

BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討

中川 圭一・渡辺健太郎・小山 優

東京共済病院内科

横 澤 光 博

東京共済病院検査科

BRL25000 は Amoxicillin trihydrate (AMPC) と Potassium clavulanate (CVA) の 2:1 の合剤であり、本剤 1 錠中には AMPC 250 mg と CVA 125 mg が含有されている。CVA は英国ビーチャム研究所で開発された β -lactamase 阻害剤である。

臨床分離の β -lactamase 産生の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* の AMPC 耐性菌について本剤の抗菌力を検討したところ、明らかに大部分の株の本剤に対する MIC は低く感受性を示し、CVA が β -lactamase 阻害剤となっていることが証明された。

BRL25000 と AMPC 単独を健康成人男子 12 名に、それぞれ経口投与した血清中濃度と尿中回収率を cross over 法で測定した。BRL25000 中の AMPC と AMPC 単独の血清中濃度はほぼ同じであり、AMPC と CVA の合剤でも AMPC は CVA の影響を受けていなかった。

臨床成績よりみれば気管支拡張症 2 症例については有効例がみられなかったが、急性気管支炎、扁桃炎および膀胱炎などの軽症感染症に対しては 21 例中 15 例が有効であり、また軽症とはいえ急性肺炎 3 例についても有効であった。副作用もなく本剤は中等度以下の感染症に対する有用な薬剤と考えられる。

BRL25000 は Amoxicillin trihydrate (AMPC) と Potassium clavulanate (CVA) の 2:1 の合剤であり、本剤 1 錠中には AMPC 250 mg と CVA 125 mg が含有されている。AMPC はすでに多く使用されている現在最も優れている内服 penicillin 剤であり、CVA は英国ビーチャム研究所で開発された β -lactamase 阻害剤である¹⁾。われわれは本剤について若干の基礎的検討を加えらるとともに、26 例の呼吸器および尿路感染症に投与しその臨床的效果を検討したので、その成績をここに報告する。

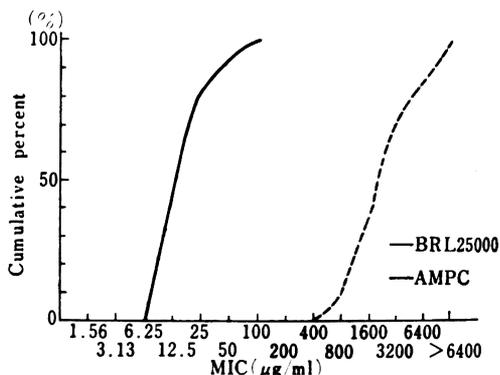
I. 抗 菌 力

AMPC 感受性菌に対しては、CVA の抗菌力は殆んどなく BRL25000 と AMPC との抗菌力の差はないものと考えられるため、臨床分離の β -lactamase 産生の *Escherichia coli* 21 株、*Klebsiella pneumoniae* 15 株の AMPC 耐性菌について両者を比較検討した。接種菌量は 10^6 cells/ml とした。

1) *E. coli* 21 株では Fig.1 のように AMPC の MIC はすべて 800 μ g/ml 以上であるのに対して、BRL25000 の MIC は 12.5 μ g/ml ~ 25 μ g/ml の株が大部分であった。

2) *K. pneumoniae* 15 株では Fig.2 のように AMPC の MIC はすべて 50 μ g/ml 以上であるのに対し

Fig.1 MICs of amoxicillin and BRL25000 on clinical isolates, *Escherichia coli* 21 strains (β -lactamase producing)* 10^6 cells/ml



	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	3200	6400	Total
AMPC										2	6	7	3	21
BRL25000				9	8	3	1							21

*Beta lactam reagent disk (Marion Scientific Co.)

