

産婦人科領域における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・白藤 博子・内田 昌宏

川崎医科大学産婦人科

Amoxicillin trihydrate (以下 AMPC) と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 (以下 CVA) の 2:1 の配合剤である BRL25000 の抗菌力、各種移行濃度および臨床成績について検討した。

臨床分離株に対する抗菌力は、MIC の peak が *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* においては $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、*P. mirabilis* においては $0.78 \mu\text{g/ml}$ の値を示した。

母体に本剤を 375 mg 経口投与した際の母体血、臍帯血、羊水および母乳移行について検討を行った。

臨床的には、産婦人科領域感染症に BRL25000 (375 mg 錠) を 1 日 4 回投与し、24 例中著効 4 例、有効 16 例、無効 3 例、不明 1 例、有効率 86.9% の成績を得た。

BRL25000 は Amoxicillin trihydrate (AMPC) に Fig. 1 に示す構造式をもつ CVA の添加により β -lactamase 産生菌に対して AMPC 単独で使用するよりも抗菌力を増強できることが知られている¹⁾。

今回本剤について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行なう機会を得たのでその成績について報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

当教室保存の臨床分離株 *S. aureus* 50 株、*E. coli* 50 株、*Klebsiella* 50 株、*P. mirabilis* 50 株、*P. vulgaris* 25 株について BRL25000 の抗菌力を AMPC と CVA を対照として比較検討した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法で行なった²⁾。

なお、接種菌量は *S. aureus* では 10^8 cells/ml のみ、他は 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml であった。

2. 各種移行濃度

BRL25000 375 mg を経口投与した際の母体血、臍帯血、羊水および母乳について検討した。

濃度測定は、AMPC は *M. luteus* ATCC 9341, CVA の測定には *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とし、薄層カップ法で行ない、標準曲線には pH 6.5, 0.1 M クエン酸緩衝液を用いた³⁾。

3. 臨床

対象は川崎医科大学産婦人科の入院患者 4 名、外来患者 20 名計 24 名で、年齢は 18 歳~71 歳にわたっている。

対象疾患は尿路感染症 19 例 (膀胱炎 17 例、腎盂腎炎 2 例)、性器感染症 3 例、外陰部膿瘍 2 例の計 24 例で

あった。投与方法は BRL25000 375 mg を 1 日 4 回、2 日~8 日間経口投与した。

なお、検討は 1980 年 5 月~1981 年 3 月までに実施した。

II. 成績

1. 抗菌力

臨床分離株の感受性分布を Fig. 2~6 に示した。

E. coli に対する本剤の MIC の peak は $10^8, 10^6$ cells/ml 接種ともに $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり AMPC に比べて差がみられないが、AMPC に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がそれぞれ 26 株あり、これら AMPC 耐性 *E. coli* に対して、BRL25000 は明らかに抗菌力が増強された。

Klebsiella に対しては、本剤と AMPC との差は顕著で AMPC の peak が $10^8, 10^6$ cells/ml 接種とも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあるのに対し本剤では $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあった。

P. mirabilis においては、ほぼ AMPC と同様の抗菌力であるが、*P. vulgaris* に対しては 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種ともに、明らかに本剤が優れていた。

