

Pivampicillin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性

菅原真一・五十嵐 勇・田島政三

三共株式会社中央研究所

Pivampicillin^{1,2)} (pivaloyloxymethyl D- α -aminobenzyl penicillinate, PVPC と略記する) はデンマーク国 Leo 社の創製になる Ampicillin (ABPC) のエステル体で、消化管からの吸収が改善され各種動物に経口投与時、等モルの Ampicillin より 2~3 倍の高血中濃度、臓器内分布を示し尿中への力価回収率も高く^{3,4)}、欧州ではすでに臨床応用の段階に達している⁵⁻⁸⁾。

Pivampicillin は溶液中酸性側では安定であるが、アルカリ性側では加水分解を受けて、また、生体内あるいは菌との接触に際して、その保有するエステラーゼ作用により、おのおの Ampicillin を遊離して抗菌活性を発揮するものとされている。

われわれは、Ampicillin を対照薬剤として、*in vitro*、*in vivo* の抗菌活性を検討したので報告する。なお以下すべての場合、Pivampicillin は Ampicillin と等モルになるように必要な重量補正を行ない、Ampicillin 等価として表現してある。

I 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌、陰性菌に対する試験管内抗菌力を、日本化学療法学会感受性測定法⁹⁾により 37°C、20 時間培養後の最小発育阻止濃度 MIC mcg/ml をもって表現した。

培地はハート・インフュージョン寒天(栄研)を用い、*Diplococcus*、*Streptococcus* の場合には脱繊維素家兔血を10%添加した。

その成績を Table 1 に示す。Pivampicillin は当然のことながら Ampicillin と同様の抗菌傾向を示した。すなわち、抗菌スペクトラムは等しく、抗菌力価は同等あるいは $\frac{1}{2}$ と観察された。

II Biophotometer による抗菌力の観察

菌の増殖過程の各時期に及ぼす薬剤の影響を Biophotometer (Jouan-Jasco Bio-Log II 型) を用いて観察した。

培地は Trypticase Soy Broth (BBL), pH 7.3 を用いた。接種菌量はトリプト・ソイ・ブイオン(栄研)一夜培養の菌液を終末 1,000 倍に薄まるようにした($1 \sim 3 \times 10^6$ cells/ml)。

薬剤添加時期は図中矢印で示してあるが、培養開始時(0hr 添加)または菌の増殖が最も活発な log 中期(T%60 に達したとき。菌株によって培養開始時からの経過時間は異なる。)の二時点とした。各図共、上段は Ampicillin、下段は Pivampicillin の作用を示し、薬剤濃度は該当する増殖曲線の脇に mcg/ml 単位で記されている。

Table 1 Antibacterial spectra of pivampicillin and ampicillin MIC (mcg/ml)

	PVPC	ABPC
<i>Bacillus anthracis</i>	0.1	0.05
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.05	0.025
<i>Staph. aureus</i> 209 P-JC	0.05	0.025
<i>Staph. aureus</i> No. 56 (PC, CP-R)	12.5	12.5
<i>Staph. epidermidis</i>	0.2	0.1
* <i>Diplococcus pneumoniae</i> (PC-R)	1.5	1.5
* <i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.025	0.025
* <i>Strep. sanguis</i> ATCC 10558	0.05	0.025
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	12.5	6.2
<i>E. coli</i> No. 630 (SM, CP, ABPC, CER-R)	>200	>200
<i>Klebsiella pneumoniae</i> No. 806	6.2	3.1
<i>Proteus mirabilis</i> No. 203	1.5	0.8
<i>Proteus vulgaris</i> No. 025	0.8	0.8
<i>Proteusmorganii</i> Kono	100	200
<i>Salmonella enteritidis</i> Gärtner	1.5	1.5
<i>Salmonella typhosa</i> TD	0.8	0.4
<i>Salmonella typhimurium</i>	25	25
<i>Shigella dysenteriae</i>	3.1	1.5
<i>Shigella flexneri</i> 2a	6.2	3.1
<i>Shigella sonnei</i>	12.5	6.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>200	>200

* HIA+10% Rabbit blood

Antibacterial activity of pivampicillin measured by biophotometer

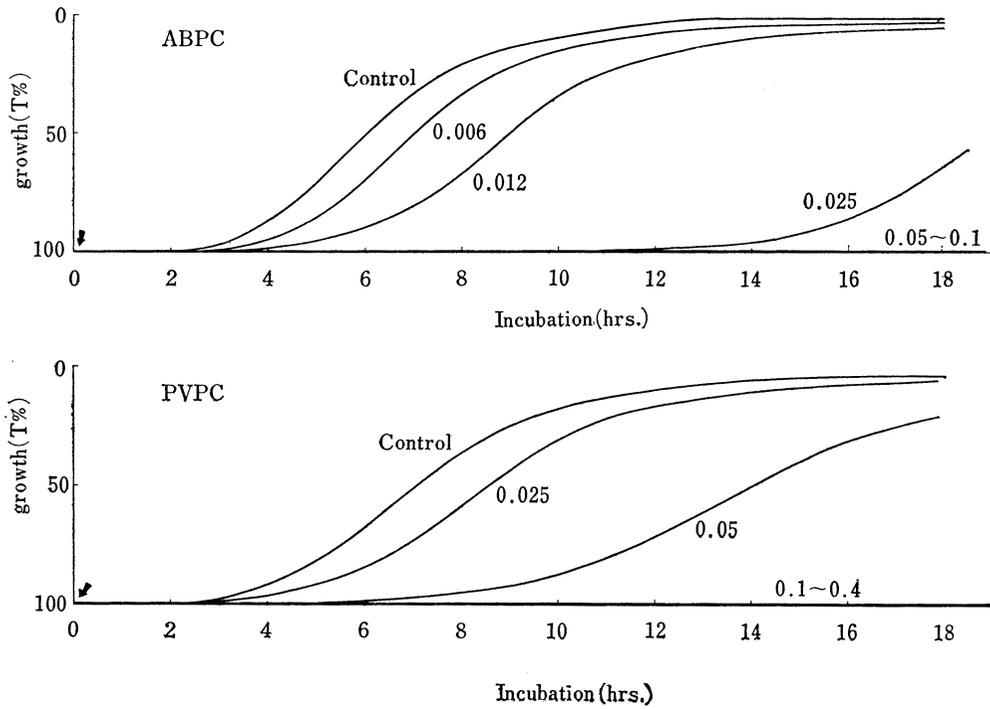
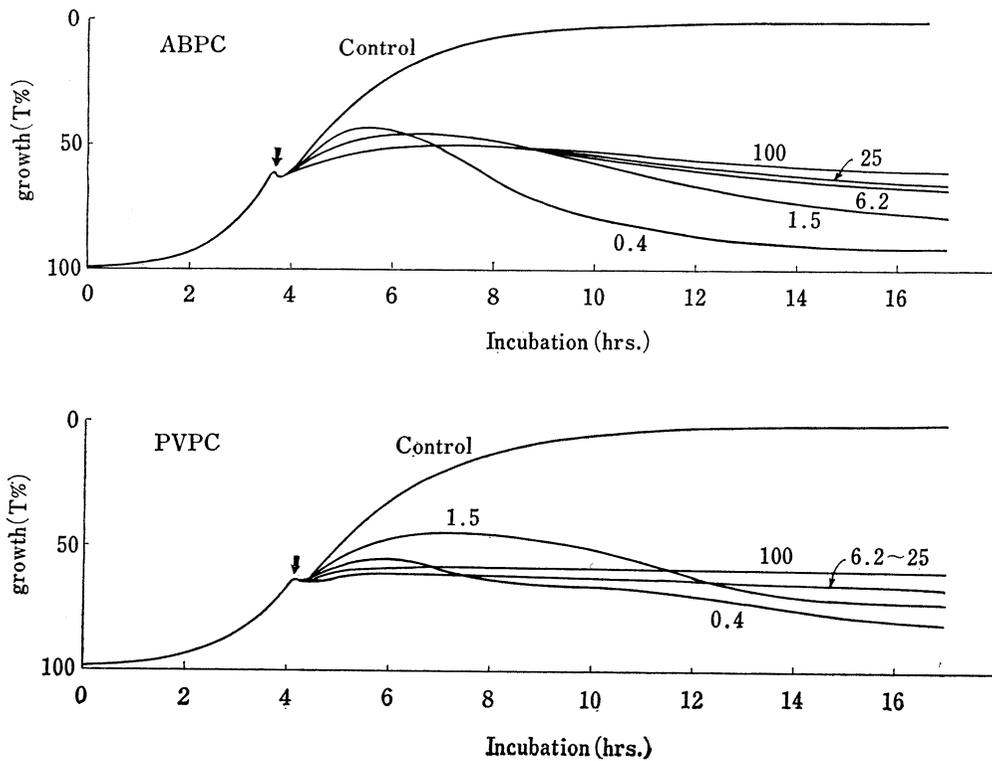
Fig. 1. *Staphylococcus aureus* 209 P at 0 time.Fig. 2. *Staphylococcus aureus* 209 P at mid-log.

