

Pivampicillin にかんする研究

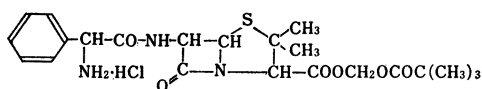
上田 泰・松本文夫・斉藤 篤
嶋田甚五郎・大森雅久・小林千鶴子
柴 孝也・山路武久・三枝幹文

東京慈恵会医科大学第三内科

I はじめに

Pivampicillin は Ampicillin (以下 ABPC と略) の pivalexoxymethyl ester であり, 本剤は Fig. 1 に示すような化学構造式を有する。

Fig. 1 Structure of pivampicillin



本剤は, ABPC にアルキル基を加え, より吸収性を高めたものであるが, 経口使用により生体内で速やかに nonspecific esterase の作用を受け, pivalic acid と不安定な ABPC の hydroxymethyl ester に加水分解される。この不安定な ABPC の hydroxymethyl ester は, 急速に ABPC と formaldehyde に自然分解される。

本剤は, その高い吸収性に特長があり, 臨床成果も期待されるが, 私達は本剤の血中濃度, 尿中排泄, 腎におよぼす影響, 臨床成績について検討を行なった。

II 方法ならびに成績

1) 血中濃度

(1) 方法

健康成人3名を対象に早朝空腹時 Pivampicillin 1回 500mg (力価) 経口使用し, 30分, 1, 2, 4, 6時間の血

中濃度を測定した。また, 本剤吸収の食事による影響を知る目的で, ミルクとともに本剤を 500 mg 経口使用したときの血中濃度を測定し, cross over により比較検討した。

血中濃度の測定は, 溶連菌 S-8 株を用いた重層法によったが, 標準液には pH 7.2 のリン酸緩衝液を用い, ABPC を標準とした。

(2) 成績

健康成人3名に早朝空腹時1回, 500 mg, 経口使用した際の本剤の血中濃度推移は Table 1, Fig. 2 のとおりで, 30分値 2.48~5.01 mcg/ml (平均 4.04 mcg/ml), 1時間値 8.44~13.50 mcg/ml (平均 11.60 mcg/ml), 2時間値 6.25~8.44 mcg/ml (平均 7.36 mcg/ml), 4時間値 2.42~4.12 mcg/ml (平均 3.22 mcg/ml), 6時間値 0.40~0.76 mcg/ml (平均 0.57 mcg/ml) であり, 平均値からみると peak は1時間値にあり, その後は漸減して6時間後は 1 mcg/ml 以下となる。ただし, 本剤の peak 値にはかなりのバラツキがみられる。

食事の本剤の吸収に対する影響を検討した成績は Fig. 3 のとおりであり, 空腹時に 500 mg 1回経口使用した際の血中濃度の推移は太線で示したとおりであるのに対して, ミルク飲用後, 本剤 500 mg 1回経口使用したときの血中濃度推移は細線で示すとおり, 1時間値 0.3~3.2 mcg/ml, 2時間値 2.40~5.60 mcg/ml, 4時間値 0.30~3.80 mcg/ml と, いずれも空腹時内服よりはるかに低値を示し, かつ peak も2時間値にあり, おくれる傾向が認められた。また, 血中濃度のバラツキも著しく,

Table 1 Serum levels of pivampicillin 500 mg oral (at fasting)

Case	Sex	Age	Serum levels (mcg/ml)				
			½	1	2	4	6 hrs.
M. O.	M	34	2.48	8.44	6.25	4.12	0.40
A. S.	M	37	4.62	11.25	8.44	3.12	0.76
F. M.	M	39	5.01	13.50	7.38	2.42	0.56
Mean			4.04	11.60	7.36	3.22	0.57