Fig. 2 MICs of amoxicillin and BRL25000 on clinical isolates, *Klebsiella pneumoniae* 15 strains (β -lactamase producing)* 10^6 cells/ml

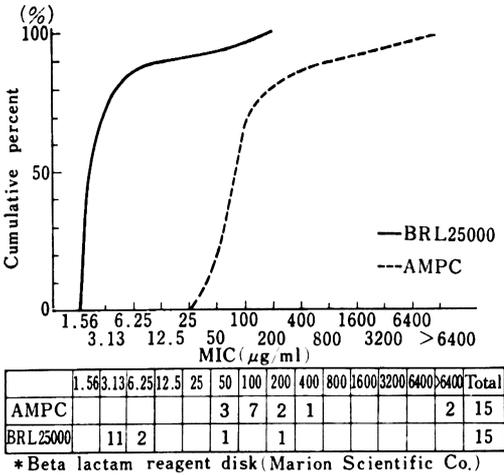
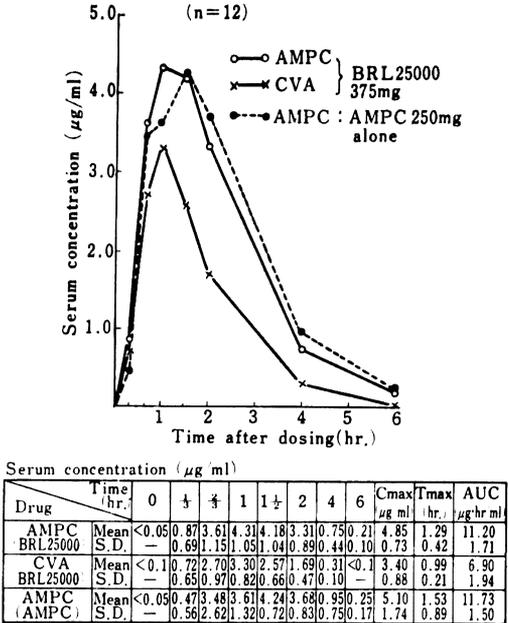


Fig. 3 Comparison of serum concentration of AMPC and CVA after oral administration of BRL25000 375 mg, AMPC 250 mg



て、BRL25000 の MIC は 3.13 µg/ml~6.25 µg/ml の株が大部分であった。

II. 吸収および排泄

BRL25000 は AMPC と CVA の合剤であるため各々を分離定量する必要がある。

方法：AMPC および CVA の体液内濃度測定は次のような方法で行なった。

AMPC

- Method : cylinder-plate method
- Test organism : *Micrococcus luteus* ATCC 9341
- Standard : serum—human serum
urine—0.1 M citrate buffer (pH 6.5)

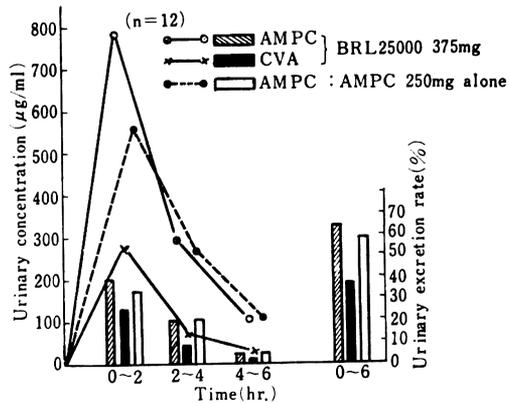
CVA

- Method : cylinder-plate method
- Test organism : *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665
- Standard : serum—human serum
urine—0.1 M citrate buffer (pH 6.5)

BRL25000 375 mg と AMPC 250 mg を健康成人男子 12 名にそれぞれ経口投与し血清中濃度と尿中回収率を cross over 法にて測定した。

結果：BRL25000 投与の AMPC の血清中濃度は 12 例の平均で 1 時間が peak で 4.31 µg/ml, 2 時間 3.31

Fig. 4 Comparison of urinary excretion of AMPC and CVA after oral administration of BRL25000 375 mg, AMPC 250 mg



