

BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) に関する基礎的・臨床的研究

武部 和夫・熊坂 義裕・中 畑 久・栗原愛一郎
遠藤 勝美・馬場 恒春・小森 哲夫・中 園 誠
貴田岡正史・藤 岡 譲・増田 光男・松橋 昭夫
成田 祥耕・今村 憲市・牧 野 勲
弘前大学医学部第三内科

小 坂 志 朗
青森県立中央病院第一内科

岡 本 勝 博・吉 田 秀 一 郎
弘前市立病院内科

川 部 汎 康
大館市立病院第二内科

梶 木 尚 義・田 村 豊 一
北秋中央病院内科

臨床分離の β -lactamase 産生コアグラゼ陰性ブドウ球菌 51 株に対する BRL25000 の MIC を Amoxicillin と比較した。その結果 51 株中 47 株で BRL25000 が Amoxicillin より MIC が 2 管以上優れており、27 株で $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の感性側に分布した。

BRL25000 の血中濃度および尿中排泄を調べるため、健康成人男子 5 名に同一条件下で本剤 375 mg を空腹時、非空腹時にそれぞれ 1 回経口投与した。空腹時投与時の血中濃度のピークは Amoxicillin で $2.90 \mu\text{g/ml}$ (1.5 時間)、Clavulanic acid で $1.91 \mu\text{g/ml}$ (1 時間)、尿中濃度のピークは Amoxicillin で $269.4 \mu\text{g/ml}$ (2~4 時間)、Clavulanic acid で $94.8 \mu\text{g/ml}$ (0~2 時間)、6 時間までの尿中回収率は Amoxicillin で 66.0%、Clavulanic acid で 32.8% であった。非空腹時投与の血中濃度のピークは Amoxicillin で $3.25 \mu\text{g/ml}$ (1.5 時間)、Clavulanic acid で $1.89 \mu\text{g/ml}$ (1.5 時間)、尿中濃度のピークは Amoxicillin で $462.2 \mu\text{g/ml}$ (0~2 時間)、Clavulanic acid で $131.6 \mu\text{g/ml}$ (0~2 時間)、6 時間までの尿中回収率は Amoxicillin で 49.5%、Clavulanic acid で 29.0% であった。

臨床効果については BRL25000 を内科的感染症 44 例に使用した。急性膀胱炎 16 例では著効 9 例、有効 7 例、急性腎盂腎炎 7 例では著効 3 例、有効 4 例、慢性膀胱炎 5 例では有効 3 例、無効 2 例、慢性腎盂腎炎では 2 例ともに有効、カテーテル留置尿路感染症 7 例では 3 例有効、4 例無効で尿路感染症の有効率は 83.8% (31/37) であった。呼吸器感染症としては肺炎など 7 例で、有効 6 例、やや有効 1 例で有効率 85.7% (6/7) あった。全体の有効率は 84.1% であった。尿路感染症 37 例中 Amoxicillin 耐性菌が 20 例にみられ、14 例が *E. coli*、4 例が *K. pneumoniae*、1 例が *K. oxytoca* などであったが、BRL25000 による有効率は 80.0% であった。

副作用としては下痢が 3 例、悪心、眩暈が各々 1 例、発疹が 1 例にみられた。発疹以外は本剤を中止することなく投与が可能であった。臨床検査値の異常はみられなかった。BRL25000 は内科的感染症に対して優れた効果を示し、特に Amoxicillin 耐性菌にも有効であった。副作用も少なく、臨床検査値の異常もなく、安全な抗生物質である。

最近、抗生物質に対する耐性菌の増加がみられるが、この機序の一つに耐性菌が抗生物質、特に β -lactam 抗

菌剤に出会うと β -lactamase を産生し、抗生物質を不活性化することが知られてきた。*Streptomyces clavu-*

ligerus が産生する Clavulanic acid (CVA) はそれ自身は殆んど抗菌作用を持っていないが、極めて強力な β -lactamase 阻害物質であることが報告された¹⁾。

READING & COLE は²⁾ Ampicillin (ABPC) 耐性菌に本物質を微量添加するとブドウ球菌およびグラム陰性桿菌の β -lactamase の作用が阻害され、ABPC の MIC が著しく低下するとしている。

今度、Potassium clavulanate (CVA) と Amoxicillin trihydrate (AMPC) との 1:2 の配合剤、BRL25000 (1錠中に AMPC 250 mg と CVA 125 mg を含む) を使用する機会を得たので、BRL25000 の抗菌力、吸収、排泄およびその臨床効果を検討した。

I. 方 法

1. 抗菌力

教室保存の β -lactamase 産生コアグラセ陰性ブドウ球菌 51 株に対する BRL25000 の最小発育阻止濃度 (MIC) を AMPC と比較検討した。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じ、Heart infusion agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法により行ない、接種菌量は Trypticase soy broth 一夜培養液を 10^8 cells/ml に調整したものをを用いた。

β -lactamase 産生の確認法は Chromogenic cephalosporin 法を用いた³⁾。

2. 血中濃度および尿中排泄

健康成人男子 5 名に cross-over 法により、空腹時と非空腹時に BRL25000 を 1 回経口投与し、AMPC と CVA の血中濃度および尿中濃度、さらに投与 6 時間までの尿中回収率を測定し、血中濃度および尿中排泄に及ぼす食事の影響を検討した。

実施方法は以下のスケジュールで行なった。空腹時投与と非空腹時投与の間隔を 1 週間おいた。

1) 空腹時投与：前日の午後 11 時に降絶食、絶水とし、当日の午前 9 時に薬剤を水 300 ml で服用し、10 時にジュース 200 ml 与え、午後 1 時に採血、採尿後昼食を摂取させ、3 時に実験を終了した。

2) 非空腹時投与：前日の午後 11 時に降絶食、絶水とし、当日の午前 9 時に野菜サンドウィッチと牛乳 200 ml を摂取させ、9 時 15 分に薬剤を水 300 ml で服用し、10 時 15 分にジュース 200 ml を与え、午後 1 時 15 分に採血、採尿後昼食を摂取させ、3 時 15 分に実験を終了した。

測定は検体採取当日に行ない、測定法は AMPC は *Micrococcus luteus* ATCC 9341, CVA は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌としたシリンダーカップ法によって行なった。また、標準曲線は血中濃度測定の場合はヒト血清 (Consera 日水) を用い、尿中濃度

測定の場合は 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いて作成した。なお、測定用培地は AMPC には Antibiotic medium No. 2 (Oxoid), CVA には Benzyl penicillin を最終濃度 60 μ g/ml を含んだ Nutrient Agar (Oxoid) を用いた。

