

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) に関する基礎的研究 ならびに呼吸器感染症における評価

後藤 純・後藤陽一郎・生田 真澄  
黒田 芳信・田代隆良・那須 勝  
大分医科大学医学部第二内科

新しく開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) との配合剤である BRL 28500 について、抗菌力、ヒトへ投与した場合の血中濃度、喀痰中移行濃度、呼吸器感染症に対する臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

### 1. 抗菌力

臨床材料から分離した 943 株 (グラム陽性球菌 103 株, 腸内細菌 619 株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 188 株, *Bacteroides fragilis* 33 株) について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度を測定し、BRL 28500, TIPC, CVA, Piperacillin (PIPC) の抗菌力を比較した。*Staphylococcus aureus*, *Providencia rettgeri*, *Xanthomonas maltophilia*, *B. fragilis* では本剤が最も優れた抗菌力を示した。他の菌種では本剤は PIPC に近い抗菌力であったが、TIPC 耐性株に強い抗菌力がみられた。

### 2. 血中濃度と喀痰内移行濃度

本剤 3.2 g, あるいは 1.6 g を点滴静注したあとの血中濃度と喀痰内濃度を測定した。血中濃度では、3.2 g 投与、1.6 g 投与共に点滴終了時に最高値が得られ、その平均は TIPC ではそれぞれ 144  $\mu\text{g/ml}$ , 77.8  $\mu\text{g/ml}$ , CVA ではそれぞれ 3.55  $\mu\text{g/ml}$ , 1.62  $\mu\text{g/ml}$  であり、以降漸減した。喀痰内濃度については、採取された検体は全て測定限界値以下の濃度であった。

### 3. 呼吸器感染症に対する成績

肺癌に合併した肺炎 3 例, 肺線維症+感染 1 例, 気管支喘息+感染 1 例, 気管支拡張症+感染 1 例の計 6 例に 1 日量 3.2 g を 2 回にわけて 7~10 日間点滴静注した。その結果、有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 2 例で、自覚的な副作用は全例認めず、臨床検査値 (GOT, GPT, LAP,  $\gamma$ -GTP) のいずれかの軽度異常を認めた 3 例も本剤投与終了後速やかに正常値に復した。

BRL 28500 は新しく開発された注射用抗生物質であり、Ticarcillin (TIPC) と Clavulanic acid (CVA) が 15:1 (力価比) の割合に配合されている<sup>1)</sup>。

CVA は Fig. 1 に示すような化学構造式をもつ  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、抗菌活性は弱いものの  $\beta$ -lactamase 産生菌の本酵素と不可逆的に結合し、その活性を不活化する。このため TIPC 耐性の  $\beta$ -lactamase 産生菌に対する抗菌力の増強作用が期待され、本剤が開発された<sup>1)</sup>。

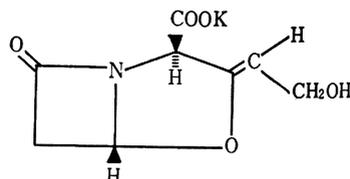
今回私達は、最近の臨床材料から分離された細菌に対する本剤の抗菌力、本剤をヒトに投与した場合の血清中濃度および喀痰中への移行濃度、呼吸器感染症に対する臨床的有用性について検討したので、その成績を報告する。

## I. 材料ならびに方法

### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

大分医科大学医学部附属病院にて、最近の各種の臨床材料から分離された各菌種総計 943 株について、日本化学療法学会規定の方法に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した<sup>2)</sup>。好気性菌は測定用平板培地として

Fig. 1 Chemical Structure of Potassium Clavulanate



Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を、増菌用培地には Mueller-Hinton Broth (Difco) を用い、 $10^8$  cells/ml の菌液を Micro-planter (佐久間製作所) にて接種し、 $37^{\circ}\text{C}$ 、18 時間培養後判定した。嫌気性菌は、平板培地として GAM 寒天培地 (日水) を、増菌用培地には GAM-Broth (日水) を用い、好気性菌と同様に接種し Anaerobic chamber (Forma 社) 内で  $37^{\circ}\text{C}$ 、24 時間培養後判定した<sup>9)</sup>。なお、対照菌株として *Staphylococcus aureus* PCI 209 P, *Escherichia coli* NIHJ を用いた。含有薬剤の濃度系列は、 $100\ \mu\text{g/ml}$  から  $0.05\ \mu\text{g/ml}$  までの 2 倍希釈による 12 系列を作製した。

測定対象薬剤および菌株は以下のとおりである。

使用薬剤：BRL 28500, CVA (明治製菓(株)提供), Ticarcillin (TIPC, 明治製菓(株)提供), Piperacillin (PIPC, 富山化学(株)提供)。

