

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄・石丸敏之・仁保喜之

九州大学第一内科, 医療技術短大部

Clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1 : 15 に配合した注射用抗生物質製剤である BRL 28500 について基礎的, 臨床的検討を行った。

BRL 28500 の臨床分離菌に対する抗菌力を接種菌量が 10^8 cells/ml のときの MIC で測定したところ, MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合は, *S. aureus* 100%, *E. faecalis* 7%, *E. coli* 44%, *K. pneumoniae* 86%, *K. oxytoca* 50%, *E. cloacae* 54%, *E. aerogenes* 50%, *S. marcescens* 23%, *P. mirabilis* 100%, *P. vulgaris* 69%, *M. morgani* 33%, *Citrobacter* spp. 23%, *P. aeruginosa* 4%, *P. cepacia* 0%, *A. calcoaceticus* 50% で, TIPC に比して *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. vulgaris* などに対する抗菌力の改善がみられた。

BRL 28500 の 1.6 g と 3.2 g とを 6 名の健康成人に 30 分間点滴静注したとき, 血清中濃度のピーク値は 1.6 g のとき TIPC 113.7, CVA $5.6 \mu\text{g/ml}$ で, 3.2 g のときはそれぞれ 228.1, 11.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, $T_{1/2}(\beta)$ は TIPC が 1.28 と 1.22 時間, CVA が 0.99 と 1.16 時間といずれも近似し, 両者間に明らかな dose response が認められた。このときの 8 時間後までの尿中排泄率は TIPC が 80 と 72%, CVA が 52 と 50% であった。

肺炎 4 例, 肋膜炎 1 例, 気管支炎 2 例, 細気管支炎 1 例, 敗血症 1 例の計 9 例に, うち 4 例は他の部位の感染症を合併していたが, BRL 28500 を 1 日 3.2~12.8 g, 2~18 日間使用し, 有効 4 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 判定不能 3 例であった。副作用として 1 例に腹痛が認められ, GOT, GPT, ALP の上昇が 2 例に認められた。

BRL 28500 は Fig. 1 に示すような clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) が 1 : 15 (力価比) の比率で配合された注射用抗生物質製剤である。TIPC はすでに広く臨床で使用されている広域スペクトラムのペニシリン系抗生物質であり, ペニシリンナーゼ型の β -ラクタマーゼによる加水分解を受けやすく不安定であるという弱点があった¹⁾。一方, CVA はそのもの自体の抗菌力は弱いものの β -ラクタマーゼとは不可逆的に結合し, β -ラクタマーゼ阻害剤としての作用のあることが明らかにされ¹⁻³⁾, すでに amoxicillin (AMPC) との 2 : 1 の合剤の内服剤 (augmentin) でその有用性が確認されている⁴⁾。そこで, TIPC と CVA の配合剤についてもその有用性が検討され, 注射剤として開発されつつある。

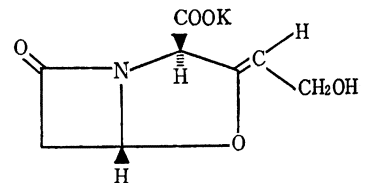
われわれは BRL 28500 および TIPC, CVA の最近の臨床分離株に対する抗菌力をみるとともに, BRL 28500 を健康成人に点滴静注したときの TIPC および CVA の血清中濃度と尿中排泄率を測定した。さらに, BRL 28500 を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

I. 材料および方法

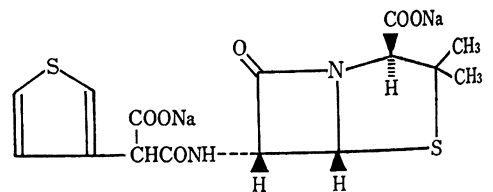
1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から, 主として昭和 58 年 1 月から昭和 59 年 1 月までの間に分離された *S. aureus* 26 株, *E. faecalis* 27 株, *E. coli* 27 株, *K. pneumoniae* 22 株, *K. oxytoca* 4 株, *E. cloacae*

Fig. 1 Chemical structure of clavulanic acid(CVA) and ticarcillin (TIPC)



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

cae 26 株, *E. aerogenes* 2 株, *S. marcescens* 26 株, *P. mirabilis* 9 株, *P. vulgaris* 16 株, *M. morgani* 3 株, *Citrobacter* spp. 22 株, *P. aeruginosa* 28 株, *P. cepacia* 2 株, *A. calcoaceticus* 2 株について, 日本化学療法学会標準法⁵⁾に準じて BRL 28500 と TIPC, CVA, さらに対照としての AMPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお, 測定培地にはミュラーヒントン寒天培地 (BBL) を用い, 接種菌液は感受性測定用ブイヨン (日水) にて一夜増菌培養したものを滅菌生食液で 100 倍に希釈したもの (Inoculum size: 10^6 cells/ml と表示) を用いた。

2. 血清中及び尿中 TIPC, CVA 濃度測定

Table 1 に示すような 24 歳から 38 歳までの健康成人に, 4 週間の間隔をおいて cross over 法にて BRL 28500 の 1.6 g と 3.2 g とを 100 ml の注射用生理食塩液に溶解し, 30 分間で点滴静注したときの血清中及び尿中の TIPC と CVA の濃度と尿中排泄量の測定を行った。すなわち, 点滴静注開始前, 開始後 15 分, 終了直後, 終了後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間に約 5 ml 採血し, 凝固したのち血清を分離し, 直ちに凍結した。同時に点滴静注開始前, 開始時から 2, 4, 6, 8 時間後に完全に排尿させ, それぞれの尿量を測定するとともに, その 0.5 ml を 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) 4.5 ml に入れ, 10 倍に希釈して凍結した。これらの血清及び尿は TIPC と CVA 濃度測定時まで -70°C に保存し, 5 日以内に測定した。

TIPC 濃度の測定は *P. aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とする Bioassay 法によった。すなわち, Nutrient broth (Oxoid) で 37°C , 16 時間増菌培養した菌液を 0.1% になるように加えた Antibiotic medium No. 2 (Difco) の薄層寒天平板培地を用いたカップ法で測定した。また, CVA 濃度の測定は *K. pneumoniae* ATCC

29665 を検定菌とする Bioassay 法によった。すなわち, Tryptone soya broth (Oxoid) で 37°C , 16 時間増菌培養した菌液を 3% になるように加えた benzylpenicillin 60 $\mu\text{g/ml}$ 含有 Nutrient agar (Difco) の寒天平板培地を用いたカップ法で測定した。これらの標準希釈液作成には血清のときはヒト血清, 尿のときは 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を用いた。

得られた血清中濃度の経時的推移については two-compartment open model により薬動学的解析を行い, 最小二乗法による各種薬動学的係数を算出した。

3. 臨床効果と副作用の有無の検討

昭和 59 年 2 月より昭和 60 年 9 月の間に九州大学第一内科に入院した肺炎 4 例 (うち 2 例はそれぞれ喉頭炎と置換弁心内膜炎を合併), 肋膜炎 1 例, 気管支炎及び細気管支炎 3 例 (うち 1 例は尿路感染症を合併), 歯肉炎からの敗血症 1 例の計 9 例に BRL 28500 を投与し, その臨床効果と副作用の有無を観察した。

