

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤 康道・石川 清文・小田柿栄之輔・篠原 正英・福原 育夫

北海道大学医学部第二内科

富沢磨須美

札幌北辰病院

中山 一朗

札幌鉄道病院

佐藤 清

北大病院検査部

BRL 28500 は  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の割合で配合した注射用製剤である。

臨床分離菌に対して、本剤は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *M. morgani* では TIPC 単独より優れた抗菌力を発揮したが、*P. aeruginosa* では両剤間に差は認められなかった。また、TIPC 抗菌力に対する CVA の影響を量的にみると、CVA 添加を増やすほど MIC が小さくなるものがあった。

6名の健康成人男子に、本剤 0.8g および 1.6g を静注し、Two compartment open model を用いた体内動態の解析を行った。0.8g 投与における TIPC の薬動学的パラメーターは、Co: 131.5  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}(\beta)$ : 0.82 hr, AUC: 85.8 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$  であり、CVA のそれは各々 7.9, 0.59, 2.74 であった。また 1.6g 投与では TIPC は 224.3, 0.86, 169.6 であり、CVA は 12.2, 0.80, 5.09 であり、1.6g 群との間に dose response が認められた。6時間までの尿中排泄率は、0.8g 投与で TIPC 62.1%, CVA 25.6%, 1.6g 投与で TIPC 62.9%, CVA 26.6% であった。

内科的感染症 14 例に BRL 28500 1.6g を 1日2回点滴静注し、臨床効果をみた。投与期間は 3~8 日間であった。敗血症 1例、気管支肺炎 1例および尿路感染症 12 例に投与し、臨床効果は著効 9例、有効 3例、無効 2例であった。副作用として下痢が 1例、臨床検査値異常として GOT, GPT, Al-P 上昇が 1例に、好酸球増多が 1例に認められた。

BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 に含有する注射剤である。CVA は英国ビーチャム研究所で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱く単独で臨床応用することはできないが、耐性菌の産生するペニシラーゼ、オキシミノセファロスポリナーゼと不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する。一方、TIPC はグラム陽性・陰性菌に対して強力な殺菌力を有する penicillin 剤として既に広く臨床応用されている。TIPC はペニシラーゼには加水分解を受け易く不安定であるが、セファロスポリナーゼには安定である。従って、両者の配合剤である BRL 28500 は理論的に全ての  $\beta$ -ラクタマーゼに安定となる。

この BRL 28500 について、臨床分離菌に対しての抗菌力、健康成人男子における体内動態、臨床効果などについて検討を行ったので報告する。

## I. 方 法

## 1. 抗菌力

北大病院検査部において、臨床材料より分離された *Staphylococcus aureus* 50 株, *Escherichia coli* 27 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Serratia marcescens* 27 株, *Proteus mirabilis* 22 株, *Morganella morganii* 12 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株, 計 192 株について、BRL 28500, TIPC+CVA (0.5, 1, 5  $\mu\text{g/ml}$ ), CVA, piperacillin (PIPC) および cefoperazone (CPZ) の抗菌力を、日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈

法により測定した。菌接種はマイクロプランター MIT-P を用い、接種菌量は  $10^6$  cells/ml とした。

2. 体内動態

3名ずつ2群に分けた6名の健康成人男子を対象に皮内反応テスト陰性を確認した後、BRL 28500 0.8 g および 1.6 g を 20 ml の注射用蒸留水に溶解し、3分間で静注し、TIPC および CVA の血清中濃度と尿中排泄をみた。採血は、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間で、採尿は2時間、4時間、6時間で行った。

薬剤濃度測定は、Bioassay により分離定量した。TIPC は検定菌として *P. aeruginosa* NCTC 10701 を用い、培地は Antibiotic medium 2 (Difco) を用いた。CVA は検定菌として *K. pneumoniae* ATCC 29665 を用い、培地は Nutrient agar (Oxoid) を用い、培地中に benzyl penicillin を最終濃度  $60 \mu\text{g/ml}$  含有させた。両薬剤とも、薄層平板ディスク法にて測定した。標準曲線は、血清はヒト血清、尿は 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を用いて作成した。

なお、測定された結果については、Two compartment open model を用いて薬動学的パラメーターを算出した。

3. 臨床成績

1984年1月より12月までに治療を行った内科的感染症14例について、BRL 28500 の臨床効果を検討した。

症例は、敗血症1例、気管支肺炎1例、急性腎盂腎炎2例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎9例である。男性3例、女性11例で、年齢は40歳から74歳で平均年齢は55.5歳であり、糖尿病や高血圧などの基礎疾患を有する例が多かった。

投与は全例で本剤1回1.6g、1日2回の点滴静注が行われた。投与期間は3~8日間で、7日および8日間投与が12例と多かった。

効果の判定は、細菌学的効果と総合臨床効果でみた。細菌学的効果は、喀痰あるいは尿などの病巣よりの検体について細菌学的検査を行い、起炎菌と推定されるものの消長により、菌消失、菌減少、菌不変、菌交代の4段階で判定した。総合臨床効果は細菌学的効果と臨床症状を併せて判定し、著効、有効、やや有効、無効の判定を行った。

