

新しい広域合成ペニシリン Pivampicillin に関する細菌学的評価

中澤 昭三・田島 政三・大槻 雅子
天野 真理子・松下 治恵

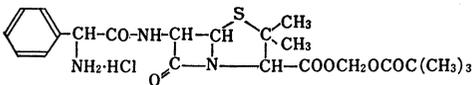
京都薬科大学微生物学教室

要 約

新しく開発された Ampicillin (ABPC) の誘導体 Pivampicillin について ABPC を比較薬剤として細菌学的評価を行なった結果、次のごとき成績がえられた。

抗菌スペクトラムは Ampicillin と同様で、その抗菌力 (MIC) はグラム陽性菌および陰性桿菌でやや弱く、グラム陰性桿菌では同等であった。臨床分離ブドウ球菌、大腸菌の感受性分布についてはほとんど差異はみられなかった。またその *in vitro* 抗菌力に対し接種菌量の影響が観察された。Pivampicillin と ABPC の殺菌作用の様子をみると Pivampicillin の殺菌作用の発現が遅く、Pivampicillin の ester が切れ、抗菌力を示すまでに時間がかかるためと思われる。 β -lactamase に対する安定性は、ブドウ球菌から抽出した β -lactamase では ABPC に比べ安定であるが、大腸菌からの β -lactamase に対する態度は ABPC と同程度であった。マウス経口投与時の臓器内濃度は ABPC に比べ3~4倍高く、吸収も速やかであり、マウス実験的感染症に対する治療効果が非

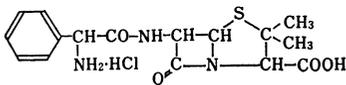
Pivampicillin



Chemical name: Pivaloyloxymethyl D- α -aminobenzylpenicillinate hydrochloride

Mol. wt.: 500.01

Ampicillin



常に優れていることの一因をなしているものと思われる。

緒 論

Pivampicillin はデンマーク・Leo 社で開発された ABPC の Pivaloyloxymethyl ester である。

分子量は 500.01 で、白色の微細結晶状粉末であり、水、クロロホルム、各種アルコールに易溶、エーテルに難溶である。

Pivampicillin は、そのままでは抗菌作用を示さないが、経口投与されると生体内で速やかに esterase の作用により pivalic acid と不安定な ABPC の hydroxymethyl ester に加水分解され、次にこの様にして生成された不安定な ABPC 誘導体は ABPC とホルムアルデヒドに自然分解し、抗菌力を示すといわれている。また、本剤は消化管からの吸収がよく、各臓器への移行性も ABPC に比し良好で、同量では ABPC より優れた治療効果がえられるといわれている。

今回、私どもは Pivampicillin (PVPC) に関する細菌学的評価を既知の ABPC を比較薬剤として同一条件下で行ない、次のような成績をえた。

材料および方法

1) 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性およびグラム陰性菌39株に対する試験管内抗菌力を前培養に Tryptose soy ブロイヨン、測定用培地に Heart infusion 寒天を用いる日本化学療法学会感受性測定法により、37℃20時間培養後の最小発育阻止濃度 MIC (mcg/ml) で求めた。なお、レンサ球菌群、ジフテリア菌については10%馬血液加 Heart infusion 寒天培地を用いて37℃、20時間後の MIC を、リン菌、ズイ膜炎菌については GC 培地、嫌気性菌の破傷風菌、ウェルシー菌には、TGC 培地を用いて37℃、48時間培養後の MIC で求めた。

2) 臨床分離株に対する感受性分布

臨床的に分離されたブドウ球菌 100 株および大腸菌 36 株に対する感受性分布を上記の日本化学療法学会感受性測定法により求めた。

3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 人血清添加, 接種菌量の影響を *Staphylococcus aureus* 209 P-JC 株を試験菌として Heart infusion ブイオンを用いて, 37°C, 20 時間培養後の MIC で求めた。

pH の影響では培地の pH を 5~9 の 5 段階に変化させ, 人血清添加の影響では人血清を培地に, 50, 25, 10, 0% の割に加え, その抗菌力に及ぼす影響を, 接種菌量の場合, 培地中の菌量を $9.2 \times 10^7 \sim 9.2 \times 10^3$ の間で検討した。

4) 増殖曲線に及ぼす影響

Escherichia coli NIH JC 株を試験菌として pH 6.0 の Heart infusion ブイオンで 37°C, 18 時間培養後 10^{-5} 希釈し菌液とした。この菌液をさらに pH 6.0 の Heart infusion ブイオンで 10 倍希釈してこれに Pivampicillin, ABPC 各々 100mcg/ml になるように加え培養を行ない, 経時的にサンプリングを行なった。サンプル中の Pivampicillin, ABPC は, 大腸菌の精製 β -lactamase で分解し, 生菌数を測定した。

また一方, 同じく *Escherichia coli* NIH JC 株を用い, Tryptosoya ブイオンで 37°C, 18 時間培養液を Heart infusion ブイオンで 10^{-5} 希釈し, Biophotometer を使用し, 対数期途上で Pivampicillin 12.5mcg/ml (MIC), 25mcg/ml, ABPC 6.25mcg/ml (MIC), 12.5mcg/ml とする様に加え, 薬剤添加後の殺菌作用の様子を濁度 (T%) と一定時間ごとの生菌数測定により検討した。

