

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

副島 林造・二木 秀人・川西 正泰

松島 敏春・沖本 二郎・中浜 力

川崎医科大学呼吸器内科

$\beta$ -lactamase inhibitor である Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) との 1:2 の配合剤である BRL25000 について基礎的・臨床的検討を行なった。患者由来の *Staphylococcus aureus* に対する BRL25000 の抗菌力は、AMPC 単独の場合に比べ優れた MIC を示し、殆んどの株が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で発育阻止された。さらに *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* に対しても BRL25000 は明らかに AMPC 単独に比べて優れた抗菌力を示した。*Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter* に対しては、AMPC 単独の場合とほぼ同等の抗菌力を示したが、 $\beta$ -lactamase 産生の *Haemophilus influenzae* に対しては、明らかに AMPC 単独よりは優れた MIC を示し、すべて 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で発育阻止が認められた。しかし *Proteus morgani*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* では殆んどの株が本剤に対して、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した。

本剤 375 mg を朝食前空腹時に内服した場合の血中濃度は、AMPC, CVA とともに2時間後に最高値を示し、それぞれ平均 4.70, 2.44  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後4時間値 1.66, 1.04  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間値 0.54, 0.28  $\mu\text{g/ml}$  であった。同時に測定した6時間までの尿中排泄率は、AMPC で 47.4%, CVA で 25.8% であった。

呼吸器感染症 21 例, 尿路感染症 2 例に、本剤 1 日 3~4 錠を 2~15 日間使用した結果、著効 2, 有効 11, やや有効 3, 無効 6, 判定不能 1 例の成績であった。1 例で軽度の嘔気, 食欲不振, 1 例で嘔気, 嘔吐を認め、うち 1 例は投与中止したが、それ以外には副作用ならびに臨床検査値の異常も認められず、臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

BRL25000 は、英国 Beecham 研究所で開発された  $\beta$ -lactamase inhibitor である Clavulanic acid のカリウム塩の Potassium clavulanate (CVA) と Amoxicillin (AMPC) との 1:2 の配合剤であり、CVA が細菌の産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合して、その活性を阻害するために AMPC の抗菌作用が増強され、抗菌スペクトラムも拡大されている。さらに本剤の経口投与により高い血中濃度が得られるが、特に毒性について問題になるような所見も得られていない。

今回われわれも、BRL25000 について基礎的・臨床的検討を行ない若干の知見を得たので報告する。

## I. 研究方法

## 1. 抗菌力

使用菌株は患者由来の *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* であり、BRL25000 の MIC は日本化学療法学会標準法に

従い、pH 7.2 の Heart infusion agar を用い平板希釈法により測定した。なお、接種菌量は、*H. influenzae* は、 $10^8$  cells/ml, その他は  $10^6$  cells/ml で行なった。

## 2. 血清中濃度ならびに尿中排泄

肝、腎機能に異常のない呼吸器疾患患者 3 例を対象として、朝食前空腹時に本剤 375 mg を経口投与後、30分, 1, 2, 4, 6 時間ごとに採血して AMPC, CVA の血清中濃度を測定した。

測定方法は、AMPC は *M. luteus* ATCC 9341 株, CVA は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 株を検定菌とする平板カップ法を用いた。

同時に2時間ごとに分割採尿し、6時間までの尿中濃度を測定した。

## 3. 臨床的観察

BRL25000 使用症例は 23 例で、その内訳は肺炎 7 例, 肺化膿症 1 例, 急性気管支炎 2 例, 慢性気管支炎 3 例, 気管支拡張症 4 例, びまん性汎細気管支炎 4 例, 尿路感染症 2 例である。性別は男性 14 例, 女性 9 例であり、年齢は 26 歳から 77 歳で平均 57 歳であった。

本剤の1日使用量は3~4錠であり、投与期間は2~15日であった。

効果判定は、発熱、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状、および胸部X線所見、赤沈値、白血球数など検査所見の改善の程度ならびに起炎菌消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。さらに BRL 25000 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能の変化についても検討した。なお、臨床的観察は、昭和55年5月から56年1月まで実施したものである。

II. 成績

1. 抗菌力

患者由来の *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* 各50株, *Haemophilus influenzae* 43株, *Proteus vulgaris* 16株, *Proteus morgani* 8株, *Acinetobacter* 38株, *Pseudomonas cepacia* 31株に対する BRL25000,

