

## Pivmecillinam の吸収、排泄および体内分布について

山崎俊幸・畚野 剛・土屋皖司

武田薬品工業株式会社中央研究所

## 緒 言

Pivmecillinam は Mecillinam の 3 位側鎖に pivaloxyethyl がエステル結合した化合物<sup>1)</sup>で、Pivmecillinam を経口投与すると腸管粘膜内および血液中の非特異的な esterase の作用により速やかに加水分解されて Mecillinam となる<sup>2)</sup>。Mecillinam はグラム陰性桿菌、とくに *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などに Ampicillin より強い抗菌力を示し<sup>1)3)4)</sup>、これら菌株によるマウス実験の感染症においても経口投与により Pivmecillinam は Ampicillin よりすぐれた予防効果を示す<sup>5)</sup>。そこで Pivmecillinam を経口投与したマウス、ラット、ウサギおよびイヌにおける Mecillinam の血漿および臓器濃度および尿、胆汁排泄について検討した。

## 実験材料および実験方法

1) 薬剤：Pivmecillinam (Lot No. 3) および Mecillinam (Lot 740311-1) は武田薬品工業株式会社で合成したものをを用いた。

2) 供試動物：マウスは CF #1/H, 雄, 5 週令, 体重 20.5~28 g を, ラットは JCL : Sprague-Dawley/T, 雄, 7~8 週令, 体重 220~290 g を, ウサギは市販雑系, 雄, 体重 2.0~3.2 kg を, イヌは体重 6.5~16 kg の雌性雑犬および体重 8~11 kg の雌性ビーグル犬 (日本 EDM 株式会社より購入) をそれぞれ用いた。

3) 投与量および投与方法：投与量はマウス、ラット、ウサギでは Pivmecillinam の 100 mg/kg (68.4 mg Mecillinam/kg), イヌでは 20 mg/kg (13.7 mg Mecillinam/kg) としマウス、ウサギ、イヌでは所要量の薬剤をそれぞれ 0.2, 10 および 20 ml の蒸留水に溶解し、またラットでは 20 mg/ml の水溶液を調製し体重毎に所要量 (1.10~1.45 ml) をゾンデを用いて胃内に投与した。またイヌでは薬剤投与前、約 20 時間の絶食を行ったが、他の動物では特に絶食は行なわなかった。

## 4) 検査材料の採取

i) 血漿：マウスおよびラットではエーテル麻酔下で腋窩動、静脈の切断により、ウサギでは股静脈より、イヌでは前腕正中皮静脈および小伏在静脈より少量のヘパ

リンとともに採血した。マウスでは 2 匹分の血液をプールした。血液は直ちに 3,000 rpm 15 分遠心沈澱し血漿を分離した。

ii) 尿：マウスおよびラットでは代謝ケージを用いて 1 匹毎の尿を採取し assay 可能な量の検体が得られ次第、直ちに、そのままあるいは 1/10 M phosphate buffer solution (PBS) (pH 7.0) で 10 倍に希釈後、凍結保存した。ウサギおよびイヌ (ビーグル犬) では尿道外口部よりロブネルカテーテル 3 号 (日本ブラウンズウィック K.K.) を挿入し、流出する膀胱尿を経時的に採取し直ちに凍結保存した。

iii) 胆汁：“ミントール” (タナベ) の腹腔内注射により軽度麻酔したラットを開腹し、総胆管にポリエチレンチューブを挿入し、流出する胆汁を経時的に採取し直ちに凍結保存した。

iv) 臓器：マウスおよびラットでは薬剤投与後 1/2, 1, 2, 4, 6 および 8 時間に腋窩動、静脈切断によりまた、ウサギおよびイヌ (雑犬) では 1 および 6 時間に頸静脈より放血死した。マウスでは肺、脾、肝、腎を摘出し 2 匹分の各臓器をプールした。ラットおよびウサギでは肺、脾、肝、腎を、またイヌ (雑犬) では肺、脾、肝、腎、副腎、卵巣および脳を摘出した。

