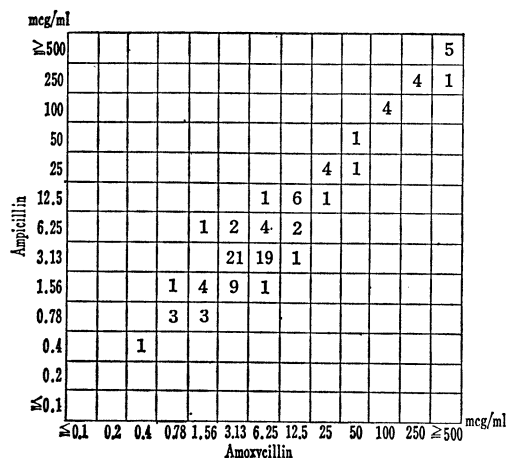




Fig. 1 Susceptibility correlation between ampicillin and amoxycillin of isolated *E. coli* 100 strains



a) 健康人における体内濃度  
 健康人 volunteer : 5例に Ampicillin, Amoxycillin を250, 500 mg ずつ空腹時1回投与してCross over 法によりその血中濃度を測定したところ, Table 2, Fig. 2 のとおりである。すなわち, 両剤とも, 投与2時間目に peak level を示し, 6時間目まで明らかに血中に証明され, いずれも明らかな Dose response をえた。Amoxycillin は Ampicillin のほぼ2倍程度の血中濃度を示し, Amoxycillin 250 mg 投与0.5, 1時間値: 0.7, 3.2 mcg/ml で, 2時間値: 3.4 mcg/ml の peak のあとは急激な低下傾向を示し, 4, 6時間値: 0.7, 0.2 mcg/ml となる。また, Amoxycillin : 500 mg 投与0.5時間値: 1.7 mcg/ml で, 1, 2時間値: 6.4, 6.7 mcg/ml であり, 4, 6時間値: 1.3, 0.4 mcg/ml であるが, 8時間値: 0.2 mcg/ml 認められた。  
 上述測定例のうち3例につき, 尿中排泄を観察したところ, 両剤とも0~2時間尿に多量排泄され, かつ Ampicillin < Amoxycillin であり, Dose response が明ら

Table 2 Blood levels after single oral administration of ampicillin and amoxycillin (Cross over test)

Drugs		Cases		Blood levels (mcg/ml)					
Antibiotics	Dose	No.	Body weight	0.5	1	2	4	6	8 hrs.
Ampicillin	250 mg single	1	47 kg	0.6	1.4	1.8	0.8	0.3	0.1
		2	53	0.3	1.2	1.2	0.5	0.1	trace
		3	49	trace	0.9	1.6	0.7	0.1	trace
		4	46	0.5	1.5	2.2	0.6	0.2	trace
		5	48	0.5	1.1	1.7	0.4	0.2	0.1
		Mean		0.4	1.2	1.7	0.6	0.2	trace
Amoxycillin	250 mg single	1	47	0.9	3.5	3.6	1.0	0.2	trace
		2	53	0.5	2.7	3.3	0.7	0.2	trace
		3	49	0.4	2.9	3.5	0.7	0.3	0.1
		4	46	1.0	3.6	3.8	0.9	0.4	0.2
		5	48	0.7	3.3	3.0	0.4	0.1	trace
		Mean		0.7	3.2	3.4	0.7	0.2	trace
Ampicillin	500 mg single	1	47	0.8	2.4	3.9	1.7	0.5	0.2
		2	53	0.5	2.3	3.5	1.4	0.4	0.1
		3	49	0.3	1.6	2.6	0.7	0.2	trace
		4	46	0.7	2.1	3.3	1.2	0.3	0.1
		5	48	0.6	2.2	3.6	1.2	0.2	trace
		Mean		0.6	2.1	3.4	1.2	0.3	trace
Amoxycillin	500 mg single	1	47	2.1	6.9	7.4	1.7	0.6	0.4
		2	53	1.7	6.3	6.8	1.3	0.3	0.2
		3	49	0.9	5.7	5.9	1.0	0.2	0.1
		4	46	1.9	6.4	6.3	1.4	0.5	0.2
		5	48	1.8	6.5	7.0	1.2	0.2	0.2
		Mean		1.7	6.4	6.7	1.3	0.4	0.2

Fig. 2 Blood levels after single oral administration of ampicillin and amoxycillin (mean)

