

外科領域における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の吸収, 排泄, 代謝, 臓器内濃度および臨床応用

中山 一誠・秋枝 洋三・田島 華陽

川 口 広・川村 弘志・石山 俊次

日本大学医学部第三外科学教室

BRL25000 について基礎的, 臨床的検討を行なった。抗菌スペクトルは AMPC よりさらに幅広く, 特に penicillinase 産生 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, および *B. fragilis* に対しても優れた抗菌力を示す。血中, 尿中濃度を健康成人 3 名に cross over にて空腹時および食後に 375 mg を経口投与し, *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌として AMPC の濃度を, また *K. pneumoniae* ATCC 29665 株を検定菌として CVA の濃度を Bioassay により測定した。空腹時投与群では AMPC の濃度は投与後 1 時間でピークとなり平均 $3.0 \mu\text{g/ml}$, CVA は同様に 1 時間でピークとなり平均 $1.5 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。尿中濃度は AMPC では投与後 2 時間にピークとなり平均 $992 \mu\text{g/ml}$, CVA は同様に 2 時間でピークとなり平均 $172 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示し, 6 時間までの平均尿中回収率は AMPC 47.7%, CVA 16.3% であった。

食後投与群では, AMPC の濃度は投与後 1.5 時間でピークとなり $4.1 \mu\text{g/ml}$, CVA は 1 時間でピークとなり $1.01 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。尿中濃度は AMPC では投与後 1 時間でピークとなり平均 $1,103 \mu\text{g/ml}$, CVA は 2 時間でピークとなり平均 $79.3 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示し, 6 時間までの平均尿中回収率は AMPC 48.6%, CVA 16.7% であった。

上述の血中濃度を one compartment method により薬効力学的検討を行なった結果, 空腹時投与群における AMPC の $K_a(\text{hr}^{-1}) : 3.38$, $K_{el}(\text{hr}^{-1}) : 0.598$, $T_{1/2}$ は 1.78 時間, V_d は 48.3 l , T-max は 0.623 時間, C-max は $3.56 \mu\text{g/ml}$, AUC は $8.65(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{hr}$ の値を得た。CVA は $K_a : 3.33$, $K_{el} : 0.56$, $T_{1/2} : 1.87$ 時間, $V_d : 49.5 \text{ l}$, T-max : 0.642 時間, C-max : $1.76 \mu\text{g/ml}$, AUC : $4.48(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{hr}$ の値を得た。食後投与群における AMPC の $K_a : 3.37$, $k_{el} : 0.441$, $T_{1/2} : 2.27$ 時間, $V_d : 51.3 \text{ l}$, T-max 0.694 時間, C-max $3.59 \mu\text{g/ml}$, AUC : $11.05(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{hr}$ の値を得た。CVA は $K_a : 3.17$, $k_{el} : 0.382$, $T_{1/2} : 2.57$ 時間, $V_d : 84.5 \text{ l}$, T-max : 0.758 時間, C-max : $1.11 \mu\text{g/ml}$, AUC : $3.87(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{hr}$ の値を得た。

臓器内濃度は, SD シラットに 50 mg/kg 経口投与した成績では, AMPC, CVA とともに腎, 肝, 肺, 脾, 血清, 心の順であった。

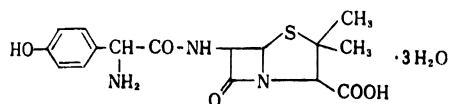
TLC および Bioautogram を用い人尿における生体内代謝を検討した結果, AMPC, CVA とともに生体内では代謝されないことを証明した。臨床成績については外科感染症 50 症例に本剤を使用し著効 4 例, 有効 40 例, やや有効 1 例, 無効 5 例で有効率 88.0% であった。

副作用について自覚的, 他覚的に特に障害となる副作用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 Potassium clavulanate (CVA) と Amoxicillin trihydrate (AMPC) との 1 : 2 の配合剤である (Fig. 1)。CVA は, 抗菌作用は *Neisseria gonorrhoeae* 以外は非常に弱く, 単独では抗菌剤として使用することはできないが, 細菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害する²⁻⁵⁾。AMPC との併用により AMPC の耐性菌に対して, 相乗的に作用して本来の抗菌作用を示すだけでなく, さら

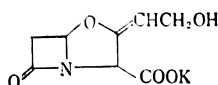
に *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* および *B. fragilis* にまで抗菌スペクトラムが拡大された⁶⁻⁸⁾。臨床薬理学的には AMPC, CVA とともに, 経口投与により高い血中濃度が得られ, 吸収後ピークに達するまでの時間, 血中半減期および尿中排泄などのパターンが類似している。AMPC は白色ないし微黄白色の結晶性粉末で, 水またはメタノールに溶けにくく, エタノールにきわめて溶けにくく, アセトンまたはクロロホルムにほとんど溶けない。水溶液中での pH

Fig.1 Chemical structure of amoxicillin and clavulanic acid



Amoxicillin trihydrate

$C_{18}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ M.W.: 419.45
(2S,5R,6R)-6-[2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptane-2-carboxylate trihydrate



Potassium clavulanate

$C_8H_9NO_4K$ M.W.: 237.25
Potassium (Z)-(2R,5R)-3-(beta-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptane-2-carboxylate

は 0.2% 水溶液中で約 4.5 である。CVA は白色ないし微黄白色の結晶性粉末で、吸湿性である。水にきわめて溶けやすく、エタノールに溶けにくく、イソプロパノールおよびアセトンにはほとんど溶けない。水溶液中での pH は 1% 水溶液中で約 7.0 である。

安定性についても、AMPC、CVA の原末の安定性は両剤ともに密栓、遮光状態で室温または室温以下の保存で CVA は 18 か月、AMPC は 36 か月以上安定である。

BRL25000 (錠剤) の安定性についても、現在までの試験結果から、BRL25000 は気密容器中室温保存で 18 か月以上安定である。

本剤について、臨床応用に必要な基礎的な検討とともに臨床検討を行なった。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する BRL25000 の抗菌力を検討した。方法は Bacto-peptone (Difco) 2.0 ml に 1 白金耳の菌を接種し、37°C、24 時間培養後の菌液 (10^8 cells/ml) を用い、寒天平板希釈法¹¹⁾ (Agar plate dilution method) により Heart Infusion Agar (栄研) pH 7.4 を使用し、ミクロプランターにより菌接種を行ない、37°C、18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

2. 病巣分離菌の感受性分布

抗菌スペクトルと同様の方法を用い、主として、外科病巣からの分離菌 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *E.*

cloacae, *P. aeruginosa* および *B. fragilis* について MIC を求めた。inoculum size はすべての菌種について、 10^6 /ml, 10^3 /ml の 2 段階について検討した。

3. BRL25000 の吸収、排泄、代謝

1) 標準曲線

BRL25000 の standard curve は、AMPC は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする cup 法および disc 法¹²⁾にて作製し、培地は普通寒天培地 (栄研) を用いた菌数 10^6 /ml の double seed layer を用いた。また、CVA の standard curve は、*K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする cup 法および disc 法にて作製し、培地は Nutrient broth (Oxoid) に 4% の普通寒天 (栄研) を加え、また、それに Penicillin G を最終濃度 60 μ g/ml になるように添加し、菌数 10^6 /ml の single seed layer を用いた。血清中濃度の standard curve は、Moni-trol I 血清による cup 法にて、また尿中濃度は 0.1 M citrate buffer pH 6.5 による paper disc 法にて作製した。

2) 血清中濃度、尿中濃度

血清中濃度、尿中濃度の測定は、標準曲線の方法に従った。材料は、男子健康成人 3 名に、本剤 375 mg を水 300 ml で経口投与した。採取時間は、血清は 1/4, 1/2, 1, 3/2, 2, 4, 6 時間に採取し、尿は 1/2, 1, 2, 4, 6 時間に採取した。食事の影響の検討を加えるため、fasting と non-fasting について行なった。non-fasting の場合、野菜サンドウィッチと牛乳 200 ml を本剤投与 15 分前に摂取した。なお、この実験は 1 週間隔の cross over 法により行なった。

3) 生体内代謝

BRL25000 の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィー (TLC) を用い、Bioautogram による抗菌活性物の検討と代謝産物の有無について検討した。

検体は、BRL25000, 375 mg 経口投与後の人尿を用いた。TLC 系は、支持体には Kieselgel 60 F 254 (Merck) を、溶媒系は、メチルイソブチルケトン：水：酢酸 = 49 : 22 : 4 を用いた。

Bioautogram には、検定菌として、Amoxicillin では *M. luteus* ATCC 9341 を、Clavulanic acid では *K. pneumoniae* ATCC 29665 を用いた。

