

## 産婦人科領域における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) に関する臨床的研究

張 南 薫

昭和大学医学部産婦人科学教室

福 永 完 吾

島田総合病院産婦人科

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

Amoxicillin と Clavulanic acid との 2:1 の配合剤である BRL25000 について産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 臨床分離菌に対する AMPC と BRL25000 の抗菌力を測定比較し、とくに AMPC 耐性菌において BRL25000 の側に MIC の明らかな低下が認められ、併用効果が認められた。

2. 産婦人科領域の感染症（乳腺炎 11 例、骨盤内感染症 7 例、外性器感染症 3 例、急性単性膀胱炎 62 例）総計 83 例に対し、BRL25000 を 1 日 1.5g、1~17 日間投与し、副作用のため投与中止した 3 例を除く有効率は乳腺炎 80% (8/10)、骨盤内感染症および外性器感染症 100% (10/10)、膀胱炎 100% (60/60) の有効率を認めた。AMPC 耐性菌の症例は 14 例で、その有効率は 92.9% (13/14) であった。副作用は発疹、嘔気、悪心、胃痛、嘔吐、下痢などが 6 例にみられ、そのうち発疹 1 例、嘔気・胃痛 1 例嘔吐・食欲不振 1 例の計 3 例は投与中止とした。臨床検査値異常例は全く認めなかった。

以上の知見から、産婦人科的感染症、特に AMPC 耐性菌による感染症に対する臨床価値を認めた。

BRL25000 は、英国ビーチャム研究所で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Potassium clavulanate (以下 CVA) と Amoxicillin trihydrate (以下 AMPC) との 1:2 の配合剤である。

CVA はそれ自身の抗菌力はごく弱い、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ので、AMPC と併用すると AMPC 耐性菌に対しても本来の抗菌力を発揮させることができる<sup>1-8)</sup>。この結果、本剤の抗菌スペクトルが拡大された。AMPC、CVA はともに経口投与後の吸収排泄のパターンが類似しており、経時的にそれぞれの特徴を同時に発揮できる。また、毒性についても特に問題となるような所見はない<sup>9)</sup>。以上の知見から、耐性菌をはじめとして、従来の AMPC 以上の臨床応用価値が期待される。

われわれは本剤について、産婦人科領域で検討を行ない結果を得たので以下報告する。

### I. 試験方法

#### 1. 対象および方法

尿路感染症、性器感染症由来の細菌中、MIC を測定

できたのは、*E. coli* 25 株、*S. epidermidis* 8 株、*S. aureus* 3 株、*S. pyogenes* 1 株、*K. pneumoniae* 1 株、*Providencia* 1 株、*Achromobacteriaceae* 2 株計 41 株で、これらの菌に対する BRL25000 および AMPC の MIC を測定比較した。

臨床分離細菌に対する感受性試験は化学療法学会標準法により  $10^8$ /ml 接種菌量で AMPC と本剤の MIC を測定した。

$\beta$ -lactamase の測定方法は、AMPC 耐性菌を液体培養後、遠心機で集菌し、超音波破砕機で細菌を破壊した。さらに遠心機で上清を分離し、粗酵素液として  $\beta$ -lactamase の定量に供した。酵素の活性測定は Cephaloridine (CER) および Penicillin-G (PC-G) を基質とする Spectrophotometer 法によった<sup>10)</sup>。

基質  $1 \mu\text{M}$  を  $30^\circ\text{C}$ 、 $\text{pH } 7.0$  の条件下で 1 分間に加水分解する量を  $1 \text{ U/ml}$  とし、更に粗酵素の蛋白量当りを  $1 \text{ U/mg of protein}$  と表示した。

この測定は、群馬大学医学部微生物学教室にて行なった。

Table 1 Susceptibility of clinically isolated organisms

| Organism                   | No. of strains | Antibiotics       | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ), $10^8$ cells/ml |        |      |        |        |        |         |        |    |        |        |      |
|----------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------|--------|------|--------|--------|--------|---------|--------|----|--------|--------|------|
|                            |                |                   | $\leq 0.1$                                | 0.2    | 0.39 | 0.78   | 1.56   | 3.13   | 6.25    | 12.5   | 25 | 50     | 100    | >200 |
| <i>E. coli</i>             | 25             | AMPC<br>BRL 25000 |                                           |        |      |        | 2<br>3 | 3<br>2 | 9<br>12 | 3<br>4 |    |        | 1<br>2 | 7    |
| <i>S. epidermidis</i>      | 8              | AMPC<br>BRL 25000 |                                           | 1<br>1 |      | 2<br>3 | 1<br>2 |        |         | 1<br>1 |    | 2<br>1 |        | 1    |
| <i>S. aureus</i>           | 3              | AMPC<br>BRL 25000 |                                           |        |      | 1<br>1 |        |        |         |        |    | 1<br>1 |        | 2    |
| <i>S. pyogenes</i>         | 1              | AMPC<br>BRL 25000 | 1                                         |        | 1    |        |        |        |         |        |    |        |        |      |
| <i>K. pneumoniae</i>       | 1              | AMPC<br>BRL 25000 |                                           |        |      |        |        |        |         |        | 1  |        |        | 1    |
| <i>Providencia</i>         | 1              | AMPC<br>BRL 25000 |                                           |        |      |        |        |        |         | 1      |    |        |        | 1    |
| <i>Achromobacteriaceae</i> | 2              | AMPC<br>BRL 25000 |                                           |        |      |        |        |        |         | 1<br>1 | 1  |        | 1      | 1    |

Table 2 Sensitivity of clinical isolated strains and  $\beta$ -lactamase activity against AMPC resistant *E. coli*

| Organism (case No.) | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of |                  |                  |                  | $\beta$ -lactamase activity*<br>(U./mg of protein) |      |
|---------------------|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------------------------------|------|
|                     | BRL 25000                   |                  | AMPC             |                  | CER                                                | PCG  |
|                     | $10^8/\text{ml}$            | $10^6/\text{ml}$ | $10^8/\text{ml}$ | $10^6/\text{ml}$ |                                                    |      |
| <i>E. coli</i> (13) | 12.5                        | 12.5             | 800              | 800              | 0.07                                               | 0.53 |
| <i>E. coli</i> (22) | 50                          | 25               | >800             | >800             | 0.08                                               | 0.56 |
| <i>E. coli</i> (25) | 25                          | 25               | >800             | >800             | 0.26                                               | 2.70 |
| <i>E. coli</i> (27) | 50                          | 25               | 800              | 800              | 0.16                                               | 0.19 |
| <i>E. coli</i> (28) | 12.5                        | 12.5             | >800             | >800             | 0.06                                               | 0.61 |
| <i>E. coli</i> (32) | 12.5                        | 12.5             | >800             | >800             | 0.05                                               | 0.42 |

\*  $\beta$ -lactamase activity was assayed by spectrophotometric method.

臨床試験は産婦人科領域での性器感染症、尿路感染症を対象とし、昭和 55 年 3 月から 56 年 6 月までの間に昭和大学関連施設に来院した患者に使用した。投与方法は 1 回 1 錠 375 mg, 1 日 4 回, 1 日量 1.5 g を原則とした。その総計は、乳腺炎 11 例、骨盤内感染症 7 例、外性器感染症 3 例、尿路感染症 62 例、計 83 例である。

## 2. 効果判定基準

尿路感染症は UTI 薬効評価基準<sup>11)</sup>に従った。その他の感染症は従来と同一の方法<sup>12,13)</sup>で、起炎菌の消長、自他覚症状の消長、検査成績の変化などから総合的に判定し、菌の消長を中心として、3 日以内に菌が消失し、主症状が著明に改善された場合を著効とし、菌が消失または減少して症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有効とした。菌または症状のいずれか一方に改善の徴候があったものはやや有効、いずれの所見も改善が認められないものは無効とした。

## II. 成績

### 1. 基礎的検討

#### 1) 感受性試験

臨床分離株 41 株に対する MIC の成績は、Table 1 に示すとおりで、接種菌量  $10^3$ /ml における *E. coli* の MIC 値の分布は、AMPC で  $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  と  $> 100 \mu\text{g/ml}$  とに分布し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  が最も多く、次いで  $200 \mu\text{g/ml}$  以上 ( $800 \mu\text{g/ml}$ ) となっているのに対し、BRL25000 では  $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  の間に分布し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  に MIC 値のピークがある。

