

BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) における基礎的・臨床的検討

大久保 滉・岡本 綾子・上田 良弘
前原 敬悟・間瀬 勘司・米津 精文
関西医科大学第一内科学教室

Amoxicillin (AMPC) と Clavulanic acid (CVA) を 2:1 に配合した BRL25000 について基礎的・臨床的に検討した結果、次のような結論を得た。

1) 抗菌力: *S. aureus* はほとんどの株が 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *E. coli* では 0.8~50 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものもあって, 3.1 $\mu\text{g/ml}$ を中心に 50 $\mu\text{g/ml}$ より小さい MIC であった。*P. mirabilis* では, ほとんどすべてが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった。この他, 他のグラム陰性桿菌にも耐性菌が少なく, Cephalexin (CEX) と同等以上の抗菌力を示した。

2) 血中濃度, 尿中排泄: 健康成人に BRL25000 の 750 mg を空腹時および食後に投与 (Cross over 法) し, その濃度推移を測定したところ, AMPC の血中濃度のピークは2時間後にあり, 食事の影響はわずかであった。一方, CVA の血中濃度のピークは1時間後にあり, 食事により低下の傾向を示した。

尿回収率は AMPC では食後投与で空腹時投与より増加していたが, CVA は逆であった。
3) 臨床効果: 本剤を 35 例に投与し, 有効率は呼吸器感染症で 77.8% (14/18), 尿路感染症で 100% (7/7), その他の感染症には 77.8% (7/9) で, 全体的には 82.4% (28/34) であった。

副作用としては, 悪心・嘔吐による投与中止が1例, 悪心・食欲不振が1例みられた以外, 特記すべきものはなく, 臨床検査所見にも特に本剤に起因すると考えられる変化はなかった。

以上の成績から, BRL25000 は優れた内服抗生剤と考えられた。

Ampicillin (ABPC) に似た広域スペクトラムをもつ半合成 penicillin である Amoxicillin (AMPC) と, *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 が産生する β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) を 2:1 の比率で配合した BRL25000 は, β -lactamase 産生菌に優れた抗菌力を発揮することが認められている¹⁾。

今回, われわれはこの BRL25000 について基礎的・臨床的検討を行なったので報告する。

I. 感受性検査

1) 方法

各種臨床分離菌株に対する CVA, および内服抗生剤である AMPC と Cephalexin (CEX) の MIC を BRL 25000 のそれと比較検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法²⁾により, 接種菌量は原液 (10⁸/ml) および 100 倍希釈液 (10⁶/ml) の両者で行なった。

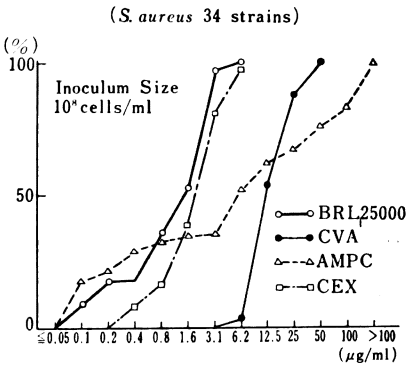
2) 結果

Staphylococcus aureus 34 株に対する BRL25000 の MIC は1株を除くすべてが 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布している。これに対し, AMPC では 0.1~1.6 $\mu\text{g/ml}$ の感受性株と 6.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株とに分かれ,

CEX では 0.4~6.2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。また CVA 単独の MIC は 6.2~50 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1)。

これら薬剤間の感受性相関をみると, Fig. 2 のように BRL25000 の MIC は AMPC より劣るものは7株で,

Fig. 1 Susceptibility of clinical isolates to BRL25000



Drug		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL25000	10 ⁸		3	3		6	9	12	1						34
CVA	10 ⁸								1	17	12	4			34
AMPC	10 ⁸		6	1	3	1	1		6	3	2	3	2	6	34
CEX	10 ⁸				3	2	8	15	6						34

Fig. 2 Sensitivity correlogram

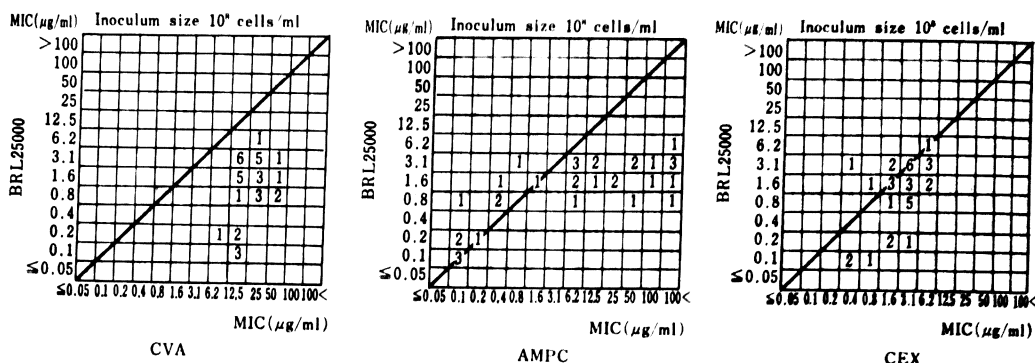
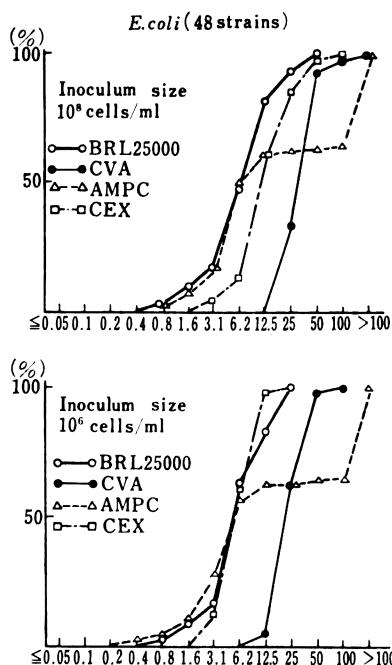
S. aureus 34 strains

Fig. 3 Susceptibility of clinical isolates to BRL25000



Drug		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸					1	3	4	15	16	6	3			48
	10 ⁶					1	3	5	21	10	8				48
CVA	10 ⁸										16	29	7	1	48
	10 ⁶										2	28	17	1	48
AMPC	10 ⁸					1	2	5	16	4	2		1	17	48
	10 ⁶					1	1	3	8	14	3		1	17	48
CEX	10 ⁸								2	4	23	12	6	1	48
	10 ⁶								6	23	18	1			48

ほとんどの株が AMPC より優れている。CEX との比較でも 4 株を除いて BRL25000 の方が MIC が小さかった。

Escherichia coli 48 株に対する BRL25000 の MIC は、0.8~50 μg/ml に分布している。その累積分布曲線は本剤が最も低濃度に位置し、次いで CEX, CVA で、AMPC は本剤と同様の線上にあるものと CVA より MIC の大きいものがある。菌液 10⁶/ml においては、本剤と CEX はほぼ同様の傾向を示した (Fig. 3)。Fig. 4 の相関図をみると、これらの関係がよく示されている。

