

Cefotaxime に関する基礎的臨床的研究

真下啓明*・国井乙彦・深谷一太**

大和邦雄・里見信子

東京大学医科学研究所内科

笠井一弘・重栖幹夫

*現東京厚生年金病院

**現東芝林間病院

ヘキストジャパン株式会社総合開発研究所

新しいセファロsporin系抗生物質 Cefotaxime について第1相試験を担当し、種々の方法で延べ32名に投与しその安全性を確認した。

本剤は臨床分離各種グラム陰性桿菌に対しひろくすぐれた抗菌力を示したが緑膿菌に対してはやや劣るようであった。

本剤を筋注、静注、点滴静注したさいの血中濃度、尿中排泄をバイオアッセイと高速液体クロマトグラフィーにより測定した。両者の測定値はよく一致した。また尿中の代謝物を後者の方法を用いて分離定量することができた。薄層クロマトグラフィに続くバイオオートグラフィーでは感度の面から分離確認不能であった。

臨床的には2例に使用した。腎盂腎炎1例では有効、肺炎+肋膜炎例は無効であった。副作用はみとめられなかった。

HR 756 は新しいセファロsporin系抗生物質で1976年フランス・ルセル社において合成されドイツ・ヘキスト社と共同開発され、Cefotaxime (CTX) という名称が与えられた。本物質は広範な抗菌スペクトルを有し、とくに多種におよぶグラム陰性桿菌に対しては従来のいずれのセファロsporin剤よりも優れた抗菌力を有していることが特色とされている。その構造式を Fig. 1 に示す。3位にアセチル基を有するため体内諸臓器に存在するエステラーゼにより加水分解をうけ、抗菌力のやや低下した脱アセチル Cefotaxime を生ずることは Cephalothin (CET) などと同様である。この代謝物は RU 628 と名付けられるがその構造式は Fig. 2 のとおりである。本剤について第1相試験を担当し、かつ2, 3の検討を行い臨床例に試用したのでその成績を述べる。

I. 感受性試験

臨床材料分離各種グラム陰性桿菌に対する本剤のMICを日本化学療法学会標準法に準じて測定した。ブイオン1夜培養原液接種時とその100倍希釈接種時のMICをTable 1に示す。両者の間の差は少なかった。緑膿菌に対するMICは6.3~400 µg/mlに分布し、その他の諸菌に対するMICよりかなり劣っていることが示された。大腸菌・クレブシエラなど分離率の高い菌種に対してすぐれた抗菌力を示した。

大腸菌とクレブシエラについて本剤とCefazolin (CEZ) との間のMICの相関をみると Fig. 3 のと

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime

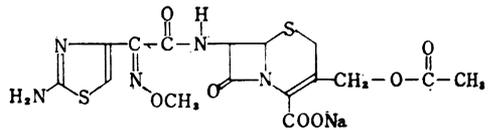
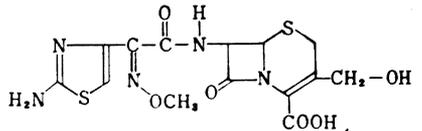


Fig. 2 Chemical structure of desacetyl cefotaxime



おりであり、明らかに本剤の抗菌力のはるかに優れていることが示された。

II. 臨床第1相試験

1. 臨床症状の観察

臨床第1相試験はTable 2の方法に従い、順次各段階の結果を検討したのち次の段階へ進んだ。書面に同意をえ、臨床検査に合格した別々の健康成人男子32名に施行された。最初の500 mg 静注、1,000 mg 静注の2名はポリグラフによる監視下に慎重に施行されたが異常所見はみとめられなかった。静注および点滴静注例では全例異常をみとめなかった。筋注例では500 mg 注射時の疼痛は軽度で10分後にはほぼ消失し5回の連続注射にも耐容したが、1,000 mg 注射例では疼痛が強く30分間残存し、その1日後にも局所に圧痛の残存が訴えられた。

2. 臨床検査

Table 1 Susceptibility of clinical isolates of gram-negative bacilli to cefotaxime

Organism No.	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>E. coli</i> 19	1x		2*	8	6	1											
	100x		5*	9	3	1			1		2						
<i>Klebsiella</i> 6	1x		2	2													
	100x	1	1	2	1			1					1				
<i>P. aeruginosa</i> 29	1x																
	100x																
<i>P. mirabilis</i> 8	1x	1	2	1	1												1
	100x	4		1					2								
<i>P. vulgaris</i> 3	1x	1		1													
	100x	2															
<i>Enterobacter</i> 3	1x				1												
	100x			1	2												
<i>Serratia</i> 3	1x																
	100x			1													

* NIHJ

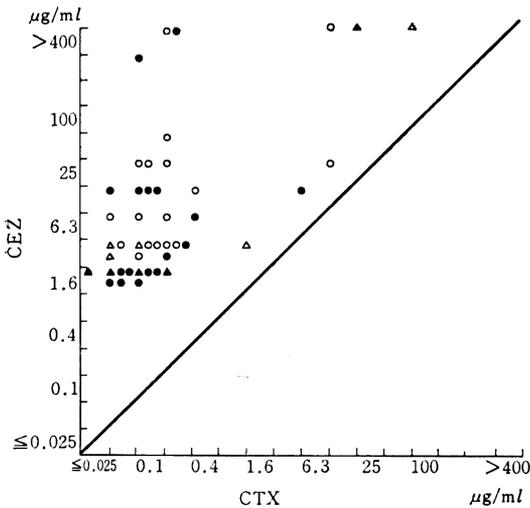
Table 2 Phase I studies of cefotaxime

Step	Route	Dose	Volunteers
1 by polygraph	i. v.	500 mg/s. s.* 20 ml	n=1 (M 34 years)
	in 5 min.	1,000 mg/s. s. 20 ml	n=1 (M 49 years)
2	i. m.	500 mg/d. w.** 2 ml	n=3 (M 35~51 years)
	(Gluteal muscle)	1,000 mg/d. w. 4 ml	n=3 (M 23~39 years)
3	i. v. in 5 min.	500 mg/s. s. 20 ml	n=3 (M 34~37 years)
		1,000 mg/s. s. 20 ml	n=3 (M 29~36 years)
		2,000 mg/s. s. 20 ml	n=3 (M 23~32 years)
4	Instillation for 2 hrs.	1,000 mg/s. s. 500 ml	n=3 (M 25~35 years)
		2,000 mg/s. s. 500 ml	n=3 (M 29~32 years)
5	i. m.(Gluteal muscle) 5 times successively at interval of 8 or 16 hrs.	500 mg×2/day×2.5 days in d, w, 2 ml	n=3 (M 30~51 years)
6	Instillation for 2 hrs. 2 times at interval of 8 hrs.	1,000 mg×2/day in s. s. 500 ml	n=3 (M 30~39 years)
		2,000 mg×2/day in s. s. 500 ml	n=3 (M 27~30 years)

* Saline solution

** Distilled water

Fig. 3 Correlogram between cefotaxime and cefazolin in *E. coli* and *Klebsiella*



○	●	<i>E. coli</i>
△	▲	<i>Klebsiella</i>
1×	100×	

投与して短時間後に血糖, GOT, GPT, Al-P, LDH, LAP を血圧, 脈拍, 体温とともに検査し, 血液検査, 電解質, その他の血液化学, 尿検査, 心電図を検討したが, 全例において本剤投与に由来すると判断される異常値には遭遇しなかった。

なお第2相治療段階中に, 本剤点滴静注治療中の患者に一過性に発熱する例が若干名経験されたので, 健康成人男子6名について同一ロットの薬剤・溶媒・器具を回収してその再現性の有無を検索したが, 臨床症状, 検査値ともまったく異常をみとめなかった。

3. 生物学的体液中濃度測定法

M. luteus ATCC 9341 と *B. subtilis* ATCC 6633 とをそれぞれ検定菌として用い, 各種溶媒で薬剤希釈系剤を作製したときの標準曲線を Fig. 4 に示す。*M. luteus* を用いたときはより低濃度まで測定可能であった。Fig. 5 は代謝物 RU 628 の標準曲線を *M. luteus* を検定菌として比較し, Fig. 6 は *B. subtilis* を検定

Fig. 4 Standard curve of cefotaxime

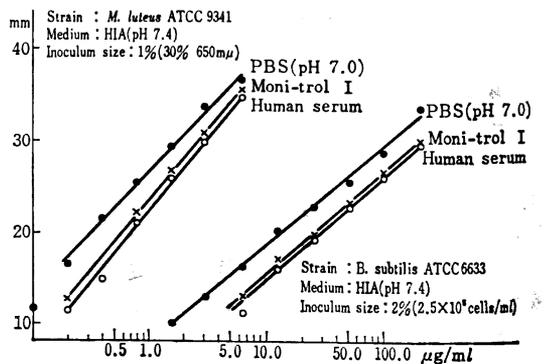


Fig. 5 Comparison of standard curves between cefotaxime and desacetyl cefotaxime

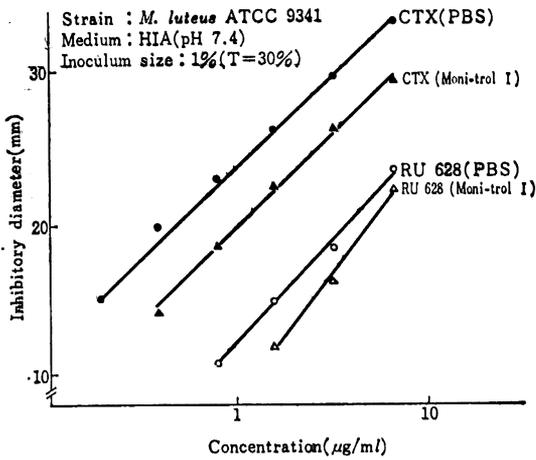


Table 3 Experimental conditions of high-performance liquid chromatography

Apparatus	: HITACHI 635
Column	: 4.5 mm × 12.5 cm
Gel	: SC-02 JASCO
Detection	: UV 254 nm
Solvent	: For serum 0.2% ammonium acetate:methanol (pH 8.0) = 86 : 14
	: For urine 1% acetic acid : methanol = 78 : 22
Flow rate	: 1.0 ml/min.
Retention time	: About 10 min.
Detection limit	: Serum 0.1 µg/ml Urine 2~5 µg/ml

