Cefozopranの基礎的・臨床的検討

柴 孝也・吉田 正樹・堀 誠治[#1]・嶋田甚五郎[#1]・斉藤 篤[#2]・酒井 紀
東京慈恵会医科大学 第二内科*
([#1]現：聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター臨床病理・微生物学教室)
([#2]現：東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科)

新しく開発された注射用セフェム剤cefozopran（CZOP）について検討し以下の結果を得た。

1. 薬物動態：健康成人男子志願者5名にCZOPおよびceftazidime各1000 mgを1回点滴静注した際の血清中濃度は，点滴終了時に前者が61.7±13.7 μg/ml，後者が62.1±9.2 μg/mlであり，血清中半減期は前者が1.776±0.150時間，後者が1.796±0.263時間であった。CZOPにprobenecidを併用した際の血清中半減期は変化なく，僅かな血中濃度曲線下面積（AUC）の増大と，24時間尿中排泄量の減少が認められ，CZOPの腎排泄における尿細管分泌の関与は僅かであることが示唆された。

2. 臨床成績：呼吸器感染症4例，髄膜炎1例，尿路・性器感染症4例の計9例にCZOP 1日1～2 g，4～15日間使用した。効果判定可能な8例で著効3例，有効5例の臨床成績を得た。細菌学的効果は分離しえた*Escherichia coli* 3株，*Klebsiella pneumoniae* 1株，*Klebsiella oxytoca* 1株，*Proteus mirabilis* 1株，*Pseudomonas aeruginosa* 3株，*Haemophilus parainfluenzae* 1株，*Citrobacter freundii* 1株は全て除菌された。副作用は認められず，臨床検査成績では，γ-GTPとLAPの上昇が1例，血清K上昇が2例，好塩基球増多が1例に認めたが，予定の投薬は完了しえた。

Key words: cefozopran，体内動態，probenecid，臨床的検討

Cefozopran（CZOP）は武田薬品研究所において創製された新しいセフェム剤である。本剤の特徴は，ブドウ球菌を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示し，ペニシリナーゼ型，セファロスポリナーゼ型いずれのβ-ラクタマーゼにも安定で，親和性も低く，血清蛋白結合率は極めて低く血中に遊離型として存在する比率が高いことである[1~4]。

今回，我々はCZOPの体内動態と内科系感染症に対する臨床成績を検討したので報告する。

I. 体内動態

1. 対象ならびに測定方法

1) CZOPとceftazidime(CAZ)のcross over試験

GCPに準拠し同意の得られた健康成人志願者5例にCZOPおよびCAZ各1000mgを1週間間隔でcross over法により30分間点滴静注し，投与前と投与開始後15分，30分，45分，1，2，4，6，8，12，24時間後に血清中濃度を測定した。また，投与開始後2時間ごとに8時間までと8～12時間，12～24時間の間隔で蓄尿し尿中排泄率も算定した。健康成人志願者はいずれも男子で全例21歳，平均体重は69.9±8.5 kgであった（Table 1）。血清中，尿中濃度はHPLC法により測定した[4,5]。

2) CZOPとprobenecidの併用

前述の健康成人志願者5例にCZOP 1000 mg点滴静注開始2時間前にprobenecid 1000 mg，投与終了後30分に500 mgを経口投与し，併用した場合のCZOPの血清中濃度および尿中排泄率を，probenecidを併用しない場合のCZOPの血清中濃度および尿中排泄率と比較検討した。濃度測定時点および濃度測定方法は前述の方法と同一である。

2. 成績

1) CZOPとceftazidime(CAZ)のcross over試験

健康成人志願者5例にCZOPおよびCAZ各1000 mgを30分間点滴静注した場合の血清中濃度推移をTable 2，Fig. 1に示した。CZOPは点滴終了時に61.7±13.7 μg/mlを示し，以後緩徐に低下し8時間後では全例1 μg/ml前後となり24時間後では，全例検

*〒105 東京都港区西新橋3-25-8

Table 1. Summary of healthy volunteers

Case	Sex	Age (y)	Height (cm)	Body weight (kg)
A	M	21	180.8	75.4
B	M	21	175.0	64.0
C	M	21	172.0	71.0
D	M	21	177.0	80.0
E	M	21	160.0	58.9
Mean ±SD		21.0 ±0.0	173.0 ±7.9	69.9 ±8.5