5) 細菌の産生する β -lactamase に対する安定性

Penicillin 耐性の臨床分離 *Staphylococcus aureus* No. 87 株および臨床分離 *Escherichia coli* No. 24 株を用いて, その菌体から β -lactamase を抽出し, 両薬剤の β -lactamase に対する安定性を検討した。安定性の測定としては, β -lactamase の各希釈液に薬剤を 2mcg/ml とする様に加え, 37°C, 30 分接触後 100°C, 1 分の熱処理で β -lactamase を不活化し, *Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌としたカップ法により残存力価を測定した。

6) マウスにおける臓器内分布

1 群 5 匹の ddY-S マウスに Pivampicillin, ABPC 各 0.25mg を経口投与し, 経時的に全採血後, 直ちに各臓器を摘出し, ホモジネイトを作り, *Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌として, カップ法により, 臓器に含まれる薬剤量を検討した。

血液は 4°C に 10~15 分静置し, 遠心上清を検体とした。

各臓器は 1g につき 10ml の pH 7.2, 0.1 M-PBS を用い氷水中でホモジネイトを作り遠心上清を検体とした。

各平板間の誤差の補正には 0.5mcg/ml の薬剤を用い, 統計処理を行なった。

7) マウス実験の感染症に対する治療効果

a) Penicillin 感受性ブドウ球菌に対する治療効果

Staphylococcus aureus E-46 株を普通寒天培地で 37°C 18 時間培養を行ない, 生理食塩水に浮遊させた後 6% ムチンと等量混合し, 10 LD₅₀ を 1 群 10 匹の ddY-S マウス (18~19g) 腹腔内に接種した。接種後 2 時間後に 1 回, Pivampicillin 0.005mg/mouse, 0.0025mg/mouse 0.00125mg/mouse, 0.000625mg/mouse, ABPC 0.01mg/mouse, 0.005mg/mouse, 0.0025mg/mouse, 0.00125mg/mouse 経口投与した。

b) 臨床分離ブドウ球菌に対する治療効果

臨床分離の Penicillin 中等度耐性菌 *Staphylococcus aureus* No. 95 株, *Staphylococcus aureus* No. 96 株を普通寒天培地で 37°C, 18 時間培養を行ない, 生理食塩水に浮遊させ 10 LD₅₀ を 1 群 10 匹の ddY-S マウス (18~19g) 尾静脈に接種し, 2 時間後 1 回各薬剤で経口治療を行なった。

c) 肺炎球菌感染症に対する治療効果

Diplococcus pneumoniae type III 株を人血清加肉汗ブイオンで 37°C, 18 時間培養を行ない, 100 LD₅₀ を 1 群 10 匹の ddY-S マウス (18~19g) 腹腔内に接種した。接種後 2 時間後 1 回 Pivampicillin, ABPC 各々 1.0 mg/mouse, 0.5mg/mouse, 0.25mg/mouse, 0.125mg/mouse で経口治療した。

d) 大腸菌感染症に対する治療効果

Escherichia coli NIH 株を普通寒天培地に 37°C, 18 時間培養後, 生理食塩水に浮遊させ, 6% ムチンと等量混合し, 6 LD₅₀ を 1 群 10 匹の ddY-S マウス (18~19g) 腹腔内に接種し, 2 時間後 1 回 Pivampicillin, ABPC 各々 2.0mg/mouse, 1.0mg/mouse, 0.5mg/mouse, 0.25mg/mouse を用いて経口治療した。

e) 肺炎桿菌感染症に対する治療効果

Klebsiella pneumoniae 株を普通ブイオンで 37°C, 18 時間培養を行ない, 10 LD₅₀ を 1 群 10 匹の ddY-S マウス (18~19g) 腹腔内に接種した。接種後 2 時間後に 1 回, Pivampicillin, ABPC 各々 2.0mg/mouse, 1.0mg/mouse 0.5mg/mouse, 0.25mg/mouse を経口治療した。また一方, 菌接種後 2 時間後と 6 時間後に 1 回量 Pivampicillin, ABPC 4.0mg/mouse, 2.0mg/mouse, 1.0mg/mouse, 0.5mg/mouse で 2 回の経口治療を行なった。

f) 変形菌に対する治療効果

Proteus mirabilis 1287 株を普通寒天培地に 37°C, 18

Table 1 Antibacterial spectrum against Gram-positive bacteria

Test strains	ABPC	Pivampicillin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-PJC	0.1	0.2
" Smith	0.1	0.1
" Terajima	0.2	0.2
" Neumann	0.2	0.2
" E-46	0.1	0.2
" No. 80 (PC·R)	>100	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.2	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S ₂₃	0.013	0.025
" Cook	0.025	0.05
<i>Streptococcus fecalis</i>	1.56	3.12
<i>Streptococcus viridans</i>	3.12	3.12
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type I	0.025	0.05
" type II	0.05	0.1
" type III	0.05	0.1
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	<0.013	<0.013
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.39	0.39
<i>Bacillus anthracis</i>	0.05	0.05
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.78	0.78
<i>Clostridium tetani</i>	0.39	1.56
<i>Clostridium perfringens</i>	0.39	0.56

MIC (mcg/ml)

Table 2 Antibacterial spectrum against Gram-negative bacteria

Test strains	ABPC	Pivampicillin
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.05	0.1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.1	0.2
<i>Escherichia coli</i> NIH JC	6.25	6.25
" NIH	1.56	3.12
" K-12	3.12	3.12
<i>Enterobacter aerogenes</i>	25	25
<i>Salmonella typhi</i>	0.78	0.78
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.2	0.39
" B	0.39	0.78
<i>Salmonella enteritidis</i>	3.12	3.12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.78	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	3.12	6.25
<i>Shigella flexneri</i> 2a	1.56	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	6.25	6.25
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	1.56	3.12
<i>Proteus vulgaris</i>	50	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	3.12	3.12
<i>Proteus morgani</i> Kono	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	>100	>100