5) 抗生物質濃度測定：*E. coli* NIHJ を試験菌とする薄層カップ法<sup>6)</sup>により Pivmecillinam 投与後の各種動物の血漿、尿、胆汁および臓器の Mecillinam 濃度を測定した。実験に用いた各種動物の血漿、または 5 倍以上に希釈した尿および胆汁で作製した Mecillinam の希釈系列による標準曲線は PBS によるそれと一致したのでこれら検体の濃度は PBS 溶液による標準曲線から算定した。臓器は臓器重量の 9 倍量の PBS を加えて Ultra-Turax Type TP18/2 (Janke & Kunkel K.G.) を用いて 10 倍乳剤とし 3,000 rpm 15 分遠心沈澱し、その上清をそのままあるいは PBS で希釈後、濃度測定に用い、PBS 溶液による標準曲線から濃度を求めた。なお各種臓器ホモジネイトと種々な濃度の Mecillinam の混合物からの Mecillinam の回収率は 83% 以上であった。また尿および胆汁中の Mecillinam は尿および胆汁の pH が極端にアルカリ側でない限り失活はみられなかつ

た。

### 実験結果

#### I. 血漿および臓器濃度

i) マウス：Pivmecillinam の100 mg/kg を経口投与したマウスでの Mecillinam 濃度は腎，肝，血漿，肺，脾の順に高かった。いずれも最高濃度は Pivmecillinam 投与後30分にみられ肝では43.1  $\mu\text{g/g}$ ，腎では46.2  $\mu\text{g/g}$  であり血漿の10.9  $\mu\text{g/ml}$  より高く，肺および脾ではそれぞれ4.6  $\mu\text{g/g}$ ，1.8  $\mu\text{g/g}$  であった。また肝および腎では8時間後，血漿と肺では4時間後，また脾では2時間後まで Mecillinam が認められた (Table 1)。

ii) ラット：Pivmecillinam の100 mg/kg を経口投与したラットの Mecillinam 濃度は肝，腎，血漿，肺，脾の順に高く，最高濃度は薬剤投与後 $\frac{1}{2}$ ～1時間にみられ，肝では31.9  $\mu\text{g/g}$ ，腎では12.8  $\mu\text{g/g}$  で血漿の6.2

$\mu\text{g/ml}$  より高く，肺および脾ではそれぞれ2.2  $\mu\text{g/g}$ ，0.7  $\mu\text{g/g}$  であった。その後 Mecillinam 濃度は低下し，肝，腎および血漿では8時間後，肺では4時間後，脾では2時間後まで認められた。ラットではマウスにくらべ Mecillinam の最高濃度は低かったが特に肝においては長時間 Mecillinam 濃度が持続した (Table 2)。

iii) ウサギ：Pivmecillinam の100 mg/kg を経口投与したウサギの血漿中濃度は投与後30分に7.12  $\mu\text{g/ml}$  の最高濃度を示し，その後緩徐に減少し，8時間後においても1.38  $\mu\text{g/ml}$  を認めた (Table 3)。Table 4に Pivmecillinam 投与後1および6時間の血漿および臓器における Mecillinam 濃度を示した。投与1時間後では腎に極めて高濃度 (43.8  $\mu\text{g/g}$ ) に分布した。しかし肝濃度は3.2  $\mu\text{g/g}$  で血漿の5.9  $\mu\text{g/ml}$  より低く，他の動物種における Mecillinam の分布と異った。6時間後には肺，脾および肝には検出されなかった。

iv) イヌ：Pivmecillinam の20 mg/kg をイヌ (ビー

Table 1 Plasma and tissue levels of Mecillinam after single oral dose of 100 mg/kg of Pivmecillinam (equimolar to 68.4 mg/kg of Mecillinam) to mice