Table 2. Serum levels of cefozopran and ceftazidime in healthy volunteers, cross-over (n=5) 1 g d.i.v. (μg/ml)

Drug	Case	Drip infusion 15 min	Drip infusion 30 min	45 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Cefozopran	A	43.3	47.5	38.8	31.6	16.9	7.5	3.0	1.4	0.3	0.0
	B	43.8	58.0	46.4	38.7	18.9	9.0	4.1	1.8	0.4	0.0
	C	45.1	64.6	47.2	39.1	17.3	8.0	3.3	1.5	0.3	0.0
	D	31.1	54.9	45.0	32.1	15.6	7.1	3.1	1.3	0.3	0.0
	E	35.3	83.6	52.8	41.7	17.5	9.0	3.5	1.5	0.3	0.0
	Mean ±SD	39.7 ±6.2	61.7 ±13.7	46.0 ±5.0	36.6 ±4.5	17.2 ±1.2	8.1 ±0.9	3.4 ±0.4	1.5 ±0.2	0.3 ±0.0	
Ceftazidime	A	29.1	48.7	41.4	33.3	17.3	6.7	2.7	1.2	0.4	0.0
	B	31.8	64.8	45.7	35.0	21.0	7.4	3.1	0.4	0.4	0.0
	C	23.3	58.8	47.1	41.1	19.0	6.9	2.7	1.3	0.4	0.0
	D	20.1	64.8	38.4	31.9	17.4	7.0	2.7	1.3	0.3	0.0
	E	34.6	73.6	44.1	44.5	21.4	7.2	3.4	1.5	0.4	0.0
	Mean ±SD	27.8 ±6.0	62.1 ±9.2	43.3 ±3.5	37.2 ±5.4	19.2 ±1.9	7.0 ±0.3	2.9 ±0.3	1.3 ±0.1	0.4 ±0.0	

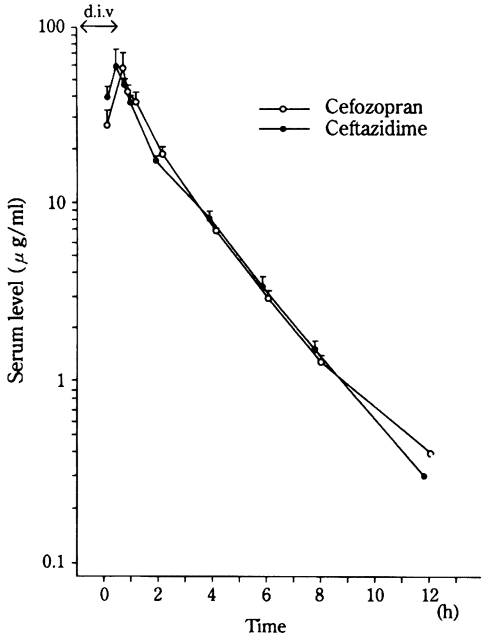

Fig. 1. Serum levels of cefozopran and ceftazidime in healthy volunteers, cross-over (n=5) 1g d. i.v.

出できなかった。

一方，CAZ は点滴終了時に 62.1±9.2 μg/ml を示し，以後は CZOP と類似した血清中濃度推移を示した。この両薬剤の血清中濃度推移について 2 コンパートメントモデルによる薬動力学的解析を行った (Table 3)。血清中半減期は CZOP が 1.776±0.150 時間，CAZ が 1.796±0.263 時間であった。

また，両薬剤点滴静注後の経時的尿中排泄と 24 時間までの尿中排泄率を算出した。(Table 4, Fig. 2)。24 時間までの尿中排泄率は CZOP が 84.36±3.35 %，CAZ が 57.71±6.18 %であった。

2) CZOP と probenecid の併用

CZOP 単独投与と CZOP に probenecid を併用した際の血清中濃度を Table 5, Fig. 3 に示した。この際の CZOP の薬動力学的解析データを Table 6 に示した。

また，経時的尿中排泄と 24 時間までの尿中排泄率を Table 7, Fig. 4 に示した。

CZOP 単独投与と CZOP に probenecid を併用した際では薬動力学的パラメーターは変化なく，僅かな血中濃度曲線下面積 (AUC) の増大と，24 時間尿中排泄量の減少が認められるが，probenecid の影響は比較的

Table 3. Pharmacokinetic parameters and uninary recovery of cefozopran and ceftazidime in healthy volunteers, cross-over (n=5) 1g d.i.v.

