

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

松本 文夫・黒須 義宇・小林千鶴子

神奈川県衛生看護専門学校附属病院感染科

高橋 孝行・杉浦英五郎

神奈川県衛生看護専門学校附属病院臨床検査科

平林 哲郎・森田 雅行・武富 和則

神奈川県衛生看護専門学校附属病院薬剤科

BRL25000 について抗菌力・吸収・排泄・臨床効果など検討し、以下のような成績を得た。

1. 本剤の臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する感受性分布は、それぞれ 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に peak があって極めて良好な感受性を示した。

2. 本剤 750 mg を健康成人 4 名に早朝空腹時および食後 30 分、150 ml の水で服用させたときの血中濃度は、早朝空腹時使用では服用後 1.5 時間に peak 値がみられ、Amoxicillin (AMPC) は 4.37 $\mu\text{g/ml}$, Clavulanic acid (CVA) は 4.19 $\mu\text{g/ml}$ の値であった。また食後服用時のそれは 2 時間に AMPC の peak 値があり、3.15 $\mu\text{g/ml}$, CVA は 3 時間に peak 値がみられ、1.93 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。AMPC と CVA の ratio は 2 時間値で 1.8 で空腹時のそれより大きかった。尿中濃度は空腹時使用では、Amoxicillin は 1,125 $\mu\text{g/ml}$, Clavulanic acid は 455 $\mu\text{g/ml}$ のともに 2~4 時間に最高値が得られ、6 時間までの尿中回収率は、それぞれ 59.0%, 43.4% であった。また食後使用のそれはともに 2~4 時間値で 2,051 $\mu\text{g/ml}$ と 273 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間までの尿中回収率は 72.5% と 24.3% であった。

3. 内科系感染症のうち、主として急性扁桃炎 (6), 急性気管支炎 (4), 慢性気管支炎 (1), 急性膀胱炎 (14) など軽症例計 25 例に本剤を 1 日 4~8 錠使用したところ、急性扁桃炎は著効 3, 急性気管支炎は著効 2, 慢性気管支炎は有効 1 であり急性膀胱炎のそれは著効 7, 有効 7 例であった。また Amoxicillin あるいは Ampicillin が無効であった症例で、本剤により有効以上の結果を得た症例が 5 例に認められた。副作用については、みるべきものは認められなかった。

BRL25000 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 Clavulanic acid (以下 CVA) と Amoxicillin (以下 AMPC) との配合剤である。CVA は AMPC の耐性菌に対して AMPC と相乗的に作用して、AMPC 本来の抗菌作用を示すばかりでなく、*K. pneumoniae*, *B. fragilis* にまで抗菌スペクトラムが拡大された¹⁾。今回われわれは、本剤の抗菌力・吸収・排泄ならびに臨床効果について検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *S. aureus* 50 株, *E. coli* 50 株, *K. pneumoniae* 50 株, *P. mirabilis* 50 株に対する BRL25000 の最小発育阻止濃度 (MICs) を日本化学療法学会標準法²⁾に従い測定した。培地は pH 7.2 の Heart infusion

寒天培地を用い、接種菌量は一夜培養菌液を 100 倍に希釈したもの 1 白金耳 (内径 1 mm) を用い、37°C 24 時間培養後に各菌株が完全に発育を阻止された最低濃度をもって MIC とした。また同時に AMPC, CVA の MIC も測定し、本剤のそれと比較した。

2. 成績

S. aureus に対する BRL25000 の抗菌力は、Fig. 1 に示すように 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 84% の菌株の発育が阻止された。この成績は AMPC より 1~2 段階優れたものであった。原液接種時でも Fig. 2 に示すように、6.25 $\mu\text{g/ml}$ で全菌株は発育を阻止された。この成績は AMPC より 4~5 段階優れていた。

E. coli に対する本剤の抗菌力は、Fig. 3 に示すように AMPC とほぼ同等の感受性分布を示し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ ~

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* to BRL25000, AMPC and CVA ($10^8/ml$), 50 strains

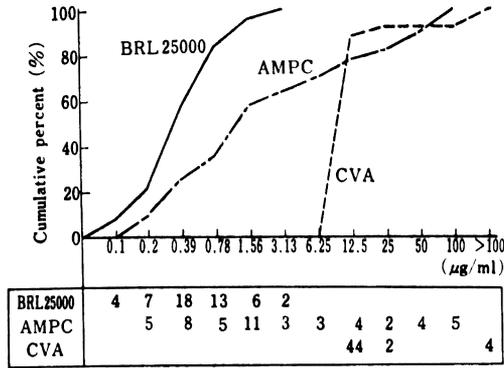


Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to BRL25000, AMPC and CVA ($10^8/ml$), 50 strains

