

耳鼻咽喉科領域における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) に関する基礎的・臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 BRL25000 は、英国ビーチャム社研究所で開発した Amoxicillin trihydrate (AMPC) と β -lactamase 阻害剤である Potassium clavulanate (CVA) とを 2:1 の割合で配合した合剤である。BRL25000 の抗菌力は Amoxicillin, Clavulanic acid の各単独より標準菌株のグラム陽性、陰性菌に対してより強い抗菌力を示した。耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株に対する BRL25000 の抗菌力は、 $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の比較的広範囲に MIC が分布し、その MIC のピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ に認められた。病巣分離の *P. mirabilis* 26 株、*K. pneumoniae* 18 株および *E. coli* 46 株は、 $0.39 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性分布がみられたが、*P. aeruginosa* 60 株は $100 \mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止は不可能であった。BRL25000 の血中濃度は、薄層カップ法で 375 mg 空服時経口投与 30 分後に Amoxicillin は $1.3 \mu\text{g/ml}$ 、Clavulanic acid は $1.0 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後に Amoxicillin は $3.2 \mu\text{g/ml}$ 、Clavulanic acid は $2.5 \mu\text{g/ml}$ とそれぞれ最高血中濃度に達し、投与 6 時間後に Amoxicillin は $0.3 \mu\text{g/ml}$ 、Clavulanic acid は $0.2 \mu\text{g/ml}$ と減少した。BRL 25000 の臓器組織内濃度は、375 mg 投与 2 時間後に摘出したヒトロ蓋扁桃 (4 例) では、Amoxicillin が $0.4 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $2.9 \mu\text{g/ml}$)、Clavulanic acid は $0.2 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $1.7 \mu\text{g/ml}$) の組織内活性値を測定した。また、上顎洞粘膜 (4 例) では、Amoxicillin が $0.3 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $3.1 \mu\text{g/ml}$)、Clavulanic acid は $0.2 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $1.9 \mu\text{g/ml}$) の活性値が得られた。耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症 42 例に対して BRL25000 を 1 日 3 錠 (1, 125 mg) を 3 回分服させた結果、著効 35 例、有効 4 例、やや有効 2 例および無効 1 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 39 例 92.9% の好成績が得られた。特に、本剤投与にさいして副作用の発現はまったく認められなかった。また、BRL25000 の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とはおおむね相関していた。

最近の抗菌性物質の研究開発は、その大部分が penicillin 系や cephem 系などの β -lactam 系抗生物質を中心として進められてきており、その他 aminoglycoside 系、macrolide 系抗生物質あるいは合成抗菌剤などの進出がまことにめざましい。

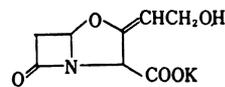
BRL25000 は、英国ビーチャム社研究所で開発された半合成 penicillin 剤である Amoxicillin trihydrate (AMPC) と β -lactamase の阻害剤である *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 から分離された Clavulanic acid (CVA) とを 2:1 の割合で配合した合剤である。両薬剤の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおり、AMPC の分子式は $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ で表わされ、その分子量は 419.45、また CVA の分子式は $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_3\text{K}$ で表わされ、その分子量は 237.25 と算定されている¹⁾。

BRL25000 錠 (AMPC 250 mg + CVA 125 mg 力価含有) は、気密容器中室温で 1 年以上安定であるが、開封後は吸湿し易く、力価が低下するという¹⁾。BRL25000

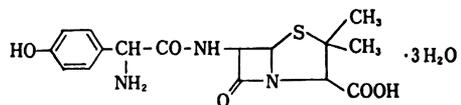
の急性および亜急性の動物実験で異常は認められず、また催奇型作用もみられないといわれている¹⁾。

著者は、今回 BRL25000 を耳鼻咽喉科領域において、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度などについて基礎的検討を行なうとともに、本剤を臨床的

Fig. 1 Chemical structure of BRL25000



Potassium clavulanate



Amoxicillin trihydrate

に応用した結果、良好な治療成績をおさめたので、その概要を報告する。

試験管内抗菌力

1) 実験方法

AMPC, CVA および BRL25000 の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準にしたがい寒天平板希釈法で試験菌の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。すなわち、抗菌力測定用培地は、Mueller-Hinton 培地 (栄研) を使用し、培地接種菌は、Trypto-soy broth (栄研) で 37°C, 18 時間増菌培養を行ない、接種菌量はグラム陽性、陰性菌とも標準菌株は 10^8 cells/ml, 病巣分離菌は 10^6 cells/ml をさきの培地に画線塗抹を行ない、37°C, 24 時間孵卵器内で培養後、培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定し、その接種菌の MIC 値を測定した。

抗菌力試験にさいして使用した被検菌株は、各研究機関から分与を受けた標準菌 25 株、化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株と病巣分離の *E. coli* 46 株, *P. mirabilis* 26 株, *K. pneumoniae* 18 株および *P. aeruginosa* 60 株で、これらについて BRL25000 および他比較抗生物質の抗菌力を調べた。

