

欧米諸国においては主として液体希釈法による測定が行なわれており、WHO(WHO Expert Committee on Biological Standardization Twenty-eighth Report. WHO Technical Report Series, 610:98~128. 1977)もすでに標準法を定めていたが、近年この方法の省力化のため自動化、半自動化する機器が開発され、我が国にも導入されはじめた。

一方、国内においても寒天平板希釈法の省力化、半自動化を志向したいくつかの器具、機器が開発され、現在では日本化学療法学会の標準法といいながら、実際にはほとんどがその変法ともいふべきこれらの器具を用いているのが現状である。

近年ますます抗菌薬評価は国際的となり、諸外国で主として用いられている液体希釈法の半自動装置を用いてMICを測定する施設も増加する方向にあり、これらの方法と我が国の標準法、さらにその改良法によって測定されたMICが入り乱れて、混乱の様相を呈してきた。

そこで今回、清水喜八郎理事長の提案により、本学会理事会において、これらの諸条件を考慮したMIC測定法の再検討を行なうこととなった。

今回の学会では、これまでの検討結果をパネルによって紹介し、広く会員との討論ができるようにした。これまでに検討した各種の実験成績は膨大な量であるが、これらを整理し、寒天および液体希釈法の比較(施設、菌種、再現性など)を中心とし、MRSAや*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, 嫌気性菌などについても検討した結果を報告し、標準化の方向を提示した。

新薬シンポジウム：BMY-28100

司会にあたって

原 耕 平
長崎大学第二内科

小 林 宏 行
杏林大学第一内科

BMY-28100はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社で開発された非エステル型の経口用セフェム剤である。

BMY-28100はグラム陽性、陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを示し、特に*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*などのグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示す。健康成人に本剤を経口投与した時の血中濃度は投与後約2時間で最高濃度に達し、その半減期は約1.3時間である。尿中には投与後24時間ま

でに約70~80%が未変化体のまま排泄される。連続投与試験の結果、蓄積性は認められていない。

本剤は、急性、亜急性、慢性毒性試験、生殖試験、変異原性試験、抗原性試験および一般薬理試験等の前臨床試験成績並びに臨床第一相試験において安全性が確認された。

本剤の基礎的検討、臨床試験の概略について報告する。

(1) BMY-28100の抗菌力

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

目的：新しい経口cephem, BMY-28100の基礎的抗菌力を総合的に評価するため、基礎医学6施設、臨床26施設から報告された試験管内抗菌力、殺菌効果、 β -lactamasesに対する安定性、グラム陰性菌の外膜透過性、作用点、penicillin結合蛋白群(PBPs)に対する結合親和性、菌の形態に及ぼす影響、血清補体およびマクロファージ(M ϕ)との協力的殺菌作用、動物実験感染に対する効果等の諸成績をまとめた。

成績：第II相臨床試験で得られた26~268株の感受性*S. aureus* (MSSA), *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *C. difficile*, *P. magnus*, および*P. asaccharolyticus*に対するMIC₉₀はそれぞれ3.1, 3, 25, 0.05, 12.5, 3.13, 1.56, 3.13, 1.56, 0.78, 25, 1.56, および1.56 μ g/mlで、グラム陽性菌にはCCLの2~8倍強い抗菌力を示したが、強毒グラム陰性菌に対する抗菌力は、CCLと同程度であった。また本剤は在来型の経口cephemなので、CCL同様、*E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*等の弱毒グラム陰性桿菌や、*B. fragilis*等の嫌気性グラム陰性桿菌には抗菌力が弱かった。

BMY-28100はPCasesには安定だが、CEPasesにはCCLより安定性は高いが水解された。また本剤はグラム陽性菌にCCLやCEXより強い殺菌効果を示した。本剤は他のCEPs同様sub-MICで桿菌をフィラメント化した。

BMY-28100は*S. aureus*, *S. epidermidis*, および*S. pneumoniae*のPBPsにCCLよりも高い結合親和性を示し、*E. coli*の作用点にはCCLと同程度の結合親和性であった。