37°C、18 時間培養後における抗菌スポットの Rf 値を計測した。

4) BRL25000 の薬動学的検討

fasting および non-fasting 時の AMPC と CVA の血清中データを用い、one compartment open model method により pharmacokinetic parameter を computer により検討した。使用した器種は NEC PC-8001

である。Plotter は MILOT (WATANABE ; WX 4671) を使用した。

4. BRL25000 の臓器内濃度

Sprague-Dawley 系, 雄, 成熟ラット, 生後5週令, 体重 200~250g を用い, 3匹1群とし, BRL25000, 50 mg/kg, 経口投与し, その臓器移行性を検討した。BRL25000 投与後, 1/4, 1/2, 1 および 2 時間に屠殺し, 断頭瀉血後, 主要臓器を剔出し, 生理食塩水にて洗浄後, 0.1 M citrate buffer pH 6.5 を 2~3 倍量加え, テフロンホモジナイザーにてホモジナイズし, その遠沈上清を被検液として組織内濃度を paper disc 法にて測定した。測定条件は, 標準曲線に記載したとおりである。

5. 臨床検討

当科を昭和 55 年 5 月より 56 年 10 月までに受診した外科感染症 50 症例に BRL25000 を使用し, 臨床検討を行なった。対象疾患は癰疽, 癰, 化膿性毛のう炎, 皮下膿瘍, 肛門周囲膿瘍, 会陰部膿瘍, 蜂窩織炎, 化膿性乳腺炎, 感染性粉瘤, 創感染, 熱傷感染, 急性膀胱炎, 複雑性尿路感染, および骨髓炎などの症例であり, 主として浅在性および深在性の皮膚軟部組織感染症を主体とした。BRL25000 使用症例の効果判定は教室の判定基準に従った¹⁸⁾。

II. 成績

1. 抗菌スペクトル

BRL25000 は, グラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対して広範囲のスペクトルを示した。特に AMPC 耐性

Table 1 Antimicrobial spectrum

Bacteria	MIC (μ g/ml)*		
	BRL25000	AMPC	CVA
1. <i>S. aureus</i> JC-1	≤ 0.05	≤ 0.05	12.5
2. <i>S. aureus</i> 209-P	0.1	≤ 0.05	6.25
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.2	0.1	12.5
4. <i>S. aureus</i> SMITH	0.8	0.4	25
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	0.2	0.1	6.25
6. <i>S. aureus</i> ATCC6538	0.2	0.2	25
7. <i>Streptococcus</i> COOK	0.2	—	50
8. <i>S. faecalis</i> ATCC8043	0.4	0.2	100
9. <i>M. lysodeikticus</i>	—	—	—
10. <i>M. luteus</i> ATCC9341	—	—	12.5
11. <i>K. pneumoniae</i> PCI602	1.56	100	25
12. <i>Bacillus pumilus</i> IF03813	0.2	0.1	25
13. <i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.1	≤ 0.05	12.5
14. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC9654	12.5	12.5	>100
15. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC11778	12.5	12.5	>100
16. <i>Corynebacterium</i> NOZI	≤ 0.05	≤ 0.05	0.8
17. <i>E. coli</i> K-12	12.5	6.25	50
18. <i>E. coli</i> B	1.56	0.8	25
19. <i>E. coli</i> BMW	1.56	0.8	50
20. <i>E. coli</i> C-14	3.13	3.13	12.5
21. <i>E. coli</i> NIHJ	0.8	0.8	25
22. <i>E. coli</i> JC-2	12.5	6.25	25
23. <i>S. sonnei</i> 1	6.25	3.13	25
24. <i>E. aerogenes</i> IAM 1102	1.56	0.8	50
25. <i>P. Morganii</i> No. 1001	>100	50	100
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC21100	≤ 0.05	0.2	50
27. <i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	50	100	50

* Inoculum size : 10^8 cells/ml

である *K. pneumoniae* に対しても抗菌力を示した。一方, *P.morganii* に対しては 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した (Table 1)。

2. 病巣分離菌の感受性分布

1) *S. aureus*

S. aureus 27 株に対し, AMPC, CVA などと, その感受性分布を比較した。BRL25000 の感受性分布は $\leq 0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布した。10³/ml では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に, 27 株中 24 株 (88.9%) が分布した。10⁶/ml では 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下に, 27 株中 24 株 (88.9%) が分布した。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は 10³/ml, 10⁶/ml ともに 1 株を認めた。他剤との比較では 10³/ml, 10⁶/ml ともに他剤よりも優れた成績を示し, 相乗効果が認められた (Table 2)。

2) *S. epidermidis*

S. epidermidis 27 株に対し, *S. aureus* と同様の薬剤と比較検討した。BRL25000 の感受性は, 10³/ml では $\leq 0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し, 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 27 株中 21 株 (77.8%) が分布した。10⁶/ml では $\leq 0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し, 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 27 株中 23 株 (85.2%) が分布した。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 10³/ml, 10⁶/ml ともに 1 株も認めなかった。他剤との比

較では, AMPC, ABPC とは特に差は認められなかった (Table 3)。

3) *E. coli*

E. coli 27 株に対し, *S. aureus* と同様の薬剤と比較検討した。BRL25000 の感受性は 10³/ml では 3.13 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。また 10⁶/ml では 1.56 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ に全株が分布した。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 10³/ml, 10⁶/ml ともに 1 株も認められなかった。他剤との比較では最も優れた成績を示し, また AMPC 耐性株に対し相乗効果が認められた (Table 4)。

4) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae 27 株に対し前述の薬剤について比較検討した。BRL25000 の感受性は 10³/ml では 3.13 ~ 100 $\mu\text{g/ml}$ に全株が分布し, 3.13 ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 27 株中 22 株 (81.5%) が分布した。10⁶/ml では 1.56 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ に全株が分布し, 3.13 ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し 27 株中 22 株 (81.5%) が分布した。他剤との比較では 10³/ml, 10⁶/ml ともに最も優れた感受性を示し, 相乗効果が認められた (Table 5)。

5) *P. mirabilis*

P. mirabilis 27 株に対し, 前述の薬剤とともに比較検討した。BRL25000 の感受性は 10³/ml では 0.8 ~

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* to BRL25000 27 strains 10³ and 10⁶ cells/ml

10 ³ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000		1	1	7	5	10				1	1		1
CVA								3	15	6			3
AMPC			8		2	3	4	1		1	5	2	1
ABPC	2	4	1	2	3	4	5	1	1	1		2	1
CBPC	1		1	2	3	2	10	5					3
SBPC					1	1	2	17	3				3
TIPC		1		1	3	2	2	11	4				3
PIPC			1	1	4	3	5	6	1	2	1		3
10 ⁶ cells/ml	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000	1	2	2	6	13				2				1
CVA								4	15	6			2
AMPC		9	1	5	2	6	1				1	1	1
ABPC	6	3	2	4	5	5		1	1				
CBPC	4		1	3	2	4	10	2				1	
SBPC	1		4				11	10					1
TIPC	2	3		2	3	2	7	7					1
PIPC	1	1	2	1	7	6	7		1		1		

Table 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to BRL25000 27 Strains 10^8 and 10^6 cells/ml

10^8 cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
BRL25000	1	3	6	4	7	2	1				3		
CVA													
AMPC	3	2	5	3	1	6	3			1		3	
ABPC	4		6	3	1	4	4	1		1	1	2	
CBPC				1	3	6	1	8	4				4
SBPC					1	2	6	7	7			1	3
TIPC				3	1	6	1	6	4	2		1	3
PIPC		1	2	4	5	1	7	2	1			1	3
10^6 cells/ml	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
BRL25000	2	8	2	7	4		1	1		2			
CVA													
AMPC	4	8	2	6	4			1				2	
ABPC	5	6	2	6	3	1		2			2		
CBPC			1	3	6	6	5	1	1			2	2
SBPC					1	8	5	8	1		1		3
TIPC			1	5	6	3	6	1	1			2	2
PIPC		2	8	3	5	5				2			2

Table 4 Susceptibility of *E. coli* to BRL25000 27 strains 10^8 and 10^6 cells/ml

10^8 cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
BRL25000							2	12	8	5			
CVA								3	24				
AMPC						1	1	13	5				7
ABPC						2	6	11	1				7
CBPC							1	12	6			1	7
SBPC							1	5	11	2		1	7
TIPC						3	11	4	1		1		7
PIPC						14	6			1		3	3
10^6 cells/ml	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
BRL25000						1	1	14	8	3			
CVA								22	5				
AMPC					1	1	8	9	1				7
ABPC						2	13	5					7
CBPC					1	1	4	12	2				7
SBPC						1	1	8	9	1			7
TIPC					2	3	12	3					7
PIPC				1	1	16	2		2	2	2	1	

Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to BRL25000 27 strains 10⁸ and 10⁶ cells/ml

10 ⁸ cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000							14	8	1		1	3	
CVA										18	9		
AMPC						1	1				2	11	12
ABPC							1	1		3	13	6	3
CBPC								1	2			1	23
SBPC									1	2		2	22
TIPC								2	1			4	20
PIPC						1	4	10	9	1			2
10 ⁶ cells/ml	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000						1	15	7	2	1	1		
CVA									1	24	2		
AMPC						1		1			11	12	2
ABPC						1		2	3	12	6		3
CBPC								3			1	2	21
SBPC									2	1		4	20
TIPC							3				2	10	12
PIPC						2	12	9	2			1	1

Table 6 Susceptibility of *P. mirabilis* to BRL25000 27 strains 10⁸ and 10⁶ cells/ml

10 ⁸ cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000					3	6	1	2	10	3	1	1	
CVA									4	14	9		
AMPC					6	6	2		1		2	2	8
ABPC					1	10	1	1	1	4	1	2	6
CBPC				1	8	14	3						1
SBPC					4	17	2	1	1		1		1
TIPC				3	17	4	1		1				1
PIPC			1	2	18	4			1		1		
10 ⁶ cells/ml	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000					3	6	2	1	10	3	2		
CVA								4	6	16	1		
AMPC					4	8	1	1	1	2	2		8
ABPC					2	7	5	2	1	2	2	1	5
CBPC				2	8	13	3						1
SBPC				1	5	16	2	2					1
TIPC		1	1	3	17	3			1			1	
PIPC	1	1		11	12	1			1				

Table 7 Susceptibility of *S. marcescens* to BRL25000 27 strains 10^8 and 10^6 cells/ml

10^8 cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000												12	15
CVA											15	11	1
AMPC													27
ABPC										2		1	24
CBPC							2		1				24
SBPC								2		1			24
TIPC						2		1					24
PIPC						2	1	9	3	2		2	8
10^6 cells/ml	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000												15	12
CVA										2	15	9	1
AMPC												2	25
ABPC									2			2	23
CBPC						1	1	1					24
SBPC						1		1		1			24
TIPC						2	1						24
PIPC				1		2	10	4	2			8	

Table 8 Susceptibility of *E. cloacae* to BRL25000 27 strains 10^8 and 10^6 cells/ml

10^8 cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000(22)											1	21	
CVA (22)										16	6		
AMPC (22)												1	21
ABPC										3	3	3	18
CBPC								11	3	2			11
SBPC								1	10	1	1		14
TIPC							9	2	1	1		8	6
PIPC						4	11	1				1	10
10^6 cells/ml	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000(22)											7	14	1
CVA (22)										21	1		
AMPC (22)												1	21
ABPC									3	5	3		16
CBPC							8	7	1			2	9
SBPC								5	6	2			14
TIPC							10	6				5	6
PIPC						10	6				1	4	6

Table 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* to BRL25000 27 strains 10^8 and 10^9 cells/ml

10 ⁸ cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000												2	25
CVA											1	17	9
AMPC												1	26
ABPC													27
CBPC											21	3	3
SBPC													
TIPC								4	14	6	2	1	
PIPC						3	13	9	1		1		
10 ⁹ cells/ml	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000											2		25
CVA										1	1	16	9
AMPC											2		25
ABPC											1	1	25
CBPC									1	10	11	3	2
SBPC													
TIPC								7	16	2	2		
PIPC					1	12	9	5					

Table 10 Susceptibility of *B. fragilis* to BRL25000 27 strains 10^8 and 10^6 cells/ml

10 ⁸ cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000		1	1	9	8	5	3						
CVA										1	3	4	19
AMPC			3			1		11	9			1	2
ABPC			1	1		1	1	12	6	2			3
CBPC					2	2		11	8	1			3
SBPC			2			2	5	13	2			1	2
TIPC				2		1	1	16	4				3
PIPC		1	1		1	2	14	2	3		3		
10 ⁶ cells/ml	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL25000		2	1	14	7	1	2						
CVA									15	11	1		
AMPC		3			2		7	11	1			3	
ABPC			2	1		1	4	13	3		1	2	
CBPC			3		1	1	5	10	4			1	2
SBPC			2	1	1	7	9	4			1	1	1
TIPC			1	3		1	8	8	3			1	2
PIPC		2	1	1	2	10	7	1	1	2			

100 $\mu\text{g/ml}$ に全株が分布し, 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 27 株中 15 株 (55.6%) が分布した。10⁶/ml では 0.8~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 27 株中 19 株 (70.4%) が分布した。10⁶/ml, 10⁸/ml とともに >100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株を認めなかった。他剤との比較では, Piperacillin (PIPC), Ticarcillin (TIPC), Carbenicillin (CBPC) および Sulbenicillin (SBPC) より劣り, また, AMPC, ABPC より優れた成績を示した。また, AMPC に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株に対し, 本剤は相乗効果が認められた (Table 6)。

6) *S. marcescens*

S. marcescens 27 株に対し, 前述の薬剤とともに比較検討した。BRL25000 の感受性は, 10⁶/ml では 100~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株が 27 株中 15 株 (55.6%) であった。10⁸/ml では 100~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 100 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 27 株中 15 株 (55.6%) の分布を示した。また, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株が 27 株中 12 株 (44.4%) であった。他剤との比較では, AMPC および ABPC と同等な成績を示したが, AMPC に対し, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株に対し, 相乗効果が認められた (Table 7)。

7) *E. cloacae*

E. cloacae 27 株に対し, CVA および AMPC とともに比較検討した。BRL25000 の感受性は, 10⁶/ml で 50~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 100 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 22 株中 21 株 (95.5%) が分布した。10⁸/ml では 50~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布した (Table 8)。

8) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 27 株に対し, 前述の薬剤とともに比較検討した。BRL25000 の感受性は, 10⁶/ml において 100~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に, 27 株中 25 株 (92.6%) が分布した。10⁸/ml では 50~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 50 $\mu\text{g/ml}$ に 27 株中 2 株 (7.4%), 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 27 株中 25 株 (92.6%) が分布した。他剤との比較検討では, ABPC および AMPC と同様な成績を示し, 最も劣った成績を示した。また, CVA との相乗効果は認められなかった (Table 9)。

9) *B. fragilis*

B. fragilis 27 株に対し, 比較検討したところ, BRL 25000 の感受性は 10⁶/ml において 0.1~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。10⁸/ml では 10⁶/ml とほぼ感受性の分布が同様であった。他剤との比較検討では, AMPC および ABPC より優れ, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上が他剤では多くみられたが, BRL25000

では 1 株もなかった (Table 10)。

3. BRL25000 の吸収, 排泄, 代謝

1) 標準曲線

AMPC の標準曲線は cup 法, disc 法ともに, 0.125 $\mu\text{g/ml}$ より 2.0 $\mu\text{g/ml}$ まで直線関係を示し, Moni-trol I 血清および 0.1 M citrate buffer pH 6.5 においても類似の標準曲線を示した (Fig. 2)。

CVA の場合, Moni-trol I 血清による cup 法では, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ より 2.0 $\mu\text{g/ml}$ において直線関係を示し, また, 0.1 M citrate buffer pH 6.5 における disc 法では, 5 $\mu\text{g/ml}$ より 0.3 $\mu\text{g/ml}$ において直線関係を示した (Fig. 2)。

2) 血清中濃度

i) fasting: AMPC の血清中濃度は, 投与後 15 分で平均 0.14 $\mu\text{g/ml}$, 30 分で 1.16 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で最高値を示し, 3.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。1.5 時間で 2.5 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 2.3 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 0.56 $\mu\text{g/ml}$, そして 6 時間で 0.17 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

Fig. 2 Standard curve of AMPC and CVA

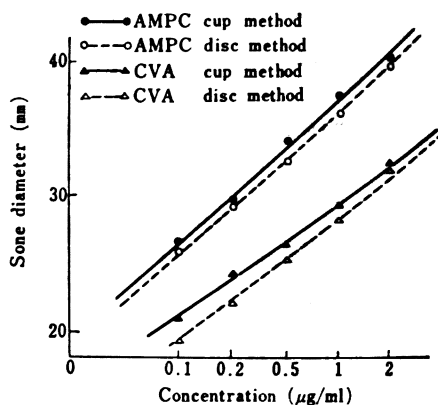


Fig. 3 Serum levels of AMPC and CVA after BRL25000 375 mg administration p.o. fasting n=3