BRL 28500 の投与法は, 1 回 1.6~3.2 g をソリタ T-3 液 200 ml に溶解して 1 時間点滴静注を原則としたが, ときに生理食塩液 40 ml に溶解して, 3 分以上かけてゆっくり静注した。また, 1 日に朝夕 2 回投与するのを原則としたが, 重症度に応じて 1 日 3~4 回に増量した。なお, BRL 28500 の使用前に 300 $\mu\text{g/ml}$ 含有の皮内テスト液で皮内反応が陰性であることを確認してから使用した。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失, 臨床検査成績の正常化などによった。すなわち, 解熱がみられ, 自覚症状が消失し, 起炎菌の消失と臨床検査成績の正常化がみられたものを「有効」とし, とくに 1 週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても, 起炎菌が消失しなかったり, 臨床検査成績の改善が不十分であったり, 逆に臨床

Table 1 Background of healthy volunteers

No.	Name	Age	Sex	Height (cm)	Body weight (kg)	Body surface area (m ²)
1	O. S.	38	M	175	75	1.90
2	Y. M.	37	M	174	70	1.84
3	Y. N.	30	M	170	55	1.63
4	H. N.	30	M	161	57	1.59
5	Y. H.	24	M	173	70	1.87
6	H. M.	23	M	170	73	1.90
Mean \pm SD		30.3 \pm 6.3		170.5 \pm 5.1	66.7 \pm 8.5	1.79 \pm 0.14

検査成績や起炎菌の改善がみられても、自覚症状の改善が十分でなかったものを「やや有効」とした。さらに、自覚症状の改善や起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。また、抗生剤の適応疾患でなかったときや、BRL 28500 の使用が基礎疾患の悪化のために短期間であったときなどは「判定不能」とした。

細菌学的効果の判定は、BRL 28500 投与前後の起炎菌の消長から「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌の明らかでなかったときや経時的変化が検索できなかったとき「不明」とした。また、喀痰の喀出がなくなり、菌検索ができなくなったとき「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の BRL 28500 使用前後の変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について、BRL 28500 の MIC を測定するとともに、同時に測定した TIPC, AMPC, CVA の MIC と比較検討した。

S. aureus 26 株では、Table 2 のように、BRL 28500 はすべて 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、その多くは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。TIPC は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、その多くは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、BRL 28500 が 1 段階優れた抗菌力であった。AMPC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 3 株、11% あったが、25 $\mu\text{g/ml}$ も 1 株あり、多くが 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、BRL 28500 の方が一定した抗菌力であった。CVA はすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

E. faecalis 27 株では、Table 3 のように、BRL 28500 は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株、7% のほかは 25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、その多くは 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。TIPC は BRL

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* (26 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVA

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500				4 (15)	22 (100)						
TIPC				1 (4)	2 (11)	22 (96)	1 (100)				
AMPC	1 (4)	2 (11)		9 (46)	8 (77)	5 (96)		1 (100)			
CVA								26 (100)			

(): Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *E. faecalis* (27 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVA

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500				2 (7)				1 (11)	17 (74)	4 (89)	3 (100)
TIPC				1 (4)	1 (7)				11 (48)	11 (89)	3 (100)
AMPC	1 (4)	9 (37)	13 (85)		1 (89)			3 (100)			
CVA								2 (7)			25 (100)

(): Cumulative percent

28500 とほぼ等しい抗菌力であった。AMPC はすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、しかも 23 株、85% が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、BRL 28500 の方が非常に劣っていた。CVA は 25 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株のほかは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

E. coli 27 株では、Table 4 のように、BRL 28500 は 11 株、41% が 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、その他は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に幅広く分布し、50~100 $\mu\text{g/ml}$ が 12 株、44% と多かった。TIPC は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ が 12 株、44% で BRL 28500 とほぼ等しい抗菌力であったが、その他は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、BRL 28500 より劣っていた。AMPC は 11 株、41% が 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、その他は 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、BRL 28500 の方が優れていた。CVA は 22 株、81% が 25 $\mu\text{g/ml}$ で、その他は 50 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であった。

K. pneumoniae 22 株では、Table 5 のように、BRL 28500 は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布していたが、そ

の多くは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合が 86% であった。TIPC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株、9% を除くと 50 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 15 株、68% と多く、BRL 28500 の方が 4 段階近く優れていた。AMPC はすべて 50 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、100 $\mu\text{g/ml}$ が 68% と多く、BRL 28500 の方が優れていた。CVA はすべて 25~50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

K. oxytoca 4 株では、Table 6 のように、BRL 28500 は 2 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、残りが 25 と 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。TIPC、AMPC いずれもすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、BRL 28500 の方が優れていた。CVA は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

E. cloacae 26 株では、Table 7 のように、BRL 28500 は 14 株、54% が 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、その他は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 6 株、23% に認められた。TIPC は 14 株が 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、5 株が 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ で、25 $\mu\text{g/ml}$ 以下が

Table 4 Susceptibility of *E. coli* (27 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVA

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500				5 (19)	6 (41)		1 (44)	1 (48)	8 (78)	4 (93)	2 (100)
TIPC				5 (19)	5 (37)	1 (41)	1 (44)				15 (100)
AMPC				2 (7)	3 (19)	6 (41)				2 (98)	14 (100)
CVA								22 (81)	3 (89)	1 (95)	1 (100)

(): Cumulative percent

Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* (22 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVA

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500					2 (9)	4 (27)	13 (86)	2 (95)	1 (100)		
TIPC					2 (9)				2 (18)	3 (32)	15 (100)
AMPC									3 (14)	4 (32)	15 (100)
CVA								12 (55)	10 (100)		

(): Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *K. oxytoca* (4 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVAInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500							2 (50)	1 (75)		1 (100)	
TIPC											4 (100)
AMPC											4 (100)
CVA								1 (25)	3 (100)		

() : Cumulative percent

Table 7 Susceptibility of *E. cloacae* (26 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVAInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500					9 (35)	5 (54)		2 (62)	2 (69)	2 (77)	6 (100)
TIPC					7 (27)	7 (54)	1 (58)	4 (73)		2 (81)	5 (100)
AMPC							1 (4)		1 (8)	1 (12)	23 (100)
CVA						1 (4)	1 (8)	1 (12)			23 (100)

() : Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *E. aerogenes* (2 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVAInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500					1 (50)				1 (100)		
TIPC					1 (50)				1 (100)		
AMPC											2 (100)
CVA								1 (50)			1 (100)

() : Cumulative percent

73% を占め、その他は 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、BRL 28500 が劣っているものがあった。AMPC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株、4% を除くと 50 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であったが、大部分が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、BRL 28500 の方が非常に優れていた。CVA は 3 株、12% が 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、残りは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

E. aerogenes 2 株では、Table 8 のように BRL 28500 は 3.13 と 50 $\mu\text{g/ml}$ で、TIPC とは全く同じで、AMPC はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と劣っていた。CVA は 25 と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

S. marcescens 26 株では、Table 9 のように、BRL 28500 は 6 株、23% が 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であったが、その他は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、12 株、46% が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。TIPC は 6 株が 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と BRL 28500 と同じであったが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 16 株と多くなっていた。AMPC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ が 2 株にすぎず、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 22 株、85% と BRL 28500 より

も多かった。CVA はすべて 50 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であったが、大部分が 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. mirabilis 9 株では、Table 10 のように、BRL 28500 はすべて 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。TIPC もすべて 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、BRL 28500 と等しく、AMPC は大部分の株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、1 株が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、BRL 28500 の方がわずかに優れていた。CVA はすべて 50~100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. vulgaris 16 株では、Table 11 のように、BRL 28500 は 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布したが、6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ が多く 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 69% であった。TIPC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 50% で、6 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であり、BRL 28500 の方が MIC の大きいところで優れていた。AMPC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株のほかは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、BRL 28500 の方がはるかに優れていた。CVA はすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であった。

