

## 新しい注射用セフェム系抗生物質

## Cefepime (CFPM) の基礎的・臨床的検討

伊良部勇栄・普久原 浩・重野 芳輝・斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科学教室\*

草野展周

琉球大学医学部付属病院中央検査部

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefepime (CFPM) について基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) CFPM を6名の健康成人男子に1回2g, 1日2回, 5日間点滴静脈内投与し, 安全性および体内動態について検討した。その結果, 自覚所見, 理学的検査および臨床検査において, 本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。1日目と5日目の血清中濃度は同様の推移を示し, 蓄積傾向は認められなかった。

2) 本剤の当院保存臨床分離菌株14菌種に対する抗菌力はグラム陽性菌に対しては ceftazidime (CAZ) より1~2管優れていた。グラム陰性菌では *Pseudomonas aeruginosa*, *Branhamella catarrhalis* に対してやや CAZ より劣るものの, 他の菌種に対しては CAZ と同程度か約1~4管ほど優れていた。

3) 臨床的に種々の合併症に慢性呼吸器感染を伴った6例, 肺気腫二次感染2例, 肺化膿症1例に本剤1回1~2g, 1日2回, 6~13日間投与した。成績は著効1例, 有効4例, やや有効1例, 無効3例であった。副作用としての自覚所見の異常は認められず, 臨床検査では好酸球の上昇を1例に, 肝機能検査の異常変動を1例に認めた。

**Key words :** Cefepime, セフェム系抗生物質, 体内動態, 抗菌力, 呼吸器感染症

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefepime (CFPM) は, プリストル・マイヤーズ研究所株式会社で合成, 開発されたものである。化学構造上の特徴は3位側鎖の N-methylpyrrolidinium 基と, 2位側鎖の carboxyl 基との間で分子内塩をつくるベタイン構造を有することで, これにより緑膿菌を含むグラム陰性菌の外膜透過性が向上した。

本剤は広域の抗菌スペクトルを有し, ブドウ球菌等のグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す。また, 各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対し安定である<sup>1)</sup>。

本剤の臨床第一相試験は浜松医科大学薬理学教室(中島光好教授)において, 健康成人男子21名を被験者として, 0.5, 1, 2gの単回投与と1回1g, 1日2回, 5日間の連続投与による臨床薬理試験が行われ, 安全性について確認された<sup>2)</sup>。

今回, 我々はこの結果をふまえ健康成人男子に対する1回2g, 1日2回, 5日間投与における安全性およ

び血中濃度の検討を実施するとともに, 臨床分離保存株に対する抗菌力の検討および呼吸器感染症についての臨床的検討を行ったので, ここに報告する。

## I. 方 法

## 1. 健康成人男子における連続投与試験

志願者に試験内容について十分な説明を行い, 自発的に同意書に署名した6名の健康成人男子を被験者とした。被験者の平均年齢は25.8歳(25~28歳), 平均身長は169.0cm(161~178cm), 平均体重は64.8kg(57~71kg)であった(Table 1)。

被験者のCFPMの皮内反応陰性を確認した後, 本剤1回2gを朝夕2回, 5日目の夕まで10回連続投与した。投与方法は, 2gを100mlの生理食塩液に溶解し, 30分かけて点滴静注した。

検査項目および試験スケジュールをそれぞれ Table 2, Fig. 1に示した。

被験者は試験前日および試験期間中はアルコールの摂取を禁止した。いずれの被験者も早朝空腹時に投与

\*〒903-01 沖縄県中頭郡西原町字上原 207

Table 1. Vital statistics for 6 healthy male volunteers

Case	Age(year)	Height(cm)	Body weight(kg)
A	25	168	70
B	26	171	60
C	25	178	71
D	25	166	57
E	26	170	68
F	28	161	63
Mean ±SD	25.8 ±1.2	169.0 ±5.7	64.8 ±5.7

