

## 高齢者における cefozopran の体内動態の検討と 泌尿器科領域における抗菌力・臨床的検討

斎藤 功・西古 靖

東京共済病院泌尿器科\*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) の抗菌力、高齢者に投与した時の体内動態さらにキット製品の使用も含めた尿路感染症に対する有用性について検討を行った。

### 1) 抗菌力の検討

尿路感染症分離株 9 菌種 217 株に対する CZOP の MIC を測定し、ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), cefmetazole (CMZ), ofloxacin (OFLX), と比較した。methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対しては、CZON, FMOX, OFLX よりやや劣っているものの、CAZ より優れた抗菌力を示した。methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* では、他のセフェム剤より優れてはいたが、OFLX より 1～2 管劣り抗菌力は不十分であった。グラム陰性菌に対しては、良好な抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa* においても CAZ とほぼ同等の抗菌力を示した。

### 2) 体内動態の検討 (高齢者)

68 歳～80 歳の高齢者 4 名に本剤 1 g を 30 分間点滴静注し、血中濃度および尿中排泄について検討した。その結果、80 歳の高齢者においても Ccr が 83.0 ml/min と腎機能が正常であれば、 $t_{1/2\beta}$  は 2.16 時間と健康成人と大差無く、一方、77 歳でも腎機能が Ccr 18.3 ml/min と低下した症例では、 $t_{1/2\beta}$  が 17.3 時間と延長し、年齢に関係なく概ね腎機能の低下の程度に応じて  $t_{1/2\beta}$  の延長、AUC の増大および尿中排泄率の低下がみられた。

### 3) 臨床的検討

CZOP を急性単純性腎盂腎炎 6 例、複雑性尿路感染症 15 例に投与し、有効性および安全性の検討を行った。投与量は 1 回 0.5～1 g (急性単純性腎盂腎炎では、1 回 0.5 g のみ) を 1 日 2 回 30 分間 3～6 日間点滴静注した。又 2 例については 1 g キットを使用した。21 例中 UTI 薬効評価基準で評価可能症例は 15 例でそのうち急性単純性腎盂腎炎は 3 例で著効 1 例、有効 2 例、複雑性尿路感染症は 12 例で著効 5 例、有効 6 例、無効 1 例で有効率は 91.7 % であった。細菌学的効果では *P. aeruginosa* 1 株が存続し、除菌率は 94.1 % であった。

自・他覚的副作用、臨床検査値の異常については、1 例も認めなかった。

**Key words:** cefozopran, 抗菌力, 高齢者, 体内動態, 尿路感染症

Cefozopran (CZOP) は、武田薬品工業株式会社において開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤は cefsulodin, ceftazidime と同様 zwitter ion 構造を有し、強い抗緑膿菌作用を示す。さらに、グラム陽性菌に対しても、3 位側鎖に imidazo [1, 2-b] pyridazinium を導入することにより、強い抗菌作用を示すとされている。今回、尿路感染症由来の臨床分離株に対する本剤の抗菌力を測定するとともに、高齢者における体内動態さらに尿路感染症に対する有効性・安全性を検討したので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 抗菌力

当院で臨床分離された (1991 年 7 月～1992 年 2 月) 菌種のうち 9 菌種 217 株を対象とした。methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 19 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20 株, *Enterococcus faecalis* 18 株, *Escherichia coli* 66 株, *Citrobacter freundii* 13 株, *Klebsiella pneumoniae* 31 株, *Klebsiella oxytoca* 6 株, *Proteus mirabilis* 8 株, *Pseudomonas aeruginosa* 36 株について、日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>

\*〒153 東京都目黒区中目黒 2-3-8

に従い、 $10^6$ cfu/ml 接種にて、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。対照として、ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), cefmetazole (CMZ), ofloxacin (OFLX) の MIC を測定し比較検討した。MSSA および MRSA には、さらに methicillin (DMPPC) の MIC の測定を追加し比較検討した。

## 2. 体内動態 (高齢者)

対象は高齢者 (68~80 歳) の男性 4 名で、クレアチニンクリアランスが 18.3~83.0 ml/min であった。

患者の同意を得た上で、本剤 1 g を 30 分点滴静注した。投与前および投与開始後 30 分 (点滴終了時)、2, 4, 8, 24 時間目に血液を採取した。投与開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24 時間の尿を採取した。採取検体は、血清分離後測定に供するまで  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。濃度測定は、*E. coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法<sup>2)</sup>により行った。薬動力学的解析は two compartment model を用いた。

