

Bacampicillin にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤・大森雅久  
 柴 孝也・山路武久・井原裕宜  
 東京慈恵会医科大学第二内科学教室

はじめに

Bacampicillin は Sweden の Astra 社により開発された Ampicillin の ester 化合物である。本剤は酸に安定でかつ脂溶性が高い。それ故に、本剤を内服すると小腸より ester 型のままよく吸収され、腸壁の non-specific esterase により加水分解され Ampicillin となる。本剤は吸収が良好のため Ampicillin より高い血中濃度の得られることを特徴としている<sup>1),2)</sup>。今回、本剤の吸収、排泄および臨床効果を検討したのでその成績を報告する。

血中濃度、尿中排泄

1. 血中濃度

(1) 対象ならびに測定方法

健康成人 3 例を対象に早朝空腹時に Bacampicillin (BAPC) を Ampicillin (ABPC) 相当 500mg 1 回経口使用後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間の血中濃度を測定した。また同一成人について ABPC 500mg 1 回経口使用後の血中濃度も測定し, cross over にて検討した。なお濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法により行い, 標準液は pH 7.2 phosphate buffer solution (PBS) にて作製した。

(2) 成績

健康成人 3 例に本剤を ABPC 力価として 500mg を 1 回経口使用したさいの血中濃度推移は Fig. 1, Table 1 に示すごとくである。本剤経口使用後 30 分の血中濃度は 4.2~6.6 (平均 5.8)  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間が peak 値で 5.6~8.6 (平均 7.33)  $\mu\text{g/ml}$  に達し, 以後急速に低下し, 2 時間値 3.2~7.8 (平均 4.73)  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間値 0.76~1.10 (平均 0.91)  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間値 0.19~0.24 (平均 0.21)  $\mu\text{g/ml}$  であった。平均値による血中半減時間は 0.95 時間であった。

一方, 同一成人に cross over 法で ABPC 500mg を 1 回経口投与したさいの血中濃度推移は Fig. 1, Table 1 のごとくで, ABPC 経口使用後 30 分で 0.30~0.76 (平均 0.53)  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間値 1.1~2.7 (平均 2.07)  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間が peak で 2.0~4.2 (平均 2.87)  $\mu\text{g/ml}$ , 4

Fig. 1 Serum levels

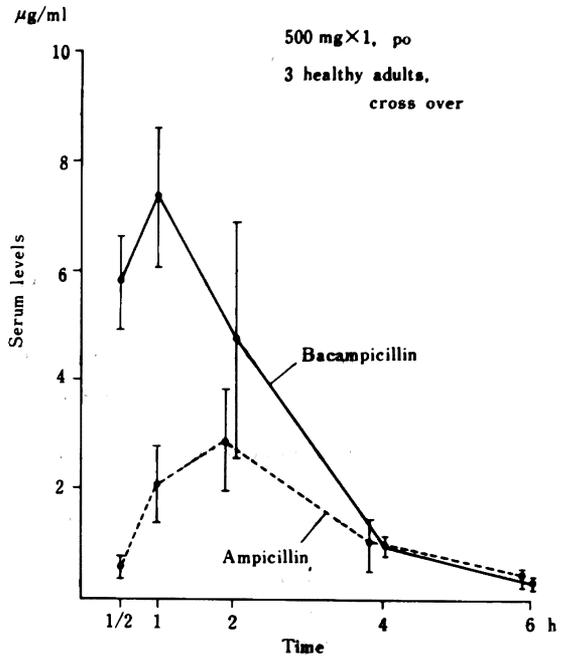


Table 1 Serum levels healthy adults, 500mg x 1, po

	Case	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )					T/2 h
		1/2	1	2	4	6h	
Bacampicillin	S. A.	4.2	5.6	7.8	0.87	0.19	
	M. O.	6.6	8.6	3.2	0.76	0.20	
	T. Y.	6.6	7.8	3.2	1.10	0.24	
	Mean	5.80	7.33	4.73	0.91	0.21	
	$\pm$ S D	1.13	1.27	2.17	0.14	0.02	
Ampicillin	S. A.	0.53	2.4	4.2	1.2	0.26	
	M. O.	0.76	2.7	2.4	1.3	0.26	
	T. Y.	0.30	1.1	2.0	0.36	0.18	
	Mean	0.53	2.07	2.87	0.95	0.23	
	$\pm$ S D	0.19	0.69	0.96	0.42	0.04	

時間値 0.36~1.3 (平均 0.95)  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間値 0.18~0.26 (平均 0.23)  $\mu\text{g/ml}$  で, 平均値による血中半減時間