Fig. 1 は *Staphylococcus aureus* 209 P 株の 0hr 添加時で、Ampicillin 0.025 mcg/ml 以上で 15 時間以上の lag 期延長または増殖完全阻止がみられ、Pivampicillin は 0.05 mcg/ml で 10 時間 lag 期延長、0.1 mcg/ml 以上の濃度では完全阻止であった。

Fig. 2 は *Staphylococcus aureus* 209 P 株の log 中期添加の場合で、両薬剤共に 6.2 mcg/ml 以上では菌の増殖が直ちに停止し以降溶菌現象も認められず、後培養でも菌の増殖が認められなかったため、菌はほとんど即死の状態にあったものと思われる。0.4~1.5 mcg/ml では薬剤添加後 2~3 時間緩やかな増殖を続けた後に溶菌状態に移行した。

Fig. 3 は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 株の 0hr 添加時で、Ampicillin 3.1 mcg/ml 以上の濃度では 20 時間増殖が完全に阻止され、1.5 mcg/ml ではやや抑制された増殖が 3 時間半続いた後、溶菌状態に入り、さらに 3~4 時間後の不完全溶菌の状態から生残菌のきわめてゆるやかな増殖再開が認められた。Pivampicillin 添加時、3.1 mcg/ml が Ampicillin 1.5 mcg/ml とほぼ同様の経過をたどり、6.2~12.5 mcg/ml では添加 2~3 時間後にいったんは溶菌を招来したが完全ではなく、14~15 時間目には菌の増殖再開を許し、25 mcg/ml 以上で完全増殖阻止

であった。

Fig. 4 は *E. coli* NIHJ JC-2 株の log 中期添加で、両剤共ほぼ同様の性能を発揮し、添加後 30 分~2 時間目に濃度順に著明な溶菌を起こし、後培養でも 50~100 mcg/ml 区は ghost のみで菌の増殖を認めず、12.5~25 mcg/ml 区では Filament 状の菌多数を認め、6.2 mcg/ml 区では原株同様の rod が主たる生残菌であった。

Fig. 5 は *E. coli* NIHJ JC-2 株に対する効果を Pivampicillin の培地 pH による自発的 Ampicillin への転換を極力抑えた状態にして、菌の増殖に伴う酵素活性のみによる Pivampicillin の賦活化現象とその効力を知る目的で培地 pH を 5.5 に下げた場合の成績である。Ampicillin は 1.5 mcg/ml 以上で菌の増殖を完全に阻止し、0.4 mcg/ml 以下は無効であった。Pivampicillin の場合 50~100 mcg/ml は増殖を完全に阻止したが、6.2 mcg/ml は無効であり、12.5~25 mcg/ml の抑制効果は不完全なものであった。

Fig. 6 は同じく培地 pH 5.5 において *E. coli* NIHJ JC-2 株の log 中期に添加した場合で、Ampicillin 3.1~6.2 mcg/ml の添加は 30 分以内に著明な溶菌を招来し、0.8~1.5 mcg/ml で増殖の中等度抑制、0.4 mcg/ml では無効であった。一方 Pivampicillin の場合 100 mcg/ml 添加

Fig. 3. *Escherichia coli* NIHJ at 0 time.

