

## HAPA-B にかんする臨床的研究

斎藤 篤・嶋田甚五郎・柴 孝也  
山路 武久・北條 敏夫・加地 正伸  
奥田新一郎・南雲久美子・宮原 正  
東京慈恵会医科大学第二内科

松本 文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

上田 泰

東京慈恵会医科大学

新しい Aminoglycoside 剤の HAPA-B について、抗菌力、体内動態ならびに臨床成果を検討した。

*P. aeruginosa* に対する HAPA-B の MIC は AMK とほぼ同等、ASTM より 2～3 段階すぐれた成績であった。本剤は GM または NTL 感受性株には両剤より 1～2 段階劣ったものの、これらに耐性の株には 1.56～6.25  $\mu\text{g/ml}$  の小さな MIC 分布を示した。*S. marcescens* に対して本剤は GM 類似の MIC 分布を示し、AMK より 1～2 段階、NTL より 3～4 段階すぐれ、殊にこれらに 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株も本剤の 25  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止された。ASTM の MIC 分布は 0.78～6.25  $\mu\text{g/ml}$  で、比較薬剤中最も幅狭いものであった。

HAPA-B 100 mg および 200 mg の筋注により、注射 1 時間後にはそれぞれ最高値の約 7  $\mu\text{g/ml}$  と 12  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後は 1.6～1.7 時間の血中半減期をもって漸減した。筋注後 8 時間までの累積尿中回収率は、ともに使用量の約 88 % であった。

臨床検討では、びまん性汎細気管支炎 1 例、内科領域の尿路感染症 4 例の計 5 例に HAPA-B を使用し、著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例の成績をえた。本剤に起因すると思われる自・他覚的副作用および臨床検査値の異常変動は経験されなかった。

HAPA-B は米国シェリング社で発見され、東洋醸造㈱とエックス日本㈱の両社で共同開発された新しい Aminoglycoside 剤である。

本剤は Aminoglycoside 剤不活化酵素の多くに安定<sup>1-3)</sup> のため、耐性菌が最も少ない部類に属し、また毒性面でも弱い<sup>4)</sup> のが特徴とされている。

今回、われわれは HAPA-B について若干の基礎的検討を行うとともに、内科系感染症に対する本剤の臨床的評価を試みたので、以下にそれらの成績を報告する。

## 1. 抗菌力

### 1. 測定方法

新鮮臨床分離の *P. aeruginosa* 50 株および *S. marcescens* 25 株に対する HAPA-B の抗菌力を日本化学療法学会標準法にしたがい、平板希釈法により測定した。すなわち、HAPA-B 100  $\mu\text{g/ml}$  から 0.2  $\mu\text{g/ml}$  までの 2 倍希釈

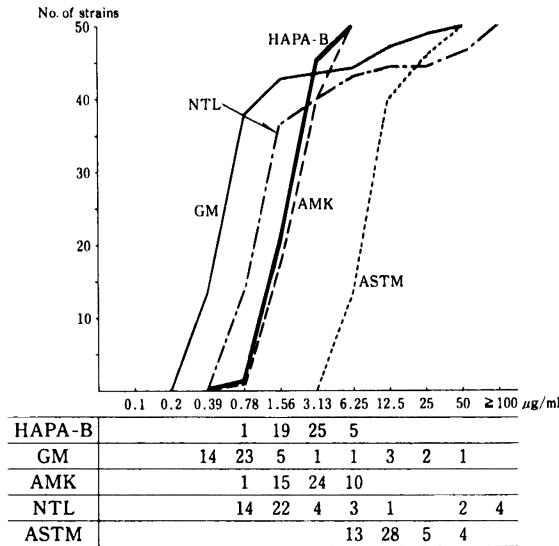
系列に作製した pH 7.2 の heart infusion agar に bouillon 1 夜培養菌液の 100 倍希釈液 1 白金耳を接種し、37°C、24 時間培養後に菌が完全に発育阻止された最低の濃度をもって、最小発育阻止濃度 (MIC) とした。同時に Gentamicin (GM)、Amikacin (AMK)、Netilmicin (NTL) ならびに Astromicin (ASTM) の MIC も測定し、本剤のそれと比較検討した。

