

KW-1100 の臨床第 I 相試験

熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科

宇治 康明

精神医学研究所附属東京武蔵野病院外科

井上 顕信・小林 智

協和醸酵工業株式会社 医薬研究所

健康成人男子28名を対象としてペニシリン系新経口剤 KW-1100 (bacmecillinam, BMPC) の臨床第 I 相試験を実施し、本剤の安全性と吸収・排泄を検討した。

単回経口投与群では、BMPC を 40mg (10名), 100mg および 200mg (各13名), 連続経口投与群 (5名) では 80mg を 1日3回7日間 (計19回) 経口投与した。

得られた結果は以下のとおりである。

1. いずれの投与群においても BMPC に起因すると考えられる自覚症状および臨床検査値の異常は認められなかった。
2. 単回投与時の血清中濃度は投与量に比例して高濃度を示し、最高血清中濃度は投与後ほぼ1時間以内に得られ、血中半減期はほぼ1時間であった。投与後6~8時間までの尿中回収率は約50%であった。
3. BMPC 80mg を1日3回計19回連続経口投与してもその血清中濃度推移に変化はなく、本剤は血中蓄積性を示さなかった。
4. 同時に実施した pivmecillinam (PMPC) 200mg 単回経口投与群 (13名) の成績と比較すると、最高血清中濃度および尿中回収率のいずれも BMPC 投与群の方が PMPC 投与群よりも有意に大で、BMPC の腸管吸収がすぐれていることが示唆された。

KW-1100 (Bacmecillinam, BMPC と略) は、アストラ社で開発された mecillinam (MPC) の新しい prodrug であり、pivmecillinam (PMPC) と同様、生体内で MPC に変換し抗菌活性を発揮する。BMPC は経口吸収性にすぐれ、PMPC に比して高い血清中濃度を示すものと報告されている^{1,2)}。

今回健康成人男子を対象として BMPC の臨床第 I 相試験を実施するとともに、その体内動態につき PMPC と比較検討した。

I. 試験方法

1. 被験者

健康診断により被験者として適格であると判断された被験者は Table 1 に示す成人男子で、年齢は 20~26 (平均 22 ± 2) 歳、身長は 156~190 (平均 172 ± 8) cm、体重は 52~82 (平均 64 ± 8) kg であった。

2. 使用薬剤および投与量・投与方法

単回投与試験では BMPC を 40mg (40mg カプセル $\times 1$), 100mg (50mg カプセル $\times 2$) および 200mg (50mg カプセル $\times 4$) 空腹時1回経口使用した。連続投与試験

では本剤を1回80mg1日3回計19回食前に経口使用した。

単回投与による PMPC との比較検討では、BMPC 同様 PMPC を 50mg (50mg 錠 $\times 1$) および 200mg (50mg 錠 $\times 4$) 空腹時経口使用した。

3. 試験スケジュールおよび検査項目

被験者は試験薬投与前日に入院し、試験期間中の食事を一定条件として試験を実施した。

単回投与試験および連続投与試験のスケジュールを Fig. 1 および Fig. 2 に、臨床検査項目を Table 2 に示した。

本剤使用による自覚症状の有無は問診あるいは被験者の訴えによりチェックし、所定の用紙に記録した。

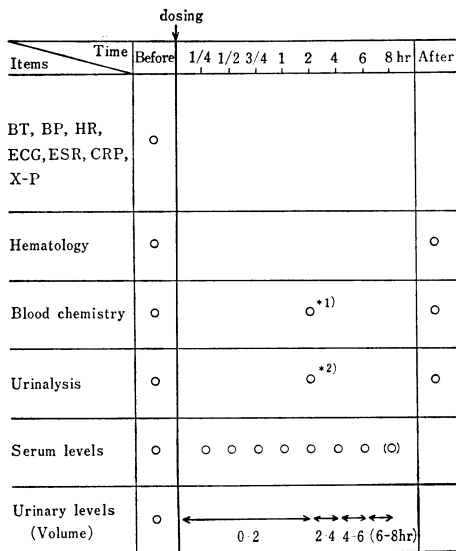
4. 濃度測定法

MPC の血清中および尿中濃度は、*E. coli* GN 2411-5 株を検定菌とするカップ法によって測定した。測定試料として、血清はそのまま、尿は M/15 リン酸塩緩衝液

