

BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の腎機能障害患者 における血中、尿中濃度と使用法

薄田 芳丸・田尻 正記・湯浅 保子・中村 享道

関根 理・青木 信樹・林 静一・渡辺 京子

信楽園病院内科

橋本 俊広・服部 信之

ビーチャム薬品株式会社

種々の腎機能障害患者で BRL25000 375 mg 内服後の Amoxicillin (AMPC), Clavulanic acid (CVA) の血中、尿中濃度を調べた。

Amoxicillin の血中濃度は腎機能が正常に近い場合は内服後 1, 2 時間で $5 \mu\text{g/ml}$ 以上に達するが、その後急速に低下し 6 時間後には $1 \mu\text{g/ml}$ 以下となる (半減期は約 1 時間)。尿中への排泄は 2 時間で 40% 以上、6 時間までに 80% に達した。腎機能低下が高度になると高い血中濃度が持続し、腎不全患者では $10 \mu\text{g/ml}$ 以上にも達し、24 時間後も $1 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が持続した (半減期は 8~20 時間)。尿中への排泄は腎機能低下が高度になるにしたがい遅延するが、長時間かかれば大部分が尿中に排泄される。

Clavulanic acid の血中濃度は腎機能が正常に近い場合は内服後 1, 2 時間で Amoxicillin の 50% 以上の値を示したが、4 時間後急速に低下し、Amoxicillin の約 50% の濃度を示した (半減期は約 1 時間)。尿中排泄は 2 時間で約 40%、6 時間までに約 70% に達した。腎機能低下が高度になっても血中濃度低下の著明な遅延はなく (半減期 2~3 時間)、10 時間後には全例 $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以下となり、24 時間後には検出されなかった。

BRL25000 1,500 mg/日×7 日間投与は腎機能低下の有無にかかわらず大体安全と考えられる。高度腎機能低下者に 375 mg 投与した効果は腎機能低下のない患者に $375 \text{ mg} \times 3 \sim 4$ 回/日投与に匹敵するか、それを上まわると考えられる。

BRL25000 は英国ビーチャム研究所で開発された β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) の 1 : 2 の配合剤である。CVA は β -lactamase と不可逆的に結合して、その働きを阻害する¹⁾。CVA は AMPC と併用する時、 β -lactamase 産生菌に対しても β -lactamase を不活化することにより、AMPC 本来の抗菌力を発揮させることができる^{2,3,4)}。腎機能低下がある場合、本剤を経口摂取した後の AMP C, CVA の体内動態が腎機能正常者とは異なり、本剤の使用法を変えなければならないかもしれない。種々の腎機能障害患者で本剤を経口摂取後の血中、尿中の AMP C, CVA の濃度を調べ検討した。

I. 対 象

Table 1 に対象とした患者の一覧表を示した。年齢 (Age), 性 (Sex), 体重 (Weight), 身長 (Height); 腎機能の指標として、24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr, ml/min/1.48 m^2), 血清クレアチニン (Cr), 血液浄化をやったかやらなかったかを示した;

肝機能の指標として GOT (正常値 34 以下), GPT (24 以下), Al-P (3~10), T-Bil (0.2~1.0); Remarks として病名などを示した。患者 No. 1 は Ccr 115, 急性腎炎の回復期。患者 No. 2 は Ccr 74, 多発性脳梗塞のため歩行障害、排尿障害あり、Indwelling catheter を使用している。患者 No. 3 は Ccr 28, 横行結腸癌のため腸閉塞をおこし、上行結腸に人工肛門を設置してある。1 日 4~5 回の下痢便を排出している。尿道狭窄もあり、時々 Indwelling catheter が必要となるが、今回の検査時は使用しておらず、自然排尿の状態である。患者 No. 4 は Ccr 16, リウマチ様関節炎と慢性腎盂腎炎があり、ブドニゾン投与中に腎盂腎炎の急性増悪をおこし、腎機能の著減を来し血液透析も行なった。腎盂腎炎が改善し、腎機能が大体一定していた時に検査を行なった。患者 No. 5 は Ccr 15, 慢性腎炎で治療中。患者 No. 6, 7 は週 3 回の血液浄化 (両者とも血液透析) を受けている慢性腎不全患者の非透析日、患者 No. 6 で GOT が軽度上昇していたが明らかな肝炎所見はなかった。患