Fig. 6 Comparison of standard curves between cefotaxime and desacetyl cefotaxime

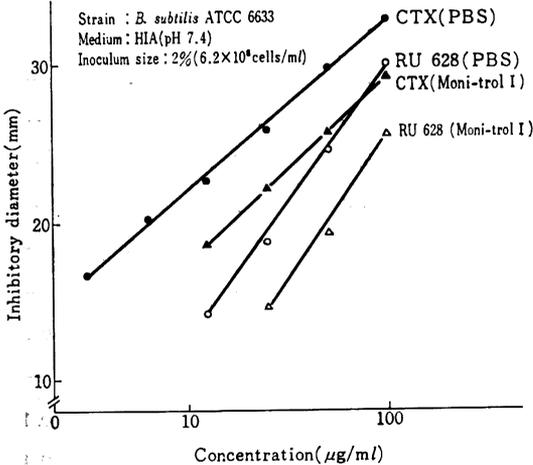
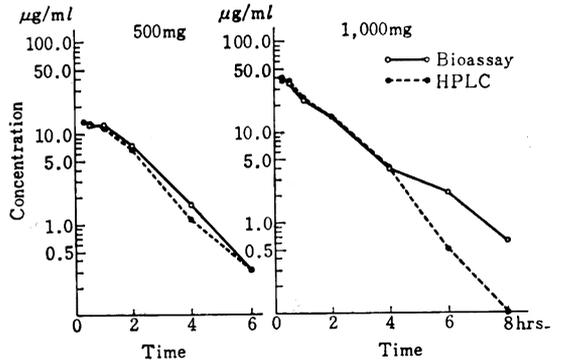


Fig. 7 Serum levels of cefotaxime following single administration (i. m.)



4. 高速液体クロマトグラフィ (HPLC) による体液中濃度測定法

HPLCを用い、平行して測定を行った。方法は Table 3 に示す。各血清 1 ml にアセトン 6 ml を加え、3,000 rpm 10 分間遠沈後上清をとりクロロホルム 2 ml を加えて攪拌し、再び 3,000 rpm 10 分間遠沈し、水層 0.5 ml をとり凍結乾燥し、残渣に展開溶媒 100~200 µl を加えて溶解し、20 µl を機器に注入した。尿は適宜希釈し 3,000 rpm 10 分間遠沈した上清 10 µl を注入した。

5. 血中濃度

以下、1つの図上に生物学的測定値と HPLC による測定値の平均値を並べて示し、同じ表の上にその個々の実測値と平均値および標準誤差を記す。Fig. 7, Table 4 は 500 mg と 1,000 mg を筋注したさい血中濃度の推移とその実測値を示す。Fig. 8, Table 5 は 500 mg と 1,000 mg および 2,000 mg を one shot 静注したときの血中濃度の推移と実測値を示す。Fig 9 と Table 6 は 1,000 mg と 2,000 mg をそれぞれ 500 ml の生理食

菌として比較したものを示す。両者の開きは検定菌によって相違し、従って Cefotaxime equivalent として測定される生物学的測定値は、幾分用いる検定菌によって相違することが示唆された。

第1相試験における各投与時血中・尿中濃度を測定したさいには、血清はそのまま検体とし、濃度が 100 µg/ml 以上と思われたときには同一人の投与前血清で2倍希釈して検体とした。尿は pH 7.0 の 1/10M 磷酸緩衝液にて10~100 倍希釈して検体とした。血中濃度測定用標準曲線は Moni-trol I 希釈にて作製したものをを用い、尿中濃度測定用標準曲線は pH 7.0 の磷酸緩衝液希釈にて作製した。検定菌としてはともに *B. subtilis* を用いたが、一部低濃度の検体では *M. luteus* を用いた。

Table 4 Serum levels of cefotaxime following single administration (i. m.)
Bioassay

Route	Dose	Volunteers	µg/ml						
			15'	30'	1°	2°	4°	6°	8°
i. m.	500 mg	T. H.	12.4	11.0	12.5	8.1	1.3	0.3	—
		Y. S.	8.5	10.7	13.7	7.1	1.6	0.3	—
		M. Y.	18.4	15.1	10.8	6.0	2.0	0.3	—
		Mean	13.1	12.3	12.3	7.1	1.6	0.3	—
		± S. E.	2.9	1.4	0.8	0.6	0.2	0	—
	1,000 mg	Y. O.	42.0	30.2	22.9	17.2	3.5	2.8	1.1
		H. H.	30.2	30.2	22.9	11.0	4.3	2.3	0.4
		H. N.	42.1	41.2	20.1	14.7	3.7	1.2	0.3
		Mean	38.1	33.9	22.0	14.3	3.8	2.1	0.6
		± S. E.	4.0	3.7	0.9	1.8	0.2	0.5	0.3

HPLC

Route	Dose	Volunteers	µg/ml						
			15'	30'	1°	2°	4°	6°	8°
i. m.	500 mg	T. H.	10.6	10.5	11.4	7.6	0.9	0.2	—
		Y. S.	8.2	11.8	12.5	7.0	1.1	0.3	—
		M. Y.	19.8	16.8	10.6	5.3	1.2	0.3	—
		Mean	12.9	13.0	11.5	6.6	1.1	0.3	—
		± S. E.	3.5	1.9	0.6	0.7	0.1	0.0	—
	1,000 mg	Y. O.	44.1	38.5	22.2	16.3	5.3	0.2	—
		H. H.	25.7	27.7	27.9	13.5	4.0	1.0	0.2
		H. N.	41.6	44.0	19.7	14.1	2.7	0.4	—
		Mean	37.1	36.7	23.3	14.6	4.0	0.5	0.1
		± S. E.	5.8	4.8	2.4	0.9	0.8	0.2	0.1

— : Undetectable

Fig. 8 Serum levels of cefotaxime following single administration (i. v.)

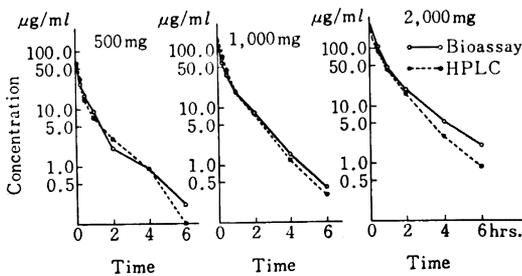


Fig. 9 Serum levels of cefotaxime following single administration (Instillation)

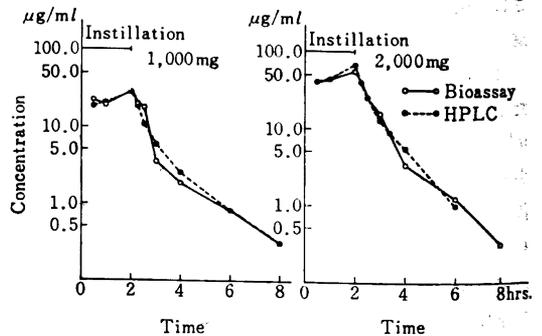


Table 5 Serum levels of cefotaxime following single administration (i. v.)
Bioassay

Route	Dose	Volunteers	$\mu\text{g/ml}$						
			5'	15'	30'	1°	2°	4°	6°
i. v. in 5 min.	500 mg	B. A.	57.7	29.3	17.9	7.9	1.3	0.5	0.1
		S. K.	56.8	29.3	15.1	8.6	2.1	0.5	0.3
		K. F.	36.6	21.5	16.0	9.9	2.7	1.6	0.2
		Mean	50.4	26.7	16.3	8.8	2.0	0.9	0.2
		\pm S. E.	6.9	2.6	0.8	0.6	0.4	0.4	0.1
	1,000 mg	H. M.	110	51.3	33.0	16.5	10.1	1.6	0.5
		S. H.	104	60.4	34.8	14.7	4.4	1.1	0.2
		T. S.	160	71.4	41.2	23.8	9.2	1.9	0.6
		Mean	125	61.0	36.3	18.3	7.9	1.5	0.4
		\pm S. E.	18	5.9	2.5	2.8	1.8	0.2	0.1
	2,000 mg	K. T.	250.0	162.0	99.0	36.0	12.4	2.5	1.2
		S. K.	267.0	174.0	120.0	53.0	31.5	5.8	2.3
		Y. T.	198.0	186.0	76.0	36.0	9.0	5.8	1.8
		Mean	238.3	174.0	98.3	41.7	17.6	4.7	1.8
		\pm S. E.	20.2	6.9	12.7	3.6	7.0	1.4	0.3

HPLC

Route	Dose	Volunteers	$\mu\text{g/ml}$						
			5'	15'	30'	1°	2°	4°	6°
i. v. in 5 min.	500 mg	B. A.	70.6	35.3	18.8	7.1	2.1	0.3	0.1
		S. K.	71.5	34.5	13.1	7.8	2.3	0.4	—
		K. F.	38.2	27.4	10.9	5.9	3.6	2.0	0.1
		Mean	60.1	32.4	14.3	6.9	2.7	0.9	0.1
		\pm S. E.	11.0	2.5	2.4	0.6	0.5	0.6	0.0
	1,000 mg	H. M.	127.7	73.9	41.9	18.2	10.5	1.5	0.4
		S. H.	154.7	71.4	39.6	13.6	4.0	0.6	0.2
		T. S.	181.8	75.6	49.0	22.3	7.6	1.6	0.3
		Mean	154.7	73.6	43.5	18.0	7.4	1.2	0.3
		\pm S. E.	15.6	1.2	2.8	2.5	1.9	0.3	0.1
	2,000 mg	K. T.	209.1	115.4	70.7	33.5	11.2	2.5	1.0
		S. K.	279.3	155.6	100.4	48.5	19.2	3.5	0.6
		Y. T.	185.7	116.8	73.8	37.5	13.1	2.0	—
		Mean	224.7	129.3	81.6	39.8	14.5	2.7	0.8
		\pm S. E.	28.1	13.2	9.4	4.5	4.0	0.4	0.1

