

泌尿器科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)  
の基礎的および臨床的検討

藤井 明・前田浩志・山崎 浩・松本 修

片岡陳正\*・守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

川端 岳・荒川創一・石神襄次

国立神戸病院泌尿器科

彦坂幸治・安室朝三

県立尼崎病院泌尿器科

大島秀夫・永田 均

県立加古川病院泌尿器科

\* 現在 神戸大学医療技術短期大学部衛生技術学科助教授

Clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の割合で配合した注射用抗生剤である BRL 28500 につき、基礎的および臨床的検討を行い、以下の知見を得た。

1) 抗菌力：臨床分離の 8 種グラム陰性桿菌に対する本剤の MIC 分布を TIPC, TIPC+CVA 2  $\mu\text{g/ml}$  (以下 CVA 2), TIPC+CVA 10  $\mu\text{g/ml}$  (以下 CVA 10) および CPZ のそれと比較した。本剤は TIPC には全 8 菌種で 1~4 管優り, TIPC+CVA 2 および TIPC+CVA 10 には *C. freundii*, *P. aeruginosa* で 1~2 管優った。また, CPZ とは *C. freundii*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* sp. および *P. aeruginosa* で同等ないしやや優ったが, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* ではやや劣った。

2) 体内動態：健康成人男子 6 名における 1.6 g および 3.2 g one shot 静注時の体内動態を cross over 法で検討した。本剤 1.6 g 静注時の TIPC および CVA の最高血清中濃度はそれぞれ 211.3, 11.1  $\mu\text{g/ml}$  であり,  $\beta$  相半減期はそれぞれ 1.00, 1.01 hr. と TIPC と CVA の血清中濃度の推移は平行していた。また, 本剤 3.2 g 静注では TIPC, CVA とともに 1.6 g 静注時の約 2 倍の濃度で推移していた。6 時間までの尿中回収率は 1.6 g 投与で TIPC 80.6%, CVA 56.9% であり, 3.2 g 投与で TIPC 76.4%, CVA 55.2% を示し, この間 TIPC の有効尿中濃度が維持されていた。

3) 臨床成績：複雑性尿路感染症 19 例中, UTI 基準で, 著効 3, 有効 6, 無効 10 例で有効率 47% であった。全体の除菌率は 83% で,  $\beta$ -lactamase 産生株の除菌率も 77% と良好であった。自覚的副作用および臨床検査値上の異常は全例で認められなかった。

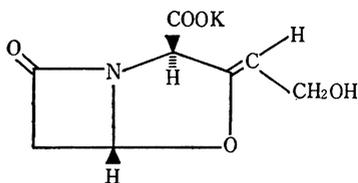
BRL 28500 は, clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質である。(Fig. 1)

TIPC は本邦では 1980 年に市販され, すでに臨床に広く供されている注射用 penicillin 系抗生物質で, 嫌気性菌を含むグラム陽性・陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有するとされている<sup>1)</sup>。しかし, TIPC は細菌の産生する  $\beta$ -lactamase により分解を受けやすく, このことによる耐性化の問題が同剤の適応を限定してい

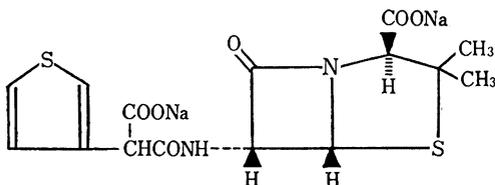
る。この問題の解決を目的とし, 耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特にペニシリナーゼ型) と不可逆的に結合し, その酵素活性を永久に不活化する  $\beta$ -lactamase 阻害剤である CVA<sup>2,3)</sup> を TIPC と配合することにより, TIPC 単剤に比し, より強い抗菌力を獲得させたものが BRL 28500 である<sup>4)</sup>。

今回, 著者らは本剤の基礎的検討を行うとともに複雑性尿路感染症 (以下 c-UTI) に対する有用性を臨床的に検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of BRL 28500



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 60 strains (Inoculum size:  $10^8$  cells/ml)

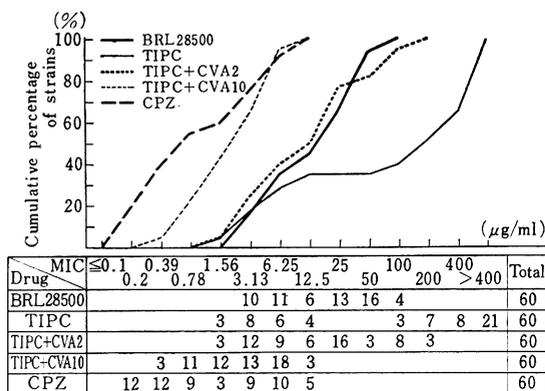


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 21 strains (Inoculum size:  $10^6$  cells/ml)  $\beta$ -lactamase non-producer

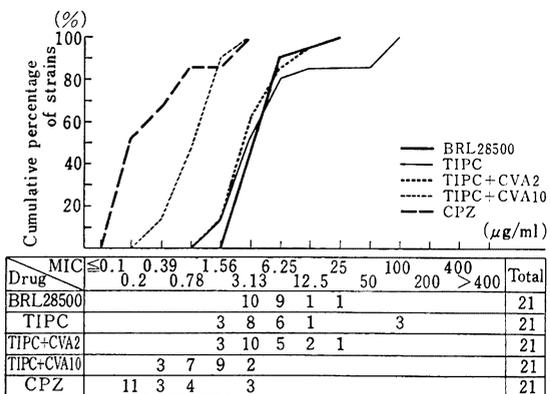


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 39 strains (Inoculum size:  $10^8$  cells/ml)  $\beta$ -lactamase producer

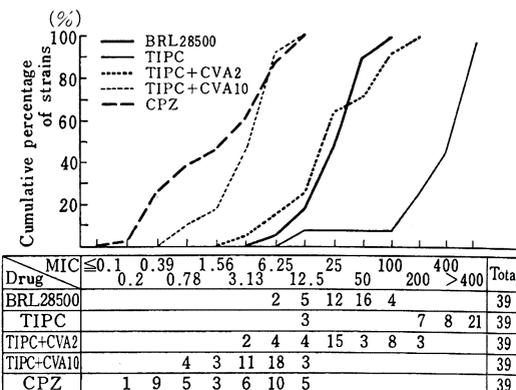
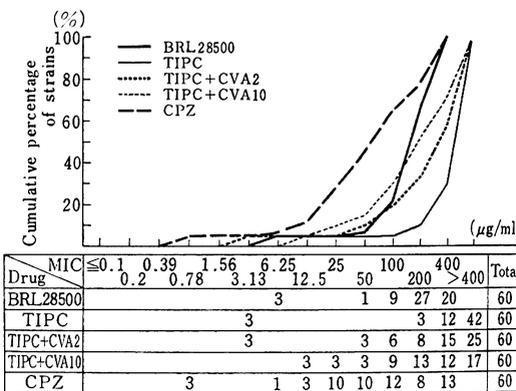


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 60 strains (Inoculum size:  $10^6$  cells/ml)



I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 方法

当教室保存の尿路感染症分離グラム陰性桿菌 8 菌種各 60 株につき、BRL 28500, TIPC, TIPC+CVA 2  $\mu$ g/ml (TIPC の各濃度に CVA 2  $\mu$ g/ml を添加, 以下 CVA 2), TIPC+CVA 10  $\mu$ g/ml (TIPC の各濃度に CVA 10  $\mu$ g/ml を添加, 以下 CVA 10) および cefoperazone (CPZ) の MIC を日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>により測定し、菌種ごとにニトロセフィン法にて判定した。 $\beta$ -lactamase 産生株および非産生株別の各薬剤の MIC の分布をも検討した。

8 菌種の内訳は、*E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, Indole (+) *Proteus* sp. および *Pseudomonas aeruginosa* で、接種菌量

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 3 strains (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)  $\beta$ -lactamase non-producer

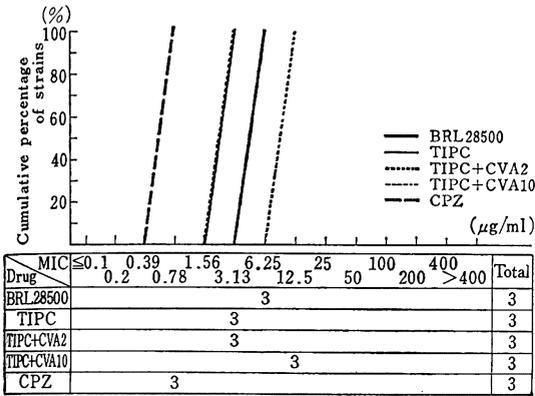


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 57 strains (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)  $\beta$ -lactamase producer