Table 1 Characteristics of study patients

Patient					Renal function*		Liver function**				Remarks***
No.	Age (y)	Sex	Weight (kg)	Height (cm)	Ccr	Cr	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	
1	32	F	42.0	149.2	115	0.6	11	7	3.5	0.3	Acute glomerulonephritis
2	70	M	52.0	160.0	74	0.6	25	32	7.0	0.3	Cerebral infarction Indwelling catheter
3	87	M	70.0	162.0	28	1.2	13	6	6.4	0.2	Cancer of transverse colon→Artificial anus, Diarrhea, Urethrostenosis.
4	52	F	40.5	154.3	16	2.5	19	18	10.4	0.5	Chronic pyelonephritis
5	44	M	68.0	162.4	15	4.7	27	32	6.4	0.7	Chronic glomerulonephritis
6	40	M	56.7	162.8	4.8	10.2→5.3	53	28	7.8	0.5	CRF (off HD)
7	25	M	72.0	174.5	1.7	11.7→7.1	5	6	4.8	0.5	CRF (off HD)
8	38	F	53.0	157.9	< 3	11.8→5.3	10	8	3.5	0.4	CRF (on HP and HD)
9	66	M	57.0	163.0	< 3	13.7→6.3	2	6	4.9	0.7	CRF (on HD)

* Ccr, Creatinine clearance (ml/min/1.48m²); Cr, Serum creatinine (mg/dl)

** Normal range of each item: GOT<34, GPT<29, Al-P 3~10, T-Bil 0.2~1.0

*** CRF, Chronic renal failure; Patient 8 received HP (charcoal hemoperfusion) and HD (hemodialysis, hollow fiber dialyzer 1.2m², blood flow 190ml/min, dialysate flow 500ml/min single pass);

Patient 9 received HD (hemodialysis, Kill dialyzer)

1.0m², blood flow 140ml/min, dialysate flow 500ml/min single pass)

者 No. 8 は慢性腎不全のため血液灌流 (Charcoal hemoperfusion, HP) と血液透析 (Hemodialysis, HD) の組合せによる血液浄化を週 3 回受けている患者で、血液浄化の日に検査した。患者 No. 9 も慢性腎不全のため HD を週 3 回受けている患者の透析日に検査した。患者 No. 6, 7, 8, 9 の血清クレアチニン (Cr) は最近の血液浄化前後の値を示している。

II. 方 法

BRL25000 187.5 mg 錠 [1 錠中に, CVA 62.5 mg (力価) と AMPC 125 mg (力価) を含む] を 2 錠早朝空腹の午前 6 時に約 150 ml の水で内服し、その後約 2 時間は経口摂取はしなかった。内服後 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 時間後に採血を行なった (腎機能に応じて一部採血時間を変えた)。内服後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~24 時間の採尿も行なった (腎機能により採尿時間を一部変えた)。採取した血清、尿は可能なかぎり短時間内に -70°C で保存した。濃度測定は採取後 5 日以内に行なった。AMPC, CVA の濃度測定には円筒平板法を用いて行なった。AMPC の測定には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とした。CVA の測定には β -lactamase 産生の *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とし、あらかじめ培地中に Benzyl penicillin 60 μ g/ml を混合しておき、CVA による β -

lactamase の活性阻害により生ずる阻止円の直径を測定して行なった。標準希釈液は、血清中濃度測定にはヒト血清を用い、尿中濃度測定には 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を用いた。

患者 No. 8, 9 では本剤内服後 3 時間で血液浄化を開始し、5 時間行なった。したがって 4, 6, 8 時間後の採血は血液浄化中に行なった。採血は血液浄化装置に入る前の動脈側で行なったが、4 時間後のみ血液浄化装置を通過後の静脈側でもひきつづき採血した。血液浄化の方法は、患者 No. 8 では血液流量 (Blood flow, BF) 190 ml/min で、活性炭を用いた血液灌流 (Charcoal hemoperfusion, HP) とホロファイバー型ダイアライザー (HFK) による血液透析 (Hemodialysis, HD) を行なった。HFK の透析面積は 1.6m²、透析液流量 (Dialysate flow, DF) は 500 ml/min で Single pass 方式で行なった。患者 No. 9 では BF 140 ml/min、透析面積 1.0m² の Kill 型ダイアライザーを用いた HD を行ない、DF 500 ml/min, Single pass 方式で行なった。

