

BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) に関する臨床的研究

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

斉藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也・山路武久
井原裕宜・北條敏夫・加地正伸・三枝幹文・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科学教室

Amoxicillin と β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid との合剤である BRL25000 について抗菌力、血中濃度、尿中排泄、臨床効果などを検討し、以下の成績をえた。

臨床分離の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole positive *Proteus* 属などに対する BRL25000 の抗菌力は Amoxicillin より 2~3 段階優れ、特に Amoxicillin に 100 μ g/ml 以上の MIC を示す菌株に本剤は 3.13~25 μ g/ml と低い MIC を示す傾向が認められた。一方、*Enterobacter* 属、*Serratia marcescens* に対する本剤の抗菌力は Amoxicillin とほぼ同等であった。

健康志願者に空腹時に BRL25000 375 mg 1 回内服後の Amoxicillin, Clavulanic acid の血中濃度の peak は 1.5 時間にあり、それぞれ 4.05 ± 0.74 , 2.79 ± 0.66 μ g/ml に達し以後それぞれの $T_{1/2}$ は 0.81 ± 0.17 , 0.65 ± 0.16 時間で減少した。内服後 6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 54.9 ± 4.0 , $24.1 \pm 10.2\%$ であり、本剤の血中濃度は高く、尿中排泄も良好であった。

急性扁桃炎 1 例、尿路感染症 12 例の計 13 例に BRL25000 を 1 日 3~4 錠、2~19 日間使用した。臨床効果を判定しえた 10 例中著効 3 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 2 例の成績をえた。副作用として 2 例に skin rash を認めたが、その他には重篤な副作用は特に認めなかった。

BRL25000 は英国 Beecham 社研究所で開発された Amoxicillin (AMPC) と *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 の産生する β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) を 2:1 の割合で配合した合剤である。本剤は、CVA が β -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害する働きがあり¹⁾、CVA と AMPC との配合により β -lactam 系抗生剤に耐性の諸菌に対しても抗菌力を有することを特徴としている。

今回われわれは、BRL25000 に対する抗菌力、吸収、排泄などの基礎的検討を行なうとともに内科系感染症に対する臨床効果の検討を行なったので以下にその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 各 50 株、*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), indole positive *Proteus* 属、*Enterobacter* 属、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 各 25 株に対する BRL25000 の抗菌力を化学療法学会標準法にもとづき平板希釈法で測定した。すなわち、BRL25000 の 100 μ g/ml から 0.05 μ g/ml までの 2 倍

希釈系列に作製した pH 7.2 の Heart Infusion Agar にブイヨン 1 夜培養菌液の 100 倍希釈液を 1 白金耳 (内径 1 mm) 接種し、37°C 24 時間培養後各菌が完全に発育阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

同時に CVA, AMPC, Cephalexin (CEX) に対する感受性もあわせて測定し、本剤のそれと比較検討した。

2. 成績

E. coli 50 株の BRL25000 に対する感受性累積分布は Fig. 1 のとおりである。*E. coli* の感受性は 1.56~ ≥ 100 μ g/ml に分布し、その peak は 3.13 と 12.5 μ g/ml にあり 50 株中 42 株 (84%) は 12.5 μ g/ml またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *E. coli* に対する抗菌力は AMPC より 1~2 段階、CEX より 2~3 段階程度優れていた。*E. coli* 50 株に対し BRL25000 と AMPC および CEX との感受性の相関を検討した成績は Fig. 2 のとおりである。AMPC に 0.78~12.5 μ g/ml の MIC を示す菌株に対して BRL25000 はほぼ同等の MIC を示したが、AMPC に ≥ 100 μ g/ml の MIC を示す菌株には本剤は 6.25~25 μ g/ml と小さな MIC を示した。

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to BRL25000

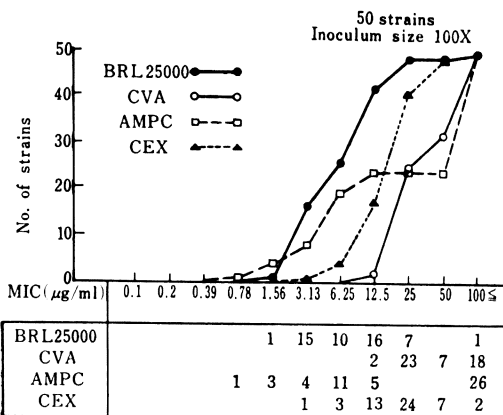


Fig. 2 Correlogram between BRL25000 and AMPC or CEX (*E. coli* 50 strains)

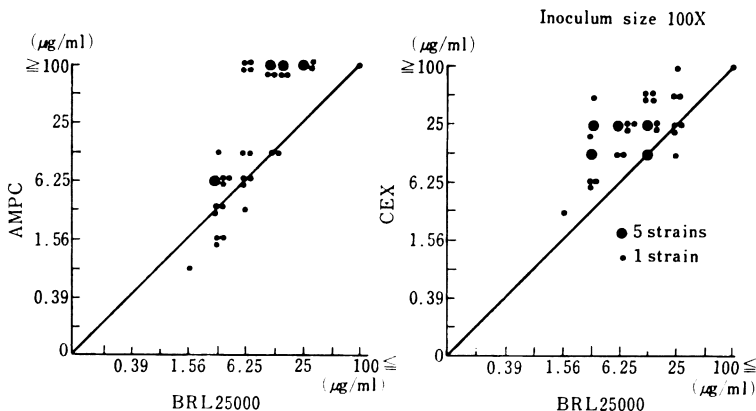
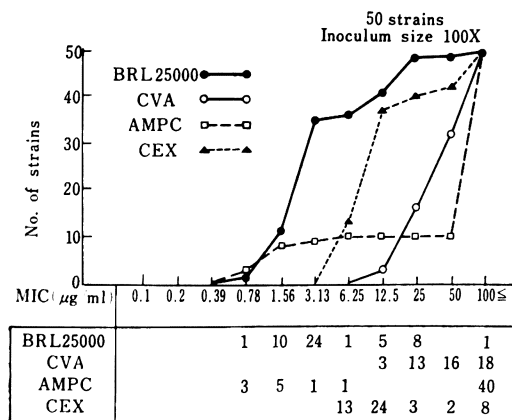


Fig. 3 Susceptibility of *K. pneumoniae* to BRL25000



K. pneumoniae 50 株に対する BRL25000 の抗菌力は Fig. 3 に示したとおりで、その MIC は 0.78~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で 50 株中 36 株 (72%) は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *K. pneumoniae* に対する抗菌力は AMPC より 3~4 段階、CEX より 2 段階程度優れていた。BRL25000 と AMPC および CEX との感受性の相関を検討した成績は Fig. 4 のとおりである。AMPC に ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す 40 株中 39 株が本剤に対し 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ と低濃度で発育阻止され明らかな併用効果が認められた。また CEX に対しては大部分の菌株で本剤の方が 2~3 段階優れた成績であった。

Enterobacter 属 25 株に対する BRL25000 の抗菌力は Fig. 5 に示したとおりで、その MIC は 25~ ≥ 100

$\mu\text{g/ml}$ に分布し、本剤の抗菌力は鈍であった。BRL25000 と AMPC および CEX との感受性の相関は Fig. 6 のとおりである。AMPC ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の菌株に対し本剤で 25~50 $\mu\text{g/ml}$ と MIC の小さな菌株も 6 株認められた。

S. marcescens 25 株に対する BRL25000 の抗菌力は Fig. 7 に示したとおりで、0.78~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、25 株中 23 株は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し AMPC とほぼ同等の抗菌力であった。BRL25000 と AMPC および CEX との感受性の相関は Fig. 8 のとおりである。本剤と AMPC の抗菌力はほぼ同等であり、*S. marcescens* に対しては AMPC と CVA との併用効果は認められなかった。

P. mirabilis 25 株に対する BRL25000 の抗菌力は Fig. 9 に示したとおりで、その MIC は 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 4 Correlogram between BRL25000 and AMPC or CEX (*K. pneumoniae* 50 strains)

