

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) にかんする研究

齋藤 篤・嶋田基五郎・大森雅久・柴 孝也
 山路武久・北條敏夫・加地正伸・奥田新一郎
 南雲久美子・堀 誠治・宮原 正
 東京慈恵会医科大学第2内科

上田 泰
 東京慈恵会医科大学

Clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) の配合剤である BRL 28500 について、抗菌力、吸収・排泄、臨床効果などを検討し、以下の成績をえた。

1. 抗菌力：臨床分離の *P. aeruginosa* 50 株に対する BRL 28500 の最小発育阻止濃度は、1 夜培養菌液の 100 倍希釈接種で 6.25~ \geq 100 μ g/ml に分布した。この成績は TIPC より 1 段階程度 of 抗菌力増強であり、piperacillin よりは 1~2 段階程度劣る結果であった。

2. 吸収・排泄：健康成人男子志願者 5 名に BRL 28500 1.6 g を静注した際の TIPC 濃度は、血中および尿中濃度とともに TIPC 1.5 g 静注時のそれに極めて近似の経過をとりながら推移した。6 時間尿中回収率も約 80% と一致した。

BRL 28500 静注時における TIPC および CVA の血中および尿中濃度は、増量使用により明らかな用量相関性が認められ、また TIPC と CVA は全経過中ほぼ一定の比率で推移した。CVA の 6 時間尿中回収率は約 60% であった。

3. 臨床成績：内科領域の尿路感染症 2 例に BRL 28500 を臨床使用した。

臨床的にはともに有効の結果をえたが、細菌学的には 1 例において真菌による菌交代が経験された。本剤による副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

BRL 28500 は *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 が産生する β -lactamase 阻害剤の clavulanic acid (CVA)¹⁾ と広域 penicillin 剤の ticarcillin (TIPC) とを 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用製剤である²⁾。本剤は β -lactamase (とくに penicillinase, oxyiminocephalosporinase) と不可逆的に結合して、その酵素活性を永久不活化する作用を有する CVA に、cephalosporinase 型の β -lactamase には安定であるが penicillinase 型の β -lactamase により加水分解を受けやすい TIPC を配合することによって、すべての β -lactamase に対して安定性を保つことを目的とした製剤である。

今回、われわれは BRL 28500 について若干の検討を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

新鮮臨床分離の *P. aeruginosa* 50 株に対する BRL 28500 の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法で測定した。すなわち、BRL 28500 の 100 μ g/ml から 0.025 μ g/ml までの 2 倍希釈系列で作製した pH

7.2 の heart infusion 寒天培地に bouillon 1 夜培養菌液の原液および 100 倍希釈液を各 1 白金耳宛接種し、37°C、24 時間培養後に被検菌が完全に阻止された最低の濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とした。同時に TIPC、piperacillin (PIPC) の抗菌力もあわせて測定し、本剤のそれと比較検討した。

2. 成績

P. aeruginosa に対する BRL 28500 の MIC におよぼす接種菌量の影響は Fig. 1 に示すとおりである。100 倍希釈液接種時の MIC は、原液接種時に比べて約 1 段階小さな MIC 分布を示した。

以下、100 倍希釈液接種時の成績で TIPC、PIPC の抗菌力との比較を行った (Fig. 2, 3)。BRL 28500 の MIC 分布は 6.25~ \geq 100 μ g/ml、peak は 6.25 μ g/ml にあり、12.5 μ g/ml 以下で 50 株中 35 株 (70%) の発育が阻止された。一方、TIPC の MIC 分布も 6.25~ \geq 100 μ g/ml にあり、わずかに peak が 12.5 μ g/ml に移動したにすぎなかった。これに対して、PIPC の MIC は 1.56~ \geq 100 μ g/ml にあり、比較薬剤中最も優れ、BRL 28500 との比較では 1~2 段階小さな MIC 分布

Fig. 1 Susceptibility of *P. aeruginosa* to BRL 28500 ~50 strains~

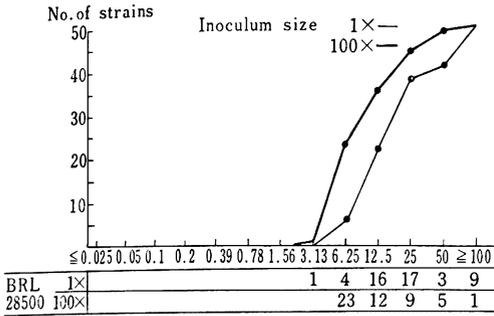


Fig. 2 Susceptibility of *P. aeruginosa* to BRL 28500 ~50 strains~

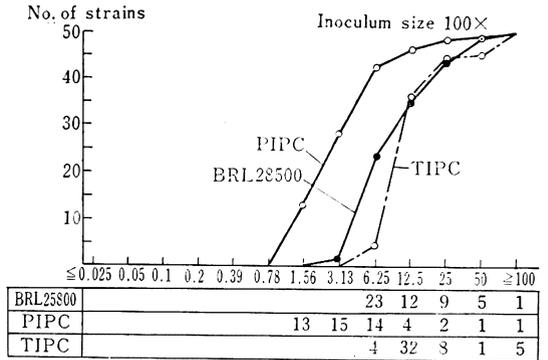


Fig. 3 Correlogram between BRL28500 and PIPC or TIPC ~*P. aeruginosa* 50 strains~