Table 1 Characteristics of volunteers

	Drug & Dose	Volunteer	Age (yr.)	Height (cm)	Body weight (kg)
Single oral administration	BMPC 40mg PMPC 50mg	1. T.Ku.	21	165	56
		2. T.Ko.	20	172	68
		3. H.Yo.	20	177	59
		4. K.K.	21	175	73
		5. T.O.	20	182	80
		6. K.I.	21	163	54
		7. A.S.	22	174	55
		8. H.W.	20	167	59
		9. I.M.	22	180	65
		10. S.Y.	22	172	68
	BMPC 100mg 200mg PMPC 200mg	1. H.F.	24	161	58
		2. I.Y.	21	168	58
		3. T.Ko.	20	172	66
		4. S.K.	20	156	56
		5. K.S.	20	166	60
		6. T.T.	22	164	58
		7. T.Na.	22	174	64
		8. K.F.	23	172	66
		9. Y.I.	26	167	57
		10. S.A.	22	190	82
		11. T.Ni.	22	179	73
		12. Y.O.	20	180	73
		13. S.H.	20	175	65
Multiple oral administration	BMPC 80mg×3/d×7d	1. K.F.	23	172	66
		2. T.Ni.	22	179	73
		3. T.T.	22	164	58
		4. T.Y.	21	185	73
		5. H.Ya.	24	165	52

Fig. 1 Protocol of single oral administration study



*1) GOT, GPT
*2) Protein, Sugar

Fig. 2 Protocol of multiple oral administration study

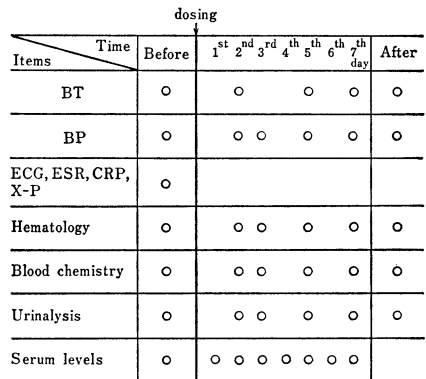
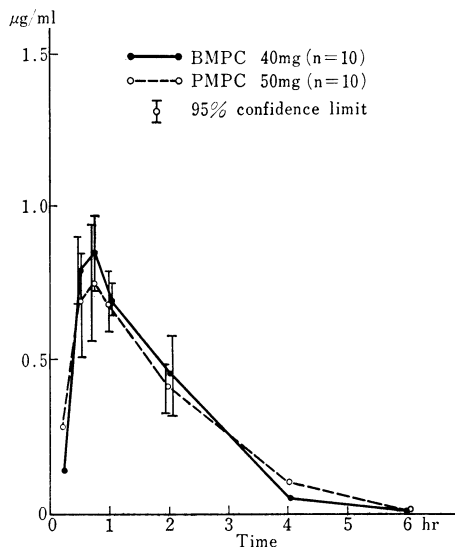


Table 2 Examination items

Physical examination	Blood pressure, Heart rate, ECG, Body temperature
Hematology	RBC, WBC, Hb, Ht, PLT, (ESR)
Blood chemistry	GOT, GPT, LDH, Al-P, T-Bil, ZTT, γ -GTP, T-P, A/G, (CRP), TG, T-Chol, BUN, Creatinine, UA, FBS, Na, K, Cl, Ca
Urinalysis	pH, Protein, Sugar, Ketone, Urobilinogen, Sp.Gr., Sediments