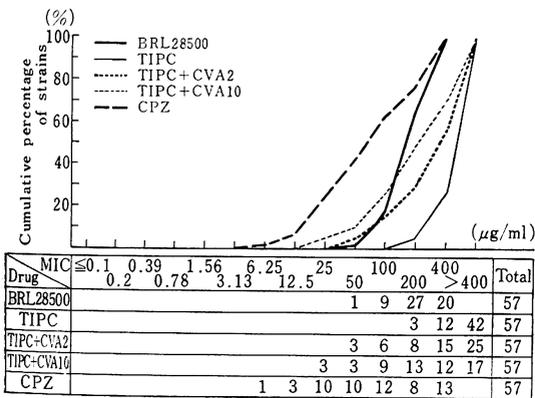


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 60 strains (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)

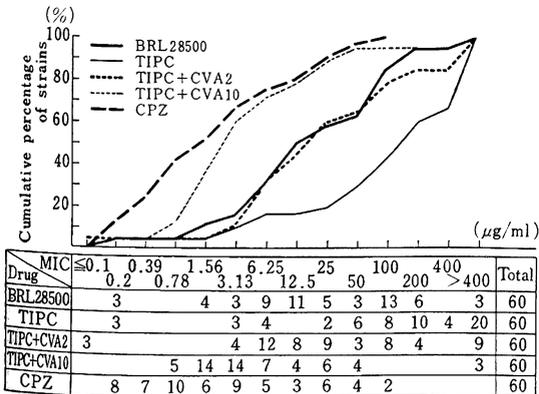


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 25 strains (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)  $\beta$ -lactamase non-producer

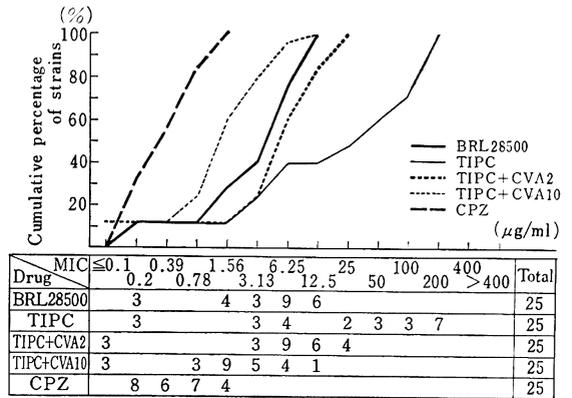
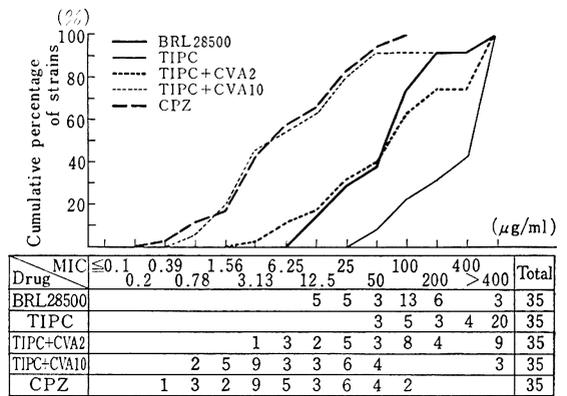


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 35 strains (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)  $\beta$ -lactamase producer



は  $10^6$  cells/ml とした。

2) 結果

成績は全株が  $\beta$ -lactamase 産生株であった *S. marcescens* を除き、各菌種とも全菌株、 $\beta$ -lactamase 非産生株、同産生株の順に記載されている。

① *E. coli* (Fig. 2, 3, 4) では 60 株中  $\beta$ -lactamase 非産生株が 21 株、産生株が 39 株であった。非産生株では、本剤は TIPC および TIPC+CVA 2 とほぼ同等で、全株が 25  $\mu$ g/ml 以下で発育を阻止されていたが、CPZ に 4 管、TIPC+CVA 10 に 2 管劣った。 $\beta$ -lactamase 産生株では、TIPC が大多数の株が 200  $\mu$ g/ml 以上に分布したのに比し、本剤は MIC のピークは 50  $\mu$ g/ml で、6.25~100  $\mu$ g/ml の間に分布し、TIPC+CVA 2 とほぼ同等であった。CPZ、TIPC+CVA 10 には 3~4 管劣った。*E. coli* 全体としてみると、TIPC は 12.5  $\mu$ g/ml 以下と 100  $\mu$ g/ml 以上の 2 峰性に分布したのに比し、

本剤では 3.13~100 µg/ml の間に分布し、TIPC+CVA 2 と同等であったが、CPZ および TIPC+CVA 10 には数管劣っていた。

② *C. freundii* (Fig. 5, 6, 7) では、β-lactamase 非産生株は 3 株、産生株は 57 株であった。産生株では TIPC が全株 200 µg/ml 以上で、その約 3/4 が 400 µg/ml を越える耐性を示した。本剤の MIC のピークは 200 µg/ml で、全株 50~400 µg/ml に分布し、TIPC+CVA 2, TIPC+CVA 10 に 1, 2 管優り、CPZ には 2 管程度劣る成績であった。非産生株 3 株をあわせた全体でも同様の成績であった。

③ *K. pneumoniae* (Fig. 8, 9, 10) では、β-lactamase 非産生株は 25 株、産生株は 35 株であった。非産生株では本剤は全株が 12.5 µg/ml 以下で発育を阻止され、TIPC に数管優り、TIPC+CVA 2 とほぼ同等、TIPC+CVA 10 に 2 管、CPZ に 3 管程度劣った。産生

株では本剤は TIPC+CVA 2 とほぼ同等で、一部の菌株を除き 200 µg/ml 以下で阻止されており、TIPC より 3 管優り、TIPC+CVA 10, CPZ には 5 管劣った。対象全菌株においても本剤は TIPC+CVA 2 とほぼ同等で、TIPC には 4 管優り、TIPC+CVA 10 および CPZ には 3~4 管劣る成績であった。

④ *E. cloacae* (Fig. 11, 12, 13) では、β-lactamase 非産生株は 9 株、産生株は 51 株であった。産生株では、本剤の MIC は 12.5~200 µg/ml に分布し、そのピークは 100 µg/ml であり、TIPC に 2 管、TIPC+CVA 2 および TIPC+CVA 10 に 1 管優り、CPZ に 3 管劣った。非産生株 9 株を含めた全体でも同様の成績であった。

⑤ *S. marcescens* (Fig. 14) では、対象とした全 60 株が β-lactamase 産生株であり、TIPC は大多数が 400 µg/ml をこえる MIC を示したが、本剤では 400 µg/ml にピークがあり、TIPC+CVA 2, TIPC+CVA 10 に 1

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 60 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml)

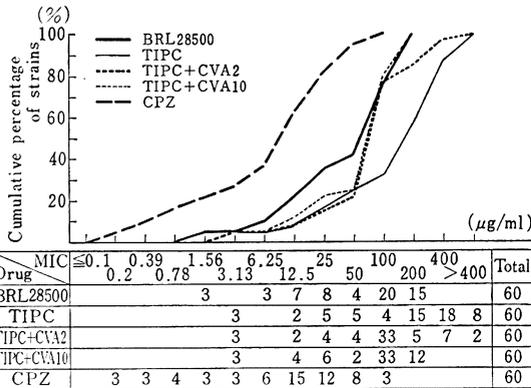


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 9 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml) β-lactamase non-producer

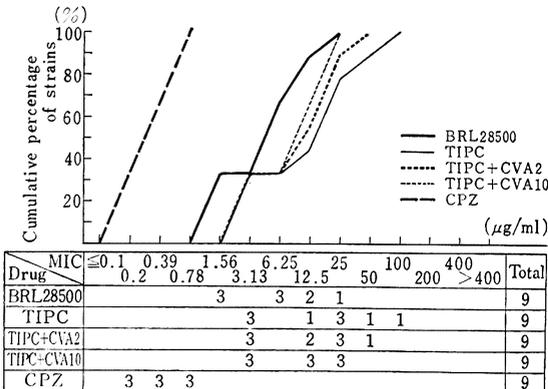


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 51 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml) β-lactamase producer

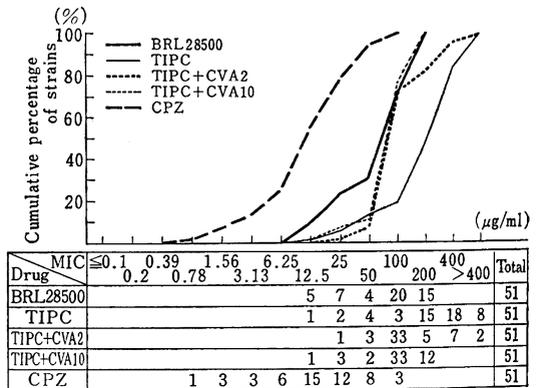


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 60 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml) β-lactamase producer