## 3. 臨床的検討

対象は、平成 2 年 9 月より平成 4 年 10 月までに東京共済病院泌尿器科で診療した入院患者のうち、本試験の同意が得られた急性単純性腎盂腎炎 6 例、複雑性尿路感染症患者 15 例 (慢性複雑性腎盂腎炎 12 例、慢性複雑性膀胱炎 3 例) であった。

投与方法は、本剤 0.5 g 又は、1 g を生理食塩液 100 ml に溶解し 1 日 2 回、30 分間点滴静注した。なお 2 例については 1 g キットを使用した。投与期間は、急性単純性腎盂腎炎では 3 日間が 2 例、4 日間が 1 例、5 日間が 3 例、複雑性尿路感染症では 5 日間が 10 例、6 日間が 5 例であった。

臨床効果判定は主治医判定および UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>3)</sup> に準じて行い、全例について自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

# II. 結 果

## 1. 抗菌力

各菌種に対する各薬剤の MIC range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> を Table 1 に示した。

*S. aureus* (MSSA) では、本剤の MIC は 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布し、MIC<sub>50</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で、CZON, FMOX, OFLX よりやや劣っているものの、CMZ とほぼ同等で、CAZ より 2 管優れた抗菌力を示した。

MRSA, *E. faecalis* では、ともに MIC<sub>50</sub> は 25  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> は >100  $\mu\text{g/ml}$  で他のセフェム剤より優れてはいるものの、OFLX より 1~2 管劣り、抗菌力は不十分であった。

*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する MIC<sub>50</sub> は、ともに  $\leq 0.025$   $\mu\text{g/ml}$  で CZON とほぼ同等の抗菌力を示し、他の対照薬剤に比し優れていた。

*C. freundii* では、MIC<sub>50</sub> は 0.05  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で、他の対照薬剤よりも明らかに優れていた。

*K. oxytoca* では、MIC<sub>50</sub> は 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で、CAZ, CZON, FMOX より数管劣ってはいるものの、OFLX に比し優れた抗菌力を示した。

*P. mirabilis* では MIC<sub>50</sub> は 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で、良好な抗菌力を示したが、CAZ, CZON, FMOX, OFLX に比べるとやや劣っていた。

*P. aeruginosa* では、本剤の MIC は 0.39~25  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布し、MIC<sub>50</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で、CAZ とほぼ同等で、他の対照薬剤より明らかに優れていた。

## 2. 体内動態 (高齢者)

各症例の血中濃度を Table 2 に、またその推移を Fig. 1 に示した。また、その際の尿中排泄および薬物速度論的パラメーターを Table 3 に示した。その結果、年齢が 80 歳、72 歳、68 歳で Ccr がそれぞれ 83.0, 60.7, 77.3 ml/min の 3 症例では  $t_{1/2\beta}$  がそれぞれ 2.16, 3.07, 2.31 時間で、AUC はそれぞれ 193.4, 227.0, 160.1  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。また尿中排泄率は、8 時間以内にそれぞれ 47.1 %, 76.1 %, 80.0 % であった。

これらの結果は若干、健康成人の phase I 成績<sup>4)</sup> に比べて、 $t_{1/2\beta}$  の延長、AUC の増大、尿中排泄率の低下がみられたものの大差はなかった。

また、年齢が 77 歳で、Ccr が 18.3 ml/min と低下した症例では  $t_{1/2\beta}$  が 17.3 時間と延長し、AUC は 1130  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  と増大、また尿中排泄率は 8 時間以内で 23.2 % と低下した。

## 3. 臨床的検討 (Table 4)

急性単純性腎盂腎炎 6 例は、主治医判定で、著効 2 例、有効 4 例であった。UTI 薬効評価基準による判定可能な症例は 3 例で、著効 1 例、有効 2 例であった。

複雑性尿路感染症 15 例では、主治医判定で、著効 4 例、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 1 例、投与前より Yeast Like Organism 出現の理由で判定不能が 2 例で有効率は 84.6 % であった。UTI 薬効評価基準による判定可能な症例は 12 例で、著効 5 例、有効 6 例、無効 1 例で、有効率は 91.7 % であった。細菌尿に対する効果は陰性化 10 例 (83.3 %), 減少 1 例 (8.3 %), 菌交代 1 例 (8.3 %) であった。膿尿に対する効果は、正常化 6 例 (50.0 %), 不変 6 例 (50.0 %) であった。