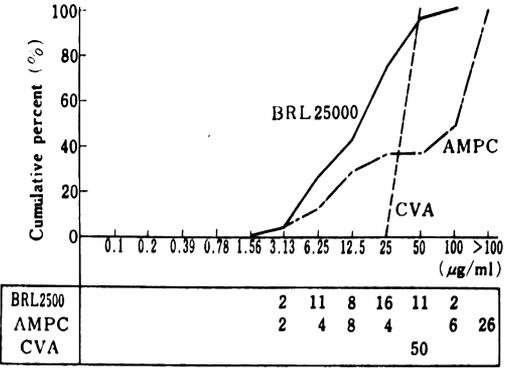


Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to BRL25000, AMPC and CVA ($10^8/ml$), 50 strains

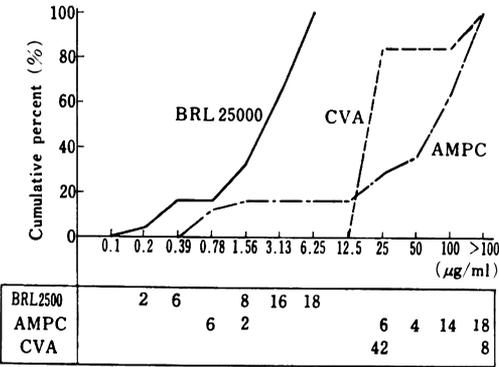


Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to BRL25000, AMPC and CVA ($10^8/ml$), 50 strains

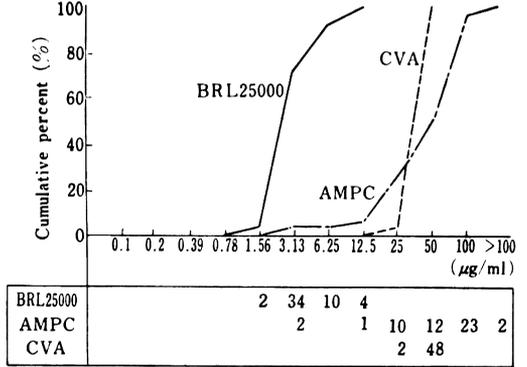


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to BRL25000, AMPC and CVA ($10^8/ml$), 50 strains

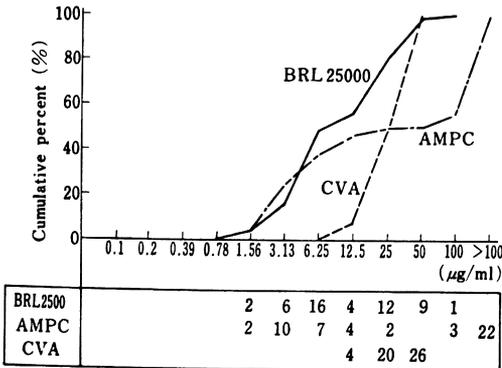
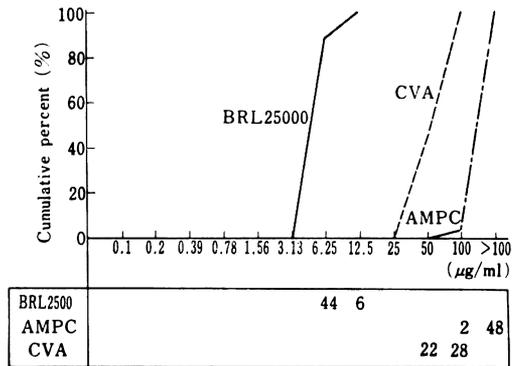


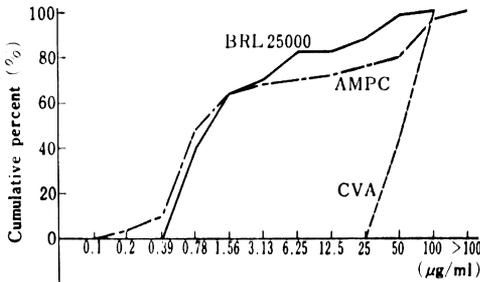
Fig. 6 Susceptibility of *K. pneumoniae* to BRL25000, AMPC and CVA ($10^8/ml$), 50 strains



25 $\mu g/ml$ に peak があり、25 $\mu g/ml$ 以下に 80% が入っていた。Fig. 4 の原液接種では 50 $\mu g/ml$ 以下で 96% の菌株は発育を阻止され、AMPC より 2 段階優れていた。

