

## Pivmecillinam に関する基礎的研究

清水 喜八郎

筑波大学内科学教室

熊田 徹平

東京女子医科大学内科学教室

奥住 捷子

東京大学医学部中央検査部

Pivmecillinam は内服用の合成 penicillin であるが、その化学構造上 6 位の側鎖に特徴があり、従来の合成 penicillin の acyl 結合に対して、本剤は二重結合になった amidino 結合で、その末端に N を含む 7 員環の hexamethyleneimino 基がついている。

また、pivaloyloxymethylester 型であるので、腸管よりの吸収時、Pivmecillinam から Mecillinam への脱エステル化が行なわれる。したがって生体内において作用するのは Mecillinam である。

そこで、生体内での活性物質 Mecillinam によって抗菌力の実験を行ない、生体内動態については、Mecillinam について濃度測定を行なった。

## 抗 菌 力

## 1) 測定方法

臨床分離の *E. coli* 18 株、*Klebsiella* 50 株、*Serratia* 26 株、*Acinetobacter* 27 株について Mecillinam の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法により測定を行なった。同時に Ampicillin (ABPC) の MIC をあわせ測定し Mecillinam の抗菌力と比較した。

## 2) 測定成績

Mecillinam の *E. coli* 18 株に対する抗菌力は、Table 1, Fig. 1 に示すごとく接種菌量  $10^8$ /ml の場合は、MIC は ABPC に比して悪く、すべての株は  $25 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した。接種菌量を  $10^6$ /ml にすると Mecillinam の MIC は、ほとんどが  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下であり、ABPC に比してすぐれており、ABPC 耐性菌による抗菌力を示すものがかなり認められた。ABPC は

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to Mecillinam and Ampicillin

Antibiotics		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Inoculum size $10^8$ /ml										
			Total	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
Mecillinam	Strains	18								5	2		11
	%	100								27.8	11.1		61.1
ABPC	Strains	18				1	1	4	1			2	9
	%	100				5.6	5.6	22.2	5.6			11.1	50

Antibiotics		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Inoculum size $10^6$ /ml										
			Total	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
Mecillinam	Strains	18	11	2	2	1							2
	%	100	61.1	11.1	11.1	5.6							11.1
ABPC	Strains	18			1	1	3	3			1	1	8
	%	100			5.6	5.6	16.7	16.7			5.6	5.6	44.2





Fig. 3 Correlogram between Mecillinam and Ampicillin  
*Serratia* 26 strains

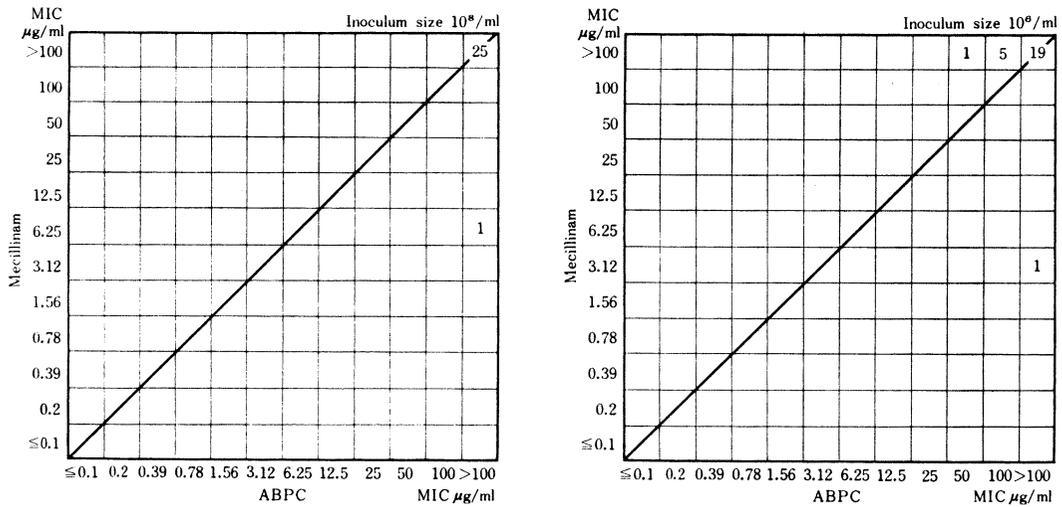


Table 4 Susceptibility of *Acinetobacter* to Mecillinam and Ampicillin

MIC (μg/ml)		Inoculum size 10 <sup>8</sup> /ml													
		Total	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
Antibiotics	Strains	27													27
	%	100													100
Mecillinam	Strains	27													27
	%	100													100
ABPC	Strains	27										2	12	13	
	%	99.9										7.4	44.4	48.1	

