

Cefepime (BMY-28142) の臨床第一相試験

中島 光好・植松 俊彦・金丸 光隆
 浜松医科大学薬理学教室*

中名生 宏・城殿 正博・清水 孝容・石川 清康
 ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社前臨床研究所

新注射用セフェム系抗生物質 cefepime (BMY-28142, CFPM) の臨床第一相試験として、健常成人男子 21 名を対象に単回および連続静脈内点滴投与を行い、その安全性および体内動態について検討し以下の成績を得た。

1. 安全性に関しては 1 g 単回投与群において投与後 6 時間目まで排尿がなかった例が 1 例あったが、本例の腎機能に関する臨床検査値に異常変動はみられなかった。また、連続投与試験において 1 例に自覚症状として 5 日目の第 9 回目投与後 6 時間に一過性の頭痛が認められたが、何ら処置することなく症状は消失した。

2. CFPM 0.5, 1, 2 g を 30 分間静脈内点滴投与による単回投与試験の最高血中濃度はそれぞれ 39.6, 83.2, 141 $\mu\text{g/ml}$ であり、用量依存的に増加し、血中半減期 ($T_{1/2\beta}$) は用量に関係なくそれぞれ 1.75, 1.76, 1.94 時間であった。尿中へは 0~24 時間で 79.8~89.0 % が未変化体として回収された。

3. 連続投与試験における $T_{1/2\beta}$ は投与後 1.90 時間で、12 時間までの尿中排泄は 73.7~83.5 % であった。CFPM は血中、尿中濃度推移から体内蓄積傾向を認めなかった。

Key words : Cefepime, 臨床第一相試験, 注射用セフェム

Cefepime (CFPM) は 1981 年ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において合成された新規の注射用セフェム剤である。本剤は、7 位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基を、3 位側鎖に N-methylpyrrolidinium 基を有し、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* から *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* までの幅広い抗菌力を示し、また *Pseudomonas aeruginosa* に対しても優れた抗菌活性が認められる¹⁻⁶⁾。

CFPM は各種動物(マウス, ラット, イヌ, ウサギ)を用いた毒性試験等の結果からその安全性が確認され⁷⁾, アメリカにおいて臨床第一相試験が実施され本剤に対する忍容性・体内動態が既に検討されている⁸⁾。

本邦における臨床応用の第一歩として、健常成人男子志願者に対する CFPM の安全性、体内動態について検討した。

I. 試験方法

1. 被験者

被験者は開発会社内で公募し、自らの意志により応

募した志願者に対し血液学的検査、血液生化学検査、血圧、心電図、尿検査等のスクリーニング試験を事前に行い一定基準で選択した健常成人男子 21 名で、その背景因子を Table 1 に示した。これら被験者には試験に先立ち試験薬剤、試験の目的および内容と、本人の意志によりいつでも試験を中止できることを説明し、文書による同意を得た上で実施した。なお、試験期間は 1987 年 11 月~1988 年 1 月である。

2. 投与量、投与方法

単回投与試験は、各々 CFPM 0.5 g, 1 g, 2 g と空腹時に 30 分間かけて静脈内に点滴投与した。連続投与試験は、CFPM 1 g, 1 日 2 回静脈内 30 分間点滴投与を 5 日間 (12 時間間隔で計 9 回) 行った。

なお、実施順序は CFPM 0.5 g 単回投与にて安全性を確認した後、順次同要領で 1 g ならびに 2 g 単回投与へと段階的に進め、最後に連続投与試験を行った。

薬剤は、CFPM 0.5 g (力価) バイアルを用い、注射用生理食塩液 100 ml に用時溶解して用いた。

3. 試験スケジュールおよび観察・検査項目

*〒431-31 浜松市半田町 3600

Table 1. Background of volunteers

Study	Dose	No. of subjects	Age (years) mean \pm SD	Weight (kg) mean \pm SD	Height (cm) mean \pm SD
Single dose	0.5g \times 1 (d.i.v.)	5	30.8 \pm 4.5	60.7 \pm 7.9	168.0 \pm 6.2
	1g \times 1 (d.i.v.)	5	25.2 \pm 2.9	57.6 \pm 8.3	169.1 \pm 7.5
	2g \times 1 (d.i.v.)	5	27.4 \pm 5.6	58.6 \pm 7.8	170.0 \pm 5.3
Multiple doses	1g \times 2/day \times 5 days (every 12 hours 9 times)	6	27.3 \pm 5.4	63.6 \pm 6.5	173.0 \pm 7.0

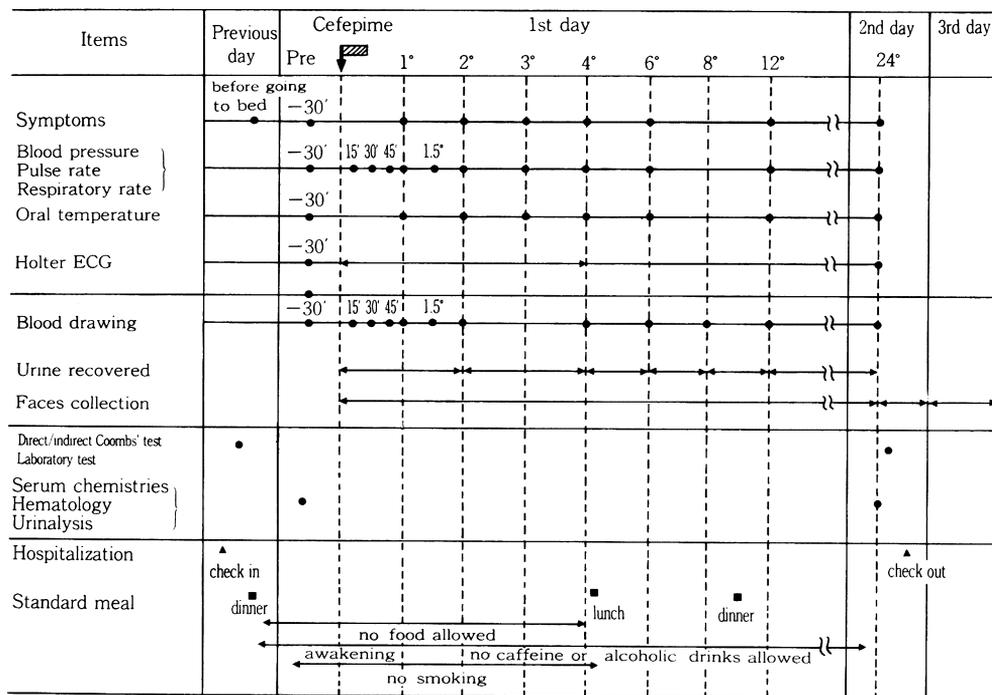


Fig. 1. Time schedule of single administration

本試験における各種観察・検査、採血、採尿などのスケジュールを単回投与試験は Fig. 1 に、連続投与試験は Fig. 2 に、観察・検査項目を Table 2 にそれぞれ示した。なお、いずれの被験者も試験前日より病院に入院させ、早朝、空腹時に投与前の検査を行い、引き続き CFPM を投与した。