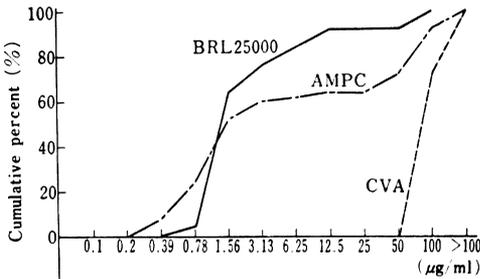
K. pneumoniae に対する本剤の抗菌力は、Fig. 5 に示すように 1.56 $\mu g/ml$ から 12.5 $\mu g/ml$ に分布し、6.25 $\mu g/ml$ 以下で 92% の菌株の発育が阻止された。AMPC より 4~5 段階優れていた。Fig. 6 の原液接種

Fig. 7 Susceptibility of *P. mirabilis* to BRL 25000, AMPC and CVA ($10^8/ml$), 50 strains



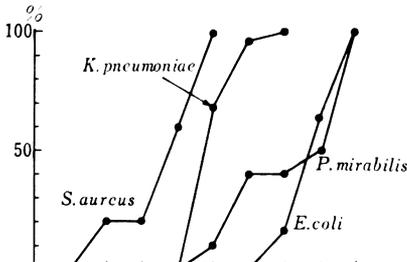
BRL2500		20	12	3	6		3	5	1
AMPC	2	3	19	8	2	1	1	2	2
CVA								22	28

Fig. 8 Susceptibility of *P. mirabilis* to BRL 25000, AMPC and CVA ($10^8/ml$), 50 strains



BRL2500		2	30	6	4	4		4
AMPC	4	8	14	4	1	1	4	10
CVA							36	14

Fig. 9 Susceptibility of AMPC resistant ($\ge 100 \mu g/ml$) $10^8/ml$ clinical isolates to BRL25000



Strains	Total	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>S. aureus</i>	5		1	2	2						
<i>E. coli</i>	25							4	12	9	
<i>K. pneumoniae</i>	25				17	7	1				
<i>P. mirabilis</i>	10				1	3		1	5		

では、本剤は AMPC よりも 4~5 段階優れていた。peak は $6.25 \mu g/ml$ であった。

P. mirabilis に対する本剤の抗菌力は、Fig. 7 に示すように AMPC とほぼ同じような感受性分布を示し、 $0.78 \mu g/ml \sim 1.56 \mu g/ml$ に peak があった。Fig. 8 に示すように、原液接種でも、AMPC とほぼ同等な感受性分布を示した。

Fig. 9 に示すように 100 倍希釈の接種菌量で AMPC の MIC ($10^8/ml$) $100 \mu g/ml$ またはそれ以上を示した *S. aureus* 5 株、*E. coli* 25 株、*K. pneumoniae* 25 株、*P. mirabilis* 10 株に対する本剤の MIC は $0.39 \sim 50 \mu g/ml$ であり、明らかな感受性の鋭敏化が認められ、

Fig. 10 Serum levels of BRL25000 (Dose : 750 mg), healthy volunteers (n=4)

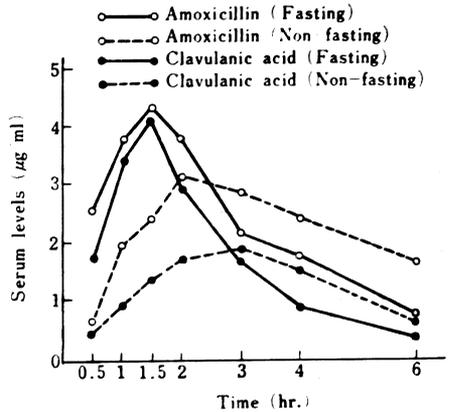


Fig. 11 Urinary excretion of BRL25000 (Dose: 750 mg), healthy volunteers (n=4)