使用菌種および株数：

グラム陽性球菌：*S. aureus* 53 株, *Enterococcus faecalis* 50 株。

グラム陰性桿菌：

腸内細菌：*E. coli* 53 株, *Citrobacter freundii* 54 株, *Klebsiella pneumoniae* 54 株, *K. oxytoca* 53 株, *Enterobacter aerogenes* 54 株, *E. cloacae* 54 株, *E. agglomerans* 27 株, *Serratia marcescens* 54 株, *Proteus mirabilis* 54 株, *P. vulgaris* 54 株, *Providencia rettgeri* 27 株, *P. stuartii* 27 株, *Morganella morganii* 54 株。

ブドウ糖非発酵グラム陰性菌：*Pseudomonas aeruginosa* 53 株, *P. putida* 27 株, *X. maltophilia* 27 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 54 株, *Flavobacterium* sp. 27 株。

嫌気性菌：*B. fragilis* 33 株。

2. 血中および喀痰中への移行濃度

後述症例の No. 1, No. 2, No. 3, No. 6 の 4 例の呼吸器感染症患者について測定した。薬剤の投与方法は、症例 No. 1, 2 は BRL 28500 3.2 g (TIPC 3.0 g, CVA 0.2 g) を生理食塩液 100 ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注し、投与終了時、終了後 1, 2, 4, 6 時間目に採血した。喀痰は、点滴投与中、終了後 1 時間以内、1~2 時間目、2~4 時間目、4~6 時間目の 5 回に分けて蓄痰した。症例 No. 3, 6 は BRL 28500 1.6 g (TIPC 1.5 g, CVA 0.1 g) を同様の方法で投与し検体を採取した。それぞれの検体は採取後直ちに  $-80^{\circ}\text{C}$  に凍結保存し、のちに一括して濃度測定した。

濃度測定は以下の方法で行った。検定菌は TIPC が *P. aeruginosa* NCCTC 10701, CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を用いた。標準曲線は、血清中濃度はヒトプール血清を、喀痰内移行濃度は pH 6.5, 0.1 M クエ

ン酸緩衝液を用いた。測定法は、TIPC は Antibiotic medium No. 2 (Difco) を検定培地とする Agar well 法で、CVA は Nutrient Agar (Oxoid) を検定培地とする薄層カップ法で行った。

3. 呼吸器感染症への応用

昭和 59 年 10 月より 60 年 2 月まで当科入院中の呼吸器感染症患者 6 例を対象とした。肺癌に合併した肺炎 3 例、肺線維症+感染 1 例、気管支喘息+感染 1 例、気管支拡張症+感染 1 例で、男 4 例、女 2 例、年齢は 37 歳から 67 歳 (平均 56.7 歳)、体重は 35 kg から 73 kg (平均 56.3 kg) であった。

1 日投与量は、全例 3.2 g とし、これを朝・夕 2 回に分けて、生理食塩液 100 ml に溶解し点滴静注した。なお、本剤投与前には必ず皮内テストを施行し、陰性であることを確かめて投与した。投与期間は 5 例が 7 日 (総投与量 22.4 g)、1 例が 10 日 (総投与量 32.0 g) であった。

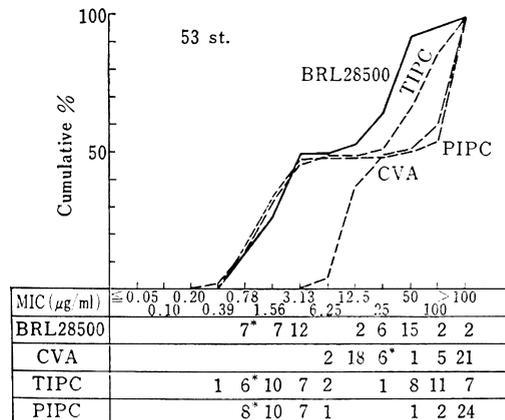
臨床効果の判定は、喀痰の性状、量の推移、咳嗽、呼吸困難などの自覚症状、体温、白血球数 (好中球%), 血沈値、CRP などの炎症所見、胸部 X 線所見、喀痰中分離菌の消長などから総合的に著効 (卅), 有効 (卍), やや有効 (+), 無効 (-) の 4 段階に判定を行った。副作用の有無の判定は、本剤投与後の Adverse reaction の出現、臨床検査値の変動から検討した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力 (Fig. 2~22)

対照菌株とした *S. aureus* PCI 209 P. に対して BRL 28500 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , CVA 25  $\mu\text{g/ml}$ , PIPC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* NIHJ に対して BRL 28500

Fig. 2 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *S. aureus*



\* *S. aureus* 209P

0.39 µg/ml, TIPC 0.39 µg/ml, CVA 12.5 µg/ml, PIPC ≤0.05 µg/ml の MIC 値を示した。

グラム陽性球菌のうち、*S. aureus* 53 株に対する抗菌力は、本剤が最も優れ次いで TIPC, PIPC の順であったが、特に 100 µg/ml 以上の高度耐性株は本剤に 4 株 (7.5%) 分布したのに対し TIPC では 18 株 (34%), PIPC で 26 株 (49%) と本剤が優れていた。*E. faecalis* 50 株では、PIPC が最も良く、本剤は PIPC と CVA の中間の MIC 分布を示した。