4. 血清中および尿中 CFPM 濃度の測定

血液試料は採血後速やかに遠心分離した血清を、尿は尿量を計測した後 1 N リン酸を加え pH を調節した一部を、直ちに凍結させて -20°C に保存し濃度測定に供した。

CFPM の血清中および尿中濃度は、*Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌とした bioassay および

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定された⁹⁾。血清中および尿中濃度の測定検出限界は、bioassay でそれぞれ $0.156 \mu\text{g/ml}$, $0.039 \mu\text{g/ml}$, HPLC 法でそれぞれ 0.2 , $5 \mu\text{g/ml}$ である。

5. 唾液中 CFPM 濃度の測定

CFPM の唾液中濃度を 2 g 単回投与群において投与前、投与 0.5, 1, 2, 4 時間後に検討した。濃度測定は血清中および尿中濃度と同様に bioassay, HPLC 法で行った。

6. 糞便中 CFPM 濃度

2 g 単回投与群において糞便中 CFPM 濃度を測定した。また、連続投与群で腸内細菌叢に及ぼす影響¹⁰⁾を検討すると共に糞便中薬剤濃度の測定も行った。

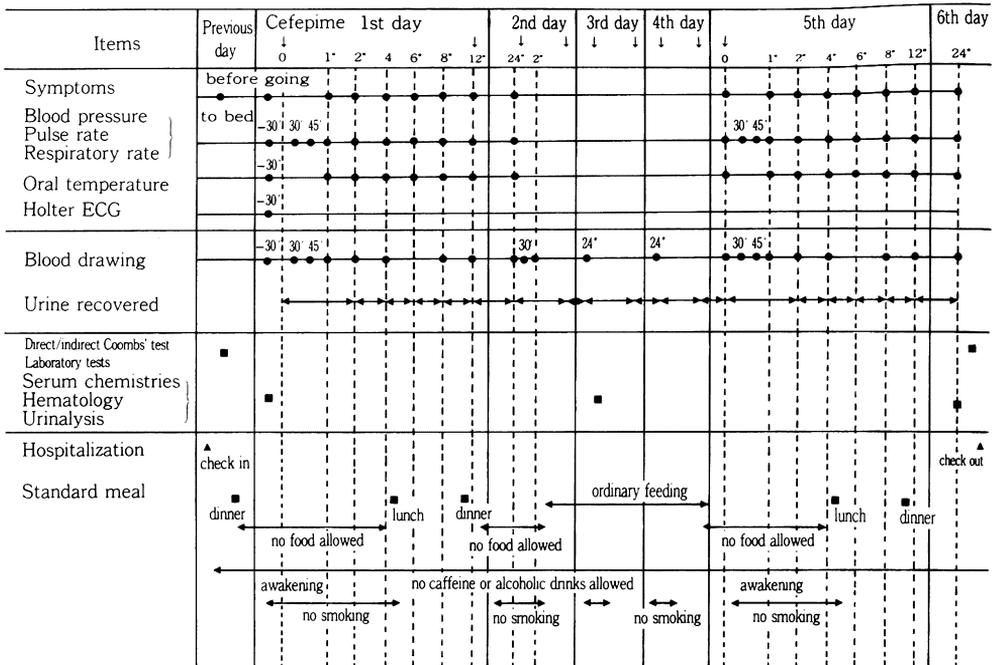


Fig. 2. Time schedule of multiple administration

Table 2. Observation items

Skin reaction test	scratch test
Symptoms	clinical symptoms (allergy, gastrointestinal disorder, etc)
Vital sign	blood pressure, pulse, respiration rate, oral temperature
ECG	Holter monitoring
Hematology	RBC, WBC, differential WBC, Hb, Ht platelet, MCV, MCH, MCHC
Coagulation	PT, APTT
Serum-biochemistry	S-GOT, S-GPT, Al-P, γ -GTP, LDH, LAP, CPK, total cholesterol, triglyceride, total bilirubin, direct bilirubin, total protein, protein fraction, A/G ratio BUN, creatinine, uric acid, Na, K, Cl, Ca, TSH, T ₄ , T ₃ , glucose, TTT, ZTT
Immunological test	direct and indirect Coombs' test
Urology	pH qualitative tests (protein, glucose, urobilinogen, occult-blood, ketone bodies) quantitative tests (NAG, β_2 -microglobulin)
Fecal microflora	only for multiple study
Pharmacokinetics	serum level, urinary concentration, fecal concentration*, metabolites in urine

* carried out for 2g-single dose and multiple administration

糞便採取は2 g単回投与群では投与前および投与1日後までの便を、連続投与群では投与前、第5回目投与前および投与終了1日後までの便で実施した。各時点で検体の採取が定刻にできなかった場合、同日中に採取できた検体を代用とした。検体採取後全量を計測した後、腸内細菌叢検索用検体を除いた残り全量をすばやく凍結し、測定に供した。糞中CFPM濃度は株式会社トウクリラボラトリーにおいてbioassayにより測定した。測定可能下限濃度は0.23 $\mu\text{g/g}$ である。

7. 薬動学的解析

血清中濃度推移は点滴静注過程を含む2-compartment open modelを用いて非線形最小2乗法により解析し、薬動学的パラメータを求めた。また、尿中濃度測定結果を用いて尿中回収率、 CL_R を求めた。また、反復投与試験では初回投与時の血清中濃度推移より得られたパラメータを用い、反復投与時の血清中濃度をシミュレーションし実測値との比較を行った。

II. 試験成績

1. 安全性および忍容性

CFPM 0.5 g, 1 g および 2 g の単回投与試験の血液および血液生化学検査値を Figs.3~6 に示した。CFPM 0.5 g, 1 g および 2 g 単回投与時の自覚症状、血圧値、脈拍数、呼吸数、心電図（ホルター型）検査、臨床検査（血液、血液生化学、尿）などにおいて、CFPM 投与によると考えられる異常は認められなかった。

連続投与試験において、1例に自覚症状として5日目の第9回目投与6時間後に一過性の頭痛が認められたが、何ら処置することもなく症状は消失し、試験は終了した。これ以外にCFPM投与によると考えられる異常はみられなかった。