Drug	Time (hr.)	0~2		2~4		4~6		0~6	
		µg/ml ^{a)}	% ^{b)}	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%
AMPC	Mean	793	40.0	299	20.1	102	4.3	64.4	
	S.D.	560	9.1	195	8.1	162	3.6	10.5	
CVA	Mean	278	26.6	73	8.8	21	1.9	37.3	
	S.D.	223	10.5	58	3.1	14	1.0	12.3	
AMPC (AMPC)	Mean	559	34.3	256	20.2	101	4.6	59.1	
	S.D.	389	12.4	82	7.5	63	3.5	10.0	

a) Concentration of BRL25000 in the urine
b) Percentage of the dose

Table 1-1 Clinical results of BRL25000

Case No.	Name	Sex Age	Disease (Underlying disease)	Daily dose (g x times)	Duration (days)	Isolated organism			Clinical effect	Side effect
						Pre-medication()**	Disc *	Post-medication()*		
1	M.K.	M 39	Acute pneumonia	0.375x4	14	<i>S. pneumoniae</i> (+)		-	Excellent	-
2	S.T.	F 36	Acute pneumonia	0.375x4	7				Excellent	-
3	Y.K.	M 46	Acute pneumonia	0.375x4	8	<i>H. parainfluenzae</i> (+)		-	Good	-
4	T.M.	M 75	Bronchiectasia	0.75 x3	14	<i>E. coli</i> (++++)	+++	<i>E. coli</i> (++++)	Poor	-
5	T.S.	F 74	Bronchiectasia	0.375x3	5	<i>H. parainfluenzae</i> (++++)		<i>H. parainfluenzae</i> (++++)	Fair	-
6	S.K.	F 51	Acute bronchitis	0.75 x3	4	Normal flora			Good	-
7	K.Y.	M 56	Acute bronchitis (Hypertension)	0.375x3	5				Good	-
8	T.Y.	F 56	Acute bronchitis	0.75 x3	7	<i>H. influenzae</i> (++++)	+++	Normal flora	Good	-
9	S.M.	F 49	Acute bronchitis	0.75 x3	10	<i>H. influenzae</i> (+++)	+++	Normal flora	Good	-
10	K.K.	F 50	Acute bronchitis	0.75 x3	7	Normal flora			Poor	-
11	Y.N.	M 39	Acute bronchitis	0.75 x3	4	Normal flora			Good	-
12	S.K.	M 15	Acute bronchitis	0.75 x3	11	<i>H. influenzae</i> (++++)	+++	Normal flora	Fair	-
13	K.I.	F 30	Acute bronchitis (SLE)	0.375x3	5	Normal flora			Good	-

* () : Cell counts ** : AMPC

Table 1-2 Clinical results of BRL25000

Case No.	Name	Sex Age	Disease (Underlying disease)	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Isolated organism			Clinical effect	Side effect
						Pre-medication()*	Disc**	Post-medication()*		
14	M.N.	F 57	Acute bronchitis	0.75 × 3	10	Normal flora			Good	—
15	N.N.	F 70	Acute bronchitis (Hypertension)	0.375 × 3	4	Normal flora			Fair	—
16	Y.H.	M 67	Acute bronchitis (Hypertension)	0.375 × 3	5	Normal flora			Good	—
17	H.M.	M 68	Acute bronchitis (Gallstone disease)	0.75 × 3	7	Normal flora			Good	—
18	Y.Y.	M 31	Acute bronchitis	0.75 × 3	4	Normal flora			Good	—
19	K.S.	F 20	Acute bronchitis	0.75 × 3	7	Normal flora			Fair	—
20	S.T.	M 79	Acute bronchitis (Cirrhotic liver)	0.375 × 3	5	<i>H. influenzae</i> (++)		<i>H. influenzae</i> (++)	Poor	—
21	H.T.	F 49	Acute bronchitis	0.75 × 3	10	Normal flora			Good	—
22	N.S.	M 71	Acute bronchitis (Hypertension)	0.375 × 3	3	Normal flora			Good	—
23	N.M.	F 65	Acute bronchitis (Hypertension)	0.375 × 3	5	<i>S. aureus</i> (++)		Normal flora	Fair	—
24	K.K.	F 35	Acute tonsillitis	0.75 × 3	3	<i>S. pyogenes</i> (++)	+++	Normal flora	Good	—
25	I.H.	M 37	Acute tonsillitis (Chronic nephritis)	0.75 × 3	7	Normal flora		Normal flora	Good	—
26	K.M.	F 39	Acute cystitis (Chronic hepatitis)	0.75 × 3	3	<i>E. coli</i> (10 ⁷ /ml)	+++	—	Good	—

