

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・生野善康・井上英二・葭山 稔
村田哲人・谷澤伸一・坂元一夫・酒井宏純

多根病院内科

高松 健次

和泉市立病院内科

Ticarcillin (TIPC) と β -lactamase 阻害剤 clavulanic acid (CVA) との 15:1 の配合剤, BRL 28500 について, 臨床分離菌に対する抗菌力を TIPC, piperacillin (PIPC) と比較するとともに, 内科系感染症に投与し, 有効性と安全性の検討を行い, 以下の成績を得た。

病巣分離菌の BRL 28500 に対する感受性分布のピークは, 10^6 cfu/ml 菌液接種の場合, *S. aureus* では 0.78 μ g/ml, *E. coli* では 3.13 μ g/ml, *K. pneumoniae* では 6.25 μ g/ml, *P. mirabilis* では 0.78 μ g/ml, *P. vulgaris* では 0.78 μ g/ml, *P. aeruginosa* では 50 μ g/ml, *S. marcescens* では 3.13 μ g/ml にそれぞれ認められ, *P. aeruginosa* および *S. marcescens* 以外の菌種においては TIPC に対する感受性よりすぐれ, CVA 添加の効果が認められた。 10^8 cfu/ml 菌液接種時の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* に対する抗菌力は, 比較3薬剤の中で BRL 28500 がもっともすぐれていた。

肺炎7例, 肺化膿症1例, 感染を伴った気管支拡張症2例, 感染を伴った気管支喘息1例, 敗血症1例, 敗血症兼腎盂腎炎1例, 計13例に BRL 28500 を1回 1.6~3.2g 宛, 1日2回(敗血症に対してのみ1日3回)3~23.5日間, 点滴静注により投与し, 有効8例, やや有効1例, 無効4例の臨床効果を認めた。好酸球増多と GOT・GPT 上昇1例, GOT 上昇1例, GOT・GPT 上昇1例, いずれも一過性の臨床検査値異常化が認められた以外, BRL 28500 投与に伴う異常反応は認められなかった。

Ticarcillin (TIPC) と β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) との 1:15 の配合剤, BRL 28500 について, 臨床分離菌の感受性を測定し, TIPC および piperacillin (PIPC) に対する感受性成績と比較するとともに, 内科系感染症に投与し, 有効性と安全性の検討を実施したので, その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の臨床材料より分離した *S. aureus* 38 株, *E. coli* 36 株, *K. pneumoniae* 23 株, *P. mirabilis* 28 株, *P. vulgaris* 17 株, *P. aeruginosa* 37 株, *S. marcescens* 9 株の BRL 28500 に対する感受性を測定し, 同時に測定した TIPC ならびに PIPC に対する感受性と比較した。

感受性測定は日本化学療法学会標準法にのっとり, Mueller-Hinton agar (栄研) を用いた寒天平板稀釈法により行い, 接種菌量は 10^6 cfu/ml と 10^8 cfu/ml の2段階とした。

2. 成績

臨床分離菌の BRL 28500, TIPC, PIPC に対する感

受性分布は Fig. 1 に示したとおりである。

10^6 cfu/ml 菌液接種による BRL 28500 に対する感受性分布のピークは, *S. aureus* では 0.78 μ g/ml に, *E. coli* では 3.13 μ g/ml に, *K. pneumoniae* では 6.25 μ g/ml に, *P. mirabilis* では 0.78 μ g/ml に, *P. vulgaris* では 0.78 μ g/ml に, *P. aeruginosa* では 50 μ g/ml に, *S. marcescens* では 3.13 μ g/ml にそれぞれ認められ, *P. aeruginosa* および *S. marcescens* 以外の菌種においては TIPC に対する感受性よりすぐれ, CVA 添加の効果が認められた。

10^8 cfu/ml 菌液接種時, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* に対する MIC は PIPC がもっとも小さい値を示したが, MIC に対する接種菌量の影響は PIPC より BRL 28500 の方が少なく, 10^8 cfu/ml 菌液接種時には, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* に対する抗菌力は BRL 28500 がもっともすぐれることが認められた。

II. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

Fig. 1-1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to BRL 28500, Ticarcillin and Piperacillin

