)
<i>E. coli</i>	1 (20%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (20%)
<i>P. mirabilis</i>	1 (20%)
Total	5 (100%)

* : regardless of bacterial count

はA群(40 mg カプセル×2), B群(80 mgカプセル×1)ともに1時間でピークを示し,それぞれ1.53 µg/ml, 1.57 µg/mlで山路らの報告⁶⁾(1.41 µg/ml)とほぼ同程度の値を示し,その後漸減し6時間でほぼ0に近づいた。また両群間の血中濃度推移にも有意差を認めなかった。尿中濃度および尿中回収率における著者らの成績では,尿中濃度のピークは両群とも0~2時間尿にあったが,ピーク値はそれぞれ340.7 µg/ml, 510.3 µg/mlでB群すなわち80 mg 剤型の方が高い成績であったが,有意水準5%で有意差は認めなかった。尿中回収率では投与後6時間までで,A群55.2%, B群55.0%と有意差は認めなかった。すなわち,40 mg 剤型2カプセル投与群および80 mg 剤型1カプセル投与群において,血中濃度,尿中濃度の推移および尿中回収率に有意の差は認めなかった。このことから,いづれの剤型を用いても同一用量による体内動態に差はないものと考えられた。

次に臨床分離菌に対する抗菌力の成績で本剤はABPCおよびCEXにくらべグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を示し,特に尿路感染症で分離頻度の高い*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*および*C. freundii*に対してはABPCおよびCEXより数管まさったMICを示すとの報告がある³⁾。

臨床成績については全国集計で急性単純性膀胱炎366例中,UTI薬効評価基準により有効率96.4%と報告され⁷⁾,著者らの成績においても有効率100%と良好な成績であった。また全国集計における細菌学的効果で93.7%と高い除菌率を示し,特に*E. coli*では97.1%とすぐれた成績を示した⁷⁾。著者らの成績でも全体の除菌率は87%とやや低い値であったが,*E. coli*では100%の除菌率であった。

一方,複雑性尿路感染症に対する全国集計は280例中

有効率46.1%であるが⁷⁾,著者らの成績では30%と更に低い値となった。細菌学的効果では除菌率53.6%と報告されているが,著者らの成績では有効率と同様に43%と低い値であった。このことは,本剤の特徴とする*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, および*C. freundii*などの菌が分離されず,結果的には本剤の適応外の疾患であったことが原因と考えられる。しかしながら,カテーテル非留置の単独感染例では6例中3例の有効例を認めており,比較的軽症と考えられる症例に対しては,本剤が副作用の少ないことを考え合わせると,存在意義は否定し得ない。

全国集計における副作用に関しては1,028例中22例(2.14%)に発現をみているが,消化器症状が多くを占め,以下アレルギー症状,神経症状と続いている^{7,8)}。著者らの症例では1例も副作用を認めなかった。

臨床検査値異常は411例中12件が報告されているが重篤なものはなく,著者の測定し得た症例では異常例は認められなかった。

以上の薬効判定成績からKW-1100は経口ペニシリン剤として急性単純性膀胱炎に対して有用な薬剤と考えられる。また単独感染例のごとく軽症で,かつ本剤に感性的原因菌による複雑性尿路感染症に対してならば,有意な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) LUND, F., & L. TYBERING : 6β-Amidinopenicillanic acids—a new group of antibiotics. *Nature* 236 : 135~137, 1972
- 2) JOSEFSSON, K.; T. BERGAN, L. MAGNI, B. G. PRING & D. WESTERLUND : Pharmacokinetics of bacmecillinam and pivmecillinam in volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 23 : 249~252, 1982
- 3) 佐藤 清, 峯浦和幸, 岡地 諒 : Bacmecillinam (KW-1100) の *in vitro* 抗菌力および作用機作。 *Chemotherapy* 33(S-3) : 9~19, 1985
- 4) 石神襄次 : わが国における Pivmecillinam の基礎的, 臨床的研究のまとめ。 *Chemotherapy* 25 : 1~11, 1977
- 5) 大越正秋, 他 : UTI 薬効評価基準(第2版)。 *Chemotherapy* 28 : 324~341, 1980
- 6) 山路武久, 他 : KW-1100 (Bacmecillinam) の体内動態に関する研究—ヒトにおける吸収排泄について。第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 佐賀, 1983
- 7) 井口厚司, 他 : KW-1100 (Bacmecillinam) の泌尿器科領域における臨床評価成績。第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 佐賀, 1983
- 8) 原 耕平, 他 : KW-1100 (Bacmecillinam) の抗菌力ならびに内科領域における臨床評価成績。第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 佐賀, 1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF KW-1100 (BACMECILLINAM) IN THE FIELD OF UROLOGY

MASUYOSHI HARADA, AKIRA FUJII, HIROHIKO YASUNO, SHIGENORI TADERA,
SOICHI ARAKAWA, NOBUMASA KATAOKA, SADA0 KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Distribution of KW-1100, a new oral penicillin agent, in human was studied by measuring KW-1100 levels in the serum and urine in 6 healthy adult volunteers received either type of capsules with different of this drug and the usefulness of this drug against various infections in the field of urology was evaluated.

The mean peak serum level of KW-1100 an hour after oral administration of two 40 mg capsules and one 80 mg capsule in the fasting state measured by cross over method was 1.53 $\mu\text{g/ml}$ and 1.57 $\mu\text{g/ml}$. Peak level of KW-1100 in urine was obtained in 0~2 hr portion of urine in both formulations. The mean level was 340.7 $\mu\text{g/ml}$ in the 40 mg-capsule and 510.3 $\mu\text{g/ml}$ in the 80 mg-capsule. Recovery rate of the drug in urine to the total dose within 6 hours after the administration was 55.2% in the former and 55.0% in the latter.

The clinical results were excellent in 7 cases and moderate in 6 cases out of 13 patients with acute uncomplicated cystitis, with the effectiveness rate of 100%, and excellent in a case and moderate in 2 cases out of 10 patients with complicated urinary tract infection, with the effectiveness rate of 30%. Neither adverse effects nor abnormal laboratory findings were observed.