なお、1 g単回投与群の1例において薬剤投与後6時間まで排尿がみられなかった。その後自発的排尿がみられ投与後24時間までに総尿量1,248 mlが得られた。尿量は他の被験者と変わらなかったが、CFPMの尿中回収率が66.8%とやや低値であった。そこで本例について被験者の同意を得て再試験を行った。前試験の63日後に同様の条件でCFPM 1 gを単回投与した。投与後4時間まで尿意はあるものの排尿がみられなかったため、膀胱カテーテル導入により370 mlの尿量が得られた。その後経過観察を続けたが、自発的排尿がみられたのは投与後9時間で、0~24時間までに1,470 mlが排尿され、90.4%の尿中回収率が得られた。なお、投与前後における自覚所見および臨床検査値に異常変動は認められなかった。

2. 血清中濃度および尿中回収率

Bioassay と HPLC 法の相関性を検討したところ、

血清試料の回帰式は傾き0.923、相関係数0.995、尿試料の回帰式は傾き0.99、相関係数0.983で共に良好な相関性が認められた。したがって、CFPMの血清中濃度および尿中濃度はbioassayとHPLC法で定量値に差はないと考えられ、以下にはbioassayによる値を示した。

1) 単回投与

CFPM 0.5 g, 1 g および 2 g の単回投与後の血清中濃度を Table 3 に、その推移ならびに薬動学的パラメータを Fig. 7 に示した。静脈内点滴投与終了時に最高血中濃度 (C_{\max}) に達し投与12時間後でもそれぞれ0.21, 0.47, 1.10 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度が得られた。2-compartment open modelを用い、非線形最小2乗法により算出したパラメータの平均値は C_{\max} 39.6, 83.2, 141 $\mu\text{g/ml}$, area under the curve (AUC) 78.2, 161, 289 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり用量相関性がみられたが、 $T_{1/2\beta}$ はそれぞれ1.75, 1.76, 1.94 hとほぼ同等の値を示した。平均最高尿中濃度は0.5 g, 1 g群で投与後0~2時間に、2 g群で投与後2~4時間に得られ、24時間までの未変化体の平均尿中回収率はそれぞれ79.8, 83.2, 89.0%であった (Table 4, Fig. 8)。

2) 連続投与

1 g 1日2回5日間連続投与で、1回目、3回目、9回目投与後の C_{\max} は、それぞれ73.5, 65.5, 69.8 $\mu\text{g/ml}$ でほぼ一定の値がえられた (Table 5)。また、1回目、9回目投与12時間後の血清中濃度はそれぞれ0.55, 0.52 $\mu\text{g/ml}$ と変わらず血清中における蓄積性は認められなかった。

薬動学的パラメータの平均値は C_{\max} 72.6 $\mu\text{g/ml}$, AUC 148 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $T_{1/2\beta}$ 1.90 hであった。初回投与時の血清中濃度推移から得られたパラメータを用いて連続投与時の血清中濃度時間曲線をシミュレーションし実測値と比較した結果を Fig. 9 に示した。シミュレーション値と実測値とはよく一致した。12時間毎の投与により、CFPMの血清中濃度は投与2回目でプラトーに達すると考えられた。0~12時間の平均尿中回収率は73.7~83.5%と一定していたが、夜間蓄積尿では回収率がやや低い傾向がみられた (Fig. 10)。連続投与による尿への蓄積傾向はみられなかった。

3. 唾液中CFPM濃度

CFPMは2 g単回投与0.5時間後に最高濃度に達しbioassay, HPLC法それぞれで0.89 $\mu\text{g/ml}$ (0.055~1.67), 1.10 $\mu\text{g/ml}$ (0.58~1.63)であった。唾液中濃度は個人のバラツキが大きく濃度も低かった (Table 6)。

4. 糞便中CFPM濃度

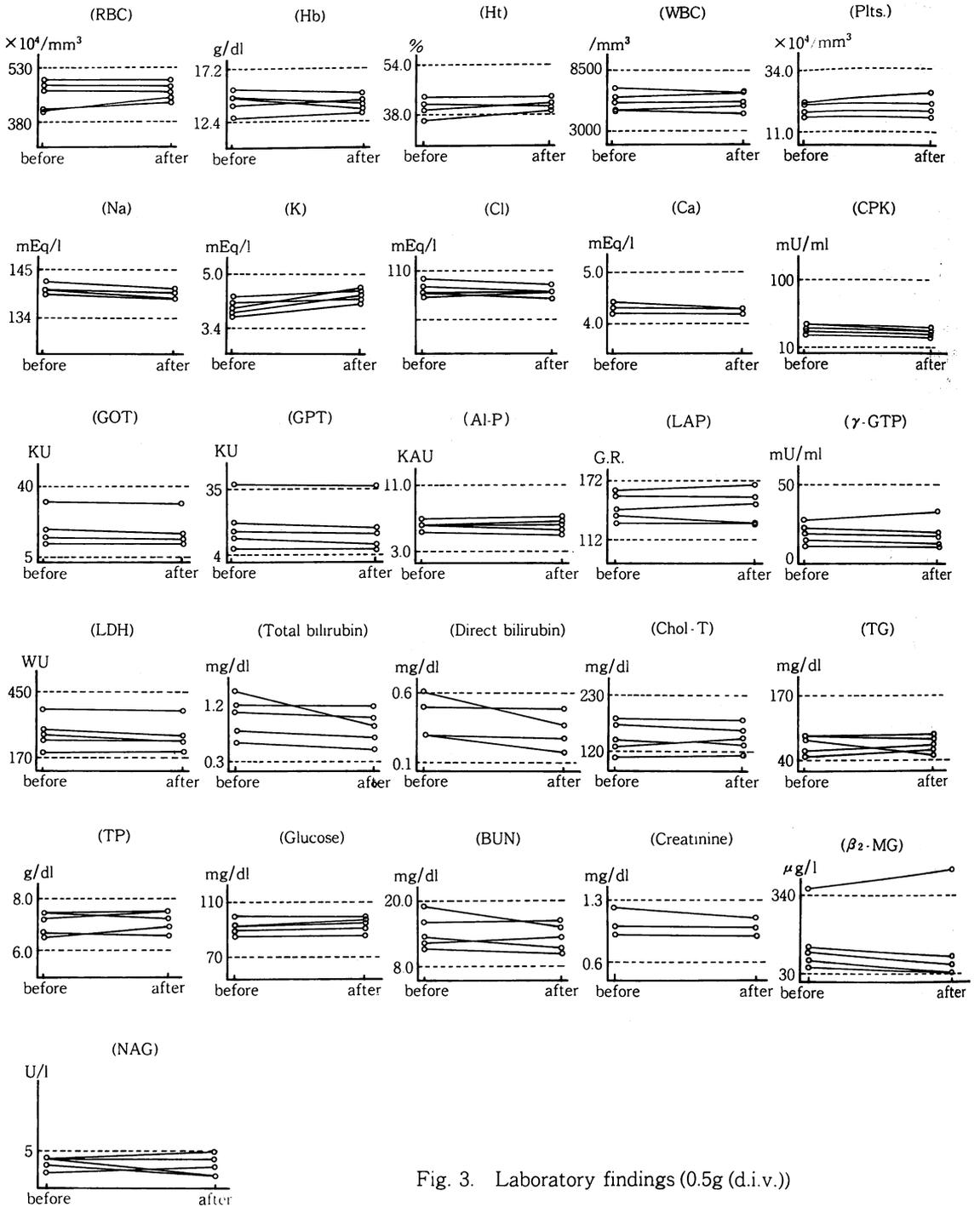


Fig. 3. Laboratory findings (0.5g (d.i.v.))

