

## BMY-28100の体内動態に関する研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部\*

新しい経口セフェム系抗生物質BMY-28100(BMY)について、体内動態の2つの試験を行った。試験Aは6名の健康成人男子volunteerに、BMY250mgカプセルを空腹時1回投与し、吸収および排泄をみた。同時に持続性cefactor(L-CCL)375mgを同様の方法で行い、クロスオーバー法で検討した。薬動学的パラメーターは、 $C_{max}$ はBMY4.98 $\mu$ g/ml、L-CCLは3.78 $\mu$ g/ml、 $T_{max}$ はそれぞれ1.75、0.83h、 $T_{1/2}$ は2.33、3.70h、area under the curve(AUC)<sub>0-8</sub>は15.03、10.67 $\mu$ g $\cdot$ h/mlであった。尿中排泄率は12時間までで、それぞれ68.6、66.7%であった。BMYの $C_{max}$ 、AUCがL-CCLより有意に大きいことが示された。試験BはBMYの体内動態におよぼすプロベネシドの影響をみた。6名の健康成人男子volunteerにBMY250mgを空腹時1回投与と、プロベネシド500mgをBMY投与10時間および1時間前にそれぞれ投与して、BMY250mg1回投与でクロスオーバー法で検討した。プロベネシド併用時の $C_{max}$ およびAUCが有意に高値を示し、尿中排泄率も有意の減少があって、プロベネシドの効果が認められた。これにより、BMYの尿中排泄に尿細管分泌が関与することが示唆された。

**Key words :** BMY-28100, 経口セフェム剤, L-CCL, プロベネシド, 体内動態

BMY-28100(BMY)は、1983年にプリストル・マイヤーズ研究所株式会社において創製された経口セフェム系抗生物質である。化学構造式はFig. 1に示したが、化学名は(6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-8-oxo-3-(1-propenyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrateで、分子量は407.45である。本剤はセフェム核の3位にプロベニル基を有する最初の経口セフェム剤で、非エステル型である。本剤は、*in vitro*においてグラム陽性およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示し、特にcephalexin(CEX)、cefactor(CCL)に比較して、数倍優れた抗菌力を有するといわれる。経口投与後の吸収もよく、尿中へ70~80%が24時間で未変化体で排泄するといわ

れる<sup>1)</sup>。

BMYについて、健康成人男子volunteerによる体内動態の2つの試験を行った。1つは本剤と持続性cefactor(L-CCL)の比較、他1つは、本剤の体内動態におよぼすプロベネシドの影響をみたのでここに報告する。

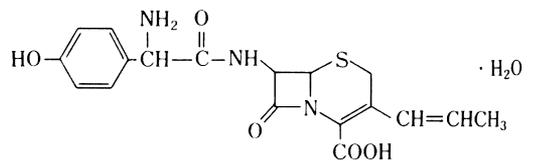


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

Table 1. Vital statistics of 6 male healthy volunteers in study A

Volunteer	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)
A	36	177	80
B	24	166	59
C	21	163	60
D	24	177	68
E	22	175	70
F	20	175	68
Mean	24.5	172.2	67.5
$\pm$ SD	$\pm$ 5.9	$\pm$ 6.1	$\pm$ 7.6

Table 2. Vital statistics of 6 male healthy volunteers in study B

Volunteer	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)
G	38	177	78
H	22	172	69
I	24	167	54
J	22	172	58.5
K	22	166	58
L	20	169	60
Mean	24.7	170.5	62.9
$\pm$ SD	$\pm$ 6.07	$\pm$ 3.69	$\pm$ 8.13

\* 札幌市北区北12条西5丁目

Table 3. Serum concentrations of BMY-28100 by bioassay after oral dose of BMY-28100 (250 mg) to 6 healthy volunteers in fasting state (study A)

Volunteer	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	before	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12 h
A	—	0.74	2.7	3.6	3.4	2.5	1.5	0.74	0.44	—
B	—	1.10	4.4	6.2	6.0	3.2	1.7	0.70	0.34	—
C	—	0.84	4.2	5.6	3.6	2.6	1.6	0.84	0.46	—
D	—	0.92	3.3	4.2	4.3	3.1	1.3	0.78	0.40	—
E	—	0.80	3.3	4.4	4.8	3.3	1.2	0.60	0.35	—
F	—	0.86	3.7	5.2	5.4	3.7	1.6	0.64	0.36	—
Mean $\pm$ SD	—	0.88 $\pm$ 0.12	3.60 $\pm$ 0.63	4.87 $\pm$ 0.97	4.58 $\pm$ 1.02	3.07 $\pm$ 0.45	1.48 $\pm$ 0.19	0.72 $\pm$ 0.09	0.39 $\pm$ 0.05	—

— : below assay limit

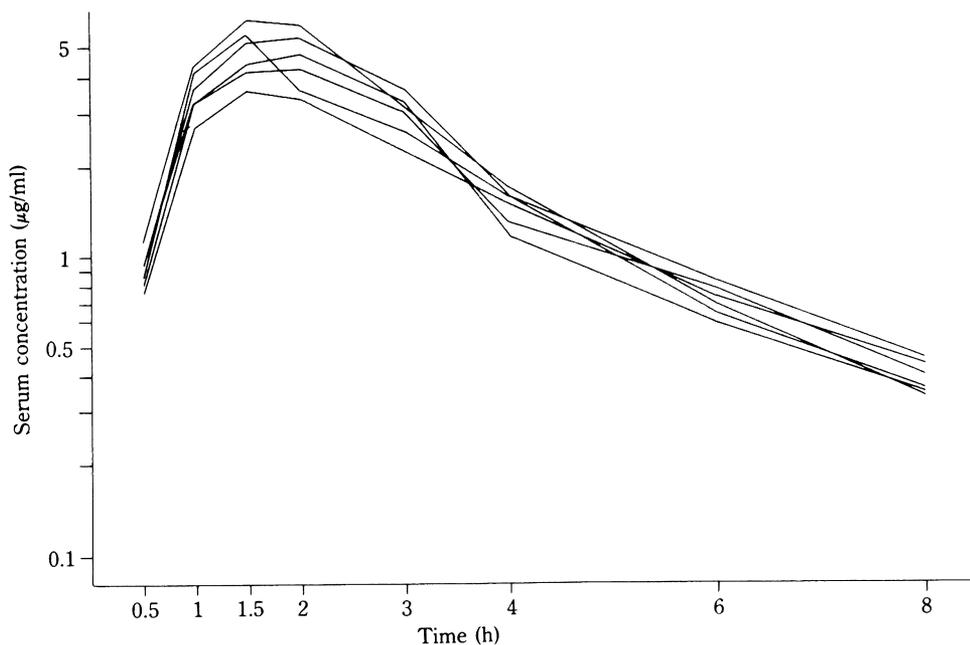


Fig. 2. Serum concentrations of BMY-28100 by bioassay after oral dose of BMY-28100 (250 mg) to 6 healthy volunteers in fasting state.