Table 1. Antibacterial activity of ceftazopran and reference compounds against clinical isolates

| Test organism<br>(No. of strains)                                                                        | Drug        | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |              |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------|--------------|------|
|                                                                                                          |             | Range                    | 50%          | 90%  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)<br>(19)                                                              | ceftazopran | 0.39 ~ 1.56              | 0.78         | 1.56 |
|                                                                                                          | ceftazidime | 1.56 ~ 6.25              | 3.13         | 6.25 |
|                                                                                                          | cefuzonam   | 0.2 ~ 0.78               | 0.39         | 0.39 |
|                                                                                                          | flomoxef    | 0.2 ~ 0.78               | 0.39         | 0.39 |
|                                                                                                          | cefmetazole | 0.39 ~ 1.56              | 0.78         | 0.78 |
|                                                                                                          | ofloxacin   | 0.2 ~ 0.78               | 0.39         | 0.78 |
|                                                                                                          | methicillin | 0.78 ~ 1.56              | 1.56         | 1.56 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)<br>(20)<br>(methicillin resistant<br>MIC $\geq 12.5\mu\text{g/ml}$ ) | ceftazopran | 12.5 ~ >100              | 25           | >100 |
|                                                                                                          | ceftazidime | >100                     | >100         | >100 |
|                                                                                                          | cefuzonam   | 50 ~ >100                | >100         | >100 |
|                                                                                                          | flomoxef    | 12.5 ~ >100              | 50           | >100 |
|                                                                                                          | cefmetazole | 25 ~ >100                | 50           | 100  |
|                                                                                                          | ofloxacin   | 0.2 ~ >100               | 12.5         | 100  |
|                                                                                                          | methicillin | 50 ~ >100                | >100         | >100 |
| <i>Enterococcus faecalis</i><br>(18)                                                                     | ceftazopran | 6.25 ~ >100              | 25           | >100 |
|                                                                                                          | ceftazidime | 25 ~ >100                | >100         | >100 |
|                                                                                                          | cefuzonam   | 12.5 ~ >100              | 100          | >100 |
|                                                                                                          | flomoxef    | 100 ~ >100               | >100         | >100 |
|                                                                                                          | cefmetazole | >100                     | >100         | >100 |
|                                                                                                          | ofloxacin   | 1.56 ~ >100              | 6.25         | >100 |
|                                                                                                          |             |                          |              |      |
| <i>Escherichia coli</i><br>(66)                                                                          | ceftazopran | $\leq 0.025 \sim 0.1$    | $\leq 0.025$ | 0.05 |
|                                                                                                          | ceftazidime | 0.05 ~ 0.78              | 0.2          | 0.39 |
|                                                                                                          | cefuzonam   | $\leq 0.025 \sim 3.13$   | $\leq 0.025$ | 0.05 |
|                                                                                                          | flomoxef    | 0.05 ~ 3.13              | 0.1          | 0.2  |
|                                                                                                          | cefmetazole | 0.39 ~ 12.5              | 1.56         | 1.56 |
|                                                                                                          | ofloxacin   | $\leq 0.025 \sim 6.25$   | 0.05         | 0.2  |
|                                                                                                          |             |                          |              |      |
| <i>Citrobacter freundii</i><br>(13)                                                                      | ceftazopran | $\leq 0.025 \sim 3.13$   | 0.05         | 3.13 |
|                                                                                                          | ceftazidime | 0.1 ~ 100                | 0.39         | 100  |
|                                                                                                          | cefuzonam   | $\leq 0.025 \sim 50$     | 0.1          | 50   |
|                                                                                                          | flomoxef    | 0.39 ~ >100              | 1.56         | 100  |
|                                                                                                          | cefmetazole | 12.5 ~ >100              | 50           | >100 |
|                                                                                                          | ofloxacin   | 0.05 ~ 50                | 0.78         | 25   |
|                                                                                                          |             |                          |              |      |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i><br>(31)                                                                     | ceftazopran | $\leq 0.025 \sim 0.39$   | $\leq 0.025$ | 0.1  |
|                                                                                                          | ceftazidime | $\leq 0.025 \sim 3.13$   | 0.05         | 0.2  |
|                                                                                                          | cefuzonam   | $\leq 0.025 \sim 1.56$   | $\leq 0.025$ | 0.05 |
|                                                                                                          | flomoxef    | $\leq 0.025 \sim 0.39$   | 0.1          | 0.2  |
|                                                                                                          | cefmetazole | 0.39 ~ 3.13              | 0.78         | 3.13 |
|                                                                                                          | ofloxacin   | $\leq 0.025 \sim 50$     | 0.1          | 0.39 |
|                                                                                                          |             |                          |              |      |
| <i>Klebsiella oxytoca</i><br>(6)                                                                         | ceftazopran | $\leq 0.025 \sim 1.56$   | 0.1          | 1.56 |
|                                                                                                          | ceftazidime | $\leq 0.025 \sim 0.2$    | $\leq 0.025$ | 0.2  |
|                                                                                                          | cefuzonam   | $\leq 0.025 \sim 0.39$   | $\leq 0.025$ | 0.2  |
|                                                                                                          | flomoxef    | 0.05 ~ 0.2               | 0.1          | 0.2  |
|                                                                                                          | cefmetazole | 0.78 ~ 1.56              | 0.78         | 1.56 |
|                                                                                                          | ofloxacin   | 0.05 ~ 50                | 0.1          | 50   |
|                                                                                                          |             |                          |              |      |
| <i>Proteus mirabilis</i><br>(8)                                                                          | ceftazopran | 0.1 ~ 0.78               | 0.2          | 0.78 |
|                                                                                                          | ceftazidime | $\leq 0.025 \sim 0.2$    | $\leq 0.025$ | 0.2  |
|                                                                                                          | cefuzonam   | $\leq 0.025 \sim 0.39$   | $\leq 0.025$ | 0.39 |
|                                                                                                          | flomoxef    | 0.1 ~ 0.39               | 0.2          | 0.39 |
|                                                                                                          | cefmetazole | 0.78 ~ 6.25              | 1.56         | 6.25 |
|                                                                                                          | ofloxacin   | $\leq 0.025 \sim 0.05$   | 0.05         | 0.05 |
|                                                                                                          |             |                          |              |      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>(36)                                                                    | ceftazopran | 0.39 ~ 25                | 1.56         | 12.5 |
|                                                                                                          | ceftazidime | 0.78 ~ 25                | 3.13         | 12.5 |
|                                                                                                          | cefuzonam   | 6.25 ~ >100              | 100          | >100 |
|                                                                                                          | flomoxef    | >100 ~                   | >100         | >100 |
|                                                                                                          | cefmetazole | >100 ~                   | >100         | >100 |
|                                                                                                          | ofloxacin   | 0.2 ~ >100               | 100          | >100 |
|                                                                                                          |             |                          |              |      |