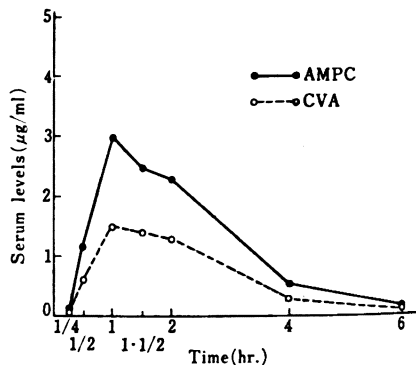


Table 11 Serum levels of AMPC and CVA after BRL25000 375mg administration at fasting and non-fasting

Volunteer		AMPC (μg/ml)							CVA (μg/ml)						
		1 / 4	1 / 2	1	3 / 2	2	4	6 (hr.)	1 / 4	1 / 2	1	3 / 2	2	4	6 (hr.)
Fasting	HK (3.79mg/kg)	0.41	2.60	2.90	2.50	2.20	0.44	0.10	0.13	1.50	1.90	1.80	1.20	0.15	0.14
	F T (3.85mg/kg)	n. d.	0.65	2.40	2.10	1.70	0.80	0.30	0.09	0.30	1.40	1.20	1.20	0.25	0.09
	MM (4.03mg/kg)	n. d.	0.24	3.70	2.90	2.90	0.44	0.10	n. d.	0.10	1.10	1.20	1.60	0.37	0.11
	Average (3.89mg/kg)	0.14	1.16	3.00	2.50	2.30	0.56	0.17	0.07	0.63	1.50	1.40	1.30	0.26	0.11
	HK (3.79mg/kg)	n. d.	1.75	5.00	4.60	3.20	0.47	0.11	0.17	0.90	1.13	0.88	0.68	0.25	0.21
Non- fasting	F T (3.85mg/kg)	n. d.	0.83	3.00	4.10	2.60	0.64	0.27	0.16	0.32	0.99	0.88	0.66	0.32	0.14
	MM (4.03mg/kg)	0.23	2.75	3.60	3.70	3.30	1.50	0.88	0.12	0.25	0.90	1.10	1.50	0.44	0.15
	Average (3.89mg/kg)	0.08	1.78	3.78	4.10	3.00	0.87	0.42	0.15	0.49	1.01	0.95	0.95	0.34	0.17
		n. d.: not detectable													

Fig. 4 Serum levels of AMPC and CVA after BRL25000 375 mg administration p.o. non-fasting n=3

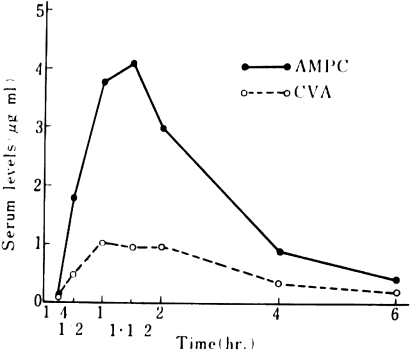


Fig. 5 Urinary excretion of AMPC after BRL25000 375 mg administration p.o. at fasting and non-fasting n=3

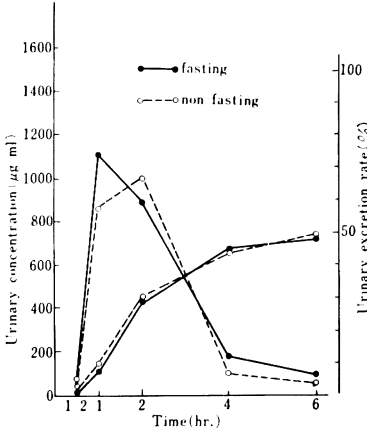
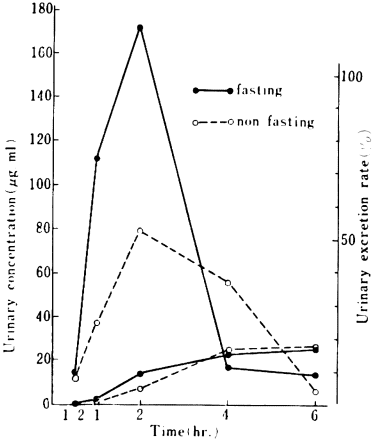


Fig. 6 Urinary excretion of CVA after BRL25000 375 mg administration p.o. at fasting and non-fasting n=3



また、CVA の血中濃度は、投与後 15 分で $0.07 \mu\text{g/ml}$ 、30 分で $0.63 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間でピークとなり $1.5 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。1.5 時間で $1.4 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間で $1.3 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間で $0.26 \mu\text{g/ml}$ 、そして、6 時間で $0.11 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Fig. 3, Table 11)。

ii) non-fasting : AMPC の血中濃度は、投与後 15 分で $0.08 \mu\text{g/ml}$ 、30 分で $1.78 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間で $3.78 \mu\text{g/ml}$ 、1.5 時間でピークとなり $4.1 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。2 時間で $3.0 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間で $0.87 \mu\text{g/ml}$ 、および 6 時間で $0.42 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。また、CVA の血中濃度は、投与後 15 分で $0.15 \mu\text{g/ml}$ 、30 分で $0.49 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間でピークとなり、 $1.01 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。1.5 時間で $0.95 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間でも $0.95 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間 $0.34 \mu\text{g/ml}$ 、そして 6 時間で $0.17 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Fig. 4, Table 11)。

3) 尿中濃度

i) fasting : AMPC の尿中濃度は、投与後 30 分で $74.8 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間で $858 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間でピークとなり $992 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間で $103 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間では $67.5 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、6 時間までの平均尿中回収率は 47.7% であった (Fig. 5)。CVA の尿中濃度は、投与後 30 分で $14.5 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間で $112 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間でピ

ークとなり $172 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間で $16.6 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で $13.6 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。6 時間までの平均尿中回収率は 16.3% であった (Fig. 6, Table 12)。

ii) non-fasting : AMPC の尿中濃度は、投与後 30 分で $45.8 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間でピークとなり $1,103 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間で $885 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間 $160 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で $101 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。6 時間までの平均尿中回収率は 48.6% であった (Fig. 5)。

CVA の尿中濃度は、投与後 30 分で $14.3 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間で $37.7 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間でピークとなり $79.3 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間で $55.7 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で $6.4 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。6 時間までの平均尿中回収率は 16.7% であった (Fig. 6, Table 12)。

4) 生体内代謝

人尿 3 検体ともに、Amoxicillin では Rf 値 0.27 に抗菌活性のある単独な spot を認め、標準物質の Amoxicillin の Rf 値と一致し、その他には抗菌活性のある spot を認めなかった。また、Clavulanic acid では Rf 値 0.5 に抗菌活性を有する単一 spot を認め、標準物質の Clavulanic acid の Rf 値と一致した。したがって、BRL25000 は、生体内では代謝されことなく、排泄されることを確認した (Fig. 7)。

Fig. 7 Bioautogram of AMPC and CVA

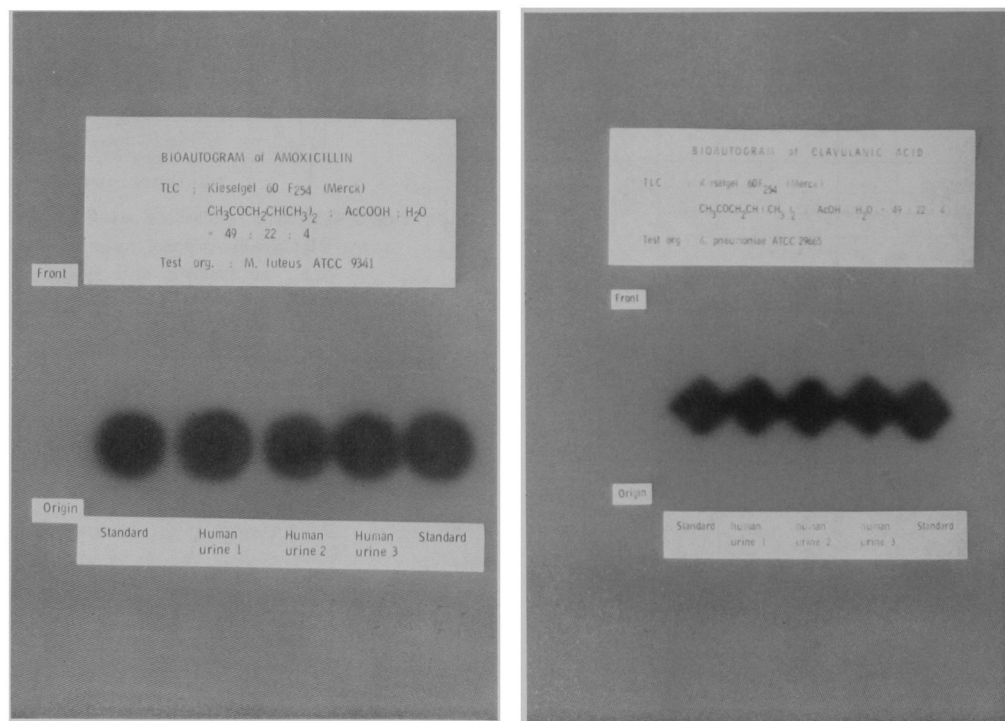


Table 12 Urinary excretions of AMPC and CVA after BRL 25000 375mg administration at fasting and non-fasting