Table 4. Serum concentrations of cefaclor by bioassay after oral dose of L-cefaclor (375 mg) to 6 healthy volunteers

Volunteer	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	before	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12 h
A	—	2.2	3.2	1.5	1.2	0.56	1.9	0.52	0.45	—
B	—	2.8	3.1	1.4	0.7	1.7	1.6	0.60	0.41	—
C	—	2.4	3.6	3.1	1.8	1.9	1.1	0.56	0.37	—
D	—	4.8	2.1	2.2	2.0	0.64	0.32	0.47	0.48	—
E	—	2.8	3.0	2.2	1.7	2.2	1.8	0.70	0.42	—
F	—	5.0	2.9	2.0	3.9	3.1	0.82	0.42	0.34	—
Mean $\pm$ SD	—	3.33 $\pm$ 1.27	2.98 $\pm$ 0.49	2.06 $\pm$ 0.61	1.88 $\pm$ 1.09	1.68 $\pm$ 0.97	1.26 $\pm$ 0.61	0.55 $\pm$ 0.10	0.41 $\pm$ 0.05	—

— : below assay limit

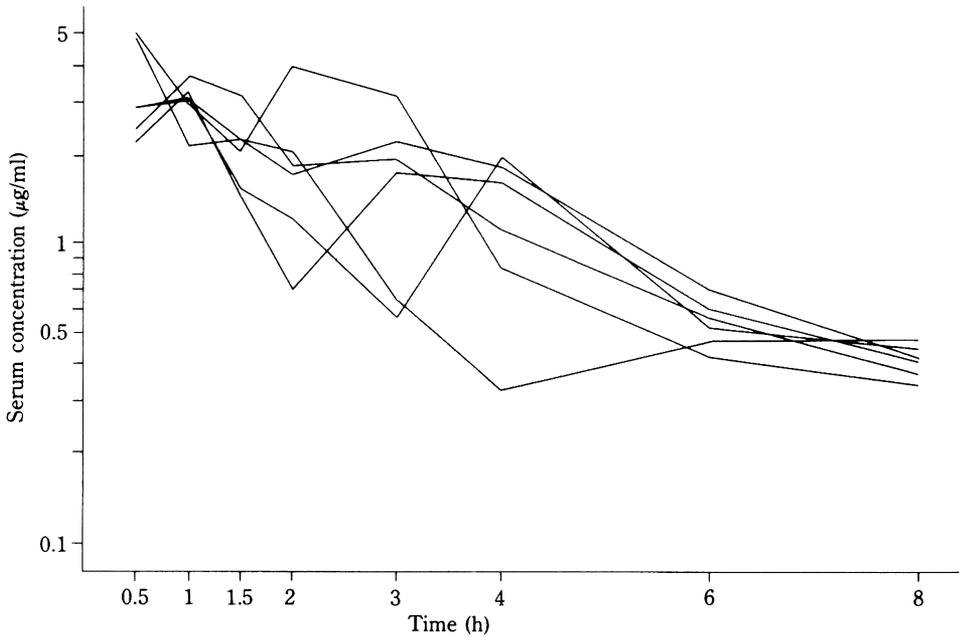


Fig. 3. Serum concentrations of cefaclor by bioassay after oral dose of L-cefaclor (375 mg) to 6 healthy volunteers in fasting state.

## I. 方 法

試験A：昭和62年8月から昭和62年9月までに、健康成人男子volunteer 6名について以下の試験を行った。各volunteerの年齢、身長、体重はTable 1に示した。被験者の肝機能、腎機能などは、いずれも正常であった。早朝空腹時にBMY250mg(250mgカプセル×1)とL-CCL375mg(187.5mgカプセル×2)を7日間隔のクロスオーバー法で投与し、両剤の血中濃度および尿中排泄

をみた。L-CCLは1カプセル中CCLとして187.5mgを含有し、pHによって溶解性の異なる胃溶顆粒75mgと腸溶顆粒112.5mgの配合されたものである。被験者は前夜から10時間以上絶食し、内服後も4時間以内は食事は避けることとした。採血時間は、0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12時間で行った。採尿時間は、0～2、2～4、4～6、6～8、8～12時間で行った。

試験B：昭和63年11月から昭和63年12月までに、健

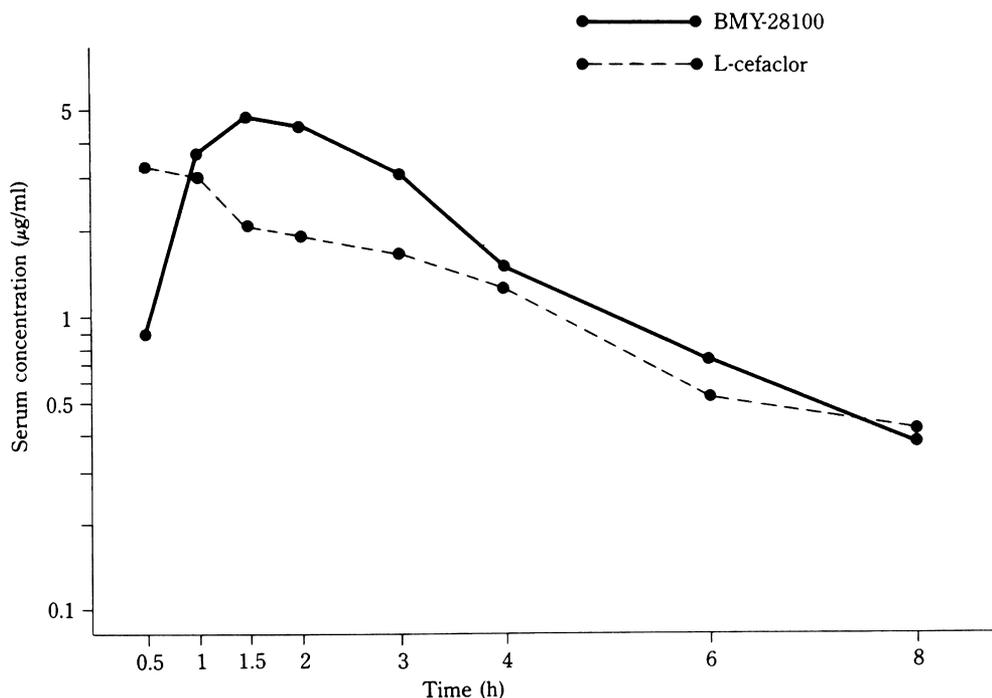


Fig. 4. Mean serum concentrations of BMY-28100 and L-cefaclor.

Table 5. Pharmacokinetic parameters of BMY-28100 and L-cefaclor

Test drug	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (µg/ml)	$AUC_{0-8}$ (µg·h/ml)	$AUC_{\infty}$ (µg·h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
BMY-28100	1.75 ± 0.27	4.98 ± 0.94	15.03 ± 1.48	16.35 ± 1.48	2.33 ± 0.30
L-CCL	0.83 ± 0.26	3.78 ± 0.89	10.67 ± 1.80	12.63 ± 2.31	3.70 ± 1.61
t-Test	S (p<0.01)	S (p<0.05)	S (p<0.01)	S (p<0.01)	N.S.