グラム陰性桿菌のうち腸内細菌群に対しては、Fig. 4 から Fig. 16 に示すように、本剤は PIPC と TIPC の中間の MIC 分布を示し PIPC に近い抗菌力を示した。特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* に対しては、TIPC に比べ高度耐

Fig. 3 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *E. faecalis*

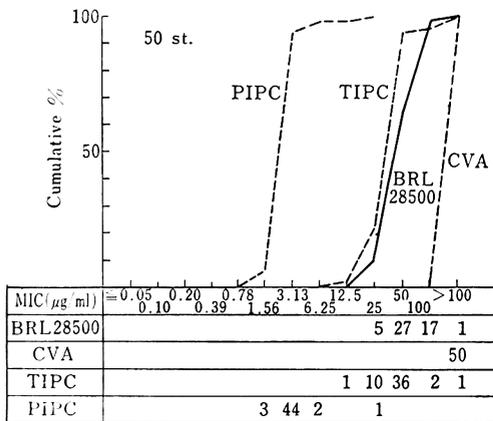
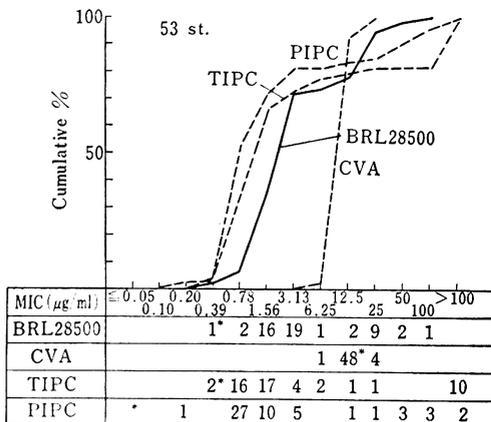