2) 実験成績

前記実験方法にしたがい抗菌力を測定した結果、各標準菌株の抗菌力試験の成績は、Table 1 に示したとおり、グラム陽性菌の *S. aureus* では AMPC が $<0.1 \sim 0.39$ $\mu\text{g/ml}$, CVA は $12.5 \sim 25$ $\mu\text{g/ml}$ の範囲内の MIC であったが、BRL25000 は $<0.1 \sim 0.39$ $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育を阻止しえた。*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* および *B. subtilis* は、AMPC が <0.1 $\mu\text{g/ml}$, CVA は 25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であったが、BRL25000 は <0.1 $\mu\text{g/ml}$ の極めて低い MIC であった。*M. luteus* は、AMPC に <0.1 $\mu\text{g/ml}$, CVA は 50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であったが、BRL25000 は <0.1 $\mu\text{g/ml}$ の低い MIC を示した。また、*C. diphtheriae* は、AMPC に 0.39 $\mu\text{g/ml}$, CVA に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で、BRL25000 は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育を阻止しえた。

グラム陰性菌に対しては、Table 2 に示したとおり、*E. coli* に AMPC は $6.25 \sim 12.5$ $\mu\text{g/ml}$, CVA は $25 \sim 50$ $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したが BRL25000 は $6.25 \sim 12.5$ $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。*P. vulgaris* は、AMPC, CVA とともに ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の高い MIC であったが、BRL25000 は $3.13 \sim 6.25$ $\mu\text{g/ml}$ の比較的低い MIC を示した。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株に対する BRL25000 の抗菌力は、

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum

A) Gram positive bacteria (10^8 cells/ml) MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	AMPC	CVA	BLR25000
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.1	12.5	0.1
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	0.2	25	0.2
<i>S. aureus</i> NEWMAN	0.39	25	0.39
<i>S. aureus</i> SMITH	0.2	25	0.2
<i>S. pyogenes</i> DENKEN	<0.1	25	<0.1
<i>S. pyogenes</i> COOK	<0.1	25	<0.1
<i>S. pyogenes</i> DICK	<0.1	25	<0.1
<i>S. pneumoniae</i> Type	<0.1	25	<0.1
<i>B. subtilis</i> PCI 219	<0.1	25	<0.1
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<0.1	25	<0.1
<i>M. luteus</i> PCI 1001	<0.1	50	<0.1
<i>C. diphtheriae</i> PW 8	0.39	12.5	0.39

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum

B) Gram-negative bacteria (10^8 cells/ml) MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	AMPC	CVA	BRL25000
<i>E. coli</i> NIH JC-2	12.5	50	12.5
<i>E. coli</i> IAN 1253	6.25	25	6.25
<i>P. vulgaris</i> OX-19	>100	100	3.13
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100	>100	>100	6.25
<i>P. mirabilis</i> PR-4	1.56	50	0.78
<i>K. pneumoniae</i> Type 22	>100	50	0.78
<i>K. pneumoniae</i> 602	>100	50	1.56
<i>P. aeruginosa</i> X-39	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> DENKEK	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IAM 11027	>100	>100	>100
<i>S. typhi</i> T-287	0.39	25	0.39
<i>S. flexneri</i> 2a	3.13	50	3.13

Table 3 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 12.5$ $\mu\text{g/ml}$ の比較的広範囲に感受性が分布しており、特に $\leq 0.2 \sim 0.78$ $\mu\text{g/ml}$ に MIC の集中化がみられ、 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められた。しかし BRL25000 は、coagulase 陽性ブドウ球菌に対して 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株はみられなかった。BRL25000 と他の penicillin 剤との coagulase 陽性ブドウ球菌に対する抗菌力の比較は、もちろん MCIPC, MDIPC および MFIPC などの isoxazolyl 系 penicillin 剤などより抗菌力は劣っていたが、ほぼ PIPC, APPC および MZPC などと同程度の抗菌力を有していた。また、BRL25000 は、Table

Table 3 Comparison of antibacterial activity of BRL25000 with those of other penicillins against 60 strains of coagulase-positive *Staphylococci* (60 strains, 10^6 cells/ml)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
BRL 25000	10	21	14	8	2	3	2			
PCG	4	6	3	4	4	10	2	6	7	14
ABPC	4	5	5	6	11	8	5	8	5	3
MCIPC	24	10	8	7		7	1			3
MDIPC	45	2	3	1	2	3				4
MFIPC	10	25	12	3	1	4			2	3
ACPC		1	2	6	9	20	5	7	2	8
CBPC	2	3	3	5	5	21	10	7	4	
SBPC			3	5	5	17	3		4	
PIPC			4	16	19	10	6	2	3	
APPC			6	18	19	8	4	2	3	
MZPC		2	8	20	14	7	5	2	2	

SBPC: 37 strains.