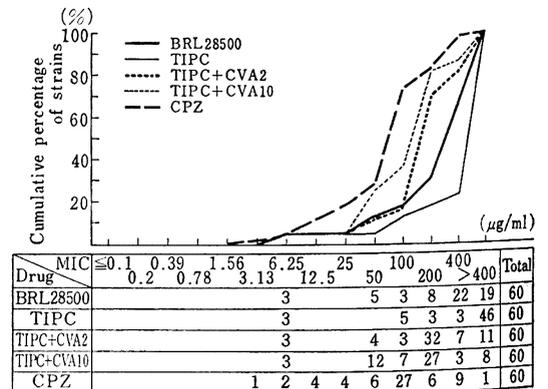


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 60 strains (Inoculum size : 10<sup>3</sup> cells/ml)

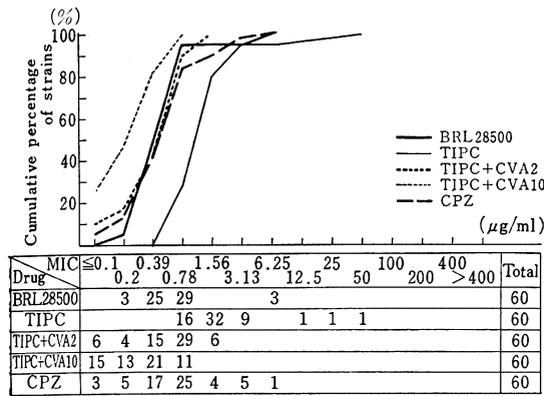


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates Indole (+) *Proteus* sp. 60 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml)

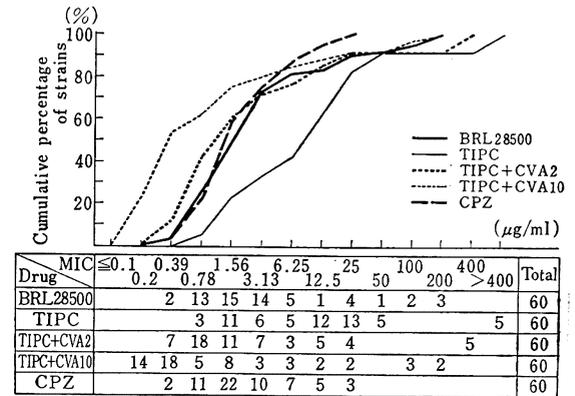


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 57 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml) β-lactamase non-producer

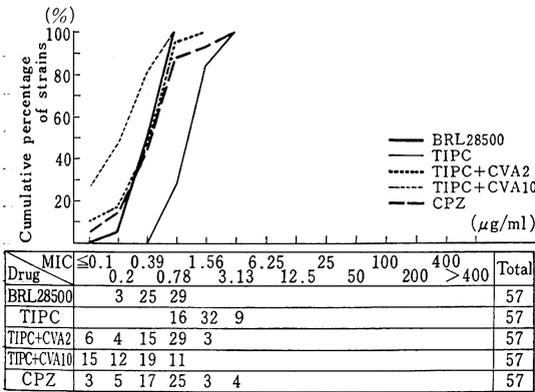


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates Indole (+) *Proteus* sp. 35 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml) β-lactamase non-producer

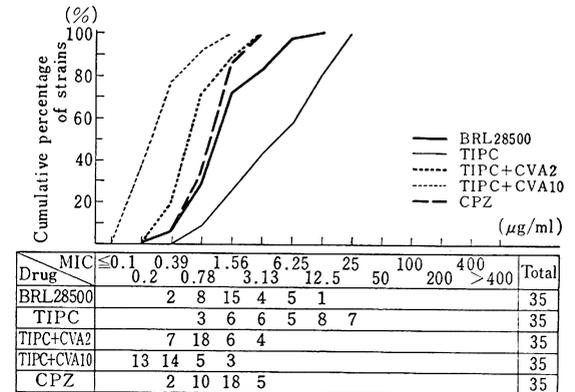
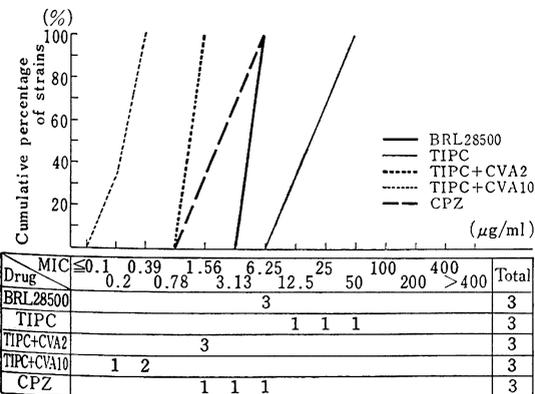


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 3 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml) β-lactamase producer



管, CPZ に2管劣った。

⑥ *P. mirabilis* (Fig. 15, 16, 17) では β-lactamase 非産生株は 57 株, 産生株は 3 株であった。非産生株では本剤は 0.78 μg/ml 以下で全株の発育を阻止し, TIPC に1管優り, TIPC+CVA 2, TIPC+CVA 10 と同等, CPZ に1管劣った。産生株3株を合わせた全株でも同様の成績であった。

⑦ Indole (+) *Proteus* sp. (Fig. 18, 19, 20) では, β-lactamase 非産生株は 35 株, 産生株は 25 株であった。非産生株では本剤は TIPC に3管優り, CPZ と同等, TIPC+CVA 2 に1管, TIPC+CVA 10 に2管劣った。産生株では本剤は 3.13 μg/ml にピークを示し, TIPC に3管優り, TIPC+CVA 2, TIPC+CVA 10 および CPZ とほぼ同等であった。全体では, 本剤は TIPC に3管優り, CPZ と同等で, TIPC+CVA 2 に1

Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates Indole (+) *Proteus* sp. 25 strains (inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml)  $\beta$ -lactamase producer

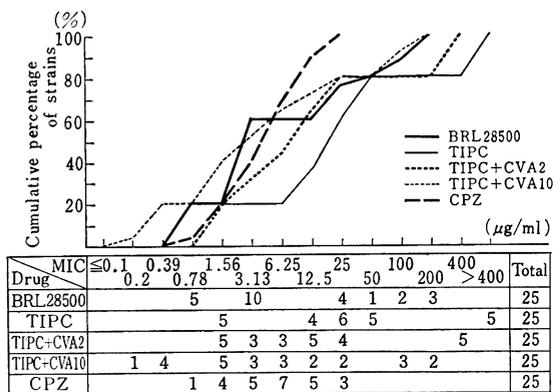


Fig. 23 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 51 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml)  $\beta$ -lactamase producer

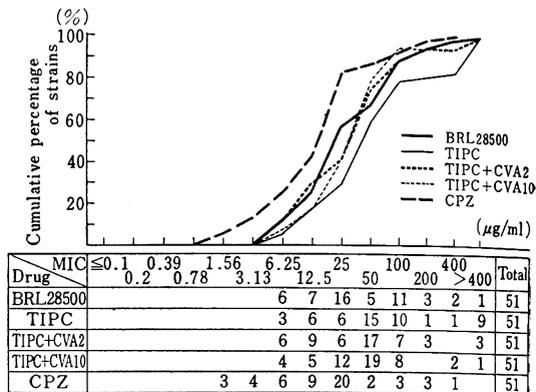


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 60 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml)

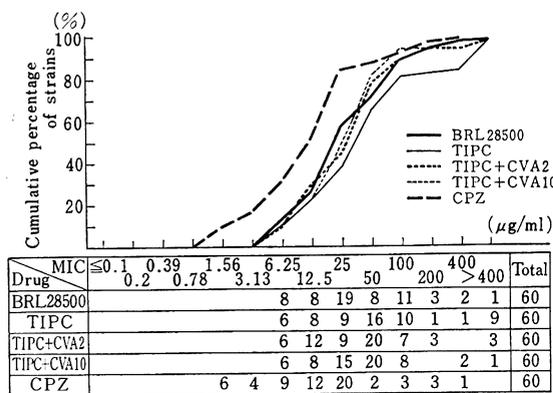


Fig. 22 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 9 strains (Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml)  $\beta$ -lactamase non-producer

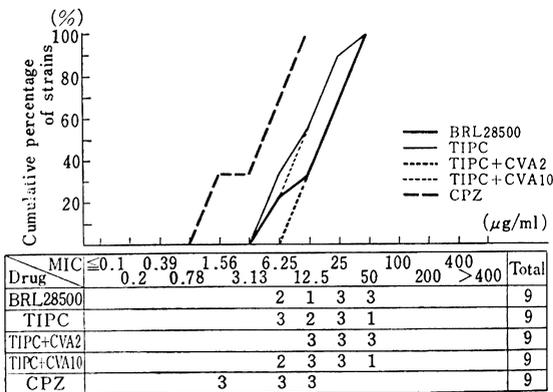


Table 1 Profiles of male healthy volunteers in pharmacokinetic study

Subject	Name	Sex	Age (Year)	Body weight (kg)
A	K.Y.	M	22	62.0
B	M.T.	M	21	61.0
C	M.C.	M	21	59.0
D	M.T.	M	21	61.0
E	M.K.	M	22	52.0
F	F.T.	M	23	69.0
Mean			21.7	60.7
±S.D.			±0.3	±2.2