Table 2. Examination items

1. Signs and symptoms
2. Blood pressure, Pulse rate, Respiratory rate, Body temperature, ECG
3. Laboratory test
1) Hematology : WBC, RBC, Hb, Ht, WBC differetial, prothrombin time, partial thromboplastin time, MCV, MCH, MCHC, platlets
2) Biochemistory : GOT, GPT, Al-P, LDH, $\gamma$ -GTP, LAP, CHE, CPK, TTT, ZTT, T-cholesterol, triglyceride, T-protein, alubmin, uric acid, BUN, Na, K, Cl, A/G ratio, S-Cr, Ca, T-bilirubin, D-bilirubin
3) Urinalysis : pH, protein, glucose, urobilinogen, occult blood, ketone bodies
4. Serum level

Day	Before	1	2	3	4	5	6	8	10
Administration		↓ 0 30' 1' 2' 4' 8' 12"	↓ ↓ ↓ 24' 12"	↓ ↓ ↓ 24' 12"	↓ ↓ ↓ 24' 12"	↓ ↓ ↓ 0 30' 1' 2' 4' 8' 12"	↓		
Serum levels	↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑	↑	↑
Signs and symptoms	○	○	○ ○ ○	○	○	○	○ ○ ○ ○	○	○
Blood pressure									
Pulse rate	○						○		○
Respiratory rate									
ECG	○						○		
Laboratory test	○	○	○	○	○	○	○ ○ ○	○	○

Fig. 1. Schedule for examination of cefepime during multiple drip infusions (2g×2/day for 5 days)

前の検査を行い、試験中は経時的に自他覚症状の観察および理学的検査を実施した。試験終了翌日、3および5日後にも臨床検査を行った。

血液試料は採血後遠心分離した血清を直ちに凍結させ、 $-20^{\circ}\text{C}$ に保存したものを測定に供した。血清中濃度測定は *Morganella morganii* IFO 3848 株を検定菌とするディスク法 (bioassay 法) により行った。標準溶液の調整および試料の希釈にはヒト血清を使用した。薬動力学的解析は、点滴静注過程を含む two-com-

partment open model により各種の薬動力学的パラメーターを算出した。

## 2. 抗菌力

当科で分離された *Staphylococcus aureus* 21 株, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 20 株, *Streptococcus pneumoniae* 25 株, *Enterococcus faecalis* 22 株, *Escherichia coli* 22 株, *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Enterobacter cloacae* 21 株, *Citrobacter freundii* 20 株, *Proteus mirabilis* 20 株,

*Serratia marcescens* 22 株, *Pseudomonas aeruginosa* 24 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 22 株, *Haemophilus influenzae* 24 株, *Branhamella catarrhalis* 19 株について MIC 2000 system によるマイクロブイヨン希釈法により CFPM の MIC を測定し, ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), ceftizoxime (CZX) の成績と比較した。接種菌量は  $10^5$  CFU/ml であり, *H. influenzae* のみ  $10^4$  CFU/ml とした。

### 3. 臨床成績

昭和 63 年 6 月から 11 月までに治療した呼吸器感染症 9 例について, CFPM の臨床効果の検討を行った。

症例は種々の合併症に慢性呼吸器感染を伴った 6 例, 肺気腫二次感染 2 例, 肺化膿症 1 例であった。年齢は 52~84 歳, 男性 7 例, 女性 2 例であった。

本剤の投与方法は 1 回 1 ないし 2 g, 1 日 2 回の点滴静注で行い, 投与期間は 6~13 日間であった。重症度は, 軽症 1 例, 中等症 8 例であった。

臨床効果の判定は本剤投与前後における喀痰内細菌の消長, 臨床検査成績, 自他覚症状などを参考にして, 総合的に判定し, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階と判定不能に分けた。

## II. 成績

Table 3. Serum concentration of cefepime given up drip infusion (2g×2/day for 5 days)

