

Cefpiramide (SM-1652) に関する研究

二木芳人・中浜 力・川西正泰・松島敏春・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科学教室

新しい注射用セフェム系抗生剤である Cefpiramide (CPM, SM-1652) について基礎的・臨床的検討を行なった。

各種臨床分離株に対する本剤の MIC を測定し, Cefazolin (CEZ), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ) の抗菌力と比較した。*S. aureus* に対しては CEZ には劣るが, CZX, CPZ よりやや優れた成績であった。*E. coli*, *Klebsiella* に対しては CEZ, CPZ, CZX のいずれにも劣る成績であり, *Proteus* 属, *S. marcescens* では CEZ には優れるが CZX, CPZ よりは劣る結果であった。*P. aeruginosa* に対しては CEZ, CZX よりはやや良い成績であったが, 半数は 200 μ g/ml 以上の MIC を示し, CPZ より劣る成績であった。*Acinetobacter*, *P. cepacia* では全株 50 μ g/ml 以上の MIC であった。

本剤 1.0 g を 1 時間かけて点滴した後の最高血中濃度は 142~152 μ g/ml (平均 147 μ g/ml) であり, 2.0 g を 1 時間点滴静注後は 180~210 μ g/ml (平均 195 μ g/ml) であった。さらに点滴開始 8 時間後でも 1.0 g 投与の場合平均 23.7 μ g/ml, 2.0 g 投与の場合平均 45 μ g/ml と高い血中濃度が維持されていた。

臨床観察例は 14 症例であるが, 時期を異にして同一症例に 2 回使用した例が含まれている。投与方法は 5 例で 1 回 2.0 g, 1 日 1 回の点滴投与, 他は 1 回 1.0 g, 1 日 2 回の点滴とした。臨床効果は有効 10 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で, 副作用は 1 例で発疹を, また 2 例で投与後の肝機能検査値の異常を認めたが, いずれも投与中止後すみやかに正常化した。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は住友化学工業(株)と山之内製薬(株)とで共同開発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり, *Pseudomonas* 属を含めて広範囲なスペクトラムを有し, その抗菌活性も優れたものと考えられている。また従来のセフェム系薬剤に比べ血中濃度の持続が極めて長い点が大きな特徴の一つであるが, 連続投与においても蓄積性はないとされている¹⁾。

今回, われわれは, CPM について基礎的・臨床的検討を行ない若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は, *S. aureus* 209 PJC-1 株, TERAJIMA 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株および臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, indole positive *Proteus*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* で *S. aureus*, *K. pneumoniae*. *P. aeruginosa* はすべて喀痰より分離の株である。CPM の MIC は日本化学療法学会標準法に従い²⁾, heart infusion agar を用いた平板希釈法により測定し, 同時に Cefazolin (CEZ), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ) の MIC を測定し

て比較した。

2. 血清中濃度

肝・腎機能に異常を認めない呼吸器感染症患者を対象として, 3 例は 1 回 1.0 g, 1 時間点滴, 2 例には 1 回 2.0 g 1 時間点滴を行なったが, うち 1 例は 1 回 1.0 g 投与例と同一例に crossover で投与したものである。その後 8~12 時間後まで採血し血中濃度の測定は pH 7.4 の Sensitivity test agar を用い, *E. coli* NIHJ JC-2 株を指示菌とする平板カップ法にて行ない, 標準曲線は Moni-Trol I 希釈により求めた。

3. 臨床的検討

CPM 使用症例は 14 症例で, その内訳は肺炎 5, 慢性気管支炎 4, びまん性汎細気管支炎 2, 感染性気管支喘息, 敗血症および膀胱炎各 1 例であるが, そのうち肺炎と敗血症は同一例症例である。性別は女性 3 例, 男性 11 例, 平均年齢は 67.7 歳であった。使用量ならびに投与方法は, 1 回 1.0 g, 1 日 2 回点滴が 9 例, 1 回 2.0 g を 1 日 1 回投与したものが 5 例であり, 投与期間は 5~21 日間であった。