*S. epidermidis* の場合は、AMPC が  $0.2 \sim > 200 \mu\text{g/ml}$  に分布するが、BRL25000 には  $> 100 \mu\text{g/ml}$  耐性株はなく  $0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  の間に分布している。その他の諸菌種も AMPC には  $200 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌があるが、BRL25000 にはそれがなく、 $100 \mu\text{g/ml}$  以下であった。

#### 2) $\beta$ -lactamase 定量

AMPC 耐性菌のうち  $\beta$ -lactamase を測定し得た *E. coli* 6 株の結果を Table 2 に示した。

全株とも AMPC の MIC は  $800 \mu\text{g/ml}$  以上で BRL 25000 は  $50 \mu\text{g/ml}$  以下であり、全株とも  $\beta$ -lactamase の産生が確認でき、Case No. 25 より分離された  $\beta$ -lactamase が  $2.7 \text{ U/mg protein}$  と最も高い活性化を示した。

## 2. 臨床成績

### 1) 対象例の概括

急性単純性膀胱炎 62 例、乳腺炎 11 例、骨盤内感染症 7 例、外性器感染症 3 例、合計 83 例を対象とした。このうち膀胱炎 2 例、乳腺炎 1 例は副作用のため脱落して判定不能となったので、総計 80 例を判定対象として

前述の判定基準に従って判定した。その一覧は膀胱炎は Table 3 (1)(2)(3) に示すとおりであり、乳腺炎、骨盤内感染症、外性器感染症は Table 3 (4)(5) に示すとおりである。

### 2) 疾患別臨床効果

Table 4 に示すとおり、乳腺炎 10 例中、著効 1 例、有効 7 例、やや有効 2 例、有効率 80% であり、骨盤内感染症、外性器感染症 10 例中、著効 1 例、有効 9 例、有効率 100%、尿路感染症急性単純性膀胱炎 60 例中、著効 46 例、有効 14 例、有効率 100% (Table 5) で、総計 80 例中 78 例が有効以上で 97.5% の有効率であった。このうち、子宮内膜炎の症例 No. 63, 64, 72, 73 を Fig. 1, 2, 3, 4 に示した。

### 3) 分離菌別臨床効果

単独感染症 71 例、混合感染症 6 例の併せて 77 例で、分離菌種は 12 菌種であり、そして分離菌不明例が 6 例あった。

単独感染症は、3 例の判定不能例を除いて 68 例中、著効 47 例、有効 20 例で有効率 98.5% (67/68) であった。また混合感染症は 6 例中、著効 1 例、有効 4 例で有効率 83.3% (5/6) であった。

症例分離比の割合の一番多かったのは、*E. coli* であり、単独感染症で 47 例、混合感染症で 4 例に検出された。その有効率は、単独感染症で 100% (46/46)、混合感染症でも 100% (4/4) であった。

*E. coli* に次いで、*S. epidermidis*, そして *S. aureus* の順で症例分離比の割合が多かった (Table 6)。

AMPC 耐性菌 (MIC  $100 \mu\text{g/ml}$  以上または Disc 感受性-) 15 例の臨床効果は、14 例中 13 例に有効で有効率 92.9% (13/14) であった。

### 4) 分離菌別細菌学的効果

単独感染症の細菌学的効果不明例 3 例を除いた 68 例をみると、57 例が菌消失、4 例が菌減少、5 例が菌不変、そして 2 例で菌交代がみられ、消失率 86.8% (59/68) であった。また混合感染症の 6 例をみると、2 例が菌消失、2 例が菌減少、1 例が菌不変、そして 1 例が菌交代であり、消失率は 50% (3/6) であった (Table 7)。

AMPC 耐性菌は、細菌学的効果不明例 1 例を除いて、単独・混合感染症例ともすべて消失した。また、そのうち  $\beta$ -lactamase 産生菌である *E. coli* 6 株もすべて消失した。

### 5) 疾患別細菌学的効果

尿路感染症 (急性単純性膀胱炎) 62 例中、菌消失 54 例、減少 3 例、不変 1 例、交代 2 例、不明 (脱落) 2 例で、消失率が 93.3% (56/60) と高かった。乳腺炎は 11 例中消失 4 例、不変 4 例、不明 3 例であり、骨盤内

Table 3-1 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with BRL25000 (Daily-dose 375mg×4 tab.)

| No. | Name  | Age | BRL25000<br>duration<br>(days) | Bacteriological                          |                                        |          |                  | Efficacy on bacteria                                                         | Clinical<br>efficacy | Side effect |      |
|-----|-------|-----|--------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|----------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|------|
|     |       |     |                                | Before treatment<br>(count)              | MIC (10 <sup>6</sup> cells/ml) or Disc |          | After<br>(count) |                                                                              |                      |             |      |
|     |       |     |                                |                                          | A M P C                                | BRL25000 |                  |                                                                              |                      |             |      |
| 1   | A. Y. | 21  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 3.13                                   | 6.25     | —                | Eradicated                                                                   | Excellent            | —           |      |
| 2   | K. K. | 20  | 3                              | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>4</sup> ) | 0.2                                    | ≤0.1     | 0.2              | 0.39                                                                         | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 3   | S. H. | 20  | 3                              | <i>S. pyogenes</i> (10 <sup>4</sup> )    | 6.25                                   |          | 6.25             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 4   | T. M. | 42  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 1.56                                   |          | 1.56             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 5   | T. M. | 31  | 3                              | <i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>4</sup> )  | > 800                                  |          | 25               |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 6   | Y. W. | 58  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 3.13                                   |          | 3.13             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 7   | Y. H. | 54  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 6.25                                   |          | 6.25             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 8   | S. T. | 40  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 6.25                                   |          | 6.25             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 9   | N. M. | 31  | 1.5                            | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )        | 100                                    |          | 12.5             |                                                                              | Not evaluated        | Excellent   | Rush |
| 10  | S. T. | 31  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 3.13                                   |          | 3.13             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 11  | Y. M. | 24  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 6.25                                   |          | 6.25             |                                                                              | Eradicated           | Good        | —    |
| 12  | Y. M. | 24  | 6                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 6.25                                   |          | 6.25             |                                                                              | Eradicated           | Good        | —    |
| 13  | M. T. | 23  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 800                                    |          | 12.5             |                                                                              | Eradicated           | Good        | —    |
| 14  | M. M. | 35  | 5                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | N. T.                                  |          | N. T.            |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 15  | N. Y. | 37  | 9                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 6.25                                   |          | 6.25             | <i>S. marcescens</i> (10 <sup>3</sup> )                                      | Replaced             | Good        | —    |
| 16  | N. S. | 65  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 6.25                                   |          | 6.25             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 17  | I. M. | 34  | 4                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 6.25                                   |          | 1.56             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 18  | I. Y. | 41  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | 6.25                                   |          | 6.25             | <i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>3</sup> )<br><i>E. coli</i> (10 <sup>3</sup> ) | Unchanged            | Good        | —    |
| 19  | M. Y. | 23  | 3                              | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>5</sup> ) | 1.56                                   |          | 0.78             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 20  | W. N. | 21  | 3                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )        | > 800                                  |          | 25               |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 21  | G. A. | 26  | 5                              | <i>S. aureus</i> (10 <sup>6</sup> )      | 0.78                                   |          | 0.39             | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )                                            | Replaced             | Good        | —    |
| 22  | T. T. | 35  | 4                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | > 800                                  |          | 50               |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |
| 23  | T. K. | 30  | 5                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )        | 12.5                                   |          | 6.25             | <i>E. coli</i> (10 <sup>3</sup> )                                            | Decreased            | Good        | —    |
| 24  | S. T. | 25  | 6                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )        | 1.56                                   |          | 1.56             |                                                                              | Eradicated           | Excellent   | —    |

N.T.: not tested

Table 3-2 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with BRL25000 (Daily dose 375mg × 4 tab.)