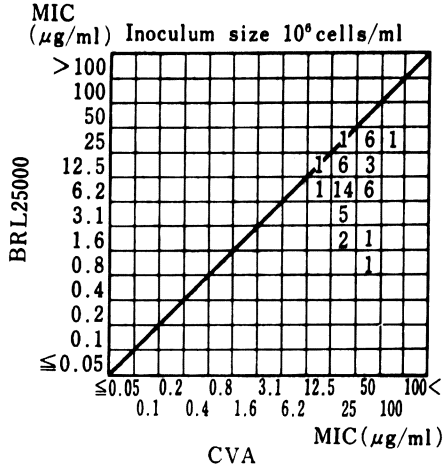
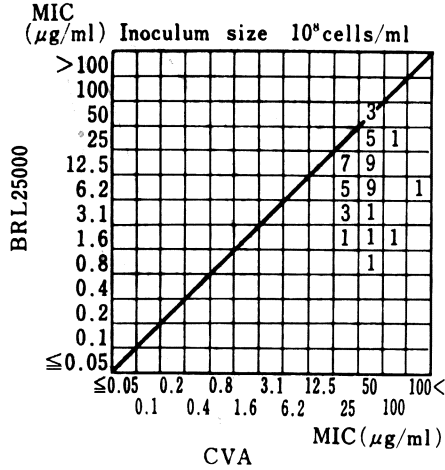
Klebsiella sp. 38 株に対する BRL25000 の MIC は 0.05 μg/ml 以下の小さいものもあるが、多くは 1.6~6.2 μg/ml にあり、すべての株が 50 μg/ml 以下に分布している。10⁶/ml においては、これらの菌に対する MIC は殊に 10⁶/ml での MIC が 6.2~50 μg/ml あたりにあった株で低くなるものがある。また、累積曲線では BRL25000 が最も低濃度に位置し、CEX, CVA 次いで AMPC の順になっている (Fig. 5)。Fig. 6 に示した相関図でみると AMPC 単独よりも本剤がはるかに優れ、CEX よりもほとんどの株で優っていることがわかる。

Proteus mirabilis 41 株に対する BRL25000 の MIC は 0.8~12.5 μg/ml にあり、AMPC の感受性株とはほぼ同様の MIC を示している (Fig. 7)。CEX の MIC は 12.5~25 μg/ml に分布し、CVA では 50~100 μg/ml である。Fig. 8 の相関図でみると BRL 25000 は CEX より 2~4 管優れており、AMPC との対比では優れているものもあるが、劣るものもあることがわかる。

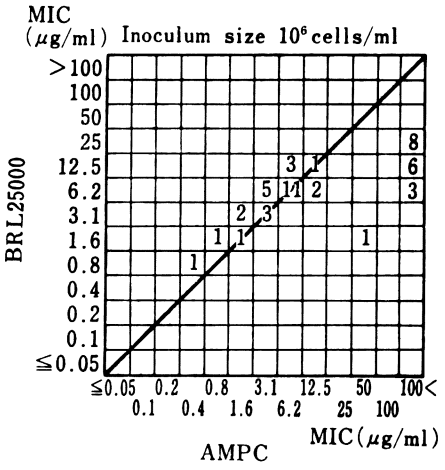
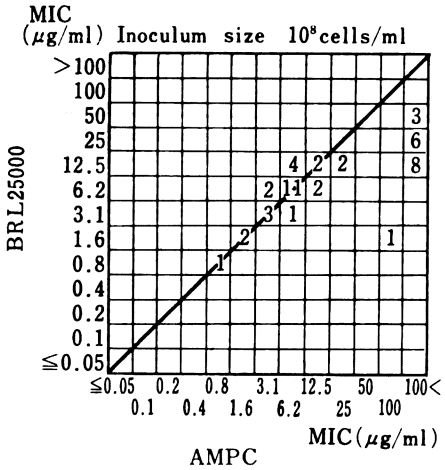
Proteus vulgaris 10 株に対する BRL25000 の MIC は 0.8~50 μg/ml, *Proteus inconstans* 10 株に対しては 12.5~100 μg/ml 以上、および *Proteus rettgeri* 13 株に対しては 12.5~100 μg/ml で、10⁶/ml では一部

Fig. 4 Sensitivity correlogram

E. coli 48 strains (1)



E. coli 48 strains (2)



E. coli 48 strains (3)

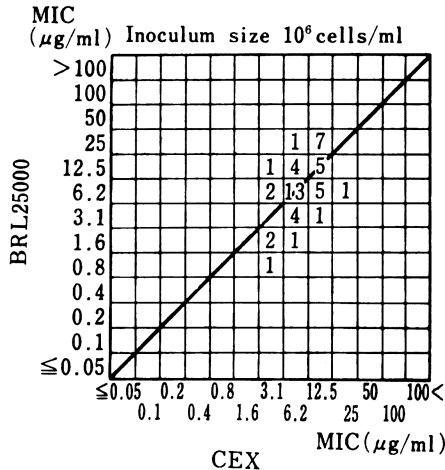
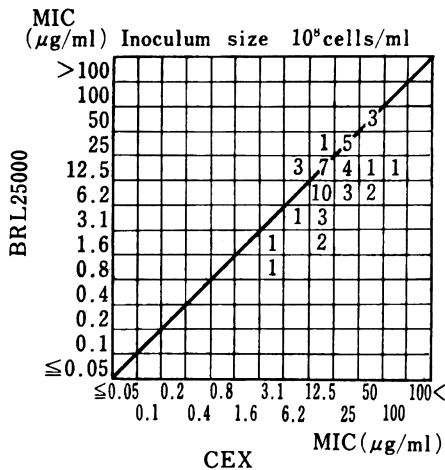
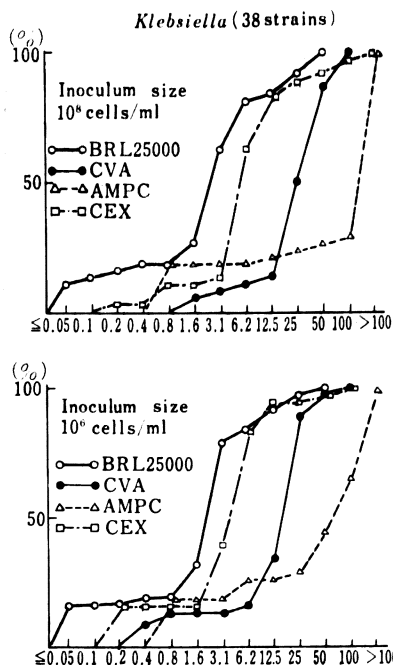


Fig. 5 Susceptibility of clinical isolates to BRL25000



Drug		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸	4	1	1	1		3	14	7	1	3	3			38
	10 ⁶	6		1		5	18	2	3	2	1				38
CVA	10 ⁸					2	1	1	1	14	14	5			38
	10 ⁶			3	2			1	7	21	3	1			38
AMPC	10 ⁸					7			1	1	1	1	27		38
	10 ⁶				7		3		1	6	8	13			38
CEX	10 ⁸		1	3		1	19	8	2	1	2	1			38
	10 ⁶		6			9	17	4		1	1				38