	Case	$T_{1/2}\beta$ (hr)	$AUC_{0\sim24}$ (μg·hr/ml)	Cmax (μg/ml)	Urinary recovery rate (24hr, %)
Cefozopran	A	1.484	105.10	47.50	79.20
	B	1.771	124.40	58.00	86.15
	C	1.704	119.10	64.60	82.75
	D	1.830	102.90	54.90	86.52
	E	1.862	127.10	83.60	87.15
	Mean ±SD	1.776 ±0.150	115.7 ±11.1	61.7 ±13.7	84.4 ±3.4
Ceftazidime	A	1.777	102.20	48.70	64.54
	B	1.565	117.40	64.80	54.92
	C	2.244	112.80	58.80	55.11
	D	1.723	102.60	64.80	63.72
	E	1.669	126.90	73.60	50.26
	Mean ±SD	1.796 ±0.263	112.4 ±10.4	62.1 ±9.2	57.7 ±6.2

Table 4. Urinary excretion of cefozopran with and ceftazidime in healthy volunteens, cross-over (n=5) 1 g d.i.v.

Drug	Case	0~2 h			2~4 h			4~6 h			6~8 h			8~12 h			12~24 h			0~24 h	
		Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)
Cefozopran	A	6561.1	71.0	46.58	1573.7	114.0	17.94	737.0	120.0	8.84	202.3	176.0	3.56	38.8	384.0	1.49	10.5	748.0	0.79	1613.0	79.21
	B	2586.2	190.0	49.14	1139.1	156.0	17.77	737.2	108.0	7.96	480.8	75.0	3.61	155.5	433.0	6.73	9.7	968.0	0.94	1930.0	86.15
	C	6764.6	78.0	52.76	1872.0	102.0	19.09	651.3	83.0	5.41	369.2	97.0	3.58	72.0	122.0	0.88	15.0	684.0	1.03	1166.0	82.75
	D	5047.8	101.0	50.98	1625.7	122.0	19.83	599.1	143.0	8.57	216.7	170.0	3.68	81.6	295.0	2.41	14.5	718.0	1.04	1549.0	86.52
	E	4764.6	117.0	55.75	1501.9	122.0	18.32	823.6	92.0	7.58	254.6	144.0	3.67	88.3	102.0	0.90	16.9	554.0	0.94	1131.0	87.15
	Mean ±SD	5145.0 ±1683.1	111.4 ±47.6	51.04 ±3.48	1542.5 ±265.0	123.2 ±20.1	18.59 ±0.86	709.6 ±86.8	109.2 ±23.7	7.67 ±1.36	304.7 ±118.2	132.4 ±44.7	3.62 ±0.05	87.2 ±42.6	267.2 ±150.2	2.48 ±2.46	13.3 ±3.1	734.4 ±150.1	0.95 ±0.10	1477.8 ±333.7	84.36 ±3.35
Ceftazidime	A	4943.5	80.0	39.55	1123.9	120.0	13.49	409.9	168.0	6.80	159.9	160.0	2.56	53.4	300.0	1.60	5.8	928.0	0.54	1756.0	64.54
	B	3772.5	84.0	31.69	990.9	128.0	12.68	498.6	124.0	6.18	184.9	136.0	2.51	40.5	358.0	1.45	6.1	656.0	0.40	1486.0	54.92
	C	3161.2	106.0	33.51	1307.4	110.0	14.38	321.1	84.0	2.70	153.5	170.0	2.61	49.0	303.0	1.48	5.8	746.0	0.43	1519.0	55.11
	D	6165.2	59.0	36.37	2318.8	64.0	14.84	881.1	86.0	7.58	197.8	144.0	2.85	80.9	224.0	1.81	7.7	348.0	0.27	925.0	63.72
	E	3408.5	87.0	29.65	1598.8	63.0	10.07	529.0	98.0	5.18	256.9	122.0	3.13	58.1	269.0	1.56	6.3	1031.0	0.65	1670.0	50.26
	Mean ±SD	4290.2 ±1251.2	83.2 ±16.8	34.15 ±3.90	1468.0 ±527.4	97.0 ±31.2	13.09 ±1.88	526.9 ±214.5	112.0 ±35.1	5.69 ±1.89	190.6 ±41.2	146.4 ±19.0	2.73 ±0.26	56.4 ±15.2	290.8 ±49.2	1.58 ±0.14	6.3 ±0.8	741.8 ±264.9	0.46 ±0.14	1471.2 ±324.6	57.71 ±6.18