Days (administration times)	Volunteers no.	Time after administration (h)						
		0	0.5	1	2	4	8	12
1st (1st)	A	<0.1	121	53.9	34.8	11.5	2.68	
	B	<0.1	137	67.7	29.6	16.4	5.99	
	C	<0.1	118	85.3	47.0	16.9	3.94	
	D	<0.1	163	65.6	35.6	15.1	3.58	
	E	<0.1	137	74.3	40.3	16.2	4.20	
	F	<0.1	92.6	54.5	23.0	8.69	2.10	
	Mean ±SD	<0.1	128 ±23.6	66.9 ±12.0	35.1 ±8.31	14.1 ±3.30	3.75 ±1.35	
5th (9th)	A	1.62	92.6	54.5	30.0	12.8	2.64	0.98
	B	2.32	102	53.6	28.4	16.6	5.14	1.61
	C	0.59	135	67.9	36.1	12.6	2.46	0.55
	D	1.47	109	67.3	37.5	12.0	2.88	0.94
	E	0.99	126	70.8	40.0	15.9	3.14	0.77
	F	0.41	117	54.0	30.6	13.3	2.42	0.57
	Mean ±SD	1.23 ±0.71	114 ±15.6	61.4 ±8.11	33.8 ±4.72	13.9 ±1.91	3.11 ±1.03	0.90 ±0.39

Volunteers no.	2nd day		3rd day		4th day		6th day
	(3rd)		(5th)		(7th)		(10th)*
	0	12	0	12	0	12	0
A	1.16	1.28	1.28	1.19	0.86	2.16	1.71
B	2.19	2.54	2.47	2.38	1.77		2.47
C	0.88	1.67	1.02	1.36	0.76	0.75	1.18
D	1.14	1.31	1.95	1.46	1.56		1.95
E	1.20	1.36	1.41	1.28	1.45	0.88	1.36
F	0.33	0.55	0.64	0.39	0.46		0.47
Mean ±SD	1.20 ±0.61	1.45 ±0.65	1.46 ±0.66	1.34 ±0.64	1.14 ±0.52		1.52 ±0.69

\*Administration times

## 1. 健康成人における1日4g連続投与試験

自覚的症狀、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、心電図、血液学的検査および尿検査については、CFPMに起因すると思われる変化あるいは異常所見は認められなかった。

2gを1日2回点滴静注した場合の血清中濃度をTable 3に示した。1, 9回目とも投与開始30分後(点滴終了時)にピーク値を示し、最高血清中濃度はそれぞれ6例平均で128  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、114  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、以降ほぼ一致した値をとり、経時的に減少した。また投与後12

Table 4. Pharmacokinetic parameters of cefepime during multiple drip infusions (2g $\times$ 2/day for 5 days)

Days (administration times)	Volunteers no.	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$K_{el}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$K_{12}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$K_{21}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$T_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$V_{dss}$ (L)
1st (1st)	A	120	1.105	1.692	1.422	1.69	199	21.3
	B	138	0.854	0.956	0.634	2.81	249	21.2
	C	118	0.533	0.114	0.390	2.51	266	18.6
	D	163	1.232	1.657	1.105	1.84	246	17.3
	E	134	0.756	0.612	0.868	2.00	254	18.8
	F	93.2	0.830	0.409	0.635	2.01	158	26.6
	Mean $\pm$ SD	128 $\pm$ 23.4	0.885 $\pm$ 0.250	0.907 $\pm$ 0.655	0.842 $\pm$ 0.373	2.14 $\pm$ 0.428	229 $\pm$ 41.5	20.6 $\pm$ 3.32
5th (9th)	A	82.0	0.556	0.118	0.345	2.78	187	27.8
	B	102	0.759	1.225	1.028	2.42	213	28.4
	C	129	0.851	0.519	0.848	1.75	222	18.4
	D	104	0.627	0.146	0.385	2.54	214	22.0
	E	122	0.720	0.512	0.961	1.81	240	19.0
	F	117	1.050	1.545	1.532	1.73	197	22.1
	Mean $\pm$ SD	109 $\pm$ 16.9	0.761 $\pm$ 0.175	0.678 $\pm$ 0.583	0.850 $\pm$ 0.443	2.17 $\pm$ 0.463	212 $\pm$ 18.6	23.0 $\pm$ 4.27