Organ	Mecillinam concentration in $\mu\text{g/g}$ or ml (mean $\pm$ SD)					
	Time after administration (hours)					
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6	8
Lung	4.6 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.3	0.43 $\pm$ 0.10	—*	—
Spleen	1.8 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 0.7	0.65 $\pm$ 0.13	—	—	—
Liver	43.1 $\pm$ 9.4	20.2 $\pm$ 11.0	8.1 $\pm$ 4.1	3.0 $\pm$ 1.0	0.63 $\pm$ 0.17	0.45 $\pm$ 0.37
Kidney	46.2 $\pm$ 23.4	18.0 $\pm$ 6.2	8.4 $\pm$ 5.9	2.5 $\pm$ 1.7	0.45 $\pm$ 0.13	0.40 $\pm$ 0.55
Plasma	10.9 $\pm$ 2.5	4.8 $\pm$ 1.5	1.7 $\pm$ 0.7	0.58 $\pm$ 0.13	—**	—

Nonfasted, eight male CF #1/H mice weighing 20.5~22 g were used on each time.

Not detected. \*.....<0.2  $\mu\text{g/g}$  \*\*.....<0.02  $\mu\text{g/ml}$

Table 2 Plasma and tissue levels of Mecillinam after single oral dose of 100 mg/kg of Pivmecillinam (equimolar to 68.4 mg/kg of Mecillinam) to rats

Organ	Mecillinam concentration in $\mu\text{g/g}$ or ml (mean $\pm$ SD)					
	Time after administration (hours)					
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6	8
Lung	2.2 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.2	—*	—
Spleen	0.7 $\pm$ 0.3	0.7 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.1	—	—	—
Liver	29.8 $\pm$ 8.2	31.9 $\pm$ 13.3	12.0 $\pm$ 3.5	5.8 $\pm$ 1.1	3.0 $\pm$ 1.4	2.1 $\pm$ 0.4
Kidney	12.8 $\pm$ 4.0	8.9 $\pm$ 2.8	4.5 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.2
Plasma	6.2 $\pm$ 1.9	4.4 $\pm$ 1.6	2.0 $\pm$ 0.7	0.7 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1

Nonfasted, five male Sprague-Dawley rats weighing 230~275 g were used on each time.

\*.....Not detected. (<0.2  $\mu\text{g/g}$ )

Table 3 Plasma levels of Mecillinam after single oral dose of 100 mg/kg of Pivmecillinam (equimolar to 68.4 mg/kg of Mecillinam) to rabbits

Animal No.	Plasma level (Measured as Mecillinam in $\mu\text{g/ml}$ )					
	Time after administration (hours)					
	1/2	1	2	4	6	8
1	9.1	6.9	5.1	2.2	1.0	0.5
2	5.4	6.6	3.5	2.3	2.0	1.6
3	7.9	7.7	6.2	1.7	0.8	0.3
4	6.9	7.1	6.3	4.6	2.4	2.5
5	6.3	6.5	6.7	4.5	2.3	2.0
Mean $\pm$ SD	7.12 $\pm$ 1.43	6.96 $\pm$ 0.48	5.56 $\pm$ 1.30	3.06 $\pm$ 1.38	1.70 $\pm$ 0.75	1.38 $\pm$ 0.95

Nonfasted, male rabbits weighing 2.5~3.1 kg were used.

Table 4 Plasma and tissue levels of Mecillinam after single oral dose of 100 mg/kg of Pivmecillinam (equimolar to 68.4 mg/kg of Mecillinam) to rabbits

Organ	Mecillinam concentration in $\mu\text{g/g}$ or ml (mean $\pm$ SD)	
	Time after administration	
	1 hr.	6 hrs.
Lung	2.1 $\pm$ 0.6	—*
Spleen	0.88 $\pm$ 0.22	—
Liver	3.2 $\pm$ 0.9	—
Kidney	43.8 $\pm$ 9.9	3.3 $\pm$ 3.6
Plasma	5.9 $\pm$ 2.0	0.55 $\pm$ 0.44

Nonfasted, four male rabbits weighing 2.0~2.3 kg were used on each time.