Table 4 Comparison of antibacterial activity of BRL25000 with those of other antibiotics against 60 strains of coagulase-positive *Staphylococci* (60 strains, 10^6 cells/ml)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
BRL25000	10	21	14	8	2	3	2			
SM	1		3	2	15	3	1	2		33
KM			3	11	12	9	1	2		22
ME	17		3				1		2	37
LM	1			22	11					26
OL		2	10	7	3	2	2	2	3	29
LCM	2	2	13	11	1	4	2		1	24
TC		3	1	6	3	3	4	1		39
OTC	4	5	2	2	9		1			37
CP					1	8	13	8	9	21
CER	27	5	5	5	2	8	1	2	1	4

4に示したとおり, penicillin 剤以外の他既知抗生物質より coagulase 陽性ブドウ球菌に対して良好な感受性を示した。

病巣分離の *P. mirabilis* 26 株に対する BRL25000 の抗菌力は, Table 5に示したとおり, $0.39 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ にわたり MIC が分布し, その MIC のピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ であったが, 比較の penicillin 剤を始めと

する他薬剤より数段階程度抗菌力が優れていた。

病巣分離の *K. pneumoniae* 18 株に対する BRL 25000 の抗菌力は, Table 6 に示したとおり, $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布しており, その MIC のピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ に認められたが, 比較の aminoglycoside 系薬剤よりやや劣っていたが, 他の penicillin 剤より数段階程度抗菌力が優っていた。

Table 5 Comparison of antibacterial activity of BRL25000 with those of other antibiotics against *Proteus mirabilis* (10^8 cells/ml)

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
BRL25000	26		3	10	4	2	1		2	1	3
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
ACPC	14									4	10
PIPC	26				11	9	4	2			
APPC	26				2	4	10	8	2		
MZPC	26			2	6	9	4	3	2		
GM	22			7	7	4	2		1		1
DKB	22		3	2	6	10	1				
TOB	27			5	13	8	1				
CEX	18						2	3	6	2	5

Table 6 Comparison of antibacterial activity of BRL25000 with those of other antibiotics against *Klebsiella pneumoniae* (10^8 cells/ml)

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
BRL25000	18			1	3	8	2	2	2		
ABPC	7					1			1		5
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
ACPC	7										7
PIPC	16					2	10	2			2
APPC	16						4	7	2	2	1
MZPC	18						2	2	8	3	3
GM	17	6		7	4						
DKB	10			1	9						
TOB	13		4	5	2	2					
CEX	8			1		2	1	4			

病巣分離の *E. coli* 46 株に対する BRL25000 の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、1.56~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布しており、その MIC のピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。BRL25000 と他 penicillin 剤との比較では、PIPC、APPC、MZPC などより数段劣っていたが、ABPC、CBPC、SBPC などと同程度の感受性を示した。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60 株に対する BRL25000 の抗菌力は、Table 8 に示したとおり、ABPC と同様に

本菌種に対してはまったく抗菌力を示さなかった。

血中濃度

1) 実験方法

BRL25000 の血中濃度の測定方法は、volunteer の健康成人の 3 例について BRL25000 1 錠 (375 mg) を空腹時経口投与後、30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間ごとに経時的に肘静脈から採血を行なった。その分離血清について AMPC の定量は、*M. luteus* ATCC 9341 株、CVA の定量は *K. pneumoniae* ATCC

Table 7 Comparison of antibacterial activity of BRL25000 with those of other antibiotics against *Escherichia coli* (10^6 cells/ml)

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
BRL25000	46				2	5	8	12	10	3	6
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
ACPC	14									2	12
PIPC	28				12	8	6	2			
APPC	28			4	13	8	2	1			
MZPC	28			2	4	14	6	2			
GM	43		9	15	14	5					
DKB	22		3	1	6	10	1		1		
TOB	27			5	13	8	1				
CEX	14				1			6	6	1	

Table 8 Comparison of antibacterial activity of BRL25000 with those of other antibiotics against 60 strains of *Pseudomonas aeruginosa* (10^6 cells/ml)

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
BRL25000	60										60
ABPC	60										60
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
PIPC	60				4	9	26	10	6	3	2
APPC	60			6	19	21	6	5	2	1	
MZPC	60						2	4	12	24	18
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PLB	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		

29665 株をそれぞれ標準菌として薄層カップ法で BRL 25000 の血中活性値を測定した。なお、AMPC および CVA の標準曲線は、本標準品を 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) で溶解希釈して標準曲線を作製した。

2) 実験成績

BRL25000 375 mg 空服時経口投与後の血中濃度は、前記した実験方法にしたがい測定した。その結果、AMPC の血中濃度は、Table 9, Fig. 2 に示したとおり、3例平均値が投与 30 分後に 1.3 $\mu\text{g/ml}$ の活性値

を測定し、1時間後に 3.2 $\mu\text{g/ml}$ と上昇して血中濃度の最高値が得られた。しかし、本剤投与 2 時間後には、3.0 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度に減少傾向がみられ、4 時間後には 1.1 $\mu\text{g/ml}$ となり、さらに投与 6 時間後には 0.3 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値は著しく減少した。

また、CVA の血中濃度は、Table 10, Fig. 2 に示したとおり、投与 30 分後に 1.0 $\mu\text{g/ml}$ の活性値が得られ、1 時間後には 2.5 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の最高値に達した。しかし、投与 2 時間後には 1.7 $\mu\text{g/ml}$ と減少し