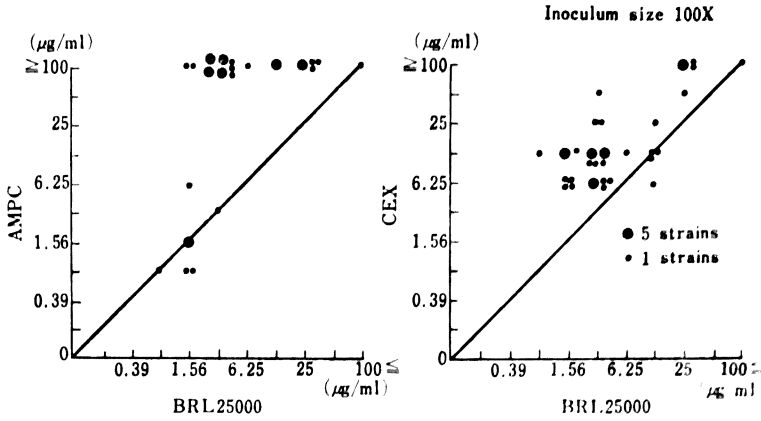


Fig. 5 Susceptibility of *Enterobacter* spp. to BRL25000

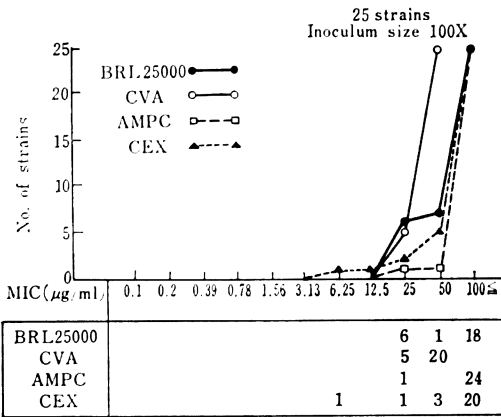


Fig. 7 Susceptibility of *S. marcescens* to BRL25000

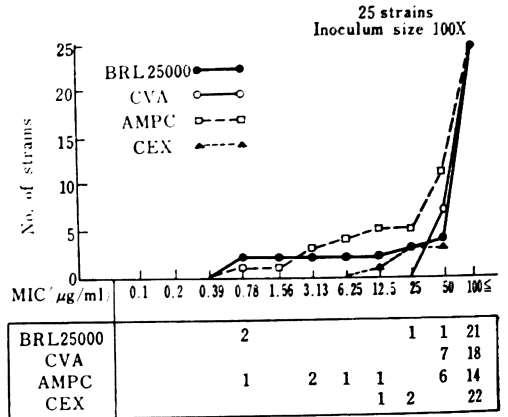


Fig. 6 Correlogram between BRL25000 and AMPC or CEX (*Enterobacter* spp. 25 strains)

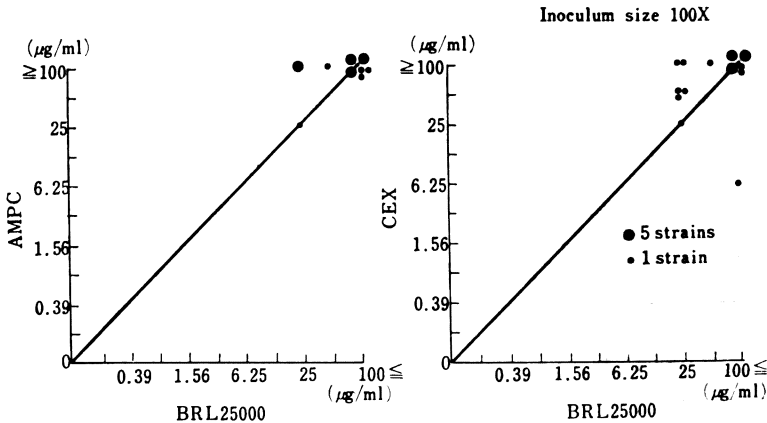


Fig. 8 Correlogram between BRL25000 and AMPC or CEX (*S. marcescens* 25 strains)

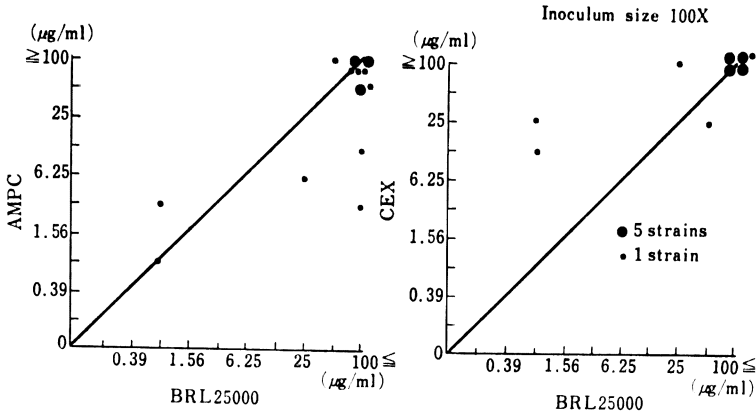


Fig. 9 Susceptibility of *P. mirabilis* to BRL25000

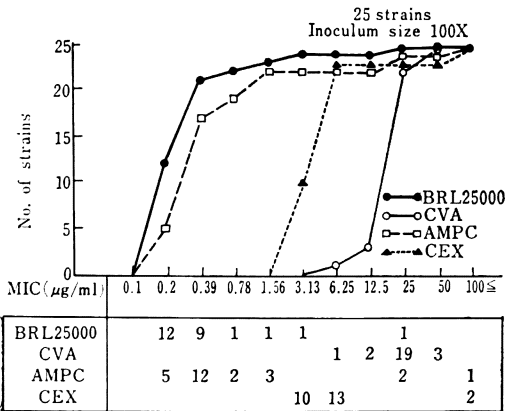


Fig. 11 Susceptibility of indole(+) *Proteus* to BRL25000

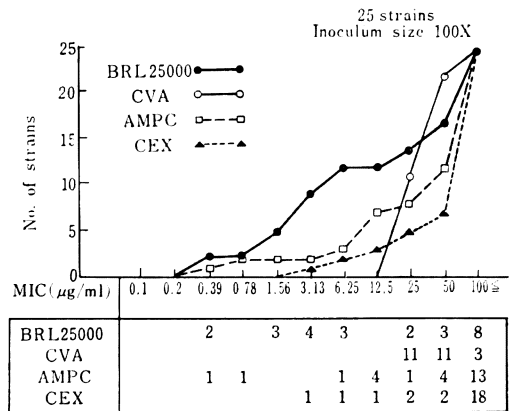


Fig. 10 Correlogram between BRL25000 and AMPC or CEX (*P. mirabilis* 25 strains)

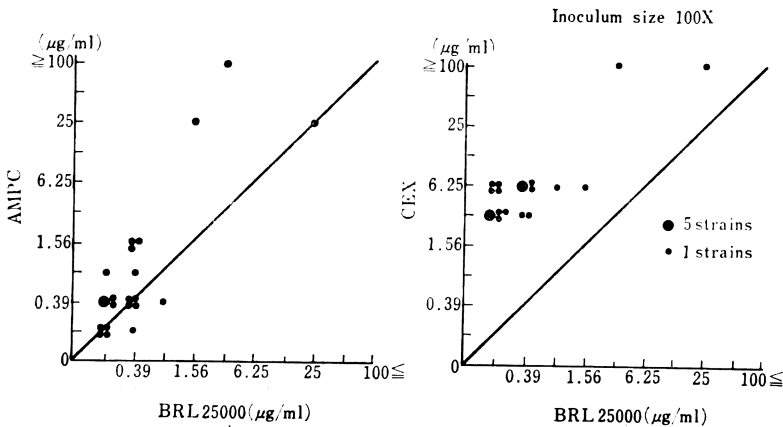
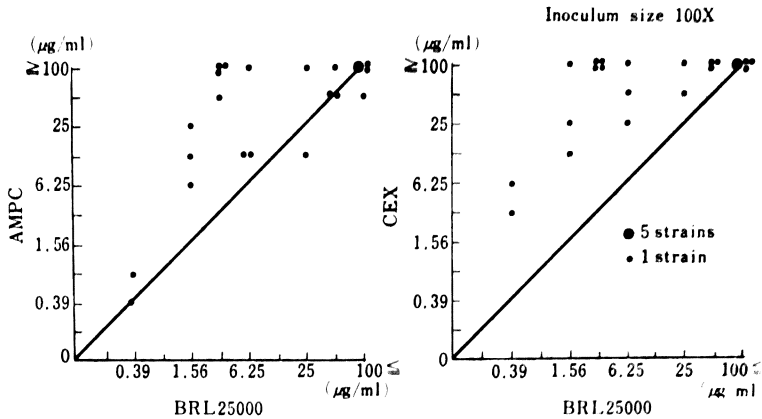


