

## BMY-28100の基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄・石丸敏之  
高木宏治・下野信行・仁保喜之  
九州大学医学部第一内科学教室  
医療技術短期大学部\*

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質であるBMY-28100について基礎的、臨床的検討を行った。

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離菌に対するBMY-28100の最小発育阻止濃度を測定したところ、MIC<sub>80</sub>値は*Staphylococcus aureus* 1.56, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* 12.5, *Klebsiella pneumoniae* 6.25, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* >100, *Proteus mirabilis* 3.13, *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp. >100 µg/mlで、グラム陽性球菌ではcefactor (CCL), cefixime (CFIX)より優れた抗菌力であったが、グラム陰性桿菌ではCCLとほぼ同等で、CFIXより著しく劣っていた。

4名の健康成人男子にBMY-28100の500mgを空腹時投与したところ、最高血中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)1.4時間、最高血中濃度(C<sub>max</sub>)9.4 µg/ml、血中半減期(T<sub>1/2</sub>)1.7時間、血中濃度対時間曲線下面積(AUC)38.4 h・µg/mlの薬動学的係数が得られた。このときの平均8時間累積尿中排泄率は89.5%であった。

肺炎3例、気管支炎2例、扁桃炎及び咽頭炎6例、膀胱炎2例、癰1例の計14例にBMY-28100を1日1.0~1.5g、5~28日間使用したところ、有効8例、やや有効4例、無効1例、判定不能1例であり、有効率は61.5%であった。とくに下気道感染症の有効率が低値であった。副作用として腹部膨満感と口角炎が1例に、臨床検査値異常としてGPT上昇が1例に認められ、各出現率は7.1%であった。

**Key words** : BMY-28100, 抗菌力, 体内動態, 臨床的検討

新しく開発された非エステル型の経口用セファロsporin系抗生物質であるBMY-28100はFig. 1に示すような構造のものであり、日常診療で多用されているcefactor (CCL)と比較すると7-aminocephalosporanic acid (7ACA)の3位の塩素基がプロベニル基に置換され、7位のベンゼン核に水酸基が追加されたものである。その特徴はグラム陰性菌に対する抗菌力がCCLと同等で、グラム陽性球菌に対する抗菌力がCCLよりも数段階優れていることである<sup>1)</sup>。また、経口投与によりCCLより優れた血中濃度が得られ、血中半減時間が1.1~1.8時間と比較的長く、1日2回投与も可能であるということである。同時に、尿中排泄率が70~80%と良好である<sup>1)</sup>。

以上のようなことから、われわれもBMY-28100の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、健康成人に内服させたときの血中濃度、尿中排泄率を測定した。同時に、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

### I. 材料及び方法

#### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として昭和61年6月から昭和62年7月までの間に分離された*Staphylococcus aureus* 27株, *Enterococcus faecalis* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Enterobacter cloacae* 19株, *Enterobacter aerogenes* 8株, *Serratia marcescens* 26株, *Proteus mirabilis* 15株, *Proteus vulgaris* 13株, *Citrobacter* spp. 26株, *Pseudomonas aeruginosa* 24株, *Pseudomonas cepacia* 1株, *Xanthomonas maltophilia* 2

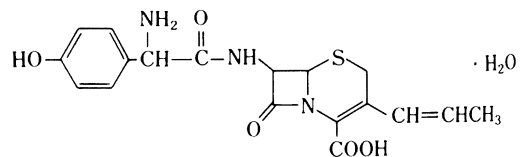


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

\* 福岡市東区馬出3-1-1

株の計242株について, 日本化学療法学会標準法に準じて<sup>2)</sup>BMY-28100と対照薬としてのcefixime (CFIX)とCCLの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。なお, 測定培地としてMueller-Hinton寒天培地(BBL)を用い, 薬剤の最低希釈濃度は0.10 $\mu$ g/mlとした。また, 接種菌液は感性測定用ブイヨン(日水)にて一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈したものを使用した。

## 2. 血清中濃度及び尿中排泄率測定

Table 1に示すような本試験に参加の同意を得た35歳から41歳の健康成人男子4名について, BMY-28100の500mgを空腹時に内服させたときの血清中BMY-28100濃度及び尿中BMY-28100濃度と尿中排泄率を測定した。すなわち, BMY-28100内服前, 内服後0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8時間に約5ml採血し, 凝固したのち血清を分離した。同時に, 内服前に完全に排尿させ, その一部を採るとともに, その後は2時間毎に8時間後まで排尿させ, その尿量を測定したのち, 一部を採取した。これらの血清及び尿はBMY-28100濃度測定時まで-20℃に保存した。なお, 内服4時間後の採血, 採尿終了後に軽食を摂らせた。

血清中及び尿中のBMY-28100濃度測定は東京総合臨床検査センター研究部にて, *Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とする薄層ディスク法によるBioassay法で行われた。なお, 標準液作成にはヒト血清と0.1Mリン酸塩緩衝液pH4.5が用いられた。得られた血清中BMY-28100濃度の経時的推移については, モーメント解析法により薬動学的係数を算出した。

## 3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科にて昭和62年6月から63年6月までの間に加療を受けた外来及び入院患者のうち, 本試験参加の同意の得られた肺炎3例, 気管支炎2例, 扁桃炎3例, 咽頭炎3例, 膀胱炎2例, 皮膚化膿症(癰)1例の計14例にBMY-28100を投与し, その臨床効果と副作用の有無を観察した。

BMY-28100の投与量, 投与方法は1回500mg, 朝夕食後1日2回の投与を原則としたが, 臨床効果が不十分なときに1日3回に増量した。また, 1例では1回250mg, 1日4回の投与を行った。投与期間は原則として5~14日間としたが, 中には28日間と長期に使用したのもあった。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と炎症局所所見の改善, さらに起炎菌の消失, 検査成績の正常化などにより総合的に行った。すなわち, 自覚症状, 炎症局所所見の改善とともに, 起炎菌の消失, 白血球数, CRP, 血沈値, 尿所見などの検査成績の正常化がみられたものを「有効」とし, とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状や局所所見の改善がみられても検査成績の改善が不十分であったときや, 自覚症状, 炎症局所所見の改善が不十分であったものを「やや有効」とした。自覚症状や炎症局所所見の改善, 検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。また, 他の抗生物質の注射剤が併用された例では「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長について「菌消失」, 「菌減少」, 「菌残存」, 「菌交代」と判定し, 起炎菌が明らかでなく菌の消長を明らかにできなかったとき「不明」とした。また, 喀痰の消失のため菌検索ができなくなったときも「菌消失」とした。

副作用については, 患者の訴えをよく聞くとともに, 血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し, その成績のBMY-28100使用前後での変動を観察した。

## II. 成績

### 1. 臨床分離菌に対するBMY-28100の抗菌力

*S. aureus*27株では, Fig. 2のように, BMY-28100はすべて0.39~1.56 $\mu$ g/mlであり, 耐性株はなく, CCLより2段階, CFIXより4段階優れた抗菌力であった。

*E. faecalis*27株では, Fig. 3のように, BMY-28100は

Table 1. Healthy volunteers for administration of BMY-28100

Volunteer no.	Age (y)	Sex	Weight (kg)	Height (cm)	Body surface (m <sup>2</sup> )
1	41	M	58.0	171.0	1.66
2	38	M	75.0	170.0	1.85
3	37	M	54.0	168.0	1.60
4	35	M	62.0	166.0	1.68
Mean	37.8		62.3	168.8	1.70
± SD	±2.5		±9.1	±2.2	±0.11