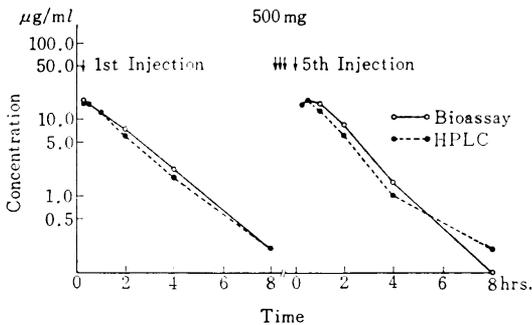
Table 6 Serum levels of cefotaxime following single administration (Instillation)
Bioassay

Route	Dose	Volunteers	µg/ml								
			30'	1°	2°	2°15'	2°30'	3°	4°	6°	8°
Instillation for 2 hours	1,000 mg	H. M.	22.4	21.5	29.8	21.5	15.6	3.5	1.9	0.7	0.2
		K. M.	29.3	25.2	32.1	25.6	22.4	4.6	2.5	1.4	0.5
		S. A.	14.2	17.9	22.4	12.4	8.6	2.1	1.1	0.3	0.2
		Mean	22.0	19.3	28.1	19.8	17.7	3.4	1.8	0.8	0.3
		± S. E.	4.4	4.7	2.9	3.9	3.8	0.7	0.4	0.3	0.1
	2,000 mg	A. S.	33.0	39.8	54.9	39.8	26.1	17.4	3.1	1.0	0.3
		S. H.	33.0	39.4	52.2	32.1	22.0	10.5	2.2	1.0	0.3
		S. Y.	52.2	50.4	56.8	41.2	29.3	17.4	4.5	1.5	0.4
		Mean	39.4	43.2	54.6	37.7	25.8	15.1	3.3	1.2	0.3
		± S. E.	6.4	3.6	1.3	2.8	2.1	2.3	0.7	0.2	0.0

HPLC

Route	Dose	Volunteers	µg/ml								
			30'	1°	2°	2°15'	2°30'	3°	4°	6°	8°
Instillation for 2 hours	1,000 mg	H. M.	16.2	20.1	23.7	19.0	13.0	5.6	2.6	1.1	—
		K. M.	25.0	22.2	36.9	23.9	11.3	7.6	3.3	0.9	—
		S. A.	13.1	19.3	22.6	12.3	7.5	4.0	1.3	0.3	—
		Mean	18.1	20.5	27.7	18.4	10.6	5.7	2.4	0.8	—
		± S. E.	3.6	0.9	4.6	3.4	1.6	1.0	0.6	0.2	—
	2,000 mg	A. S.	36.9	48.1	70.8	46.4	28.4	17.4	6.9	1.4	—
		S. H.	34.7	48.8	63.2	33.6	22.4	5.8	3.3	0.7	—
		S. Y.	48.7	39.2	64.4	36.7	27.5	15.6	5.8	1.0	—
		Mean	40.1	45.4	66.1	38.9	26.1	12.9	5.3	1.0	—
		± S. E.	4.4	3.1	2.4	3.9	1.9	3.6	1.1	0.2	—

Fig. 10 Serum levels of cefotaxime following consecutive administrations (i. m.)



塩液に溶解し、2時間かけて点滴静注したときの血中濃度の推移と実測値を示す。Fig. 10, Table 7は8, 16, 8および16時間間隔で500 mgの筋注を計5回施行したとき第1回投与後と最終回の第5回投与後に血中濃度を測定したときの成績を示す。Fig. 11, Table 8は8時間間隔で2回1,000 mgまたは2,000 mgを同様にして2時間かけて点滴静注したさいの血中濃度の推移とその実測値を示す。全体を通じ生物学的測定値とHPLCによる測定値はよく一致していることがうかがわれる。

Fig. 12, 13はそれぞれ500 mg, 1g筋注および静注した時の実測値をTwo compartment model theoryに従って算出した薬動学定数および計算曲線を示す。筋

Table 7 Serum levels of cefotaxime following consecutive administration (i. m.)
Bioassay

Route	Dose	Volunteers	$\mu\text{g/ml}$						
				15'	30'	1°	2°	4°	8°
i. m.	500 mg \times 5	N. M.	1st	13.6	13.7	12.4	6.6	2.0	0.1
		K. N.		21.5	20.1	12.4	7.5	2.2	0.3
		S. K.		16.0	11.0	10.5	7.6	2.4	0.3
		Mean		17.0	14.9	11.8	7.2	2.2	0.2
		\pm S. E.		2.3	2.7	0.6	0.3	0.1	0.1
		N. M.	5th	15.1	17.4	14.2	6.4	1.0	0.1
		K. N.		13.3	15.1	16.5	8.5	1.6	0.1
		S. K.		16.5	18.8	15.6	10.1	1.9	0.2
		Mean		15.0	17.1	15.4	8.3	1.5	0.1
		\pm S. E.		0.9	1.1	0.7	1.1	0.3	0.0

HPLC

Route	Dose	Volunteers	$\mu\text{g/ml}$						
				15'	30'	1°	2°	4°	8°
i. m.	500 mg \times 5	N. M.	1st	9.8	12.2	11.4	5.4	1.2	—
		K. N.		22.3	19.6	12.1	6.4	1.6	0.4
		S. K.		14.7	14.6	11.6	6.2	2.2	0.2
		Mean		15.6	15.5	11.7	6.0	1.7	0.2
		\pm S. E.		3.6	2.2	0.2	0.3	0.3	0.1
		N. M.	5th	14.9	14.3	8.2	4.6	0.4	0.4
		K. N.		13.9	14.9	14.3	5.6	1.1	0.1
		S. K.		18.5	20.9	14.5	8.1	1.4	0.2
		Mean		15.8	16.7	12.3	6.1	1.0	0.2
		\pm S. E.		1.4	2.1	2.1	1.0	0.3	0.1

Fig. 11 Serum levels of cefotaxime following consecutive administrations (Instillation)

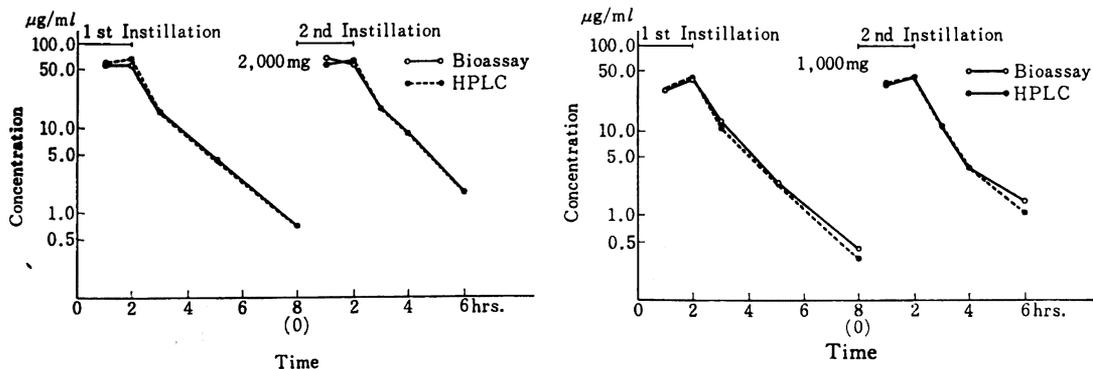


Fig. 12 Pharmacokinetic constants after single intramuscular injection of cefotaxime to 3 healthy volunteers (i.m.) (Normal adults, n=3)

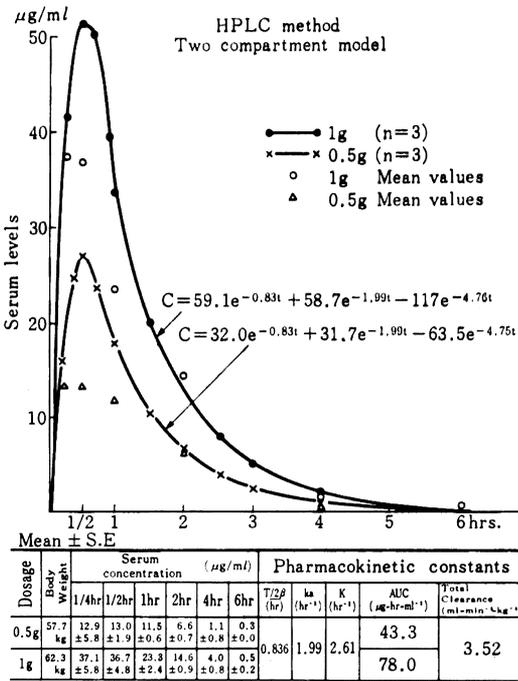
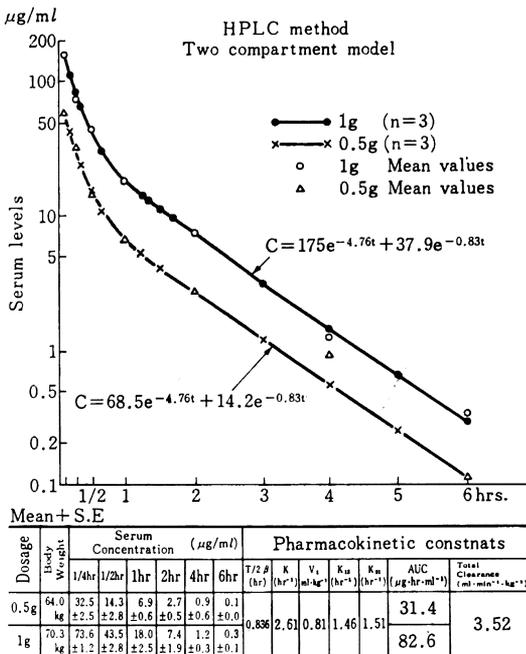


Fig. 13 Pharmacokinetic constants after single intravenous injection of cefotaxime to 3 healthy volunteers (i.v.) (Normal adults n=3)