Fig. 12 Correlogram between BRL25000 and AMPC or CEX (indol(+)*Proteus* 25 strains)



に分布し peak は $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあり 25 株中 24 株 (96%) が $3.13 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *P. mirabilis* に対する抗菌力は AMPC より 1 段階優れていた。BRL25000 と AMPC および CEX との感受性の相関は Fig. 10 のとおりである。本剤は AMPC より 1 段階、CEX より 2~3 段階優れた抗菌力であった。

indole positive *Proteus* 属 25 株に対する BRL 25000 の抗菌力は Fig. 11 のとおりである。本剤の MIC は $0.39 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布しその peak は 3.13 および $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ と二峰性であった。本剤の indole positive *Proteus* 属に対する抗菌力は AMPC, CEX より 3~4 段階優れていた。BRL25000 と AMPC および CEX との感受性の相関は Fig. 12 に示すとおりである。AMPC に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した 13 株中 6 株は本剤に対し $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ と小さな MIC を示した。また他の菌株でも本剤の方が MIC の小さな菌株が多数認められた。

II. 血中濃度, 尿中排泄

1. 測定方法

健康成人男子平均年齢 21.2 歳, 平均体重 58.5 kg の志願者 6 名 (Table 1) を対象に BRL25000 375 mg (AMPC 250 mg と CVA 125 mg を含む) と BRL 25000 750 mg, AMPC 250 mg および CVA 125 mg を早朝空腹時 1 回内服後の血中濃度, 尿中排泄を 4 群の cross over 法で検討した。すなわち各薬剤を空腹時に 1 回内服後 1/3, 2/3, 1, 1.5, 2, 4, 6 時間に採血し血中濃度を測定した。また血中濃度測定と同時に各薬剤の内服後 0~1, 1~2, 2~4, 4~6 時間毎の尿中濃度を測定し, その値に尿量を乗じて尿中排泄量を求め使用量

Table 1 Summary of healthy volunteers

Case	Sex	Age(years)	BW(kg)
M. S.	male	21	57
K. M.	male	21	56
D. K.	male	21	64
A. T.	male	22	56
K. M.	male	21	55
O. T.	male	21	63
Mean \pm SD		21.2 \pm 0.4	58.5 \pm 3.9

との比から尿中回収率を算出した。

なお, AMPC の濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法により行ない, 標準曲線は血中濃度測定にはヒト血清を, 尿中濃度測定には 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いた。また CVA の測定には *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする薄層カップ法で行ない, 標準曲線は AMPC 測定時と同様に求めた。

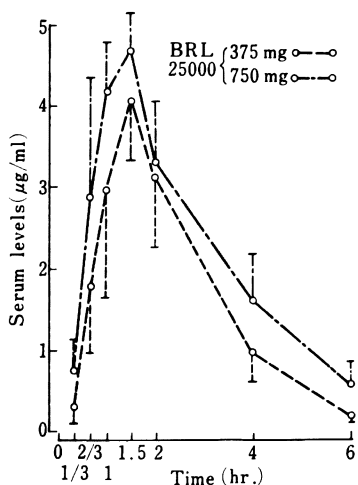
2. 成績

1) 血中濃度

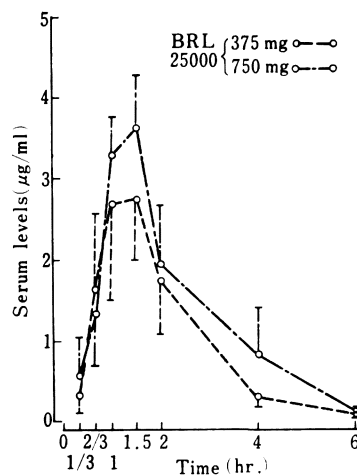
i) BRL25000 375 mg, 750 mg 内服後の血中濃度の比較: 健康志願者 6 名に早朝空腹時 BRL25000 375 mg および 750 mg 1 回内服後の AMPC 血中濃度推移は Fig. 13, Table 2 のとおりである。血中濃度の peak はいずれも 1.5 時間にあり 375 mg 内服時平均 $4.05 \pm 0.74 (2.64 \sim 4.80) \mu\text{g/ml}$, 750 mg 内服時平均 $4.66 \pm 0.47 (4.24 \sim 5.42) \mu\text{g/ml}$ の濃度がえられ以後比較的すみやかに低下し, それぞれ 2 時間値 $3.11 \pm 0.84 (2.04 \sim$

Table 2 Serum levels of amoxicillin
Healthy volunteers(n=6) per os, fasting

	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)							Half life (hrs)
		1/3	2/3	1	1.5	2	4	6 hrs	
BRL 25000 375mg	M. S.	0.37	2.72	4.05	4.16	3.39	0.66	0.11	0.65
	K. M.	0.07	1.56	4.26	4.32	3.81	0.64	0.13	0.70
	D. K.	0.18	0.82	1.92	4.03	3.39	0.85	0.16	0.89
	A. T.	0.43	1.02	1.28	2.64	2.07	1.38	0.22	1.08
	K. M.	0.13	1.84	2.16	4.80	3.93	1.38	0.21	0.88
	O. T.	0.47	2.70	4.08	4.35	2.04	0.84	0.17	0.64
	Mean \pm S D		0.28 ± 0.17	1.78 ± 0.81	2.96 ± 1.32	4.05 ± 0.74	3.11 ± 0.84	0.96 ± 0.34	0.17 ± 0.04
BRL 25000 750mg	M. S.	0.45	2.10	3.48	5.42	3.92	2.64	1.02	0.99
	K. M.	0.62	1.25	4.08	4.37	3.74	1.90	0.67	0.86
	D. K.	0.22	1.40	3.52	4.34	2.64	1.22	0.32	0.78
	A. T.	1.14	4.04	5.20	5.06	2.74	1.08	0.48	0.98
	K. M.	1.16	4.66	5.00	4.24	4.19	1.44	0.67	1.63
	O. T.	0.87	3.74	4.68	4.52	2.44	1.27	0.26	1.14
	Mean \pm S D		0.74 ± 0.38	2.87 ± 1.46	4.33 ± 0.74	4.66 ± 0.47	3.28 ± 0.76	1.59 ± 0.59	0.57 ± 0.28
Amoxicillin 250mg	M. S.	0.13	1.48	3.09	4.89	3.33	0.80	0.13	0.76
	K. M.	0.34	1.49	3.48	4.56	4.35	0.42	0.12	0.75
	D. K.	0.17	1.86	3.33	3.69	3.15	0.76	0.15	0.72
	A. T.	1.70	4.02	4.29	3.96	2.58	0.34	0.08	0.53
	K. M.	0.39	2.44	3.84	4.08	3.45	0.46	0.13	0.66
	O. T.	1.27	4.38	4.50	3.06	2.48	0.48	0.12	0.94
	Mean \pm S D		0.67 ± 0.66	2.61 ± 1.28	3.76 ± 0.56	4.04 ± 0.65	3.22 ± 0.68	0.54 ± 0.19	0.12 ± 0.02

Fig. 13 Serum levels of amoxicillin
Healthy volunteers(n=6), per os, fasting

3.93), 3.28 ± 0.76 (2.44~4.19) $\mu\text{g/ml}$, 6時間値 0.17 ± 0.04 (0.11~0.22), 0.57 ± 0.28 (0.26~1.02) $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度がえられ, 明らかな dose response が認められた。この際の血中半減期 ($T_{1/2}$) は, それぞれ 0.81