大部分が $12.5\mu\text{g/ml}$ で、それ以下のものを加えると93%となり、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は1株にすぎず、CCLより2~3段階優れ、一方、CFIXは全株が $>100\mu\text{g/ml}$ と劣っていた。

*E. coli* 27株では、Fig. 4のように、BYM-28100は $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下が85%で、その多くは $1.56\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ であり、 $100\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上の耐性株が15%に認められた。これはCFIXに3段階近く劣るものの、CCLとはほぼ同等の抗菌力であった。

*K. pneumoniae* 27株では、Fig. 5のように、BYM-28100は20株、74%が $0.78\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ で、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下のものが85%であり、 $100\mu\text{g/ml}$ が3株、11%認められた。これはCCLとはほぼ同等で、CFIXより感受性株で3段階劣る抗菌力であった。

*E. cloacae* 19株では、Fig. 6のように、BYM-28100は $12.5\mu\text{g/ml}$ の1株のほかは $25\mu\text{g/ml}$ 以上で、半数以上が $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。これはCCLよりやや優れているものの、CFIXより3~4段階劣っていた。

*E. aerogenes* 8株では、Fig. 7のように、BYM-28100は $25\mu\text{g/ml}$ が3株と多く、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下は2株、25%にすぎず、残りは $100\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であった。これはCCLより2~3段階優れていたが、CFIXより4段階以上劣る抗菌力であった。

*S. marcescens* 26株では、Fig. 8のように、BYM-

28100は $25\mu\text{g/ml}$ 以下のものがなく、大部分が $100\mu\text{g/ml}$ 以上で、CCLよりやや抗菌力があるものの、CFIXよりはるかに劣っていた。

*P. mirabilis* 15株では、Fig. 9のようにBYM-28100は80%が $1.56\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ で、 $6.25\mu\text{g/ml}$ までが86%であり、残りの2株は $25$ と $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これはCCLとはほぼ同等であったが、CFIXより5段階劣っていた。

*P. vulgaris* 13株では、Fig. 10のように、BYM-28100は $0.78\mu\text{g/ml}$ の1株、8%のほかは $50\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、半数が $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これはCCLより1段階優れているものの、CFIXよりはるかに劣る抗菌力であった。

*Citrobacter* spp. 26株では、Fig. 11のように、BYM-28100は6株、23%が $12.5\mu\text{g/ml}$ であったが、それ以下のものはなく、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上が31%であり、CCLより1段階優るものの、CFIXより3段階劣っていた。

*Pseudomonas* spp. 27株では、Fig. 12のように、BYM-28100はすべて $100\mu\text{g/ml}$ 以上と、CCLとCFIXと同様に抗菌力が認められなかった。

## 2. BYM-28100の500mg内服時の血清中濃度と尿中排泄率

健康成人男子4名にBYM-28100の500mgを空腹時に内服させたときの血清中BYM-28100濃度はTable 2のよ

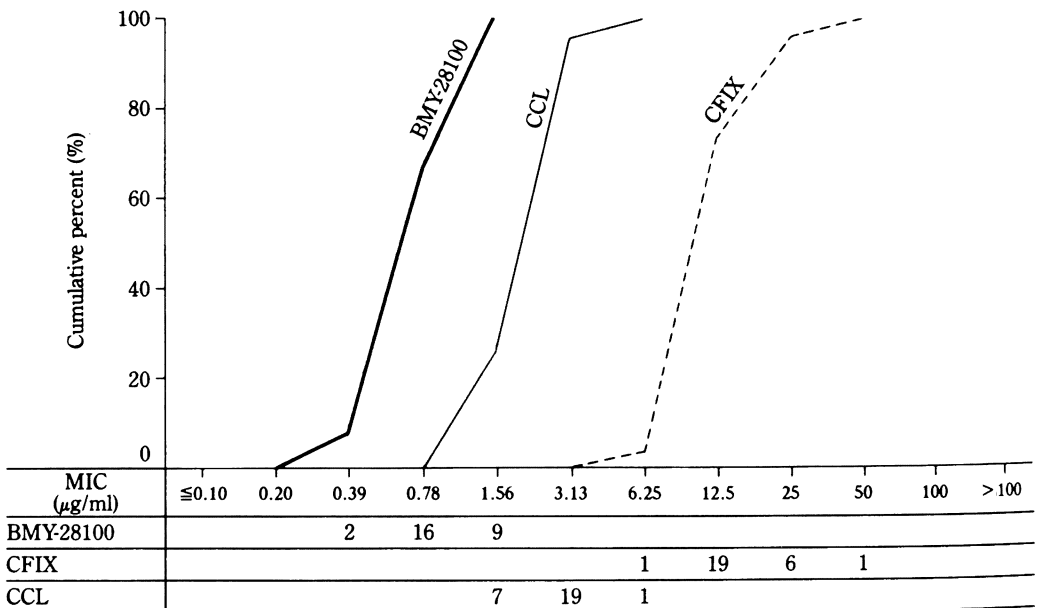


Fig. 2. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (27 strains) to BYM-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

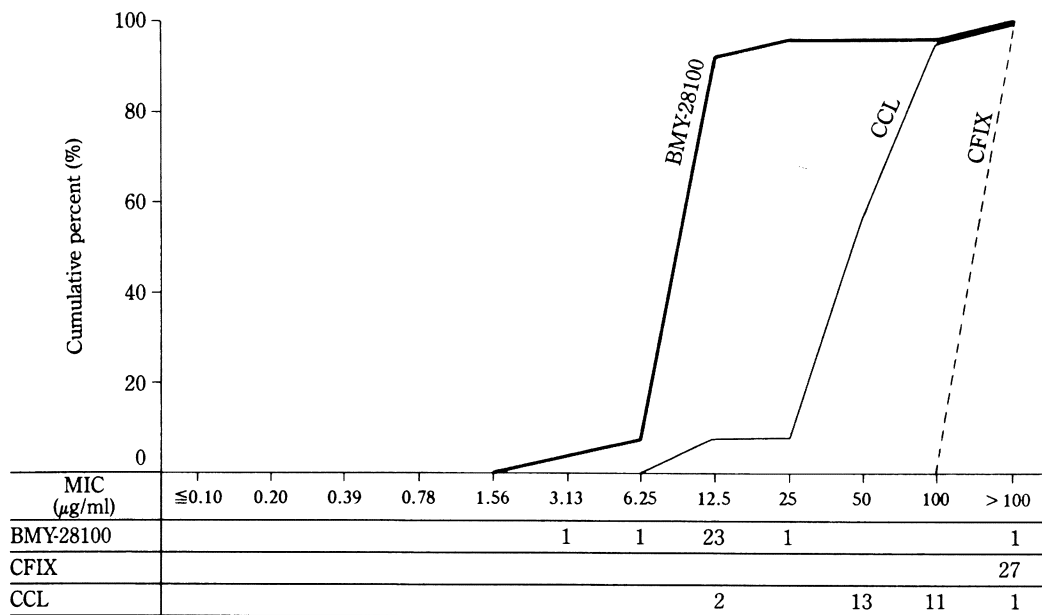


Fig. 3. Susceptibility of *Enterococcus faecalis* (27 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

