

## BMY-28100に関する基礎的・臨床的検討

松本文夫・桜井 磐・今井健郎・北條敏夫  
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科\*

高橋孝行・国分勝弥・田浦勇二  
神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科

森田雅之  
神奈川県衛生看護専門学校付属病院薬剤科

新セフェム系経口剤BMY-28100について基礎的・臨床的検討を行ったところ次の成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離 methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対する本剤の抗菌力はMSSAにおいて最も強力であり、グラム陰性桿菌に対するMIC<sub>90</sub>値は25～50 $\mu$ g/mlであった。

2) 吸収・排泄：健常成人における最高血中濃度は250mg使用では平均7.35 $\mu$ g/ml, 500mg使用例では平均13.0 $\mu$ g/mlであり, continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 施行慢性腎不全患者に250mg使用したときの最高血中濃度は14.7 $\mu$ g/mlであって, 高い血中濃度が得られた。

血中半減期は健常成人250, 500mg使用とも2時間前後であり, 腎不全患者CAPD施行時のそれは約5時間であった。8時間までの尿中回収率は53.2～72.4%であり, 透析液中濃度は最高12 $\mu$ g/mlで, 透析液中への回収率は15.3%であった。

3) 臨床成績：本剤を急性気管支炎4例, 慢性気管支炎3例, 急性扁桃炎2例, 急性上気道炎1例計10例に1回250mg 1日2～3回使用したところ, 急性気管支炎, 急性上気道炎, 急性扁桃炎では全例, 慢性気管支炎でも3例中2例で, 有効の結果を得た。本剤による副作用にはみるべきものはなかった。

**Key words** : BMY-28100, 抗菌力, 体内動態, 臨床効果

新セフェム系経口剤BMY-28100は各種細菌の産生する $\beta$ -lactamaseに対して高い安定性を示し, とくに *Staphylococcus aureus* および *Clostridium difficile* に対する抗菌力が優れている<sup>1)</sup>。

今回われわれは本剤の抗菌力, 血中濃度, 尿中濃度, および腹膜透析液 (CAPD) 中濃度を測定し, 基礎的検討を加えるとともに, 呼吸器感染症に対する臨床効果および安全性について若干の検討を試みた。

### I. 材料ならびに研究方法

#### 1. 抗菌力

当院において1987年1月から同年12月までの12ヶ月間に臨床材料から分離した methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (以下MSSA), methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (methicillin, cefazolin :  $\geq 12.5\mu$ g/ml, 以下MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* および *Proteus mirabilis* それぞれ25株に対する本剤の最小発育

阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。培地には栄研の感受性測定培地を使用した。100 $\mu$ g/mlから0.1 $\mu$ g/mlまでの2倍希釈系列で薬剤を含む感受性測定用平板培地を作製し, 一夜培養液の100倍希釈菌液の一白金耳 (内径1mm) を接種した。37 $^{\circ}$ C 24時間培養後完全に発育を阻止された最低濃度をもってMICとした。本剤の他にcephalexin (CEX), cefaclor (CCL) についても同様にMICを測定し, 本剤のそれと比較検討した。

#### 2. 血中, 尿中, CAPD液中濃度

本剤を試験の同意が得られた健常成人4例を対象として早朝空腹時1回250mgおよび500mgを各2例に経口使用し, 使用後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6および8時間に採血してBMY-28100の血中濃度を測定した。尿中濃度測定は本剤使用後0～2, 2～4, 4～6, 6～8時間に採取した尿について行った。なお, 腹膜透析 (CAPD) を施行している腎不全患者1例に空腹時1回

\* 横浜市磯子区汐見台1-6-5

250mg使用した時の血中およびCAPD液中濃度を測定した。血中、尿中およびCAPD液中濃度の測定は*Bacillus subtilis* ATCC6633を検定菌とする薄層ディスク法により行った。標準液は血中濃度ではヒト血清、尿中およびCAPD液中濃度では0.1Mリン酸緩衝液(pH4.5)を用いて作製した。

### 3. 臨床的検討

#### 1) 対象

対象は当科外来あるいは入院加療中の患者で試験の同意が得られた急性気管支炎4例、慢性気管支炎3例、急性扁桃炎2例、急性上気道炎1例計10例であり、全例軽症である。性別は男性5例、女性5例で年齢は22～76歳であった。