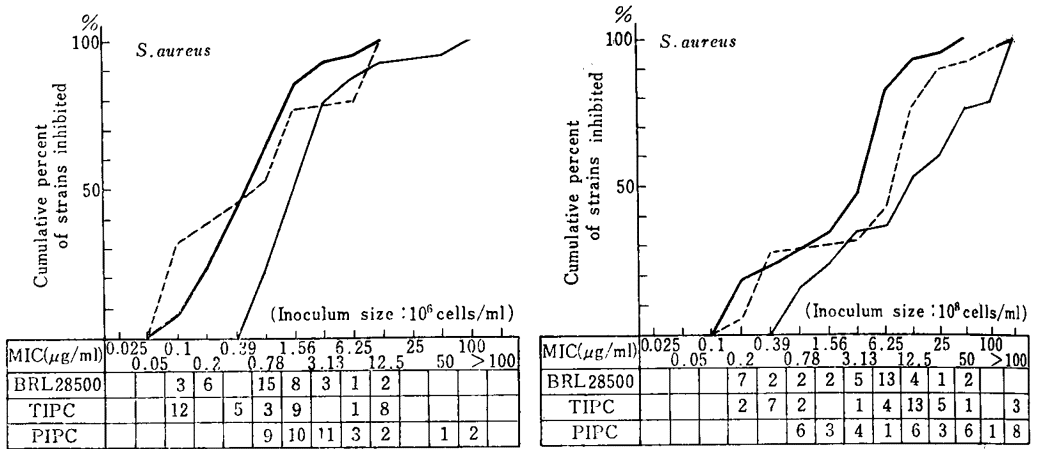


Fig. 1-2 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to BRL 28500, Ticarcillin and Piperacillin

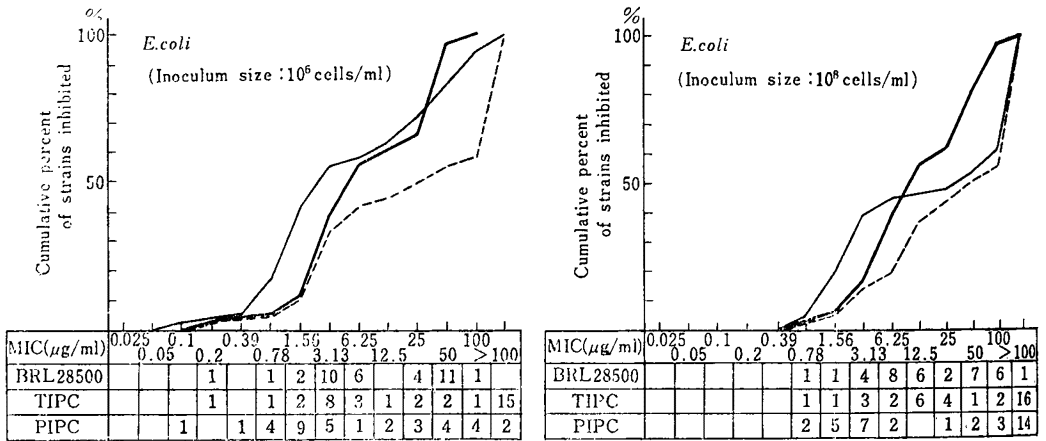


Fig. 1-3 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to BRL 28500, Ticarcillin and Piperacillin

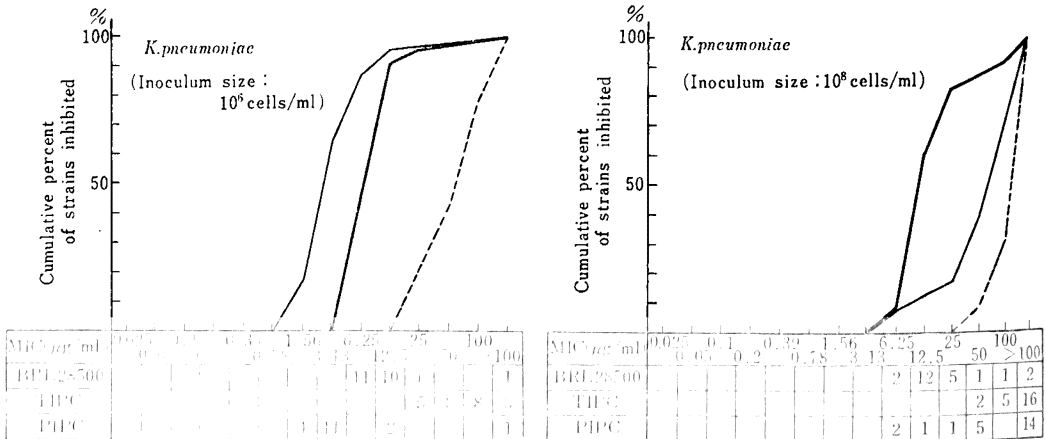


Fig. 1-4 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to BRL 28500, Ticarcillin and Piperacillin