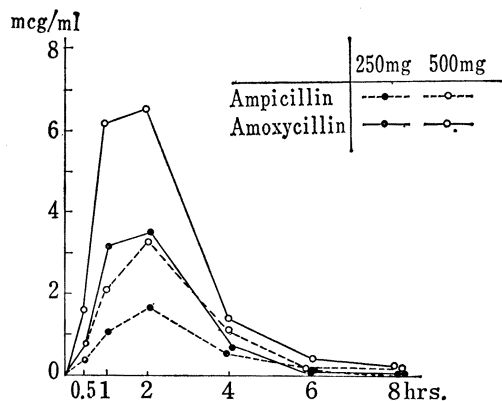
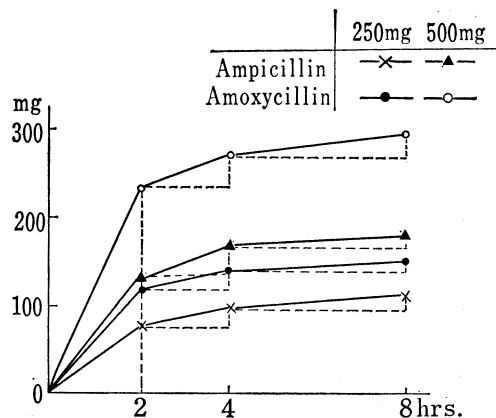


Fig. 3 Urinary excretion after single oral administration of ampicillin and amoxycillin



かである。そして、8時間までの尿中回収率は、Ampicillin が40%前後に対し、Amoxycillin は60%前後であつた (Table 3, Fig. 3)。

次に、Ampicillin, Amoxycillin を250, 500mg ずつ毎6時間間隔連続投与時の血中濃度を測定したところ、Table 4, Fig. 4 のとおり、その peak 値に若干の上昇を認めた程度である。

b) 患者投与時の体内濃度

妊娠10カ月で浮腫が著しく、Ccr: 32, 40ml/min. の妊娠中毒症婦人2例に Amoxycillin 500mg を空腹時1回投与したところ、Fig. 5 のとおり健康人に較べて血中濃度は peak 出現時間の遅延と12時間後までの持続を認め、尿中排泄は分画尿の時間遅延を認めたものの12時間までの尿中排泄率は正常人にほぼ等しかつた。

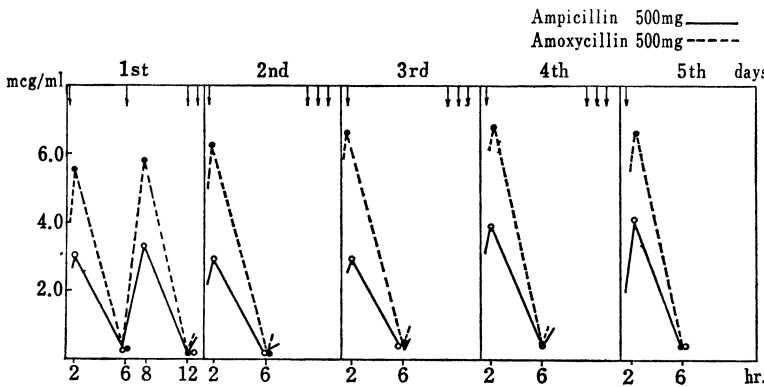
Table 3 Urinary excretion after single oral administration of ampicillin and amoxycillin (Cross over test)

Drugs		Cases		Urinary excretion (mg)				Urinary recoveries (%)
Antibiotics	Dose	No.	Body weight	0-2	2-4	4-8 hrs.	Total	
Ampicillin	250 mg single	1	47 kg	74.4	20.5	8.0	102.9	41.2
		2	53	87.7	26.2	10.5	124.4	49.8
		3	49	69.8	13.3	5.7	88.8	35.5
		Mean		77.3	20.0	8.1	105.4	42.2
Amoxycillin	250 mg single	1	47	120.8	19.3	10.4	150.5	60.2
		2	53	140.4	24.0	13.6	178.0	71.2
		3	49	96.6	15.2	10.5	122.3	48.9
		Mean		119.3	19.5	11.5	150.3	60.1
Ampicillin	500 mg single	1	47	122.6	34.2	15.8	172.6	34.5
		2	53	147.0	40.7	18.3	206.0	41.2
		3	49	115.9	31.6	16.9	164.4	32.9
		Mean		128.5	35.5	17.0	181.0	36.2
Amoxycillin	500 mg single	1	47	237.5	34.3	19.4	291.2	58.2
		2	53	251.2	39.6	23.0	313.8	62.8
		3	49	213.3	35.6	20.6	269.5	53.9
		Mean		234.0	36.5	21.0	291.5	58.3