III. 成 績

Table 2, 3 に大部分の成績を示した。Fig. 1, 2 にはその一部の成績を図示した。

AMPC の血清中濃度は、腎機能が正常に近い場合は内服後 1, 2 時間で 5 μ g/ml 以上に達するが、その後

Table 2 Serum levels of Amoxicillin and Clavulanic acid after single oral administration of 375mg of BRL25000* in patients with various degrees of renal function

Patient No. (Ccr)**	Drug***	Serum level (μg/ml) at time after dosing (hr.)****							
		1	2	4	6	7	8	10	24
1. (115)	AMPC CVA	5.30	5.00	1.35	0.31				
		4.40	3.05	0.77	0.18				
2. (74)	AMPC CVA	2.70	3.45	2.50	1.07				
		2.20	2.80	1.34	0.63				
3. (28)	AMPC CVA	1.40	3.85	4.25	3.10		2.15		
		1.25	3.70	2.70	1.45		0.74		
4. (16)	AMPC CVA		5.70	4.40	4.40		3.45	2.30	0.37
			3.05	2.45	1.45		0.94	0.57	<0.08
5. (15)	AMPC CVA		6.80	7.20	4.40		3.30	2.20	0.19
			2.70	1.73	0.83		0.44	0.24	<0.08
6. (4.8)	AMPC CVA		5.00	7.70	9.20		7.70	5.90	1.67
			2.70	3.10	2.10		1.40	0.96	ND
7. (1.7)	AMPC CVA		8.80	6.30	4.30		3.65	3.00	1.25
			2.30	1.22	0.60		0.29	0.18	ND
8. (<3) +HP+HD	AMPC CVA		12.50	14.50		3.30	2.30		1.30
			2.70	1.75		0.19	0.11		ND
9. (<3) +HD	AMPC CVA		9.50	6.80	3.50		2.65		1.05
			3.75	2.10	0.67		0.26		ND

* 375mg of BRL25000 (2 tablets of 187.5mg of BRL25000 containing 125mg (Pfa) of amoxicillin trihydrate and 62.5mg (Pfa) of potassium clavulanate)

** Ccr, Creatinine clearance, ml/min/1.48m²; HP, HD, from 3 to 8 hr. after dosing on patient 8 received 5 hr. hemoperfusion (HP) and hemodialysis (HD), patient 9 received 5 hr. hemodialysis (HD).

*** AMPC, Amoxicillin; CVA, Clavulanic acid.

**** ND, Not detected

急速に低下し、6時間後には1μg/ml以下となる。尿中への排泄は2時間で40%以上、4時間までに70%、6時間で80%に達した。腎機能低下が高度になると高い血中濃度が持続し、血液透析が必要な腎不全患者では10μg/ml以上にも達し、24時間後も1.0μg/ml以上の濃度が持続していた。尿中へのAMPCの排泄は、腎機能低下が高度になるに従いが遅延するが、長時間かかれば大部分が尿中に排泄される。Ccr 15の患者No. 5では6時間後までの尿中排泄は40%以下であったが、10時間後には60%に達し、この時の血中濃度は2.2μg/mlと高く、24時間後には血清中濃度0.19μg/mlまで低下しており、尿中排泄は70%以上に達した。Ccr 1.7の患者No. 7では6時間後までの尿中排泄は約10%であり、10時間後でも約20%にしか達しておらず、この時点での血清中濃度は3.0μg/ml、24時間後には1.25μg/mlと高く、24時間後までの尿中排泄も30%には達していなかった。このような腎機能高度障害例でも長時間かかれば大部分が尿中に排泄されると考えられる。

CVAの血清中濃度は、腎機能が正常に近い場合は内

服後1, 2時間ではAMPCの50%以上の値を示したが、4時間以後急速に低下しAMPCの約50%の濃度を示した。尿中排泄は2時間で約40%、4時間で60%、6時間で約70%に達した。腎機能低下が高度になると血清中濃度低下が少し遅くなるが、著明な遅延はなく、10時間後には全例で1.0μg/ml以下となり、24時間後はほとんど検出されなかった。したがって腎機能低下が高度になると血清中のAMPCとの濃度差が大きくなり、Ccr 10以下ではAMPCの濃度がCVAの濃度の2~4倍(2時間後)、2~8倍(4時間後)、5~10倍以上(6時間後)となり、24時間後にはAMPCのみが血清中に残っていた。尿中排泄は腎機能が低下すると遅延するのみならず、長時間経過しても少量しか排泄されなかった。

血液浄化装置による影響: 患者No. 8, 9で本剤内服後、約3時間で血液浄化を開始し、4時間後(血液浄化開始後1時間)に血液浄化装置の前後で濃度測定を行った(単位はμg/ml)。AMPCは患者No. 8で14.5→13.2, 患者No. 9で6.80→4.55, CVAは患者No. 8で1.75→1.55, 患者No. 9で2.10→0.63と低下してい

Table 3 Urine levels and recovery of Amoxicillin and Clavulanic acid after single oral administration of 375mg of BRL25000* in patients with various degrees of renal function.