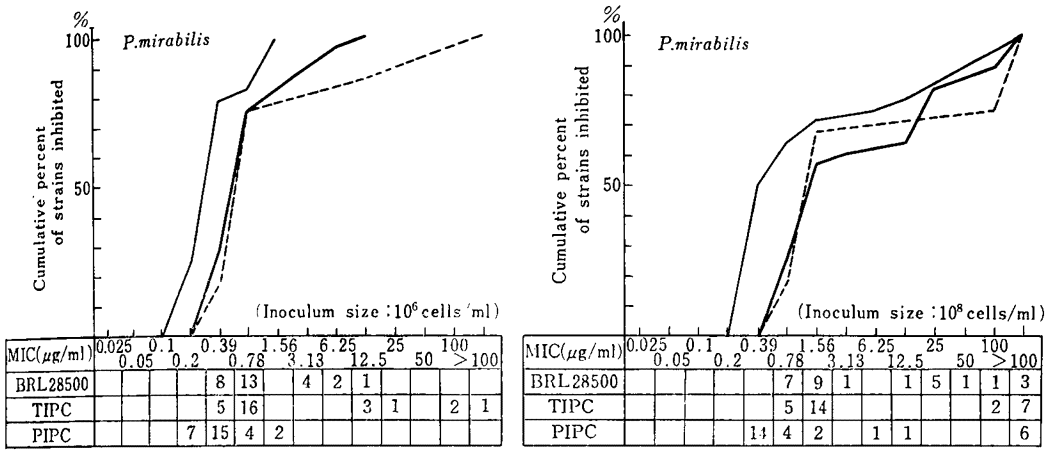


Fig. 1-5 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to BRL 28500, Ticarcillin and Piperacillin

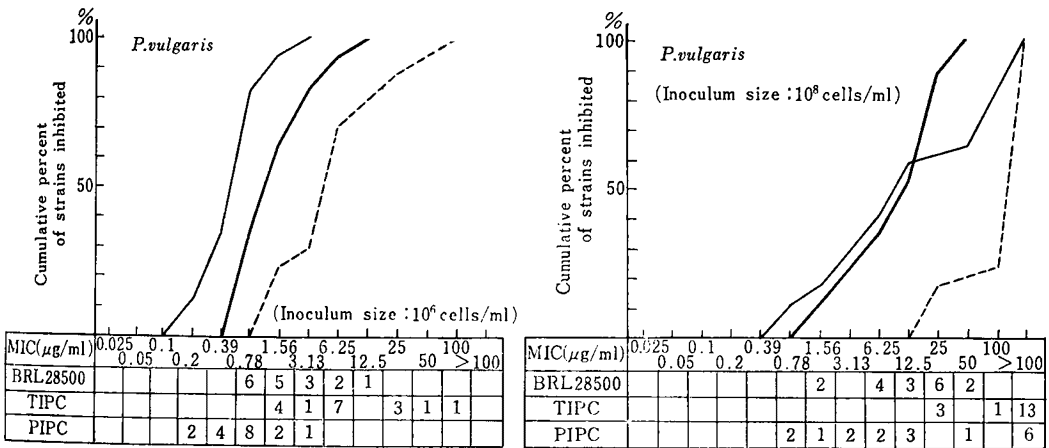


Fig. 1-6 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to BRL 28500, Ticarcillin and Piperacillin