Table 9 Susceptibility of *S. marcescens* (26 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVA

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500						3 (12)	3 (23)	1 (27)	5 (46)	2 (54)	12 (100)
TIPC						3 (12)	3 (23)	2 (31)	1 (35)	1 (38)	16 (100)
AMPC			1 (4)				1 (8)		1 (12)	1 (15)	22 (100)
CVA									3 (12)	21 (92)	2 (100)

(): Cumulative percent

Table 10 Susceptibility of *P. mirabilis* (9 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVA

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500			3 (33)	6 (100)							
TIPC			2 (22)	7 (100)							
AMPC				8 (89)	1 (100)						
CVA									3 (33)	6 (100)	

(): Cumulative percent

Table 11 Susceptibility of *P. vulgaris* (16 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVAInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500				1 (6)	1 (13)	4 (38)	5 (69)	1 (75)	3 (94)	1 (100)	
TIPC				1 (6)		4 (31)	3 (50)	2 (63)		3 (81)	3 (100)
AMPC				1 (6)							15 (100)
CVA								2 (13)	5 (44)	5 (75)	4 (100)

(): Cumulative percent

Table 12 Susceptibility of *M. morgani* (3 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVAInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500				1 (33)				1 (67)	1 (100)		
TIPC					1 (33)			1 (67)	1 (100)		
AMPC								1 (33)			2 (100)
CVA										2 (67)	1 (100)

(): Cumulative percent

Table 13 Susceptibility of *Citrobacter* spp. (22 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVAInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500				1 (5)		3 (18)	1 (23)	1 (27)		3 (41)	13 (100)
TIPC				1 (5)		1 (9)	2 (18)		1 (23)		17 (100)
AMPC											22 (100)
CVA								4 (18)	17 (95)	1 (100)	

(): Cumulative percent

M. morgani 3株では, Table 12 のように, BRL 28500 は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の1株のほか, 25~50 $\mu\text{g/ml}$ で, TIPC と大差なかった。AMPC は 25 $\mu\text{g/ml}$ の1株のほかは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で, BRL 28500 の方が優れていた。CVA はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であった。

Citrobacter spp. 22 株では, Table 13 のように, BRL 28500 は 6 株, 27% が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, その他は 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であった。TIPC は 4 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, 16 株, 77% が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で, BRL 28500 の方がごくわずかに優れていた。AMPC はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, BRL 28500 の方に優れたものがあつた。CVA はすべて 25~100 $\mu\text{g/ml}$ であつた。

P. aeruginosa 28 株では, Table 14 のように, BRL 28500 は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, 50 $\mu\text{g/ml}$ が 12 株, 43% と最も多かつた。TIPC は BRL 28500 とほぼ等しい分布であり, AMPC はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と劣つていた。CVA もすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であつた。

P. cepacia 2 株では, Table 15 のように BRL 28500 は 50 と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, 他の 3 剤がすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるのと比べると, わずかに優れていた。

A. calcoaceticus 2 株では, Table 16 のように, BRL 28500 は 12.5 と 50 $\mu\text{g/ml}$ であり, TIPC と大差ないものの, AMPC より 1 段階優れた成績であつた。CVA は 12.5 と 25 $\mu\text{g/ml}$ であつた。

2. 血清中 TIPC, CVA 濃度と尿中排泄率

a) BRL 28500 の 1.6 g 点滴静注時

健康成人男子 6 名に BRL 28500 の 1.6 g を 30 分間かけて点滴静注したときの血清中 TIPC 濃度は Table 17 に示したように, 点滴終了時に 97.4~136.5 $\mu\text{g/ml}$, 平均 113.7 $\mu\text{g/ml}$ の最高値となり, 30 分後には 50.5~63.2, 平均 55.4 $\mu\text{g/ml}$ と半減し, 以後はやや緩徐に減少して, 平均値で 2 時間後 24.5, 4 時間後 6.0, 6 時間後 2.0 $\mu\text{g/ml}$ となり, 8 時間後には測定限界の 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下となつた。一方, 血清中 CVA 濃度は点滴終了時

Table 14 Susceptibility of *P. aeruginosa* (28 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVA

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500							1 (4)	3 (14)	12 (57)	5 (75)	7 (100)
TIPC							1 (4)	5 (21)	12 (64)	4 (74)	6 (100)
AMPC											28 (100)
CVA											28 (100)

(): Cumulative percent

Table 15 Susceptibility of *P. cepacia* (2 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVA

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500									1 (50)		1 (100)
TIPC											2 (100)
AMPC											2 (100)
CVA											2 (100)

(): Cumulative percent

Table 16 Susceptibility of *A. calcoaceticus* (2 strains) to BRL 28500, TIPC, AMPC and CVAInoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BRL 28500							1 (50)		1 (100)		
TIPC							1 (50)			1 (100)	
AMPC								1 (50)			1 (100)
CVA							1 (50)	1 (100)			

(): Cumulative percent

Table 17 Serum concentration of TIPC and CVA after BRL 28500 1.6g D.I.

Drug	Case No.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
		0hr.	0.25hr.	0.5hr.	0.75hr.	1.0hr.	1.5hr.	2.0hr.	2.5hr.	3.5hr.	4.5hr.	6.5hr.	8.5hr.
TIPC	1	0	61.52	136.45	86.90	63.22	49.88	41.16	33.18	16.03	10.17	3.19	<0.78
	2	0	86.88	97.43	79.30	50.48	41.20	28.08	21.71	9.05	5.04	1.39	<0.78
	3	0	107.66	110.37	87.69	59.69	43.74	33.04	22.41	10.30	5.62	1.97	<0.78
	4	0	62.67	115.32	79.53	53.96	39.27	26.01	17.56	6.75	2.86	<0.78	<0.78
	5	0	77.05	118.80	80.80	52.23	48.70	32.46	25.97	12.08	6.62	1.60	<0.78
	6	0	87.80	103.97	83.35	52.57	45.90	29.81	25.97	10.59	5.88	1.76	<0.78
	Mean \pm S.D.	0	80.60 17.45	113.72 13.54	82.93 3.68	55.36 4.98	44.78 4.17	31.76 5.31	24.47 5.29	10.80 3.12	6.08 2.40	1.98 0.71	- -
CVA	1	0	3.61	6.41	3.42	2.59	1.76	1.38	0.97	0.56	0.28	<0.08	<0.08
	2	0	4.93	4.96	3.35	2.30	1.29	0.96	0.65	0.31	0.16	<0.08	<0.08
	3	0	5.96	5.27	3.17	2.15	1.43	1.03	0.66	0.37	0.18	<0.08	<0.08
	4	0	3.50	6.04	3.50	2.37	1.43	0.93	0.62	0.28	0.11	<0.08	<0.08
	5	0	4.58	5.65	3.31	2.26	1.67	1.11	0.84	0.47	0.24	<0.08	<0.08
	6	0	5.08	5.16	3.50	2.17	1.64	1.06	0.71	0.38	0.16	<0.08	<0.08
	Mean \pm S.D.	0	4.61 0.94	5.58 0.56	3.38 0.13	2.31 0.16	1.54 0.18	1.08 0.16	0.74 0.14	0.40 0.10	0.19 0.06	- -	- -

に 5.2~6.4, 平均 5.6 $\mu\text{g/ml}$ の最高値で, 15 分後には 3.2~3.5, 平均 3.4 $\mu\text{g/ml}$ で, 30 分後には 2.2~2.6, 平均 2.3 $\mu\text{g/ml}$ と最高値の 1/2 以下と減少した。6 名の値は比較的近似したもので, 平均値でみると, 2 時間後 0.7, 4 時間後 0.2 $\mu\text{g/ml}$ となり, 6 時間後には測定限界の 0.08 $\mu\text{g/ml}$ 以下と減少してしまった。