Table 2. Serum levels of cefozopran following 1g d.i.v. in aged patients.

| Case | Age | Ccr<br>(ml/min) | 0 h  | 0.5 h | 2 h  | 4 h  | 8 h  | 24 h |
|------|-----|-----------------|------|-------|------|------|------|------|
| 1    | 80  | 83.0            | n.d. | 82.6  | 32.7 | 15.4 | 5.1  | n.d. |
| 2    | 68  | 77.3            | n.d. | 72.5  | 27.1 | 11.9 | 4.2  | n.d. |
| 3    | 72  | 60.7            | n.d. | 72.6  | 33.1 | 20.0 | 7.3  | 0.4  |
| 4    | 77  | 18.3            | n.d. | 50.1  | 50.1 | 40.8 | 32.5 | 17.1 |

n.d.: not detected

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefozopran in aged patients

| Case | Age | Sex | Ccr<br>(ml/min) | $t_{1/2\beta}$<br>(hr) | AUC $0\sim\infty$<br>( $\mu\text{g/hr}\cdot\text{ml}$ ) | Urinary recovery |                |
|------|-----|-----|-----------------|------------------------|---------------------------------------------------------|------------------|----------------|
|      |     |     |                 |                        |                                                         | 0-8 hr<br>(%)    | 0-24 hr<br>(%) |
| 1    | 80  | M   | 83.0            | 2.16                   | 193.4                                                   | 47.1             | n.t.           |
| 2    | 68  | M   | 77.3            | 2.31                   | 160.1                                                   | 80.0             | 88.8           |
| 3    | 72  | M   | 60.7            | 3.07                   | 227.0                                                   | 76.1             | n.t.           |
| 4    | 77  | M   | 18.3            | 17.03                  | 1130.0                                                  | 23.2             | n.t.           |

n.t.: not tested

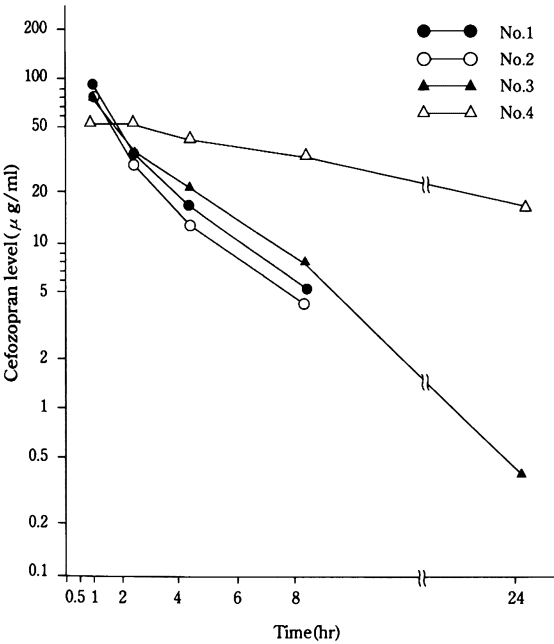


Fig. 1. Serum levels of cefozopran following 1g d.i.v. in aged patients

(Table 5).