Volunteer		AMPC						C A V					
		1 / 2	1	2	4	6 (hr.)	Total (%)	1 / 2	1	2	4	6 (hr.)	Total (%)
Fasting	HK (3.79mg/kg)	165	925	900	85	57.5		32	97	178	8.9	10.3	20.2 (16.2)
		4.6	21.9	54.0	37.0	7.2	124.7 (49.9)	0.9	3.4	10.7	3.9	1.3	
	F T (3.85mg/kg)	48.0	450	575	135	82.5		5.5	80	114	20	14.5	
		1.4	11.3	43.1	48.6	8.3	112.7 (45.1)	0.2	2.0	8.6	7.2	1.5	19.5 (15.6)
	MM (4.03mg/kg)	11.5	1,200	1,500	90.0	62.5		6.0	160	225	21	16	
Non fasting	Average (3.89mg/kg)	0.3	18.0	60.0	36.5	5.3	120.1 (48.0)	0.2	2.4	9.0	8.5	1.4	21.5 (17.2)
		74.8	858	992	103	67.5		14.5	112	172	16.6	13.6	
		2.1	17.1	52.4	40.7	6.9	119.2 (47.7)	0.4	2.6	9.4	6.5	1.4	20.4 (16.3)
	HK (3.79mg/kg)	11	1,075	775	100	57.5		12	35	62	49	4.9	
		2.1	27.6	50.4	28.5	7.6	116.2 (46.5)	2.3	0.7	4.0	14	0.6	21.6 (17.3)
Non fasting	F T (3.85mg/kg)	11.5	760	780	280	165		13	48	66	70	8.0	
		0.3	19.0	46.8	33.6	17.3	117.0 (46.8)	0.3	1.2	4.0	8.4	0.8	14.7 (11.8)
	MM (4.03mg/kg)	115	1,475	1,100	100	80		18	30	110	43	6.4	
		4.0	26.6	53.9	39.5	7.6	131.6 (52.6)	0.6	0.5	5.4	19	0.6	26.1 (20.9)
	Average (3.79mg/kg)	45.8	1,103	885	160	101		14.3	37.7	79.3	55.7	6.4	20.8 (16.7)
		2.1	24.4	50.4	33.9	10.8	121.6 (48.6)	1.1	0.8	4.5	13.8	0.7	

5) BRL25000 の薬動力学

上述の AMPC および CVA の Bioassay による血清中濃度のデータを用い, one compartment open model method により computer により解析した。

i) fasting: AMPC の吸収速度定数 K_a (hr^{-1}) は

3.38, 消失速度定数 K_{el} (hr^{-1}) は 0.598, $T_{1/2}$ は 1.78 時間, V_d は 48.3l, T-max は 0.623 時間, C-max は 3.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AUC は 8.65 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)·hr. の値を得た。

CVA の吸収速度定数 K_a (hr^{-1}) は 3.33, 消失速度定数 K_{el} (hr^{-1}) は 0.564, $T_{1/2}$ は 1.87 時間, V_d は

Fig. 8-(1) Simulated serum levels of BRL25000 (fasting)

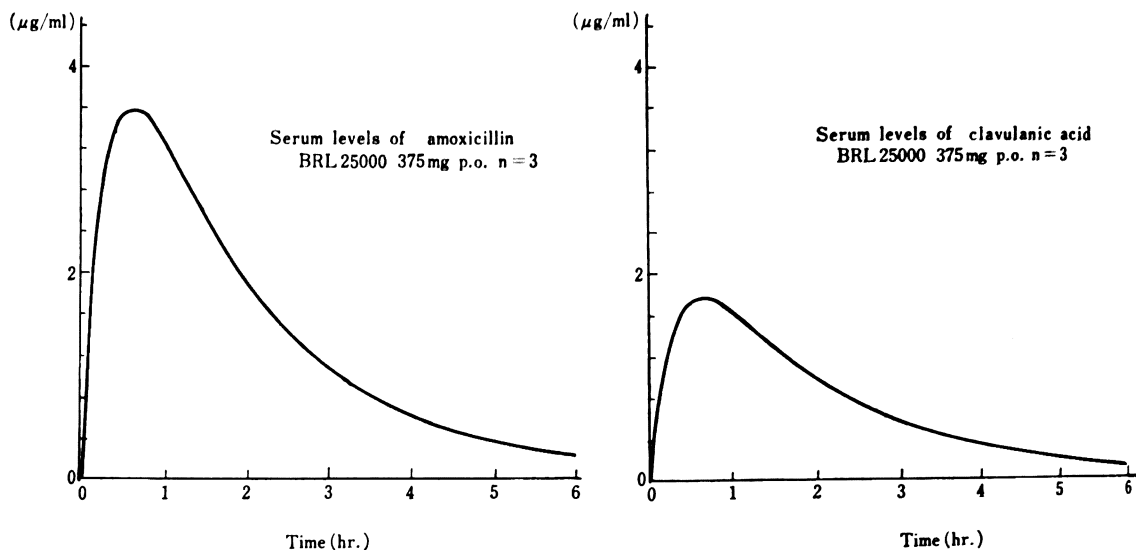


Fig. 8-(2) Simulated serum levels of BRL25000 (non-fasting)

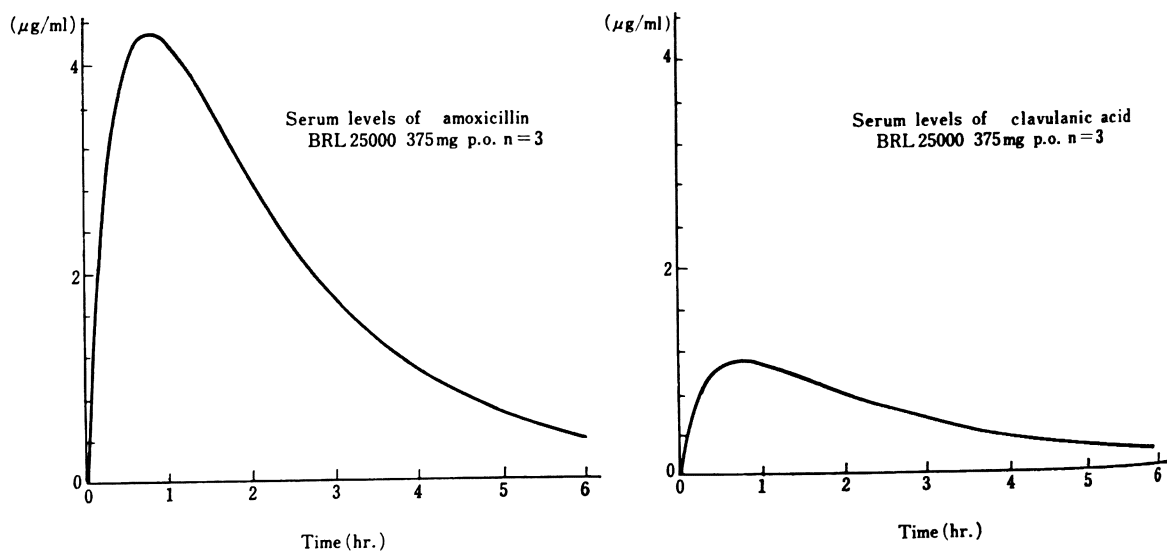


Table 13 Pharmacokinetic parameters of AMPC and CVA after BRL25000 375mg administration at fasting and non-fasting

	Drug	K_a (hr. ⁻¹)	K_{el} (hr. ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr.)	V_d (L)	T_{max} (hr.)	C_{max} (μ g/ml)	AUC ((μ g/ml)·hr)
Fasting	AMPC	3.38	0.598	1.78	48.3	0.623	3.56	8.65
	CVA	3.33	0.564	1.87	49.5	0.642	1.76	4.48
Non-fasting	AMPC	3.37	0.441	2.27	51.3	0.694	3.59	11.05
	CVA	3.17	0.382	2.57	84.5	0.758	1.11	3.87