これらの測定値から算出された薬動学的パラメータは Table 18 のようになり, 6 名の平均値でみた $V_d(\beta)$ は TIPC 20.3 l, CVA 29.2 l と CVA の方がやや大きかったが, $T_{1/2}(\beta)$ はそれぞれ 1.28 時間と 0.99 時間で,

両者は比較的近似した数値であった。しかし, AUC は 172.8 と 6.9 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ と, 投与量比の 15:1 より更に比が大きくなり, 25:1 であった。

このときの尿中 TIPC と CVA 濃度と尿中排泄率をみたのが Table 19 であるが, TIPC は点滴開始から 2 時間後では 1,840~6,540 $\mu\text{g/ml}$ 平均 5,040 $\mu\text{g/ml}$ といった高濃度であり, 尿中排泄率は 21% という低率のものがあつたが, その他は 45~75% と良好で, 平均で 56% が排泄された。つぎの 2 時間では 480~2,770 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1,350 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高濃度が持続し, 平均の排泄率

Table 18 Calculated parameters of TIPC and CVA after BRL 28500 1.6g D.I.

Drug	Case No.	α (1/hr.)	β (1/hr.)	k_{12} (1/hr.)	k_{21} (1/hr.)	k_{13} (1/hr.)	V_p (L)	V_t (L)	$V_d(\beta)$ (L)	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr.)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	TBCL (ml/min.)	AUC (hr· μ g/ml)
TIPC	1	5.25	0.54	1.75	3.14	0.91	7.76	4.33	16.27	0.13	1.28	121.02	206.57
	2	4.78	0.66	1.43	2.93	1.08	8.55	4.18	19.18	0.15	1.05	163.08	153.30
	3	1.03	0.42	0.11	0.54	0.80	17.21	3.37	25.37	0.67	1.64	134.84	185.41
	4	5.45	0.85	1.84	2.80	1.67	7.17	4.73	16.12	0.13	0.81	181.59	137.81
	5	7.27	0.62	3.63	2.33	1.94	5.25	8.19	17.72	0.10	1.12	146.48	170.67
	6	1.32	0.39	0.27	0.70	0.74	17.48	6.85	27.37	0.52	1.77	136.67	182.92
CVA	Mean \pm S.D.	4.18 2.48	0.58 0.17	1.51 1.28	2.07 1.16	1.19 0.50	10.57 5.36	5.28 1.84	20.34 4.84	0.28 0.25	1.28 0.37	147.28 21.84	172.78 24.54
	1	5.77	0.63	2.45	2.49	1.46	8.60	8.46	26.97	0.12	1.10	215.05	7.75
	2	3.89	0.69	1.31	1.66	1.61	9.75	7.69	32.35	0.18	1.01	261.64	6.37
	3	10.46	0.71	5.04	1.67	4.46	4.10	12.37	30.95	0.07	0.97	254.07	6.56
	4	7.31	0.89	0.08	7.21	0.90	13.29	0.15	25.25	0.09	0.78	267.52	6.23
	5	4.46	0.61	0.74	3.57	0.77	13.41	2.76	30.51	0.16	1.13	223.71	7.45
6	4.76	0.72	1.57	2.59	1.32	10.21	6.19	29.01	0.15	0.97	243.66	6.84	
CVA	Mean \pm S.D.	6.11 2.45	0.71 0.10	1.87 1.75	3.20 2.09	1.75 1.37	9.89 3.44	6.27 4.33	29.17 2.66	0.13 0.04	0.99 0.12	244.28 21.05	6.87 0.61

Table 19 Urinary excretion of TIPC and CVA after BRL 28500 1.6g D.I.

Drug	Case No.	0-2 hr.			2-4 hr.			4-6 hr.			6-8 hr.			Total	
		C	A	R	C	A	R	C	A	R	C	A	R	A	R
		TIPC													
	1	6,452.7	774.32	51.62	2,765.0	353.92	23.59	1,172.9	111.43	7.43	501.6	42.64	2.84	1,282.3	85.49
	2	6,321.3	1,125.19	75.01	982.0	241.57	16.10	569.8	58.12	3.87	70.0	24.01	1.60	1,448.9	96.59
	3	6,538.9	1,000.45	66.70	483.5	245.62	16.37	301.9	62.19	4.15	170.2	20.76	1.38	1,329.0	88.60
	4	4,107.1	1,182.84	78.86	664.5	259.16	17.28	300.6	40.88	2.73	156.8	12.23	0.82	1,495.1	99.67
	5	1,841.4	311.20	20.75	1,315.1	298.53	19.90	368.3	83.24	5.55	246.0	24.60	1.64	717.6	47.84
	6	4,981.2	677.44	45.16	1,862.3	212.30	14.15	976.4	76.16	5.08	563.1	23.65	1.58	989.6	65.97
	Mean	5,040.4	845.24	56.35	1,345.4	268.52	17.92	615.0	72.00	4.78	284.6	24.65	1.63	1,210.4	80.68
	±S.D.	1,843.3	327.05	21.82	851.1	50.38	3.35	374.6	24.31	1.62	200.8	9.94	0.65	299.6	20.00
CVA															
	1	333.9	40.07	40.07	89.5	11.46	11.46	26.8	2.55	2.55	11.1	0.94	0.94	55.02	55.02
	2	291.3	51.85	51.85	33.4	8.22	8.22	15.0	1.53	1.53	1.9	0.65	0.65	62.25	62.25
	3	330.8	50.61	50.61	13.8	7.01	7.01	7.8	1.61	1.61	4.9	0.60	0.60	59.83	59.83
	4	193.5	55.73	55.73	20.3	7.92	7.92	7.8	1.06	1.06	4.1	0.32	0.32	65.03	65.03
	5	93.9	15.87	15.87	41.8	9.49	9.49	10.6	2.40	2.40	6.5	0.65	0.65	28.41	28.41
	6	251.7	34.23	34.23	56.7	6.46	6.46	20.2	1.58	1.58	15.7	0.66	0.66	42.93	42.93
	Mean	249.2	41.39	41.40	42.6	8.43	8.43	14.7	1.79	1.78	7.4	0.64	0.65	52.25	52.27
	±S.D.	92.6	14.86	14.85	27.6	1.82	1.83	7.6	0.57	0.55	5.1	0.20	0.20	14.03	13.98

C : Concentration (µg/ml) A : Amount of urinary excretion (mg) R : Urinary excretion rate (%)