効果の判定は, 発熱, 喀痰, 胸部ラ音などの臨床症状および胸部 X 線所見, 赤沈値, 白血球数など検査所見の

Organisms	Antibiotics	No. of strains	≤ 0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200 μg/ml				
<i>P. aeruginosa</i>	CPM	50	1	1	1	2	4	6	4	5	3	25							
	CZX												1	3	8	36			
	CPZ												1	6	8	14	11	5	5
	CEZ												50						
<i>P. cepacia</i>	CPM	31				1	3	3	13	8	1	29							
	CZX												2	1					
	CPZ												1	30					
	CEZ												31						
<i>Acinetobacter</i>	CPM	44				3	12	13	4	4	13	23							
	CZX												2						
	CPZ												7	14	21				
	CEZ												2	42					

S. aureus 209 PJC-1; 1.56 μg/ml *E. coli* NIHJ JC-2; 3.13 μg/ml
S. aureus TERAJIMA; 3.13 μg/ml *K. pneumoniae* ATCC 27736; 25 μg/ml

改善の程度ならびに起炎菌の消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。さらに本剤投与前後の末梢血液、肝・腎機能の変化についても検索した。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1 脚註に示すように標準菌株のMICは *S. aureus* 209 PJC-1 株では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、TERAJIMA 株で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* NIHJ JC-2 株では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* ATCC 27736 株では 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床分離の *S. aureus*、*E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* 各々 50 株、indole positive *Proteus* 23 株、*P. cepacia* 31 株、*Acinetobacter* 44 株の CPM に対する感受性分布を Table 1 に示したが、いずれも 10^8 cells/ml の原液接種の場合の成績である。

S. aureus に対する CPM の MIC は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布を示し、CEZ には3段階程度劣るが、CZX、CPZ よりやや優れた成績であった。

E. coli 50 株では2峰性の MIC 分布を示し、25 株 50% は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止されたが、残りの 25 株は 200 $\mu\text{g/ml}$ もしくはそれ以上の MIC であり、他剤に比べて劣る成績であった。

Klebsiella に対する MIC は 1.56~>200 $\mu\text{g/ml}$ と広い分布を示したが、25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 22 株、44% が発育阻止される程度であり、CEZ よりも劣る結果であった。

P. mirabilis については 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 40 株、80% の発育が阻止され CEZ よりも1段階程度優れた成績であるが、やはり CZX、CPZ には数段階劣る成績であった。またインドール陽性の *Proteus* 23 株、*S. marcescens* 50 株についても全株 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、CPZ、CZX には数段階劣る結果であった。

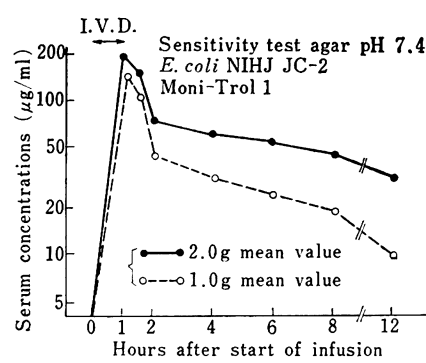
P. aeruginosa 50 株での MIC は、CEZ が全株、CZX は 36 株 72% が >200 $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示したのに対し CPM は 13 株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、22 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。しかし残りのうち 25 株は >200 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示しており、CPZ には劣る成績であった。

P. cepacia、*Acinetobacter* についてはいずれも CPM は 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であり、CPZ、CEZ とは同等、CZX には劣る結果であった。

2. 血清中濃度

2.0g、1時間点滴静注後の血清中濃度推移は2例で検討したが、Fig. 1 に示すように点滴終了時のピーク値は1例で 180 $\mu\text{g/ml}$ 、他は 210 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 195 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴静注開始後2時間値平均 74 $\mu\text{g/ml}$ 、4

Fig. 1 Serum levels of CPM



Case	Age	Sex	Dose (g)	Serum concentrations($\mu\text{g/ml}$)						
				1	1 $\frac{1}{2}$	2	4	6	8	12 hr
I.S.	62	M	2.0	180	133	66	58	55	45	32
T.T.	75	F	2.0	210	180	82	67	55	45	—
T.T.	75	F	1.0	142	—	—	—	—	32	—
S.K.	16	F	1.0	—	99	40	30	22	18	9
M.K.	77	M	1.0	152	120	49	35	27	21	—