Fig. 4 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *E. coli*



\**E. coli* NIHJ

Fig. 5 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *C. freundii*

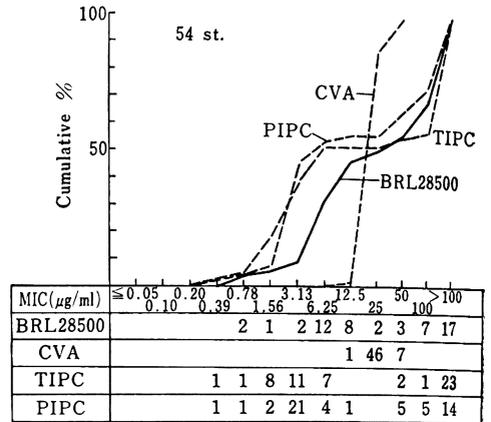


Fig. 6 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *K. pneumoniae*

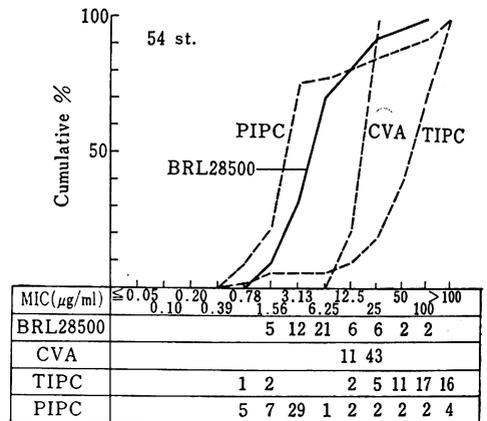


Fig. 7 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *K. oxytoca*

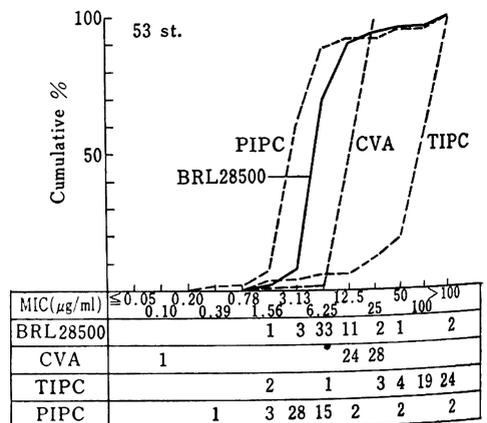


Fig. 8 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *E. aerogenes*

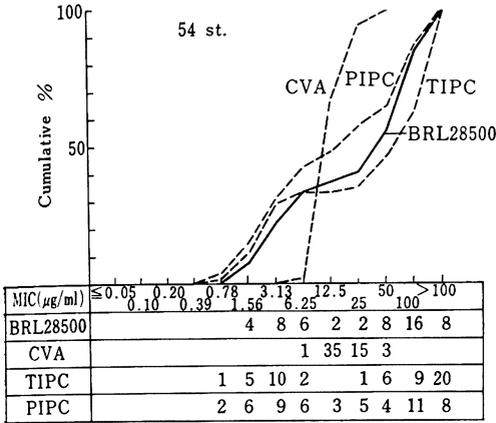


Fig. 9 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *E. cloacae*

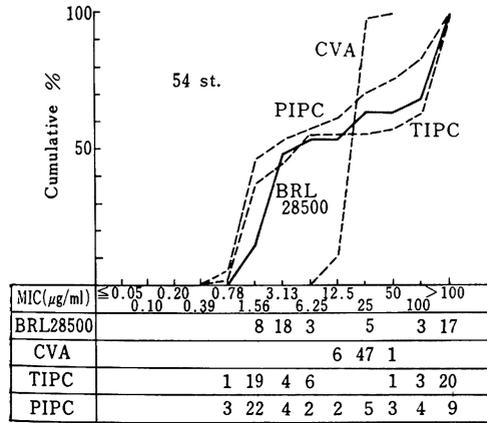


Fig. 10 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *E. agglomerans*

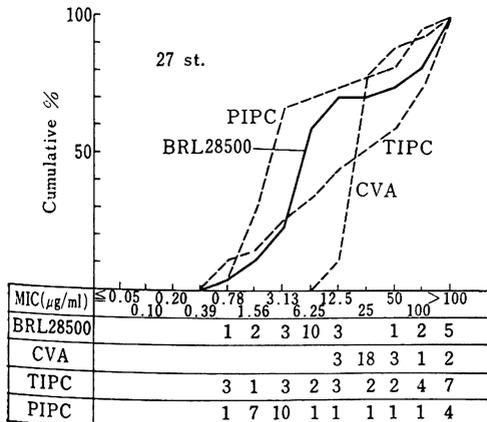


Fig. 11 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *S. marcescens*

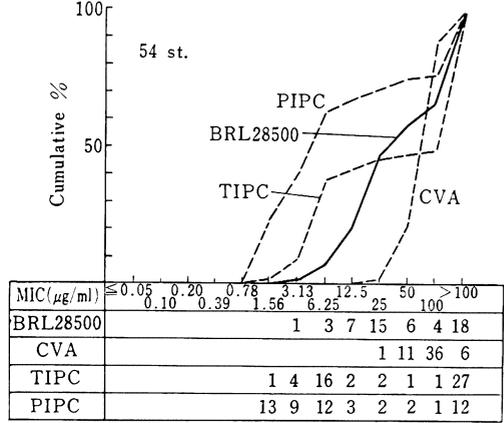


Fig. 12 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *P. mirabilis*

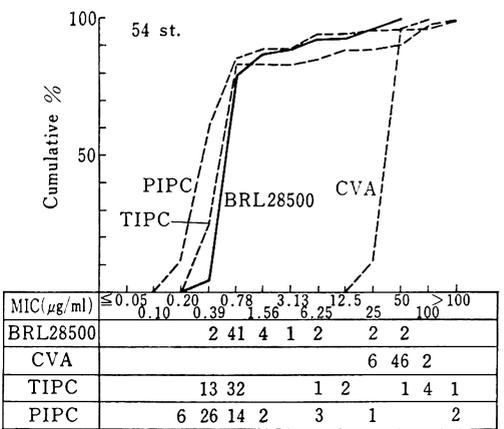


Fig. 13 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *P. vulgaris*