### 2. 成績

*P. aeruginosa* 50 株に対する HAPA-B の抗菌力は Fig. 1 のとおりである。MIC は 0.78～6.25  $\mu\text{g/ml}$  に比較的幅狭く分布した。本剤と GM, AMK, NTL, ASTM との MIC の相関を Fig. 2, 3 に示す。本剤の *P. aeruginosa* に対する MIC は、AMK のそれに近似するものであり、GM, NTL, ASTM でみられた MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の株は、本剤の場合には 1 株も認められなかった。

*S. marcescens* 25 株に対する HAPA-B の MIC 分布は 0.78～25  $\mu\text{g/ml}$  にあり、6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下で 25 株中 20 株

Fig.1 Susceptibility of *P. aeruginosa* to aminoglycosides ~ 50strains ~ inoculum size 100×



(80%)の発育を阻止した。ASTMのMIC分布は0.78~6.25 µg/mlで、比較薬剤中最も幅狭いものであった(Fig. 4)。同系他剤とのMIC相関の比較は、Fig. 5, 6に示すとおりである。本剤はAMKまたはNTLに100 µg/ml以上の高度耐性株にも、それぞれ6.25 µg/mlと25 µg/ml、1.56~25 µg/mlの小さなMICを示した。

II. 吸収・排泄

1. 測定方法

健康成人男子志願者5名(Table 1)にHAPA-B 100 mg

および200 mgを、それぞれ1回筋注したときの血中濃度をcross over法により測定した。濃度測定は*B. subtilis* ATCC 6633株を検定菌とし、標準希釈にはpH 8.0のphosphate buffer solutionを用いた薄層cup法により実施した。

血中濃度測定に際して、同時に注射後0~2, 2~4, 4~6, 6~8時間の尿中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて各時間帯での尿中排泄量を算出した。ついで使用量との比から、筋注後8時間までの累積尿中回収率を求めた。濃度測定は血中濃度測定の場合と同様である。さらに上記の実測値をもとにして、各種のpharmacokinetic parameterを求めた。

2. 成績

健康成人男子志願者にcross over法によりHAPA-B 100 mgおよび200 mgを、それぞれ1回筋注したときの血中濃度推移は、Table 2, Fig. 7のとおりである。最高血中濃度は、ともに注射後1時間にみられ、100 mg筋注群で7.01 µg/ml、200 mg筋注群で11.95 µg/mlの値を示した。以後は時間の経過とともに漸減し、注射後8時間値は前者で0.35 µg/ml、前者で0.72 µg/mlに低下した。

この際の各時間帯における尿中濃度、尿中排泄量ならびに注射後8時間までの累積尿中回収率は、Table 3, Fig. 8に示すとおりである。尿中排泄量は最初の2時間までは、100 mg筋注群で43.8 mg、200 mg筋注群で92.8 mg、尿中回収率はそれぞれ43.8%、46.4%であった。以後2~4, 4~6, 6~8時間での尿中排泄量は順次減少し、注射後8時間までの累積尿中排泄量は、前者で88.4 mg、後方で176.7 mgとなり、ともに使用量の88.4%が尿中に回収された。

本剤100 mgおよび200 mg筋注時のpharmacokinetic parameterはTable 4に示すとおりである。すなわち、100

Fig.2 Correlogram between HAPA-B and GM or AMK (*P. aeruginosa* 50 strains)

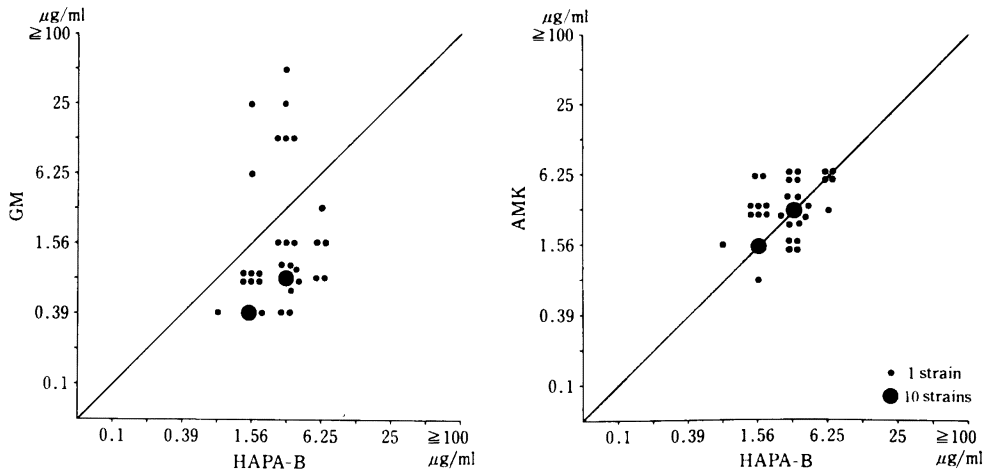


Fig.3 Correlogram between HAPA-B and NTL or ASTM (*P. aeruginosa* 50 strains)

