

## Cefpiromeの基礎的、臨床的検討

向野賢治・小貫圭介・戸原震一・武田誠司・千原純一  
福岡大学医学部第2内科\*

瀧井昌英

北九州市立小倉病院

新セフェム系抗生剤cefpiromeの基礎的、臨床的検討を行った。腎不全患者9例にcefpirome 1gを静注し、その体内動態を検討した。透析時及び非透析時の静注後5分値は、それぞれ平均101.6, 103.9  $\mu\text{g/ml}$ 、 $\beta$ 相における半減期( $T_{1/2\beta}$ )は平均4.5, 19.8時間、血漿中濃度-時間曲線下面積( $\text{AUC}_{0-\infty}$ )は平均287, 1762  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

臨床的検討は、肺炎7例、慢性気管支炎1例、急性腎盂炎1例、急性腎盂腎炎1例を対象として行い、マイコプラズマ肺炎2例およびリウマチ性間質性肺炎(疑)の計3例は除外した。臨床効果は著効5例、有効4例、やや有効1例であり、有効率90.0%であった。細菌学的効果は、起炎菌の明らかなものは全て菌消失を認めた。自覚的副作用は全例に認められなかったが、2例に臨床検査値の異常を認めた。

**Key words** : Cefpirome, Renal dysfunction, Pharmacokinetics, Clinical results

Cefpirome(CPR)は、7位に2-aminothiazolyl基、3位にcyclopentenopyridine基を有する注射用セフェム系抗生物質である。本剤は、いわゆる第4世代セフェム系であり、従来の第3世代セフェム剤と比較し、より広範な抗菌スペクトルを有している。とりわけ、*Staphylococcus aureus*に対し第1世代セフェム剤と同等の抗菌力が認められているが、他にも*Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*等に優れた抗菌力を有している<sup>1-3)</sup>。

$\beta$ -lactamaseに対しては安定で、その親和性は低い。健常成人における血中半減期は約1.7時間であり、24時間以内に80~90%が未変化体のまま尿中に排泄される<sup>4)</sup>。

今回、われわれは腎不全患者での安全性を検討する目的で、血液透析を施行している腎不全患者にCPRを静注した時の体内動態を検討した。また、内科領域における細菌感染症患者に対してCPRを使用し、その有効性、安全性について検討したので報告する。

### I. 対象と方法

#### 1. 透析患者における体内動態

##### 1) 対象

福岡大学病院第二内科において血液透析を施行している腎不全患者を対象に、年齢35~69歳、Creatinine Clearance(Ccr)が5ml/min以下の9例(男性6例、女性3例)の体内動態を血液透析(HD)時及び非透析(off-HD)時でcross-over法により比較検討した(Table 1)。全症例

共に、血液透析療法を開始後3カ月以上を経過している安定期透析患者であり、最近4週間は抗生剤の投与を行っていない者を選定した。CPRの皮内反応試験を実施、陰性であることを確認し、同意を取得後に本試験を開始した。

なお、本試験は1989年1月から11月までの11ヶ月間に実施した。

##### 2) 透析及び投与方法

HDは4時間行い、dialyzerはAMSD08M(旭メディカル社製キュプロファン膜)を使用した。

薬剤の投与は、CPR 1gを注射用生理食塩液20mlに溶解し、3分間かけて静注を行った。また、HD時の検討ではHD開始直後に静注を行った。

##### 3) 検体採取

HD時では投与後5.30分、1, 2, 4時間に、off-HD時では投与後5.30分、1, 4, 12, 24時間に血液を採取し、血漿を分離後測定時まで-20℃で保存した。また、可能な限り尿の採取も行った。

##### 4) 濃度測定及び薬物動態の解析

血漿中及び尿中濃度の測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするthin-layer paperdisc法によるbioassay法によって行った。測定下限値は血漿中では0.39  $\mu\text{g/ml}$ であり、尿中では0.20  $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、測定は(株)三菱油化ビーシーエルで実施した。Pharmacokinetics parametersはtwo compartment modelを用い、測定された各血漿中濃度値からGauss-Newton法により