MIC (mcg/ml)

時間培養を行ない、生理食塩水に浮遊させ3LD₅₀を1群10匹の ddY-S ♂ マウス (18~19g) 腹腔内に接種し、2時間後に Pivampicillin, ABPC を 2.0mg/mouse, 1.0 mg/mouse, 0.5mg/mouse, 0.25mg/mouse で1回経口投与を行なった。

結果および考察

1) 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性および陰性菌に対する試験管内抗菌力について検討した結果は、Table 1, 2 に示されるごとくである。

Pivampicillin は ABPC 同様、グラム陽性菌群、陰性菌群に広い抗菌スペクトラムを有している。その抗菌力を比較すると、グラム陽性菌群であるブドウ球菌群の標準株では Pivampicillin, ABPC は共に 0.1~0.2mcg/ml に感受性を示したが、臨床分離の Penicillin 分解酵素産生の Penicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* No. 80 株に対しては両者とも >100mcg/ml と感受性を示さなかった。レンサ球菌群には Pivampicillin 0.025mcg/ml~3.12mcg/ml, ABPC 0.013~3.12mcg/ml の感受性を示した。グラム陰性球菌ではリン菌、ズイ膜炎菌に対して Pivampicillin 0.1~0.2mcg/ml, ABPC 0.05~0.1mcg/

ml を示した。グラム陰性の桿菌である大腸菌に対しては Pivampicillin 3.12~6.25mcg/ml, ABPC 1.56~6.25mcg/ml の感受性を示し、大多数の菌が Pivampicillin 0.39~6.25mcg/ml を示し、ABPC では 0.2~6.25mcg/ml を示した。アエロゲネス菌、変形菌、緑膿菌で *Proteus mirabilis* 1287株を除いて、いずれも 25~>100mcg/ml の感受性であった。

以上の結果、グラム陽性、陰性菌群にわたって Pivampicillin, ABPC はほぼ同じ抗菌スペクトラムを有し、抗菌力は ABPC に比べ1管程度低いようであった。これは Pivampicillin が、そのままでは抗菌力を示さず、ester が切れ、抗菌力を示すまでに時間がかかるためと思われる。

2) 臨床分離株に対する感受性分布

臨床的に分離されたブドウ球菌、大腸菌に対する感受性分布を検討した成績は Fig. 1, 2 に示されるごとくである。

ブドウ球菌の場合は Pivampicillin, ABPC とも 0.048~>100mcg/ml の間に広く分布し、感受性から、中等度耐性、高度耐性までを示し、両薬剤間にほとんど差はみられなかった。

大腸菌の場合は Pivampicillin のピークは 12.5mcg/ml に、ABPC のピークは 6.25mcg/ml に存在し、>100

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* (100 strains) isolated clinically

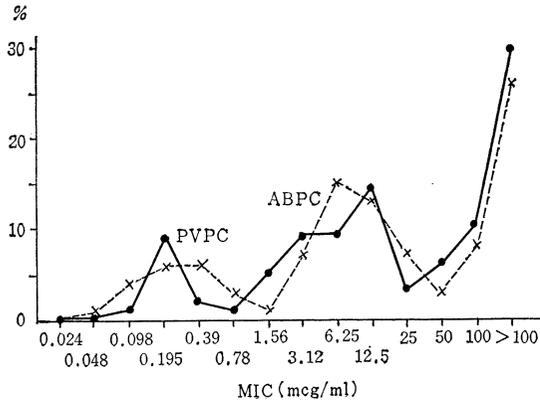


Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* (36 strains) isolated clinically

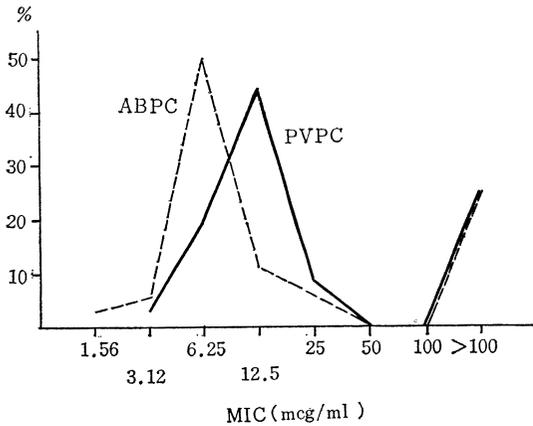
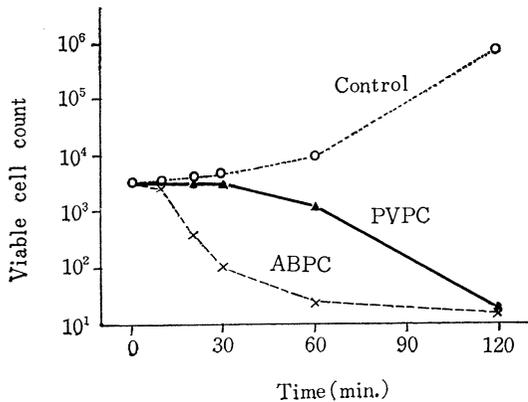


Fig. 3 Bactericidal activity of pivampicillin



mcg/ml の株が約25%みられ、感受性の山については、ABPCの方が1管感受性がよかった。しかし、この場合も両薬剤間の分布はにていた。

3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

Table 3 に示されるごとく、培地 pH の影響では

Table 3 Influence of various factors on antibacterial activity

Factors		<i>Staph. aureus</i> 209P-JC	
		ABPC	Pivampicillin
pH	9	0.1	0.2
	8	0.1	0.2
	7	0.05	0.2
	6	0.05	0.2
	5	0.05	0.2
Human serum (%)	0	0.025	0.05
	10	0.025	0.05
	25	0.025	0.05
	50	0.025	0.05
Inoculum size (cells/ml)	9.2×10^7	0.05	0.1
	9.2×10^6	0.05	0.1
	9.2×10^5	0.05	0.1
	9.2×10^4	0.025	0.05
	9.2×10^3	0.025	0.05