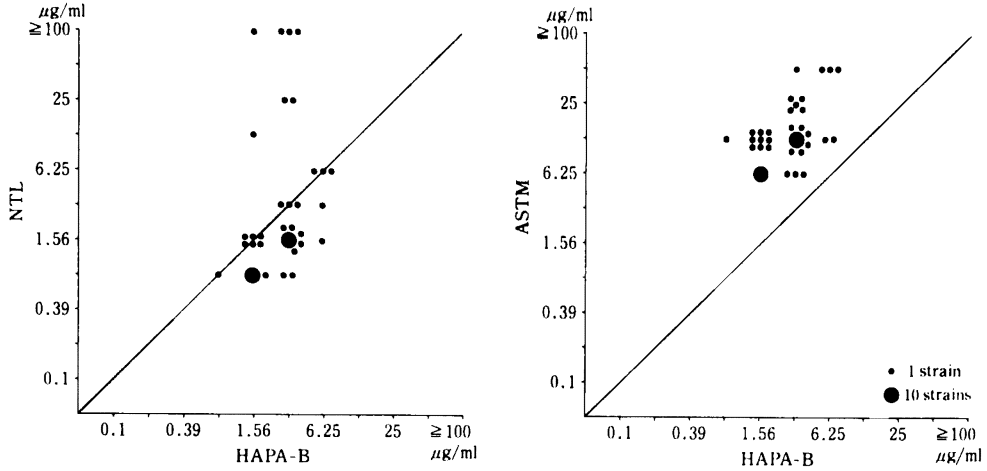
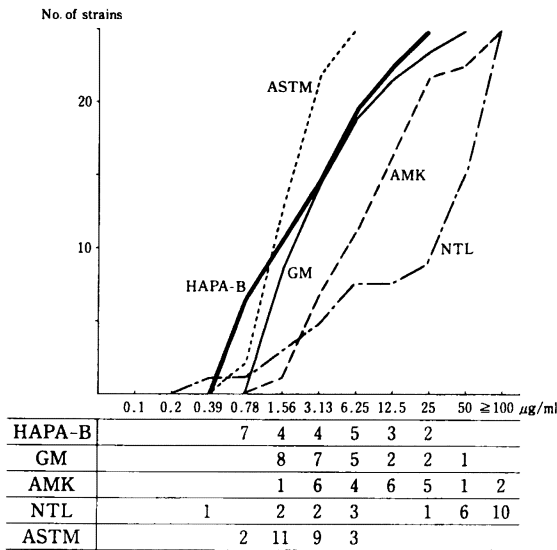


Fig.4 Susceptibility of *S. marcescens* to aminoglycosides ~ 25strains ~ inoculum size 100×



mg 筋注時の最高血中濃度に達するまでの時間(Tmax)は0.74時間, 最高血中濃度値(Cmax)は7.27 µg/ml, 血中半減期(T½)は1.64時間, 血中濃度曲線下面積(AUC)は23.29 µg·hr/mlであったのに対して, 200 mg 筋注時には, それぞれ0.86時間, 11.76 µg/ml, 1.70時間, 40.91 µg·hr/mlとなり, 増量使用によって明らかな dose response が認められた。

III. 臨床成績

1. 対象

びまん性汎細気管支炎1例, 内科領域の尿路感染症4例の計5例(男性2例, 女性3例)に HAPA-B を臨床使用した。年齢分布は22~76歳(平均55.4歳)である。

2. 使用方法および使用期間

HAPA-B は1日200~400 mg を2回に分割筋注使用した。使用期間は6~8日間, 総量は1200~3200 mg であり, いずれも本剤の単独使用例である。

3. 効果判定基準

HAPA-B の臨床効果は, 自・他覚所見および臨床検査値の改善度をもとにした各主治医判定にしたがい, 細菌学的効果は, 本剤使用前後での原因菌の消長によって判定した。