本剤使用中の副作用については、薬剤によるとと思われるものを厳重にチェックした。また、薬剤投与の前後で血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血液像)、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能検査 (BUN, Cr) などを行い、薬剤による影響の有無をみた。

II. 結 果

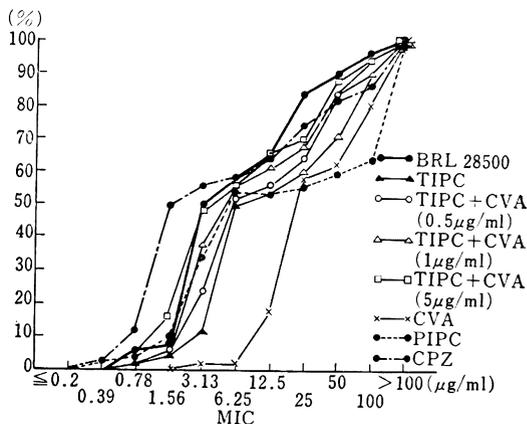
1. 抗菌力

臨床分離株に対する MIC の成績を Fig.1~7 に示した。*S. aureus* に対する BRL 28500 の MIC は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にピークがあり、また、 $25 \mu\text{g/ml}$  以下の株が 84% を占め、検討薬剤中最も優れていた。*E. coli* に対して BRL 28500 は  $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  および  $25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  の2峰性分布を示したが、TIPC ならびに PIPC では  $>100 \mu\text{g/ml}$  の高度耐性菌がみられた。*K. pneumoniae* では、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の株が BRL 28500 で 81% を示したのに比し、TIPC では僅か 4% に過ぎず、CVA の併用効果が顕著であった。*S. marcescens* では BRL 28500 の MIC は  $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  に分布した。CVA 添加による併用効果はあまり顕著ではなかった。*P. mirabilis* に対する BRL 28500 の MIC は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  と  $25 \mu\text{g/ml}$  に分布したが、TIPC, PIPC では  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌が各 73% ずつを占めた。CPZ は全て  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下に分布した。*M. morgani* では CPZ, CVA を除き、MIC 分布にほとんど差がなかった。*P. aeruginosa* では TIPC 単独と CVA 併用薬剤はほぼ同様の MIC 分布を示し、CVA 添加の影響はみられなかった。

2. 体内動態

健康成人男子6名のプロフィールおよび BRL 28500

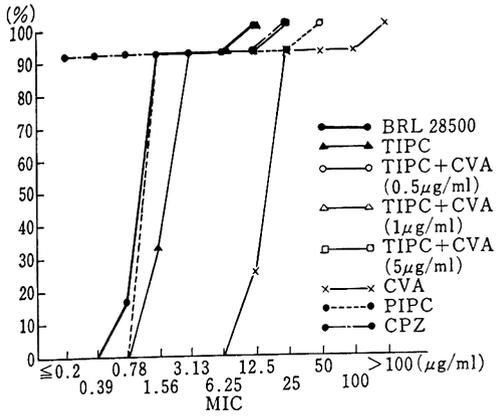
Fig. 1 *Staphylococcus aureus* 50 strains  $10^6$  cells/ml



	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500			3	1	21	4	4	9	3	3	2
TIPC			1	1	4	19	2	3	6	9	5
TIPC+CVA 0.5 μg/ml			1	2	9	15	1	4	10	3	5
" 1			1	2	16	9	3	3	8	5	3
" 5			3	5	16	4	5	2	9	3	3
CVA					1		8	20	2	9	10
PIPC		1	1	3	12	10		1	2	2	18
CPZ		1	5	19	3	1	3	5	4	2	7

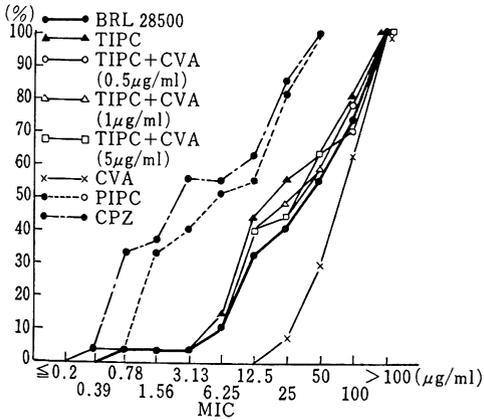


Fig. 6 *Morganella morganii* 12 strains  
10<sup>8</sup> cells/ml



	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500			2	9				1			
TIPC				4	7			1			
TIPC+CVA 0.5μg/ml				4	7			1			
# 1				4	7			1			
# 5				4	7			1			
CVA							3	8			1
PIPC					11				1		
CPZ	11							1			

Fig. 7 *Pseudomonas aeruginosa* 27 strains  
10<sup>8</sup> cells/ml



	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500			1			2	6	2	4	5	7
TIPC		1			3	8	3	2	5	5	
TIPC+CVA 0.5μg/ml			1		2	8	1	4	5	6	
# 1		1			2	8	2	3	6	5	
# 5		1			2	8	1	5	2	8	
CVA							2	6	9	10	
PIPC	1		8	2	3	1	7	5			
CPZ	1	8	1	5		2	6	4			