Table 5. Serum levels of cefozopran with and without probenecid in healthy volunteers, cross-over (n=5) 1g d.i.v. (μg/ml)

Drug	Case	Drip infusion		45 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
		15 min	30 min								
Cefozopran	A	43.3	47.5	38.8	31.6	16.9	7.5	3.0	1.4	0.3	0.0
	B	43.8	58.0	46.4	38.7	18.9	9.0	4.1	1.8	0.4	0.0
	C	45.1	64.6	47.2	39.1	17.3	8.0	3.3	1.5	0.3	0.0
	D	31.1	54.9	45.0	32.1	15.6	7.1	3.1	1.3	0.3	0.0
	E	35.3	83.6	52.8	41.7	17.5	9.0	3.5	1.5	0.3	0.0
	Mean ±SD	39.7 ±6.2	61.7 ±13.7	46.0 ±5.0	36.6 ±4.5	17.2 ±1.2	8.1 ±0.9	3.4 ±0.4	1.5 ±0.2	0.3 ±0.0	
Cefozopran with probenecid	A	32.0	71.1	47.6	35.8	20.7	9.0	4.1	2.0	0.5	0.0
	B	29.5	71.4	56.4	42.0	22.2	9.3	4.6	2.2	0.6	0.0
	C	36.6	69.5	53.5	40.6	22.3	9.3	4.6	2.0	0.6	0.0
	D	27.0	71.6	44.1	33.4	19.4	8.4	3.8	1.7	0.4	0.0
	E	38.7	80.1	56.1	43.7	22.8	9.1	4.0	1.7	0.4	0.0
	Mean ±SD	32.8 ±4.9	72.7 ±4.2	51.5 ±5.5	39.1 ±4.3	21.5 ±1.4	9.0 ±0.4	4.2 ±0.4	1.9 ±0.2	0.5 ±0.1	

Table 6. Pharmacokinetic parameters and urinary recovery of cefozopran with and without probenecid in healthy volunteers, cross-over (n=5) 1 g d.i.v.

	Case	$T_{1/2}\beta$ (hr)	$AUC_{0\sim24}$ (μg·hr/ml)	Cmax (μg/ml)	Urinary recovery rate (24hr, %)
Cefozopran alone	A	1.484	105.10	47.50	79.20
	B	1.771	124.40	58.00	86.15
	C	1.704	119.10	64.60	82.75
	D	1.830	102.90	54.90	86.52
	E	1.862	127.10	83.60	87.15
	Mean ±SD	1.730 ±0.150	112.03 ±11.1	61.7 ±13.7	84.35 ±3.35
Cefozopran with probenecid	A	1.860	127.30	71.10	78.96
	B	2.189	138.10	71.40	76.01
	C	1.907	137.30	69.50	66.23
	D	1.824	118.40	71.60	73.94
	E	1.710	139.70	80.10	81.56
	Mean ±SD	1.898 ±0.178	132.2 ±9.1	75.27 ±7.24	75.34 ±5.86

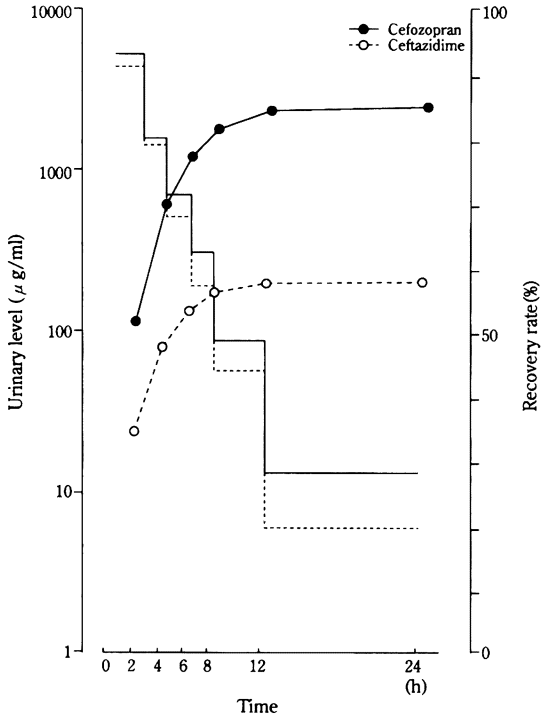

Fig. 2. Urinary excretion of cefozopran and ceftazidime in healthy volunteers, cross-over (n=5) 1g d.i.v.