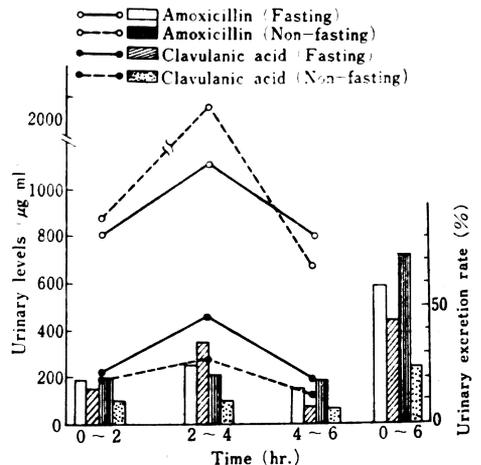


Table 1 Serum levels of AMPC and CVA after oral administration of BRL25000 750mg

Volunteer	Age	Sex	B.W. (kg)	Drug Time(hr.)	Amoxicillin						Clavulanic acid							
					0.5	1.0	1.5	2	3	4	6	0.5	1.0	1.5	2	3	4	6
K. K. Y. T. T. T. M. M.	41	M	54	Fasting	3.12	4.95	4.26	3.45	2.35	1.44	0.58	1.85	4.35	4.40	2.50	1.75	0.72	0.39
	25	M	68		1.95	3.95	4.96	3.43	1.86	1.57	0.82	1.63	3.12	3.95	2.85	1.59	0.84	0.64
	38	M	72		2.66	3.56	4.65	3.65	1.80	1.65	0.98	1.75	3.25	4.25	3.05	1.66	0.96	0.32
	36	M	52		1.65	2.65	3.60	4.61	2.69	2.60	0.92	1.69	3.21	4.15	3.35	1.95	1.26	0.40
Mean	35		61.5	2.35	3.78	4.37	3.79	2.18	1.79	0.83	1.73	3.48	4.19	2.94	1.74	0.95	0.44	
S. D.	7.0		10.0	0.67	0.95	0.59	0.56	0.42	0.56	0.18	0.09	0.58	0.19	0.36	0.16	0.23	0.14	
Amoxicillin/Clavulanic acid ratio				1.4	1.1	1.0	1.3	1.3	1.9	0.9								
K. K. Y. T. T. T. M. M.	41	M	54	Nonfasting	1.14	3.82	3.95	2.83	1.78	0.79	0.56	0.90	2.12	2.23	1.50	0.76	0.40	0.16
	25	M	68		1.36	3.94	4.85	3.14	1.45	0.75	0.35	0.78	1.56	1.58	1.18	0.63	0.11	N. D.
	38	M	72		N. D.	N. D.	1.55	2.68	3.35	4.62	3.26	N. D.	N. D.	0.69	2.54	3.92	4.02	1.44
	36	M	52		N. D.	N. D.	1.26	3.95	4.85	3.65	2.65	N. D.	N. D.	1.19	1.68	2.42	1.71	1.08
Mean	35		61.5	0.63	1.94	2.90	3.15	2.86	2.45	1.71	0.42	0.92	1.42	1.73	1.93	1.56	0.67	
S. D.	7.0		10.0	0.73	2.24	1.77	0.57	1.57	1.98	1.47	0.49	1.09	0.65	0.58	1.56	1.78	0.70	
Amoxicillin/Clavulanic acid ratio				1.5	2.1	2.0	1.8	1.5	1.6	2.6								

N. D. : Not detected

Table 2 Urinary excretion of AMPC and CVA after oral administration of BRL25000 750mg

Volunteer	Drug Time(hr.)	Amoxicillin						Clavulanic acid					
		0~2	2~4	4~6	0~6	0~2	2~4	4~6	0~6				
		µg/ml*	%**	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%
K. K. Y. T. T. T.	Fasting	620	19.8	875	29.8	620	7.4	370	23.7	390	26.5	22.5	0.1
		1,110	15.5	1,475	20.6	1,075	21.5	375	10.5	580	16.2	370	14.8
		1,125	24.8	1,275	30.6	895	19.7	290	12.8	505	24.2	190	8.3
M. M.		365	13.1	875	22.8	575	10.4	160	11.5	345	17.9	200	7.2
Mean		805	18.3	1,125	26.0	791	14.8	299	14.6	455	21.2	196	7.6
S. D.		376	5.1	300	5.0	236	6.9	100	6.1	107	4.9	142	6.0
K. K. Y. T. T. T.	Nonfasting	855	23.9	1,975	37.5	370	7.4	315	17.6	250	9.5	105	4.2
		2,500	53.0	650	7.8	305	12.8	395	16.6	105	2.5	28.5	2.4
		4.6	0.1	1,880	48.9	1,250	37.5	19	1.1	230	12.0	165	9.9
M. M.		180	2.7	3,700	44.4	825	14.0	75	2.3	505	12.1	205	7.0
Mean		885	19.9	2,051	34.7	688	17.9	201	9.4	273	9.0	126	5.9
S. D.		1,137	24.5	1,254	18.5	441	13.4	182	8.9	168	4.5	77	3.3

