

マウス感染防御効果に対する Cefepime の 投与スケジュールに関する実験的解析

益吉 眞次・平野 実・藤村 裕子
山中美由紀・篠田美恵子・沖 俊一

ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所*

Cefepime (BMY-28142, CFPM) の *Staphylococcus aureus* Smith, *Escherichia coli* Juhl, *Pseudomonas aeruginosa* A9843A を用いた実験的感染症に対する感染防御効果 (protective dose 50%) と薬剤の投与スケジュールについて, ceftazidime (CAZ) のそれと比較検討した。さらに, CFPM の良好な感染防御効果の解析のため, *in vitro* において CFPM のマウス血中濃度推移に simulate した薬剤濃度での殺菌作用について CAZ のそれらと比較検討した。CFPM の *S. aureus* Smith, *E. coli* Juhl, *P. aeruginosa* A9843A に対する単回投与時の PD₅₀ は, それぞれ 1.1, 0.09, 6.8 mg/kg であり, また 3 回投与時の PD₅₀ はそれぞれ 0.6, 0.06, 2.04 mg/kg であり, 単回投与よりも 30 分間隔で 3 回投与する方が約 2~3 倍以上良好であることを認めた。しかしながら, CAZ に分割投与の効果は認められなかった。CFPM と CAZ の *in vitro* での単回および分割投与時の血中濃度に simulate したモデルにおける 3 菌種に対する殺菌作用は, 強い作用を示し, *S. aureus* Smith, *E. coli* Juhl に対して CAZ より強かったが *P. aeruginosa* A9843A では両薬剤間に差が認められなかった。マウス血中での *P. aeruginosa* A9843A の消長を検討した結果, CFPM, CAZ 共に頻回投与することで血中の感染菌の増殖を長時間阻止した。

Key words : BMY-28142, Cefepime

Cefepime (CFPM) は, ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所で合成された新規注射用セファロスポリン剤である。CFPM の *in vitro*, *in vivo* における抗菌力は強く, *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌と *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対してバランスのよい広域スペクトラムを有していることが既に報告されている²⁻⁴⁾。

今回, 我々は, CFPM の *in vivo* における実験的感染症に対して単回投与よりも頻回分割投与した方がその治療効果に高い有効性を示す結果を得ている。この *in vivo* における CFPM の高い効果を解析するために血中濃度に simulate した系での殺菌作用を ceftazidime (CAZ) のそれらと比較検討した成績を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 薬剤

CFPM は, 米国ブリストル・マイヤーズ株式会社 (Pharmaceutical Research and Development Division), Syracuse で合成された CFPM H₂SO₄ salt, Lot

no. M 7419 力価 830 μg/mg を用いた。CAZ は, 市販品モダシン, 田辺製薬を用いた。なお各薬剤は, 使用直前に 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) に溶解し使用した。

2. 菌株

当研究室において *in vivo* 感染防御実験に用いている 3 株, *S. aureus* Smith, *Escherichia coli* Juhl, *P. aeruginosa* A9843A と血中濃度測定の検定菌として *Morganella morganii* IFO 3848, β-lactamase 産生菌として *Proteus vulgaris* GN7919 を使用した。

3. 培地

Mueller Hinton agar (MHA, Difco), Mueller Hinton broth (MHB, Difco), heart infusion agar (HIA, Difco), heart infusion broth (HIB, Difco) と日抗基 sulbenicillin agar medium [polypepton (日本製薬) 6.0 g, glucose(中外製薬) 1.0 g, yeast extract (日本製薬) 3.0 g, meat extract 1.5 g, agar 13 g, H₂O 1,000 ml, pH 6.5] を用いた。

4. 薬剤の調整および投与方法

*〒153 東京都目黒区下目黒 2-9-3

CFPM および CAZ は、投与直前にそれぞれ投与 mg 力価/kg (0.1 ml/10 g body weight) になるように 1/15 M phosphate buffer に溶解し、それぞれをマウスに筋注した。

5. 抗菌力測定

日本化学療法学会により定められた、最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) 測定法に準じて測定した⁵⁾。

前培養培地には、HIB を用い、抗菌力測定用培地には、MHA を用いた。一夜培養菌液の 10^6 cells/ml 菌浮遊液を調整し、multi-inoculator を用いて、2 倍希釈系列の薬剤を含んだ 10 ml の寒天培地に約 0.005 ml を接種した。