4. 成績

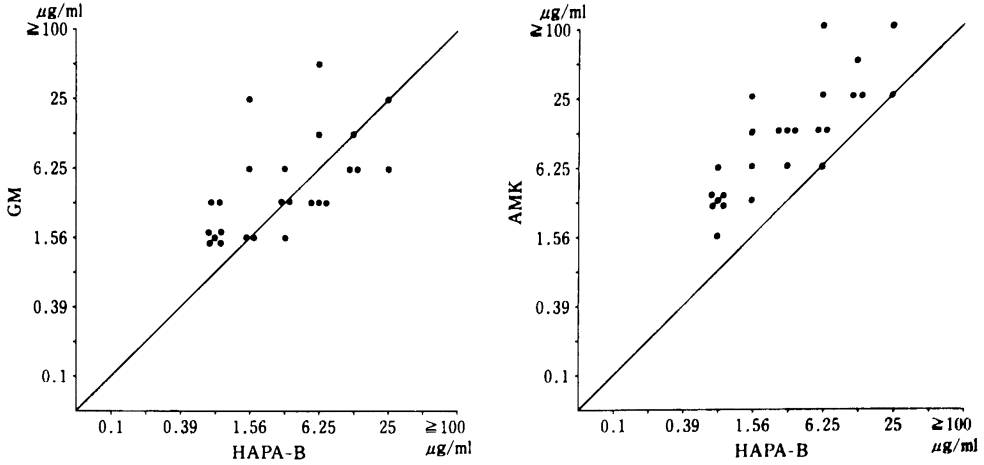
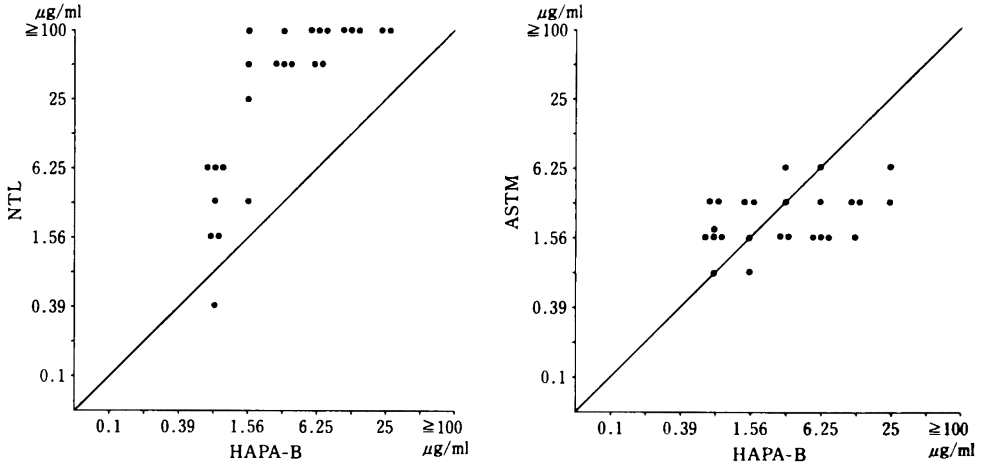
HAPA-B の臨床成績の一覧を Table 5 に示す。臨床効果は, びまん性汎細気管支炎の1例で無効, 尿路感染症の4例では著効1例, 有効3例の結果であった。

細菌学的効果は, *P. aeruginosa* の2株については1株が残存, 1株が減少にとどまったが, *S. marcescens*, *C. freundii*, *E. coli*の3株は, いずれも除菌された。なお, HAPA-B 使用により消失した *S. marcescens* はAMK とGM に耐性であり, そのMICはそれぞれ50 µg/ml と25 µg/ml であった。

本剤によると思われる自・他覚的な副作用および臨床検査値の異常変動は, 全例においてみられなかった (Table 6)。

IV. 考 按

GM-B誘導体の新しい Aminoglycoside 剤である HAPA-B は, Aminoglycoside 剤不活化酵素に対する安定性が高く, GM をはじめとする各種の Aminoglycoside 剤耐性菌感染に対する有効性が期待されている<sup>1-3)</sup>。

Fig.5 Correlogram between HAPA-B and GM or AMK (*S. marcescens* 25 strains)Fig.6 Correlogram between HAPA-B and NTL or ASTM (*S. marcescens* 25 strains)

われわれの検討でも、*P. aeruginosa* に対する HAPA-B の MIC は、GM または NTL 感受性株には両剤より 1～2 段階劣ったものの、これらに耐性の株には 1.56～6.25  $\mu\text{g/ml}$  の小さな MIC を示した。HAPA-B のこの MIC 分布は AMK とほぼ同等であり、ASTM より 2～3 段階すぐれたものであった。