\*.....Not detected (<0.2  $\mu\text{g/g}$ )

グル犬)に経口投与後の血漿中濃度は、投与後1時間に4.16  $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し、その後、急速に減少したが、8時間後にもわずかに認められた (Table 5)。Table 6に同量の Pivmecillinam を雑犬に投与後、1および6時間の血漿および臓器における Mecillinam 濃度を示した。投与1時間後における Mecillinam 濃度は肝および腎に高くそれぞれ13.2  $\mu\text{g/g}$ 、11.2  $\mu\text{g/g}$ であり、血漿の4.8  $\mu\text{g/ml}$ より高く、肺、脾、卵巣、および副腎には0.6~2.33  $\mu\text{g/g}$ を認めた。また6時間後では肝、腎および血漿中に抗菌活性を認めた。

## II. 尿中排泄率

Pivmecillinam 100 mg/kg の経口投与によりマウスでは投与後8時間以内に Mecillinam としての投与量の

Table 5 Plasma levels of Mecillinam after single oral dose of 20 mg/kg of Pivmecillinam (equimolar to 13.7 mg/kg of Mecillinam) to beagle dogs

Animal No.	Plasma level (Measured as Mecillinam in $\mu\text{g/ml}$ )					
	Time after administration (hours)					
	1/2	1	2	4	6	8
1	2.4	3.2	2.6	0.4	0.1	0.06
2	0.8	2.1	2.0	0.4	0.06	0.02
3	5.4	5.6	2.3	0.4	0.1	0.03
4	1.7	3.1	1.7	0.3	0.06	0.02
5	4.3	3.4	1.7	0.4	0.2	0.06
6	7.2	6.7	1.3	0.9	0.1	0.04
7	3.1	5.0	2.4	0.4	0.1	0.03
Mean $\pm$ SD	3.56 $\pm$ 2.23	4.16 $\pm$ 1.64	2.00 $\pm$ 0.46	0.45 $\pm$ 0.19	0.10 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.02

Fasted, female beagle dogs weighing 8~11 kg were used.

Table 6 Plasma and tissue levels of Mecillinam after single oral dose of 20 mg/kg of Pivmecillinam (equimolar to 13.7 mg/kg of Mecillinam) to mongrel dogs

Organ	Mecillinam concentration in $\mu\text{g/g}$ or ml (mean $\pm$ SD)	
	Time after administration	
	1 hr.	6 hrs.
Lung	2.33 $\pm$ 0.34	—*
Spleen	1.13 $\pm$ 0.25	—
Liver	13.2 $\pm$ 2.5	0.50 $\pm$ 0.16
Kidney	11.2 $\pm$ 2.5	0.78 $\pm$ 0.51
Ovary	1.90 $\pm$ 0.29	—
Adrenal	0.60 $\pm$ 0.08	—
Plasma	4.80 $\pm$ 0.76	0.20 $\pm$ 0.08

Fasted, four female mongrel dogs weighing 4.5~16 kg were used on each time.

\*.....Not detected. ( $<0.2 \mu\text{g/g}$ )

Table 7 Urinary excretion of Mecillinam after single oral dose of 100 mg/kg of Pivmecillinam to mice and rats

Animal	Dose (mg/kg)	Mean urinary excretion of Mecillinam (% of dose $\pm$ SD)		
		0 ~ 8 hrs.	8 ~ 24 hrs.	0 ~ 24 hrs.
Mice (n = 5)	100 (68.4*)	24.6 $\pm$ 5.9	0.54 $\pm$ 0.44	25.2 $\pm$ 5.8
Rats (n = 12)		10.1 $\pm$ 2.5	1.50 $\pm$ 1.11	11.6 $\pm$ 2.1

Urine samples were collected using metabolism cages.

\*.....Figure in parenthesis indicates dose as Mecillinam.

Table 8 Urinary excretion of Mecillinam after single oral dose of Pivmecillinam to rabbits and beagle dogs

Animal	Dose (mg/kg)	Mean urinary excretion of Mecillinam (% of dose $\pm$ SD)				
		0 ~ 2 hrs.	2 ~ 4 hrs.	4 ~ 6 hrs.	6 ~ 8 hrs.	0 ~ 8 hrs.
Rabbits (n = 5)	100 (68.4*)	5.80	7.62	3.24	2.46	19.6 $\pm$ 4.1
Beagle dogs (n = 7)	20 (13.7*)	12.3	5.13	0.79	0.31	18.5 $\pm$ 4.6

Urine samples obtained by urethral catheterization.