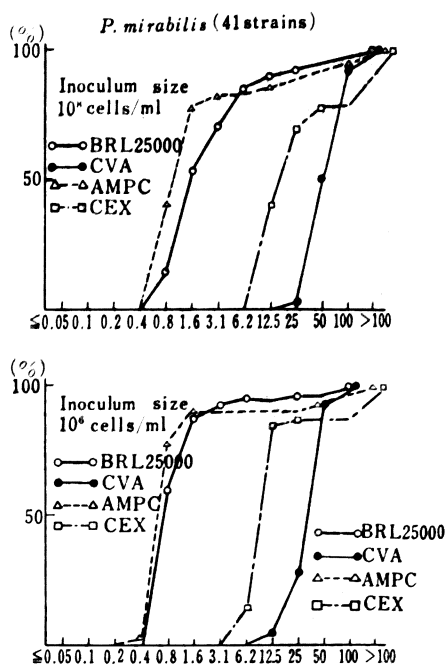
の菌株で良くなっている。これらの *Proteus* 属には BRL25000 の MIC が最も低い、*Proteus morganii* 7 株に対しては AMPC および CEX と同様、本剤も 50 µg/ml 以上の耐性を示した (Table 1~4)。

Citrobacter freundii 9 株については、BRL25000 の MIC が 0.05 µg/ml 以下の著明な感受性株 2 株 (AMPC および CEX ではこのような株はなかった。) と 25 µg/ml 以上の株とがあるが、100 µg/ml 以上の耐性株は AMPC や CEX より少ない (Table 5)。

Citrobacter diversus 8 株に対する BRL25000 の MIC は CEX とほぼ同等あるいはやや優れている程度であった。AMPC および CVA では 100 µg/ml 以上のものが約半数認められるが、本剤ではそのような耐性株はなかった (Table 6)。

Enterobacter cloacae 6 株については 0.05 µg/ml 以下のものから 100 µg/ml 以上のものまで広く分布しているが、AMPC や CEX より高度耐性のものは少な

Fig. 7 Susceptibility of clinical isolates to BRL25000



Drug		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸					6	16	7	6	4	1			1	41
	10 ⁶					25	11	2	1		1		1		41
CVA	10 ⁸										1	20	19	1	41
	10 ⁶									2	10	26	3		41
AMPC	10 ⁸					17	15	2		1	1	2	1	2	41
	10 ⁶				1	31	5				1	2	1		41
CEX	10 ⁸										19	10	3	9	41
	10 ⁶									6	29	1		5	41

いようである (Table 7)。

II. 体内分布

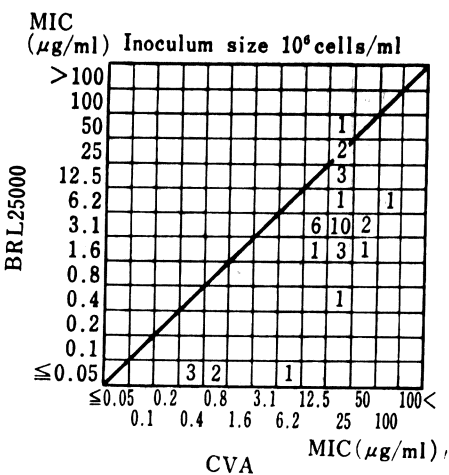
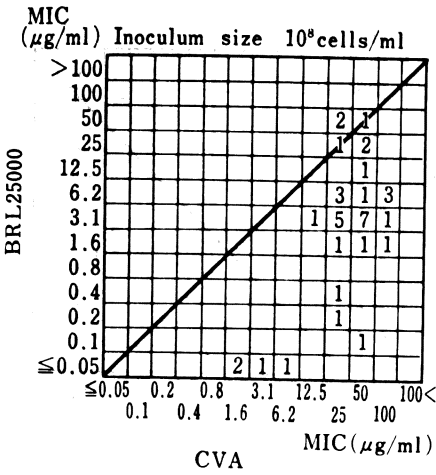
ヒト血中濃度と尿中排泄

1) 方法

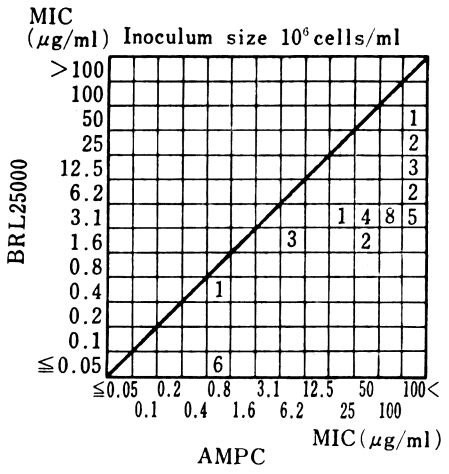
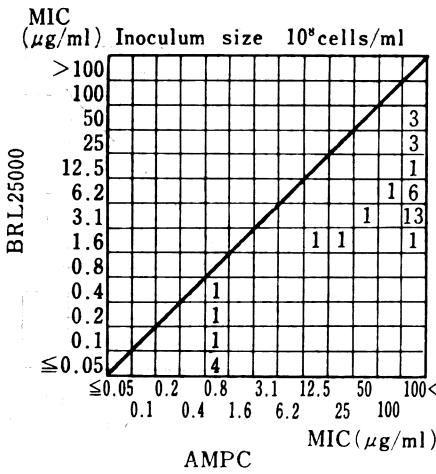
AMPC では培地に Antibiotic Medium No.2 を用いて *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、CVA には Penicillin G 60 µg/ml を含む Nutrient Agar 培地を用い、*Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とし、いずれも帯培養法³⁾により測定した。なお、希釈液としては、血中濃度測定にはヒト血清、尿中濃度測定には pH 6.5 のクエン酸緩衝液を用いた。

健康成人 5 名に BRL25000 を 750 mg (375 mg 2 錠) 内服させ、以後 30 分、1、2、4、6 時間目に採血し、一方、2 時間毎に採尿し AMPC と CVA の測定に供した。なお、空腹時と一定食後の cross over 法で比較検討した。

Fig.6 Sensitivity correlogram
Klbsiella 38 stranis (1)



Klbsiella 38 stranis (2)



Klbsiella 38 stranis (3)