Heart infusion broth. MIC (mcg/ml)

Pivampicillin は酸性側、アルカリ性側において抗菌力の変動はなく、ABPC では酸性側において抗菌力の増強がみられた。人血清添加では Pivampicillin, ABPC ともに抗菌力に変動はなかった。接種菌量の影響では Pivampicillin, ABPC ともに 9.2×10^5 と 9.2×10^4 の間で1管程度、抗菌力に変動がみられた。

4) 増殖曲線に及ぼす影響

Table 4, Fig. 3 に示されるごとく対照は30分の誘導期を経て対数期に入るが、Pivampicillin では30分までほとんど生菌数に変化はなく、殺菌は行なわれていない。ABPC では10分後より殺菌作用が始まり、生菌数は減少しはじめ、60分までに急激な減少がみられた。

また、Fig. 4, 5 に示されるごとく Biophotometer を用いた比濁ならびに生菌数測定においても、MIC, 2MIC, 濃度ともに Pivampicillin の殺菌作用は1~2時間遅れ

Table 4 Bactericidal activity of pivampicillin

Time (min.)	Control	Pivampicillin	ABPC
0	2.85×10^3	—	—
10	2.89×10^3	2.73×10^3	2.33×10^3
20	3.50×10^3	2.68×10^3	4.62×10^2
30	3.75×10^3	2.41×10^3	9.80×10^1
60	8.71×10^3	1.12×10^3	2.00×10^1
120	6.20×10^5	1.46×10^1	1.40×10^1

Test medium: Heart infusion broth, pH 6.0

Test strain: *E. coli* NIH JC

徐々に現われてくる様であった。この場合は濁度 (T%) と生菌数の関係が一致して現われた。

Fig. 4 Bactericidal effect of ABPC and pivampicillin against *E. coli* NIH JC

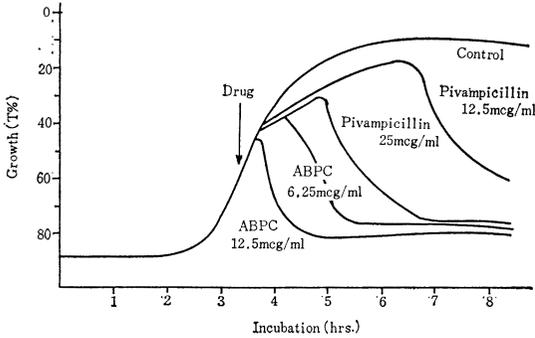


Fig. 5 Bactericidal effect of ABPC and pivampicillin against *E. coli* NIH JC

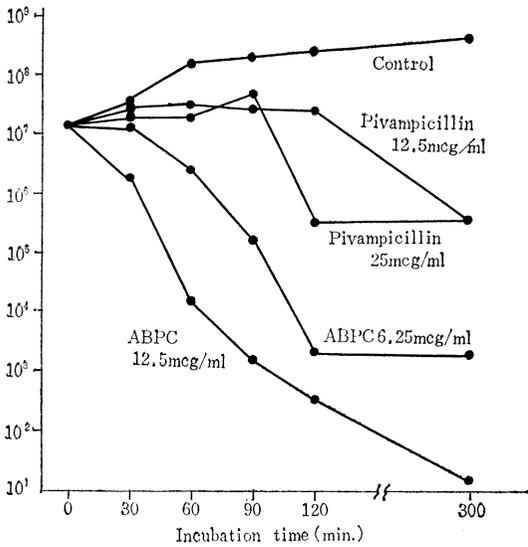
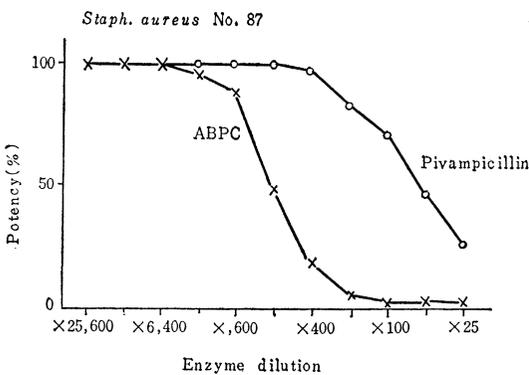


Fig. 6 Stability of ABPC and pivampicillin to β -lactamase



以上の結果、Pivampicillin 作用における生菌数の変化は、菌増殖の誘導期にはほとんど変化がなく、増殖にともない急激に減少するのは、菌の esterase ならびに培地 pH の変化によって、Pivampicillin が ABPC と pivalic acid に分解され、ABPC としての殺菌作用が発現したためと思われる。

5) 細菌の産生する β -lactamase に対する安定性

Fig. 6, 7 に示されるごとく臨床分離ブドウ球菌 No. 87 株から抽出された β -lactamase に対しては Pivampicillin の方が安定であったが、臨床分離大腸菌 No. 24 株から抽出された β -lactamase に対しては Pivampicillin は ABPC と同じ態度で不活化されていた。

安定性の比較を Pivampicillin, ABPC の残存力価が 50% になる酵素希釈倍数の比で求めてみると、ブドウ球菌 No. 87 株からの β -lactamase に対しては 14.7 倍 Pivampicillin の方が安定であった。