\*.....Figures in parentheses indicate dose as Mecillinam.

Table 9 Biliary excretion of Mecillinam after single oral dose of 100 mg/kg of Pivmecillinam (equimolar to 68.4 mg/kg of Mecillinam) to rats

Animal No.	Biliary excretion (% of dose)				
	0 ~ 2 hrs.	2 ~ 4 hrs.	4 ~ 6 hrs.	6 ~ 8 hrs.	0 ~ 8 hrs.
1	0.28	0.14	0.01	0.003	0.45
2	0.11	0.026	0.027	0.029	0.19
3	0.29	0.05	0.002	—	0.34
4	0.09	0.02	—	—	0.11
5	0.03	0.10	0.053	0.008	0.19
Mean $\pm$ SD	0.16	0.067	0.018	0.008	0.25 $\pm$ 0.13

Nonfasted, male Sprague-Dawley rats weighing 260~285 g were used.

Bile samples obtained from the common bile duct by cannulization.

24.6%, また24時間までに25.2%が排泄された。ラットでは投与後8時間までに10.1%, また24時間までに11.6%が排泄されたが, ラットにおける Mecillinam の排泄率はマウスのその約 $\frac{1}{2}$ であった。いずれの動物においても尿に排泄される Mecillinam の大部分は薬剤投与後8時間以内に排泄された (Table 7)。ウサギに Pivmecillinam の100 mg/kg を投与すると8時間後までに Mecillinam としての投与量の19.6%が, またイヌ (ビーグル犬) に Pivmecillinam の20 mg/kg を経口投与した場合には18.5%がそれぞれ尿に排泄された。しかしウサギではイヌにくらべ尿中排泄速度が緩徐であった (Table 8)。

### III. 胆汁中排泄率

胆管瘻設置ラットに Pivmecillinam の100 mg/kg を経口投与すると投与後8時間以内に Mecillinam としての投与量の0.25%が胆汁に排泄され, ラットにおける Mecillinam の尿中排泄率にくらべはるかに少なかった (Table 9)。

## 考 察

Pivmecillinam をヒト<sup>2)</sup>またはラット<sup>6)</sup>に経口投与すると血液中にすみやかに Mecillinam が認められ, Pivmecillinam は認められないと報告されている。マウス, ラット, ウサギ, イヌに Pivmecillinam を経口投与し, Mecillinam として測定される抗菌性物質を追求すると投与30分後にはすでに血漿および各臓器に認められ, マウス, ラット, イヌでは肝, 腎に, またウサギでは腎に高濃度に分布した。また血漿および臓器の Mecillinam 濃度はその最高濃度レベルに応じて持続した。血漿濃度の減少はマウスでは早く, 4時間以後は認められなかったが, ラット, ウサギ, イヌでは6ないし8時間にわたって認められた。尿へは薬剤投与8時間以内に Mecillinam としての投与量のマウスで24.6%, ラットで10.1%, ウサギでは19.6%が排泄された。

一方ラットでの胆汁への Mecillinam の排泄率は尿へのその約 $\frac{1}{40}$ と少なく Mecillinam の主排泄経路は尿路であると考えられる。常盤ら<sup>7)</sup>は<sup>14</sup>C 標識 Pivmecillinam をラットに経口投与し, 尿への放射能の排泄が胆汁へのそれにくらべ多く, 投与後48時間の尿への放射能の排泄率は23.9%であったとし, また放射能活性より求めた Mecillinam 濃度と bioassay により求めたその比は投与後の時間とともに抗菌活性比率が減少し, 24時間尿では殆んど抗菌活性が認められないと述べている。このような放射能活性値と抗菌活性値の比率の差を考慮

するならば常盤らの成績と本実験で得られたラットにおける Mecillinam の尿中排泄率は近いものと考えられ, ラットにおける特に低い尿中排泄率は動物種差と考えるべきかも知れない。マウス, ラット, ウサギ, イヌ (ビーグル犬) における Mecillinam の尿中排泄率 (11.6~25.2%) が低いことは, ラットに<sup>14</sup>C 標識 Pivmecillinam を経口投与後, 糞中に約75%の放射能が排泄される<sup>7)</sup>ことや, ウサギおよびイヌに Mecillinam を静脈内注射すると高い Mecillinam の尿中排泄率 (約67%) (Chemotherapy 投稿予定) が得られるのでこれら動物における Pivmecillinam の消化管からの吸収が劣ることに起因するものと思われる。