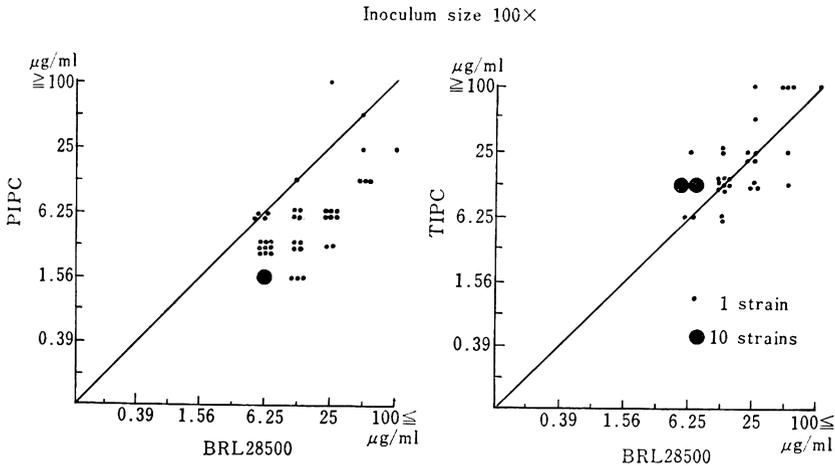


Table 1 Profile of healthy volunteers

No.	Name	Sex	Age (yrs)	BL (cm)	BW (kg)	Ccr (ml/min.)
1	A.K.	male	21	166.4	65.4	94.2
2	H.T.	male	20	167.3	65.0	100.9
3	Y.M.	male	20	171.8	67.0	104.9
4	T.O.	male	21	175.0	62.8	92.5
5	K.O.	male	20	172.2	64.6	117.8
Mean			20.4	170.5	65.0	102.1
±SD			±0.5	±3.6	±1.5	±10.1

を示した。

II. 血中濃度および尿中排泄

1. 測定方法

健康成人男子志願者 5 名 (Table 1) を対象に, BRL 28500 1.6 g (CVA 0.1 g と TIPC 1.5 g 含有) を 1 回

静注したときの TIPC の血中濃度および尿中排泄を, 同量の TIPC を単独で 1 回静注した際のそれと比較した。ついで, 同一志願者に BRL 28500 3.2 g を 1 回静注した際の TIPC と CVA の血中濃度および尿中排泄を, 本剤 1.6 g 1 回静注時のそれと比較した。

Table 2 Serum levels of ticarcillin after IV injection of ticarcillin or BRL28500 healthy volunteers, cross over (n=5)

Drug	Name	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6hrs.
Ticarcillin 1.5g	A.K.	174.6	142.0	72.0	41.5	17.4	5.3	1.5
	H.T.	189.2	132.0	68.0	34.0	19.4	5.4	1.1
	Y.M.	190.0	160.0	84.6	43.0	22.8	6.3	1.8
	T.O.	200.8	144.4	71.4	49.0	23.8	6.7	2.2
	K.O.	166.0	128.4	62.2	36.5	16.0	4.7	1.0
	Mean \pm SD	184.1 \pm 13.8	141.4 \pm 12.4	71.6 \pm 8.2	40.8 \pm 5.9	19.9 \pm 3.4	5.7 \pm 0.8	1.5 \pm 0.5
BRL 28500 1.6g	A.K.	200.0	130.8	69.0	44.1	23.2	6.8	2.1
	H.T.	184.0	146.4	72.6	42.6	18.8	5.2	1.1
	Y.M.	222.4	156.0	76.2	43.7	16.4	3.9	0.8
	T.O.	179.2	150.4	100.0	52.5	25.6	6.6	1.8
	K.O.	172.0	122.0	80.0	48.5	17.2	4.1	0.7
	Mean \pm SD	191.5 \pm 20.1	141.1 \pm 14.2	79.6 \pm 12.1	46.3 \pm 4.1	20.2 \pm 4.0	5.3 \pm 1.4	1.3 \pm 0.6

TIPC および CVA 血中濃度測定のための採血時間は、各剤静注後 1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間である。同時に静注後 0~2, 2~4, 4~6 時間ごとの TIPC および CVA 濃度を測定し、その値に各時間帯での尿量を乗じて尿中排泄量を求め、使用量との比から尿中回収率を算出した。

TIPC の濃度測定は、*P. aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とした薄層 cup 法により行い、標準曲線は血中濃度測定にはヒト血清を、尿中濃度測定には 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を用いて作製した。また、CVA の濃度測定には *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とした薄層 cup 法で行い、標準曲線は TIPC 測定時のそれに準じて作製した。

さらに TIPC および CVA の血中濃度実測値から two compartment open model を用いて解析し、両剤の薬動力学的 parameter を算出した。

2. 成績

1) 血中濃度

(i) BRL 28500 1.6g および TIPC 1.5g 1回静注時の TIPC 濃度の比較

健康成人志願者 5 名に BRL 28500 1.6g および TIPC 1.5g をそれぞれ 1 回静注したときの TIPC の血中濃度推移および薬動力学的 parameter は Table 2, 3, Fig. 4 のとおりである。静注後 1/12 時間の血中濃度は BRL