Table 4 Blood levels after continuous oral administration every 6 hours of ampicillin and amoxycillin

	dose	case	days	I				II		III		IV		V		
				hours	2	6	8	12	2	6	2	6	2	6	2	6
Ampicillin	250 mg /6 hrs.	Case 1	52kg	1.4	tr.	1.4	tr.	1.6	<0.1	1.8	0.1	1.9	0.1	2.0	0.2	
		2	46	1.9	0.2	1.8	0.1	2.0	0.2	2.2	0.2	2.4	0.2	2.5	0.2	
		3	48	1.6	tr.	1.6	<0.1	2.1	0.2	2.0	0.2	2.1	0.2	2.4	0.2	
		Mean		1.6	tr.	1.6	<0.1	1.9	0.2	2.0	0.2	2.1	0.2	2.3	0.2	
	500 mg /6 hrs.	Case 1	52	2.6	0.1	2.7	0.1	3.2	0.2	3.3	0.2	3.8	0.2	3.7	0.3	
		2	46	3.3	0.2	3.2	0.2	3.7	0.3	3.8	0.3	4.5	0.3	4.4	0.5	
		3	48	3.4	0.1	3.8	0.3	3.6	0.2	3.9	0.3	4.3	0.3	4.2	0.3	
		Mean		3.1	0.1	3.2	0.2	3.5	0.2	3.7	0.3	4.2	0.3	4.1	0.4	
Amoxycillin	250 mg /6 hrs.	Case 1	52	2.8	tr.	2.5	tr.	3.2	<0.1	3.1	0.1	3.3	0.3	3.1	0.2	
		2	46	3.4	tr.	3.2	0.1	3.4	0.1	3.9	0.2	4.2	0.3	4.1	0.3	
		3	48	3.1	0.1	3.0	tr.	3.6	<0.1	3.5	0.2	3.9	0.2	3.6	0.3	
		Mean		3.1	tr.	2.9	tr.	3.4	<0.1	3.5	0.2	3.8	0.3	3.6	0.3	
	500 mg /6 hrs.	Case 1	52	5.3	0.1	5.9	tr.	6.4	0.2	6.1	0.2	6.4	0.2	6.4	0.3	
		2	46	6.6	0.1	6.5	0.1	6.7	0.2	7.4	0.3	7.3	0.5	7.4	0.4	
		3	48	5.2	tr.	5.6	0.1	5.5	0.2	6.9	0.3	7.3	0.4	6.9	0.4	
		Mean		5.7	0.1	6.0	0.1	6.2	0.2	6.8	0.3	7.0	0.4	6.9	0.4	

Fig. 4 Blood levels after continuous oral administration every 6 hours of ampicillin and amoxycillin



(Table 6).

Ⅲ 臨床成績

産婦人科感染症：21例に Amoxycillin を投与し、その臨床効果および副作用を追求した。

a) 臨床効果

Amoxycillin の吸収、排泄データからみて投与量は Ampicillin で必要と思われる量の約半量を目安にした。

産褥21日目から右乳房の発赤、圧痛性腫脹を呈した乳腺炎では、本剤 1g 5日間投与にかかわらず、*Staphylococcus aureus* (MIC: 100 mcg/ml) を検出する膿瘍を形成

次に、正常分娩婦人：17例に本剤 1回投与してその胎児側移行を検討した。250mg 投与した 4例では、胎児血は母体血の百分の 1程度であり、羊水中に証明しうる場合もあつた。500mg 投与した 13例では、母体血と臍帯血の比は、1時間値；7～8：1，2時間値；4：1，3～4時間値；3：1，6～7時間値は両者近似した成績である。羊水中には 8時間後から認めるようになり、臍帯血濃度を上廻る場合もあつた (Table 5)。