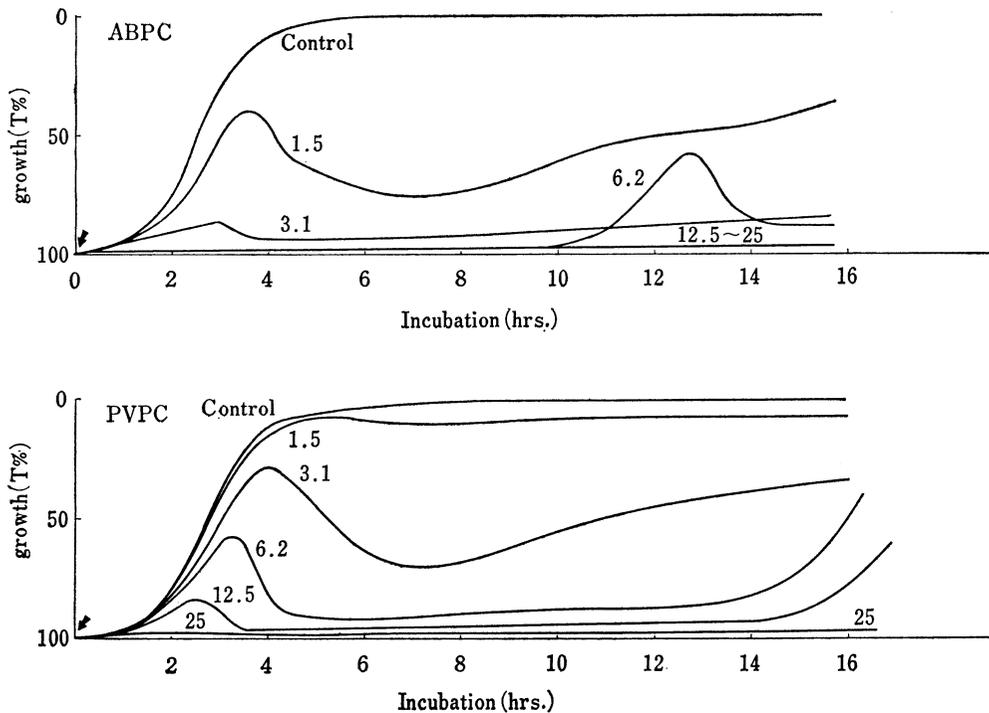


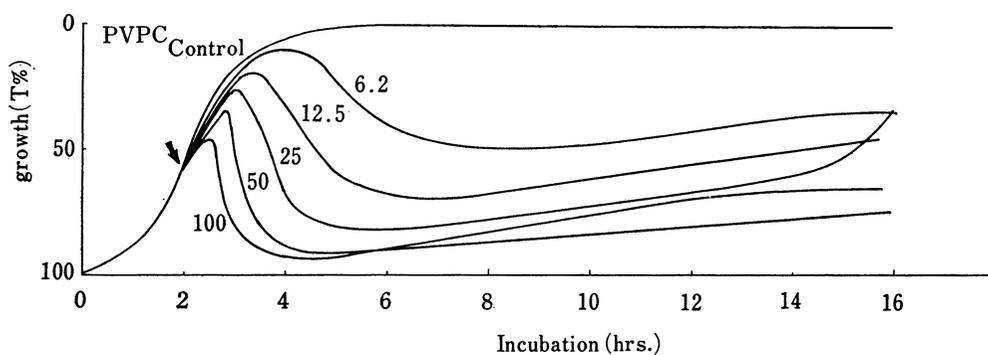
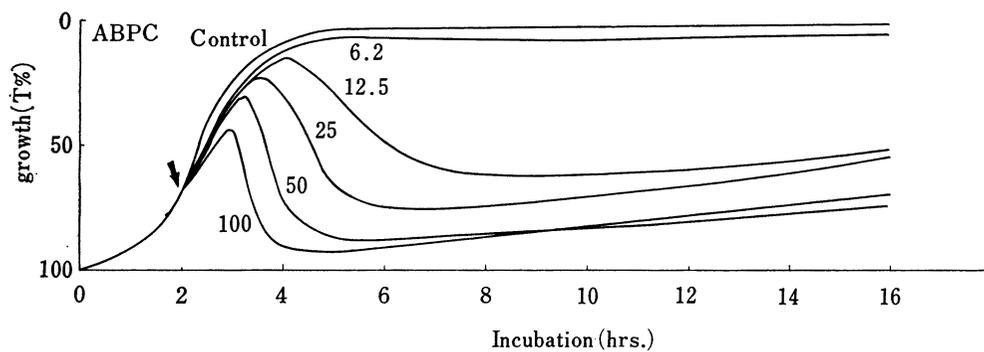
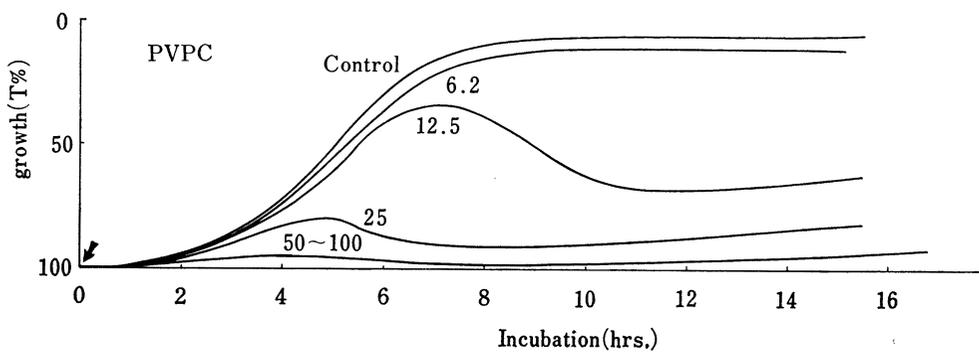
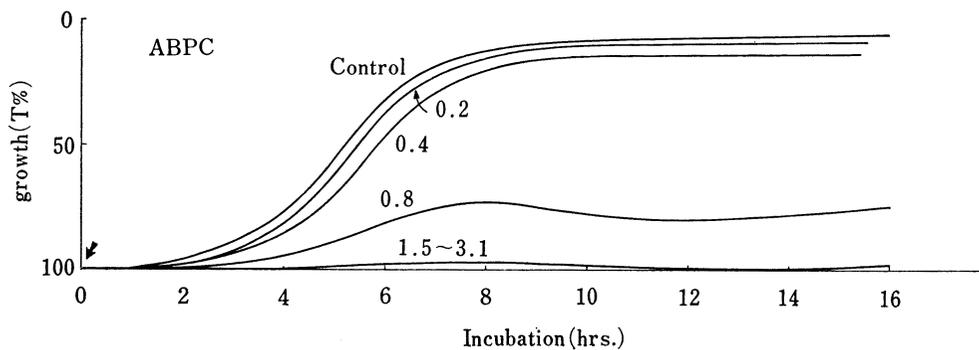
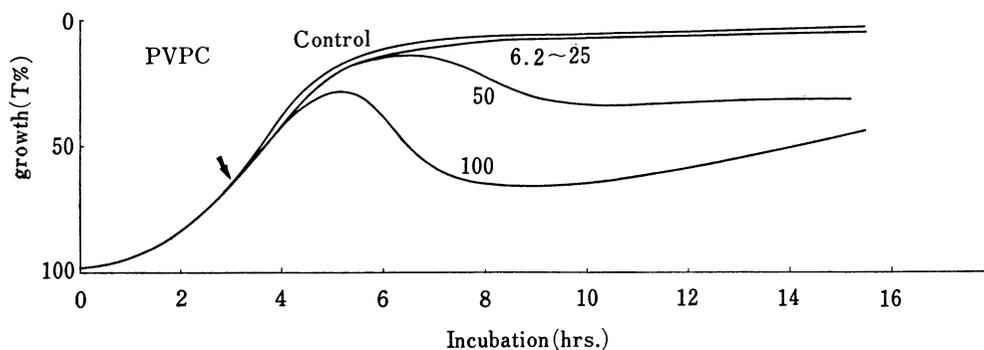
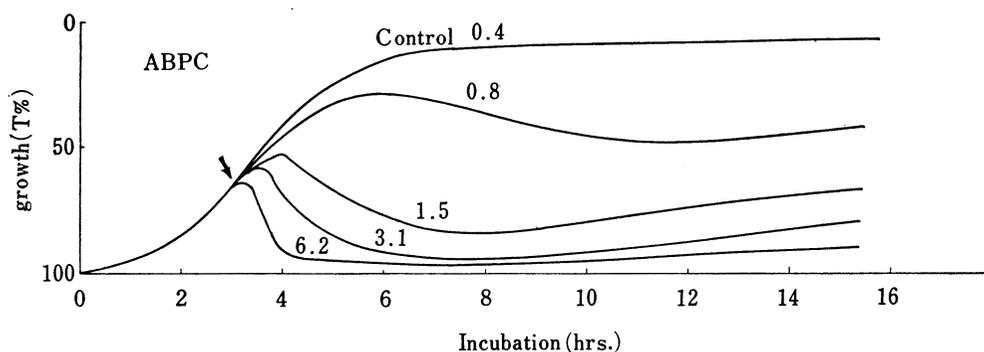
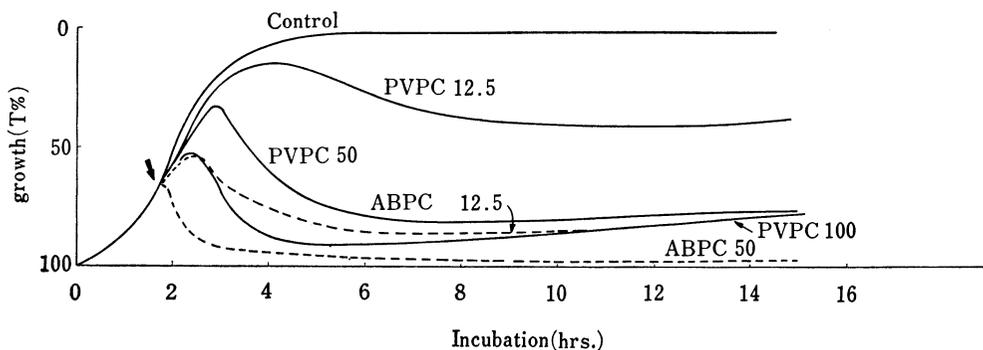
Fig. 4. *Escherichia coli* NIHJ at mid-log.Fig. 5. *Escherichia coli* NIHJ at 0 time, pH 5.5.