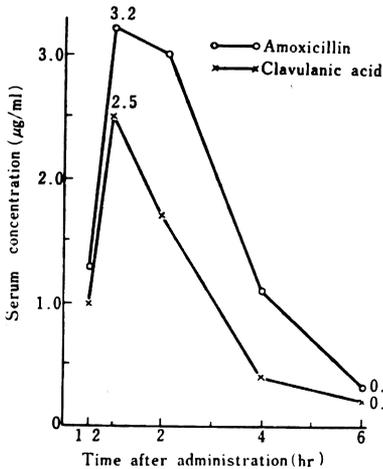
Table 9 Serum concentration of amoxicillin in normal adults
(BRL25000 375mg p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	R. I.	36	F.	58	1.4	3.4	3.2	1.4	0.4
2	M. T.	26	F.	48	1.4	3.2	2.9	1.2	0.3
3	U. K.	28	F.	51	1.2	3.0	2.8	0.8	0.2
Average					1.3	3.2	3.0	1.1	0.3

Table 10 Serum concentration of clavulanic acid in normal adults
(BRL25000 375mg p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	R. I.	36	F.	58	1.2	2.8	2.0	0.6	0.4
2	M. T.	26	F.	48	1.0	2.5	1.6	0.4	0.2
3	U. K.	28	F.	51	0.8	2.2	1.4	0.2	0.1
Average					1.0	2.5	1.7	0.4	0.2

Fig. 2 Serum concentration of BRL25000 in normal adults (375 mg P. O.) (n=3)



始め、4時間後には $0.4 \mu\text{g/ml}$ となり、投与6時間後には $0.2 \mu\text{g/ml}$ と血中活性値は著しく低くなった。

臓器組織内濃度

1) 実験方法

BRL25000 の臓器組織内濃度の測定方法は、BRL25000 の 375 mg 経口投与2時間後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃4例(扁桃肥大症)および上顎洞粘膜4

例(慢性副鼻腔炎)の切除組織片の各 1 g を破碎乳化させ、この組織乳化液を 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) で希釈を行ない、氷庫保存により18時間浸漬させ、その遠沈上清液を血中濃度測定の場合に準じ、AMPCおよびCVAの活性値をそれぞれ薄層カップ法により測定した。

2) 実験成績

前記の実験方法にしたがい測定した結果、Table 11に示したとおり、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃4例の平均値は、AMPCが $0.4 \mu\text{g/g}$ の活性値を測定し、そのさいの血中濃度は $2.9 \mu\text{g/ml}$ であった。また、CVAの組織内濃度は、 $0.2 \mu\text{g/g}$ の活性値が得られ、その時点の血中濃度は $1.7 \mu\text{g/ml}$ となった。上顎洞粘膜4例の平均値はAMPCが $0.3 \mu\text{g/g}$ の組織内活性値を測定し、そのさいの血中濃度は $3.1 \mu\text{g/ml}$ であった。また、CVAの組織内濃度は $0.2 \mu\text{g/g}$ の活性値となり、その時点におけるCVAの血中濃度は $1.9 \mu\text{g/ml}$ を測定した。

臨床的検討

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症に対してBRL25000の経口投与を行ない、その臨床治療成績の検討を行なった。

1) 使用対象および方法

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染

Table 11 Comparison of concentration of BRL25000 in serum and tissues
(2 hours after a single oral administration of BRL 25000 375mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)	
						AMPC	CVA	AMPC	CVA
1	M. I.	16	M.	46	Palatine tonsilla (R)	3.0	1.8	0.4	0.3
2	M. I.	16	M.	46	Palatine tonsilla (L)	3.0	1.8	0.4	0.2
3	F. K.	24	M.	58	Palatine tonsilla (R)	2.8	1.6	0.3	0.2
4	F. K.	24	M.	58	Palatine tonsilla (L)	2.8	1.6	0.3	0.1
Average						2.9	1.7	0.4	0.2
1	E. K.	36	M.	76	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	3.2	2.0	0.4	0.2
2	E. K.	36	M.	76	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	3.2	2.0	0.4	0.2
3	Y. A.	42	F.	59	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	3.0	1.8	0.2	0.1
4	Y. A.	42	F.	59	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	3.0	1.8	0.2	0.1
Average						3.1	1.9	0.3	0.2

Table 12 Infectious disease treated with BRL25000

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	4	1	5
Chronic purulent otitis media	1		1
Furuncle of the ear or nose	8	3	11
Acute maxillary sinusitis	1	1	2
Acute lacunar tonsillitis	14	7	21
Acute parotitis		1	1
Peritonsillar abscess	1		1
Total	29	13	42cases

症、すなわち Table 12 に示したとおり、昭和 55 年 5 月～56 年 10 月まで当病院を受診した急性化膿性中耳炎 5 例、慢性化膿性中耳炎 1 例、耳・鼻瘤 11 例、急性副鼻腔炎 2 例、急性腺窩性扁桃炎 21 例、急性耳下腺炎 1 例および扁桃周囲膿瘍 1 例、総計 42 例（男 29 例、女 13 例）を BRL25000 の投与対象とした。

