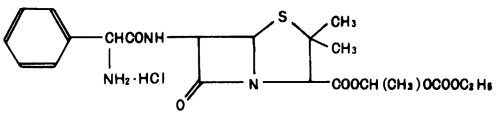
Bacampicillin に関する基礎的臨床的研究

真下啓明*・国井乙彦・深谷一太・大和邦雄・岩田滉一郎・後藤　元
東京大学医科学研究所内科
*現東京厚生年金病院

ま え が き

Bacampicillinはスウェーデンのアストラ社において開発された ABPC のエステル型誘導体で，その構造式は Fig. 1のようである。

Fig. 1　Structure of Bacampicillin



エステル体とされたことにより原 ABPC と同量投与により2倍ないしそれ以上の血中濃度に達することは Talampicillin, Pivampicillin と同様である[1)2)3)]。また消化器障害も少ないという[4)]。本物質について行なった諸検討成績について述べる。

血中濃度・尿中排泄

(1) AMPC との cross over 試験

血中濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を試験菌とする薄層カップ法により，ABPC 標準液の作製時の希釈には pH 7.0 M/15 燐酸緩衝液を用いた。血清検体はそのまま，尿は 10～100 倍に同液で希釈して検体とした。

6名の健康成人男子 volunteer に対し，Bacampicillin と AMPC 250mg(力価)を1週間間隔にて空腹時1回投与したときの血中濃度の推移は平均値で示すと Fig. 2 のようであり，各々の実測値は Table 1 のようであった。Bacampicillin は AMPC より早く血中濃度の上昇をみとめたが，ピーク値は同じく投与後2時間にあり，高さも同等であった。

尿中回収の状況は Fig. 3 のようであり，その実測値は Table 2 のようである。Bacampicillin では早期に回収率が大であるのに比し，AMPC では2～4時間尿で最大となった。総回収率には両者の間に差は少なかった。尿中濃度は Fig. 4, Table 3 に示されるようであり，回収率の大いさと濃度の高さとは平行してみられた。ピーク値の高さは両者ほとんど匹敵していた。

(2) ABPC との cross over 試験

4名の健康成人男子 volunteer に対し，cross over 法にて Bacampicillin 500mg と ABPC 1g とを1週間間隔で空腹時に1回経口投与した。血中濃度の推移は，Fig. 5, Table 4 のようで，両者でのピーク値はほとんど同高を示したが，Bacampicillin の方が早くその値に達した。

(3) Bacampicillin 連続投与時の血中濃度

Bacampicillin 250mg 宛1日4回（9：00, 15：00, 19：00, 23：00）5日間に加え6日目の第1回まで連続投与を健康成人男子 volunteer 3名に対して施行した。第1日の第1回投与後，第2回投与1時間後，最終の第6日第1回投与後に，血中濃度を経時的に採血して測定した。3例の平均値は Fig. 6 のようであり，実測値は Table 5 のようであった。初回と最終回投与後の血中濃度の推移はほとんど一致した。

Bacampicillin 500mg 宛1日3回（9：00, 17：00, 23：00）5日間と6日目第1回までの連続投与を健康成人男子 volunteer 3名に対して施行した。初日の第1回投与後，2日目の第1回投与後1時間，最終回投与後に血中濃度を同様に測定した。3例の平均値は Fig. 7 のようであり，その実測値は Table 6 のようであった。同様に初回と最終回投与後の血中濃度の推移はよく一致した。

検査値の変動

1の(3)の連続投与試験において，投与開始1週間前と投与終了後24時間の時点で諸検査を行なったがすべて異常値をみとめなかった。Table 7 にその成績を示す。

第1日第1回投与と最終投与すなわち血中濃度の推移

Table 1
Serum levels of Ampicillin administered orally at a dose of 250mg of Bacampicillin