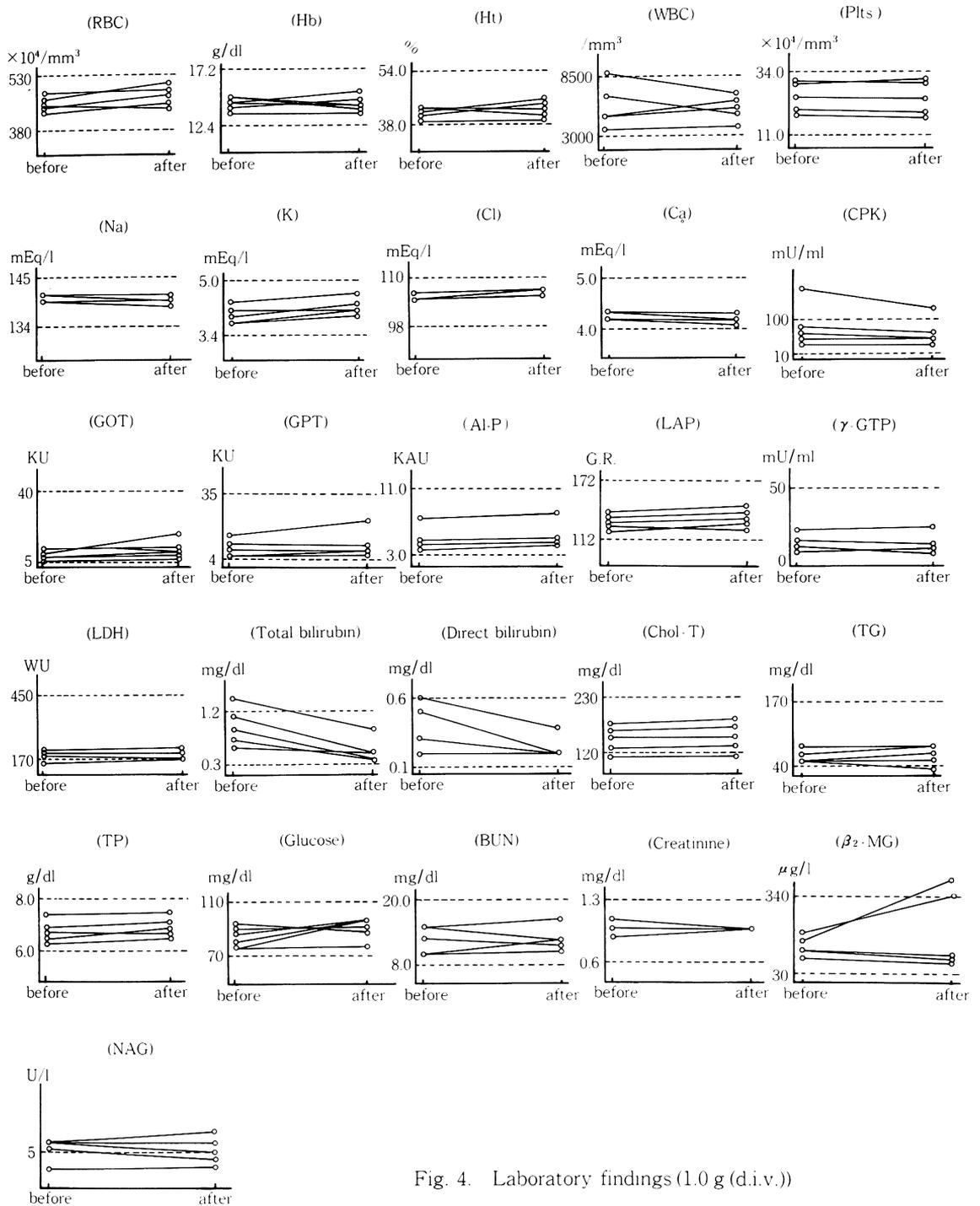


Fig. 4. Laboratory findings (1.0 g (d.i.v.))