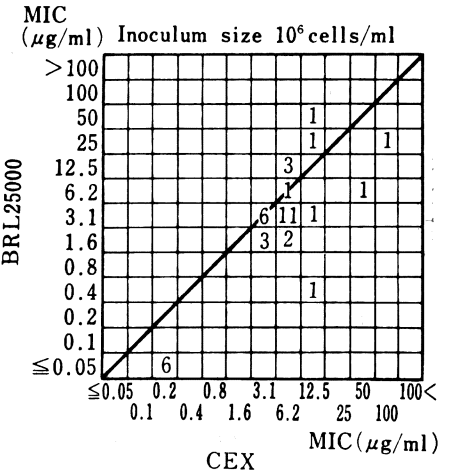
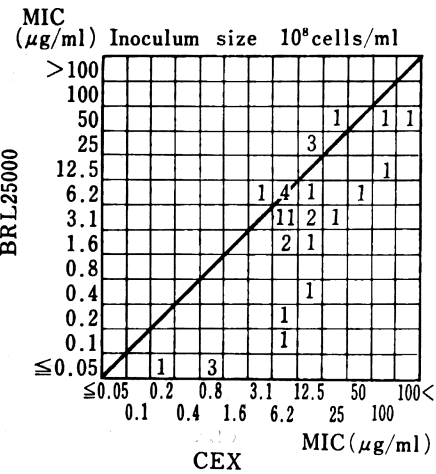
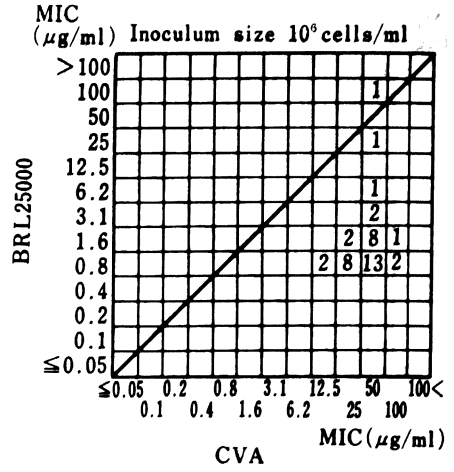
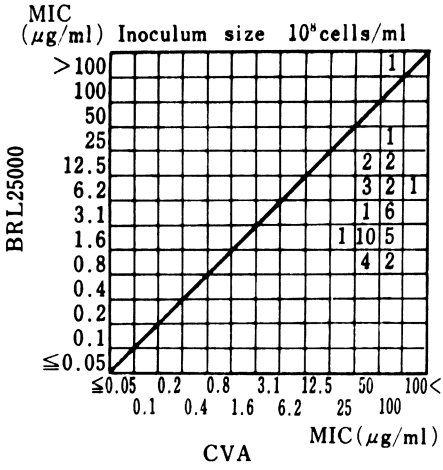
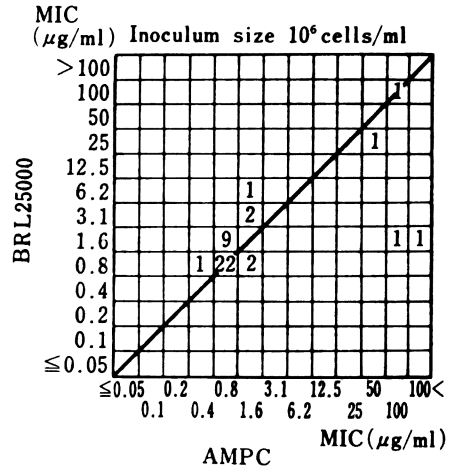
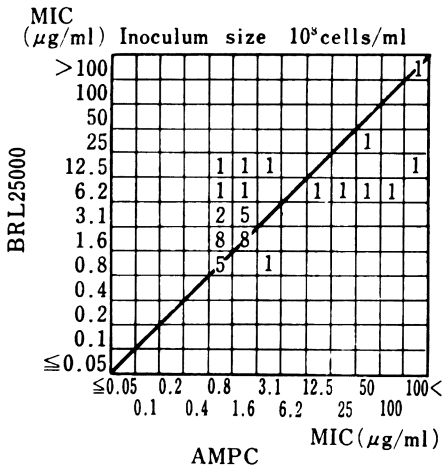


Fig.8 Sensitivity correlogram
P. mirabilis 41 strains (1)



P. mirabilis 41 strains (2)



P. mirabilis 41 strains (3)

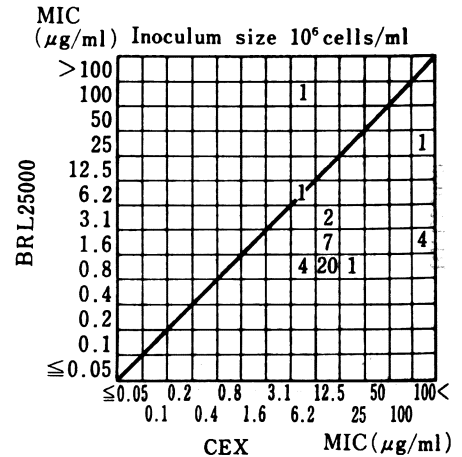
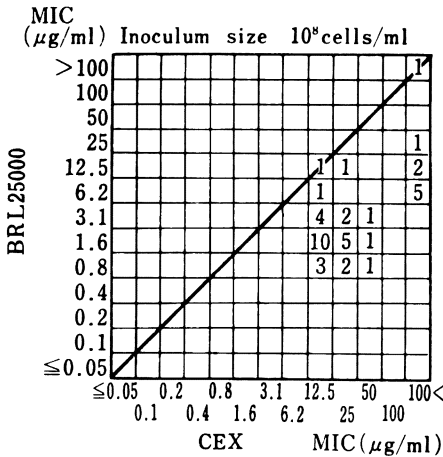


Table 1 Susceptibility of *P. vulgaris* (10 strains)

Drug	Inoculum size	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸					1		2	3	1	2	1			10
	10 ⁶				1	2		1	4	2					10
CVA	10 ⁸											6	4		10
	10 ⁶									1	3	6			10
AMPC	10 ⁸								1			1		8	10
	10 ⁶								1			3	3	3	10
CEX	10 ⁸										2	1		7	10
	10 ⁶								2	1	1	2	1	3	10

(μg/ml)

Table 2 Susceptibility of *P. inconstans* (10 strains)

Drug	Inoculum size	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸									1			4	5	10
	10 ⁶						1					4	5		10
CVA	10 ⁸												8	2	10
	10 ⁶											4	6		10
AMPC	10 ⁸								1				1	8	10
	10 ⁶							1				1	2	6	10
CEX	10 ⁸										1	1	1	7	10
	10 ⁶									2	2	3	3		10

(μg/ml)

Table 3 Susceptibility of *P. rettgeri* (13 strains)

Drug	Inoculum size	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸									2	1	2	8		13
	10 ⁶				1		1		2			6	3		13
CVA	10 ⁸											2	8	3	13
	10 ⁶										1	6	4	2	13
AMPC	10 ⁸						1						1	11	13
	10 ⁶					1					1	2	1	8	13
CEX	10 ⁸						2				1		1	9	13
	10 ⁶						2	1	1			3	2	4	13

(μg/ml)

Table 4 Susceptibility of *P. morganii* (7 strains)

Drug	Inoculum size	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸											1	4	2	7
	10 ⁶							1				1	3	2	7
CVRA	10 ⁸											2	2	3	7
	10 ⁶											4	3		7
AMPC	10 ⁸												2	5	7
	10 ⁶											3	3	1	7
CEX	10 ⁸													7	7
	10 ⁶										1	1		5	7

(μg/ml)

Table 5 Susceptibility of *C. freundii* (9 strains)

Drug	Inoculum size	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸	2				1					1		3	2	9
	10 ⁶	2				1				1		3	2		9
CVA	10 ⁸						1			1	1	3	3		9
	10 ⁶						1			1	3	1	3		9
AMPC	10 ⁸									2	1			6	9
	10 ⁶				1				2	1		1		4	9
CEX	10 ⁸							1	1	1				6	9
	10 ⁶				2				1	1	1			4	9