Patient No.** (Ccr)	Time of collection (hr.)	Urine volume (ml)	Amoxicillin***			Clavulanic acid***		
			Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	(%)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	(%)
1. (115)	0~2	130	900	117.0	46.8	335.0	46.2	37.0
	2~4	315	230	72.0	29.0	93.0	29.3	23.4
	4~6	160	110	17.6	7.0	52.5	8.4	6.7
	0~6	605		206.6	82.8		83.9	67.1
2. (74)	0~2	90	223	20.1	8.0	132.5	7.9	9.5
	2~4	17	568	9.7	3.9	315	5.4	4.3
	4~6	130	1008	131.0	52.4	325	42.3	33.8
	0~6	237		160.8	64.3		55.6	47.6
3. (28)	0~2	45	11	0.5	0.2	N D	0	0
	2~4	35	378	13.2	5.3	N D	0	0
	4~6	40	1038	41.5	16.6	37	1.5	1.2
	6~8	20	1408	28.2	11.3	182.5	3.7	3.0
	0~8	140		83.4	33.4		5.2	4.2
4. (16)	0~2	150	31	4.7	1.9	12.6	1.9	1.5
	2~4	120	167	20.0	8.0	45.8	5.5	4.4
	4~6	145	115	16.7	6.7	24.8	3.6	2.9
	6~8	150	96.3	14.4	5.8	17	2.6	2.1
	8~10	175	61.5	10.8	4.3	8.9	1.6	1.3
	10~24	900	19.4	17.5	7.0	1.7	1.5	1.2
	0~24	1640		84.1	33.7		16.7	13.4
5. (15)	0~4	180	412.5	74.3	29.7	42	7.6	6.1
	4~6	50	392.5	19.6	7.8	25.5	1.3	1.0
	6~8	130	320	41.6	16.6	20	2.6	2.1
	8~10	170	122.5	20.8	8.3	9.9	1.7	1.4
	10~24	1100	26.3	28.9	11.6	0.7	0.8	0.6
	0~24	1630		185.2	74.0		14.0	11.2
6. (4.8)	0~2	20	N D	0	0	N D	0	0
	2~4	130	74	9.6	3.8	14.6	1.9	1.5
	4~6	200	42	8.4	3.4	9.3	1.9	1.5
	6~8	190	50	9.5	3.8	8.3	1.6	1.3
	8~10	170	59	10.0	4.0	9.1	1.5	1.2
	10~24	1300	68	88.0	35.4	9.2	12.0	9.6
	0~24	2010		125.5	50.4		18.9	15.1
7. (1.7)	0~2	40	130	5.2	2.1	10.7	0.4	0.3
	2~4	60	210	12.6	5.0	18	1.1	0.9
	4~6	100	109	10.9	4.4	6.5	0.7	0.6
	6~8	132	113	14.7	5.9	5.8	0.8	0.6
	8~10	120	65	7.8	3.1	1.4	0.2	0.2
	10~24	400	47	18.8	7.5	0.3	0.1	0.1
	0~24	852		70.0	28.0		3.3	2.7

* 375mg of BRL25000 [2 tablets of 187.5mg of BRL25000 containing 125mg (Pfa) of amoxicillin trihydrate and 62.5mg (Pfa) potassium clavulanate]