Fig. 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to BRL25000 (50 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

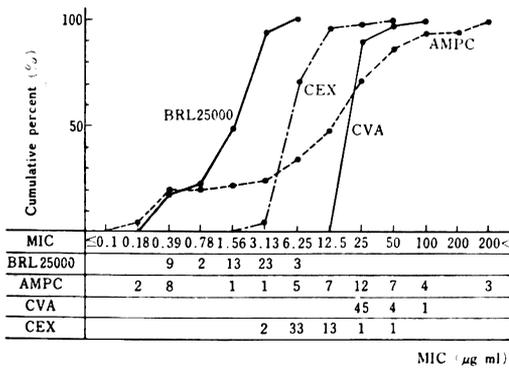


Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to BRL25000 (50 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

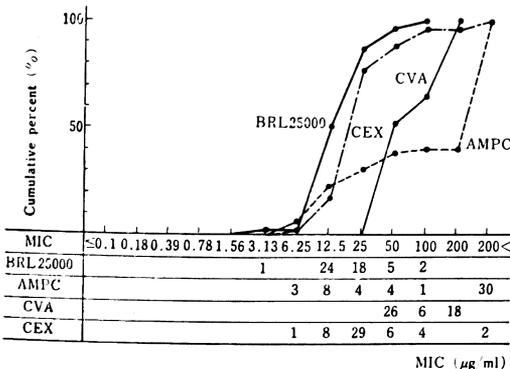


Fig. 3 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to BRL25000 (50 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

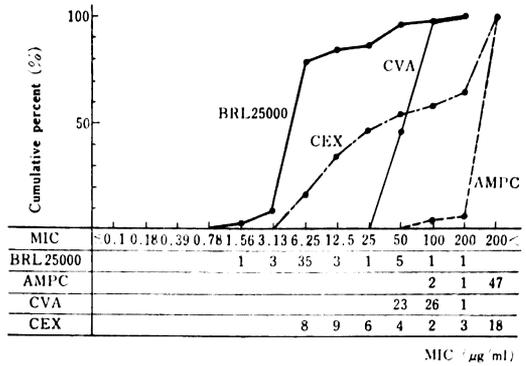


Fig. 4 Susceptibility of *Proteus vulgaris* to BRL25000 (16 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

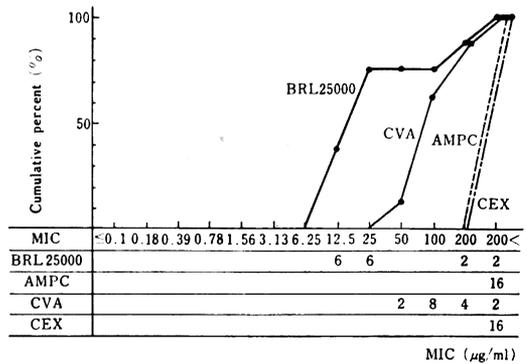
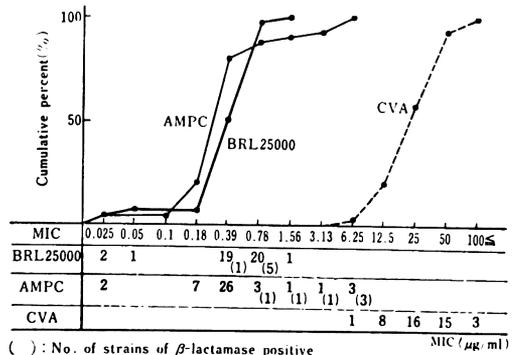


Fig. 5 Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to BRL25000 and related antibiotics (43 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)



( ): No. of strains of β-lactamase positive

Fig. 6 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to BRL25000 (50 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

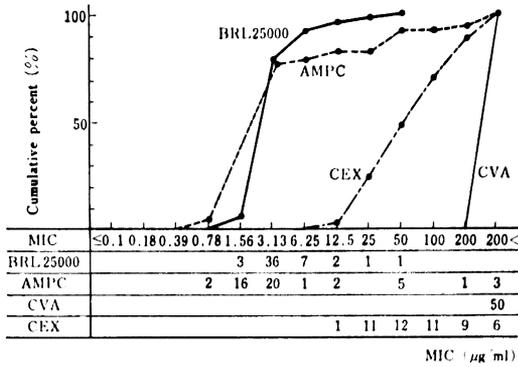


Fig. 9 Susceptibility of *Serratia marcescens* to BRL25000 (50 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