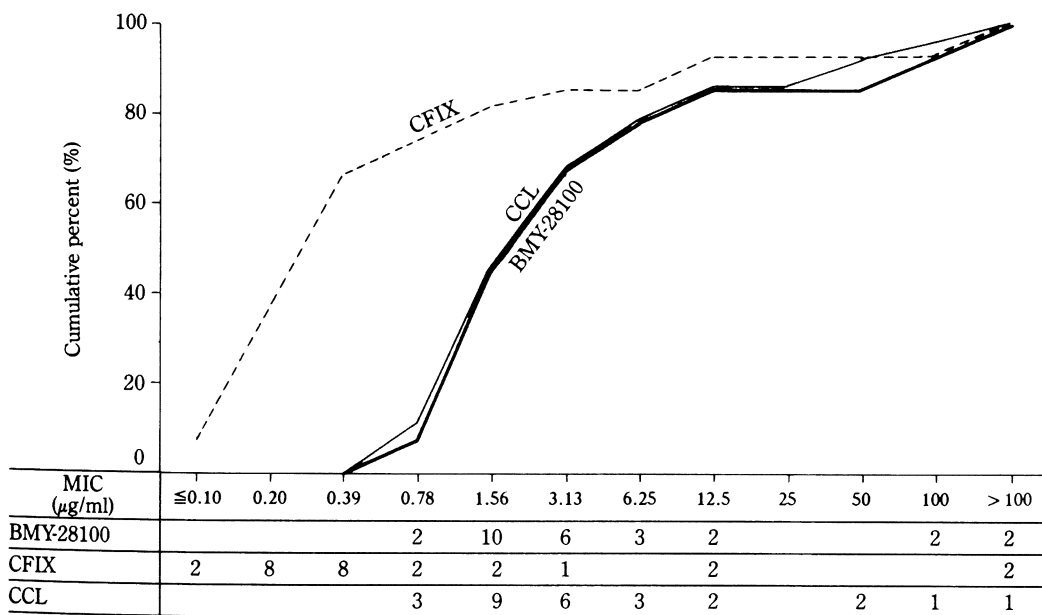


Fig. 4. Susceptibility of *Escherichia coli* (27 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

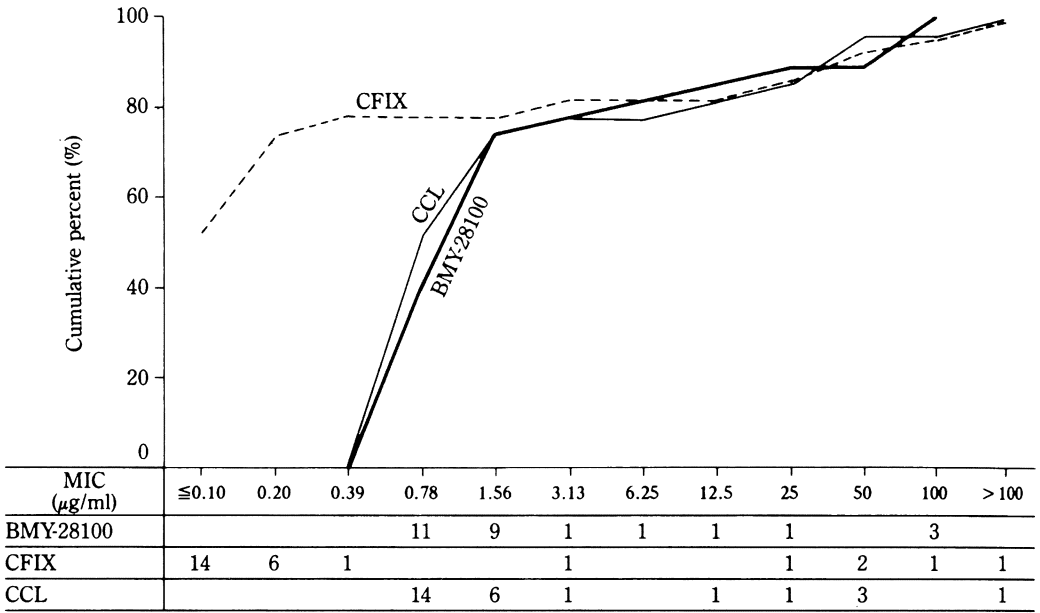


Fig. 5. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* (27 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

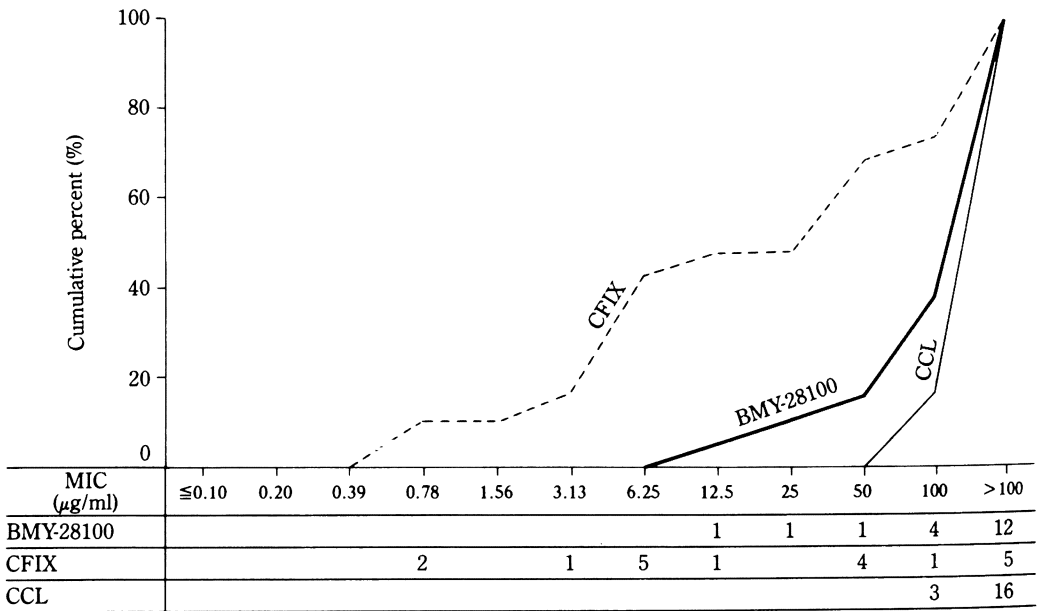


Fig. 6. Susceptibility of *Enterobacter cloacae* (19 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

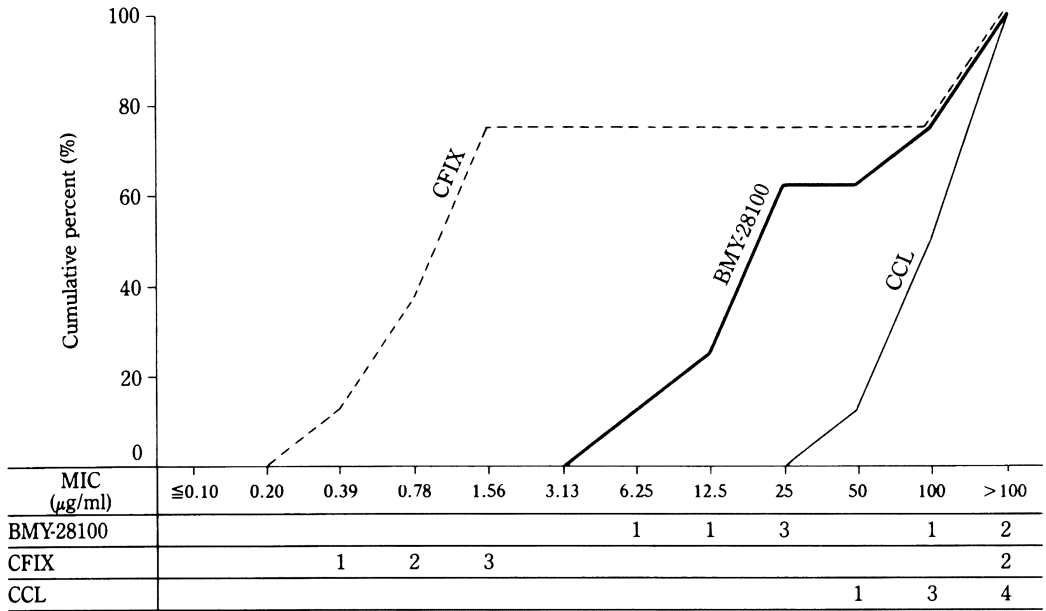


Fig. 7. Susceptibility of *Enterobacter aerogenes* (8 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