6. マウス血中濃度に simulate した *in vitro* model

CFPM および CAZ を筋注時の血中濃度に、simulate した *in vitro* model system を、既報⁶⁾の方法に準じて作成した。すなわち濃度を上昇させるためには、medium あるいはラット血清の一定量にそれぞれの薬剤溶液を stepwise に添加し、薬剤濃度を低下させるためには、MHB あるいはラット血清を stepwise に加えて血中濃度に近い系を作成した。

7. 殺菌作用

増殖曲線に及ぼす影響は、培養液中の生菌数を計測する方法より求めた。すなわち、37°C 一夜培養の被検菌を使用培地で 10,000 倍希釈し、37°C で振盪培養しながら、CFPM, CAZ を添加して、経時的にサンプリング後、サンプルに *P. vulgaris* より調製した β -lactamase を添加して薬剤を不活化後 HIA に塗布し、培養後、colony 数から生菌数を測定した。なお寒天平板希釈法での MIC と関連を見る目的で 10^6 cells/ml の接種菌量で得られた MIC 値を基にした。

短時間の殺菌作用の検討は、被検菌を薬剤に暴露させた後、ミリポアフィルターで薬剤を除去し、生理食塩水で洗浄したミリポアフィルター上の菌を HIB に懸濁後、HIA に塗布して生菌数を計測した。

8. β -lactamase の調製

β -lactamase 産生の *P. vulgaris* GN7919 株より、Matsubara et al.の方法⁷⁾により粗酵素液を調製した。さらに、除菌するために粗酵素液をミリポアフィルター (0.2 μ m) で処理し、使用するまで -20°C で保存した。

β -lactamase 活性は、CFPM あるいは CAZ と粗酵素液をまぜ 37°C 5~15 分間 incubation し、100°C 1 分間加熱処理後、bioassay 法により確認した。

9. 実験動物

マウスは、ddY 雄 4~6 週齢 (体重 20~26 g) (日本

SLC) を使用し、飼料および飲料水は制限せず自由に摂取させた。

10. マウス血中濃度測定

マウスは、1 群 5 匹を用い、被験薬剤を筋注投与後、経時的に眼窩静脈より 20 μ l 採血し、これをペーパーディスクにスポットして風乾後 bioassay 用試料とした。

両薬剤の定量には、*M. morgani* IFO 3848 を検定菌として、薄層ペーパーディスクを用いた bioassay 法によって行った。培地は、*M. morgani* IFO 3848 を HIB に接種し、37°C 20 時間培養後、この菌液 0.2 % を接種した日抗基 sulbenicillin agar medium を大型平板 (25×35cm) に分注固化させ用いた。この培地に試料ディスクをのせ、37°C 18~20 時間培養後定量した。なお、標準曲線は、薬剤をマウス血液で希釈し作成した。

11. マウス感染防御実験

感染菌は、0.1 % glucose 添加 HIB にて 37°C、18 時間培養後、10 % hog mucin (American Laboratory, Omaha, Neb. USA) と同量混合し、所定の感染菌懸濁液を作成した。1 薬剤濃度当り 1 群 10 匹の ddY 雄マウス (体重 19~24 g) を用い、LD₅₀ (lethal dose 50 %) の約 100 倍量の調製した感染菌液をマウスの腹腔内に感染させた。PD₅₀ (protective dose 50 %) 値は、感染直後、薬剤を 1 回あるいは 3 回筋肉内投与し、7 日後のマウス生存数より Litchfield & Wilcoxon 法⁸⁾により算出した。

なお、マウス血中の生菌数は、1 群 3 匹のマウスを用い腹腔内に調製した感染菌液を challenge 後、すぐに被験薬剤を筋注投与した。その後、経時的に腹部大静脈より採血し HIA plate に塗布し、37°C 20 時間培養後 colony 数を計測することで求めた。

II. 実験成績

1. マウス感染防御作用

S. aureus Smith, *E. coli* Juhl と *P. aeruginosa* A9843A によるマウス全身感染に対する CFPM の筋注投与による感染防御作用を CAZ のそれらと比較した成績を Table 1 に示した。