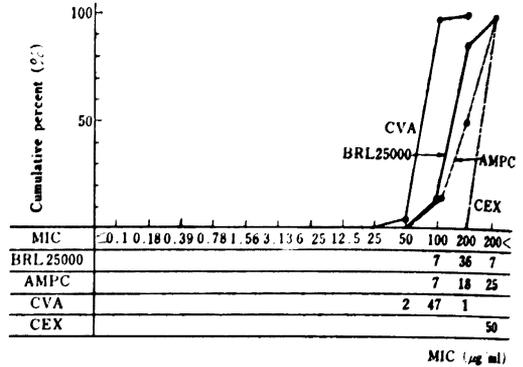


Fig. 7 Susceptibility of *Acinetobacter* to BRL 25000 (38 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

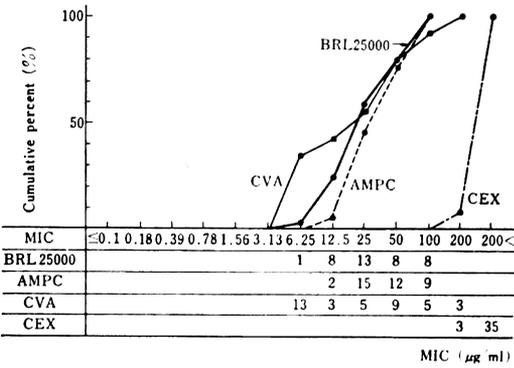


Fig. 10 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to BRL25000 (50 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

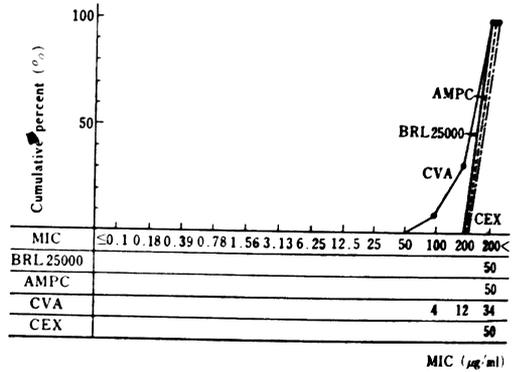


Fig. 8 Susceptibility of *Proteus morganii* to BRL25000 (8 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

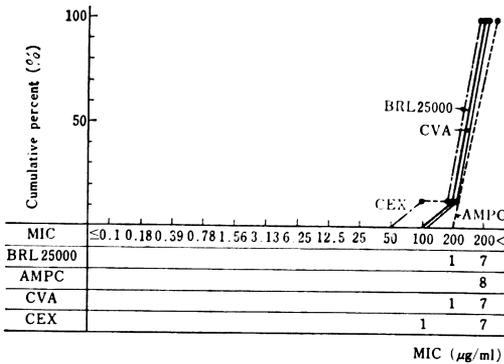


Fig. 11 Susceptibility of *Pseudomonas cepacia* to BRL25000 (31 clinical isolates 10<sup>8</sup> cells/ml)

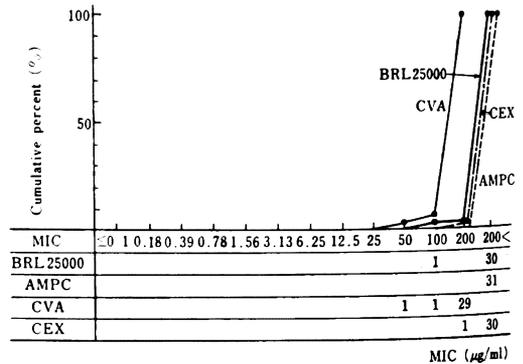
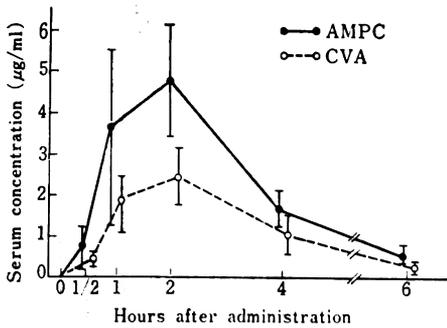