S. aureus に対しては、AMPC の MIC が 0.2 から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布しているのに対し、BRL25000

Fig. 1 Chemical structure

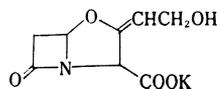


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

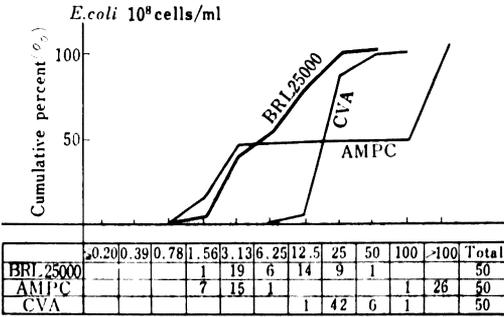


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

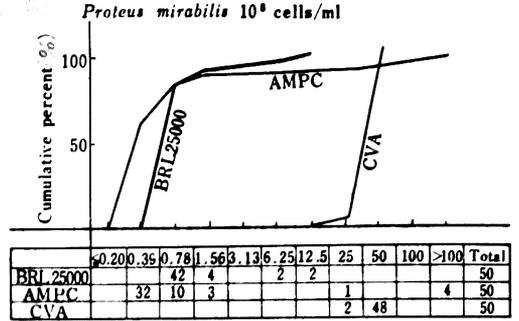


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

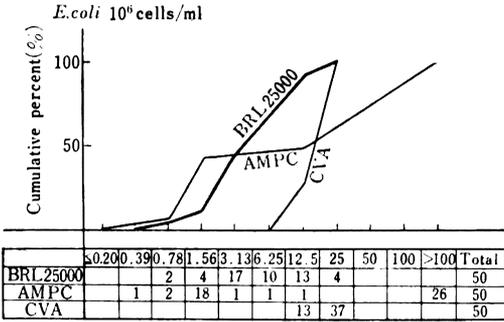


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

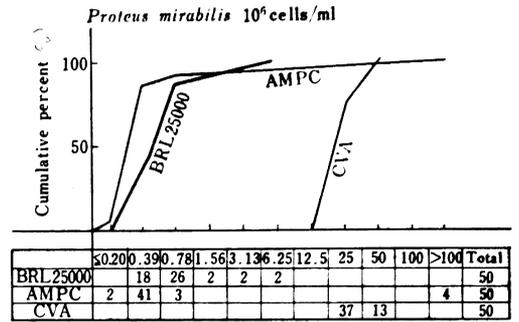


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

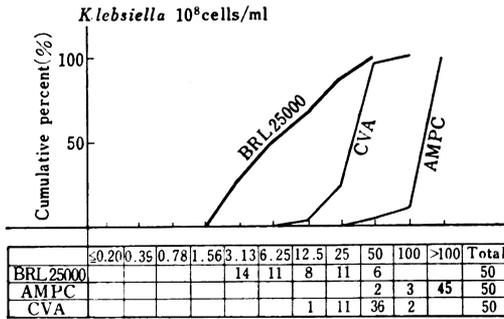


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

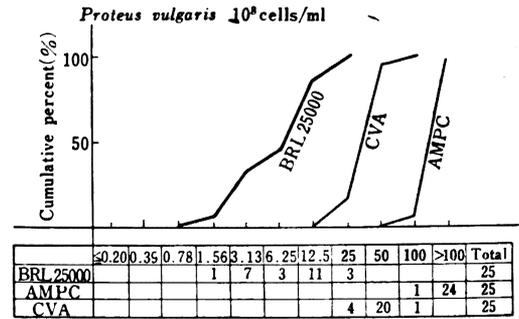


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

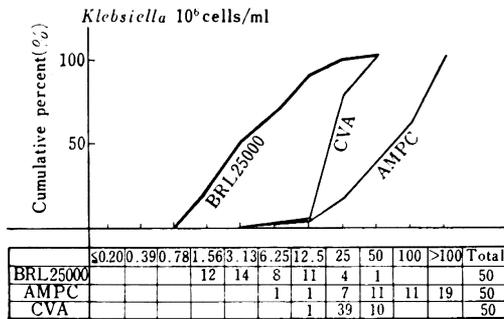


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

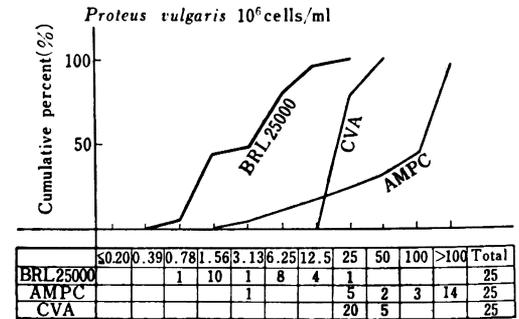


Table 1 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of AMPC and CVA (After oral administration of BRL25000 375mg)