Table 1 Serum concentration of TIPC and CVA after BRL 28500 1.6g, 0.8g i.v. administration

Case No.	Age	Sex	B.W. (g)	Dose (g)	TIPC (μg/ml)						CVA (μg/ml)								
					1/12hr.	1/4hr.	1/2hr.	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.	1/12hr.	1/4hr.	1/2hr.	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.	
1	21	M	76	0.8	116	77	48.5	26.5	10.8	1.8	—	—	1.50	1.95	1.50	0.72	0.25	<0.08	—
2	21	M	79	0.8	94	65	44.2	23.0	7.6	1.5	—	—	1.38	2.03	1.38	0.56	0.20	<0.08	—
3	21	M	50	0.8	110	91	53.0	28.3	12.5	1.8	—	—	1.62	2.68	1.62	0.83	0.27	<0.08	—
Mean	21		68.3		106.7	77.7	48.6	25.9	10.3	1.7	—	—	1.50	2.22	1.50	0.70	0.24	<0.08	—
4	21	M	66	1.6	196	142	107	74	27.5	5.6	1.5	1.5	2.70	6.2	2.70	1.50	0.41	0.09	—
5	33	M	76	1.6	170	136	93	45	20.5	3.3	1.3	1.3	8.2	4.6	2.75	1.28	0.46	0.14	<0.08
6	26	M	75	1.6	186	117	82	51	17.5	3.7	—	—	8.0	5.0	2.05	1.20	0.36	0.08	—
Mean	26.7		72.3		184.0	131.7	94.0	56.7	21.8	4.2	1.4	1.4	8.97	5.27	2.50	1.38	0.41	0.10	—

Table 2 Pharmacokinetic parameters of TIPC after BRL 28500 i.v. administration

Case	Dose* (g)	Co ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	Kel ( $\text{hr}^{-1}$ )	AUC ( $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ )	Vd (L)	TBCL (ml/min)
1	0.8	146.7	0.15	0.78	1.65	88.9	5.1	140.6
2	0.8	110.3	0.22	0.77	1.50	73.4	6.8	170.2
3	0.8	137.4	0.18	0.91	1.44	95.1	5.5	131.4
Mean	0.8	131.5	0.18	0.82	1.53	85.8	5.8	147.4
4	1.6	254.7	0.07	0.81	1.25	203.0	5.9	123.1
5	1.6	197.1	0.31	0.94	1.26	156.0	7.6	160.2
6	1.6	221.2	0.16	0.83	1.48	149.7	6.8	167.0
Mean	1.6	224.3	0.18	0.86	1.33	169.6	6.8	150.1

\* BRL 28500 ; CVA : TIPC=1 : 15

Table 3 Pharmacokinetic parameters of CVA after BRL 28500 i.v. administration

Case	Dose* (g)	Co ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	Kel ( $\text{hr}^{-1}$ )	AUC ( $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ )	Vd (L)	TBCL (ml/min)
1	0.8	8.0	0.12	0.67	2.73	2.94	6.2	283.3
2	0.8	6.4	0.06	0.51	2.91	2.21	7.8	377.9
3	0.8	9.4	0.08	0.60	3.01	3.07	5.3	271.7
Mean	0.8	7.9	0.09	0.59	2.88	2.74	6.4	311.0
4	1.6	14.9	0.14	0.72	2.62	5.70	6.7	292.3
5	1.6	10.6	0.16	0.88	2.10	5.07	9.4	329.0
6	1.6	11.0	0.15	0.81	2.44	4.51	9.1	369.6
Mean	1.6	12.2	0.15	0.80	2.39	5.09	8.4	330.3

\* BRL 28500 ; CVA : TIPC=1 : 15

0.8 g および 1.6 g 静注後の TIPC ならびに CVA の血清中濃度を Table 1 に、またその薬動学的パラメーターを Table 2, 3 に示した。

0.8 g および 1.6 g 静注により TIPC は 5 分後にも 106.7  $\mu\text{g/ml}$ , 184.0  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示し、以後 1 時間後に 25.9  $\mu\text{g/ml}$ , 56.7  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間後に 10.3  $\mu\text{g/ml}$ , 21.8  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間後に 1.7  $\mu\text{g/ml}$ , 4.2  $\mu\text{g/ml}$  と漸減した。各パラメーターは 0.8 g 投与で Co : 131.5  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}(\beta)$  : 0.82 hr., AUC : 85.8  $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ , 1.6 g 投与で Co : 224.3  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}(\beta)$  : 0.86 hr, AUC : 169.6  $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$  であった。一方、CVA は 0.8 および 1.6 g 静注により TIPC と同様に 5 分後にそれぞれ 5.07  $\mu\text{g/ml}$ , 8.97  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示し、以後 1 時間後に 0.70  $\mu\text{g/ml}$ , 1.38  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間後に 0.24  $\mu\text{g/ml}$ , 0.41  $\mu\text{g/ml}$  と漸減し、0.8 g 投与では 4 時間後には測定限界値以下となった。各パラメーターは 0.8 g 投与で Co : 7.9  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}(\beta)$  : 0.59 hr, AUC : 2.74  $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ , 1.6 g 投与で Co : 12.2  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}(\beta)$  : 0.80 hr, AUC : 5.09  $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$  であった。0.8 g および 1.6 g 投与時の TIPC ならびに CVA の血清中濃度の平均を