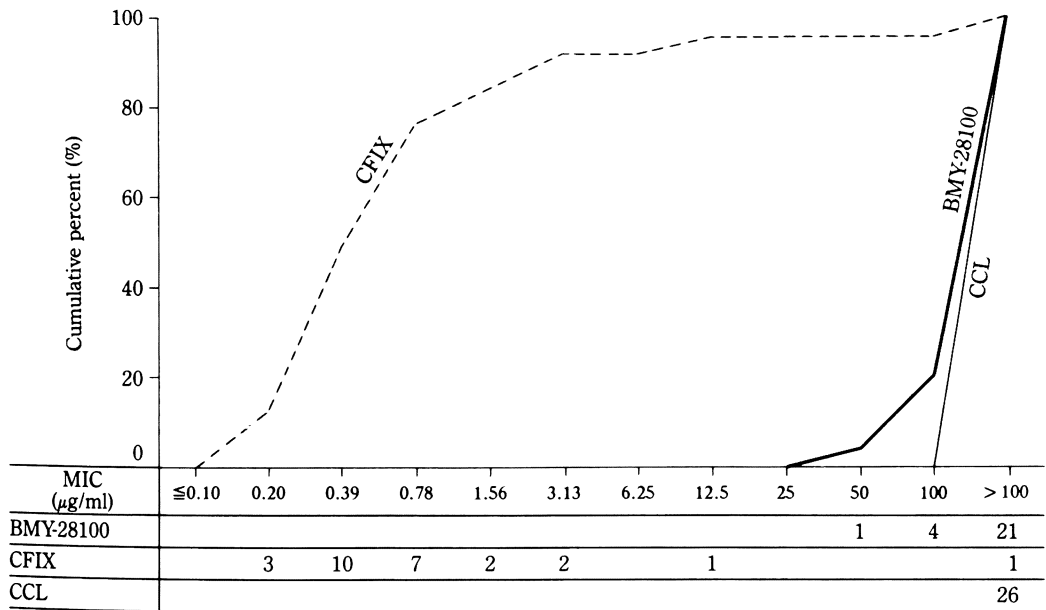


Fig. 8. Susceptibility of *Serratia marcescens* (26 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

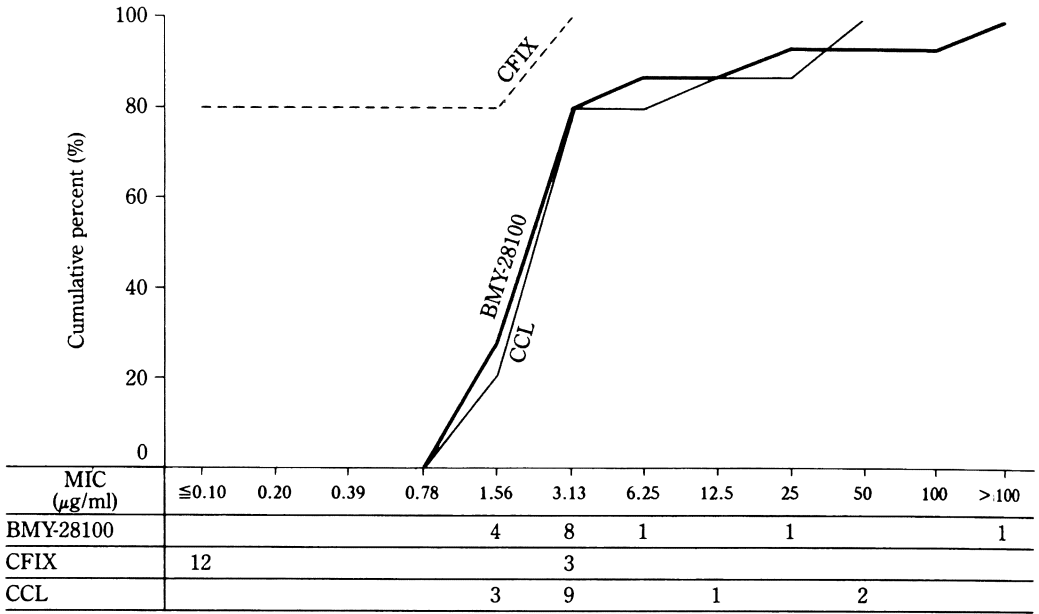


Fig. 9. Susceptibility of *Proteus mirabilis* (15 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

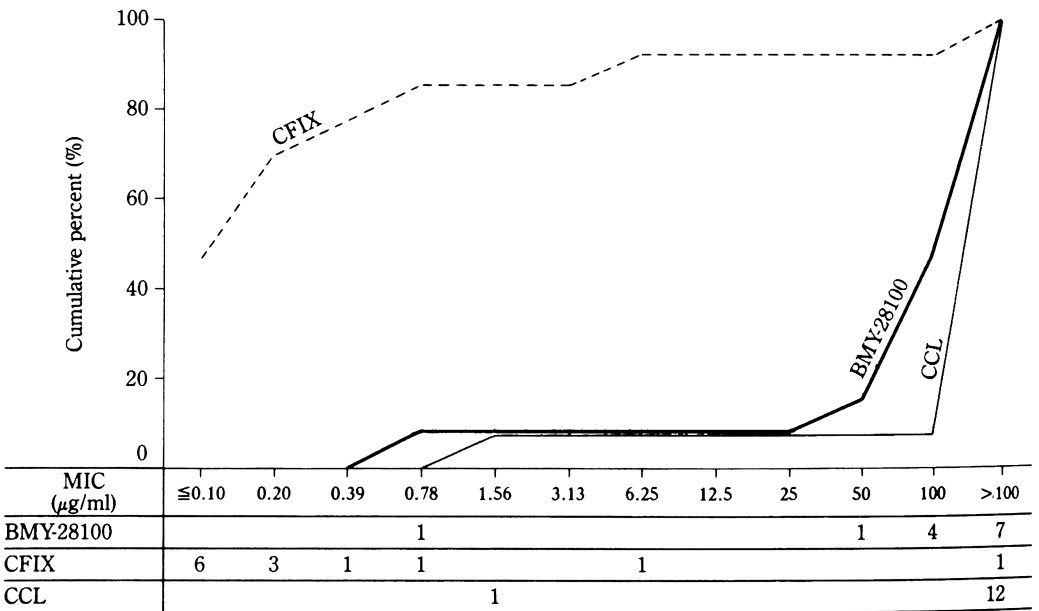


Fig. 10. Susceptibility of *Proteus vulgaris* (13 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