UTI 疾患病態群別効果をみると、単数菌感染群 9 例では、著効 4 例、有効 5 例で、複数菌感染群 3 例では、著効 1 例、有効 1 例、無効 1 例であった。カテーテル留置症例では、8 例中著効 2 例、有効 5 例、無効 1 例

であった (Table 6)。

細菌学的効果では、本剤投与前に尿中より分離された 17 株中 16 株が消失し、除菌率は、94.1 %であった (Table 7)。存続した 1 株は *P. aeruginosa* で MIC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

投与後出現菌としては、*E. faecium* 1 株が認められた。

自・他覚的副作用・臨床検査値の異常変動については、1 例も認めなかった。

考 察

CZOP は、緑膿菌を含むグラム陰性菌に強い抗菌力をもち、かつグラム陽性菌に対する抗菌力を改善する目的で開発された新しいセファロスポリン系抗生物質である。本剤の抗菌力は今回の尿路感染症分離株に対する検討からも、確認された。

即ち、緑膿菌を含むグラム陰性菌には CAZ などいわゆる第 3 世代セフェム剤と同等若しくはそれ以上の抗菌力を示し、グラム陽性菌のブドウ球菌に対しても CAZ と比較し優れた抗菌力が確認された。更に、従来のセフェム系薬剤が無効であった *E. faecalis* に対しても、従来のセフェム系薬剤に比べ強い抗菌力を示した。

高齢者における体内動態では、腎障害のない 3 例のうち、Ccr が 83.0、77.3 ml/min (年齢 80、68 歳)であれば、健常人と大差のない体内動態を示し、Ccr が 60.7 ml/min (72 歳)と若年者であれば軽度の腎障害患者と見なされる症例では、若干の  $t_{1/2\beta}$  の延長、尿中排

Table 4. Clinical summary of uncomplicated and complicated UTI patients treated with cefozopran