No.	0.5	1	2	4	6 hr
1	0.02	0.41	2.7	0.72	0.095
2	0.065	1.4	4.1	0.65	0.2
3	0.18	4.0	2.5	0.23	0.025
4	1.0	2.8	3.3	0.48	0.105
5	1.4	4.5	2.9	0.36	0.047
6	0.28	2.5	2.7	0.28	0.034
Mean	0.49	2.60	3.03	0.453	0.084
±SE	0.23	0.63	0.24	0.081	0.027

Serum levels of Amoxycillin administered orally at a dose of 250mg

No.	0.5	1	2	4	6 hr
1	0.26	1.7	2.2	1.1	0.35
2	<0.1	0.35	2.6	1.4	0.46
3	<0.1	0.37	4.4	1.25	0.28
4	<0.1	0.26	3.3	1.0	0.26
5	<0.1	0.21	2.0	0.85	0.42
6	<0.1	1.9	3.9	1.35	0.37
Mean	0.04	0.80	3.07	1.158	0.357
±SE		0.32	0.39	0.087	0.032

(μg/ml)

Table 2
Urinary recovery of Ampicillin administered orally at a dose of 250mg of Bacampicillin

No.	0－2	2－4	4－6	0－6 hr
1	8.1	30.7	4.2	43.0
2	23.2	19.0	3.4	45.6
3	28.0	7.9	1.4	37.3
4	24.0	11.9	2.0	37.9
5	20.5	7.6	1.6	29.7
6	12.1	8.0	2.3	22.4
Mean	19.3	14.2	2.48	36.0
±SE	3.11	3.75	0.45	3.5

Urinary recovery of Amoxycillin administered orally at a dose of 250mg

No.	0－2	2－4	4－6	0－6 hr
1	18.5	16.6	7.8	42.9
2	9.2	17.5	6.1	32.8
3	11.2	20.0	10.3	41.5
4	11.8	23.9	9.7	45.4
5	5.1	23.8	8.0	36.9
6	8.8	26.6	9.0	44.4
Mean	10.8	21.4	8.48	40.7
±SE	1.82	1.63	0.62	2.0

(%)

Fig. 2 Serum levels of Ampicillin after Bacampicillin dosing comparing with that of Amoxycillin－250mg oral administration of Bacampicillin and Amoxycillin－

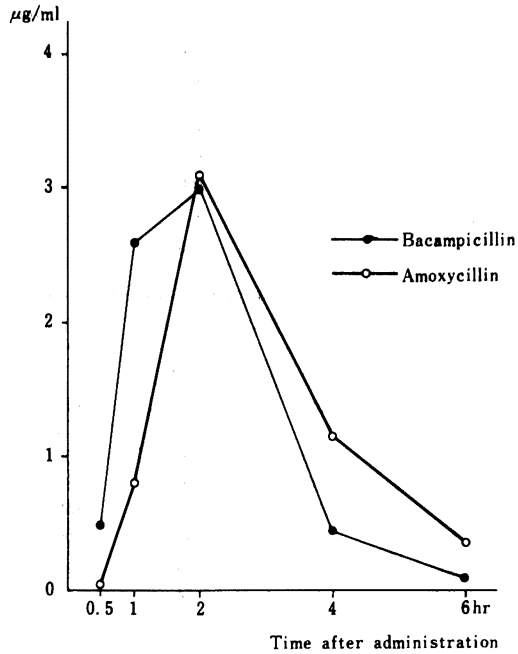
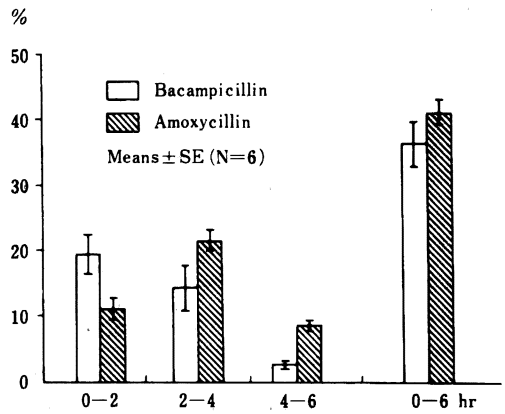