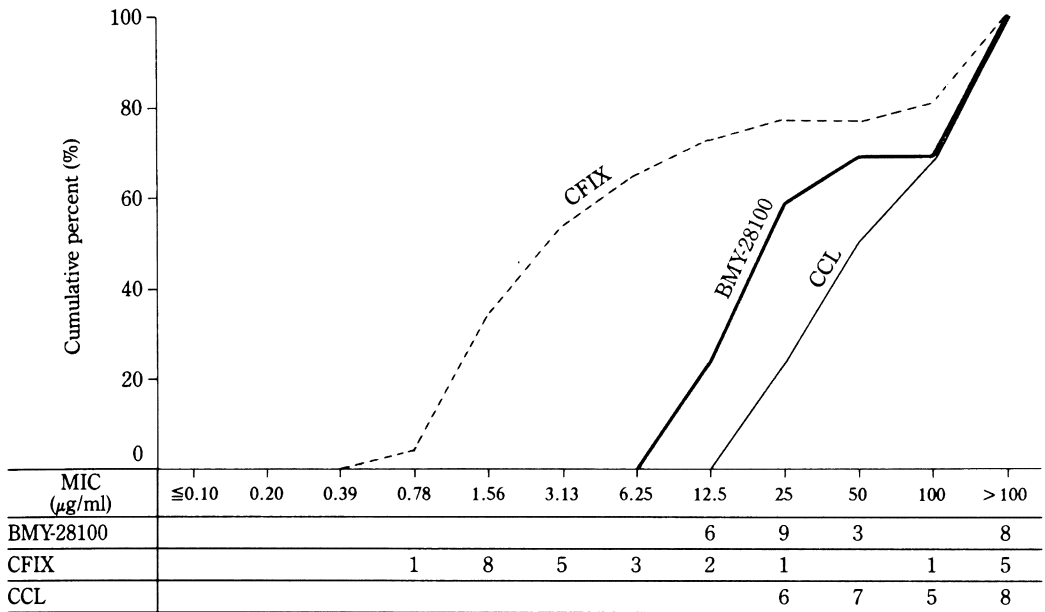


Fig. 11. Susceptibility of *Citrobacter* spp. (26 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).

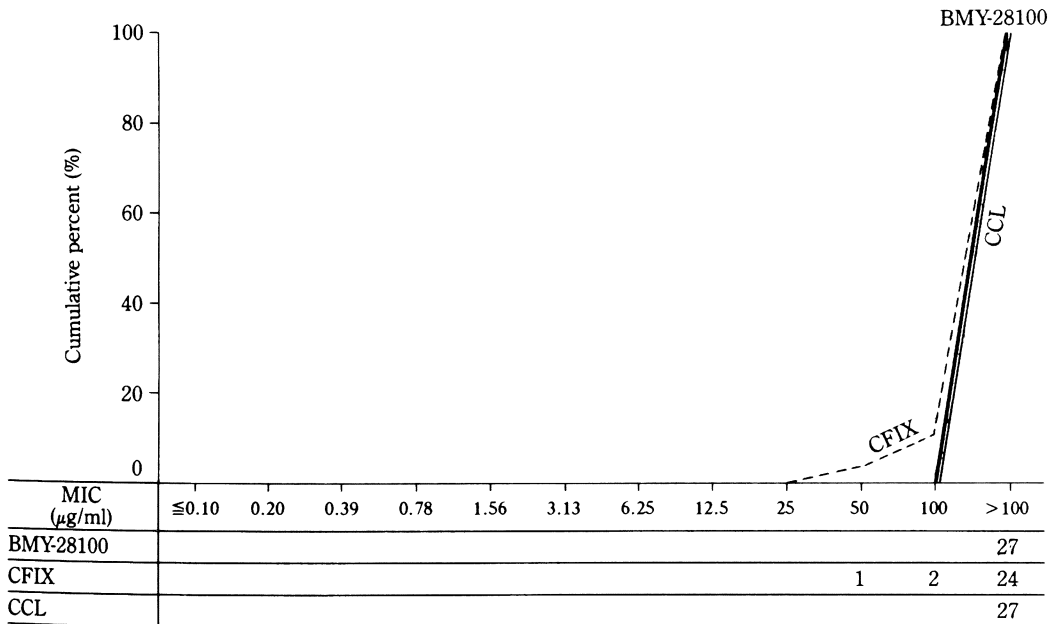


Fig. 12. Susceptibility of *Pseudomonas* spp. (27 strains) to BMY-28100, cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL).



うに、内服後30分には既に2.74~4.50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められ1~1.5時間後に8.60~10.16 $\mu\text{g/ml}$ の最高値となり、腸管からの吸収が良好であった。その後は徐々に減少するものの、6時間後も2.15~3.52 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高濃度が持続しており、8時間後には1.03~1.46 $\mu\text{g/ml}$ となり、10時間後が0.36~0.59 $\mu\text{g/ml}$ と減少した。これら4名の血清中濃度の平均値を図示したのがFig. 13であるが、1.5時間後に9.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、ほぼ4時間後まで5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度が持続し、6時間後に2.7 $\mu\text{g/ml}$ となり、8時間後に1.2 $\mu\text{g/ml}$ まで減少した。しかし、10時間後もなお0.5 $\mu\text{g/ml}$ が残存した。これらの成績からモーメント解析法により求められた薬動

力学的係数がTable 3で、その平均値でみると、最高血中濃度( $C_{\text{max}}$ )は9.38 $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期( $T_{1/2}$ )は1.7時間で、血中濃度対時間曲線下面積(AUC)が38.4  $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。また、平均薬物滞留時間は3.7時間で全薬物クリアランスが218.5 $\text{ml/min}$ となった。

このときのBMY-28100の尿中排泄状況をみたのがTable 4で、尿中BMY-28100濃度でみてみると、内服後2時間までが2.2~7.5 $\mu\text{g/ml}$ と最も高濃度で、2~4時間後が1.7~3.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4~6時間後が0.9~2.2 $\mu\text{g/ml}$ と徐々に低下するも比較的高濃度で、6~8時間後が0.4~0.7 $\mu\text{g/ml}$ とやや低値であった。これをBMY-28100の尿中排泄率でみると、最初の2時間が35~49%と高率

Table 2. Serum levels of BMY-28100 after oral administration of 500 mg of BMY-28100

Volunteer no.	Serum concentration of BMY-28100 ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0 (h)	
1	0	3.13	7.82	10.16	8.60	5.48	3.52	1.46	0.44	
2	0	4.50	9.38	7.82	6.25	3.91	2.15	1.03	0.52	
3	0	2.74	7.43	9.38	7.82	5.09	2.93	1.27	0.36	
4	0	2.74	6.25	8.60	7.04	4.69	2.35	1.07	0.59	
Mean $\pm$ SD	0	3.28 $\pm$ 0.84	7.72 $\pm$ 1.29	8.99 $\pm$ 1.00	7.43 $\pm$ 1.01	4.79 $\pm$ 0.67	2.74 $\pm$ 0.62	1.21 $\pm$ 1.20	0.48 $\pm$ 0.10	