#### 2) 使用方法

本剤の250mgカプセルを用い、用量は原則として1回250mg 1日3回とした。使用期間は3～14日であった。効果判定に影響をおよぼす他剤の併用は一切行わなかった。

#### 3) 効果判定基準

臨床効果は本剤使用后3日以内に自、他覚症状の改善が認められたものを著効、4～7日で改善あるいは正常化したものを有効、7日以後もなお改善、正常化がみられなかったか、あるいは不変のものを無効とした。細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長から、消失、菌交代、減少、不変の4段階とした。

#### 4) 安全性

本剤の使用に際し、自覚症状による副作用を検討するとともに、使用前後に可能な限り血液一般(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数)および生化学検査(S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、S-creat.)を実施し、異常値の発現の有無を検討した。

なお、以上の臨床的検討は、1987年7月より1987年11月の間に行われた。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

MSSA 25株に対するBMY-28100のMICはTable 1に示すように0.39～6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC<sub>90</sub>値は6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。この成績はCCLと同等であり、CEXより1段階程度優れていた。

MRSA 25株に対する本剤のMIC分布は12.5～>100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、MIC<sub>50</sub>値は50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であってCCLの100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ より優れていた(Table 1)。

*E. coli* 25株に対する本剤のMICをTable 1に示した。0.39～25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値はそれぞれ3.13、25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であって、CCLより1段階劣っていた。

*K. pneumoniae* 25株に対する本剤のMICはTable 1に示すように0.39～25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC<sub>90</sub>値は25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であったが、CCLと同等であり、CEXより2段階優れていた。

Table 1. *In vitro* activity of BMY28100 and other drugs

Organism (no. of isolate)	Drug	Range of MICs	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
MSSA (25)	BMY-28100	0.39-6.25	0.78	6.25
	CEX	1.56-25	3.13	12.5
	CCL	0.78-12.5	3.13	6.25
MRSA (25)	BMY-28100	12.5->100	50	>100
	CEX	50 ->100	>100	>100
	CCL	12.5->100	100	>100
<i>E. coli</i> (25)	BMY-28100	0.39-25	3.13	25
	CEX	3.13-50	12.5	50
	CCL	0.39-12.5	1.56	12.5
<i>K. pneumoniae</i> (25)	BMY-28100	0.39-25	1.56	25
	CEX	3.13-100	6.25	100
	CCL	0.39-25	1.56	25
<i>P. mirabilis</i> (25)	BMY-28100	0.39-50	12.5	50
	CEX	12.5-100	50	100
	CCL	0.78-50	12.5	50

MSSA : methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*

MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

CEX : cephalixin

CCL : cefaclor

*P. mirabilis*における本剤のMIC分布は0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値は12.5、50 $\mu\text{g/ml}$ であり、CCLと同等であった(Table 1)。

MSSA, MRSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*および*P. mirabilis*の5菌種それぞれ25株に対する本剤のMIC分布をFig. 1に示した。

MSSAが6.25 $\mu\text{g/ml}$ で全株発育を阻止され、最も感受性が良好であり、次いで*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, MRSAの順であった。

## 2. 血中, 尿中, CAPD液中濃度

健常成人4例のうち各2例に早朝空腹時1回250mgまたは500mg使用した時の血中濃度をTable 2に, 尿中濃度をTable 3に示した。

本剤の最高血中濃度(C<sub>max</sub>)は経口使用後1~2時間にあり, 250mg使用例での平均値は7.35 $\mu\text{g/ml}$ , 500mg使用例でのそれは平均13.0 $\mu\text{g/ml}$ で, 血中半減期(T<sub>1/2</sub>)はそれぞれ平均1.94, 2.3時間であった。ピーク後は時間の経過とともに漸減し, 8時間後においてもなお平均0.65, 2.1 $\mu\text{g/ml}$ の値を維持していた。本剤の8時間まで測定し得た症例の尿中回収率は平均53.2, 72.4%であった。また本剤をCAPD施行慢性腎不全患者1例に空腹時1回250mg経口使用した時の血中濃度をTable 4に, CAPD液中濃度をFig. 2に示した。本症例のC<sub>max</sub>は使用後3時間にあり, その値は14.7 $\mu\text{g/ml}$ で, T<sub>1/2</sub>は4.72時