Fig. 14 Serum levels of clavulanic acid
Healthy volunteers(n=6), per os, fasting

± 0.17 (0.64~1.08), 1.06 ± 0.30 (0.78~1.63) 時間であった。

また同時に測定した CVA 血中濃度推移は Fig. 14, Table 3 のとおりである。CVA の血中濃度の peak は

Table 3 Serum levels of clavulanic acid
Healthy volunteers (n=6) per os, fasting

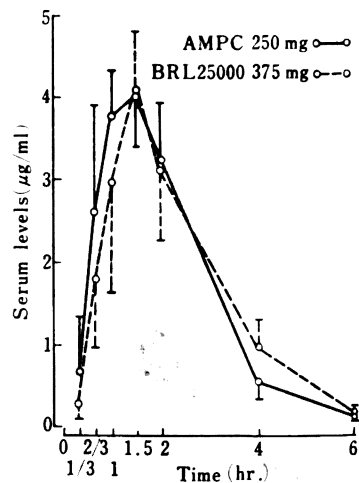
	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)							Half life (hrs)
		1/3	2/3	1	1.5	2	4	6 hrs	
BRL 25000 375mg	M. S.	0.60	2.66	4.49	3.86	2.33	0.41	0.07	0.54
	K. M.	0.08	1.24	3.00	2.94	2.16	0.21	0.07	0.64
	D. K.	0.42	0.94	2.04	2.72	1.32	0.18	0.06	0.66
	A. T.	0.08	0.24	0.96	2.00	1.75	0.45	0.08	0.91
	K. M.	0.20	2.24	3.12	2.21	2.04	0.27	0.09	0.73
	O. T.	0.34	2.22	2.36	2.98	0.60	0.16	0.04	0.43
	Mean \pm S D	0.29 \pm 0.21	1.59 \pm 0.93	2.66 \pm 1.19	2.79 \pm 0.66	1.70 \pm 0.65	0.28 \pm 0.12	0.07 \pm 0.02	0.65 \pm 0.16
BRL 25000 750mg	M. S.	0.64	0.96	2.88	3.49	1.83	1.16	0.09	0.81
	K. M.	0.24	0.56	2.94	3.54	2.30	0.23	0.06	0.70
	D. K.	0.86	2.06	4.11	3.92	2.41	1.06	0.13	0.77
	A. T.	0.06	0.42	3.16	2.82	0.92	0.19	0.06	0.50
	K. M.	0.17	1.92	3.04	4.62	2.76	1.62	0.14	0.83
	O. T.	1.21	1.88	3.34	3.12	1.32	0.42	0.12	0.56
	Mean \pm S D	0.53 \pm 0.45	1.30 \pm 0.74	3.25 \pm 0.45	3.59 \pm 0.63	1.92 \pm 0.70	0.78 \pm 0.58	0.10 \pm 0.04	0.70 \pm 0.14
Clavulanic acid 125mg.	M. S.	0.91	1.39	1.54	1.92	0.82	0.26	0.06	0.89
	K. M.	0.11	1.02	2.11	2.34	1.20	0.19	0.04	0.58
	D. K.	0.28	0.94	1.67	1.80	1.15	0.21	0.09	0.64
	A. T.	0.25	1.02	1.56	2.46	1.38	0.33	0.05	0.72
	K. M.	0.23	0.86	1.20	1.76	1.50	0.88	0.12	0.96
	O. T.	0.62	1.20	1.50	3.20	1.82	0.64	0.08	2.77
	Mean \pm S D	0.40 \pm 0.30	1.07 \pm 0.19	1.60 \pm 0.30	2.25 \pm 0.55	1.31 \pm 0.34	0.42 \pm 0.28	0.07 \pm 0.03	0.76 \pm 0.16

いずれも 1.5 時間にあり、375 mg と 750 mg 内服後それぞれ平均 2.79 ± 0.66 (2.00~3.86), 3.59 ± 0.63 (2.82~4.62) $\mu\text{g/ml}$ の値がえられ以後 AMPC の血中濃度と同様の推移を示し 6 時間後にそれぞれ 0.07 ± 0.02 (0.04~0.09), 0.10 ± 0.04 (0.06~0.14) $\mu\text{g/ml}$ であった。CVA の血中濃度には dose response が認められこの際の $T_{1/2}$ はそれぞれ 0.65 ± 0.16 (0.43~0.91), 0.70 ± 0.14 (0.50~0.83) 時間であった。

ii) BRL25000 375 mg, AMPC 250 mg 内服後の AMPC 血中濃度の比較: 前述の BRL25000 375 mg と AMPC 250 mg をそれぞれ 1 回内服後の AMPC 血中濃度推移は Fig. 15, Table 2 のとおりである。AMPC の血中濃度の peak はいずれも 1.5 時間にあり BRL25000 375 mg 内服時、 4.05 ± 0.74 (2.64~4.80), AMPC 250 mg 内服時 4.04 ± 0.65 (3.06~4.89) $\mu\text{g/ml}$ の値がえられ、以後比較的すみやかに低下し、6 時間値は前者 0.17 ± 0.04 (0.11~0.22), 後者 0.12 ± 0.02 (0.08~0.15) $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度がえられ、両者ともほぼ同様の血中濃度を示した。この際の $T_{1/2}$ はそれぞれ 0.81 ± 0.17 , 0.73 ± 0.13 時間であった。

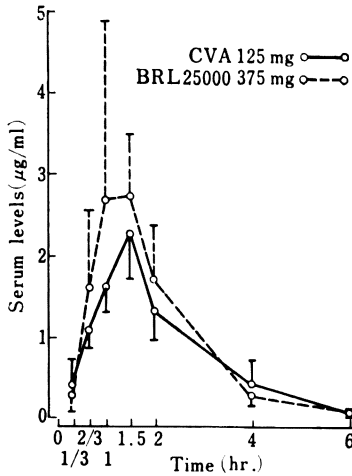
iii) BRL25000 375 mg, CVA 125 mg 内服後の

Fig. 15 Serum levels of amoxicillin
Healthy volunteers (n=6), per os, fasting



CVA 血中濃度の比較: 前述の BRL25000 375 mg と CVA 125 mg をそれぞれ 1 回内服後の CVA 血中濃度推移は Fig. 16, Table 3 のとおりである。CVA の血中濃度の peak はいずれも 1.5 時間にありそれぞれの平

Fig. 16 Serum levels of clavulanic acid
Healthy volunteers (n=6), per
os, fasting



均値は BRL25000 375 mg 内服時 2.79 ± 0.66 (2.00~3.86), CVA 125 mg 内服時 2.25 ± 0.55 (1.76~3.20) $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後比較的すみやかに低下し6時間後で 0.07 ± 0.02 (0.04~0.09), 0.07 ± 0.03 (0.04~0.12) $\mu\text{g/ml}$ となり、両者はほぼ同等の血中濃度推移を示した。この際の $T_{1/2}$ はそれぞれ 0.65 ± 0.16 , 0.76 ± 0.16 時間であった。

2) 尿中排泄

i) BRL25000 375 mg, 750 mg 内服後の尿中排泄の比較: 健康成人6名に空腹時 BRL25000 375 mg, 750 mg を1回内服した際の AMPC の尿中排泄は Fig. 17, Table 4 のとおりである。尿中濃度は0~1時間尿でそれぞれ平均 $1,030 \pm 771$, $1,493 \pm 745$ $\mu\text{g/ml}$ であり、1~2時間尿で最高となり前者で平均 $1,637 \pm 309$ (1,280~2,040), 後者で $1,668 \pm 313$ (1,280~2,080) $\mu\text{g/ml}$ の値を示したが両者とも時間の経過とともに尿中濃度は低下し、4~6時間尿で前者 218 ± 214 (55~630), 後者 419 ± 325 (98~870) $\mu\text{g/ml}$ であった。6時間までの尿中回収率は前者で 54.9 ± 4.0 (48.9~60.4) 後者で 63.0 ± 7.3 (54.9~72.3)% であった。

またこの際同時に測定した CVA の尿中排泄は Fig. 18, Table 5 のとおりである。BRL25000 375 mg, 750 mg 内服後の尿中 CVA 濃度は0~1時間尿で前者 303 ± 277 (21~750), 後者 94 ± 60 (22~161) $\mu\text{g/ml}$, 1~2時間尿で最高値を示し前者 423 ± 234 (220~780), 後者 214 ± 60 (115~282) $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度がえられた。内服後6時間までの尿中回収率は前者で 24.1 ± 10.2 (12.7~42.0), 後者で 20.3 ± 8.0 (9.7~30.1)% であった。

Fig. 17 Urinary excretion of amoxicillin
Healthy volunteers (n=6), per os,
fasting