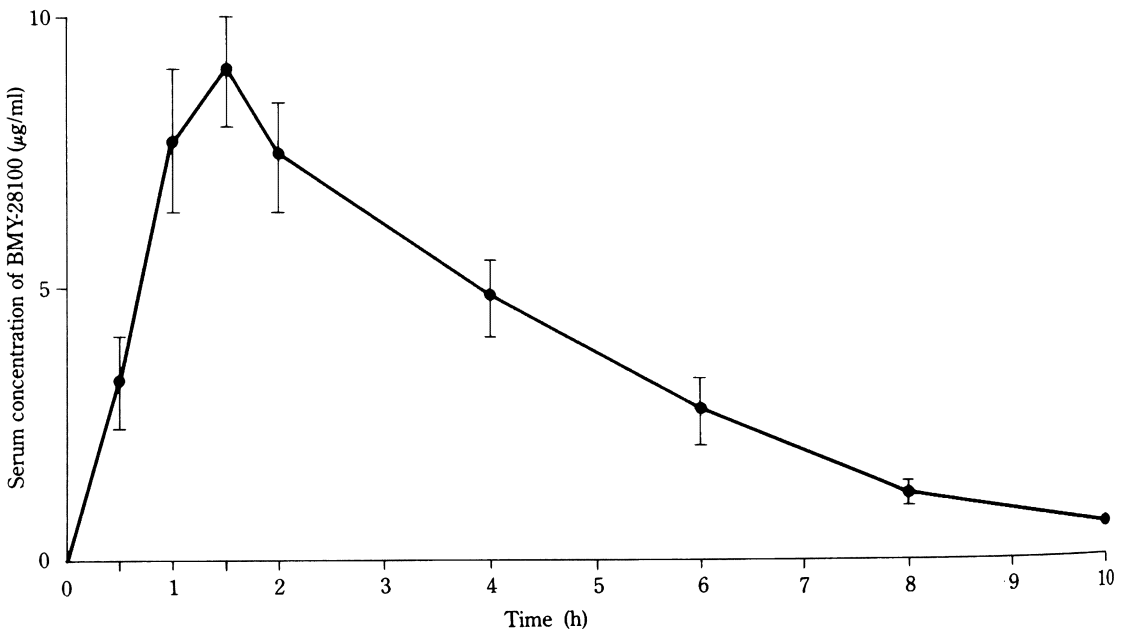


Fig. 13. Mean serum level of BMY-28100 in 4 healthy volunteers after oral administration of 500 mg of BMY-28100 (Mean  $\pm$  SD).

で、2~4時間も21~29%で、4~6時間が8~18%、6~8時間が6~8%で、8時間後までの累積尿中排泄率は84~92%と非常に良好であった。これらの平均値の累積尿中排泄率を図示したのがFig. 14で、平均8時間尿中排泄率は89.5%であり、4名のバラツキは比較的小さいものであった。

### 3. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科で経験されたBMY-28100使用例はTable 5に示す、20~73歳の男子5名、女子9名の計14名であった。疾患は肺炎3例、急性及び慢性気管支炎の急性増悪各1例、急性の扁桃炎及び咽頭炎各3例、急性膀胱炎2例、癩1例で、何らかの基礎疾患をもつ者が多く、難治性要因であるものも半数近くに認められた。起炎菌として検出されたものは、呼吸器感染症では*Haemophilus influenzae*が3例と多く、*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella catarrhalis*, *K. pneumoniae*によるものが各1例で、常在菌のみのものが4例と多かった。尿路感染症はすべて*E. coli*で癩の原因菌は検出できなかった。他の抗生物質が既に投与されていたのはceftidixim, Augmentin, Micamycinの3例にすぎなかった。

BMY-28100の使用量は大部分が1日1g、朝夕2回

の分服で、1例で1日4回の分服が行われた。また、2例が1日1.5g、1日3回の分服に増量された。使用期間は5~15日間が殆んどで、1例が28日間であった。

臨床効果は呼吸器感染症の11例では有効6例、やや有効3例、無効1例、判定不能1例で、有効率は60%であった。とくに急性扁桃炎及び咽頭炎の上気道感染症では5例が有効で、他剤の併用された1例が判定不能であった。一方、肺炎及び気管支炎の下気道感染症の5例では有効例は1例にすぎず、有効率は20%と低率であった。しかし、有効に近い例も含まれており、無効例は1例にすぎなかった。起炎菌別臨床効果をみると、*H. influenzae*による肺炎例は有効で、気管支炎例が無効であり、*B. catarrhalis*による気管支炎例では一時的に菌消失がみられたが、4週間後に再燃がみられ、やや有効にとどまった。*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*による上気道炎ではいずれも有効であった。常在菌のみで起炎菌の明らかでなかった肺炎の2例はともにやや有効にすぎず、上気道炎では有効であった。*E. coli*による急性膀胱炎の2例では有効、やや有効1例ずつで、有効率は50%であった。このやや有効例は自覚症状の改善はみられたものの、起炎菌の存続がみられた例であった。

Table 3. Pharmacokinetic parameters of BMY-28100

Volunteer no.	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (h·μg/ml)	MRT (h)	CL <sub>t</sub> (ml/min)	UR (%)
1	1.5	10.16	1.3	43.6	3.6	191	92.3
2	1.0	9.38	2.0	34.8	3.6	240	89.8
3	1.5	9.38	1.3	39.2	3.6	213	91.6
4	1.5	8.60	2.0	36.1	3.8	231	84.3
Mean	1.4	9.38	1.7	38.4	3.7	218.5	89.5
± SD	±0.3	±0.64	±0.4	±3.9	±0.1	±21.4	±3.6

MRT : mean retention time    AUC : area under the curve  
CL<sub>t</sub> : total clearance        UR : urinary excretion rate

Table 4. Urinary excretion rates of BMY-28100 after oral administration of 500 mg of BMY-28100

Volunteer no.	0	0 - 2 h			2 - 4 h			4 - 6 h			6 - 8 h			0 - 8 h
	C	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	R
1	0	42	5.88	49.4	42	3.44	28.9	36	1.172	8.4	48	0.584	5.6	92.3
2	0	90	2.657	47.8	73	1.72	25.1	55	0.938	10.3	70	0.469	6.6	89.8
3	0	30	7.52	45.1	28	3.752	21.0	40	2.192	17.5	56	0.704	7.9	91.5
4	0	80	2.188	35.0	50	2.50	25.0	75	1.173	17.6	95	0.352	6.7	84.3
Mean	0	60.5	4.73	44.3	48.3	2.85	25.0	51.5	1.37	13.5	67.3	0.527	6.7	89.5
± SD		±29.0	±2.37	±6.5	±18.8	±0.92	±3.2	±17.7	±0.56	±4.8	±20.6	±0.151	±0.9	±3.6

V : urinary volume (ml)    C : urinary concentration (μg/ml)    R : urinary excretion rate (%)

また、痛の1例は起炎菌の検索はできなかったが有効であった。以上、全症例での臨床効果は有効8例、やや有効4例、無効1例、判定不能1例で、有効率は61.5%であった。

細菌学的効果を見ると、起炎菌の明らかにできた9例では、3例が菌消失し、2例が菌減少して、4例で菌残存した。この菌残存した菌種は*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *E. coli*であり、菌消失率が低値であった。

副作用として、1例に腹部膨満感と口角炎が認められたが、症状は軽く、特別な処置を必要とするものではなかった。副作用の出現率は7.1%であった。BMY-28100使用前後の臨床検査値を表示したのがTable 6であるが、1例で明らかなGPT上昇が認められた。

### Ⅲ. 考 察

BMY-28100は Bristol-Myers 研究所株式会社で新しく開発された非エステル型の経口用セファロスポリン系抗生物質で、Fig. 1にみられるような, cefatrizine, cefadroxil といったものと一連の化合物である<sup>3)</sup>。それはいわゆる第一世代セファロスポリン系に属するもので、日常多用されているCCLの改良型とも云えるものである。そこで、BMY-28100の抗菌力はCCLと同様な

グラム陽性菌、陰性菌に対する広域性の抗菌スペクトルを有し、しかも *S. aureus* や *S. pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌に対して数倍の優れたものとなっている。同時に、BMY-28100の生体内での吸収、排泄、代謝の面でCCLより優れているとされている。そこで、われわれもBMY-28100について基礎的、臨床的検討を行った。

われわれの臨床分離菌に対するBMY-28100の抗菌力をみた成績では、*S. aureus*のMICはすべて0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$ で、明らかにCCLより2段階優れており、*E. faecalis*に対しても12.5  $\mu\text{g/ml}$ が大部分であるといった抗菌の改善が認められた。これはCFIXなどのいわゆる第三世代セファロスポリン系経口薬といわれるものにはない抗菌力である<sup>4)</sup>。しかし最近話題になっているメチシリン耐性*S. aureus*(MRSA)には抗菌力がないという成績が得られている<sup>1)</sup>。また、われわれの実施できなかった *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対するBMY-28100のMIC<sub>80</sub>が0.05, 0.20  $\mu\text{g/ml}$ と報告されている<sup>1)</sup>。一方、グラム陰性菌に対してはCCLとほぼ同等の抗菌力で、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては優れた抗菌力が認められたが、*Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *P. vulgaris*,