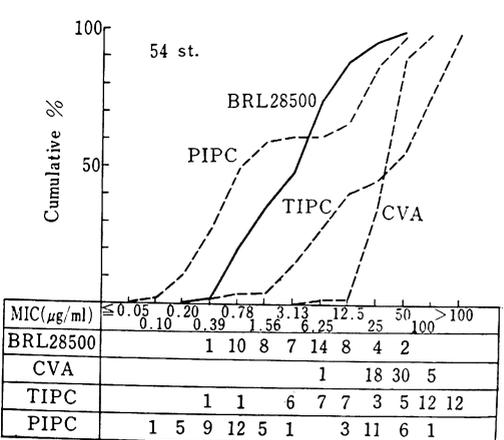


Fig. 14 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *P. rettgeri*

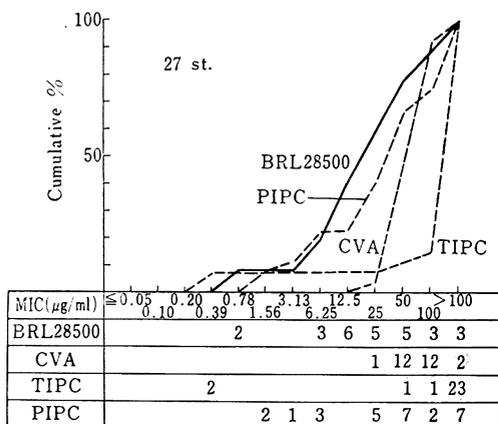


Fig. 15 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *P. stuartii*

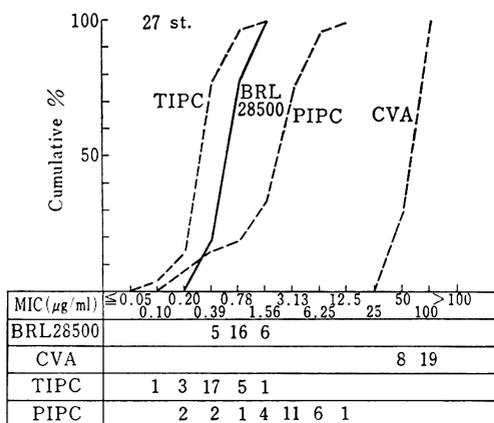


Fig. 16 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *M. morgani*

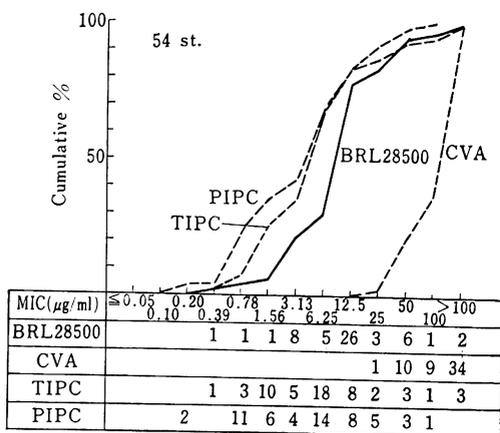


Fig. 17 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *P. aeruginosa*

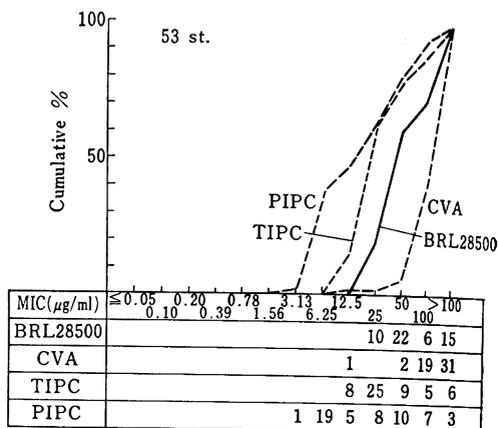


Fig. 18 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *P. putida*

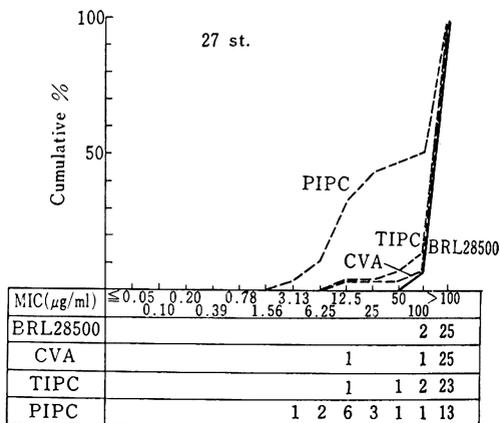


Fig. 19 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *X. maltophilia*

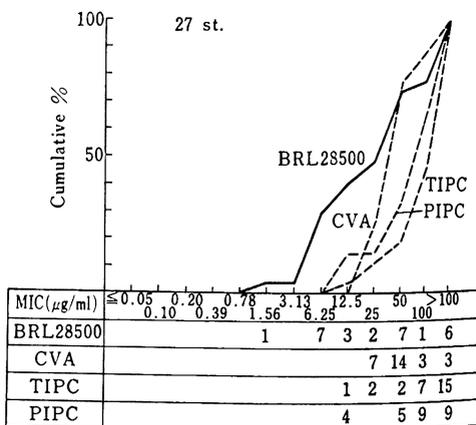


Fig. 20 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *A. calcoaceticus*

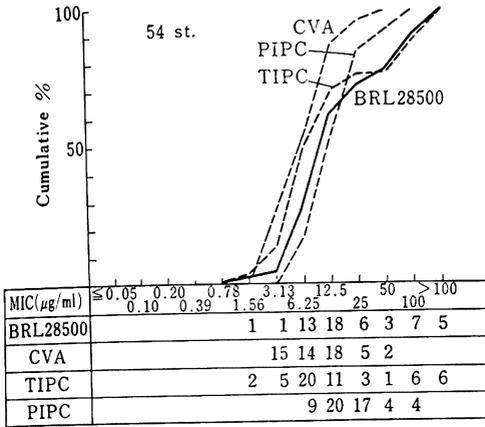


Fig. 22 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *B. fragilis*

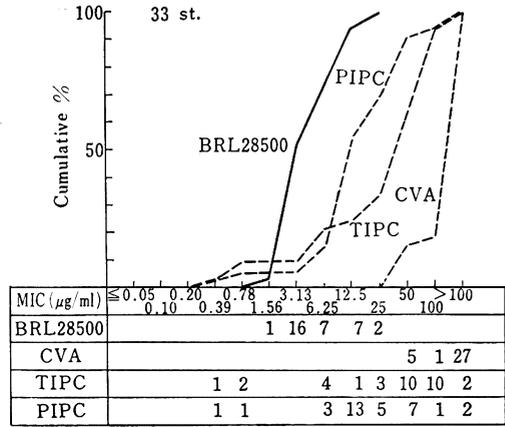


Fig. 21 MIC Distribution of BRL 28500, clavulanic acid, ticarcillin and piperacillin against *Flavobacterium*