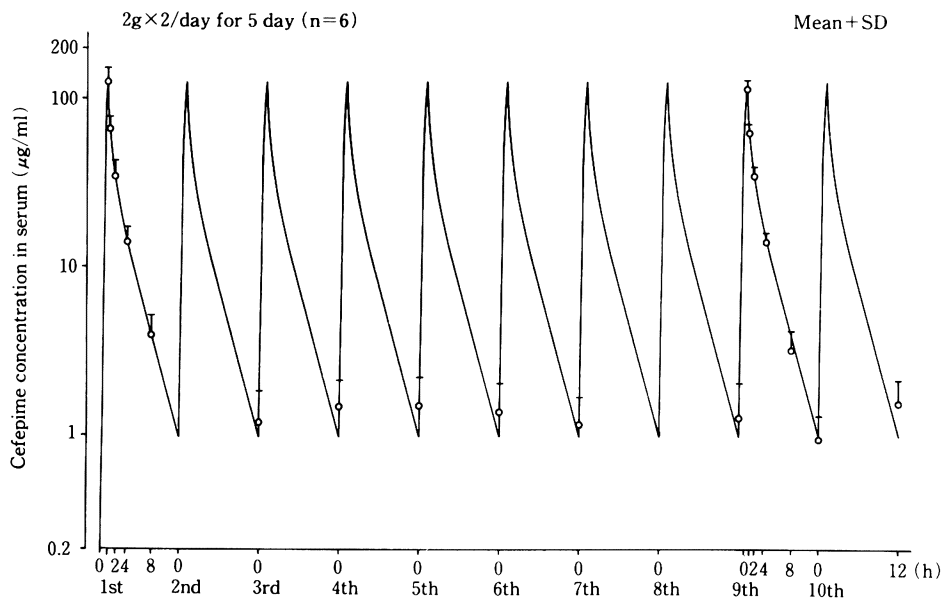


Fig. 2. Serum concentration of cefepime during multiple drip infusions

Table 5. Comparative *in vitro* activity of cefepime and other antibiotics

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		50%	90%	Range
Gram-positive organisms				
<i>S. aureus</i> (21)	Cefepime	3.13	6.25	0.78~12.5
	Ceftazidime	6.25	12.5	6.25~>50
	Cefuzonam	0.78	3.13	0.39~6.25
	Ceftizoxime	6.25	>50	1.56~>50
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (20)	Cefepime	>50	>50	>50
	Ceftazidime	>50	>50	>50
	Cefuzonam	>50	>50	>50
	Ceftizoxime	>50	>50	>50
<i>S. pneumoniae</i> (25)	Cefepime	0.05	0.39	0.025~0.39
	Ceftazidime	0.2	3.13	0.1~3.13
	Cefuzonam	0.025	0.025	0.025
	Ceftizoxime	0.05	0.39	0.025~0.78
<i>E. faecalis</i> (22)	Cefepime	25	50	12.5~>50
	Ceftazidime	>50	>50	>50
	Cefuzonam	25	50	6.25~>50
	Ceftizoxime	>50	>50	25~>50
Gram-negative organisms				
<i>E. coli</i> (22)	Cefepime	0.025	0.025	0.025~0.05
	Ceftazidime	0.1	0.2	0.025~0.2
	Cefuzonam	0.05	0.1	0.025~0.1
	Ceftizoxime	0.025	0.05	0.025~0.05
<i>K. pneumoniae</i> (25)	Cefepime	0.025	0.05	0.025~0.05
	Ceftazidime	0.1	0.2	0.05~0.39
	Cefuzonam	0.05	0.1	0.025~0.2
	Ceftizoxime	0.025	0.1	0.025~0.2
<i>E. cloacae</i> (21)	Cefepime	0.1	1.56	0.025~3.13
	Ceftazidime	1.56	>50	0.1~>50
	Cefuzonam	1.56	50	0.05~>50
	Ceftizoxime	0.78	50	0.025~>50
<i>C. freundii</i> (20)	Cefepime	0.025	0.78	0.025~1.56
	Ceftazidime	0.2	50	0.025~25
	Cefuzonam	0.1	25	0.025~25
	Ceftizoxime	0.1	50	0.025~50
<i>P. mirabilis</i> (20)	Cefepime	0.05	0.05	0.025~0.05
	Ceftazidime	0.05	0.05	0.025~0.1
	Cefuzonam	0.025	0.05	0.025~0.1
	Ceftizoxime	0.025	0.025	0.025~0.05
<i>S. marcescens</i> (22)	Cefepime	0.05	0.2	0.025~0.39
	Ceftazidime	0.2	0.39	0.05~0.39
	Cefuzonam	0.2	0.78	0.025~0.78
	Ceftizoxime	0.1	0.39	0.025~0.39
<i>P. aeruginosa</i> (24)	Cefepime	6.25	25	1.56~25
	Ceftazidime	1.56	50	1.56~>50
	Cefuzonam	25	>50	6.25~>50
	Ceftizoxime	25	>50	12.5~>50
<i>A. calcoaceticus</i> (22)	Cefepime	3.13	50	0.78~>50
	Ceftazidime	1.56	50	0.78~50
	Cefuzonam	12.5	>50	6.25~>50
	Ceftizoxime	3.13	>50	0.78~>50
<i>H. influenzae</i> (24)	Cefepime	0.1	0.2	0.025~0.39
	Ceftazidime	0.1	0.1	0.025~0.2
	Cefuzonam	0.025	0.025	0.025
	Ceftizoxime	0.025	0.05	0.025~0.1