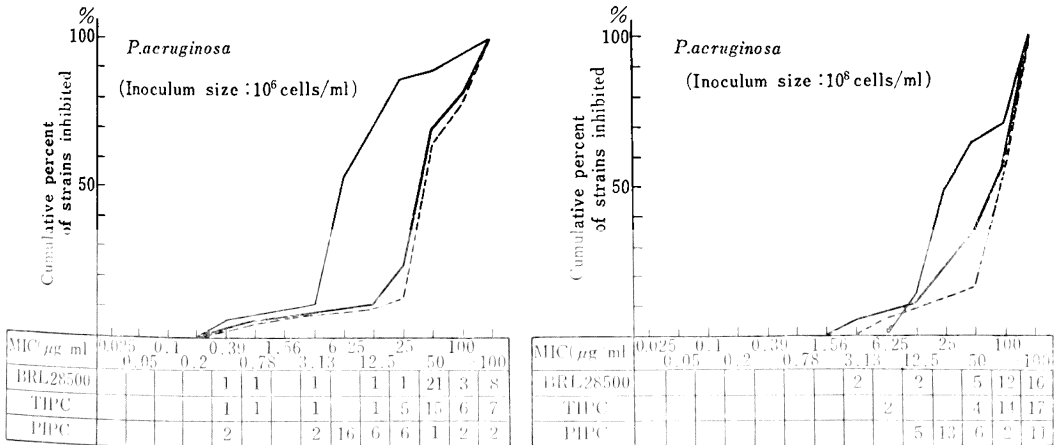
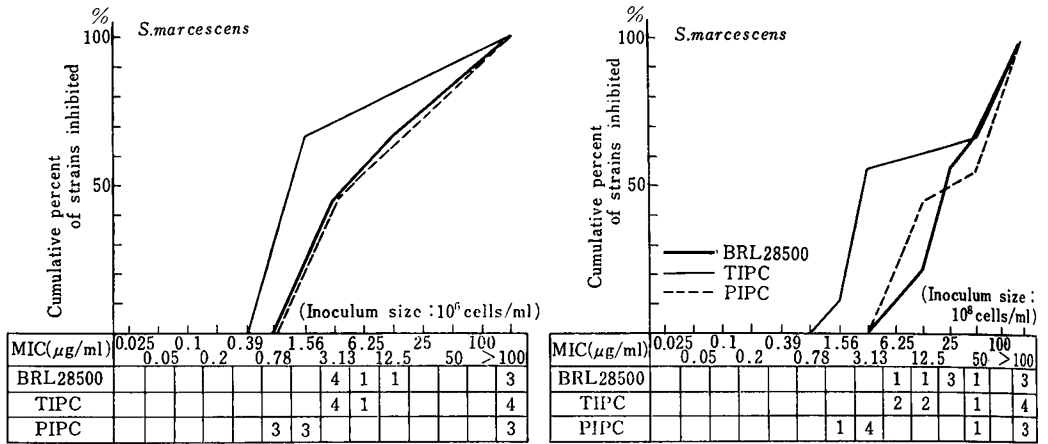


Fig. 1-7 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to BRL 28500, Ticarcillin and Piperacillin



1984年1月から1985年1月の間に多根病院内科ならびに和泉市立病院内科に入院した肺炎7例、肺化膿症1例、感染を伴った気管支拡張症2例、感染を伴った気管支喘息1例、敗血症1例、敗血症兼腎盂腎炎1例、計13例にBRL 28500を投与し、有効性と安全性の検討を行なった。Table 1にBRL 28500の投与対象、基礎疾患、原因菌、BRL 28500投与量を一括表示した。BRL 28500の投与は、いずれも1回量を100~500mlの糖液または電解質液に溶解し、90~120分をかけて、1日2回(症例12の敗血症には1日3回)点滴静注した。

治療効果の判定に際して、症状、所見、臨床検査成績の改善の程度と速さを基とし、BRL 28500投与中止後の症状再燃の有無も考慮に入れて、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

臨床効果の判定と並行して、BRL 28500投与後の原因菌の消長を基として、細菌学的効果を判定した。なお、この場合、BRL 28500投与により喀痰が完全に消失した場合は、原因菌も消失したものと判断を下した。

一方、BRL 28500の副作用有無の検討を目的として、自覚症状の観察を行うとともに、BRL 28500投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検査を実施した。

なお、BRL 28500の投与に先立って皮内反応試験を実施し、反応陰性であることを確かめた後にBRL 28500を投与した。皮内反応陽性のためにBRL 28500の投与を行わなかった症例は存在しなかった。

2. 成績

BRL 28500を投与した13例の治療成績はTable 1に示したとおりである。

呼吸器感染症11例に対する臨床効果は、有効7例、

無効4例で、細菌学的には、原因菌の判明した7例中4例で除菌効果が認められた。敗血症1例では臨床的に有効、細菌学的にも除菌効果が認められ、敗血症兼腎盂腎炎の1例では臨床的にやや有効の成績で、細菌学的に血中細菌は除菌されたが、尿中細菌は残存した。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例1 79歳、男、肺炎

食欲不振に続いて悪寒を伴い発熱あり受診、胸部レントゲン像で右下野に肺炎陰影を認めた。入院の上、BRL 28500投与を行なったが38°C内外の発熱持続し、胸部陰影は増強、無効と判定した。喀痰中*K. pneumoniae*も残存した。BRL 28500中止後ceftizoxime(CZX)1日4gの投与で軽快をみた。

