

Ceftriaxone (Ro 13-9904)の臨床第一相試験

中 島 光 好

浜松医科大学医学部薬理学教室

西 嶋 憲 治

県西部浜松医療センター循環器科

要 旨

日本人健康成人男子20名を対象に ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)の臨床第一相試験を行った。試験は500mg 単回静注, 1,000mg 単回1時間点滴, 1,000mg 単回静注および1,000mg の12時間間隔での9回連続静注の順に実施し, 自・他覚症状の観察, 理学的検査, 臨床検査を行い, 安全性の確認と生体内動態を検討し以下の結論を得た。

1) 軟便が散見された以外は自・他覚症状, 理学的検査および臨床検査においても本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。

2) 500mg および1,000mg 単回静注時の血中濃度は投与量にはほぼ比例し, 血中濃度半減期はそれぞれ7.8, 6.0時間であり, 48時間までにいずれも約50%が尿中に排泄された。

3) 1,000mg 単回点滴投与時の血中濃度半減期は7.1時間であり, 48時間までに約50%が尿中に排泄され, 同量の静注時と同様の傾向を示した。

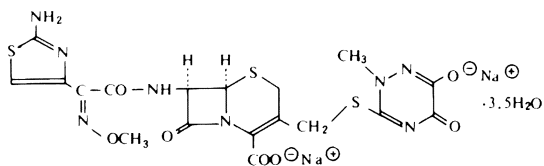
4) 1,000mg を12時間間隔で9回連続静注した場合, 初回および最終投与時の血中濃度半減期はそれぞれ6.1, 6.1時間であり, 連続投与による影響は認められなかった。

5) 1,000mg を12時間間隔で9回連続静注した場合, 最終投与3～4時間後の胆汁中 CTRX 濃度はB胆汁で170～4,354 μ g/ml, C胆汁で92～518 μ g/ml であった。

は じ め に

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)は F. Hoffmann-La Roche 社で開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質で, その構造式は Fig. 1 の通りである。CTRX はとくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌活性を有し, *E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより Indole(+) *Proteus*, *S. marcescens*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *H. influenzae* 等に対しても強い抗菌活性を示し, β -lactamase に対して抵抗性が強く¹⁻⁵⁾, また外国成績でヒトに於ける血中濃度半減期が約8時間と長い事が報告されている⁶⁾。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



今回, 我々は健康な日本人成人男子志願者における CTRX の臨床第一相試験を行い, 安全性の確認および生体内動態を検討したので, その成績を報告する。

I. 試 験 方 法

1. 被験者

志願者に試験の目的・方法・スケジュール, 試験に伴う危険性等につき十分に説明を行い, 試験前に血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 心電図および問診等の健康診断を行い, 試験に適当と判断された成人男子で自発的に同意書に署名した20名を被験者とした⁷⁾。被験者の年齢は18～41歳, 平均28.5歳, 体重は48～72kg, 平均59.8kg であった(Table 1)。

2. 投与量および投与方法

あらかじめ300 μ g/mlのCTRXを皮内に0.02ml投与し, アレルギー反応の陰性を確認した志願者に, Table 1に示した投与量, 投与経路で各step各5名にて試験を行った。各stepは少なくとも1週間以上の間隔をおいた。

静脈内投与では CTRX500mg（力価）あるいは1,000 mg（力価）を20ml の生理食塩水に溶解し、肘静脈内に約 3 分間かけて投与した。単回投与は空腹時午前8：00に、

連続投与は午前8：00と午後8：00の 1 日 2 回、5 日間、計 9 回投与した。

点滴静脈内投与ではCTRX 1,000mg（力価）を200ml の生理食塩水に溶解し、1 時間かけて早朝空腹時に投与した。

3. 試験スケジュール

被験者は試験前日より入院させ、投与翌日まで自・他覚症状の観察、理学的検査、臨床検査用および CTRX 濃度測定用の採血、採尿を適時行い、異常のない事を確認のうえ退院させた。さらに投与 4 ～ 5 日後に健康診断を実施し、安全性を確認したうえで次の step に進んだ (Table 2)。

被験者には試験開始 1 週間前より他剤の服用を禁じ、さらに試験前日および試験期間中はアルコールの摂取を禁止し、同一の食事をとらせた。

4. 各種検査

自・他覚症状は記入用紙を用意し、被験者自身に採血と同時に記入させ、問診は適時行った。

血圧・心拍数は臥位にて採血と同時に測定し、体温も同時に測定した。心電図は単回投与時は投与前および投与24時間後に、連続投与時は投与前、投与 3 日目および最終投与24時間後に記録した。

血液学的検査および血液生化学的検査は単回投与時は投与前および投与24時間後に、連続投与時は投与前、投与 2、3、4 日目および最終投与24時間後に県西部浜松医療センター検査室にて行った。なお、肝・腎機能の主な検査については単回投与 1、2、4 時間後にも行った (Table 3)。

5. 血中・尿中濃度測定

CTRX 濃度測定用の血液は単回投与の静注では投与前、投与10、20、30分、1、2、4、6、8、12、24時間後に、点滴では投与前、投与開始30分、1、1.5、2、4、6、8、12、24時間後に、連続投与では投与前、初

Table 1 Physical characteristics of subjects and dosage assignment

Step	Dosage	Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Height (cm)
1	500 mg i.v.	N.S.*	27	54	166
		Y.T.	31	68	170
		Y.Y.	26	54	165
		T.O.	30	64	169
		S.Y.	34	61	164
2	1,000 mg i.v.d. /1 h	T.J.	36	71	178
		T.N.	29	53	166
		M.Y.	25	59	165
		M.F.	19	51	172
		H.F.	18	48	165
3	1,000 mg i.v.	H.S.	25	60	164
		K.O.	21	60	170
		Y.I.	31	62	168
		S.M.	25	53	167
		M.A.	33	59	167
4	1,000 mg i.v. × 2/day × 4.5 days	S.S.	28	56	161
		H.O.	36	64	167
		K.I.	28	72	172
		S.T.	41	67.5	170
		S.N.	26	60	167
Mean			28.5	59.8	167.7
± S.D.			±5.8	±6.6	±3.7

* 250 mg i.v.