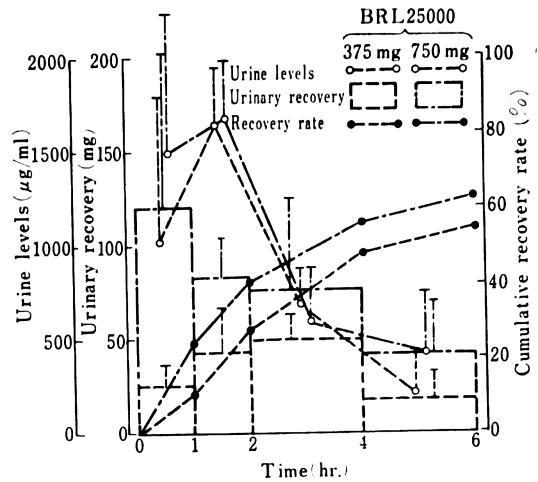
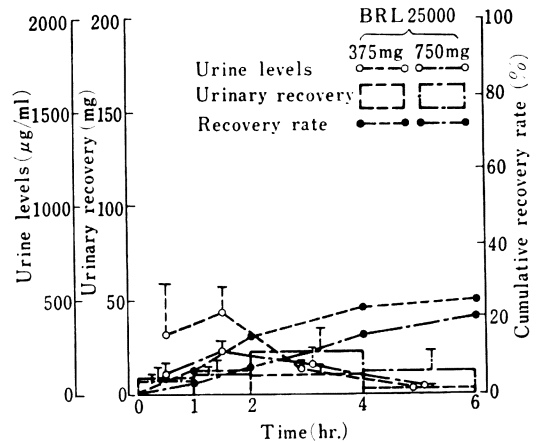


Fig. 18 Urinary excretion of clavulanic acid
Healthy volunteers (n=6), per os,
fasting



ii) BRL25000 375 mg, AMPC 250 mg 内服後の AMPC 尿中排泄の比較: 前述の BRL25000 375 mg と AMPC 250 mg をそれぞれ1回内服した際の AMPC の尿中排泄は Fig. 19, Table 4 のとおりである。尿中濃度は1~2時間尿で最高となり前者で平均 $1,637 \pm 309$ (1,280~2,040), 後者で $1,572 \pm 456$ (950~2,140) $\mu\text{g/ml}$ の値を示したが、両者とも時間の経過にしたがい尿中濃度の低下がみられた。内服後6時間までの尿中回収率はそれぞれ 54.9 ± 4.0 (48.9~60.4), 59.9 ± 11.1 (47.0~74.4)% であった。

iii) BRL25000 375 mg, CVA 125 mg 内服後の

Table 4 Urinary excretion of amoxicillin
Healthy volunteers (n = 6), per os, fasting

Case	0 ~ 1 hrs		1 ~ 2 hrs		2 ~ 4 hrs		4 ~ 6 hrs		0 ~ 6 hrs	
	Levels ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
BRL 25000 375mg	M. S.	2,300	50.6	1,790	810	43.7	109	6.6	151.0	60.4
	K. M.	790	22.1	1,870	54.2	750	38.3	108	122.2	48.9
	D. K.	562	14.1	1,280	32.0	840	48.7	630	138.9	55.6
	A. T.	220	7.5	1,510	36.2	525	70.4	136	129.2	51.7
	K. M.	710	27.0	1,330	46.6	365	59.9	55	142.4	57.0
	O. T.	1,600	36.8	2,040	40.8	825	36.3	270	139.0	55.6
Mean ± S.D.	1,030 ± 771	26.4 ± 15.6	1,637 ± 309	43.3 ± 8.5	686 ± 196	49.6 ± 13.3	218 ± 214	17.9 ± 14.6	137.1 ± 10.1	54.9 ± 4.0
BRL 25000 750mg	M. S.	380	21.3	1,386	70.1	776	150.5	780	289.1	57.8
	K. M.	1,300	59.8	1,600	78.4	450	47.7	870	274.6	54.9
	D. K.	1,920	103.7	2,080	99.8	882	67.0	332	286.8	57.4
	A. T.	1,200	110.4	1,700	115.6	880	109.1	98	349.2	69.9
	K. M.	1,560	249.6	1,960	78.4	164	10.5	240	361.5	72.3
	O. T.	2,600	176.8	1,280	55.0	400	73.6	195	327.3	65.5
Mean ± S.D.	1,493 ± 745	120.3 ± 82.2	1,668 ± 313	82.9 ± 21.6	592 ± 297	76.4 ± 48.6	419 ± 325	41.7 ± 28.2	314.8 ± 36.3	63.0 ± 7.3
Amoxicillin 250mg	M. S.	1,340	61.6	1,610	77.3	1,048	85.9	230	186.0	74.4
	K. M.	400	13.6	2,140	89.9	805	71.7	32	180.1	72.0
	D. K.	280	24.1	950	47.5	375	48.0	74	126.7	50.7
	A. T.	490	44.6	1,140	42.2	650	55.1	40	142.2	56.9
	K. M.	1,000	42.0	1,940	58.2	205	8.6	90	117.5	47.0
	O. T.	1,200	44.4	1,650	61.6	430	34.4	46	146.6	58.6
Mean ± S.D.	785 ± 451	38.4 ± 17.0	1,572 ± 456	62.8 ± 18.0	586 ± 310	50.6 ± 27.4	85 ± 74	7.4 ± 3.6	149.9 ± 27.8	59.9 ± 11.1

Table 5 Urinary excretion of clavulanic acid
Healthy volunteers (n = 6), per os, fasting

Case	0 ~ 1 hrs		1 ~ 2 hrs		2 ~ 4 hrs		4 ~ 6 hrs		0 ~ 6 hrs		
	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)	
BRL 25000 375mg	M. S.	750	16.5	780	21.8	205	11.1	52.4	3.1	52.6	42.0
	K. M.	182	5.0	394	11.4	100	5.1	13.2	0.9	22.6	18.0
	D. K.	137	3.4	253	6.3	90	5.2	13.6	1.0	15.9	12.7
	A. T.	21	0.7	253	6.1	97	13.0	36.6	4.1	23.8	19.1
	K. M.	200	7.6	220	7.7	106	17.4	5.6	0.9	33.6	26.9
	O. T.	530	12.2	640	12.8	131	5.8	13.8	1.3	32.0	25.6
Mean \pm S D	303 \pm 277	7.6 \pm 5.9	423 \pm 234	11.0 \pm 6.0	122 \pm 43	9.6 \pm 5.1	22.5 \pm 18.0	1.9 \pm 1.4	30.1 \pm 12.8	24.1 \pm 10.2	
BRL 25000 750mg	M. S.	119	6.7	181	9.4	28	5.4	48.6	2.8	24.3	9.7
	K. M.	22	1.2	115	5.6	29	31.0	5.6	0.6	36.6	14.6
	D. K.	161	8.7	282	13.5	201	15.3	37.8	30.1	75.3	30.1
	A. T.	57	5.2	224	15.2	155	19.2	48.6	7.0	46.7	18.7
	K. M.	45	7.3	260	10.4	212	13.6	28.0	17.8	49.0	19.6
	O. T.	159	10.8	222	9.6	230	42.3	6.2	10.0	72.7	29.1
Mean \pm S D	94 \pm 60	6.7 \pm 3.3	214 \pm 60	10.6 \pm 3.4	143 \pm 92	21.1 \pm 13.3	29.1 \pm 19.6	11.4 \pm 11.0	50.8 \pm 20.0	20.3 \pm 8.0	
Clavulanic acid 125mg	M. S.	140	5.6	210	8.0	62.0	5.7	21.6	1.3	20.5	16.4
	K. M.	104	5.2	198	9.5	65.0	10.4	7.9	1.5	33.0	26.4
	D. K.	20	3.4	71	5.4	24.2	4.0	9.2	1.0	13.8	11.0
	A. T.	44	2.5	111	4.7	76.0	7.5	22.3	2.3	16.8	13.5
	K. M.	145	9.0	173	6.9	23.2	1.2	9.2	0.9	18.1	14.5
	O. T.	250	16.3	265	10.3	72.0	6.2	19.4	2.0	34.8	27.8
Mean \pm S D	117 \pm 82	7.0 \pm 5.1	171 \pm 70	7.5 \pm 2.2	53.7 \pm 23.8	5.8 \pm 3.1	14.9 \pm 6.8	1.5 \pm 0.6	22.8 \pm 8.9	18.3 \pm 7.1	

CVA 尿中排泄の比較：前述の BRL25000 375 mg と CVA 125 mg をそれぞれ1回内服した際の CVA の尿中排泄は Fig. 20, Table 5 のとおりである。尿中濃度は 1～2 時間尿で最高となり前者で平均 423 ± 234 (220～780), 後者で 171 ± 70 (71～265) $\mu\text{g/ml}$ の値を示し, 6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 24.1 ± 10.2 (12.7～42.0), 18.3 ± 7.1 (11.0～27.8)% であった。

3) 薬動力学的解析

BRL25000 375 mg, AMPC 250 mg 1 回内服後の AMPC 血中濃度推移の値からえられた pharmacokinetic parameter を Table 6 に, またこの parameter を