\* 〒814-01 福岡市城南区七隈7-45-1

算出した。最高血漿中濃度は投与後5分の測定値を採用し、その他の各パラメーターはcompartment modelから算出した。

## 2. 臨床的検討

### 1) 対象

福岡大学病院および関連施設に入院した患者13例で、内訳は呼吸器感染症11例、尿路感染症2例であった。

### 2) 投与方法

全例において1回1gを注射用生理食塩液100mlに溶解し、1日2回朝夕に30～60分かけて点滴静注した。

### 3) 効果判定

臨床効果は、臨床症状、検査所見の推移から、著効・有効・やや有効・無効・判定不能の5分類で判定した。

細菌学的効果は、起炎菌(推定を含む)により、消失・減少・菌交代・不変・判定不能の5分類で判定した。

### 4) 副作用

随伴反応、臨床検査値の異常化(悪化)について、副作用か否かの判定を行った。

## II. 成績

### 1. 血液透析患者における体内動態

HD時及びoff-HD時の血漿中濃度をTable 2に、両者平均値の推移をFig. 1に示した。投与後5分間の血漿中濃度はHD時で101.6  $\mu\text{g/ml}$ 、off-HD時で103.9  $\mu\text{g/ml}$ とほぼみられなかった。その後、HD時の濃度推移は漸減し、HD終了時である投与後4時間には19.9  $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、off-HD時では濃度の減衰は僅かであり、投与後4

Table 1. Background of hemodialysis patients

Patient no.	Sex	Age (y)	Body weight (kg)	Hight (cm)	Cr (ml/min)	Underlying disease
1	M	65	61	174	5	CGN
2	F	36	47	158	1.6	N S
3	F	35	56	155	2	CGN
4	M	69	52	159	4	CGN
5	M	66	53	161	3.5	CGN
6	M	66	62	170	5	CGN
7	M	51	56	167	5	D M
8	F	57	50	150	3	CGN
9	M	42	70	164	4.9	CGN
Mean $\pm$ SD		54.1 $\pm$ 13.6	56.3 $\pm$ 7.1	162 $\pm$ 7.5	3.8 $\pm$ 1.3	

CGN: chronic glomerulonephritis

N S: nephrosclerosis

D M: diabetes mellitus

Table 2. Plasma concentration of cefpirome after a single 1 g intravenous injection in hemodialysis patients

Time after administration	Plasma concentration of cefpirome ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	on-hemodialysis					off-hemodialysis					
	5 min	30 min	1 h	2 h	4 h	5 min	30 min	1 h	4 h	12 h	24 h
Patient no. 1	69.3	49.4	36.7	23.8	15.9	97.6	70.5	59.2	50.5	39.5	29.7
2	132	104	72.8	60.3	36.7	125	90.6	83.3	69.4	53.6	29.8
3	87.9	53.0	36.6	24.8	12.5	77.0	63.4	62.7	56.5	39.7	27.1
4	143	53.4	23.9	22.1	16.3	139	79.2	—	55.1	47.0	27.6
5	87.2	58.8	40.9	25.8	15.3	128	90.5	79.9	67.2	47.7	37.7
6	101	70.2	48.1	31.5	23.5	69.8	56.6	50.9	35.2	24.1	18.9
7	85.3	56.4	37.2	28.8	16.9	119	—	69.4	54.8	48.3	25.2
8	123	77.8	64.8	49.3	29.5	106	72.4	58.5	52.9	40.4	29.7
9	85.3	57.2	42.4	21.7	12.4	73.7	65.3	51.7	43.5	34.0	11.4
Mean $\pm$ SD	101.6 $\pm$ 25.2	64.5 $\pm$ 17.3	44.8 $\pm$ 15.2	32.0 $\pm$ 13.6	19.9 $\pm$ 8.3	103.9 $\pm$ 25.8	73.6 $\pm$ 12.4	64.5 $\pm$ 12.1	53.9 $\pm$ 10.6	41.6 $\pm$ 8.9	26.3 $\pm$ 7.5

時間で53.9  $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後24時間においても26.3  $\mu\text{g/ml}$ を維持していた。

また、Pharmacokinetics parametersをTable 3に示した。HD時及びoff-HD時の $\beta$ 相における半減期( $T_{1/2\beta}$ )は平均4.5(2.1~12.1)及び19.8(11.5~30.9)時間であり、血漿濃度-時間曲線下面積( $\text{AUC}_{0-\infty}$ )は平均287(161~566)及び1762(952~2212)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。HDにより $T_{1/2\beta}$ の短縮及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の低下が認められた。Central compartmentにおける見かけの分布容積( $V_{dc}$ )には両者に差は見られなかったが、steady stateにおける見かけの分布容積( $V_{dss}$ )はHD時では約20%高値を示した。全身クリアランス( $\text{CL}_{\text{tot}}$ )はHDにより6.8倍増加した。