AUC : area under the curve

健康成人男子volunteer 6名について以下の試験を行った。各volunteerの年齢、身長、体重はTable 2に示した。被験者の肝機能、腎機能などは、いずれも正常であった。プロベネシドの影響をみるため、プロベネシド服用時と非服用時に分けてBMY250mgを早朝空腹時に7日間隔のクロスオーバー法で投与し、その後の血中濃度および尿中排泄をみた。プロベネシドはBMY服用10時間と1時間前にそれぞれ500mg(プロベネシド錠<sup>®</sup>250mg錠×2)を服用した。採血時間、採尿時間は試験Aとほぼ同じであるが、採血時間に10時間が加わった。また、プロベネシドが充分吸収されているかどうかをみるため、BMY服用後1, 2, 6時間のプロベネシドの血中濃度もみた。

薬剤投与後の臨床検査：両試験とも投与前と投与後12時間に、GOT, GPT, AL-P,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, S-Crを測定した。

薬剤濃度測定：BMYは検定菌*Bacillus subtilis* ATCC

6633を用いる薄層平板ディスク法で行った。培地はnutrient agar(Difco)に0.1%クエン酸ナトリウムを加えたものを用いた。標準曲線は、血清は被験者のプール血清で、尿はpH6.5のリン酸緩衝液で作成した。なお、尿検体は、この緩衝液で10倍以上に希釈して測定した。CCLは検定菌*Micrococcus luteus* ATCC 9341を用いる薄層平板ディスク法で行った。培地はsensitivity agar-N(Nissui)を用いた。標準曲線は、血清は被験者のプール血清、尿はpH7.0のリン酸緩衝液を用いた。なお、尿検体は、この緩衝液で10倍以上に希釈して使用した。プロベネシドはプリストル・マイヤーズ研究所株式会社にてHPLC法で測定した<sup>2)</sup>。

薬動学的解析：試験AのBMYは吸収にlag-timeを考慮して2-compartment modelで、L-CCLは胃溶性顆粒と腸溶性顆粒の吸収様式の違いを考慮せずに全体としてCCLの血中濃度推移を2-compartment modelで解析した。試験Bについてはモーメント法により解析した。

Table 6. Urinary excretion of BMY-28100 by bioassay after oral dose of BMY-28100 (250 mg) to 6 healthy volunteers in fasting state (study A)

Volunteer	Collection time (h)						Total recovery rate (%)
	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	0~12	
A	Urine volume (ml)	302	175	125	205	600	73.5
	Concentration ( $\mu$ g/ml)	260	340	280	36	5.6	
	Recovery (mg)	78.5	59.5	35.0	7.4	3.4	
B	Urine volume (ml)	320	155	400	330	325	63.6
	Concentration ( $\mu$ g/ml)	210	420	43	22	6.8	
	Recovery (mg)	67.2	65.1	17.2	7.3	2.2	
C	Urine volume (ml)	265	65	65	65	140	61.4
	Concentration ( $\mu$ g/ml)	270	820	320	86	16	
	Recovery (mg)	71.6	53.3	20.8	5.6	2.2	
D	Urine volume (ml)	150	65	60	65	110	74.0
	Concentration ( $\mu$ g/ml)	480	1250	390	100	16	
	Recovery (mg)	72.0	81.3	23.4	6.5	1.8	
E	Urine volume (ml)	235	285	215	485	385	67.8
	Concentration ( $\mu$ g/ml)	290	245	110	11	6.8	
	Recovery (mg)	68.2	69.8	23.7	5.3	2.6	
F	Urine volume (ml)	485	455	215	185	405	71.2
	Concentration ( $\mu$ g/ml)	115	190	115	42	7.8	
	Recovery (mg)	55.8	86.4	24.7	7.8	3.2	
	Mean concentration ( $\mu$ g/ml)	270.8	544.2	209.7	49.5	9.8	171.5
	Mean recovery (mg)	68.9	69.2	24.1	6.7	2.6	
	Recovery rate (%)	27.6	27.7	9.6	2.7	1.0	
	Cumulative recovery rate (%)		55.3	64.9	67.6	68.6	

## II. 結 果

試験A：BMYおよびL-CCLのvolunteer個々の血中濃度をそれぞれTable 3とFig. 2およびTable 4とFig. 3に示した。また、volunteer 6名の平均血中濃度をFig. 4に示した。BMYは0.5時間で $0.88 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ を示し、1.5時間で最高の $4.87 \pm 0.97 \mu\text{g/ml}$ となり、以降漸減して、12時間で測定限界以下となった。個々にみると、最高血中濃度を示した時間は1.5時間が3名、2時間が3名で、最も高い濃度は $6.2 \mu\text{g/ml}$ を示した。L-CCLでは0.5時間で最高血中濃度 $3.33 \pm 1.27 \mu\text{g/ml}$ を示し、その後漸減し、12時間では測定限界以下となった。L-CCLは個々の血中濃度のバラツキが大きく、個々の血中濃度は2相性を示したものもあったが、平均血中濃度は2相性を示さなかった。この成績より今回は平均血中濃度から求めた薬動学的パラメーターをTable 5に示した。BMYは $C_{\text{max}} 4.98 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}} 1.75\text{h}$ ,  $T_{1/2} 2.33\text{h}$ , area under the curve(AUC) $16.35 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。L-CCLはそれぞれ

$3.78 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.83\text{h}$ ,  $3.70\text{h}$ ,  $10.67 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。BMYはL-CCLにくらべて、 $T_{\text{max}}$ は長く、 $C_{\text{max}}$ は高く、AUCは大きく、いずれも有意な差が認められた。 $T_{1/2}$ はBMYは2.33h、L-CCLは3.70hで両剤に有意差はなかった。尿中排泄はBMYはTable 6、L-CCLはTable 7に示した。また、平均尿中排泄率をFig. 5に示した。BMYの尿中濃度は2~4時間が最高で $544.2 \mu\text{g/ml}$ で12時間までの排泄率は61.4~74.0%で平均68.6%であった。L-CCLは尿中濃度は0~2時間が最高で $624.2 \mu\text{g/ml}$ で12時間までの排泄率は49.7~78.8%で平均66.7%であった。本試験における臨床検査の成績をFig. 6, Fig. 7に示した。特に異常は認められなかった。

試験B：BMYの血中濃度および尿中排泄におよぼすプロベネシドの効果のみた。プロベネシド併用時と非併用時の血中濃度をTable 8およびFig. 8に示した。プロベネシド非併用時では1.5時間で最高血中濃度を示し、その値は $4.8 \pm 1.15 \mu\text{g/ml}$ であった。以降漸減し、10時間は

Table 7. Urinary excretion of cefaclor by bioassay after oral dose of L-cefaclor (375 mg) to 6 healthy volunteers in fasting state