Fig. 8 Serum concentration of TIPC and CVA after BRL 28500 0.8 g, 1.6 g i.v. administration (n=3)

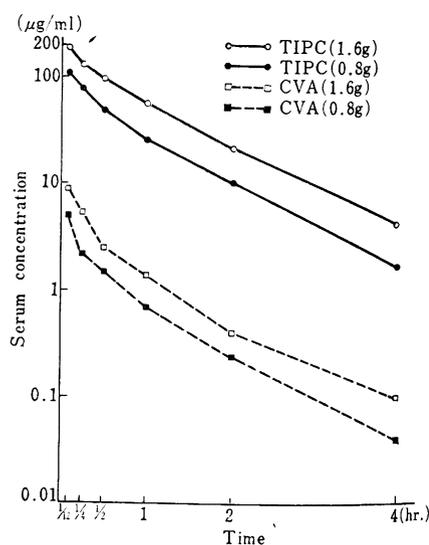
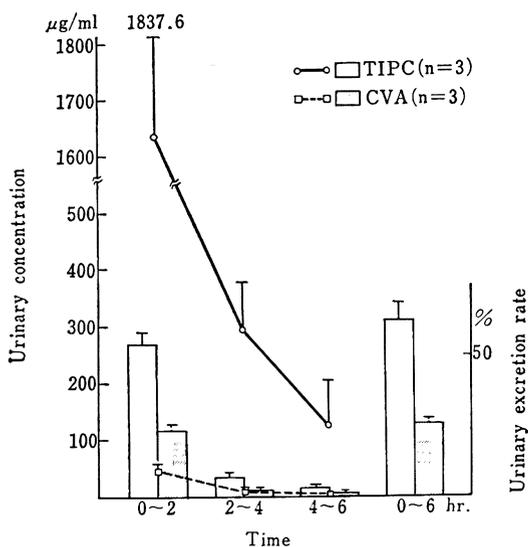


Table 4 Urinary concentration and excretion rate of TIPC and CVA after BRL 28500 1.6g. 0.8g i.v. administration (n = 3)

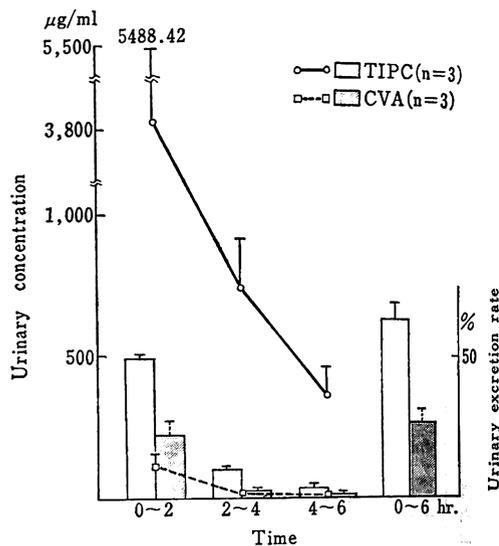
Case No.	Dose (g)	Items	TIPC				CVA			
			Time after administration				Time after administration			
			0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	Total	0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	Total
1	0.8	Urine volume (ml)	235	135	95		235	135	95	
		Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,780	390	205		51	9.4	4.6	
		Recov. (mg)	418.3	52.7	19.5	490.5	12.0	1.27	0.44	13.71
		Cum.(%)	55.8	7.0	2.6	65.4	24.0	2.5	0.9	27.4
2	0.8	Urine volume (ml)	260	155	125		260	155	125	
		Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,400	260	123		47	3.4	1.28	
		Recov. (mg)	364	40.3	15.4	419.7	12.22	0.53	0.16	12.91
		Cum.(%)	48.5	5.4	2.1	56.0	24.4	1.1	0.3	25.8
3	0.8	Urine volume (ml)	245	225	235		245	225	235	
		Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,720	240	47	486.4	43	3.75	1.53	
		Recov. (mg)	421.4	54.0	11.0	486.4	10.54	0.84	0.36	11.74
		Cum.(%)	56.2	7.2	1.5	64.9	21.1	1.7	0.7	23.5
		Mean of cum.(%)	53.5 (1,633mg/ml)	6.5	2.1	62.1	23.2 (47 $\mu\text{g/ml}$ )	1.8	0.6	25.6
4	1.6	Urine volume (ml)	155	195	170		155	195	170	
		Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	4,480	800	435		114	14	7.1	
		Recov. (mg)	694.4	156.0	74.0	924.4	17.67	2.73	1.21	21.61
		Cum.(%)	46.3	10.4	4.9	61.6	17.7	2.7	1.2	21.6
5	1.6	Urine volume (ml)	375	260	85		375	260	85	
		Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,930	530	400		69	12	14.3	
		Recov. (mg)	723.8	137.8	34.0	895.6	25.88	3.12	1.22	30.22
		Cum.(%)	48.3	9.2	2.3	59.7	25.9	3.1	1.2	30.2
6	1.6	Urine volume (ml)	160	185	165		160	185	165	
		Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	5,060	870	243		157	11.3	4.0	
		Recov. (mg)	809.6	161	40.1	1,010.7	25.12	2.09	0.66	27.87
		Cum.(%)	54.0	10.7	2.7	67.4	25.1	2.1	0.7	27.9
		Mean of cum.(%)	44.5 (3,823mg/ml)	10.1	3.3	62.9	22.9 (113 $\mu\text{g/ml}$ )	2.6	1.0	26.6