1例のみであったが尿中濃度を測定した結果、HD終了直後(投与後4時間)までの累積尿中排泄率は0.8%であり、

off-HD時では投与後6時間までの累積尿中排泄率は2.5%であった(Table 4)。

## 2. 臨床的検討

### 1) 臨床効果

対象となった13例の一覧表をTable 5に示す。呼吸器感染症11例のうち、2例がマイコプラズマ肺炎、1例が

Table 4. Excretion of cefpirome after a single 1 g intravenous injection in hemodialysis patients

Patient no. 3	On-hemodialysis	Off-hemodialysis	
		0~2	2~6
Time (h)	0~4	0~2	2~6
Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	146	175	335
Urinary recovery excretion (%)	0.76	0.70	1.84

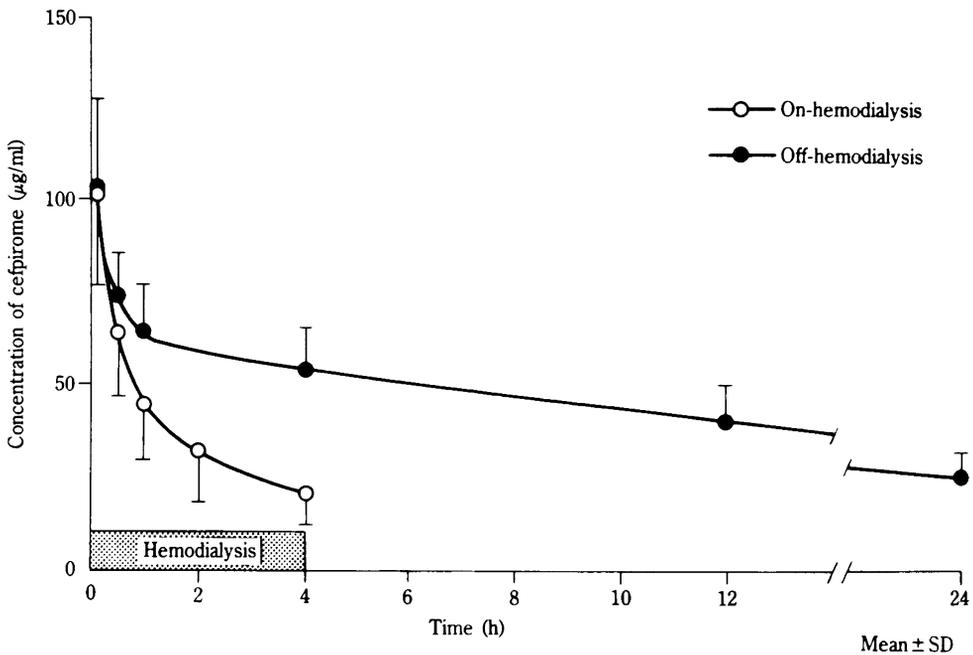


Fig. 1. Mean plasma concentration of cefpirome after a single 1 g intravenous injection in hemodialysis patients (n=9, cross-over method).

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefpirome after a single 1 g intravenous injection in hemodialysis patients

	$C_5 \text{ min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	$\text{Kel}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$V_{dc}$ (l)	$V_{dss}$ (l)	$\text{CL}_{\text{tot}}$ (ml/min)
On-hemodialysis	101.6 $\pm 25.2$	286.6 $\pm 132.3$	0.35 $\pm 0.17$	4.52 $\pm 3.07$	0.45 $\pm 0.16$	9.26 $\pm 2.50$	19.82 $\pm 6.71$	68.00 $\pm 24.48$
Off-hemodialysis	103.9 $\pm 25.8$	1762.3 $\pm 388.4$	0.34 $\pm 0.45$	19.78 $\pm 5.80$	0.070 $\pm 0.018$	9.04 $\pm 3.07$	16.35 $\pm 5.02$	10.03 $\pm 3.05$

Mean  $\pm$  SD

リウマチ性間質性肺炎(疑)であったので除外症例とし、残り8例について検討した。症例は肺炎7例、慢性気管支炎1例で年齢は38歳から80歳までで平均68.2歳であった。性別は、男性3例、女性5例であった。基礎疾患を