Volunteer	Collection time (h)						Total recovery rate (%)
	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	0~12	
A	Urine volume (ml) Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) Recovery (mg)	265 460 121.9	210 250 54.6	250 140 35.0	445 115 51.2	360 6.4 2.3	265.0 70.7
B	Urine volume (ml) Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) Recovery (mg)	325 360 117.0	460 4.2 1.9	200 7.0 1.4	450 200 90.0	360 180 64.8	275.1 73.4
C	Urine volume (ml) Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) Recovery (mg)	516 325 167.7	110 540 59.4	100 320 32.0	305 110 33.6	260 11 2.9	295.5 78.8
D	Urine volume (ml) Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) Recovery (mg)	265 550 145.8	125 300 37.5	80 31 2.5	75 5.3 0.4	135 2.0 0.3	186.5 49.7
E	Urine volume (ml) Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) Recovery (mg)	140 650 91.0	95 950 90.3	95 575 54.6	140 135 18.9	345 8.8 3.0	257.8 68.7
F	Urine volume (ml) Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) Recovery (mg)	75 1400 105.0	230 460 105.8	85 80 6.8	200 8.0 1.6	220 2.0 0.4	219.6 58.6
	Mean concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) Mean recovery (mg) Recovery rate (%) Cumulative recovery rate (%)	624.2 124.7 33.3	419.0 58.3 15.5	192.2 22.1 5.9	95.6 32.6 8.7	35.0 12.3 3.3	250.0 66.7

trace, 12時間は測定限界以下となっている。この成績は試験Aとほぼ近い値であった。プロベネシド併用時は1.5および2.0時間で最高血中濃度を示し、 $6.0 \pm 0.97$ ,  $6.0 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ であった。以降同様に漸減したが10時間は $0.62 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ と測定可能であり、12時間で限界値以下となった。薬動学的パラメーターをTable 9に示した。プロベネシド非併用時と併用時の各パラメーターの値の平均値は $C_{\text{max}}$ は $5.2 \mu\text{g/ml}$ ,  $6.5 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$ は1.8h, 2.0h,  $T_{1/2}$ は2.3h, 2.7h, AUCは $18.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $29.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と両群において $C_{\text{max}}$ とAUCに有意な差が認められた。尿中排泄は併用時をTable 10に、非併用時をTable 11に示した。また平均排泄率をFig. 9に示した。12時間までの排泄率はプロベネシド非併用時で60.3~74.8%, 平均66.7%, 併用時では、47.9~59.0%, 平均54.6%を示し併用時には尿中排泄が有意に制限をうけた。プロベネシドの血中濃度をTable 12に示した。BMY投与後1時間が最も高く $60.6 \pm 9.57 \mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後でも $39.1 \pm 4.80 \mu\text{g/ml}$ を示した。従ってプロベネシドは吸収され十分に作用していたものと考えられた。本試験における臨床検査の成績をFig. 10, Fig. 11に示した。特に異常は認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

BMYの体内動態を検討する目的で、健康成人男子 volunteerで2つの試験を行った。試験Aの空腹時投与のBMYとL-CCLの比較では、両剤の体内動態に差がみられた。L-CCLの血中濃度は2相性を示すといわれているが<sup>3)</sup>、今回の試験では個々の血中濃度は2相性を示すものもあったが、平均血中濃度では示さなかった。そのため薬動学的パラメーターは平均血中濃度から算出したが、 $C_{\text{max}}$ , AUCは投与量が多いにもかかわらずBMYより低い値であった。この成績は、BMY250mg投与で充分臨床効果が期待できることを示した。試験Bではプロベネシドの効果をみたが、非併用時と併用時の血中濃度および尿中排泄に有意な差が認められた。従ってBMYの排泄はプロベネシドにより制限されることを示し、本剤の腎よりの排泄は、糸球体濾過の他に尿細管分泌も考えられた。

以上の2つの試験よりBMYの特長は $C_{\text{max}}$ が高く、AUCが大きいことである。また、 $T_{1/2}$ も持続性製剤であるL-CCLとほぼ同等であった。

両試験においてBMY投与における臨床検査値の変動について検討したが、特別の異常も認められず、本剤の

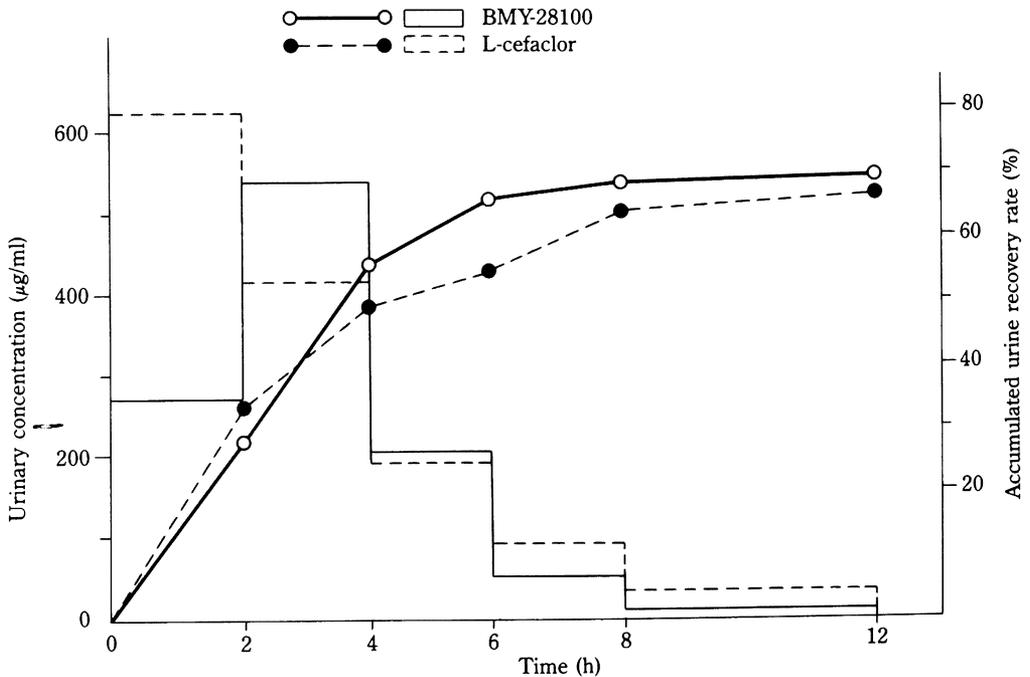


Fig. 5. Mean urinary excretion of BMY-28100 and L-cefaclor.