| Case No. | Age | Sex | Diagnosls                   | Catheter (route) | UTI group | Treatment     |        |                 | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria*         |                  |                          | Evaluation** |           | Side effects Remarks |
|----------|-----|-----|-----------------------------|------------------|-----------|---------------|--------|-----------------|-----------|---------|----------------------|------------------|--------------------------|--------------|-----------|----------------------|
|          |     |     | Underlying condltion        |                  |           | dose (mg/day) | Route  | Duration (days) |           |         | Species              | Count            | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) | UTI          | Dr.       |                      |
| 1        | 25  | F   | A.U.P.                      |                  |           | 0.5×2         | i.v.d. | 5               | +         | +       | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>6</sup>  | 0.05                     | Excellent    | Excellent | -                    |
| 2        | 59  | F   | A.U.P.                      |                  |           | 0.5×2         | i.v.d. | 5               | +         | +       | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>7</sup>  | 0.05                     | Good         | Excellent |                      |
| 3        | 45  | F   | A.U.P.                      |                  |           | 0.5×2         | i.v.d. | 3               | +         | +       | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>6</sup>  | ≤0.025                   | Good         | Good      | -                    |
| 4        | 19  | F   | A.U.P.                      | -                |           | 0.5×2         | i.v.d. | 5               | +         | +       | -                    | -                | -                        |              | Good      | -                    |
| 5        | 30  | F   | A.U.P.                      | -                |           | 0.5×2         | i.v.d. | 4               | +         | +       | -                    | -                | -                        |              | Good      | -                    |
| 6        | 47  | F   | A.U.P.                      | -                |           | 0.5×2         | i.v.d. | 3               | +         | +       | -                    | -                | -                        |              | Good      |                      |
| 7        | 73  | F   | C.C.C.                      | +                | G-1       | 0.5×2         | i.v.d. | 5               | +         | +       | <i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>7</sup>  | 6.25                     | Good         | Good      |                      |
|          |     |     | Neurogenic bladder          | (Uretha)         |           |               |        |                 | +         | +       | <i>P. aeruginosa</i> | <10 <sup>3</sup> |                          |              |           |                      |
| 8        | 80  | M   | C.C.C.                      | +                | G-1       | 1×2           | i.v.d. | 6               | +         | +       | <i>S. marcescens</i> | 10 <sup>7</sup>  | 0.1                      | Excellent    | Excellent |                      |
|          |     |     | B.P.H.                      | (Uretha)         |           |               |        |                 | -         | -       | -                    | -                | -                        |              |           |                      |
| 9        | 87  | M   | C.C.C.                      | +                | G-1       | 1×2           | i.v.d. | 5               | +         | +       | <i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>5</sup>  | 12.5                     | Excellent    | Fair      |                      |
|          |     |     | B.P.H.                      | (Uretha)         |           |               |        |                 | -         | -       | -                    | -                | -                        |              |           |                      |
| 10       | 76  | M   | C.C.C.                      | +                | G-1       | 1×2           | i.v.d. | 5               | +         | +       | <i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>6</sup>  | 6.25                     | Good         | Good      | -                    |
|          |     |     | B.P.H.                      | (Uretha)         |           |               |        |                 | +         | +       | -                    | -                | -                        |              |           |                      |
| 11       | 54  | M   | C.C.C.                      | +                | G-1       | 1×2           | i.v.d. | 5               | +         | +       | <i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>6</sup>  | 1.56                     | Good         | Good      |                      |
|          |     |     | Urethra stricture           | (Uretha)         |           |               |        |                 | +         | +       | -                    | -                | -                        |              |           |                      |
| 12       | 77  | M   | C.C.C.                      | +                | G-1       | 1×2           | i.v.d. | 6               | +         | +       | <i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>4</sup>  | 0.78                     | Good         | Good      |                      |
|          |     |     | B.P.H.                      | (Uretha)         |           |               |        |                 | +         | +       | -                    | -                | -                        |              |           |                      |
| 13       | 76  | M   | C.C.C.                      | -                | G-4       | 0.5×2         | i.v.d. | 5               | +         | +       | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>6</sup>  | 0.1                      | Excellent    | Excellent |                      |
|          |     |     | B.P.H.                      |                  |           |               |        |                 | -         | -       | -                    | -                | -                        |              |           |                      |
| 14       | 69  | M   | C.C.C.                      | -                | G-4       | 0.5×2         | i.v.d. | 6               | +         | +       | <i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>6</sup>  | 12.5                     | Good         | Good      |                      |
|          |     |     | B.P.H.                      |                  |           |               |        |                 | +         | +       | -                    | -                | -                        |              |           |                      |
| 15       | 77  | F   | C.C.C.                      | -                | G-4       | 1×2           | i.v.d. | 6               | +         | +       | <i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>7</sup>  | 12.5                     | Excellent    | Excellent |                      |
|          |     |     | Neurogenic bladder          |                  |           |               |        |                 | -         | -       | -                    | -                | -                        |              |           |                      |
| 16       | 62  | M   | C.C.C.                      | +                | G-5       | 1×2           | i.v.d. | 6               | +         | +       | <i>P. mirabilis</i>  | 10 <sup>5</sup>  | 0.39                     | Poor         | Poor      |                      |
|          |     |     | B.P.H.                      | (Uretha)         |           |               |        |                 | +         | +       | <i>K. pneumoniae</i> | 10 <sup>6</sup>  | 0.05                     |              |           |                      |
|          |     |     |                             |                  |           |               |        |                 | +         | +       | <i>E. faecium</i>    | 10 <sup>6</sup>  | >100                     |              |           |                      |
| 17       | 75  | M   | C.C.C.                      | -                | G-6       | 1×2           | i.v.d. | 5               | +         | +       | <i>C. freundii</i>   | 10 <sup>7</sup>  | 0.05                     | Excellent    | Excellent |                      |
|          |     |     | B.P.H.                      |                  |           |               |        |                 | +         | +       | <i>K. pneumoniae</i> | 10 <sup>7</sup>  | ≤0.025                   |              |           |                      |
|          |     |     | Neurogenic                  |                  |           |               |        |                 | +         | +       | <i>S. equinus</i>    | 10 <sup>7</sup>  | 1.56                     |              |           |                      |
| 18       | 45  | M   | C.C.P.                      | +                | G-5       | 1×2           | i.v.d. | 5               | +         | +       | <i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>6</sup>  | 12.5                     | Good         | Good      |                      |
|          |     |     | Renal stone                 |                  |           |               |        |                 | +         | +       | <i>A. xyloxidans</i> | 10 <sup>6</sup>  | >100                     |              |           |                      |
|          |     |     | Neurogenic bladder          |                  |           |               |        |                 | +         | +       | <i>E. faecalis</i>   | 10 <sup>6</sup>  | >100                     |              |           |                      |
| 19       | 53  | M   | C.C.P.                      | -                |           | 1×2           | i.v.d. | 5               | +         | +       | -                    | -                | -                        |              | Good      |                      |
|          |     |     | B.P.H.                      |                  |           |               |        |                 | +         | +       | -                    | -                | -                        |              |           |                      |
| 20       | 63  | M   | C.C.P.                      | -                |           | 1×2           | i.v.d. | 5               | +         | +       | Y.L.O.               | -                | -                        |              | Unknown   |                      |
|          |     |     | B.P.H.                      |                  |           |               |        |                 | +         | +       | Y.L.O.               | -                | -                        |              |           |                      |
|          |     |     | Neurogenic bladder          |                  |           |               |        |                 | +         | +       | Y.L.O.               | -                | -                        |              |           |                      |
| 21       | 78  | M   | C.C.P.                      | +                |           | 1×2           | i.v.d. | 5               | +         | +       | Y.L.O.               | -                | -                        |              | Unknown   |                      |
|          |     |     | Postoperative bladder tumor |                  |           |               |        |                 | +         | +       | Y.L.O.               | -                | -                        |              |           |                      |