| No. | Name  | Age | BRL 25000<br>duration<br>(days) | Bacteriological                               |                                        |           |                                           |               | Efficacy on bacteria | Clinical<br>efficacy   | Side effect |
|-----|-------|-----|---------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|-----------|-------------------------------------------|---------------|----------------------|------------------------|-------------|
|     |       |     |                                 | Before treatment<br>(count)                   | MIC (10 <sup>4</sup> cells/ml) or Disc |           | After<br>(count)                          |               |                      |                        |             |
|     |       |     |                                 |                                               | A M P C                                | BRL 25000 |                                           |               |                      |                        |             |
| 25  | S. K. | 49  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )             | > 800                                  | 25        | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 26  | O. M. | 63  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )             | 12.5                                   | 6.25      | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 27  | N. S. | 60  | 10                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )             | 800                                    | 50        | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 28  | S. M. | 32  | 10                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )             | > 800                                  | 12.5      | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 29  | K. S. | 26  | 10                              | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>4</sup> )      | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Good                 | —                      |             |
| 30  | Y. K. | 27  | 10                              | <i>Providencia</i> (10 <sup>4</sup> )         | > 800                                  | 12.5      | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 31  | S. C. | 28  | 5                               | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>5</sup> )      | 0.78                                   | 0.78      | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 32  | S. K. | 26  | 12                              | <i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )             | > 800                                  | 12.5      | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 33  | A. M. | 37  | 5                               | <i>Achromobacteriaceae</i> (10 <sup>4</sup> ) | 25                                     | 12.5      | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 34  | K. M. | 38  | 5                               | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>7</sup> )      | 0.78                                   | 0.78      | <i>S. epidermidis</i> (<10 <sup>3</sup> ) | Decreased     | Good                 | Nausea,<br>Stomachache |             |
| 35  | T. H. | 44  | 1                               | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>5</sup> )      | 50                                     | 1.56      | —                                         | Not evaluated | —                    |                        |             |
| 36  | S. M. | 22  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )             | 12.5                                   | 6.25      | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 37  | A. Y. | 50  | 5                               | <i>P. mirabilis</i> (10 <sup>5</sup> )        | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 38  | K. M. | 50  | 11                              | <i>Achromobacteriaceae</i> (10 <sup>4</sup> ) | > 800                                  | 100       | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 39  | S. Y. | 40  | 7                               | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>5</sup> )      | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 40  | Y. S. | 64  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )             | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Good                 | —                      |             |
| 41  | M. Y. | 36  | 7                               | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>5</sup> )      | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Good                 | Nausea                 |             |
| 42  | K. Y. | 26  | 4                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )             | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Good                 | —                      |             |
| 43  | I. H. | 30  | 3                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )             | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 44  | Y. G. | 39  | 4                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )             | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 45  | K. H. | 75  | 4                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )             | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 46  | I. S. | 27  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )             | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 47  | K. K. | 43  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )             | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |
| 48  | C. H. | 47  | 5                               | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>5</sup> )      | N. T.                                  | N. T.     | —                                         | Eradicated    | Excellent            | —                      |             |

N.T. : not tested

Table 3-3 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with BRL25000 (Daily dose 375mg x 4 tab.)

| No. | Name  | Age | BRL 25000<br>duration<br>(days) | Bacteriological                          |                                         |           |                                    |            | Efficacy on bacteria | Clinical<br>efficacy | Side effect |
|-----|-------|-----|---------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|------------------------------------|------------|----------------------|----------------------|-------------|
|     |       |     |                                 | Before treatment<br>(count)              | MIC (10 <sup>8</sup> cells /ml) or Disc |           | After<br>(count)                   |            |                      |                      |             |
|     |       |     |                                 |                                          | A M P C                                 | BRL 25000 |                                    |            |                      |                      |             |
| 49  | M. S. | 32  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | N. T.                                   | N. T.     | —                                  | Eradicated | Good                 | —                    |             |
| 50  | K. M. | 28  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | N. T.                                   | N. T.     | <i>E. coli</i> (<10 <sup>3</sup> ) | Decreased  | Good                 | —                    |             |
| 51  | K. S. | 27  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | +                                       | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 52  | K. K. | 45  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>7</sup> )        | ++                                      | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 53  | T. S. | 30  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | +++                                     | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 54  | C. M. | 49  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )        | ++                                      | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 55  | H. G. | 57  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )        | +++                                     | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 56  | S. S. | 22  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )        | —                                       | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 57  | T. O. | 48  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )        | —                                       | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 58  | K. W. | 53  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )        | ++                                      | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 59  | M. N. | 38  | 6                               | <i>S. epidermidis</i> (10 <sup>5</sup> ) | N. T.                                   | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 60  | T. T. | 28  | 6                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | N. T.                                   | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 61  | S. M. | 39  | 5                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | N. T.                                   | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |
| 62  | Y. G. | 39  | 6                               | <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )        | N. T.                                   | N. T.     | —                                  | Eradicated | Excellent            | —                    |             |

N.T. : not tested

Table 3-4 Clinical Summary of Mastitis and Intrapelvic infections cases treated with BRL 25000

| No. | Name  | Sex<br>Age | Diagnosis         | BRL 25000                 |                    | Bacteriological                                                                                       |                                            |          |                                                                                         | Efficacy<br>on<br>bacteria | Clinical<br>efficacy | Side effect |
|-----|-------|------------|-------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|-------------|
|     |       |            |                   | Daily dose<br>(mg × time) | Duration<br>(days) | Before treatment<br>(count)                                                                           | MIC (10 <sup>8</sup> cells/<br>ml) or Disc | AMPC     | After<br>(count)                                                                        |                            |                      |             |
| 63  | T. H. | F<br>25    | Endometritis      | 375 × 4                   | 5                  | <i>E. coli</i> (+++)<br><i>S. epidermidis</i> (+)<br><i>S. faecalis</i> (+)<br><i>B. fragilis</i> (+) | N. T.                                      | N. T.    | <i>E. coli</i> (+)<br><i>S. epidermidis</i> (++)                                        | Decreased                  | Good                 | Diarrhoea   |
| 64  | K. J. | F<br>19    | Endometritis      | 375 × 4                   | 10                 | —                                                                                                     | —                                          | —        | —                                                                                       | Unknown                    | Good                 | Nausea      |
| 65  | S. R. | F<br>29    | Adnexitis (Right) | 375 × 4                   | 5                  | —                                                                                                     | —                                          | —        | —                                                                                       | Unknown                    | Good                 | —           |
| 66  | K. K. | F<br>28    | Mastitis (Left)   | 375 × 4                   | 12                 | <i>S. aureus</i><br><i>S. epidermidis</i>                                                             | > 800<br>> 800                             | 25<br>25 | —<br>—                                                                                  | Eradicated                 | Fair                 | —           |
| 67  | W. K. | F<br>27    | Mastitis (Left)   | 375 × 4                   | 12                 | <i>S. aureus</i>                                                                                      | > 800                                      | 50       | —                                                                                       | Eradicated                 | Good                 | —           |
| 68  | K. M. | F<br>28    | Mastitis (Left)   | 375 × 4                   | 3                  | <i>S. epidermidis</i>                                                                                 | 50                                         | 6.25     | <i>Achromobacteriaceae</i><br><i>S. epidermidis</i>                                     | Unchanged                  | Fair                 | —           |
| 69  | W. S. | F<br>23    | Mastitis (Right)  | 375 × 4                   | 4                  | —                                                                                                     | —                                          | —        | —                                                                                       | Unknown                    | Good                 | —           |
| 70  | K. K. | F<br>22    | Mastitis (Left)   | 375 × 6                   | 4                  | —                                                                                                     | —                                          | —        | —                                                                                       | Unknown                    | Good                 | —           |
| 71  | M. M. | F<br>23    | Mastitis (Right)  | 375 × 4                   | 5                  | <i>S. epidermidis</i>                                                                                 | 12.5                                       | 1.56     | —                                                                                       | Eradicated                 | Excellent            | —           |
| 72  | T. A. | F<br>31    | Endometritis      | 375 × 4                   | 7                  | <i>Peptococcus</i> (++)                                                                               | N. T.                                      | N. T.    | —                                                                                       | Eradicated                 | Excellent            | —           |
| 73  | Y. S. | F<br>18    | Endometritis      | 375 × 4                   | 5                  | <i>E. coli</i> (+)<br><i>S. faecalis</i> (+++)<br><i>Escherichia</i> (+)                              | N. T.                                      | N. T.    | <i>Lactobacterium</i> (++)<br><i>S. epidermidis</i> (+)<br><i>Propionibacterium</i> (+) | Replaced                   | Good                 | —           |