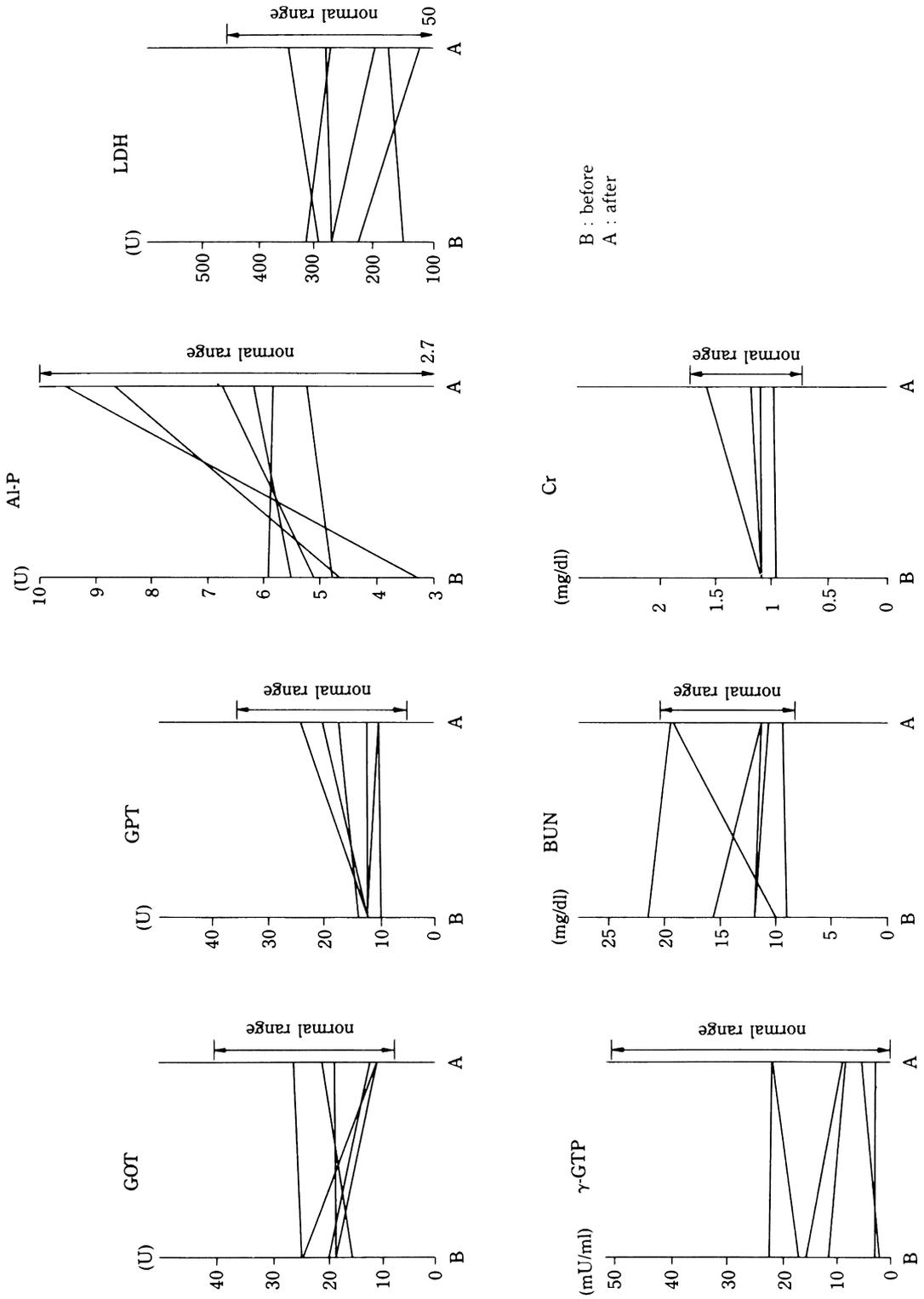


Fig. 6. Laboratory findings in 6 healthy volunteers given BMY-28100 in study A.

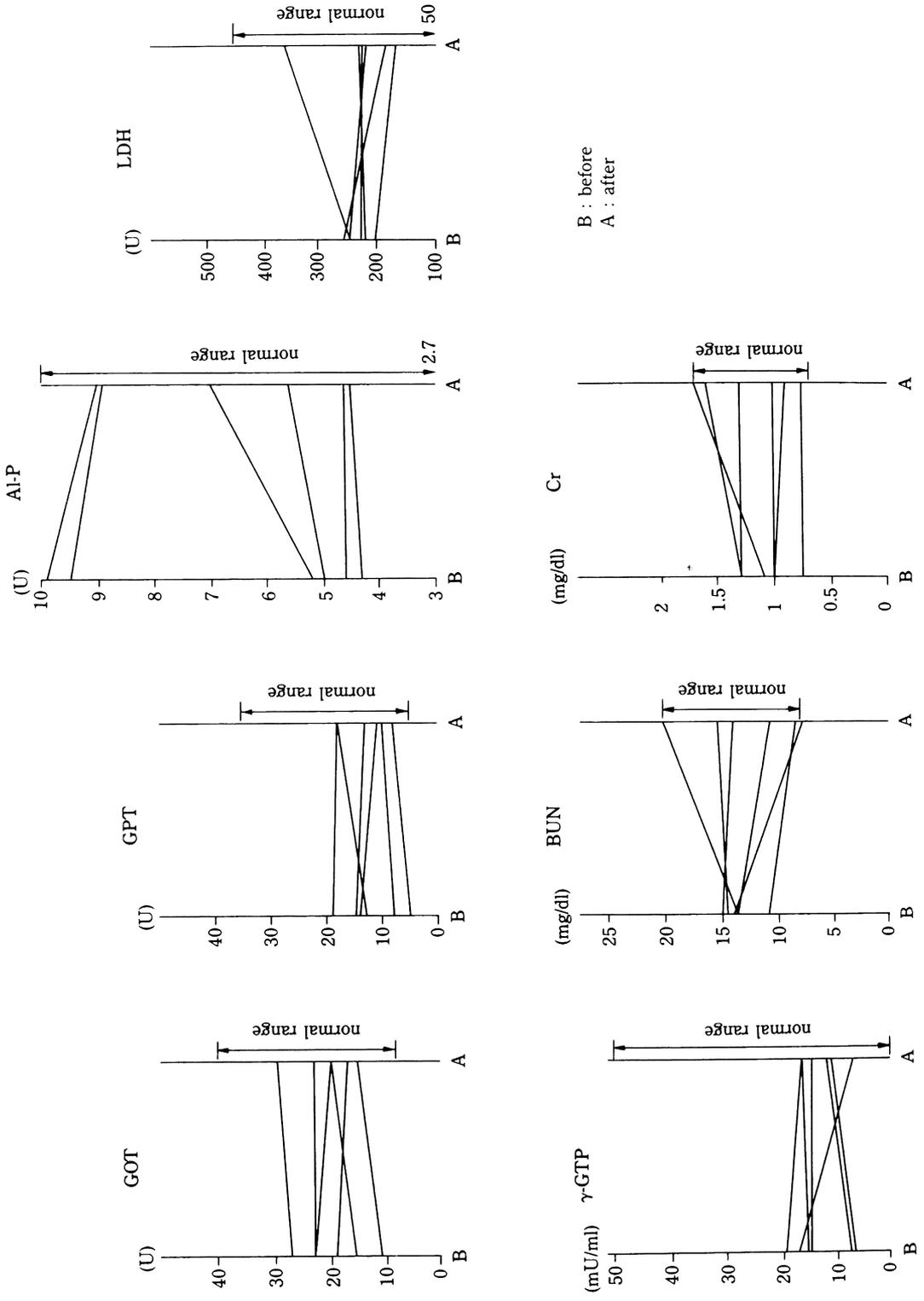


Fig. 7. Laboratory findings in 6 healthy volunteers given L-cefador in study A.

Table 8. Serum concentration of BMY-28100 by bioassay after oral 250 mg dose of BMY-28100 without and with 500 mg of probenecid orally, 10 h and 1 h before drug administration (study B)

Drug	Volunteer	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		before	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12 h
Without probenecid	G	-	0.61	2.3	2.9	3.4	4.0	2.9	0.9	0.48	<0.25	-
	H	-	1.50	4.4	4.6	6.0	3.3	1.8	0.8	0.36	<0.25	-
	I	-	0.60	3.8	4.9	4.8	3.7	2.3	0.9	0.75	0.46	-
	J	-	0.64	4.7	5.5	4.3	2.8	1.4	0.8	0.50	<0.3	-
	K	-	1.10	5.6	6.3	4.5	3.7	1.8	1.0	0.60	<0.3	-
	L	-	1.90	4.2	4.3	3.5	2.9	1.2	0.7	0.40	<0.3	-
	Mean $\pm$ SD	-	1.06 $\pm$ 0.55	4.2 $\pm$ 1.10	4.8 $\pm$ 1.15	4.4 $\pm$ 0.95	3.4 $\pm$ 0.48	1.9 $\pm$ 0.62	0.85 $\pm$ 0.10	0.52 $\pm$ 0.14	-	-
With probenecid	G	-	0.62	2.5	4.5	5.4	6.1	3.4	1.9	1.00	0.54	-
	H	-	1.00	5.4	6.3	5.4	3.9	2.2	1.2	0.82	0.48	-
	I	-	0.72	4.9	7.4	6.4	6.1	3.2	1.8	1.10	0.74	-
	J	-	0.70	4.8	6.2	6.9	4.7	3.8	1.4	0.82	0.42	-
	K	-	0.63	3.1	5.4	5.5	5.6	4.6	2.6	1.70	0.96	-
	L	-	0.68	4.0	6.1	6.5	4.8	3.8	1.7	1.00	0.60	-
	Mean $\pm$ SD	-	0.73 $\pm$ 0.14	4.1 $\pm$ 1.13	6.0 $\pm$ 0.97	6.0 $\pm$ 0.66	5.2 $\pm$ 0.88	3.5 $\pm$ 0.80	1.8 $\pm$ 0.48	1.07 $\pm$ 0.33	0.62 $\pm$ 0.20	-