Fig. 6. *Escherichia coli* NIHJ at mid-log, pH 5.5.Fig. 7. *Escherichia coli* No. 640 at mid-log.

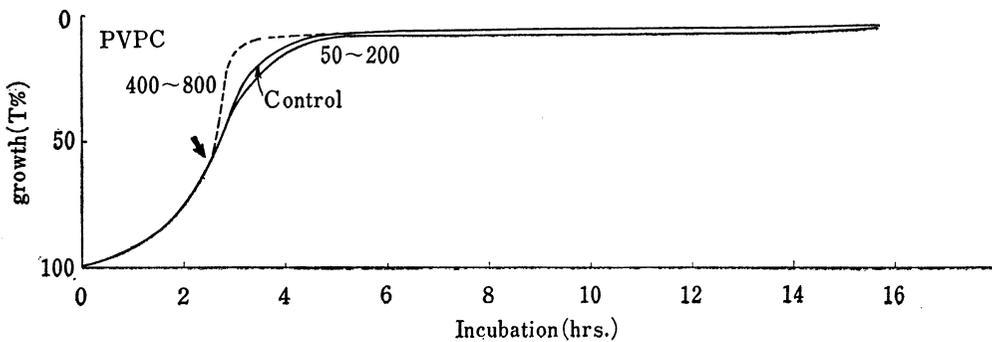
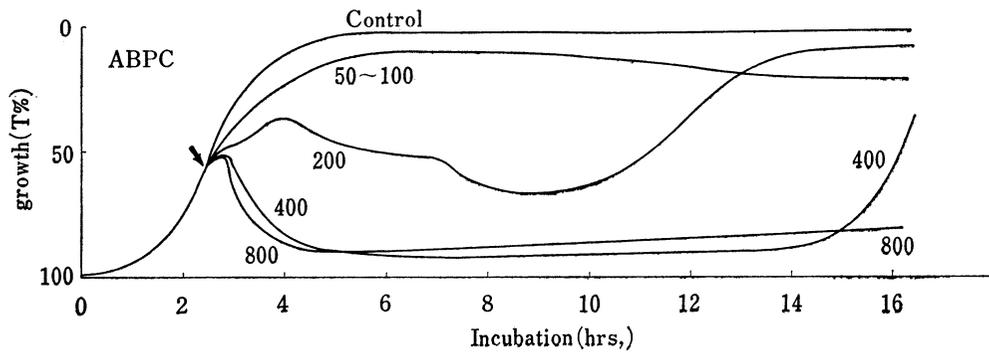
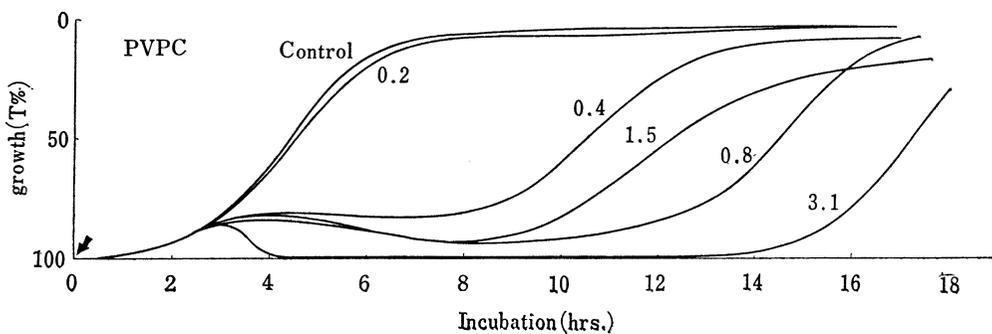
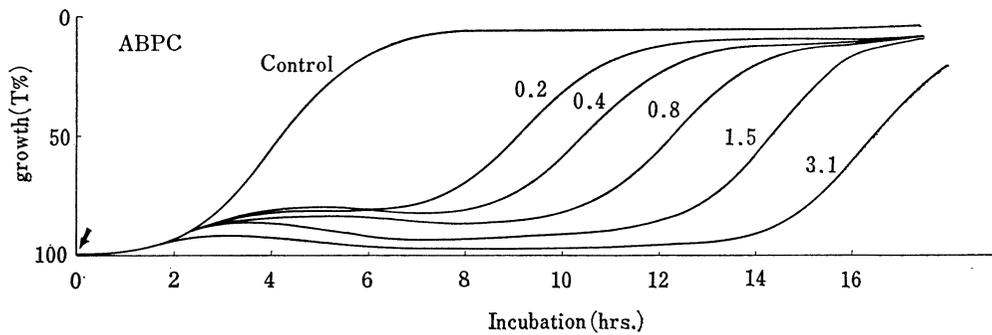
でも、2時間後にやっと不完全溶菌が始まり、25 mcg/ml 以下ではまったく無効であった。