*() : Cell counts

** : AMPC

Table 2 Laboratory findings

No.	Name	Sex Age	Blood												Liver function						Renal function												
			R.B.C (10 ⁶ /mm ³)		H.b (g/dl)	H.t (%)		W.B.C (/mm ³)	Blood picture						S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-Pase. (K.A.)	BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)													
			A	B		Haso. (%)	Eosino. (%)		Neuto. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Platelet (10 ³ /mm ³)	A	B				A	B		A	B											
1	M.K.	M	39	458	14.3	15.2	41.8	43.1	11,300	5.700	1	0	1	6	82	55	11	36	5	3	23.8	24.2	7	12	4	12	8.3	7.9	14.9	16.5	1.3	1.2	
2	S.T.	F	36	439	13.3	13.8	39.3	39.3	13,500	7.500	0	0	0	4	87	79	7	12	6	5	30.8	26.6	18	12	37	20	13.9	10.3	15.6	14.1	0.8	0.8	
3	Y.K.	M	46	392	12.4	12.3*	35.5	37.7*	6,100	5.000*	1	1*	5	8*	65	42*	28	45*	1	4*	27.2	30.3*	10	9	20	15	6.7	5.4	14.5	N.D.	1.0	N.D.	
4	T.M.	M	75	406	12.3	13.0	40.2	40.1	9,000	8.300	1	0	1	0	68	74	20	22	10	4	29.3	22.9	8	8	4	5	10.1	10.0	15.5	16.5	0.7	0.8	
5	T.S.	F	74	415	10.8	11.6	35.2	37.4	8,800	5.800	0	0	1	8	65	50	34	42	0	8	N.D.	21.7	9	11	4	5	5.5	6.8	16.0	15.5	1.0	1.0	
6	S.K.	F	51	449	N.D.	14.2	N.D.	42.7	N.D.	6,500	5,500	2	0	3	5	58	48	35	45	2	2	16.0	17.1	12	10	19	12	9.3	8.8	10.5	11.2	0.6	0.7
7	K.Y.	M	56	434	14.1	13.7	38.2	41.0	5,500	5,500	1	1	1	2	40	31	54	63	4	3	16.6	20.5	10	11	9	10	4.1	4.5	12.8	13.5	1.0	1.1	
8	T.Y.	F	56	390	12.2	12.3	36.5	37.9	7,000	6,100	1	3	4	0	69	69	20	23	6	5	11.8	21.0	13	9	11	5	8.4	8.2	20.5	19.5	1.0	0.9	
9	S.M.	F	49	439	13.9	13.8	40.9	41.8	7,600	5,500	1	0	0	1	66	50	30	46	3	3	22.4	21.5	10	11	9	8	7.6	8.6	11.9	10.9	0.8	0.9	
10	K.K.	F	50	391	12.2	13.1	37.8	38.1	7,300	8,200	0	0	0	0	86	80	11	17	3	3	15.1	17.1	10	11	6	8	7.7	8.1	11.5	12.1	0.7	0.8	
11	Y.N.	M	39	430	14.5	15.0	40.7	41.5	7,000	5,500	2	0	2	4	70	50	19	39	5	5	12.7	14.5	8	10	5	6	6.3	7.3	19.4	18.5	0.9	0.9	
12	S.K.	M	15	481	14.1	13.5	42.1	40.0	8,300	5,000	3	1	4	3	62	42	29	49	2	4	25.9	21.6	10	11	8	8	10.9	9.8	12.8	13.1	0.9	0.8	
13	K.I.	F	30	463	13.9	12.6	41.7	38.1	6,800	6,300	0	0	0	0	70	74	23	20	5	6	23.5	22.3	6	9	7	7	7.1	6.7	21.1	17.1	0.7	0.6	
14	M.N.	F	57	452	13.7	13.5	42.3	41.1	9,800	6,500	0	0	2	2	63	43	35	50	0	5	17.3	19.3	12	10	8	9	5.6	4.9	10.8	11.2	0.8	0.9	
15	N.N.	F	70	463	14.6	13.3	43.0	38.0	5,800	6,000	0	0	0	1	36	47	54	48	10	4	10.9	19.9	19	12	14	13	6.7	8.8	15.6	11.3	1.0	0.8	
16	Y.H.	M	67	490	15.8	15.6	45.0	44.2	4,000	4,200	0	0	2	1	67	47	27	47	4	4	10.1	15.6	16	15	7	6	8.6	7.6	9.5	10.5	0.8	0.9	
17	H.M.	M	68	381	13.1	14.1	38.5	38.0	7,700	5,700	1	0	0	1	58	56	36	38	4	4	18.5	19.5	8	9	8	10	10.0	9.0	23.3	20.3	1.6	1.0	
18	Y.Y.	M	31	462	14.4	14.0	41.3	40.0	9,000	6,000	0	0	0	2	69	49	24	44	7	5	17.5	19.2	11	10	16	8	3.6	4.2	18.7	16.7	1.0	0.9	
19	K.S.	F	20	408	11.7	11.5	36.5	35.5	7,200	5,800	0	N.D.	2	N.D.	60	N.D.	33	N.D.	5	N.D.	18.7	N.D.	9	7	3	4	4.7	5.1	10.7	11.0	0.7	0.8	
20	S.T.	M	79	392	10.8	11.7	37.2	39.1	4,800	4,800	0	0	7	2	63	54	29	40	1	4	12.5	9.7	45	49	32	34	13.7	14.1	16.7	16.0	0.9	1.0	
21	H.T.	F	49	407	13.2	13.5	38.8	39.5	8,600	5,500	0	0	0	1	69	49	31	50	0	0	21.7	19.8	11	10	11	9	6.1	5.9	18.5	19.5	0.9	0.8	
22	N.S.	M	71	418	9.9	10.6	36.7	35.0	9,700	5,700	1	0	2	3	66	67	21	26	2	4	16.0	23.0	11	10	5	4	9.5	10.0	16.8	18.1	1.3	1.1	
23	N.M.	F	65	481	15.5	15.4	46.3	44.6	9,300	6,300	1	0	1	1	77	67	16	27	5	5	30.6	28.6	11	10	8	7	8.7	7.8	10.6	11.0	0.9	0.9	
24	K.K.	F	35	425	13.3	13.2	41.2	39.0	16,300	6,500	0	0	0	1	86	66	9	29	6	5	20.4	19.6	7	8	5	6	5.3	4.9	7.7	10.1	0.8	0.9	
25	I.H.	M	37	496	14.0	14.3	43.2	43.7	9,300	7,300	2	0	1	6	66	47	26	43	5	4	17.2	23.1	10	14	9	9	6.6	8.2	15.2	15.1	0.9	0.9	
26	K.M.	F	39	352	12.0	11.5	37.8	35.8	5,100	6,100	0	0	0	1	66	61	24	31	10	7	12.7	N.D.	60	73	50	39	37.6	37.5	10.0	11.9	0.7	0.8	