症例2 87歳、男、肺炎

全身倦怠、呼吸困難を主訴として入院、心不全に伴う全身浮腫と共に、胸部レントゲン像で右上野に肺炎陰影を認めた。心不全に対する処置と同時にBRL 28500投与を行い、胸部陰影の消失を認めた。喀痰喀出困難のため原因菌は不明に終わった。

症例3 42歳、男、肺炎

咳嗽、喀痰、呼吸困難を訴え、発熱はみられなかったが、胸部レントゲン像で右中葉に肺炎陰影を認めた。BRL 28500投与により自覚症状軽快し、胸部陰影も軽快をみた。治療後喀痰消失のため、原因菌の*K. pneumoniae*は消失したものと判断した。なお、BRL 28500投与後、好酸球増多、GOT・GPTの上昇を認めたがBRL 28500投与中止5日後には好酸球は正常化し、GOT 55 I.U.、GPT 76 I.U.と低下傾向を認めた。

症例4 43歳、男、肺炎

約5日前から感冒様症状あり、近医受診していたが軽

Table 1 Clinical results with BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organisms	Administration of BRL 28500		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
				Daily dose	Duration (days)			
1	79 M	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	3.2g × 2	4.5	Poor	Persisted	—
2	87 M	Pneumonia (Congestive heart disease)	?	1.6g × 2	14.5	Good	?	—
3	42 M	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	1.6g × 2	16	Good	Eradicated	—
4	43 M	Pneumonia (Diabetes mellitus)	?	1.6g × 2	16	Good	?	—
5	66 F	Pneumonia (Diabetes mellitus, Hypertension, Old myocardial infarction)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	1.6g × 2	16	Good	Eradicated	—
6	80 M	Aspiration pneumonia (Gastric cancer)	<i>P. aeruginosa</i>	1.6g × 2	15	Poor	Persisted	—
7	74 F	Pneumonia with pleural effusion (Normal pressure hydrocephalus)	?	1.6g × 2	21.5	Good	?	—
8	68 M	Lung abscess (Lung cancer)	?	1.6g × 2	3	Poor	?	—
9	72 M	Infected bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i>	1.6g × 2	11	Poor	Persisted	—
10	81 M	Infected bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	1.6g × 2	11.5	Good	Eradicated	—
11	78 M	Infected bronchial asthma	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	1.6g × 2	13	Good	Eradicated	—
12	79 M	Septicemia (Cerebral infarction)	<i>S. aureus</i>	3.2g × 3 3.2g × 2	10.5 13	Good	Eradicated	—
13	45 F	Septicemia Pyelonephritis (Renal stone)	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	3.2g × 2	11	Fair	Eradicated	—

快せず、呼吸困難、胸痛を訴えるようになり受診した。胸部レ線像で右下野に肺炎陰影を認めた。BRL 28500 投与により1週間後一時右胸水貯留を認めたが、2週間後には陰影の消失を認め、CRPも6+から±と改善した。喀痰分離菌は常在菌のみで原因菌不明に終わった。なお、本例は、入院時空腹時血糖 540 mg/dl、尿ケトン体陽性と糖尿病の合併が認められた。BRL 28500 投与により GOT の上昇を認めたが、BRL 28500 投与中止6日後には GOT 13 I. U. と正常値に回復を認めた。

症例 5 66 歳、女、肺炎

糖尿病、高血圧コントロール中、咳嗽、喀痰出現、胸部レ線像で右中葉に肺炎陰影を認め、喀痰より *S. pneumoniae* と *H. influenzae* を分離した。BRL 28500 投与により症状軽快し、胸部異常陰影も消失、喀痰中 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* も消失した。

症例 6 80 歳、男、誤嚥性肺炎

胃癌に対して上腹部消化管造影検査に際して造影剤を誤嚥し、それに伴って右中肺野に肺炎陰影を認めた。BRL 28500 投与を行ったが発熱持続、胸部陰影は悪化を示したので10日間でBRL 28500の投与を中止した。BRL 28500 投与前後ともに喀痰から *P. aeruginosa* が分離された。