Fig. 3. と Fig. 5 または Fig. 4 と Fig. 6 との比較により Pivampicillin の抗菌活性発現には培地 pH がきわめて重要な役割を担っていることが知られた。

Fig. 7 は β -lactamase を保有する *E. coli* No. 640 株に対する両剤の効果比較であり、Ampicillin 50mcg/ml 添加により数分以内に著明な溶菌が起こり、12.5 mcg/ml でも 30 ~ 45 分後には溶菌が起こったが、Pivampicillin

の場合には Ampicillin 遊離のために暫時を要するためか、50mcg/ml 添加時の溶菌開始に約90分を要し、また、見かけ上 Pivampicillin 100 mcg/ml の効果がちょうど Ampicillin 12.5 mcg/ml に相当するなど添加直後からの急激な溶菌現象は認められなかった。

Fig. 8 は *Klebsiella pneumoniae* No. 857 株の log 中期添加時の様相で、かなり菌量が増加してからの薬剤添加であるので β -lactamase 保有耐性の状況がよく観察された例である。Ampicillin 50~100 mcg/ml はほとんど

Fig. 8. *Klebsiella pneumoniae* No. 857 at mid-log.Fig. 9. *Proteus morganii* No. 3848 at 0 time.

無効であり、200 mcg/ml は添加後約8時間の lag 延長、400~800 mcg/ml の高濃度において一旦 著明な 溶菌を認めたが、400 mcg/ml では12時間後に生残菌の増殖再開が認められた。また、400 mcg/ml 以下の濃度の処理菌の後培養 MIC はすべて ≥ 400 mcg/ml と高度耐性菌であった。Pivampicillin 200 mcg/ml では増殖阻害がまったく認められず、400~800 mcg/ml の高濃度になると培地中に Pivampicillin の析出が起こり増殖曲線を描くことができなかつた。後培養菌の MIC は ≥ 400 mcg/ml といずれも高度耐性菌であり過飽和状態でも殺菌効果は発揮されなかつた。

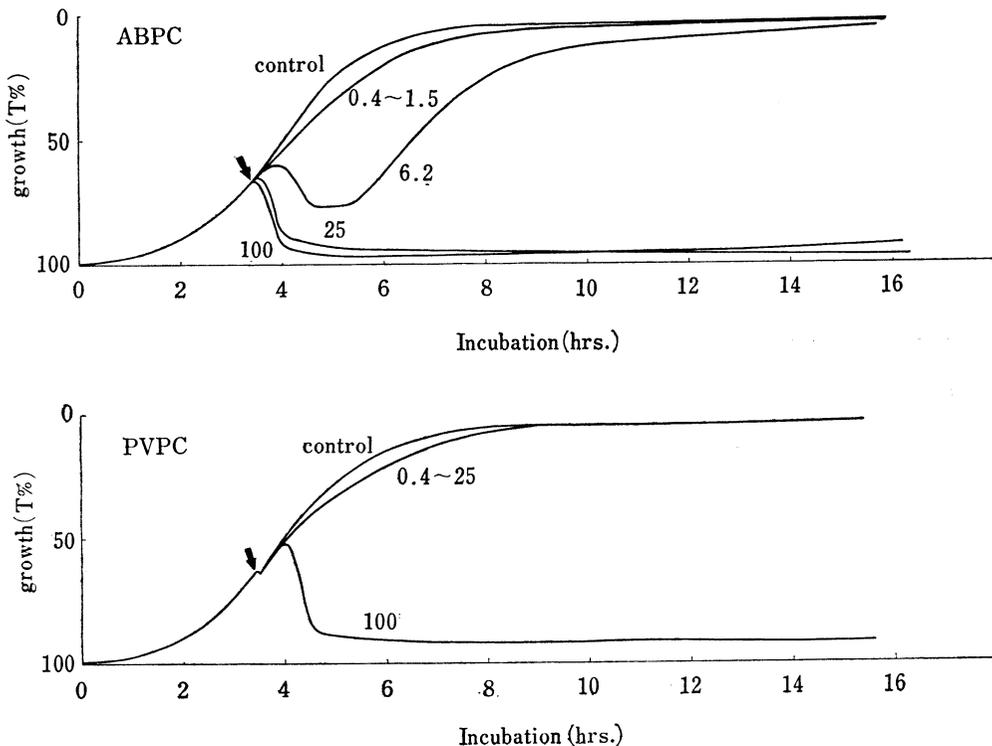
Fig. 9 は *Proteus morganii* No. 3848 株の 0hr 添加時で lag 期延長の型をとり、Ampicillin 0.2 mcg/ml で8時間、濃度順に 3.1 mcg/ml で15時間の増殖抑制後、おのおの生残菌の増殖を許した。Pivampicillin 0.2 mcg/ml はまったく無効で、0.4 mcg/ml で9時間、3.1 mcg/ml で15時間の lag 期延長の後に菌の増殖が認められた。後培養の MIC は両剤とも 12.5~25 mcg/ml にあり高度耐性菌の誘発は認めなかつた。

Fig. 10 は *Proteus morganii* No. 3848 株の log 中期添加の場合で、Ampicillin 1.5 mcg/ml 以下は無効、6.2 mcg/ml で一時不完全溶菌後増殖が起こり、25 mcg/

ml 以上では添加直後から著明な溶菌が起こり30~60分で完結した。Pivampicillin は 25 mcg/ml 以下は無効であり、100 mcg/ml 添加時も溶菌開始までに30分を要した後に急激な完全溶菌が観察された。両剤ともに高度耐性菌の誘発は認めなかつた。

Biophotometer による菌の増殖の全過程に及ぼす両剤の抗菌効果を総合してみると、0hr 添加時 Pivampicillin は Ampicillin の $\frac{1}{2}$ の効果となり (Fig. 1, 3, 9), log 中期添加時は β -lactamase 非保有菌の場合には同等 (Fig. 2, 4), β -lactamase 保有菌では $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{8}$ (Fig. 7, 8, 10) と観察された。また、培地 pH を酸性側に移して Pivampicillin の自発的 Ampicillin への転換を極力抑えた条件下 (Fig. 5, 6) では Pivampicillin の見かけの抗菌力は Ampicillin の $\frac{1}{32}$ ~ $\frac{1}{64}$ と観察された。さらに Fig. 7 にみるごとく十分量の薬剤添加の場合にも Ampicillin では数分後には溶菌が開始されたのに反して Pivampicillin の場合 60~120 分の lag の後に (この間にアルカリ pH による賦活化と菌エステラーゼによる賦活化とで Ampicillin が徐々に放出されてくるものと思われるが) 初めて溶菌の開始が観察された。また、*Proteus morganii* No. 3848 株から抽出した β -lactamase に対する 0.1 M 磷酸緩衝液 (PBS), pH 7.0 中での Ampicillin