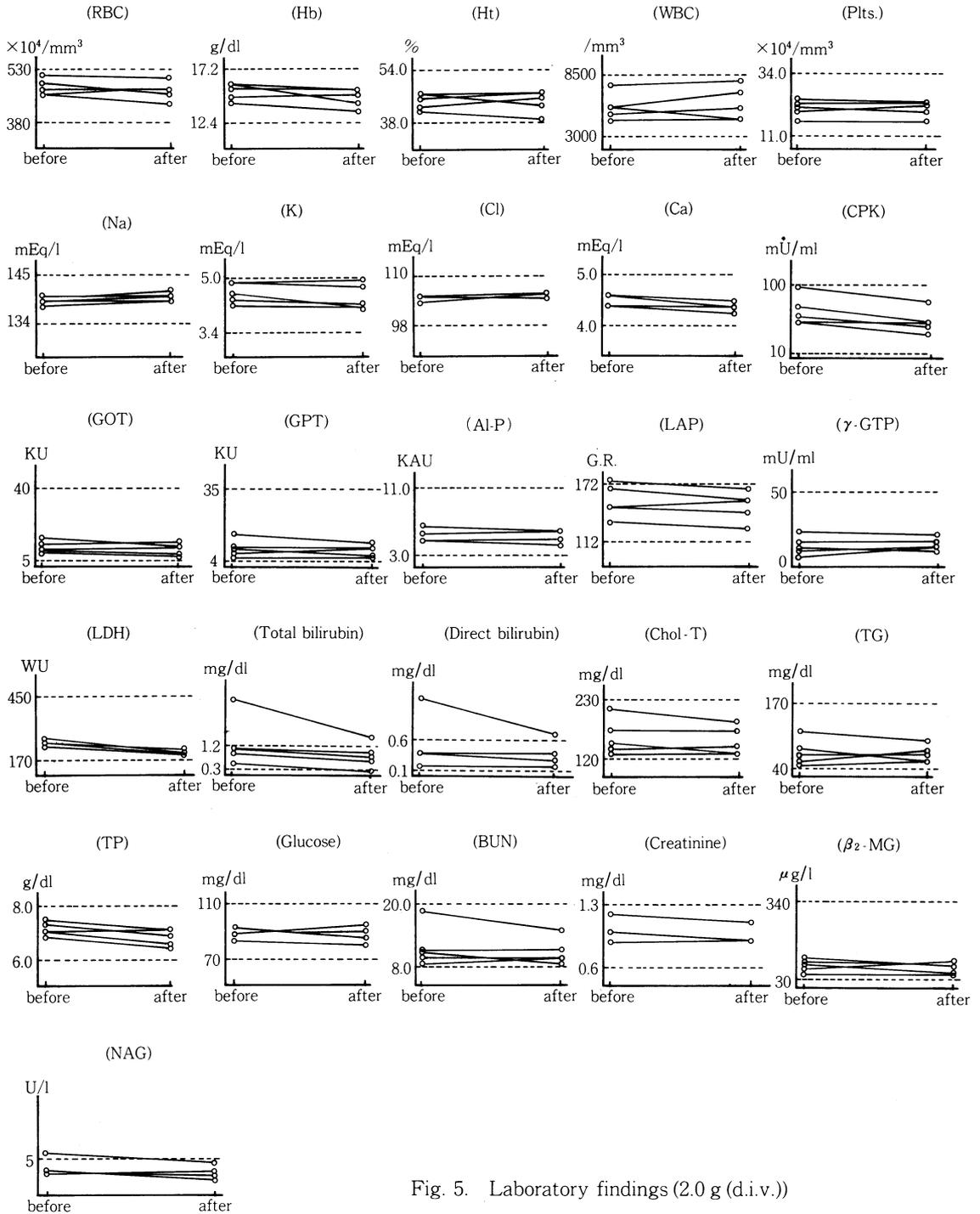


Fig. 5. Laboratory findings (2.0 g (d.i.v.))

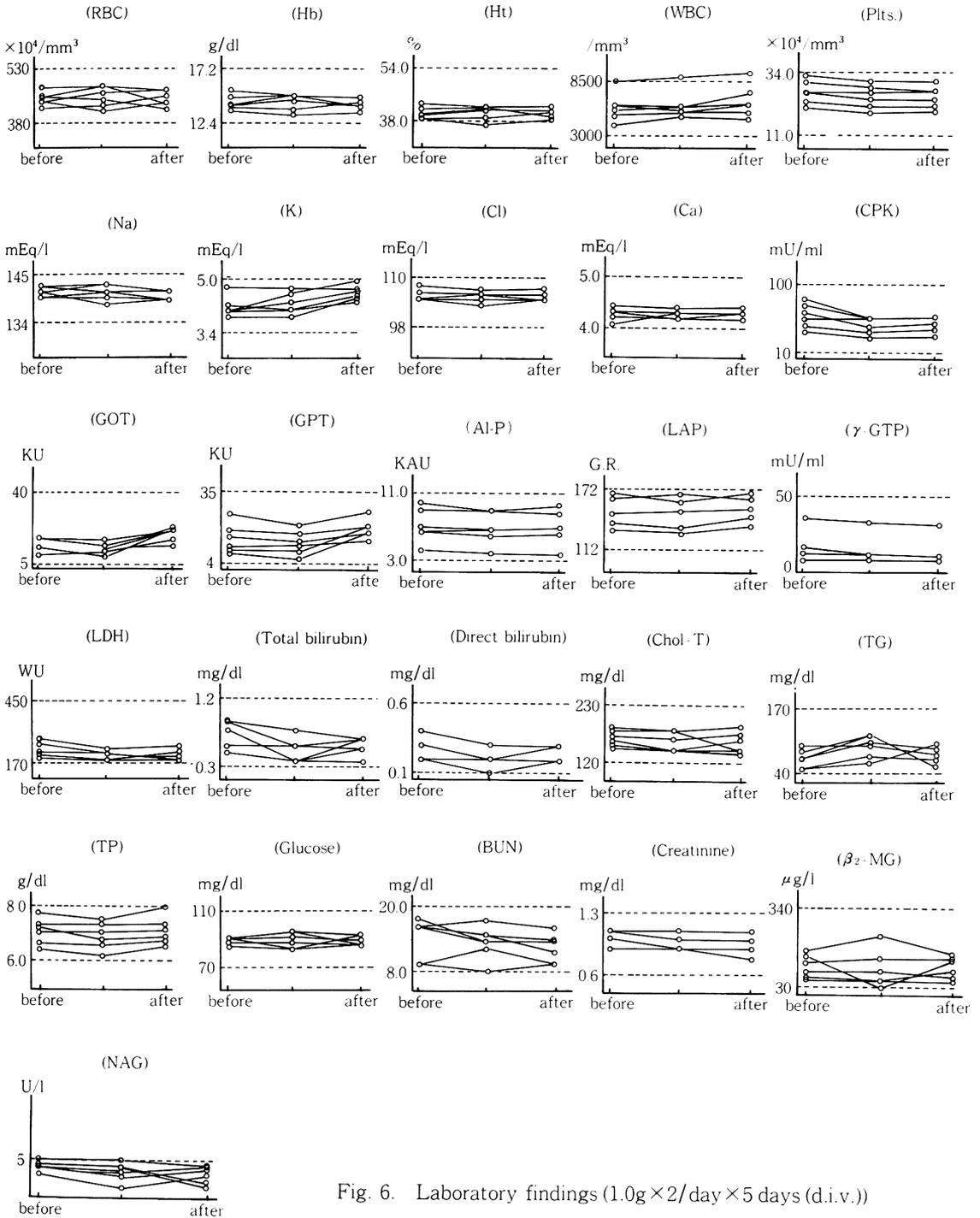


Fig. 6. Laboratory findings ($1.0\text{g} \times 2/\text{day} \times 5\text{ days (d.i.v.)}$)