CFPM の *S. aureus* Smith, *E. coli* Juhl に対する PD₅₀ 値は、それぞれ 1.1, 0.09 mg/kg であり CAZ のそれらよりそれぞれ 6.2, 5.6 倍優れていた。*P. aeruginosa* A9843A に対する CFPM の PD₅₀ 値は、6.8 mg/kg となり CAZ の 9.0 mg/kg より若干優れていた。

一方、CFPM の 3 回の分割投与の治療は、高い効果が得られ、テストしたすべての菌株に対して単回投与群の 1.5~3.3 倍良好になった。しかしながら、CAZ で

Table 1. Protective effect of cefepime and ceftazidime after single and triple intramuscular administrations against experimental mice infection

Organism	<i>S. aureus</i> Smith			<i>E. coli</i> Juhl			<i>P. aeruginosa</i> A9843A		
	Challenge dose (cells/mouse)			Challenge dose (cells/mouse)			Challenge dose (cells/mouse)		
	4.1 × 10 ⁷			3.6 × 10 ⁶			5.8 × 10 ⁶		
Drug	MIC (μg/ml)	PD ₅₀ (mg/kg)		MIC (μg/ml)	PD ₅₀ (mg/kg)		MIC (μg/ml)	PD ₅₀ (mg/kg)	
		single	triple		single	triple		single	triple
Cefepime	1.56	1.1	0.20 × 3	0.025	0.09	0.02 × 3	1.56	6.8	0.68 × 3
Total dose (mg/kg)			0.60			0.06			2.04
Ceftazidime	6.25	6.8	2.9 × 3	0.1	0.50	0.11 × 3	1.56	9.0	2.9 × 3
Total dose (mg/kg)			8.7			0.33			8.7

Challenge was prepared in heart infusion broth containing 5% mucin in sterile water.
Animals were treated i.m. single (0h) and triple (0, 0.5, 1h) after infection (i.p.).

Table 2. Mouse blood level of cefepime and ceftazidime after single and triple intramuscular administrations

Drug	Single (20mg/kg)			Triple (6.7mg/kg × 3*)		
	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (μg·h/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (μg·h/ml)
Cefepime	19	0.31	12.4	5.5	0.49	13
Ceftazidime	13	0.24	9.66	6.5	0.38	17

*Administration term (0, 0.5, 1h)

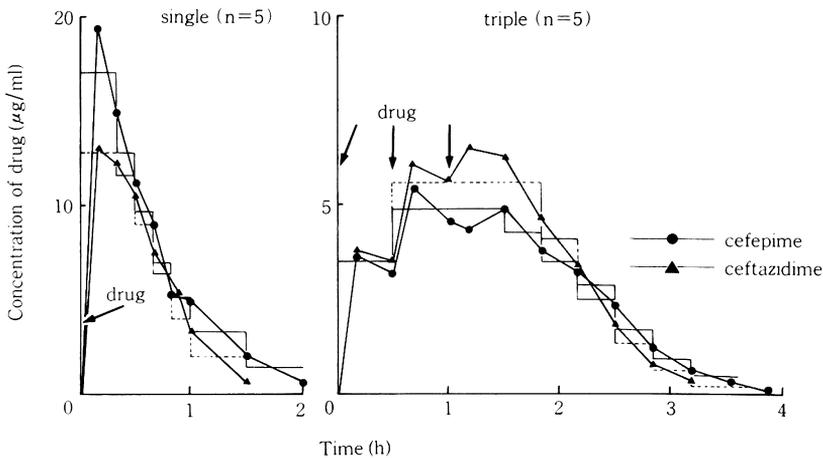


Fig. 1. Levels of cefepime and ceftazidime in model system simulating mouse blood levels after single and triple intramuscular administrations

は、*E. coli* Juhl で 1.5 倍良好となったが *S. aureus* Smith では頻回投与により若干治療効果が低下しており、*P. aeruginosa* A9843A では、変動しなかった。

2. マウス血中濃度

Table 2 に CFPM, CAZ それぞれを 20 mg/kg を 1 回あるいは 6.7 mg/kg 3 回筋注投与した時の血中濃

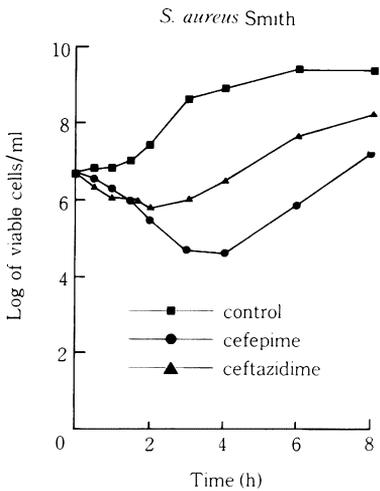


Fig. 2. Bactericidal activity in MHB containing concentration of drugs simulate which serum levels after 20 mg/kg single dose in mice