* Urinary concentration

** Urinary excretion rate

Table 3 Clinical response with BRL25000

No.	Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Causative organism	MIC (10 ⁶ /ml)		Administration		Results		Side effect	Pre-treatment
						B.R.L. 25000	AMP C	Daily dose (g)	Duration (days)	Bacterial	Clinical		
1	H. K.	61	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	6.25	12.5	0.375×4	4	Eradicated	Excellent	-	
2	S. H.	58	M	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.78	6.25	0.375×4	6	Eradicated	Good	-	
3	H. O.	43	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	1.56	100	0.375×4	10	Obscure	Excellent	-	AMPC
4	K. T.	66	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.78	6.25	0.375×4	7	Eradicated	Excellent	-	
5	C. T.	44	F	Acute cystitis	<i>Enterobacter</i>	6.25	>100	0.375×4	11	Obscure	Good	-	
6	K. I.	46	F	Acute cystitis	<i>K. pneumoniae</i>	3.13	>100	0.375×4 0.375×2	2 7	Eradicated	Excellent	-	
7	C. Y.	39	F	Acute cystitis	<i>C. diversus</i>	6.25	25	0.375×4	5	Eradicated	Good	-	AMPC
8	T. U.	85	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	1.56	12.5	0.375×4	8	Eradicated	Good	-	
9	K. H.	53	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	3.13	12.5	0.375×4	4	Eradicated	Excellent	-	
10	K. T.	46	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	6.25	12.5	0.375×4	6	Eradicated	Excellent	-	
11	R. O.	34	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	25	>100	0.375×4	16	Eradicated	Good	-	AMPC
12	M. W.	34	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	3.13	6.25	0.375×4	7	Eradicated	Good	-	
13	Y. T.	35	F	Acute cystitis	<i>S. aureus</i>	1.56	12.5	0.375×4	7	Eradicated	Good	-	
14	K. K.	24	M	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.78	3.13	0.375×4	4	Eradicated	Excellent	-	
15	M. M.	15	F	Acute tonsillitis	N.D.			0.375×4	3	Not evaluated	Good	-	
16	A. F.	19	F	Acute tonsillitis	N.D.			0.75×3	4	Not evaluated	Excellent	-	
17	A. K.	29	M	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	0.78	100	0.375×4	5	Eradicated	Excellent	-	
18	N. Y.	70	M	Acute tonsillitis	N.D.			0.375×4	8	Not evaluated	Fair	-	
19	S. U.	38	M	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.39	0.78	0.375×4	4	Eradicated	Excellent	-	
20	F. H.	43	F	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.39	0.39	0.75×3	4	Obscure	Good	Anorexia	
21	J. M.	36	F	Acute bronchitis	N.D.			0.375×3	4	Not evaluated	Good	-	
22	A. M.	67	F	Acute bronchitis	N.D.			0.375×4	5	Not evaluated	Excellent	-	AMPC
23	S. F.	27	F	Acute bronchitis	N.D.			0.375×4	4	Not evaluated	Good	-	AMPC
24	S. H.	35	F	Acute bronchitis	N.D.			0.375×4	4	Not evaluated	Excellent	-	
25	T. O.	71	M	Chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i>	3.13	12.5	0.75×4	4	Obscure	Good	-	

N.D.: Not detected

II. 吸収および排泄

1. 測定方法

健康成人男子 4 例を対象に、本剤 750 mg 使用時の血中、尿中濃度、尿中排泄に及ぼす食事の影響を検討した。空腹時使用は早朝空腹時に、食後使用は朝食後 30 分にそれぞれ 150 ml の水で服用させた。

血中および尿中濃度の測定は AMPC については *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を、CVA については *K. pneumoniae* ATCC 29665 株を検定菌とする薄層 cup 法により行ない、標準液は血中濃度ではヒト血清、尿中濃度では 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いて作成した。

2. 成績

BRL25000 750 mg を空腹時および食後使用した際の血中濃度推移を Table 1 と Fig. 10 に示した。

空腹時使用では AMPC, CVA とほぼ同値を示し peak 値は 1.5 時間あって、4 $\mu\text{g/ml}$ を超える血中濃度が得られた。これに対して食後使用では、peak が 2~3 時間にずれ、その値は空腹時より低値を示した。また AMPC/CVA ratio は食後使用において大となる傾向がうかがわれた。

本剤の尿中濃度、尿中回収率を Table 2, Fig. 11 に示した。AMPC 尿中濃度は空腹時、食後使用とも内服後 2~4 時間に最高値を示し、その実測値は約 1,000~2,000 $\mu\text{g/ml}$ に達した。6 時間までの平均回収率は空腹時が 295.1 mg (59%)、食後使用時が 362 mg (72.5%) であった。また CVA の約 200~400 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ空腹時が 108.7 mg (43.4%)、食後投与が 60.7 mg (24.3%) の回収率であった。