N. T. : not tested

Table 3-5 Clinical Summary of Mastitis and Intrapelvic infections cases treated with BRL25000

| No. | Name  | Sex<br>Age | Diagnosis     | BRL25000                |                    | Bacteriological                                |                                                   |              |                                              | Efficacy<br>on<br>bacteria | Clinical<br>efficacy | Side effect          |
|-----|-------|------------|---------------|-------------------------|--------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
|     |       |            |               | Daily dose<br>(mg×time) | Duration<br>(days) | Before treatment<br>(count)                    | MIC(10 <sup>8</sup> cells/<br>ml) or Disc<br>AMPC | BRL<br>25000 | After<br>(count)                             |                            |                      |                      |
| 74  | T. T. | F<br>27    | Mastitis      | 375×4                   | 1                  | <i>S. aureus</i>                               | N. T.                                             | N. T.        | —                                            | Not evaluated              |                      | Anorexia<br>Vomiting |
| 75  | Y. H. | F<br>29    | Mastitis      | 375×4                   | 7                  | <i>S. aureus</i>                               | N. T.                                             | N. T.        | —                                            | Eradicated                 | Good                 | —                    |
| 76  | E. S. | F<br>27    | Endometritis  | 375×4                   | 6                  | —                                              | —                                                 | —            | —                                            | Unknown                    | Good                 | —                    |
| 77  | A. S. | F<br>49    | Bartholinitis | 375×4                   | 17                 | —                                              | —                                                 | —            | —                                            | Unknown                    | Good                 | —                    |
| 78  | Y. I. | F<br>45    | Bartholinitis | 375×4                   | 6                  | <i>E. coli</i> (+++)                           | N. T.                                             | N. T.        | <i>E. coli</i> (+)                           | Decreased                  | Good                 | —                    |
| 79  | Y. H. | F<br>30    | Endometritis  | 375×4                   | 7                  | <i>E. coli</i> (+++)<br><i>B. fragilis</i> (+) | N. T.                                             | N. T.        | <i>E. coli</i> (+)<br><i>Peptococcus</i> (+) | Decreased                  | Good                 | —                    |
| 80  | M. S. | F<br>23    | Mastitis      | 375×4                   | 10                 | <i>S. epidermidis</i>                          | +++                                               | N. T.        | <i>S. epidermidis</i>                        | Unchanged                  | Good                 | —                    |
| 81  | Y. A. | F<br>30    | Mastitis      | 375×4                   | 10                 | <i>S. epidermidis</i>                          | +++                                               | N. T.        | <i>S. epidermidis</i>                        | Unchanged                  | Good                 | —                    |
| 82  | M. H. | F<br>31    | Mastitis      | 375×4                   | 12                 | <i>S. epidermidis</i>                          | +++                                               | N. T.        | <i>S. epidermidis</i>                        | Unchanged                  | Good                 | —                    |
| 83  | K. M. | F<br>41    | Vulvitis      | 375×4                   | 6                  | <i>E. coli</i><br><i>S. aureus</i>             | +                                                 | N. T.        | <i>E. coli</i>                               | Unchanged                  | Good                 | —                    |

N.T.: not tested.

Table 4 Clinical response classified on diagnosis

| Clinical<br>response<br>Diagnosis     | Excellent | Good | Fair | Poor | Not<br>evaluated | Total |
|---------------------------------------|-----------|------|------|------|------------------|-------|
| UT I                                  | 46        | 14   |      |      | 2                | 62    |
| Mastitis                              | 1         | 7    | 2    |      | 1                | 11    |
| Intrapelvic<br>infection              | 1         | 6    |      |      |                  | 7     |
| Infections of exter-<br>nal genitalis |           | 3    |      |      |                  | 3     |
| Total                                 | 48        | 30   | 2    |      | 3                | 83    |

Fig. 1 Case 63 : T. H. 25 yr., F., B. W. 45 kg  
clinical diagnosis : Endometritis

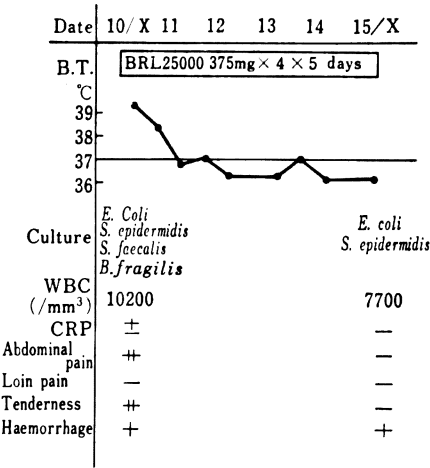


Fig. 3 Case 72 : T. A. 31 yr., F., B. W. 51 kg  
clinical diagnosis : Endometritis

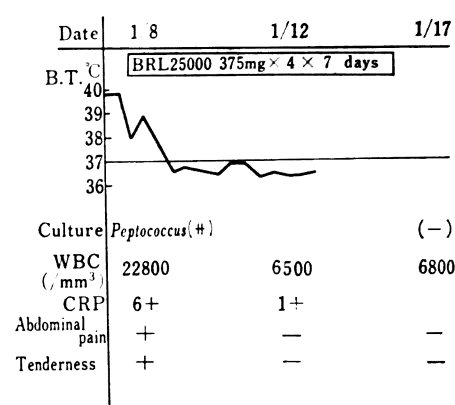


Fig. 2 Case 64 : K. J. 19 yr., F., B. W. 52 kg  
clinical diagnosis : Endometritis

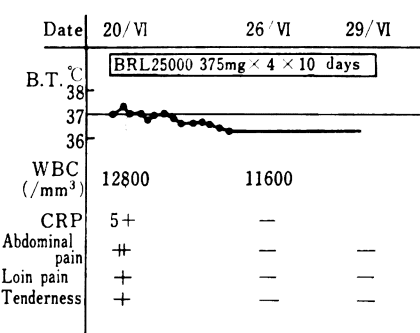


Fig. 4 Case 73 : Y. S. 18 yr., F., B. W. 45 kg  
clinical diagnosis : Endometritis

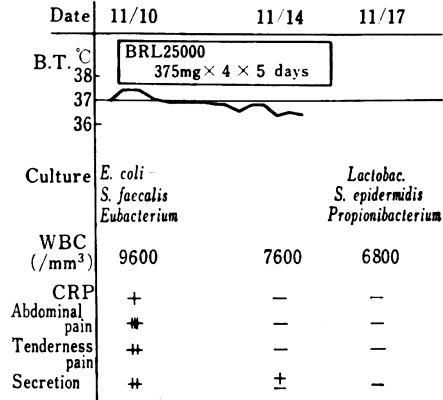


Table 5 Overall clinical efficacy of BRL25000 in acute simple cystitis

| Symptom                       |                      | Resolved         |           |           | Improved   |           |           | Persisted                                    |           |           | Efficacy on bacteriuria |
|-------------------------------|----------------------|------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|----------------------------------------------|-----------|-----------|-------------------------|
| Pyuria                        |                      | Cleared          | Decreased | Unchanged | Cleared    | Decreased | Unchanged | Cleared                                      | Decreased | Unchanged |                         |
| Bacteriuria                   | Eliminated           | 46               | 6         |           |            | 2         |           |                                              |           |           | 54 (90.0%)              |
|                               | Decreased (Replaced) | 2                | 2         | 1         | 1          |           |           |                                              |           |           | 5 (8.3%)                |
|                               | Unchanged            |                  |           |           | 1          |           |           |                                              |           |           | 1 (1.7%)                |
| Efficacy on pain on urination |                      | 56 (93.3%)       |           |           | 4 ( 6.7%)  |           |           | 0                                            |           |           | Case total<br>60        |
| Efficacy on pyuria            |                      | 50 (83.3%)       |           |           | 10 (16.7%) |           |           | 0                                            |           |           |                         |
| <div></div>                   |                      | Excellent        |           |           | 46 (76.7%) |           |           | Overall effectiveness rate<br>60 / 60 (100%) |           |           |                         |
| <div></div>                   |                      | Moderata         |           |           | 14 (23.3%) |           |           |                                              |           |           |                         |
| <div></div>                   |                      | Poor (or Failed) |           |           | 0          |           |           |                                              |           |           |                         |