時間値は平均 62.5 $\mu\text{g/ml}$ と高い値を維持しており8時間後においても 45 $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間後は1例のみ検討したが、32 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度であった。さらに3例について1.0g、1時間点滴後の血清中濃度推移を検討した結果、1時間後のピーク値は平均 147 $\mu\text{g/ml}$ で8時間後は平均 23.7 $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間後は1例で 9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床的検討

本剤使用症例 14 例の臨床成績を Table 2 に示した。びまん性汎細気管支炎の2例はいずれも *P. aeruginosa* による二次感染増悪であり、本剤1回 1.0g、12時間ごと1日2回点滴投与を行なった結果、1例は15日間の投与でも臨床症状の改善もなく喀痰中の菌も不変で無効であった。第2例は本剤投与前に gentamicin を1日 120mg 筋注で用いて無効であったので、本剤 1.0g、1日2回点滴を行なった結果菌陰性化は得られなかったが、解熱、膿性痰の減少、呼吸困難の改善が得られ、検査成績でも白血球数の正常化などが認められ7日間の使用で有効と判定された。

症例3~6の4症例はいずれも肺癌、慢性気管支炎あるいは重症のパーキンソン病などに肺炎を合併した症例であるが、3例で有効、1例で無効の成績であった。症例3のパーキンソン病に肺炎を併発した症例を Fig. 2 に示した。本剤開始後6日目以降解熱し、膿性痰の改善もみられ臨床経過は良好であったが、喀痰中の *Klebsiella* は消失せず一時 *S. aureus* も出現し、また白血球数、CRP などの検査値も一時悪化傾向を示した。しかし、

Table 2 Clinical effect of CPM

Case	Age Sex	Diagnosis	Causative organisms	Daily dose	Duration days	Evaluation		Side effects
						Bact.	Clinical	
1 M.F.	49 M	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	1.0×2	15	Persisted	Poor	—
2 T.N.	56 F	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	1.0×2	7	Persisted	Good	—
3 I.T.	68 M	Pneumonia Perkinsonisms	<i>Klebsiella</i>	1.0×2	21	Decreased	Good	GOT ↑ GPT ↑
4 T.O.	66 F	Pneumonia Lung cancer	Unknown	1.0×2	13	Unknown	Good	—
5 M.O.	63 M	Pneumonia Lung cancer	<i>H. influenzae</i>	1.0×2	7	Unknown	Poor	—
6 T.T.	75 F	Pneumonia Chronic bronchitis	Unknown	2.0×1 1.0×2	10 7	Unknown	Good	—
7 T.K.	66 M	Chronic bronchitis	<i>Klebsiella</i>	1.0×2	10	Eradicated	Fair	—
8 H.T.	80 M	Chronic bronchitis Lung cancer	<i>H. influenzae</i>	2.0×1	5	Eradicated	Good	—
9 M.K.	78 M	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	<i>Klebsiella</i>	2.0×1	5	Decreased	Good	GOT ↑ GPT ↑
10 T.I.	74 M	Chronic bronchitis Lung cancer	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	2.0×1	8	Eradicated	Good	—
11 I.T.	68 M	Sepsis Skin abscess	<i>S. aureus</i>	1.0×2	20	Eradicated	Good	Al-P ↑
12 T.Y.	55 M	Bronchial asthma Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	1.0×2	5	Eradicated	Fair	Eruption (+)
13 T.O.	71 M	Pneumonia	<i>Klebsiella</i> <i>H. influenzae</i>	2.0×1	14	Eradicated	Good	—
14 T.N.	80 M	Chronic cystitis Pulmonary tuberculosis	<i>E. coli</i>	1.0×2	6	Eradicated	Good	—