III. 臨床成績

1. 対象

対象症例は昭和 55 年 6 月から 56 年 1 月までに当科を受診した内科系感染症のうち、急性扁桃炎 6 例、急性気管支炎 4 例、慢性気管支炎 1 例、急性膀胱炎 14 例の計 25 例に BRL25000 を臨床使用した。内訳は男性 6 例、女性 19 例で年齢は 15~85 歳である。

2. 使用方法ならびに使用期間

本剤の 1 日使用量は 2~8 錠であり、これを 1 日 2~4 回に分服使用した。使用期間は 3~16 日、総使用量は 12~64 錠であった。

3. 臨床効果

臨床効果の判定は本剤使用 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が認められたものをやや有効、全く改善がみられなかったか、または悪化したものを無効とした。

Table 4 Clinical results of BRL25000

Clinical diagnosis	No. of cases	Results		
		Excellent	Good	Fair
Acute cystitis	14	7	7	
Acute tonsillitis	6	3	2	1
Acute bronchitis	4	2	2	
Chronic bronchitis	1		1	
Total	25	12	12	1

各症例に対する本剤の臨床成績は Table 3 に示すとおりである。

各症例の総合的な臨床効果判定を検討したところ Table 4 に示すとおり、急性扁桃炎は 6 例中、著効 3 例、有効 2 例 (有効率 83%)、やや有効 1 例であった。急性気管支炎は 4 例中、著効 2 例、有効 2 例 (有効率 100%) であった。慢性気管支炎の 1 例は有効であった。急性膀胱炎では 14 例中、著効 7 例、有効 7 例 (有効率 100%) であった。判定可能 25 例の有効率は 96% であった。

4. 副作用

今回の臨床検討期間中なんらかの症状を訴えた症例が 1 例 (No. 20) みられた。本症例は服用開始後 4 日目に食欲不振を訴えたが、投与中止することなく健胃剤を服用させたところ、すみやかな改善をみた。また 25 例中 23 例について、本剤使用前後の諸検査を実施した結果は、Table 5 に示すとおりで、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。

IV. 考按ならびに結語

BRL25000 の抗菌力・吸収・排泄ならびに臨床効果を検討した結果について以下の考察を行なった。

1. 抗菌力

BRL25000 は AMPC と CVA の合剤であって、 β -lactamase を産生する諸臨床分離菌株に対して優れた抗菌力を示し、特に β -lactamase 産生の *Bacteroides fragilis*, *N. gonorrhoeae* では優れた併用効果が認められている。また β -lactamase 産生の *E. coli*, *Klebsiella* spp., indole 陰性の *Proteus* においても同様な成績が得られている³⁾。

今回、われわれの行なった検討でも *S. aureus* に対する本剤の MIC は良好であって、0.78 $\mu\text{g/ml}$ で 84% の菌株がその発育を阻止され、AMPC より 1~2 段階優れた感受性が示された。

一方グラム陰性桿菌のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* の 3 菌種はともに AMPC より極めて優れた抗菌力が得られ、*E. coli* では 50 株中 40 株が 25