(B: Before, A: After
*under treatment
N.D.: Not done

$\mu\text{g/ml}$, 4時間 $0.75 \mu\text{g/ml}$, 6時間 $0.21 \mu\text{g/ml}$ と漸減しており, AMPC 単独投与では1時間半が peak で $4.24 \mu\text{g/ml}$, 2時間 $3.68 \mu\text{g/ml}$, 4時間 $0.95 \mu\text{g/ml}$, 6時間 $0.25 \mu\text{g/ml}$ と Fig. 3 に示すように両者はほぼ同じ曲線を示していた。BRL25000 投与の CVA の血清中濃度は1時間が peak で $3.30 \mu\text{g/ml}$, 2時間 $1.69 \mu\text{g/ml}$, 4時間 $0.31 \mu\text{g/ml}$, 6時間 $<0.1 \mu\text{g/ml}$ で AMPC と CVA の理論的比率 2:1 とは若干の相違がみられた。尿中回収率は6時間までで BRL25000 中の AMPC 64.4%, CVA 37.3%, AMPC 単独 59.1% と Fig. 4 に示すように配合比 2:1 にほぼ近い値であった。

III. 臨床成績

方法, 昭和 55 年 1 月より 56 年 12 月までに東京共済病院内科を訪れた患者に BRL25000 を投与した。症例の内訳は Table 1 に示すように, 急性肺炎 3 例, 気管支拡張症 2 例, 急性気管支炎 18 例, 急性扁桃炎 2 例, 急性膀胱炎 1 例の 26 例に本剤を使用した。1 日投与量は $1,125 \text{ mg}$ より $2,250 \text{ mg}$ で投与期間は 3 日から最長 14 日であった。