6) マウスにおける臓器内分布

Table 5 および Fig. 8, 9 に示されるごとくである。Pivampicillin, ABPC 投与の15分値を比較すると血清で 2.78倍、肺で4.03倍、肝で3.89倍、腎で5.93倍であり、その平均は4.16倍となった。30分後の平均値は3.36倍を示した。また、ABPC 投与では脳には検出されなかったが、Pivampicillin 投与では ABPC 投与時の脾における最高値を越す濃度で測定された。Pivampicillin は測定した範囲内で腎を除き、各臓器内濃度のピークは15分よりも早く、ABPC はすべて15~30分にピークが認められ、吸収の速さでは Pivampicillin の方が優れていることがわかった。

7) マウス実験的感染症に対する治療効果

a) Penicillin 感受性ブドウ球菌に対する治療効果

Fig. 7 Stability of ABPC and pivampicillin to β -lactamase *E. coli* No. 24

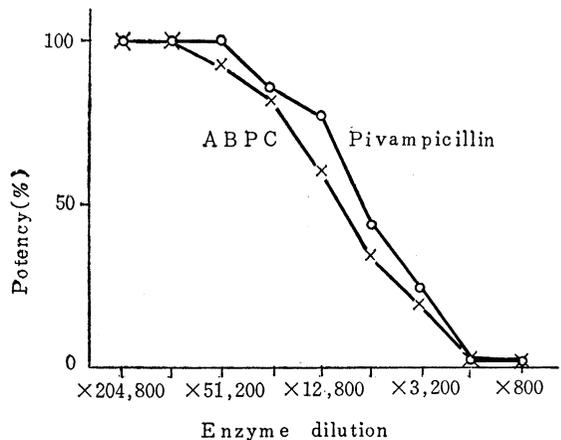


Table 5 Distribution of pivampicillin and ABPC in mouse organs

P.O. 0.25mg/mouse n = 4 ~ 5
Pivampicillin

Organs	Time (min.)					
	5	15	30	60	120	180
Brain	N.T.	0.32	0.09	0	0	0
Lung	N.T.	3.71	4.05	2.10	1.26	0.91
Liver	16.56	10.62	6.91	4.70	3.00	2.34
Kidney	14.62	17.20	11.61	5.70	2.99	1.92
Spleen	N.T.	1.28	1.02	0.89	0.45	0.35
Serum	22.31	9.27	6.64	3.58	1.88	0.99

* Each value shows an average concentration (mcg/ml)

ABPC

Organs	Time (min.)					
	5	15	30	60	120	180
Brain	N.T.	0	0	0	0	0
Lung	N.T.	0.92	1.24	0.86	0.35	0
Liver	0.98	2.73	2.31	1.51	0.37	0
Kidney	0.78	2.9	3.2	2.7	0.94	0
Spleen	N.T.	0	0.195	0.24	0	0
Serum	0.64	3.33	1.87	0.83	0.393	0.156

N.T.: Not tested

Fig. 8 Tissues and serum levels after oral administration of pivampicillin in mice (250mcg/mouse)

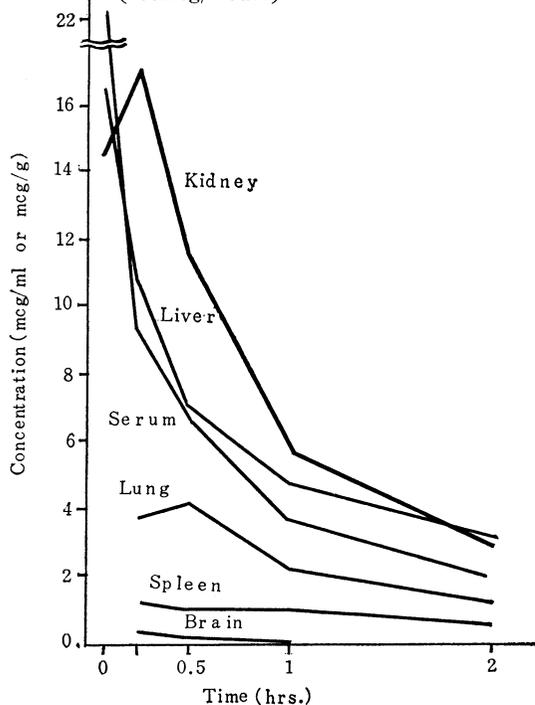


Fig. 10 に示されるごとくである。Pivampicillin 投与群では 0.0025mg/mouse で 100%, 0.000625mg/mouse でも 30% の治療効果がえられ, ABPC 投与群では 0.01 mg/mouse で 100%, 0.005mg/mouse で 60% の治療効果がえられ, 0.0025mg/mouse 以下では無処置群と同様、すべて 1 日で死亡した。

Fig. 9 Tissues and serum levels after oral administration of ABPC in mice (250mcg/mouse)