は 18% であった。4~6 時間の尿中濃度は 300~1,170, 平均 610 $\mu\text{g/ml}$ で、排泄率の平均は 4.8% と少なくなった。6~8 時間の尿中濃度は 70~560 $\mu\text{g/ml}$ で、平均尿中排泄率は 1.6% と低値であった。そこで、点滴開始時から 8 時間後までの TIPC の累積尿中排泄率は 48~97%, 平均 81% であった。一方、CVA は最初の 2 時間は 94~334 $\mu\text{g/ml}$, 平均 250 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度が得られたものの、TIPC 濃度の約 1/20 で、尿中排泄率も 16~56%, 平均 41% とやや低値であった。つぎの 2 時間尿の濃度及び排泄率の平均は 43 $\mu\text{g/ml}$, 8.4% であり、4~6 時間が 15 $\mu\text{g/ml}$, 1.8% と低値となった。6~8 時間尿は濃度が 2~16 $\mu\text{g/ml}$ となり、排泄率も平均 0.7% にすぎなかった。そこで、点滴開始時から 8 時間後までの累積尿中排泄率は 28~65%, 平均 52% であった。

b) BRL 28500 の 3.2 g 点滴静注時

同一健康成人 6 名に BRL 28500 の 3.2 g を点滴静注したときの血清中 TIPC 濃度は Table 20 の通りで、点滴終了時に 193.3~266.3 $\mu\text{g/ml}$, 平均 228.1 $\mu\text{g/ml}$ の最高値となり、その後の平均値の経時的推移をみると 30 分後も 147.1 $\mu\text{g/ml}$ と高値で、1 時間後に 93.8 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値の 1/2 以下となり、2 時間後 54.0, 4 時間後 14.9 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高濃度が持続した。しかし、6 時間後には 5.2 $\mu\text{g/ml}$ となり、8 時間後には半数が測定限界

の 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下となり、平均値では 1.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、CVA 濃度は点滴終了時に 10.6~12.7 $\mu\text{g/ml}$, 平均 11.5 $\mu\text{g/ml}$ の最高値となり、その後の平均値は 1 時間後に 6.1 $\mu\text{g/ml}$ と半減し、2 時間後 1.7, 4 時間後 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と低下し、6 時間後には測定限界の 0.08 $\mu\text{g/ml}$ 以下となるものも 1 例あって 0.14 $\mu\text{g/ml}$ であり、8 時間後は 0.08 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

これらの血清中 TIPC, CVA 濃度の平均値を投与量が 1.6 g のときと同時に図示したのが Fig. 2 であり、明らかに dose response があり、しかも CVA 値が TIPC に比べると 1/20 以下と低値であった。

これらの測定値から算出された薬動学的パラメータは Table 21 のようになり、6 名の平均値の $V_d(\beta)$ は TIPC が 17.3 l で CVA の 28.6 l と比べると小さく、投与量に比して CVA の血清中濃度が低値になっていた。しかし、 $T_{1/2}(\beta)$ はそれぞれ 1.22 と 1.16 時間と両者がほぼ一致していた。また、AUC は 381.4 と 15.7 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ と大きく異なっていた。

BRL 28500 の 3.2 g 点滴静注時の尿中 TIPC 及び CVA 濃度と尿中排泄率をみたのが Table 22 である。TIPC は点滴開始時から 2 時間後までは 5.6~18.1 $\mu\text{g/ml}$ と非常に高濃度で、つぎの 2 時間も 4.9~7.8 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度であり、4~6 時間が 0.6~2.5 $\mu\text{g/ml}$, 6~8 時

Table 20 Serum concentration of TIPC and CVA after BRL 28500 3.2g D.I.

Drug	Case No.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
		0hr.	0.25hr.	0.5hr.	0.75hr.	1.0hr.	1.5hr.	2.0hr.	2.5hr.	3.5hr.	4.5hr.	6.5hr.	8.5hr.
TIPC	1	0	188.81	266.03	191.06	158.50	110.32	91.43	76.61	37.43	22.71	9.92	3.14
	2	0	136.51	229.70	188.09	154.76	89.76	63.44	48.33	22.42	13.03	4.18	<0.78
	3	0	151.87	227.06	183.05	154.43	97.70	74.41	57.95	27.19	15.62	5.16	1.65
	4	0	170.87	205.24	168.22	143.40	79.19	56.45	40.76	16.49	8.05	2.62	<0.78
	5	0	116.25	247.26	161.34	129.03	93.60	70.27	51.43	32.91	14.65	5.42	1.79
	6	0	151.24	193.27	173.41	142.42	92.22	70.79	49.19	27.17	15.25	3.92	<0.78
	Mean ±S.D.	0	152.59 25.41	228.09 26.63	177.53 11.75	147.09 11.00	93.80 10.20	71.13 11.82	54.05 12.36	27.27 7.41	14.89 4.74	5.20 2.52	1.10 1.31
CVA	1	0	9.82	12.69	9.35	6.20	4.34	3.17	2.09	1.05	0.45	0.24	<0.08
	2	0	7.13	11.14	9.11	6.70	3.13	2.74	1.60	0.82	0.40	0.16	<0.08
	3	0	7.73	12.46	8.75	6.19	3.76	2.75	1.70	1.02	0.52	0.14	<0.08
	4	0	8.79	10.58	8.61	5.83	2.74	2.14	1.42	0.44	0.27	<0.08	<0.08
	5	0	6.68	11.31	7.00	5.07	4.36	3.04	1.62	0.91	0.49	0.19	<0.08
	6	0	8.78	11.01	7.65	6.31	3.72	2.40	1.49	0.80	0.42	0.10	<0.08
	Mean ±S.D.	0	8.16 1.18	11.53 0.85	8.41 0.91	6.05 0.56	3.68 0.65	2.71 0.39	1.65 0.24	0.84 0.22	0.43 0.09	0.14 0.08	— —

Table 21 Calculated parameters of TIPC and CVA after BRL 28500 3.2g D.I.

Drug	Case No.	α (1/hr.)	β (1/hr.)	k_{12} (1/hr.)	k_{21} (1/hr.)	k_{13} (1/hr.)	V_p (L)	V_t (L)	$V_d(\beta)$ (L)	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr.)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	TBCL (ml/min.)	AUC (hr· μ g/ml)
TIPC	1	3.74	0.49	1.01	2.47	0.75	7.99	3.28	15.54	0.19	1.40	104.67	477.67
	2	1.35	0.54	0.18	0.88	0.84	10.32	2.13	18.93	0.51	1.28	139.52	358.38
	3	1.53	0.57	0.18	1.18	0.73	11.95	1.81	16.59	0.45	1.22	127.13	393.29
	4	1.24	0.68	0.08	0.99	0.85	17.01	1.34	17.91	0.56	1.02	150.48	332.28
	5	6.10	0.57	2.74	1.36	2.57	4.45	8.98	17.27	0.11	1.21	139.77	357.73
	6	1.05	0.58	0.06	0.89	0.68	17.66	1.11	17.72	0.66	1.20	135.54	368.90
CVA	Mean \pm S.D.	2.50 2.02	0.57 0.06	0.71 1.06	1.30 0.61	1.07 0.74	11.56 5.14	3.11 3.00	17.33 1.17	0.41 0.22	1.22 0.12	132.85 15.73	381.38 51.12
	1	1.54	0.50	0.28	0.80	0.95	14.81	5.21	29.64	0.45	1.39	183.05	18.21
	2	1.43	0.48	0.22	0.69	1.00	14.58	4.64	35.33	0.49	1.43	219.59	15.18
	3	2.78	0.64	0.73	1.52	1.16	10.79	5.20	25.34	0.25	1.09	207.43	16.07
	4	1.71	0.70	0.22	1.05	1.14	17.41	3.62	29.22	0.41	0.99	236.07	14.12
	5	6.28	0.68	0.003	2.91	1.47	9.51	8.45	25.40	0.11	1.02	225.53	14.78
6	2.02	0.67	0.32	1.41	0.96	17.48	3.93	26.57	0.34	1.03	214.50	15.54	
	Mean \pm S.D.	2.63 1.85	0.61 0.10	0.30 0.24	1.40 0.81	1.11 0.20	14.10 3.32	5.18 1.73	28.58 3.79	0.34 0.14	1.16 0.20	214.36 18.18	15.65 1.42