Table 7 Bacteriological response classified by isolated organisms

| Bacteriological response |                                                                                       | Eradicated | Decreased | Unchanged | Replaced | Not evaluated | Total   |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|----------|---------------|---------|
| Causative organisms      |                                                                                       |            |           |           |          |               |         |
| Single infection         | <i>E. coli</i>                                                                        | 41 (9)*    | 3         | 1         | 1        | 1 (1)         | 47 (10) |
|                          | <i>S. epidermidis</i>                                                                 | 8          |           | 4         |          | 1             | 14      |
|                          | <i>S. aureus</i>                                                                      | 2 (1)      | 1         |           | 1        | 1             | 4 (1)   |
|                          | <i>Peptococcus</i>                                                                    | 1          |           |           |          |               | 1       |
|                          | <i>K. pneumoniae</i>                                                                  | 1 (1)      |           |           |          |               | 1 (1)   |
|                          | <i>P. mirabilis</i>                                                                   | 1          |           |           |          |               | 1       |
|                          | <i>Achromobacteriaceae</i>                                                            | 2 (1)      |           |           |          |               | 2 (1)   |
|                          | <i>Providencia</i>                                                                    | 1 (1)      |           |           |          |               | 1 (1)   |
| Sub total                |                                                                                       | 57 (13)    | 4         | 5         | 2        | 3 (1)         | 71 (14) |
| Polymicrobial infection  | <i>S. epidermidis</i> and <i>S. pyogenes</i>                                          | 1          |           |           |          |               | 1       |
|                          | <i>E. coli</i> , <i>S. epidermidis</i> ,<br><i>S. faecalis</i> and <i>B. fragilis</i> |            | 1         |           |          |               | 1       |
|                          | <i>S. aureus</i> and<br><i>S. epidermidis</i>                                         | 1 (1)      |           |           |          |               | 1 (1)   |
|                          | <i>E. coli</i> , <i>S. faecalis</i> and<br><i>Eubacterium</i>                         |            |           |           | 1        |               | 1       |
|                          | <i>E. coli</i> and <i>B. fragilis</i>                                                 |            | 1         |           |          |               | 1       |
|                          | <i>E. coli</i> and <i>S. aureus</i>                                                   |            |           | 1         |          |               | 1       |
|                          | Sub total                                                                             | 2 (1)      | 2         | 1         | 1        |               | 6 (1)   |
| Unknown                  |                                                                                       |            |           |           |          | 6             | 6       |
| Total                    |                                                                                       | 59 (14)    | 6         | 6         | 3        | 9 (1)         | 83 (15) |

\* ( ) : AMPC-resistant case

感染症は7例中、消失1例、減少2例、交代1例、不明3例で、外性器感染症は3例中、減少1例、不変1例、不明1例であった。すなわち、尿路感染症は除菌率が高かったが、他の感染症は低かった (Table 8)。

6) 副作用

本剤による副作用としては、発疹による投薬中止1例、嘔気、胃痛による中止1例、および食欲不振、嘔吐による中止1例の3例が副作用によって投薬を中止した例であり、この他に嘔気2例、下痢1例があったが中止には致らなかったものであった。本剤投与前後の検査値異常の有無については Table 9 (1. 2. 3) に示したが、異常変化を来した症例はなかった。

III. 考 案

Penicillin 類と Cephalosporin 類に耐性を示す多くの重要な病原菌では、その耐性は  $\beta$ -lactamase の産生によるものである。もし、この  $\beta$ -lactamase の活性を生体内で阻害することができれば、投与された  $\beta$ -lactam 抗生剤はその本来の抗菌力を発揮することができ、したがって、いわゆる耐性菌によって引き起こされる感染症は、従来使用されている  $\beta$ -lactam 抗生剤によって治療することが期待できる。

BRL25000 はこの論理に基いて開発されたものである。CVA は抗菌力は弱い、臨床的に  $\beta$ -lactamase 阻害剤として十分な適用力があることが多くの報告から証

Table 6 Clinical response classified by isolated organisms

| Bacteriological response |                                                                                    | Excellent | Good  | Fair  | Poor | Not evaluated | Total   |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|-------|------|---------------|---------|
| Causative organisms      |                                                                                    |           |       |       |      |               |         |
| Single infection         | <i>E. coli</i>                                                                     | 35(8)*    | 11(1) |       |      | 1(1)          | 47 (10) |
|                          | <i>S. epidermidis</i>                                                              | 6         | 6     | 1     |      | 1             | 14      |
|                          | <i>S. aureus</i>                                                                   |           | 3(1)  |       |      | 1             | 4 (1)   |
|                          | <i>Peptococcus</i>                                                                 | 1         |       |       |      |               | 1       |
|                          | <i>K. pneumoniae</i>                                                               | 1(1)      |       |       |      |               | 1 (1)   |
|                          | <i>P. mirabilis</i>                                                                | 1         |       |       |      |               | 1       |
|                          | <i>Achromobacteriaceae</i>                                                         | 2(1)      |       |       |      |               | 2 (1)   |
|                          | <i>Providencia</i>                                                                 | 1(1)      |       |       |      |               | 1 (1)   |
| Sub total                |                                                                                    | 47(11)    | 20(2) | 1     |      | 3 (1)         | 71(14)  |
| Polymicrobial infection  | <i>S. epidermidis</i> and <i>S. pyogenes</i>                                       | 1         |       |       |      |               | 1       |
|                          | <i>E. coli</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. faecalis</i> and <i>B. fragilis</i> |           | 1     |       |      |               | 1       |
|                          | <i>S. aureus</i> and <i>S. epidermidis</i>                                         |           |       | 1 (1) |      |               | 1 (1)   |
|                          | <i>E. coli</i> , <i>S. faecalis</i> and <i>Eubacterium</i>                         |           | 1     |       |      |               | 1       |
|                          | <i>E. coli</i> and <i>B. fragilis</i>                                              |           | 1     |       |      |               | 1       |
|                          | <i>E. coli</i> and <i>S. aureus</i>                                                |           | 1     |       |      |               | 1       |
|                          | Sub total                                                                          | 1         | 4     | 1(1)  |      |               | 6 (1)   |
| Unknown                  |                                                                                    |           | 6     |       |      |               | 6       |
| Total                    |                                                                                    | 48(11)    | 30(2) | 2 (1) |      | 3 (1)         | 83(15)  |

\* ( ) : AMPC-resistant case

Table 8 Bacteriological response on diagnosis

| Bacteriological response         | Eradicatcd | Decreased | Unchanged | Replaced | Not evaluated | Total |
|----------------------------------|------------|-----------|-----------|----------|---------------|-------|
| Diagnosis                        |            |           |           |          |               |       |
| U T I                            | 54         | 3         | 1         | 2        | 2             | 62    |
| Mastitis                         | 4          |           | 4         |          | 3             | 11    |
| Intrapelvic infection            | 1          | 2         |           | 1        | 3             | 7     |
| Infections of external genitalia |            | 1         | 1         |          | 1             | 3     |
| Total                            | 59         | 6         | 6         | 3        | 9             | 83    |

Table 9-1 Laboratory finding

(Acute simple cystitis)