Fig. 2 Serum levels of pivampicillin

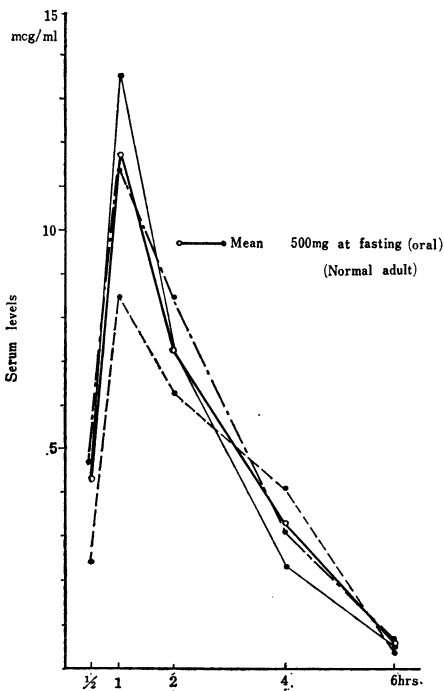
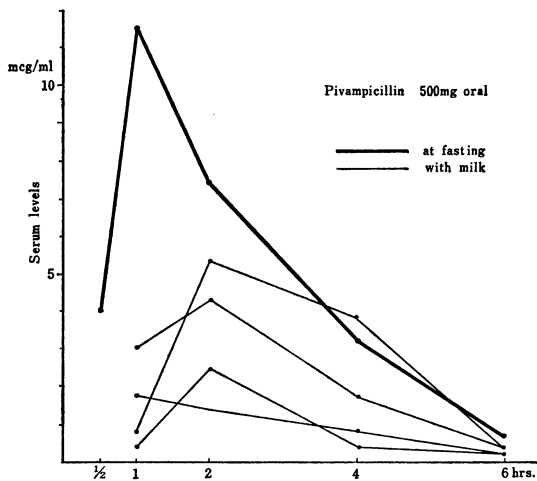


Fig. 3 Serum levels of pivampicillin



食事によって本剤の吸収は影響されることが認められた。

2) 尿中排泄, 尿中回収率

(1) 方法

健康成人に早朝空腹時本剤 500 mg 1 回経口使用し, 0 ~ 2 時間, 2 ~ 4 時間, 4 ~ 6 時間の各尿を採尿蓄尿して, 各時間尿の尿中濃度を溶連菌 S - 8 株を検定菌とした重層法によって測定した。

各時間尿は濃度測定まで氷室に保存し, 測定時に pH 7.2 の Buffer で 20 倍に希釈し, 測定試料とした。また, 各時間尿の尿中濃度に尿量を剩じて各時間帯の排泄量を算出し, 6 時間までの尿中回収率を算定した。

(2) 成績

本剤 500mg, 1 回経口使用した際の尿中排泄量は Table 2, Fig. 4 に示すとおり, 早朝空腹時 (健康成人 3 名) では 0 ~ 2 時間 128.9 ~ 187.3 mg (平均 154.5 mg), 2 ~ 4 時間 52.5 ~ 112.5 mg (平均 89.5 mg), 4 ~ 6 時間 25.4 ~ 55.5 mg (平均 37.4 mg) であった。

2 時間以内にもっとも多量に排泄され, 平均値でみると使用量の約 30% が排泄されている。6 時間までの尿中回収量は 199.8 ~ 379.1 mg で, 回収率は 39.9 ~ 75.8% (平均 62.3%) であった。

これに対してミルク飲用後, 500mg 1 回経口使用した際の尿中排泄量は, 0 ~ 2 時間尿が 36.9 ~ 43.5 mg, 2 ~ 4 時間が 45.2 ~ 47.1 mg, 4 ~ 6 時間が 13.8 ~ 28.1

Fig. 4 Urine excretion of pivampicillin

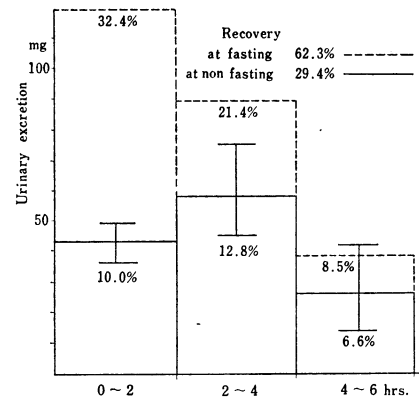


Table 2 Urinary excretion of pivampicillin (500 mg oral)

	Case	B. W.	Urinary excretion (mg)				% of Recovery
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6 hrs.	Total	
Fasting	M. O.	57	128.88	52.50	25.40	199.80	39.9
	A. S.	64	187.30	112.50	55.50	355.37	71.1
	F. N.	61	147.25	103.75	31.25	379.13	75.8
Nonfasting	M. O.	57	36.90	47.08	28.12	112.10	22.4
	T. N.	44	43.47	45.20	13.82	102.50	20.5

mg と低値を示し、6時間までの回収量は 102.5~112.1 mg で、その回収率は 20.5~22.4% であった。この値は空腹時経口使用よりはるかに低率であり、あきらかに食事による影響が認められた。