Fig. 2 Case 3 I. T. 68 y. o., M.,
Pneumonia, Perkinsonisms

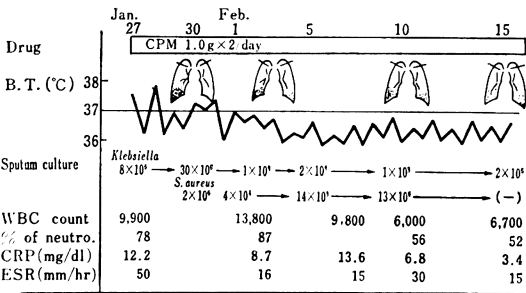
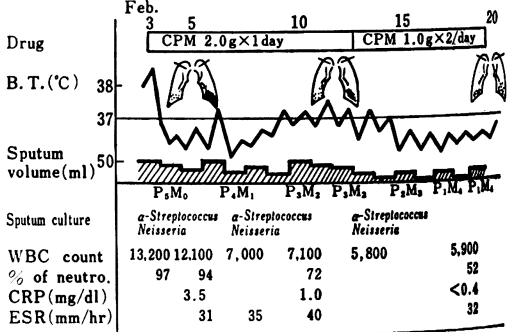


Fig. 3 Case 6 T. T. 75 y. o., F.,
Pneumonia, Chronic bronchitis



さらに継続して本剤を投与したところ、検査値の改善、菌の減少もみられ 21 日間の投与で有効であった。本剤の投与法は 1 例を除き 1 回 1.0g, 1 日 2 回の点滴静注であったが、慢性気管支炎に肺炎を合併した 75 歳女子に

ついては、当初 1 日 1 回 2.0g の点滴で陰影の改善、膿性痰の減少および白血球数の正常化をみて有効と考えられた。しかし、投与 10 日目においても 37.2~37.5℃ の微熱が持続するため、1 回 1.0g, 1 日 2 回の投与に変

更したところすみやかに解熱し以後経過は良好であった (Fig. 3)。

慢性気管支炎の4例は、起炎菌として喀痰より *Klebsiella* の分離されたものが2例、*H. influenzae* が1例、*Klebsiella* と *E. cloacae* の分離されたものが1例であったが、*Klebsiella* の認められた1例で1回 1.0g, 1日2回投与を行なってやや有効、他は1日1回 2.0g の点滴でいずれも有効であった。特に肺癌の混合感染の2例では5～8日間の使用で菌も陰性化し臨床的にも解熱、膿性痰の減少など明らかな改善を示した (症例 8, 10)。

症例 11 は症例 3 のパーキンソン病と同一症例であるが、下肢皮下膿瘍を原発として *S. aureus* による敗血症を来したものである。本剤 1.0g, 1日2回の点滴で2日目以降解熱傾向を示し血液培養からの菌も陰性化、検査成績も漸次改善し有効であった。

症例 12 の慢性気管支炎＋感染性喘息の55歳男子では、喀痰中に *S. pneumoniae* を認め本剤の投与を行っていたところ、投与5日目より顔面・前胸部を中心に発疹の出現を認め、本剤による副作用と考え投与を中止した。本剤による皮内反応は陰性であった。この時点で喀痰中の菌は陰性化しており、臨床的にも喘息症状の軽減等がみられていたため、臨床効果はやや有効とした。その他、*Klebsiella* による肺炎例ならびに *E. coli* による慢性膀胱炎の1例は各々菌陰性化、臨床症状の改善などが得られて有効であった。

以上14例に使用して、有効10、やや有効2、無効2で有効以上の有効率は71.4%であった。疾患別の有効率は Table 3 に示すとおりであり、また投与法別では1回 1.0g, 1日2回投与が9例中6例66.7%、1回 2.0g, 1日1回では5例 (内1例は途中で1回 1.0g, 1日2回に変更) 全例で有効であった。

臨床的副作用は1例で発疹を認めたが (症例 12)、この症例はその後 piperacillin の使用でも投与3日目に同様の発疹の出現がみられた。また本剤使用前後における臨床検査成績では Table 4 に示すように2例でS-GOT, S-GPT の上昇を、また1例ではAl-Pの上昇を投与後認めたが、いずれも投与中止後すみやかに正常化した。

III. 考 案

CPM は新しく開発された注射用セファロスポリン剤で、広い抗菌スペクトラムと良好な抗菌力を有するとされ、また血中濃度の持続が $T_{1/2}$ で4～5時間と既存のセファロスポリン剤に比べて長いことが大きな特徴の一つであるとされている。