症例 7 74 歳、女、肺炎

起立歩行困難を訴えて入院。入院時 38.6°C の発熱あり、胸部レ線像にて胸水貯留を伴う左下野の肺炎陰影を認めた。歩行障害は頭部 CT、髄液所見などより正常圧水頭症によるものと判明。BRL 28500 投与により翌日より解熱、胸部レ線陰影は徐々に吸収した。喀痰喀出なく原因菌不明に終わった。BRL 28500 投与中、GOT、GPT が最高 98, 105 I. U. まで上昇したが、BRL 28500 投与中に正常化した。

症例 8 68 歳、男、肺化膿症

右上葉気管支原発の扁平上皮癌治療中、全身倦怠、発熱を認め、右上葉の肺炎陰影が出現し、間もなく空洞形成を認めた。TIPC 1日4gの投与を行ったが無効、BRL 28500 投与に変更したが発熱持続、胸部レ線像も改善せず無効と判定した。原因菌は不明であった。

症例 9 72 歳、男、感染を伴った気管支拡張症

約5年前から咳嗽、喀痰が持続、時々感染増悪が反覆していた。約1カ月前から膿性痰の増加を来して入院した。右側にはほぼ全肺野、左下葉に広範囲に気管支拡張を認め、喀痰より *H. influenzae*, *K. oxytoca* を分離した。Ampicillin (ABPC) 1日4g または cefmetazole (CMZ) 1日4g の投与を行ったが症状の軽快なく、BRL 28500 投与に変更した。BRL 28500 投与後も症状に変化なく投与を中止した。なお、BRL 28500 投与前の

喀痰から *P. aeruginosa* が原因菌として分離され、BRL 28500 投与後も依然として分離された。

症例 10 81 歳、男、感染を伴った肺ブラ

右肺に多数のブラを有する患者。気胸を合併して入院。抜気により気胸は軽快したが、ブラに感染を合併、38°C 内外の発熱を来した。膿性喀痰より *H. influenzae* を分離、BRL 28500 投与により解熱、胸部レ線像にてもブラ中の液体貯留像、ブラ周辺の浸潤影の消失を認め、喀痰中 *H. influenzae* も消失した。

症例 11 78 歳、男、感染を伴った気管支喘息

約6年前から喘息発作が出発。発作増強のため入院加療中、膿性痰増加、37.8°C 内外の発熱があり感染合併が考えられ、喀痰より *S. aureus* と *H. influenzae* を分離した。BRL 28500 投与により解熱、CRP、血沈値も改善、喀痰も非膿性化し、*S. aureus*, *H. influenzae* も消失した。

症例 12 79 歳、男、敗血症

脳梗塞で入院中、後頭部皮下膿瘍を侵入門戸として *S. aureus* による敗血症を発症。*S. aureus* は methicillin (DMPPC) 耐性のため、CMZ 投与を行った。CMZ 投与により一時解熱したが、CMZ 投与中再び発熱、血液より *S. aureus* を継続して分離するためにBRL 28500 投与に変更した。BRL 28500 投与によって解熱、CRP も >6+ から 1+ と改善し、血液培養も陰性化した (Fig. 2)。

症例 13 45 歳、女、敗血症兼腎盂腎炎

ショック状態で入院、血液培養で *E. coli* を分離し、同時に細菌尿 (*E. coli*)、膿尿を認めた。DIC に対する処置と共に BRL 28500 投与を行い、解熱、炎症反応の軽快をみた。血液培養は陰性化したが生菌尿は残存し、BRL 28500 中止1週間後には再び膿尿の出現を認めた。腎盂造影で尿路結石の存在を認めた。

以上13例について、BRL 28500 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 2 に示したとおりである。症例3においてBRL 28500 投与後、好酸球増多と GOT、GPT の上昇を認めたが、前述のとおり投与終了後速やかに回復傾向を示した。症例4は重症の糖尿病合併例でありBRL 28500 投与前からALPの上昇を認めていたが、BRL 28500 投与後 GOT が 87 I. U. まで上昇した。しかし、BRL 28500 投与中止6日後には正常化した。症例6においてBRL 28500 投与後ALPの上昇が認められたが、胃癌の肝転移に伴うもので薬物投与とは無関係と考えられた。また、症例8においてBRL 28500 投与後血色素量の低下が認められたが、これもまた肺癌に伴う貧血と考えられた。以上の臨床検査値の変動以外に、前述のごとく症例7において、BRL 28500 投与中に