Table 2 Examination items

1 Complaint	
2 Physical examination	Blood pressure, Heart rate, ECG, Respiratory rate, Body temperature
3 Laboratory tests	
1. Hematology	WBC with differential, RBC, Hg, Ht, MCV, MCH, MCHC, Platelet, Reticulocyte, Prothrombin time
2. Blood chemistry	T. protein with differential, A/G ratio, TTT, ZTT, T. bilirubin, D. bilirubin, GOT, GPT, ALP, LDH, LAP, γ-GTP, BUN, Uric acid, Creatinine, T. cholesterol, N. fat, Glucose, Na, K, Cl, Ca, P Direct Coombs' test (Consecutive dosage)
3. Urinalysis	Appearance, pH, Protein, Glucose, Ketones, Urobilinogen, Bilirubin, Occult blood

Table 3 Schedules for medications and examinations

1) Single administration

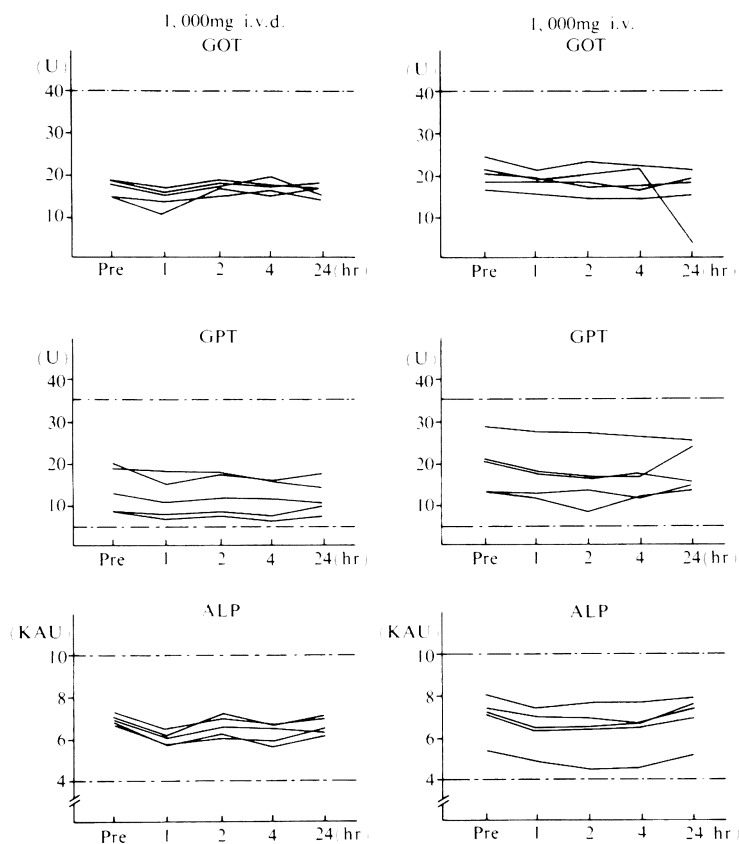
Time	8	9	10	12	14	16	20	8	20	8
Hours after dosage	0	1	2	4	6	8	12	24	36	48
Dosage	⏏ 10'20'30' ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓									
Blood level of CTRX	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Complaint physical exam.	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
ECG	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Hematology	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Blood chemistry	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Urinalysis	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Dosage	⏏ 1 hr ↓									
Blood level of CTRX	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Complaint physical exam.	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
ECG	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Hematology	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Blood chemistry	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Urinalysis	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Urine sampling	⏏ 0 - 2 hr 2 - 4 4 - 6 6 - 8 8 - 12 12-24 24-36 36-48									

2) Consecutive administration

Day	1st			2nd			3rd			4th			5th			6th		
Time	8	9	10	14	20	8	10	20	8	10	20	8	10	14	20	8	20	8
Hours after dosage	0	1	2	6	12	0	2	12	0	2	12	0	2	6	12	0	24	36
Dosage	⏏ 1 10'30' ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓																	
Blood level of CTRX	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Complaint physical exam.	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
ECG	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Hematology	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Blood chemistry	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Urinalysis	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Urine sampling	⏏ 0 - 2 hr 2-4 4-6 6-8 8-12 0-12 0 - 12 0-12 0-2 2-4 4-6 6-8 8-12 0-12 0-12 0 - 2 2-4 4-6 6-8 8-12 12-24 24-36 36-48																	

* The items examined: T. protein, TTT, ZTT, T. bilirubin, D. bilirubin, GOT, GPT, ALP, LDH, LAP, γ-GTP, BUN, Uric acid, Creatinine, T. cholesterol, N. fat
** Protrombin time was not examined

Fig. 2 Changes in GOT, GPT and ALP following single administration



回投与10, 30分, 1, 2, 6, 12時間後, 3, 5, 7回目投与0および2時間後, 最終投与0, 10, 30分, 1, 2, 6, 12, 24時間後にヘパリン加採血管にて各々約5ml採血し, 速やかに遠心分離して -20°C に保存した。

尿は単回投与では投与前, 0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48時間尿を, 連続投与では2, 4日目を除いて単回投与時に準じて, 2, 4日目は0-12時間尿を蓄尿し, 尿量を測定した後, 約15mlを同じく -20°C にて保存した。

血中・尿中濃度測定はHPLC法および*E. coli* NIHJ JC-2を試験菌としたbioassay法にて測定した。

6. 胆汁中濃度測定

連続投与の5名より, 最終投与3~4時間後に十二指腸ゾンテを用いて胆汁を採取し⁸⁾, HPLC法によりCTR濃度を, 滴定法により総カルシウム濃度を測定した。

7. 代謝物の検索

各stepの被験者各1名の尿につき, *E. coli* NIHJ JC-2を試験菌としたbioautographyを行い, 尿中の活性代謝物の有無を検討した。なお血中, 尿中, 胆汁中濃度測定および尿中代謝物の検索は日本ロシュ研究所にて行った。

II. 試験成績

1. 安全性

1) 自・他覚症状および理学的所見

500mg単回静脈内投与時の最初の被験者N. S.が投与中に気分が悪くなり, 腹部熱感, 冷汗を訴えたため, 250mgで投与を中止した。しかし, 安静状態で2, 3分後には上記症状は完全に消失し, 血圧も正常であり, 本剤による影響とは考え難く, 過度の緊張による脳貧血であろうと判断し, 坐位にて投与していたのを変え, 臥位にて投与することとして, 以後の試験をスケジュール通り実施した。なお, この被験者の臨床検査値には何ら異常は

Table 4 Laboratory findings before and after 1,000 mg i.v. × 9 times administration of CTRX to healthy volunteers