28500 では 191.5 $\mu\text{g/ml}$, TIPC では 184.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後はともに近似の推移をとりながら減衰して、静注後 6 時間には前者で 1.3 $\mu\text{g/ml}$, 後者で 1.5 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。この際の β 相での血中半減期 ($T_{1/2\beta}$) および血中濃度曲線下面積 (AUC) は、BRL 28500 では 0.99 時間と 161.89 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$, TIPC では 1.08 時間と 154.65

Fig. 4 Serum levels of ticarcillin after IV injection of ticarcillin or BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)

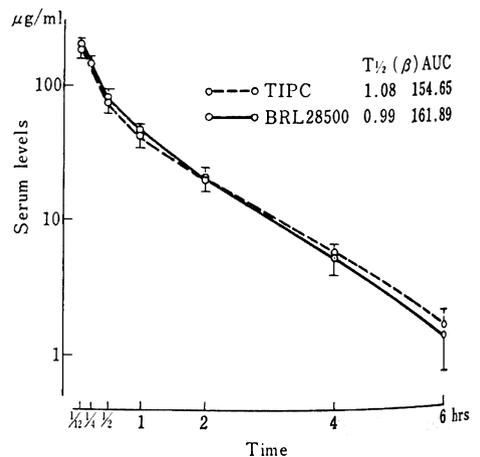


Table 3 Pharmacokinetic parameters of ticarcillin after IV injection of ticarcillin or BRL28500 healthy volunteers, cross over (n = 5)

Drug	Name	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	K _{el} (hr ⁻¹)	T _{1/2α} (hr.)	T _{1/2β} (hr.)	V _d (L)	AUC (hr·μg/ml)	Cltot. (ml/min.)	Cren. (ml/min.)
Ticarcillin 1.5g	A.K.	0.9522	1.2873	3.1035	0.6124	1.4764	0.2233	1.1319	6.799	149.4210	167.312	133.359
	H.T.	1.7614	1.7556	4.6364	0.6822	1.8017	0.1495	1.0160	5.737	145.1190	172.272	151.806
	Y.M.	1.1061	1.4300	3.3737	0.6162	1.4539	0.2055	1.1248	6.022	171.3370	145.911	110.523
	T.O.	1.8824	1.8006	4.6380	0.6060	1.5610	0.1495	1.1438	5.542	173.3790	144.193	128.216
	K.O.	1.4103	1.6973	4.0745	0.6903	1.6572	0.1701	1.0041	6.756	133.9790	186.596	152.623
	Mean ± S.D.	1.4225 0.4024	1.5942 0.2238	3.9652 0.7084	0.6414 0.0412	1.5900 0.1428	0.1796 0.0335	0.10841 0.0681	1.0841 0.0681	6.171 0.579	154.6470 17.1370	163.257 18.074
BRL 28500 1.6g	A.K.	2.1678	1.8250	5.0551	0.6002	1.6625	0.1371	1.1549	5.403	166.9860	149.713	124.531
	H.T.	1.3159	1.7648	3.9569	0.7053	1.5814	0.1752	0.9827	6.181	153.4660	162.903	139.249
	Y.M.	1.3153	1.6617	4.0971	0.7643	1.8845	0.1692	0.9069	5.079	156.7300	159.510	118.293
	T.O.	0.6517	1.4603	2.6328	0.6486	1.1693	0.2633	1.0687	6.940	184.8290	135.260	89.650
	K.O.	0.8155	1.9824	3.3592	0.8083	1.3697	0.2063	0.8576	7.428	147.4400	169.560	155.645
	Mean ± S.D.	1.2512 0.5909	1.7388 0.1943	3.8202 0.9004	0.7053 0.0842	1.5335 0.2746	0.1902 0.0477	0.9942 0.1202	0.9942 0.1202	6.206 0.993	161.8902 14.6506	155.389 13.338

Fig. 5 Serum levels of ticarcillin after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)

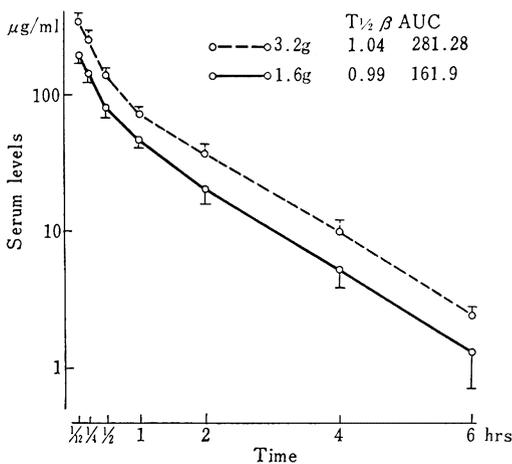
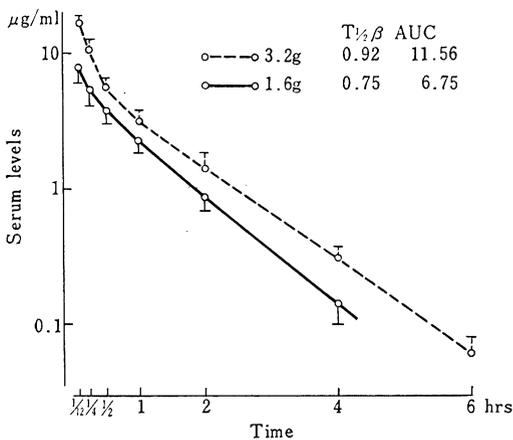