管, TIPC+CVA 10 に2管劣った。

⑧ *P. aeruginosa* (Fig. 21, 22, 23) では、 $\beta$ -lactamase 非産生株は9株、産生株は51株であった。産生株では、本剤は25  $\mu$ g/ml にピークを示し、TIPC に1管優り、TIPC+CVA 2 および TIPC+CVA 10 とほぼ同等で、CPZ に1管劣った。非産生株9株をあわせた全株では、本剤は TIPC に1管優り、TIPC+CVA 2, TIPC+CVA 10 とほぼ同等で、CPZ に2管劣った。

2. 体内動態

1) 方法

健康成人男子6名(平均年齢21.7歳、平均体重60.7kg: Table 1)を对象として、本剤1.6g および3.2g one shot 静注時の TIPC および CVA の血清中・尿中濃度を測定した。薬剤は生理食塩水20mlに溶解し、空腹時に3分間かけて one shot 静注し、経時的に TIPC および CVA の血清中および尿中濃度を測定した。測定は Bioassay 法で、TIPC は *P. aeruginosa* NCTC

Fig. 24 Mean serum concentration of TIPC and CVA following I. V. injection of BRL 28500 (1.6 g, 3.2 g) n=6

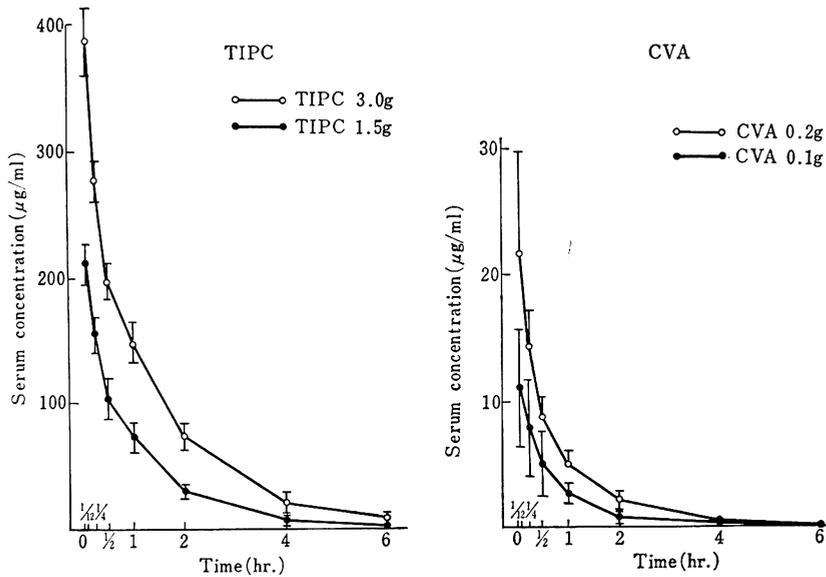
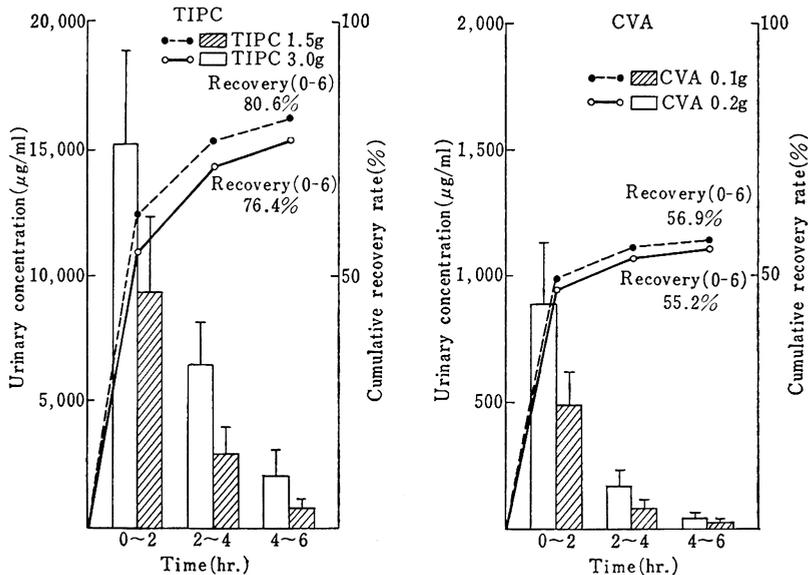


Fig. 25 Mean urinary excretion of TIPC and CVA following I. V. injection of BRL 28500 (1.6 g, 3.2 g) n=6



10701, CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする円筒平板法により行った。希釈液は血清試料についてはヒト血清を、尿試料については 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いた。

## 2) 結果

i) 血清中濃度 (Fig. 24, Table 2): 本剤 1.6 g および 3.2 g 静注後 5 分での TIPC の平均血清中濃度はそれぞれ 211.3, 387.1  $\mu\text{g/ml}$ , CVA の平均血清中濃度は

それぞれ 11.1, 21.7  $\mu\text{g/ml}$  と, TIPC, CVA とも dose dependency を示し, 6 時間後の TIPC の血清中濃度はそれぞれ 2.3, 5.8  $\mu\text{g/ml}$ , CVA では 0.1, 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。TIPC の  $\beta$  相半減時間 ( $T_{1/2}$ ) はそれぞれ 1.00 (1.6 g), 1.07 (3.2 g), CVA で 1.01 (1.6 g), 0.97 (3.2 g) 時間であり, TIPC と CVA の血清中濃度は用量に比例して推移した。

ii) 尿中排泄 (Fig. 25, Table 3): 両投与量の尿中濃

Table 2-1 Serum concentration of TIPC and CVA following I.V. injection of BRL 28500 (1.6g)

Case	Drug ( $\mu\text{g/ml}$ )	Time after administration (hr.)							$T_{1/2}$ (hr.)		AUC (hr· $\mu\text{g/ml}$ )
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	$\alpha$	$\beta$	
A	TIPC	216.8	153.4	93.7	83.6	37.2	10.9	3.3	0.10	1.12	239.4
	CVA	7.0	5.4	2.6	2.0	0.8	0.2	0.1	0.21	1.19	6.4
B	TIPC	193.5	147.4	106.8	79.1	33.4	7.9	2.3	0.26	1.02	220.3
	CVA	6.0	3.9	3.1	1.5	0.5	0.2	N.D.	0.02	0.54	4.8
C	TIPC	219.4	164.4	97.6	73.2	29.7	7.1	1.8	0.14	0.96	213.0
	CVA	7.2	4.5	3.0	1.8	0.6	0.2	N.D.	0.09	0.70	5.5
D	TIPC	198.1	141.4	98.3	62.6	27.0	6.5	1.6	0.19	0.97	193.4
	CVA	14.8	9.7	6.4	2.6	1.1	0.3	0.1	0.24	1.04	10.7
E	TIPC	237.8	179.6	135.9	87.9	39.3	10.3	3.6	0.23	1.04	269.5
	CVA	16.5	13.2	8.7	3.7	1.4	0.4	0.1	0.35	1.28	13.9
F	TIPC	202.3	140.4	91.7	56.5	24.4	4.4	1.2	0.19	0.91	176.0
	CVA	15.0	11.2	7.1	2.8	1.0	0.3	0.1	0.29	1.29	11.3
Mean $\pm$ S.D.	TIPC	211.3 16.6	154.4 15.1	104.0 16.5	73.8 12.2	31.8 5.8	7.2 2.4	2.3 1.0	0.19 0.06	1.00 0.07	218.6 33.2
	CVA	11.1 4.8	8.0 3.9	5.2 2.6	2.4 0.8	0.9 0.3	0.3 0.1	0.1 —	0.20 0.12	1.01 0.32	8.8 3.7

N.D. : Not detected (TIPC :  $<0.78\mu\text{g/ml}$ , CVA :  $<0.08\mu\text{g/ml}$ )

Table 2-2 Serum concentration of TIPC and CVA following I.V. injection of BRL 28500 (3.2g)