MIC (μg/ml)		Inoculum size 10 <sup>6</sup> /ml												
		Total	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Antibiotics	Strains	27						1				1	6	19
	%	100						3.7				3.7	22.2	70.4
Mecillinam	Strains	27									4	14	5	4
	%	100									14.8	51.9	18.5	14.8
ABPC	Strains	27								4	14	5	4	
	%	100								14.8	51.9	18.5	14.8	

18時間培養した菌液を1%に培地に加え直径9cmのプラスチックシャーレに10mlあて流し固化し測定に供した。培地はBacto Antibiotic Medium 4 (Difco) 寒天濃度1.5%を用いた。Mediumの標準希釈液はpH7.0 1/15Mリン酸緩衝液を用い、100 μg/mlから倍々希釈で0.025 μg/mlまでの濃度段階を作製し、標準曲線を作製した。検体をカップへ注入し4℃、2時間拡散後、37℃で18時間培養、判定した。血清は希釈せず、そのまま

を、尿は20倍希釈、40倍希釈したものを実験に供した。

2) 被験対象および実験方法

健康人3例(28才70kg, 28才65kg, 27才54kg)にPivmecillinam 100mg, 200mg 空腹時投与およびPivmecillinam 100mg 食後30分投与を各1週間の間隔のもとにcross-overの形で投与した。3例同一の食事を供した。血中濃度は、各投与後1時間、2時間、4時

Fig. 4 Correlogram between Mecillinam and Ampicillin  
*Acinetobacter* 27 strains

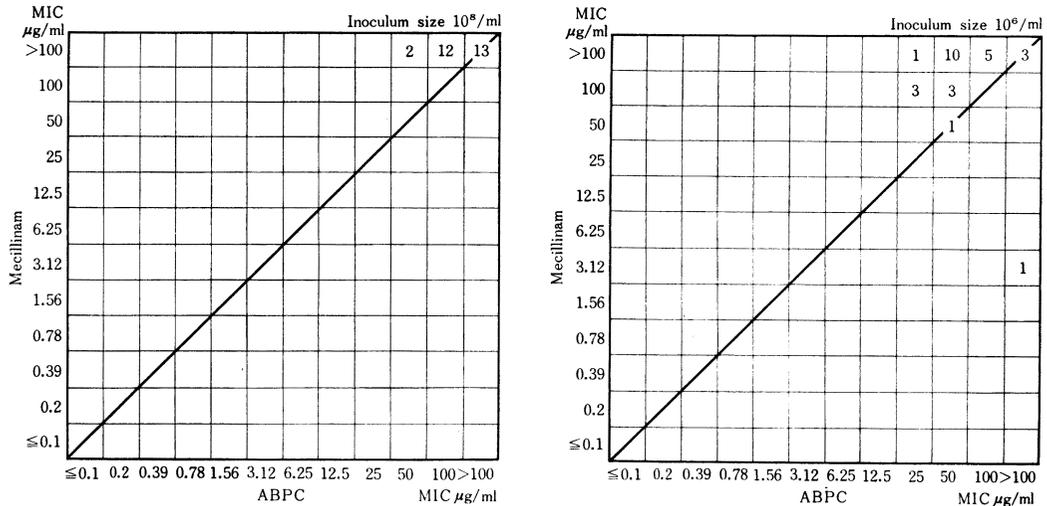
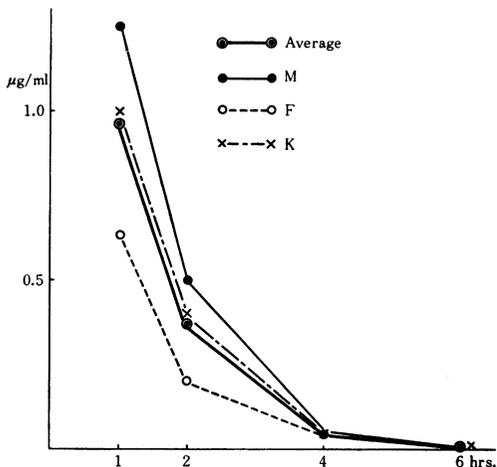


Table 5 Serum concentrations of Mecillinam after single oral administration of Pivmecillinam (fasting)

	100 mg				200 mg			
	1	2	4	6 hrs.	1	2	4	6 hrs.
M	1.25 $\mu\text{g/ml}$	0.5	0.06	0	2.1	0.44	0.12	0.03
F	0.64	0.2	0.04	0	0.44	0.23	0.09	0.05
K	1.0	0.4	0.05	0	0.8	0.44	0.12	0.03
Average	0.96	0.37	0.05	0	1.11	0.37	0.11	0.01

Fig. 5 Serum concentrations of Mecillinam after single oral administration of Pivmecillinam 100 mg (fasting)