3. 臨床症例

弘前大学医学部第三内科およびその関連施設に昭和 55 年 5 月より 56 年 1 月の間に入院、外来通院した内科感染症 44 例に BRL25000 を投与し、臨床効果の検討を行なった。症例は急性膀胱炎 16 例、急性腎盂腎炎 7 例、慢性膀胱炎 5 例、慢性腎盂腎炎 2 例、カテーテル留置に伴う尿路感染症 7 例、急性肺炎 4 例、急性気管支炎 2 例、急性扁桃炎 1 例である。年齢は 18 歳より 83 歳で、男子 13 例、女子 31 例であった。合併症として糖尿病、脳血管障害、Shy-Drager 症候群、肝硬変症を有する者が多かった。

本剤の投与方法は 1 錠 (375 mg) を 1 日 3 回投与が 20 例、1 日 4 回投与が 24 例であった。投与日数は尿路感染症で 3 日～9 日で、7 日以内のものが多く、呼吸器感染症では 5 日～18 日まで、7 日以内の症例が多かった。効果判定は臨床効果のみ。この判定は自覚症状の改善などを基準として著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。

本剤の投与前後に血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板)、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P など)、腎機能検査 (BUN, Creatinine)、血清電解質、赤沈、CRP などの検査を行なった。また肺炎についてはマイコプラズマ抗体、寒凝固集反応を調べた。

Fig.1 MICs of BRL25000 and AMPC against coagulase negative *Staphylococcus* with β -lactamase production (51 strains)

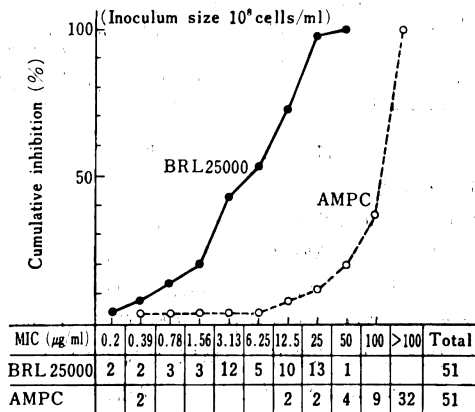


Fig. 2 Correlation of antimicrobial activity between BRL25000 and AMPC against coagulase negative *Staphylococcus* with β -lactamase production (51 strains)

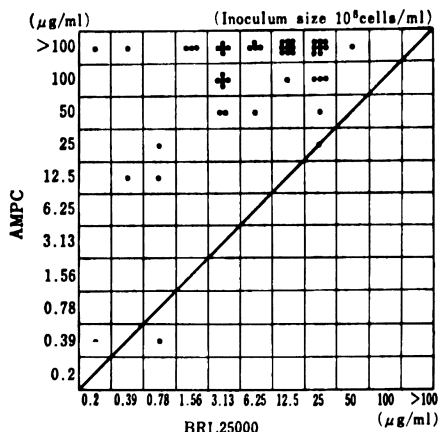
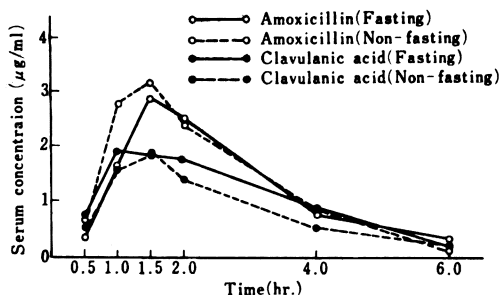


Fig. 3 Mean serum concentration of amoxicillin and clavulanic acid after single oral 375 mg dose of BRL25000 to 5 volunteers in fasting or non-fasting state (cross over)



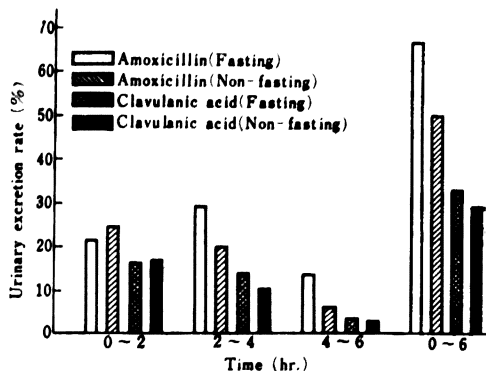
	Drng	Serum concentration(µg/ml)					
		0.5	1	1.5	2.0	4.0	6.0(hr.)
Fasting	AMPC	0.36	1.66	2.90	2.52	0.76	0.30
	M±SD	±0.34	±1.10	±1.87	±0.65	±0.25	±0.26
	CVA	0.75	1.91	1.86	1.81	0.90	0.27
	M±SD	±0.62	±1.16	±0.69	±0.68	±0.29	±0.08
Non-fasting	AMPC	0.66	2.85	3.25	2.47	0.89	0.10
	M±SD	±0.74	±2.04	±1.76	±1.12	±0.89	±0.08
	CVA	0.64	1.61	1.89	1.44	0.54	0.21
	M±SD	±0.47	±0.83	±0.74	±0.40	±0.34	±0.17

II. 結 果

1. 抗菌力

β -lactamase 産生コアグラゼ陰性ブドウ球菌に対する BRL25000 と AMPC の MIC を Fig. 1 に示した。12.5 μ g/ml 以上を耐性とした場合、 β -lactamase 産生コアグラゼ陰性ブドウ球菌は AMPC に 51 株中 49 株が耐性であり、本菌群の AMPC に対する耐性機構は大半が β -lactamase 産生によることが推定されているが、これに対して BRL25000 では 50 μ g/ml 以下で全

Fig. 4 Mean urinary excretion rate of amoxicillin and clavulanic acid after single oral 375 mg dose of BRL 25000 to volunteers in fasting or non-fasting state (cross over)



		Drug	Time (hr.)			
			0-2	2-4	4-6	0-6
Fasting	AMPC	Urine conc. (µg/ml)	223.2	269.4	248.4	
		Rate (%)	21.5	28.8	15.7	66.0
	CVA	Urine conc. (µg/ml)	94.8	66.6	24.4	
		Rate (%)	16.0	13.6	3.2	32.8
Non-fasting	AMPC	Urine conc. (µg/ml)	462.2	397.8	138.2	
		Rate (%)	24.3	19.5	5.7	49.5
	CVA	Urine conc. (µg/ml)	131.6	86.8	33.6	
		Rate (%)	16.5	10.0	2.5	29.0