Fig. 10. *Proteus morganii* No. 3848 at mid-log.



illin および Pivampicillin の安定性は Pivampicillin の方が約10倍優れているが(後述)、培地中菌の増殖下における抗菌力は Pivampicillin の方が劣り、マウス感染症治療効果は Pivampicillin の方が数倍優れている(後述)など、*in vitro* および *in vivo* の抗菌効果を一元的には説明しえない面を Pivampicillin がもっていることが示された。

III β -lactamase に対する安定性

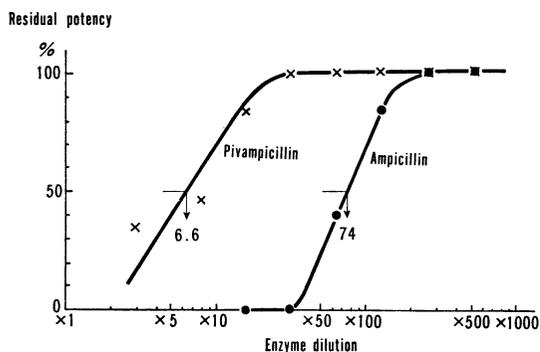
Proteus morganii No. 3848 株を Nutrient Broth (Difco) 中 Ampicillin 10mcg/ml 存在下に 37°C, 一夜培養を行ない、遠沈集菌し、0.1 M PBS, pH 7.0 で2回洗滌後、菌懸濁液を超音波処理し、その超遠心上清を粗 β -lactamase 溶液とした。

Pivampicillin 溶液の pH による Ampicillin への自発的転換は酸性側ではほとんど起こらず (pH 6.0, 37°C, 60分, 転換率3%), pH 7.0 では30分で12%, 60分で17%, pH 7.4 では30分で20%, pH 9.0 では5分で90% の転換率と液性がアルカリ性になるほど、また、incubation time が長くなるほど、転換率は高くなることが知られており、一方、一般にグラム陰性菌の β -lactamase の至適 pH は 7.0~7.5 にあるので、反応条件としては pH 7.0, 反応時間30分とした。

上記酵素液を 0.1 M PBS, pH 7.0 で倍数希釈し、おのおのに用時調製した Pivampicillin あるいは Ampicillin 5 mcg/ml PBS 溶液を等量混合し、37°C, 30分反応後、沸騰水浴中2分間処理で反応を停止させ、これに少量のラット血清を加えて37°C, 30分の加温により未分解の Pivampicillin を Ampicillin に活性化後、heat shock によりラット血清酵素を不活化して後、残存する力価を *Staphylococcus aureus* 209 P を被験菌とする cup 法により測定した。

酵素液の各希釈倍数における力価の残存率をプロット

Fig. 11 Stability of pivampicillin and ampicillin against β -Lactamase from *Proteus morganii* No. 3848



すると Fig. 11 のごとくなり Pivampicillin, Ampicillin おのおのの 50% 被分解点の酵素液希釈倍数の比から、Pivampicillin は *Proteus morganii* 由来の β -lactamase に対して Ampicillin の 11.2 倍の抵抗性があることが知られた。

中沢ら¹⁰⁾ は Ampicillin 高度耐性のブドウ球菌 No. 87 および大腸菌 No. 24 からおのおの β -lactamase を抽出して同様の実験を行ない、ブドウ球菌酵素で約15倍、大腸菌酵素で約18倍 Pivampicillin の方が安定であったことを報じているが、これと符合するものである。

IV マウスにおける臓器内分布および尿中排泄

Pivampicillin は経口投与時に吸収が良好で等モルの Ampicillin に比して高血中濃度、臓器内分布、尿中排泄を達するとのことであるので²⁻⁴⁾、この点をマウスにおいて検討した。

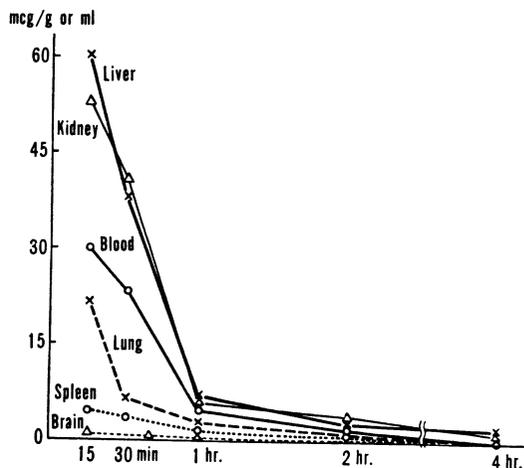
マウスは ddY 系、雄、4~5週令のもの1群5匹を用い、検体の力価測定は *Streptococcus pyogenes* Cook を用いた重層法によった。

薬剤は滅菌水に溶解し、50 mg/kg あてを投与し、15

Table 2 Organ concentrations in mice after oral administration of pivampicillin (50mg/kg) (mcg/g or ml)

	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.
Brain	0.50	0.32	0.06	0.03	N.D.*
Lung	21.8	7.1	2.9	0.81	0.20
Liver	60.3	37.2	7.5	2.6	1.17
Kidney	53.0	40.2	7.0	3.8	0.88
Spleen	4.3	3.4	0.91	0.33	0.11
Blood	29.8	22.7	5.9	1.06	0.28

* N.D.: non-detectable



分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間後の各時点で断頭放血により採血後, 各臓器(脳, 肺, 肝, 腎, 脾)を摘出し, M/15 PBS, pH 6.8 でホモジェネートを作り, おおの力価を測定した。尿は0-3, 3-6, 6-24時間毎に採尿し, PBS 希釈後, 力価を測定した。

実験はおおの3回繰り返し, その平均値を Table 2, 3, 4, 5 に示した。

Table 2 は Pivampicillin 50mg/kg 経口投与時の成績で, 投与 15 分後に血中濃度は 29.8 mcg/ml の高値を示し, 30分値 22.7, 60分 5.9, 2時間 1.06, 4時間 0.28 と減衰し, 肝, 腎には血中濃度の 2 倍に及ぶ高濃度の移行がみられ, 肺にも 15分値 21.8 mcg/ml, 30分 7.1, 60分 2.9 と高く, 脾, 脳でも投与後 2~4 時間にわたり力価の検出が可能であり, これは Table 4 に示した Ampicillin 50 mg/kg 筋注時に匹敵するもので, Pivampicillin の経口吸収の速やかさと全身への分布の良好さを示している。