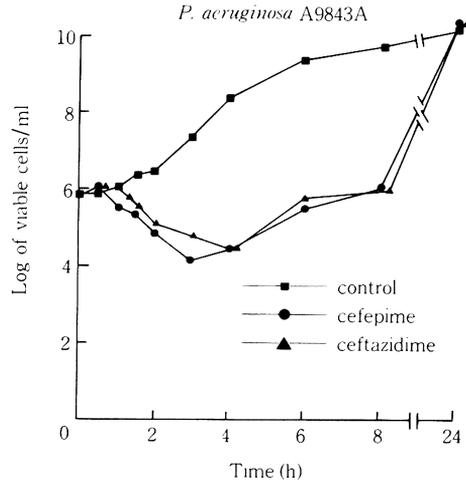


Fig. 4. Bactericidal activity in MHB containing concentration of drugs simulate which serum levels after 20 mg/kg single dose in mice

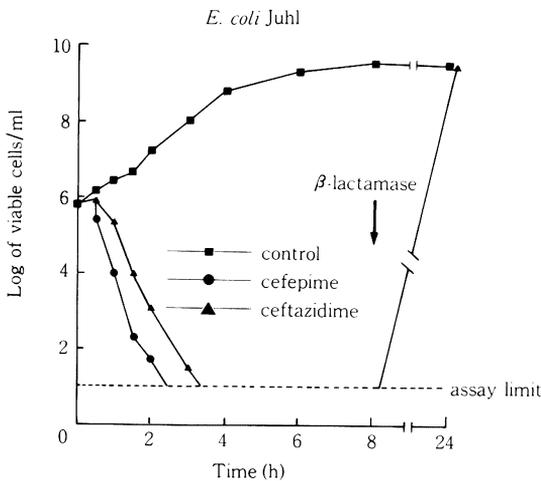


Fig. 3. Bactericidal activity in MHB containing concentration of drugs simulate which serum levels after 20 mg/kg single dose in mice

度のパラメーターを示した。1回投与では、CFPMの C_{max} が高く、3回投与ではCAZの C_{max} が若干高く、AUCも大きい値を示した。

Fig. 1は、マウス筋肉内にCFPM, CAZの1回あるいは3回に分割投与したときの血中濃度の変動を示した。また血中濃度にsimulateした時の薬剤濃度の変動も併せて図示した。その結果、単回投与時のCFPM

は、0.25時間後に $19 \mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度を示し0.5, 1, 1.5, 2時間にそれぞれ11, 4.7, 1.6, $0.44 \mu\text{g/ml}$ を示し、CAZは0.25時間後に $13 \mu\text{g/ml}$ であり、0.5, 1, 1.5, 2時間にそれぞれ10.9, 3.2, 0.6, $0.07 \mu\text{g/ml}$ を示した。また3回分割投与時のCFPMは、1, 2, 3時間後にそれぞれ4.6, 3.5, $0.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、CAZのそれは、5.1, 4.0, $0.6 \mu\text{g/ml}$ であった。このようなCFPM, CAZの血中濃度推移に対応した *in vitro* model systemをそれぞれ作成した。

3. 殺菌作用

CFPMあるいはCAZをマウスに20 mg/kg単回投与したときの血中濃度にsimulateした *in vitro* 系での *S. aureus* Smith, *E. coli* Juhl, *P. aeruginosa* A9843Aに対するkilling curveをFigs. 2, 3, 4に示した。CFPMの *S. aureus* Smithに対するkilling作用は、4時間後まで続き、接種菌量の約2-log量の生菌数が減少した。しかしCAZでは、killing作用は2時間まで続き約1-log量の生菌数の減少しか認められなかった。

E. coli Juhlに対してCFPM, CAZ両薬剤ともに強いkilling作用を示し、4時間目後に生菌数が測定限界以下になった。8時間以降、薬剤を充分不活化させる β -lactamaseを加えて培養を続けたところ、CFPMでは再増殖が認められなかったが、CAZでは再増殖が認められた。