Table 5 Laboratory findings before and after BRL25000 administration

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (K.U.)		GPT (K.U.)		A-P (K.A.)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)		CRP	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	H. K.	386	396	12.4	12.5	35.0	34.0	8,100	6,900	21.6	23.1	20	19	7	6.1	6.2	19.0	17.0	1.20	1.10	+	-	
2	S. H.	414	410	13.6	13.9	38.0	39.0	11,200	5,900	29.8	27.6	23	19	20	4.9	5.2	21.0	17.0	1.31	1.29	3+	-	
3	H. O.	404	413	13.0	13.3	38.1	38.3	8,300	7,600	26.5	28.2	21	18	14	7.2	6.6	17.0	16.0	1.01	0.98	+	-	
4	K. T.	473	470	13.9	13.8	41.1	40.2	7,300	6,900	29.6	27.4	23	20	16	5.9	6.3	19.0	18.0	1.20	1.20	5+	-	
5	C. T.	420	416	13.5	13.8	40.1	41.0	7,800	7,200	21.8	24.5	19	20	18	5.2	5.6	18.0	17.5	1.01	1.10	N.T.	N.T.	
6	K. I.	396	402	12.5	12.8	37.0	37.5	6,900	6,800	24.8	25.1	18	19	17	10	4.9	5.2	16.5	15.8	1.01	0.98	N.T.	N.T.
7	C. Y.	377	365	11.9	11.5	35.6	34.9	8,800	7,100	23.4	22.1	14	15	13	10	4.4	4.3	12.6	11.2	0.92	0.94	+	-
8	T. U.	312	336	10.9	10.9	31.6	31.5	9,100	8,100	20.4	20.9	29	25	24	23	4.2	4.1	19.0	18.1	1.28	1.25	2+	-
9	K. H.	442	452	14.3	14.6	39.0	40.8	6,200	7,100	27.1	26.6	10	11	8	3.6	3.7	15.0	14.2	1.03	1.02	N.T.	N.T.	
10	K. T.	412	430	12.6	12.9	38.5	38.6	11,200	7,400	24.4	22.3	16	15	14	4.2	3.9	19.6	17.3	1.12	1.08	2+	-	
11	R. O.	433	445	13.1	13.8	40.0	40.9	13,100	7,200	26.6	24.2	16	15	14	13	5.5	5.3	20.4	16.4	1.12	0.96	5+	+
12	M. W.	418	436	12.8	13.1	38.9	39.0	9,900	6,600	22.6	23.6	18	14	16	10	5.0	4.8	18.0	15.2	1.02	0.96	2+	-
15	M. M.	446	459	13.1	13.8	38.9	39.0	10,100	7,300	29.6	28.1	20	16	19	7	5.2	5.4	20.6	14.2	1.00	0.98	6+	-
16	A. F.	435	460	13.0	13.8	40.0	40.6	4,300	4,500	25.5	24.4	13	14	12	11	4.8	5.0	15.0	14.2	1.08	0.96	2+	-
17	A. K.	465	469	14.0	14.7	41.5	42.3	11,500	5,200	29.6	28.0	22	20	19	19	6.6	5.9	16.0	13.6	1.12	0.96	6+	2+
18	N. Y.	421	418	13.8	13.6	39.5	39.0	7,900	7,700	24.6	29.6	23	20	16	7.7	7.2	16.5	16.7	1.12	1.09	-	-	
19	S. U.	436	433	13.9	14.2	40.5	41.5	12,900	7,200	20.9	21.1	17	19	14	18	5.9	5.5	19.0	16.0	1.21	1.12	8+	2+
20	F. H.	356	386	12.0	12.3	34.5	34.6	9,600	5,500	24.8	23.6	10	14	18	10	4.1	4.2	12.0	13.1	0.89	0.90	+	-
21	J. M.	412	421	13.1	13.8	38.3	39.0	8,100	7,500	28.5	26.6	16	15	8	7.6	6.8	16.6	15.2	0.96	1.00	+	-	
22	A. M.	335	355	11.6	11.8	33.1	34.5	12,100	7,000	26.2	24.3	19	17	14	8	5.9	5.4	14.3	13.7	0.94	0.90	3+	-
23	S. F.	380	395	12.3	12.8	37.1	37.8	7,900	7,800	28.5	29.1	23	21	17	6.9	6.8	13.0	15.0	0.99	0.96	-	-	
24	S. H.	396	388	13.0	12.9	38.0	37.6	8,900	5,100	24.3	25.6	10	10	8	7	4.0	4.1	12.5	13.1	0.89	0.93	+	-
25	T. O.	460	438	14.3	13.8	42.0	40.5	8,100	7,700	23.1	26.6	26	27	19	24	4.8	5.2	19.0	18.0	1.26	1.27	-	-

B : Before, A : After, N.T. : Not tested.

$\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し, $6.25 \mu\text{g/ml}$ と $25 \mu\text{g/ml}$ に 2 峰性の peak がみられた。

AMPC に自然耐性を示す *K. pneumoniae* 50 株の検討では, 本剤の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $6.25 \mu\text{g/ml}$ で 92% の菌株が発育を阻止され極めて優れた併用効果が確認された。

P. mirabilis に対する本剤の MIC は AMPC とほぼ同等もしくはやや良好な感受性を示し, peak 値は $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ にあった。また臨床分離菌株のうち AMPC に $100 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の MIC を示した *S. aureus* 5 株, *E. coli* 25 株, *K. pneumoniae* 25 株, *P. mirabilis* 10 株に対する本剤の MIC は, $0.39 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であって READING らの成績に一致した。