間であり, 12時間においても2.7 $\mu\text{g/ml}$ の値が維持された。CAPD液中濃度は0~6時間で12 $\mu\text{g/ml}$ , 6~11時間で6 $\mu\text{g/ml}$ であり, CAPD液中回収率は15.3%であった。

## 3. 臨床成績

BMY-28100使用症例をTable 5に, また臨床効果のまとめをTable 6に示した。呼吸器感染症10例のうち, 急性気管支炎4例, 急性上気道炎1例, 急性扁桃炎2例は全例有効の結果が得られた。慢性気管支炎3例では2例に有効の結果を得た。

一方, 細菌学的効果は急性気管支炎, 慢性気管支炎および急性扁桃炎から原因菌として検出し得た*S. aureus* 4株(MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ )と*K. pneumoniae* 1株(MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ )は全て除菌された。

自覚的副作用についてはみるべきものはなかった。また本剤使用による臨床検査値の異常変動も認められなかった(Table 7)。

## Ⅲ. 考 察

新セフェム系経口剤BMY-28100は各種細菌の産生する $\beta$ -lactamaseに対して高い安定性を示し, 従来の経口セフェム剤に比して広範囲な抗菌スペクトラムを有していることと, *S. aureus*および嫌気性菌の*C. difficile*に対するの抗菌力が優れることを特徴としている<sup>1)</sup>。

われわれも本剤の抗菌力をCEX, CCLなど従来の経口

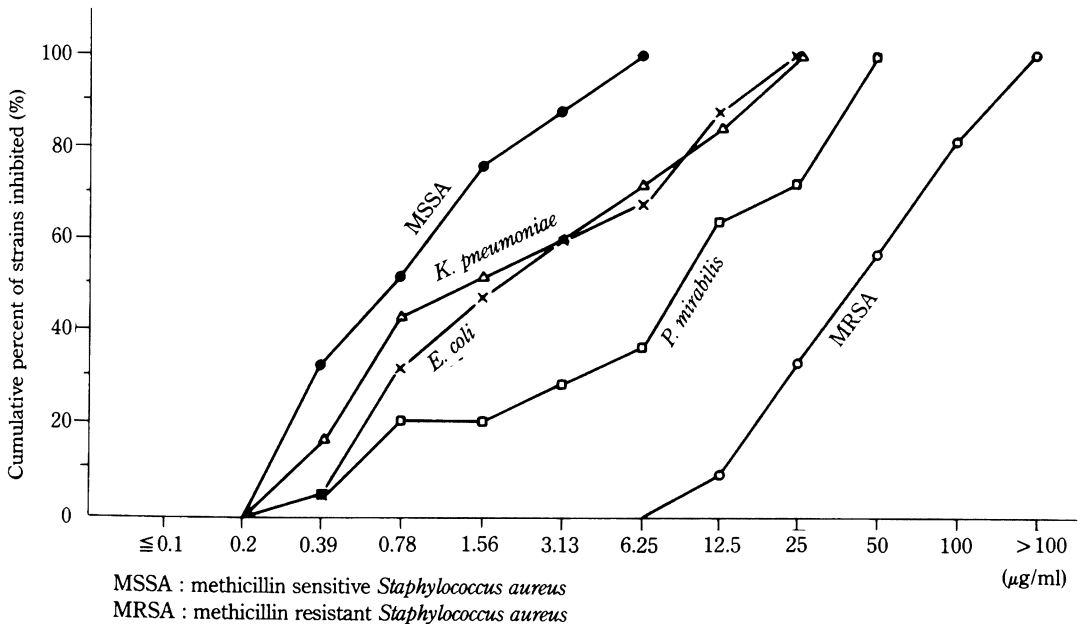
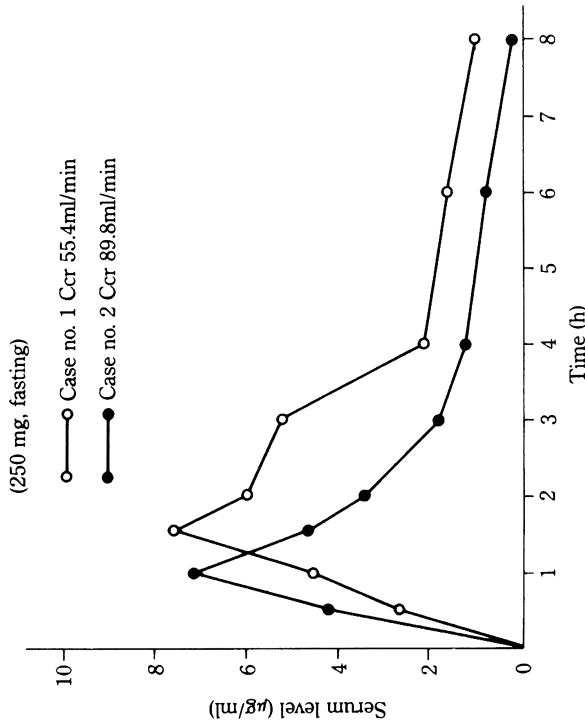
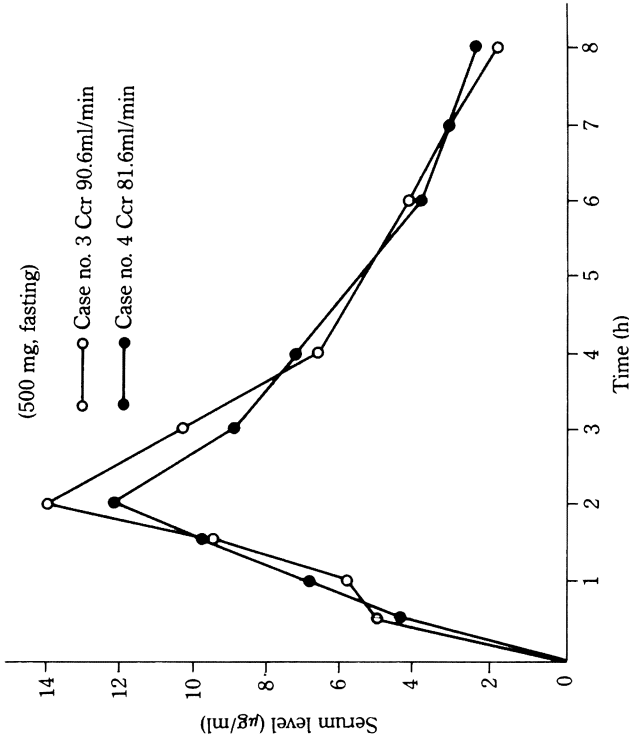