Case No.	Time	Drug	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)		Umbilical cord serum ($\mu\text{g/ml}$)		Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)			
				Mean		Mean		Mean		
1	48'	AMPC CVA	ND ND		ND ND		ND ND			
2	54'	AMPC CVA	2.60 2.10		0.67 0.56		ND ND			
3	1*00'	AMPC CVA	ND Trace		ND ND		ND ND			
4	1*04'	AMPC CVA	0.52 Trace	} 0.26 0.05	0.11 ND	} 0.09 —	Trace ND	} 0.57 0.06		
5	1*08'	AMPC CVA	0.09 0.16				— —			1.13 0.12
6	1*09'	AMPC CVA	0.17 Trace				0.06 ND			ND ND
7	1*44'	AMPC CVA	1.40 0.13	} 1.43 0.27	0.80 0.08	} 0.61 0.17	0.13 Trace	} 0.11 —		
8	1*51'	AMPC CVA	1.45 0.41				0.42 0.25			0.09 Trace
9	1*57'	AMPC CVA	3.70 1.00		2.25 0.63		2.90 Trace			
10	2*00'	AMPC CVA	6.40 2.20		4.00 1.23		0.21 0.14			
11	2*29'	AMPC CVA	1.08 0.13	} 0.58 0.13	0.55 0.12	} 0.37 0.06	— —	} 0.93 0.2		
12	2*34'	AMPC CVA	0.08 ND				0.18 ND			1.65 0.25
13	3*42'	AMPC CVA	2.95 ND		1.22 ND		Trace ND			
14	3*47'	AMPC CVA	1.10 0.14	} 1.58 0.16	0.80 0.18	} 0.87 0.13	0.68 0.28	} 0.67 0.29		
15	3*53'	AMPC CVA	0.70 0.33				0.59 0.22			0.66 0.30
16	4*02'	AMPC CVA	0.26 Trace		0.09 ND		0.06 ND			
17	5*30'	AMPC CVA	0.52 0.24		0.53 0.29		0.70 0.44			
18	6*02'	AMPC CVA	0.46 0.35		0.78 0.28		0.95 0.28			
19	8*12'	AMPC CVA	0.75 Trace		0.23 ND		0.11 ND			
20	12*02'	AMPC CVA	0.06 ND	} 0.07 —	0.14 ND	} 0.13 —	2.35 0.20			
21	14*36'	AMPC CVA	0.08 ND				0.11 ND		1.20 0.22	

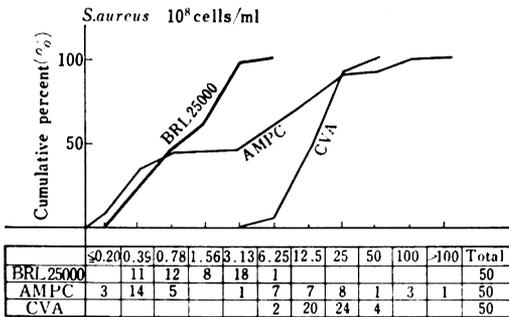
ND : Not detectable, Trace : AMPC (<0.04), CVA (<0.08)

Table 2 Transference to mother's milk
(After oral administration of BRL25000 375mg)

Case	Drug	Time after administration ($\mu\text{g/ml}$) (hr.)					
		1*	2*	3*	4*	5*	6*
1	AMPC	Trace	0.05	0.09	0.12	0.11	0.12
	CVA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	AMPC	Trace	Trace	Trace	0.07	0.05	0.05
	CVA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	AMPC	Trace	0.04	0.05	0.05	0.07	0.07
	CVA	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : Not detectable, Trace : (AMPC : <0.04)