Fig. 3 Mean serum levels of MPC after single oral administration of BMPC or PMPC



(pH 7.0) で適宜希釈したものを用い、標準曲線は血清については Monitrol I を、尿については M/15 リン酸塩緩衝液を用いて作成した。

なお血液は採血後速やかに常法により血清を分離し、尿とともに測定時まで -80°C に凍結保存した。

5. 薬動学的解析

血清中濃度については、one compartment open model にしたがって、非線形最小二乗法プログラム³⁾により各種パラメーターを算出した。

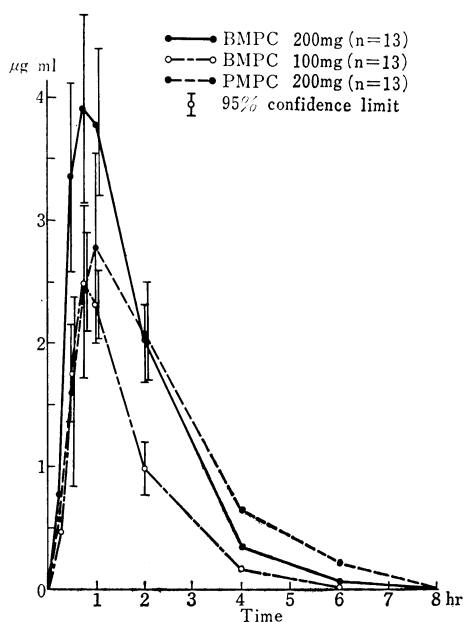
II. 成績

1. 忍容性

いずれの BMPC 投与群においても、本剤に起因すると考えられる自・他覚所見の異常は認められなかった。また投与終了後の臨床検査値にも全例に異常所見を認めなかった。

BMPC 単回投与群の被験者の 1 例 (症例 No. 12) にお

Fig. 4 Mean serum levels of MPC after single oral administration of BMPC or PMPC



いて試験開始時軽度のトランスアミナーゼ値の異常が認められた。本例は Al-P, 血清ビリルビン, γ -GTP, LDH など他の肝機能検査値が正常で、既往歴および自・他覚所見に異常がないために被験者としたが、本剤の投与によりトランスアミナーゼの上昇は認めなかった。

BMPC 投与前後における臨床検査値の推移を Table 3 ~ 6 に示した。

2. 血清中濃度

1) 単回投与試験

BMPC 40mg および PMPC 50mg 単回投与時の血清中濃度の平均値を Table 7, Fig. 3 に、BMPC 100mg, 200mg および PMPC 200mg 単回投与時の血清中濃度の平均値を Table 8, Fig. 4 に示した。また薬動学的パラメーターは一括して Table 10 に示した。

Table 3 Laboratory findings before and after single oral administration of EMPC 40mg

Case	Hematology					Blood Chemistry						Urinalysis			
	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Pro- tein	Glucose	Urobili- nogen	Sedi- ment		
1	T.Ku.	520*	17.5	50.0	4700	16	10		13.8	0.8	—	±	—		
		512**	16.8	50.0	4900	15	10	140	13.0	0.8	—	±	—		
2	T.Ko.	486	15.4	46.5	6100	16	10	158	12.9	0.9	—	±	—		
		460	15.5	45.0	5800	15	8	160	13.0	0.4	—	±	—		
3	H.Yo.	580	17.0	52.0	6900	10	6	214	13.3	0.8	—	±	—		
		560	16.6	51.0	6800	9	9	230	13.0	0.8	—	±	—		
4	K.K.	522	16.9	50.7	7400	11	5	95	14.8	0.7	—	±	—		
		510	15.8	50.2	8100	10	5	111	15.0	0.7	—	±	—		
5	T.O.	531	15.5	46.6	4200	13	9	71	15.0	0.9	—	±	—		
		511	15.0	46.0	4500	12	10	73	15.1	0.8	—	±	—		
6	K.I.	533	16.6	57.6	9900	13	10	253	13.5	0.9	—	±	—		
		466	14.7	43.9	6000	10	9	228	12.0	0.6	—	±	—		
7	A.S.	507	15.0	50.5	7200	11	8	97	14.9	0.9	—	±	—		
		478	14.0	42.5	5400	10	7	95	15.4	0.8	—	±	—		
8	H.W.	507	16.2	47.2	5100	9	5	167	14.4	0.7	—	±	—		
		492	15.4	52.8	5300	8	6	179	10.8	0.6	—	±	—		
9	I.M.	501	15.0	43.5	6500	7	6	148	15.0	0.9	—	±	—		
		505	15.6	53.6	6900	7	7	145	12.8	0.8	—	±	—		
10	S.Y.	507	16.2	47.2	5100	11	12	119	10.3	0.9	—	±	—		
						9	10	123	8.8	0.6	—	±	—		

* Before the administration

** After the administration

Table 4 Laboratory findings before and after single oral administration of BMPC 100mg