われわれの検討においては、臨床分離の各種菌株に対する本剤の MIC は、*S. aureus* については CPZ, CZX

Table 3 Overall clinical efficacy of CPM

Diagnosis	No. of cases	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Pneumonia	5	4		1	80%
Chronic bronchitis	4	3	1		75%
Diffuse panbronchiolitis	2	1		1	50%
Others	3	2	1		67%
Total	14	10	2	2	71.4%

に優れる成績であったが、*E. coli* については50%が200 μ g/ml以上の耐性株であり、他剤に比べて劣る結果であった。また *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌群に対しても CEZ よりは良い成績であったが、CPZ, CZX には劣る MIC であった。また *P. aeruginosa* に対しては半数の株が >200 μ g/ml の耐性であり、CZX には勝るが CPZ には劣る結果であった。*P. cepacia*, *Acinetobacter* に対する MIC は CPZ とほぼ同等と考えられた。以上、本剤の抗菌力に関しては特に優れたものとはいえない成績であった。

本剤 1.0～2.0g 1時間点滴静注後の血清中濃度は、最高値は 1.0g で 147 μ g/ml, 2.0g では 195 μ g/ml (各平均値) と極めて高く、また8時間後においても各々 23.7 μ g/ml, 45 μ g/ml の血清中濃度が維持されていた。本剤の抗菌力は CZX³⁾, CPZ⁴⁾ など新しく開発されつつあるセフェム系抗生剤に比べやや劣る結果であったが、この長い血清中濃度の持続を合せて考えた場合、臨床効果は充分期待できるものと思われたので、主に呼吸器感染症例を対象として1日量 2.0g を1日1回もしくは2回の点滴で投与した。

臨床効果は、14例中有効10例、やや有効2例、無効2例で、有効以上の有効率は71.4%であった。特に肺癌の混合感染例でも4例中3例75%の有効率で、また1日1回 2.0g の投与でも主として慢性気管支炎に優れた臨床効果を示した。

原因菌別に細菌学的効果をみた場合 (Table 5)、やはり *P. aeruginosa* の2株はいずれも除菌されていないが、*Klebsiella* では消失3例、減少2例であり、*H. influenzae* でも2例で消失がみられた。その他、*S. aureus* や *S. pneumoniae* のグラム陽性菌では、全例除菌し得た。

副作用では1例で発疹、2例で肝機能検査の異常を認めたが、いずれも薬剤の中止後比較的短時間で消失もし

Table 4 Laboratory findings of patients treated with CPM

		M.F.	T.N.	I.T.	T.O.	M.O.	T.T.	T.K.	H.T.	M.K.	T.I.	I.T.	T.Y.	T.O.	T.N.
Ht (%)	Before	40.7	37.1	32.9	29.8	27.6	37.4	36.5	31.2	41.6	33.7	26.7	41.0	35.5	28.6
	After	43.1	32.1	26.7	29.2	27.5	31.3	34.2	31.9	43.0	32.4	22.9	41.1	37.2	30.3
Hb (g/dl)	Before	14.4	12.6	10.7	9.7	9.3	12.6	12.2	10.5	13.5	11.2	8.7	13.8	12.2	9.6
	After	14.8	10.7	8.7	9.8	9.3	10.1	11.3	10.8	14.5	11.2	7.2	13.8	12.9	10.0
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Before	456	422	383	313	310	416	392	335	451	363	312	441	403	307
	After	475	369	312	309	300	353	364	343	477	351	251	444	417	319
WBC ($/\text{mm}^3$)	Before	6,600	11,900	9,900	7,600	7,000	13,200	5,400	6,000	6,700	6,200	7,800	13,300	5,900	7,700
	After	12,000	6,000	7,800	6,600	12,500	5,400	5,200	3,700	5,700	6,800	6,500	11,500	5,000	7,300
S-GPT (i.u.)	Before	12	15	14	9	8	19	9	10	9	9	34	9	11	7
	After	27	10	34	7	11	22	8	11	41	7	36	9	12	13
S-GOT (i.u.)	Before	17	16	18	9	17	26	11	13	14	8	46	8	12	11
	After	14	15	46	11	30	39	12	17	46	11	17	9	11	18
Al-Pase (i.u.)	Before	40	107	72	66	43	62	45	84	53	27	53	52	61	52
	After	38	78	53	65	43	57	39	84	65	29	121	52	59	73
BUN (mg/dl)	Before	10	8	35	14	10	15	15	15	13	27	24	14	19	13
	After	14	11	24	16	13	16	18	11	14	9	8	15	17	13
Creatinine (mg/dl)	Before	0.9	0.5	0.7	0.7	0.9	0.8	0.7	1.0	1.0	0.8	0.5	0.8	1.1	0.6
	After	0.8	0.6	0.5	0.6	0.6	0.7	0.8	1.0	1.0	0.7	0.4	0.9	1.1	0.7