- : below assay limit

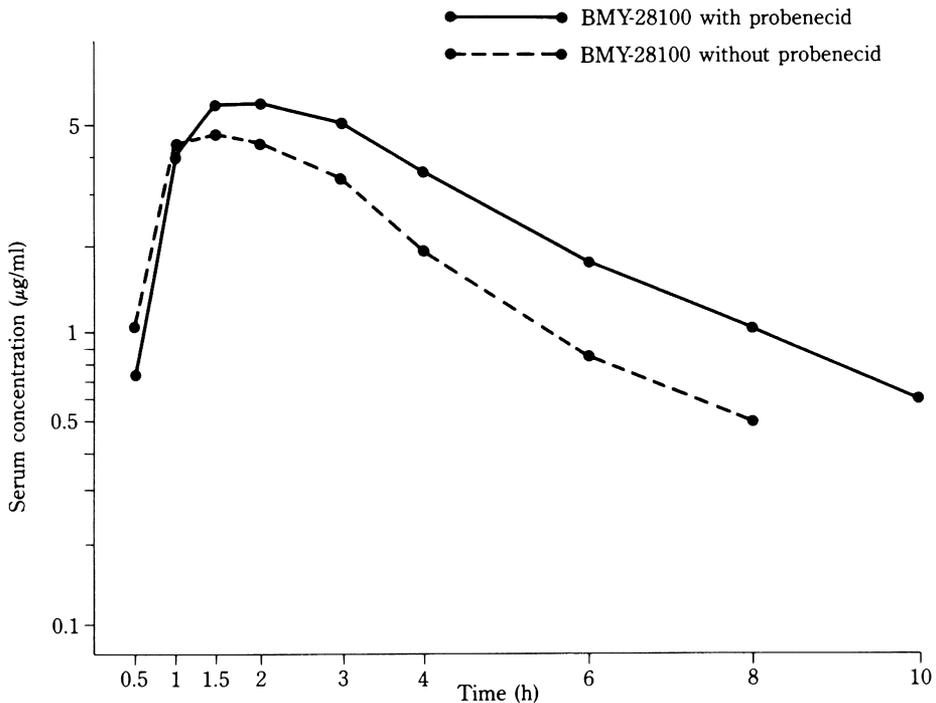


Fig. 8. Effect of probenecid on serum concentration of BMY-28100.

Table 9. Pharmacokinetic parameters of BMY-28100 with or without probenecid

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sup>4)</sup> (h·μg/ml)	MRT <sup>1)</sup> (h)	CL <sub>R</sub> <sup>2)</sup> (ml/min)	UR <sup>3)</sup> (%)
<b>I With probenecid</b>							
G	3.0	6.1	2.3	27.0	4.4	95.8	59.0
H	1.5	6.3	3.0	24.3	4.3	89.8	47.9
I	1.5	7.4	3.1	32.0	4.7	79.0	55.6
J	2.0	6.9	2.3	27.7	3.9	88.0	55.7
K	2.0	5.5	2.8	34.7	5.2	73.9	55.4
L	2.0	6.5	2.7	29.1	4.4	83.4	54.1
Mean	2.0	6.5	2.7	29.1	4.5	85.0	54.6
±SD	±0.55	±0.66	±0.34	±3.7	±0.44	±7.9	±3.4
<b>II Without probenecid</b>							
G	3.0	4.0	1.5	17.0	3.7	191.7	74.8
H	2.0	6.0	1.7	18.7	3.1	144.4	62.4
I	1.5	4.9	2.8	21.1	4.4	158.3	73.3
J	1.5	5.5	2.7	17.7	3.8	158.4	60.3
K	1.5	6.3	2.5	21.0	3.7	134.8	62.2
L	1.5	4.3	2.6	15.8	3.6	192.8	66.9
Mean	1.8	5.2	2.3	18.6	3.7	163.4	66.7
±SD	±0.61	±0.92	±0.56	±2.2	±0.42	±24.1	±5.6
Comparison		I > II p < 0.05		I > II p < 0.01	I > II p < 0.05	I < II p < 0.01	I < II p < 0.01

1) Mean retention time

2) Clearance rate

3) Urinary recovery

4) Area under the curve

Table 10. Urinary excretion of BMY-28100 by bioassay after oral 250 mg dose of BMY-28100 with 500 mg of probenecid orally, 10 h and 1 h before drug administration (study B)

Volunteer	Collection time (h)								Total recovery rate (%)
	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~12		
G	Urine volume (ml)	340	165	125	155	235	450		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	62.5	520	205	71	6.7	4.6		
	Recovery (mg)	21.3	85.8	25.6	11.0	1.6	2.1	147.4	59.0
H	Urine volume (ml)	320	220	245	225	200	100		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	105	250	78	38	14.5	6.0		
	Recovery (mg)	33.6	55.0	19.1	8.6	2.9	0.6	119.8	47.9
I	Urine volume (ml)	125	380	170	285	135	180		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	200	180	140	52	35	12		
	Recovery (mg)	25.0	68.4	23.8	14.8	4.7	2.2	138.9	55.6
J	Urine volume (ml)	95	150	275	150	115	435		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	500	440	74	24.5	6.3	2.3		
	Recovery (mg)	47.5	66.0	20.4	3.7	0.7	1.0	139.3	55.7
K	Urine volume (ml)	400	125	265	135	275	245		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	80	560	90	23	27	8.4		
	Recovery (mg)	32.0	70	23.9	3.1	7.4	2.1	138.5	55.4
L	Urine volume (ml)	925	395	260	135	100	60		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	65	122	69	25.5	42	25		
	Recovery (mg)	60.1	48.2	17.9	3.4	4.2	1.5	135.3	54.1
Mean concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	168.8	345.3	109.3	39.0	21.9	9.7			
Mean recovery (mg)	36.6	65.6	21.8	7.4	3.6	1.6	136.6		
Recovery rate (%)	14.6	26.2	8.7	3.0	1.4	0.6			
Cumulative recovery rate (%)		40.8	49.5	52.5	53.9	54.5		54.6	

Table 11. Urinary excretion of BMY-28100 by bioassay after oral 250 mg dose of BMY-28100 without probenecid