Item		Normal range	S.S.		H.O.		K.I.		S.T.		S.N.	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
Hematology	WBC (/mm ³)		5,800	3,900	5,700	5,200	8,000	4,700	9,300	5,600	7,200	5,100
	Pol. (%)		25	29	49	39	58	57	36	4	49	54
	Stab. (%)		10	10	15	11	17	18	18	16	14	13
	Lymph. (%)		56	52	30	46	19	24	36	33	30	31
	Mono. (%)		5	3	1	2	6	1	6	1	2	1
	Eos. (%)		4	5	4	1	0	0	4	5	4	1
	Baso. (%)		0	1	1	1	0	0	0	1	1	0
	RBC (10 ⁴ /mm ³)		538	507	519	490	533	501	453	427	505	509
	Hg (g/dl)		15.7	15.1	15.7	15.2	16.4	15.6	15.8	15.2	15.9	16.1
	Ht (%)		47.3	44.0	47.2	44.1	48.9	45.3	47.7	44.1	48.2	47.6
	MCV (μ ³)		88	87	91	90	92	91	105	103	96	94
	MCH (μg)		29.4	29.8	30.2	31.1	30.9	31.1	35.0	35.7	31.6	31.7
	MCHC (%)		35.1	36.2	35.0	36.3	35.3	36.2	35.0	36.4	34.6	35.6
	Platelet (10 ⁴ /mm ³)		30.5	31.5	26.8	25.3	29.1	34.2	28.6	29.3	26.8	30.1
Blood chemistry	Reticulocyte (%)		10	8	12	16	15	12	14	14	13	10
	PTT (sec)		19.7	22.9	23.4	22.4	27.1	23.9	22.9	21.4	22.4	20.4
	T. protein (g/dl)	6.2 – 8.2	7.9	7.4	7.6	7.4	7.8	7.7	7.1	7.0	7.4	7.9
	A/G ratio	1.2 – 2.0	1.6	1.7	1.6	1.6	1.3	1.0	1.7	1.2	1.7	1.3
	Albumin (%)	56.5 – 68.3	61.6	62.4	60.7	60.7	57.0	50.3	63.2	54.2	62.4	56.2
	α ₁ -globulin (%)	1.5 – 3.5	3.5	2.5	3.3	3.1	3.3	2.9	2.5	4.4	2.9	4.0
	α ₂ -globulin (%)	4.8 – 9.2	8.0	6.6	6.8	6.0	8.5	8.1	7.2	8.9	9.1	9.7
	β-globulin (%)	10.0 – 13.2	8.7	9.6	11.3	11.9	11.1	11.7	10.5	12.8	12.1	13.2
	γ-globulin (%)	12.1 – 21.2	18.0	19.1	18.0	18.2	20.5	26.7	16.5	19.9	13.8	16.3
	TTT (U)	0.0 – 4.0	1.2	0.7	0.8	0.9	0.9	1.1	0.5	0.3	1.0	0.6
	ZTT (U)	4.0 – 12.0	5.6	5.3	6.1	6.2	5.9	6.1	5.9	5.2	4.3	4.0
	T. bilirubin (mg/dl)	0.4 – 0.9	0.49	0.40	0.66	0.57	1.00	0.84	0.70	0.59	0.54	0.40
	D. bilirubin (mg/dl)	0.0 – 0.4	0.16	0.22	0.31	0.26	0.37	0.30	0.32	0.27	0.24	0.19
	GOT (U)	8 – 40	29	30	18	20	21	22	25	24	25	26
	GPT (U)	5 – 35	13	13	13	16	28	26	18	17	28	30
	ALP (KAU)	4.0 – 10.0	5.6	6.3	5.1	5.1	7.2	7.0	4.8	4.7	7.7	8.5
	LDH (IU)	120 – 420	375	287	339	316	305	278	319	310	289	272
	LAP (IU)	23 – 46	38	33	37	36	41	36	37	34	40	44
	γ-GTP (IU)	7 – 50	15	18	16	13	63	55	14	15	62	68
	BUN (mg/dl)	8 – 20	18.9	18.2	18.4	13.3	16.5	14.3	12.3	11.4	11.9	12.8
	Uric acid (mg/dl)	2 – 6.5	3.9	3.7	6.1	5.1	5.6	5.3	4.2	4.2	5.0	5.3
	Creatinine (mg/dl)	0.8 – 1.2	1.09	1.14	1.05	1.11	1.09	1.11	1.22	1.27	0.93	0.99
	T. cholesterol (mg/dl)	130 – 250	119	99	195	174	203	183	151	132	181	138
	N. fat (mg/dl)	76 – 172	91	57	111	125	83	100	88	70	127	75
	Glucose (mg/dl)	70 – 110	112	106	103	99	111	110	101	97	109	101
	Na (mEq/L)	135 – 147	140.8	141.8	143.9	141.7	142.1	141.1	142.1	142.9	141.4	139.6
	K (mEq/L)	3.5 – 5.5	4.4	4.4	4.0	4.3	4.3	3.9	3.8	4.4	4.9	4.6
	Cl (mEq/L)	98 – 108	103.0	105.7	105.0	104.5	104.8	105.1	105.5	107.0	102.4	100.6
	Ca (mEq/L)	4.2 – 5.7	4.8	4.9	4.5	4.6	4.5	4.8	4.4	4.6	4.6	5.0
	P (mEq/L)	3.0 – 4.5	2.4	2.7	3.0	2.9	2.6	2.6	2.8	2.7	3.1	3.3
D. Coombs' test			(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Urinalysis	Appearance		Clear	Clear	Turbid	Turbid	Clear	Clear	Clear	Clear	Clear	Clear
	pH		5.0	5.0	5.0	6.0	5.0	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0
	Protein		(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
	Glucose		(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
	Ketones		(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
	Urobilinogen		(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)
	Bilirubin		(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Occult blood			(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)

B : before, A : after

Table 5 Plasma level of CTRX after single administration (HPLC method)

Route & dose	Volunteer	Plasma level (μg/ml) at hrs										
		1/6	1/3	1/2	1	1.5	2	4	6	8	12	24
250 mg i.v.	N.S.	47.7	40.2	38.9	32.5	—	26.9	19.5	16.5	13.7	9.7	4.6
500 mg i.v.	Y.T.	97.8	80.3	73.3	66.0	—	51.7	40.1	32.6	25.4	16.9	6.6
	Y.Y.	95.1	91.0	77.8	72.4	—	61.5	44.4	35.9	30.1	18.6	6.9
	T.O.	115.1	105.2	99.5	76.7	—	74.4	—	35.7	26.9	18.6	6.3
	S.Y.	117.2	115.7	97.1	82.7	—	67.8	50.6	—	—	24.3	8.7
	Mean	106.3	98.1	86.9	74.5	—	63.9	45.0	34.7	27.5	19.6	7.1
	± S.E.	±5.7	±7.8	±6.6	±3.5		±4.8	±3.1	±1.1	±1.4	±1.6	±0.5
1,000 mg/l h i.v.d.	T.J.	—	—	85.8	132.7	118.2	96.0	64.9	54.6	46.1	31.7	12.4
	T.N.	—	—	130.8	165.3	137.7	129.7	80.4	62.7	50.5	31.8	12.3
	M.Y.	—	—	104.5	156.1	150.4	103.0	72.3	49.7	43.5	21.4	8.9
	M.F.	—	—	69.7	127.4	73.7	64.8	52.4	38.6	34.3	22.0	3.0
	H.F.	—	—	119.7	165.0	125.2	119.8	84.6	67.0	54.9	36.7	10.7
	Mean	—	—	102.1	149.3	121.0	102.7	70.9	54.5	45.9	28.7	9.5
	± S.E.			±11.1	±8.1	±13.1	±11.2	±5.8	±5.0	±3.5	±3.0	±1.7
1,000 mg i.v.	H.S.	168.8	161.0	141.3	126.9	—	99.5	66.7	51.1	37.4	23.6	6.4
	K.O.	162.7	131.0	121.0	111.6	—	92.4	62.0	50.2	43.3	31.2	13.2
	Y.I.	145.2	141.8	113.3	112.9	—	97.2	71.9	59.8	50.3	38.7	17.5
	S.M.	188.7	173.9	150.2	130.3	—	109.4	78.7	62.3	49.1	28.4	9.2
	M.A.	195.3	183.1	165.3	137.8	—	120.0	91.3	75.3	62.7	45.4	21.4
	Mean	172.1	158.2	138.2	123.9	—	103.7	74.1	59.7	48.6	33.5	13.5
	± S.E.	±9.1	±9.7	±9.5	±5.1		±4.9	±5.1	±4.6	±4.2	±3.9	±2.7