Case	Drug ( $\mu\text{g/ml}$ )	Time after administration (hr.)							$T_{1/2}$ (hr.)		AUC (hr· $\mu\text{g/ml}$ )
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	$\alpha$	$\beta$	
A	TIPC	397.4	263.2	194.3	150.9	81.8	34.9	10.1	0.09	1.32	512.8
	CVA	30.9	18.5	10.8	6.1	3.3	0.9	0.3	0.15	1.16	24.3
B	TIPC	408.5	259.6	182.6	147.8	77.4	19.3	5.1	0.06	1.04	450.0
	CVA	26.9	15.3	9.3	5.2	2.1	0.5	0.1	0.11	0.77	18.2
C	TIPC	417.1	274.4	186.4	145.8	70.4	17.4	4.6	0.08	1.02	436.9
	CVA	28.7	16.5	10.1	6.0	2.5	0.6	0.2	0.12	0.92	21.0
D	TIPC	368.3	274.3	210.0	148.1	65.9	16.2	3.7	0.10	0.95	427.9
	CVA	15.5	10.6	6.7	3.7	1.5	0.3	N.D.	0.18	0.85	12.4
E	TIPC	346.7	294.3	218.4	172.7	87.4	26.3	9.3	0.25	1.22	514.6
	CVA	11.7	12.7	8.0	4.5	2.0	0.6	0.2	0.43	1.32	14.9
F	TIPC	384.3	297.2	188.8	119.6	58.6	10.2	2.1	0.13	0.85	377.9
	CVA	16.2	12.3	7.7	4.4	1.8	0.3	N.D.	0.17	0.79	14.0
Mean $\pm$ S.D.	TIPC	387.1 26.3	277.2 15.6	196.8 14.3	147.5 16.9	73.6 10.7	20.7 8.7	5.8 3.2	0.12 0.07	1.07 0.17	453.4 52.8
	CVA	21.7 8.1	14.3 3.0	8.8 1.6	5.0 1.0	2.2 0.6	0.5 0.2	0.2 0.1	0.19 0.12	0.97 0.22	17.5 4.6

N.D. : Not detected (TIPC :  $<0.78\mu\text{g/ml}$ , CVA :  $<0.08\mu\text{g/ml}$ )

度のピークは TIPC および CVA とも静注後 0~2 時間  
にあり, その値は TIPC で 9291.7  $\mu\text{g/ml}$  (1.6 g),  
15138.5  $\mu\text{g/ml}$  (3.2 g), CVA で 486.1  $\mu\text{g/ml}$  (1.6 g),  
883.9  $\mu\text{g/ml}$  (3.2 g) であった。以後, これら尿中濃度は  
漸減し, 4~6 時間ではそれぞれ 719.7, 2,023.0  $\mu\text{g/ml}$   
および 18.1, 38.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。6 時間までの尿中

回収率は TIPC で 80.6% (1.6 g), 76.4% (3.2 g),  
CVA で 56.9% (1.6 g), 55.2% (3.2 g) であった。

## II. 臨床的検討

### 1) 対象および方法

昭和 58 年 12 月から 59 年 10 月までの間に, 表記  
泌尿器科に入院した c-UTI 患者 22 例を対象に本剤 1

Table 3-1 Urinary excretion of TIPC and CVA following I.V. injection of BRL28500 (1.6g)

Case	Time (hr.)		0-2	2-4	4-6	Total
	Drug ( $\mu\text{g/ml}$ )					
A	TIPC	Excre (%)	58.2	16.5	5.3	80.0
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	6,763.8	2,245.0	776.6	
	CVA	Excre (%)	49.8	6.7	2.0	58.4
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	385.8	60.9	19.1	
B	TIPC	Excre (%)	67.4	13.7	4.2	85.3
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	13,667.1	3,667.1	1,056.8	
	CVA	Excre (%)	47.4	4.8	1.2	53.4
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	640.0	86.0	20.8	
C	TIPC	Excre (%)	59.5	10.0	3.6	73.0
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	5,307.8	1,539.7	446.2	
	CVA	Excre (%)	51.9	4.3	1.5	57.6
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	309.0	44.1	12.0	
D	TIPC	Excre (%)	68.6	17.9	4.2	90.7
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	10,837.8	3,575.9	737.1	
	CVA	Excre (%)	51.4	8.1	1.7	61.2
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	540.7	107.7	20.5	
E	TIPC	Excre (%)	59.1	16.4	4.6	80.1
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	10,192.9	4,241.1	1,028.7	
	CVA	Excre (%)	51.1	6.1	1.8	59.0
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	586.9	105.3	26.7	
F	TIPC	Excre (%)	59.9	12.4	2.6	74.8
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	8,980.9	7,952.4	272.6	
	CVA	Excre (%)	45.4	5.3	1.3	52.0
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	454.4	55.3	9.2	
Mean $\pm$ S.D.	TIPC	Excre (%)	62.1 $\pm 4.6$	14.5 $\pm 3.0$	4.1 $\pm 0.9$	80.6 $\pm 6.6$
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	9,291.7 $\pm 2,990.2$	3,870.2 $\pm 2,236.2$	719.7 $\pm 312.2$	
	CVA	Excre (%)	49.5 $\pm 2.6$	5.9 $\pm 1.4$	1.6 $\pm 0.3$	56.9 $\pm 3.5$
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	486.1 $\pm 125.9$	76.6 $\pm 27.0$	18.1 $\pm 6.4$	

日 1.6~6.4 g を朝夕 2 回に分け, one shot または点滴静注にて 5 日間投与し, その臨床効果, 安全性および有用性を検討した。これら全例で主治医による判定, また 22 例中 19 例では UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>6)</sup> による判定も行われた。

## 2) 結果

投与症例の要約一覧が Table 4 に示されている。主治医による判定では 22 例中著効 1, 有効 14, やや有効 4, 無効 3 例で有効率 (著効+有効) 68.2% であった。一方, UTI 薬効評価基準により判定し得た 19 例の総合臨床効果 (Table 5) は, 著効 3, 有効 6, 無効 10 例で, 有効率 47.4% であった。病態群別内訳 (Table 6) をみ

Table 3-2 Urinary excretion of TIPC and CVA following I.V. injection of BRL 28500 (3.2g)

Case	Time (hr.)		0-2	2-4	4-6	Total
	Drug ( $\mu\text{g/ml}$ )					
A	TIPC	Excre (%)	44.8	18.3	7.2	70.3
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	14,940.9	7,513.1	3,005.2	
	CVA	Excre (%)	42.5	7.2	1.9	51.6
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	945.2	196.7	52.9	
B	TIPC	Excre (%)	50.2	16.6	5.3	72.1
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	15,356.8	6,088.9	2,504.4	
	CVA	Excre (%)	40.6	4.6	1.1	46.3
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	827.7	112.1	36.1	
C	TIPC	Excre (%)	55.8	15.5	4.4	75.7
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	8,460.8	3,719.1	626.5	
	CVA	Excre (%)	46.9	5.5	1.3	53.7
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	473.9	87.8	12.3	
D	TIPC	Excre (%)	52.2	18.2	5.0	75.5
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	14,785.7	6,432.6	1,876.0	
	CVA	Excre (%)	47.4	8.5	1.4	57.3
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	894.0	200.1	35.1	
E	TIPC	Excre (%)	53.8	16.3	6.5	76.5
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	18,538.5	8,706.7	3,178.2	
	CVA	Excre (%)	53.9	6.7	2.0	62.5
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,238.1	238.6	65.7	
F	TIPC	Excre (%)	70.0	15.1	3.2	88.3
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	18,748.5	6,045.9	947.6	
	CVA	Excre (%)	51.8	6.5	1.4	59.7
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	924.4	172.3	28.2	
Mean $\pm$ S.D.	TIPC	Excre (%)	54.5 $\pm$ 8.5	16.7 $\pm$ 1.3	5.3 $\pm$ 1.4	76.4 $\pm$ 6.3
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	15,138.5 $\pm$ 3,725.5	6,417.7 $\pm$ 1,671.4	2,023.0 $\pm$ 1,063.9	
	CVA	Excre (%)	47.2 $\pm$ 5.1	6.5 $\pm$ 1.4	1.5 $\pm$ 0.3	55.2 $\pm$ 5.9
		Conc ( $\mu\text{g/ml}$ )	883.9 $\pm$ 245.9	167.9 $\pm$ 57.3	38.4 $\pm$ 18.8	

ると、カテーテル留置症例の 1, 5 群はあわせて 9 例と全体の約半数を占め、その有効率は 1 群 43%、5 群 50% であった。投薬前尿中分離菌に対する細菌学的効果 (Table 7) をみると、全体では 24 株中 20 株 83% の除菌率であり、*E. coli* 2 株および *S. epidermidis*, *E. cloacae* 各 1 株の計 4 株が存続した。一方、これらのう

ち  $\beta$ -lactamase 産生株における除菌効果をみると、全 17 株中 13 株 77% が消失し、全体の除菌率とほぼ同等の成績であった。細菌学的効果と MIC との関係 (Table 8) をみると、200  $\mu\text{g/ml}$  以上を示すものが 14 株と半数近くを占めたが、それら 14 株中 12 株が除菌された。 $\beta$ -lactamase 産生株についても同様に、MIC の高い