一方、*S. marcescens* には本剤は GM 類似の MIC 分布を示し、AMK より 1～2 段階、NTL より 3～4 段階すぐれ、殊にこれらに 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株にも、本剤は 25  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC であった。NEU および FU<sup>m</sup> も *Serratia* に対する抗菌力は、本剤の方が AMK よりすぐれていることを指摘している。

以上により、HAPA-B は他の Aminoglycoside 剤に耐性の *P. aeruginosa* や *S. marcescens* による難治感染症に

も臨床効果が期待できる薬剤である。

Aminoglycoside 剤は、腎機能正常者では筋注後比較的すみやかに吸収され、注射後 0.5～1 時間で用量に応じた最高血中濃度をとったのち、2 時間前後の  $T_{1/2}$  をもって漸減して、注射後 8～12 時間で血中からほぼ消失する。また筋注後 6～8 時間までの累積尿中回収率は 60～80% とされている。

今回の HAPA-B についての検討でも、100 mg および 200 mg 筋注により、最高血中濃度はともに注射後 1 時間であり、その値はそれぞれ約 7  $\mu\text{g/ml}$ 、12  $\mu\text{g/ml}$  で、以後は 1.6～1.7 時間の  $T_{1/2}$  をもって漸減した。筋注後 8 時間までの累積尿中回収率は約 88% であった。

以上、HAPA-B も Aminoglycoside 剤全般に共通した体内動態を示すものといえる。また本剤は同系剤のなかで

も毒性が弱い部類に属する<sup>4)</sup>ことを勘案すると、腎機能正常者の場合、100～200 mg の筋注では血中濃度は安全域内で推移するものと推察される。

HAPA-B を 100 mg および 200 mg 筋注した際の総 clearance と腎 clearance は、前者の場合 72.57 ml/min と 65.63 ml/min、後者の場合 83.07 ml/min と 75.80 ml/min であり、本剤もまた他の Aminoglycoside 剤同様に大部分が腎臓を介して体外に排泄されることが確認された。したがって、腎障害時における HAPA-B の体内動態については、今後十分に検討される必要があろう。

臨床検討では、びまん性汎細気管支炎 1 例、内科領域の尿路感染症 4 例の計 5 例に HAPA-B を使用し、著効 1 例、

Fig.7 Serum levels of HAPA-B, i.m., Healthy volunteers, cross over (N=5)

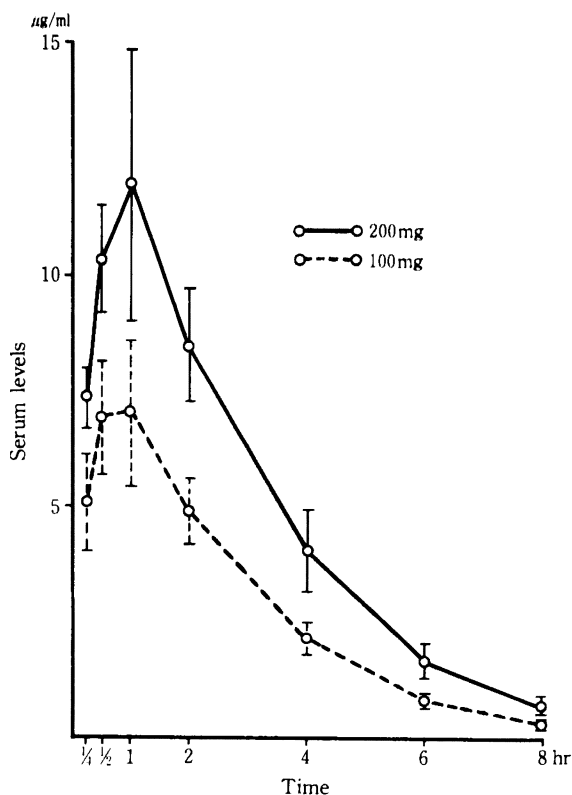


Table 1 Summary of healthy volunteers

Case Sex	Age (yrs)	H (cm)	BW (kg)	BSA (cm <sup>2</sup> )	Ccr (ml/min)
Y.H. male	22	174	62	1.75	134.3
K.K. male	20	173	68	1.81	104.9
K.H. male	21	168	74	1.84	93.5
H.N. male	19	170	75	1.87	113.8
M.Y. male	22	169	66	1.76	109.3
Mean ±SD	20.8 ±1.3	170.8 ±2.6	69.0 ±5.5	1.81 ±0.05	111.2 ±15.0