3) Pivampicillin の腎におよぼす影響

(1) 方法

体重 150g 前後の wistar 系ラットに 1日1回本剤を 140 mg/kg, または 280 mg/kg 連日21日間経口投与し、その間1週毎、すなわち 7, 14, 21日目に尿蛋白, 尿滲透圧, 血中 BUN, 血中 creatinine を測定し、本剤の腎におよぼす影響を検討した。また、対照として ABPC 100 mg/kg, または 200 mg/kg を連日21日間経口投与し、Pivampicillin のそれと比較検討した。

(2) 成績

成績は Table 3, 4 に示すとおりで、Pivampicillin, ABPC とともに観察期間中尿蛋白は陰性であり、尿滲透圧もまた有意の低下は認められなかった。

いっぽう、血中 BUN, 血中 creatinine 値も、両剤投与群とも21日目までの観察では有意の上昇は認められなかった。

これらの成績から Pivampicillin は ABPC 同様、腎機能には、ほとんど影響をおよぼさないことが示された。

4) 臨床成績

急性気管支炎3例、尿路感染症3例に本剤を使用したところ、Table 5 に示すような成績がえられたが、呼吸器感染症は自覚症状の改善、白血球の減少を、尿路感

Table 3 Effect of pivampicillin on urine protein and osmolality in normal rats

	Urine protein			Urinary osmolality (mOsm/kg H ₂ O)		
	7	14	21 days	7	14	21 days
Pivampicillin 140 mg/kg	—	—	—	2,400~3,100	2,600~2,800	2,600~2,800
280	—	—	±	2,380~2,880	2,460~3,000	2,210~2,560
Ampicillin 100 mg/kg	—	—	—	2,500~3,060	2,300~2,840	2,500~2,780
200	—	—	—	2,390~2,800	2,300~2,640	2,100~2,700

Table 4 Effect of pivampicillin on BUN and creatinine in normal rats

	BUN (mg/dl)			Serum creatinine (mg/dl)		
	7	14	21 days	7	14	21 days
Pivampicillin 140 mg/kg	10	10~15	10~17	0.6~1.0	0.6~1.0	0.8~1.0
280	10	10~17	17~25	0.6~0.8	0.8~1.0	1.0~1.6
Ampicillin 100 mg/kg	10~15	10~17	10~22	0.6~0.8	0.6~1.0	0.8~1.2
200	10~15	10~17	17~22	0.6~1.0	0.8~1.2	0.8~1.5

Table 5 Clinical effect of pivampicillin

Case	Sex, Age	Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration			Clinical response	Side effect
				Dose (g/day)	Duration (days)	Total (g)		
M. K.	M 76	Acute bronchitis	—	2.0	7	14	—	—
S. A.	M 70	"	—	2.0	7	14	+	—
S. A.	M 70	"	—	2.0	7	14	—	+
K. S.	F 34	UTI	<i>E. coli</i>	2.0	10	20	+	—
F. T.	F 68	"	<i>Klebsiella</i>	1.5	10	15	—	—
T. A.	F 24	"	<i>E. coli</i>	2.0	7	14	+	—

UTI : Urinary tract infection

Table 6 Clinical laboratory test

Case	SGOT		SGPT		Creatinine		Reticulo * (%)	WBC *	Urine * protein
	before	after	before	after	before	after			
M. K.	31	27	32	30	0.7	0.7	6	5,600	(-)
S. A.	23	21	18	18	0.6	0.5		6,300	(-)
S. A.	20	17	9	18	0.6	0.8		6,800	(-)
K. S.	16	18	7	9	1.1	1.2	9	5,200	(-)
F. T.	23	20	20	16	1.3	1.4		7,400	(-)
T. A.	18	16	16	14	0.5	0.6	10	5,900	(-)

* after treatment

染症は細菌尿の消失，尿沈渣所見の改善をもって有効と判定し，3日以内に改善のみられたものを著効とした。

使用量は1日1.5~2.0gで，使用日数は7~10日間であった。

急性気管支炎3例は，いずれも原因菌は決定しえなかったが，著効1例，無効2例の成績であった。

尿路感染症3例は大腸菌を原因菌とする2例では著効および有効であり，*Klebsiella*を原因菌とする1例は無効であった。

副作用については本剤を使用した6例中，1日2.0g使用した1例において経口使用後，軽度の嘔気，食欲不振を訴えたが，使用を中止するまでにはいたらなかった。

なお，6症例の本剤使用前後におけるS-GOT，S-GPT，血清Creatinine，網状赤血球数はTable6のとおりで，大きな変動はなく，また，使用中止後の網状赤血球数，白血球数および尿蛋白にも異常は認められなかった。