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains



は、6.25 $\mu\text{g/ml}$ で全株が阻止された。

2. 各種移行濃度

分娩前産婦に BRL25000 375 mg (1錠) を経口投与し、母体血、臍帯血、羊水移行を投与後 48 分~14 時間 30 分の間の 21 症例および母乳中への移行を 3 例の投与後、1 時間~6 時間まで検討した。成績は Table 1, Table 2 に示し近似時間帯で、平均値をとりグラフ化したものを Fig. 7, Fig. 8 に示した。

母体血清中濃度は投与後 2 時間で AMPC が 6.40 $\mu\text{g/ml}$, CVA が 2.20 $\mu\text{g/ml}$ とともに peak に達し以後減少傾向にある。AMPC は 14 時間 30 分でも 0.08 $\mu\text{g/ml}$ 測定されたが、CVA は 12 時間で測定不能であった。なお測定限界値は AMPC では 0.04 $\mu\text{g/ml}$, CVA は 0.08 $\mu\text{g/ml}$ である。

臍帯血清においても 2 時間に AMPC, CVA の peak がみられ、それぞれ 4.0 $\mu\text{g/ml}$, 1.23 $\mu\text{g/ml}$ で CVA は 8 時間で測定不能となり、AMPC は 14 時間 30 分でも 0.11 $\mu\text{g/ml}$ が測定し得た。

羊水中濃度の peak は AMPC では 1 時間 57 分にみられ、その濃度は 2.90 $\mu\text{g/ml}$ であった。CVA の peak は 5 時間 30 分にみられ 0.44 $\mu\text{g/ml}$ を示した。母乳中

Fig. 7 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of AMPC after administration of BRL25000

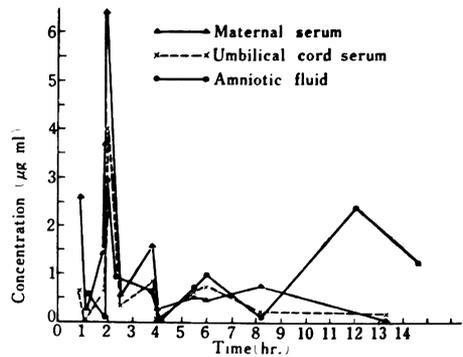
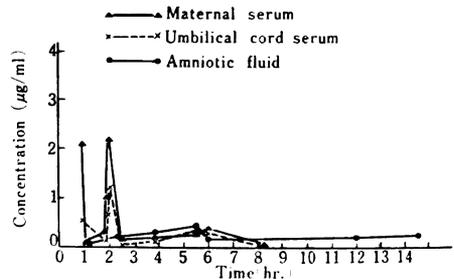


Fig. 8 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of CVA after administration of BRL25000



への移行も測定したが、CVA では測定限界値以下であり AMPC も peak が 0.12 $\mu\text{g/ml}$ で新生児に影響を与えるような濃度でなく量的には問題はないと思われる。