(μg/ml)

Table 6 Susceptibility of *C. diversus* (8 strains)

Drug	Inoculum size	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸						1	2	3		2				8
	10 ⁶					1	5			2					8
CVA	10 ⁸											2	4	2	8
	10 ⁶										3	2	2	1	8
AMPC	10 ⁸									1	2			5	8
	10 ⁶					1			1	1			1	4	8
CEX	10 ⁸								5	1			1	1	8
	10 ⁶							5	1	1		1			8

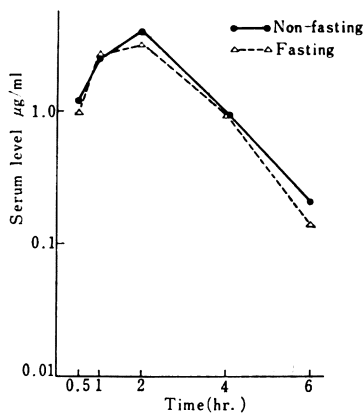
(μg/ml)

Table 7 Susceptibility of *E. cloacae* (6 strains)

Drug	Inoculum size	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
BRL 25000	10 ⁸	1		1					1				2	1	6
	10 ⁶	1		1			1						3		6
CVA	10 ⁸									1		4		1	6
	10 ⁶									1	2	2		1	6
AMPC	10 ⁸									2				4	6
	10 ⁶				1		2							3	6
CEX	10 ⁸									1				5	6
	10 ⁶								1	1	1			3	6

(μg/ml)

Fig. 9 Mean serum levels of AMPC after oral administration (750 mg) of BRL25000 (n=5)



2) 結果

a) AMPC の血中濃度および尿中排泄

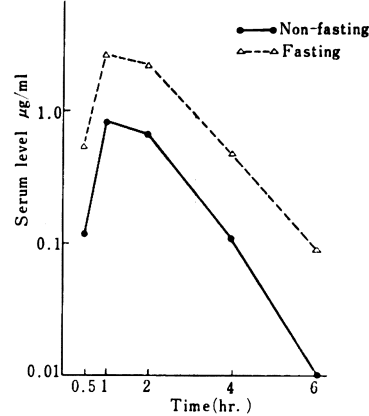
空腹時投与群，食後投与群ともに血中濃度のピークは2時間後にあり，その高さは空腹時投与では平均 3.30 μg/ml，食後投与では平均 4.14 μg/ml で，Fig.9および Table 8 のようにほとんど食事の影響がみられないようである。

尿中回収率は Table 9 のように，6時間までに空腹投与では平均 26.4%，食後投与では 51.4% である。ただし，後者の場合は 25.9~94.1% 以上と非常に個体差が大きく，これは尿量に大差があったためであろうかと思われる。

b) CVA の血中濃度および尿中排泄

AMPC と異なり，血中濃度のピークは1時間後にみられ，また食事の影響がみられた。空腹時投与の平均ピーク値は 2.75 μg/ml，食後投与では 0.83 μg/ml であ

Fig. 10 Mean serum levels of CVA after oral administration (750 mg) of BRL25000 (n=5)



った (Fig. 10, Table 8)。

尿中排泄は AMPC の場合とは逆の関係を示し，6時間までに，食後投与で 28.1% であるのに対し，空腹時投与では 43.3% と高かった (Table 9)。

III. 臨床的検討

1) 対象

対象患者は，昭和 55 年 8 月から 56 年 2 月にかけて当内科を訪れた主として外来患者（一部入院症例）の，男 9 例，女 26 例の計 35 例で，年齢は 15 歳より 72 歳にわたっている (Table 10)。

呼吸器感染症は 18 例で，その内訳は上気道感染症 8 例，急性気管支炎 7 例，慢性気管支炎の急性増悪 2 例，汎細気管支炎 1 例である (Table 11)。

尿路感染症では，急性膀胱炎 5 例，急性腎盂腎炎 2 例および慢性腎盂腎炎 1 例の計 8 例が対象となった (Table 12)。

Table 8 Serum levels of AMPC and CVA after oral administration (750mg) of BRL25000

(n = 5)

Time (hr.)			Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
			1/2	1	2	4	6
AMPC	Fasting	Y. U.	0.86	3.0	2.54	0.48	0.06
		F. U.	1.35	2.2	2.0	0.53	0.14
		Ka. M.	2.6	4.6	4.1	0.82	0.18
		Ke. M.	0.1	2.2	3.55	1.95	0.22
		S. Y.	0.25	1.85	4.3	1.02	0.13
		Mean	1.03	2.77	3.30	0.96	0.15
	Non-fasting	Y. U.	1.2	3.4	7.8	0.25	0.03
		F. U.	2.3	3.7	2.4	0.58	0.10
		Ka. M.	0.37	2.4	3.8	1.56	0.3
		Ke. M.	2.3	2.3	3.7	0.97	0.11
		S. Y.	trace	1.17	3.0	1.42	0.58
		Mean	1.23	2.59	4.14	0.96	0.22
CVA	Fasting	Y. U.	0.56	3.1	1.3	0.08	trace
		F. U.	0.5	0.76	0.24	0.01	trace
		Ka. M.	1.6	4.9	3.3	0.62	0.06
		Ke. M.	0.05	3.6	2.7	0.84	0.28
		S. Y.	0.06	1.4	3.8	0.88	0.12
		Mean	0.55	2.75	2.27	0.49	0.09
	Non-fasting	Y. U.	0.36	2.1	1.05	0.06	trace
		F. U.	0.23	0.53	0.12	0.01	trace
		Ka. M.	0.01	0.9	0.95	0.18	0.02
		Ke. M.	trace	0.58	0.46	0.26	0.01
		S. Y.	trace	0.02	0.84	0.02	0.01
		Mean	0.12	0.83	0.68	0.11	0.01

Table 9 Urinary recovery of AMPC and CVA after oral administration (750mg) of BRL25000

(n= 5)

Time (hr.)			Urinary recovery (%)			
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	Total
AMPC	Fasting	Y. U.	19.8	8.0	6.6	34.4
		F. U.	23.1	5.6	1.4	30.1
		Ka. M.	12.5	12.6	3.3	28.4
		Ke. M.	7.5	4.0	3.9	15.4
		S. Y.	7.0	10.5	6.4	23.9
		Mean	14.0	8.1	4.3	26.4
	Non-fasting	Y. U.	65.3	21.9	6.9	94.1
		F. U.	31.5	18.2	6.3	56.0
		Ka. M.	13.8	37.0	3.8	54.6
		Ke. M.	14.4	8.0	4.2	26.6
		S. Y.	13.0	7.9	5.0	25.9
		Mean	27.6	18.6	5.2	51.4
CVA	Fasting	Y. U.	63.8	11.2	1.9	76.9
		F. U.	10.6	2.7	0.2	13.5
		Ka. M.	15.6	25.3	5.5	46.4
		Ke. M.	14.2	16.6	2.3	33.1
		S. Y.	10.9	27.4	8.5	46.8
		Mean	23.0	16.6	3.7	43.3
	Non-fasting	Y. U.	43.5	25.5	4.0	73.0
		F. U.	4.4	4.2	0.8	9.4
		Ka. M.	18.0	8.6	3.3	29.9
		Ke. M.	10.4	8.0	2.0	20.4
		S. Y.	2.6	3.9	1.3	7.8
		Mean	15.8	10.0	2.3	28.1