Fig. 19 Urinary excretion of amoxicillin
Healthy volunteers (n=6), per os,
fasting

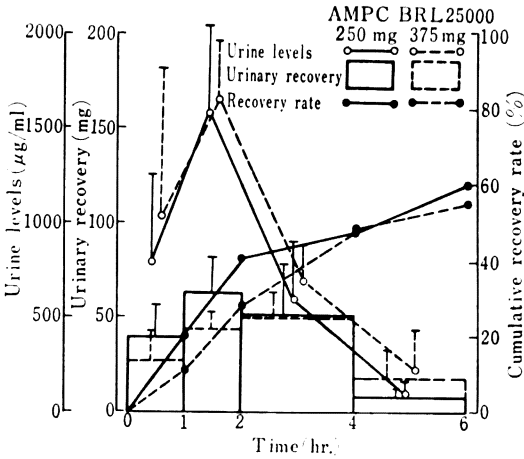
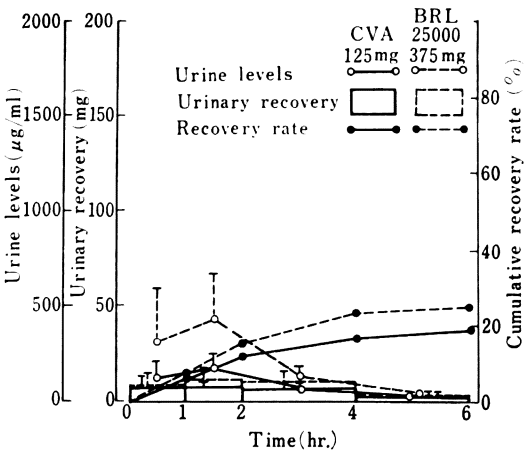


Fig. 20 Urinary excretion of clavulanic acid
Healthy volunteers (n=6), per os,
fasting



もとにして simulate した血中濃度推移を Fig. 21 に示す。同様に BRL25000 375 mg, CVA 125 mg 1 回内服後の CVA 血中濃度推移の値からえられた pharmacokinetic parameter を Table 7 に, またそれをもとにして simulate した血中濃度推移を Fig. 22 に示す。

III. 臨床成績

1. 対象

内科系一般細菌感染症を対象に BRL25000 の臨床効果を検討した。症例のうちわけは Table 8 に示すように, 急性扁桃炎 1 例, 尿路感染症 12 例 (急性膀胱炎 6 例, 慢性膀胱炎 2 例, 急性腎盂腎炎 1 例, 慢性腎盂腎炎 3 例) の計 13 例である。年齢分布は 20～74 歳で男性 1 例, 女性 12 例であった。

2. 使用方法および使用期間

BRL25000 の 1 日使用量は AMPC 量で 750～1,000 mg (BRL25000 375 mg 錠を 3～4 錠) でこれを 3～4 回に分服した。使用期間は skin rash により 2 日で本剤の使用を中止した 1 例を除いて, 他は 4～19 日間であった。

Fig. 21 Serum levels of amoxicillin
Healthy volunteers (n=6), per os,
fasting

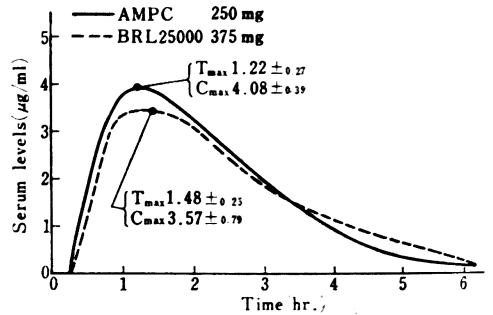


Fig. 22 Serum levels of clavulanic acid
Healthy volunteers (n=6), per os, fasting

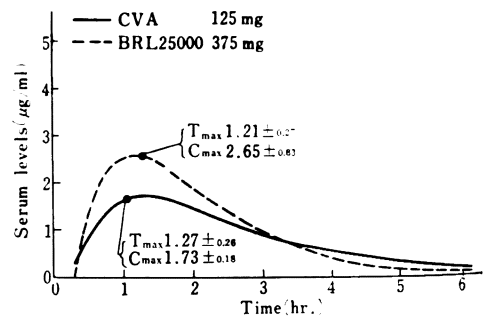


Table 6 Pharmacokinetic parameters of amoxicillin

		K_a (hr ⁻¹)	K_{e1} (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (μ g/ml)	V_d (l/body)	AUC (μ g/ml)hr	Cl (l/body·hr)	
BRL25000	375mg	M. S.	1.0812	1.0585	0.65	1.25	4.17	22.30	10.59	23.61
		K. M.	0.9758	0.9922	0.70	1.38	4.16	21.93	11.49	21.76
		D. K.	0.8072	0.7828	0.89	1.64	3.15	29.66	10.77	23.22
		A. T.	0.6471	0.6405	1.08	1.81	2.15	42.99	9.08	27.53
		K. M.	0.7830	0.7854	0.88	1.63	3.84	23.93	13.30	18.79
		O. T.	1.3733	1.0754	0.64	1.16	3.97	26.03	8.93	27.99
		Mean	0.9446	0.8891	0.81	1.48	3.57	27.81	10.69	23.82
		\pm S.D.	\pm 0.2596	\pm 0.1777	\pm 0.17	\pm 0.25	\pm 0.79	\pm 7.96	\pm 1.62	\pm 3.50
Amoxicillin	250mg	M. S.	0.9056	0.9094	0.76	1.46	3.81	24.06	11.43	21.88
		K. M.	0.8935	0.9206	0.75	1.45	4.10	22.10	12.29	20.35
		D. K.	0.9652	0.9587	0.72	1.37	3.53	26.12	9.98	25.04
		A. T.	1.3379	1.3017	0.53	0.97	4.44	20.98	9.16	27.30
		K. M.	1.0431	1.0436	0.66	1.27	4.00	23.00	10.41	24.01
		O. T.	3.9852	0.7354	0.94	0.80	4.57	37.32	9.11	27.44
		Mean	1.5218	0.9782	0.73	1.22	4.08	25.60	10.40	24.34
		\pm S.D.	\pm 1.2178	\pm 0.1878	\pm 0.13	\pm 0.27	\pm 0.39	\pm 6.00	\pm 1.27	\pm 2.86

Table 7 Pharmacokinetic parameters of clavulanic acid

		K_a (hr ⁻¹)	K_{e1} (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (μ g/ml)	V_d (l/body)	AUC (μ g/ml)hr	Cl (l/body·hr)	
BRL25000	375mg	M. S.	1.2974	1.2773	0.54	1.08	4.03	11.49	8.52	14.67
		K. M.	1.0893	1.0893	0.64	1.27	2.78	16.53	6.94	18.00
		D. K.	1.0802	1.0465	0.66	1.24	2.08	22.49	5.31	23.54
		A. T.	0.7804	0.7653	0.91	1.69	1.58	29.37	5.56	22.48
		K. M.	1.9202	0.9503	0.73	1.04	2.88	21.76	6.05	20.67
		O. T.	1.6059	1.6128	0.43	0.92	2.56	17.89	4.33	28.86
		Mean	1.2956	1.1236	0.65	1.21	2.65	19.92	6.12	21.37
		\pm S.D.	\pm 0.4100	\pm 0.2927	\pm 0.16	\pm 0.27	\pm 0.83	\pm 6.10	\pm 1.46	\pm 4.87
Clavulanic acid	125mg	M. S.	1.7581	0.7754	0.89	0.96	1.60	41.00	3.93	31.79
		K. M.	1.1910	1.2033	0.58	1.17	2.01	22.71	4.57	27.33
		D. K.	1.0955	1.0895	0.64	1.21	1.63	28.28	4.06	30.81
		A. T.	1.0192	0.9653	0.72	1.31	1.81	26.14	4.95	25.23
		K. M.	0.7159	0.7106	0.96	1.68	1.59	29.04	6.06	20.64
		O. T.	2.6914	0.2501	2.77	1.21	1.75	55.96	8.93	14.00
		Mean	1.1559	0.9488	0.76	1.27	1.73	29.43	4.71	27.16
		\pm S.D.	\pm 0.3807	\pm 0.2072	\pm 0.16	\pm 0.26	\pm 0.18	\pm 6.92	\pm 0.86	\pm 4.50