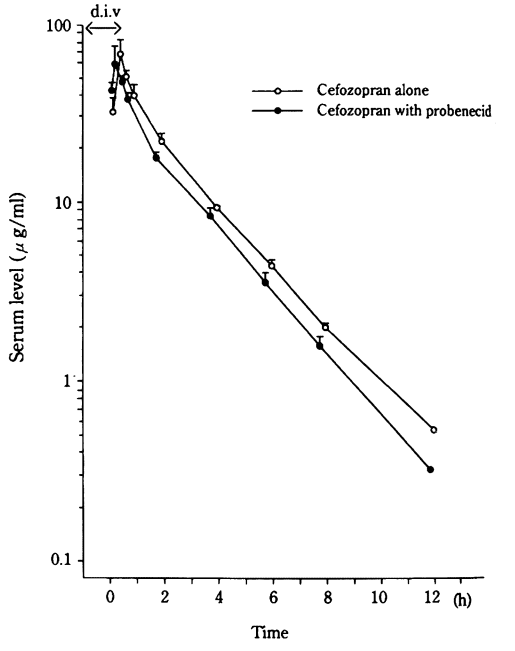

Fig. 3. Serum levels of cefozopran with and without probenecid in healthy volunteers, cross-over (n=5) 1g d.i.v.

少なく尿細管分泌の関与は僅かであることを示唆する成績であった。

II. 臨 床 成 績

1. 対象および使用方法

対象は1989年8月より1991年1月までに東京慈恵医科大学第二内科にて加療中で，GCPに準拠し試験参加の同意が得られ，CZOP皮内反応陰性を確認した内科領域の諸感染症9例を対象にCZOPの臨床検討を行った。症例の内訳はTable 8に示したように呼吸器感染症4例，髄膜炎1例，尿路・性器感染症4例の計9例である。

年齢は，34歳から67歳（平均56.1歳）で，性別は男性5例，女性4例である。

Table 7. Urinary excretion of cefozopran with and without probenecid in healthy volunteens, cross-over (n=5) 1g d.i.v.

Drug	Case	0~2 h			2~4 h			4~6 h			6~8 h			8~12 h			12~24 h			0~24 h	
		Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Level (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)
Cefozopran alone	A	6561.1	71.0	46.58	1573.7	114.0	17.94	737.0	120.0	8.84	202.3	176.0	3.56	38.8	384.0	1.49	10.5	748.0	0.79	1613.0	79.21
	B	2586.2	190.0	49.14	1139.1	156.0	17.77	737.2	108.0	7.96	480.8	75.0	3.61	155.5	433.0	6.73	9.7	968.0	0.94	1930.0	86.15
	C	6764.6	78.0	52.76	1872.0	102.0	19.09	651.3	83.0	5.41	369.2	97.0	3.58	72.0	122.0	0.88	15.0	684.0	1.03	1166.0	82.75
	D	5047.8	101.0	50.98	1625.7	122.0	19.83	599.1	143.0	8.57	216.7	170.0	3.68	81.6	295.0	2.41	14.5	718.0	1.04	1549.0	86.52
	E	4764.6	117.0	55.75	1501.9	122.0	18.32	823.6	92.0	7.58	254.6	144.0	3.67	88.3	102.0	0.90	16.9	554.0	0.94	1131.0	87.15
	Mean	5145.0	111.4	51.04	1542.5	123.2	18.59	709.6	109.2	7.67	304.7	132.4	3.62	87.2	267.2	2.48	13.3	734.4	0.95	1477.8	84.36
	±SD	±1683.1	±47.6	±3.48	±265.0	±20.1	±0.86	±86.8	±23.7	±1.36	±118.2	±44.7	±0.05	±42.6	±150.2	±2.46	±3.1	±150.1	±0.10	±333.7	±3.35
Cefozopran with probenecid	A	3063.3	140.0	42.89	1162.5	173.0	20.11	287.4	281.0	8.08	187.5	210.0	3.94	71.7	390.0	2.80	9.7	1193.0	1.16	2387.0	78.96
	B	2424.7	187.0	45.34	1037.9	166.0	17.23	505.9	118.0	5.97	222.2	172.0	3.82	66.9	392.0	2.62	10.5	978.0	1.03	2013.0	76.01
	C	2293.4	172.0	39.45	934.2	176.0	16.44	137.3	265.0	3.64	161.6	221.0	3.57	74.0	328.0	2.43	11.0	645.0	0.71	1807.0	66.23
	D	2643.3	157.0	41.50	844.5	182.0	15.37	331.3	297.0	9.84	135.2	260.0	3.52	68.8	408.0	2.81	15.8	577.0	0.91	1881.0	73.94
	E	3881.8	124.0	48.13	1428.9	135.0	19.29	608.7	130.0	7.91	241.6	132.0	3.19	57.8	390.0	2.25	12.2	641.0	0.78	1552.0	81.56
	Mean	2861.3	156.0	43.46	1081.6	166.4	17.69	374.1	218.2	7.09	189.6	199.0	3.61	67.8	381.6	2.58	11.8	806.8	0.92	1928.0	75.34
	±SD	±640.9	±25.0	±3.38	±227.5	±18.5	±1.97	±185.6	±86.8	±2.37	±43.3	±48.8	±0.29	±6.2	±30.9	±0.24	±2.4	±266.9	±0.18	±306.6	±5.86