産褥婦人の乳汁内移行は、本剤 500mg 1回内服時 2～4時間値に認められるが、児血には証明していない

した。

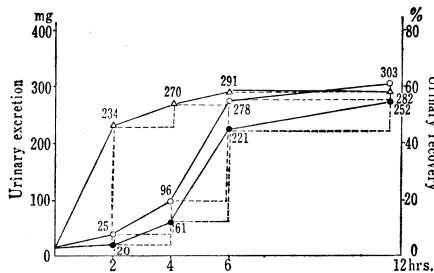
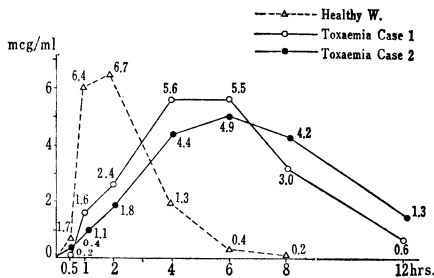
37.8℃の発熱を伴う急性子宮付属器炎例は、本剤 2g 5日間投与ではほぼ解熱し、膿性帯下 (*E. coli* : 3.12 mcg/ml, *Staphylococcus albus* : 3.12 mcg/ml) は 7日後消失、圧痛性腫脹も好転した。子宮・子宮付属器感染の急性症：2例，亜急性症：5例，慢性症：2例のうち、著効：1例，有効：4例，やや有効：1例，無効 2例，不詳：1例であつた。

骨盤腹膜炎：4例のうち、38.2℃の発熱、下腹痛・圧痛性抵抗をきたした例は、頸管膿性内容から *E. coli* ;

Table 5 Foetal concentration after single oral dose of amoxycillin 250 mg or 500 mg

Dose of amoxycillin	Cases		Hours after administration	Drug concent. (mcg/ml)			
	No.	Object		Maternal blood	Umbilical blood	Foetal urine	Amnionic fluid
250 mg single	1	Normal labour	1*25'	2.7	0.3		
	2	"	1*50'	2.4	0.6		
	3	"	2*10'	3.1	0.7	26	trace
	4	"	4*15'	2.6	0.4		0.2
500 mg single	5	Normal labour	1 : 10	6.5	0.9		0
	6	"	1 : 45	5.7	0.7		
	7	"	2 : 30	7.1	1.8		
	8	"	2 : 50	5.3	1.3		trace
	9	"	3 : 35	4.4	1.5		
	10	"	4 : 40	2.0	0.6	48	0.5
	11	"	6 : 05	0.4	0.5		
	12	"	7 : 10	0.5	0.3		0.6
	13	"	7 : 40	0.3	0.2	9	1.0
	14	"	8 : 15	0.2	trace		
	15	"	8 : 35	0.3	trace		trace
	16	"	10 : 20	trace	trace		
	17	"	10 : 50	trace	trace		0.2

Fig. 5 Blood levels and urinary excretion after single oral administration of amoxycillin 500 mg dose in toxæmic pregnant



(3.13 mcg/ml). *Bacteroides* (25 mcg/ml) を多数分離し、本剤 2g 内服 7 日間て好転した後、1g 内服を 11 日間持続した。

亜急性腎盂腎炎のため発熱(38.1°C)、細菌尿(*E. coli* : 6.25mcg/ml)、膿尿を呈した症例には本剤 2g 5 日間投与で治癒した。膀胱炎のうち、急性症 : 3 例はよく奏効し、

亜急性症、慢性症の各 1 例はそれぞれ無効、不詳であつた。これを要するに、自験 : 21 例中、著効 : 1 例、有効 : 11 例、やや有効 : 1 例、無効 : 5 例、不詳 : 3 例の結果をえたこととなる。

b) 副作用

自験した 21 症例中、食思不振・軟便を各 1 例に呈し、*St. anaerobius*, *E. coli* が *Pseudomonas aerug.* に菌交代をきたした 1 例に遭遇したが、これ以外は何ら副作用を経験しなかつた。

また、化学療法前後における臨床検査成績を検討した 14 例では、少数例に軽度の変動を認めた場合もあるが、おおむね生理的動揺の範囲内ないし測定誤差の限界内と推定される。

N む す び

Amoxycillin の臨床意義を明らかにするため、その抗菌作用・吸収排泄・臨床成績を検討したところ、次の成績をえた。

1. 臨床分離株 : 196 株に対する感受性分布を追求したところ、broad spectrum を示し、*Streptococcus*, *Neisseria*, *Diplococcus* には優れた感受性を示し、*Staphylococcus* には広いパターンを呈したが、*E. coli*

Table 6 Milk concentrations after single oral dose of amoxycillin 500 mg

	Case 1. 24 yrs.			Case 2. 29 yrs.			Case 3. 26 yrs.		
	1	2	4 hrs.	1	2	4 hrs.	1	2	4 hrs.
Maternal blood	5.4	6.1	1.3	6.0	6.4	1.5	5.7	6.8	1.2
Milk	0	0.4	trace	0	0.5	0.2	0	trace	trace
Neonatal blood	0	0			0	0		0	
Neonatal urine	0	0			0			0	