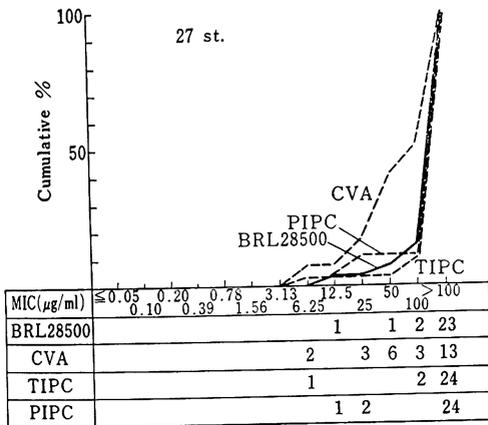


Fig. 23 Serum levels of TIPC and CVA (BRL 28500 D.I. administration)

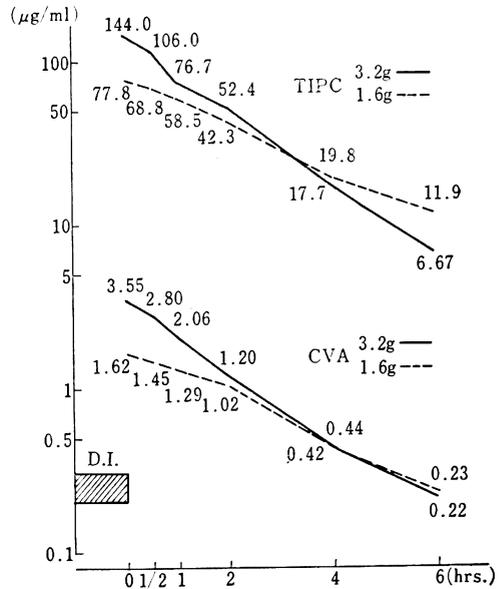


Table 1 Serum levels of TIPC and CVA (BRL 28500 D.I. administration)

Doses	Pt. No. Age, B.W.	Time after 1 hr drip infusion					
		0	1/2	1	2	4	6 (hrs.)
3.2g	1 TIPC	144.46	110.88	86.49	46.43	16.39	8.10
	67, 73 CVA	3.38	2.37	2.03	0.96	0.29	0.15
	2 TIPC	143.45	101.19	66.81	58.28	19.04	5.25
	55, 70 CVA	3.72	3.24	2.09	1.43	0.59	0.28
1.6g	3 TIPC	108.49	101.19	91.37	73.98	37.13	23.71
	64, 35 CVA	2.27	2.23	2.13	1.76	0.74	0.46
	6 TIPC	47.14	36.39	25.62	10.69	2.41	0
	63, 73 CVA	0.98	0.68	0.46	0.29	0.11	0

Table 2 Clinical and bacteriological effect of BRL 28500

No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis	Dosis (g)			Bacteria in sputum	Lab. data			Chest X-ray	Response	Side effect
			Daily dosis	Days	Total dosis		WBC	CRP	ESR			
1	M. I. 67, M	Lung fibrosis + infection	3.2	7	22.4	Normal flora ↓ Normal flora	5,420 ↓ 6,650	1 + ↓ 1 +	3 ↓ 3	Unchanged	(-)	(-)
2	H.M. 55, M	Pneumonia (Lung cancer)	3.2	7	22.4	Normal flora ↓ Normal flora	5,210 ↓ 8,560	3 + ↓ 6 +	45 ↓ 110	Unchanged	(-)	(-)
3	S.M. 64, F	Asthma + infection	3.2	7	22.4	Normal flora ↓ Normal flora	9,350 ↓ 7,910	3 + ↓ 2 +	18 ↓ 30	Unchanged	(+)	(-)
4	T.M. 37, F	Pneumonia (Lung cancer)	3.2	7	22.4	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	5,370 ↓ 4,030	3 + ↓ (-)	65 ↓ 17	Improved	(#)	(-)
5	S.U. 54, M	Bronchiectasis	3.2	10	32.0	Normal flora ↓ Normal flora	20,730 ↓ 6,590	3 + ↓ 1 +	48 ↓ 27	Unchanged	(#)	(-)
6	I.K. 63, M	Pneumonia (Lung cancer)	3.2	7	22.4	Normal flora ↓ Normal flora	9,370 ↓ 4,170	1 + ↓ (-)	56 ↓ 20	Unchanged	(#)	(-)