Fig. 9 Urinary concentration and excretion rate of TIPC and CVA after BRL 28500 0.8 g, i. v. administration



Drug	Urinary excretion	0~2hr.		2~4hr.		4~6hr.		0~6hr.	
		µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%
TIPC	Mean	1633.3	53.5	296.7	6.5	125	2.1	62.1	
	S. D.	±204.29	±4.33	±81.45	±0.99	±79.02	±0.55	±5.29	
CVA	Mean	47.0	23.2	5.5	1.8	2.5	0.6	25.6	
	S. D.	±4.0	±1.80	±3.37	±0.70	±1.85	±0.31	±1.96	

Fig. 10 Urinary concentration and excretion rate of TIPC and CVA after BRL 28500 1.6 g, i. v. administration



Drug	Urinary excretion	0~2hr.		2~4hr.		4~6hr.		0~6hr.	
		µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%
TIPC	Mean	3823.3	49.5	733.3	10.1	359.3	3.3	62.9	
	S. D.	±1665.12	±4.00	±179.54	±0.79	±102.26	±1.40	±4.01	
CVA	Mean	113.3	22.9	12.4	2.6	8.47	1.0	25.6	
	S. D.	±44.00	±4.52	±1.40	±0.50	±5.28	±0.29	±4.45	

Table 5 The relationship of urinary concentration rate of BRL 28500 between TIPC and CVA

Dose	Time(hr.)	Concentration		
		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6
0.8g	Concentration of TIPC (µg/ml)	1633.3	296.7	125
	S.D.	±204.29	±81.45	±79.02
	Concentration of CVA (µg/ml)	47.0	5.5	2.5
	S.D.	±4.0	±3.37	±1.85
	Concentration ratio : TIPC/CVA	34.8	53.9	50
1.6g	Concentration of TIPC (µg/ml)	3,823.3	±733.3	359.3
	S.D.	±1,665.12	±179.54	±102.26
	Concentration of CVA (µg/ml)	113.3	12.4	8.47
	S.D.	±44.0	±1.40	±5.28
	Concentration ratio : TIPC/CVA	33.7	59.1	42.4

Table 6-1 Clinical effect with BRL 28500 treatment

Case No.	Name	Sex Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological finding		BRL 28500			Clinical effects	Remarks
						before cells/ml	after cells/ml	Daily dose (g×times) Days	Route	Total dose (g)		
1	S.T.	M 33	74	Sepsis	Right leg osteomyelitis Diabetic gangrene	(Blood) <i>S. aureus</i> (Pus) <i>S. aureus</i>	(Blood) — (Pus) <i>S. aureus</i>	1.6×2 8	D. I.	22.4	Good	—
2	K. I.	F 81	40	Acute broncho-pneumonia	DM Hypertension	<i>S. aureus</i>	<i>S. marcescens</i>	1.6×2 8	D. I.	22.4	Poor	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
3	H.N.	F 65	63	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	—	1.6×2 7	D. I.	22.4	Excellent	—
4	T.K.	F 57	59	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	—	1.6×2 8	D. I.	25.5	Excellent	—
5	A.S.	F 61	47	Acute cystitis	DM Hyperlipemia	<i>K. ozonae</i> 10 <sup>6</sup>	—	1.6×2 7	D. I.	22.4	Excellent	—
6	T.M.	F 73	66	Chronic cystitis	DM Hypertension	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	—	1.6×2 3	D. I.	8.0	Good	Diarrhoea (2nd day)
7	K.H.	F 60	70	Chronic cystitis	DM Cerebral thrombosis	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	—	1.6×2 8	D. I.	22.4	Excellent	—
8	S.O.	F 59	41	Chronic cystitis	RA Chronic pancreatitis	<i>P. vulgaris</i> 10 <sup>6</sup>	—	1.6×2 6	D. I.	16.0	Excellent	—