<i>B. catarrhalis</i> (19)	Cefepime	0.2	1.56	0.05~3.13
	Ceftazidime	0.025	0.39	0.025~0.39
	Cefuzonam	0.1	0.78	0.025~1.56
	Ceftizoxime	0.025	0.2	0.025~0.39

Table 6. Clinical and bacteriological effect of cefepime

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	Dose (days) total	Isolated organism	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mm/24h)	Sputum	Response		Side-effects Remarks
												Bacteriological	Clinical	
1	84	M	pulmonary emphysema + chronic respiratory infection	moderate	pulmonary emphysema	1g×2 (7) 14g	normal flora ↓ normal flora	36.7 ↓ 35.8	8,600 ↓ 6,700	(-) ↓ (-)	(2+) ↓ (-)	unknown	good	eosinophilia (1→13→10)
2	75	M	organized pneumonia + chronic respiratory infection	mild	organized pneumonia	2g×2 (7) 28g	<i>S. aureus</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	36.5 ↓ 36.5	7,300 ↓ 6,200	(1+) ↓ (1+)	(+) ↓ (+)	replaced	fair	(-)
3	66	F	pulmonary fibrosis + chronic respiratory infection	moderate	pulmonary fibrosis	2g×2 (7) 28g	normal flora ↓ (-)	37.3 ↓ 36.7	5,200 ↓ 4,200	(6+) ↓ (1+)	(+) ↓ (-)	unknown	good	(-)
4	54	M	bronchial asthma + chronic respiratory infection	moderate	bronchial asthma	1g×2 (8) 15g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	36.8 ↓ 36.4	13,400 ↓ 9,600	(3+) ↓ (-)	(+) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
5	68	M	lung cancer + chronic respiratory infection	moderate	lung cancer	1g×2 (13) 26g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	36.8 ↓ 36.6	7,300 ↓ 6,300	(6+) ↓ (6+)	(3+) ↓ (3+)	unchanged	poor	(-)
6	61	M	pulmonary emphysema + infection	moderate	pulmonary emphysema	1g×2 (7) 14g	normal flora ↓ <i>P. aeruginosa</i>	37.2 ↓ 37.3	6,600 ↓ 7,700	(-) ↓ (-)	(+) ↓ (+)	unknown	poor	(-)
7	63	M	pulmonary emphysema + infection	moderate	pulmonary emphysema bronchial asthma	1g×2 (8) 15g	not done ↓ normal flora	36.1 ↓ 36.4	6,000 ↓ 6,100	(3+) ↓ (-)	(2+) ↓ (+)	unknown	good	(-)
8	61	M	lung cancer + infection	moderate	lung cancer	1g×2 (6) 12g	not done ↓ not done	38.3 ↓ 37.8	13,500 ↓ 11,600	(6+) ↓ (6+)	(2+) ↓ (2+)	unknown	poor	(-)
9	52	F	lung abscess	moderate	old pulmonary tuberculosis	2g×2 (13) 50g	not done ↓ normal flora	36.8 ↓ 36.7	3,900 ↓ 4,300	(-) ↓ (-)	(+) ↓ (-)	unknown	good	GOT ↑ GPT ↑ (44→122) (62→212) Al-P ↑ LAP ↑ (189→290) (197→408)