Fig. 3 Urinary recovery of Ampicillin after Bacampicillin dosing comparing with that of Amoxycillin－250mg oral administretion of Bacampicillin and Amoxycillin－



を観察したさい，投与後2時間と6時間におけるGOT・GPT・Al-p・LAP の検討を行なった。その成績は Table 8 のようであり，投与後6時間の時点において Al-p の正常域以上への上昇が2例みられ，1例では初日と6日目ともに記録され，他の1例では6日目だけにみとめら

Table 3
Urinary levels of Ampicillin administered orally at a dose of 250mg of Bacampicillin

No.	0－2	2－4	4－6 hr
1	140	480	81
2	580	380	21
3	400	90	16
4	750	270	11.5
5	330	140	27
6	63	100	55
Mean	377	243	35.3
±SE	106	66	11.1

Urinary levels of Amoxycillin administered orally at a dose of 250mg

No.	0－2	2－4	4－6 hr
1	280	320	135
2	220	380	83
3	280	270	56
4	370	520	135
5	115	440	160
6	90	350	160
Mean	226	380	121.5
±SE	44	36	17.4

(μg/ml)

Table 4 Serum levels of Ampicillin after Bacampicillin and Ampicillin administration

	No.	1	2	4	6 hr
BAPC (500mg)	1	0	0.5	2.3	0.8
	2	6.5	4.6	0.8	0.28
	3	0	0.22	1.4	1.4
	4	6.7	4.8	0.9	0.27
	Mean	3.30	2.53	1.35	0.69
	±SE	1.91	1.25	0.34	0.27

	No.	1	2	4	6 hr
ABPC (1 g)	1	0	3.8	2.2	0.42
	2	0	1.5	2.3	1.3
	3	1.8	5.0	1.1	0.16
	4	1.8	3.1	1.5	1.0
	Mean	0.92	3.35	1.78	0.72
	±SE	0.52	0.73	0.29	0.26

(μg/ml)

Fig. 4 Urinary levels of Ampicillin after Bacampicillin dosing comparing with that of Amoxycillin－250mg oral administration of Bacampicillin and Amoxycillin－

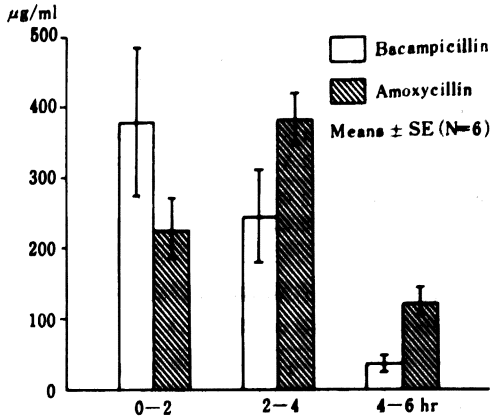
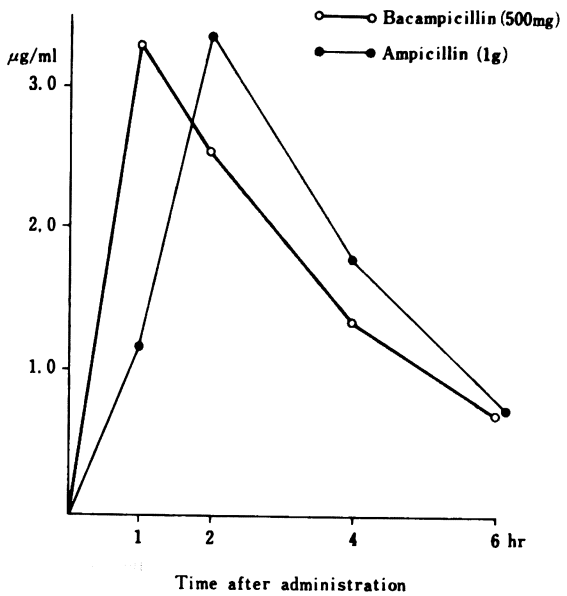