Table 6-2 Clinical effect with BRL 28500 treatment

Case No.	Name	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological finding		BRL 28500			Bacteriological effects	Clinical effects	Remarks
							before cells/ml	after cells/ml	Daily dose (g × times) Days	Route	Total dose (g)			
9	H.M.	F	68	54	Chronic cystitis	DM Hypertension	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>A. lwoffii</i> } 10 <sup>5</sup>	—	1.6 × 2 8	D. I.	22.4	Eliminated	Excellent	—
10	F. T.	M	63	57	Chronic cystitis	DM Liver cirrhosis Stenocardia	<i>E. faecalis</i> 10 <sup>5</sup>	—	1.6 × 2 8	D. I.	22.4	Eliminated	Good	—
11	K. I.	F	81	43	Chronic cystitis	DM Hypertension	<i>P. mirabilis</i> <i>M. Morganii</i> } 10 <sup>7</sup>	<i>F. odoratum</i> 10 <sup>5</sup>	1.6 × 2 8	D. I.	22.4	Replaced	Poor	—
12	T.M.	F	73	66	Chronic cystitis	DM Hypertension Aplastic anemia	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	—	1.6 × 2 8	D. I.	22.4	Eliminated	Excellent	—
13	S.S.	M	71	54	Chronic cystitis	DM Liver cirrhosis	<i>P. vulgaris</i> 10 <sup>5</sup>	—	1.6 × 2 8	D. I.	22.4	Eliminated	Excellent	Eosinophilia
14	S.O.	F	59	42	Chronic cystitis	RA Chronic pancreatitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> } 10 <sup>7</sup>	—	1.6 × 2 8	D. I.	22.4	Eliminated	Excellent	—

Fig. 8 に示した。両剤ともに投与量に応じた濃度推移を示し, dose response が認められた。

尿中排泄については, Table 4 および Fig. 9, 10 に示した。0.8 g 投与および 1.6 g 投与における TIPC の尿中濃度は 0~2 時間でそれぞれ平均 1,633  $\mu\text{g/ml}$ , 3,823  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 尿中排泄率は 6 時間までで各 62.1%, 62.9% であった。一方, CVA では 0.8 g 投与および 1.6 g 投与において 0~2 時間の平均尿中濃度はそれぞれ 47  $\mu\text{g/ml}$ , 113  $\mu\text{g/ml}$ , 尿中排泄率は 6 時間までで各 25.6%, 26.6% であった。

尿中排泄における両剤の関係を Table 5 に示したが, 0.8 g 投与において 0~2 時間に TIPC は CVA の 34.8 倍, 2~4 時間に 53.9 倍, 4~6 時間に 50 倍尿中に排泄され, いずれも配合比を上廻っていた。1.6 g 投

与においても同様の結果であった。

### 3. 臨床成績

臨床評価を行った 14 症例についての概要を Table 6 に, また疾患別に臨床効果をまとめたものを Table 7 に示した。まず, 全体の臨床効果をみると, 著効 9 例, 有効 3 例, 無効 2 例で, 有効率は 86% であった。急性腎盂腎炎 2 例, 急性膀胱炎 1 例, 慢性膀胱炎 6 例で著効を示した。

起炎菌別の細菌学的効果および臨床効果を Table 8, 9 に示した。敗血症 (症例 1) では, 血液中より分離された *S. aureus* は本剤の投与により消失, また CRP の正常化, 解熱など臨床効果の改善がみられたので有効と判定した。気管支肺炎 (症例 2) では, *S. aureus* が検出されたが, *S. marcescens* に菌交代した。喘鳴著明で呼吸

Table 7 Overall clinical effects of BRL 28500

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Sepsis	1		1		
Acute bronchopneumonia	1				1
Acute pyelonephritis	2	2			
Acute cystitis	1	1			
Chronic cystitis	9	6	2		1
Total	14	9	3		2

Table 8 Bacteriological evaluation treated with BRL 28500 on clinical isolated organisms

Group	Organisms	No. of strains	Eliminated	Cured	Decreased	Unchanged	Replaced
RTI Sepsis	<i>S. aureus</i>	2	1				1
UTI	<i>E. faecalis</i>	1	1				
	<i>E. coli</i>	2	2				
	<i>K. pneumoniae</i>	3	3				
	<i>K. ozaenae</i>	1	1				
	<i>P. vulgaris</i>	2	2				
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1				
	<i>C. freundii</i>						
	<i>A. lwoffii</i>						
	<i>P. mirabilis</i>	1					1
	<i>M. morgani</i>						
<i>K. pneumoniae</i>	1	1					
<i>E. coli</i>							
Total		14	12				2