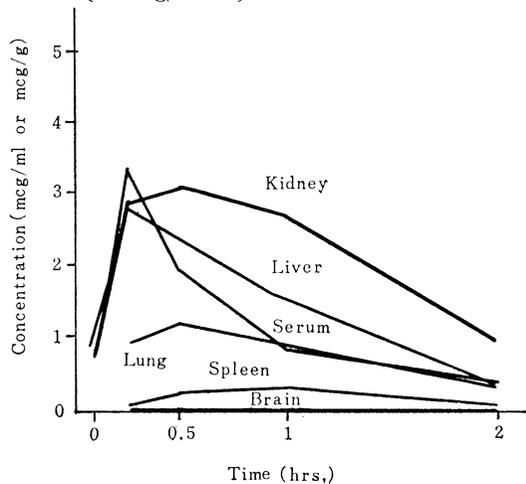
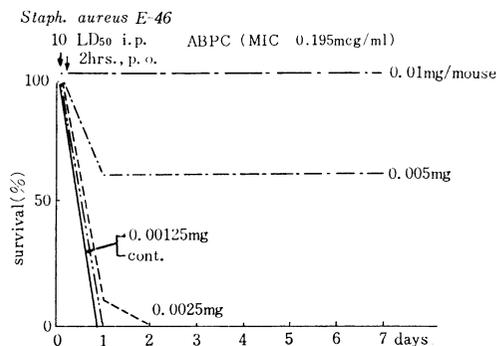
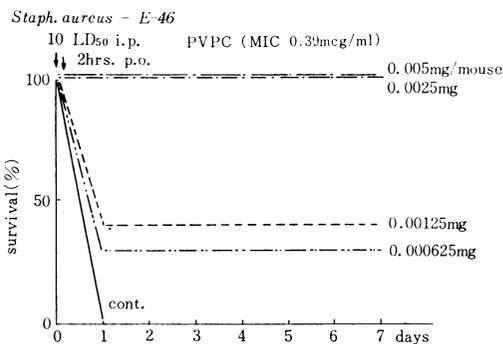


Fig. 10 Protective effect of pivampicillin and ABPC against experimental infection in mice



b) 臨床分離 Penicillin 中等度耐性ブドウ球菌に対する治療効果

ブドウ球菌 No. 95 株の成績は、Fig. 11 に示されるごとくである。Pivampicillin 投与群では 1.0mg/mouse で 100%, 0.5mg/mouse で 50% の治療効果がえられ、ABPC では 2.0mg/mouse で 90%, 1.0mg/mouse で 60% の治療効果がえられた。なお無処置群においては攻撃後 3 日以内に全マウスが死亡した。

ブドウ球菌 No. 96 株に対する成績は Fig. 12 に示されるごとくである。この場合も Pivampicillin 投与群は ABPC 投与群に比べ治療効果は優れていた。

c) 肺炎球菌感染症に対する治療効果

Fig. 13 に示されるごとくである。Pivampicillin 投与群では 1.0mg/mouse で 100%, 0.25mg/mouse で 70% の治療効果を示したが、ABPC 投与群では 1.0mg/mouse で 50%, 0.25mg/mouse で 10% の治療効果しかえられなかった。無処置群は攻撃後 3 回以内にすべて死亡した。

d) 大腸菌感染症に対する治療効果

Fig. 14 に示されるごとく成績がえられた。Pivampicillin 投与群では 1.0mg/mouse で 100%, 0.5mg/mouse で 70%, 0.25mg/mouse で 20% の治療効果がえられたが、ABPC 投与群では 1.0mg/mouse で 90%,

Fig. 11 Protective effect of pivampicillin and ampicillin against experimental infection in mice

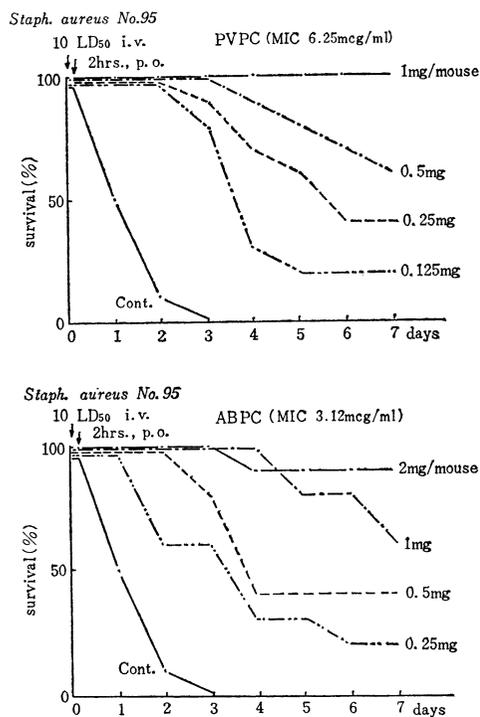


Fig. 12 Protective effect of pivampicillin and ABPC against experimental infection in mice

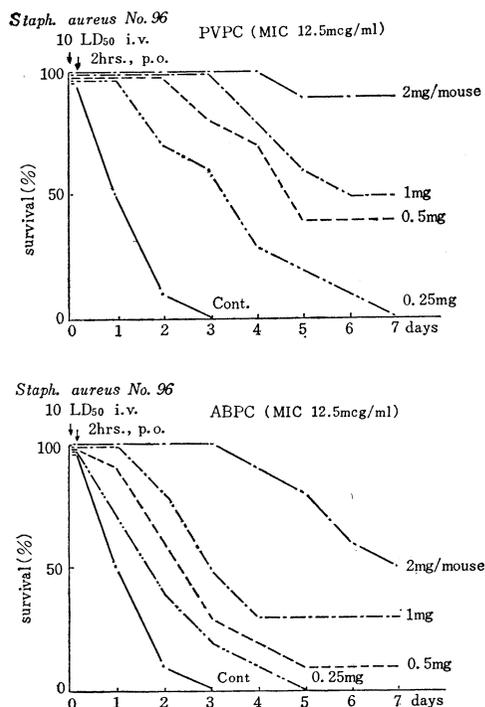
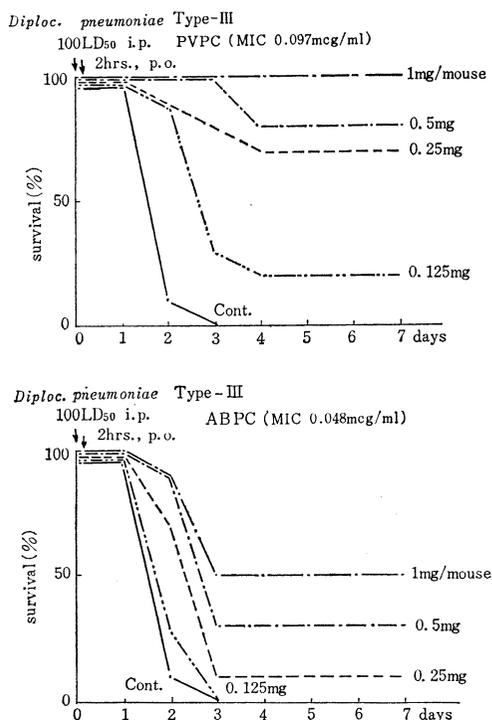