Fig. 1. Susceptibility of clinical isolates to BMY-28100 (10<sup>6</sup> cells/ml).

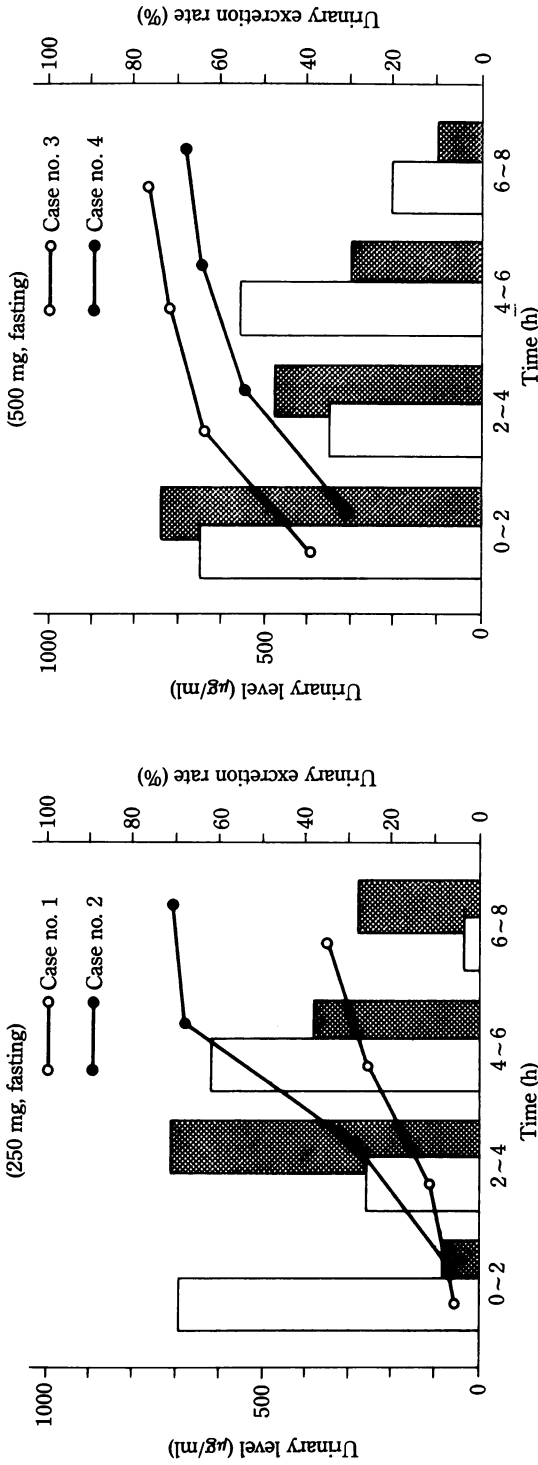
Table 2. Serum level of BMY-28100



Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Serum level (µg/ml)								Half life (h)
				0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	
3	56	F	41.5	4.9	5.8	9.4	13.9	10.2	6.6	4.1	1.8	2.1
4	63	F	58.8	4.3	6.9	9.8	12.1	8.9	7.2	3.9	2.4	2.5

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Serum level (µg/ml)								Half life (h)
				0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	
1	63	M	64.0	2.7	4.6	7.6	6.0	5.2	2.1	1.6	1.1	2.41
2	18	F	47.4	4.2	7.1	4.6	3.4	1.8	1.3	0.9	0.2	1.48

Table 3. Urinary excretion of BMY-28100



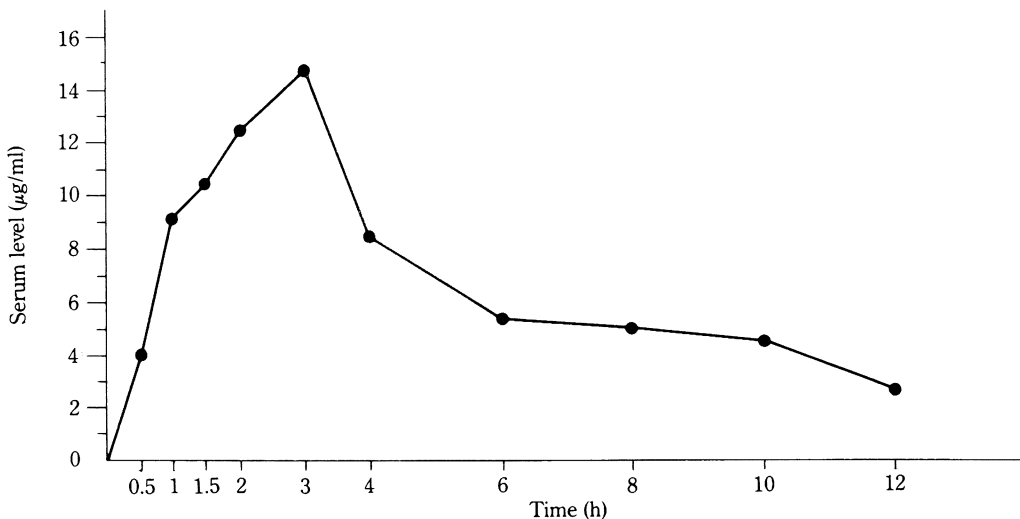
Case no.	Urinary excretion								
	0~2		2~4		4~6		6~8		
Time (h)	L	R	L	R	L	R	L	R	
3	653	196	357	125	557	39	210	21	381
4	742	156	484	121	300	48	100	18	343
									Rate (%)
									76.2
									68.6

L : level R : recovery

Case no.	Urinary excretion								
	0~2		2~4		4~6		6~8		
Time (h)	L	R	L	R	L	R	L	R	
1	695	13.5	260	13.0	620	37.2	36.5	23.8	87.9
2	82	18.5	710	52.6	380	98.8	280	7.8	177.7
									Rate (%)
									35.2
									71.1

L : level R : recovery

Table 4. Serum level of BMY-28100 in chronic renal failure on CAPD  
(250 mg, fasting)



Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Serum level (µg/ml)										Half life (h)
				0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	
5	70	F	52	4.1	9.2	10.4	12.5	14.7	8.4	5.4	5.1	4.6	2.7	4.72