BRL25000 の使用方法は、通常、成人に 1 日 BRL 25000 3 錠 (1.125g) を 3 回分服投与を行なった。

なお、BRL25000 の経口投与にさいして各感染病巣より、膿汁または分泌液中より病原菌の分離同定を行ない、その分離菌の BRL25000 の MIC (グラム陽性菌 10^6 cells/ml, グラム陰性菌 10^8 cells/ml) を測定し、

臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。

また、BRL25000 の経口投与の治療効果を検討する関係上、本剤使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2) 治療効果の判定基準

BRL25000 の経口投与による臨床治療効果の判定基準は、一応、便宜的に著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair) および無効 (Poor) の 4 段階に区分判定した。すなわち BRL25000 の経口投与後 5 日以内に全身状態は回復し、自覚症状が軽快、感染病巣の菌培養は陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを Excellent (卅)、同様状態が 10 日以内に消失治癒したものを有効 Good (卍)、BRL 25000 の経口投与開始後 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効 Fair (+)、BRL25000 経口投与後まったく症状の改善治癒傾向の認められなかったものを Poor (-) と判定した。

3) 臨床治療成績

耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症 42 例に対して、前記の使用条件にしたがって BRL25000 の経口投与を行ない、本剤の治療効果を検討した結果、その臨床使用成績は、Table 13, 14, 15 に示したとおりとなったが、以下 BRL25000 の治療成績を各疾患別について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患 5 例に対して BRL

Table 13 Therapeutic results of BRL25000(No. 1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	M I C ($\mu\text{g/ml}$) BRL	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)				
1	M. S.	31	F	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	0.78	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
2	K. T.	38	M	Acute purulent otitis media	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
3	Y. M.	32	M	Acute purulent otitis media	<i>S. pneumoniae</i>	<0.2	1.125	5	5.625	3	5	-	+++
4	N. T.	18	M	Acute purulent otitis media	<i>H. influenzae</i>	0.39	1.125	5	5.625	3	5	-	+++
5	S. T.	53	M	Acute purulent otitis media	No growth		1.125	5	5.625	3	5	-	+++
6	H. T.	54	M	Chronic purulent otitis media	<i>P. mirabilis</i> <i>Alcaligenes</i>	25	1.125	16	18	?	?	-	-
7	H. S.	20	F	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>	0.39	1.125	5	5.625	3	5	-	+++
8	K. M.	25	M	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>		1.125	4	4.5	2	4	-	+++
9	Y. K.	56	M	Furuncle of the ear	<i>S. aureus</i>	0.2	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
10	M. M.	29	M	Furuncle of the nose	<i>S. aureus</i>	0.78	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
11	M. T.	53	M	Furuncle of the nose	<i>S. aureus</i>		1.125	7	7.875	3	7	-	++
12	T. H.	31	M	Furuncle of the nose	<i>S. aureus</i>	0.39	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
13	T. M.	47	M	Furuncle of the nose	<i>S. aureus</i>		1.125	4	4.5	2	4	-	+++
14	K. T.	50	M	Furuncle of the nose	<i>S. epidermidis</i>	0.39	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
15	K. H.	37	F	Furuncle of the nose	No growth		1.125	6	6.75	3	6	-	++

* Inoculum : Gram positive bacteria (10^6 cells/ml), Gram negative bacteria (10^8 cells/ml)

Table 14 Therapeutic results of BRL25000(No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) BRL	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)				
16	S. S.	28	F	Furuncle of the nose	No culture		1.125	5	5.625	3	5	-	+++
17	M. G.	35	M	Furuncle of the nose	No culture		1.125	5	5.625	3	5	-	+++
18	T. M.	59	M	Acute maxillary sinusitis	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.125	11	12.375	6	11	-	+
19	A. N.	42	F	Acute maxillary sinusitis	No culture		1.125	11	12.375	6	11	-	+
20	T. I.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	<0.2	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
21	H. N.	31	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	<0.2	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
22	Y. S.	32	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>		1.125	4	4.5	2	4	-	+++
23	Y. K.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>		1.125	4	4.5	2	4	-	+++
24	K. F.	23	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	0.39 <0.2	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
25	H. K.	39	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	0.2 0.39	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
26	K. U.	36	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	0.39 0.39	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
27	H. S.	16	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	<0.2 0.39	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
28	K. F.	36	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	<0.2 0.39	1.125	7	7.875	3	7	-	++
29	N. O.	34	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	<0.2 0.78	1.125	4	4.5	2	4	-	+++

* Inoculum : Gram positive bacteria (10^5 cells/ml). Gram negative bacteria (10^6 cells/ml)