Fig. 13 Protective effect of pivampicillin and ABPC against experimental infection in mice



0.5mg/mouse で50%, 0.25mg/mouse では無処置群同様、攻撃後2日以内にすべて死亡した。大腸菌感染症の場合は Pivampicillin, ABPC 間に大きな差は認められなかった。

e) 肺炎桿菌感染症に対する治療効果

Fig. 15, 16 に示されるごとく攻撃2時間後1回の治療では十分な治療効果を示さず, 両薬剤間の比較はできなかった。攻撃2時間後と6時間後の2回治療の場合には治療効果が認められた。Pivampicillin 投与群では4 mg/mouse 2回で100%, 2 mg/mouse 2回で90%, 1 mg/mouse 2回で80% という効果がえられ, ABPC 投与群では, 4 mg/mouse 2回で70%, 2 mg/mouse 2回で50%, 1 mg/mouse 2回で10% の治療効果しか認められなかった。

f) 変形菌に対する治療効果

Fig. 17 に示されるごとくである。Pivampicillin 投与群では 0.5mg/mouse 以上で100%, 0.25mg/mouse で60%の治療効果があり, ABPC 投与群では2 mg/mouse で90%, 0.5mg/mouse で50% の治療効果を示した。

以上のマウス実験の感染症に対する治療効果を ED₅₀ 値で示すと Table 6 のごとくである。すなわち, ブドウ球菌群では約2倍から3倍, また肺炎球菌では約5倍, 肺炎桿菌では約4倍, 大腸菌では1.4倍, 変形菌(ただ

Fig. 15 Protective effect of pivampicillin and ABPC against experimental infection in mice

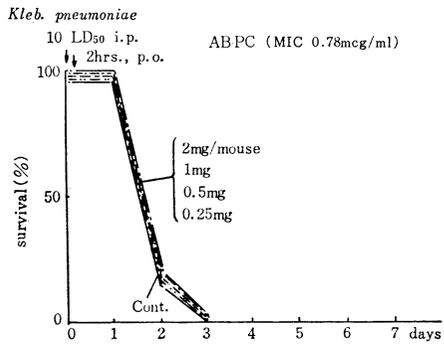
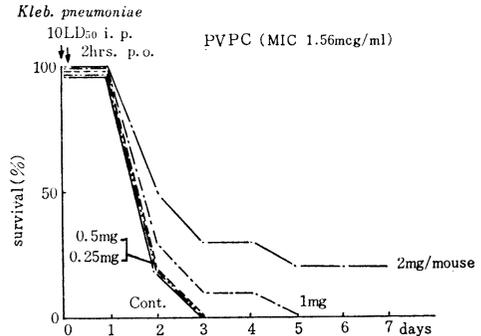


Fig. 14 Protective effect of pivampicillin and ABPC against experimental infection in mice

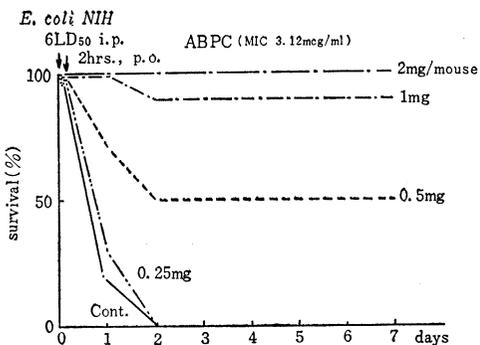
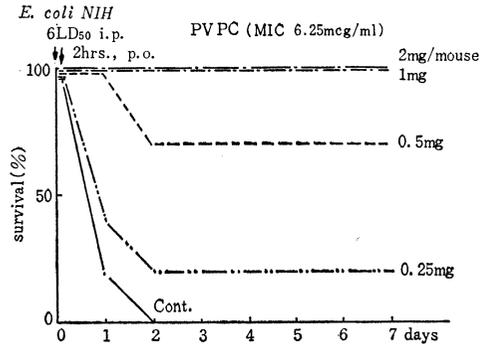


Fig. 16 Protective effect of pivampicillin and ABPC against experimental infection in mice