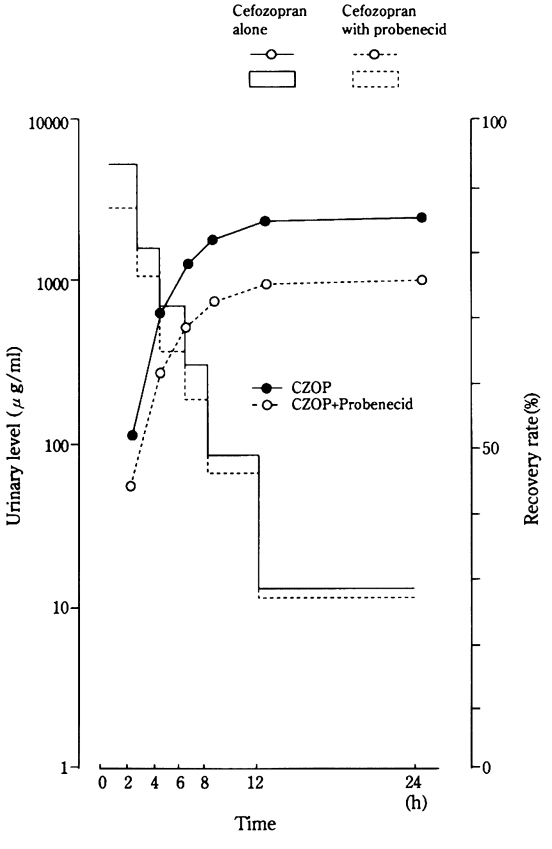

Fig. 4. Urinary excretion of cefozopran with and without probenecid in healthy voluntreers, cross-over (n=5) 1g d.i.v.

CZOP 1回0.5～1 gを1日2回，生理食塩液100 mlまたは電解質液500 mlに溶解して，30～60分で点滴静注した。使用期間は4～15日間（平均10.5日間）である。臨床効果の判定は，臨床症状および臨床検査所見の改善度をもとにした主治医判定とした。

2. 成績

使用成績はTable 8に示したとおり，効果判定可能な8例で著効3例，有効5例であった。なお，髄膜炎の1例は当初細菌感染を疑い本剤を投与したが，その後の検査所見でウイルス性髄膜炎と判断されたため4日で投与を中止し，判定不能とした。

呼吸器感染症では，肺炎の2例がそれぞれ著効，有効であり，慢性気管支炎の急性増悪例の2例もそれぞれ著効，有効であった。尿路・性器感染症では腎盂腎炎の1例が有効，複雑性尿路感染症の1例が有効，その他の尿路感染症が著効であり，前立腺炎の1例は有効であった。