III. 臨床的検討

1. 臨床成績

臨床効果の判定は次の基準^{4,5)}に従い、著効、有効、無効とした。

Table 3 Clinical effect of BRL25000

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage		Isolated* Organisms and count	Sensitivity* MIC(10 ⁵ cells/ml)		Clinical effects	Side effect	Notes	Pretreatment g X days, Result
			Daily dose (g)	Duration (days)		BRL 25000	AMPC				
1	46 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	12.5	> 800	Excellent	-	β -lactamase(+)	
2	33 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(+)	Good	-	-	
3	22 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	Aerobic G(+cocci) 10 ⁵ (-)			Good	-		
4	38 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	25	> 800	Excellent	-	β -lactamase (+)	
5	43 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)			Good	-		
6	26 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(+)	Good	-		
7	28 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	Aerobic G(+cocci) 10 ⁵ (-)			Good	-		
8	18 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(+)	Good	-		
9	50 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	12.5	800	Excellent	-	β -lactamase (+)	
10	48 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(-)	Good	CPT 48-49		
11	26 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(+)	Good			
12	33 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(-)	Good	Mild abdominal discomfort on 6th day		
13	32 F	Acute cystitis	0.375 X 4	2	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(-)	Unknown	Eruption on 2nd day		
14	28 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(-)	Good			CEX 2g X 3, Poor SBPC 4g X 4, Poor
15	44 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	12.5	800	Good	-	β -lactamase (+)	
16	26 F	Acute cystitis	0.375 X 4	4	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(-)	Excellent	-		
17	71 F	Acute cystitis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	50	> 800	Good	-	β -lactamase (+)	
18	55 F	Acute pyelonephritis	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)		ABPC(+)	Poor	-		
19	62 F	Acute pyelonephritis	0.375 X 4	5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ (-)	25	> 800	Poor	-	β -lactamase (+)	(ABPC+MCIPC) 2g X 6, Poor, CEX 2g X 1, Poor
20	37 F	Adnexitis (left)	0.375 X 4	5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)			Good	-		
21	29 F	Adnexitis (left)	0.375 X 4	7				Poor	-		
22	32 F	Adnexitis (right)	0.375 X 4	7				Good	-		
23	31 F	Vulva Abscess	0.375 X 4	8	<i>E. coli</i> (-)		ABPC(-)	Good	-		
24	29 F	Vulva Abscess	0.375 X 4	7	<i>S. aureus</i> (-)		ABPC(-)	Good	-		

* Before administration
After administration

Table 4 Laboratory findings before and after BRL25000 administration

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat ($\times 10^4$)	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	417	13.2		16	6	64		
	A	390	12.3		11	7	59		
2	B	427	11.4		14	7	23	11	0.9
	A	432	11.5		13	6	29	14	0.9
3	B	421	12.6		13	7	36	6	0.8
	A	408	12.5		11	9	32	9	0.7
4	B	452	12.7		12	21	46	13	
	A								
5	B	433	13.7		14	18	47	16	0.9
	A	417	13.5		18	20	53	11	0.7
6	B	407	12.2		11	11	26	17	0.8
	A	420	12.9		11	9	23	14	0.8
7	B	384	10.8						
	A								
8	B	431	13.4		11	9	37	10	0.9
	A	450	13.7		11	7	40	9	0.7
9	B	346	12.1		14	14	86	14	
	A								
10	B	412	12.9		27	48	76	11	0.7
	A	431	13.5		40	49	71	12	0.8
11	B	393	12.1		7	9	42	13	1.0
	A	406	12.5		9	9	43	15	0.9
12	B	358	11.3		9	8	30	14	
	A								
13	B	427	12.8		9	7	36	17	0.9
	A								
14	B						113	15	0.9
	A								
15	B	329	10.3	19.4	11	13	34	19	1.0
	A	335	10.7	21.0	13	11	45	10	0.7
16	B	363	11.1	26.0	13	9	44	11	0.9
	A	375	11.8	26.0					
17	B	323	11.1	13.4	13	9	45	7	0.8
	A	355	12.0	13.2	10	7	47	9	0.7
18	B	299	8.1	59.1	5	5	94	30	9.0
	A	326	10.0		5	5	80	77	6.8
19	B	240	7.8	19.7	13	6	76	15	0.7
	A	262	8.5	41.7	13	7	72	9	0.8
20	B	407	12.6						
	A	407	12.5						
21	B	328	10.2						
	A								
22	B	410	12.0		11	12	26		
	A	420	12.4		12	12	28		
23	B	402	12.4		13	12	34		
	A	400	12.6		13	11	42		
24	B	376	11.0		13	10	26		
	A	390	12.2		11	11	32		

B : Before , A : After.