Fig. 4に示すように、CFPM, CAZの *P. aeruginosa* A9843Aに対するkilling作用は、同等で3時間目まで

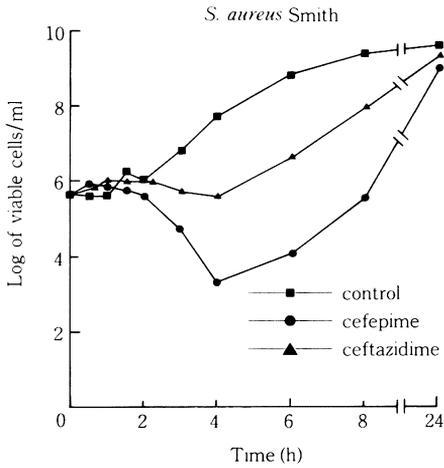


Fig. 5. Bactericidal activity in MHB containing concentration of drugs simulate which serum levels after 6.7 mg/kg dose t.i.d. in mice

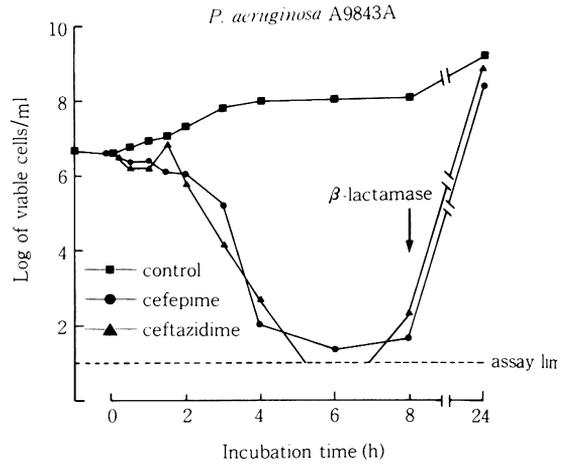


Fig. 7. Bactericidal activity in rat serum containing concentration of drugs simulate which serum levels after 6.7 mg/kg dose t.i.d. in mice

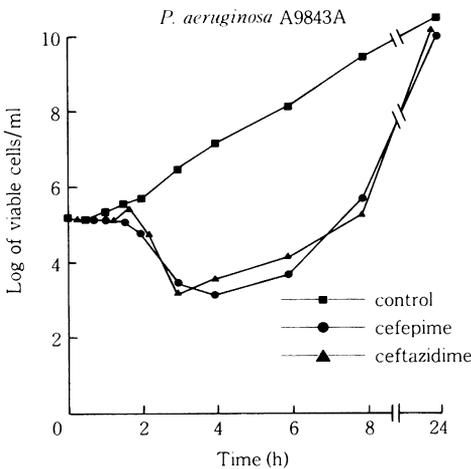


Fig. 6. Bactericidal activity in MHB containing concentration of drugs simulate which serum levels after 6.7 mg/kg dose t.i.d. in mice

続きその後徐々に再増殖が認められた。

CFPM, CAZ それぞれ 3 回分割投与時のマウス血中濃度に simulate したときの *S. aureus* Smith, *P. aeruginosa* A9843A に対する killing 作用を Figs. 5, 6 に示した。*S. aureus* Smith に対して CFPM では、添加 4 時間目で接種菌量の約 2-log 量の生菌数の減少であったが、CAZ では killing 作用が認められず、4 時間目

まで静菌的作用を示したにすぎなかった。その後、増殖が認められた。*P. aeruginosa* A9843A に対して、CFPM, CAZ は、同様な殺菌曲線を示し、CFPM が 4 時間目、CAZ が 3 時間目まで killing 作用を示したが、その後それぞれ再増殖した。CFPM, CAZ の殺菌力に及ばず血清添加の効果を検討するために、100%ラット血清を用いて、マウスに 3 回分割投与したときの血中濃度に simulate した系での CFPM, CAZ の *P. aeruginosa* A9843A に対する killing 作用を検討した成績を Fig. 7 に示した。CFPM, CAZ 両薬剤ともに 2 時間以降急激な生菌数の減少が認められ、その作用も 8 時間目まで続いた。また生菌数も接種菌量のほぼ 5-log 量の減少を示し、長時間菌の再増殖の抑制が認められた。