Table 3 は Ampicillin 50mg/kg 経口投与時の成績で, 血中濃度のピークは 30分後に 3.6 mcg/ml であり, 60分 1.23, 2時間 0.32, 4時間 0.06 と減衰し, この間, 肝, 腎には比較的高濃度に移行したが, いずれの場合にも等

Table 3 Organ concentration in mice after oral administration of ampicillin (50 mg/kg) (mcg/g or ml)

	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.
Brain	0.38	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
Lung	8.6	1.20	0.62	0.42	0.09
Liver	18.0	5.1	3.2	1.44	0.22
Kidney	10.4	5.4	3.4	1.75	0.17
Spleen	1.41	0.61	0.56	0.22	0.09
Blood	3.5	3.6	1.23	0.32	0.06

* N.D. : non-detectable

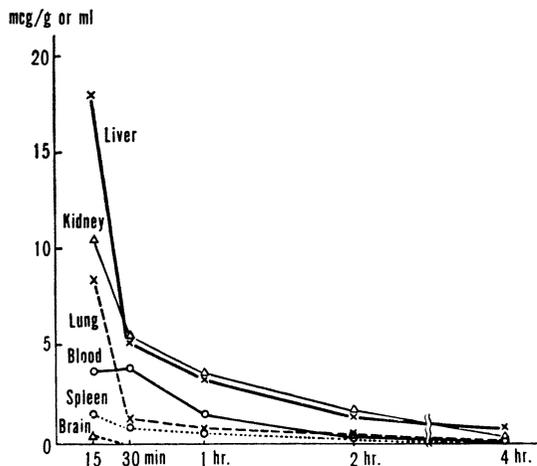


Table 4 Organ concentrations in mice after intramuscular administration of ampicillin (50mg/kg) (mcg/g or ml)

	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.
Brain	0.55	0.55	0.15	0.13	N.D.*
Lung	17.0	12.0	3.4	0.54	0.38
Liver	36.5	23.0	4.6	1.45	0.65
Kidney	85.0	57.5	14.0	1.40	0.45
Spleen	8.5	9.0	2.2	0.96	0.24
Blood	25.5	18.6	3.4	0.52	0.13

* N.D. : non-detectable

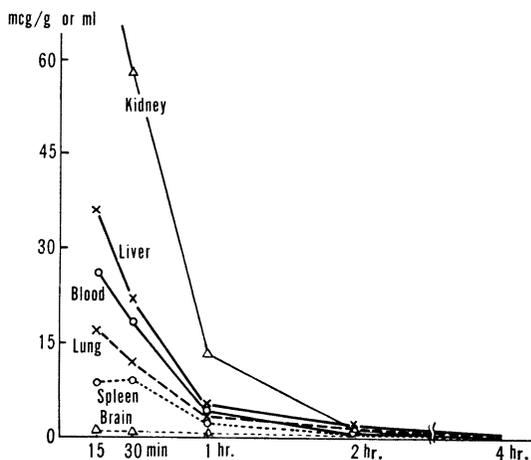
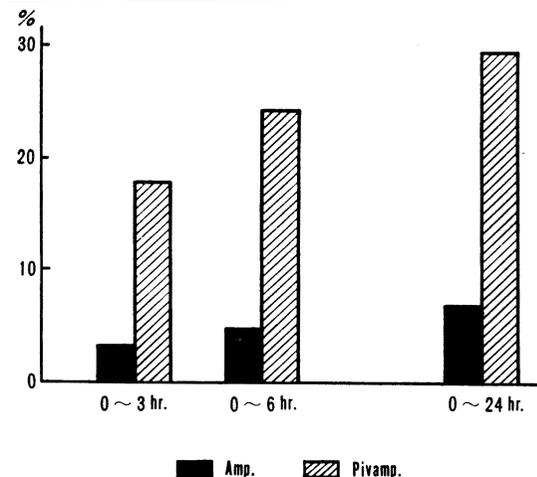


Table 5 Urinary recoveries of pivampicillin and ampicillin in mice after oral administration of 50 mg/kg (%)

	0~3 hr.	3~6 hr.	6~24 hr.	0~24 hr. total
Pivampicillin	17.9	7.0	4.6	29.5
Ampicillin	3.2	1.3	2.3	6.8
Pivamp./Amp.	5.6	5.4	2.0	4.3



モル量の Pivampicillin 投与時の値を上廻ることはなかった。

Table 5 は尿中への力価の排泄を示し、0~24時間の尿中力価回収率は Pivampicillin の約30%に対して、Ampicillin は約7%で4倍強の開きがあり、中でも投与後、比較的初期の0~6時間内では5倍強も Pivampicillin の排泄量が多かった。

また、初期尿(0~3hr)の尿中濃度はおのおの Pivampicillin が850~1,800mcg/ml、Ampicillin が180~270mcg/mlであり大差が認められた。

Pivampicillin の経口投与はマウスにおいて等モルの Ampicillin 経口投与と比べて血中、臓器内、尿中濃度が投与後の初期は数倍上廻り、Ampicillin 筋注にほぼ匹敵する良好な分布を示すものであることが認められた。

V マウス実験的感染症に対する治療効果

マウスは ddY, 雄, 4週令または RFVL-SPF, 雌, 4週令, 体重18~20gのものを1群8~10匹として用いた。

治療薬剤は投与直前に滅菌水に溶解、希釈し、マウス体重20g当たり0.4mlになるようにして、表中記載の各時点で、おのおの経口投与を行なった。

菌の感染はブドウ球菌の場合菌液0.2mlあてを尾静脈に注入し、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌の場合には菌液0.5mlあてを腹腔内に注入する方法により、一週目の生残数からプロビット法により ED₅₀ 値を算出した。

攻撃用菌株の選択は Ampicillin 感性菌のみではなく、中等度~高度耐性で、かつマウスに対して毒力のある株をも実験に供した。

治療成績一覧表を Table 6 に示す。

ブドウ球菌症の場合、No. 42 株は Ampicillin の MIC

0.1 mcg/ml と感性であり β -lactamase を欠くが、感染直後1回の経口治療により、両剤とも十分に有効であり、その ED₅₀ 値は Pivampicillin 4.5mg/kg、Ampicillin 11.6 mg/kg で、両剤のモル比は2.5となった。

ブ菌 No. 136 は MIC 12.5 mcg/ml と耐性で β -lactamase を産生する菌だが、0, 24, 48時間の3回治療では19.2, 26.5, モル比1.4であったが、0, 5, 24, 48, 72時間の5回治療では、おのおの4.4, 13.0, モル比3.0と治療回数を密にすると、有効治療量が感性菌並に低下してくる様子がみられた。