Table 11 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case	B/A	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Ht (%)	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1 (S.T.)	B A	321 352	23.3 25.5	7.5 8.1	10,000 10,500	0 0	24.5 39.3	16 15	8 10	5.5 4.9	14.6 18.0	1.09 1.15
2 (K.I.)	B A	326 292	28.3 25.4	9.6 8.7	12,300 12,200	2 1	19.0 15.9	17 94	10 69	6.7 16.3	39.4 55.4	1.23 1.07
3 (H.N.)	B A	405 401	40.0 39.7	13.1 13.2	9,600 6,700	1 2	16.4 19.3	24 17	21 19	217* 175	16.4 13.5	0.90 0.90
4 (T.K.)	B A	420 431	39.0 39.5	13.2 13.4	11,600 7,600	2 3	14.2 16.0	27 30	17 26	143* 152	11.5 12.0	0.90 0.90
5 (A.S.)	B A	451 442	33.5 33.3	11.7 11.5	5,500 5,100	2 1	22.1 25.6	14 13	7 6	7.0 6.6	12.5 10.8	0.81 0.80
6 (T.M.)	B A	341 368	28.7 30.6	9.8 10.4	3,200 3,600	2 1	14.4 12.1	22 30	15 18	6.8 7.0	18.4 18.7	0.97 1.04
7 (K.H.)	B A	338 350	31.0 31.6	10.5 10.8	6,200 6,500	2 1	23.8 25.2	11 19	11 19	4.6 5.4	30.2 20.7	1.45 1.40
8 (S.O.)	B A	420 458	34.1 37.7	11.3 11.9	7,400 8,000	5 3	38.1 48.2	17 17	14 16	10.8 10.0	15.6 15.4	0.66 0.58
9 (H.M.)	B A	454 423	40.0 37.4	13.5 12.5	8,400 4,800	5 3	19.9 17.0	10 14	11 7	8.0 6.5	19.0 15.7	1.21 1.20
10 (F.T.)	B A	391 383	26.8 27.9	8.5 8.8	8,300 3,900	4 5	20.9 19.0	32 37	32 34	8.0 8.2	34.8 20.0	0.94 1.02
11 (K.I.)	B A	385 375	26.5 25.6	8.5 8.4	7,200 6,900	0 1	19.8 24.4	11 16	4 7	4.4 4.4	23.2 13.9	0.85 0.79
12 (T.M.)	B A	319 336	27.5 28.7	9.5 10.0	2,100 2,400	2 2	4.1 3.0	27 23	16 14	5.5 5.4	16.7 23.0	1.26 1.30
13 (S.S.)	B A	414 435	43.9 45.3	14.8 15.6	4,900 6,200	5 12	13.3 13.2	47 48	35 41	13.4 13.5	33.5 33.9	1.37 1.45
14 (S.O.)	B A	431 420	33.2 33.1	11.0 10.9	7,300 6,900	1 2	42.5 44.6	13 15	7 11	10.0 10.0	11.1 12.2	0.80 0.80

\* Hitachi 736<sup>a</sup>

困難は継続し、喀痰の量・性状、CRP、レ線所見に改善がみられなかったため、無効と判定した。

尿路感染症では、12例から分離された *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* など16株はすべて除菌された。しかし、*P. mirabilis* および *M. morgani* が一緒に検出された慢性膀胱炎(症例11)では、投与後 *Flavobacterium odoratum* に菌交代し、また臨床的な改善もみられなかったため、無効と判定した。

Table 10 に起炎菌の感受性試験結果(MIC または Dis・感受性)ならびに  $\beta$ -lactamase 産生能を示した。

$\beta$ -lactamase 定性試験を実施した *K. pneumoniae* 2株, *P. vulgaris*, *S. aureus* 各1株はすべて陽性であった。 $10^6$  cfu/ml 接種時、BRL 28500 は TIPC に比して *S. aureus* で4倍, *K. pneumoniae* で16倍, *P. vulgaris* で8倍低い MIC を示した。

副作用として、症例6に下痢がみられた。投与2日目に出現し、3日目には水様性となり5回の投与にて中止した。症状は中止後3日目に回復した。

臨床検査値を Table 11 に示した。薬剤投与後症例2に GOT (17→94→28), GPT (10→69→34), Al-P (6.7→16.3→12.0) の一過性の上昇がみられたが、いずれも投与終了後、速やかに正常に復した。

また、症例13に一過性の好酸球増多(5%→12%→5%)をみたが、投与終了後、速やかに正常に復した。

### III. 考 案

$\beta$ -lactam 抗生剤に対する細菌の耐性化の一因として、 $\beta$ -lactamase による薬剤の不活化がある。特にペニシリン系製剤では  $\beta$ -lactamase により分解され、抗菌力が失われるものが多い。TIPC においても  $\beta$ -lactamase 産生の *S. aureus*, *E. coli* および *Klebsiella* 属などの耐性菌には無効である。CVA はこれらが産生する  $\beta$ -lactamase を不可逆的に阻害して、TIPC の失活を防ぎ、その効力を充分に発揮させる。

BRL 28500 は  $\beta$ -lactamase 産生能を有し、TIPC に耐性を獲得した菌に対して抗菌力を発揮することができる製剤である。また、臨床使用上、慢性複雑化した気道あるいは尿路における感染症では、直接感染に関与しなくても  $\beta$ -lactamase を産生する菌、いわゆる indirect pathogens<sup>4)</sup> の存在のため、薬剤の不活化が見られることが最近知られるようになってきた。このことにより、治療に用いた TIPC が失活させられることがあるが、CVA を TIPC に加えることにより薬剤の不活化をまぬがれることができる。