Fig. 12 Serum levels of AMPC and CVA after 375 mg of BRL25000 administration



Case	Age	Sex	Drugs	1	2	4	6 hr.	
O.T.	56	48	AMPC	1.13	5.5	4.6	1.63	0.5
			CVA	0.41	2.45	2.45	0.94	0.3
R.S.	62	47	AMPC	0.96	4.25	6.1	2.1	0.73
			CVA	0.48	2.15	3.15	1.57	0.38
T.F.	34	57	AMPC	0.17	1.25	3.4	1.25	0.4
			CVA	0.25	1.05	1.73	0.6	0.15
Mean	50.7	50.7	AMPC	0.75	3.67	4.70	1.66	0.54
			CVA	0.38	1.88	2.44	1.04	0.28

(µg/ml)

AMPC, CVA および Cephalexin (CEX) の感受性分布を Fig. 1~11 に示した。

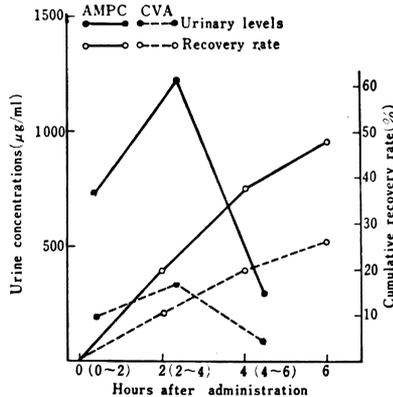
*Staphylococcus aureus* に対する AMPC の MIC は 25 µg/ml をピークとして 0.18 から 200 µg/ml 以上まで幅広く分布しているが、BRL25000 の MIC のピークは 3.13 µg/ml にあり、明らかに AMPC 単独ならびに CEX より優れていた (Fig. 1)。

*E. coli* の 60% は AMPC に対して 200 µg/ml 以上の耐性を示したが、BRL25000 の MIC は 86% が 25 µg/ml 以下であり、ほぼ CEX の MIC と類似していた (Fig. 2)。

さらに *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* に対しても AMPC 単独ならびに CEX に比べ優れた抗菌力を示した (Fig. 3, 4)。

*Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter* に対しては、Fig. 5, 6, 7 に示したように、AMPC 単独の場合とほぼ同等の抗菌力を示したが、β-lactamase 産生の *Haemophilus influenzae* に対しては、AMPC 単独より優れた MIC を示し、すべて 0.78

Fig. 13 Urinary excretions of AMPC and CVA after 375 mg of BRL25000 administration



Case	Drug	0~2		2~4		4~6		0~6 (hr.)	
		Concentration (µg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (µg/ml)	Recovery (mg)	Concentration (µg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (%)	Rate (%)
O.T.	AMPC	860	68.8	1,110	27.8	295	29.5	126.1	50.4
	CVA	219	17.5	315	7.9	80	8.0	33.4	26.7
R.S.	AMPC	880	39.6	1,890	56.7	445	33.4	129.7	51.9
	CVA	213	9.6	548	16.4	140	10.5	36.5	29.2
T.F.	AMPC	454	40.9	640	44.8	128	14.1	99.8	39.9
	CVA	143	12.9	150	10.5	31	3.4	26.8	21.4
Mean	AMPC	731	49.8	1,213	43.1	289	25.7	118.5	47.4
	CVA	192	13.3	338	11.6	84	7.3	32.2	25.8