ブ菌 No. 301 は MIC 50 mcg/ml、 β -lactamase 産生の耐性菌だが、0, 5, 24, 48, 72時間の5回治療法によりおのおの ED₅₀ 値は27.7, 42.0, モル比1.5となり、No. 42, 136, 301 の3株を総合して MIC に応じた有効治療量と要治療回数との関係がみられた。

大腸菌 No. 606 は MIC 6.2 mcg/ml、 β -lactamase 非産生株で、0および4時間の2回治療で ED₅₀ 14.0, 30.8, モル比2.2, No. 640 は MIC 100 mcg/ml、 β -lactamase 産生の耐性菌だが、0および4時間の2回治療で27.7, 57.4, モル比2.1の成績であった。

肺炎桿菌 No. 881 は例外的少数派の Ampicillin 感性 (MIC 12.5 mcg/ml)、 β -lactamase 非産生株であるが、この場合の治療効果は大腸菌 No. 606 の場合に類似していた。一方、No. 857 (MIC 100 mcg/ml、 β -lactamase 産生)では両剤ともに0, 3, 6, 24と反覆投与しても >300 mg/kg/dose と chromosomal な β -lactamase producer に対しては救命効果を発揮することができなかった。

変形菌 No. 3848 の場合、MIC 25 mcg/ml、 β -lactamase 産生であるが、また攻撃菌量が高目になり実験間の成績もやや振れが大きかったが、Pivampicillin の経口治療効果は Ampicillin より6~8倍高く、Ampli-

Table 6 Effectiveness of pivampicillin and ampicillin in experimental bacterial infections of mice

Strain No.	ABPC MIC(mcg/ ml)	Penicillinase	Challenge dose and route	Treatment(s) (po) at X hr.	ED ₅₀ mg/kg/dose		ABPC/PVPC ratio
					PVPC	ABPC	
<i>Staph.</i> 42	0.1	(-)	3×10 ⁷ (iv)	0	4.5	11.6	2.5
<i>Staph.</i> 136	12.5	(+)	2×10 ⁷ (iv)	0, 24, 48	19.2	26.5	1.4
				0, 5, 24, 48, 72	4.4	13.0	3.0
<i>Staph.</i> 301	50	(+)	3×10 ⁸ (iv)	0, 5, 24, 48, 72	27.7	42.0	1.5
<i>Esch.</i> 606	6.2	(-)	1.5×10 ⁷ (ip)	0, 4	14.0	30.8	2.2
<i>Esch.</i> 640	100	(+)	1.5×10 ⁷ (ip)	0, 4	27.7	57.4	2.1
<i>Kleb.</i> 881	12.5	(-)	7×10 ⁷ (ip)	0, 4	17.7	70.7	4.0
<i>Kleb.</i> 857	100	(+)	5×10 ⁷ (ip)	0, 3, 6, 24	>300	>300	—
<i>Prot.</i> 3848	25	(+)	7×10 ⁸ (ip)	0, 4	14.4	123	8.5
					45.5	>300	>6.6
				0, 4 (im)	—	70.7	1.5
<i>Prot.</i> kono	>200	(+)	1.6×10 ⁸ (ip)	0, 4	>200	>200	—

cillin 筋注よりも優れた成績がえられた。MIC >200mcg/ml の高度耐性株では両剤ともに無効であった。

全体を総合して有効症例においては Pivampicillin は Ampicillin よりもモル比で2~8倍治療効果が優れていた。

ま と め

Pivampicillin の抗菌スペクトラムは Ampicillin と等しく、その抗菌力価は HIA, TSB などの培地中では $\approx 1/2$ であった。

Proteus morganii 由来の β -lactamase に対して *in vitro* では約10倍の抵抗性を示した。

マウスにおける血中濃度、臓器内分布および尿中排泄量の経時的測定によれば、Pivampicillin の経口吸収性は良好で、Ampicillin 経口時を2~8倍上廻り、Ampicillin 筋注時に匹敵した。

ブドウ球菌、大腸菌、変形菌などのマウス実験的感染症に対する経口治療効果も ED₅₀ 値の比較において Pivampicillin は Ampicillin よりモル比で2~8倍優れていた。

参 考 文 献

- 1) DAEHNE, VON W.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MØRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W. O. GODTFREDSSEN: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607-612, 1970
- 2) DAEHNE, VON W.; W. O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 431-437, 1971
- 3) JORDAN, M.C.; J.B. De MAINE & W.M.M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 438-44, 1971
- 4) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 442-454, 1971
- 5) SCHMIDT, M.M.; A. HOFSTETTER, P. CARL & W. KECK: Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Pivampicillin. *Münch. Med. Wochenschr.* 114: 1659-1663, 1972
- 6) DANO, P. & P.F. HANSEN: Antibiotic treatment with pivampicillin chloride in respiratory and urinary tract infections. *Chemotherapy (Basel)* 18: 63-71, 1973
- 7) BERG, K. J. & T.-E. WIDERØE: Pivampicillin chloride in the treatment of urinary tract infection in a medical department. *Chemotherapy (Basel)* 18: 130-136, 1973
- 8) MALMBORG, A.-S.; L. MOLIN & B. NYSTROM: A comparison between pivampicillin, ampicillin and penicillin G in the treatment of acute uncomplicated gonorrhoea. *Chemotherapy (Basel)* 18: 262-268, 1973
- 9) 石山俊次, 上田泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration) 測定法の標準化について。 *Chemotherapy* 16: 98-99, 1968
- 10) 中沢昭三, 他: 新しい広域合成ペニシリン Pivampicillin に関する細菌学的評価。 *Chemotherapy* 22 (4): 319-328, 1974

ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF PIVAMPICILLIN, A NEW
ORALLY ACTIVE AMPICILLIN ESTER

SHINICHI SUGAWARA, ISAMU IGARASHI and MASAZO TAJIMA

Central Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

Pivampicillin showed an antibacterial activity similar to ampicillin (ABPC) *in vitro* when assayed in HIA, TSB, *etc.*, at neutral and alkaline pH, while, in biophotograms, pivampicillin differed largely from ampicillin especially when assayed in an acidic medium, probably due to its hard spontaneous conversion to ampicillin.

In *in vitro* experiments, pivampicillin showed approximately 10 times higher resistance than ampicillin to the β -lactamase degradation derived from *Proteus morganii*.

When administered orally to mice, pivampicillin was well absorbed and gave higher concentrations of blood, tissue and urine than ampicillin given orally, and the level was similar to ampicillin given intramuscularly. Pivampicillin orally was more effective than ampicillin by 2 ~ 8 times in protecting against *Staphylococcus*, *Escherichia* and *Proteus* infections in mice.