Table 10 Distribution of the cases treated
with BRL25000 (Age and Sex)

Age	Female	Male	Total
15~19	3	2	5
20~29	6	4	10
30~39	8		8
40~49	5	2	7
50~59	1	1	2
60~69	1		1
70~79	2		2
	26	9	35

その他、急性大腸炎 5 例、慢性胆嚢炎 1 例、疑腎周囲炎 1 例、リンパ節炎 2 例にも投与した (Table 13)。

原因菌と思われる分離菌は、呼吸器感染症では *S. aureus* 5 例、 α -*Streptococcus* 1 例、*S. pyogenes* 1 例、*K. pneumoniae* と *E. coli* (慢性気管支炎の急性増悪 1 例) 1 例、*H. influenzae* (汎細気管支炎) 1 例で、他は原因菌が不明である。

尿路感染症では 8 例中 7 例が *E. coli* (うち 1 例は *Klebsiella* との混合感染) で、骨髄増生症候群を基礎疾患とする他の 1 例は *S. epidermidis* であった。

その他の疾患では、*Salmonella* 属による大腸炎 2 例以外は原因菌が不明であった。

2) 投与量、投与方法

すべて経口投与で、1 回投与量はほとんどの例が 375 mg 錠 1 日 3 回〜4 回の投与である。一部の症例 (計 5 例) には、187.5 mg 錠を投与した。

投与期間は 3〜12 日間であった。

3) 効果判定基準および副作用についての検討

原因菌のわかっているものについては、その消長から細菌学的効果を判定し、また臨床症状と検査所見の経過より臨床的效果を著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) と 4 段階に評価した。

副作用については自覚症状、主として消化器症状 (悪心、嘔吐、腹痛ないし腹部膨満感、下痢など) に注意し、発疹、発熱状態に留意するとともに、血球数ないし血清の生化学検査および尿所見などより過敏症状ないし副作用の有無をチェックした。

4) 成績

呼吸器感染症 (Table 11) 18 例中、著効 1 例、有効 13 例、やや有効 1 例、無効 3 例で有効率は 77.8% であった。

著効の 1 例 (No. 7) は 16 歳の男子で、来院 2 日前より咽頭痛および 38°C 台の発熱をきたし、漸次疼痛が強度となり、食物の嚥下も困難であった。初診時、扁桃は両側とも著明に肥大し白苔があり、これより *S. aureus* が分離され、また白血球数 13,300、CRP(冊) であったが、投与 3 日目には自覚症状はほとんど消失し、また白血球数 5,400、CRP(+) となり、さらに 3 日後には CRP も (±) となっていた。

慢性気管支炎の S.H. 例 (No. 16) は *K. pneumoniae* と *E. coli* が喀痰より分離され、いずれも AMPC 耐性 (Disc 法) であったが、本剤投与により菌は消失し有効であった。

骨髄増生症候群で通院、経過観察中の Y.S. 例 (No. 18) は約 1 週間来、咳嗽および喀痰と 37〜38°C 台の発熱をきたしていた。胸部 X 線では Fig. 11 のような微細異常陰影を認めたが、本剤の 1 日 1,125 mg、7 日間投与により Fig. 12 にみるように陰影は消失した。なお、原因菌は *H. influenzae* であった。

尿路感染症 (Table 12) 8 例では、副作用 (悪心、嘔吐) のための 2 日間で投与を中止した 1 例が効果判定不能であったが、他はすべて有効と判定した。

その他の感染症 (Table 13) のうち大腸炎では原因菌不明の 2 例および *Salmonella* の 2 例は有効で、1 例

Table 11 Clinical cases treated with BRL25000

(Respiratory tract infection)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated bacteria	Disc sensit.	Treatment		Response		Side effect
						Daily dose(mg)	Duration (day)	Clinic.	Bac.	
1	N. T.	20 M	Upper R.T.I.			187.5×3	4	Good	Unknown	None
2	U. Y.	19 F	Upper R.T.I.			375×3	3	Good	Unknown	None
3	S. I.	23 M	Upper R.T.I.	Normal flora		375×3	6	Good	Unknown	None
4	N. M.	18 F	Acute pharyngitis	Normal flora		375×3	6	Good	Unknown	None
5	H. U.	24 F	Acute pharyngitis	Normal flora		375×3	6	Poor	Unknown	None
6	E. S.	23 F	Acute tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i>		375×4	4	Good	Unknown	None
7	Y. S.	16 M	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	AMPC (+++)	375×3	6	Excellent	Eradicated	None
8	S. Y.	15 M	Chr. tonsillitis	<i>S. aureus</i>	AMPC (+++)	375×3	11	Fair	Unknown	None
9	S. H.	37 F	Acute bronchitis	Normal flora		187.5×3	4	Good	Unknown	None
10	A. Y.	23 F	Acute bronchitis	Normal flora		375×3	7	Good	Unknown	None
11	K. N.	26 M	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	AMPC (+++)	375×3	7	Good	Eradicated	None
12	S. S.	36 F	Acute bronchitis*	<i>S. pyogenes</i>	AMPC (+++)	375×3	11	Good	Eradicated	None
13	M. N.	20 F	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	AMPC (+)	375×3	4	Good	Eradicated	None
14	S. F.	38 F	Acute bronchitis*	Normal flora		375×3	5	Poor	Unknown	Nausea Anorexia
15	M. T.	48 M	Acute bronchitis	Normal flora		375×3	11	Good	Unknown	None
16	S. H.	42 M	Chr. bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	AMPC (-) (-)	375×3	12	Good	Eradicated	None
17	M. F.	38 F	Chr. bronchitis	<i>S. aureus</i>	AMPC (++)	375×3	6	Poor	Eradicated	None
18	Y. S.	57 M	Panbronchiolitis (Myelop. disorder)	<i>H. influenzae</i>	AMPC (++)	375×3	7	Good	Eradicated	None

* Cold agglutination test (positive).

Table 12. Clinical cases treated with BRL25000 (Urinary tract infection)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated bacteria	MIC (μg/ml)10 ⁶		Treatment		Response		Side Effect
					BRL 25000	AMPC	Daily dose (mg)	Days	Clinical	Bac.	
19	S.N.	44 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (10 ⁴) <i>K. pneumoniae</i>	3.13 3.13	100 100	375 × 3	6	Good	Eradicated	None
20	T.K.	32 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (10 ⁷)		Disc (++)	375 × 4	7	Good	Eradicated	None
21	T.U.	70 F	Acute cystitis (Myeloprolifer. disord.)	<i>S. epidermidis</i> (10 ³)	0.39	3.13	187.5 × 3	7	Good	Eradicated	None
22	M.K.	41 F	Acute cystitis (Mixed con. tiss. dis.)	<i>E. coli</i> (10 ⁴)	6.25	12.5	375 × 3	3	Good	Eradicated	None
23	Y.T.	72 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (10 ⁶)		Disc (++)	375 × 3	4	Good	Eradicated	None
24	R.S.	60 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	6.25	6.25	375 × 3	2	Unknown	Unknown	Nausea Vomiting
25	K.T.	27 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (10 ⁶)		Disc (++)	375 × 3	9	Good	Unknown	None
26	I.K.	42 F	Chr. pyelonephritis	<i>E. coli</i> (10 ⁷)		Disc (++)	375 × 3	6	Good	Unknown	None

Fig. 11
Before RTI Case No. 18 Y. S.