Table 3. Serum concentrations of cefepime after single administration —bioassay—

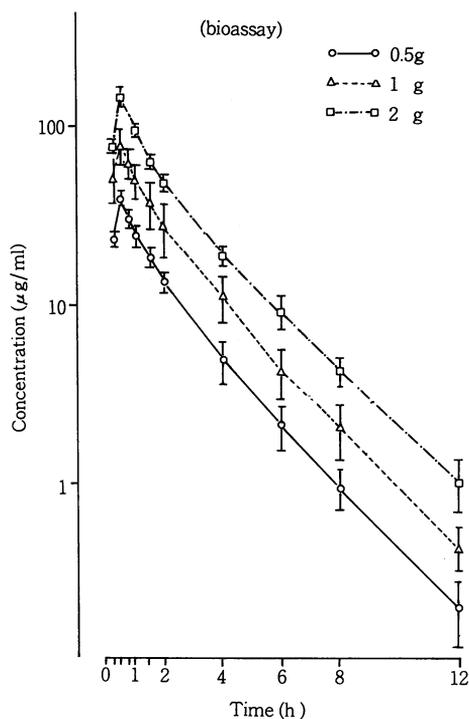
Dose	Volunteer no.	Concentration ($\mu\text{g/ml}$) at given time (h)											
		0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	4	6	8	12	24
0.5g	S-01	—	23.1	37.0	28.2	21.8	17.2	12.0	4.09	1.88	0.809	0.167	—
	S-02	—	23.5	36.6	27.8	23.6	17.7	13.3	4.11	1.80	0.847	0.142	—
	S-03	—	26.0	41.4	35.8	29.6	20.5	15.1	6.91	3.15	1.39	0.366	—
	S-04	—	24.8	41.3	33.4	27.2	22.2	16.4	6.33	2.60	1.15	0.216	—
	S-05	—	19.7	41.0	28.5	22.2	17.7	12.2	4.12	1.70	0.796	0.179	—
	mean	/	23.4	39.5	30.7	24.9	19.1	13.8	5.11	2.23	1.00	0.214	/
	\pm SD	/	± 2.37	± 2.44	± 3.63	± 3.39	± 2.19	± 1.90	± 1.39	± 0.627	± 0.263	± 0.089	/
1g	S-11	—	37.4	68.5	52.4	41.4	30.8	21.4	8.52	3.38	1.57	0.386	—
	S-12	—	42.2	63.1	57.4	45.8	34.2	25.1	11.0	4.68	2.16	0.497	—
	S-13	—	74.5	107.3	81.9	68.5	56.7	43.4	17.3	6.79	3.42	0.684	—
	S-14	—	55.2	83.6	64.3	49.5	35.8	25.8	10.5	4.35	2.05	0.405	—
	S-15	—	49.3	72.1	56.6	44.1	30.7	21.8	10.1	3.30	1.58	0.379	—
	mean	/	51.7	78.9	62.5	49.9	37.6	27.5	11.5	4.50	2.16	0.470	/
	\pm SD	/	± 14.4	± 17.6	± 11.6	± 10.8	± 10.9	± 9.10	± 3.38	± 1.41	± 0.756	± 0.129	/
2g	S-21	—	74.3	154.0	113.7	88.0	62.9	52.8	19.8	9.52	4.48	1.06	—
	S-22	—	86.2	167.4	117.9	103.6	72.6	46.6	16.9	6.78	3.30	0.603	—
	S-23	—	83.1	145.5	113.7	88.8	55.2	41.9	17.6	9.76	4.92	1.30	—
	S-24	—	71.0	123.9	115.1	98.3	65.2	55.0	20.1	9.00	4.31	0.955	—
	S-25	—	72.2	131.8	111.8	92.1	62.0	47.4	22.8	12.2	5.30	1.60	—
	mean	/	77.4	144.5	114.4	94.2	63.6	48.7	19.4	9.45	4.46	1.10	/
	\pm SD	/	± 6.85	± 17.3	± 2.26	± 6.66	± 6.27	± 5.22	± 2.33	± 1.94	± 0.756	± 0.374	/

— : $<0.078\mu\text{g/ml}$

Table 4. Urinary concentrations of cefepime after single administration —bioassay—

Dose	Volunteer no.	Concentration ($\mu\text{g/ml}$) at collection time (h)					
		0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24
0.5g	S-01	5107	3013	1177	270	23.0	5.36
	S-02	821	642	511	192	74.8	8.86
	S-03	2563	1441	693	254	72.0	18.9
	S-04	2540	1705	840	219	55.4	6.53
	S-05	1425	635	505	148	54.2	7.12
	mean	2491	1487	745	217	55.9	9.35
	\pm SD	± 1641	± 977	± 279	± 48.9	± 20.6	± 5.48
1g	S-11	6388	1494	877	557	194	34.0
	S-12	—	—	—	972	417	154
	S-13	3973	2030	1555	528	116	29.4
	S-14	5918	2075	1320	428	138	58.9
	S-15	7164	2756	1271	618	38.7	20.9
	mean	5861	2089	1256	621	181	59.4
	\pm SD	± 1359	± 517	± 281	± 208	± 143	± 54.7
2g	S-21	2784	3238	3456	1881	520	68.7
	S-22	2550	2598	2720	1484	302	35.7
	S-23	4875	2705	1891	829	336	48.5
	S-24	2984	4202	3144	1711	445	61.8
	S-25	3316	4123	2720	992	405	111
	mean	3302	3373	2786	1379	402	65.1
	\pm SD	± 923	± 761	± 589	± 454	± 86.8	± 28.6

— : $<0.78\mu\text{g/ml}$



Pharmacokinetic parameters of single administration

Dose	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	K_{e1} (h^{-1})	K_{e2} (h^{-1})	K_{e1} (h^{-1})	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	V_{dss} (l)	CL_T (ml/min)	CL_R (ml/min)
0.5g	39.6 ± 3.41	0.666 ± 0.048	0.301 ± 0.070	0.866 ± 0.204	1.75 ± 0.123	78.2 ± 11.3	13.7 ± 1.08	108 ± 14.9	86.3 ± 19.3
1g	83.2 ± 19.9	0.738 ± 0.094	0.742 ± 0.730	1.22 ± 0.742	1.76 ± 0.088	161 ± 43.3	14.1 ± 2.77	109 ± 23.1	86.4 ± 26.1
2g	141 ± 11.3	0.642 ± 0.085	0.336 ± 0.148	0.774 ± 0.087	1.94 ± 0.172	289 ± 8.62	16.1 ± 1.62	116 ± 3.14	103 ± 6.68

mean \pm SD

Fig. 7. Serum levels of cefepime after single intravenous drip infusion given over 30 mins (n=5)

2 g 単回投与群では5例全例が検出限界以下であった。連続投与群では6例中1例で第5回目投与前の検体に0.47 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められ、他の5例ではいずれも検出限界以下であった。なお、本剤の腸内細菌叢に及ぼす影響についてはKato¹⁰⁾らの報告に詳細を譲る。

III. 考 察

アメリカでは単回投与試験で最高用量2 gまで、また連続投与試験では最高用量1回2 g 1日3回10日間が行われ、CFPMの安全性、忍容性、薬物体内動態が確認されている。本邦での臨床第一相試験を実施するにあたり単回投与試験の初回投与量を推定臨床用量の最低量である0.5 gとした。連続投与試験のみで1例の頭痛は最終投与後6時間に発生しており、血