Table 7 Clinical effects of amoxycillin in gyneco-obstetric fields

Diagnosis	Daily dosage × period	No. of cases	Results				
			Excellent	Good	Fair	Failure	Questionable
Mastitis	1g×5 days	1				1	
Inf. of uterus & adnexa uteri	1~2×5~14	9	1	4	1	2	1
Puerperal infection	2×6→1×5	1		1			
Pelvicoperitonitis	2×7~18	4		2		1	1
Lower urinary tract infection	1×5~8	5		3		1	1
Upper urinary tract infection	2×10	1		1			
Total		21	1	11	1	5	3

には  $\leq 6.25$  mcg/ml が 70% であった。E. coli について Ampicillin との間に等しい感受性相関をえた。

2. Ampicillin に比し Amoxycillin は 2 倍程度の血中濃度を示し、Dose response をえたが、持続投与でも蓄積傾向はなかつた。その尿中排泄は 60% 前後である。胎児側移行は母体血の数分の 1 程度であり、乳汁にはわずかに移行した。

3. 産婦人科感染症 21 例に本剤 1~2g/日ずつ 5~18 日間投与したところ、骨盤内感染・尿路感染などに認むべき効果をえた。また、特記すべき副作用は経験しなかつた。

本論文の要旨は、昭和 48 年 6 月、札幌市における第 21 回日本化学療法学会総会で発表した。

#### 参 考 文 献

- 1) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*—1970: 411~415, 1971.
- 2) ACRED, P.; PAMELA A. HUNTER, LINDO MIZEN & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin: *In vivo* evaluation. *ibid.*: 416~422, 1971
- 3) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6 [D(-)  $\alpha$ -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid in humans. *ibid.*: 423~426, 1971
- 4) CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. *ibid.*: 427~430, 1971
- 5) RALPH C. GORDON; CLAUDE REGAMEY & W. M. M. KIRBY: Comparative clinical pharmacology of amoxycillin and ampicillin administered orally. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1: 504~507, 1972
- 6) 青河・石原・金尾: Aminobenzylpenicillin に関する臨床的研究。 *Chemotherapy* 16: 690~693, 1968

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AMOXYCILLIN, A NEW BROAD SPECTRUM SEMISYNTHETIC PENICILLIN

KANJI SEIGA and MASAO MINAGAWA

Kobe Health Insurance Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mother's and Children's Infectious Disease Center

Antibacterial activity, absorption and excretion in man, and clinical effectiveness have been studied on amoxicillin, a new broad spectrum semisynthetic penicillin.

### 1) Antibacterial activity

Minimum inhibitory concentrations (MIC) of amoxicillin against 196 strains of various organisms clinically isolated at our hospital were measured by agar-plate method. It was shown that amoxicillin has a broad antibacterial spectrum.

Of the strains tested, *Streptococci*, *Diplococci* and *Neisseria gonorrhoeae* showed excellent sensitivity to amoxicillin. MICs of amoxicillin against *Staphylococci* and *E. coli* were distributed in a wide range, and seventy per cent of *E. coli* strains were inhibited by 6.25 mcg/ml or less of amoxicillin. Very closed correlation of susceptibility was revealed between amoxicillin and ampicillin against *E. coli* strains.

### 2) Absorption and excretion in man

Absorption and excretion of amoxicillin were compared with ampicillin by cross over method. Antibiotic levels were measured by superposition assay method using *Streptococcus hemolyticus* S-8 as a test organism and standard curves were obtained by diluting amoxicillin with phosphate buffer solution. The peak blood levels of amoxicillin after 250 mg and 500 mg single oral administration were as high as twice of the same dose of ampicillin.

Urinary excretion rate of amoxicillin during 8 hours was also higher than ampicillin.

During the continuous administration of amoxicillin or ampicillin, 250 mg or 500 mg 6 hourly for 5 days, cumulative tendency was not observed for both antibiotics.

Comparing with the high maternal blood concentration of amoxicillin, low concentrations were detected in umbilical blood, amniotic fluid and milk after 250 mg or 500 mg single oral administration.

### 3) Clinical effectiveness

Amoxicillin, at a daily dose of 1.0~2.0 g, was given for 5 to 18 days to 21 patients with infections of uterus and adnexa uteri, pelveoperitonitis, puerperal infection, mastitis and urinary tract infection. Clinical effects were excellent in one, remarkable in eleven, fair in one, none in five and unknown in three cases.

No severe side effects were observed.

Laboratory examination was made before and after amoxicillin treatment in 14 patients showing no abnormal findings.