Fig. 12
After RTI Case No. 18 Y. S.



がやや有効であった。慢性胆嚢炎 1 例，リンパ節炎 2 例にも有効であった。しかし，腎周囲炎が疑われた Y. K. 例 (No. 33) は本剤の 7 日間投与で無効であり，本症例には内服剤では不十分であったと思われる。

以上の成績をまとめると，Table 14 に示すように呼吸器感染症の有効率は 77.8% (14/18)，尿路感染症では 100% (7/7)，その他の感染症のそれは 77.8%(7/9) で，全体として 82.4% (28/34) の有効率であった。

副作用は 2 例に認められ，うち 1 例 (No. 24) は投与 2 日目で悪心・嘔吐のための投与を中止した。他の 1 例 (No. 14) は投与 5 日目に悪心・食欲不振をきたした。

本剤投与期間前後の臨床検査成績の推移においては本

剤に起因することが疑われるような異常を認めなかった (Table 15, 16, 17)。

IV. 考 按

AMPC は ABPC を合成した Beecham 研究所 (英国) で benzene 核の p 位に OH 基を導入したもので，グラム陰性菌に対する感受性は ABPC とほぼ同様であるが，血中濃度は ABPC の半量で同等の値が得られるとされており^{4,5)}，これらについてはすでに著者らも検討し報告した⁶⁾。

その後，この AMPC に β-lactamase 阻害作用を持つ CVA を配合することにより β-lactam 系抗生剤耐性菌にも抗菌力を発揮することがわかって⁷⁾，その配合

Table 13 Clinical cases treated with BRL25000

(colitis and others)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated bacteria	Treatment		Response		Side effect
					Daily dose (mg)	Days	Clinical	Bac.	
27	K. T.	43 F	Acute colitis	<i>Salmonella*</i> <i>typhimurium</i>	375 × 3	6	Good	Reduced	None
28	S. I.	28 M	Acute colitis	Normal flora	187.5 × 3	10	Good	Unknown	None
29	M. M.	36 F	Acute colitis		375 × 3	5	Good	Unknown	None
30	Y. S.	52 F	Acute colitis	<i>Salmonella**</i> <i>nagoya</i>	375 × 3	14	Good	Eradicated	None
31	H. N.	33 F	Acute colitis		187.5 × 3	3	Fair	Unknown	None
32	T. K.	46 F	Chr. cholecystitis	Normal flora	375 × 3	7	Good	Unknown	None
33	Y. K.	25 F	Perinephritis suspected		375 × 3	7	Poor	Unknown	None
34	R. U.	30 F	Lymphadenitis (Ingninal)		375 × 3	6	Good	Unknown	None
35	E. A.	19 F	Lymphadenitis		375 × 3	7	Good	Unknown	None

* Disc : AMPC (++)

** MIC (10⁸ cells/ml) : AMPC 1.56μg/ml, BRL 25000 1.56μg/ml

Table 14 Overall clinical efficacy of BRL25000

Diagnosis	No. of Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate*
RTI	18	1	13	1	3	0	77.8%
UTI	8	0	7	0	0	1	100%
Others	9	0	7	1	1	0	77.8%
Total	35	1	27	2	4	1	82.4%

* $\frac{\text{No. of excellent cases} + \text{No. of good cases}}{\text{No. of cases}} \times 100$

Table 15. Laboratory data of the Pt. treated with BRL25000

(Respiratory tract infection)										
No.	Bef. & Aft.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Neutro (Eosin.)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (u)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	526	16.5	11,400	75 (0)	30	28	197	9	1.1
	A	511	16.1	6,600	56 (1)	29	33	176	11	1.0
2	B	455	13.5	4,600	46 (6)	33	6	120	11	1.0
	A									
3	B	533	14.7	8,000	71 (0)	28	18	208	10	1.0
	A	522	14.6	6,700	54 (1)	27	17	187	9	1.1
4	B	433	12.8	8,500	71 (2)	13	6	109	10	0.9
	A	449	13.1	6,500	66 (1)	14	6	183	13	0.9
5	B	442	13.1	8,400	51 (2)	13	7	89	11	0.8
	A	448	13.0	5,200	38 (3)	13	8	99	11	0.8
6	B	459	13.5	12,500	87 (0)	17	6	155	10	0.9
	A	406	11.9	5,900	49 (1)	29	20	146		
7	B	510	15.3	13,300	78 (0)	19	12	345	11	1.1
	A	514	15.2	6,700	56 (2)	16	9	302	10	1.0
8	B	524	15.7	4,900	65 (1)	21	22	175	15	0.9
	A									
9	B	451	11.4	6,500	53 (3)	21	5	169	9	0.8
	A									
10	B	425	12.7	8,000	66 (0)	17	6	127	13	1.0
	A	428	12.7	6,300	73 (0)	17	10	130	12	0.9
11	B	488	15.4	10,800	76 (1)	21	19	180	10	1.0
	A	502	15.9	6,800	78 (0)	22	22	195	12	1.1
12	B	485	14.4	8,000	66 (1)	17	8	158	12	0.8
	A	492	14.5	6,300	52 (4)	24	13	171	10	0.8
13	B	439	11.7	3,900	67 (0)	19	4	116	13	0.8
	A									
14	B	400	13.1	3,500	47 (4)	23	12	86	11	0.9
	A	422	13.6	5,600	68 (2)	20	13	93		
15	B	485	14.2	8,100	58 (1)	18	12	272	14	1.1
	A	509	14.5	6,800	42 (0)	18	14	313	13	1.1
16	B	430	13.5	5,000	60 (2)	20	20	237	19	1.2
	A	463	14.6	4,100	57 (4)	26	18	232	17	1.3
17	B	458	12.7	6,500	75 (2)	14	5	171	13	0.9
	A	444	12.5	6,600	71 (5)	17	7	175	13	0.9
18	B	375	10.9	12,700	39 (1)	51	29	282	9	1.0
	A	398	11.6	24,700	13 (0)	55	35	263		

Table 16. Laboratory data of the Pt. treated with BRL25000

(Urinary tract infection)

No.	Bef. & Aft.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Neutro (Eosin.)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (u)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
19	B	509	14.4	6,400	63 (0)	33	35	146	10	0.8
	A	472	13.2	5,500	53 (2)	29	34	135		
20	B	456	13.2	6,800	59 (1)	15	6	133	14	0.9
	A	468	13.3	5,700	73 (3)	16	13	123	13	0.9
21	B	670	17.2	12,700	88 (3)	34	10	410	17	1.6
	A	665	17.3	14,900	91 (2)				21	1.7
22	B	373	10.9	4,000	60 (0)	27	15	144	16	0.9
	A	392	11.7	4,100	49 (0)	25	14	163	12	0.9
23	B	459	12.7	5,000	59 (0)	18	5	134	11	0.9
	A									
24	B	458	12.4	10,000	76 (0)	22	11	177	13	1.1
	A									
25	B	458	14.0	9,600	80 (0)	18	10	114	12	0.9
	A									
26	B	433	9.7	8,400	81 (1)	19	12	165	11	0.9
	A	424	9.5	4,600	52 (5)	18	13	174	8	0.9