この新しい注射用抗生剤 BRL 28500 について抗菌力、体内動態、臨床成績について、その特徴を探ってみた。抗菌力は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. mar-*

*cescens*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. aeruginosa* で、特に TIPC に CVA を添加することによる影響をみた。その結果、*E. coli*, *K. pneumoniae* で併用効果がみられ、*P. mirabilis*, *M. morgani* では併用効果は少なかった。また、BRL 28500 としてみた場合、TIPC と CVA はともに一定の比率で希釈されるので低濃度での効果は少ないが、TIPC に一定量の CVA を添加する検討では、CVA の量が多いほど MIC は小さくなり、増量により効果が上がることが示された。

BRL 28500 の体内動態は、含有する TIPC と CVA の2剤の動きをみる必要があり、分離定量でそれぞれの動態をみた。また、投与量も 0.8g と 1.6g の2用量で検討し、dose response をみた。両者はそれぞれの動態をもち、血中半減時間はともに約 50 分間であり、両剤の血中濃度推移はほぼ並行していた。しかし、その濃度比からみると 0.8g では約 21.0 倍、一方、1.6g で約 20.5 倍と TIPC が CVA の投与量比を上回っていた。尿中排泄は6時間までで、TIPC は 0.8g で約 62.1%、CVA は約 25.6%、1.6g で約 62.9%、26.6% であった。尿中濃度は 0~2 時間では両剤の比は 0.8g で約 34.8 倍、1.6g で 33.7 倍と投与量比と大幅に異なっていた。4~6 時間では 0.8g で約 50 倍、1.6g で約 42.4 倍となり、CVA の濃度の低下が著しいことを示している。これは CVA の体内からの消失速度が早いこと、および代謝が関与しているものと考えられる。血中および尿中ともに両剤の比は TIPC の方が投与量比より多くなっているが、CVA の効果はその濃度に関係するものと考えられるので、この比の差は特に問題はないと考えられる。

臨床成績は、1例の敗血症と1例の気管支肺炎と12例の尿路感染症合計14例について検討を行った。有効率 86% と極めてよい効果を示した。

$\beta$ -ラクタマーゼ産生菌による4例すべてで除菌されたことと、*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris* 等がすべて消失したことは、その効果を裏づけている。

副作用として下痢が1例に認められたが、他の副作用は認められなかった。また臨床検査成績では1例に GOT, GPT, Al-P の上昇および1例に好酸球増多が認められただけであり、ともに軽度のものであった。

BRL 28500 は、CVA の  $\beta$ -lactamase 阻害効果を利用して、TIPC の抗菌力の増強の目的を意図した製剤である。今後、臨床に広く使用し、その効果が期待されるものである。

### 文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from

- Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11(5) : 852~857, 1977
- 2) NEU, H. C. & K. P. FU : Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamase. Antimicrob. Agents Chemother. 14(5) : 650~655, 1978
- 3) VAU LANDUYT, H. W.; B. DENOLF & A. LANBELT : Comparative activity of ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against  $\beta$ -lactamase producing clinical isolates. Proceeding of the 12th International Congress of Chemotherapy, Vol. 1, 1981, 767~770
- 4) MADDOCKS, J. L. & J. R. MAY : "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infections. The Lancet vol. I : 793~795, 1969

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI,

MASAHIDE SHINOHARA and IKUO FUKUHARA

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

MASUMI TOMIZAWA

The Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

BRL 28500 is a formulation of clavulanic acid (CVA, 1 part) and ticarcillin (TIPC, 15 parts). The antibacterial activity of BRL 28500 has been determined against clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* and *M. morgani* using TIPC as a control.

The activity of BRL 28500 was superior to that of TIPC against these organisms but there was no difference between their activities against *P. aeruginosa*. It was found that for certain strains, the more CVA that was added to TIPC, the stronger the antibacterial activity of the mixture became.

The pharmacokinetics of BRL 28500 were studied following intravenous injection of doses of 0.8 or 1.6 g to six healthy volunteers. Analysis was by a two compartment open model. In the case of 0.8 g BRL 28500, the parameters for TIPC were  $C_0$  : 131.5  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}(\beta)$  : 0.82 hr, AUC : 85.8 hr· $\mu\text{g/ml}$  while corresponding values for CVA were 7.9, 0.59 and 2.74.

Following administration of 1.6 g BRL 28500, the parameters for TIPC were 224.3, 0.86 and 169.6. For CVA values were 12.2, 0.80 and 5.09. A dose response was thus apparent. The urinary excretion rates (0-6 hr) of TIPC and CVA were 62.1% and 25.6% respectively following 0.8 g BRL 28500, 62.9% and 26.6% following 1.6 g BRL 28500.

In clinical studies, fourteen patients, comprising one with septicemia, one with bronchopneumonia and twelve with urinary tract infections, were treated with BRL 28500 1.6 g b.d., for 3-8 days. The clinical response was excellent in 9 cases, good in 3 cases and poor in 2 cases. Overall the efficacy rate was 86.0%. One patient reported diarrhea, and transient elevated GOT, GPT, Al-P in one patient and eosinophilia in one patient were observed.