CAPD : continuous ambulatory peritoneal dialysis

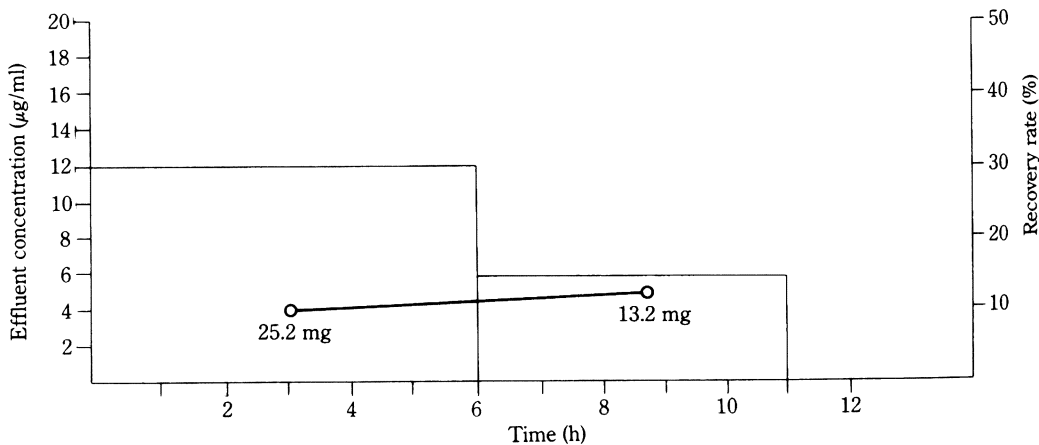


Fig. 2. Effluent concentration of BMY-28100 (250 mg, fasting).

Table 5. Therapeutic results with BMY-28100

Case no.	Age (y) · Sex	Clinical diagnosis	Causative organism (MIC : µg/ml)	Daily dose (mg/times) duration	Response		Side-effects
					clinical	bacteriological	
1	31 · F	acute tonsillitis	—	250 × 3 5	good	—	—
2	71 · F	chronic bronchitis	<i>S. aureus</i> (0.78)	250 × 3 14	good	eradicated	—
3	28 · M	acute bronchitis	<i>S. aureus</i> (0.78)	250 × 3 8	good	eradicated	—
4	61 · M	acute bronchitis	—	250 × 3 11	good	—	—
5	22 · F	acute tonsillitis	<i>S. aureus</i> (0.78)	250 × 3 3	good	eradicated	—
6	49 · M	chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> (1.56)	250 × 3 4	good	eradicated	—
7	76 · F	chronic bronchitis	<i>S. aureus</i> (0.78)	250 × 3 4	poor	persisted	—
8	29 · F	acute bronchitis	—	250 × 3 3	good	—	—
9	30 · M	acute pharyngitis	—	250 × 2 3	good	—	—
10	36 · M	acute bronchitis	—	250 × 3 6	good	—	—

Table 6. Clinical response to BMY-28100

Clinical diagnosis	No. of cases	Response			
		excellent	good	fair	poor
Acute bronchitis	4		4		
Chronic bronchitis	3		2		1
Acute pharyngitis	1		1		
Acute tonsillitis	2		2		
Total	10		9		1

Table 7. Laboratory findings before and after administration of BMY-28100

Case no.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		Plts. ( $\times 10^4$ )		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (KA)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	408	411	12.1	13.0	37.5	38.4	13.1	16.4	18	18	14	10	6.1	6.2	16	16	0.80	0.74
2	453	424	13.6	12.9	42.2	41.0	28.7	30.1	15	18	9	11	6.3	5.2	16.4	18.1	0.90	0.74
3	418	426	13.7	14.6	42.1	44.1	25.2	26.6	16	14	15	14	5.3	5.6	11.2	12.4	1.06	0.98
4	460	466	15.1	14.9	46.6	46.8	33.1	49.2	61	26	20	26	6.9	11.4	11.6	9.4	0.84	0.69
5	473	469	14.3	14.4	44.2	44.1	29.7	29.4	10	11	8	7	5.1	5.2	14	11	0.56	0.60
6	504	514	14.5	14.7	45.6	46.4	21.6	29.4	15	15	12	11	6.2	5.9	18.4	18.1	0.69	0.67
7	444	439	13.1	13.6	39.7	41.2	24.1	24.8	21	19	18	18	6.9	6.7	21.1	19.9	0.96	0.98
8	394	401	12.3	12.4	37.6	38.4	23.4	23.8	16	16	10	11	3.6	3.9	12.6	12.4	0.94	0.84
9	421	424	13.9	13.8	43.8	44.1	18.4	19.6	19	18	13	14	5.9	5.8	13.8	14.1	0.76	0.74
10	486	487	15.1	15.0	45.8	45.2	26.2	42.7	18	14	14	11	6.1	6.1	18	16	0.81	0.79