Case	Hematology				Blood Chemistry						Urinalysis			
	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Pro- tein	Glucose	Urobili- nogen	Sedi- ment	
1	H.F.	511*	16.3	50.3	5100	17	14	246	12.0	0.9	-	±	-	
		516**	16.7	50.9	5400	16	12	232	12.2	0.8	-	±	-	
2	I.Y.	479	15.4	48.9	7500	16	6	276	17.9	1.0	-	±	-	
		460	15.2	47.1	5300	20	10	269	15.4	0.9	-	+	-	
3	T.Ko.	451	14.5	47.4	6600	9	10	225	17.5	0.9	-	±	-	
		448	14.7	47.0	5500	12	10	271	13.5	0.8	-	+	-	
4	S.K.	507	16.3	52.1	14400	11	7	193	17.9	1.1	-	±	-	
		478	15.7	49.4	10400	11	4	200	14.4	0.8	-	±	-	
5	K.S.	485	16.0	51.6	5100	12	6	238	19.5	1.0	-	±	-	
		462	15.9	48.9	5100	17	9	258	19.2	0.9	-	±	-	
6	T.T.	491	15.2	49.7	5500	11	8	202	12.1	1.1	-	±	-	
		466	14.9	46.9	6100	14	5	201	12.7	0.9	-	±	-	
7	T.Na.	518	15.8	52.3	4900	14	6	140	14.0	1.0	-	±	-	
		503	15.8	50.8	5000	14	5	141	14.2	0.9	-	-	-	
8	K.F.	535	15.7	49.8	5500	13	6	186	13.8	1.1	-	±	-	
		528	15.5	51.1	6700	13	6	188	16.3	1.0	-	±	-	
9	Y.I.	518	15.4	51.6	7900	14	14	142	9.8	1.1	-	±	-	
		467	15.8	48.5	8600	13	10	146	11.0	1.0	-	±	-	
10	S.A.	540	16.3	51.5	6400	16	10	142	13.6	1.3	-	±	-	
		486	15.7	48.9	4100	16	9	142	14.4	1.3	-	±	-	
11	T.Ni.	519	16.7	51.0	8900	12	19	186	18.4	1.1	-	±	-	
		498	16.6	51.6	6200	15	17	191	17.8	0.9	-	+	-	
12	Y.O.	396	12.8	38.3	5200	44	78	236	12.6	1.1	-	±	-	
		479	16.0	48.8	4900	41	68	232	12.5	1.1	-	±	-	
13	S.H.	460	14.3	44.1	4800	14	8	146	11.8	1.1	-	±	-	
		451	14.9	46.8	6800	15	8	154	13.3	1.0	-	±	-	

* Before the administration

** After the administration

Table 5 Laboratory findings before and after single oral administration of BMPC 200mg

Case	Hematology					Blood Chemistry					Urinalysis			
	RBC ($\times 10^6$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Pro- tein	Glucose	Urobili- nogen	Sedi- ment	
1	H.F. 520* 486**	15.8 15.7	49.7 48.1	6700 6200	15 14	14 12	118 121	10.6 12.3	0.8 0.8	- -	- -	± ±	- -	
2	I.Y. 463 475	14.7 15.7	46.0 46.0	7700 6000	18 20	2 11	84 85	11.6 13.1	1.1 1.0	- -	- -	+ ±	- -	
3	T.Ko. 390 431	12.8 14.3	39.7 45.2	7300 6400	10 10	9 7	196 202	12.8 11.7	1.0 0.8	- -	- -	± +	- -	
4	S.K. 513 475	16.0 15.7	51.0 49.0	7500 6000	11 10	7 6	182 173	15.2 13.1	1.3 1.1	- -	- -	± +	- -	
5	K.S. 484 433	16.0 14.9	49.5 46.3	7200 5700	19 20	16 10	129 122	15.0 16.0	1.0 0.9	- -	- -	± ±	- -	
6	T.T. 502 485	15.6 15.5	49.2 49.2	7200 6300	14 15	10 8	210 212	14.4 16.4	1.0 1.0	- -	- -	± ±	- -	
7	T.Na. 533 489	15.8 15.3	51.6 49.0	6500 5400	11 11	7 5	151 146	12.4 14.9	1.1 1.0	- -	- -	± ±	- -	
8	K.F. 544 515	15.9 15.4	52.9 50.3	4000 4000	10 12	2 1	189 185	10.4 12.5	1.0 1.0	- -	- -	± ±	- -	
9	Y.I. 484 468	15.3 15.1	50.0 48.4	6700 6500	9 13	5 6	141 135	11.4 11.2	1.0 1.0	- -	- -	± +	- -	
10	S.A. 510 471	15.8 14.8	51.1 46.9	5100 5200	17 20	9 11	130 122	15.9 15.4	1.2 1.1	- -	- -	± ±	- -	
11	T.Ni. 549 504	17.5 16.5	57.1 52.1	5600 6000	15 16	16 16	196 206	21.8 20.6	1.0 0.9	- -	- -	± ±	- -	
12	Y.O. 510 487	16.6 16.1	52.3 49.7	4300 3700	55 51	93 87	237 230	12.1 12.6	1.0 1.0	- -	- -	± ±	- -	
13	S.H. 495 469	15.8 15.3	51.0 48.4	5900 4900	12 14	5 5	249 238	12.0 12.1	1.0 0.9	- -	- -	± ±	- -	