Fig. 9 Tissue concentration of AMPC and CVA after BRL25000 administration 50 mg/kg p.o. SD-rat n=3 (Mean)

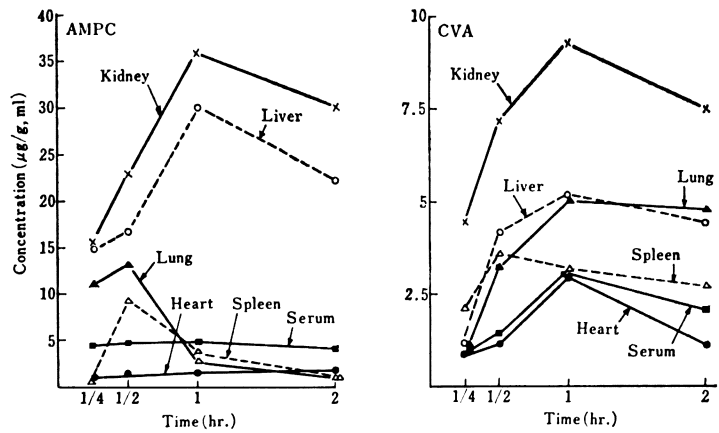


Table 14 Tissue concentration of AMPC and CVA after BRL25000 administration 50mg/kg P.O. SD-rat n= 3 (Mean)

Time(hr.)	AMPC				CVA				
	1 / 4	1 / 2	1	2	1 / 4	1 / 2	1	2	
Brain	n. d.	0.45	0.42	0.36	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	(μ g/g)
Heart	1.08	1.20	1.59	1.80	0.9	1.2	3.0	1.2	(μ g/g)
Liver	15.0	16.8	30.0	22.2	1.2	4.2	5.1	4.5	(μ g/g)
Lung	11.4	13.2	2.76	0.90	2.1	3.6	5.1	4.8	(μ g/g)
Kidney	15.3	22.8	36.0	30.0	4.5	7.2	9.3	7.5	(μ g/g)
Spleen	0.99	9.60	3.80	1.10	2.1	3.6	3.2	2.8	(μ g/g)
Muscle	0.59	1.05	1.32	1.56	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	(μ g/g)
Serum	4.50	4.80	5.00	4.20	1.0	1.4	3.1	2.1	(μ g/ml)

n.d.=not detectable

49.5 l, T-max は 0.642 時間, C-max は 1.76 $\mu\text{g/ml}$, AUC は 4.48 ($\mu\text{g/ml}$) $\cdot\text{hr.}$ の値を得た (Fig. 8, Table 13)。

ii) non-fasting: AMPC の吸収速度定数 $K_a(\text{hr.}^{-1})$ は 3.37, 消失速度定数 $K_{el}(\text{hr.}^{-1})$ は 0.441, $T_{1/2}$ は 2.27 時間, V_d は 51.3 l, T-max 0.694 時間, C-max は 3.59 $\mu\text{g/ml}$, AUC は 11.05 ($\mu\text{g/ml}$) $\cdot\text{hr.}$ の値を得た。

CVA の吸収速度定数 $K_a(\text{hr.}^{-1})$ は 3.17, 消失速度定数 $K_{el}(\text{hr.}^{-1})$ は 0.382, $T_{1/2}$ は 2.57 時間, V_d は 84.5 l, T-max は 0.758 時間, C-max は 1.11 $\mu\text{g/ml}$, AUC は 3.87 ($\mu\text{g/ml}$) $\cdot\text{hr.}$ の値を得た (Fig. 8, Table 13)。

4. BRL25000 の臓器内濃度

BRL25000, 50 mg/kg 経口投与時の成績は, Amoxi-cillin では腎が最も高く, 投与後 2 時間でも 30 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。次いで, 肝, 肺, 脾, 血清, 心の順であった。また, Clavulanic acid では, 腎が最も高く, 投与後 2 時間で 7.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。次いで, 肝, 肺, 脾, 血清, 心の順に移行を示した (Fig. 9, Table 14)。

5. 臨床効果

外科感染症 50 症例に本剤を使用した。疾患別内訳は 癰疽 9 例, 癰 3 例, 化膿性毛のう炎 1 例, 膿瘍 5 例, 肛門周囲膿瘍 1 例, 会陰部膿瘍 1 例, 蜂窩織炎 4 例, 化膿

性乳腺炎 2 例, 感染性粉瘤 8 例, 創感染 5 例, 熱傷感染 1 例, 急性膀胱炎 4 例, 複雑性尿路感染 2 例および骨髄炎 4 例の計 50 症例である。

使用方法はすべて経口で, 1 回投与量は 375 mg, 1 日 3 回投与を全例に施行した。年齢は 13 歳より 66 歳までで平均 37.66 歳である。性別は男性 29 例, 女性 21 例である (Table 15)。使用日数は 3 日より最長 33 日で, 平均使用日数は 7.54 日である。総投与量は最低 8.375 g より最高 37.125 g で, 平均総投与量は 8.483 g である。

起炎菌は 50 症例中 40 症例に菌検索を行ない 38 症例に菌を検出した。起炎菌の種類は, *S. aureus* 7 例,

Table 15 Distribution of age and sex

Age	Cases	Male	Female
10 ~ 19	9	5	4
20 ~ 29	3	1	2
30 ~ 39	13	9	4
40 ~ 49	17	10	7
50 ~ 59	5	2	3
60 ~ 69	3	2	1
Total	50	29	21

Table 16 Clinical efficacy on BRL25000

Disease	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Felon	9		8	1	
Furuncle	3		3		
Suppurative folliculitis	1		1		
Abscess	5	1	3		1
Periproctal abscess	1		1		
Perineal abscess	1	1			
Phlegmon	4	1	3		
Suppurative mastitis	2		1		1
Infected atheroma	8		8		
Wound infection	5		4		1
Burn infection	1		1		
Acute cystitis	4	1	3		
UTI (Complicated)	2		2		
Osteomyelitis	4		2		2
Total	50	4	40	1	5

Table 17 Clinical response to BRL25000(1)

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose/day (mg×day)	Duration (days)	Total (g)	Organism	Surgical procedure	Pre-treated antibiotics	Efficacy		Side effect
											Clinical	Bacterio- logical	
1	T. S.	33	M	Furuncle (R. femur)	375×3	7	7.875	<i>S. aureus</i> * <i>Acinetobacter</i> *	Incision	None	Good	Eradicated	None
2	T. S.	33	M	Felon (L. ring finger)	375×3	10	11.25	<i>Pseudomonas</i> sp.*	Incision	None	Good	Persisted	None
3	K. N.	24	F	Abscess (L. femur)	375×3	7	7.875	<i>S. aureus</i>	Incision	None	Excellent	Eradicated	None
4	K. W.	33	F	Suppurative mastitis (L.)	375×3	6	6.75	GNR*	Incision	None	Good	Eradicated	None
5	K. N.	60	M	Infected atheroma (Back)	375×3	14	15.75	<i>Enterobacter</i> sp.*	Incision	None	Good	Persisted	None
6	N. N.	41	M	Infected atheroma (R. external ear)	375×3	5	5.625	<i>S. epidermidis</i>	Incision	None	Good	Eradicated	None
7	H. M.	43	M	Infected atheroma (R. back)	375×3	9	10.125	<i>E. coli</i> *	Incision	ABPC	Good	Eradicated	None
8	T. I.	49	F	Wound infection (R. forearm)	375×3	5	5.625	<i>Enterobacter</i> sp.*	None	CEX	Good	Persisted	None
9	N. T.	49	F	Wound infection (Post ope. of onychectomy)	375×3	10	11.25	<i>S. aureus</i> *	None	CEX	Good	Eradicated	None
10	T. Y.	45	M	Wound infection (Site of suture)	375×3	22	24.75	<i>S. aureus</i>	None	YM 09330	Poor	Eradicated	None
11	M. T.	66	F	Perineal abscess	375×3	5	5.625	<i>S. epidermidis</i> <i>B. fragilis</i>	Incision	CED	Excellent	Eradicated	None
12	A. T.	41	F	Burn infection (R. arm)	375×3	5	5.625	<i>S. aureus</i>	None	CED	Good	Eradicated	None
13	T. W.	47	M	Acute cystitis	375×3	6	6.75	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁵)*	None	CET	Good	Eradicated	None
14	M. N.	43	M	Complicated UTI	375×3	7	7.875	<i>Enterobacter</i> sp. (10 ⁷)* <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)*	(Indwelling catheter)	CMZ	Good	Replaced	None
15	A. K.	55	F	Complicated UTI	375×3	33	37.125	<i>S. faecalis</i> (10 ⁷)	None	None	Good	Eradicated	Rash & Eosino- philia (2%→7%)