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく治癒した場合

有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合

この効果判定基準に従った成績は著効4例、有効16例、無効3例、不明1例で有効率は86.9%であった(Table 3)。また、細菌学的には検出菌の感受性試験をABPC 1濃度 Disc のできる限り実施し、感受性(一)陰性を耐性とした。さらに耐性菌の一部については、MIC (10^6 cells/ml)を測定し、そのうちAMPC耐性の*E. coli* 5株および*K. pneumoniae* 1株に対しては、ヨウ素比色法⁹⁾により β -lactamase産生の有無を測定した。

1) 産婦人科領域における尿路感染症

急性膀胱炎17例、急性腎盂腎炎2例の計19例に対しBRL25000を1日375mg \times 4を2~5日経口投与し、著効4例、有効12例、無効2例、不明1例で有効率は88.9%(16/18)であった。細菌学的には、感受性菌に対しては、*E. coli*感染症1例(症例18)を除く4例に有効であった。また、耐性菌に対しては β -lactamase産生*K. pneumoniae*感染症1例(症例19)を除く8例に有効であった。特に β -lactamase産生AMPC耐性*E. coli*感染症の5例(症例1, 4, 9, 15, 17)ではAMPCに対するMICが800 μ g/ml以上にもかかわらずBRL25000のMICが12.5~50 μ g/mlで本剤のAMPC耐性菌感染症に対する有効性を十分に発揮した症例であろう。不明の1例については投与後2日目で薬疹のため中止した例である。

2) 産婦人科領域における他の感染症

子宮付属器炎3例、外陰部膿瘍2例の計5例で、有効4例、無効1例であった。細菌学的には、ABPC Disc耐性*E. coli*および*S. aureus*感染の外陰部膿瘍2例は有効であった。

3) 副作用

副作用の検討は自覚症状、臨床症状および血液所見(RBC, Hb, Plat), 腎機能(BUN, S-Cr), 肝機能(Al-P, GOT, GPT)などについて行なった(Table 4)。

症例10でGPT、の軽度上昇(GPT 48→49)を見たが、本剤投与前より肝機能障害があり上昇の傾向がみられ本剤との因果関係は明確ではない。症例12では軽い胃部不快感がみられたが、投与継続できる程度のものであった。症例13は投薬後2日目に薬疹が出たので中止した例であるが、中止後10日目に軽快した。その他については異常を示した症例はみられなかった。

IV. 考 按

Streptomyces clavuligerus ATCC 27064 から分離されたClavulanic acid(CVA)は低濃度で β -lactamaseと不可逆的に結合する性質をもつ。

BRL25000はAmoxicillinとCVAの2:1の合剤で、耐性菌の産生する β -lactamaseをCVAが阻止するというのでAMPCの臨床的な利用価値を還元するという発想から生まれたものである。

細菌学的な面からは*E. coli*, *P. vulgaris*, *Klebsiella*などAMPCに耐性の菌に対し抗菌力の増強、抗菌スペクトラムの拡大という点から有用な経口剤の一つであろう。

臨床効果の面でも産婦人科領域感染症24例に使用したが全体で86.9%の有効率を得た。特に β -lactamaseを産生するMICが800 μ g/ml以上の*E. coli*が検出された症例に対して全例有効以上の臨床効果を示した。このことからCVAが*in vitro*のみでなく、*in vivo*においても有効に作用していることがわかる。

BRL25000は以上のように有用な経口剤であるが、妊婦などの感染症に使用しての安全性は確かめられていない。今後、さらに検討を加える必要があると考えられる。

V. ま と め

AMPCと β -lactamase阻害剤であるCVAとの2:1の配合剤であるBRL25000の抗菌力、各種移行性、臨床的検討を行ない下記の結果を得た。

1) 臨床分離の*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, 各50株および*P. vulgaris* 25株について抗菌力を測定した。