Table 5 Bacteriological evaluation of CPM

Organisms	No. of strains	Eradicated (%)	Decreased	Persisted
<i>Klebsiella</i>	5	3 (60)	2	1 (Unknown) 2
<i>H. influenzae</i>	3	2 (67)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	(0)		
Others	4	4 (100)		
Total	14	9 (64.3)	2	3

くは正常化をみている。S-GOT, S-GPT あるいは AI-P の上昇を認めた症例は同一例で、第 1 回目は 21 日間(総量 40 g), 第 2 回目は 20 日間(総量 38 g) と 2 回にわたり比較的長期投与を行なったものであるが、S-GOT, S-GPT は第 2 回の投与中に正常化し、AI-P も投与終了後 1 週間で正常化した。長時間の使用に際しては、本薬剤の体内動態の特異性からも充分の注意を要するものと考えられる。

以上 CPM は、その血清中濃度の持続性が長いことから、*in vitro* での抗菌力以上に高い臨床効果が得られたものと考えられる。しかし、このように体内に長く残存するような薬剤については、その蓄積性やそれにもとず

く副作用の発現などにつき今後もより詳細な検討が必要と考えている。

文 献

- 1) 第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムⅡ。SM-1652, 広島, 1981
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 3) 副島林造, 田野吉彦, 二木芳人, 松島敏春, 溝口大輔, 矢木 晋: Ceftizoxime (CZX) に関する研究。Chemotherapy 28(S-5): 380~387, 1980
- 4) 副島林造, 田野吉彦, 二木芳人, 松島敏春, 溝口大輔, 加藤 収: Cefoperazone(T-1551) に関する研究。Chemotherapy 28(S-6): 513~520, 1980

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIRAMIDE (SM-1652)

YOSHIHITO NIKI, CHIKARA NAKAHAMA, MASAYOSHI KAWANISHI,

TOSHIHARU MATSUSHIMA and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School.

The studies on antibacterial activity, serum levels and clinical efficacy of cefpiramide (CPM, SM-1652) were performed, and the following results were obtained.

1) Sensitivities of clinically isolated strains to cefpiramide were tested by the agar plate dilution method and compared with those of cefazolin (CEZ), ceftizoxime (CZX) and cefoperazone (CPZ). The MICs of cefpiramide against *S. aureus* were superior to those of CZX and CPZ. Antibacterial activities of cefpiramide against *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., and *S. marcescens* were also superior to CEZ but inferior to CZX and CPZ. The MICs of cefpiramide against *P. aeruginosa* were superior to those of CZX and CEZ, but 50% of those strains were resistant to cefpiramide.

A 50 $\mu\text{g/ml}$ or higher concentrations were necessary to inhibit the growth of *Acinetobacter* or *P. cepacia*.

2) After doses of 1.0 g and 2.0 g of cefpiramide were administered by means of intravenous drip infusion during one hour, the maximum serum levels of cefpiramide were 147 $\mu\text{g/ml}$ and 195 $\mu\text{g/ml}$ mean value respectively. Even at 8 hours after the start of infusion, the serum concentration maintained high levels of 23.7 $\mu\text{g/ml}$ and 45.0 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

3) A daily dose of 2.0 g of cefpiramide was administered to 14 cases. Ten cases responded well to the treatment, two were fair, but the remaining two were poor. As a side effect of cefpiramide, skin eruption was observed in 1 case, and abnormality of transaminase and alkaline-phosphatase were observed in 2 cases.