以上の成績は本剤の β -lactamase 産生の耐性菌に対する有効性を示すものである。

2. 吸収・排泄

健康成人に本剤 750 mg を空腹時使用したときの AMPC および CVA の血中濃度はともに 1.5 時間に peak があり, $4 \mu\text{g/ml}$ 前後の値が得られたが, 食後使用では 2~3 時間に peak を認め, $2 \sim 3 \mu\text{g/ml}$ の低値を示した。

また AMPC/CVA ratio は空腹時使用では $1.0 \sim 1.9$ であるのに対して, 食後使用では, $1.5 \sim 2.6$ と大きい傾向であった。この成績は両剤の優れた併用効果発現の濃度比率が 2:1 であることを勘案するとほぼ満足すべきものと考えられる。

本剤空腹時使用の平均尿中濃度は AMPC, CVA とともに内服後 2~4 時間に最高値を示し, AMPC は $1,125 (875 \sim 1,475) \mu\text{g/ml}$, CVA は $455 (345 \sim 580) \mu\text{g/ml}$ の

濃度が得られた。食後使用でも 2~4 時間に最高値を示し, AMPC $2,051 (650 \sim 3,700) \mu\text{g/ml}$, CVA $273 (105 \sim 505) \mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。

3. 臨床成績

急性扁桃炎, 急性気管支炎, 慢性気管支炎, 急性膀胱炎など内科系感染症 25 症例に対する臨床効果は有効以上 24 例, やや有効 1 例で, 極めて良好な成績であった。特に ABPC または AMPC 無効例に本剤を使用し, 有効の臨床効果が得られた症例が 5 例 (Case No. 3, 7, 11, 22, 23) に認められた。

この事実は本剤の抗菌力の特徴を示すものであり注目された。

今回の検討成績では 1 例に軽度の食欲不振を認めたが, 投薬を中止するほどではなかった。また本剤の使用によると思われる臨床検査値の異常変動は経験されなかった。

文 献

- 1) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL25000, 1981 (長崎)
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定改定委員会: 最小発育阻止濃度測定法改定について. *Chemotherapy* 22(6): 1126~1128, 1974
- 3) 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
- 4) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(5): 852~857, 1977

A CLINICAL EVALUATION OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN)

FUMIO MATSUMOTO, YOSHIE KUROSU and CHIZUKO KOBAYASHI
Department of Infections Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing
and Hygienic School Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI and EIGORO SUGIURA
Central Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

TETSURO HIRABAYASHI, MASAYUKI MORITA and KAZUNORI TAKETOMI
Pharmacy, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

BRL25000, a formulation drug of amoxicillin and clavulanic acid, was investigated for its antibacterial activity, absorption, excretion and clinical effects and the following results were obtained.

1. BRL25000 had potent activity against strains of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*, isolated from patients, and the MIC peaks of each strain were 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ and 0.78 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2. Serum levels were determined after oral administration of 750mg of BRL25000 with 150ml of water to four healthy adult volunteers, in the fasting and non-fasting states respectively. The serum levels reached a peak at 1.5 hr. after administration in the fasting and 2hrs. in the non-fasting state. The peak levels obtained were 4.37 $\mu\text{g/ml}$ of amoxicillin and 4.19 $\mu\text{g/ml}$ of clavulanic acid in the fasting and 3.15 $\mu\text{g/ml}$ of amoxicillin and 1.93 $\mu\text{g/ml}$ of clavulanic acid in the non-fasting state. The concentration ratio of each component in the serum was 1.0 to 2.0 and the ratio of non-fasting was larger than that of fasting. The peak urinary concentrations of the component of the drug were observed 2-4hr. after dosing, and were 1,125 $\mu\text{g/ml}$ for amoxicillin and 455 $\mu\text{g/ml}$ for clavulanic acid when fasted and 2,051 $\mu\text{g/ml}$ for amoxicillin and 273 $\mu\text{g/ml}$ for clavulanic acid at non-fasted. The urinary recovery rates 0-6hr. after administration were 59.0% for amoxicillin, and 43.4% for clavulanic acid when fasted and 72.5% for amoxicillin, and 24.3% for clavulanic acid when non-fasted.

3. Clinical results were obtained from 25 cases, consisting of 6 of acute tonsillitis, 4 of acute bronchitis, 1 of chronic bronchitis and 14 cases of acute cystitis. The therapeutic effects (dosage 4-8 tabs/day) were excellent in 3 of acute tonsillitis, 2 of acute bronchitis, 6 of acute cystitis, and good in 1 of chronic bronchitis and 8 of acute cystitis. BRL25000 obtained good effectiveness in 5 cases in which pretreatment with amoxicillin or ampicillin was evaluated as poor. No abnormal clinical and laboratory findings were observed.