BT: body temperature

時間(次回投与の直前)の血清中濃度は0.90~1.52 µg/mlの値をとり、一定の増加傾向を示さず、蓄積傾向を認めなかった。なお、初回12時間および7回12時間のサンプルは次の投与と重なったため、解析の対象から除外した。

これらの値よりtwo-compartment open modelで算出したpharmacokinetic parameterはTable 4に示した様に、1および9回投与時ではほとんど一致した。すなわち、1および9回投与時でそれぞれAUC<sub>0-24</sub> 229, 212 µg·h/ml, T<sub>1/2β</sub> 2.14, 2.17 hでその他のparameterとともに有意差は認められなかった。なお、1回目投与時のpharmacokinetic parameterをもとに連続投与時の血清中濃度理論曲線を求めた結果はFig. 2に示した様に実測値とよく一致した。

## 2. 抗菌力

各菌種に対するCFPMおよび比較薬剤のMIC<sub>50</sub>値, MIC<sub>90</sub>値およびMICrangeをTable 5に示した。

*S. aureus* 21株に対するCFPMのMIC<sub>50,90</sub>値はそれぞれ3.13, 6.25 µg/mlでCZONよりやや劣るもののCAZより1管ほど優れていた。

MRSA 20株に対する本剤のMICは全株50 µg/ml以上で、他の比較薬剤と同様に抗菌力を示さなかった。

*S. pneumoniae* 25株に対しては本剤のMIC値はCZON, CZXとほぼ同等でCAZより2~3管ほど優れていた。

*E. faecalis* 22株に対する本剤のMIC値は12.5~>50 µg/mlに分布し、CAZ, CZON, CZXと同様に抗菌力は弱かった。

*E. coli* 22株, *K. pneumoniae* 25株, *E. cloacae* 21株および*C. freundii* 20株に対する本剤のMIC値は比較薬剤中最も低値を示し、MIC<sub>90</sub>値はそれぞれ0.025, 0.05, 1.56および0.78 µg/mlであった。

*P. mirabilis* 20株に対しては本剤のMIC値はCAZとほぼ同等で0.025~0.05 µg/mlに分布していた。

*S. marcescens* 22株に対しては本剤のMIC値は比較薬剤より低値を示し、MIC<sub>90</sub>値は0.2 µg/mlであった。

*P. aeruginosa* 24株に対する本剤のMIC値は1.56~25 µg/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>値は6.25 µg/mlでCAZより2管劣るものの、CZON, CZXより1~2管すぐれ