III 考案ならびにむすび

Pivampicillinについて，血中濃度，尿中排泄，腎におよぼす影響，臨床成績などの諸検討を行なったところ，以下のような成績をえた。

(1) 健康成人にPivampicillinを早朝空腹時500mg1回経口使用したときの血中濃度の平均値は，30分値4.04 mcg/ml，1時間値11.60 mcg/mlでpeakは1時間にあり，以後次第に低下し，2時間値では7.36 mcg/ml，4時間値では3.22 mcg/ml，6時間値では0.57 mcg/mlの血中濃度が認められ，本剤の腸管からの速

やかに，かつ高い吸収性が認められた。この血中濃度はABPCのそれと比較すると，はるかに高く，約2倍に相当する。

(2) Pivampicillinの吸収に対する食事の影響についての検討では本剤500mg1回経口使用後の血中濃度は1時間値1.75 mcg/ml，2時間値4.0 mcg/ml，4時間値2.05 mcg/mlであり，いずれも空腹時のそれより低値を示し，血中濃度のバラツキも認められた。このことは本剤の吸収は食事によって影響されることを示唆するものであり，使用にあたっては使用時間の考慮が必要である。ただし，このさい副作用発現の問題もあり，今後の検討がまたれる。

(3) 健康成人におけるPivampicillinの尿中排泄は良好であり，早朝空腹時500mg1回経口使用した際の6時間までの尿中回収率は平均62.3%で，そのほとんどが4時間以内に排泄される。ただし，ミルクとともに本剤を使用したさいは空腹時の約1/2の回収率となる。

(4) ラットを対象としたPivampicillinの腎におよぼす影響を140~280 mg/kg，連続21日間投与で尿蛋白，血中BUN，血中creatinineなどをcheck pointとして検討すると，本剤はABPCと同様，腎機能には，ほとんど影響をおよぼさないことが示された。

(5) 気管支炎3例，尿路感染症3例，計6例に本剤を使用したところ，急性気管支炎では著効1例，無効2例，尿路感染症では著効1例，有効1例，無効1例の成績を示した。副作用としては1日2.0g使用した1例に軽度の胃腸障害を認めたが，使用を中止するような重大なものとは認められなかった。

STUDIES ON PIVAMPICILLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,
JINGORO SHIMADA, MASAHISA OMORI, CHIZUKO KOBAYASHI,
TAKAYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI and MOTOFUMI SAEGUSA

Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

(Director : Prof. YASUSHI UEDA)

Concentration in the blood, excretion in the urine, nephrotoxicity and clinical effects of pivampicillin were studied, and the following results were obtained.

1. The average concentration of pivampicillin in blood after a single administration of 500 mg of pivampicillin early in the morning in healthy adults at fasting was 4.04 mcg/ml after 30 minutes with a peak of 11.60 mcg/ml after 1 hour, followed by a gradual fall to 7.36 mcg/ml after 2 hours, 3.22 mcg/ml after 4 hours and 0.57 mcg/ml after 6 hours. This drug was rapidly absorbed from the intestinal tract at a high rate. Concentration in the blood is approximately twice as high as that of ampicillin.
2. As for the influence of food on the absorption of pivampicillin, the concentration in blood after a single oral administration of 500 mg was 1.75 mcg/ml after 1 hour, 4.0 mcg/ml after 2 hours, and 2.05 mcg/ml after 4 hours. All these values were lower than those observed at fasting, with variations in the concentrations in blood. This would suggest an influence of meals on the absorption of this drug. The time of administration should be considered in the use. The appearance of side effect should also be taken into consideration and further studies would be necessary.
3. The excretion of pivampicillin in urine was excellent in healthy adults. Recovery in the urine up to 6 hours after a single oral administration of 500 mg early in the morning at fasting averaged 62.3%. Most of the drug was excreted within 4 hours. When this drug was used with milk, the recovery was about 1/2 as high as that at fasting.
4. The influence of pivampicillin upon the kidney of rats was studied by the continuous administration of 140 ~280 mg/kg for 21 days followed by the examination of urine protein, BUN and creatinine in the blood. This drug, like ampicillin, was found to have hardly any nephrotoxicity.
5. This drug was used in 3 cases of bronchitis and 3 cases of urinary tract infections, totaling 6 cases. Excellent result was obtained in 1 case of acute bronchitis but no effect in 2 others. Excellent result was obtained in 1 case of urinary tract infection, good result in 1 and no effect in 1. As for side effects, mild gastrointestinal disturbance was noted in 1 case treated with 2.0 g daily, but it was so mild that no discontinuation of administration was necessary.