株を阻止し、うち 27 株 (52.9%) が 6.25 μ g/ml 以下の感性側に分布した。

次に本菌群に対する AMPC と BRL25000 の MIC 感受性相関を Fig. 2 に示した。BRL25000 の MIC は 51 株中 47 株で AMPC より 2 管以上優れたが、その程度には菌株により差がみられた。また、4 株では両剤の MIC に 1 管以内の差しかみられなかったが、このうち 2 株は β -lactamase を産生していながら AMPC に感性の株であった。

2. 血中濃度並びに尿中排泄

血中濃度の推移を Fig. 3 に示した。空腹時の血中濃度のピークは AMPC が 2.90 μ g/ml (1.5 時間)、CVA が 1.91 μ g/ml (1 時間)、非空腹時の血中濃度のピークは AMPC が 3.25 μ g/ml (1.5 時間)、CVA が 1.89 μ g/ml (1.5 時間) であった。

次に尿中排泄の結果を Fig. 4 に示した。空腹時の尿中濃度のピークは AMPC が 269.4 μ g/ml (2~4 時間)、CVA が 94.8 μ g/ml (0~2 時間)、非空腹時の尿中濃度のピークは AMPC が 462.2 μ g/ml (0~2 時間)、CVA が 131.6 μ g/ml (0~2 時間) であった。空腹時の 6 時間までの尿中回収率は AMPC が 66.0%、CVA が 32.8% であった。また、非空腹時の 6 時間までの尿中回収率は AMPC 49.5%、CVA が 29.0% であった。

Table 1 Results of clinical investigation of UTI cases treated with BRL25000 (1)

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose X days (mg)	Organisms (cells/ml)		MIC (10 ⁶ cells/ml)*		Clinical effect	Side effect	Remarks
				Before	After	BRL-25000	AMPC			
1	59 F	Acute cystitis (D.M.)	375×4×6	<i>S.epidermidis</i> (10 ⁷)	(-)	(#)	(+)	Good	(-)	
2	76 F	Acute cystitis (D.M.)	375×4×5	<i>E.coli</i> (10 ⁷)	(-)	12.5	>800	Excellent	(-)	
3	62 F	Acute cystitis (Cerebral embolism)	375×4×5	<i>K.oxytoca</i> (10 ⁷)	(-)	(+)	(-)	Excellent	(-)	
4	18 F	Acute cystitis	375×4×3	<i>E.coli</i> (>10 ⁵)	<i>Enterobacter</i> sp. (10 ⁵)	12.5	800	Good	(-)	
5	67 F	Acute cystitis	375×4×5	<i>P.mirabilis</i> (10 ⁴)	(-)	(-)	(-)	Good	(-)	NA 1g×4d (Poor)
6	75 F	Acute cystitis (Liver cirrhosis)	375×4×8	<i>E.coli</i> (5×10 ⁷)	(-)	12.5	>800	Good	(-)	
7	32 F	Acute cystitis	375×4×9	<i>E.coli</i> (10 ⁴)	(-)	25	>800	Good	(-)	
8	30 F	Acute cystitis	375×4×6	<i>E.coli</i>	(-)	(#)	(#)	Excellent	(-)	
9	53 F	Acute cystitis (R.A.)	375×4×5	<i>K.oxytoca</i> (10 ⁴)	(-)	3.13	100	Excellent	(-)	AMPC 1g×4d (Poor)
10	70 M	Acute cystitis (B.P.H.)	375×4×5	<i>S.epidermidis</i> (10 ⁷)	(-)	(#)	(#)	Excellent	(-)	

* Before treatment (Disc sensitivity)
D.M.: Diabetes mellitus, R.A.: Rheumatoid arthritis, B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

Table 1 Results of clinical investigation of UTI cases treated with BRL 25000 (2)

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose x days (mg)	Organisms (cells/ml)		MIC (10 ⁶ cells/ml)*		Clinical effect	Side effect	Remarks
				Before	After	BRL-25000	AMPC			
11	75 F	Acute cystitis (Liver cirrhosis)	375×4×6	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	(-)	25	>800	Excellent	(-)	NA 4g×6d. (Poor) & TAPC 1g×2d. (Poor)
12	83 F	Acute cystitis	375×4×5	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁶)	(-)	1.56	50	Good	(-)	TAPC 1g×4d. (Poor)
13	70 M	Acute cystitis (D.M., B.P.H.)	375×4×7	<i>S. marcescens</i> (10 ⁷)	(-)	(-)	(-)	Excellent	(-)	
14	27 F	Acute cystitis (D.M.)	375×3×3	<i>E. coli</i> } (10 ⁵) <i>K. pneumoniae</i> }	<i>E. coli</i> } (10 ³) <i>K. pneumoniae</i> }	(++)	(-)	Good	(-)	
15	19 F	Acute cystitis	375×4×5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(-)	6.25	6.25	Excellent	(-)	
16	47 F	Acute cystitis	375×4×5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(-)	(#)	(#)	Excellent	(-)	
17	26 F	Chronic cystitis (M.S.)	375×3×4	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	(-)	12.5	800	Good	(-)	
18	39 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder, D.M.)	375×4×7	<i>E. coli</i> (>10 ⁷)	<i>E. coli</i> (>10 ⁷)	25	>800	Poor	(-)	
19	60 F	Chronic cystitis (D.M.)	375×3×8	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	(-)	25	>800	Good	(-)	
20	67 F	Chronic cystitis (D.M.)	375×3×4	<i>E. coli</i> } (10 ⁴) <i>P. mirabilis</i> }	<i>E. coli</i> (10 ³)	12.5	800	Good	(-)	

* Before treatment (Disc sensitivity)

D.M.: Diabetes mellitus, B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy, M.S.: Multiple sclerosis

Table 1 Results of clinical investigation of UTI cases treated with BRL 25000 (3)