CCC: chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

CCP: chronic complicated pyelonephritis

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

\* before treatment \*\*UTI: critria proposed by the UTI Committee

after treatment Dr: Dr's evaluation

Table 5. Overall clinical efficacy of ceftazidime in complicated UTI

| Pyuria<br>Bacteriuria | Cleared                  | Decreased | Unchanged  | Effect on bacteriuria |
|-----------------------|--------------------------|-----------|------------|-----------------------|
| Eliminated            | 5                        |           | 5          | 10 (83.8 %)           |
| Decreased             | 1                        |           |            | 1 ( 8.3 %)            |
| Replaced              |                          |           | 1          | 1 ( 8.3 %)            |
| Unchanged             |                          |           |            |                       |
| Effect on pyuria      | 6 (50.0 %)               |           | 6 (50.0 %) | Patient total<br>12   |
|                       | Excellent                |           | 5 (41.7 %) | Overall efficacy rate |
|                       | Moderate                 |           | 6 (50.0 %) | 11/12 (91.7 %)        |
|                       | Poor (including failure) |           | 1 ( 8.3 %) |                       |

Bacteriological response

| Total no. of strains | Eradicated  | Persisted* |
|----------------------|-------------|------------|
| 17                   | 16 (94.1 %) | 1          |

\* regardless of bacterial count

Table 6. Overall clinical efficacy of ceftazidime classified by the type of infection

| Group                   |                                  | No. of patients | (Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall efficacy rate |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------|-----------|----------|------|-----------------------|
| Monomicrobial infection | Group 1 (indwelling catheter)    | 6               | (50.0%)            | 2         | 4        |      | 100 %                 |
|                         | Group 2 (post-prostatectomy)     |                 |                    |           |          |      |                       |
|                         | Group 3 (upper UTI)              |                 |                    |           |          |      |                       |
|                         | Group 4 (lower UTI)              | 3               | (25.0%)            | 2         | 1        |      | 100 %                 |
|                         | Sub-total                        | 9               | (75.0%)            | 4         | 5        |      | 100 %                 |
| Polymicrobial infection | Group 5 (indwelling catheter)    | 2               | (16.7%)            |           | 1        | 1    | 50 %                  |
|                         | Group 6 (no indwelling catheter) | 1               | ( 8.3%)            | 1         |          |      | 100 %                 |
|                         | Sub-total                        | 3               | (25.0%)            | 1         | 1        | 1    | 66.7%                 |
| Total                   |                                  | 12              | (100 %)            | 5         | 6        | 1    | 91.7%                 |

| Indwelling catheter | No. of patients | (Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall efficacy rate |
|---------------------|-----------------|--------------------|-----------|----------|------|-----------------------|
| Yes                 | 8               | (66.7%)            | 2         | 5        | 1    | 87.5%                 |
| No                  | 4               | (33.3%)            | 3         | 1        |      | 100 %                 |
| Total               | 12              | (100 %)            | 5         | 6        | 1    | 91.7%                 |

Table 7. Bacteriological response to ceftazidime in complicated UTI

| Isolates             | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted* |
|----------------------|----------------|----------------|------------|
| <i>S. equinus</i>    | 1              | 1              | 1          |
| <i>E. faecalis</i>   | 1              | 1              |            |
| <i>E. coli</i>       | 1              | 1              |            |
| <i>K. pneumoniae</i> | 2              | 2              |            |
| <i>C. freundii</i>   | 1              | 1              |            |
| <i>P. mirabilis</i>  | 1              | 1              |            |
| <i>S. marcescens</i> | 1              | 1              |            |
| <i>P. aeruginosa</i> | 8              | 7              |            |
| <i>A. xyloxidans</i> | 1              | 1              |            |
| Total                | 17             | 16 (94.1 %)    | 1          |