Table 2 Serum levels of HAPA-B i.m., Healthy volunteers, cross over (N=5)

Dose	Case	Serum levels (µg/ml)							
		1/4	1/2	1	2	4	6	8 hr	
100mg	Y.H.	6.70	8.91	9.00	6.02	2.46	0.97	0.40	
	K.K.	5.02	6.94	8.36	5.02	2.18	0.87	0.36	
	K.H.	3.88	5.58	5.80	4.61	2.26	0.84	0.31	
	H.N.	4.82	6.20	5.48	4.30	2.30	0.88	0.36	
	M.Y.	4.80	6.80	6.42	4.30	1.65	0.67	0.26	
	Mean ±SD	5.04 ±1.03	6.89 ±1.25	7.01 ±1.58	4.85 ±0.72	2.17 ±0.31	0.85 ±0.11	0.35 ±0.05	
200mg	Y.H.	7.76	11.20	16.80	10.03	5.40	2.21	0.90	
	K.K.	8.30	10.80	12.60	8.41	3.56	1.30	0.59	
	K.H.	7.10	11.40	11.00	9.40	4.22	1.77	0.78	
	H.N.	6.50	8.78	9.96	7.50	4.06	1.80	0.76	
	M.Y.	7.00	9.48	9.40	7.00	3.04	1.26	0.56	
	Mean ±SD	7.33 ±0.70	10.33 ±1.15	11.95 ±2.97	8.47 ±1.27	4.06 ±0.88	1.67 ±0.39	0.72 ±0.14	

有効3例, 無効1例の成績をえた。無効の1例はびまん性汎細気管支炎で, 原因菌の *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であったが, びまん性汎細気管支炎という難治性の病態に加えて, 胃潰瘍術後に急性増悪をきたしたことなどが臨床成果をあげえなかった一因と考えられた。

細菌学的効果は, *P. aeruginosa* の2株については1株が残存, 1株が減少にとどまったが, *S. marcescens*, *C. freundii*, *E. coli* の3株はいずれも除菌された。なお, HAPA-B 使用により消失した *S. marcescens* は AMK と GM に耐性であり, 本剤のすぐれた抗菌力が細菌学的効果に反映されたものといえる。

今回の検討では, HAPA-B によると思われる自・他覚的な副作用および臨床検査値の異常変動は1例も経験されなかった。症例4において血中尿素窒素の軽度上昇を認めしたが, 尿蛋白, 血清 creatinine, creatinine clearance などには変動がなく, また膀胱炎罹患時に発熱, 摂食不良がみられたことから, 本剤との因果関係はないらしいと判定された。しかし, 本剤が Aminoglycoside 剤である以上, 無計画な運用は避けるのが当然であり, また高齢者や腎機能障害者などには, 特に慎重に使用する必要がある。

## 文 献

- 1) JONES, R. N. ; A. I. BARRY, P. C. FUCHS, T. L.

GAVAN, E. H. GERLACH, H. SOMMERS & C. THORNSBERRY: 1-N-(S-3-amino-2-hydroxy-propionyl) gentamicin B (Sch 21420): a collaborative *in vitro* susceptibility comparison with amikacin and gentamicin against 12,984 clinical

Fig.8 Urinary excretion of HAPA-B i.m., Healthy volunteers, cross over (N=5)

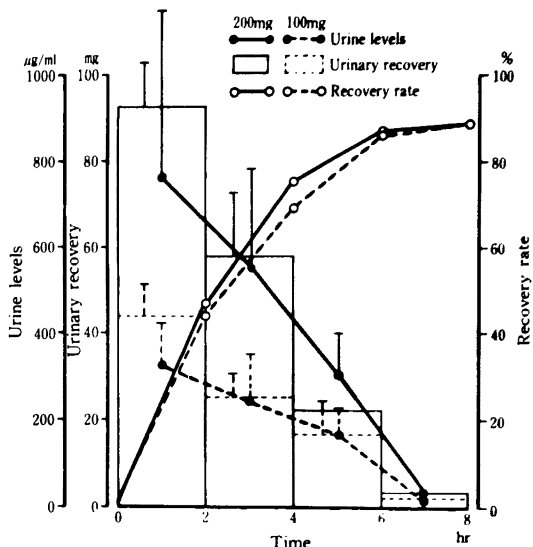


Table 3 Urinary excretion of HAPA-B i.m., Healthy volunteers, cross over (N=5)