* : No sensitivity to ABPC or AMPC (disc)
ND : Not done

Table 17 Clinical response to BRL25000 (2)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Dose/day (mg×day)	Duration (days)	Total (g)	Organism	Surgical procedure	Pre-treated antibiotics	Efficacy		Side effect
										Clinical	Bacterio- logical	
16	T. I.	14 F	Felon (R. second toe)	375×3	5	5.625	N D	None	MDM	Good	Unknown	None
17	S. T.	13 M	Felon (L. first toe)	375×3	12	13.5	N D	None	ABPC	Fair	Unknown	None
18	K. M.	18 M	Felon (R. thumb)	375×3	5	5.625	N D	None	None	Good	Unknown	None
19	N. K.	40 M	Felon (L. thumb)	375×3	5	5.625	N D	Incision	None	Good	Unknown	None
20	K. T.	24 M	Felon (R. third toe)	375×3	5	5.625	N D	None	None	Good	Unknown	None
21	M. H.	16 M	Felon (L. first toe)	375×3	5	5.625	N D	None	None	Good	Unknown	None
22	S. H.	18 F	Abscess (R. instep)	375×3	5	5.625	N D	None	None	Good	Unknown	None
23	Y. M.	47 M	Phlegmon (R. instep)	375×3	5	5.625	N D	None	None	Good	Unknown	None
24	A. K.	38 M	Phlegmon (L. instep)	375×3	3	3.375	N D	None	CEX	Excellent	Unknown	None
25	H. A.	43 F	Phlegmon (R. instep)	375×3	8	9.0	N D	None	ABPC	Good	Unknown	None
26	K. A.	39 M	Abscess (Schloffer's tumor)	375×3	5	5.625	<i>S. faecalis</i> *	Incision	None	Good	Eradicated	None
27	H. I.	37 F	Abscess (Bust)	375×3	10	11.25	No growth	Incision	CEX	Poor	Unknown	None
28	M. U.	46 F	Abscess (Axilla)	375×3	5	5.625	No growth	Incision	None	Good	Unknown	None
29	H. Y.	42 M	Infected atheroma (Bust)	375×3	5	5.625	<i>Bacillus</i> sp.*	Incision	None	Good	Eradicated	None
30	N. M.	55 M	Infected atheroma (Back)	375×3	5	5.625	<i>P. aeruginosa</i>	Incision	CED	Good	Eradicated	None
31	H. O.	42 M	Osteomyelitis (R. forefinger knuckle)	375×3	3	3.375	<i>P. aeruginosa</i> *	Incision	LCM	Poor	Persisted	None
32	Y. U.	43 F	Acute cystitis	375×3	5	5.625	<i>E. coli</i> (10')	None	None	Excellent	Eradicated	None
33	H. H.	52 F	Acute cystitis	375×3	3	3.375	<i>E. coli</i> (10')*	None	NA	Good	Eradicated	None
34	T. K.	37 M	Felon (L. little finger)	375×3	5	5.625	<i>S. aureus</i>	Incision	None	Good	Eradicated	None

* : No sensitivity to ABPC or AMPC (disc)
ND : Not done

Table 17 Clinical response to BRL25000 (3)

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose/day (mg×day)	Duration (days)	Total (g)	Organism	Surgical procedure	Pre-treated antibiotics	Efficacy		Side effect
											Clinical	Bacterio- logical	
35	K. T.	37	F	Felon (R. middle finger)	375×3	5	5.625	<i>P. vulgaris</i> * I	Incision	CEX	Good	Eradicated	None
36	M. S.	27	F	Furuncle (R. femur)	375×3	5	5.625	<i>Pseudomonas</i> sp.	Incision	None	Good	Eradicated	None
37	T. N.	13	M	Furuncle (Glabella)	375×3	5	5.625	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	None	CED	Good	Eradicated	None
38	M. I.	18	F	Suppurative folliculitis (L. knee)	375×3	3	3.375	<i>S. aureus</i>	Incision	CE X	Good	Eradicated	None
39	K. M.	37	F	Suppurative mastitis (L.)	375×3	10	11.25	<i>Bacillus</i> sp.* <i>Pseudomonas</i> sp.	Incision	MINO TC	Poor	Replaced	None
40	S. I.	31	M	Periproctal abscess	375×3	10	11.25	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	Incision	None	Good	Eradicated	None
41	T. M.	16	F	Phlegmon (R. foot dorsum)	375×3	5	5.625	<i>E. coli</i>	Incision	None	Good	Eradicated	None
42	U. K.	65	M	Infected atheroma (Back)	375×3	5	5.625	<i>Acinetobacter</i> sp.	Incision	None	Good	Eradicated	None
43	T. N.	43	F	Infected atheroma (Back)	375×3	4	4.5	<i>S. epidermidis</i> <i>Bacillus</i> sp.*	Incision	None	Good	Eradicated	None
44	F. T.	33	M	Infected atheroma (R. Knee)	375×3	5	5.625	<i>K. pneumoniae</i>	Incision	None	Good	Eradicated	None
45	T. M.	16	M	Wound infection (L. forearm)	375×3	5	5.625	<i>Acinetobacter</i> sp.*	None	CEX	Good	Eradicated	None
46	O. Y.	51	M	Wound infection (R. little finger)	375×3	9	10.125	<i>S. epidermidis</i>	None	CEX	Good	Eradicated	None
47	K. I.	31	M	Osteomyelitis (R. toe)	375×3	9	10.125	<i>S. aureus</i> *	Incision	None	Good	Eradicated	None
48	H. O.	42	M	Osteomyelitis (R. forefinger)	375×3	23	25.875	<i>P. aeruginosa</i> *	Incision	CEX, MINO, LCM	Poor	Persisted	None
49	M. T.	38	M	Osteomyelitis(L. forearm)	375×3	14	15.75	<i>S. epidermidis</i>	Incision	SN401	Good	Eradicated	None
50	M. U.	59	F	Acute cystitis	375×3	5	5.625	<i>S. epidermidis</i>	None	NA	Good	Eradicated	None

* : No sensitivity to ABPC or AMPC (disc)

ND : Not done

Table 18 Bacteriological response to BRL25000

	Eradicated	Persisted	Replaced	Total
<i>S. aureus</i>	7			7
<i>S. epidermidis</i>	4			4
<i>S. faecalis</i>	2			2
<i>Bacillus</i> sp.	1		1	2
<i>E. coli</i>	4			4
<i>K. pneumoniae</i>	2			2
<i>P. aeruginosa</i>	1	2		3
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1		2
<i>Enterobacter</i> sp.		2		2
<i>P. vulgaris</i>	1			1
<i>Acinetobacter</i> sp.	2			2
GNR	1			1
<i>S. aureus</i> <i>Acinetobacter</i> sp.	1			1
<i>S. epidermidis</i> <i>B. fragilis</i>	1			1
<i>Enterobacter</i> sp. <i>S. faecalis</i>			1	1
<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	1			1
<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	1			1
<i>S. epidermidis</i> <i>Bacillus</i> sp.	1			1
Total	31	5	2	38

S. epidermidis 4例, *S. faecalis* 2例, *Bacillus* sp. 2例, *E. coli* 4例, *P. aeruginosa* 3例, *Pseudomonas* sp. 2例, *K. pneumoniae* 2例, *Enterobacter* sp. 2例, *P. vulgaris* 1例, *Acinetobacter* 2例, および GNR 1例の計 32 例の単独菌感染症例である。一方, 複数菌感染症例は, *S. aureus* と *K. pneumoniae* 1例, *S. aureus* と *Acinetobacter* 1例, *S. epidermidis* と *Bacillus* sp. 1例, *S. epidermidis* と *K. pneumoniae* 1例, *S. epidermidis* と *B. fragilis* 1例, および *S. faecalis* と *Enterobacter* sp. 1例の計 6 例である。

その結果 50 症例中著効 4 例, 有効 40 例, やや有効 1 例, 無効 5 例であり, 有効率は 88% であった。副作用

用に関しては 1 例に発疹および好酸球増多を認めた (Table 16, 17)。

また, 菌検出症例 38 例中 2 例に菌交代症を認めたが, 1 例は *P. aeruginosa*, 他の 1 例は *Pseudomonas* sp. であった (Table 18)。その他の自覚的および他覚的な副作用は認められなかった。