CFPM, CAZ の濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調整し、*E. coli* Juhl を 15, 30, 60 分暴露後の生菌数とその後の増殖曲線を検討し Fig. 8 に示した。*E. coli* 7.3×10^5 cells/ml に CFPM を 15, 30 分間暴露後の生菌数はそれぞれ約 1-log, 約 2-log 量の減少を示したが、CAZ では生菌数の減少が認められなかった。また CFPM, CAZ を 60 分間暴露させると CFPM の暴露後生菌数は、10 cells/ml 以下となり、CAZ の約 1-log 量の減少より 3-log 量以上の殺菌作用を示した。

4. マウス血中の *P. aeruginosa* A9843A の消長
マウスの腹腔内に 5% mucin を含む 6.3×10^5 cells/mouse の *P. aeruginosa* A9843A を challenge し、血中の *P. aeruginosa* A9843A の消長を検討し、Fig. 9 に

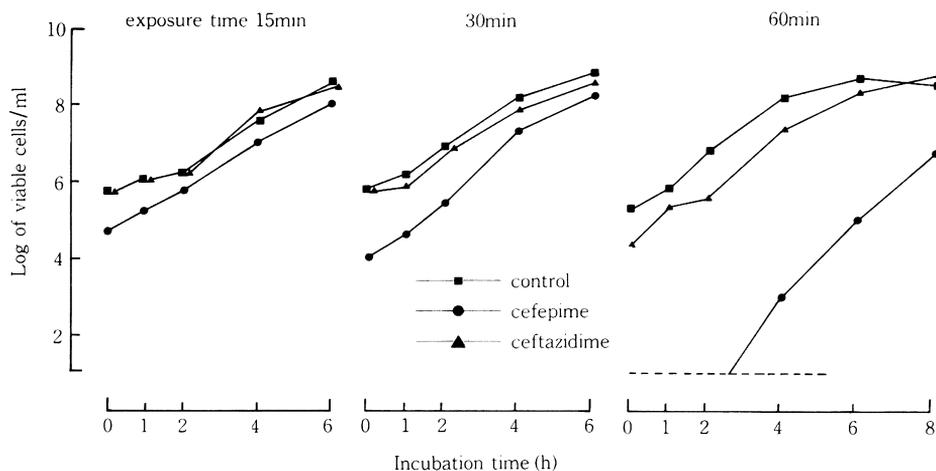


Fig. 8. Growth curve of *Escherichia coli* Juhl after short term exposure to cefepime and ceftazidime

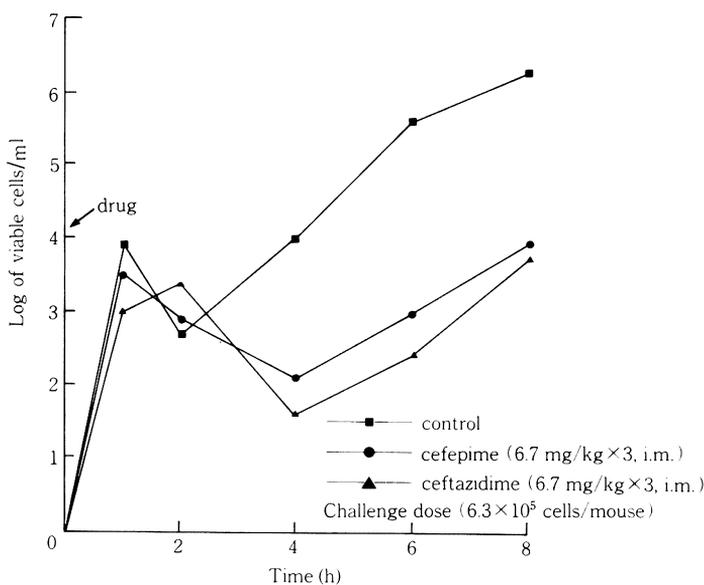


Fig. 9. Bactericidal activity of cefepime and ceftazidime after subcutaneous administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* A9843A

示した。すべての薬剤投与群で投与2時間目以降殺菌作用を示し4時間目まで持続した。しかし、その後徐々に再増殖し、投与8時間目で 10^3 cells/mlまで生育した。これらの薬剤投与群の細菌数は、無処置群に比し3-log量程度低く、生育を強く阻止されていた。