Volunteer	Collection time (h)								Total recovery rate (%)
	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~12		
G	Urine volume (ml)	235	190	255	180	670	235		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	185	580	110	12.5	3.4	2.6		
	Recovery (mg)	43.5	110.2	28.1	2.3	2.3	0.6	187.0	74.8
H	Urine volume (ml)	125	95	150	160	185	125		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	600	680	90	6.8	7.2	3.6		
	Recovery (mg)	75.0	64.6	13.5	1.1	1.3	0.5	156.0	62.4
I	Urine volume (ml)	150	130	170	105	180	170		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	500	660	105	26	7.4	2.8		
	Recovery (mg)	75.0	85.8	17.9	2.7	1.3	0.5	183.2	73.3
J	Urine volume (ml)	155	105	90	105	125	165		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	360	760	115	33	7.3	2.2		
	Recovery (mg)	55.8	79.8	10.4	3.5	0.9	0.4	150.8	60.3
K	Urine volume (ml)	125	300	215	150	180	660		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	450	250	76	34	10	1.4		
	Recovery (mg)	56.3	75.0	16.3	5.1	1.8	0.9	155.4	62.2
L	Urine volume (ml)	240	95	110	120	155	125		
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	255	880	140	39	11.5	4.0		
	Recovery (mg)	61.2	83.6	15.4	4.7	1.8	0.5	167.2	66.9
Mean concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	391.7	635.0	106.0	25.2	7.8	2.8			
Mean recovery (mg)	61.1	83.2	16.9	3.2	1.6	0.6	166.6		
Recovery rate (%)	24.4	33.3	6.8	1.3	0.6	0.2			
Cumulative recovery rate (%)		57.7	64.5	65.8	66.4	66.6		66.7	

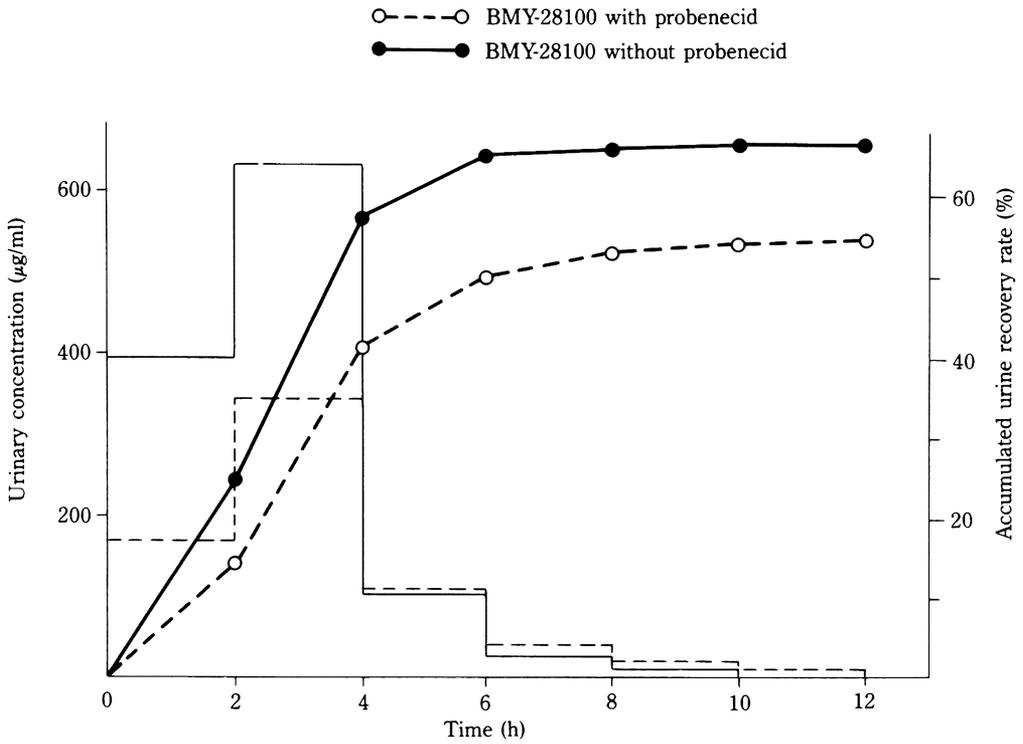


Fig. 9. Effect of probenecid on urinary excretion of BMY-28100.

Table 12. Serum concentration of probenecid by HPLC after BMY-28100 administration with 500 mg of probenecid orally, 10 h and 1 h before drug administration (study B)

Volunteer	Serum concentration (µg/ml)		
	1	2	6 h
G	57.6	51.5	39.3
H	60.4	50.5	32.0
I	65.0	47.7	38.0
J	52.2	53.0	37.7
K	78.7	64.2	48.3
L	49.5	53.7	39.0
Mean	60.6	53.4	39.1
±SD	±9.57	±5.18	±4.80