*P. mirabilis*に対してはAMPCと同様の抗菌力であったがその他の菌種については、明らかに本剤が優れていた。特にAMPC耐性*E. coli*, *Klebsiella*に関してはCVAを添加することによって抗菌力の増強が認められた。

2) 母体にBRL25000 375mg(1錠)を経口投与した際の母体血清中濃度はAMPCが6.40 μ g/ml, CVAが2.20 μ g/mlとともに2時間でpeakに達した。臍帯血清中濃度は、それぞれ2時間でpeakに達し、AMPC 4 μ g/ml, CVA 1.23 μ g/mlの値を示し、母体血清との比は約3分の2および2分の1であった。また、羊水中濃度はAMPCでは1時間57分に、CVAでは5時間30分にpeakがみられ、濃度はそれぞれ2.90 μ g/ml, 0.44 μ g/mlを示した。母乳中への移行もCVAでは測定限界値以下であり、AMPCもpeakが0.12 μ g/mlで量的には問題ないと思われる。

3) BRL25000の臨床効果は24例中著効4例、有効

16 例, 無効 3 例, 不明 1 例の成績で有効率 86.9% (20/23) であった。副作用に関しては, 1 例に GPT の軽度上昇が認められたが投与前より肝機能障害があり因果関係は不明であった。

その他, 軽度の胃部不快感 1 例, 薬疹 1 例がみられた。

文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13 (3): 389~393, 1978
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法. *Chemotherapy* 23(8): 1~2, 1975
- 3) 横田栄作, 佐藤光行, 建林和夫, 服部信之: BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の微生物学的定量法による体液内濃度測定法に関する検討, *Chemotherapy* 30 (S-2): 111~117, 1982
- 4) 高瀬善次郎, 井上久美子, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における 6059-S の基礎的・臨床的研究, *Chemotherapy* 28(S-7): 924~934, 1980
- 5) 高瀬善次郎, 井上久美子, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における Cefmenoxime(SCE-1365) の基礎的・臨床的検討, *Chemotherapy* 29 (S-1): 962~970, 1981
- 6) 澤井哲夫, 高橋郁子: β -lactamase 活性測定法とその応用. *蛋白質核酸酵素* 23(5): 391~400, 1978

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

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

BRL25000, a new compound comprising amoxicillin (AMPC) and clavulanic acid (CVA) was studied experimentally and clinically in the field of obstetrics and gynecology.

The following results were obtained.

- 1) The *in vitro* activity of BRL25000 against various clinically isolated strains was compared with those of AMPC and CVA. The minimum inhibitory concentrations (MIC's) of BRL25000 against clinically isolated organisms such as *E. coli*, *P. vulgaris* and *Klebsiella* were superior to those of AMPC and CVA, but against *P. mirabilis* and *S. aureus* MIC's of BRL25000 were similar to those of AMPC and superior to those of CVA.
- 2) 375 mg of BRL25000 was orally administered to 21 pregnant women. Peak maternal serum levels of AMPC and CVA were 6.40 $\mu\text{g/ml}$ and 2.20 $\mu\text{g/ml}$ respectively, 2 hours after administration. Peak levels in umbilical cord serum were 4 $\mu\text{g/ml}$ of AMPC and 1.23 $\mu\text{g/ml}$ of CVA, 2 hours after administration. Peak levels in amniotic fluid were 2.90 $\mu\text{g/ml}$ for AMPC 1 hour 57 minutes after administration and 0.44 $\mu\text{g/ml}$ for CVA 5 hours 30 minutes after administration.
- 3) BRL25000 was orally administered to 24 cases with various types of infection in the obstetrics/gynecology field. The clinical response was evaluated as excellent in 4 cases, good in 16 cases, poor in 3 cases and unknown in 1 case. The efficacy rate was therefore 86.9% (20/23). No side effects were observed except mild abdominal discomfort (1 case) and, slight elevation of serum transaminase (s-GPT) (1 case) and eruption (1 case).