認められなかった。本例は250mg 単回静脈内投与例として血中濃度および尿中排泄を検討した。

また、全投与量を通じて、軽度～中等度の軟便がみられ、その例数は500mg 単回静脈内投与2例、1,000mg 単回点滴静脈内投与2例、1,000mg 単回静脈内投与1例、連続投与5例であった。これらの軟便のほとんどは単回投与の場合は投与翌日に始まり、1～2日間で回復、連続投与の場合は投与2日目に始まり、最終投与翌日には回復していた。

その他の自覚症状および血圧、心拍数、心電図、体温には変化は認められなかった。

2) 臨床検査所見

単回投与および連続投与いずれにおいても血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査結果には本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。Fig. 2に単回投与直後の、GOT、GPT、ALP値の推移を、Table 4に連続投与時の臨床検査結果を示す。

2. 生体内動態

1) 単回投与時の血中濃度、尿中排泄

CTRX の250, 500, 1,000mg 静脈内投与時の血中濃度は投与10分後でそれぞれ47.7, 106.3, 172.1μg/mlとほぼ投与量に比例しており、血中濃度半減期はそれぞれ7.8, 6.0, 6.6時間であり、投与量による差はみられなかった。また、投与24時間後でもそれぞれ4.6, 7.1, 13.5μg/mlと高濃度を維持していた。

1,000mg 点滴静脈内投与では点滴終了時に最高血中濃度149.3μg/mlを示し、その後半減期7.1時間で血中より消失した(Fig. 3, Table 5, 7)。

1,000mg の静脈内投与と点滴投与では、ほぼ同様の血中濃度推移を示した。

尿中には投与48時間までに250mg 静脈内投与で約35%、500mg、1,000mg 静脈内および1,000mg 点滴静脈内投与でいずれも約50%が排泄され、その大部分は24時間までに排泄された (Fig. 4, Table 8)。

Table 6 Plasma level of CTRX after single administration (Bioassay method)

Route & dose	Volunteer	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$) at hrs										
		1/6	1/3	1/2	1	1.5	2	4	6	8	12	24
250 mg i.v.	N.S.	43.1	41.9	37.0	34.4	—	29.5	22.0	18.9	15.8	10.1	3.9
500 mg i.v.	Y.T.	89.0	61.9	58.6	50.2	—	45.6	36.5	30.0	23.6	15.8	7.1
	Y.Y.	102.4	85.4	75.3	59.4	—	53.8	43.7	37.1	32.2	25.9	10.1
	T.O.	119.3	108.3	72.2	59.4	—	41.4	—	26.1	21.2	21.9	6.0
	S.Y.	103.1	98.2	89.0	76.4	—	69.3	41.9	—	—	15.1	8.1
	Mean	103.5	88.5	73.8	61.4	—	52.5	40.7	31.1	25.7	19.7	7.8
	$\pm$ S.E.	± 6.2	± 10.0	± 6.2	± 5.5		± 6.2	± 2.2	± 3.2	± 3.3	± 3.0	± 1.0
1,000 mg/l h i.v.d.	T.J.	—	—	63.7	141.1	100.9	83.0	61.9	46.8	34.0	29.1	8.9
	T.N.	—	—	83.0	145.1	114.4	90.3	68.3	55.4	48.9	28.4	18.1
	M.Y.	—	—	119.3	157.7	137.2	109.8	69.3	51.0	33.5	20.6	8.8
	M.F.	—	—	87.8	133.4	112.8	73.2	61.9	50.2	36.0	25.3	10.1
	H.F.	—	—	94.1	194.5	149.2	119.3	89.0	67.4	53.1	31.7	12.8
	Mean	—	—	89.6	154.4	122.9	95.1	70.1	54.2	41.1	27.0	11.7
	$\pm$ S.E.			± 9.0	± 10.8	± 8.8	± 8.5	± 5.0	± 3.6	± 4.2	± 1.9	± 1.8
1,000 mg i.v.	H.S.	181.4	149.2	124.5	106.8	—	85.4	53.8	41.9	30.0	17.7	7.1
	K.O.	157.8	143.9	113.3	92.8	—	78.9	66.8	53.8	42.7	27.9	15.4
	Y.I.	186.5	153.4	131.6	99.5	—	77.4	57.0	46.8	40.2	34.0	15.8
	S.M.	195.0	157.8	122.5	101.2	—	89.0	68.3	55.4	41.0	26.8	9.8
	M.A.	205.7	141.1	138.2	112.1	—	87.2	73.8	58.6	44.3	34.0	22.0
	Mean	185.3	149.1	126.0	102.5	—	83.6	63.9	51.3	39.6	28.1	14.0
	$\pm$ S.E.	± 8.0	± 3.1	± 4.2	± 3.3		± 2.3	± 3.7	± 3.0	± 2.5	± 3.0	± 2.6

なお、bioassay 法による測定結果は血中濃度、尿中濃度いずれも上記 HPLC 法による測定結果とほぼ近似した値を示した(Table 6, 9)。

2) 連続投与時の血中濃度、尿中排泄

1,000mg を12時間間隔で9回連続静脈内投与した時の血中濃度は1, 3, 5, 7, 9回目の投与2時間後でそれぞれ87.1, 106.4, 105.1, 112.2, 114.5 $\mu\text{g/ml}$, 1, 2, 4, 6, 8, 9回目の投与12時間後でそれぞれ, 28.8, 38.7, 35.7, 39.7, 39.7, 34.7 $\mu\text{g/ml}$, 血中濃度半減期は1回目投与時で6.1時間, 9回目投与時でも6.1時間であり, 連続投与による影響は認められなかった(Fig. 5, Table 10, 12)。

尿中には最終投与後48時間までに全投与量の約55%が排泄された(Fig. 6, Table 13)。

Bioassay 法による測定結果も上記 HPLC 法と同様の傾向を示した(Table 11, 14)。

3) 胆汁中排泄

1,000mg 連続9回静脈内投与時の最終投与3～4時間後に採取した胆汁中のCTRX濃度はB胆汁で170～4,354 $\mu\text{g/ml}$, C胆汁で92～518 $\mu\text{g/ml}$ であった。同じく総カルシウム濃度はB胆汁で1.3～19.9mg/dl, C胆汁で1.2～4.1mg/dlであった (Table 15)。