た抗菌力を示した。

*A. calcoaceticus* 22 株に対しては本剤の MIC 値は 0.78~>50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し CAZ とほぼ同等の抗菌力であった。

*H. influenzae* 24 株に対する本剤の MIC 値は全株 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下で良好な抗菌力を示した。

*B. catarrhalis* 19 株に対しては、本剤の MIC 値は 0.05~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、CAZ より約 3 管程劣っていた。

### 3. 臨床成績

個々の症例の一覧表を Table 6 に示した。

症例 1 は肺炎腫を基礎疾患にもつ慢性呼吸器感染症の症例で、本剤 1 日 2 g, 7 日間投与した結果、喀痰が消失し、その他の自覚症状も改善したので有効と判定した。

症例 2 は基礎疾患に器質性肺炎をもつ慢性呼吸器感染症の症例で、本剤 1 日 4 g を 7 日間投与したところ白血球数、赤沈は改善したが、喀痰量は変化なく、やや有効とした。細菌学的にも *S. aureus* から *H. influenzae* に菌交代した。

症例 3 は基礎疾患に肺線維症をもつ慢性呼吸器感染症の症例で本剤 1 日 4 g を 7 日間投与し、症状は改善し、有効と判定した。

症例 4 は基礎疾患に喘息をもつ慢性呼吸器感染症の症例で本剤投与により症状は消失し、分離菌も消失したので著効と判定した。

症例 5 は基礎疾患に肺癌をもつ慢性呼吸器感染症で、*P. aeruginosa* が分離された難治性の症例で、本剤 1 日 2 g を 13 日間投与したが、症状は改善せず、菌も存続したため無効とした。

症例 6 は肺炎腫の二次感染例で本剤 1 日 2 g, 7 日間投与したが、呼吸困難、息切れ、喀痰、咳等の臨床症状は改善せず、無効と判定した。

症例 7 も肺炎腫の二次感染例で呼吸困難が増強したため、本剤の投与を開始、6 日目には症状は改善したので有効と判定した。

症例 8 は基礎疾患の肺癌に二次感染を発症した症例で本剤 1 日 2 g を 6 日間投与したが、臨床症状は改善せず、無効であった。

症例 9 は肺化膿症の症例で喀痰と咳が発現、本剤 1 日 4 g を 13 日間投与したところ、症状は消失し、有効と判定した。

以上 9 例中著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 3 例であった。

投与前に検出された菌は、*S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各 1 株で本剤投与後に

は *P. aeruginosa* 以外は消失した。投与後出現菌としては *H. influenzae*, *P. aeruginosa* 各 1 株が分離された。

副作用は 1 例も認められなかった。臨床検査値の異常変動は 1 例に好酸球の増多(症例 1)が、1 例に GOT, GPT, Al-P, LAP の上昇(症例 9)が認められた。

### III. 考 察

Cefepime (CFPM) は ceftazidime (CAZ) と類似の構造をもつ第三世代の注射用セフェム系抗生物質である。今回我々は CFPM の臨床的有用性を検索する目的で、本剤の安全性、体内動態、抗菌力および臨床例に対する検討を行った。

本剤は既に浜松医科大学薬理学教室において臨床第一相試験が行われ、0.5, 1, 2 g の単回投与と 1 回 1 g, 1 日 2 回, 5 日間の連続投与試験における安全性および体内動態について検討されている。本剤の投与量としては従来のセフェム系抗生物質の使用量から考えて、重症または難治性の疾患に対しては 1 回 2 g, すなわち 1 日 4 g の投与が行われる可能性がある。今回我々が行った、1 回 2 g, 1 日 2 回, 5 日間連続投与試験の結果をみると、本剤に起因すると考えられる自他覚所見、理学的検査、臨床検査の異常変動は認められなかった。血清中濃度の推移は、1 回目と 9 回目投与時ではほとんど一致し、pharmacokinetic parameter も両投与回間で有意差を認めず、連続投与による蓄積性は認められなかった。また、臨床第一相試験における 2 g 単回投与時の血清中濃度と比較すると、ほぼ同様の推移を示した<sup>2)</sup>。