Fig. 2 S. H., 79 y. o., male, Septicemia

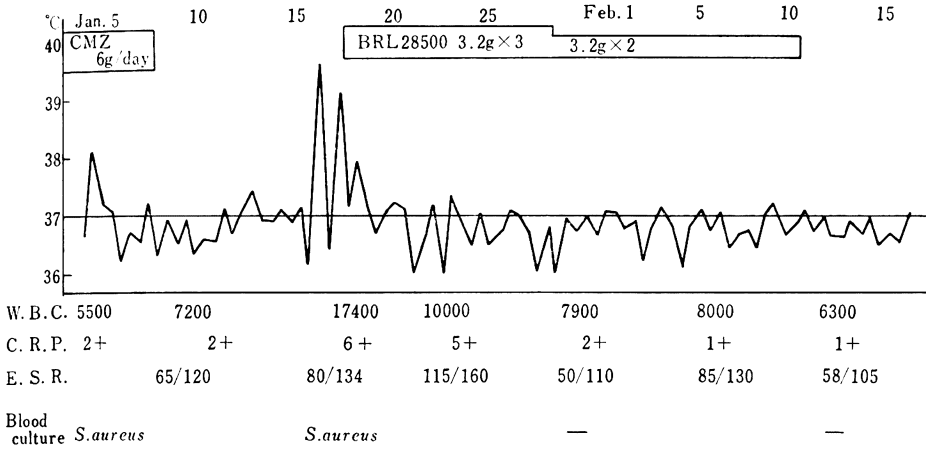


Table 2 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Eos. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K-A)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	368	11.9	11,400	2	38	30	4.9	20	1.1
	After	305	9.5	9,200	0	20	17	4.4	16	0.8
2	Before	391	12.2	5,900	3	26	16	6.5	18	1.5
	After	421	13.0	7,200	1	40	22	12.0	15	1.1
3	Before	496	16.5	10,200	7	24	25	5.8	20	0.9
	After	474	15.4	7,300	14	92	94	4.4	7	0.7
4	Before	303	14.0	27,800	0	20	15	27.0	20	3.6
	After	357	12.5	8,400	1	87	36	19.6	7	0.6
5	Before	426	13.3	13,400	1	23	12	14.9	14	0.8
	After	387	12.1	5,200	0	17	10	11.6	11	0.6
6	Before	262	8.4	12,900	0	75	37	16.5	20	0.6
	After	287	9.4	6,500	3	73	35	23.0	13	0.4
7	Before	470	14.6	10,400	0	57	43	8.1	16	0.8
	After	432	12.7	6,400	2	25	38	8.1	13	0.4
8	Before	318	10.4	12,000	0	25	9	10.3	17	1.3
	After	299	7.4	11,200	1	20	8	9.2	19	1.4
9	Before	408	12.6	9,200	24	12	9	8.9	34	1.3
	After	373	11.6	6,500	7	9	5	7.4	27	1.0
10	Before	286	8.7	11,900	3	12	2	7.6	17	1.0
	After	315	9.6	7,200	2	12	4	9.2	15	0.8
11	Before	453	13.9	6,600	13	9	8	7.5	18	0.8
	After	443	13.6	5,900	6	17	19	6.8	17	0.9
12	Before	298	9.2	30,800	0	22	21	7.6	20	0.7
	After	308	9.8	6,300	1	13	10	7.4	13	0.5
13	Before	347	10.2	28,900	0	56	31	8.0	41	1.5
	After	370	10.7	7,600	1	21	25	8.1	17	0.6

一過性の GOT・GPT 上昇が認められた。

なお、BRL 28500 投与に伴う自覚的な異常反応は全ての症例において全く認められなかった。

III. 総括ならびに考按

BRL 28500 は TIPC に β -lactamase 阻害剤である CVA を配合することにより、 β -lactamase 産生による TIPC 耐性菌にも抗菌力を発揮させようと考えられた製剤である¹⁻³⁾。今回検討した臨床分離菌に対する BRL 28500 の抗菌力をみても、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対しては TIPC の抗菌力よりすぐれ、 10^8 cfu/ml 接種での成績をみると、これらの菌種の被検菌 142 株中 124 株、87.3% は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の BRL 28500 により発育阻止されることが認められた。しかしながら、*P. aeruginosa* 及び *S. marcescens* に対する BRL 28500 の抗菌力は TIPC と差がなく、CVA 添加の効果は認められなかった。