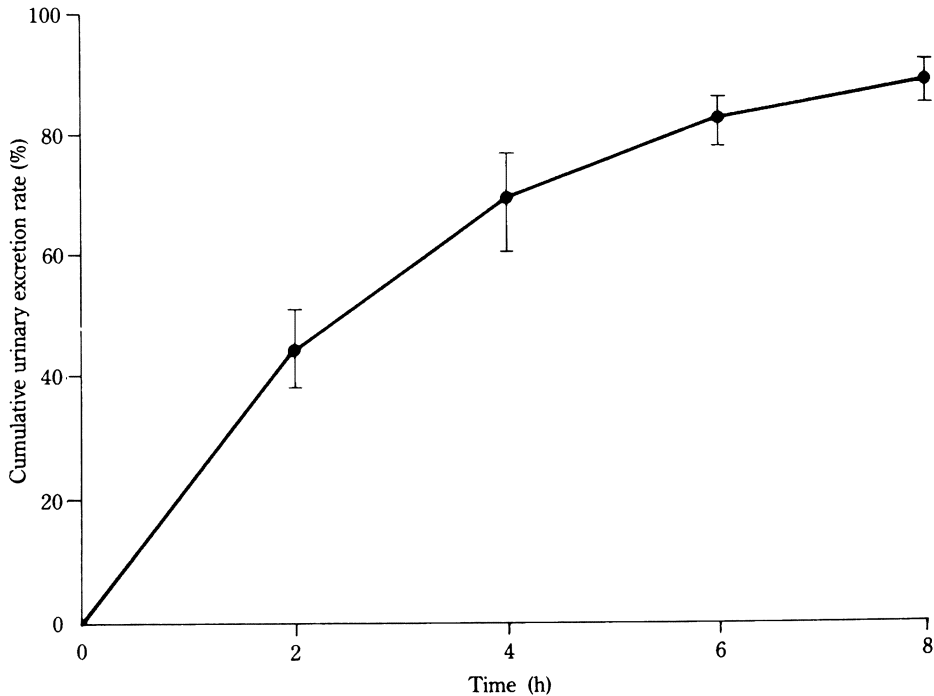


Fig. 14. Mean cumulative urinary excretion rates of BMY-28100 in 4 healthy volunteers after oral administration of 500 mg of BMY-28100 (Mean  $\pm$  SD).

Table 5. Clinical results of cases treated with BMY-28100

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Antibiotics given before	Dose of BMY-28100	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
1	22	F	pneumonia	-	<i>H. influenzae</i> (MIC : 6.25)	-	0.5 × 2 × 8	good	diminished	-
2	55	F	pneumonia	hypertention	normal flora	MOM	0.25 × 4 × 10	fair	unknown	-
3	73	M	pneumonia	hypertention pneumoconiosis	normal flora	-	0.5 × 2 × 15	fair	unknown	-
4	61	F	acute bronchitis	autoimmune hepatitis	<i>H. influenzae</i> (MIC : 6.25)	AMPC+CVA	0.5 × 2 × 11 0.5 × 3 × 3	poor	persisted	-
5	67	F	acute exacerbation of chronic bronchitis	Hasimoto' disease hypertention	<i>B. catarrhalis</i>	-	0.5 × 2 × 28	fair	persisted	-
6	36	M	acute tonsillitis	-	normal flora	unknown	0.5 × 2 × 3 0.5 × 3 × 7	good	unknown	-
7	20	F	acute tonsillitis	-	<i>S. aureus</i>	-	0.5 × 2 × 10	good	diminished	-
8	30	M	acute tonsillitis	atopic dermatitis	<i>S. pyogenes</i>	-	0.5 × 2 × 5 (CTM 2 × 3)	unknown	eradicated	-
9	70	M	acute pharyngitis	hypertention	<i>K. pneumoniae</i>	-	0.5 × 2 × 7	good	eradicated	abdominal fullness angular stomatitis
10	36	M	acute pharyngitis	-	normal flora	cefclimir	0.5 × 2 × 5	good	unknown	-
11	57	F	acute pharyngitis	old tbc	<i>H. influenzae</i> (MIC : 1.56) ( <i>M. pneumoniae</i> )	-	0.5 × 2 × 8	good	persisted	-
12	49	F	acute cystitis	SLE IHD	<i>E. coli</i>	-	0.5 × 2 × 5	good	eradicated	-
13	43	F	acute cystitis	DM	<i>E. coli</i>	-	0.5 × 2 × 5	fair	persisted	-
14	27	F	furuncle	ulcerative colitis	not tested	-	0.5 × 2 × 7	good	unknown	-

SLE : systemic lupus erythematoses

IHD : ischemic heart disease

DM : diabetes mellitus

tbc : tuberculosis

AMPC : amoxicillin

CVA : clavulanic acid

Table 6. Laboratory findings of cases treated with BMY-28100

Case no.	Age (y)	Sex	Hemalysis						ESR (1 h)	CRP	Liver function				Renal function				Urinalysis		Immunology CAT MpHA			
			Hb	RBC	Ht	WBC	N	E			Th	GOT	GPT	ALP	T-Bil	BUN	Cr	Na	K	Cl		prot.	sug.	
1	22	F	12.3	402	37.6	4000	35	1	18.6		1.2	19	13	149		12	0.6				-	-	128	20>
			12.1	394	36.6	4300	41	7	19.6			0.2	23	24		155	15							
2	55	F	13.7	474	42.1	9000	74	6	28.8	89	2+	26	21	104	0.3	18	0.8	142	4.6	101	-	-	8	20>
			13.4	456	40.3	8400	68	7	32.5	38	1+	29	29	98	0.3	20	0.8	143	4.1	104	-	-	16	20>
3	73	M	11.0	395	36.0	10400	53	4		135	2+	33	14	8.7		13	1.2	135	4.3	93	-	-	32	20>
			9.8	346	33.0	6100	59	4		60	1+	27	11	7.0		14	1.1	138	3.8	97	-	-		
4	61	F	15.5	468	45.4	11600	61	13	19.7	12	0.2	30	44	109	0.3	8	0.5	143	3.8	103	±	-		20>
			15.3	464	45.4	11800	77	0	22.3	60	3.2	35	52	124	0.5	8	0.5	142	3.3	102	+	-		20>
5	67	F	13.6	454	40.8	12300	89	1	19.3	27	2+	40	46	90	0.3	17	0.8	140	3.4	99	+	-	8	40
			13.8	459	42.4	10300	86	1	17.7	10	1+	38	46	72	0.4	19	0.9	143	3.4	98	-	-	32	20>
6	36	M	14.8	467	42.9	9600	56	0	15.7	2	4+	22	21	90	1.2	16	1.1	145	2.9	101	+	-		20>
			13.2	420	38.9	4500	22	3	17.1	3	1+	20	17	70	0.7	13	0.9	139	8.3	103	-	-		20>
7	20	F	12.7	410	37.5	7000	78	2	10.8	19	4.3	17	10	132	0.5	8	0.6	141	3.5	102	±	-	4	20>
			12.5	405	37.5	6800	64	2	32.8	14	0.2	14	10	139	1.0	10	0.8	146	4.1	108	-	-		
8	30	M	12.7	408	36.2	12300	73	2	20.2	7	1.0	27	31	72	1.1	14	0.8	142	4.2	104	-	-	16	20>
			12.7	417	36.8	6500	81	0	27.4	24	1.6	40	66	86	0.8	16	0.9	144	3.9	105	-	-	16	20>
9	70	M	14.6	469	41.8	7600	53	2	25.2	6	±	27	45	119	0.5	15	1.2	142	4.0	107	-	+	32	20>
			13.7	429	38.9	7400	43	2	24.3	6	±	25	47	103	0.6	15	1.2	142	3.7	106	-	#	32	20>
10	36	M	13.6	436	38.7	7570	53	10	22.4		±	19	21	95	1.1	15	0.9	144	3.4	103	-	-	256	40>
			14.7	476	42.2	8700	42	6	23.9		-	19	21	90	0.9	13	0.9	144	3.9	98	-	-	128	20>
11	57	F	12.6	401	37.9	3400	40	2	9.8	3	0.2	24	10	133		12	0.6				-	-	32	10>
			12.3	395	37.2	3200	45	1	13.3	6	0.2	27	10	146		12	0.8				-	-	8	80
12	49	F	11.9	384	36.5	8100			26.1	45	1.5	2	4	82		18	0.7	146	3.3	109	(+)	-		
			12.3	396	37.4	8400			29.6	52	1.4	13	7	93		16	1.0	145	3.8	106	(-)	-		
13	43	F	10.4	377	33.0	5500	57	0	26.3	15	0.2	10	7	135		11	0.7				(+)	-		
			10.9	385	34.2	4900	50	0	26.6	4	0.2	13	13	140	0.5	19	0.7				(-)	-		
14	27	F	12.0	443	37.5	5200			22.4	5	-	15	15	49	0.4	8	0.7	141	4.6	105	-	-		
			11.3	407	34.8	5500	37	3	23.4	4	-	14	10	44	0.3	10	0.7	142	4.0	107	-	-		