4) 代謝物の検索

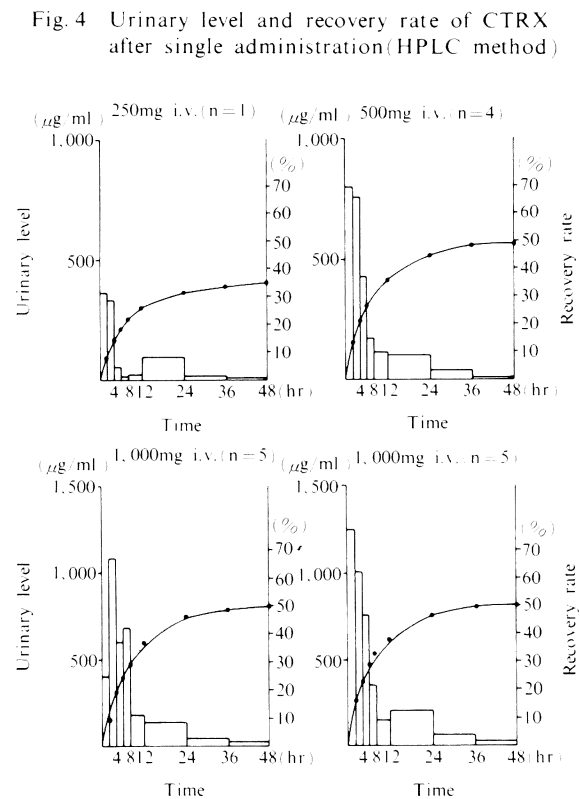
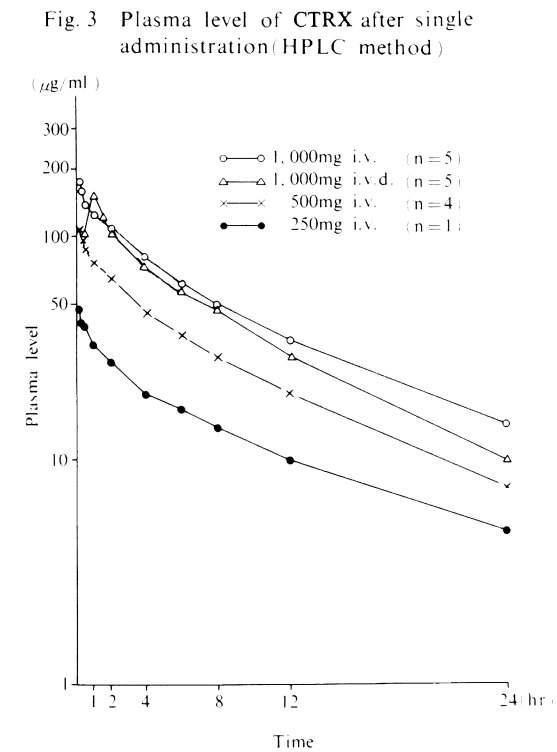
各stepの被験者のいずれの時点の尿でも, その bioautogram 上にはCTRX と同一 Rf 値を示す単一のスポットのみが検出され, 抗菌活性を有する代謝物は認められなかった(Fig. 7)。

III. 考 察

CTRXは*in vitro*においては他の第三世代のcephalosporin 系薬剤と同様に Indole(+) *Proteus*, *S. marcescens*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *H. influenzae*等に対しても強い抗菌活性を示し, β -lactamaseに強い抵抗性を示す薬剤である。しかし, *in vivo*においては非常に長い

Table 7 Pharmacokinetic parameters of CTRX obtained from single administration in healthy volunteers (HPLC method)

Dose & Route	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	T _{1/2} α (hr)	T _{1/2} β (hr)	Vd _{cc} (L)	Vd _{ss} (L)	AUC (μ g·hr/ml)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	K ₁₀ (hr ⁻¹)	Cl _p (l/hr)
250 mg i.v.	1.32	0.089	0.52	7.83	4.89	7.91	430.2	0.48	0.78	0.15	0.73
500 mg i.v.	2.35	0.12	0.34	6.01	4.09	6.16	683.5	0.78	1.51	0.18	0.75
1,000 mg i.v.	2.20	0.11	0.48	6.56	5.13	7.80	1,164.9	0.83	1.30	0.18	0.90
1,000 mg i.v.d.	1.77	0.099	0.75	7.08	4.77	9.00	965.6	0.94	0.70	0.23	1.08



血中濃度半減期と相まって、その *in vivo* 効果が他の第三世代の cephalosporin 系薬剤より優れていることが報告されている¹⁻⁵⁾。

今回、我々は日本人健康志願者を対象に、CTRX の臨床第一相試験を実施した。

初回投与量は外国に於けるヒトでの投与量および臨床推定用量を勘案して500mg とし、最高用量を1,000mg の

12時間間隔での9回連続投与とした。

投与中に腹部熱感、冷汗を訴え脳貧血症状が認められ、250mg で投与を中止した1例は本試験の最初の被験者で、被験者の過度の緊張によるものと考えられた。本例は投与中止後、安静状態で2～3分後には上記症状が完全に消失しており、臨床検査値にも異常は認められな

Table 9 Urinary level and recovery rate of CTRX after single administration (Bioassay method)

Route & rate	Volun- teer	Urinary level (µg/ml) and recovery rate (%) at hrs														Total recovery rate (%)		
		0 - 2		2 - 4		4 - 6		6 - 8		8 - 12		12 - 24		24 - 36			36 - 48	
		Level	Rate	Level	Rate	Level	Rate	Level	Rate	Level	Rate	Level	Rate	Level	Rate		Level	Rate
250 mg i.v.	N.S.	379	8.4	313	6.9	73	4.4	22	3.6	27	4.8	103	6.2	19	3.1	8	1.4	38.7
500 mg i.v.	Y.T.	518	11.9	533	6.9	358	6.1	146	4.6	116	6.4	171	10.6	88	7.7	18	1.9	56.1
	Y.Y.	852	11.9	660	5.9	363	5.5	208	4.4	120	6.8	69	8.8	30	3.4	10	0.7	47.4
	T.O.	982	10.8	841	7.6	598	7.2	390	3.9	203	3.2	144	10.6	75	7.0	15	1.6	51.9
	S.Y.	490	12.7	783	9.4	496	6.9	77	3.5	56	5.9	155	12.7	45	5.4	9	1.0	57.6
	Mean ± S.E.	711 ±122.3	11.8 ±0.4	704 ±68.4	7.5 ±0.7	434 ±57.7	6.4 ±0.4	205 ±67.1	4.1 ±0.2	124 ±30.2	5.6 ±0.8	135 ±22.6	10.7 ±0.8	60 ±13.3	5.9 ±1.0	13 ±2.1	1.3 ±0.3	53.3 ±2.3
1,000 mg/1 h i.v.d.	T.J.	184	11.5	877	7.0	794	6.3	589	4.1	358	5.4	208	10.0	75	5.2	26	2.6	52.2
	T.N.	669	9.7	783	10.2	385	7.7	278	4.9	123	5.4	176	10.0	63	5.1	29	0.8	53.7
	M.Y.	497	11.6	982	6.4	598	5.7	203	4.9	98	5.9	103	11.6	29	2.4	10	0.6	49.1
	M.F.	942	8.9	1,133	7.3	771	5.0	497	4.6	324	6.8	214	9.8	39	1.7	23	0.7	44.7
	H.F.	279	16.0	1,141	11.4	434	8.0	284	6.7	145	9.1	246	12.9	62	4.1	40	0.8	68.9
1,000 mg i.v.	Mean ± S.E.	514 ±136.7	11.5 ±1.2	983 ±70.4	8.5 ±1.0	596 ±84.1	6.5 ±0.6	370 ±73.6	5.0 ±0.4	210 ±54.6	6.5 ±0.7	189 ±24.4	10.9 ±0.6	54 ±8.5	3.7 ±0.7	26 ±4.9	1.1 ±0.4	53.7 ±4.1
	H.S.	1,199	14.4	928	8.4	794	5.6	452	3.5	364	7.4	234	7.0	30	2.9	11	0.4	49.5
	K.O.	1,062	16.5	1,109	9.5	684	7.8	143	5.1	106	5.7	291	9.9	117	5.3	65	1.3	61.1
	Y.I.	997	13.9	997	8.0	694	5.2	443	4.5	219	7.9	336	10.9	98	6.2	36	1.9	58.4
	S.M.	829	10.4	1,055	6.8	679	4.4	450	3.4	146	6.3	116	5.4	27	2.7	9	0.5	40.1
1,000 mg i.v.	M.A.	1,325	12.6	1,033	7.8	783	5.1	225	5.5	127	7.8	200	10.9	164	5.4	44	1.3	56.8
	Mean ± S.E.	1,082 ±85.2	13.6 ±1.0	1,024 ±30.3	8.1 ±0.4	727 ±25.4	5.6 ±0.6	343 ±66.2	4.4 ±0.4	192 ±47.1	7.0 ±0.4	235 ±38.0	8.8 ±1.1	87 ±26.3	4.5 ±0.7	33 ±10.6	1.1 ±0.3	53.2 ±3.8