* Before the administration

** After the administration

Table 6 Laboratory findings before and after multiple oral administration of BMPC 80mg

Case	Hematology				Blood Chemistry						Urinalysis		
	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Pro- tein	Glucose	Urobili- nogen	Sedi- ment
1 K.F.	530*	16.6	48.6	4600	19	3	151	17.1	1.0	—	—	±	—
	510**	14.6	43.0	5500	10	4	127	16.4	0.9	—	—	±	—
2 T.Ni.	551	18.7	53.1	6800	12	19	183	25.4	0.9	—	—	±	—
	571	18.0	53.4	6800	19	35	196	17.0	0.9	—	—	±	—
3 T.T.	475	15.2	41.8	6800	8	5	166	10.5	0.9	—	—	±	—
	471	14.3	43.1	5700	12	9	166	16.5	0.7	—	—	±	—
4 T.Y.	485	16.5	46.0	6100	6	2	155	12.2	0.8	—	—	±	—
	493	15.6	46.4	5500	8	7	145	12.6	0.7	—	—	±	—
5 H.Ya.	443	15.9	44.2	4900	8	5	150	15.6	0.7	—	—	±	—
	461	14.9	45.9	6500	15	4	145	14.5	0.7	—	—	±	—

* Before the administration

** After the administration

Table 7 Mean serum levels of MPC after single oral administration of BMPC 40mg or PMPC 50 mg

Drug & Dose	Time (hr.)						Mean \pm S.D., $\mu\text{g/ml}$
	1/4	1/2	3/4	1	2	4	
BMPC 40mg	0.14 ± 0.10	0.79 ± 0.15	0.85 ± 0.16	0.69 ± 0.07	0.45 ± 0.17	0.05 ± 0.03	trace
PMPC 50mg	0.27 ± 0.19	0.68 ± 0.23	0.75 ± 0.25	0.68 ± 0.14	0.41 ± 0.11	0.10 ± 0.09	trace

Table 8 Mean serum levels of MPC after single oral administration of BMPC 100 mg and 200 mg or PMPC 200 mg

Drug & Dose	Time (hr.)							
	1/4	1/2	3/4	1	2	4	6	8
BMPC 100mg	0.46 ±0.57	1.76 ±0.63	2.49 ±0.66	2.31 ±0.45	0.98 ±0.33	0.16 ±0.07	0.01 ±0.01	trace
BMPC 200mg	0.77 ±0.83	3.35 ±1.24	3.91 ±1.21	3.78 ±0.96	2.02 ±0.49	0.33 ±0.05	0.06 ±0.02	trace
PMPC 200mg	0.58 ±0.45	1.59 ±1.23	2.43 ±1.09	2.78 ±1.23	2.08 ±0.64	0.64 ±0.13	0.22 ±0.05	trace

Table 9 Mean serum levels of MPC after multiple oral administration of BMPC 80 mg

Administration	Time (hr.)					
	1/2	3/4	1	2	4	6
1 st	1.14 ±0.32	1.60 ±0.12	1.75 ±0.21	0.89 ±0.16	0.23 ±0.13	0.04 ±0.06
19 th	1.56 ±0.28	1.73 ±0.26	1.60 ±0.20	0.75 ±0.17	0.17 ±0.03	trace

BMPC 投与時の血清中濃度は45分後に最高値を示し、その値は40mgで0.85 μ g/ml, 100mgで2.49 μ g/ml, 200mgで3.91 μ g/mlであり、用量依存性が認められた。また血清中の半減期は50分前後で血中からの消失は比較的速やかであった。