Fig. 6 Serum levels of clavulanic acid after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)



hr·μg/ml)であった。

(ii) BRL 28500 1.6g および 3.2g 1回静注時の TIPC および CVA 濃度の比較

前述の同一志願者に BRL 28500 3.2g を1回静注したときの TIPC 濃度と、さきに行った本剤の 1.6g 1回静注時のそれとの比較を Table 4, 5, Fig. 5 に示す。BRL 28500 は 3.2g 静注、すなわち倍量投与により明らかな dose response がみられ (AUC 281.28 hr·μg/ml), 静注後 1/12 時間では 337.6 μg/ml の高値をとったが、以後は 1.6g 静注時と近似の T_{1/2β} (1.04 時間) をとりながら血中から消退した。この際の CVA 濃度推移および薬動学的 parameter は Table 6, 7, Fig. 6 に示すとおりである。BRL 28500 1.6g 静注後 1/12 時間

Table 4 Serum levels of ticarcillin after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)

Dose	Name	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6hrs
BRL 28500 1.6g	A.K.	200.0	130.8	69.0	44.1	23.2	6.8	2.1
	H.T.	184.0	146.4	72.6	42.6	18.8	5.2	1.1
	Y.M.	222.4	156.0	76.2	43.7	16.4	3.9	0.8
	T.O.	179.2	150.4	100.0	52.5	25.6	6.6	1.8
	K.O.	172.0	122.0	80.0	48.5	17.2	4.1	0.7
	Mean \pm SD	191.5 \pm 20.1	141.1 \pm 14.2	79.6 \pm 12.1	46.3 \pm 4.1	20.2 \pm 4.0	5.3 \pm 1.4	1.3 \pm 0.6
BRL 28500 3.2g	A.K.	376.0	228.0	134.0	72.6	35.4	10.2	2.6
	H.T.	352.0	297.0	130.0	67.9	34.2	7.4	2.0
	Y.M.	264.0	174.0	121.6	61.0	29.0	7.6	1.9
	T.O.	368.0	267.0	169.2	83.2	46.3	12.4	2.9
	K.O.	328.0	279.0	144.0	78.4	39.1	11.4	2.7
	Mean \pm SD	337.6 \pm 45.0	249.0 \pm 49.0	139.8 \pm 18.3	72.6 \pm 8.7	36.8 \pm 6.4	9.8 \pm 2.2	2.4 \pm 0.4

Fig. 7 Urinary excretion of ticarcillin after IV injection of ticarcillin or BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)

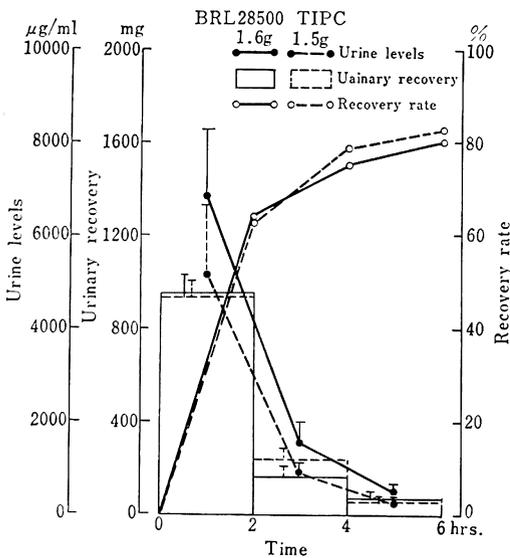
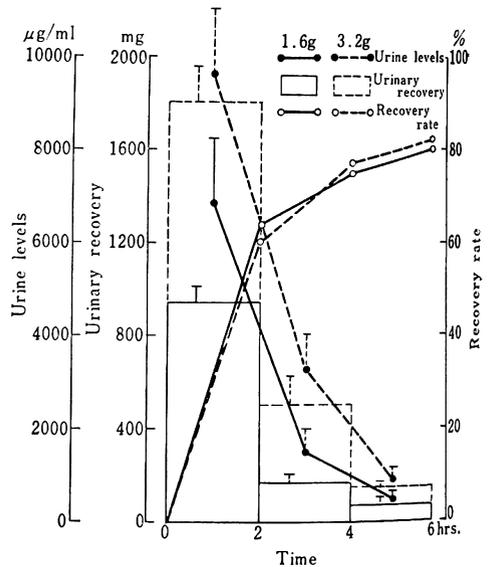


Fig. 8 Urinary excretion of ticarcillin after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)



では CVA 濃度が $7.74 \mu\text{g/ml}$ であったのに対して、 3.2 g の静注では $16.45 \mu\text{g/ml}$ となり、AUC も前者の $6.75 \text{ hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ に対して、後者では $11.56 \text{ hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ の高値を示した。なお、 $T_{1/2\beta}$ は、それぞれ 0.75 時間、 0.92 時間であった。

2) 尿中排泄

(i) BRL 28500 1.6 g および TIPC 1.5 g 1回静注時の TIPC 尿中排泄の比較

健康成人志願者 5 名に BRL 28500 1.6 g および TIPC 1.5 g をそれぞれ 1 回静注したときの TIPC の尿中排泄

Table 5 Pharmacokinetic parameters of ticarcillin after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)