Table 1 (1) Clinical effect of BRL 25000

Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organisms	MIC(10 <sup>8</sup> ) or Disc BRL 25000		Daily dose (mg × tab)	Duration (day)	Evaluation		Side effects	Before antibiotics
					AMPC			Bacteriology	Clinical		
1 G.U.	74 M	Pneumonia (Lung cancer)	<i>Klebsiella</i>		++	375 × 4	8	→ <i>P.aeruginosa</i>	Poor	—	PIPC CBPC
2 H.S.	44 F	Pneumonia (Broncho-fistula)	<i>S.aureus</i>		++	375 × 4	7	Persisted	Poor	—	
3 M.K.	67 M	Pneumonia (Chronic bronchitis)	Unknown			375 × 4	12	Unknown	Good	Nausea Appetite loss (7th day)	
4 S.I.	61 M	Pneumonia	<i>H.influenzae</i>		++	375 × 4	15	Eradicated	Excellent	—	AMPC
5 S.I.	73 M	Pneumonia (Lung cancer)	<i>H.influenzae</i> <i>P.aeruginosa</i>			375 × 4	8	Eradicated	Fair	—	ABPC
6 F.S.	26 F	Acute bronchitis	<i>H.haemolyticus</i>		++	375 × 3	8	Eradicated	Good	—	
7 S.N.	48 F	Acute bronchitis	<i>Klebsiella</i> <i>S.aureus</i>		+ ++	375 × 3	8	→ <i>Citrobacter</i> <i>freundii</i>	Poor	—	
8 H.N.	66 F	Chronic bronchitis	Unknown			375 × 3	15	Unknown	Fair	—	
9 T.S.	40 M	Chronic bronchitis	<i>Klebsiella</i>			375 × 4	8	Persisted	Good	—	
10 S.S.	62 F	Diffuse panbronchiolitis	<i>H.influenzae</i>		++	375 × 4	15	Eradicated	Good	—	
11 M.F.	48 M	Diffuse panbronchiolitis	<i>P.aeruginosa</i>		—	375 × 4	14	Persisted	Poor	—	CPZ AMK
12 S.K.	58 M	Bronchiectasis	<i>Klebsiella</i>		+	375 × 4	10	Eradicated	Excellent	—	

Table 1 (2) Clinical effect of BRL25000

Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organisms	MIC (10 <sup>8</sup> ) or Disc AMPC		Daily dose (mg X tab)	Duration (day)	Evaluation		Side effects	Before antibiotics
				BRL 25000	AMPC			Bacteriology	Clinical		
13 M.M.	73 F	Bronchiectasis	<i>P.aeruginosa</i>		-	375 X 4	15	Persisted	Poor	-	
14 K.M.	39 M	Bronchiectasis	<i>Klebsiella</i>		+	375 X 4	15	Persisted	Fair	-	
15 K.N.	77 F	Diffuse panbronchiolitis	Unknown			375 X 4	7	Unknown	Good	-	
16 S.S.	62 F	Diffuse panbronchiolitis	<i>H.influenzae</i>		++	375 X 4	5	Decreased	Good	-	
17 O.T.	66 M	Chronic bronchitis (Lung cancer)	<i>H.influenzae</i>	0.39	0.39	375 X 3	7	Eradicated	Good	-	
18 T.S.	28 M	Pneumonia (Bronchiectasis)	<i>P.aeruginosa</i>		-	375 X 4	7	Persisted	Good	-	
19 T.M.	70 M	Pneumonia (Lung cancer)	<i>H.influenzae</i>	0.39	0.39	375 X 4	14	- <i>E.coliaceae</i>	Good	-	CMZ
20 H.F.	27 M	Pulmonary abscess	Unknown			375 X 4	7	Unknown	Poor	-	
21 M.M.	73 F	Bronchiectasis	<i>P.aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>			375 X 4	2	Drop out	Unknown	Nausea Vomiting (1st day)	
22 O.T.	66 M	Cystitis (Lung cancer)	<i>E.coli</i>			375 X 3	5	Eradicated	Good	-	
23 H.S.	55 M	Urinary tract infection	<i>E.coli</i>		++	375 X 4	8	Eradicated	Good	-	

μg/ml 以下の濃度で発育阻止した。

しかし *Proteus morgani*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* に対しては、殆んど 100 μg/ml 以上の MIC を示し抗菌作用は認められなかった (Fig. 8, 9, 10, 11)。

### 2. 血清中濃度ならびに尿中排泄

BRL25000 を 375 mg 空腹時内服後の AMPC および CVA の血清中濃度は Fig. 12 に示した。AMPC と CVA の平均血清中濃度は 30 分後 0.75, 0.38 μg/ml, 1 時間後 3.67, 1.88 μg/ml, 2 時間後 4.70, 2.44 μg/ml, 4 時間後 1.66, 1.04 μg/ml, 6 時間後 0.54, 0.28 μg/ml であり、2 時間後に最高値を示した。