注の場合は実測値とのズレは大きい、静注の場合は実測値とよく一致した。

各投与方法において両測定法の成績からみた半減期は Table 9 のとおりである。

6. 尿中濃度・尿中排泄

同様に同一図表上に生物学的測定値と HPLC による測定値を並べて示す。Fig. 14, Table 10 は 500 mg, 1,000 mg 筋注時の成績, Fig. 15, Table 11 は 500 mg, 1,000 mg および 2,000 mg one shot 静注時の成績, Fig. 16, Table 12 は 1,000 mg, 2,000 mg 点滴静注時の成績を示す。

Fig. 17, Table 13 筋注連続投与時の第 1 回と第 5 回後に測定した成績を示し, Fig. 18, Table 14 は点滴静注を 2 回連続したさいの成績をそれぞれ投与毎に示す。

Fig. 19 は 1,000 mg 筋注, 静注, 点滴静注した各一例宛を選び尿中に排泄される代謝物 RU 628 を分別定量した成績であり, 8 時間までに排泄される Cefotaxime は投与量の 57.6~74.6% であり, 15~16% が代謝物であることが示される。この代謝物の比率は従来のエステル結合を有するセファロsporin 剤におけるよりは低いようである。また分割採取した尿を比べると, 時間の経過とともに代謝物の原体に対する比率が増加してゆくことが認められた。

III. 原体と代謝物の分離定量法についての検討

1. 薄層クロマトグラフおよびバイオオートグラフによる検討

薄層クロマトグラフは酢酸エチル：エタノール：水：蟻酸=60：25：15：1の展開溶媒を用い, 本剤 0.5g, 1g 静注後のヒト尿を Kiesel gel chromatoplate にスポットし, UV 365 nm で検出を試み, 風乾し, *B. subtilis* を用いバイオオートグラフィを行った。Fig. 20 は薄層クロマトグラフィの模式図で Rf 値 0.8~0.85 に Cefotaxime, Rf 値 0.4 のところに RU 628 のスポットが観察された。1g 静注後の 2, 4, 6 時間後の尿においては Cefotaxime のほか RU 628 に相当する部位にきわめて淡いスポットをみとめた。Fig. 21 はバイオオートグラフィの模式図であるが, Cefotaxime 相当の阻止円のみをみとめ, 代謝物は標品・検体ともから検出不能であった。検体菌の感度が不十分であったためと思われる。

2. 高速液体クロマトグラフィによる検討

Table 15 はその方法の概要を示したものである。Fig. 22 は対照となる同一人の投与前の尿についての展開を示すが, 尿成分によってもピークがいくつかみとめられている。Fig. 23 は対照尿に Cefotaxime 水溶液と RU 628 の 0.1N NaOH 溶液を混じたものを検討した

Table 8 Serum levels of cefotaxime following consecutive administration (Instillation)

Route	Dose	Volunteers	Time	Bioassay										
				1°	2°	3°	5°	8°	µg/ml					
Instillation	1,000 mg × 2	M. K.	1st	29.3	44.0	12.5	2.1	0.4	35.7	47.6	13.3	2.7	1.4	
		S. Y.	1st	25.6	31.1	10.8	1.4	0.2	30.2	34.8	7.3	3.6	0.8	
		K. O.	1st	33.9	44.9	14.4	3.7	0.6	33.9	40.3	11.9	4.2	2.0	
		Mean	1st	29.6	40.0	12.6	2.4	0.4	33.3	40.9	10.8	3.5	1.4	
		± S. E.	1st	2.4	4.5	1.0	0.7	0.1	1.6	3.7	1.8	0.4	0.3	
		S. H.	1st	58.6	50.4	15.6	4.1	1.1	64.1	52.2	17.4	9.2	1.4	
	2,000 mg × 2	Y. S.	1st	62.2	65.9	16.0	4.1	0.5	64.1	62.2	14.2	8.0	2.0	
		T. Y.	1st	47.6	47.6	15.1	4.1	0.5	66.9	50.4	16.9	7.9	1.6	
		Mean	1st	56.1	54.6	15.6	4.1	0.7	65.0	54.9	16.2	8.4	1.7	
		± S. E.	1st	4.4	5.7	0.3	0.0	0.2	0.9	3.7	1.0	0.4	0.2	
		HPLC												
		µg/ml												
Route	Dose	Volunteers	Time	HPLC										
				1°	2°	3°	5°	8°	µg/ml					
Instillation	1,000 mg × 2	M. K.	1st	31.9	38.6	8.0	1.9	0.3	36.3	37.9	11.7	3.0	1.0	
		S. Y.	1st	27.0	36.3	8.8	1.5	0.1	31.0	34.5	7.3	1.7	0.5	
		K. O.	1st	34.3	53.2	15.5	3.5	0.5	39.3	49.3	13.4	6.1	1.6	
		Mean	1st	31.1	42.7	10.8	2.3	0.3	35.5	40.6	10.8	3.6	1.0	
		± S. E.	1st	2.2	5.3	2.4	0.6	0.1	2.4	4.5	1.8	1.3	0.3	
		S. H.	1st	47.6	54.0	15.6	4.1	1.1	59.5	65.9	17.4	9.2	1.4	
	2,000 mg × 2	Y. S.	1st	56.8	60.4	16.0	4.1	0.5	51.3	64.1	14.2	8.0	2.0	
		T. Y.	1st	39.4	51.3	15.1	4.1	0.5	53.1	53.1	16.9	7.9	1.6	
		Mean	1st	47.9	55.2	15.6	4.1	0.7	54.6	61.0	16.2	8.4	1.7	
		± S. E.	1st	5.0	2.7	0.3	0	0.2	2.5	4.0	1.0	0.4	0.2	

Table 9 Half-life in serum levels of cefotaxime

Dose		Method	Half-life (min.)
i. m.	500 mg	Bioassay HPLC	61 57
	1,000 mg	Bioassay HPLC	78 57
i. v.	500 mg	Bioassay HPLC	47 41
	1,000 mg	Bioassay HPLC	56 43
	2,000 mg	Bioassay HPLC	52 57
Instillation	1,000 mg	Bioassay HPLC	56 47
	2,000 mg	Bioassay HPLC	48 41
i. m. 5 times	500 mg	1st Bioassay HPLC	71 77
		5th Bioassay HPLC	58 59
Instillation 2 times	1,000 mg	1st Bioassay HPLC	54 51
		2nd Bioassay HPLC	50 57
	2,000 mg	1st Bioassay HPLC	60 44
		2nd Bioassay HPLC	47 43

Fig. 14 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following single administration (i. m.)

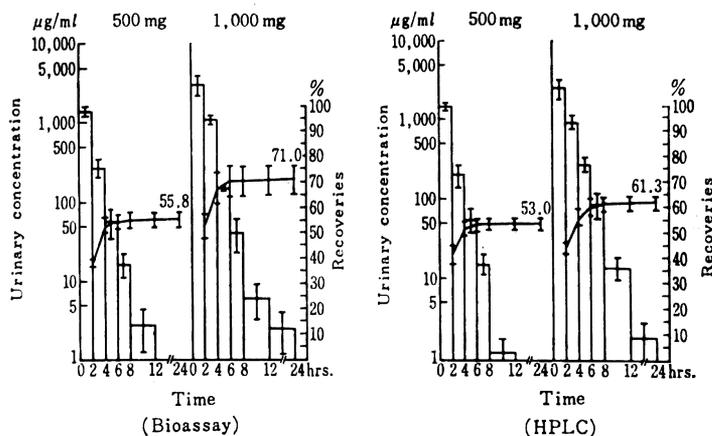


Fig. 15 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following single administration (i. v.)

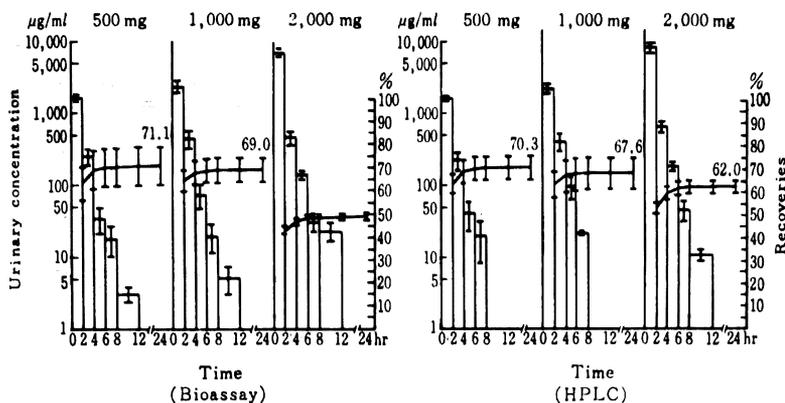
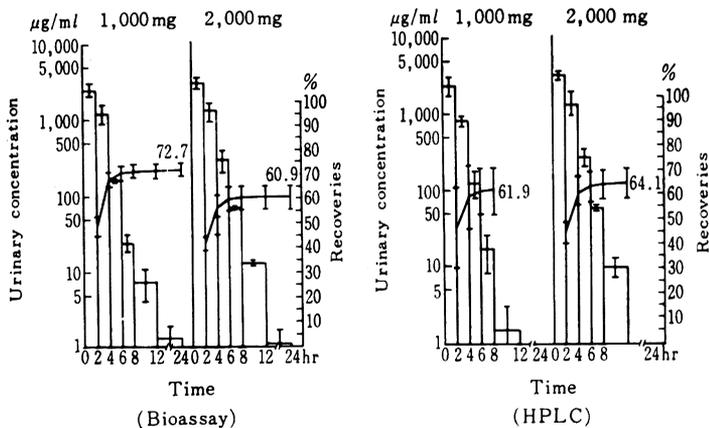


Fig. 16 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following single administration (Instillation)



もので、RU 628 は retention time 3.5分、Cefotaxime は 12.5 分のところにそれぞれピークがみられた。

Fig. 24, 25, 26 はそれぞれ Cefotaxime 0.5 g を one shot 静注したのち 0~2, 2~4, 4~6 時間に採取した尿についての展開図で、0~2 時間尿では Cefotaxime は 1,347 µg/ml, RU 628 は 829 µg/ml, 4~6 時間尿では 41 と 645 µg/ml となった。時間の経過とともに原体の減少と代謝物の増加がみとめられている。