Drug	Name	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	Ke1 (hr ⁻¹)	$T_{1/2\alpha}$ (hr.)	$T_{1/2\beta}$ (hr.)	Vd (L)	AUC (hr· μ g/ml)	Cltot. (ml/min.)	Clren. (ml/min.)
BRL 28500 1.6g	A.K.	2.1678	1.8250	5.0551	0.6002	1.6625	0.1371	1.1549	5.403	166.9860	149.713	124.531
	H.T.	1.3159	1.7648	3.9569	0.7053	1.5814	0.1752	0.9827	6.181	153.4660	162.903	139.249
	Y.M.	1.3153	1.6617	4.0971	0.7643	1.8845	0.1692	0.9069	5.079	156.7300	159.510	118.293
	T.O.	0.6517	1.4603	2.6328	0.6486	1.1693	0.2633	1.0687	6.940	184.8290	135.260	89.650
	K.O.	0.8155	1.9824	3.3592	0.8083	1.3697	0.2063	0.8576	7.428	147.4400	169.560	155.645
	Mean ±S.D.	1.2512 0.5909	1.7388 0.1943	3.8202 0.9004	0.7053 0.0842	1.5335 0.2746	0.1902 0.0477	0.9942 1.202	0.9942 1.202	6.206 0.993	161.8902 14.6506	155.389 13.338
BRL 28500 3.2g	A.K.	1.7611	1.6944	4.5574	0.6521	1.7540	0.1521	1.0629	6.035	283.4110	176.422	148.747
	H.T.	1.2942	1.5395	3.8999	0.6954	1.7614	0.1777	0.9968	6.251	272.4710	183.506	144.272
	Y.M.	1.0724	1.6460	3.4646	0.6754	1.4216	0.2001	1.0263	9.428	223.8340	223.380	173.447
	T.O.	1.3200	1.8004	3.8985	0.6677	1.4458	0.1778	1.0381	6.321	328.2490	152.323	130.237
	K.O.	1.1634	1.6260	3.5720	0.6539	1.4366	0.1941	1.0600	6.998	298.4140	167.552	138.516
	Mean ±S.D.	1.3222 0.2651	1.6613 0.0960	3.8785 0.4263	0.6689 0.0177	1.5639 0.1772	0.1804 0.0186	1.0368 0.0271	1.0368 0.0271	7.007 1.401	281.2758 38.3466	180.637 26.579

は Table 8, Fig. 7 に示すとおりである。静注後 0~2, 2~4, 4~6 時間での尿中濃度および尿中排泄量は, BRL 28500 1.6g 静注時ではそれぞれ 6,820 μ g/ml と 965.5 mg, 1,532 μ g/ml と 170.5 mg, 492 μ g/ml と 75.8 mg, TIPC 静注時では 5,164 μ g/ml と 940.5 mg, 874 μ g/ml と 239.3 mg, 296 μ g/ml と 60.1 mg で, 6時間果積尿中回収率は前者で 80.2%, 後者で 82.9% と, 両剤ともに近似の尿中排泄動態を示した。

(ii) BRL 28500 1.6g および 3.2g 1回静注時の TIPC および CVA 尿中排泄の比較

前述の同一志願者に BRL 28500 3.2g を 1回静注したときの TIPC の尿中排泄を, さきに行った本剤 1.6g 静注時のそれと比較した成績は Table 9, Fig. 8 のとおりである。BRL 28500 は倍量投与により, 各時間および 6時間果積尿中排泄量はともに約 2倍に増量した。なお 6時間果積尿中回収率は 3.2g 静注時でも 82.2% で, 1.6g 静注時の 80.2% とほぼ同率であった。

CVA の尿中排泄も TIPC と類似の傾向を示し, 6時間果積尿中排泄量は 1.6g 静注時の 61.8mg に対して 3.2g 静注時では 112.3mg に増量したが, 6時間果積尿中回収率は前者の 61.8% に対して後者では 56.1% であった (Table 10, Fig. 9)。

III. 臨床成績

1. 対象および効果判定基準

急性腎盂腎炎および慢性膀胱炎の 2例に BRL 28500 を臨床使用した。効果判定は主治医判定に従った。

Fig. 9 Urinary excretion of clavulanic acid after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)

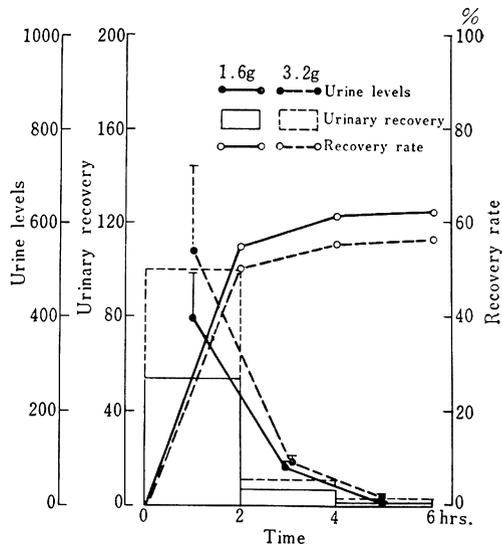


Table 6 Serum levels of clavulanic acid after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n = 5)