Table 15 Therapeutic results of BRL25000 (No. 3)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	M I C ($\mu\text{g/ml}$) BRL	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)				
30	K. N.	30	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>		1.125	4	4.5	2	4	-	+++
31	H. S.	29	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	<0.2 0.78	1.125	5	5.625	3	5	-	+++
32	K. H.	27	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	<0.2 0.39	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
33	T. U.	33	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	<0.1 0.39	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
34	Y. O.	36	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	<0.1 0.39	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
35	A. T.	22	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	<0.2	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
36	M. W.	26	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>		1.125	4	4.5	2	4	-	+++
37	S. U.	29	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	<0.2	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
38	S. F.	31	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	<0.2	1.125	5	5.625	2	5	-	+++
39	H. Y.	23	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	0.39	1.125	4	4.5	2	4	-	+++
40	N. A.	50	M.	Acute lacunar tonsillitis	No culture		1.125	4	4.5	2	4	-	+++
41	E. M.	37	F.	Acute parotitis	No culture		1.125	4	4.5	2	4	-	+++
42	K. F.	27	M.	Peritonsillar abscess	<i>Peptostreptococcus</i> <i>H. influenzae</i>	1.56	1.125	7	7.875	3	7	-	++

* Inoculum : Gram positive bacteria (10^6 cells/ml), Gram negative bacteria (10^8 cells/ml)

25000 3錠(1.125g)を1日3回分服させた結果、Table 13に示したとおり、投与平均3日で耳痛は軽快、耳漏が停止し、鼓膜の膨隆は消失、菌培養は陰性となり、投与平均5日後には耳内閉塞感、難聴、鼓膜の発赤、穿孔などが消退し治癒した。耳漏の分離菌は、*S. aureus* (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$) 1株、*S. epidermidis* (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$)、*S. pneumoniae* (MIC: <0.2 $\mu\text{g/ml}$) 1株、*H. influenzae* (MIC: 0.39 $\mu\text{g/ml}$) 1株と菌培養で菌の発育しなかったものは1例であった。本疾患に対するBRL25000の治療効果は、臨床的に5例ともすべて著効となった。

ii) 慢性化膿性中耳炎: 本疾患1例に対してBRL25000(1.125g)を1日3回分服させた結果、Table 13に示したとおり、16日間にわたり経口投与を行なったが耳漏、難聴は消失軽快せず、菌培養の陰性化もみられず臨床的に無効となった。耳漏の分離菌は、*P. mirabilis* (MIC: 25 $\mu\text{g/ml}$)と*Alcaligenes*との混合感染を認めた。

iii) 耳・鼻漏: 本疾患11例に対してBRL25000 1.125gを1日3回分服させた結果、Table 13, 14に示したとおり、投与平均2日で疼痛は軽快、排膿が停止し、菌培養は陰性となった。BRL25000の治療平均4日では、外耳道、鼻腔は清浄となり、同粘膜の発赤、腫脹は消退し治癒した。膿汁の分離菌は、*S. aureus* (MIC: 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$) 7株、*S. epidermidis* (0.39 $\mu\text{g/ml}$) 1株および菌培養で発育しなかったものが1例認められ、また培養しえなかったものは2例であった。本疾患に対するBRL25000の治療の効果は、臨床的に著効9例および有効2例の成績が得られた。

iv) 急性上顎洞炎: 本疾患2例に対してBRL25000 1.125gを1日3回分服させた結果、Table 14に示したとおり、投与平均6日で頭痛、頬部疼痛は軽快、膿性鼻漏、鼻閉塞感などは消失し、中鼻道からの排膿は停止した。BRL25000の治療平均11日で固有鼻腔内は、清浄となり、鼻腔粘膜の発赤、浮腫、腫脹などは消失し、X線所見上で投与前の上顎洞の潑慢性の均等な陰影は消退し改善させた。中鼻道の膿汁の分離菌は、*S. epidermidis* (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$) 1株と菌培養で発育しなかったものは1例であった。本疾患に対するBRL25000の治療効果は、臨床的に2例ともやや有効であった。

v) 急性腺窩性扁桃炎: 本疾患21例に対してBRL25000 1.125gを1日3回分服させた結果、Table 14, 15に示したとおり、投与平均2日で解熱、咽頭痛、嚥下痛は軽快、扁桃腺窩の膿栓子は消失した。扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは、治療平均4日で消退し治癒した。扁桃腺窩の膿栓子の分離菌は、*S. pyogenes* (MIC: <0.2 $\mu\text{g/}$

ml) 8株、*S. aureus* (MIC: 0.39 $\mu\text{g/ml}$)と*S. pyogenes* (MIC: <0.2 $\mu\text{g/ml}$)との混合感染は1例、*S. aureus* (MIC: 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$)と*H. influenzae* (MIC: 0.39 $\mu\text{g/ml}$)との混合感染は2例、*S. pyogenes* (MIC: <0.2 $\mu\text{g/ml}$)と*H. influenzae* (MIC: 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$)との混合感染は8例、*H. influenzae* (MIC: 0.39 $\mu\text{g/ml}$) 1株を分離同定し、1例は菌の培養はできなかった。本疾患に対するBRL25000の治療効果は、臨床的に著効20例および有効1例の成績が得られた。

vi) 急性耳下腺炎: 本疾患1例に対してBRL25000 1.125gを1日3回分服させた結果、Table 15に示したとおり、解熱、耳介前部の圧痛は2日で軽快、治療4日で耳下腺部の腫脹が消退し治癒したが、菌の培養はしえなかった。本症例は、BRL25000の経口投与により臨床的に著効となった。

vii) 扁桃周囲膿瘍: 本疾患1例に対してあらかじめ膿瘍を切開排膿後、BRL25000 1.125gを1日3回分服させた結果、Table 15に示したとおり、投与3日で解熱、咽頭痛、嚥下痛、排膿、浮腫性腫脹などは消失した。本剤投与7日後には、菌培養陰性、切開創癒合閉鎖し、発赤消退し治癒し、臨床的に有効となった。切開創の膿汁の分離菌は、*Peptostreptococcus*と*H. influenzae* (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$)との混合感染が認められた。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症42例に対してBRL25000 1.125gを4~16日間にわたり経口投与を行ない治療した結果を検討したが、特に臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。