Fig. 27 は対照尿、Fig. 28, 29, 30 はそれぞれ 1 g を one shot 静注したのち 0~2, 2~4, 4~6 時間に採取した尿についての検討成績である。0~2 時間尿では Cefotaxime 2,370 µg/ml, RU 628 880 µg/ml, 2~4 時間尿では 1,051 と 420 µg/ml, 4~6 時間尿では 88 と 1,046 µg/ml であり同様の傾向をみとめた。

IV. 臨床例

2例に使用した。その成績は Table 16 に示す。慢性腎盂腎炎 1例は有効、急性骨髄性白血病に合併した肺炎+肋膜炎の1例では無効であった。副作用はみとめられなかった。Table 17 は前者の経過を示すが、起炎菌のエントロバクターは消失し、尿沈渣中の白血球も減少し有効であった。この菌の MIC は原液接種で 50 µg/ml, 100 倍希釈液接種で 3.1 µg/ml であった。Fig. 31 は第2例の経過を示すが、本剤治療中の胸水から多種類の菌がみとめられ発熱持続し無効とされた。

V. 考察

Cefotaxime はグラム陰性桿菌の多くの菌種に対してすぐれた抗菌力を有し、現在用いられている何れのセファロsporin 剤よりも優れているといえよう¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。し

Table 10 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following single administration (i. m.)
Bioassay

Route	Dose	Volunteers	0~2 hrs		2~4 hrs		4~6 hrs		6~8 hrs		8~12 hrs		12~24 hrs		Total %						
			μg/ml	ml	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%		μg/ml	%				
i. m.	500 mg	T. H.	1,877	100	41.0	252	340	18.7	78	85	1.4	16.9	105	0.4	0.5	1,550	0.2	0.5	560	0.1	61.8
		Y. K.	1,099	150	36.0	421	155	14.3	87	105	2.0	27.5	100	0.6	6.0	215	0.3	0.5	335	0.0	53.2
		M. Y.	1,328	135	39.2	165	330	11.9	10.6	325	0.8	6.6	180	0.3	2.3	345	0.2	0.5	330	0.0	52.4
		Mean	1,435	128	38.7	279	275	15.0	59	172	1.4	17.0	128	0.4	2.9	703	0.2	0.5	408	0.0	55.8
		± S. E.	231	15	1.5	75	60	2.0	24	77	0.3	6.0	26	0.1	1.6	425	0.0	0.0	76	0.0	3.0
	1,000 mg	Y. O.	1,282	330	46.2	1,053	105	12.1	145	130	2.1	76	115	1.0	11.4	285	0.4	1.3	465	0.1	61.9
		H. H.	4,030	115	50.6	1,374	105	15.8	169	120	2.2	38	130	0.5	1.2	150	0.0	1.2	530	0.1	69.2
		H. N.	3,938	145	62.4	897	175	17.2	133	120	1.7	12	315	0.4	5.8	110	0.1	5.3	210	0.1	81.9
		Mean	3,083	197	53.1	1,108	128	15.0	149	123	2.0	42	187	0.6	6.1	182	0.2	2.6	402	0.1	71.0
		± S. E.	902	67	4.8	141	23	1.5	11	3	1.2	19	64	0.2	3.0	53	0.1	1.4	98	0.0	5.9

HPLC

Route	Dose	Volunteers	0~2 hrs		2~4 hrs		4~6 hrs		6~8 hrs		8~12 hrs		12~24 hrs		Total %						
			μg/ml	ml	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%							
i. m.	500 mg	T. H.	1,663	100	36.3	167	340	12.4	86.3	85	1.6	18.1	105	0.4	*	1,550	*	560	50.7		
		Y. K.	1,132	150	37.1	327	155	11.1	65.3	105	1.5	22.2	100	0.5	1.5	215	0.1	0.7	335	0.1	50.4
		M. Y.	1,624	135	47.9	112	330	8.1	20.1	325	1.4	6.5	180	0.3	2.0	345	0.2	*	330	57.5	
		Mean	1,473	128	40.4	202	275	10.5	57.2	172	1.5	15.6	128	0.4		703		408	53.0		
		± S. E.	171	15	3.7	65	60	1.3	19.6	77	0.1	4.7	26	0.1	4.25			76	2.5		
	1,000 mg	Y. O.	1,102	330	39.7	887	105	10.2	263	130	3.7	14.8	115	1.9	14.2	285	0.4	*	465	55.9	
		H. H.	3,501	115	44.0	1,321	105	15.1	385	120	5.0	81.0	130	1.1	22.3	150	0.4	2.0	530	0.1	65.7
		H. N.	2,956	145	46.8	620	175	11.8	179	120	2.3	34.5	315	1.2	6.4	110	0.1	3.6	210	0.1	62.3
		Mean	2,520	197	43.5	943	128	12.4	276	123	3.7	87.8	187	1.4	14.3	182	0.3		402	61.3	
		± S. E.	727	67	2.1	204	23	1.4	60	3	0.8	32.8	64	0.3	4.6	53	0.1		98	2.9	

* Undetectable

Table 11-1 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following single administration (i. v.)
Bioassay

Route	Dose	Volunteers	0~2 hrs		2~4 hrs		4~6 hrs		6~8 hrs		8~12 hrs		12~24 hrs		Total %						
			$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%		$\mu\text{g/ml}$	%				
i. v.	500 mg	B. A.	1,305	190	54.2	119	155	4.0	19.7	120	0.5	9.9	95	0.2	1.9	140	0.1	0.8	360	0.1	59.1
		S. K.	2,015	175	77.0	302	125	8.2	21.1	245	1.1	10.1	175	0.4	4.5	230	0.2	1.0	555	0.1	87.0
		K. F.	1,648	160	57.6	330	95	6.8	62.3	135	1.8	34.8	75	0.6	3.0	335	0.2	1.2	335	0.1	67.1
		Mean	1,656	175	62.9	250	125	6.3	34.4	167	1.1	18.3	115	0.4	3.1	235	0.2	1.0	417	0.1	71.1
		\pm S. E.	205	9	7.1	66	17	1.2	14.0	39	0.4	8.3	31	0.1	0.8	56	0.0	0.1	70	0.0	8.3
	1,000 mg	H. M.	1,717	325	60.9	618	82	5.5	128	115	1.6	20.1	155	0.3	4.2	230	0.1	0.6	885	0.1	68.5
		S. H.	1,923	345	72.5	197	200	4.3	38	185	0.8	4.4	182	0.9	2.0	315	0.1	0.8	385	0.0	78.6
		T. S.	3,297	160	57.6	504	27	1.5	52	58	0.3	33.9	67	0.2	9.2	160	0.2	1.4	170	0.0	59.8
		Mean	2,312	277	63.7	440	103	3.8	73	119	0.9	19.5	135	0.5	5.1	235	0.1	0.9	480	0.0	69.0
		\pm S. E.	496	59	4.5	126	51	1.2	28	37	0.4	8.5	35	0.2	2.1	45	0.0	0.2	212	0.0	5.4
2,000 mg	K. T.	5,800	135	39.2	480	172	4.1	190	182	1.7	11.5	400	0.2	6.1	279	0.1	1.9	437	0.0	45.4	
	S. K.	10,500	82	43.1	760	149	5.7	125	240	1.5	30.0	160	0.2	38.6	253	0.5	2.3	413	0.0	51.0	
	Y. T.	5,800	160	46.2	190	300	2.9	108	150	0.8	52.0	180	0.5	24.7	225	0.3	5.2	440	0.1	50.9	
	Mean	7,367	126	42.9	477	207	4.2	141	191	1.3	31.2	247	0.3	23.1	252	0.3	3.1	430	0.0	49.1	
	\pm S. E.	1,279	19	1.7	134	38	0.7	204	22	0.2	9.6	63	0.1	7.7	127	0.1	0.8	70	0.0	1.5	

Table 11-2

Route	Dose	Volunteers	HPLC												Total %				
			0~2 hrs		2~4 hrs		4~6 hrs		6~8 hrs		8~12 hrs		12~24 hrs						
			µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%					
i. v.	500 mg	B. A.	1,403	190	58.2	105	155	3.6	20.7	120	0.5	5.5	95	0.1	*	360	62.4		
		S. K.	1,885	175	72.0	239	125	6.5	26.9	245	1.4	11.3	175	0.4	2.3	230	0.1	555	80.4
		K. F.	1,665	160	58.2	333	95	6.9	78.0	135	2.3	44.0	75	0.7	*	335	68.1		
		Mean	1,651	175	62.8	226	125	5.7	41.9	167	1.4	20.3	115	0.4	235	417	70.3		
		± S. E.	139	9	4.6	66	17	1.0	18.2	39	0.5	12.0	31	0.2	56	70	5.3		
	1,000 mg	H. M.	1,795	325	63.7	635	82	5.7	118	115	1.5	20.3	155	0.3	*	230	885	71.2	
		S. H.	1,917	345	72.2	201	200	4.4	27.8	185	0.6	*	182	*	315	385	77.2		
		T. S.	2,990	160	52.2	379	27	1.1	147	58	0.9	23.4	67	0.2	2.4	160	170	54.4	
		Mean	2,234	277	62.7	405	103	3.7	97.6	119	1.0	21.9	135	235	480	67.6			
		± S. E.	380	59	5.8	126	51	1.4	35.9	37	0.3	1.6	35	45	212	6.8			
2,000 mg	K. T.	7,189	135	48.5	634	172	5.5	137	182	1.2	10.8	400	0.2	5.3	279	0.1	437	55.5	
	S. K.	12,676	82	52.1	1,033	149	7.7	164	240	2.0	54.8	160	0.4	14.9	253	0.2	413	62.4	
	Y. T.	7,287	160	58.3	459	300	6.9	276	150	2.1	80.4	180	0.7	14.2	225	0.2	440	68.4	
	Mean	9,058	126	53.0	709	207	6.7	193	191	1.8	48.7	247	0.4	11.2	252	0.2	430	62.0	
	± S. E.	1,486	19	2.3	139	38	0.5	34.8	22	0.2	16.6	63	0.1	2.5	12.7	0.0	70	3.0	

* Undetectable

Table 12 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following single administration (Instillation) Bioassay