III. 考 察

今回、我々は感染菌としてそれぞれ *S. aureus*

Smith, *E. coli* Juhl および *P. aeruginosa* A9843A を用いて、マウスを用いた実験的感染症に対するCFPM治療効果に対する投与スケジュールを比較対照薬にCAZを用いて検討した。さらにCFPMの良好な治療効果について *in vitro* におけるマウス血中濃度に simulate した系を作成することにより実験的解析を行った。

我々は、*in vitro*において *S. aureus* Smith, *E. coli* Juhl および *P. aeruginosa* A9843A に対する殺菌作用をマウス血中濃度 (単回および3回投与) に simulate した系で検討した。単回投与群において CFPM の C_{max} 値は $19 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ の $13 \mu\text{g/ml}$ より若干高値を示し、 $T_{1/2}$ も CAZ の 0.24 h に対して 0.31 h と長い。したがって CFPM の AUC 値が CAZ のそれよりも高値を示した。3回投与群では、CAZ の C_{max} 値が $6.5 \mu\text{g/ml}$ であり、CFPM の $5.5 \mu\text{g/ml}$ よりわずかに高値を示し、CAZ の AUC 値が CFPM のそれよりも大きい値であった。この理由として薬剤濃度と血清蛋白との間になんらかの因果関係が考えられるが、説明に十分なデータの持ち合わせがない。

西野らは、マウス感染治療実験において、薬剤を単回よりも頻回投与した方が良好な成績が得られたことを報告し、さらに *in vivo* における感染治療に影響する因子として、有効血中濃度が保たれ、長時間接触することにより治療効果が良好になることを報告している⁹⁻¹³⁾。

マウスに単回および3回 CFPM および CAZ を投与したときの血中濃度に simulate した系での殺菌作用を検討したところ、*S. aureus* Smith に対する CFPM の殺菌作用は、MIC 値で CAZ のそれより4倍良好な MIC 値を反映し、単回投与した系に simulate した濃度において、CFPM, CAZ 各々で 2-log, 1-log 量の生菌数の減少が認められ、約 4, 2 時間目以降に再増殖を示しており、初発菌数と同等の菌数になるまでに要する時間は、CFPM, CAZ それぞれ約 7, 4 時間を要した。さらに3回投与した系で、CFPM は殺菌作用を示し、初発菌数まで再増殖するのに約 8 時間を要した。一方 CAZ は、殺菌作用を示さず 4 時間目まで静菌作用を示しただけで増殖をした。これらの結果から感染治療に CFPM は、短時間に1回投与よりも、感染菌に有効濃度以上が長時間続く方が、再増殖によって初発菌数になるまで長時間を要している。また、頻回投与の系の方が長時間再増殖の抑制を示すことからマウスでの感染治療効果の良さを示唆される。

E. coli Juhl に対して、単回投与の血中濃度に simulate した系における CFPM の殺菌作用は、良好な MIC 値を反映して強く、最高血中濃度で *E. coli* Juhl に対して、MIC 値の約 760 倍の濃度で暴露されたことになり急激な生菌数の減少を引き起こしている。従って、MIC 値の非常に小さい菌種に対しては、1回投与でも充分処理可能であろうと思われる。CFPM, CAZ 両薬剤ともに同じ MIC 値である *P. aeruginosa* A9843A に対する殺菌作用は、単回あるいは3回投与した

系に simulate した系での生菌数の減少、再増殖までの時間ともに両薬剤間に差が認められなかった。

しかしながら、CFPM は単回あるいは3回投与した系に simulate した時の生菌数の減少は、両投与系で同じように約 2-log 量であり、有効濃度以上の薬剤濃度を長時間持続させることで少量の薬剤で同じ治療効果が得られることを示唆している。

また *P. aeruginosa* A9843A に対して CFPM, CAZ ともに新鮮な血清との協力作用によって液体培地のみよりさらに強力な殺菌作用を示し、その作用は、8時間後までも続いた。このことは、*in vitro* における上述の液体培地で得られた結果と、さらに血清添加での良好な殺菌作用を示していることから、これが良好な感染治療効果に反映しているものと示唆される。