以上、耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症42例に対してBRL25000の経口投与を行ない臨床治療効果を検討した結果、その疾患別の治療効果は、Table 16に示したとおり、急性化膿性中耳炎、耳・鼻漏、急性腺窩性扁桃および急性耳下腺炎に有効例が多く、著効35例、有効4例、やや有効2例および無効1例となった。BRL25000経口投与の有効率は、著効、有効例を合算すると39例(92.9%)の成績が得られた。BRL25000の分離菌別の治療効果は、Table 17に示したとおり、感染病巣から*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pyogenes*および*H. influenzae*などを分離した症例に比較的多く有効例が認められた。

BRL25000の臨床治療効果と病巣分離菌のMIC値とは、Fig. 3に示したとおり、おおむね両者間に相関関係がみられ合致していた。

考 按

penicillin, cephem系などの β -lactam系抗生物質は、過敏症状などの副作用発生の問題を除いた場合、他

Table 16 Efficacy of BRL25000 by types of disease

Diagnosis	Efficacy				Total
	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	
Acute purulent otitis media	5				5
Chronic purulent otitis media				1	1
Furuncle of the ear or nose	9	2			11
Acute maxillary sinusitis			2		2
Acute lacunar tonsillitis	20	1			21
Acute parotitis	1				1
Peritonsillar abscess		1			1
Total	35	4	2	1	42cases
	39 cases 92.9%				

Table 17 Efficacy of BRL25000 by species of clinical isolates

Isolated organisms	Efficacy				Total
	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	
<i>S. aureus</i>	7	1			8
<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	1				1
<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	2				2
<i>S. epidermidis</i>	2		1		3
<i>S. pyogenes</i>	8				8
<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	7	1			8
<i>Peptostreptococcus</i> <i>H. influenzae</i>		1			1
<i>H. influenzae</i>	2				2
<i>S. pneumoniae</i>	1				1
<i>P. mirabilis</i> <i>Alcaligenes</i>				1	1
No growth or no culture	5	1	1		7
Total	35	4	2	1	42cases

の抗生物質に比較し抗菌スペクトラム, 抗菌力, 吸収排泄が優れており, 臨床的に広範に応用され, それなりに高い治療効果をあげてきている。

β -lactam 系抗生物質の耐性機構について横田は, β -lactam 系薬剤を分解する β -lactamase 産生によるものと, 薬剤の作用点である murein-transpeptidase (ペニシリン結合蛋白) の変化によるものおよび薬剤の細菌外膜の透過性低下によるものとが知られていると述べている²⁾。さらに, β -lactamase 産生菌に有効な新規の抗生

物質は, β -lactamase に加水分解され難い penicillin や cephalosporin の新誘導体を開発するか, β -lactamase の作用を抑制する β -lactamase inhibitor を既存の penicillin や cephalosporin と併用して抗菌力の復活を図る方法があるとしている³⁾。

CVA は, β -lactamase と不可逆的に結合し, その作用を阻害する結果, 特に β -lactam 系抗生物質 AMPC と併用した場合, 合剤として AMPC の抗菌力を賦活させて強い抗菌作用の発揮が期待できるという¹⁾。

Fig. 3 Interrelation between clinical response and MIC of BRL 25000

Clinical response	Efficacy	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Clinical response	Excellent (#)	○●××× ○××× ●××× ×××	○●▲ ○▲ ▲	○▲ ▲							
	Good (+)		▲		▲						
	Fair (+)										
	Poor (-)					●			□		

* ○ *S. aureus* 8 strains ▲ *S. pneumoniae* 1 strain
 ● *S. epidermidis* 3 strains ▲ *H. influenzae* 12 strains
 × *S. pyogenes* 13 strains □ *P. mirabilis* 1 strain

BRL25000の抗菌スペクトラムは、著者の実験成績によれば標準菌に対してグラム陽性菌にはAMPC, CVAと同程度の強い抗菌力を示したが、グラム陰性菌、特に*K. pneumoniae*および*P. vulgaris*などに対してAMPC, CVA各単独より著しい抗菌力の増強が得られたことが特徴的といえる。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定したcoagulase陽性ブドウ球菌60株に対するBRL25000の抗菌力は $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の広範囲に分布がみられ、特に $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ にMICが集中し、そのMICのピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ に認められており、しかも $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株がなかったことは注目に値する。なお、病巣分離の*P. mirabilis*, *K. pneumoniae*および*E. coli*などは、 $0.39 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の比較的広範囲に感受性が分布し、そのMICのピークは*P. mirabilis*が $0.78 \mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae*は $3.13 \mu\text{g/ml}$ および*E. coli*は $12.5 \mu\text{g/ml}$ のそれぞれに認められ、特に前二者は他比較penicillin剤より1,2段階程度抗菌力が優れていたことは目立った。しかしBRL25000は、*P. aeruginosa*に対してまったく抗菌力は期待しえないようである。