Table 10 Plasma level of CTRX after consecutive administration (HPLC method)

Administration	1st				3rd				5th	
Volunteer	Plasma level (μg/ml) at hrs									
	1/6	1/2	1	2	6	12	0	2	0	2
S.S.	195.0	157.3	136.1	103.0	63.8	37.6	48.8	130.1	47.9	138.8
H.O.	178.3	148.2	118.1	104.4	62.6	35.0	48.8	115.2	48.1	128.2
K.I.	148.2	119.9	103.0	83.6	41.0	20.1	25.9	88.3	28.9	92.4
S.T.	145.4	113.2	96.5	67.5	50.3	24.2	39.6	101.0	33.9	98.1
S.N.	137.7	120.9	116.3	77.0	41.7	27.0	30.4	97.6	19.8	68.1
Mean	160.9	131.9	114.0	87.1	51.9	28.8	38.7	106.4	35.7	105.1
±S.E.	±11.0	±8.8	±6.9	±7.3	±4.9	±3.3	±4.7	±7.3	±5.5	±12.8

Table 10 (Continued)

Administration	7th		9th							
Volunteer	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$) at hrs									
	0	2	0	1/6	1/2	1	2	6	12	24
S.S.	49.1	144.4	54.7	223.4	191.9	157.5	131.8	89.7	50.6	20.8
H.O.	47.5	122.0	47.2	224.3	181.1	143.8	125.2	81.8	48.3	22.0
K.I.	27.2	93.9	27.9	172.5	145.0	124.0	101.4	49.5	24.6	8.3
S.T.	41.3	102.8	36.8	186.5	150.3	115.4	110.0	56.0	26.8	13.8
S.N.	33.2	97.8	31.8	177.9	135.4	106.1	104.3	41.6	23.3	9.3
Mean	39.7	112.2	39.7	196.9	160.7	129.4	114.5	63.7	34.7	14.8
$\pm$ S.E.	± 4.2	± 9.4	± 5.0	± 11.2	± 10.9	± 9.4	± 6.0	± 9.4	± 6.1	± 2.8

Table 11 Plasma level of CTRX after consecutive administration (Bioassay method)

Administration	1st3rd5th									
Volunteer	Plasma level (μg/ml) at hrs									
	1/6	1/2	1	2	6	12	0	2	0	2
S.S.	210.1	138.2	107.5	85.4	46.8	25.3	35.4	112.8	43.7	124.5
H.O.	181.4	151.3	109.8	70.2	56.2	36.0	41.4	109.3	45.6	109.8
K.I.	169.1	109.8	87.8	72.2	43.7	26.4	23.6	94.8	23.0	81.9
S.T.	181.4	163.4	119.3	75.3	63.7	38.0	39.7	106.8	33.5	98.2
S.N.	163.4	124.5	95.5	66.4	58.6	39.7	49.5	109.8	40.2	108.3
Mean	181.1	137.4	104.0	73.9	53.8	33.1	37.9	106.7	37.2	104.5
±S.E.	±8.1	±9.5	±5.6	±3.2	±3.7	±3.0	±4.3	±3.1	±4.1	±7.1

Table 11 (Continued)

Administration	9th									
Volunteer	Plasma level (μg/ml) at hrs									
	0	2	0	1/6	1/2	1	2	6	12	24
S.S.	39.1	112.8	43.1	208.6	162.2	135.3	103.8	74.3	40.2	15.1
H.O.	40.2	108.3	41.4	226.8	139.2	116.9	105.2	63.7	43.1	18.7
K.I.	23.0	96.8	31.7	210.1	150.2	124.5	89.0	50.2	34.0	9.8
S.T.	53.8	111.3	51.7	217.5	173.9	135.3	119.3	72.2	48.1	17.6
S.N.	40.8	117.7	43.1	243.2	194.5	145.1	117.7	66.4	37.0	16.5
Mean	39.4	109.4	42.2	221.2	164.0	131.4	107.0	65.4	40.5	15.5
±S.E.	±4.9	±3.5	±3.2	±6.4	±9.6	±4.9	±5.5	±4.3	±2.4	±1.6

Table 12 Pharmacokinetic parameters of CTRX obtained from consecutive administration (HPLC method)

1,000 mg × 2/day × 4.5 days										
Administration	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	T _{1/2} α (hr)	T _{1/2} β (hr)	V _{dcc} (L)	V _{dss} (L)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	K ₁₀ (hr ⁻¹)	Cl _p (l/hr)
1st	1.83	0.12	0.42	6.05	4.29	6.86	0.58	1.14	0.19	0.81
9th	2.45	0.12	0.33	6.05	4.38	6.83	0.88	1.49	0.20	0.88

Fig. 5 Plasma level of CTRX after consecutive administration (HPLC method)

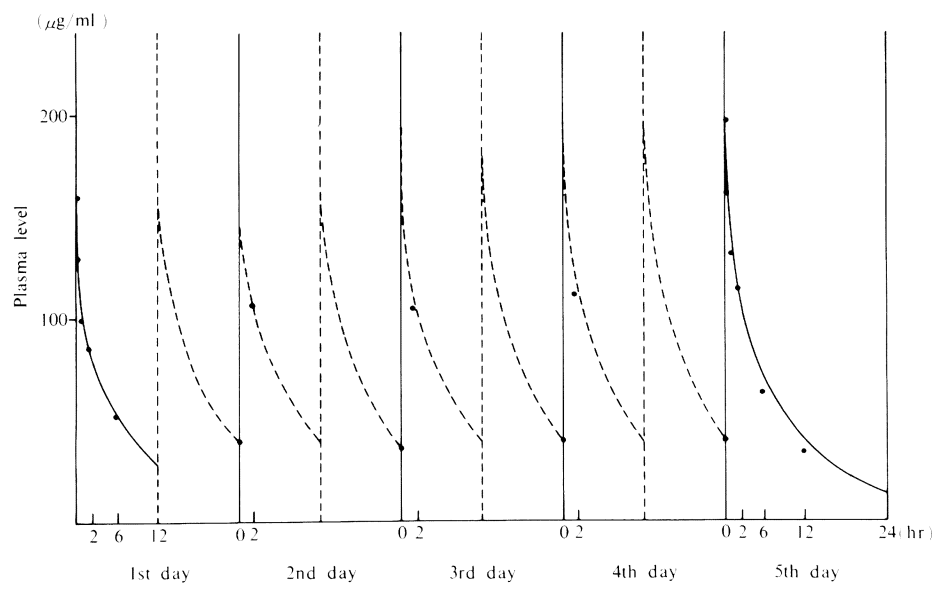


Table 13 Urinary level and recovery amount of CTRX after consecutive administration (HPLC method)