同時に測定した 6 時間までの尿中排泄率は Fig. 13 に示したように、AMPC で 39.9~51.9% (平均 47.4%), CVA で 21.4~29.2% (平均 25.8%) であった。

### 3. 臨床的観察

BRL25000 使用症例の臨床効果ならびにそのまとめを Table 1 および 2 に示した。

肺炎, 肺化膿症, 急性, 慢性気管支炎, 気管支拡張症, びまん性汎細気管支炎など呼吸器感染症は 21 例で効果判定可能な 20 例中, 著効 2 例, 有効 9 例, やや有

Table 2 Overall clinical efficiency of BRL25000

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	1	3	1	2	7
Pulmonary abscess				1	1
Acute bronchitis		1		1	2
Chronic bronchitis		2	1		3
Bronchiectasis	1		1	1	3
Diffuse panbronchiolitis		3		1	4
RTI & subtotal	2 (55.0%)	9	3	6	20
UTI		2			2
Total	2 (59.1%)	11	3	6	22

Table 3 (1) Laboratory findings of patients treated with BRL 25000

Case No.		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		G.U.	H.S.	M.K.	S.I.	S.I.	F.S.	S.N.	H.N.	T.S.
Ht (%)	Before	37.6	29.1	42.5	43.1	31.3	37.2	36.8	37.3	43.3
	After	36.0	31.5	42.4	45.9	29.6	35.4	31.4	37.5	44.5
Hb (g/dl)	Before	12.9	10.0	14.8	14.4	10.8	12.8	12.8	12.7	15.0
	After	12.5	10.5	15.2	15.5	10.1	12.4	10.7	13.2	15.6
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Before	408	321	468	480	326	419	417	409	517
	After	403	353	471	517	307	402	351	412	533
WBC (/mm <sup>3</sup> )	Before	9,800	7,800	7,900	10,000	6,600	10,200	7,900	6,100	7,200
	After	11,300	6,500	5,700	7,700	4,100	8,100	6,700	6,100	5,200
S-GPT (i.u.)	Before	24	7	14	32	14	9	14	11	11
	After	58	22	13	32	9	7	8	11	12
S-GOT (i.u.)	Before	18	11	11	20	18	11	16	11	14
	After	57	20	14	22	13	12	12	16	15
Al-Pase (i.u.)	Before	97	58	38	152	125	50	58	54	50
	After	162	62	50	67	102	61	55	56	53
BUN (mg/dl)	Before	13	28	15	19	18	16	10	11	14
	After	20	24	17	15	17	16	10	14	16
Creatinine (mg/dl)	Before	1.3	1.7	1.2	0.9	1.1	0.9	1.4	0.8	1.0
	After	1.2	1.5	0.9	1.0	1.2	1.0	1.4	1.0	0.9

Table 3 (2) Laboratory findings of patients treated with BRL25000

Case No.		10	11	12	13	14	15
		S.S.	M.F.	S.K.	M.M.	K.M.	K.N.
Ht (%)	Before	33.7	43.5	31.0	34.0	43.3	34.3
	After	37.3	43.0	30.7	35.3		34.6
Hb (g/dl)	Before	11.7	15.1	10.6	11.9	14.9	11.8
	After	12.6	14.7	10.4	12.1		11.5
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Before	414	487	345	388	577	368
	After	447	475	311	399		359
WBC (/mm <sup>3</sup> )	Before	9,200	6,700	7,000	8,400	13,200	7,400
	After	5,400	6,600	7,000	7,000		4,900
S-GPT (i.u.)	Before	11	14	6	9	14	4
	After	7	12	5	9		6
S-GOT (i.u.)	Before	9	11	8	13	11	13
	After	7	17	11	13		5
Al-Pase (i.u.)	Before	57	41	43	61	89	93
	After	53	40	45	53		87
BUN (mg/dl)	Before	17	15	14	14	15	16
	After	10	10	17	11		17
Creatinine (mg/dl)	Before	0.7	0.9	1.0	0.9	1.0	0.8
	After	0.7	0.9	0.9	0.7		0.6