Dose	Name	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs
BRL 28500 1.6g	A.K.	8.84	6.32	4.20	2.51	1.04	0.18	N.D.
	H.T.	6.44	4.36	3.34	2.26	0.71	0.10	N.D.
	Y.M.	6.24	3.80	2.78	1.72	0.64	0.09	N.D.
	T.O.	10.00	6.82	4.60	2.44	0.96	0.18	N.D.
	K.O.	7.20	5.58	3.98	2.07	0.90	0.13	N.D.
	Mean	7.74	5.38	3.78	2.20	0.85	0.14	—
	\pm S.D.	± 1.62	± 1.28	± 0.72	± 0.32	± 0.17	± 0.04	
BRL 28500 3.2g	A.K.	16.76	8.22	4.80	3.10	1.26	0.30	0.08
	H.T.	16.04	11.76	6.24	3.52	1.68	0.37	0.06
	Y.M.	13.68	9.75	5.16	2.23	0.91	0.22	0.05
	T.O.	18.48	13.83	6.86	3.70	1.94	0.37	0.08
	K.O.	17.28	8.84	4.62	2.56	1.15	0.28	0.06
	Mean	16.45	10.48	5.54	3.02	1.39	0.31	0.06
	\pm S.D.	± 1.79	± 2.30	± 0.97	± 0.62	± 0.42	± 0.06	± 0.02

2. 成績 (Table 11)

症例1は32歳の女性。昭和59年10月25日より発熱、頭痛出現。翌日、近医で急性腎盂腎炎の診断を受け、化学療法剤を投与されたが軽快しないため当科入院となった。尿培養で *E. coli* が検出されたため、本剤1回1.6g、1日2回の点滴静注により治療を開始した。治療開始5日目には平熱となり、尿沈渣所見の改善、尿中細菌の陰転化も認められ、以後も順調に経過して本剤14日間の使用で治療を終了した。臨床効果は有効と判定され、細菌学的にも *E. coli* は除菌された。

症例2は尿道カテーテルを留置している85歳男性の慢性膀胱炎症例。従来より *E. cloacae* が尿中より分離されていたが、昭和59年10月29日に急性増悪をきたした。原因菌の *E. cloacae* は PIPC に耐性であり、BRL 28500 の使用にふみきった。本剤1回1.6g、1日2回の静注を行ったところ、治療開始3日目には自覚所見の改善を認め、良好な臨床効果が得られた。細菌学的には *E. cloacae* に代わって酵母様真菌の出現をみた。

以上、2例とも自覚的な副作用は認められず、また本剤使用前後での臨床検査値にも異常変動はみられなかった (Table 12)。

IV. 考 察

英国 Beecham 社が開発した β -lactamase 阻害剤の CVA は、すでに amoxicillin (AMPC) との配合剤の BRL 25000 において、AMPC 耐性菌に優れた抗菌力を発揮することが立証されている³⁾。今回、CVA と TIPC とを 1:15 の比率で配合した注射用製剤の BRL 28500

が開発され、われわれも本剤について若干の検討を行った。

BRL 28500 の *P. aeruginosa* に対する MIC 分布は 6.25~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 、peak は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 50 株中 35 株 (70%) の発育が阻止された。しかし、TIPC 単独でも MIC は 6.25~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に移動したものの、50 株中 36 株 (72%) は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。すなわち、今回の検討結果から、CVA と TIPC との間には *P. aeruginosa* に対する明白な協力は認められなかった。同様の傾向は第 33 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムの成績²⁾からもうかがわれ、また PAISLEY および WASHINGTON II⁴⁾ も *P. aeruginosa* 8 株中 7 株には CVA と TIPC の協力を認めなかったと報告している。これは CVA が cephalosporinase に対する阻害作用が弱いことに起因するものと推察される。

健康成人志願者 5 名に BRL 28500 1.6g (CVA 0.1g と TIPC 1.5g 含有) および TIPC 1.5g を 1 回静注したときの TIPC の血中濃度は類似の推移をとりながら減衰し、 $T_{1/2}$ および AUC はほぼ近似の値を示した。また TIPC の尿中回収率も、CVA 併用の有無にかかわらず同等であった。すなわち、BENNETT らの報告⁵⁾にみられるように、われわれの検討でも TIPC の体内動態は CVA によって影響されないことが示された。同一志願者に BRL 28500 3.2g を 1 回静注したときの TIPC および CVA の血中濃度、尿中排泄は、本剤 1.6g 1 回静注時に比して明らかな高値をとり、dose response が認

Table 7 Pharmacokinetic parameters of clavulanic acid after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)