** Ccr, Creatinine clearance ml/min/1.48m²

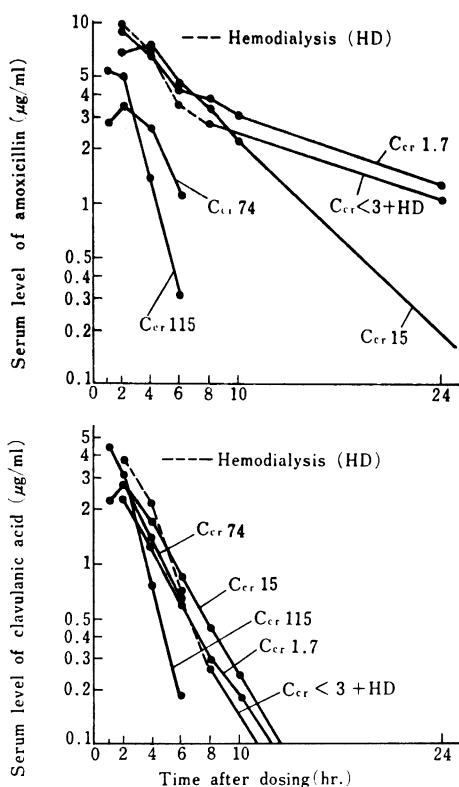
*** ND, Not detected

た。血液浄化中の血清中濃度低下は AMPC, CVA とともに促進された。

以上まとめると、体内に吸収された AMPC の大部分は尿中に排泄される。腎機能が正常に近ければ6時間位で約 80% が尿中に排泄され、血清中濃度も低くなる。

腎機能低下が高度になると尿中への排泄が遅延し、血清中濃度の低下も遅延するが、長時間かければ大部分が尿中に排泄され、血清中濃度も低下する。CVA も速かに吸収され、腎機能が正常に近ければ約 6 時間で投与量の 50% 以上が尿中に排泄されるが、AMPC より低い回

Fig. 1 Serum levels of Amoxicillin and Clavulanic acid after single oral administration of 375 mg BRL25000 in patients with various degrees of renal function



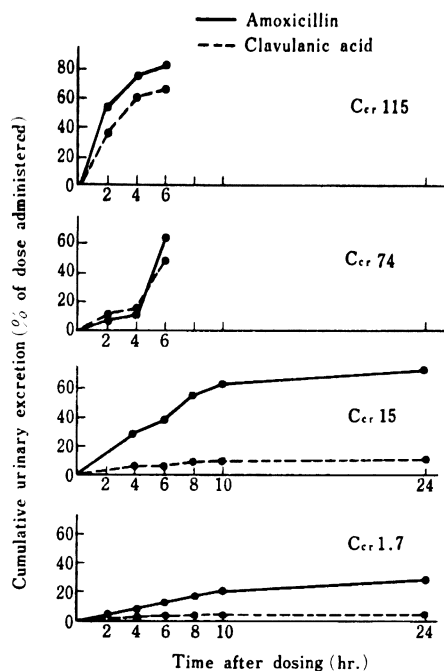
収率である。腎機能低下が高度になるに従がい尿中への排泄は少なくなるが、血清中の CVA 濃度の低下はあまり遅延せず、長時間経過しても尿中への排泄は増加しない。

IV. 考 察

腎機能低下のあまりない患者における AMPC, CVA の血清中濃度推移、尿中回収についての著者らの成績と BALL らの成績は類似している⁵⁾。

AMPC は主として尿中へ排泄されるので、腎機能低下が高度になると、高い血清中濃度が持続し (C_{cr} 115 の患者では半減期が約 1 時間、C_{cr} 5 以下では 8~20 時間)、尿中への排泄も持続する。CVA は尿中への排泄もかなりあるが、それ以外の代謝も多いので、腎機能低下が高度になっても、血清中濃度の低下はあまり遅延しない (C_{cr} 115 の患者では半減期が約 1 時間であるが、腎機能低下が高度になっても 2~3 時間にしか延長しなかった)。腎機能低下が少なく、内服後急速に尿中へ排泄できる場合は、CVA の尿中排泄量も少なくないが、腎

Fig. 2 Cumulative urinary excretion of Amoxicillin and Clavulanic acid after single oral administration of 375 mg BRL25000 in patients with various degrees of renal function



機能が低下し急速には排泄できなくなった場合、尿中排泄以外の代謝がなされるので、体内の CVA が減少し、尿中への回収が減少する。したがって、腎機能低下が高度になると AMPC の高い濃度が持続するのに、CVA の濃度は比較的急速に低下することになる。私達の経験では、高度腎機能低下の慢性腎不全患者で AMPC 1,000 mg/日 × 7 日間の投与は大体安全と考えている。BRL 25000 を 1,500 mg/日 × 7 日間投与すると、AMPC 量としては 1,000 mg/日 × 7 日間に相当し、CVA は私達の成績より考えると、高度腎機能低下者でも異常蓄積することはないので、副作用の危険性は少ないと考えられる。BRL25000 375 mg × 3~4 回/日の投与は、腎機能低下者も含め、有効、安全な量と考えられる。