は 0.52 時間であった。BAPC の血中濃度推移は ABPC のそれと比較して、経口使用後すみやかに peak 値に達し、血中濃度も ABPC より 2~3 倍高い傾向にあった。

## 2. 尿中濃度, 尿中回収率

### (1) 対象ならびに測定方法

健康成人 3 例について、BAPC を ABPC 相当 500mg 1 回経口使用 0~2, 2~4, 4~6 時間の各時間帯における尿中濃度を測定した。また各時間帯の尿中濃度に尿量を乗じて尿中排泄量を求め、使用量との比から本剤経口使用 6 時間までの尿中回収率を算出した。

尿中濃度の測定は血中濃度測定と同様に *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした cup 法で行い、被検尿は pH 7.2 PBS にて 30 倍に希釈して測定に供した。なお標準液は pH 7.2 PBS で作製した。

### (2) 成績

血中濃度測定と同時に測定した尿中濃度および尿中回収率は Fig. 2, Table 2 のごとくである。本剤を ABPC 相当 500mg 1 回経口使用後の尿中濃度は 0~2 時間尿で 630~950  $\mu\text{g/ml}$ , 2~4 時間尿で 285~1,200  $\mu\text{g/ml}$ , 4~6 時間尿で 85~160  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤経口使用 6 時間までの尿中回収率は 46.6~61.9 (平均 52.5%) であった。一方、同一成人に ABPC 500mg 1 回経口使用時の尿中濃度は 0~2 時間尿で 120~165  $\mu\text{g/ml}$ , 2~4 時間尿で 400~830  $\mu\text{g/ml}$ , 4~6 時間尿で 18.5~320  $\mu\text{g/ml}$  で、6 時間までの尿中回収率は 30.3~35.5 (平均 32.9%) であった。

## 臨床成績

### 1. 対象ならびに使用方法

Table 2 Urinary excretion

(healthy adults n=3) 500mg $\times$ 1, po

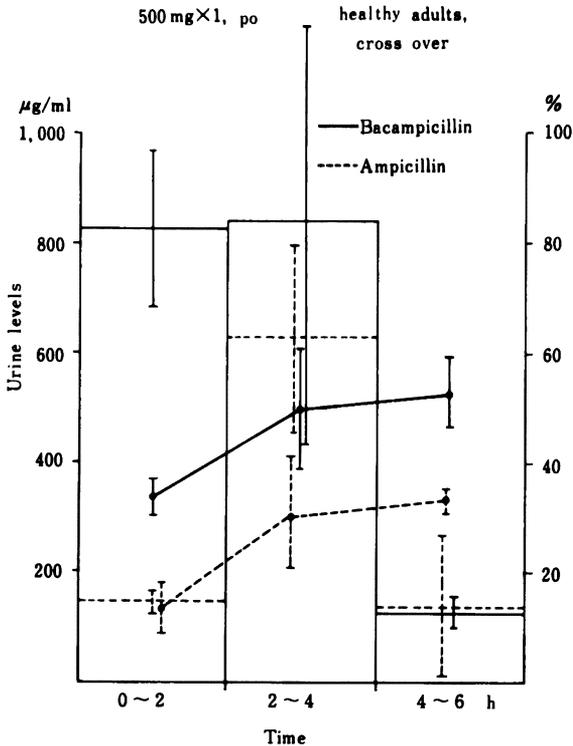
Antibiotics	Case	Time after administration (hrs)			
		0~2	2~4	4~6	0~6
Bacampicillin	S. A.	* <sup>(1)</sup> 630 $\mu\text{g/ml}$	1000	130	233.0 mg 46.6%
		* <sup>(2)</sup> 172.6mg	50.0	10.4	
		* <sup>(3)</sup> 34.3%	10.0	2.1	
	M. O.	950	285	85	246.5 49.3
		186.2 37.2	47.9 9.6	12.4 2.5	
T. Y.	900	1200	160	309.6 61.9	
	144.0 28.8	144 28.8	21.6 4.3		
Mean $\pm$ SD	826.7 $\pm$ 140.6 167.6 $\pm$ 17.6 33.4 $\pm$ 3.5	828.3 $\pm$ 192.8 80.6 $\pm$ 44.8 16.1 $\pm$ 9.0	125.0 $\pm$ 30.8 14.8 $\pm$ 4.9 3.0 $\pm$ 1.0	263.03 52.5 $\pm$ 6.7	
Ampicillin	S. A.	165	660	18.5	150.0 30.0
		95.4	52.8	1.81	
		19.1	10.5	0.4	
	M. O.	120	400	320	177.3 35.5
		69.6 13.9	80.0 16.0	27.7 5.5	
T. Y.	135.0	830	76	165.3 33.0	
	36.5 7.3	119.5 23.9	9.3 1.9		
Mean $\pm$ SD	140.0 $\pm$ 18.7 69.2 $\pm$ 14.3 13.4 $\pm$ 4.8	530.0 $\pm$ 119.0 84.1 $\pm$ 27.4 16.8 $\pm$ 5.5	138.2 $\pm$ 30.7 12.9 $\pm$ 10.9 2.6 $\pm$ 1.1	164.2 32.9 $\pm$ 2.2	