Route	Dose	Volunteers	0~2 hrs			2~4 hrs			4~6 hrs			6~8 hrs			8~12 hrs			12~24 hrs			Total %
			µg/ml	ml	%	µg/ml	ml	%	µg/ml	ml	%	µg/ml	ml	%	µg/ml	ml	%	µg/ml	ml	%	
Instillation	1,000 mg	H. M.	3,114	140	47.6	1,923	115	24.2	174	150	2.9	13.3	230	0.3	3.8	485	0.2	1.4	630	0.1	75.3
		K. M.	1,603	260	45.5	687	235	17.6	165	165	3.0	34.8	147	0.6	14.2	195	0.3	2.5	420	0.1	67.1
		S. A.	2,931	180	57.6	1,099	133	16.0	151	103	1.7	26.1	113	0.3	4.4	217	0.1	0.4	405	0.0	75.7
		Mean	2,549	193	50.2	1,236	161	19.3	163	139	2.5	24.7	163	0.4	7.5	299	0.2	1.4	485	0.1	72.7
		± S. E.	477	35	3.7	364	37	2.5	7	19	0.4	6.3	35	0.1	3.4	93	0.1	0.6	73	0.0	2.8
	2,000 mg	A. S.	4,030	215	47.3	1,717	195	18.3	197	325	3.5	60	180	0.6	10.1	310	0.2	1.0	727	0.0	69.9
		S. H.	2,427	285	37.8	549	435	13.1	183	135	1.4	64	130	0.5	11.9	180	0.1	0.2	1,260	0.0	52.9
		S. Y.	2,335	330	42.1	1,419	195	15.1	458	77	1.9	73	145	0.6	14.7	190	0.2	2.2	390	0.0	59.9
		Mean	2,931	277	42.4	1,228	275	15.5	279	179	2.3	66	152	0.6	12.2	277	0.2	1.1	792	0.0	60.9
		± S. E.	551	33	2.7	351	80	1.5	90	75	0.6	4	15	0.0	1.3	42	0.0	0.6	254	0.0	4.9

HPLC

Instillation	1,000 mg	H. M.	2,551	140	40.0	1,066	115	13.4	82.6	150	1.4	6.5	230	0.2	*	485		*	630		55
		K. M.	1,116	260	31.7	543	235	13.9	225	165	4.1	34.1	147	0.5	4.4	195	0.1	*	420		50.3
		S. A.	3,420	180	67.2	857	133	12.4	71	103	0.8	9.2	113	0.1	*	217		*	405		80.5
		Mean	2,362	193	46.3	822	161	13.2	126	139	2.1	16.6	163	0.3		299			485		61.9
		± S. E.	672	35	10.7	152	37	0.4	50	19	1.0	8.8	35	0.1		93			73		9.4
	2,000 mg	A. S.	3,824	215	44.9	2,013	195	21.4	194	325	3.4	60.4	180	0.6	5.0	310	0.1	*	727		70.4
		S. H.	2,364	285	36.8	543	435	12.9	154	135	1.1	45.2	130	0.3	9.6	180	0.1	*	1,260		51.2
		S. Y.	3,849	330	51.3	1,587	195	16.9	407	77	1.7	61.1	145	0.5	14.3	190	0.1	3.0	390	0.1	70.6
		Mean	3,012	277	44.3	1,381	275	17.1	252	179	2.1	55.6	152	0.5	9.6	277	0.1		792		64.1
		± S. E.	430	33	4.2	437	80	2.5	79	75	0.7	5.2	15	0.1	2.7	42	0		254		6.4

* Undetectable

Fig. 17 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following consecutive administrations (i. m.)

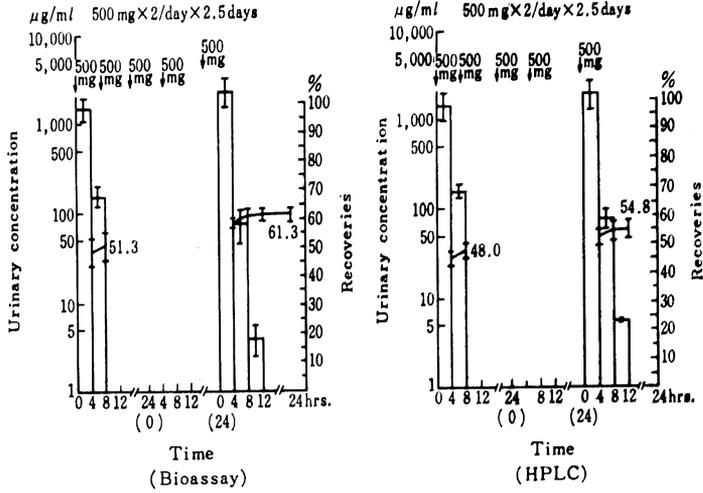


Fig. 18 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following consecutive administrations (Instillation)

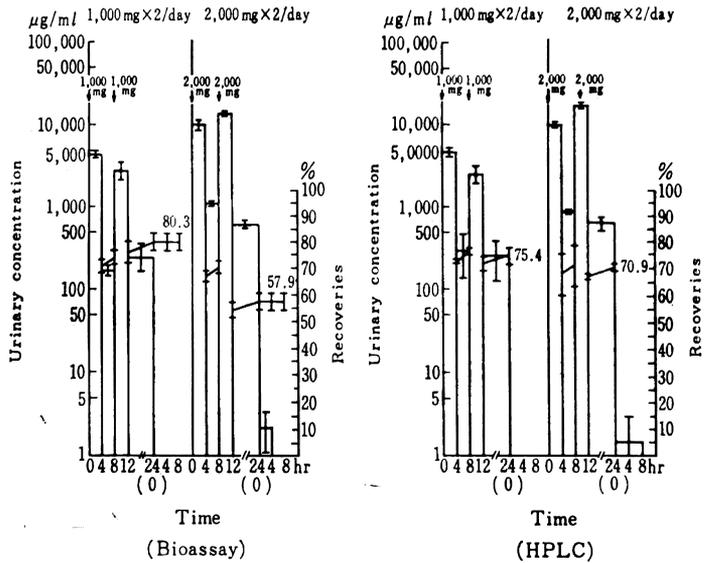


Table 13-1 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following consecutive administration (i. m.)
Bioassay

Route	Dose	Volunteers	1 st						2 nd						3 rd						Total %					
			0~4 hrs		4~8 hrs		0~4 hrs		4~16 hrs		0~4 hrs		4~8 hrs		8~12 hrs		12~24 hrs									
			μg/ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%							
i. m.	500 mg × 5	N. M.	1,081	240	56.6	52	162	1.8	1,083	147	34.8	45	325	3.4	1,145	190	47.5	28	340	2.1						
			K. N.	1,013	176	38.0	116	122	3.1	1,050	220	50.5	37	618	4.9	1,145	160	40	50	260	2.9					
				S. K.	313	755	51.6	53	180	2.1	726	197	31.2	27	664	4.0	604	280	37.9	37	460	3.7				
		Mean	802	390	49.0	74	155	2.3	953	188	38.8	36	536	4.1	965	200	41.8	38	353	2.9						
		± S. E.	246	183	5.3	21	17	0.4	114	22	5.9	5	106	0.4	181	44	2.9	6	58	0.5						
		N. M.	K. N.	S. K.	Mean	± S. E.	4 th						5 th						Total %							
							0~4 hrs		4~16 hrs		0~4 hrs		4~8 hrs		8~12 hrs		12~24 hrs									
							μg/ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml		ml	%					
							769	260	43.7	24	410	2.2	1,224	209	55.9	17	325	1.2		1.6	220	0.1	0.7	422	0.1	49.8
							1,557	150	51.0	46	470	4.7	1,660	160	58.0	60	204	2.7		6.6	215	0.3	1.6	433	0.1	51.4
897	220						43.1	24	1,105	5.9	369	775	62.5	29	425	2.7	3.7	330		0.3	0.8	1,285	0.2	48.8		
1,074	210						45.9	31	662	4.3	1,084	381	58.8	35	318	2.2	4.0	255		0.2	1.0	713	0.1	50.0		
± S. E.	244	32	2.5	7	223	1.1	380	198	1.9	13	64	0.5	1.5	38	0.1	0.3	286	0.0	0.8							

Table 13-2

Route	Dose	Volunteers	HPLC												Total %					
			1 st			2 nd			3 rd			5 th								
			0~4 hrs		4~8 hrs	0~4 hrs		4~16 hrs	0~4 hrs		4~12 hrs	12~24 hrs								
			$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	ml	%	$\mu\text{g/ml}$	ml	%	$\mu\text{g/ml}$	ml	%	$\mu\text{g/ml}$		ml	%			
i. m.	500 mg \times 5	N. M. K. M. S. K. Mean \pm S. E.	950	240	49.8	53.3	162	1.9	1,258	147	40.4	47.0	325	3.3	1,149	190	47.7	37.5	340	2.8
			1,213	176	46.6	105	122	2.8	948	220	45.5	32.1	618	4.3	1,219	160	42.6	75.8	260	4.3
			243	755	40.1	68.0	180	2.7	843	197	36.3	25.9	664	3.8	887	280	54.2	43.7	460	4.4
			802	390	45.5	75.4	155	2.5	1,016	188	40.7	35.0	536	3.8	1,085	210	48.2	52.3	353	3.8
			290	183	2.9	15.4	17	0.3	125	22	2.7	6.3	106	0.3	101	36	3.4	11.9	58	0.5
i. m.	500 mg \times 5	N. M. K. N. S. K. Mean \pm S. E.	708	260	40.2	18.4	410	1.6	1,069	209	48.8	22.0	325	1.6	6.2	220	0.3	*	422	47.7
			1,320	150	43.3	24.5	470	2.5	1,433	160	50.1	47.5	204	2.1	5.3	215	0.2	*	433	48.9
			932	220	44.8	21.0	1,105	5.1	336	775	56.8	45.4	425	4.2	6.2	330	0.4	*	1,285	50.6
			987	210	42.8	21.3	662	3.4	946	381	51.9	38.3	318	2.6	5.9	255	0.3		713	49.1
			179	32	1.4	1.8	223	1.4	323	198	2.5	8.2	64	0.8	0.3	38	0.1		286	0.8