Table 3 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

No.		RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	PLT ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Eosin (%)	GOT (I.U./l)	GPT (I.U./l)	ALP (I.U./l)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	LAP (I.U./l)	$\gamma$ -GTP (I.U./ml)
1	Before	603	17.0	18.2	5.2	33	29	128	13	1.2	49	27
	After	586	17.2	19.1	4.5	37	38	140	14	1.2	51	25
2	Before	332	10.0	26.9	2.7	9	11	154	15	0.9	59	44
	After	362	10.7	32.8	5.0	7	5	149	11	1.0	58	43
3	Before	478	14.1	45.0	11.4	29	5	153	21	0.8	74	8
	After	418	12.4	57.9	10.4	44	17	178	12	1.0	93	22
4	Before	275	9.1	11.7	1.6	15	12	128	15	0.6	83	46
	After	346	10.6	12.1	2.6	16	20	91	21	0.7	72	44
5	Before	425	13.9	21.8	1.4	26	12	262	9	0.9	113	158
	After	436	13.5	23.4	5.2	21	11	209	11	0.9	112	138
6	Before	382	12.1	18.8	0.5	17	9	156	12	1.0	81	80
	After	350	11.2	25.7	1.4	26	66	143	19	0.9	110	179

性株が少なかった。CVA の腸内細菌に対する抗菌活性は、MIC peak 値はいずれも  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上であったが、他剤に比べて高度耐性が少ない傾向であった。

ブドウ糖非発酵菌群に対しては、本剤と TIPC, PIPC はほぼ同等の抗菌力を示したが、*X. maltophilia* では本剤が最も優れていた。CVA は、*P. aeruginosa* をはじめ抗菌活性は弱かったが、*A. calcoaceticus* では最も良好な抗菌力を示した。

嫌気性菌のうち分離頻度も高く病原性も強い *B. fragilis* に対しては、本剤が最も優れた抗菌力を示し MIC peak 値は  $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  にあり、PIPC より 2 管、TIPC より 4 管優れていた。CVA 単剤では全て  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上の耐性であった。

## 2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

本剤 3.2 g および 1.6 g を点滴静注したあとの TIPC と CVA の血清中濃度の推移を Fig. 23, Table 1 に示した。3.2 g, 1.6 g 投与共に、点滴終了時に最高血中濃度が得られ、TIPC ではそれぞれ平均値は  $144 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $77.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、CVA では  $3.55 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $1.62 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。その後時間の経過と共に減少してゆき、6 時間目には TIPC でそれぞれ  $6.67 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $11.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、CVA では  $0.22 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $0.23 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。本剤 1.6 g 投与の症例 No. 3 は体重が 35 kg と軽かったため高い血中濃度が得られた。喀痰内移行濃度については、採取された全検体は TIPC, CVA 共に測定限界以下の濃度 ( $<0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) であった。

## 3. 呼吸器感染症における臨床的有用性

本剤を使用した 6 例の一覧を Table 2 に、使用前後の主な臨床検査値を Table 3 に示した。

### 1) 臨床効果

喀痰から *K. pneumoniae* が分離された症例 (No. 4) は除菌され、自他覚所見も改善したため有効 (++) とした。喀痰からは起炎菌は検出されなかったものの、自他覚所見の改善をみた 2 例 (No. 5, 6) も有効 (++) とした。気管支喘息 + 感染の症例 (No. 3) は、基礎疾患に脳梗塞をもち難治性であったが、本剤投与により炎症所見、自覚症状は改善がみられ、やや有効 (+) とした。他の 2 例は、いずれも基礎疾患を有しており無効 (-) であった。全体では 6 例中に 3 例有効、1 例やや有効、2 例無効であった。

### 2) 副作用

自覚的な副作用は、全例に認められなかった。本剤と関係があると思われる臨床検査値の変動は 3 例にみられた。1 例は GOT (No. 3) のみ、1 例は GOT, GPT (No. 1)、1 例は GPT, LAP,  $\gamma$ -GTP (No. 6) の上昇であったが、投与終了後 1 週以内にほとんどの症例が正常

値に復した。

### III. 考 察

めざましい化学療法剤の開発、普及によって、細菌感染症は容易に治療できるものが増えてきた。一方、医療技術の進歩とともに化学療法剤耐性菌は多種多様に変化し増加を続け、これらの菌による感染症が問題となっており、 $\beta$ -lactamase 産生菌はその代表的なものである。

BRL 28500 は前述のごとく TIPC と CVA の配合剤であり、TIPC と CVA との協力作用により、TIPC 耐性菌にも抗菌力が発揮されることを期待した注射用抗生物質である。CVA は  $\beta$ -lactamase 阻害剤であり、特に Penicillinase 型を強く不活化するとされている。したがって Penicillinase 型に加水分解をうけやすい TIPC と配合することにより、より強い抗菌力を得ることができる。同様の協力作用を得る目的で、わが国では経口剤では BRL 25000<sup>4)</sup> (Amoxicillin と CVA の配合剤)、Sultamicillin<sup>5)</sup> (Ampicillin と Sulbactam の合剤)、注射剤では Cefoperazone と Sulbactam の合剤<sup>6)</sup>などが検討された。