Drug	Name	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	T _{1/2α} (hr.)	T _{1/2β} (hr.)	Vd (L)	AUC (hr·μg/ml)	Cltot. (ml/min.)	Ciren. (ml/min.)
BRL 28500 1.6g	A.K.	1.3532	3.0669	4.9582	0.8726	1.4107	0.1398	0.7943	9.076	7.8104	213.391	124.193
	H.T.	21.2934	9.7545	33.5191	1.0143	3.4855	0.0207	0.6834	4.673	6.1401	271.440	170.193
	Y.M.	5.7390	6.1601	12.9860	0.9808	2.0676	0.0534	0.7067	9.474	5.1051	326.471	220.041
	T.O.	0.8962	2.0093	3.5489	0.8397	1.4830	0.1953	0.8255	8.364	8.0620	206.731	114.529
	K.O.	0.6835	2.7056	3.7455	0.9272	1.2835	0.1851	0.7476	11.720	6.6476	250.717	163.468
	Mean ±S.D.	5.9931 8.8015	4.7393 3.2232	11.7515 12.7758	0.9269 0.0726	1.9461 0.9117	0.1189 0.0784	0.7515 0.0591	8.661 2.558	6.7530 1.2180	253.750 48.606	158.485 42.009
BRL 28500 3.2g	A.K.	3.0046	2.0841	6.6838	0.7227	2.3177	0.1037	0.9591	7.952	10.8524	307.152	168.780
	H.T.	1.7256	2.3701	4.9877	0.8077	1.6997	0.1390	0.8582	9.163	12.8413	259.579	175.476
	Y.M.	0.9379	1.2781	3.4104	0.7159	1.9104	0.2032	0.9682	11.175	9.3681	355.817	216.159
	T.O.	1.6156	1.9943	4.6217	0.7680	1.7797	0.1500	0.9026	7.863	14.2925	233.223	102.735
	K.O.	2.4727	1.8152	5.9952	0.7414	2.4488	0.1156	0.9349	7.836	10.4223	319.827	170.628
	Mean ±S.D.	1.9513 0.8019	1.9084 0.4054	5.1398 1.2647	0.7511 0.0375	2.0313 0.3332	0.1423 0.0387	0.9246 0.0450	8.798 1.440	11.5553 1.9816	295.120 48.820	166.756 40.726

められた。なお6時間累積尿中回収率は、ともに約80%であった。

CVA と TIPC の血中濃度推移の比較では、前者の $T_{1/2\beta}$ が 0.8~0.9 時間に対して、後者では約1時間とやや長く、両剤の尿中濃度比は静注後2時間までの 1:20.5~26.5 から、4時間後では 1.31.6~37.9 までに拡大した。

臨床検討では、われわれは尿路感染症2例の経験しかなく、BRL 28500 の有用性を評価するには至らなかった。FILE JR. ら⁶⁾ は尿路感染症および呼吸器感染症に PIPC との、また軟部組織感染症に latamoxef (LMOX) との比較試験を行った結果、本剤の有用性を支持する論文を発表している。しかし、因果関係は不明ながら有害反応としての幻覚が本剤使用例にみられていることから、今後さらに注意深い監視が必要であろう。

文 献

- 1) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29(6): 668~669, 1976
- 2) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin), 東京, 1985
- 3) 上田 泰, 他: BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 30 (S-2): 198~215, 1982
- 4) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, Gram-Negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 (2): 224~227, 1978
- 5) BENNET, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT: Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23(6): 831~834, 1983
- 6) FILE JR., T. M.; J. S. TAN, SARA-JANE SALTROM, L. A. JOHNSON & F. GAIL: Timentin versus piperacillin or moxalactam in the therapy of acute bacterial infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23(6): 310~313, 1984

Table 8 Urinary excretion of ticarcillin after IV injection of ticarcillin or BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n = 5)

Drug	Name	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		0 ~ 6 h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
Ticarcillin 1.5g	A.K.	7,600	912.0	710	202.4	290	81.2	1,195.6	79.7
	H.T.	3,950	1,007.3	580	263.9	225	50.6	1,321.8	88.1
	Y.M.	4,010	842.1	920	220.8	198	73.3	1,136.2	75.7
	T.O.	5,600	985.6	770	301.1	284	47.1	1,333.8	89.1
	K.O.	4,660	955.3	1,390	208.5	485	63.1	1,226.9	81.8
	Mean	5,164	940.5	874	239.3	296	60.1	1,242.9	82.9
	\pm S.D.	$\pm 1,515$	± 65.6	± 313	± 42.1	± 112	± 14.5	± 84.2	± 5.7
BRL 28500 1.6g	A.K.	7,950	847.5	2,110	242.7	725	130.5	1,247.7	83.2
	H.T.	8,200	1,066.0	1,670	142.0	530	74.2	1,282.2	85.5
	Y.M.	7,000	875.0	1,710	188.1	365	49.3	1,112.4	74.2
	T.O.	6,350	793.8	1,320	147.8	470	52.6	994.2	66.3
	K.O.	4,600	1,173.0	850	131.8	370	72.2	1,376.9	91.8
	Mean	6,820	956.5	1,532	170.5	492	75.8	1,202.7	80.2
	\pm S.D.	$\pm 1,446$	± 157.1	± 473	± 45.7	± 148	± 32.6	± 150.3	± 10.0

Table 9 Urinary excretion of ticarcillin after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n = 5)