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose × days (mg)	Organisms (cells/ml)		MIC (10 ⁶ cells/ml)*		Clinical effect	Side effect	Remarks
				Before	After	BRL 25000	AMPC			
21	68 F	Complicated UTI (Cerebral arteriosclerosis)	375 × 3 × 5	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>Enterobacter</i> } (>10 ⁵)	<i>P. aeruginosa</i>	6.25 3.13 3.13	3.13 200 200	Poor	Diarrhea (4th day) → continued	Catheter indwelt
22	68 F	Complicated UTI (Cerebral arteriosclerosis)	375 × 3 × 6	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> } (>10 ⁵)	<i>P. aeruginosa</i> (>10 ⁵)			Good	Diarrhea (6th day) → continued	Catheter indwelt
23	78 M	Chronic cystitis (Apoplexy, D.M.)	375 × 3 × 6	<i>Enterobacter</i> } (>10 ⁵) <i>Streptococcus</i>	<i>E. coli</i> (>10 ⁵)			Poor	(-)	
24	78 F	Complicated UTI (Cerebral apoplexy)	375 × 3 × 5	<i>K. pneumoniae</i> (4 × 10 ⁸)	<i>S. marcescens</i> <i>Citrobacter</i> sp. } (1 × 10 ⁷)	6.25	800	Poor	Diarrhea (2nd day) → continued	PIPC 2g × 7d (Poor) Catheter indwelt
25	55 M	Complicated UTI (Shy-Drager syndrome)	750 × 3 × 5	<i>K. pneumoniae</i> (3 × 10 ⁷)	<i>P. cepacia</i> (10 ³)	12.5	> 800	Good	(-)	Catheter indwelt
26	55 F	Complicated UTI (Shy-Drager syndrome)	375 × 3 × 5	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷)	<i>S. marcescens</i> (10 ⁷)		(-)	Good	(-)	ABPC + MCIPC 1.5g × 3d. (Poor) Catheter indwelt
27	73 M	Complicated UTI (D.M., B.P.H.)	375 × 4 × 5	<i>S. marcescens</i> (3 × 10 ⁸)	<i>P. cepacia</i> (7 × 10 ⁵)	(+)	(-)	Poor	(-)	CFT 2g × 18d. (Poor) Catheter indwelt
28	56 M	Complicated UTI (Shy-Drager syndrome)	750 × 3 × 5	<i>K. pneumoniae</i> (2 × 10 ⁷)	<i>Enterobacter</i> sp. (3.5 × 10 ⁴)	12.5	> 800	Poor	(-)	Catheter indwelt
29	47 F	Acute pyelonephritis	375 × 4 × 7	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	(-)	6.25	3.13	Good	(-)	
30	64 F	Acute pyelonephritis	375 × 3 × 3	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(-)	12.5	800	Excellent	(-)	ABPC 1g × 3d. (Poor)

* Before treatment (Disc sensitivity)

D.M.: Diabetes mellitus, B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

Table 1 Results of clinical investigation of UTI cases treated with BRL 25000 (4)

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose × days (mg)	Organisms (cells/ml)		MIC (10 ⁶ cells/ml)*		Clinical effect	Side effect	Remarks
				Before	After	BRL 25000	AMPC			
31	38 F	Acute pyelonephritis	375×3×2	<i>E. coli</i> (>10 ⁵)	(-)	3.13	6.25	Good	Rash (2 nd day) → discontinued	
32	64 F	Acute pyelonephritis	375×3×6	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	(-)	12.5	>800	Excellent	Nausea (2 nd day) → continued	ABPC 2g×4d. (Poor)
33	55 F	Acute pyelonephritis	375×4×9	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	<i>E. coli</i> (10 ⁴)	12.5	>800	Good	(-)	
34	44 M	Acute pyelonephritis (Hypertension)	375×3×4	<i>E. coli</i> (>10 ⁵)	(-)		(-)	Good	(-)	
35	68 M	Acute pyelonephritis (D.M., B.P.H.)	375×4×7	<i>S. aureus</i> (10 ⁵)	(-)	(#)	(++)	Excellent	(-)	
36	56 M	Chronic pyelonephritis (Prostatic tumor)	375×4×5	<i>E. coli</i> (1.7×10 ⁶)	(-)	25	>800	Good	(-)	
37	49 F	Chronic pyelonephritis (Renal stone)	375×3×6	<i>E. coli</i> (>10 ⁵)	<i>E. coli</i> (10 ³) <i>Candida</i>	12.5	>800	Good	(-)	

* Before treatment (Disc sensitivity)

D.M.: Diabetes mellitus, B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

Table 1 Results of clinical investigation of RTI cases treated with BRL 25000 (5)

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose x days (mg)	Organisms (cells/ml)		MIC (10 ⁶ cells/ml)*		Clinical effect	Side effect	Remarks
				Before	After	BRL 25000	AMPC			
38	29 F	Suppurative tonsillitis	375×3×7	A-group <i>Streptococcus</i>	Normal flora	(#)	(#)	Good	(-)	
39	61 F	Acute bronchitis (D.M.)	375×3×7	A-group <i>Streptococcus</i>	<i>S. aureus</i> A-group <i>Streptococcus</i>		(#)	Good	Dizziness (2 nd day) → continued	
40	59 F	Acute bronchitis (T.B.)	375×4×8	<i>α-Streptococcus</i>	(-)			Fair	(-)	
41	28 M	Acute pneumonia	375×3×5	<i>α-Streptococcus</i>	(-)			Good	(-)	
42	29 M	Acute pneumonia	375×3×6	<i>α-Streptococcus</i>	(-)			Good	(-)	
43	35 M	Mycoplasma pneumonia	375×4×7	<i>S. viridans</i>	(-)	0.2	0.2	Good	(-)	ABPC 2g×3d (Poor)
44	56 M	Acute pneumonia (D.M.)	750×4×18	<i>S. viridans</i>	(-)		(#)	Good	(-)	

* Before treatment (Disc sensitivity)
D.M.: Diabetes mellitus, T.B.: Tüberküloze

Table 2 Clinical and bacterial investigation on the cases infected with β -lactamase-producing strains

No. (Case No.)	Diagnosis	Organisms (cells/ml)		MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6)		MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^5)		Specific act. of β -lactamase* (U./mg of protein)				Clinical effect
		Before	After	AMPC	BRL 25000	AMPC	BRL 25000	PC-G	CER	CER/PC-G		
1 (2)	Acute cystitis	<i>E.coli</i> (10^7)	—	>800	12.5	>800	25	0.44	0.06	0.14	Excellent	
2 (4)	Acute cystitis	<i>E.coli</i> ($>10^5$)	<i>Enterobacter</i> (10^5)	800	12.5	800	25	0.64	0.08	0.13	Good	
3 (6)	Acute cystitis	<i>E.coli</i> (5×10^5)	—	>800	12.5	>800	12.5	1.21	0.13	0.10	Good	
4 (7)	Acute cystitis	<i>E.coli</i> (10^4)	—	>800	25	>800	25	1.10	0.11	0.10	Good	
5 (17)	Chronic cystitis	<i>E.coli</i> (10^7)	—	800	12.5	800	12.5	0.53	0.06	0.11	Good	
6 (18)	Chronic cystitis	<i>E.coli</i> ($>10^7$)	<i>E.coli</i> ($>10^7$)	>800	25	>800	50	0.08	0.02	0.25	Poor	
7 (19)	Chronic cystitis	<i>E.coli</i> (10^7)	—	>800	25	>800	25	0.05	0.02	0.40	Good	
8 (20)	Chronic cystitis	{ <i>E.coli</i> (10^4) (<i>P.mirabilis</i>)}	<i>E.coli</i> (10^3)	800	12.5	>800	12.5	0.30	0.03	0.10	Good	
9 (24)	Complicated U.T.I.	<i>K.pneumoniae</i> (4×10^8)	<i>S.marcescens</i> (10^7)	800	6.25	>800	12.5	0.28	0.04	0.14	Poor	
10 (30)	Acute pyelonephritis	<i>E.coli</i> (10^5)	—	800	12.5	800	12.5	0.50	0.06	0.12	Excellent	
11 (32)	Acute pyelonephritis	<i>E.coli</i> (10^6)	—	>800	12.5	>800	12.5	1.19	0.13	0.11	Excellent	
12 (33)	Acute pyelonephritis	<i>E.coli</i> (10^6)	<i>E.coli</i> (10^4)	>800	12.5	>800	12.5	0.75	0.09	0.12	Good	
13 (36)	Chronic pyelonephritis	<i>E.coli</i> (1.7×10^8)	—	>800	25	>800	25	2.85	0.35	0.12	Good	