これらの成績をPMPC 投与時のそれと比較すると、BMPCはPMPCより速やかに最高血清中濃度に達し、その値も同一投与量では有意に大であった。血清中の半減期は両剤ほぼ同等であった。AUCは両剤とも投与量に比例して増大し、同一投与量では両剤はほぼ同等の値を示した。

2) 連続投与試験

BMPCを1回80mg 1日3回、連続19回経口使用した連続投与試験における初回および最終回投与時の血清中濃度推移をTable 9, Fig. 5に示した。最高血清中濃

Fig. 5 Mean serum levels of MPC after multiple oral administration of BMPC

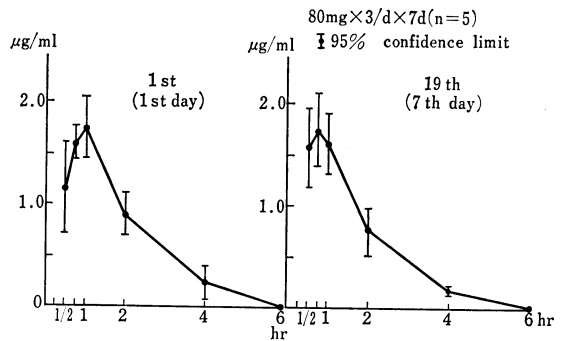


Table 10 Pharmacokinetic parameters on serum levels after oral administration of BMPC or PMPC

Parameters Drug & Dose	Tmax (hr.)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T1/2 (hr.)	AUC (hr· $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Kel (hr. ⁻¹)	Cl _{tot} (l/hr.)	Vd (l)	
BMPC 40mg	0.714 ±0.19	0.854 ±0.13	0.735 ±0.20	1.47 ±0.25	1.00 ±0.27	27.8 ±4.3	28.6 ±4.4	
	100mg	0.803 ±0.18	2.24 ±0.41	0.632 ±0.12	3.86 ±0.61	1.14 ±0.26	26.5 ±5.0	
	200mg	0.757 ±0.22	4.07 ±1.0	0.793 ±0.14	7.44 ±1.4	0.899 ±0.15	27.8 ±11.4	
	80mg (1 st admin.)	0.861 ±0.14	1.72 ±0.08	0.915 ±0.24	3.53 ±0.70	0.794 ±0.17	23.3 ±3.8	29.7 ±2.7
	80mg (19 th admin.)	0.650 ±0.09	1.79 ±0.25	0.917 ±0.11	3.24 ±0.58	0.765 ±0.09	25.3 ±4.6	33.5 ±6.9
PMPC 50mg	0.738 ±0.31	0.789 ±0.17	0.882 ±0.25	1.53 ±0.34	0.840 ±0.22	34.0 ±6.9	41.4 ±6.5	
	200mg	1.16 ±0.34	2.52 ±0.78	1.06 ±0.20	7.12 ±0.96	0.676 ±0.12	28.6 ±3.9	43.7 ±10.1

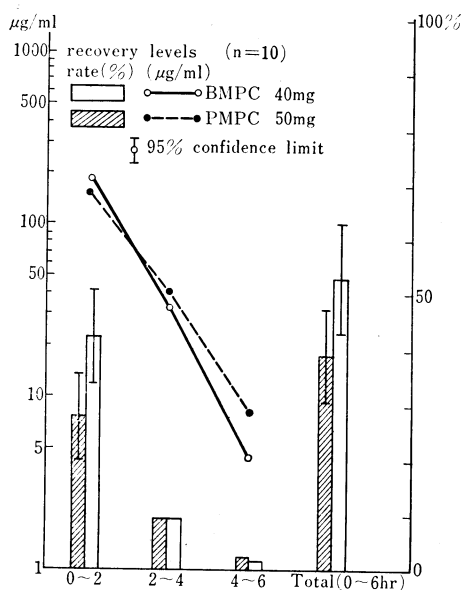
Table 11 Mean urinary levels and urinary recovery of BMPC or PMPC