Dose	Case	0~2hr		2~4hr		4~6hr		6~8hr		0~8hr	
		Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
100mg	Y.H.	391	45.0	379	29.5	180	14.4	21.0	3.4	92.3	92.3
	K.K.	468	42.1	336	30.2	120	13.2	13.9	1.7	87.2	87.2
	K.H.	276	35.9	209	27.1	135	25.7	11.7	2.0	90.7	90.7
	H.N.	190	55.1	152	19.8	140	12.6	11.7	1.5	89.1	89.1
	M.Y.	291	40.7	144	20.2	270	18.9	29.4	2.9	82.7	82.7
	Mean ±SD	323 ±108	43.8 ±7.1	244 ±108	25.4 ±5.0	169 ±61	17.0 ±5.5	17.5 ±7.7	2.3 ±0.8	88.4 ±3.7	88.4 ±3.7
200mg	Y.H.	770	96.3	576	52.4	390	24.6	33.0	3.4	176.5	88.3
	K.K.	1,140	79.8	822	65.8	357	24.3	32.4	3.6	173.4	86.7
	K.H.	1,140	91.2	720	79.2	255	20.4	27.0	2.4	193.2	96.6
	H.N.	420	107.1	336	43.7	160	20.8	28.8	4.5	176.0	88.0
	M.Y.	332	89.6	335	50.2	360	20.9	36.0	3.9	164.6	82.3
	Mean ±SD	760 ±383	92.8 ±10.0	558 ±221	58.3 ±14.2	304 ±96	22.2 ±2.1	31.4 ±3.6	3.6 ±0.8	176.7 ±10.4	88.4 ±5.2

Table 4 Pharmacokinetic parameters of HAPA-B  
i.m., Healthy volunteers, cross over (N=5)

Dose	Case	Vd (l)	Co ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ka (l/hr)	Kel (l/hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	Tmax (hr)	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ctot. (ml/min)	Cren. (ml/min)
100mg	Y.H.	7.72	12.95	3.18	0.46	1.52	28.41	0.71	9.36	58.67	54.83
	K.K.	8.20	12.19	2.32	0.51	1.36	23.90	0.84	7.96	69.67	60.33
	K.H.	11.99	8.34	2.69	0.38	1.82	21.89	0.85	6.04	76.17	72.50
	H.N.	13.26	7.54	4.57	0.34	2.05	22.28	0.62	6.12	74.83	71.33
	M.Y.	10.44	9.58	3.21	0.48	1.45	19.98	0.70	6.86	83.50	69.17
	Mean $\pm$ SD	10.32 $\pm$ 2.38	10.12 $\pm$ 2.37	3.19 $\pm$ 0.85	0.43 $\pm$ 0.07	1.64 $\pm$ 0.29	23.29 $\pm$ 3.18	0.74 $\pm$ 0.10	7.27 $\pm$ 1.40	72.57 $\pm$ 9.21	65.63 $\pm$ 7.70
200mg	Y.H.	8.53	23.45	1.82	0.46	1.50	50.62	1.01	14.69	65.83	59.00
	K.K.	10.98	18.21	2.51	0.47	1.48	38.94	0.82	12.39	85.67	75.00
	K.H.	12.13	16.49	2.59	0.38	1.82	43.26	0.87	11.85	77.00	78.17
	H.N.	14.90	13.42	2.73	0.35	1.99	38.52	0.86	9.93	86.50	81.17
	M.Y.	15.02	13.32	3.24	0.40	1.73	33.20	0.74	9.92	100.33	85.67
	Mean $\pm$ SD	12.31 $\pm$ 2.75	16.98 $\pm$ 4.17	2.58 $\pm$ 0.51	0.41 $\pm$ 0.05	1.70 $\pm$ 0.22	40.91 $\pm$ 6.50	0.86 $\pm$ 0.10	11.76 $\pm$ 1.98	83.07 $\pm$ 12.75	75.80 $\pm$ 10.18