肺炎 7 例、肺化膿症 1 例、感染を伴った気管支拡張症 2 例、感染を伴った気管支喘息 1 例、敗血症 1 例、敗血症兼腎盂腎炎 1 例、計 13 例に対して BRL 28500 1 日 $3.2\text{g} \sim 6.4\text{g}$ (敗血症 1 例のみは 9.6g) を $3 \sim 23.5$ 日間投与した。13 例中 8 例は 70 歳以上の高齢者であり、鬱血性心不全、悪性腫瘍、重症糖尿病、尿路結石などの宿主側難治要因をもつ患者が 5 例存在したにも拘わらず、有効 8 例、やや有効 1 例の臨床効果が認められた。無効 4 例中 2 例は *P. aeruginosa* 感染症であり、*P. aeruginosa* に対しては CVA 添加により抗菌力の増強が認められない *in vitro* の成績、ならびにこれら 2 例に対する TIPC の投与量が 1 回 1.5g 宛 1 日 2 回と過少であったことが、臨床的にも細菌学的にも無効に終わった原因ではないかと考えられた。*E. coli* を血液および尿から分離した敗血症兼腎盂腎炎は BRL 28500 投与により解熱し、血液培養も陰性化し、敗血症に対してはすぐれた治療効果を示したが、尿中 *E. coli* を除菌し得ず、BRL 28500 投与中止 1 週後には膿尿の増加が認められたためにやや有効と判定したが、尿路結石の存在が治療効果を悪化さ

せた原因と考えられた。脳梗塞に合併した敗血症患者から分離された *S. aureus* は DMPPC, cephem 耐性菌であり、CMZ 投与によっても効果を収めることが不可能な症例であったが、BRL 28500 投与により臨床的にも細菌学的にも有効の成績が認められ、 β -lactamase 阻害剤を配合した本剤の有用性を確認することが出来た。

BRL 28500 を投与した 13 例すべてにおいて自覚的な異常反応は認められず、一方、BRL 28500 投与前後に実施した臨床検査成績では、3 例において GOT, GPT の上昇あるいは好酸球増多が BRL 28500 投与中あるいは投与後に認められたが、いずれも一過性で、かつ、その程度は軽度であった。

以上、BRL 28500 は、*in vitro* 抗菌活性において TIPC に CVA を配合した効果が明らかに認められると共に、内科系感染症に対する治療効果をみても緑膿菌感染症を除けば、他剤耐性感染症を含めてかなりの難治症例に対してもすぐれた治療効果が認められ、一方、安全性の面でもとくに問題は認められなかったことから、有用な抗菌薬の一つになり得るものと考えられる。

(本論文の要旨は第 33 回日本化学療法学会総会において発表した)。

文 献

- 1) 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
- 2) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 455~470, 1980
- 3) 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

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

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, MINORU YOSHIYAMA,
AKIHITO MURATA, SHINICHI TANIZAWA, KAZUO SAKAMOTO and HIROZUMI SAKAI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU

Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

The antimicrobial activity of BRL 28500, a formulation of ticarcillin (TIPC 15 parts) and the β -lactamase inhibitor, clavulanic acid (CVA 1 part), against clinically isolated organisms was compared with that of TIPC alone and piperacillin (PIPC). In clinical studies, BRL 28500 was administered to 13 patients with infections and the effectiveness and safety were evaluated. The following results were obtained:

The peaks of the MIC distributions of BRL 28500 against various organisms were 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (*S. aureus*), 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (*E. coli*), 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (*K. pneumoniae*), 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (*P. mirabilis*), 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (*P. vulgaris*), 50 $\mu\text{g/ml}$ (*P. aeruginosa*) and 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (*S. marcescens*) at an inoculum size of 10^8 cells/ml. The antimicrobial activity of BRL 28500 was superior to that of TIPC against all organisms except *P. aeruginosa* and *S. marcescens*, and potentiation of the activity of CVA was observed. When an inoculum size 10^8 cells/ml was used the antimicrobial activity of BRL 28500 against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. vulgaris* was superior to both TIPC and PIPC.

BRL 28500 was administered to 7 patients with pneumonia, 1 with a lung abscess, 2 with infected bronchiectasis, 1 with infected asthma, 1 with septicemia and 1 with septicemia and pyelonephritis, at a dose of 1.6 or 3.2 g, two times a day (three times in the case of septicemia) by drip infusion for between 3 and 23.5 days. Clinical evaluation was rated good in 8 patients, fair in 1, and poor in 4.

No side effects were observed and no abnormal laboratory findings except transient increases of eosinophils, GOT and GPT in 1 patient, GOT in 1, and GOT and GPT in 1 were observed.