BRL25000の血中濃度に関しては、自験例によると薄層カップ法でBRL25000 1錠(375mg) 1回口服時経口投与30分後にAMPCは $1.3 \mu\text{g/ml}$, CVAは $1.0 \mu\text{g/ml}$ の血中活性値が得られ、1時間後にAMPCは $3.2 \mu\text{g/ml}$, CVAは $2.5 \mu\text{g/ml}$ とそれぞれ最高血中濃度に達した。BRL25000投与6時間後では、AMPCは $0.3 \mu\text{g/ml}$, CVAは $0.2 \mu\text{g/ml}$ と著しく減少し、両薬剤ともほとんど同様な時間的消長傾向が認められ、新薬

シンポジウムでの血中濃度の成績と類似していた^{1,4)}。BRL25000のような薬剤の場合には、両薬剤とも抗菌力が増強されるとともに、同じような体内動態をとることが望ましいといえる。

BRL25000の臓器組織内移行については、動物実験で腎が最も高く、次いで肝、脾、肺および心の順序で移行するとされている¹⁾。ヒト口蓋扁桃には、375mg経口投与2時間後にAMPCが $0.4 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $2.9 \mu\text{g/ml}$)、CVAは $0.2 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $1.7 \mu\text{g/ml}$)の比較的低い組織内活性値が得られた。また、上顎洞粘膜には、AMPCは $0.3 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $3.1 \mu\text{g/ml}$)、CVAは $0.2 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $1.7 \mu\text{g/ml}$)の同様の移行が少なく、本測定値より臨床的に1回投与量の増量が望ましいと考えられる。

耳鼻科領域における代表的な感染症に対してBRL25000を1日3錠(1,125mg)を3回分服させ、4~16日間にわたり経口投与を行なった結果、臨床的に著効35例、有効4例、やや有効2例および無効1例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると39例(92.9%)の好成績が得られ、当科領域の感染症に対して極めて有用な抗菌治療薬剤といえる。なお、本剤使用中、特に臨床的に副作用の発現は認められなかった。因みにBRL25000の新薬シンポジウムの全国集計での副作用報告では、解析対象1,460例中の発現率は6.8%で、その主なものは消化器症状(6.6%)が主体であり、次いで過敏症状(0.8%)およびその他の症状(0.5%)が発現したという¹⁾。

新抗生物質BRL25000は、その基礎的ならびに臨床的検討成績から、当科領域の感染症に対して臨床応用に

より高い抗菌治療効果が期待しえるものと思われる。

文 献

- 1) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。BRL25000, 1981
- 2) 横田 健: β -lactam 薬剤の抗菌力, とくに β -lactamase に対する安定性について。Chemothe-

rapy 27(2): 211~221, 1979

- 3) 横田 健: ベータラクタマーゼ・インヒビター。医学のあゆみ 111 (13): 931~937, 1979
- 4) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Amoxicillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 21(8): 1830~1837, 1973

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigations with BRL25000 (amoxicillin and clavulanic acid in the ratio 2:1) were carried out and the following results were obtained.

1) *In vitro* antibacterial activity: The minimum inhibitory concentration (MICs) of BRL25000 was tested against standard strains of various bacteria and clinical isolates. The MICs against *S. aureus* isolated from otorrhoea was distributed in the range ≤ 0.2 to $12.5 \mu\text{g/ml}$, the peak being at $0.39 \mu\text{g/ml}$. Strains of *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* and *E. coli* were inhibited by 0.39 to $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ of BRL25000. The MICs of BRL25000 against 60 strains of pathogenic *P. aeruginosa* was in excess of $100 \mu\text{g/ml}$.

2) Concentration in serum: 375 mg of BRL25000 was orally administered to healthy adults and the serum levels of AMPC and CVA reached maxima of $3.2 \mu\text{g/ml}$ and $2.5 \mu\text{g/ml}$ after 1 hour, respectively. Even after 6 hours, serum levels of $0.3 \mu\text{g/ml}$ AMPC and $0.2 \mu\text{g/ml}$ CVA were detectable.

3) Concentration in tissue. Concentrations of $0.4 \mu\text{g/g}$ AMPC, $0.2 \mu\text{g/g}$ CVA were detected in human palatine tonsilla and $0.3 \mu\text{g/g}$ AMPC, $0.2 \mu\text{g/g}$ CVA were detected in the mucous membrane of the maxillary sinus, 2 hours after oral administration of 375 mg of BRL25000.

4) Clinical treatment: BRL25000 was administered orally to 42 cases with representative otorhinolaryngological infections. The clinical results were evaluated as excellent in 35 cases, good in 4, fair in 2 and poor in 1. The overall efficacy rate excellent and good responses was therefore 92.9% (39/42). No side effects were observed.