| Case No. | RBC                           | HB     | HT   | WBC                 | Segmentation (%) |   |    |    |   | Platelet                      | GOT      | GPT      | Al-P  | Creatinine | BUN     | T.Bi    |
|----------|-------------------------------|--------|------|---------------------|------------------|---|----|----|---|-------------------------------|----------|----------|-------|------------|---------|---------|
|          | ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | (g/dl) | (%)  | (/mm <sup>3</sup> ) | B                | E | N  | L  | M | ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | (mIU/ml) | (mIU/ml) | (K.A) | (mg/dl)    | (mg/dl) | (mg/dl) |
| 21       | B 410                         | 12.1   | 38   | 9,800               | 0                | 0 | 71 | 26 | 3 | 12.0                          | 8        | 4        | 5.1   | 0.5        | 17.8    | 0.3     |
|          | A 420                         | 12.8   | 37   | 4,300               | 1                | 3 | 28 | 65 | 3 | 9.2                           | 9        | 6        | 4.8   | 0.5        | 14.0    | 0.4     |
| 22       | B 390                         | 11.5   | 33   | 5,100               | 0                | 0 | 67 | 31 | 2 | 7.2                           | 8        | 5        | 5.4   | 0.3        | 10.5    | 0.3     |
|          | A 470                         | 12.3   | 36   | 3,500               | 1                | 2 | 42 | 53 | 2 | 7.2                           | 10       | 6        | 4.3   | 0.4        | 9.9     | 0.4     |
| 23       | B 420                         | 14.3   | 39   | 12,000              | 0                | 0 | 79 | 18 | 3 | 9.6                           | 13       | 15       | 3.6   | 0.1        | 10.7    | 0.9     |
|          | A 515                         | 14.5   | 41   | 6,600               | 2                | 2 | 67 | 27 | 2 | 10.4                          | 19       | 23       | 4.9   | 0.4        | 10.3    | 0.2     |
| 24       | B 450                         | 13.4   | 37   | 10,000              | 2                | 1 | 73 | 23 | 1 | 7.2                           | 11       | 9        | 3.0   | 0.5        | 14.8    | 0.8     |
|          | A 465                         | 13.1   | 39   | 5,600               | 0                | 1 | 48 | 43 | 8 | 10.4                          | 10       | 8        | 3.4   | 0.3        | 15.4    | 0.5     |
| 25       | B 525                         | 13.7   | 40   | 6,000               | 0                | 0 | 70 | 25 | 5 | 9.6                           | 13       | 11       | 8.9   | 0.4        | 23      | 0.5     |
|          | A 465                         | 12.9   | 39   | 3,700               | 1                | 2 | 44 | 52 | 1 | 14.8                          | 10       | 14       | 6.7   | 0.4        | 20.2    | 0.7     |
| 26       | B 375                         | 11.0   |      | 4,700               | 0                | 1 | 58 | 32 | 9 | 9.2                           | 12       | 11       | 4.6   | 1.0        | 18.1    | 0.7     |
|          | A 325                         | 10.8   |      | 2,700               | 0                | 4 | 48 | 41 | 7 | 9.4                           | 12       | 11       | 3.5   | 0.7        | 22.6    | 0.4     |
| 27       | B 570                         | 16.4   | 47   | 5,600               | 0                | 0 | 61 | 33 | 7 | 7.6                           | 13       | 11       | 4.7   | 0.3        | 25.2    | 0.7     |
|          | A 435                         | 14.0   | 41   | 6,300               | 0                | 5 | 60 | 33 | 2 | 6.2                           | 13       | 14       | 5.3   | 0.4        | 14.9    | 0.6     |
| 28       | B 500                         | 12.4   | 37   | 4,300               | 0                | 3 | 77 | 19 | 1 | 6.0                           | 14       | 11       | 3.5   | 0.4        | 16.9    | 0.7     |
|          | A 380                         | 12.2   | 35   | 4,400               | 0                | 4 | 64 | 26 | 6 | 6.4                           | 11       | 12       | 3.2   | 0.3        | 13.1    | 0.5     |
| 29       | B 370                         | 12.4   | 39   | 5,100               | 0                | 1 | 69 | 26 | 4 | 9.2                           | 11       | 6        | 7.1   | 0.4        | 9.2     | 0.1     |
|          | A 400                         | 12.5   | 39   | 2,700               | 0                | 3 | 52 | 42 | 3 | 8.4                           | 11       | 7        | 4.4   | 0.2        | 14.6    | 0.5     |
| 30       | B 440                         | 13.4   | 39   | 5,900               | 0                | 0 | 76 | 20 | 4 |                               | 12       | 13       | 5.8   | 0.2        | 6.4     | 0.7     |
|          | A 390                         | 13.7   | 39   | 3,500               | 1                | 0 | 59 | 36 | 4 |                               | 15       | 16       | 6.6   | 0.3        | 7.7     | 0.6     |
| 31       | B 315                         | 12.6   | 36.5 | 6,600               | 0                | 0 | 65 | 29 | 6 | 11.6                          | 11       | 8        | 6.7   | 0.1        | 12.6    | 0.4     |
|          | A 360                         | 11.7   | 36   | 6,900               | 1                | 0 | 48 | 47 | 4 | 9.0                           | 11       | 9        | 6.5   | 0.2        | 10.6    | 0.2     |
| 32       | B 430                         | 13.0   | 38   | 5,300               | 1                | 2 | 60 | 35 | 2 | 9.6                           | 11       | 8        | 3.2   | 0.3        | 10.5    | 0.4     |
|          | A 350                         | 12.4   | 37   | 3,900               | 1                | 2 | 46 | 46 | 5 | 6.6                           | 12       | 4        | 3.5   | 0.3        | 11.3    | 0.4     |

B : Before, A : After

Table 9-2 Laboratory finding

| Case No. | RBC<br>( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) | HB<br>(g/dl) <sup>1</sup> | H T<br>(%) | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Segmentation |   |   |    |    |    | Platelet<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | GOT<br>(mU/ml) | GPT<br>(mU/ml) | Al-P<br>(K.A) | Creatinine<br>(mg/dl) | BUN<br>(mg/dl) | T.Bil.<br>(mg/dl) |
|----------|--------------------------------------|---------------------------|------------|----------------------------|--------------|---|---|----|----|----|-------------------------------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------------|----------------|-------------------|
|          |                                      |                           |            |                            | B            | E | N | L  | M  |    |                                           |                |                |               |                       |                |                   |
| 33       | B                                    | 430                       | 12.2       | 36                         | 3,800        | 0 | 0 | 75 | 22 | 3  | 8.0                                       | 13             | 13             | 4.3           | 0.1                   | 8.7            | 0.4               |
|          | A                                    | 440                       | 13.2       | 36                         | 2,400        | 2 | 4 | 42 | 40 | 13 | 8.0                                       | 17             | 9              | 4.7           | 1.4                   | 12.8           | 0.8               |
| 34       | B                                    | 570                       | 13.6       | 42                         | 10,800       | 0 | 1 | 79 | 18 | 2  | 9.8                                       | 12             | 15             | 6.3           | 0.2                   | 14.4           | 0.3               |
|          | A                                    | 555                       | 14.1       | 42.5                       | 6,600        | 0 | 4 | 69 | 25 | 2  | 9.6                                       | 11             | 7              | 7.4           | 0.3                   | 20.2           | 0.4               |
| 35       | B                                    | 465                       | 12.8       | 37.5                       | 5,300        | 1 | 2 | 65 | 31 | 1  | 7.8                                       | 11             | 8              | 4.3           | 0.5                   | 12.9           | 0.8               |
|          | A                                    | 415                       | 12.6       | 37                         | 4,900        | 1 | 2 | 62 | 31 | 4  | 6.6                                       | 14             | 17             | 5.3           | 0.2                   | 18.2           | 0.2               |
| 36       | B                                    | 455                       | 13.3       | 40.5                       | 8,900        | 0 | 0 | 74 | 18 | 8  | 10.2                                      | 11             | 10             | 5.4           | 0.2                   | 2.8            | 0.6               |
|          | A                                    | 430                       | 12.7       | 39                         | 6,300        | 0 | 0 | 56 | 32 | 12 | 11.3                                      | 15             | 12             | 5.6           | 0.2                   | 5.6            | 0.4               |
| 37       | B                                    | 459                       | 12.4       | 35                         | 4,300        | 0 | 3 | 72 | 23 | 2  | 26.6                                      | 12             | 8              | 5.3           | 0.5                   | 25.7           | 0.4               |
|          | A                                    | 460                       | 11.7       | 36                         | 5,400        | 1 | 2 | 54 | 35 | 8  | 12.0                                      | 13             | 8              | 5.6           | 0.4                   | 23.7           | 0.6               |
| 38       | B                                    | 460                       | 12.1       | 35.5                       | 6,500        | 5 | 0 | 64 | 25 | 6  | 8.4                                       | 13             | 10             | 6.7           | 0.1                   | 12.3           | 0.4               |
|          | A                                    | 472                       | 12.6       | 36                         | 5,200        | 2 | 0 | 54 | 36 | 8  | 10.2                                      | 12             | 10             | 6.4           | 0.1                   | 14.2           | 0.3               |
| 45       | B                                    | 483                       | 14.2       | 41                         | 6,350        | 0 | 0 | 70 | 25 | 5  | 4.2                                       | 19             | 4              | 12.3          | 0.2                   | 3.9            | 0.9               |
|          | A                                    | 480                       | 14.2       | 38                         | 3,300        | 0 | 1 | 65 | 29 | 5  | 6.0                                       | 21             | 12             | 10.0          | 0.2                   | 14.9           | 0.4               |
| 46       | B                                    | 473                       | 11.9       | 39                         | 9,250        | 0 | 0 | 76 | 20 | 4  | 9.5                                       | 4              | 5              | 2.6           | 0.4                   | 10.1           | 0.9               |
|          | A                                    | 421                       | 12.6       | 49                         | 7,400        | 0 | 0 | 79 | 20 | 1  | 8.0                                       | 9              | 6              | 7.1           | 0.1                   | 21.8           | 0.1               |
| 51       | B                                    | 428                       | 13.3       | 37                         | 4,000        | 2 | 2 | 56 | 35 | 5  | 14.0                                      | 7              | 3              | 4.5           | 0.1                   | 13.1           | 0.7               |
|          | A                                    | 385                       | 12.5       | 39                         | 3,700        | 0 | 7 | 44 | 48 | 1  | 12.6                                      | 13             | 10             | 5.2           | 0.4                   | 10.4           | 0.9               |
| 52       | B                                    | 434                       | 13.6       | 41                         | 7,200        | 1 | 5 | 60 | 31 | 3  | 11.0                                      | 20             | 54             | 1.2           | 0.3                   | 8.3            | 1.0               |
|          | A                                    | 555                       | 14.4       | 43                         | 5,350        | 1 | 2 | 53 | 39 | 5  | 16.8                                      | 12             | 8              | 6.7           | 0.3                   | 7.3            | 0.9               |
| 53       | B                                    | 420                       | 14.2       | 43.2                       | 7,000        | 2 | 1 | 42 | 52 | 3  | 23.4                                      | 6              | 10             | 7.0           | 0.3                   | 12.8           | 0.8               |
|          | A                                    | 489                       | 15.7       | 46                         | 6,500        | 1 | 1 | 64 | 30 | 4  | 17.6                                      | 8              | 4              | 6.3           | 0.3                   | 16.4           | 0.9               |