CVA は低濃度でも、多くの β-lactamase と不可逆的に結合して、その働きを阻害するといわれている¹⁾。腎機能低下者に BRL25000 を投与すると AMPC の高い濃度が持続するが、CVA は比較的急速に低下する。CVA の作用が生体内においても、低濃度でも β-lactamase に不可逆的に結合して、その働きを阻害するのであれば、私達の成績よりみて、腎機能低下者では BRL 25000 の投与量、投与回数を減じてでも有効に使う可

能性がある。高度腎機能低下者である慢性腎不全患者に BRL25000 375 mg を 1 日 1 回投与した効果は腎機能低下の少ない患者に 375 mg×3~4 回/日投与したに匹敵するか、それを上まわる可能性も考えられる。

Table 1 に示したように肝機能の指標として GOT, GPT, Al-P, T-Bil をあげたが、大部分は正常範囲内であった。Ccr 4.8 の患者 No. 6 で GOT が 53 と少し高値であり、CVA の血清中濃度の半減期が 3.6 時間と延長していた (Ccr 5 以下では CVA の血清中濃度の半減期は約 2 時間であった)。1 例のみで確実なことはいえないが、肝機能障害がある場合に、CVA の血清中濃度半減期が延長する可能性を示しているのかもしれない。今後十分な検討が必要と考えられる。

血液浄化により血清中 AMPC, CVA の濃度が低下することを示した。血液浄化装置の前後でみると、患者 No. 9 の方が患者 No. 8 よりも濃度の低下が大きいようであるが、血液浄化中の血清中濃度半減期と比較してみると、AMPC は患者 No. 8 で 20 時間から 1.5 時間に短縮し、患者 No. 9 では 12 時間から 3.2 時間に短縮し、CVA は患者 No. 8 で 1 時間、患者 No. 9 で 1.3 時間であった。患者 No. 8 の Charcoal hemoperfusion (HP)+Hemodialysis (HD, HFK 1.2 m²) の方が患者

No. 9 の Hemodialysis (HD, Kill dialyzer 1.0 m²) よりも効率がよいようであるが、さらに検討が必要である。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 (5) : 852~857, 1977
- 2) 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
- 3) NEU, H. C. & K. P. FU : Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamases. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14 (5) : 650~655, 1978
- 4) MILLER, J. M.; C. N. BAKER & C. THORNSBERRY : Inhibition of β -lactamase in *Neisseria gonorrhoeae* by sodium clavulanate. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14 (5) : 794~796, 1978
- 5) BALL, A. P.; A. M. GEDDES, P. G. DAVEY, I. D. FARRELL & G. R. BROOKES : Clavulanic acid and amoxycillin : a clinical, bacteriological, and pharmacological study. *Lancet* 1 : 620~623, 1980

SERUM AND URINE LEVELS OF AMOXICILLIN AND CLAVULANIC
ACID FOLLOWING BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN)
ADMINISTRATION TO PATIENTS WITH
VARIOUS DEGREES OF RENAL FUNCTION

YOSHIMARU USUDA, MASAKI TAJIRI, YASUKO YUASA, TAKAMICHI NAKAMURA,
OSAMU SEKINE, NOBUKI AOKI, SEIICHI HAYASHI and KYOKO WATANABE
Shinrakuen Hospital

TOSHIHIRO HASHIMOTO and NOBUYUKI HATTORI
Beecham Yakuhin K. K.

The *in vivo* dynamics of BRL25000 were investigated following a single oral administration of 375 mg [2 tablets of 187.5 mg of BRL25000 containing 125 mg (pfa) amoxicillin trihydrate and 62.5 mg (pfa) potassium clavulanate] to 9 patients with various degrees of renal function (creatinine clearance of less than 3 to 115 ml/min/1.48 m²) (Table 1). In 2 of 9 patients, artificial kidney dialysis was performed during this study.

The results are shown in Table 2 and 3, and Fig. 1 and 2. Higher serum levels and prolonged serum half-lives of amoxicillin, and similar serum levels and half-lives of clavulanic acid were observed in patients with more severely impaired renal function. Urinary recovery of amoxicillin was prolonged, and that of clavulanic acid was prolonged and diminished in relation to the degree of renal failure. Artificial kidney dialysis reduced the serum levels of both amoxicillin and clavulanic acid.

The dosage modification required for BRL25000 in patients with various degrees of renal function could be similar to that of amoxicillin.