以上のように CFPM の *S. aureus* Smith, *E. coli* Juhl および *P. aeruginosa* A9843A を用いて投与スケジュールの実験的解析について検討した結果、西野らが報告している場合と同様、CFPM の治療効果を左右する大きな要因は、有効濃度の高さよりもむしろ有効濃度の総維持時間であると考えられる。従って、CFPM は、大量投与を1回投与するよりも、生体内で有効濃度以上を分割投与により長時間維持することで長時間菌と接触させる投与スケジュールが、少量の薬剤で良好な治療成績を得られるものと思われる。

また、マウスを用いた感染モデル実験でも *in vitro* の抗菌作用を反映し、CAZ と同等か、より良好な成績が認められた。これらの成績から CFPM は、臨床における感染症の治療に対して CAZ 以上の効果が期待される。

文 献

- 1) 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
- 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) 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
- 4) Masuyoshi S, Hiraoka M, Inoue M, Tomatsu K, Hirano M, Mitsuhashi S: Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefe-

- pime(BMY-28142) with ceftazidime, cefuzonam, cefotaxime and cefmenoxime. *Drugs Exptl Clin Res* 15 : 1~10, 1989
- 5) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
 - 6) 村川武雄, 上村利明, 岡田直彦, 坂本 博, 横田好子, 西田 実：生体内濃度に simulate した *in vitro* model system における cephalosporin 類の殺菌作用。 *Chemotherapy* 25 : 585~589, 1977
 - 7) Matsubara N, Yotsuji A, Kumano K, Inoue M, Mitsuhashi S : Purification and some properties of a cephalosporinase from *Proteus vulgaris*. *Antimicrob Agents Chemother* 19 : 185~187, 1981
 - 8) Litchfield J T, Wilcoxon F : A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 96 : 99~113, 1949
 - 9) 三和秀明, 平井芳美, 大槻雅子, 中沢昭三 : 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 3. 大腸菌に対する Cephalothin の効果。 *Chemotherapy* 25 : 616~617, 1977
 - 10) 大槻雅子, 西野武志 : 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 12. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefuroxime の効果。 *Chemotherapy* 27 (S-6) : 83~90, 1979
 - 11) 尾花芳樹, 西野武志, 中沢昭三 : 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 6. 緑膿菌に対する Ticarcillin の効果。 *Chemotherapy* 25 : 2422~2427, 1977
 - 12) 渡辺泰雄, 西野武志, 中沢昭三 : 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 4. 緑膿菌に対する T-1220 の効果。 *Chemotherapy* 25 : 747~754, 1977
 - 13) 岩日朋幸, 西野武志 : 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 10. 緑膿菌に対する Cefsulodin (SCE-129) の効果。 *Chemotherapy* 27 (S-2) : 87~100, 1979

IN VITRO BACTERICIDAL ACTIVITY OF CEFEPIME ON MODEL SYSTEMS SIMULATING CEPHALOSPORIN BLOOD LEVELS IN MICE

Shinji Masuyoshi, Minoru Hirano, Hiroko Fujimura,
Miyuki Yamanaka, Mieko Shinoda, Toshikazu Oki
Tokyo Research Center, Bristol-Myers Research Institute, Ltd.,
2-9-3 Shimo-meguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

In studies with infected mice, cefepime (CFPM) was found to be more effective when administered as multiple injections than as a single injection against *Staphylococcus aureus* Smith, *Escherichia coli* Juhl and *Pseudomonas aeruginosa* A9843A. On switching from single to triple administrations, the PD₅₀s (protective dose 50 %) of CFPM improved from 1.1, 0.09 and 6.8 mg/kg to 0.60, 0.06 and 2.04 mg/kg against *S. aureus* Smith, *E. coli* Juhl and *P. aeruginosa* A9843A, respectively. Such an effect was not observed with ceftazidime (CAZ). *In vitro* bactericidal activity was studied by model systems simulating the blood levels of CFPM and CAZ in mice after single (20 mg/kg) and triple (6.7 mg/kg×3) intramuscular injections, respectively. The *in vitro* bactericidal activity of CFPM was approximately equal to that of CAZ in model systems simulating the blood levels of these compounds in mice. The *in vitro* bactericidal activity of CFPM was higher than that of CAZ when *E. coli* Juhl was exposed to CFPM or CAZ for 60 min. In *in vivo* experiments, the bactericidal activity of CFPM was as high as that of CAZ, and CFPM inhibited re-growth of *P. aeruginosa* A9843A long term in mice.