B : Before, A : After

Table 9-3 Laboratory finding

| Case No. |   | RBC<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | HB<br>(g/dl) | HT<br>(%) | WBC<br>( $/\text{mm}^3$ ) | Segmentation |   |    |    |    | Platelet<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | GOT<br>(mU/ml) | GPT<br>(mU/ml) | Al-P<br>(K.A) | Creatinine<br>(mg/dl) | BUN<br>(mg/dl) | T.Bil<br>(mg/dl) |
|----------|---|--------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------|--------------|---|----|----|----|-------------------------------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------------|----------------|------------------|
|          |   |                                      |              |           |                           | B            | E | N  | L  | M  |                                           |                |                |               |                       |                |                  |
| 54       | B | 421                                  | 13.0         | 35        | 6,500                     | 0            | 0 | 65 | 32 | 3  | 15.4                                      | 10             | 11             | 5.3           | 0.2                   | 12.3           | 0.8              |
|          | A | 350                                  | 12.3         | 38        | 4,100                     | 0            | 2 | 58 | 38 | 2  | 17.0                                      | 11             | 9              | 6.0           | 0.3                   | 11.9           | 0.5              |
| 55       | B | 435                                  | 14.1         | 39        | 7,000                     | 0            | 1 | 64 | 32 | 3  | 12.2                                      | 13             | 11             | 7.6           | 0.3                   | 13.4           | 0.9              |
|          | A | 375                                  | 15.5         | 43        | 3,800                     | 1            | 2 | 54 | 39 | 4  | 12.5                                      | 15             | 15             | 6.8           | 0.3                   | 11.3           | 0.7              |
| 56       | B | 424                                  | 13.8         | 40        | 3,400                     | 2            | 0 | 78 | 17 | 3  | 13.0                                      | 10             | 8              | 9.2           | 0.4                   | 9.0            | 0.9              |
|          | A | 440                                  | 13.3         | 41        | 3,700                     | 0            | 2 | 51 | 38 | 9  | 15.0                                      | 13             | 12             | 6.6           | 0.3                   | 8.4            | 0.8              |
| 57       | B | 470                                  | 14.1         | 41        | 3,000                     | 0            | 1 | 51 | 44 | 4  | 15.4                                      | 9              | 7              | 6.7           | 0.5                   | 14.4           | 0.7              |
|          | A | 431                                  | 13.8         | 42        | 4,000                     | 0            | 1 | 55 | 43 | 1  | 23.4                                      | 13             | 10             | 7.4           | 0.4                   | 12.0           | 0.3              |
| 58       | B | 389                                  | 11.8         | 34        | 3,000                     | 0            | 2 | 49 | 42 | 7  | 10.0                                      | 9              | 5              | 5.9           | 0.4                   | 12.7           | 0.4              |
|          | A | 376                                  | 12.0         | 35        | 3,700                     | 0            | 3 | 34 | 53 | 10 | 17.0                                      | 12             | 8              | 5.4           | 0.3                   | 18.4           | 0.3              |

B : Before, A : After

明されている<sup>1-8)</sup>。

すなわち, *in vitro* において CVA と AMPC を併用すると,  $\beta$ -lactamase 産生臨床分離菌の広範囲な菌株において MIC の明らかな減少が認められた。また, *in vitro* においても同じく抗菌活性の増加する効果が認められている<sup>14)</sup>。

以上の諸成績から, 臨床応用によって, AMPC 耐性菌による感染症に対する効果が期待されるが, これまでの報告では, 第 11 回国際化学療法学会 (1979, 10.) の発表では<sup>15)</sup>, AMPC 耐性菌による 41 例中 39 例 (75.1%) に効果があり, 大部分が *E. coli* と *K. pneumoniae* の耐性菌であったと報じられており, 本邦では, 第 29 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム<sup>16)</sup>で,  $\beta$ -lactamase 産生菌症例に対し 74.1% の臨床効果, 78.1% の細菌学的効果が認められており, 基礎的な成績を裏づけるものといえる。我々の行った本剤に対する臨床成績, 臨床効果で有効率 97.5% (78/80), 細菌学的効果で消失率 83.8% (62/74) の成績であった。うち本剤の特徴である AMPC 耐性菌症例と, 判明したものは 14 例あり, 臨床効果は有効率 92.9% (13/14), 細菌学的効果は消失率 100% (14/14) で前述の全症例に対する効果と同等に, 耐性菌に対しても良好な成績がみられた。

われわれの分離した細菌に対する抗菌力試験成績でも AMPC 耐性株に対し, BRL 25000 MIC 値の低下が認められ, 文献にみられる報告<sup>1-6, 10)</sup>と一致した成績であった。

また, AMPC 耐性の *E. coli* 6 株の  $\beta$ -lactamase 活性は全て認められ, BRL25000 の抗菌力は MIC 値が全 6 株とも, 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下であった。このことより CVA が  $\beta$ -lactamase の阻害をして抗菌力がよくなったことを証明したといえる。

本剤の吸収排泄については, これまでの報告では, AMPC, CVA とほぼ同様の吸収排泄パターンを示し, 経時的に血中および組織中ではほぼ一定の濃度比で推移するので, 同時的に両者の特徴を発揮できるとされている。

副作用については, 胃腸症状が主で, その他に発疹などがあり, 発現率は 6.8% と報じられている<sup>14)</sup>。われわれの経験はそれとほぼ同程度であった。その他, 臨床検査値異常変化も全く認めなかった。

AMPC には単独でも, 他剤同様ある程度の副作用が認められているが, CVA と併用することによって副作用が増加または増強するかは注意を要するところであるが, 今日までの報告では, 増加していないのは本剤の有用性の上で注目すべき要点といえよう。

Table 9-4 Laboratory finding

(Mastitis Intrapelvic infection)  
(and External genitalia)

| Case. No. | RBC                           | HB     | HT   | WBC                 | Segmentation |   |   |    |    | Platelet                      | GOT     | GPT     | Al-P  | Creatinine | BUN    | T.Bil.  |
|-----------|-------------------------------|--------|------|---------------------|--------------|---|---|----|----|-------------------------------|---------|---------|-------|------------|--------|---------|
|           | ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | (g/dl) | (%)  | (/mm <sup>3</sup> ) | B            | E | N | L  | M  | ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | (mU/ml) | (mU/ml) | (K.A) | (mg/dl)    | (mg/d) | (mg/dl) |
| 63        | B                             | 443    | 13   | 36                  | 10,200       |   |   |    |    |                               | 12      | 8       |       | 0.7        | 4      |         |
|           | A                             | 440    | 13   | 35                  | 7,700        |   |   |    |    |                               | 14      | 12      |       | 0.7        | 8      |         |
| 64        | B                             | 444    | 13.3 | 38                  | 12,800       |   |   |    |    |                               | 18      | 16      |       | 1.7        | 8      |         |
|           | I                             | 449    | 13.4 | 39                  | 11,600       |   |   |    |    |                               | 14      | 12      |       | 1.5        | 8      |         |
| 65        | B                             | 445    | 15.8 | 41                  | 9,800        | 1 | 0 | 74 | 19 | 6                             | 13.2    | 9       | 6     | 4.4        | 0.5    | 9.7     |
|           | A                             | 510    | 13.5 | 40                  | 4,900        | 1 | 0 | 70 | 29 | 0                             | 9.2     | 11      | 6     | 4.7        | 0.5    | 9.8     |
| 66        | B                             | 412    | 11.8 |                     | 8,600        |   |   |    |    |                               | 12      | 8       |       |            |        |         |
|           | A                             | 430    | 12.2 |                     | 6,000        |   |   |    |    |                               | 10      | 8       |       |            |        |         |
| 67        | B                             | 481    | 13.7 |                     | 10,100       |   |   |    |    |                               | 20      | 16      |       |            |        |         |
|           | A                             | 470    | 13.0 |                     | 6,700        |   |   |    |    |                               | 21      | 12      |       |            |        |         |
| 68        | B                             | 465    | 13.5 | 41.5                | 10,300       | 0 | 1 | 78 | 20 | 1                             | 9.8     | 13      | 16    | 8.2        | 0.5    | 17.2    |
|           | A                             | 340    | 12.8 | 37.5                | 5,500        | 0 | 1 | 58 | 37 | 4                             | 11.2    | 8       | 9     | 4.9        | 0.4    | 17.1    |
| 69        | B                             | 540    | 12.0 | 36                  | 8,900        | 0 | 0 | 88 | 8  | 4                             | 19.2    | 24      | 22    | 9.4        | 0.7    | 32.1    |
|           | A                             | 425    | 12.9 | 39                  | 7,700        | 2 | 1 | 71 | 19 | 7                             | 9.4     | 16      | 18    | 9.8        | 0.2    | 13.2    |
| 70        | B                             | 465    | 13.0 | 38.5                | 3,500        | 0 | 1 | 75 | 23 | 1                             | 5.6     | 13      | 8     | 7.5        | 0.4    | 11.2    |
|           | A                             | 465    | 11.8 | 35.5                | 5,600        | 0 | 3 | 77 | 14 | 5                             | 8.8     | 11      | 13    | 6.4        | 0.3    | 5.7     |