* β -lactamase activity was assayed by spectrophotometric method

血中濃度は空腹時投与と非空腹時投与間に推計学的に有意差がみられなかった。6時間までの尿中排泄率は非空腹時投与の方が両剤とも低い傾向にあったが、推計学的に両投与間に有意差がみられなかった。

なお、空腹時投与において5人中3人に胃部不快感を認めたが暫時自然消失した。

3. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 1 に示した。

尿路感染症における起炎菌として急性膀胱炎では *E.*

coli が9例, *K. oxytoca* が2例, *K. pneumoniae* が2例, *S. epidermidis* が2例, *P. mirabilis*, *S. marcescens* が各々1例にみられた。これらの菌のうち AMPC に耐性なものは *E. coli* 5例, *K. oxytoca* 1例, *K. pneumoniae* 1例にみられたが, BRL25000 に対しては、いずれも MIC が小さく, BRL25000 の投与で臨床効果はいずれも著効, 有効であった。症例 No. 5 ではナリジクス酸 (NA) 1.0 g/日, 4 日間の投与で無効であり, 症例 9 では AMPC 1.0 g/日, 4 日間の投与で無効であった症例である。BRL25000 の投与終了時に菌が残っていたもの1例 (*E. coli* と *K. pneumoniae*, Case 14), 菌交代が1例 (*Enterobacter*, Case 4) にみられた。

慢性膀胱炎の起炎菌として, AMPC 耐性 *E. coli* の単独感染3例, AMPC 耐性 *E. coli* と *P. mirabilis* の

Table 3 Clinical efficacy of BRL 25000 on UTI cases isolated AMPC resistant strains (MIC, > 50 µg/ml)

Diagnosis	Clinical effect			No. of cases
	Excellent	Good	Poor	
Acute cystitis	3	4		7
Acute pyelonephritis	2	1		3
Chronic cystitis		3	1	4
Chronic pyelonephritis		2		2
Complicated UTI*		1	3	4
Total	5	11		
	Efficacy rate (80.0%)		4	20

* All cases indwelling catheter

Table 4 Clinical efficacy of BRL 25000 on the AMPC resistant organisms (MIC, > 50 µg/ml)

Organisms	Clinical effect			No. of cases
	Excellent	Good	Poor	
<i>E. coli</i>	4	9	1	14
<i>K. pneumoniae</i>		2	2	4
<i>K. oxytoca</i>	1			1
<i>S. faecalis</i>			1	1
<i>Enterobacter</i>				
Total	5	11		
	Efficacy rate (80.0%)		4	20

Table 5 Overall clinical efficacy of BRL 25000

Diagnosis	Clinical effect				No. of cases
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute cystitis	9	7			16
Acute pyelonephritis	3	4			7
Chronic cystitis		3		2	5
Chronic pyelonephritis		2			2
Complicated UTI*		3		4	7
UTI Subtotal	12	19			
	(83.8%)		0	6	37
RTI		6	1		
		(85.7%)			7
Total	12	25			
	(84.1%)		1	6	44

* All cases indwelling catheter

混合感染および *Enterobacter* と *Streptococcus* の混合感染が各1例みられ、AMPC 耐性 *E. coli* の BRL 25000 に対する MIC は 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ で、これら耐性菌は、3例が有効、1例が無効であった。耐性菌ではない混合感染1例は無効であった。しかし、BRL25000 投与終了時、菌が残ったもの2例、菌交代が1例にみられた。長期間カテーテル留置による尿路感染症の7例の起炎菌は *K. pneumoniae* が4例、*S. marcescens* が1例、*E. coli*, *S. faecalis*, *Enterobacter* と *E. coli*, *S. faecalis* の混合感染が各々1例にみられた。これら菌の AMPC に対する耐性は *K. pneumoniae* 3例、*S. faecalis*, *Enterobacter* にみられたが、BRL25000 に対する MIC は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの症例では BRL25000 投与後はすべて菌交代を起しており、*P. aeruginosa* 属が2例、*P. cepacia* が2例、*S. marcescens*, *S. marcescens* と *Citrobacter* 属の混合、*Enterobacter* が各々1例にみられた。これらの症例の本剤の有効なもの3例、無効なもの4例であった。

急性腎盂腎炎の起炎菌は *E. coli* が6例、*S. aureus*

が1例にみられ、AMPC 耐性菌は *E. coli* の3例にみられたが、BRL25000 に対して MIC は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。急性腎盂腎炎の全例に BRL25000 が有効であった。症例 No. 30 は ABPC 1,000 mg/日、3日間経口投与で無効であったが、BRL25000 投与で著効を示し、症例 No. 32 も ABPC 2,000 mg、4日間経口投与であったが、BRL25000 に著効を示した。2例の慢性腎盂腎炎症例の起炎菌は *E. coli* で AMPC に耐性で、BRL25000 には 12.5, 25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、臨床効果はいずれも有効であった。

化膿性扁桃炎1例は BRL25000 に有効、急性気管支炎2例では1例に有効、1例はやや有効であった。急性肺炎4例中1例がマイコプラズマ肺炎であった。検出菌はいずれも常在菌で臨床効果はいずれも有効であった。

尿路感染症の AMPC 耐性起炎菌のうち13例に β -lactamase の specific activity を測定した (Table 2)。それぞれの菌の Penicillin-G (PCG), Cepharolidine (CER) を基質とする β -lactamase の蛋白量当りの活性を測定し、CER/PCG を求めた。この比が 0.2 未満の