間、6時間値について、尿中濃度は0～1時間、1時間～2時間、2時間～4時間、4時間～6時間の検体について測定した。尿中回収率は測定時間毎に尿量をあわせ測り、前記の尿中濃度から6時間までの尿中排泄量を算出し、投与量に対する回収率を計算した。

### 3) 実験成績

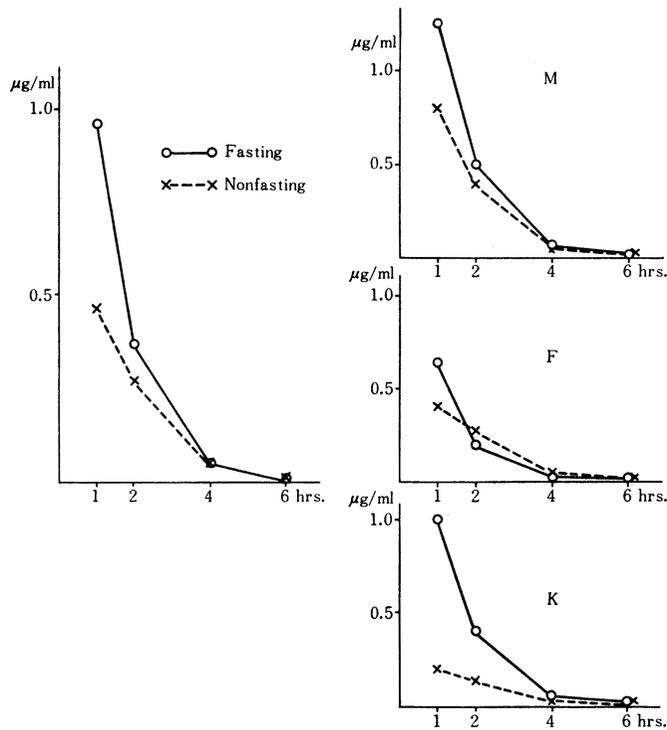
#### a. 血中濃度

Pivmecillinam 100 mg を空腹時1回経口投与後の血中濃度については Table 5, Fig. 5 のごとき成績がえられた。3例平均で、投与後1時間0.96  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で0.37  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で0.05  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間では測定できなかった。各例とも1時間で最高血中濃度を示した。200 mg 空腹時経口投与後の血中濃度は Table 5 に示すごとく、3例平均で1時間1.11  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で0.37  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で0.11  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間で0.01  $\mu\text{g/ml}$  を示した。1例のみ 200 mg 投与で血中濃度が高くなった

Table 6 Serum concentrations of Mecillinam after single oral administration of Pivmecillinam 100 mg (fasting or nonfasting)

	Fasting				Nonfasting			
	1	2	4	6 hrs.	1	2	4	6 hrs.
M	1.25 $\mu\text{g/ml}$	0.5	0.06	0	0.8	0.4	0.05	0
F	0.64	0.2	0.04	0	0.4	0.28	0.05	0
K	1.0	0.4	0.05	0	0.2	0.14	0.04	0
Average	0.96	0.37	0.05	0	0.47	0.27	0.05	0

Fig. 6 Serum concentrations of Mecillinam after single oral administration of Pivmecillinam 100 mg (fasting or nonfasting)



が、他の2例では血中濃度にそれほど大きな差は認められなかった。

100 mg を食後30分に投与したときの血中濃度は Table 6 に示すごとく3例平均で1時間 0.47  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間 0.27  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間 0.05  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間0と空腹時に比べてやや低い値がえられた。その対比を図に表わしたのが Fig. 6 である。

#### b. 尿中排泄

血中濃度測定被験者に同時に尿中排泄を測定し、6時

間までの尿中回収率を算出した。100 mg 空腹時投与時の各時間毎の排泄総量と6時間までの回収率を示したのが Table 7 であり、回収率は41.1%、22.7%、29.0%を示した。

200 mg 空腹時投与、100 mg 食後投与の場合の6時間までの回収率を対比したのが Table 8 である。3例平均でみると空腹時 100 mg 投与30.9%、食後100 mg 投与39.5%、空腹時 200 mg 投与39.7%と3群間ではとくに有意の差は認められなかった。

Table 7 Urinary recovery of Mecillinam during 6 hours after single oral administration of Pivmecillinam 100 mg (fasting)

	1	2	4	6 hrs.	Total (%)
M	16.0mg	16.0	7.1	1.9	41.1%
F	12.8	8.0	1.0	0.8	22.7
K	11.5	11.2	5.1	1.1	29.0

Table 8 Urinary recovery of Mecillinam during 6 hours after single oral administration of Pivmecillinam (fasting or nonfasting)

	Fasting 100 mg	Nonfasting 100 mg	Fasting 200 mg
M	41.1%	52.2	42.4
F	22.7	37.6	33.5
K	29.0	28.7	43.2
Average	30.9	39.5	39.7