Adminis- tration	Urinary level (μg/ml) and recovery amount (mg) at hrs															
	1st				2nd				3rd				4th			
	0 - 2		2 - 4		4 - 6		6 - 8		8 - 12		0 - 12		0 - 12		0 - 12	
Volunteer	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg
S.S.	2,218	177.4	1,297	81.7	679	61.2	286	37.2	263	63.2	1,079	409.8	511	543.8	1,306	450.4
H.O.	3,160	205.4	1,555	116.6	841	67.3	837	58.6	600	66.0	1,770	495.6	1,110	627.3	1,567	509.4
K.I.	1,803	198.3	1,404	112.3	850	59.5	529	42.4	284	58.4	1,002	430.8	587	381.8	1,244	584.7
S.T.	3,398	169.9	1,303	97.7	419	58.7	143	41.4	160	66.2	1,079	323.8	1,263	467.5	1,852	462.9
S.N.	1,750	253.7	1,216	54.7	334	68.5	125	62.5	321	96.2	1,604	577.6	437	520.2	1,225	533.1
Mean	2,466	200.9	1,355	92.6	625	63.0	384	48.4	326	70.0	1,307	447.5	780	508.1	1,439	508.1
±S.E.	±344.7	±14.8	±58.4	±11.3	±106.9	±2.0	±134.7	±5.1	±73.8	±6.7	±158.5	±42.7	±168.3	±40.9	±120.4	±24.4

Table 13 (Continued)

Adminis- tration	Urinary level (μg/ml) and recovery amount (mg) at hrs															
	5th				6th				7th				8th			
	0 - 2		2 - 4		4 - 6		6 - 8		8 - 12		0 - 12		0 - 12		0 - 12	
Volunteer	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg
S.S.	2,431	243.1	1,931	125.5	1,166	70.0	420	56.7	405	93.2	1,698	467.0	566	249.1	1,105	469.5
H.O.	2,602	260.2	1,436	143.6	759	110.1	673	67.3	209	95.2	1,179	495.2	592	639.9	1,319	534.3
K.I.	1,522	182.6	1,750	192.5	813	89.4	448	53.8	290	65.3	1,106	503.1	906	521.3	955	458.2
S.T.	3,656	201.1	1,844	119.8	1,217	79.1	195	52.7	130	71.5	476	404.6	935	542.4	1,093	557.5
S.N.	879	237.4	1,615	153.4	1,861	111.7	574	71.7	280	102.3	838	678.8	443	737.7	1,322	660.9
Mean	2,218	224.9	1,715	147.0	1,163	92.1	462	60.4	263	85.5	1,059	509.7	688	538.1	1,159	536.1
±S.E.	±447.6	±14.3	±87.5	±12.9	±197.5	±8.3	±80.9	±3.8	±45.8	±7.2	±202.2	±45.8	±98.4	±82.1	±71.3	±36.5

Table 13 (Continued)

Adminis- tration	9th		Urinary level (µg/ml) and recovery amount (mg) at hrs														Total recovery	
	0 – 2		2 – 4		4 – 6		6 – 8		8 – 12		12 – 24		24 – 36		36 – 48			
Volunteer	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	%	
S.S.	3,235	242.7	2,209	66.3	1,607	16.0	787	106.3	733	124.6	260	104.0	71	53.1	30	15.1	4,326.9	48.1
H.O.	3,169	316.9	1,896	123.2	2,364	82.7	1,717	85.8	683	99.0	315	130.7	60	47.1	35	12.3	5,389.6	59.9
K.I.	2,147	247.0	825	90.8	1,126	61.9	–	–	650	71.5	242	43.6	47	24.3	10	5.7	4,479.1	49.8
S.T.	2,792	139.6	1,701	170.1	1,495	52.3	951	61.9	533	85.2	179	110.1	17	25.9	11	10.0	4,371.9	48.6
S.N.	1,772	301.1	781	230.3	1,940	46.6	1,068	85.4	646	109.8	279	94.7	100	36.4	32	17.0	5,841.9	64.9
Mean	2,623	249.5	1,482	136.1	1,706	51.9	1,131	84.9	649	98.0	255	96.6	59	37.4	24	12.0	4,887.9	54.3
±S.E.	±288.2	±31.2	±289.8	±29.3	±210.1	±10.9	±203.7	±9.1	±33.0	±9.3	±22.6	±14.6	±13.7	±5.7	±5.4	±2.0	±307.2	±3.4

Table 14 Urinary level and recovery amount of CTRX after consecutive administration (Bioassay method)

Adminis- tration	Urinary level (μg/ml) and recovery amount (mg) at hrs																					
	1st		2nd				3rd				4th											
	0 - 2		2 - 4		4 - 6		6 - 8		8 - 12		0 - 12		0 - 12		0 - 12		0 - 12					
Volunteer	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg
S.S.	2,147	171.8	1,199	75.5	689	62.5	396	51.4	353	84.7	982	373.5	469	499.8	1,363	470.1						
H.O.	2,372	154.2	1,463	109.7	955	76.4	783	54.8	651	71.6	1,588	446.1	1,252	713.3	1,785	580.2						
K.I.	1,453	159.8	1,055	84.4	783	54.8	522	41.8	306	62.8	1,011	434.7	483	313.8	890	418.1						
S.T.	2,226	111.2	1,149	86.2	497	69.5	181	52.5	174	72.0	982	294.8	969	358.4	1,199	215.4						
S.N.	1,538	223.0	1,453	65.3	393	80.5	105	52.4	304	91.2	969	348.8	463	550.5	1,063	462.2						
Mean	1,947	164.0	1,264	84.2	663	68.7	397	50.6	358	76.5	1,106	379.6	727	487.2	1,260	429.2						
±S.E.	±188.9	±18.0	±82.8	±7.4	±100.5	±4.7	±122.1	±2.3	±79.4	±5.1	±120.9	±28.0	±163.2	±71.6	±153.0	±59.9						

Table 14 (Continued)