比を検討のうでで製剤化されたのが BRL25000 である。これにつき諸種検討した。

1) 抗菌力

著者らは本剤と AMPC 単独および CVA 単独ならびに CEX について MIC を比較したところ、*S. aureus* に対し本剤が最も優れていた。また *E. coli*, *P. mirabilis* については、特に菌量の少ない場合 (10^6 cells/ml) に、他剤よりも MIC が小さかった。また、*Klebsiella* に対しては、MIC のピーク値は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と CEX より優れていた。以上より、グラム陰性桿菌感染症に期待し得る内服抗生剤であると考えられた。

2) 血中濃度

健康成人に BRL25000 750 mg を空腹時および食後に内服させた際の AMPC の血中濃度のピークは2時間後にあり、空腹時投与で $3.30 \mu\text{g/ml}$ 、食後投与で $4.14 \mu\text{g/ml}$ と食事の影響はほとんど認められなかった。一方、CVA の血中濃度のピークは1時間後にあり、空腹時投与で $2.75 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し、食後投与では $0.83 \mu\text{g/ml}$ と低かった。また、6時間までの尿中回収率は、AMPC の空腹時投与で 26.4%、食後投与では 51.4% となっているが、これは尿量の個体差が大きい

ためと考えられた。しかし、CVA はこれと逆に空腹時投与の方が回収率が高く、これは尿量の差だけでは説明できず、その安定性ないし吸収の差などが影響しているものと考えられ、なお検討を要する。

3) 臨床成績

呼吸器感染症 18 例に対する有効率は 77.8% (14/18) で、原因菌不明の急性咽頭炎、寒冷凝集価上昇の急性気管支炎および *S. aureus* による慢性気管支炎の急性増悪の計 3 例に無効であった。

尿路感染では *Klebsiella* と *E. coli* の混合感染例にも効果を認め、7 例全例を有効と判定した。これは GOLDSTEIN⁷⁾ の成績を裏付けるものとも考えられ、本剤の有用性を示すものであろう。

また、大腸炎、リンパ節炎、胆道感染症にはすべて何らかの効果が認められたが、内服剤ではもともと効果が期待できそうにない腎周囲炎の例には無効であった。

全体的には 82.4% (28/34) という高い有効率が得られ、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などによる感染症に対する内服治療剤としては優れたものと考えられた。

副作用としては 2 例に消化器症状が認められたが、重

Table 17. Laboratory data of the Pt. treated with BRL25000

(Colitis and others)

No.	Bef. & Aft.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Neutro (Eosin.)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (u)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
27	B	533	15.4	3,700	75 (0)	21	9	159	19	1.1
	A	403	11.7	6,000	41 (2)	15	10	128	10	0.9
28	B	423	12.4	10,700	69 (1)	15	8	154	14	0.9
	A									
29	B	395	11.5	4,600	42 (0)	18	8	130	11	0.8
	A									
30	B	407	12.0	6,800	60 (0)					
	A									
31	B	441	13.3	6,100	65 (0)	19	9	180	7	1.0
	A									
32	B	427	12.9	4,600	65 (1)					
	A	421	12.7	3,300	49 (1)	22	8	107	11	1.0
33	B	370	10.8	6,200	71 (0)	15	7	149	9	0.6
	A	426	12.4	10,100	87 (1)	18	12	186	12	0.9
34	B	449	14.3	5,100	61 (3)	19	9	145	13	0.9
	A	412	13.1	4,800	58 (2)	17	7	132	13	0.9
35	B	411	13.4	8,100	73 (0)	20	15	130	14	1.0
	A	446	14.5	5,400	50 (0)	18	9	129	11	1.0

篤なものではなかった。また、臨床検査値の異常などは認められなかった。

文 献

- 1) NEU, H.C. & K.P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamases. Antimicrob. Agents & Chemother. 14(5): 650~655, 1978.
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度測定法. Chemotherapy 16: 98, 1968.
- 3) 大久保 滉, 岡本綾子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定。—とくに帯培養法 Band Culture Method について—日本臨床 31 (2): 441~447, 1973
- 4) SUTHERLAND, R. & G.N. ROLINSON: α -amino *p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL2333), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemother.: 415~414, 1970
- 5) SUTHERLAND, R.; E.A.P. CROYDEN & G.N. ROLINSON: Amoxicillin: a new semi-synthetic penicillin. Br. Med. J. 3: 13~16, 1972.
- 6) 大久保 滉, 岡本綾子, 右馬文彦, 牧野純子: Amoxycillin に関する基礎的臨床的研究. Chemotherapy 21(8): 1497~1502, 1973.
- 7) GOLDSTEIN, F.W.; M.D. KITZIS & J.F. ACAR: Effect of clavulanic acid and amoxycillin formulation against β -lactamase producing Gram-negative bacteria in urinary tract infections. J. Antimicrob. Chemother. 5: 705~709, 1979.

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

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, YOSHIHIRO UEDA,
KEIGO MAEHARA, KANSHI MASE and SEIBUN YONEZU

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka.

BRL25000, a preparation containing two parts of amoxicillin with one part of clavulanic acid as its potassium salt, was examined as to its *in vitro* activity against clinically isolated bacteria, its serum levels and urinary excretion after oral administration before and after meal, as well as to its clinical effectiveness.

The results obtained were as follows :

1) Antibacterial activity *in vitro* :

BRL25000 was found to be active against most of the clinically isolated bacteria showing higher activity against most of *E. coli* and *S. aureus* strains than cephalixin.

2) Serum levels and urinary excretion in humans :

Cross-over studies were carried out administering BRL25000 (750 mg) to five healthy volunteers either fasting or after meal. Concentrations of amoxicillin and those of clavulanic acid in the sera and urine.

No significant difference was detected in the serum levels of amoxicillin between those fasting and those after meal, peak levels being detected two hours after the dosage ; serum concentrations of clavulanic acid after meal were lower than those during fasting.

The urinary excretion rates of amoxicillin six hours after administration was higher after a meal than fasting, whilst clavulanic acid showed the opposite result.

3) Clinical trials :

Thirty five cases with various infections were treated with BRL25000 (187.5~375 mg×3/day). Seventy seven eight percent (14/18) of respiratory tract infection cases responded with good results.

All of 7 cases of urinary tract infection also responded well and BRL25000 was also effective in 77.8% (7/9) of patients with other diseases (colitis, lymphadenitis, cholangitis etc.).

As to side effects, in one of the patients the administration was discontinued due to nausea and vomiting, and another complained of nausea and anorexia. No abnormal results attributable to the drug administration were found from laboratory and biochemical examinations.

The results obtained should endorse the usefulness of the drug.