Fig. 5 Serum levels of Ampicillin after Bacampicillin and Ampicillin administration



れた。また LAP の上昇も2例にみとめられ，1例は初日と6日目ともに記録され，他の1例は6日目だけであった。2度とも Al-p・LAP の両者に上昇のみとめられたものは同一例であった。

1の(2)の1回投与試験において同様に投与前と投与後2，6，24時間後に GOT・GPT・Al-p・LAP の検査を行なった。その成績は Table 9, Table 10 のようである。

volunteer No. 1 は Table 8 における volunteer No. 4 と同一人であり，Bacampicillin 500mg 投与6時間後にみられた Al-p・LAP 上昇の再現性と，ABPC 投与においても同様なことが起こるかどうかを知るために参加を求めた。再検討において No. 1 において Al-p 上昇が再現され，ABPC 投与においてもひとしく認められたが，LAP の上昇はみとめられず，再現性は不十分であった。

Table 5 Serum levels of Ampicillin administered orally at a dose of 250mg of Bacampicillin

	No.	1	2	4	6	1 hr
1st day	1	1.9	2.0	0.46	0.10	1.4
	2	1.0	2.6	0.56	0.13	3.9
	3	0.66	1.1	1.40	0.74	5.0
	Mean	1.19	1.90	0.81	0.32	3.43
	±SE	0.37	0.44	0.30	0.21	1.07

	No.	1	2	4	6 hr
6th day	1	1.9	2.7	0.45	0.10
	2	1.0	2.0	0.66	0.20
	3	1.3	1.8	0.92	0.24
	Mean	1.40	2.17	0.68	0.18
	±SE	0.26	0.27	0.14	0.04

(μg/ml)

Table 6 Serum levels of Ampicillin administered orally at a dose of 500mg of Bacampicillin

	No.	1	2	4	6	8	1 hr
1st day	4	7.5	3.9	0.74	0.23	0.17	9.0
	5	9.2	3.3	0.90	0.23	0.16	5.8
	6	9.0	2.7	0.56	0.10	0.10	5.8
	Mean	8.57	3.30	0.73	0.19	0.14	6.87
	±SE	0.54	0.35	0.10	0.04	0.02	1.07

	No.	1	2	4	6	8 hr
6th day	4	7.5	5.8	1.20	0.38	0.12
	5	9.0	5.0	1.10	0.55	0.05
	6	9.0	3.4	0.76	0.11	0.05
	Mean	8.50	4.73	1.02	0.35	0.07
	±SE	0.50	0.71	0.13	0.13	0.02

(μg/ml)

Fig. 6 Serum levels of Ampicillin administered orally at a dose of 250mg of Bacampicillin

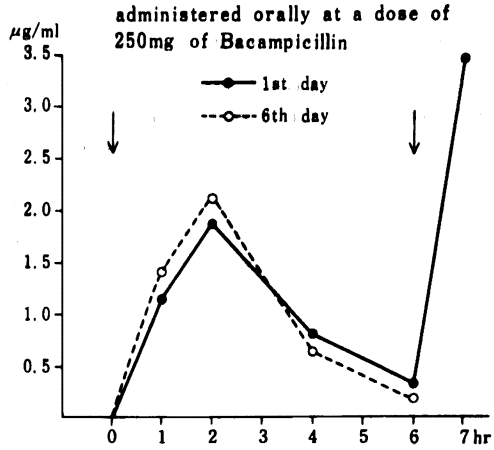
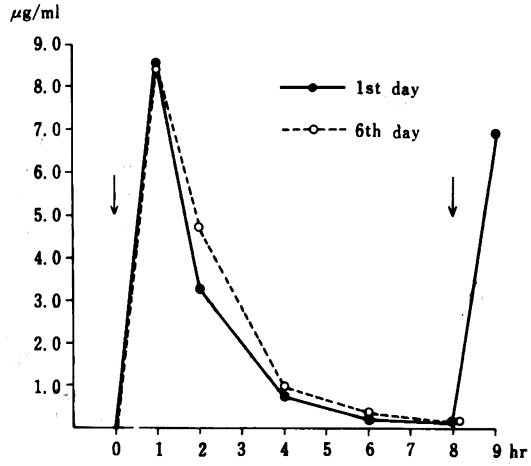