* Undetectable

Table 14 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following consecutive administration (Instillation)
Bioassay

Route	Dose	Volun- teers	0~4 hrs		4~8 hrs		0~4 hrs		4~16 hrs		16~20 hrs		20~24 hrs		Total %						
			μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%		μg/ml	ml	%			
Instillation	1,000mg ×2	M. K.	2,457	270	72.4	105	365	4.2	1,156	565	71.3	43	570	2.7	1.2	220	0.0	1.1	215	0.0	75.3
		S. Y.	1,926	355	74.7	64	375	2.6	886	755	72.9	120	630	8.3	0.8	115	0.0	0.3	400	0.0	79.3
		K. O.	2,666	230	67.0	136	179	2.6	2,244	345	84.5	37.5	293	1.2	0.7	320	0.0	0.4	320	0.0	77.7
		Mean	2,350	285	71.4	102	306	3.1	1,429	555	76.2	67	498	4.1	0.9	218	0.0	0.6	312	0.0	77.4
		± S. E.	221	36.9	2.3	21	64	0.5	416	119	4.2	27	104	2.2	0.2	59	0.0	0.3	54	0.0	1.2
	2,000mg ×2	S. H.	5,435	230	68.3	517	127	3.6	6,320	170	58.7	193	435	4.6	4.3	205	0.0	1.0	300	0.0	67.6
		Y. S.	3,965	320	69.3	571	131	4.1	8,043	125	54.9	82	643	2.9	0.5	195	0.0	0.3	335	0.0	65.6
		T. Y.	6,184	187	63.1	513	100	2.8	6,232	146	49.7	139	400	3.0	1.9	200	0.0	0.3	280	0.0	59.3
		Mean	5,195	246	66.9	534	119	3.5	6,865	147	54.4	138	493	3.5	2.2	200	0.0	0.5	305	0.0	64.2
		± S. E.	653	39	1.9	19	10	0.4	590	1.3	2.6	32	76	0.6	1.1	2.9	0.0	0.2	16	0.0	2.5

HPLC

Route	Dose	Volun- teers	0~4 hrs		4~8 hrs		0~4 hrs		4~16 hrs		16~20 hrs		20~24 hrs		Total %						
			μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%	μg/ml	ml	%		μg/ml	ml	%			
Instillation	1,000mg ×2	M. K.	2,462	270	72.6	93.0	365	3.7	1,208	565	74.5	36.2	570	2.3	*	220		*	215		76.5
		S. Y.	1,865	355	72.3	53.8	375	2.2	815	755	67.1	33.9	630	2.3	*	115		*	400		72.0
		K. O.	2,950	230	74.1	267	179	5.2	1,996	345	75.2	147	293	4.7	*	320		*	320		79.6
		Mean	2,426	285	73.0	138	306	3.7	1,340	555	72.3	72	498	3.1		218			312		76.0
		± S. E.	314	37	0.6	66	64	0.9	348	119	2.6	37	104	0.8		59			54		2.2
	2,000mg ×2	S. H.	4,927	230	61.9	442	127	3.1	7,457	170	69.2	186	435	4.4	1.5	205	0.0	*	300	*	69.3
		Y. S.	4,791	320	83.7	447	131	3.2	9,607	125	65.6	88.5	643	3.1	*	195		*	335	*	77.8
		T. Y.	5,789	187	59.1	415	100	2.3	8,491	146	67.7	123	400	2.7	4.5	200	0.0	*	280	*	65.9
		Mean	5,169	246	68.2	435	119	2.9	8,518	147	67.5	133	493	3.4	2.0	200	0.0		305		71.0
		± S. E.	313	39	7.8	10	10	0.3	622	13	1.0	29	76	0.5	1.3	29	0.0		16		3.5

* Undetectable

Fig. 19 Excreted amounts of cefotaxime and desacetyl cefotaxime

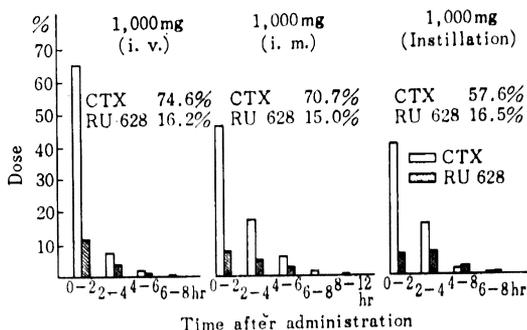


Fig. 20 Thin layer chromatograph of cefotaxime

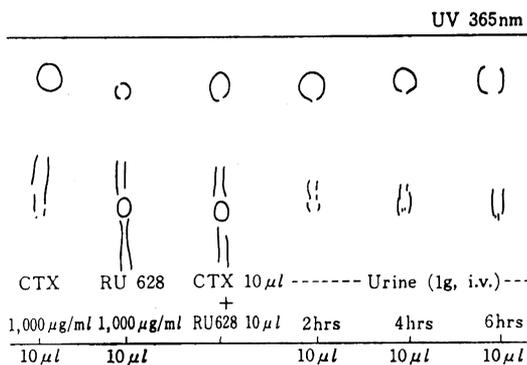


Fig. 21 Bioautograph of cefotaxime

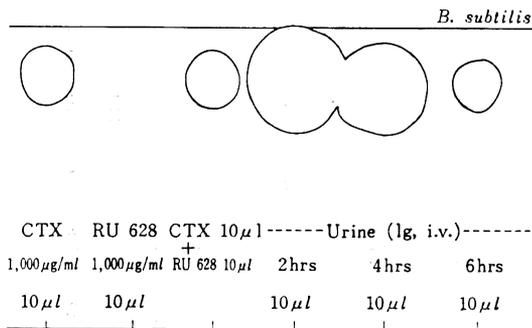
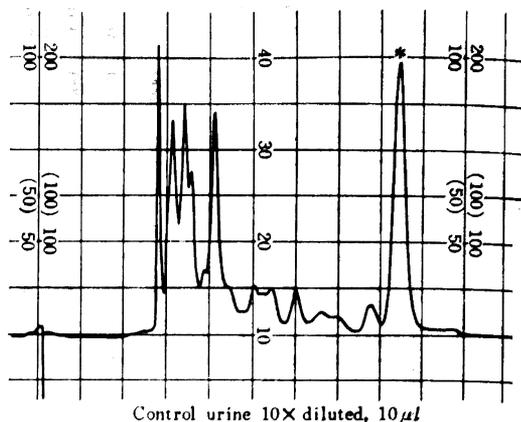


Table 15 High-performance liquid chromatography (HPLC) of cefotaxime

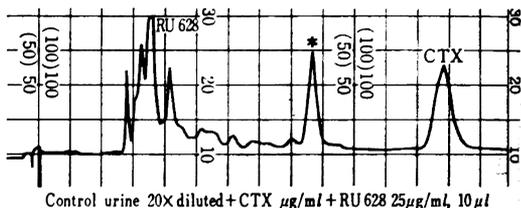
Apparatus	: Shimazu LC-2
Column	: µBondapak C ₁₈ 3.9 mm × 30 cm
Mobile phase	: CH ₃ COOH : H ₂ O : CH ₃ OH = 1 : 79 : 20
Flow rate	: 1.0 ml/min
Detection	: UV, 254 nm
Retention time	: CTX 12.5 min, RU 3.5 min
Detection limit	: 0.1 µg/ml

Fig. 22 High-performance liquid chromatogram (HPLC) of control urine



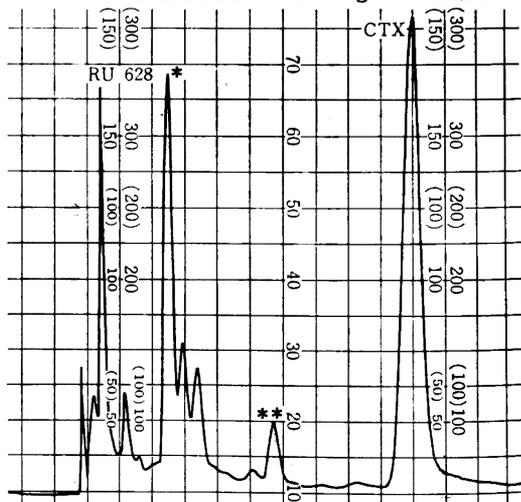
Range : 8×10^{-2}
* : Peak found in control urine

Fig. 23 HPLC of cefotaxime and desacetyl cefotaxime (RU 628) added into control urine



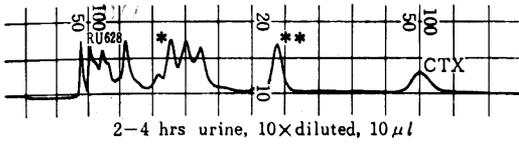
Range : 8×10^{-2}
* : Peak found in control urine

Fig. 24 HPLC of 0~2 hrs urine after i. v. administration of 0.5g cefotaxime



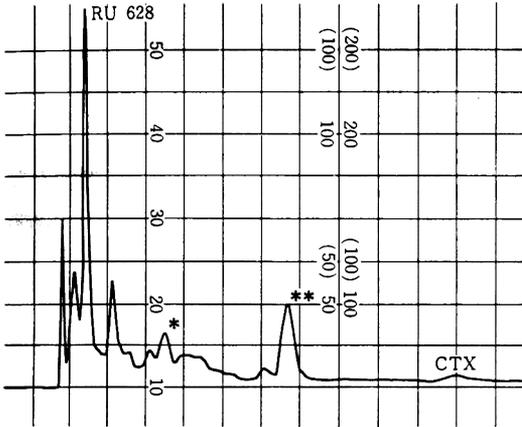
Range : 8×10^{-2}
, : Peaks found in control urine