Fig. 2 Serum Levels of TIPC and CVA after d.i.v. (0.5 h) administration of 1.6 and 3.2 g of BRL 28500 (n=6)

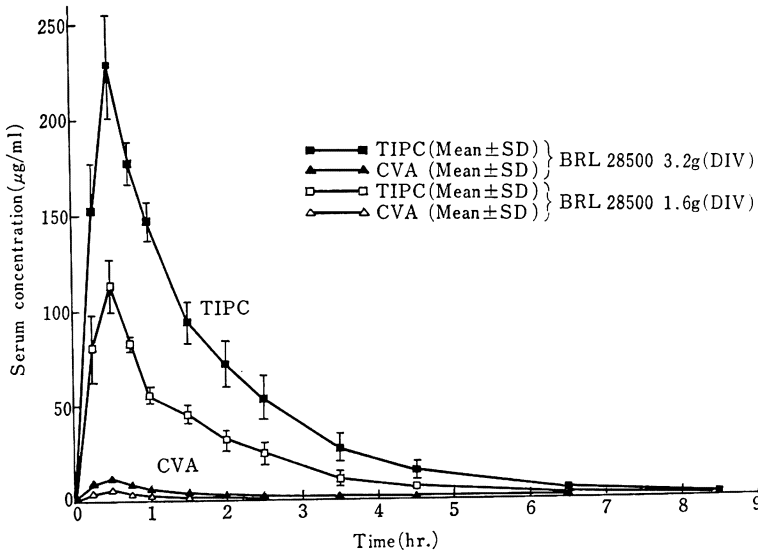
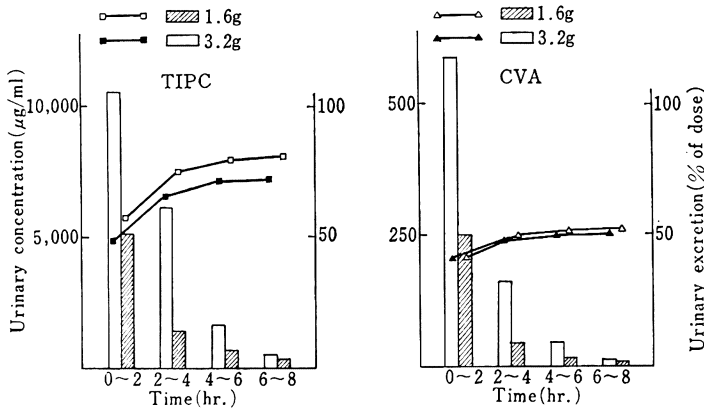


Fig. 3 Urinary excretions and concentrations of TIPC and CVA after d.i.v. (0.5 h) administration of 1.6 g and 3.2 g of BRL 28500 (n=6)



間が $0.1 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ と低下した。一方、CVA 濃度は最初の2時間が $310 \sim 690 \mu\text{g/ml}$ で、つぎの2時間は $117 \sim 223 \mu\text{g/ml}$ 、4~6 時間が $16 \sim 62 \mu\text{g/ml}$ 、6~8 時間が $4 \sim 21 \mu\text{g/ml}$ であり、TIPC 濃度の $1/20 \sim 1/40$ であった。このときの尿中排泄率をみると、TIPC は最初の2時間が 48%、つぎの2時間が 17.7% で、4~6 時間 4.2%、6~8 時間が 1.8% と少なくなっていた。8 時間後までの累積尿中排泄率は 71.9% であった。一方、CVA は最初の2時間が 40.5% と多かったものの、2~4 時間 7.1%、4~6 時間 1.7%、6~8 時間 0.7% と比較的値低で、8 時間後までの累積尿中排泄率は 49.9% であった。

これらの平均尿中濃度及び平均累積尿中排泄率を投与

量が 1.6 g のときと一緒に図示したのが Fig. 3 である。TIPC は投与量が多くなると尿中排泄率が低下する傾向にあったが、CVA はほとんど同じであり、尿中濃度はいずれも投与量に比例していた。

3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科入院患者の肺炎 4 例、肋膜炎 1 例、気管支炎及び細気管支炎 3 例、敗血症 1 例の計 9 例に BRL 28500 を使用したが、うち 4 例は他の部位の感染症も合併していた。症例は Table 23 に示すように、27 歳から 72 歳までの男子 3 例、女子 6 例で、いずれも何らかの基礎疾患を有しており、とくに白血病や再生不良性貧血、骨髄線維症、Sjögren 症候群といった難治性要因となるものが多かった。また、血清肝炎や慢性肝炎を合

Table 22 Urinary excretion of TIPC and CVA after BRL 28500 3.2g D.I.

Drug	Case No.	0 - 2 hr.			2 - 4 hr.			4 - 6 hr.			6 - 8 hr.			Total		
		C	A	R	C	A	R	C	A	R	C	A	R	A	R	
TIPC	1	8,658.8	1,316.14	43.87	6,517.8	690.89	23.03	2,484.9	213.70	7.12	727.6	114.96	3.83	2,335.7	77.86	
	2	12,619.2	1,526.92	50.90	6,155.3	455.49	15.18	2,018.3	125.13	4.17	289.0	40.46	1.35	2,148.0	71.60	
	3	5,640.3	1,302.91	43.43	5,546.1	504.70	16.82	847.3	123.71	4.12	240.6	53.65	1.79	1,985.0	66.17	
	4	18,093.5	1,990.29	66.34	5,672.2	385.71	12.86	1,302.2	93.76	3.13	139.7	29.20	0.97	2,499.0	83.30	
	5	8,387.6	1,308.47	43.62	4,863.5	379.35	12.65	648.0	73.87	2.46	600.8	43.86	1.46	1,805.6	60.19	
	6	10,009.8	1,221.20	40.71	7,856.8	769.97	25.67	2,217.1	133.03	4.43	779.0	45.18	1.51	2,169.4	72.31	
CVA	Mean	10,572.7	1,444.32	48.15	6,102.0	531.02	17.70	1,586.3	121.20	4.23	462.8	54.55	1.82	2,157.1	71.90	
	±S.D.	4,329.7	286.21	9.52	1,027.9	163.20	5.44	761.5	47.95	1.58	273.2	30.64	1.01	245.8	8.21	
	1	498.9	75.83	37.92	205.0	21.73	10.87	61.7	5.31	2.66	15.2	2.40	1.20	105.27	52.64	
	2	691.0	83.61	41.81	161.7	11.97	5.99	54.2	3.36	1.68	8.0	1.12	0.56	100.06	50.03	
	3	310.6	71.75	35.88	121.8	11.08	5.54	15.6	2.28	1.14	5.0	1.12	0.56	86.23	43.12	
	4	892.5	98.18	49.09	126.6	8.61	4.31	34.7	2.50	1.25	4.0	0.84	0.42	110.13	55.07	
CVA	5	471.6	73.57	36.79	117.1	9.13	4.57	32.9	3.75	1.88	14.8	1.08	0.54	87.53	43.77	
	6	676.5	82.53	41.27	223.8	21.93	10.97	58.9	3.53	1.77	21.5	1.25	0.63	109.24	54.62	
	Mean	590.2	80.91	40.47	159.3	14.08	7.05	43.0	3.46	1.73	11.4	1.30	0.65	99.74	49.90	
±S.D.	204.7	9.71	4.86	45.9	6.13	3.08	18.2	1.08	0.58	6.7	0.55	0.28	10.59	5.30		

C : Concentration (µg/ml) A : Amount of urinary excretion (mg) R : Urinary excretion rate (%)