Table 6 Laboratory findings (1)

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (lu-A (KAu-B)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	371	12.4	36.0	5,400		25.0	12	14	36 (A)	12	0.7
	After	348	11.8	34.3	5,800		26.0	14	16	32 (A)	10	0.4
2	Before	353	11.6	36.6	10,000		32.6	9	9	58 (A)	17	0.6
	After	320	10.9	32.2	6,200		31.0	8	6	50 (A)	15	0.5
3	Before	373	12.6	39.4	12,400			8	6	74 (A)	41	1.1
	After	352	11.9	36.0	6,300			10	12	70 (A)	14	0.6
4	Before	421	13.0	39	4,300	4	20.2	1	2	4.2 (B)	9	0.8
	After	439	13.6	42	4,500	1	16.0	13	2	3.2 (B)	8	0.7
5	Before	380	13.2	39.5	6,300		28.5	16	18	46 (A)	24	1.0
	After	384	12.6	38.0	5,400		26.5	20	24	48 (A)	22	0.9
6	Before	288	10.0	30	8,200		17.1	12	16	6.6 (B)	22	0.9
	After	374	13.2	38	6,000		14.3	19	14	6.5 (B)	26	0.9
7	Before	370	12.3	36.6	6,200			11	8	33 (A)	20	1.0
	After	402	13.4	39.4	5,100			12	10	36 (A)	16	0.7
8	Before	421	12.6	37.3	9,000			30	22	32 (A)	21	
	After	440	12.9	36.8	5,800			22	24	30 (A)	12.9	
9	Before	383	12.8	34	3,500	3	22.3	14	9	6 (B)	15	0.8
	After	429	12.9	37	3,200	4	18.1	11	7	5 (B)	13	0.8
10	Before	391	13.1	40	6,500	0	20.8	13	12	3.5 (B)	15	1.0
	After	372	13.1	41	7,000	0	25.9	15	14	4 (B)	23.5	0.9

ものは主に TEM 型の penicillinase を産生し、0.2 以上のものは主に cephalosporinase を産生している可能性が大であり、penicillinase 産生例で BRL25000 に有効が多く、cephalosporinase 産生菌では無効であった。

AMPC 耐性菌に対する BRL25000 の臨床効果を疾患別にみると (Table 3), 急性膀胱炎, 急性腎盂腎炎および慢性腎盂腎炎では全例有効以上, 慢性膀胱炎では 3 例有効, 1 例が無効であった。しかし, カテーテル留置例の尿路感染症では有効 1 例, 無効 3 例であった。

AMPC 耐性菌による尿路感染症の有効率は 80% であった。一方, AMPC 耐性菌の菌別の BRL25000 の臨床の有効率は Table 4 に示すように *E. coli* が 92.9% (13/14), *K. pneumoniae* が 50% (2/4) であった。

尿路感染症の各疾患別臨床効果, 呼吸器感染症の臨床効果を Table 5 に示した。全体の有効率は 84.1% であった。

副作用としては Table 1 に示したように, 症例 No. 21, 22, 24 に下痢, 症例 No. 32 に悪心, 症例 No. 39 に眩暈がみられたが, 特に BRL25000 を中止すること

なく, 投与可能で服薬終了と同時に消失した。症例 No. 31 に BRL25000 投与 2 日目に皮疹が出現し, 本剤投与を中止して抗ヒスタミンの投与で皮疹は軽快した。これら副作用を示した症例はすべて女性であった。

Table 6 は BRL25000 を 44 症例に投与したときの検査値を示した。症例 No. 43 で本剤投与後に GPT の軽度上昇がみられたが, 服薬終了後 9 日後に正常値に戻っている。本症例では BRL25000 投与前から GOT, GPT が軽度上昇を示していたことから, GPT の上昇を本剤によるものとはしなかった。

III. 考 按

β -lactam 抗生剤に対する細菌耐性の獲得機序は β -lactamase によるものが最も多いとされている。BRL 25000 に含有されている CVA は β -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害し, その結果, AMPC 耐性菌に優れた抗菌力を発揮する。この意味において BRL 25000 は, まさに画期的薬剤といえよう。すでに試験管内において AMPC と CVA を 2:1 に配合することにより AMPC 耐性菌に優れた抗菌力を発揮することが知

Table 6 Laboratory findings (2)

Case No.		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Pt ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (μ -A- KAu-B)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
11	Before	343	11.2	33	6,900	1	23.7	14	10	5.5	15	0.8
	After	329	11.0	30.5	4,000	2	24.1	16	12	6.5 ^(B)	15.5	0.8
12	Before	344	12.6	34	3,400	0	18.1	15	10	4.3	12.5	1.1
	After	340	10.8	33	3,300	0	18.1	18	10	4.3 ^(B)	10.5	0.9
13	Before	307	10.3	31.4	7,500	4	28.9	10	9	48	23	1.5
	After	344	11.5	35.8	7,100	0	29.0	22	18	78 ^(A)	20	1.2
14	Before	465	12.3	40.5	4,300	1	31.5	104	123	12.3	12	0.9
	After	492	13.0	42.5	3,800	1	24.2	90	113	11.3 ^(B)	11	0.7
15	Before	370	12.0	36.1	5,500	—	25.0	6	4	43	12	0.8
	After	398	13.0	39.9	7,300	—	26.0	8	6	42 ^(A)	10	0.7
16	Before	369	12.3	37.6	6,900	0	26.0	9	15	26	12	0.8
	After	372	12.5	39.0	7,600	1	29.1	9	9	27 ^(A)	14	0.8
17	Before	451	12.9	40.6	6,100	1	33.0	23	32	5.3	12	0.6
	After	437	12.8	39.3	6,600	1	39.2	22	29	5.2 ^(B)	13	0.9
18	Before	396	11.3	32.8	5,500	0	19.9	31	16	85	27.9	0.9
	After	386	11.8	31.2	7,100	0	19.4	10	16	94 ^(A)	19.6	0.9
19	Before	—	—	—	—	—	—	30	26	—	27	1.7
	After	304	10	28	4,300	3	15.8	31	27	9.5 ^(B)	21	1.9
20	Before	443	12.6	39.2	6,300	4	30.7	21	18	6.2	19	0.9
	After	453	13.1	39.7	5,300	1	—	20	10	6.5 ^(B)	14	1.0