Fig. 25 HPLC of 2~4 hrs urine after i. v. administration of 0.5 g cefotaxime



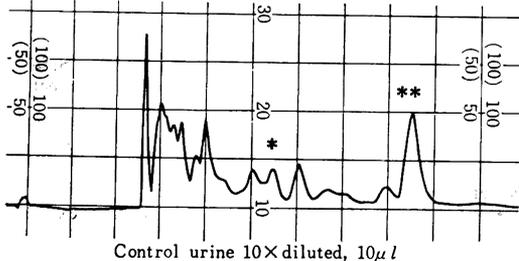
2-4 hrs urine, 10×diluted, 10 μl
Range: 8×10^{-2}
*, **: Peaks found in control urine

Fig. 26 HPLC of 4~6 hrs urine after i. v. administration of 0.5 g cefotaxime



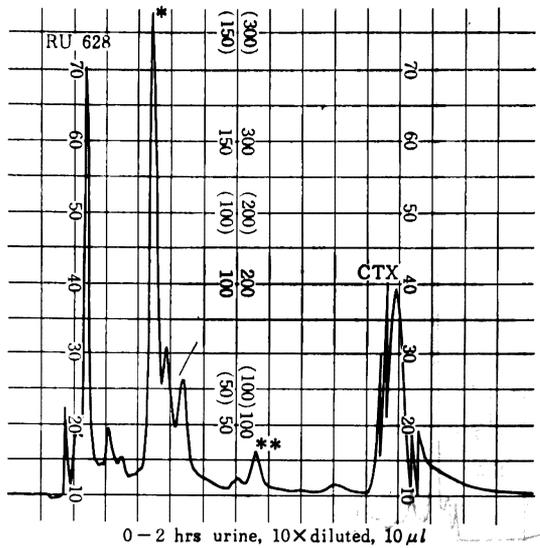
4-6 hrs urine, 10×diluted, 10 μl
Range: 8×10^{-2}
*, **: Peaks found in control urine

Fig. 27 HPLC of control urine



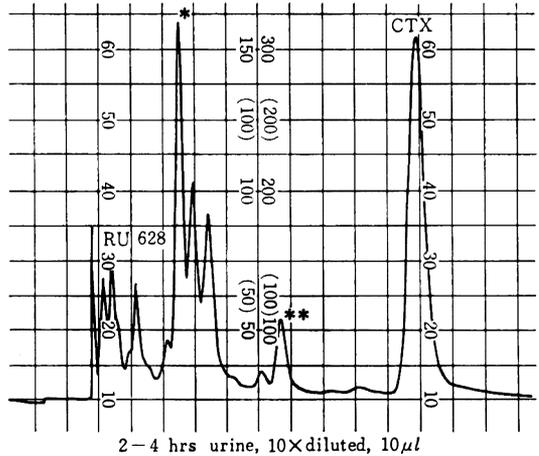
Control urine 10×diluted, 10 μl
Range: 8×10^{-2}
*, **: Peaks found in control urine

Fig. 28 HPLC of 0~2 hrs urine after i. v. administration of 1g cefotaxime



0-2 hrs urine, 10×diluted, 10 μl
Range: 8×10^{-2}
*, **: Peaks found in control urine

Fig. 29 HPLC of 2~4 hrs urine after i. v. administration of 1g cefotaxime



2-4 hrs urine, 10×diluted, 10 μl
Range: 8×10^{-2}
*, **: Peaks found in control urine

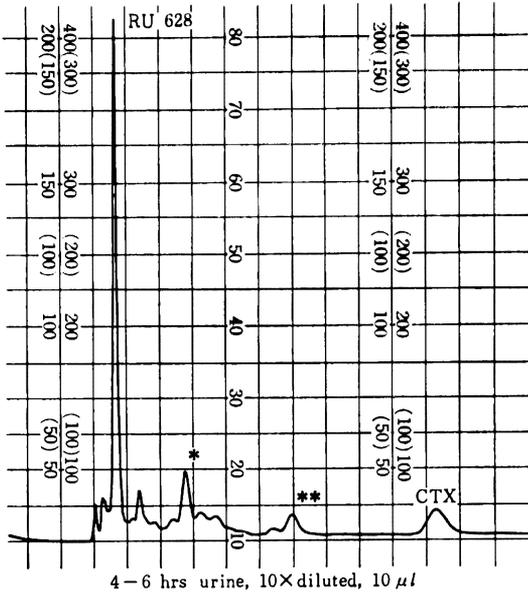
かし緑膿菌に対しては Cefsulodin (CFS) より劣り、*B. fragilis* に対しては Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ) と同等とみなされている。わが国においては次々と抗菌力のすぐれたセファロsporin 剤が開発されている現況であり、ヨーロッパで開発された本剤についての外国文献における評価には当然国産品との比較がみられず、その価値の位置付けはなお十分でない。わが国において独自に評価を行うことが適切かつ必要なことと考える。

本剤はセファロsporin 核の 3 位にアセチル基を有

し、脱アセチル代謝物を生ずる。そのものの抗菌力が一般的に低下していることは CET などと同様であり、かような代謝物を生じない他の多くのセファロsporin 剤に比して不利は否めないところであろう。しかし本剤では一部の菌に対し代謝物の抗菌力の増強が見出されている点は注目されよう。

私共の成績で同量を同様の方法で投与したときの Cefotaxime equivalent の血中濃度は CEZ, CMZ などと比してかなり低値に止まるようであった⁵⁾。また半減期も CEZ に比して短く、試験段階では 1 日 2 回投与が専

Fig. 30 HPLC of 4~6 hrs urine after i. v. administration of 1g cefotaxime



4-6 hrs urine, 10X diluted, 10 μl

Range : 8X10⁻²

*,** : Peaks found in control urine

Fig. 31 Case M. W. 64 y F Pneumonia Pleurisy AML

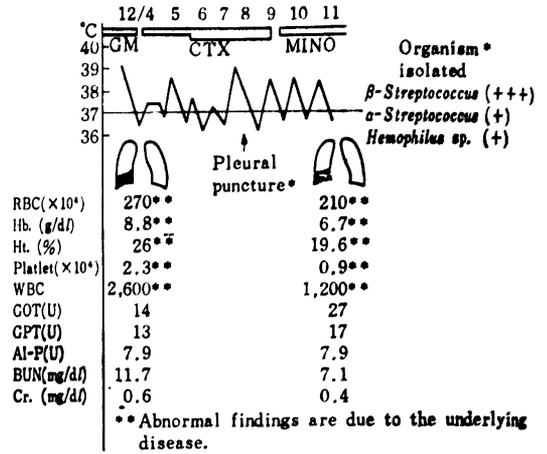


Table 16 Clinical result with cefotaxime

Cases	Diagnosis	Organism isolated	Dose		Clinical effect	Side effect
			Daily	Duration		
S. A. 44 y F	Chronic pyelonephritis	<i>Enterobacter</i> →(-)	1g x 2 i. v.	9 days	Good	None
M. W. 64 y F	Pneumonia, Pleurisy, AML	<i>β-Streptococcus</i> etc. →(+)	1g x 2 d. i. 2g x 2 d. i.	2 days 3 days	Poor	None

Table 17 S. A. 44 y F Chronic pyelonephritis

Day from starting	0	3	5	7
Number of organism*	>10 ⁵ /ml		Yeast 50/ml	
Urinalysis RBC	1/3	2-3/1		1/9
WBC	>30/1	5-6/1		3/1
WBC	8,000			7,600
RBC x 10 ⁴	469			437
Hb g/dl	15.1			14.2

*MIC (μg/ml) 1x : 50 100x : 3.1

ら行われたが重症例に対しては1日3回の投与が要るかもしれない。

高速液体クロマトグラフィによる測定値と生物学的測定値は本剤においてよく一致することが知られた。Cefotaxime equivalent の生物学的測定値が HPLC で Cefotaxime を分別定量したときの値とあまり相違を示さなかったことは、代謝物の検出菌に対する抗菌力がやや低下していることを考えると理に合わないようにみえる。これはしかし投与後早期の高濃度の時点では代謝物の比率が低く、時間を経過して濃度が低くなり排泄量も減少した時点で代謝物の増量が起こってくるために影響が測定値の上に明らかに及ばないためではないかと推量される。

臨床治験例も集積されつつあるが、本剤がそなえるに至ったすぐれた抗菌力が他剤をもってしては代え難いと思わせるような症例が今後どの程度、どのような感染症病態の上に把握されるかに興味向けられよう。

文 献

- 1) CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ : HR 756, the *syn*-isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14(5) : 749~754, 1978
- 2) WISE, R. ; T. RALLASON, M. LOGAN, J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : HR 756, a highly active cephalosporin : comparison with cefazolin and carbenicillin. *ibid* 14(6) : 807~811, 1978
- 3) SOSNA, J. P. ; P. R. MURRAY & G. MEDOFF : Comparison of the *in vitro* activities of HR 756 with cephalothin, cefoxitin and cefamandole. *ibid* 14(6) : 876~879, 1978
- 4) NEU, H. C. ; N. ASWAPOKEE ; P. ASWAPOKEE & K. P. FU : HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *ibid* 15(2) : 273~281, 1979
- 5) 真下啓明 : Cefmetazole (CS-1170). *感染症学雑誌* 53(2) : 48~108, 1979

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME

KEIMEI MASHIMO*, OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA,**
KUNIO YAMATO and NOBUKO SATOMI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

KAZUHIRO KASAI and MIKIO OMOSU
Development Laboratories, Hoechst Japan Limited

*Present Address : Tokyo Welfare Pension Hospital

**Present Address : Toshiba Rinkan Hospital

Phase one study was performed under our supervision on a new cephalosporin antibiotic, cefotaxime (HR 756, CTX), in which a total of 32 healthy male volunteers received cefotaxime in various combination of dose and route. Its safety was confirmed in all dosages.

Cefotaxime showed excellent antibacterial activity against a wide range of gram-negative pathogens except for *P. aeruginosa*.

Serum levels and urinary excretion were measured following intramuscular and intravenous bolus injection, as well as drip infusion, using bioassay and high-performance liquid chromatography. In general the values obtained from both methods coincided well.

It was possible to identify the metabolite in urine separately by the latter method. Thin-layer chromatography followed by bioautography did not detect the existence of metabolite due to its relatively low sensitivity.

Two patients were treated clinically with cefotaxime. One with pneumonia and pleurisy showed no response, but another with pyelonephritis responded well. No adverse reactions were observed.