有する症例は4例、有しない症例は4例であった。臨床効果は著効4例、有効3例、やや有効1例であった。尿路感染症の2症例はそれぞれ、急性腎盂炎、急性腎盂腎炎であり、21歳と19歳の女性で著効1例、有効1例であ

Table 5. Clinical response to cefpirome in RTI

No.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose duration	Clinical efficacy	Bacterial effect	Side-effects
1	83 M	45.0	pneumonia	CVA	<i>S. pneumoniae</i> MIC: $\leq 0.05$	1 g $\times$ 2 15 days d.i.	excellent	eradicated	(-)
2	38 M	61.4	pneumonia	(-)	<i>S. aureus</i> $1 \times 10^6 \rightarrow (-)$	1 g $\times$ 2 15 days d.i.	good	eradicated	(-)
3	77 F	37.0	pneumonia	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^9 \rightarrow (-)$ MIC: $\leq 0.05$	1 g $\times$ 2 5 days d.i.	excellent	eradicated	(-)
4	69 F	42.5	pneumonia	IHD CHF	<i>S. aureus</i> $5 \times 10^8 \rightarrow (-)$ MIC: 0.78	1 g $\times$ 2 5 days d.i.	fair	eradicated	(-)
5	80 F	50.0	pneumonia	DM CHF angitis	NF	1 g $\times$ 2 7 days d.i.	excellent	unknown	(-)
6	62 F	35.0	pneumonia	(-)	NF	1 g $\times$ 2 7 days d.i.	excellent	unknown	(-)
7	79 F	51.0	pneumonia	DM	<i>K. oxytoca</i> $5 \times 10^5 \rightarrow (-)$ MIC: 0.05	1 g $\times$ 2 14 days d.i.	good	eradicated	eosino $\uparrow$ baso $\uparrow$
8	60 M	48.0	chronic bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> MIC: 0.78	1 g $\times$ 2 8 days d.i.	good	eradicated	(-)
9	21 F	52.0	acute pyelitis	(-)	<i>E. coli</i> $1 \times 10^4 \rightarrow (-)$ MIC: $\leq 0.05$	1 g $\times$ 2 7 days d.i.	good	eradicated	(-)
10	19 F	51.0	acute pyelonephritis	(-)	<i>E. coli</i> $1 \times 10^6 \rightarrow (-)$	1 g $\times$ 2 8 days d.i.	excellent	eradicated	eosino $\uparrow$
11	73 F	47.0	pneumonia	rheumatoid arthritis	NF	1 g $\times$ 2 8 days d.i.	unknown	unknown	(-)
12	40 M	46.0	mycoplasma pneumonia	epilepsy	NF	1 g $\times$ 2 5 days d.i.	unknown	unknown	(-)
13	23 M	63.0	mycoplasma pneumonia	(-)	NF	1 g $\times$ 2 3 days d.i.	unknown	unknown	(-)

IHD: ischemic heart disease DM: diabetes mellitus CVA: cerebral vascular accident  
CHF: congestive heart failure NF: normal flora

た。

## 2) 細菌学的効果

呼吸器感染症8例中、起炎菌の明らかなものは6例で、その内訳は、*S. aureus* 2例、*Branhamella catarrhalis* 2例、*Streptococcus pneumoniae* 1例、*Klebsiella oxytoca* 1例であり、CPR投与により全例において菌消失を認めた。

尿路感染症2例とも、尿培養より*Escherichia coli*を有意に検出したが、CPR投与により消失した。

## 3) 副作用および臨床検査値異常

自覚的副作用は13例中1例も認められなかった。臨床検査値では2例(15.4%)において、軽度の異常変動を認めた(Table 6)。すなわち、症例7で、好塩基球(0%→2%)好酸球(2%→8%)の増多を認め、また症例10で好酸球の増多を認めた。しかし、症例7では投与終了2週間後の検査で、症例10では投与終了1週間後の検査でそれぞれ正常化がみられた。また症例8において血清トランスアミナーゼの上昇が認められたが、入院後の検査で部分的総胆管閉塞が指摘されたために、抗生剤投与によるものと判定できなかった。

## Ⅲ. 考 察

CPRを健康成人に投与した際の $T_{1/2}$ は1.7時間であり、その大部分が8時間までに未変化体で尿中より排泄される。また、Ccrの低下に伴う排泄の遅延が報告されている<sup>4)</sup>。一般に広域ペニシリン剤、セフェム剤の多くは透析性が認められているが<sup>5)</sup>、carumonamの様に透析性が