られている⁴⁾。

S. epidermidis に代表されるコアグラゼ陰性ブドウ球菌は最近になって、opportunistic pathogen の一つとして関心を集め、また AMPC 耐性率が高いとされている^{5,6)}。著者らの検討では β -lactamase 産生 AMPC 耐性菌の大半に CVA 添加の効果が著明に観察された。検討した 51 株中 4 株で BRL25000 と AMPC の MIC が同じであった。このうち 2 株は β -lactamase を産生しているが、AMPC に対する MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と感受性があり、CVA 添加しても MIC がさらに良くならないのは当然と考えられた。しかし、残りの 2 株は AMPC に対する MIC が $25 \mu\text{g/ml}$ と $50 \mu\text{g/ml}$ と耐性株であったが、BRL25000 の MIC も同値を示し、このことは β -lactamase 以外の因子がこれらの菌の耐性に関与していると推定される。

また、AMPC 感性 β -lactamase 産生菌に関し SACHITHANANDAM ら⁷⁾はコアグラゼ陽性ブドウ球菌で PCG 感性菌からも β -lactamase が検出されることもあると報告しているが、その働きについては明らかでないとし

ている。

CVA は経口投与で良好な血清中濃度が得られることがヒトでも報告されており、AMPC との配合理由の一つに経口吸収後のピークに達する時間、血清中半減期、尿中排泄などの薬動学的パターンが類似している⁴⁾ことが挙げられている。cross over 法で食事の影響を検討したわれわれの成績でも 375 mg 1 回投与の場合、空腹時、非空腹時ともに AMPC と CVA の血清中濃度、尿中排泄において類似のパターンをとることが確認された。そこで本邦での服薬習慣を考えると、本剤の投与時間は食後に服用して良いことが示唆された。

臨床治験としては 44 例の内科的感染症に本剤を投与した。BRL25000 の 1 日 $1,500 \text{ mg}$ あるいは $1,125 \text{ mg}$ の投与で全症例の有効率は 84.1% と優れた成績を示した。44 例のうち 37 例が尿路感染症、7 例が呼吸器感染症であった。尿路感染症 37 例のうち AMPC 耐性菌は 20 例から検出された。これら耐性菌のうちわけは *E. coli* が 14 例で圧倒的に多く、次いで *K. pneumoniae* が 4 例、*K. oxytoca* および *S. faecalis* と *Enterobacter*

Table 6 Laboratory findings (3)

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P ($\mu\text{u-A}$ KAu-B)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
21	Before	341	11.3	32	5,300	1	—	7	2	6.0 ^(B)	13	0.8
	After	329	11.0	32	5,300	5		5	3	7.4	12	0.6
22	Before	342	11.3	32	5,900	5	—	3	1	7.6 ^(B)	22	0.7
	After	349	11.6	35	8,800	7		2	2	9.1	14	0.7
23	Before	428	12.7	41	9,100	0	12.8	4	2	8.5 ^(B)	28	1.4
	After	317	9.4	29	7,800	2	—	11	5	7.7	18	0.8
24	Before	365	10.8	31	6,600	0	—	17	13	5.6 ^(B)	19.5	1.0
	After	368	12.0	33	5,200	—		15	14	4.0	19.5	0.7
25	Before	443	14.3	41.0	8,100	5	—	13	32	87 ^(A)	8	0.9
	After	476	14.3	44.0	5,000	7		14	22	126	11	0.9
26	Before	394	12.3	37.8	6,500	1	23.2	23	23	7.9 ^(B)	13	0.8
	After	403	12.3	37.9	4,700	1	21.3	—	—	—	12	0.9
27	Before	—	—	—	—	—	—	10	8	7 ^(B)	22	1.0
	After	428	14.4	42	9,200	—		17	13	8	19	1.1
28	Before	505	15.8	48.4	5,600	0	—	21	67	98 ^(A)	12	0.9
	After	486	14.8	47.8	5,300	—		24	91	102	10	0.9
29	Before	466	13.8	43.3	7,300	0	19.4	26	22	57 ^(A)	12.1	0.8
	After	406	12.1	35.5	5,100	1	38.4	25	33	82	11.7	0.7
30	Before	371	12.1	34	6,200	0	22.4	21	23	90 ^(A)	12.5	0.8
	After	398	12.7	36	12,900	0	—	31	18	90	14.8	0.8

が1例であった。これら耐性菌の BRL25000 の臨床的有効率は *E. coli* で 92.9% (13/14), *K. pneumoniae* が 50% (2/4) で, AMPC 耐性菌にも本剤は優れた抗菌力を示した。AMPC 耐性菌の本剤の疾患別効果では急性膀胱炎, 急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎では 100% の有効率を示した。長期間カテーテル留置による尿路感染症の有効率は 25% と低かった。また, これら7例のすべてが BRL25000 投与終了時に菌交代を起していた。一般にカテーテル留置による尿路感染症に対する抗生物

質の有効率は低く, 菌交代を起しやすいことが知られているが, 本剤でも有効率は低く, すべてに菌交代を起したことから, カテーテル留置による尿路感染症には本剤の投与は避けるべきと考えられる。AMPC 耐性菌による尿路感染症での本剤の有効率は 80% と優れたものであった。BRL25000 投与前に ABPC, AMPC, ナリジクス酸が4例に投与されていたが, いずれも無効で, 本剤には著効あるいは有効であったことは上記の AMPC 耐性菌に優れた有効率を示したことを裏付けるものと考え

Table 6 Laboratory findings (4)

Case No.		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Pt ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (lu-A KAu-B)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
31	Before	420	13.8	42	11,100	0	—	16	4	5.0 (B)	12	0.7
	After	431	13.8	42	7,700	0	—	9	8	4.6	13	0.8
32	Before	426	13.3	39	4,000	0	23.7	40	29	109 (A)	15.7	0.7
	After	426	13.2	39	3,800	4	34.7	34	37	116	18.0	0.7
33	Before	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
34	Before	410	13.7	42	16,200	3	19.4	33	18	7.1 (B)	18	1.0
	After	442	14.4	43	6,600	1	—	17	19	7.3	18	0.9
35	Before	450	13.6	41.7	10,700	2	25.0	12	8	44 (A)	19	1.0
	After	450	13.4	40.7	5,000	2	26.0	16	20	44	16	0.8
36	Before	455	14.0	40	4,200	2	10.2	82	75	10.5 (B)	14.5	1.0
	After	433	13.4	40	5,200	3	14.7	62	68	7.5	12.5	1.2
37	Before	—	—	—	14,400	1	—	—	—	—	—	—
	After	—	—	—	5,600	3	—	—	—	—	—	—
38	Before	433	13.6	41	9,900	0	14.5	26	24	64 (A)	10.0	0.6
	After	411	13.0	39	5,200	4	27.7	29	34	49	12.1	0.7
39	Before	396	12.7	36	11,200	2	27.5	—	—	— (A)	—	—
	After	380	11.9	35	7,200	3	—	41	39	104	14.6	0.7
40	Before	417	13.2	40.6	8,100	1	25.4	—	—	— (B)	14	0.9
	After	418	13.3	40.4	5,700	4	28.3	23	24	7.8	20	0.8
41	Before	534	15.6	47.6	8,900	7	27.0	22	17	10.3 (B)	17	1.1
	After	565	14.7	50.1	6,300	1	37.1	23	24	10.9	13	1.0
42	Before	456	14.7	44.1	11,900	5	26.4	23	24	6.7 (B)	8	1.1
	After	443	13.7	41.3	3,800	20	42.0	24	23	6.4	13	0.9
43	Before	473	14.5	42.5	8,800	0	23.3	39	38	62 (A)	15.5	1.0
	After	421	13.0	42.1	6,100	0	40.1	42	73	61	16.1	0.8
44	Before	496	12.4	39.9	6,400	1	—	25	38	137 (A)	—	0.8
	After	496	13.0	40.7	7,400	1	—	20	18	80	12	0.7