本剤の血清補体との協力的殺菌作用はCCLより強

かったが $M\phi$ との協力的食菌・殺菌作用は他の cephem と同程度であった。

BMY-28100 はマウス実験的腹腔内感染実験、マウス実験的肺感染症等に、その試験管内抗菌力を反影する *in vivo* 効果を示した。

結論：BMY-28100 はヒトにおける体内動態が、良ければ、免疫正常者の急性感染症、特にグラム陽性菌感染症に優れた臨床効果を示すことが期待される。

(2) 吸収・排泄・分布・代謝

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院

新セフェム系経口抗生剤 BMY-28100 の吸収、排泄、分布、代謝について 19 研究機関が検討した成績のまとめは次の通りである。

定量法：BMY-28100 の体液、組織内濃度は *B. subtilis* ATCC6633 株を検定菌とする bioassay 法および HPLC 法で測定されたが、両者の測定値はよく相関した。

吸収・排泄および分布：BMY-28100 を健康成人に 250 mg, 500 mg 単回経口使用したときの血清中濃度は使用後 2 時間に最高値 (C_{max}) の 7.26 $\mu\text{g/ml}$, 11.08 $\mu\text{g/ml}$ に達し、AUC はそれぞれ 21.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 42.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であって明瞭な dose response が認められた。また、両用量での 8 時間までの未変化体の尿中回収率は 78.1 ~ 80.1% であった。

食事の影響については空腹時、食後本剤 250 mg 経口使用したときの最高血清中濃度は 8.93 $\mu\text{g/ml}$, 6.11 $\mu\text{g/ml}$, AUC は 23.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 18.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $T_{1/2}$ はいずれも 1.2 時間であって、食事による影響は少ないものと思われた。

本剤を 1 日 500 mg (分 2) で 14 日間使用したときの血清中濃度は 1, 5, 27 回目とも使用後 2 ~ 3.5 時間に最高値の 4.79 ~ 5.64 $\mu\text{g/ml}$ に達し、AUC は 15.7 ~ 19.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $T_{1/2}$ はいずれも 1.2 時間であった。また使用後 12 時間までに 79.3 ~ 85.8% が未変化体で尿中に回収された。本剤の連続使用での蓄積性はみとめられなかった。

血中濃度を L-CCL と比較すると、 $T_{1/2}$ は短いものの C_{max} は高く AUC も有意に大きかった。また、プロベネドの影響を受け、 C_{max} , AUC および尿中排泄に有意な差が認められたことから、腎排泄機序として尿管分泌の関与が示唆された。腎機能障害例では障害の程度に応じ、 $T_{1/2}$ が延長し、尿中排泄は低下した。

喀痰中移行については、本剤 250 ~ 750 mg 使用後の最高喀痰中濃度はそれぞれ 0.36 ~ 4.11 $\mu\text{g/ml}$ で良好であった。

皮膚組織内移行については、本剤を 500 mg 使用したときの最高皮膚組織内濃度は使用後約 3 時間に 4.86 $\mu\text{g/g}$ に達した。

扁桃組織内移行をみると、本剤を 250 mg 使用したときの最高扁桃組織内濃度は使用後約 2 時間で 2.96 $\mu\text{g/g}$ に達した。

上顎洞粘膜組織内移行をみると、本剤を 250 mg 使用したときの最高上顎洞粘膜組織内濃度は使用後約 2 時間で 3.12 $\mu\text{g/g}$ であった。

子宮および子宮付属器内への移行については、本剤を 250 ~ 500 mg 使用したとき内膜、筋層、頸部、膈部、卵巣、卵管各組織への移行が良好であった。

代謝：本剤は生体内でほとんど代謝されることなく、大部分が未変化体のまま尿中に排泄される。

以上のように、BMY-28100 は $T_{1/2}$ および AUC が比較的大きく、また良好な組織移行性を示すことから、その抗菌力と併せて臨床的に有効な薬剤と考えられた。

(3) 内科領域

小林 宏行

杏林大学第一内科

全国 43 施設およびその関連施設において検討された BMY-28100 の内科領域各種感染症に対する成績を報告する。

582 例が集積され、臨床効果の解析対象となった症例は 560 例で、その内訳は呼吸器感染症 500 例、尿路感染症 58 例、その他の感染症 2 例であった。投与量は 250 mg 1 日 3 回が 287 例と最も多く、次いで 500 mg 1 日 3 回投与が 148 例であり、これらで全体の 77% を占めていた。なお、対象症例のほぼ 99% は軽症ないし中等症であった。