臨床分離株 943 株に対する抗菌力の検討では、*S. aureus*, *P. rettgeri*, *X. maltophilia*, *B. fragilis* などに対して BRL 28500 は PIPC, TIPC, CVA よりも強い抗菌活性を示した。他の菌種では PIPC に近い抗菌力を示したが、全ての菌種において TIPC 耐性株の多くが本剤によって発育を阻止される傾向がみられた。また、CVA はそれ自体抗菌活性は低いとされているが<sup>1)</sup>, *A. calcoaceticus* や *Flavobacterium* では最も優れた抗菌力を示し、*S. aureus*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *X. maltophilia* では中等度の抗菌力を示した。

BRL 28500 は TIPC と CVA との配合剤であるため、濃度測定には、各々を定量する必要がある。ヒトに 3.2 g, 1.6 g を点滴静注した場合の血中、喀痰内濃度を測定したが、喀痰内濃度は全て測定限界値以下であった。血中濃度では、TIPC は従来の注射用ペニシリン剤とほぼ

同等の濃度が得られ dose response が認められた。CVA も同様であったが 6 時間目にも 0.22, 0.23  $\mu\text{g/ml}$  と比較的高い濃度であった。

呼吸器感染症 6 例における臨床効果は、3 例が有効であったが、この中の 1 例は喀痰から *K. pneumoniae* が検出され本剤により除菌されたことから、CVA による抗菌力の増強が反映された症例と考えられた。他はやや有効 1 例、無効 2 例であった。副作用は自覚的なものはなく、臨床検査値で肝胆道系酵素値の軽度上昇を認めたものが 3 例あったが、投与終了とともに速やかに回復した。

以上の検討から、本剤は薬剤活性の特徴から抗菌力、抗菌スペクトルを増しており、臨床においてもそれが反映される症例も認められた。本剤は、特に難治性慢性閉塞性肺疾患や基礎疾患を持つ感染症などに有用性が求められると考えられた。

本論文の要旨は第 33 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム BRL 28500 (昭和 60 年 6 月、東京)<sup>1)</sup>の関連演題として発表した。

### 文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会、新薬シンポジウム、BRL 28500、東京、1985
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 4) 山口恵三、他：BRL 25000 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30 (S-2): 338~348, 1982
- 5) 那須 勝、他：ペニシリン系抗生物質 Sultamicillin に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における評価。Chemotherapy 33(S-2): 356~368, 1985
- 6) 鈴山洋司、他：Sulbactam/Cefoperazone に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-4): 355~367, 1984

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION ON BRL 28500  
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE TREATMENT  
OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

JUN GOTO, YOICHIRO GOTO, MASUMI IKUTA, YOSHINOBU KURODA,  
TAKAYOSHI TASHIRO and MASARU NASU

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita  
1-1506, Hazama-cho, Oita 879-56, JAPAN

BRL 28500, a combination drug of Clavulanic acid (CVA) and Ticarcillin (TIPC), was studied on antibacterial activity, serum and sputum concentrations, and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of BRL 28500 were compared with those of TIPC, CVA and Piperacillin (PIPC) against 943 isolates from clinical materials (103 of gram-positive cocci, 619 of enterobacteriaceae, 188 of glucose non-fermentative gram-negative bacilli and 33 of *B. fragilis*). BRL 28500 showed the most excellent antibacterial activities against *S. aureus*, *P. rettgeri*, *X. maltophilia* and *B. fragilis*, and similar antibacterial activities with PIPC against other species. BRL 28500 had a tendency to be more active against TIPC-resistant bacteria than TIPC-sensitive ones.

2. Serum and sputum concentrations

The serum and sputum concentrations of BRL 28500 after 3.2 g or 1.6 g intravenous drip-infusion were determined. The maximum serum concentration was obtained at the time of termination of drip-infusion in both dose. The mean levels of TIPC and CVA were 144  $\mu\text{g/ml}$  and 3.55  $\mu\text{g/ml}$  in 3.2 g and 77.8  $\mu\text{g/ml}$  and 1.62  $\mu\text{g/ml}$  in 1.6 g, respectively. The levels were gradually decreased with time. The concentrations in each specimen of the sputum were under measurable limit.

3. Clinical effect on respiratory tract infections

BRL 28500, 3.2 g/day was intravenously drip-infused in two-divided doses for 7 to 10 days to a total of 6 cases; 3 cases of pneumonia accompanied by lung cancer, 1 case of secondary infection of pulmonary, 1 case of secondary infection of asthma and 1 case of secondary infection of bronchiectasis. The clinical results were good in 3 cases, fair in 1 and poor in 2. Laboratory slight abnormalities were observed in three cases, but they were rapidly returned to the normal range after treatment.