Table 8 Clinical response of BRL25000

No.	Case	Age/ Sex	Clinical diagnosis	Organisms (Disc sensitivity : mm)	BRL25000		Response		Side effect	Remarks [Pre-treatment]
					Daily dose	Duration	Bacterial	Clinical		
1	H. Y.	24/M	Acute tonsillitis	N. D.	1 T × 4	6	Not evaluated	Excellent	-	
2	T. I.	38/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (AMPC -, BRL 11)	1 T × 4	7	Eradicated	Good	-	Neuro Behçet AMPC (Poor)
3	M. G.	61/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (AMPC 20, BRL 20)	1 T × 3	7	Eradicated	Excellent	-	
4	M. T.	74/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (AMPC 17, BRL 19)	1 T × 3	4	Eradicated	Excellent	-	
5	S. M.	52/F	Chronic cystitis	<i>K. pneumoniae</i> (AMPC -, BRL 14)	1 T × 3	16	Eradicated	Fair	-	RA* Hypoplastic kidney
6	K. K.	48/F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> (AMPC 25, BRL 25)	1 T × 4	6	Eradicated	Not evaluated	-	
7	N. K.	20/F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> (AMPC -, BRL 18)	1 T × 4 1 T × 3	12 7	Eradicated	Not evaluated	-	AMPC (Poor)
8	Y. H.	42/F	Chronic pyelonephritis	<i>C. freundii</i> (AMPC -, BRL 10)	1 T × 4	7	Persisted	Poor	-	PMPC, NA, ABPC (Poor)
9	Y. S.	20/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	1 T × 3	7	Eradicated	Good	-	
10	T. I.	67/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (AMPC -, BRL 19)	1 T × 3	7	Eradicated	Good	-	
11	M. M.	50/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (AMPC -, BRL 22)	1 T × 4	2	Not evaluated		Skin rash	Thrombo- cytopenia Azotemia
12	R. C.	61/F	Chronic cystitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	1 T × 3	5	Persisted	Poor	Skin rash	SLE* CVA***
13	M. O.	73/F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1 T × 4	7	Eradicated	Good	-	NA (Poor)

* Rheumatoid arthritis ** Systemic lupus erythematosus. *** Cerebral vascular accident.

3. 臨床効果

本剤の臨床効果判定は、本剤使用3日以内に自他覚所見の改善が認められたものを著効、4~7日以内のものを有効とし、自他覚所見のいずれかの改善のみられたものをやや有効、まったく改善のみられなかったか、または悪化したものを無効とした。

各症例に対する BRL25000 の臨床成績は Table 9 のとおりである。本剤使用2日目に skin rash により使用を中止した症例 11 および臨床症状にとぼしく効果判定の不能であった症例 6, 7 を除いた 10 症例について臨床効果を判定したところ著効 3 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。また細菌学的効果 (Table 10) では 13 例中 12 例、13 菌株が原因菌として検出されたが、そのうち 9 株で菌消失を認めた。起炎菌の持続したのは *C. freundii* による慢性腎盂腎炎、*K. pneumoniae*, *S. faecalis* の検出された慢性膀胱炎症例であった。以下に AMPC に無効で本剤により有効の成績をえた 2 症例を示す。

症例 2, 38 歳女性 (Fig. 23)。Neuro-Behçet に合併した *E. cloacae* を原因菌とする急性膀胱炎の症例である。AMPC 1.0g/日 4 日間使用するも細菌尿は消失せ

Fig. 23 Case 2 T. I. 38 years, F., Acute cystitis, Neuro-Behçet

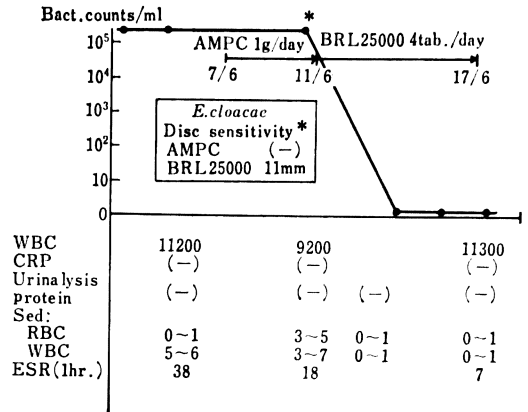


Table 9 Summary of clinical response with BRL25000

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluated
Acute tonsillitis	1	1				
Acute cystitis	6	2	3			1
Chronic cystitis	2			1	1	
Acute pyelonephritis	1		1			
Chronic pyelonephritis	3				1	2
Total	13	3	4	1	2	3

7/10(70%)

Side effects : Skin rash 2/13(15.4%)

Table 10 Summary of bacteriological response with BRL25000

Isolated organisms	No. of strains	Eradicated	Persisted	Not evaluated
<i>E. coli</i>	8	7		1
<i>K. pneumoniae</i>	2	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>C. freundii</i>	1		1	
<i>S. faecalis</i>	1		1	
Total	13	9	3	1

9/12(75%)

Fig. 24 Case 7 N.K. 20 years, F., Chronic pyelonephritis

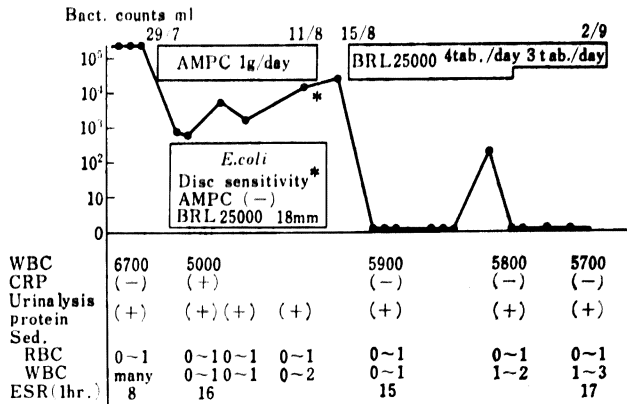


Table 11 Laboratory findings before and after BRL25000 administration

Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (B-L u/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	
1 H. Y.	B	360	11.2		19	16	1.9	12.3	1.1
	A	378	12.1		18	12	1.8	11.0	0.9
2 T. I.	B	476	13.3	29.8	27	29		12.6	0.7
	A	458	12.7	31.1	14	17	1.6	9.2	0.5
3 M. G.	B	409	12.1	23.0	16	6	1.5	17.0	0.9
	A	428	12.6	23.0	17	9	1.6	14.9	0.8
4 M. T.	B	432	14.2		16	13	1.2	12.0	0.8
	A	441	14.3		15	13	1.2	10.3	0.8
5 S. M.	B	396	11.4	24.3	12	10	1.9	18.8	0.6
	A	431	12.2	21.5	13	7	2.2	19.1	0.7
6 K. K.	B	409	12.3	26.6	14	14	1.2	20.4	1.3
	A	436	13.4	23.8	14	11	1.5	22.0	1.0
7 N. K.	B	454	12.8		17	7		12.2	0.9
	A	448	12.8	18.5	18	11		12.8	0.9
8 Y. H.	B	396	12.4	29.8	15	11	1.5	21.0	1.4
	A	346	11.2	35.7	16	10	1.3	15.6	1.2
9 Y. S.	B	336	13.2		18	13		14.5	0.8
	A	344	13.4		21	15		13.2	0.7
10 T. I.	B	502	14.9	21.5	28	19	2.9	17.0	0.7
	A	526	15.9	26.2	17	13	2.6	15.4	0.9
11 M. M.	B	342	9.3	0.8	12	6	2.7	47.5	1.2
	A	324	8.7	1.6	15	3	2.7	50.0	1.2
12 R. C.	B	318	12.4		26	18		18.6	1.2
	A	316	12.2		28	24		17.2	1.4
13 M. O.	B	395	12.6	21.2	8	6		12.6	1.0
	A	402	12.8	22.8	14	8		13.4	0.9

ず、原因菌 *E. cloacae* に対する AMPC の disc 感受性は (-), 本剤の阻止円は 11 mm であったので本剤 4 Tab/日に変更したところ、翌日より細菌尿は消失、尿沈渣所見は改善し有効の成績をえた。

症例 7, 20 歳女性 (Fig. 24)。*E. coli* を原因菌とする慢性腎盂腎炎の症例で AMPC 1.0g/日の使用により尿沈渣所見は改善するも 10^4 /ml も前後の細菌尿が持続したため、本剤 4 Tab/日に変更したところ細菌尿は消失し細菌学的効果は有効であった。原因菌 *E. coli* の AMPC に対する感受性は disc 法で (-), 本剤では阻止円 18 mm で感受性であった。