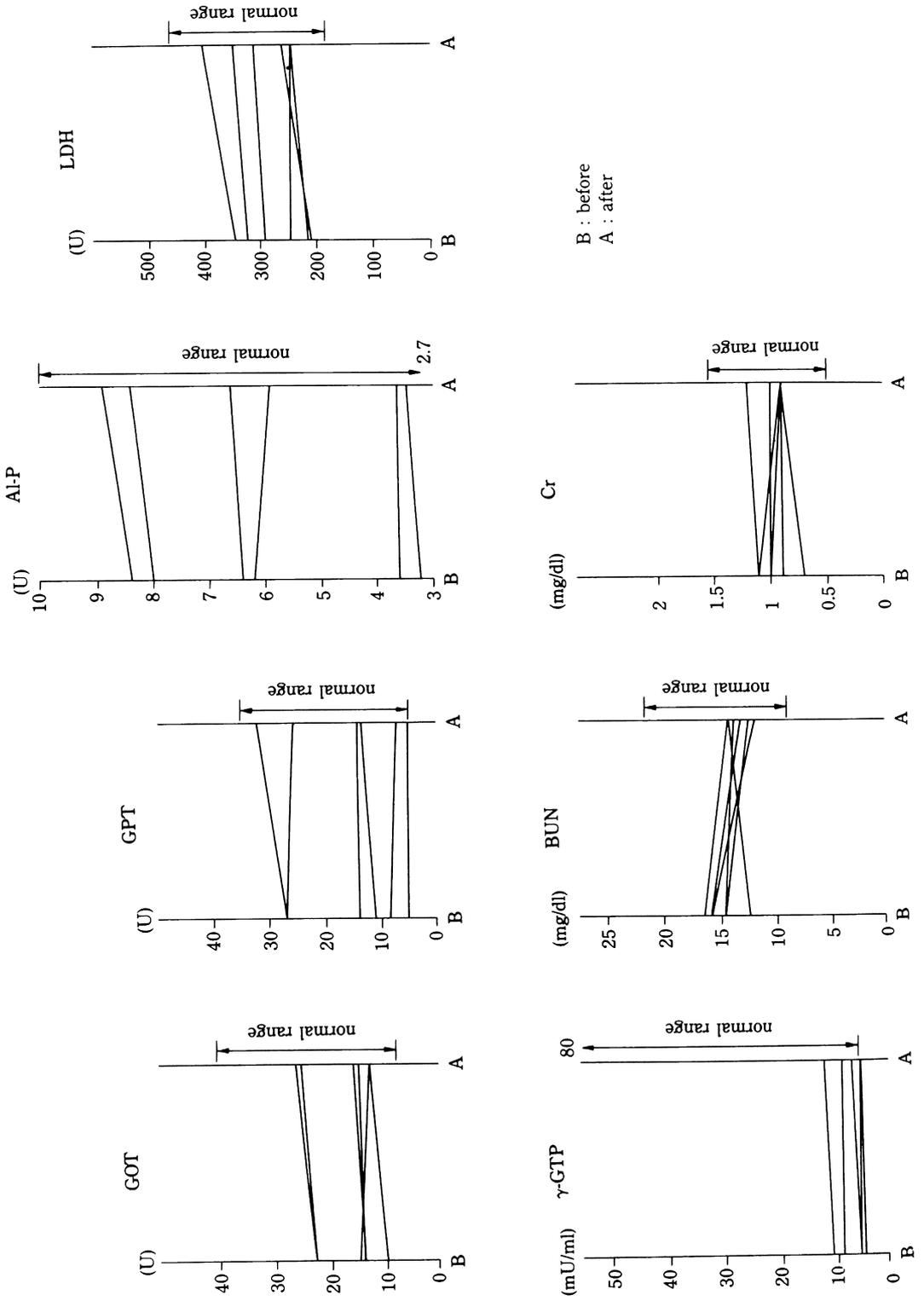


Fig. 10. Laboratory findings in 6 healthy volunteers given BMY-28100 without probenecid in study B.

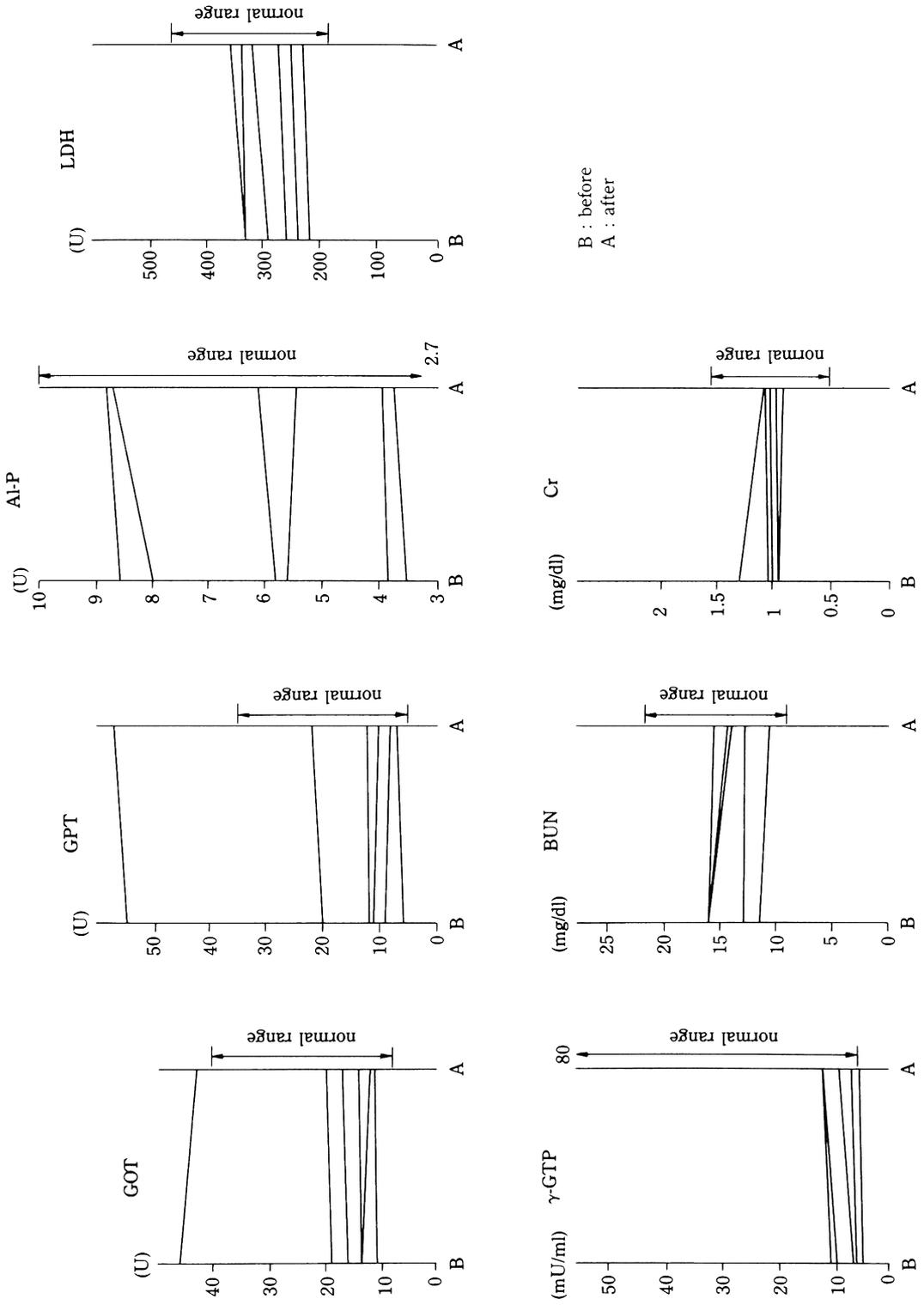


Fig. 11. Laboratory findings in 6 healthy volunteers given BMY-28100 with probenecid in study B.

忍容性も確認された。以上BMYの体内動態の検討を行ったが、本剤は経口投与後、速やかに吸収され、高い血中濃度を示し、その抗菌力からみて1回量250mgの投与量で十分な体液内濃度を示し、かつ臨床効果が期待できる新しい経口セフェム剤である。

#### 文 献

- 1) 第37回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。BMY-28100, 東京, 1989
- 2) 原口宏之, 押切 貢, 畑 実: 高速液体クロマ

トグラフ法による髄液中probenecid濃度の微量・迅速定量法。医学のあゆみ 116, 8: 702~704, 1981

- 3) 大泉耕太郎, 斎藤 玲, 渡辺 彰, 長浜文雄, 武部和夫, 田村昌士, 平賀洋明, 今野 淳: 持続性Cefaclor製剤(S6472)の体内動態および呼吸器感染症に対する臨床成績。最新醫學 40, 8: 1747~1757, 1985

## PHARMACOKINETIC STUDIES ON BMY-28100

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University,  
Kita-12-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

We investigated the pharmacokinetic profile of BMY-28100 (BMY), a new oral cephem antibiotic, in two studies with the following results.

In study A, BMY-28100 was given orally to six healthy male volunteers at 250mg and compared with L-cefaclor at a dose of 375mg in a fasting state, using the cross-over method. The peak serum concentration ( $C_{max}$ ), time to reach peak serum concentration ( $T_{max}$ ), serum half-lives in the elimination phase ( $T_{1/2}$ ), and the area under the curve (AUC) after dosing with BMY 250mg were 4.98  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 1.75h, 2.33h, and 15.03  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . After dosing with L-CCL 375mg, they were 3.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.83h, 3.70h, and 10.67  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respectively.

The urinary recovery rate within 12h was 68.6% and 66.7%, respectively.

In study B, the effect of probenecid was investigated. BMY was given orally to 6 healthy volunteers at 250mg with and without probenecid. Probenecid was given orally at 500mg 10h and 1h before BMY administration. The effect of probenecid on the serum concentration and urinary excretion of BMY was significant.