\* regardless of bacterial count

泄の低下がみられた。さらに、腎障害のある Ccr が 18.3 ml/min と低下した症例 (77 歳) では、明らかに  $t_{1/2\beta}$  の延長、尿中排泄の低下がみられたことから、高齢者においては、腎機能が正常であれば、通常の用法・用量で良いが、腎機能が低下している場合には、その程度に応じた投与量、投与回数の調節が必要と考えられた。

臨床検討では、急性単純性腎盂腎炎 6 例、複雑性尿路感染症 15 例に実施した。その結果、UTI 薬効評価基準に合致したもののうち、急性単純性腎盂腎炎 3 例に対しては、1 日 0.5 g、1 日 2 回点滴静注で、3/3 の有効率であった。又複雑性尿路感染症 12 例に対しては、有効率が 91.7 % (11/12) と極めて高く、本剤の抗菌力を反映した成績が得られた。疾患病態群別検討では、カテーテル留置 8 例に対し、7/8 の有効率が得られ、また細菌学的にも 94.1 % (16/17) の消失率で、そのうち *P. aeruginosa* 8 株では 7 株が消失し、本剤の優れた除菌効果が示された。

本剤を投与した 21 例において自他覚的副作用、臨床検査値の異常は 1 例も認められず、本剤は安全性の高

い薬剤と思われた。

また、本剤 1 g 含有バイアルと点滴用生理食塩液を組み合わせたキット製剤を 21 例中 2 例に使用したが、臨床使用上特に問題なく、溶解操作が簡単で実用可能と思われた。

## 結 語

以上から cefozopran は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広くかつ強い抗菌作用を有し、また安全性も高く、有用性が期待される薬剤と考えられた。

## 文 献

- 1) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1)：76～79, 1981
- 2) 竹田益雄，他：生体試料中の Cefozopran 微生物学的定量法。Chemotherapy 投稿準備中
- 3) 大越正秋，他 (UTI 研究会)：UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34：408～441, 1986
- 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。Cefozopran，岡山，1992

Studies on cefozopran: pharmacokinetics in elderly patients,  
antibacterial activity, and clinical evaluation in the field of urology

Isao Saito and Yasushi Saiko

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

The antibacterial activity of the novel injectable cephem cefozopran (CZOP) and its pharmacokinetics in elderly patients were assessed, and the clinical utility of this drug including its kit for drip infusion was evaluated in patients with urinary tract infection (UTI).

1) Antibacterial Activity

The MICs of CZOP against 217 strains of 9 species of clinical isolates were determined, and compared with those of ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), cefmetazole (CMZ), ofloxacin (OFLX). CZOP was a little less active than CZON, FMOX, and OFLX against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), but showed superiority over CAZ. CZOP was more active against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) than other kinds of cephem antibiotics, but was not satisfactory, showing less activity by 1 to 2 tubes, when compared to OFLX. CZOP showed excellent activity against gram-negative bacteria, and was as active as CAZ against *P. aeruginosa*.

2) Pharmacokinetics (in Elderly Patients)

One gram of CZOP was administered to 4 elderly patients aged 68 to 80 years by intravenous drip infusion over 30 min, and its blood and urine levels were determined at various time intervals. Even in a patient as old as 80 years  $t_{1/2\beta}$  was little different, at 2.16 h, from the values of healthy adults, so long as he had normal renal function as manifest from his Ccr of 18.3 ml/min. In the patient with renal function diminished to Ccr of 18.3 ml/min,  $t_{1/2\beta}$  was prolonged to 17.3 h. Generally,  $t_{1/2\beta}$  prolongation, increase in AUC, and decrease in urinary excretion were commensurate with renal function impairment regardless of age.

3) Clinical Utility

CZOP was administered to 6 patients with acute simple pyelonephritis and 15 patients with complicated UTI to evaluate its clinical utility and safety. The drug was administered by intravenous drip infusion in doses of 0.5 to 1 g (only 0.5 g in the patients with simple pyelonephritis) over 30 min twice daily for 3 to 6 days. Two patients were treated with a one-gram kit of CZOP. The treatment could be evaluated in 15 patients by the criteria of the Japanese UTI Committee. The response in 3 cases of acute simple pyelonephritis was excellent in 1 case and good in 2 cases. The response in 12 cases of complicated UTI was excellent in 5 cases, good in 6 cases, and poor in 1 case. The rate of effectiveness in the 12 cases was 91.7%. The bacteriological effect of CZOP was such that one strain of *P. aeruginosa* persisted and that the rate of bacterial eradication was 94.1%.

All patients were negative for abnormal laboratory tests as well as for subjective and objective adverse reactions.