III. 考 案

BRL25000 の抗菌スペクトルは AMPC に類似して, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有する⁸⁾。特に penicillinase 産生 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, および *B. fragilis* に対しては AMPC は無効であるが BRL

25000 は優れた抗菌力を示す^{9,10)}。

外科病巣由来菌に対する検討では、*S. aureus* に対しては、AMPC 耐性菌に対しては本剤は特に優れた抗菌力を示す。CEX との比較では本剤は約4段階優れた抗菌力を示す¹⁾。

S. epidermidis に対しては、AMPC 感性菌に対しては同等の感受性分布を示すが、AMPC 耐性菌に対しては、本剤は優れた抗菌力を示す¹⁾。*S. faecalis* に対しては AMPC と BRL25000 では特に差はない¹⁾。*E. coli* に対しては、AMPC 感性菌に対しては本剤との間には特に差が認められないが、penicillinase 産生菌に対しては本剤は優れた感受性分布を示す。CEX との比較では本剤は約2段階優れた抗菌力を示す¹⁾。*K. pneumoniae* に対しては、本菌種は penicillinase 産生型であるため、本剤は特に優れた感受性分布を示す。一方 AMPC、ABPC は本菌種に対しては大部分の株が耐性である¹⁾。

P. mirabilis に対しては *K. pneumoniae* と同様の傾向にあるが、AMPC、ABPC は *P. mirabilis* に対しては約50% は感受性であるため、特に耐性菌に対しては本剤は優れた抗菌力を示す¹⁾。インドール非産生 *Proteus* の penicillinase 産生の菌種に対しては本剤は優れた抗菌力を示す。*S. marcescens*, *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa* に対しては本剤の適応は考えにくい。*B. fragilis* に対しては、penicillinase 産生株に対しては特に優れた抗菌力を示す。*H. influenzae* に対しては、本剤と AMPC との間には特に差はない¹⁾。

吸収排泄に関しては BRL25000, 375 mg 空腹時、および食後における投与の成績では AMPC の血清中濃度では特に差はなく、われわれの成績では食後投与時の方が多少高い濃度を示した。一方 CVA の血清中濃度は空腹時投与群の方が高い濃度を示した。特に本剤の特徴は食餌の影響がないか、あっても軽度である点である。

pharmacokinetic parameter に関しては特に問題はなく、連続投与でも蓄積されることはない。胆汁中への移行は血清中濃度の 1/5~1/10 程度である¹⁾。本剤は投与後6時間以内に AMPC として fasting で平均47.7%, non-fasting で48.6% が尿より排泄される。一方 CVA は同様に6時間以内に fasting で16.3%, non-fasting で16.7% が尿より排泄される。このわれわれの成績は全国集計の成績である AMPC 60% 前後、CVA 20% 前後に比較すると多少排泄率は低い。

臓器移行に関しては、腎、肝、肺、血清の順序で移行する。代謝に関しても薄層クロマトグラフィーおよび Bioautography による成績でも BRL25000 は特に代謝されることなく、AMPC、CVA として排泄される。

臨床使用に関しては、ペニシリン G 感染菌および penicillinase 産生菌が適応となる。すなわち *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* および *B. fragilis* などの penicillinase 産生株に対しては、従来 AMPC が全く無効であったため特に適応となる。*Neisseria gonorrhoeae* に対しては CVA 自身優れた抗菌力を示すため、penicillinase 産生、非産生株にかかわらず第一選択剤となろう。

使用量に関しては軽症、中等症までで1日量1,125~1,500 mg まで十分な効果が期待できる。

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
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 13(3): 389~393, 1978
- 3) WÜST, J. & T. D. WILKINS: Effect of clavulanic acid on anaerobic bacteria resistant to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 13(11): 130~133, 1978
- 4) SPRATT, B. G.; V. JOBANPUTRA & W. ZIMMERMANN: Binding of thienamycin and clavulanic acid to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(3): 406~409, 1977
- 5) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11(5): 852~857, 1977
- 6) 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
- 7) DURKIN, J. P. & T. VISWANATHA: Clavulanic acid inhibition of β -lactamase I from *Bacillus cereus* 569/H. *J. Antibiot.* 31(11): 1162~1169, 1978
- 8) MILLER, J. M.; C. N. BAKER & C. THORNBERRY: Inhibition of β -lactamase in *Neisseria gonorrhoeae* by sodium clavulanate. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 14: 794~796, 1978
- 9) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamases. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 14(5): 650~655, 1978
- 10) ELSON, S. W. & R. S. OLIVER: Studies on the biosynthesis of clavulanic acid. I Incorporation of ^{13}C -labelled precursors. *J. Antibiot.* 31(6): 586~592, 1978
- 11) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定, 1976年改訂). *Chemother-*

apy 23: 1~2, 1975

- 12) 岩本英男, 石山俊次: カップ法による検討。最新
医学 27: 287~292, 1972
13) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋

右一, 笠原 進, 長崎祥祐, 川上 郁, 坂本俊
雄, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男:
合成 Cephalosporin C の臨床研究。Jpn. J.
Antibiot. 18: 272~281, 1965

ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION, METABOLISM, TISSUE CONCENTRATIONS AND CLINICAL APPLICATION OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN SURGICAL FIELDS

ISSEI NAKAYAMA, YOZO AKIEDA, KAYO TAJIMA, HIROSHI KAWAGUCHI

HIROSHI KAWAMURA and SHUNJI ISHIYAMA

The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

Fundamental and clinical studies on BRL25000 were investigated and the following results were obtained.

1) Antibacterial spectrum

BRL25000 showed excellent antimicrobial activity against both gram-positive and gram-negative bacteria except *S. marcescens*, *Enterobacter* sp., indole positive *proteus* group and *P. aeruginosa*.

2) Antimicrobial activity against clinically isolated strains

BRL25000 exhibited excellent antimicrobial activity against clinical isolates of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* and *B. fragilis* which produce penicillinase.

3) Serum and urinary concentrations

Serum concentrations were assayed by cup-plate method using a Moni-Trol I serum standard curve. Urinary concentrations were assayed by paper disc method using pH 6.5 0.1 M citrate buffer solution for the standard curve.

BRL25000 was administered orally at a dose of 375 mg (fasting) and serum concentrations of both amoxicillin and clavulanic acid attained a peak after 1 hour with the mean value of 3.00 $\mu\text{g/ml}$ and 1.50 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Urinary concentrations both amoxicillin and clavulanic acid attained a peak after 2 hours with the mean value of 992 $\mu\text{g/ml}$ and 172 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Mean recovery rates in urine during 6 hours were 47.7% for amoxicillin and 16.2% for clavulanic acid, respectively.

4) Pharmacokinetic parameters

Pharmacokinetic parameters were calculated using computer by way of one compartment open model method and the following results, that is $K_a(\text{hr.}^{-1})$: 3.38, $K_{el}(\text{hr.}^{-1})$: 0.598, $T_{1/2}(\text{hr.})$: 1.78, $V_d(\text{L})$: 48.3, $T\text{-max}(\text{hr.})$: 0.623, $C\text{-max}(\mu\text{g/ml})$: 3.56 and $\text{AUC}(\mu\text{g/ml})\cdot\text{hr.}$: 8.65 for amoxicillin and $K_a(\text{hr.}^{-1})$: 3.33, $K_{el}(\text{hr.}^{-1})$: 0.564, $T_{1/2}(\text{hr.})$: 1.87, $V_d(\text{L})$: 49.5, $T\text{-max}(\text{hr.})$: 0.642, $C\text{-max}(\mu\text{g/ml})$: 1.76, and $\text{AUC}(\mu\text{g/ml})\cdot\text{hr.}$: 4.48 for clavulanic acid were obtained.

5) Metabolism

Metabolism of amoxicillin and clavulanic acid was examined in human urine after dosing 375 mg/ of BRL25000. The results of bioautogram on samples obtained by thin-layer chromatography revealed that both amoxicillin and clavulanic acid were excreted in urine without being metabolized *in vivo*.

6) Tissue concentrations

Fifty mg/kg of BRL25000 was given orally to SD strains of male rats. This revealed that the tissue concentrations of both amoxicillin and clavulanic acid were the highest in kidneys, followed by liver, lungs, spleen, serum and heart.

7) Clinical results

BRL25000 was administered to 50 cases with surgical infections. Clinical response was excellent in 4 cases, effective in 40 cases, fair in 1 case, and failed in 5 cases with a clinical efficacy rate of 88.0%. Adverse reaction was observed in 1 case with eosinophilia, but no other marked adverse reaction was noted.