Drug & Dose	Time interval (hr.)				Recovery (%) 0~6 or 0~8 (hr.)
	0~2	2~4	4~6	6~8	
BMPC 40mg	186±73	33±21	4±2	/	52.9±13.2
	42.3±11.0	9.2±4.9	1.4±0.8		
100mg	341±138	59±42	15±6.9	8±4.5	43.2±6.7
	32.4±8.6	8.2±3.4	1.9±1.3	0.6±0.5	
200mg	689±346	40±17	8±5	/	42.8±7.2
	32.6±7.5	9.3±3.1	2.0±1.2		
PMPC 50mg	150±76	40±17	8±5	/	39.0±11.2
	27.8±10.5	9.3±3.1	2.0±1.2		
200mg	461±308	157±57	59±27	11±3.3	34.6±12.6
	19.1±10.9	11.6±3.4	3.3±1.3	0.6±0.2	

mean ± S.D. of urinary conc's

mean ± S.D. of recovery rate

Fig. 6 Mean urinary levels and urinary recovery after single oral administration of BMPC or PMPC



度は初回投与では1時間値、19回投与では45分値であり、それぞれ1.75、1.73 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ同値であった。T_{1/2}, AUC, K_{el}も両者間に有意差は認められず、BMPCの血清中の蓄積性を認めなかった。

3) 尿中排泄

BMPCおよびPMPCの単回投与時の経時的尿中濃度および尿中回収率をTable 11, Fig. 6, 7に示した。BMPCは投与後6~8時間までに投与量の42.8~52.9%が尿中に排泄され、尿中濃度は投与後0~2時間に最高値を示し、投与量に応じて186~689 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。

PMPCにおいては、尿中回収率は投与量の34.6~39.0%とやや低く、それに対応して最高尿中濃度も150~461 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示した。

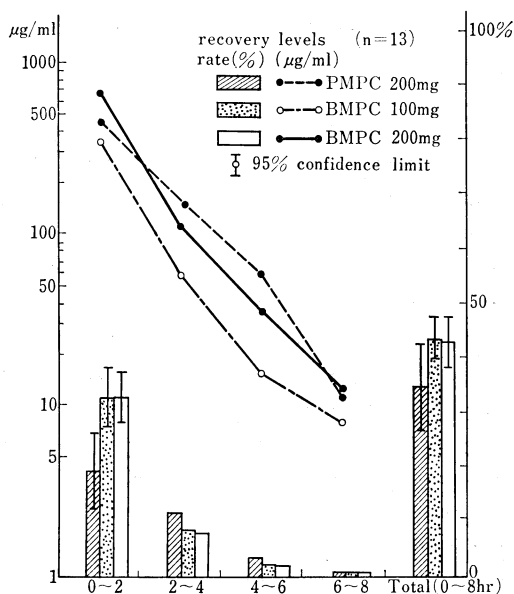
III. 考 按

BMPCはそれ自身は抗菌力を示さず、経口投与により消化管から吸収されるとMPCに代謝されて抗菌力を示すMPCのprodrugである。

活性体であるMPCは、尿路感染症の原因菌として分離頻度の大きい大腸菌、クレブシエラ属のほか、エンテロバクター属、サイトロバクター属などに強い抗菌力を示し、またPBP2に結合する点でABPCとその作用機作が異なるためにABPC耐性菌にも交差耐性を示さず強い抗菌力を示す特徴を持っている⁴⁾。

したがってBMPCが、前臨床試験において極めて高

Fig. 7 Mean urinary levels and urinary recovery after single oral administration of BMPC or PMPC



い安全性が報告されているように^{5,6)}、臨床においても消化器へ与える影響を含めて安全性が高いこと、また効率よく吸収されて高濃度に尿中に排泄されることの2点が確認されるならば、本剤は尿路感染症の治療に有用な経口剤であると考えられる。

われわれはBMPCの臨床試験を開始するにあたり、健康成人男子における安全性および吸収・排泄を検討するために臨床第I相試験を実施した。

BMPCの単回投与試験としては、40mgを10名に、また100mgおよび200mgを13名に空腹時に経口投与した。連続投与試験としては5名にBMPC 1回80mg 1日3回計19回食前に経口投与した。いずれの試験においても、全経過を通じて、消化器症状を含め自・他覚所見に何らの異常も認めなかった。血液学的、血液生化学的検査、尿検査などの臨床検査においても検査値異常は認めなかった。試験開始時に軽度のトランスアミナーゼの上昇を認めた一名の被験者でもトランスアミナーゼ値の上昇は認めず、本剤は肝機能にも悪影響を及ぼさないものと考えられる。