低いものも存在する<sup>6)</sup>。CPRの透析性に関しては今までに報告がなかったので、今回Ccr 5ml/min以下の透析患者9例に対して、CPRのHD時とoff-HD時の血漿中濃度を比較検討した。その結果、HDにより血漿中濃度推移は漸減され、 $T_{1/2}$ はoff-HD時で平均19.8時間であったが、HD時では平均4.5時間と短縮された。AUC<sub>0-∞</sub>の低下も顕著であった。CL<sub>tot</sub>ではHDにより6.8倍の増加が認められた。

1例のみの成績であるが、HD終了直後(投与後4時間)までの累積尿中排泄率は0.8%であり、off-HD時では投与後6時間までの累積尿中排泄率は2.5%であった。

透析液への回収に関する検討は行わなかったが、血漿中濃度での成績からCPRのHDによる除去効率は良好なことが示唆された。本剤の分子量は612.67と比較的大きいが、血漿中蛋白結合率が約10%と低い<sup>4)</sup>ことから透析性が認められたと考えられる。off-HD時には投与後24時間の血漿中濃度においても26.3 μg/mlであり、1日1回1gの投与で十分の濃度を維持していた。

以上、腎不全の患者においては、副作用の予防の点からも血漿中濃度推移に応じた投与量、投与間隔などの調節が必要であると考えられる。また、血液透析患者の投与スケジュールの決定には、本剤の透析性が良好であることも考慮する必要がある。

また、臨床検討を試みたCPRはいわゆる第4世代セフェム剤であり、*S. aureus*に対し比較的強い抗菌力を持つ

Table 6. Laboratory findings before and after the treatment with cefpirome

No.	RBC (×10 <sup>4</sup> )		WBC		CRP		ESR (mm/1 h)		GOT (IU/ml)		GPT (IU/ml)		AL-P (IU/ml)		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	361	334	10100	4300	4+	1+	35	33	185	58	37	50	167	226	20.2	11.4	1.0	0.7
2	464	462	13500	4000	4+	—	86	4	41	41	55	59	180	160	11.8	11.9	0.9	0.8
3	389	355	8200	9300	NT	NT	76	NT	22	21	6	11	142	128	NT	NT	1.4	0.9
4	395	342	9300	9200	5+	5+	75	136	15	15	13	19	178	158	16.0	15.0	1.3	1.3
5	362	321	13600	5400	5+	1+	8	11	25	14	7	16	113	93	25.0	31.0	1.8	1.3
6	443	402	10600	4900	NT	NT	NT	NT	27	32	18	26	152	143	NT	NT	0.5	0.7
7	377	388	14800	6600	6+	±	136	64	53	28	35	22	209	199	36.0	18.0	1.5	1.2
8	505	493	11300	6500	3+	—	50	21	23	76	23	82	710	1131	NT	NT	NT	0.7
9	369	350	13700	5800	3+	±	90	59	13	22	7	13	59	56	10.3	22.7	0.7	0.8
10	451	434	13900	4700	5+	1+	60	44	12	18	7	17	114	NT	12.0	NT	0.7	NT
11	296	295	11900	11700	6+	6+	129	58	13	14	2	3	173	221	NT	NT	0.8	2.0
12	496	423	6400	5100	5+	3+	24	47	39	37	62	62	162	180	10.0	7.0	0.9	0.8
13	483	467	5500	5000	5+	5+	10	27	18	27	10	21	110	92	7.0	10.0	0.8	0.8

B: before, A: after, NT: not tested

ている。*S. aureus*に対する感受性ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、cefotiamと同等の強い抗菌力を示す。また、*P. aeruginosa*の $\text{MIC}_{80}$ は、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、gentamicinと同等でcefoperazoneより2倍強い。また、*S. marcescens*における $\text{MIC}_{80}$ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter*属、及び*C. freundii*の $\text{MIC}_{80}$ は、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $0.39 \mu\text{g/ml}$ と他のセフェム剤に比して極めて強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。また、MRSA、Enterococci、*Acinetobacter* spp. に対しては他のセフェム剤と同等かそれ以上の抗菌力を有するが<sup>2,3)</sup>、imipenemにはやや劣る<sup>1)</sup>。嫌気性菌に関しては、*Bacteroides*属や*Clostridium*属には弱い<sup>4)</sup>が、*Fusobacterium*、*Veillonella*、*Peptococcus*、*Propionibacterium*に対しては有効である<sup>7)</sup>。このように従来のセフェム剤に比し、幅広い抗菌スペクトルを有しているが、それは1つにはすぐれた $\beta$ -ラクタマーゼ安定性によるものであり、もう1つは高い外膜透過性にあると考えられている<sup>8)</sup>。