• Urinary nitrite reaction

*Citrobacter* spp.に対してはCFIXなどのような十分な抗菌力はなかった。また、*Pseudomonas* spp.には全く抗菌力が認められなかった。呼吸器感染症の起炎菌として多い *H. influenzae* や *B. catarrhalis* の MIC<sub>80</sub> はいずれも 6.25  $\mu\text{g/ml}$  とされ、嫌気性グラム陽性菌にも抗菌力が認められている<sup>1)</sup>。

BMY-28100の吸収、排泄については、健康成人の500mg空腹時の内服についてのみ検討したが、血清中濃度は内服30分後から比較的高い値が得られ、平均のC<sub>max</sub>は9.4  $\mu\text{g/ml}$ となり、T<sub>1/2</sub>は1.7時間とやや長く、AUCが38.4 h $\cdot\mu\text{g/ml}$ と大きく、有用性が高いといえる。CCLの500mg内服時のC<sub>max</sub>が8.5  $\mu\text{g/ml}$ で、T<sub>1/2</sub>が0.42時間であるとの成績<sup>5)</sup>と比較すると、BMY-28100の体内動態が優れたものであると云える。また、CFIXの200mg内服の場合にC<sub>max</sub>は2.0  $\mu\text{g/ml}$ にすぎない<sup>1)</sup>ことから、十分に臨床応用できると考えられる。さらに、血清中濃度に及ぼす食事の影響は比較的少なく、投与方法にあまり注意を必要としないのも利点と云える。われわれの例の平均8時間尿中排泄率は89.5%と非常に良効で、しかも代謝を受けていない。このことはまた腸管からの吸収が非常に良いことを証明している。

BMY-28100の臨床応用は呼吸器感染症11例、尿路感染症2例、皮膚化膿症1例の計14例にすぎなかったが、BMY-28100を1日1~1.5g、5~28日間の使用で、有効8例、やや有効4例、無効1例、判定不能1例であり、有効率は61.5%とやや低率であった。しかも、肺炎や気管支炎の下気道感染症の有効率が20%と非常に低率であったのが問題である。これらは基礎疾患と起炎菌の種類に問題があったと云えなくはない。また、BMY-28100の投与方法が1日1g、朝夕2回の分服としたことが関係していたかも知れない。わが国の内科領域における全国集計をみると、1日使用量が0.75~1.5g、1日3回の分服が多く、その臨床効果は呼吸器感染症で

74%、尿路感染症で86%、全体で75%と比較的良好な有効率が得られており<sup>1)</sup>、血清中濃度推移からみても、1日3回投与方法の方がよいのかも知れない。また、呼吸器感染症については急性の方が慢性のものよりグラム陽性菌による感染症の頻度が高いことや、基礎疾患の有無も関連して、急性呼吸器感染症の有効率が高いのは当然である。また、われわれの症例のように、扁桃炎ないし咽頭炎の場合にはグラム陽性球菌によることが多く、本剤が有用であると云える。

副作用として腹部膨満感と口角炎が1例に認められ、臨床検査値異常としてGPT上昇が1例に認められたが、いずれもさほど問題となるものではなかった。全国集計での副作用出現率は2.9%となっており、その主なものは消化器症状で、そのほかにアレルギー症状、中枢神経系異常などであった。臨床検査値異常変動もGOT、GPT上昇、好酸球増加といったものが多かった<sup>1)</sup>。

以上のことより、急性呼吸器感染症を中心に、感染症治療薬としてBMY-28100は安心して使用できると考えられる。

## 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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 澤江義郎、岡田 薫、柳瀬敏幸：Cefadroxilの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-2): 239~248, 1980
- 4) 澤江義郎、岡田 薫、熊谷幸雄、仁保喜之：Cefixime (CFIX)の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 33(S-6): 418~430, 1985
- 5) 副島林造、二木芳人：抗菌薬bセフェム系、臨床医 13(Supplement): 1276~1289, 1987

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BMY-28100

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI, TOSHIYUKI ISHIMARU, KOJI TAKAKI, NOBUYUKI SHIMONO and YOSHIYUKI NIHO  
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, and School of Health Sciences, Kyushu University,  
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

We performed basic and clinical studies on BMY-28100, a new oral cephalosporin antibiotic, and the results were as follows.

1) Antimicrobial activity : The MICs of BMY-28100 against various clinical isolates were determined. The MIC<sub>80</sub> was 1.56 µg/ml for *Staphylococcus aureus*, 12.5 µg/ml for *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli*, 6.25 µg/ml for *Klebsiella pneumoniae*, >100 µg/ml for *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, and *Proteus vulgaris*, 3.13 µg/ml for *Proteus mirabilis*, >100 µg/ml for *Citrobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. Its activity against Gram-positive cocci was stronger than that of cefaclor (CCL) and cefixime (CFIX). But against Gram-negative bacilli it was almost the same as that of CCL and much less than that of CFIX.

2) Serum concentration and urinary excretion : Serum concentrations of BMY-28100 were measured in four healthy volunteers given orally 500mg of BMY-28100 in a fasting condition. The peak mean serum concentration was 9.4 µg/ml after 1.4 h. T<sub>1/2</sub> was 1.7 h and the area under the curve (AUC) was 38.4 h·µg/ml. The mean 8-h cumulative urinary excretion rate was 89.5%.

3) Clinical efficacy : Three patients with pneumonia, 2 with bronchitis, 3 with tonsillitis, 3 with pharyngitis, 2 with cystitis, and 1 with furuncle were treated with BMY-28100 at a daily dose of 1.0-1.5g for 5-28 days.

Clinical response was good in 8, fair in 4, poor in 1, and unknown in 1 patient. The clinical efficacy rate was only 61.5%, being especially poor in lower respiratory tract infection. Abdominal fullness with angular stomatitis and elevation of GPT were observed in one patient each.