Table 23 Clinical results of cases treated with BRL 28500

Case	Age	Sex	BW	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Antibiotics given before	Dose of BRL 28500 (g×day)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1. M.M.	56	M	43	Pneumonia	Myelofibrosis	<i>S. pneumoniae</i>	CLL 1.0 ×7	6.4×18	Good	Eradicated	—
2. C.Y.	72	F	36	Pneumonia	Aplastic anemia Diabetes mellitus Hepatitis	<i>S. pneumoniae</i>	LMOX 1.0 ×1	6.4× 3 3.2×13	Good	Eradicated	—
3. H.K.	56	F	36	1) Pneumonia 2) Laryngitis	Sjögren's syndrome Chronic hepatitis	1) <i>M. pneumoniae</i> 2) <i>S. aureus</i>	—	3.2× 5	Fair	1) Unknown 2) Eradicated	—
4. M.M.	62	F	46	1) Pneumonia 2) Infective Endocarditis	Mitral valve replacement	1),2) <i>M. pneumoniae</i>	—	6.4× 7	Poor	Unknown	—
5. C.K.	70	F	41	Pleuritis	Cholelithiasis Bronchial asthma	(<i>H. hemolyticus</i>)	—	3.2× 8	Unevaluated	(Eradicated)	Abdominal pain
6. T.N.	27	F	52	1) Chronic bronchitis 2) Acute cystitis 3) Panaritium	Aplastic anemia	1) <i>S. marcescens</i> <i>K. oxytoca</i> 2) <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> 3) Unknown	CMZ 2.0 ×2 GM 0.06×1	6.4×12	Good	1),2) Eradicated	—
7. T.N.	28	F	56	Chronic bronchitis	Aplastic anemia Hepatitis	<i>P. aeruginosa</i>	CMX 2.0 ×1	4.8× 4	Unevaluated	Persisted	—
8. K.O.	36	M	50	Bronchiolitis	ATL* Renal failure	<i>Candida</i> sp.	ABPC PIPC CTX	3.2× 2	Unevaluated	Unknown	—
9. T.F.	44	M	62	1) Sepsis 2) Gingivitis	AML*	1),2) <i>P. aeruginosa</i>	FOM 8.0 ×3	12.8× 8**	Good	1) Eradicated 2) Persisted	—

* ATL : Adult T-cell leukemia

** Coadministration with fosfomycin and ampicin

AML : Acute myeloblastic leukemia

Table 24 Laboratory findings of cases treated with BRL 28500

Case	Age	Sex	Hemanalysis							CRP	ESR	Liver function				Renal function and electrolyte				
			Hb	RBC	Ht	WBC	N(%)	E(%)	Th.			GOT	GPT	ALP	T.Bil	BUN	Cr.	Na	K	Cl
1. M.M.	56	M	4.5 4.5	149 151	14 13	7100 8700	32 26	3 1	41.6 20.0	2+ ±	168 155	19 22	23 35	114 151	0.4 0.3	12 11	0.7 0.6	138 139	3.8 4.2	102 106
2. C.Y.	72	F	7.4 8.6	243 233	25 29	1725 1450	59 60		2.0 2.4	5+ ±	10 11	143 119	223 187	683 677	1.9 1.8	12 12	0.6 0.6	142 144	2.6 2.4	99 94
3. H.K.	56	F	10.0 9.9	330 329	30 30	7400 8700	93	0	15.4	3+ ±	52 48	24 22	18 22	224 216	0.5 0.4	15 16	1.1 0.9	137 127	4.2 4.3	98 93
4. M.M.	62	F	12.6 13.1	438 431	35 36	7800 7600	82	0	13.9 17.4	4+ 4+	14 83	15 12	15 11	1	1.2 0.9	11 12	0.6 0.7	139 136	3.8 3.5	102 93
5. C.K.	70	F	12.2 12.2	412 423	39 38	11200 8500	73 69	9 5	26.6 24.4	2+ 1+	14 24	18 88	10 231	106 221	0.7 1.0	18 15	0.5 0.6	140 143	4.2 4.2	103 106
6. T.N.	27	F	8.4 8.0	296 274	23 23	1000 675	29 38	0 0	3.6 0.3	1+ -	7 13	18 14	31 20	54 21	1.0 0.6	13 12	0.9 1.0	141 142	3.9 3.5	103 106
7. T.N.	28	F	3.6 8.8	146 278	12 24	600 800	32 58	0 0	0.6 0.2	- ±	28 24	78 132	255 1160	118 116	0.6 1.4	12 10	0.9 0.8	142 140	3.6 3.6	108 104
8. K.O.	36	M	15.2	498	45	11800	75	0	14.6	6+	17	89	133	413	0.7	110	4.3	132	4.0	83
9. T.F.	44	M	4.1 9.0		16 26	400 1200	7 38	0 1	0.8 3.0	4+ 2+	154 150	32 46	53 214	83 114	1.5 0.4	19 12	1.1 0.7	134 135	4.3 3.9	95 100

併しているものが3例もあった。起炎菌と考えられたものは肺炎では *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* が各2例で、肋膜炎は結核性と考えられた。気管支炎は *S. marcescens*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* によるもので、細気管支炎例は以前 *H. influenzae* がしばしば検出されていたが、抗生剤の前投与により *Candida* のみしか検出されなかった。また、敗血症は *P. aeruginosa* によるもので、歯肉炎由来のものと診断された。尿路感染症の合併例は *E. coli* と *E. faecalis* によるものであった。抗生剤の投与されていたものが6例あったが、多くは1~3日間の投与で、うち1例はCCL 1日1g, 7日間投与で無効の *S. pneumoniae* 肺炎例であった。

BRL 28500 の使用量は1回 1.6~3.2g で、朝夕2回の点滴静注を原則としたが、なかに1日3回あるいは4回投与したものが1例ずつあった。また、使用期間は2日から18日間であった。敗血症例では fosfomycin (FOM) 8g と amikacin (AMK) 800mg の併用が行われ、後に cefsulodin (CFS) 8g と minocyclin (MINO) 200mg の併用が行われた。

臨床効果は *S. pneumoniae* による肺炎の2例はいずれも有効であったが、*M. pneumoniae* による肺炎でそれぞれ喉頭炎、置換弁心内膜炎の合併していた2例はやや有効と無効であった。*S. marcescens* と *K. oxytoca* による気管支炎、*E. coli* と *E. faecalis* による尿路感染症、さらに癩疽の合併していた例ではいずれにも有効であった。敗血症例は他剤の併用が行われていたものの有効と考えられた。その他の肋膜炎、気管支炎、細気管支炎の3例では、適応を誤っていたと考えられたり、短期間の使用に終わったりして、臨床効果が不明であった。そこで、全体として臨床効果のみをみると、有効4例、やや有効1例、無効1例、判定不能3例で、有効率は67%であった。細菌学的効果は菌消失5例、菌残存2例で、*S. pneumoniae* などはよく消失したが、*P. aeruginosa* が残存した。

副作用として、1例に腹痛がみられ、GOT, GPT, ALP の上昇がみられたが、胆石発作によるものと考えられた。BRL 28500 使用前後の臨床検査成績の変動をみたのが Table 24 であるが、上記の1例のほかに GPT と ALP の上昇が1例にみられ、他の1例の GOT, GPT の変化は基礎疾患の悪化によるものと考えられた。