効果判定は発熱, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難などの臨床症状と, 白血球数, 血沈, CRP 値などの検査所見, 肺炎では胸部 X 線所見, また細菌が喀痰中に検出されたものは, これらも同時に判定の対象として総合判定した。急性肺炎は 2 例著効, 1 例有効, 気管支拡張症は 1 例無効, 1 例やや有効, 急性気管支炎および急性扁桃炎 20 例では 14 例有効, 4 例やや有効, 2 例無効, また急性膀胱炎の 1 例も有効であった。細菌学的には不明なものも多く, 11 例中 8 例が有効であった。以上臨床的には呼吸器感染症 25 例中 17 例有効以上, 尿路感染症 1 例も有効であった。

IV. 副作用

副作用は全例に認められなかった。また本剤投与前後に血液検査, 肝, 腎機能検査を行なったが, Table 2 に示すように本剤の影響と思われる異常は認められなかった。症例 20, 症例 26 に GOT, GPT の変動がみられたが, これは肝硬変症, 慢性肝炎が基礎疾患にあり, 本剤投与前にも数値の変動があるので本剤投与による副作用とは考えられなかった。

V. 考 察

BRL25000 は AMPC と β -lactamase 阻害剤の CVA との合剤であるため β -lactamase 産生の *Escherichia coli* 21 株と *Klebsiella pneumoniae* 15 株の AMPC 耐性菌について本剤の抗菌力を検討したが, 大部分の菌株の本剤に対する MIC は低く感受性を持ち, CVA が β -lactamase 阻害剤となっていることが証明された。本剤 375 mg (AMPC 250 mg , CVA 125 mg) と AMPC 250 mg 単独を 12 名の健康成人男子に経口投与し cross over 法で測定したところ, BRL25000 中の AMPC と AMPC 単独の血清中濃度は殆んど変わらず CVA との合剤による影響はみられなかった。臨床成績では気管支拡張症 2 例では有効例はなく, このような慢性呼吸器疾患に対しては投与量の問題も考慮しなければならないが, 内服薬の一つの限界ともいえよう。急性気管支炎, 扁桃炎および膀胱炎などの軽症感染症では 1 日量が $1,125 \text{ mg}$ (3 錠) でも $2,250 \text{ mg}$ (6 錠) でもさして効果に差がなかった。咳嗽が容易に消失せず, やや有効, または無効とした例が 20 例中 5 例にみられたが, 軽症とはいえ急性肺炎 3 例に本剤が有効であったことは本剤の有用性を示したものといえよう。また今回は経験しなかったが, 本剤の特性である β -lactamase 産生の AMPC 耐性菌²⁾ による感染症に本剤を使用すれば興味ある結果が得られるものと推定される。

以上の結果より本剤は中等症以下の感染症に対する治療剤として有用性のある薬剤と考えられる。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 (5): 852~857, 1977
- 2) MEHTAR, S.: Respiratory tract infections caused by β -lactamase-producing organisms treated with Augmentin. In: Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxycillin: Proceedings of the First Symposium (G. N. ROLINSON, & A. WATSON, ed.) *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 259~264, 1980

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

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

The antibacterial activity of BRL25000 against amoxicillin resistant clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* was studied and for the majority of strains the MIC's were lower for BRL25000 than for amoxicillin alone. It is suggested that this was due to the β -lactamase inhibitory properties of clavulanic acid.

Blood levels and urinary recoveries of BRL25000 and amoxicillin were determined in each of 12 healthy volunteers by the cross over method. There was no difference in the amoxicillin blood levels between BRL25000 administration and administration of amoxicillin alone, therefore the presence of clavulanic acid did not affect amoxicillin blood levels.

Clinical results showed BRL25000 administration to be ineffective in 2 cases of bronchiectasia effective in 14 cases of slight infection such as acute bronchitis, tonsillitis and cystitis, and effective in 3 cases of acute pneumonia. No side effects were observed, and it is concluded that BRL25000 is an effective antibiotic in the treatment of moderately infectious diseases.