細菌学的効果は分離しえた*Escherichia coli* 3株，*Klebsiella pneumoniae* 1株，*Klebsiella oxytoca* 1株，*Proteus mirabilis* 1株，*Pseudomonas aeruginosa* 3株，*Haemophilus parainfluenzae* 1株，*Citrobacter freundii* 1株は全て除菌されたが，複雑性尿路感染の1例では交代菌として*Candida albicans*が検出された。

副作用は自・他覚的に認められなかった。臨床検査の異常変動は4例に認められ，その内訳はγ-GTP(63→116)とLAP(249→302)の上昇が1例，血清K上昇が2例(4.2→5.1，3.9→4.9)，好塩基球増多が1例（0.4%→1.6%）であったが，全例その後回復した。主な臨床検査成績はTable 9に示した。

Table 8. Clinical results of cefozopran treatment

Case No.	Age (y)	Sex	Clinical diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Response		Side effect	Remarks
				Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacterio-logical	Clinical		
1	65	M	Pneumonia	1×2	13.5	27	NF ↓ NF	Unknown	Excellent	K ↑ (4.2→5.1→4.3)	Diabetes mellitus
2	52	M	Pneumonia	0.5×2	15	15	NF ↓ NF	Unknown	Good	γ-GTP ↑ (63→116→59) LAP ↑ (249→302→244)	Diabetes mellitus
3	64	M	Chronic bronchitis	0.5×2	6.5	6.5	*H. parainfluenzae* ↓ NF	Eradicated	Excellent	K ↑ (3.9→4.9→4.2)	
4	58	M	Chronic bronchitis	1×2	10	20	*P. aeruginosa* ↓ ND	Unknown	Good	−	Pneumoconiosis
5	34	F	Meningitis	1×2	4	8	(−) ↓ (−)	Unknown	Unknown	−	
6	66	F	Pyelonephritis	0.5×2	14	14	*E. coli* 3.0×10^8 ↓ GPC $<10^3$	Eradicated	Good	Basophil ↑ (0.4%→1.6%→0.9%)	Diabetes mellitus
7	67	F	UTI	0.5×2	8	8	*E. coli* 6×10^8 *K. oxytoca* 3×10^7 *P. mirabilis* 2.6×10^7 *P. aeruginosa* 1×10^5 ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−	Amyotrophic lateral sclerosis
8	57	F	Complicated UTI	0.5×2	10	10	*K. pneumoniae* 6×10^6 *C. freundii* 4×10^6 *P. aeruginosa* 5×10^6 ↓ *C. albicans* 4×10^6	Replaced	Good		ADEM Neurogenic bladder Chronic hepatitis
9	42	M	Prostatitis	1×2	13.5	27	*E. coli* 5.0×10^3 ↓ (−)	Eradicated	Good	−	

ND: not done NF: normal flora
GPC: gram positive cocci
UTI: urinary tract infection
ADEM: acute disseminated encephalomyelitis

III. 考 察

今回，新しく開発された注射用セフェム剤CZOPの薬物動態ならびに臨床成績について検討した。

1. 薬物動態

健康成人男子志願者5名にCZOP，CAZそれぞれ1000 mgを1回点滴静注した際の血清中半減期はCZOPが1.776±0.150時間，CAZが1.796±0.263時間で，両者共セフェム剤では比較的長い方であった。

また，投与24時間後までのCZOPの尿中排泄率は84.36±3.35％であり主な排泄経路は腎であると考えられる。

さらに、CZOPの腎排泄機序を知る目的でprobenecidの影響を検討した。その結果，probenecidを併用した際の血清中半減期は変化なく，僅かな血中濃度曲線下面積（AUC）の増大と，24時間尿中排泄量の減少が認められ，probenecidの影響は少なく，CZOPの腎排泄における尿細管分泌の関与は僅かであることが示唆された。

2. 臨床

CZOPを内科領域感染症9例に投与した。そのうちウイルス感染が疑われ判定不能とした1例を除く，8例全例が著効または有効であり，本剤のすぐれた抗菌力を裏付けるものと思われる。細菌学的効果についても，投与前に検出された*P. aeruginosa* 3株を含む11株全てが消失したことは注目に値する。