Table 4-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effect
					Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC (µg/ml)		β-lactamase	UTI	
1	70 M	P.P.I. (B.P.H.)	+ (Urethra)	G-5	0.8 × 2	I.V.	5	#	10 <sup>7</sup>	25	>400	+	Poor	-	
															50
2	50 F	C.C.C. (Bladder cancer)	+ (Urethra)	G-1	0.8 × 2	I.V.	5	+	10 <sup>4</sup>	12.5	400	+	Poor	-	
															#
3	79 M	C.C.C. (B.P.H.)	+ (Urethra)	G-1	0.8 × 2	I.V.	5	+	10 <sup>7</sup>	>400	>400	+	Excellent	-	
															-
4	52 F	C.C.P. (Renal stone)	-	G-3	0.8 × 2	D.I.	5	#	10 <sup>5</sup>	200	400	+	Poor	-	
															#
5	78 M	P.P.I. (B.P.H.)	-	G-2	0.8 × 2	I.V.	5	#	10 <sup>6</sup>	400	400	-	Moderate	-	
															+
6	76 F	C.C.P. (Renal stone)	-	G-3	0.8 × 2	I.V.	5	#	10 <sup>4</sup>	400	400	-	Moderate	-	
															#

\* Before treatment  
 \* After treatment

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 P.P.I. : Post-prostatectomy infection  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy  
 \*\* UTI : Criteria by the UTI committee  
 Dr. : Dr's evaluation

Table 4-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effect
					Daily dose (g x times)	Route	Duration (days)		Species	Count	Mic ( $\mu$ g/ml)	$\beta$ -lactamase	UTI	Dr.	
7	68 M	C.C.P. (Bladder tumor)	-	G-6	0.8x2	D.I.	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>1</sup>	>400	+	Poor	Fair	-
											100	+			
											100	-			
8	66 M	C.C.C. (Prostatic cancer)	+	G-1	1.6x2	D.I.	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	200	+	Moderate	Good	-	
9	66 M	C.C.P. (Neurogenic bladder)	+	G-5	1.6x2	I.V.	#	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	>400	+	Moderate	Good	-	
										400	+				
10	62 M	C.C.C. (Bladder tumor)	-	G-4	1.6x2	D.I.	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup>	200	+	Poor	Fair	-	
11	55 M	C.C.C. (Bladder tumor)	-	G-6	1.6x2	D.I.	#	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	200	-	Poor	Poor	-	
										100	-				
12	67 F	C.C.P. (Renal cancer)	-	G-3	1.6x2	D.I.	±	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	100	-	Moderate	Good	-	

\* Before treatment

• After treatment

\*\* UTI: Criteria by the UTI committee

Dr. : Dr's evaluation

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

P.P.I. : Post-prostatectomy infection

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 4-3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				β-lactamase	Evaluation**		Side effect
					Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC (μg/ml) BRL 10 <sup>6</sup>	MIC (μg/ml) TIPC 10 <sup>6</sup>		UTI	Dr.	
13	64 M	C.C.C. (Penis tumor)	-	G-6	1.6×2	D.I.	5	± — (2~3)	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>7</sup> — —	6.25 >400 —	25 >400 —	+ + —	Moderate	Good	-
14	90 M	C.C.P. (B.P.H.)	+ (Urethra)	G-1	1.6×2	D.I.	5	# — #	<i>E. coli</i> — YLO	10 <sup>7</sup> — 10 <sup>4</sup>	6.25 — —	6.25 — —	- — —	Poor	Good	-
15	56 M	C.C.P. (Bladder tumor)	+ (Ureterostomy)	G-1	1.6×2	D.I.	5	# — +	<i>P. aeruginosa</i> — <i>F. odoratum</i>	10 <sup>7</sup> — 10 <sup>6</sup>	200 — 200	400 — >400	+ — +	Poor	Good	-
16	65 F	C.C.C. (Neurogenic bladder)	-	G-4	1.6×2	D.I.	5	# — -	<i>K. pneumoniae</i> — (-)	10 <sup>4</sup> — —	25 — —	200 — —	+ — —	Excellent	Good	-
17	64 M	P.P.I. (B.P.H.)	-	G-2	1.6×2	D.I.	5	# — #	<i>K. pneumoniae</i> — YLO	10 <sup>4</sup> — 10 <sup>3</sup>	50 — —	400 — —	+ — —	Poor	Good	-
18	60 F	C.C.P. (Sigmoid colon cancer)	+ (Urethra)	G-1	1.6×2	D.I.	5	# — -	<i>E. coli</i> — (-)	10 <sup>7</sup> — —	200 — —	>400 — —	+ — —	Excellent	Good	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 P.P.I. : Post-prostatectomy infection  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy  
 \* Before treatment  
 \* After treatment  
 \*\* UTI : Criteria by the UTI committee  
 Dr. : Dr's evaluation

Table 4-4 Clinical summary of complicated UTI patients treated with BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				$\beta$ -lactamase	Evaluation**		Side effect
					Daily dose (g x times)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC ( $\mu$ g/ml)	BRL 10 <sup>6</sup>		TIPC 10 <sup>6</sup>	UTI	
19	76 F	C.C.C. (Neurogenic bladder)	+ (Urethra)	G-1	3.2x2	D.I.	5	#	<i>E. faecalis</i> — <i>S. epidermidis</i> YLO	10 <sup>6</sup> — 10 <sup>3</sup>	>400 — >400	>400 — >400	— — +	Poor	Good	—
20	73 M	C.C.C. (Bladder tumor)	—		1.6x2	D.I.	5	# — +	(-) — (-)						Good	—
21	82 M	C.C.C. (B.P.H.)	+ (Cystostomy)		1.6x2	D.I.	5	# — #	<i>E. faecalis</i> YLO <i>C. albicans</i>	10 <sup>4</sup> — #					Good	—
22	77 M	P.P.I. (B.P.H.)	—		1.6x2	D.I.	5	# — #	YLO — YLO	10 <sup>7</sup> — 10 <sup>3</sup>					Good	—

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

P.P.I. : Post-prostatectomy infection

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment  
After treatment  
\*\* UTI : Criteria by the UTI committee  
Dr. : Dr's evaluation

Table 5 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	3	2	4
Decreased				
Replaced			6	6 (31.6%)
Unchanged			4	4 (21.1%)
Effect on pyuria	3 (15.8%)	2 (10.5%)	14 (73.7%)	Case total 19
<input type="checkbox"/> Excellent	3 (15.8%)			Overall effectiveness rate 9/19 (47.4%)
<input type="checkbox"/> Moderate	6			
<input type="checkbox"/> Poor	10			

Table 6 Overall clinical efficacy of BRL 28500 classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	7 ( 37%)	2	1	4	43%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 ( 11%)		1	1	50%
	3rd group (Upper U.T.I.)	3 ( 16%)		2	1	67%
	4th group (Lower U.T.I.)	2 ( 11%)	1		1	50%
	Sub total	14 ( 74%)	3	4	7	50%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 ( 11%)		1	1	50%
	6th group (Catheter not indwelt)	3 ( 16%)		1	2	33%
	Sub total	5 ( 26%)		2	3	40%
Total		19 (100%)	3	6	10	47%

Table 7 Bacteriological response to BRL 28500 in complicated UTI

Isolates	All strains			$\beta$ -lactamase producing strains		
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	No. of $\beta$ -lactamase producing strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	3	2 (66.7%)	1	1		1
<i>E. faecalis</i>	4	4 (100%)				
<i>E. coli</i>	6	4 (66.7%)	2	5	3 (60%)	2
<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100%)		4	4 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1		1	1		1
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100%)		2	2 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)		2	2 (100%)	
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)		1	1 (100%)	
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100%)		1	1 (100%)	
Total	24	20 (83.3%)	4	17	13 (76.5%)	4

\* Regardless of bacterial count

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response to BRL 28500 treatment

Isolates	MIC( $\mu$ g/ml) of BRL 28500, Inoculum size $10^6$ bacteria/ml											Total	
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400		>400
<i>S. epidermidis</i>									<u>1</u>	<u>1</u>		<u>0</u>	<u>2</u>
									<u>1</u>	<u>1</u>		<u>1(1)</u>	<u>3(1)</u>
<i>E. faecalis</i>									<u>1</u>			<u>3</u>	<u>4</u>
									<u>1</u>			<u>3</u>	<u>4</u>
<i>E. coli</i>					<u>2(1)</u>	<u>0</u>				<u>2(2)</u>			<u>4(3)</u>
					<u>2(1)</u>	<u>1(1)</u>				<u>3(3)</u>			<u>6(5)</u>
<i>K. pneumoniae</i>							<u>2(2)</u>	<u>1(1)</u>		<u>1(1)</u>			<u>4(4)</u>
							<u>2(2)</u>	<u>1(1)</u>		<u>1(1)</u>			<u>4(4)</u>
<i>E. cloacae</i>					<u>0</u>								<u>0</u>
					<u>1(1)</u>								<u>1(1)</u>
<i>S. marcescens</i>												<u>2(2)</u>	<u>2(2)</u>
												<u>2(2)</u>	<u>2(2)</u>
<i>P. aeruginosa</i>										<u>1(1)</u>		<u>1(1)</u>	<u>2(2)</u>
										<u>1(1)</u>		<u>1(1)</u>	<u>2(2)</u>
<i>P. fluorescens</i>											<u>1(1)</u>		<u>1(1)</u>
											<u>1(1)</u>		<u>1(1)</u>
<i>Acinetobacter</i>									<u>1(1)</u>				<u>1(1)</u>
									<u>1(1)</u>				<u>1(1)</u>
Total					<u>2(1)</u>	<u>0</u>	<u>2(2)</u>	<u>1(1)</u>	<u>3(1)</u>	<u>5(4)</u>	<u>1(1)</u>	<u>6(3)</u>	<u>20(13)</u>
					<u>2(1)</u>	<u>2(2)</u>	<u>2(2)</u>	<u>1(1)</u>	<u>3(1)</u>	<u>6(5)</u>	<u>1(1)</u>	<u>7(4)</u>	<u>24(17)</u>