呼吸器感染症 500 例の有効率は 74.2% (371/500) で、その主なものは急性気管支炎 80.5% (95/115)、肺炎 79.2% (80/101)、慢性気管支炎 71.4% (75/105)、感染症の気管支拡張症 56.7% (34/60) であった。1 日投与量別の有効率は 250 mg 1 日 3 回投与 76.0% (193/254)、500 mg 1 日 3 回投与 78.7% (111/141) で、両投与群間において差はみられなかった。分離菌別の臨床効果は、グラム陽性菌例で 84.8% と高い有効率を示し、グラム陰性菌例で 62.6%、混合感染例で 77.3%、全体では 71.6% の有

効率を示した。

菌種別にみると、*S. aureus* 87.5%、*S. pneumoniae* 80.0%、*H. influenzae* 69.7%であったが、*P. aeruginosa* 17.6%と低かった。分離菌別細菌学的効果はグラム陽性菌で87.2%、グラム陰性菌で52.2%、混合感染で68.4%であり全体で65.8%の消失率を示した。菌種別にみると、*S. aureus* 83.3%、*S. pneumoniae* 89.7%であったが *H. influenzae* は56.2%とやや低かった。*H. influenzae* が消失しなかった32例中約1/2は気管支拡張症から分離されたものであった。*P. aeruginosa* は12.5%と低い消失率であった。

尿路感染症58例中の有効率は86.2% (50/58)であった。分離菌では *E. coli* が24例から分離され、その有効率は91.7%であった。また消失率は90.9%であった。全体の細菌学的効果は85.4%であった。

(4) 外科系領域

由良 二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、口腔外科、産婦人科、眼科の全国41研究協力機関で検討されたBMJ-28100について臨床成績を報告する。

投与例数は外科227例、皮膚科119例、耳鼻咽喉科215例、口腔外科100例、産婦人科67例、眼科73例で、そのうち初診後来院せず、副作用のため中止等の理由により29例が除外され、判定可能な症例は772例であった。

性別は男性384例、女性388例で、年齢構成では20歳代が最も多く、次いで30歳代で、多くは若年層に集まっていた。1日投与量は750 mg分3の症例が534例と全体の69.2%を占めており、投与日数では4～7日が多く、最長投与日数は22日間であった。

臨床効果は外科、皮膚科の症例を合わせた314例の皮膚軟部組織感染症中有効以上の症例は264例(84.1%)であった。耳鼻咽喉科領域(204例)では全体で有効率67.2%、このうち中耳炎89例中有効以上49.4%、副鼻腔炎33例中57.6%、扁桃炎62例中91.9%などであった。口腔外科領域(97例)では81.4%の有効率であった。また、産婦人科領域(61例)では95.1%、眼科領域(73例)では90.4%に有効であった。

外科系全体の分離菌別臨床効果は、単独菌感染の症例ではグラム陽性菌で81.5%、グラム陰性菌で67.4%、嫌気性菌で89.7%の有効率が得られた。さ

らに混合感染の症例に対しても81.9%の有効率が得られた。分離菌別細菌学的効果はグラム陽性菌で90.3%、グラム陰性菌で79.0%、嫌気性菌で100%、混合感染で83.2%の消失率が得られた。

前投与薬剤無効症例に対する臨床効果は、77例中著効20例、有効40例で77.9%の有効率であった。

以上、本剤は抗菌力、吸排をほぼ反映するような優れた成績が外科系の各科感染症で得られた。

(5) 泌尿器科領域

熊澤 浄 一

九州大学医学部泌尿器科

1. 一般臨床試験

全国52か所の泌尿器施設より集積された577例について検討を行ない、このうち除外・脱落の73例を除く504例について解析を行なった。

1日投与量は500～1,500 mgであったが、このうち500 mgは主に単純性膀胱炎に用いられたもので、複雑性尿路感染症では750 mgが最も多かった。

主治医判定による疾患別臨床効果は、単純性膀胱炎200例中188例(94.0%)、単純性腎盂腎炎9例中8例(88.9%)、複雑性膀胱炎228例中145例(63.6%)、複雑性腎盂腎炎60例中26例(43.4%)であった。