### 考 案

合成ペニシリンはその発展の経過をみてみると、耐性 *Staph. aureus*, 経口剤, 広域スペクトラムのものと開発されてきているが、近年はグラム陰性桿菌とくに *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas* に抗菌力をもつものが望まれ、さらにその内服用のものが望まれている。本剤は経口剤で、抗菌スペクトルのうえでの特性は1つは ABPC 耐性 *E. coli*, *Klebsiella* 肺炎桿菌に効果のあることである<sup>1)</sup>。もう1つは本剤はエステルであるので体内では脱エステル化がおこなわれ Pivmecillinam が Mecillinam になって作用する特性がある。これらの2点について検討を行なってみた。

本剤の作用機作は cell wall の障害ではあるが、その作用点は ABPC と異なっているといわれる。*in vitro* での抗菌力は *E. coli* に対しては、ABPC よりはるかに強い抗菌力を示し、かつ ABPC 耐性菌に対してもすぐれた抗菌力が認められ、それは接種菌量が  $10^6$ /ml の場合であり、 $10^8$ /ml のレベルにおいてはその作用はきわめて減弱される。そのメカニズムについては  $\beta$ -lactamase 産生能, mutant 発現率, 作用機序などのファクターがかかわりあっていることが考えられるが、 $\beta$ -lactamase の影響がもっとも強いと考えられる。*Klebsiella* にも有効なことが推定されていたが、われわれの成績でも  $10^6$ /ml 接種の場合は、さきの *E. coli* の場合と同様 ABPC に比してすぐれた抗菌力を示した点が注目され

る。しかし、*Serratia*, *Acinetobacter* など比較的新顔のグラム陰性桿菌に対してはすぐれた抗菌力を示さず、ABPC と略同程度の抗菌力を示した。抗菌力の面からみると、本剤は ABPC 耐性 *E. coli*, *Klebsiella* に有用につかえるものと考えられる。

吸収, 排泄については、すでに述べたごとく、本剤は生体内で nonspecific esterase によって Mecillinam に転換することが知られており、その濃度は Mecillinam として測定される<sup>2)</sup>。経口投与時の血中濃度は 100 mg 投与で1時間で約  $1 \mu\text{g/ml}$ , 4時間で  $0.05 \mu\text{g/ml}$  と比較的低く、200 mg 投与ではやや高い成績がえられた。200 mg 投与の成績は第24回日本化学療法学会総会における本剤のシンポジウムで著者が集計した成績よりはやや低い値であった。食事の血中濃度におよぼす影響は食後投与によりやや低くなる傾向が認められた。尿中への排泄は食前 100 mg, 200 mg, 食後 100 mg 投与の場合、6時間までの回収率として約30~40%であり、尿中への移行は比較的すぐれており、尿路感染症治療に必要な濃度が移行することが確認された。

これらの成績から普通投与量1回 100 mg においてとくに ABPC 耐性 *E. coli*, *Klebsiella* などによる尿路感染症に対して有効な濃度がえられ、今後臨床使用において有用につかえることが推定された。

### ま と め

1) Pivmecillinam は生体内において Mecillinam に転換し、その Mecillinam は  $10^6$ /ml 接種の場合、*E. coli*, *Klebsiella* に対してすぐれた抗菌力を示した。*Serratia*, *Acinetobacter* に対しては抗菌力は劣っていた。

2) 生体内における Mecillinam は 100 mg, 200 mg 経口投与時、血中で約  $1 \mu\text{g/ml}$  の濃度がえられた。食後投与ではやや血中濃度は低下した。尿からの回収率は6時間までで約30~40%であった。

### 文 献

- 1) NEU, H. C. : Mecillinam, a novel penicillanic acid derivative with unusual activity against gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 : 793~796, 1976
- 2) WISE, R. ; D. S. REEVES, J. M. SYMONDS & P. D. WILKINSON : A clinical investigation of Pivmecillinam, a novel  $\beta$ -lactam antibiotic in the treatment of urinary tract infection. *Chemotherapy (Basel)* 22 : 335~339, 1976
- 3) 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

## BASIC STUDIES ON PIVMECILLINAM

KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, University of Tsukuba

TEPPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University

KATSUKO OKUZUMI

Central Clinical Laboratory, Tokyo University Hospital

1) Pivmecillinam converts *in vivo* into mecillinam. Mecillinam showed, with  $10^6$  cells/ml inoculum size, potent *in vitro* antibacterial activities against *E. coli* and *Klebsiella*, but was less potent against *Serratia* and *Acinetobacter*.

2) After oral administration of pivmecillinam at a dose of 100 or 200 mg, peak plasma mecillinam level reached about 1  $\mu$ g/ml. When it is given after meal, the plasma level was comparatively low. Urinary recovery during 6 hours after administration was about 30~40%.