Fig. 7 Serum levels of Ampicillin administered orally at a dose of 500mg of Bacampicillin



なお Al-p アイソザイムの分析により増加をみた Al-p は Al-p2 であることが確認された。

臨 床 成 績

臨床的には総計15例に使用した(Table 11)。内訳は尿路感染9，呼吸器感染4，リンパ節炎1，不明熱1であり，有効8，やや有効1，無効4，不明2の成績であった。無効のうち1例(T.M.)は菌交代をみとめたものであった。肺癌またはホジキン病を基礎疾患に有する各1例は無効に終った。不明のTT例は来院せず，ES例は生検により結核と判明したため対象疾患外といえるものである。TM（不明熱）は38°C台から37°C台に下ったためやや有効としたが，それ以外の手掛りは乏しかった。1例（YO例）で錠剤の咽頭停溜刺激による咽頭痛・嚥下痛がみられた。患者が夜間服用時十分の量の水を同時に飲用することを怠ったためと考えられた。

臨床検査を施行した症例について数値の一覧表を Table 12 に示す。TN例において投与後の赤血球・血色素量の減少がみとめられるが，これは併用した原疾患に対する化学療法（ビンクリスチン・サイクロフォスファマイド・プロカルバジン・プレドニソロン）のための骨髄抑制と考えられ，本剤のためとは思われなかった。

Table 7 Laboratory findings before and after administration

Items	Normal range	No. 1 B*	No. 1 A*	No. 2 B	No. 2 A	No. 3 B	No. 3 A	No. 4 B	No. 4 A	No. 5 B	No. 5 A	No. 6 B	No. 6 A
WBC	5,000—7,000	4,200	4,100	4,100	4,300	5,200	4,500	4,700	4,900	4,700	4,500	4,600	5,600
RBC(×10⁴)	440—560	463	471	433	451	436	445	490	496	457	467	479	523
Ht	40—48	42.5	44.0	43.0	44.0	41.0	40.5	47.0	48.5	44.0	44.5	47.5	52.0
Hb	14—18	15.3	16.0	14.6	15.3	14.4	14.6	16.6	17.3	15.4	15.8	16.7	18.4
t-Prot.	6.5—8.2	7.9	7.7	7.9	8.2	7.1	7.2	7.8	8.0	7.1	7.2	7.4	8.1
GOT	40	15	11	17	16	17	15	14	12	14	13	14	15
GPT	35	12	9	15	15	15	13	14	11	10	8	14	13
Al-p	2.5—10.1	7.4	6.1	5.6	6.1	5.7	4.9	6.2	5.8	3.8	3.5	4.0	4.1
LAP	200	139	125	116	108	114	108	143	124	144	124	120	116
BUN	8—19	15.0	16.3	18.0	21.1	14.0	15.0	18.4	17.4	10.8	13.1	11.6	12.9
Creatinin	0.7—1.5	1.0	1.0	1.1	1.0	1.2	1.1	1.2	1.3	1.3	1.3	0.9	1.1
Urine Prot.		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Urine Sugar		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Urine Urob.		+	±	++	±	+	+	++	+	+	±	++	+
Urinary sediment RBC		4/**	2/**	1/3	1/**	2/**	1/**	1/4	4/**	2/**	1/6	1/2	1/**
Urinary sediment WBC		1/6	1/1	1/4	1/1	1/6	1/1	1/1	2/1	1/1	1/4	5/1	1/7