B: before A: after

剤と比較したが、BMY-28100の抗菌力はMIC<sub>50</sub>値で見ると、MRSAを含む*S. aureus*ではCCLより優れ、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*などグラム陰性桿菌ではCCLと同等であって本剤の特徴を確認しえたものと思われる。

BMY-28100のヒト血中濃度は空腹時経口使用では1.5~2時間にピークに達し、T<sub>1/2</sub>は約1~2時間と比較的長く、食事による影響は少ないとされているが<sup>2)</sup>、われわれの検討成績でも250、500mg空腹時1回経口使用では使用後1~2時間でそれぞれ7.35、13.0 $\mu$ g/mlのピーク値が得られた。8時間後もなお平均0.65、2.1 $\mu$ g/mlの血中濃度が認められ、平均T<sub>1/2</sub>はそれぞれ1.94、2.3時間であって持続的であることが示された。一方、CAPD施行慢性腎不全患者に空腹時1回250mg経口使用した際のC<sub>max</sub>は14.7 $\mu$ g/mlでほぼ健康成人の2倍の値を示したが、12時間値は2.7 $\mu$ g/mlで、T<sub>1/2</sub>は4.72時間であり、15%のCAPD液中回収率とともに本剤のCAPDによる透析性が確認された。

本剤の尿中排泄については経口使用後8~12時間でも有効濃度が認められ、24時間までの尿中回収率は70~80%であると報告されているが、われわれの検討した4例では、8時間まで測定し得た症例の回収率は平均53.2、72.4%であった。また、本剤のCAPD液内最高濃

度は12 $\mu$ g/mlであり、CAPDに合併する腹腔内感染に対しても使用しうる可能性が示唆された。

本剤の臨床成績にあたっては、抗菌力と血中濃度を考慮して主として1回250mg 1日2~3回で検討した。対象症例は急性扁桃炎、急性上気道炎、急性気管支炎、慢性気管支炎など軽症例で10例中9例が有効と判定され、期待どおりの臨床成績であったが、このことは本剤のとくに優れたグラム陽性球菌に対する優れた抗菌力と血中濃度の持続性が要因と考えられるものの、対象例がすべて軽症例であったことも無視できない。

安全性については自覚的な副作用は1例もなく、また臨床検査値異常も検討し得た11例ではいずれも認められることなく、本剤は安全性の高い薬剤と考えられた。

以上の成績から本剤は日常外来で遭遇する軽症呼吸器感染症については、1回250mg 1日2~3回の服用で満足すべき結果がえられるものと思われる。

#### 文 献

- 1) CHIN N X, NEU C H: Comparative antibacterial activity of a new oral cephalosporin, BMY-28100. *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 31: 480~483, 1987
- 2) 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



## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BMY-28100

FUMIO MATSUMOTO, IWAO SAKURAI, TAKEO IMAI and TOSHIO HOUJOU

Department of Infectious Diseases, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital,  
1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

TAKAYUKI TAKAHASHI, KATSUYA KOKUBU and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

MASAYUKI MORITA

Pharmacy, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

We studied the antibacterial activity, absorption, excretion and clinical evaluation of a new cephem, BMY-28100, with the following results.

- 1) Antibacterial activity : BMY-28100 exhibited the most potent antibacterial activity against strains of methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*. MIC<sub>90</sub> against Gram-negative bacilli was 25-50 µg/ml.
- 2) Absorption and excretion : the peak serum concentration (C<sub>max</sub>) at doses of 250 and 500mg in healthy volunteers was 7.35 and 13.0 µg/ml and at 250mg in a patient with chronic renal failure, 14.7 µg/ml. The urinary recovery rates after 250 and 500mg doses in healthy volunteers were 53.2 and 72.4% within 8h. The peak concentration in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) was 12 µg/ml and the recovery rate in CAPD was 15.3%.
- 3) Clinical evaluation : BMY-28100 was given to 10 patients with respiratory infections. The clinical response was good in 9 cases, the exception being 1 case of chronic bronchitis. No side effects or no abnormal laboratory findings were noted.