B : Before, I : Intermediate, A : After

Table 9-5 Laboratory finding

(Mastitis Intrapelvic infection)  
(and External genitalia)

| Case No. | RBC<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | HB<br>(g/dl) | HT<br>(%) | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Segmentation |   |   |    |    | Platelet<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | GOT<br>(mIU/ml) | GPT<br>(mIU/ml) | Al-P<br>(K.A) | Creatinine<br>(mg/dl) | BUN<br>(mg/dl) | T.Bi.<br>(mg/dl) |
|----------|--------------------------------------|--------------|-----------|----------------------------|--------------|---|---|----|----|-------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------------|----------------|------------------|
|          |                                      |              |           |                            | B            | E | N | L  | M  |                                           |                 |                 |               |                       |                |                  |
| 71       | B                                    | 481          | 10.6      | 36                         | 11,700       | 0 | 2 | 65 | 32 | 1                                         | 14              | 15              | 9.6           | 0.3                   | 12.6           | 0.2              |
|          | A                                    | 495          | 11.7      | 36                         | 4,500        | 1 | 5 | 63 | 28 | 3                                         | 12              | 11              | 8.0           | 0.3                   | 22.8           | 0.4              |
| 72       | B                                    | 360          | 11.7      | 38                         | 22,800       | 0 | 1 | 91 | 7  | 1                                         | 15              | 10              |               |                       | 8.4            |                  |
|          | A                                    | 395          | 12.8      |                            | 6,800        |   |   |    |    |                                           | 12              | 8               |               |                       | 8.2            |                  |
| 73       | B                                    | 406          | 11.9      | 39                         | 9,600        |   |   |    |    |                                           | 15              | 8               |               |                       | 8.2            |                  |
|          | A                                    | 412          | 12        |                            | 6,800        |   |   |    |    |                                           | 10              | 8               |               |                       | 8.0            |                  |
| 75       | B                                    | 510          | 12.5      | 39                         | 11,400       | 0 | 0 | 93 | 7  | 0                                         | 12              | 15              | 6.2           | 0.2                   | 13.2           | 0.6              |
|          | A                                    | 435          | 11.7      | 34                         | 4,200        | 2 | 3 | 57 | 33 | 5                                         | 11              | 15              | 6.3           | 0.4                   | 12.6           | 0.6              |
| 79       | B                                    | 392          | 12.5      |                            | 10,200       |   |   |    |    |                                           | 9               | 5               |               |                       | 6.0            | 0.5              |
|          | A                                    | 412          | 12.9      |                            | 6,800        |   |   |    |    |                                           | 6.5             | 5               |               |                       | 2.5            | 0.4              |
| 80       | B                                    | 415          | 10.6      | 35                         | 8,400        | 0 | 0 | 83 | 14 | 3                                         | 10              | 10              | 11.6          | 0.2                   | 13.8           | 0.8              |
|          | A                                    | 409          | 10.9      | 35                         | 4,400        | 1 | 2 | 43 | 49 | 5                                         | 16              | 9               | 9.3           | 0.2                   | 22.7           | 0.9              |
| 81       | B                                    | 435          | 12.2      | 40                         | 5,000        | 1 | 0 | 82 | 15 | 2                                         | 13              | 13              | 6.0           | 0.4                   | 18.7           | 0.7              |
|          | A                                    | 415          | 12.1      | 36                         | 2,000        | 1 | 2 | 33 | 56 | 8                                         | 12              | 13              | 4.0           | 0.2                   | ~8.6           | 0.7              |
| 82       | B                                    | 416          | 12.8      | 38                         | 7,400        | 0 | 1 | 69 | 28 | 2                                         | 11              | 13              | 6.2           | 1.3                   | 5.7            | 0.9              |
|          | A                                    | 425          | 12.9      | 42                         | 5,100        | 0 | 7 | 60 | 23 | 6                                         | 13              | 12              | 6.1           | 1.1                   | 12.8           | 0.4              |
| 83       | B                                    | 412          | 10.6      | 32                         | 4,100        | 1 | 1 | 65 | 23 | 10                                        | 12              | 10              | 5.5           | 0.3                   | 11.4           | 0.6              |
|          | A                                    | 405          | 10.1      | 31                         | 3,000        | 1 | 3 | 44 | 48 | 4                                         | 14              | 12              | 7.8           | 0.4                   | 12.4           | 0.6              |

B : Before, A : After

## 文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxicillin, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13(3): 389~393, 1978
- 2) 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
- 3) SPRATT, B. G.; V. JOBANPUTRA & W. ZIMMERMAN: Binding of thienamycin and clavulanic acid to the penicillin binding proteins of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(3): 406~409, 1977
- 4) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(5): 852~857, 1977
- 5) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLISON: Naturally-occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29(6): 668~669, 1976
- 6) DURKIN, J. P. & T. VISWANATHA: Clavulanic acid inhibition of  $\beta$ -lactamase I from *Bacillus cereus* 569/H. *J. Antibiot.* 31(11): 1162~1169, 1978
- 7) MILLER, J. M.; C. N. BAKER & C. THORNSBERRY: Inhibition of  $\beta$ -lactamase in *Neisseria gonorrhoeae* by sodium clavulanate. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14(5): 794~796, 1978
- 8) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14(5): 650~655, 1978
- 9) ビーチャム薬品株式会社社内資料
- 10) SAMUNI, A.: A direct spectrophotometric assay and determination of Michaelis constants for the  $\beta$ -lactamase reaction. *Anal. Biochem.* 63: 17~26, 1975
- 11) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準。Chemotherapy 28(2): 321~341, 1980
- 12) 張 南薫, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) に関する研究。Chemotherapy 29 (S-1): 930~940, 1981
- 13) 張 南薫, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における Cefotetan (YM 09330) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30 (S-1): 832~842, 1982
- 14) 真下啓明, 他: 新薬シンポジウム BRL25000。Chemotherapy 30(2): 239~246, 1982
- 15) LEIGH, D. A. & K. BRADNOCK: Amoxycillin/clavulanic acid (Augmentin) therapy in complicated urinary tract infections. 11th International Congress of Chemotherapy and 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 301, 1979

## CLINICAL STUDIES ON BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, School of Medicine

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimada General Hospital

KATSUAKI KUNII

Kunii Hospital

Fundamental and clinical evaluation of BRL25000, comprising two parts of amoxicillin and one part of potassium clavulanate ( $\beta$ -lactamase inhibitor), in the field of obstetrics and gynecology were carried out. The results were obtained as follows:

1) The antibacterial activity of BRL25000 against clinically isolated strains was compared with AMPC. MICs for BRL25000 were lower than AMPC against various pathogens.

2) 83 patients (11 mastitis, 7 intrapelvic infections, 3 externalgenitalis infections, 62 acute simple cystitis) were treated with BRL25000 at an oral dose 1,500 mg a day for 1~17 days.

The rate of effectiveness with mastitis was 80% (8/10), with intrapelvic infection was 100% (7/7), externalgenitalis infections was 100% (3/3), and acute simple cystitis was 100% (60/60). 3 cases were not evaluated.

No serious side effects were observed.