各種の実験動物に Pivmecillinam を投与すると Mecillinam として測定される抗菌性物質は各臓器に広く分布し, 尿および胆汁にも高い Mecillinam 濃度が認められ, かつまた Mecillinam がグラム陰性桿菌に極めて低い濃度で抗菌活性を示すことを考え合せると Pivmecillinam をこれら菌による感染症に経口ペニシリンとして用いることが示唆される。

## 結 論

Pivmecillinam の100 mg/kg をマウス, ラット, ウサギに, また20 mg/kg をイヌに経口投与し, 血漿および臓器の Mecillinam 濃度および Mecillinam の尿および胆汁排泄について検討した。

1) Pivmecillinam は消化管よりすみやかに吸収され, Mecillinam の最高濃度は薬剤投与後 $\frac{1}{2}$ ~1時間に認められた。

2) Mecillinam として測定された抗菌性物質は脳を除く各臓器に広く分布し, 特に肝および腎に高濃度に認められた。

3) 尿には投与後8時間までに Mecillinam としての投与量のマウスでは24.6%, ラットでは10.1%, ウサギでは19.6%, イヌでは18.5%が排泄された。

4) ラットにおける投与後8時間までの Mecillinam の胆汁中排泄率は Mecillinam としての投与量の0.25%であった。

本実験期間は昭和49年4月より49年12月までである。

## 文 献

- 1) LUND, F. & L. TYBRING: 6 $\beta$ -Amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature (New Biol.)* 236: 135~137, 1972
- 2) ROHOLT, K.; B. NIELSEN & E. KRISTENSEN: Pharmacokinetic studies with Mecillinam and Pivmecillinam. *Chemotherapy (Basel)* 21: 146~166, 1975

- 3) GREENWOOD, D. ; H. BROOKS, R. GARGAN & F. O'GRADY : Activity of FL-1060, A new  $\beta$ -lactam antibiotic against urinary tract pathogens. *J. Clin. Path.* 27 : 192~197, 1974
- 4) TYBRING, L. : Mecillinam (FL-1060), A 6 $\beta$ -amidino penicillanic acid derivative : *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8 : 266~276, 1975
- 5) 山崎俊幸, 林 良吾, 土屋皖司 : Pivmecillinam の *in vivo* 抗菌作用について。 *Chemotherapy* 25(1) : 87~93, 1977
- 6) 畚野 剛, 前田憲一 : Mecillinam の体液濃度測定法。 *Chemotherapy* 25(1) : 105~108, 1977
- 7) 常盤知宜 他 : Pivmecillinam の吸収, 分布, 排泄に関する研究。未発表
- 8) 常盤知宜 他 : Pivmecillinam の腸管吸収に関する研究。未発表

## ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF PIVMECILLINAM

TOSHIYUKI YAMAZAKI, TAKESHI FUGONO and KANJI TSUCHIYA  
Central Reserch Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

Plasma levels, tissue distribution and urinary and biliary excretion of mecillinam after oral administration of pivmecillinam were studied in mice, rats, rabbits given a dose of 100 mg/kg and in dogs given a dose of 20 mg/kg.

1) The absorption of pivmecillinam was so rapid that antibiotic levels in blood and tissues as mecillinam were found to reach the peak 0.5 or 1 hour after administration.

2) Antibiotic activity which was measured as mecillinam distributed widely in visceral organs and relatively high distribution was noted in the liver and kidney.

3) Within 8 hours after pivmecillinam administration, approximately 25, 10, 20 and 19% of the given dose as mecillinam were excreted via urine in mice, rats, rabbits and dogs, respectively.

4) Biliary excretion of mecillinam in rats was 0.25 % of the given dose as mecillinam within 8 hours after pivmecillinam administration.