Dose	Name	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		0 ~ 6 h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
BRL 28500 1.6g	A.K.	7,950	847.5	2,110	242.7	725	130.5	1,247.7	83.2
	H.T.	8,200	1,066.0	1,670	142.0	530	74.2	1,282.2	85.5
	Y.M.	7,000	875.0	1,710	188.1	365	49.3	1,112.4	74.2
	T.O.	6,350	793.8	1,320	147.8	470	52.6	994.2	66.3
	K.O.	4,600	1,173.0	850	131.8	370	72.2	1,376.9	91.8
	Mean	6,820	956.5	1,532	170.5	492	75.8	1,202.7	80.2
	\pm S.D.	$\pm 1,446$	± 157.1	± 473	± 45.7	± 148	± 32.6	± 150.3	± 10.0
BRL 28500 3.2g	A.K.	13,200	1,716.0	3,960	633.6	1,160	179.8	2,529.4	84.3
	H.T.	9,280	1,670.4	3,810	533.4	720	154.8	2,358.6	78.6
	Y.M.	8,570	1,714.0	3,360	537.6	552	140.1	2,392.4	79.7
	T.O.	10,200	1,897.2	3,138	517.8	1,000	150.0	2,565.0	85.5
	K.O.	6,760	2,028.0	2,028	304.2	1,100	148.5	2,480.1	82.7
	Mean	9,602	1,805.1	3,259	505.3	906	154.6	2,465.1	82.2
	\pm S.D.	$\pm 2,374$	± 152.1	± 764	± 121.3	± 260	± 15.0	± 88.0	± 2.9

Table 10 Urinary excretion of clavulanic acid after IV injection of BRL 28500 healthy volunteers, cross over (n=5)

Dose	Name	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		0 ~ 6 h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
BRL 28500 1.6g	A.K.	455	50.1	57.2	6.6	9.0	1.6	58.2	58.2
	H.T.	415	54.0	85.0	7.2	10.8	1.5	62.7	62.7
	Y.M.	480	60.0	57.0	6.3	8.1	1.1	67.4	67.4
	T.O.	390	48.8	48.7	5.5	10.8	1.2	55.4	55.4
	K.O.	229	58.4	37.8	5.9	4.9	1.0	65.2	65.2
	Mean \pm S.D.	394 \pm 98	54.3 \pm 4.9	57.1 \pm 17.5	6.3 \pm 0.7	8.7 \pm 2.4	1.3 \pm 0.3	61.8 \pm 4.9	61.8 \pm 4.9
BRL 28500 3.2g	A.K.	745	96.9	65.2	10.4	16.7	2.6	109.9	54.9
	H.T.	670	120.6	84.6	11.8	12.7	2.7	135.2	67.6
	Y.M.	560	112.0	50.0	8.0	6.0	1.5	121.5	60.8
	T.O.	395	73.5	75.0	12.4	15.0	2.3	88.1	44.0
	K.O.	310	93.0	75.6	11.3	17.4	2.3	106.7	53.3
	Mean \pm S.D.	536 \pm 182	99.2 \pm 18.2	70.1 \pm 13.2	10.8 \pm 1.7	13.6 \pm 4.6	2.3 \pm 0.5	112.3 \pm 17.5	56.1 \pm 8.8

Table 11 Clinical results with BRL 28500

No.	Case	Age/Sex	Clinical diagnosis	Isolated Organisms (Disc sensitivity)	BRL 28500		Response		Side effect	Remarks
					Daily dose	Duration (days)	Clinical	Bacterio- logical		
1	T.H.	32/F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (PIPC : #)	1.6g \times 2 D.I.	14	Good	Eradicated	-	
2	S.H.	85/M	Chronic cystitis	<i>E. cloacae</i> (PIPC : -)	1.6g \times 2 D.I.	9	Good	Replaced (\rightarrow YLO)	-	Indwelling catheter SSS

SSS : Sick sinus syndrome.

Table 12 Laboratory findings before and after BRL 28500 administration

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (B-Lu/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	T.H.	B	409	9.8	28.7	15	3	-	9	0.7
		A	408	9.7	39.1	11	6	1.4	8	0.6
2	S.H.	B	330	10.6	19.7	33	23	2.3	55	1.2
		A	361	11.5	18.1	18	16	2.1	22	0.9

STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA,
KUMIKO NAGUMO, SEIJI HORI and TADASHI MIYAHARA

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

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

Studies on BRL 28500, a formulation of ticarcillin (TIPC) and clavulanic acid (CVA), were carried out to assess its antibacterial activity, absorption, excretion and clinical effect.

(1) Antibacterial activity

Against 50 clinically isolated strains of *P. aeruginosa* the minimum inhibitory concentrations (MICs) of BRL 28500, TIPC and piperacillin (PIPC) were determined. The MICs of BRL 28500 ranged from 6.25 to ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$. The antibacterial activity of BRL 28500 was two-fold stronger than that of TIPC, but was two to four-fold weaker than that of PIPC.

(2) Absorption and excretion

1.6 g of BRL 28500 and 1.5 g of TIPC were intravenously administered to five healthy male volunteers in cross-over fashion. Serum and urinary levels of TIPC after administration of BRL 28500 showed a very similar pharmacokinetic pattern to that found after administration of TIPC alone. Urinary recovery rates of TIPC in the 0 to 6 hrs. time period were approximately 80% following administration of either drug. A cross-over study administering either 1.6 g or 3.2 g of BRL 28500 was carried out. Serum and urinary levels of TIPC and CVA were dose-dependent. Six hours urinary recovery rates for CVA were approximately 60%.

(3) Clinical effect

BRL 28500 was administered to two patients with urinary tract infection. Clinical effects were evaluated as good in both patients. In one case *E. cloacae* was replaced by a fungus.

Neither adverse reaction nor abnormal laboratory finding was observed during the course of treatment with BRL 28500.