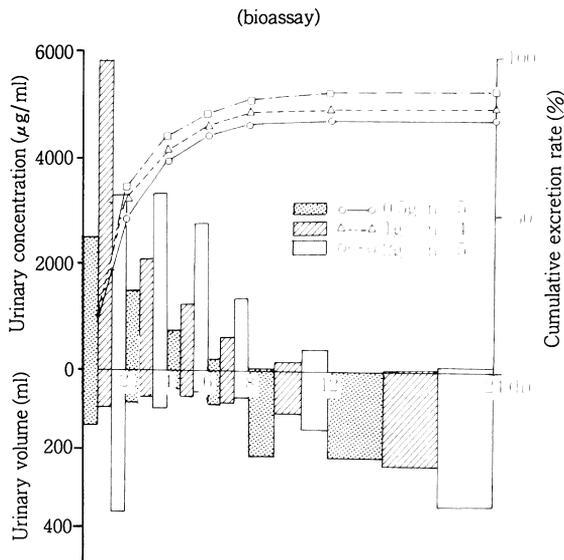


Fig. 8. Urinary excretion and concentrations of cefepime and urinary volume after single intravenous drip infusion

中濃度との相関もなく、また一過性で、理学的所見、臨床検査値、心電図(ホルター型)、血圧等に異常所見はみられず、風邪症状もみられなかった。以上より本薬剤との関連性は否定できないが問題はないと思われた。

1 g 単回投与群で、投与後6時間まで排尿がみられなかった被験者については63日後に再試験を行った結果、自発的排尿がみられたのは投与後9時間であった。臨床検査値上腎機能障害が疑われる所見はみられず、カテーテル導尿により採尿が可能であったことから、尿がつくられて膀胱内にプールされていたことは間違いない。ジソピラミド¹¹⁾などはその抗コリン作用から、ときに尿閉、また、まれに尿量減少等の排尿障害がみられる。しかしCFPMは、ラット摘出平滑筋に及ぼす影響から抗コリン作用性⁷⁾は認められていない。また、海外におけるCFPM臨床試験においても尿閉の報告はない。本例においてみられた症状は、過度の緊張による精神性の排尿障害によることも考えられた。

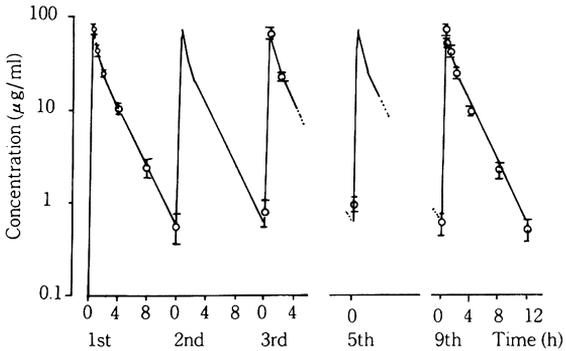
CFPMの血清中濃度は単回投与时0.5 g, 1 g, 2 g 群それぞれで C_{max} は39.6, 83.2, 141 $\mu\text{g/ml}$, AUCは78.2, 161, 289 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり、用量相関性が認められた。 $T_{1/2\beta}$ は1.75~1.94 hと比較的長く、尿中回収率は79.8~89.0%と良好であった。また、連続投与による蓄積傾向は認められなかった。これらの成績を構造・抗菌力の類似しているceftazidime (CAZ)と比較すると、CAZは1 g, 2 g 単回投与(点滴1時間)の

Table 5. Serum concentrations of cefepime after consecutive administration (1g b.i.d., 5 days)

Volunteer no.	Concentration (μg/ml) at given time (h)										
	1st administration								3rd administration		
	0	0.5	0.75	1	2	4	8	12	0	0.5	2
R-01	—	87.8	68.3	52.8	25.7	11.2	2.25	0.492	0.633	77.1	21.2
R-02	—	83.0	63.5	50.1	25.0	10.9	3.09	0.927	1.38	73.2	26.2
R-03	—	70.7	51.2	38.7	24.4	9.57	1.92	0.463	0.519	52.8	20.0
R-04	—	62.9	44.2	37.2	21.4	7.70	1.60	0.387	0.534	54.9	20.3
R-05	—	67.8	50.8	39.3	24.2	10.5	2.75	0.498	0.690	64.0	22.6
R-06	—	68.6	51.6	40.9	25.3	11.8	2.76	0.558	0.723	70.7	22.6
mean	/	73.5	54.9	43.2	24.3	10.3	2.40	0.554	0.747	65.5	22.2
±SD	/	±9.71	±9.05	±6.58	±1.54	±1.47	±0.569	±0.191	±0.321	±9.97	±2.27

Volunteer no.	Concentration (μg/ml) at given time (h)										
	5th		7th		9th administration						
	0	0	0	0.5	0.75	1	2	4	8	12	24
R-01	0.876	0.617	0.586	70.4	58.8	51.3	28.6	10.2	2.22	0.531	—
R-02	1.24	0.816	0.912	79.3	54.0	43.9	25.0	10.2	2.83	0.796	—
R-03	0.865	0.588	0.523	61.7	52.8	38.4	20.0	9.82	2.15	0.471	—
R-04	0.794	0.496	0.457	65.8	44.5	36.4	20.7	8.19	1.50	0.395	—
R-05	0.934	0.529	0.605	69.3	47.5	38.2	23.4	8.21	2.04	0.422	—
R-06	0.915	0.527	0.538	72.0	50.5	40.6	24.1	9.41	2.21	0.529	—
mean	0.937	0.596	0.604	69.8	51.4	41.5	23.6	9.34	2.16	0.524	/
±SD	±0.156	±0.117	±0.160	±5.95	±5.04	±5.46	±3.12	±0.929	±0.425	±0.144	/

— : <0.156 μg/ml



Pharmacokinetic parameters of multiple administration

C_{max} (μg/ml)	K_{e1} (h ⁻¹)	K_{12} (h ⁻¹)	K_{21} (h ⁻¹)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC (μg·h/ml)	V_{dss} (l)	CL_T (ml/min)	CL_R (ml/min)
72.6	0.705	0.775	1.23	1.90	148	16.4	114	85.6
±11.3	±0.055	±0.420	±0.527	±0.188	±17.2	±1.89	±14.0	±22.9
mean ± SD								

Fig. 9. Serum levels of cefepime after consecutive intravenous drip infusion given over 30 mins (n=6)

C_{max} が80.6, 150.8 μg/ml, $T_{1/2\beta}$ が2.05, 1.98時間, 24時間までの尿中回収率が89.6, 90.2%でありCFPMの各パラメータとほぼ一致していた¹²⁾。