B* : Before A* : After ** : All visual field

Table 8 Laboratory findings

Dose	No.	Normal range	GOT <40 2hr	GOT <40 6hr	GPT <35 2hr	GPT <35 6hr	Al-p 2.5—10.1 2hr	Al-p 2.5—10.1 6hr	LAP <200 2hr	LAP <200 6hr
250mg×4	1	1 st	10	12	10	11	5.9	6.8	128	137
		6 th	9	14	9	11	5.5	6.6	124	127
	2	1 st	14	21	14	17	4.7	6.8	112	126
		6 th	17	25	17	19	7.8	10.7	109	121
	3	1 st	12	18	12	15	5.3	7.6	120	150
		6 th	12	28	13	20	5.2	8.8	126	211
500mg×3	4	1 st	17	29	15	21	7.1	11.6	183	311
		6 th	15	25	15	18	6.6	10.4	151	230
	5	1 st	10	11	9	9	3.7	5.2	146	139
		6 th	10	13	9	9	3.6	4.9	133	134
	6	1 st	12	15	12	14	4.1	5.2	123	136
		6 th	12	18	13	14	4.2	5.6	129	143

考　　察

Bacampicillin は ABPC のエステル型誘導体で，AMPC および ABPC との間で行なった2つの cross over 試験においても，明らかに確認することができたように，同量投与により AMPC と匹敵した血中濃度上昇を示し，ABPC の約2倍に達しえた。エステル型とされた利点であり，吸収が良好となった分だけ，尿中排泄率も増加し，尿中濃度が高値に達することも認められている。従って投与量の節減と消化器系副作用の軽減に寄与しうるといえよう。しかし抗菌活性を示すのは ABPC であり，その点での新鮮味はない。ABPC 耐性菌は広汎な ABPC 経口剤の普及，安易な使用を反映して増加の一途を辿りつつあり，新たに登場したわりには本剤の魅力は必ずし

Table 9 Laboratory findings in 500mg of Bacampicillin readministration

No.	GOT 0	GOT 2	GOT 6	GOT 24h	GPT 0	GPT 2	GPT 6	GPT 24h	Al-p 0	Al-p 2	Al-p 6	Al-p 24h	LAP 0	LAP 2	LAP 6	LAP 24h
1	12	17	20	11	14	17	19	13	7.5	8.7	10.6	6.5	125	152	166	121
2	13	13	12	12	11	12	11	11	9.3	9.7	9.2	6.7	107	105	102	106
3	13	21	25	15	14	18	20	15	5.5	6.8	8.5	5.2	126	154	173	129
4	13	13	16	12	12	12	13	10	8.4	8.4	9.1	7.6	130	130	134	123

Table 10 Laboratory findings in 1g of Ampicillin administration

No.	GOT				GPT				Al-p				LAP			
	0	2	6	24h	0	2	6	24h	0	2	6	24h	0	2	6	24h
1	15	19	25	14	15	16	19	14	9.7	10.0	13.1	7.5	142	145	168	120
2	19	15	17	17	14	12	13	13	5.5	9.0	9.7	6.7	131	116	108	116
3	11	19	12	11	12	15	13	12	5.0	6.3	5.6	4.6	123	148	132	116
4	11	10	11	9	9	10	10	8	7.9	8.2	8.0	7.3	121	130	123	117