今回のCPRの臨床検討では起炎菌の明らかな症例では全例除菌され、全体として臨床の有効率90.0%(9/10)であった。ブドウ球菌性肺炎2例に対しては、1例が臨床的に有効であり、また、細菌学的には2例とも除菌された。

安全性の面から考察すると、自他覚的副作用は1例も認められず、2例に臨床検査値の異常変動が認められたが、投与終了後1~2週間で正常値に復した。

このように今回の臨床試験では、これまで報告された*in vitro*の成績<sup>1~4)</sup>に一致した優れた臨床的・細菌学的効果が認められ、臨床的に有用な薬剤であると考えられた。また、今回の症例検討には細菌性髄膜炎はなかったが、髄液移行の良好なことも、動物実験より示唆されており<sup>9)</sup>、髄膜炎に対してもcefotaxime以上の臨床効果が期待される。

## 文 献

- 1) BERTRAM MA, BRUCKNER DA and YOUNG LS : In vitro activity of HR810, a new cephalosporin, Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 277~279, 1984
- 2) MACHIDA K, BRAHENY I : In vitro activity of HR810, a new broad-spectrum cephalosporin. Eur. J. Clin. Microbiol. 2 : 345~349, 1983
- 3) NEU H C, CHIN N X, LABITAVIKUL P : The in vitro activity and beta-lactamase stability of cefpirome (HR810), a pyridine cephalosporin agent active against Staphylococci, Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Infection 13 : 147~156, 1985
- 4) 松本慶蔵, 小林宏行 : 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII. HR810, 長崎, 1990
- 5) 斎藤 篤 : 腎に対する作用・副作用, ペニシリン・セフェム, 腎と透析 19 : 57~60, 1985
- 6) 斎藤昭弘 他 : 新規系統の抗生剤Carumonamの抗菌力, 血液透析患者における動態および尿路感染症に対する臨床評価, Chemotherapy 36 S-3 : 679~688, 1987
- 7) JONES RN and GERLACH E H : Antimicrobial activity of HR810 against 419 strict anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 27 : 413~415, 1985
- 8) KOBAYASHI S, ARAI S, HAYASHI S and FUJIMOTO K :  $\beta$ -lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Antimicrob. Agents Chemother. 30 : 713~718, 1986
- 9) TAUBER MG, HACHBARTH CJ, SCOTT KG, RUSNAK MG and STANDE MA : New cephalosporins cefotaxime, cefpimizole, BMV28142, and HR810 in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. Antimicrob. Agents Chemother. 27 : 340~342, 1985

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME

KENJI KONO, KEISUKE ONUKI, SHINICHI TOHARA, SEJI TAKEDA and JUNICHI CHIHARA  
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University  
7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-01, Japan

MASAHIDE TAKII

Department of Internal Medicine, Kitakyushu Municipal Kokura Hospital.

We performed laboratory and clinical studies on cefpirome (CPR), a new cephem antibiotic, with the following results.

We investigated the pharmacokinetics of the drug in nine patients with renal failure after intravenous administration of 1 g. The mean plasma concentration of CPR, administered over 5 min, with and without hemodialysis, was 101.6 and 103.9  $\mu\text{g/ml}$ . The mean values of  $T_{1/2}(\beta)$  in plasma were 4.5 and 19.8 h, and the AUCs were 287 and 1762  $\mu\text{g h/ml}$ .

The clinical efficacy of CPR was studied in 10 patients: 7 with pneumonia, and 1 each with chronic bronchitis, acute pyelitis and acute pyelonephritis, 2 with mycoplasma pneumonia and 1 with rheumatic pneumonia having been excluded as unevaluable.

The clinical response was excellent in 5 cases, good in 4 and fair in 1, with an overall efficacy rate of 90.0%.

Bacteriologically, all causative pathogens were eradicated.

No side-effects were noted, though abnormal laboratory findings were observed in two patients.