\*<sup>(1)</sup> Urine concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )

\*<sup>(2)</sup> Urine recovery (mg)

\*<sup>(3)</sup> Recovery rate (%)

Fig. 2 Urinary excretion



内科系細菌感染症のうち、慢性気管支炎、化膿性扁桃炎の各1例、尿路感染症（急性膀胱炎6例、感染部位を決定しえなかった尿路感染症1例）7例の計9例に本剤を使用した。症例の年齢分布は19~73才で、男性1例、女性8例であった。原因菌は慢性気管支炎で *H. influenzae*、化膿性扁桃炎で *Staph. aureus*、尿路感染症では

全例 *E. coli* であった。

本剤の1日使用量は呼吸器感染症で1.5gを、尿路感染症では0.75~1.5gを1日3回にわけ服用した。使用期間は4~18日間で、使用総量は3.0~27.0gであった。

本剤の臨床効果の判定は、BAPC使用3日以内に自・他覚所見の改善の認められたものを著効、4~7日以内に改善が認められたものを有効とし、BAPCの使用によっても改善のみられないか、増悪したものを無効とした。

## 2. 成績

各症例に対するBAPCの臨床効果はTable 3に示すごとくである。慢性気管支炎、化膿性扁桃炎はいずれも有効の結果をえた。尿路感染症の7例では、下痢のため本剤の使用を中止した1例をのぞき、他の6例はいずれも有効の結果をえた。

副作用としては、本剤1日750mg使用、3日目より下痢を認めた1例を経験したが、その他には特別重大なものは認めなかった。

本剤使用症例のうち、使用前後における臨床検査の検討しえた5症例の検査成績をTable 4に示す。これら症例ではとくに異常値を示すものは認められなかった。

## 考按ならびに結論

ABPCのester化合物であるBAPCの吸収、排泄ならびに臨床成績につき検討を行った。そのおもな成績は以下のとおりである。

### 1. 血中濃度

BAPCは新しく開発されたABPCのester化合物である。本剤は腸管からの吸収がきわめて良好であり、吸収後直ちに腸管のnon-specific esteraseにより加水分解されてABPCに転換される<sup>12)</sup>。

Table 3 Clinical results with Bacampicillin

Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Administration		Results	Side effects	Remarks
				Dose	Duration			
1. K. H.	60 F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	1.5g/day	18days	Good	—	
2. F. O.	19 F	Angina lacunalis	<i>Staph. aureus</i>	1.5g/day	6 days	Good	—	
3. Y. K.	60 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	1.5g/day	7 days	Good	—	
4. T. K.	34 F	"	<i>E. coli</i>	1.5g/day	7 days	Good	—	
5. E. S.	61 F	"	<i>E. coli</i>	0.75g/day	9 days	Good	—	
6. A. T.	32 F	"	<i>E. coli</i>	0.75g/day	4 days	Good	—	
7. T. I.	52 F	"	<i>E. coli</i>	0.75g/day	4 days	Obscure	Diarrhoea	
8. Y. O.	35 F	"	<i>E. coli</i>	0.75g/day	7 days	Good	—	
9. I. N.	73 M	UTI	<i>E. coli</i>	1.5g/day	9 days	Good	—	Fracture of the femur

Table 4 Laboratory findings before and after Bacampicillin administration

Case	Hb(g/dl)		RBC( $\times 10^4$ )		Ht (%)		Plat. ( $\times 10^4$ )		GOT (u/ml)		GPT (u/ml)		Al-p (BL-u)		BUN(mg/dl)		S-Cr(mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1. K.H.	12.8	13.4	366	382	28.4	28.8	18.6	20.4	26	20	18	11	2.4	1.6	8.6	10.4	0.8	0.7
3. Y.K.	14.2	14.0	482	500	42.8	41.0	24.0	23.6	17	16	11	14	2.4	1.8	13	18	1.6	1.3
4. T.K.	12.9	11.5	414	430	38.5	39.0	19.4	20.0	11	14	7	12	2.0	2.0	6.4	7.0	1.7	1.6
7. T.I.	13.2	13.0	428	412	37.8	37.2	27.8	26.4	8	12	16	25	1.2	1.6	13.0	17.0	0.6	0.5
9. I.N.	11.0	11.2	320	346	34.8	34.6	22.8	16.7	24	18	20	21	2.5	1.8	18.0	16.2	1.2	1.0