Table 3 (3) Laboratory findings of patients treated with BRL25000

Case No.		16	17	18	19	20	21	22	23
		S.S.	O.T.	T.S.	T.M.	H.F.	M.M.	O.T.	H.S.
Ht (%)	Before	31.0	42.9	43.2	31.4	41.6	35.1	41.5	42.8
	After	32.6	40.5	43.8	33.1	43.5	35.0	(40.2)	37.6
Hb (g/dl)	Before	10.2	14.6	15.2	10.5	14.9	11.9	14.2	14.5
	After	10.9	14.1	15.5	10.8	15.3	11.5	(13.6)	13.1
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Before	351	485	531	373	501	402	454	439
	After	372	460	531	396	523	388	(440)	392
WBC (/mm <sup>3</sup> )	Before	11,800	9,800	8,700	15,500	6,100	7,700	6,900	16,500
	After	4,700	7,200	6,400	9,900	8,000	9,300	(8,100)	8,500
S-GPT (i.u.)	Before	7	8		10	19	9	17	7
	After	18	8	9	10	23	8	(18)	11
S-GOT (i.u.)	Before	10	8		13	13	13	16	11
	After	13	13	16	13	15	12	(18)	13
Al-Pase (i.u.)	Before	59	58		61	66	53	66	53
	After	91	58	60	54	67	55	(64)	51
BUN (mg/dl)	Before	11	20		10	17	11	14	13
	After	9	19	10	9	19	11	(16)	13
Creatinine (mg/dl)	Before	0.7	1.0		0.9	0.8	0.7	1.1	1.1
	After	0.6	1.1	0.8	0.8	0.8	0.7	(1.0)	1.1

( ) : During therapy

効3例、無効6例で、有効率は55% (11/20例)であった。また尿路感染症の2例は、すべて有効症例で、全体としての有効率は59.1% (13/22例)であった。特に肺炎7例の有効率が57% (4/7)と低率であったが、それは1例を除き肺病、気管支炎、あるいは気管支拡張症などかなり重篤な基礎疾患を有していたためと考えられる。

起炎菌別には *Haemophilus influenzae* の6例中5例に有効であり、*Klebsiella* の5例中2例に有効であった。

23例中2例で消化器症状を主とする副作用が認められ、1例は嘔気、食欲不振のため12日目に、1例は嘔気、嘔吐のため2日目に投与を中止したが、いずれも中止後、消化器症状は速やかに改善した。なお本剤投与前後における血液像、肝・腎機能検査をTable 3に示したが、特に異常値を示すものはみられなかった。

### III. 考 案

Clavulanic acid は *Streptomyces clavuligerus* AT CC 27064 から分離された抗生物質で、その抗菌活性の程度は低く、むしろ強力な  $\beta$ -lactamase の阻害物質として特徴がある<sup>1)</sup>。READING<sup>2)</sup>らによると、Clavulanic acid は *E. coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* などが産生する  $\beta$ -lactamase を強力に阻害するが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* 産生の cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase および *E. coli* の chromosom 伝達性  $\beta$ -lactamase は殆んど阻害されないといわれる。さらに CVA と Penicillin や Amoxicillin あるいは Cephalothin と併用することにより、 $\beta$ -lactamase 産生の *E. coli*, *Klebsiella*, indole 陰性の *Proteus* さらに *Bacteroides fragilis* に対する MIC が著しく減少することが報告されている<sup>3,4)</sup>。

さらに臨床的にも Clavulanic acid と AMPC との1:2の配合剤である BRL25000 が、AMPC 耐性菌症例に対しても優れた臨床効果を示すことが確かめられている<sup>5,6)</sup>。

われわれも患者由来の各種菌株について、BRL25000 と AMPC 単独の場合の MIC を測定した結果、*Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* ならびに  $\beta$ -lactamase 産生 *Haemophilus influenzae* に対しては、AMPC 単独より BRL25000 は明らかに MIC の減少が認められ抗菌力が増強していた。しかし *Proteus morgani*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては MIC の減少は認められなかった。

BRL25000 投与後の血清中 AMPC, CVA 濃度については、本邦における研究会の成績<sup>6)</sup>では、BRL25000

1錠 (375 mg) 内服後1時間30分でピークに達し、平均それぞれ3.8, 2.3  $\mu$ g/ml と報告されているが、われわれの成績では、ピークは2時間後に認められ、血清中濃度もそれぞれ4.7, 2.44  $\mu$ g/ml とやや高い値を示した。これは測定した3例中2例が50歳以上の老人で、体重も比較的軽かったためかもしれない。