( ) :  $\beta$ -lactamase producing strains

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 9 Strains\* appearing after BRL 28500 treatment in complicated UTI

Isolated	No. of strains (%)
YLO	5 (56%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (11%)
<i>E. faecalis</i>	1 (11%)
$\alpha$ -Streptococcus	1 (11%)
<i>F. odoratum</i>	1 (11%)
Total	9 (100%)

\* Regardless of bacterial count

ものでも大多数が除菌されている。投与後出現菌 (Table 9) は、YLO 5 株およびその他の 4 菌種各 1 株、計 9 株であった。

自覚的副作用は全例で認められず、また臨床検査値上 (Table 10) においても、異常発現例はみられなかった。

### III. 考 察

CVA は、放線菌の代謝産物から発見された  $\beta$ -lactamase の不可逆的阻害剤で、構造的にはペニシリン系抗生剤の基本骨格の 4 位硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換された oxapenem の一種である。この CVA は一般にペニシナーゼ型  $\beta$ -lactamase に対して特に強い不可逆的阻害効果を示し、セファロスポリナーゼ型に対しては、*P. vulgaris* 等が産生するいわゆる CXase (RICHMOND 分類 Ic) を阻害するが、それ以外のものでは阻害効果は弱い<sup>7)</sup>。CVA と amoxicillin (AMPC) を 1:2 に配合した経口剤 BRL 25000<sup>9)</sup> はその有用性が確認され、すでに市販されている。

TIPC は日常の診療に用いられている既販の広域スペクトラムペニシリン系注射用抗生剤である。本物質は、ペニシナーゼ型  $\beta$ -lactamase に対しては不安定であるが、セファロスポリナーゼ型のうち CXase 以外の、すなわち RICHMOND 分類 Ia, Ib および Id には安定であることから、CVA と併用することにより全ての型の  $\beta$ -lactamase に安定となり、理論的により広域で強い抗菌力を獲得することが期待される。このことに関して、PAISLEY ら<sup>9)</sup> および HUNTER ら<sup>10)</sup> は TIPC と CVA の併用効果を *in vitro* で検討し、抗菌力の増強を認めている。

今回の尿路感染分離各菌種に対する抗菌力の検討においても、 $\beta$ -lactamase 産生株については 8 菌種すべてにおいて本剤は TIPC 単独に優り、特に *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および Indole (+) *Proteus* sp. で 2~4 管優った。 $\beta$ -lactamase 非産生株で

は、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, Indole (+) *Proteus* sp. で本剤は TIPC 単独に 1~数管優り、*E. coli* では同等であった。 $\beta$ -lactamase 産生株および非産生株をあわせてみると、全 8 菌種において本剤は TIPC に 1~4 管優り、併用効果を認めた。本剤は TIPC + CVA 2 に、*C. freundii*, *P. aeruginosa*, で 1~2 管優り、*E. cloacae*, *P. mirabilis*, で同等、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, Indole (+) *Proteus* sp. で 1~4 管劣った。また、TIPC + CVA 10 には *C. freundii*, *P. aeruginosa* で 1~2 管優り、*E. cloacae* で同等であったが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* sp. で 1~数管劣った。一方、CPZ とは *C. freundii* で 1 管優り、*P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* sp, *P. aeruginosa* で同等であったが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* で 2~数管劣っていた。これらは新薬シンポジウムで報告された全国集計<sup>4)</sup> とほぼ一致する成績であった。

体内動態検討成績では、本剤 1.6 g を one shot 静注時の TIPC および CVA の最高血清中濃度はそれぞれ 211.3, 11.1  $\mu$ g/ml で  $\beta$  相半減期 ( $T_{1/2}$ ) はそれぞれ 1.00, 1.01 hr, 6 時間後の血清中濃度はそれぞれ 2.3, 0.1  $\mu$ g/ml と TIPC と CVA の血清中濃度の推移はほぼ平行していた。また、本剤 3.2 g one shot 静注時の TIPC および CVA の最高血清中濃度はそれぞれ 387.1, 21.7  $\mu$ g/ml, 6 時間後で 5.8, 0.2  $\mu$ g/ml,  $T_{1/2}$  は 1.07, 0.97 hr. であり、TIPC, CVA 濃度ともに本剤 1.6 g 静注時の約 2 倍で、dose dependency が認められた。尿中には特に TIPC が高濃度かつ高率に排泄され、4~6 時間後でも有効濃度が維持されていた。

以上の抗菌力および体内動態に関する基礎的検討成績から、本剤は複雑性尿路感染症 (c-UTI) に対して十分に臨床効果を期待しうる薬剤であると考え、c-UTI 22 例に本剤を使用した。その結果、UTI 薬効評価基準および主治医判定による有効率は、それぞれ 47%, 68% であった。本成績は、検討対象のうち約半数が特に難治性のカテーテル留置症例であったことを考慮すると、評価するに足るものと考えられる。また、用量別に有効率をみると、1日 0.8 g  $\times$  2 回使用例 (Table 11) では 42.9% (3/7), 1日 1.6 g  $\times$  2 回使用例 (Table 12) では 54.5% (6/11) と後者でまざっていた。新薬シンポジウム<sup>4)</sup> での泌尿器科尿路感染症に対する全国集計成績においても、有効率は 1日 1.6 g 投与群での 55.8% に対し、3.2 g 群で 71.7% と高く、特に重症 (カテーテル留置あるいは複数菌感染症例) のものでは 1.6 g で 47.1%, 3.2 g で 67.0% と明らかに差異がみられている。

これらのことから、難治性と考えられる UTI に対し

Table 10-1 Laboratory findings before and after treatment of BRL 28500

Case No.	Sex	Age	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
1	M	70	B	338	10.8	31.5	7,700	29.7	39	60	74	0.5	9.0	0.8	134	4.4	98
			A	381	12.0	36.5	5,800	32.5	35	45	73	0.4	11.0	0.9	137	4.4	100
2	F	50	B	372	12.0	35.5	9,600	15.4	22	25	60	0.3	10.0	0.7	139	4.1	105
			A	385	12.0	35.5	7,900	32.6	21	34	64	0.2	10.0	0.6	138	4.3	106
3	M	79	B	408	13.1	39.0	8,400	21.3	12	6	73	0.8	12.0	1.1	142	4.7	105
			A						17	14	79	0.4	15.0	1.2	141	4.7	104
4	F	52	B	464	13.4	38.0	5,300	21.3	22	9	6.5*	0.5	18.0	1.2	138	4.1	101
			A	437	12.8	38.0	5,200		21	7		0.3	16.0	1.3	135	4.1	101
5	M	78	B	388	13.3	39.5	8,500	24.2	37	37	4.4*	0.7	12.7	1.3	134	3.7	96
			A	407	14.2	41.0	12,500	24.9	30	38	7.1*	0.7	11.4	1.2	134	5.1	97
6	F	76	B	440	14.1	41.5	2,800	15.6	14	11	92	0.7	16.0	0.9	142	4.3	109
			A	463	14.6	43.5	3,500	17.7	17	8	88	0.7	15.0	1.0	141	4.1	106
7	M	68	B	378	12.1	36.5	8,200	28.9	20	29	118	0.4	41.0	1.0	137	4.4	107
			A	405	13.1	39.0	8,700	27.7	19	15	112	0.3	21.0	0.9	137	3.8	107
8	M	66	B	330	10.6	33.0	7,400	26.9	21	11	9.5*	0.3	16.0	0.9	139	4.1	108
			A	347	11.2	34.0	8,400	24.2	25	13	9.5*	0.4	23.0	0.8	139	3.5	103
9	M	66	B	458	15.1	46.0	20,400	45.0	34	26	8.4*	0.4	13.5	0.9	141	3.8	106
			A	443	11.8	34.5	15,400	40.8	13	21	6.8*	0.2	11.1	0.8	141	4.1	104
10	M	62	B	243	7.7	22.5	6,400	22.9	34	56	181	0.3	21.0	1.4	140	3.5	108
			A	256	8.1	24.5	6,400	26.5	23	60	182	0.3	21.0	1.2	140	3.9	109
11	M	55	B	397	12.9	39.5	5,400	15.8	29	43	83	0.4	7.0	1.1	139	4.4	108
			A	360	11.3	34.5	6,100	8.2	29	49	102	0.5	9.0	1.0	138	3.6	105