UTI薬効評価基準による判定では急性単純性膀胱炎141例中140例(99.3%)、複雑性尿路感染症247例中142例(57.5%)の有効率であった。

菌種別にみた細菌学的効果は、本剤の抗菌スペクトラムを反映して、グラム陽性菌では82.0%と高い消失率を示し、グラム陰性菌でも、*E. coli*、*Klebsiella* sp., *P. mirabilis*の3菌種についてはそれぞれ87.8%、89.3%、100%の高い消失率を示した。

2. 用量検討試験

BMJ-28100の至適用量を検討するため、複雑性尿路感染症を対象として、1日750 mg(分3)と1,000 mg(分2)の臨床効果並びに安全性を対照薬CCL 1日1,500 mg(分3)と比較検討した。

158例が集積され、94例について有効性が判定された。3群間の背景に差はなく総合臨床効果は750 mg群75.9%、1,000 mg群75.7%、CCL群67.9%で有意差は認められず、また安全性についても同様であった。

したがってBMJ-28100の投与量としては1日750 mgで充分と考えられた。

3. 比較試験

複雑性尿路感染症を対象としてBYM-28100 1日750 mg (分3) を対照薬 CCL 1日1,500 mg (分3) 5日間投与での有効性、安全性および有用性について二重盲検法により比較検討した。

264例が集積され、このうち除外72例、脱落6例を除く186例について有効性が検討された。

両群間の背景に差はなく、総合臨床効果はBYM-28100群82.4%、CCL群75.8%で有意差は認められなかった。

安全性は256例について検討され、副作用、検査値異常とも両群で差はなかった。

複雑性尿路感染症において、BYM-28100 1日750 mgはCCL 1日1,500 mgと同等の有効性および安全性を持つと考えられた。

(6) 副作用

松島 敏 春

川崎医科大学付属川崎病院第二内科

解析対象1,941例のうち副作用は56例(2.9%)に、68件認められた。主なものは消化器症状の46件で、そのうち下痢・軟便は15件であった。次いでアレルギー症状14件、中枢神経系異常6件であった。重症度別にみると軽度が50件で約3/4を占め、重度の副作用は2件のみであった。1日投与量別にみると、その発現件数の割合は750 mg投与例で3.4%、150 mg投与例で3.0%であり、投与量による差は認められなかった。

臨床検査値の異常変動は95例で認められ、GOT上昇35件、GPT上昇56件、好酸球増多14件が主なものであった。

臨床のまとめ

原 耕 平

長崎大学医学部第二内科

小林 宏 行

杏林大学医学部第一内科

1. 一般臨床試験

集積された症例は1,960例であり、うち124例が対象外疾患、感染症状不明確などの理由から除外すべき症例と判断され、1,836例を解析対象症例とした。

疾患別臨床効果は呼吸器感染症76.1%、尿路感染症75.6%、皮膚軟部組織感染症83.8%、耳鼻科領域感染症55.2%、産婦人科領域感染症94.3%、眼科領域感染症90.4%、および歯科・口腔外科領域感染症81.4%で全体では72.2%の有効率であった。1日投与量別の臨床効果では500 mg投与群で81.2%、750 mg投与群で77.2%、1,000 mg投与群で73.5%、1,500 mg投与群で76.8%であり、500 mg投与群で最も高い有効率であったが、これは500 mg投与群は、主として急性単純性膀胱炎に使用されたためである。分離菌別細菌学的効果はグラム陽性菌では*S. aureus* 82.7%、*S. epidermidis* 83.9%、CNS 94.7%、*S. pneumoniae* 92.2%といずれも高い消失率が得られ、グラム陽性菌全体では88.3%の消失率であった。グラム陰性菌では*E. coli* 87.9%、*K. pneumoniae* 70.4%、*H. influenzae* 61.4%の消失率でグラム陰性菌全体では69.8%の消失率であった。混合感染における消失率は69.6%であった。

2. 用量検討試験

複雑性尿路感染症を対象として、BYM-28100 1日750 mg (分3) および1,000 mg (分2) を対照薬 CCL 1日1,500 mg (分3) と比較検討した結果、3群間で臨床効果ならびに安全性に有意差は認められなかった。

3. 比較試験

複雑性尿路感染症を対象として、BYM-28100 1日750 mg (分3) を対照薬 CCL 1日1,500 mg (分3) と比較検討した結果、臨床効果ならびに安全性において両群間に有意差は認められなかった。