各種臨床分離保存株に対する CFPM の MIC を測定し、既存のセフェム系注射剤と比較した。その結果、本剤は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* に対し比較薬剤より優れた抗菌力を示した。*S. aureus* に対しては CZON よりやや劣るものの、CAZ よりは 1 管優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対しては CAZ より 2 管劣っていたが MIC<sub>50</sub> 値は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で、ある程度は効果が期待できると考える。全体的にみて本剤の抗菌力はバランスが取れており、呼吸器感染症の起炎菌としては MRSA 以外の菌種に対しては充分効果が期待できる MIC 値を示した。

9 例の基礎疾患を持つ呼吸器感染症患者に本剤 1 回 1 ないし 2 g を 1 日 2 回点滴静注し、その臨床効果を検討したところ、著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 3 例の結果が得られた。無効の 3 例中 2 例は基礎疾患に肺癌を有する症例で、単剤での治療は困難な症例であった。また、無効例は 3 例とも 1 回 1 g 投与例

で、難治例に対する1回2g投与の必要性が示唆された。細菌学的には *P. aeruginosa* 1株が不変であり、1株が投与後出現しており本菌に対する除菌効果には限界があると思われた。副作用は1例も認めず、臨床検査値の異常変動としては好酸球の増多と GOT, GPT, Al-P, LAP の上昇が各1例発現したが、いずれも軽度であり特に臨床上問題になるものではなかった。

以上の成績から、CFPM は新しい注射用セフェム系抗生剤として呼吸器感染症に対し有用性が期待できると考えられた。

#### 文 献

- 1) Masuyoshi S, Hiraoka M, Inoue M, Tomatsu K, Hirano M, Mitsuhashi S: Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefepime (BMY-28142) with ceftazidime, cefuzonam, cefotaxime and cefmenoxime. *Drugs Exptl Clin Res* 15: 1~10, 1989
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 中名生宏, 城殿正博, 清水孝容, 石川清康: Cefepime (BMY-28142) の臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 39 (S-2): 104~116, 1991

## PHARMACOKINETIC, BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES WITH A NEW CEPHEM, CEFEPIME IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

Yuei Irabu<sup>1)</sup>, Hiroshi Fukuhara<sup>1)</sup>, Yoshiteru Shigeno<sup>1)</sup>, Atsushi Saito<sup>1)</sup>, Nobuchika Kusano<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus,  
207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-01, Japan

<sup>2)</sup>Central Clinical Laboratory, University of the Ryukyus

Pharmacokinetic, bacteriological and clinical studies were performed with cefepime (CFPM), a new i. v. cephem, yielding the following results.

1) CFPM was administered (by intravenous drip infusion 2 g b. i. d. for 5 days) to 6 healthy male volunteers to study its safety and pharmacokinetics. No abnormalities were observed in symptoms, signs or laboratory tests. There was little variation in serum levels between day 1 and day 5, nor any tendency to accumulation.

2) The *in vitro* antibacterial activity of CFPM against clinical isolates of 14 species was studied and compared with that of other antibiotics. As shown by MICs, CFPM was more active against Gram-positive bacteria than ceftazidime (CAZ). As for Gram-negative bacteria, CFPM was more active than CAZ, except against *Pseudomonas aeruginosa* and *Branhamella catarrhalis*.

3) We administered CFPM to 9 patients with respiratory tract infections at a dose of 1~2 g twice a day for 6~13 days. The clinical efficacy were excellent in 1 case, good in 4 cases, fair in 1 case and poor in 3 cases. No side effects were observed. From laboratory investigation eosinophilia was noted in 1 case and a slight elevation of GOT, GPT, Al-P and LAP was noted in 1 case.