III. 考 察

BRL 28500 は CVA と TIPC の 1:15 の合剤で TIPC の β -lactamase に対する弱点を補強するものとして β -lactamase 阻害剤である CVA が加えられた注射用抗生物質製剤である。そこで、BRL 28500 の臨床分離菌に対する抗菌力をみてみると、グラム陽性球菌では *S.*

aureus のすべてが 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示したが、*E. faecalis* にはほとんどが 50~100 $\mu\text{g/ml}$ と劣っており、むしろ AMPC の方がはるかに優れていた。その他のわれわれの検査できなかった *S. pyogenes* や *S. pneumoniae* に対する抗菌力の成績は少なく、標準株で 0.39 と 1.56 $\mu\text{g/ml}$ といった成績があるのみである¹⁾。グラム陰性桿菌では *E. coli*, *K. pneumoniae* といった PCase 型の β -lactamase 産生菌には TIPC の抗菌力の増強があり、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が *E. coli* では 50~100 $\mu\text{g/ml}$ に、*K. pneumoniae* では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にまで改善されている。CVA の量がもう少し多くなると更に改善されるのかも知れない。*Enterobacter* spp. や *Proteus* spp. *Pseudomonas* spp. *Citrobacter* spp. といった CSase 型の β -lactamase に対する CVA の作用は弱く、これらの菌種に対する TIPC の抗菌力の改善はほとんどないといってよいものであった。しかし、これらには TIPC そのものによる抗菌力がある程度改善されており、AMPC にないような抗菌力がみられている。そこで、BRL 28500 も少し大量に使用されると十分な抗菌力が発揮されると思われる。これらの成績は他施設でも同様に得られている。また、われわれの検査できなかった菌種のうち、*H. influenzae* には 0.20~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *B. fragilis* には 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力があるといわれている¹⁾。

BRL 28500 の吸収、排泄については、6名の健康成人男子に 1.6g と 3.2g とを 30分間点滴静注したときの血清中濃度と尿中排泄量を cross over 法にて検討した。すなわち、1.6g のときのピーク値は TIPC が 113.7, CVA が 5.6 $\mu\text{g/ml}$ で、3.2g のときが TIPC 228.1, CVA 11.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、その後の血清中濃度の推移をみても明らかな dose response が認められた。T_{1/2}(β) は TIPC が 1.28 と 1.22 時間、CVA が 0.99 と 1.16 時間とよく一致していた。しかし、TIPC と CVA との間では投与量の大きな違いもあって、ピーク値が 20:1 程度になっており、Vd(β) も 1:1.7 と違っている。また、当然のことながら AUC が大きく相違している。それでも T_{1/2}(β) は両剤間に大差がなかった。これを1時間点滴静注にすると、ピーク値が低下し、T_{1/2}(β) が短縮して、AUC も小さくなるようである。このときの尿中排泄をみると、最初の2時間に 1.6g のとき TIPC は 56%, CVA は 41%, 3.2g のとき TIPC 48%, CVA 40% と相当量が排泄され、8時間後までの累積で 1.6g のとき TIPC 72%, CVA 50% で、3.2g のとき 81% と 52% で、TIPC の方がよく排泄されるが、同時に投与量が多くなると尿への排泄が低下するといえる。その点 CVA はやや低率ながら投与量に関係しないよう

である。また、両剤とも胆汁中移行は良好なようで、喀痰中移行は TIPC は比較的良好であるが、CVA が不良のようである¹⁾。

BRL 28500 の臨床応用は呼吸器感染症を主に 9 例に使用したが、重篤な基礎疾患のあるものが多く、また明らかに適応を誤って使用した場合もあり、6 例の臨床効果しかみられなかったが、4 例に有効であり、有効率は 67% であった。S. pneumoniae による肺炎の 2 例、S. marcescens と K. oxytoca による気管支炎と E. coli と E. faecalis による尿路感染症の合併例、P. aeruginosa 敗血症に有効であった。また、M. pneumoniae による肺炎と心内膜炎例では心内膜炎を念頭に置いて BRL 28500 を用いたのであるが、適応の誤りともいえるだろう。全国集計¹⁾での内科領域の成績をみると、呼吸器感染症は 67.7%、尿路感染症 84.4%、敗血症 100% となっており、われわれの成績とほぼ一致しているといえる。また、起炎菌別では E. coli、K. pneumoniae、H. influenzae、P. mirabilis、S. pneumoniae、S. aureus などに 70% 以上の高い有効率が得られており、P. aeruginosa は 40% と悪い成績である。

副作用として 1 例に腹痛があり、GOT、GPT、ALP の上昇がみられたが、胆石症も確認されており、BRL 28500 によることも確定できなかった。そのほかに GPT、ALP 上昇が 1 例みられた。全国集計¹⁾をみると、副作用として発疹が最も多く、その発現率は 1.3% であり、

発熱、下痢がついで多くなっている。それでも薬剤の投与が中止された症例は 938 例中 21 例、2.1%にすぎず、比較的安全性の高い薬剤と思われる。また、臨床検査成績では GOT、GPT 上昇が 1.8%、好酸球増多が 1.3% に認められているが、高度の異常値を示したものは少ないようである。そこで、本剤の使用に際しては、これらの副作用の出現に注意するとともに、臨床検査値の変動も定期的のみておく必要がある。

文 献

- 1) 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
- 2) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11(5): 852~857, 1977
- 3) 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
- 4) 澤江義郎、岡田 薫、福嶋正孝、柳瀬敏幸: BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-2): 319~337, 1982
- 5) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

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

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI,
TOSHIYUKI ISHIMARU and YOSHIYUKI NIHO
The First Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyushu University

Studies have been performed on BRL 28500, a formulation of clavulanic acid (CVA 1 part) and ticarcillin (TIPC 15 parts). The results were as follows.

1. Antimicrobial activities

MICs of BRL 28500 against various clinical isolates were determined. With an inoculum size of 10^8 cells/ml, the percentage of strains with MICs less than $12.5 \mu\text{g/ml}$ was 100% for *S. aureus*, 70% for *E. faecalis*, 44% for *E. coli*, 86% for *K. pneumoniae*, 50% for *K. oxytoca*, 54% for *E. cloacae*, 50% for *E. aerogenes*, 23% for *S. marcescens*, 100% for *P. mirabilis*, 69% for *P. vulgaris*, 33% for *M. morgani*, 23% for *Citrobacter* spp., 4% for *P. aeruginosa*, 0% for *P. cepacia* and 50% for *A. calcoaceticus*. Potentiation of the activity of TIPC due to the presence of CVA was seen against *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *P. vulgaris*.

2. Serum concentrations and urinary recovery rates

Serum concentrations of TIPC and CVA were measured in 6 healthy volunteers, given 1.6 g or 3.2 g of BRL 28500 by drip infusion by a cross over method. The mean peak serum concentrations of TIPC and CVA were 114 and $5.6 \mu\text{g/ml}$ after 1.6 g, 228 and $11.5 \mu\text{g/ml}$ after 3.2 g respectively. The $T_{1/2} (\beta)$ for TIPC were 1.28 and 1.22 hr at two doses. Corresponding values for CVA were 0.99 and 1.16 hr. Thus the values of the elimination half-lives were similar and an excellent dose response was seen. Urinary recovery rates were about 80 and 72% for TIPC, 52 and 50% for CVA.

3. Clinical efficacy

Four patients with pneumonia, 2 with chronic bronchitis, 1 with bronchiolitis, 1 with pleuritis and 1 with sepsis were treated with BRL 28500 at daily doses of 3.2~12.8 g for 2~18 days. Four of the patients suffered from multiple infections. Clinical response was good in 4, fair in 1, poor in 1 and unevaluable in 3 patients. Abdominal pain was observed in 1 patient and GOT, GPT and ALP elevation were seen in 2 patients.