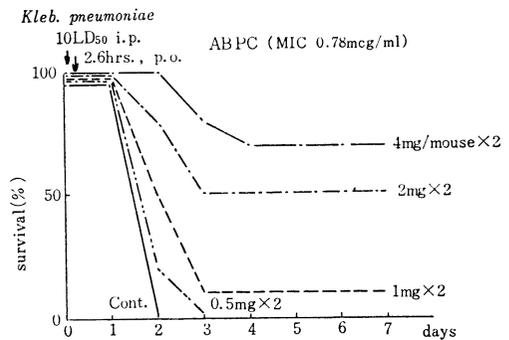
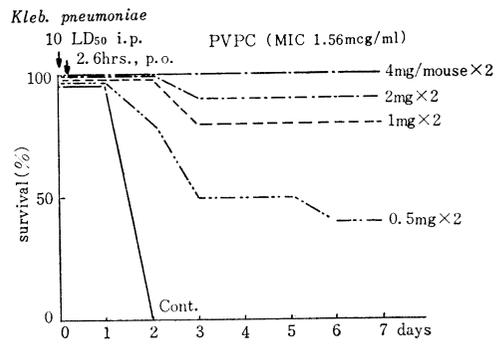
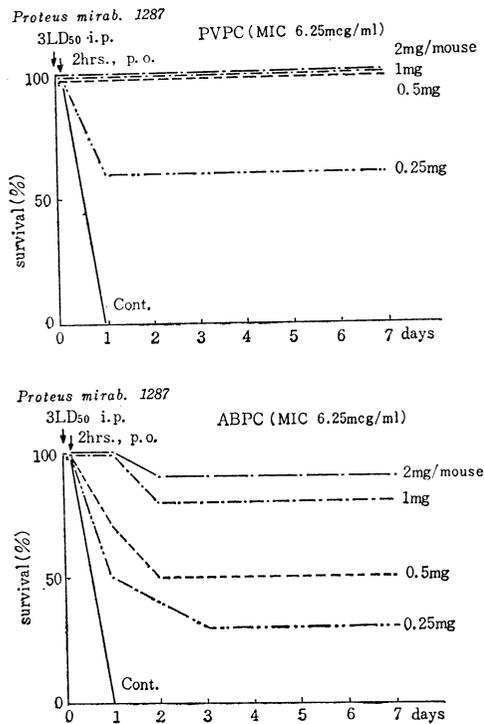


Table 6 Protective effect of pivampicillin against experimental infections in mice

Challenge strain	Challenge dose × (LD ₅₀)	MIC (mcg/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)		b/a
		PVPC	ABPC	PVPC ^a	ABPC ^b	
<i>Staph. aureus</i> E-46	10	0.39	0.195	0.0014	0.0040	2.86
" No. 95	10	6.25	3.12	0.358	0.717	2.00
" No. 96	10	12.5	12.5	0.680	2.0	2.94
<i>Diploc. pneumoniae</i> III	100	0.097	0.048	0.206	1.0	4.86
<i>E. coli</i> NIH	6	6.25	3.12	0.349	0.500	1.43
<i>Kleb. pneumoniae</i>	10	1.56	0.78	1.190	4.658	3.91
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	3	6.25	6.25	0.237	0.457	1.93

Fig. 17 Protective effect of pivampicillin and ABPC against experimental infection in mice



し試験管内感受性である *Proteus mirabilis*) では約2倍, それぞれ ABPC より優れた治療効果を示した。

このように Pivampicillin の *in vitro* 抗菌力が Am-

picillin とほぼ同等であるにもかかわらず, *in vivo* 効果が非常に優れていたということは, 先に述べた本剤の吸収, 体内分布, 排泄ならびに本剤の薬物代謝などの生体内動態の特性によるものと思われ, 今後の臨床治療に当たって, 現在使用中の Ampicillin の半量投与による治療効果の可能性が示唆される。

参考文献

- 1) DAEHNE W. V.; W. O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT, & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemother.*: 431~437, 1970
- 2) COLIN M. JORDAN; JAMES B. de MAINE & WILLIAM M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.*: 438~441, 1970
- 3) 中沢昭三, 小野尚子, 西野武志, 川辺晴英, 大矢依子, 高田昭子, 端野順子, 右田洋子: 新しい合成ペニシリン Aminocyclohexyl-penicillin に関する細菌学的研究. *Chemotherapy* 18: 311~317, 1970
- 4) 中沢昭三, 和島剛, 井沢武年, 津田三和, 原良子: 合成ペニシリン Sulfobenzyl-penicillin に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 19: 867~874, 1971
- 5) SUTHERLAND R.; G. N. ROLINSON; 2-Amino-p-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333) a New semisynthetic penicillin: *in vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.*: 411~415, 1971

BACTERIOLOGICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN, A NEW SYNTHETIC PENICILLIN DERIVATIVE

SHOZO NAKAZAWA, SEIZO TAJIMA, MASAKO OTSUKI, MARIKO AMANO and HARUE MATSUSHITA

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

The bacteriological evaluation was performed on "Pivampicillin", a new ampicillin derivative using ampicillin as control, and the following results were obtained.

The antibacterial spectrum of pivampicillin was similar to ampicillin, and the antibacterial activity (MIC) was slightly less against gram-positive *bacilli* and gram-negative *cocci*, while almost equal against gram-negative *rods*. Little difference was noted in the distribution of sensitivity of clinically isolated *Staphylococci* and *E. coli*. The influence of the inoculum size of bacteria was studied *in vitro*, on the antibacterial iter. Comparison of the antibacterial potency between pivampicillin and ampicillin revealed a delayed appearance of the antibacterial effect with pivampicillin, probably due to the time required for disruption of the ester of pivampicillin leading to the appearance of the antibacterial activity. The stability against β -lactamase extracted from *Staphylococcus* was stronger with pivampicillin than with ampicillin, whereas the reaction to β -lactamase extracted from *E. coli* was similar each other. The concentrations of pivampicillin in organs after oral administration in mice were 3-4 times higher than those of ampicillin. The absorption of pivampicillin was rapid, and this may explain the excellent therapeutic effect of the antibiotic in experimental infections of mice.