自・他覚症状としての副作用は1例も認められなかった。臨床検査異常は4例で認められたが，血清Kの上昇の2例および好塩基球増多の1例については本剤

Table 9. Laboraotory data of cefozopran treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4$/mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm^3)	Plts. ($\times 10^4$/mm^3)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (K.A.U.)	LDH (H)	γ-GTP (mU/ml)	LAP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	470	15.8	46.1	17600	25.5	29	19	3.0	288		190	39	2.7
	A	416	13.4	40.3	6300	39.6	16	21					20	0.9
2	B	335	10.3	31.5	9900	37.2	11	12	5.1	153	63	249	12	0.7
	A	342	10.7	32.7	6600	36.9		19	4.9	209	116	302	13	0.6
3	B	501	14.6	43.8	16600	29.3	8	2	3.5	305	13	170	14	0.8
	A	487	14.1	42.3	8000	42.9	9	6	2.9	198	10	130	12	0.7
4	B	522	15.4	46.3	7400	33.7	11	6	3.2	251	10	158	11	0.9
	A	506	15.1	45.1	6700	29.8	21	16	3.2	249	12	150	16	0.9
5	B	415	12.8	38.7	10800	23.7	8	9	1.6	189	7	79	10	0.7
	A	400	12.2	37.8	8500	24.4	7	9	1.5	168	8	75	7	0.6
6	B	354	11.1	33.9	9300	19.9	47	14	1.4	408	3	138	21	1.0
	A	354	11.0	33.6	6400	40.6	14	16	1.6	199	4	162	23	1.0
7	B	403	12.1	39.5	5600	24.7	39	26	2.3	221	12	204	18	0.7
	A	386	11.5	37.2	4400	34.8	40	32	1.9	205	13	190	18	0.5
8	B	437	13.8	41.8	7700	14.1	24	47	3.3	201	82	250	16	0.5
	A	474	14.9	45.0	8100	14.4	42	67	1.7	304	85	287	20	0.6
9	B	465	13.0	37.6	7700	23.8	14	13	1.6	164	17	164	11	1.1
	A	500	14.0	42.5	6800	35.3	24	32	1.7	180	20	184	12	0.9

との関連は「不明」であった。γ-GTP・ALPが上昇した1例は15日間投与終了後に異常値を認め，その後約1カ月後の検査では回復がみられた。

以上より，本剤は内科領域感染症に対してすぐれた効果を示し，しかも安全性も高く，有用性の高い抗生剤であると言える。

文　献

1) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properities of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509～518, 1992
2) Miyatake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7β-[2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido] - 3 -(condensed - heterocyclic azolium)methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 45: 709～720, 1992
3) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo, Miyake A, Imada A: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agent Chemother 36: 1358～1366, 1992
4) 大森弘之，原　耕平，守殿貞夫：第40回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウムI。Cefozopran (SCE-2787)，岡山，1992
5) 小山　優，中川圭一，武田憲三，肥後喬一，奥村和夫：Ceftazidime (SN 401) の臨床第一相試験。Chemotherapy 31(S-3)：146～155，1983

Fundamental and clinical investigation of cefozopran

Seiji Hori
Kohya Shiba, Masaki Yoshida, Jingoro Shimada,
Atsusi Saito, Osamu Sakai
The Second Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine

Cefozopran (CZOP), a new semisynthetic cephalosporin was studied, yielding the following results.

1) Pharmacokinetics

Pharmacokinetics of CZOP and ceftazidime (CAZ) were compared by i. v. d. injection in male healthy volunteers. The serum concetrations of CZOP and CAZ were 61.7±13.7 μg/ml and 62.1±9.2 μg/ml at end of infusion respectively, and the halflives β-phase were 1.776±0.150 hr for CZOP and 1.796±0.263 hr for CAZ.

When probenecid was administered before CZOP dosing, serum levels and urinary excretions were slightly affected.

These results suggested that main excretion route of CZOP was glomerular filtration.

2) Clinical

In four cases of respiratory tract infection, one case of meningitis, three cases of urinary tract infection and one case of prostatitis, one or two gram of CZOP daily were given for 4 to 15 days.

The therapeutic results were excellent in three and good in five cases. All of isolated bacteria, three *Escherichia coli*, one *Klebsiella pneumoniae*, one *Klebsiella oxytoca*, one *Proteus mirabilis*, three *Pseudomonas aeruginosa*, one *Haemophilus parainfluenzae*, one *Citrobacter freundii* were eradicated.

No adverse reactions were observed. In one case elevation of γ-GTP and LAP, two cases elevation of serum-potassium and one case elevation of basophil were observed.