これら 2 症例の原因菌は AMPC 耐性であり、本剤の使用により細菌学的に有効の成績をえられたことは AMPC と CVA との併用効果が認められたものと考ええる。

4. 副作用

今回の臨床検討中 2 例に skin rash が認められたがその他には特記すべき副作用は認められなかった。また本剤使用症例について本剤使用前後における諸臨床検査を検討したが、本剤によると思われる臨床検査値の異常変動は 1 例も認められなかった (Table 11)。

IV. 考 案

BRL25000 の抗菌力、血中濃度、尿中排泄ならびに臨床効果を検討した結果について、以下若干の考察を試みる。

1. 抗菌力

BRL25000 は AMPC と β -lactamase 阻害剤である CVA とを 2:1 の割合で配合した合剤である。CVA による β -lactamase の阻害は、不可逆的な結合によりその活性を阻害するといわれ¹⁾、 β -lactam 系抗生剤耐性菌にも強い抗菌力を示すことが考えられる。

われわれの検討でも、*E. coli* 50 株中 42 株 (84%) が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、*K. pneumoniae* でも 50 株中 36 株 (72%) が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。また *P. mirabilis*, indole positive *Proteus* 属に対しても優れた抗菌力を示した。特に前記菌株の AMPC $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す菌株に対し本剤では $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ と小さい MIC を示す菌株が多く認められ、 β -lactamase 産生 AMPC 耐性菌に対して本剤の有効性が示された。しかし、*Enterobacter* 属、*S. marcescens* などに対して本剤はほとんど $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

WISE²⁾、NEU³⁾ らも β -lactamase 産生の *E. coli*, *Klebsiella* 属、*Proteus* 属に対して AMPC と CVA の併用により著明に感受性が增强されること、また AMPC に本来抗菌力を有しない *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては CVA 存在下においても AMPC の抗

菌力は增强しないと報告しているが、われわれの検討でもほぼ同様の成績をえた。

これらの成績より BRL25000 は AMPC が抗菌力を有する菌株をはじめ β -lactamase 産生のため AMPC 耐性の菌株に対しても優れた抗菌活性を有し、これらの菌株を原因株とする感染症に対して優れた臨床効果が期待される。

2. 血中濃度、尿中排泄

健康志願者 6 名ずつの 4 群に、それぞれ BRL25000 375 mg または 750 mg, AMPC 250 mg および CVA 125 mg を空腹時 1 回内服した際の AMPC と CVA の血中濃度および尿中排泄を cross over 法により検討したところ、BRL25000 375 mg と 750 mg 内服後の AMPC 血中濃度は 1.5 時間値に peak を有し、それぞれ 4.05 ± 0.74 , $4.66 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ の値がえられ、以後 0.81 ± 0.17 , 1.06 ± 0.30 時間の $T_{1/2}$ をもって減少した。この際明らかな dose response が認められた。またこの際の血中 CVA 濃度推移は AMPC のそれとほぼ同等であった。

また BRL25000 375 mg, AMPC 250 mg 内服後の AMPC 血中濃度は 1.5 時間に peak を有し、それぞれ 4.05 ± 0.74 , $4.04 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ の濃度がえられ、以後 0.81 ± 0.17 , 0.73 ± 0.13 時間の $T_{1/2}$ をもって低下しほぼ同等の血中濃度推移を示した。これらの成績は AMPC と CVA を同時に服用しても AMPC の吸収、血中濃度推移に何等影響を及ぼさないことを示していると考ええる。BALL⁴⁾ は BRL25000 375 mg 1 回内服した際 AMPC, CVA の血中濃度 peak は 75 分にあり、AMPC 4.0 ± 1.75 , CVA $2.55 \pm 0.97 \mu\text{g/ml}$ で $T_{1/2}$ もそれぞれ 70.7, 69 分であったと報告しているが、これらの成績は著者らのものとほぼ同等であった。

BRL25000 375 mg 1 回内服後の AMPC 尿中濃度は、0~1 時間尿 $1,030 \pm 771 \mu\text{g/ml}$ 、1~2 時間尿が最も高く $1,637 \pm 309 \mu\text{g/ml}$ 、4~6 時間尿でも $218 \pm 214 \mu\text{g/ml}$ の尿中濃度がえられ、6 時間までの尿中回収率は $54.9 \pm 4.0\%$ であった。これらの成績は BALL⁴⁾、JACKSON⁵⁾ の成績とほぼ同等であり、本剤 375 mg 1 回内服により、尿路感染症の治療に際し有効な臨床効果をあげるのに十分な血中濃度、尿中濃度がえられるものと考ええる。

3. 臨床成績

内科系諸感染症のうち、急性扁桃炎 1 例、尿路感染症 12 例、計 13 例に BRL25000 を使用した結果、効果判定不能の 3 例を除き 10 例中著効 3 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 2 例の成績をえた。無効例の 1 例は *C. freundii* を原因菌とする慢性腎盂腎炎症例で、本剤

は原因菌 *C. freundii* に抗菌力を有していなかったためと考えられ、もう1例は CVA, SLE に合併した慢性膀胱炎症例であり、host 側の因子や合併症なども無効の1因と考えられた。

細菌学的には検出しえた13菌株中9株が消失した。特に *E. coli* は8株中7株が消失し、菌が存続したのは *K. pneumoniae* 2株中1株および *C. freundii*, *S. faecalis* の各1株であった。これら細菌学的効果は前述の抗菌力についての検討成績を裏付けているものと考えられる。

副作用としては2例に軽度の skin rash を認めたが他に重篤な副作用は認められなかった。また臨床検査値についても検討した範囲内では特に異常値を示す症例は認められなかった。しかし、本剤の主体は penicillin 剤であることを考えれば、発疹をはじめとする allergic reaction, 肝障害などにも症例を重ねて十分な検討の必要があろう。

文 献

- 1) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29(6): 668~669, 1976
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13 (3): 389~393, 1978
- 3) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamases. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14(5): 650~655, 1978
- 4) BALL, A. P.; I. D. FARRELL, A. M. GEDDES, P. DAVEY & G. R. BROOKES: Clinical and pharmacokinetic studies with clavulanic acid. *Current Chemotherapy & Infectious Disease*. 1: 336~338, 1980
- 5) JACKSON, D.; D. L. COOPER, T. L. HARDY, P. F. LANGLEY, D. H. STANIFORTH & J. A. SUTTON: Pharmacokinetic, toxicological and metabolic studies with Augmentin. In: *Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxycillin: Proceedings of the First Symposium* (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 87~111, 1980

CLINICAL STUDIES ON BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN)

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA,

TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI,

MOTOFUMI SAEGUSA and TADASHI MIYAHARA

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

BRL25000, a formulation of an antimicrobial agent amoxicillin and a β -lactamase inhibitor clavulanic acid, was evaluated to establish its antibacterial activity, absorption, excretion and clinical effect, and the following results were obtained.

The antibacterial activity of BRL25000 against clinically isolated strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and indole-positive *Proteus* sp. was 2 to 3 tubes superior to amoxicillin. This difference was particularly marked against amoxicillin-resistant strains of high MIC level (≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ amoxicillin) where BRL25000 exhibited MIC value of (3.13-25 $\mu\text{g/ml}$). On the other hand, the antibacterial activity of BRL25000 against *Enterobacter* sp., *Serratia macescens* was equal to that of amoxicillin.

After oral administration of 375 mg of BRL25000 to healthy volunteers in the fasting state, the serum levels of amoxicillin and clavulanic acid peaked at 4.05 ± 0.74 $\mu\text{g/ml}$ and 2.79 ± 0.66 $\mu\text{g/ml}$ after 1.5 hours, and declined with a half-life of 0.81 ± 0.17 and 0.65 ± 0.16 hours respectively. The urinary recovery rates for amoxicillin and clavulanic acid up to 6 hours after administration were 54.9 ± 4.0 and $24.1 \pm 10.2\%$ respectively. After administration of BRL25000, amoxicillin and clavulanic acid showed high serum concentration levels, and these urinary excretion were also good.

BRL25000 was administered 3 to 4 tablets per day for 2 to 19 days to a total 13 cases consisting of 1 case of acute tonsillitis and 12 cases of urinary tract infection. Among the 10 of 13 cases in which the clinical effect could be judged, the clinical effect of BRL25000 was excellent in 3, good in 4, fair in 1, and poor in 2 cases.

BRL25000 showed no noteworthy side effects save skin rash in 2 cases.