Table 11 Clinical results with Bacampicillin

Pt.		Diagnosis	Organism		Dose		Effect	Side effect
			Before	After	Daily	Duration		
T.M.	62 y F	Pyelonephritis	*E.coli* $>10^5$	*Kleb* $>10^5$	0.25 g × 4	14days	Poor	None
Y.O.	29 y F	Pyelonephritis	−	—	0.5 g × 4	13	Good	Esophagus erosion
Y.K.	27 y F	Pyelonephritis	*E.coli* $>10^5$	—	0.25 g × 4	10	Good	None
K.K.	25 y F	Pyelonephritis	−	*E.coli* $>10^5$ (−)	0.25 g × 4	3	Poor	None
C.K.	29 y F	Cystitis	*P.mirabilis* (⋕) 10^5 *E.coli* (+)	N.t.	0.25 g × 4	7	Good	None
I.N.	65 y F	Cystitis	*E.coli* (⋕) 10^5	—	0.25 g × 4	7	Good	None
F.A.	69 y F	Cystitis	*E.coli* (⋕) 10^5	—	0.25 g × 4	7	Good	None
T.T.	65 y F	Cystitis	*Corynebact.* 10^2	N.t.	0.25 g × 4	10	Unknown	Unknown
Y.N.	30 y F	Cystitis	*E.coli* (−) 10^5	N.t.	0.25 g × 4	3	Good	None
H.N.	51 y F	Bronchitis	Normal flora	N.t.	0.25 g × 4	4	Good	None
T.K.	32 y F	Bronchitis	Normal flora	N.t.	0.25 g × 4	7	Good	None
K.T.	76 y M	Bronchitis Lung ca.	*H.influenzae*	*Klebsiella*	0.25 g × 4	7	Poor	None
T.N.	63 y M	Tonsillitis Hodgkin	Normal flora + *Citrobacter* (⋕)	N.t.	0.25 g × 4	3	Poor	None
E.S.	58 y F	Lymphadenitis	Normal flora	—	0.25 g × 3	7	Unknown	None
T.M.	59 y F	F.U.O.	−	—	0.5 g × 4	14	Fair	None

( ) : ABPC disc sensitivity

N.t. : Not test

も十分といえない。しかし先行したエステル型 ABPC のうち Pivampicillin は消化器障害の発生率の点で保留となったものの，Talampicillin がその価値を認められて市販を承認された経緯からみると，本剤も同等の価値を有する物質として存在する資格はあると考えられよう。

今回本剤投与後6時間の時点でみとめられた Al-p・LAP の正常域以上への一過性上昇は，一部の volunteer に限られ，また同一人が ABPC 投与によっても同様の上昇をみたことから，ABPC の吸収による，ある特定の個体における肝の反応と想定される。GOT・GPT に異常をみとめないことから肝細胞障害は考え難く，LAP の上昇を伴い，アイソザイム分析から Al-p2 であったことも考え，肝細胞での生成亢進と解される[5] が，現在のところその機序の詳細は不明で臨床的意義についても明らかでない。PC 剤に共通した現象が，さらにひろく認められることなのかさらに検討する必要はあろう。

結　　論

新しい ABPC 誘導体 Bacampicillin について検討し次の成績をえた。

1．AMPC と同量投与で cross over 試験を行なったとき血中濃度のピーク値はほぼ同高であった。ピーク値に達する時間は Bacampicillin の方が早かった。尿中回収率は同程度であった。