CFPMの唾液中濃度は最高で血清中濃度の約2.3

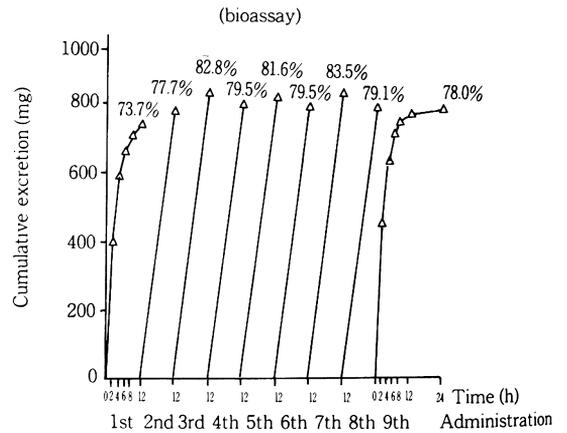


Fig. 10. Cumulative urinary excretion of cefepime after consecutive administration (n=6) (1g x 2/day x 5 days, 9 times)

%の移行が認められた。椎木ら¹³⁾によればセファロsporin系薬剤の唾液中移行は血中濃度の1~3%で、CFPMもこれらとほぼ同様の傾向を示した。

CFPMの抗菌力の面からみると²⁾, 単回投与群

Table 6. Saliva concentration of cefepime after single administration —2g d.i.v.—

	Volunteer no.	Concentration ($\mu\text{g/ml}$) at collection time (h)				
		0	0.5	1	2	4
Bioassay	S-21	—	1.26	0.992	0.560	0.248
	S-22	—	1.26	0.801	0.550	0.292
	S-23	—	1.67	1.09	0.605	0.403
	S-24	—	0.215	0.045	0.060	—
	S-25	—	0.055	0.170	0.192	—
	mean	/	0.892	0.620	0.393	0.189
	\pm SD	/	\pm 0.713	\pm 0.481	\pm 0.249	\pm 0.181
HPLC	S-21	0	1.40	1.09	0.64	0.26
	S-22	0	1.04	0.67	0.47	0.22
	S-23	0	1.63	1.21	0.59	0.39
	S-24	0	0.85	0.39	0.23	0.18
	S-25	0	0.58	0.45	0.43	0.11
	mean	/	1.10	0.76	0.47	0.23
	\pm SD	/	\pm 0.42	\pm 0.37	\pm 0.16	\pm 0.10

— : $<0.039 \mu\text{g/ml}$

の点滴静注 12 時間後血清中濃度は *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *H. influenzae*, *Nisseria gonorrhoeae* の臨床分離株の 90% の発育を阻止できる濃度であった。さらに投与後 12~24 時間の尿中でも前述の細菌すべての MIC₉₀ 値を上回る濃度が認められた。

以上のデータより、本剤は抗菌剤として有用なものとなり得る可能性があり、以降の臨床第二相試験への適応が可能であると考えられた。

文 献

- 1) Khan N J, Bihl J A, Schell R F, LeFrock J L, Weber S J : Antimicrobial activities of BMY-28142, cefbuperazone, and cefpiramide compared with those of other cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 26 : 585~590, 1984
- 2) Kessler R E, Bies M, Buck R E, Chisholm D R, Pursiano T A, Tsai Y H, Misiek M, Price K E, Leitner F : Comparison of a new cephalosporin, BMY 28142, with other broad-spectrum β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 27 : 207~216, 1985
- 3) Bodey G P, Ho D H, LeBlanc B : *In vitro* studies of BMY-28142, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 27 : 265~269, 1985
- 4) Tsuji A, Maniatis A, Bertram M A, Young L S : *In vitro* activity of BMY-28142 in comparison with those of other β -lactam antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 27 : 515~519, 1985
- 5) Vuye A, Pijck J : *In vitro* antibacterial activity of BMY-28142, a new extended-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 27 : 574~577, 1985
- 6) Naito T, Aburaki S, Kamachi H, Narita Y, Okumura J, Kawaguchi H : Synthesis and structure-activity relationships of a new series of cephalosporins, BMY-28142 and related compounds. *J Antibiot* 39 : 1092~1107, 1986
- 7) 第 38 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. Cefepime, 長崎, 1990
- 8) Fargue S T, Martin R R, Weidler D J, Barbhuiya R H : Cefepime pharmacokinetics in normal humans. *Program and Abstracts of the 27th Intersci. Conf. on Antimicrob Agents Chemother* p 284, New York, 1987
- 9) 中名生宏, 城殿正博, 清水孝容, 高橋紀光 : Cefepime (CFPM) の体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 39 (S-2) : 92~96, 1991
- 10) Kato N, Bando K, Muto Y, Watanabe K, Ueno K : Effect of parenteral cefepime on human fecal flora. *Chemotherapy* 39 (S-2) : 52~58, 1991
- 11) 土田正義, 他 : Disopyramide の下部尿路機能に対する作用。 *泌尿紀要* 27 : 223~228, 1981
- 12) 小山 優, 中川圭一, 武田憲三, 肥後喬一, 奥村和夫 : Ceftazidime (SN401) の臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 31 (S-3) : 146~155, 1983
- 13) 椎木一雄, 鷹嘴明剛 : 抗菌性物質のモニタリングと臨床応用—唾液中移行—。 *歯薬療法* 5 : 190~193, 1986

CLINICAL PHASE I STUDY OF CEFEPIME (BMY-28142)

Mitsuyoshi Nakashima¹⁾, Toshihiko Uematsu¹⁾, Mitsutaka Kanamaru¹⁾,
Hiroshi Nakanomyo²⁾, Masahiro Kidono²⁾, Takayoshi Shimizu²⁾, Kiyoyasu Ishikawa²⁾

¹⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine,
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

²⁾Preclinical Research Laboratories, Clinical Research Development Department,
Bristol-Myers Research Institute Ltd., Tokyo

A phase I clinical study of cefepime (CFPM), a new parenteral cephem was performed in 21 healthy male volunteers in order to evaluate its safety and pharmacokinetic profile. Initially, 5 fasted subjects were administered a single 0.5 g dose of CFPM intravenously over 30 minutes. After confirmation of safety at the 0.5 g dose, a single dose of 1 g was given to 5 subjects, and then a dose of 2 g to 5 subjects. In the multiple dose study, 6 subjects received 1 g of CFPM twice a day (every 12 h) for 5 consecutive days (total 9 doses). The following results were obtained.

1. No symptoms were reported during the single dose study except in 1 subject receiving the 1 g dose, who developed urinary retention 6 hours after administration. One subject in the multiple dose study complained of transient headache on the 9th administration which disappeared without any treatment. Otherwise, no abnormalities were observed in clinical symptoms and signs or laboratory tests.

2. The blood concentration after single doses of 0.5 g, 1 g and 2 g demonstrated dose proportionality. The half-lives of the 3 treatment groups were 1.75, 1.76 and 1.94 h, respectively. The cumulative urinary excretion in the form of unchanged CFPM in the single dose study within 24 h was about 79.8~89.0 % of the administered dose.

3. The half-life in the multiple dose study was 1.90 h and 73.7~83.5 % of the administered dose was excreted in the urine within 12 h. There was no evidence of accumulation in serum or urine.