BAPC を早朝空腹時に ABPC 500mg 相当量経口使用後の血中濃度は1時間で peak 値  $7.33 \mu\text{g/ml}$  に達し、以後 0.95 時間の血中半減時間をもって低下し6時間値  $0.21 \mu\text{g/ml}$  であった。本剤内服時の血中濃度推移は ABPC のそれと比較して、peak に達する時間も短く、また peak 値も2~3倍高値であった。KLASTERSKY<sup>3)</sup>の BAPC と ABPC の血中濃度推移を比較検討した成績でも BAPC の方がすみやかに peak に達し、血中濃度も約3倍高く、bioavailability を示す血中濃度曲線下面積値も BAPC の方が約40%大であったと報告している。これらの成績は本剤の吸収性の早さと良好性を示し、また吸収された本剤がすみやかに ABPC に転換されることを示唆しているものと考ええる。

## 2. 尿中排泄

BAPC を ABPC 500mg 相当量1回経口使用後の尿中濃度は0~2時間で  $630\sim 950 \mu\text{g/ml}$ 、2~4時間尿で  $285\sim 1200 \mu\text{g/ml}$ 、4~6時間尿で  $85\sim 160 \mu\text{g/ml}$  であった。本剤使用後6時間までの尿中回収率は、52.5%であった。この成績は ABPC 500mg 1回経口使用時のそれと比較して尿中濃度は高く、尿中回収率も高率であった(ABPC 32.9%)。KLASTERSKY らも同様な検討を行い BAPC で80%、ABPC で56%であったと報告している。この成績は本剤が ABPC に比較して吸収性の良好であることを示すものと考ええる。

## 3. 臨床成績

内科系細菌感染症のうち、慢性気管支炎、化膿性扁桃炎各1例、尿路感染症7例の計9例に本剤を使用し、下痢のため本剤の使用を中止した1例をのぞき8例に有効

の成績をえた。本剤は経口剤であるため使用症例は限定されるが、本剤の良好な吸収性、高い血中濃度のえられる点などから内科系諸感染症においてもすぐれた臨床効果が期待される。

BAPC の使用量にかんしては症例数も少く充分には検討されたとはいえないが、呼吸器感染症には1日1.5g、尿路感染症には1日0.75~1.5gの使用によりすぐれた臨床効果がえられるものとする。

BAPC の副作用については本剤1日0.75g使用3日目に下痢を認めた1例を経験したが、その他には重大なもの認めなかった。しかし、本剤は ester であるので、肝障害などには今後症例をまして充分な検討の要があろう。

## 文 献

- 1) SWAHN, Å.: Gastrointestinal absorption and metabolism of two  $^{35}\text{S}$ -labelled ampicillin esters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 9: 299~306, 1976
- 2) BODIN, N.; B. EKSTRÖM, U. FORSGREN, L. JALAR, L. MAGNI, C. RAMSAY & B. SJÖBERG: Bacampicillin : a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 8: 518~525, 1975
- 3) ROZENCWEIG, M.; M. STAQUET & J. KLASTERSKY: Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin. *Clin. Pharm. Ther.* 19: 592~597, 1976

## CLINICAL STUDIES ON BACAMPICILLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, MASAHISA OHMORI,  
KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI and HIRONOBU IHARA

Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

The serum concentrations, urinary excretion and clinical efficacy of bacampicillin, an ester form of ampicillin, were investigated and the following results were obtained.

1) Serum levels

The serum concentration in healthy volunteers after a single dose of bacampicillin which was equivalent to 500 mg ampicillin reached a mean peak level of 7.33  $\mu\text{g/ml}$  at one hour, and the concentration declined with half-life value of 0.95 hours.

2) Urinary excretion

Bacampicillin recovered in the urine for 6 hours after an oral dose was 52.5%, which was higher than the amount of ampicillin (32.9%) collected for the same duration.

3) Clinical results

Bacampicillin was clinically applied to 9 cases with bacteria infections, including one case of chronic bronchitis, one case of angina lacunaris, and 7 cases of urinary tract infections. Clinical response obtained in these cases was good except for one case from whom the drug was withdrawn because of diarrhoea. No serious side effects were observed other than diarrhoea which developed in one case 3 days after administration.