られる。

呼吸器感染症では急性気管支炎2例、急性肺炎が4例、急性扁桃炎1例に本剤を投与した。これらの症例での起炎菌は不明であった。これらのうち6例が有効、1例がやや有効であり、呼吸器感染症にも本剤の有用性が期待される。

副作用としては BRL25000 を投与した44例中3例に下痢、1例に悪心、1例に眩暈がみられたが、本剤の投与を中止するほどに症状は強くなかった。また、1例に投与2日目に皮疹が出現し、投薬が中止されている。本剤投与後に検査値の異常を示したものはみられなかった。副作用の例数が若干多いが、皮疹以外は特に本剤投与を中止するほど重症なものではなく、経口剤としては使用しやすい薬剤と考えられる。

文 献

- 1) HOWARTH, T. T.; A. G. BROWN & T. J. KING : Clavulanic acid, a novel β -lactam isolated from *Streptomyces clavuligerus*; X-ray crystal structure analysis. J. Chem. Soc. Chem. Comm.: 266~267, 1976
- 2) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemother. 11(5): 852~857, 1977
- 3) O'CALLAGHAN, C. H.; A. MORRIS, S. M. KIRBY & A. H. SHINGLER : Novel method for detection of β -lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate. Antimicrob. Agents & Chemother. 1(4): 283~288, 1972
- 4) 第29回日本化学療法学会総会. 新薬シンポジウム, BRL25000. 1981
- 5) 小栗豊子, 小酒井 望: 臨床材料からの *Staphylococcus* 属の検出率と薬剤感受性. 臨床と細菌 7: 322~332, 1980
- 6) 清水喜八郎, 熊田徹平, 奥住捷子, 佐久一枝: 表皮ブドウ球菌の薬剤感受性と現況. 最新医学 32: 1468~1473, 1977
- 7) SACHITHANANDAM S.; D. L. LOWERY & A. K. SAZ: Isolation of beta-lactamase from a penicillin-susceptible strain of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents & Chemother. 13(2): 289~292, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN INTERNAL FIELD

KAZUO TAKEBE, YOSHIHIRO KUMASAKA, HISASHI NAKAHATA, AIICHI KURIHARA,
KATSUMI ENDO, TUNEHARU BABA, TETSUO KOMORI, MAKOTO NAKAZONO,
MASASHI KITAOKA, YUZURU FUJIOKA, MITSUO MASUDA,
AKIO MATSUHASHI, SHOKOU NARITA, KENICHI IMAMURA and ISAO MAKINO
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University
School of Medicine

SHIRO KOSAKA
The First Department of Internal Medicine Aomori Prefectural Central Hospital

KATSUHIRO OKAMOTO and SHUICHIRO YOSHIDA
Department of Internal Medicine Hirosaki City Hospital

HIROYASU KAWABE
The Second Department of Internal Medicine Ohdate City Hospital

NAOYOSHI MASAKI and TOYOICHI TAMURA
Department of Internal Medicine Hokushu Central Hospital

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of BRL25000 against 51 strains of clinically isolated β -lactamase producing coagulase negative *Staphylococcus* were determined, as were MICs for amoxicillin (AMPC) against the same organisms. The MIC of BRL25000 was less than half that of AMPC for 47 of the 51 strains (92.2%). For 27 of the 51 strains (52.9%) the MIC of BRL25000 was less than 6.25 $\mu\text{g/ml}$.

A single dose of 375 mg of BRL25000 was administered orally to 5 healthy male adults at times of fasting and non-fasting. At fasting, the peak plasma levels were 2.90 $\mu\text{g/ml}$ (1.5 hours) for AMPC and 1.91 $\mu\text{g/ml}$ (1.0 hour) for clavulanic acid (CVA). The peak urinary levels detected were 269.4 $\mu\text{g/ml}$ (2~4 hours) for AMPC and 94.8 $\mu\text{g/ml}$ (0~2 hours) for CVA. Urinary recovery rates during the first 6 hours averaged 66.0% and 32.8% for AMPC and CVA respectively. Non-fasting peak plasma levels were 3.25 $\mu\text{g/ml}$ (1.5 hours) for AMPC and 1.89 $\mu\text{g/ml}$ (1.5 hours) for CVA and the peak urinary levels were 462.2 $\mu\text{g/ml}$ (0~2 hours) for AMPC and 131.6 $\mu\text{g/ml}$ (0~2 hours) for CVA. Urinary recovery rates during the first 6 hours averaged 49.5% for AMPC and 29.0% for CVA.

BRL25000 was administered to 44 patients with respiratory tract infections (RTI) and urinary tract infections (UTI). Individual doses of 375 mg were administered either 3 or 4 times per day. The overall efficacy was evaluated as 84.1%, being 85.7% and 83.8% for RTI and UTI respectively. The clinical efficacy in UTI caused by AMPC-resistant bacteria was assessed by isolated bacterial, as follows; *E. coli* (92.9%, 14 cases), *K. pneumoniae* (50%, 4 cases) and *K. oxytoca* (100%, 1 case). The clinical efficacy in UTI caused by AMPC-resistant bacteria, assessed by individual disease was as follows; acute cystitis (100.0%, 7 cases), acute pyelonephritis (100.0%, 3 cases), chronic cystitis (75.0%, 4 cases), chronic pyelonephritis (100.0%, 2 cases) and complicated UTI (25.0%, 4 cases). The side effects were observed 3 cases of diarrhea, 1 of rash, 1 of nausea and 1 of dizziness. However, no laboratory abnormalities were found.