いずれにせよ1回1錠 (375mg) 投与で臨床的に有効な血清中濃度が得られるものと考えられたので、臨床観察例はすべて1回1錠投与とし、1日3~4回投与を原則とした。

呼吸器感染症21例中、著効2例、有効9例、やや有効3例、無効6例、判定不能1例で有効率55%で、また尿路感染症は2例中2例有効で、呼吸器、尿路感染症の全体として59.1%であり、必ずしも臨床効果は満足すべきものではなかったが、これは使用症例が肺病など重篤な基礎疾患を有する老人患者が多く、経口抗生剤の適応としては不適当な症例が多かったためと考えられている。

副作用として研究会の成績<sup>6)</sup>では、1日投与量が2,250 mg を超えるとかなり高率に消化器症状が出現しているが、われわれの症例でも2例に嘔気、嘔吐、食欲不振などが認められた。しかし消化器症状以外の重篤な副作用は認められず、臨床検査値の異常を呈したものもなく、安全性も高い有用な薬剤であると考えられた。

### 文 献

- 1) BROWN, A. G. ; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON : Naturally-occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29(6) : 668~669, 1976
- 2) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(5) : 852~857, 1977
- 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) WÜST, J. & T. D. WILKINS : Effect of clavulanic acid on anaerobic bacteria resistant to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13(1) : 130~133, 1978
- 5) DAVIES, R. J. ; Respiratory tract infections. In : Augmentin : Clavulanate-potentiated amoxycillin : Proceedings of the First Symposium (G. N. ROLINSON, & A. WATSON, ed.) *Excerpta Medica, Amsterdam*, pp. 246~303, 1980
- 6) 第29回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. BRL25000, 1981

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

RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI, MASAYOSHI KAWANISHI

TOSHIHARU MATSUSHIMA, NIRO OKIMOTO and TSUTOMU NAKAHAMA

Department of Respiratory Internal Medicine, Kawasaki Medical School

BRL25000, a preparation containing two parts of amoxicillin to one part of clavulanic acid ( $\beta$ -lactamase inhibitor) as its potassium salt, was studied fundamentally and clinically.

A study of its MICs showed BRL25000 to be active against most of the clinically isolated bacteria, showing higher activity than amoxicillin (AMPC) against most strains of *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus vulgaris*. The MICs of BRL25000 against most strains of *Staphylococcus aureus* were less than 6.25  $\mu\text{g/ml}$ . The MICs of BRL25000 and AMPC were similar against *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis* and *Acinetobacter*. However, against  $\beta$ -lactamase producing strains of *Haemophilus* BRL25000 was more active than AMPC. The MICs of BRL25000 were less than 0.78  $\mu\text{g/ml}$  against most of the above bacteria.

The MIC's of BRL25000 were in excess of 100  $\mu\text{g/ml}$  against *Proteus morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia*.

Blood concentrations of AMPC and clavulanic acid (CVA), after oral administration of a 375 mg BRL25000 tablet following overnight fasting peaked 2 hours, mean concentrations of AMPC and CVA of 4.7  $\mu\text{g/ml}$  and 2.44  $\mu\text{g/ml}$  respectively. The concentrations of AMPC and CVA after 4 hours were 1.66  $\mu\text{g/ml}$  and 1.04  $\mu\text{g/ml}$  and after 6 hours were 0.54  $\mu\text{g/ml}$  and 0.28  $\mu\text{g/ml}$  respectively.

Urinary excretions rates were 47.4% for AMPC and 25.8% for CVA, monitored during the period of 0~6 hours.

A total of 23 patients (21 with respiratory infections and 2 with urinary tract infections) were treated with 3~4 375 mg BRL25000 tablets for 2~15 days. Clinical efficacy was evaluated as excellent in 2 cases, good in 11, fair in 3, poor in 6 and unassessable in 1. The overall effectiveness rate was therefore 59.1% (13/22).

Drug related side effects were observed in 2 patients, consisting of 1 case of nausea and loss of appetite, and 1 case of nausea and vomiting which led to discontinuation of treatment. However, no severe side effects and no laboratory abnormalities were observed.

From these results it is concluded that BRL25000 will be a clinically effective drug.