Table 5 Clinical response of HAPA-B

No.	Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Organisms (MIC $\mu\text{g/ml}$ )	Administration		Results		Side effects	Remarks
					Daily dose	Duration (days)	Bacteriological	Clinical		
1	S.H.	55 F	Chronic cystitis	<i>P. aeruginosa</i>	200mg $\times$ 2	8	Decreased	Good	—	Indwelling catheter
2	M.A.	70 M	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (3.13)	200mg $\times$ 2	8	Persisted	Poor	—	Gastric ulcer (post operation)
3	T.H.	54 F	Chronic cystitis	<i>S. marcescens</i> (6.25)	200mg $\times$ 2	8	Eradicated	Good	—	Multiple myeloma Indwelling catheter
4	K.S.	76 M	Chronic cystitis	<i>C. freundii</i> (0.39)	100mg $\times$ 2	6	Eradicated	Good	—	Senile dementia Indwelling catheter
5	S.F.	22 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	200mg $\times$ 2	7	Eradicated	Excellent	—	Lt-ureter stone

Table 6 Laboratory findings before and after HAPA-B administration

No.	Case		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	PLT ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	S-GOT (mU/ml)	S-GPT (mU/ml)	Al-P (BLu/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	S.H.	B	371	11.6	21.7	8	20	2.1	25	0.6
		A	375	11.4	39.6	14	13	1.6	14	0.6
2	M.A.	B	378	11.9	37.6	12	6	2.3	12	0.6
		A	351	10.8	25.3	10	4	1.7	15	0.7
3	T.H.	B	325	10.9	18.5	10	8	3.7	9	0.4
		A	358	12.6	18.4	13	6	3.9	11	0.6
4	K.S.	B	351	10.1	18.9	22	17	2.3	17	1.6
		A	335	9.8	29.0	20	20	2.2	26	1.4
5	S.F.	B	471	12.9	23.8	22	12	6.6*	19.1	0.8
		A	454	12.4	18.6	20	11	7.3*	20.2	0.9

B : before, A : after

\* Kind-King

bacterial isolates. *Current Microbiol.* 1 : 359~364, 1978

- 2) WATANAKUNAKORN, C. : Comparative *in vitro* activity of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420) and five other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31 : 1063~1064, 1978
- 3) THORNSBERRY, C. ; A. L. BARRY, R. N. JONES, C. N. BAKER, R. E. BADAL & R. R. PACKER : Comparison of *in vitro* activity of Sch 21420, a gentamicin B derivative, with those of amikacin, gentamicin,

netilmicin, sisomicin and tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 338~345, 1980

- 4) 松本一彦, 藤井博子, 三宅博子, 白岩和己, 三浦昌己, 山本 宏, 斎藤 篤 : HAPA-Bのラットにおける腎毒性試験. *Chemotherapy* 33(S-5) : 47~89
- 5) NEU, H. C. & K. P. FU : 1-N HAPA gentamicin B, a new aminoglycoside active against gentamicin resistant isolates - activity compared to other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31 : 385~393, 1978



## CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, KOHYA SHIBA,  
TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI,  
SHIN-ICHIRO OKUDA, KUMIKO NAGUMO and TADASHI MIYAHARA  
The Second Department of Internal Medicine,  
The Jikei University School of Medicine

FUMIO MATSUMOTO  
Department of Internal Medicine,  
Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

YASUSHI UEDA  
The Jikei University School of Medicine

Bacteriological and clinical studies on HAPA-B, a new aminoglycoside, were performed and following results were obtained.

MICs of HAPA-B against *P. aeruginosa* were almost the same as those of AMK and superior to those of ASTM by 4- to 8-fold. Antibacterial activity of HAPA-B against GM- or NTL-sensitive *P. aeruginosa* was inferior to those of the two drugs by 2- to 4-fold, however, against GM- or NTL-resistant strains, MICs of HAPA-B were between 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$ . Against *S. marcescens* HAPA-B was similar to GM and superior to AMK and NTL by 2- to 4-fold and 8- to 16-fold respectively. Against AMK- or NTL-resistant strains whose MICs were higher than 100  $\mu\text{g/ml}$ , MICs of HAPA-B were less than 25  $\mu\text{g/ml}$ .

100 mg and 200 mg of HAPA-B were intramuscularly administered to healthy adult male volunteers. The mean peak serum levels showed 7  $\mu\text{g/ml}$  and 12  $\mu\text{g/ml}$  respectively at 1 hour after administration. In both cases serum half life was 1.6~1.7 hour and about 88% of HAPA-B was recovered in urine within 8 hours.

HAPA-B was administered to 5 patients, one with diffuse panbronchiolitis and 4 with urinary tract infections. The clinical result was excellent in 1, good in 3 and poor in 1.

No side effects and no abnormal laboratory findings were observed.