BMPC単回経口投与後の血清中濃度は速やかに上昇し、T_{max}は0.7~0.8時間で、C_{max}およびAUCは投与量に応じて増大し、用量依存性が認められた。同時にクロスオーバー法により検討されたPMPCのT_{max}は0.7~1.2時間で、C_{max}は、同一用量で比較するとBMPCよりもかなり低値を示すことから、BMPCの経

口吸収の良好なことが推測される。BMPC を 1 回 80mg 1 日 3 回計 19 回連続経口投与時の初回投与後 および 19 回投与後の血清中 T_{max} , C_{max} , $T_{1/2}$, AUC などの薬動力学的パラメーターにはほとんど変動がなく、血清中濃度推移からは本剤の連続投与による蓄積傾向は認めなかった。

BMPC 単回経口投与後の尿中濃度にも用量依存性が認められ、投与後 0~2 時間に尿中濃度は最も高く、投与後 6~8 時間までの累積尿中回収率は 40~50% であった。この尿中回収率は PMPC よりも 10% 内外高値ではあるが、他の多くの腎排泄型の β -lactam 抗生剤と比較すると必ずしも高値ではなく、本剤の一部が抗菌力の無い代謝物へ代謝されていることが考えられる。 β -lactam 環の開裂した ペニシロ酸の尿中回収率は 0~8 時間で 20~26% と報告されており、その他の代謝物を含めると BMPC の投与量の 60~80% が尿中に回収されていることとなり⁷⁾、この点からも本剤の経口吸収の良さが裏付けられている。

以上 BMPC はヒトにおいて経口吸収性にすぐれ、尿中排泄の良好な、比較的安全性の高い経口用抗生剤であり、主要な尿路感染菌に対して強い抗菌力を有することから、本剤は尿路感染症に臨床応用が可能な薬剤であると結論された。

文 献

1) LERNESTEDT, J. L. ; B. G. PRING & D. WESTERLIND:

Comparative Clinical Pharmacology of Bacmecillinam Alone or in Combination with Bacampicillin and Pivmecillinam. Current Chemotherapy and Infections Diseases Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC Vol. 1, p. 314-316 (American Society for microbiology, 1980)

- 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) YAMAOKA, K. ; Y. TANIGAWA, T. NAKAGAWA & T. UNO: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. J. Pharm. Dyn. 4 : 879~885, 1981
- 4) 齊藤 厚, 他 26 名: 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
- 5) 西条 敬, 西川 智, 原 卓司, 宮崎英治, 大黒友路: KW-1100 の安全性に関する研究 (第 1 報) マウス, ラット, イヌにおける急性毒性試験およびラット経口投与における亜急性, 慢性毒性試験。Chemotherapy 33 (S-3) : 43~59, 1985
- 6) 西条 敬, 出口隆志, 奈良間功, 齊藤 実: KW-1100 の安全性に関する研究 (第 2 報) サルにおける亜急性, 慢性毒性試験。Chemotherapy, 33 (S-3) 60~77, 1985
- 7) 小林 智, 井上顕信: Bacmecillinam の吸収, 分布, 代謝, 排泄。第 4 報 Bacmecillinam の人尿中代謝物。Jap. J. Antibiot. 38 : 1113~1116, 1985

PHASE I STUDY OF BACMECILLINAM

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, School of Medicine, Kyushu University

YASUAKI UJI

Department of Surgery, Tokyo Musashino Hospital

AKINOBU INOUE and SATOSHI KOBAYASHI

Pharmaceuticals Research Laboratory, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

Bacmecillinam is a new orally absorbed prodrug of the antibiotic mecillinam. Bacmecillinam was administered in single (40mg, 100mg and 200mg) or multiple (80mg t. i. d., 19doses) oral doses to 28 healthy volunteers.

The urinary recovery of mecillinam was ca. 50% independent of the dose when the drug was taken after overnight fasting.

The maximum mecillinam level in serum increased in proportion to the dose and were 0.85(40mg dose), 2.49 (100mg dose), and 3.91 μ g/ml (200mg dose).

The kinetic behavior of bacmecillinam was not influenced by repeated dosing at 80mg dose (three times a day, 19 doses).

The peak serum levels and urinary recoveries were significantly greater for bacmecillinam than for pivmecillinam after receiving single oral dose of 200mg.

Bacmecillinam and pivmecillinam were well tolerated during the study.