2．倍量の ABPC との cross over 試験で，ほぼ同高のピーク値をみとめた。

Table 12 Laboratory findings

Items	T M			Y O			Y K		K K		T K		K T			T N		T M		
	B	D	A	B	D	A	B	A	B	A	B	A	B	D	A	B	A	B	D	A
RBC×10⁴	373	373	382	482	444	456	385	384	428	467	341	345	455	450	447	385	318	273	263	295
Hb g/dl	11.7	11.4	12.4	14.7	13.8	14.0	12.4	12.8	14.9	15.1	10.7	11.0	16.1	15.1	15.5	13.2	10.6	7.8	7.4	8.2
WBC	4,900	6,800	6,200	10,400	3,700	4,800	4,500	3,500	3,000	5,500	3,400	3,400	7,600	5,800	6,800	7,800	5,400	5,800	6,000	6,000
E	5	1	4	0	2		1	2	26	8	3	6	2	2	6	2.5	5	8	4	6
B	0	0	0	0	2		2	1	0	1	0	0	0	0	0	1.0	2	0	1	0
% N	49	57	45	81	54		56	59	28	63	37	46	73	67	72	85.0	64	74	67	69
Ly	41	37	43	6	36		30	34	39	23	50	44	18	20	16	5.0	18	12	21	19
M	4	5	9	13	6		11	4	7	5	10	4	7	11	6	6.5	11	2	5	5
GOT							10	15					21		22	15	18		43	36
GPT							9	17					13		8	9	21		25	12
Al-p							3.0	2.7					3.9		4.0	6.3	5.4		7.3	7.3
LAP																102	110		104	107
LDH							270	280					560		700	550	350		750	800
BUN													20.7		9.5	26.9	27.5			
Cr.																1.0	0.8			
Urinalysis																				
Pr.													±	−	−	±	−	−	−	
Sugar	+	±	−	−	−	−	−	−	−	−			−	−	−	−	−	−	−	
Sed < R	1/3	1/4	2/all		1/4	1/3	2/1	1/4	7/1	3/1			2/1	1/3	1/3	1/2	1/2			
Sed < W	>30/1	>30/1	1/8		22/1	1/1	27/1	1/1	14/1	>30/1			11/1	>30/1	9/1	1/1	1/1			

B : Before D : During A : After

3. Bacampicillin 連続投与時の血中濃度には蓄積性はみとめられなかった。

4. Bacampicillin 投与後6時間の時点で Al-p・LAP の正常域以上への上昇のみられた例があり，この例では ABPC 投与でも同様にみとめられた。

5. 臨床的には種々なる感染症15例に使用し，有効8，やや有効1，無効4，不明2の成績であった。1例で錠剤の咽頭停溜刺激による咽頭痛・嚥下痛がみられた。

文　　献

1. Bodin, N.; B. Ekström, U. Forsgren, L. Jalar, L. Magni, C. Ramsay & B. Sjöberg: Bacampicillin: a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. Antimicr. Agents & Chemoth. 8: 518～525, 1975
2. Swahn, Å.: Gastrointestinal absorption and metabolism of two ^{35}S-labelled ampicillin esters. Europ. J. Clin. Pharmacol. 9: 299～306, 1976
3. Rozencweig, M.; M. Staquet & J. Klastersky: Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin. Clin. Pharm. Ther. 19: 592～597, 1976
4. Hallander, H.; A. Flodström & J. Sjövall: Pharmacological and clinical study of bacampicillin in acute peritonsillitis a comparison with ampicillin. Antimicr. Agents & Chemoth. 11: 185～190, 1977

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BACAMPICILLIN

Keimei Mashimo, Otohiko Kunii, Kazufuto Fukaya, Kunio Yamato, Koichiro Iwata and Hajime Goto

The Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Basic and clinical studies on a new ABPC derivative, bacampicillin, were carried out and the following results were obtained.

1) In cross over study between bacampicillin and AMPC, the peak blood level was identical each other after the same dose administration. Bacampicillin reached the peak level faster than AMPC, and urinary recovery was equal between both drugs.
2) Successive bacampicillin administrations did not bring out the tendency of accumulation.
3) When ABPC dose administered was doubled in comparison with bacampicillin in cross over method, similar value was found at the peak of blood level.
4) The elevation of Al-p and LAP over the normal range was noticed in certain cases six hours after bacampicillin administration. These cases also showed the same elevation after ABPC administration.
5) Clinically, 15 patients having various infections were treated with bacampicillin. As a result, 8 were good, one was fair, 4 were poor, and 2 were undetermined. In one patient, sore throat and pain at swallowing occurred perhaps because of stimulus by tablet retention at the local site of pharynx.