B: Before A: After \* KAU

Table 10-2 Laboratory findings before and after treatment of BRL 28500

Case No.	Sex	Age	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
12	F	67	B	299	8.9	27.0	8,100	24.7	18	35	101	0.2	14.0	0.6	133	3.7	100
			A	286	8.2	25.5	6,700	48.3	15	16	102	0.2	11.0	0.8	137	3.9	101
13	M	64	B	393	12.0	37.0	4,200	16.1	15	17	69	0.4	11.0	0.6	137	4.2	103
			A	343	10.7	32.0	3,200	16.4	13	12	58	0.5	12.0	1.1	139	4.0	105
14	M	90	B	203	6.7	21.0	5,000	26.7	29	5	6.2*	0.4	86.0	5.0	135	6.0	110
			A	202	6.1	21.0	10,200		13	6	4.9*	0.4	75.0	4.5	136	5.4	109
15	M	56	B	324	10.8	33.0	15,700		19	20	150		11.0	1.0	138	4.6	102
			A	328	11.1	33.0	8,300		21	15	150	0.3	12.0	0.9	136	5.0	101
16	F	66	B	349	11.3	31.0	7,300	25.3	14	5	98	0.6	7.0	0.4	139	3.6	105
			A	368	11.4	34.0	6,100	25.1	12	1	99	0.4	8.0	0.3	141	3.8	104
17	M	64	B	456	13.1	45.0	4,600	21.7	48	96	15.0*	0.4	9.6	0.9	136	4.1	103
			A	425	12.6	40.5	4,600	24.3	79	135	12.5*	0.4	11.4	0.9	136	3.8	101
18	F	60	B	490	15.1	45.0	12,500	34.0	625	389	17.7*	2.1	8.1	0.9			
			A	457	13.9	42.5	6,100	31.8	36	145	17.8*	1.1	4.6	0.5			
19	F	76	B	345	10.0	32.0	8,800	38.8	36	11	13.0*	0.3	14.6	1.0	138	3.5	106
			A	334	10.2	30.5	12,600	45.9	33	7	24.6*		15.2	1.0	137	3.7	102
20	M	73	B	456	14.7	41.0	7,100						17.0	1.1	141	4.1	109
			A														
21	M	82	B	340	10.9	32.0	5,900	17.4	18	7	93	0.3	15.0	1.0	130	4.5	101
			A	287	9.6	25.0	5,100	17.1	21	9	89	0.3	12.0	0.9	134	4.1	103
22	M	77	B	448	14.0	42.5	5,400	20.0	17	12	7.3*	0.5	7.1	0.9	138	4.7	98
			A	407	12.6	38.0	5,700	25.2	23	18	7.5*	0.4	10.5	0.9	141	4.2	103

B : Before      A : After      \* KAU

Table 11 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated UTI 0.8g×2/day, 5day treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	1	1	1
Decreased				
Replaced				
Unchanged			4	4 (57.1%)
Effect on pyuria	1 (14.3%)	1 (14.3%)	5 (71.4%)	Case total 7
<input type="checkbox"/> Excellent	1 (14.3%)			Overall effectiveness rate 3/7 (42.9%)
<input type="checkbox"/> Moderate	2			
<input type="checkbox"/> Poor	4			

Table 12 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated UTI 1.6g×2/day, 5day treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	2	1	3
Decreased				
Replaced			5	5 (45.5%)
Unchanged				
Effect on pyuria	2 (18.2%)	1 (9.1%)	8 (72.7%)	Case total 11
<input type="checkbox"/> Excellent	2 (18.2%)			Overall effectiveness rate 6/11 (54.5%)
<input type="checkbox"/> Moderate	4			
<input type="checkbox"/> Poor	5			

ては、1日 3.2 g 以上の投与がより有用である可能性が期待されると考えられた。

病態群別中、カテーテル留置症例（1および5群）での有効率は44%であった。細菌学的効果は、除菌率において全体での83%に対し、 $\beta$ -lactamase産生株で77%と、ほぼ同等の成績が得られ、CVAの併用効果が示唆された。これらの本剤に対するMICをみると、全株で6.25  $\mu$ g/ml以上であり、特に約半数以上の菌株が200  $\mu$ g/ml以上を示したが、その大多数は除菌されており、尿中濃度が反映した成績と考えられる。安全性については、今回の臨床成績では特に問題となる点は認められなかった。

以上より、BRL 28500は複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤であり、1日1.6 gあるいは3.2 g 2分割投与が標準的用法であり、難治性、重症のものには1日3.2 gないしより高用量の投与が適当と示唆された。

#### 文 献

- 1) 三田俊彦, 大部 亨, 伊藤 登, 杉本正行, 松本修, 石神襄次: 複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin の基礎と臨床. *Chemotherapy*, 25 (9); 2833~2845, 1977
- 2) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring,  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29(6): 668~669, 1976
- 3) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a  $\beta$ -lactamase-inhibiting  $\beta$ -lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11(5): 852~857, 1977
- 4) 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), 1985
- 5) 日本化学療法学会総会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29(1): 76~79, 1981
- 6) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28: 328~341, 1980
- 7) 横田 健, 関口玲子, 東 映子: Clavulanic acid の  $\beta$ -lactamase 阻害様式と,  $\beta$ -lactamase 感受性抗生物質との協力作用の関係. *Chemotherapy* 30 (S-2): 11~19, 1982
- 8) 第29回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin), 1981
- 9) 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
- 10) HUNTER, P. A.: K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxicillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 455~470, 1980

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE UROLOGICAL FIELD

AKIRA FUJII, HIROSHI MAEDA, HIROSHI YAMAZAKI,  
OSAMU MATSUMOTO, NOBUMASA KATAOKA and SADAŌ KAMIDONO  
Department of Urology, Kobe University School of Medicine

GAKU KAWABATA, SOICHI ARAKAWA and JOJI ISHIGAMI  
Department of Urology, Kobe National Hospital

KOJI HIKOSAKA and CHOZO YASUMURO  
Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

HIDEO OSHIMA and HITOSHI NAGATA  
Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

Fundamental and clinical studies on BRL 28500, an injectable antibiotic formulation of clavulanic acid (CVA) and ticarcillin (TIPC) in the ratio of 1 part to 15 parts, were performed and the following results were obtained.

### 1. Antimicrobial activity

MICs of BRL 28500 against eight clinical isolates of gram negative rods were compared with TIPC, TIPC+CVA 2  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC+CVA 10  $\mu\text{g/ml}$  and CPZ. MICs of BRL 28500 against all strains were equal to or higher than those of TIPC, and against *C. freundii* and *P. aeruginosa* were equal to or 2-fold higher than those of TIPC+CVA 2  $\mu\text{g/ml}$  and TIPC+CVA 10  $\mu\text{g/ml}$ . MICs of BRL 28500 against *C. freundii*, *P. mirabilis*, indole positive *Proteus* and *P. aeruginosa* were equal to or slightly superior to those of CPZ. However, against *E. coli*, *K. pneumoinae*, *E. cloacae* and *S. marcescens* MIC's of BRL 28500 were slightly inferior to those of CPZ.

### 2. Pharmacokinetics

Following administration of 1.6 g or 3.2 g of BRL 28500 to six healthy volunteers by single intravenous injection, the pharmacokinetics were investigated using the cross-over method. The peak serum concentrations of TIPC and CVA achieved at the end of administration of 1.6 g BRL 28500 were 211.3  $\mu\text{g/ml}$  and 11.1  $\mu\text{g/ml}$  respectively. The  $\beta$ -phase elimination half-life in this study was 1.00 hr for TIPC and 1.01 hr for CVA and a similar serum concentration profile was observed for the two components.

In the case of administration of 3.2 g BRL 28500, two fold higher serum concentrations of TIPC and CVA were obtained.

Urinary excretion in the 6 hours following administration of 1.6 g BRL 28500 was 80.6% for TIPC and 56.9% for CVA and corresponding values were 76.4% and 55.2% after administration of a 3.2 g dose. Urinary concentrations of TIPC were maintained in the effective range for therapy for at least six hours following dosing.

### 3. Clinical evaluation

BRL 28500 was administered to 19 patients with chronic complicated urinary tract infection. Clinical response was evaluated as excellent in 3 cases, moderate in 6 cases and poor in 10 cases according to the criteria of the UTI committee. The overall clinical effectiveness rate was thus 47%.

Considering the bacteriological response, the eradication rate was 83% overall whilst against  $\beta$ -lactamase producing strains, it was 75%.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed in any patient.