Adminis- tration	5th												6th				7th				8th			
	Urinary level (µg/ml) and recovery amount (mg) at hrs																							
Volunteer	0 - 2		2 - 4		4 - 6		6 - 8		8 - 12		0 - 12		0 - 12		0 - 12		0 - 12		0 - 12		0 - 12		0 - 12	
	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg
S.S.	1,651	165.1	1,711	111.2	1,306	78.3	581	78.4	385	88.5	1,402	385.5	614	270.5	614	270.5	614	270.5	614	270.5	969	411.8	969	411.8
H.O.	1,917	191.7	1,234	123.4	829	120.2	699	69.9	218	99.1	982	412.7	739	798.7	739	798.7	739	798.7	739	798.7	1,199	485.6	1,199	485.6
K.I.	1,686	202.4	1,863	204.9	877	96.5	490	58.7	353	79.5	1,216	553.4	928	533.8	928	533.8	928	533.8	928	533.8	890	427.1	890	427.1
S.T.	3,408	187.5	1,422	92.4	1,174	76.3	223	60.1	234	128.6	729	619.7	969	561.9	969	561.9	969	561.9	969	561.9	1,041	530.5	1,041	530.5
S.N.	1,242	191.3	1,516	144.0	1,593	95.6	619	77.4	390	81.8	518	419.9	358	596.5	358	596.5	358	596.5	358	596.5	1,018	509.1	1,018	509.1
Mean	1,981	187.6	1,549	135.2	1,156	93.4	522	68.9	316	95.5	969	478.2	722	522.3	722	522.3	722	522.3	722	522.3	1,023	472.8	1,023	472.8
±S.E.	±374.0	±6.2	±110.1	±19.4	±141.6	±7.9	±82.3	±4.2	±37.5	±9.0	±160.1	±45.9	±111.6	±84.6	±111.6	±84.6	±111.6	±84.6	±111.6	±84.6	±51.1	±23.1	±51.1	±23.1

Table 14 (Continued)

Adminis- tration	9th												Total recovery											
	Urinary level (µg/ml) and recovery amount (mg) at hrs																							
Volunteer	0 - 2		2 - 4		4 - 6		6 - 8		8 - 12		12 - 24		24 - 36		36 - 48									
	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg	µg/ml	mg
S.S.	1,686	550.6	1,571	47.1	1,344	13.4	660	89.1	771	131.2	425	169.9	80	60.4	23	11.2	3,951.2	43.9	3,951.2	43.9	3,951.2	43.9	3,951.2	43.9
H.O.	1,917	191.7	1,639	106.5	1,442	50.5	1,306	65.3	794	115.1	349	144.5	69	53.8	45	15.7	5,250.5	58.3	5,250.5	58.3	5,250.5	58.3	5,250.5	58.3
K.T.	1,422	163.6	969	106.6	1,269	69.8	-	-	606	66.7	364	65.4	89	46.3	18	10.2	4,255.0	47.3	4,255.0	47.3	4,255.0	47.3	4,255.0	47.3
S.T.	2,147	107.4	1,616	161.6	852	29.9	805	52.3	572	91.7	316	193.9	69	104.0	26	24.6	4,282.5	47.6	4,282.5	47.6	4,282.5	47.6	4,282.5	47.6
S.N.	1,315	176.8	835	168.9	1,986	47.7	976	78.1	755	128.5	434	147.5	135	49.4	39	20.8	4,807.2	53.4	4,807.2	53.4	4,807.2	53.4	4,807.2	53.4
Mean	1,697	138.0	1,326	118.1	1,379	42.3	937	71.2	700	106.6	378	144.2	88	62.8	30	16.5	4,509.3	50.1	4,509.3	50.1	4,509.3	50.1	4,509.3	50.1
±S.E.	±154.1	±26.2	±175.2	±22.2	±182.6	±9.6	±139.0	±8.0	±46.0	±12.2	±22.7	±21.7	±12.3	±10.6	±5.1	±2.8	±231.5	±2.6	±231.5	±2.6	±231.5	±2.6	±231.5	±2.6

Fig. 6 Urinary level and recovery rate of CTRX after consecutive administration (HPLC method)

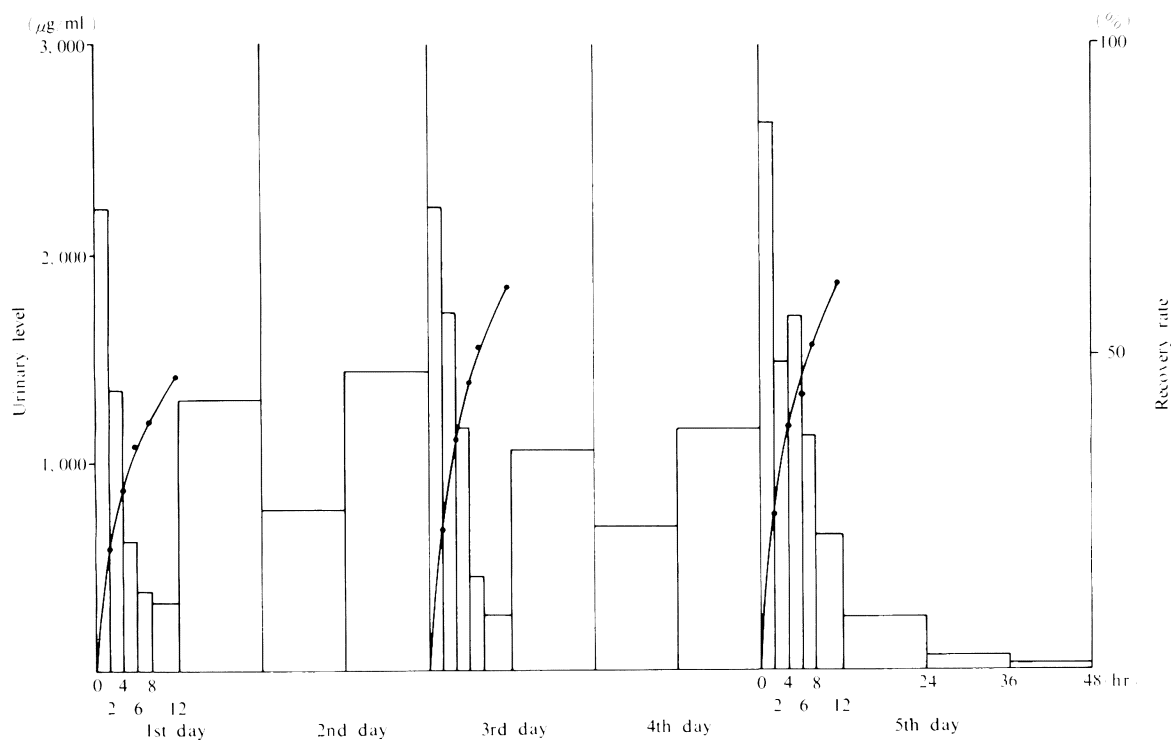


Table 15 Concentration of total calcium and CTRX in bile after consecutive administration of CTRX to healthy volunteers

Volunteer	1,000 mg × 2/day × 4.5 days			
	B bile		C bile	
	CTRX (μg/ml)	Calcium (mg/dl)	CTRX (μg/ml)	Calcium (mg/dl)
S.S.	1,204	1.8	260	1.6
H.O.	2,568	13.7	187	4.1
K.I.	4,354	19.9	518	2.2
S.T.	170	1.3	92	1.2
S.N.	691	5.9	133	2.9

かった。坐位にて投与したことも影響していると思われるので、以後の被験者は臥位にて投与し、その後はこの様なケースは出現しなかった。

他覚症状、理学的所見および各種臨床検査所見において本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。軟便は外国での臨床第一相試験^{9,10)}でも報告されており、

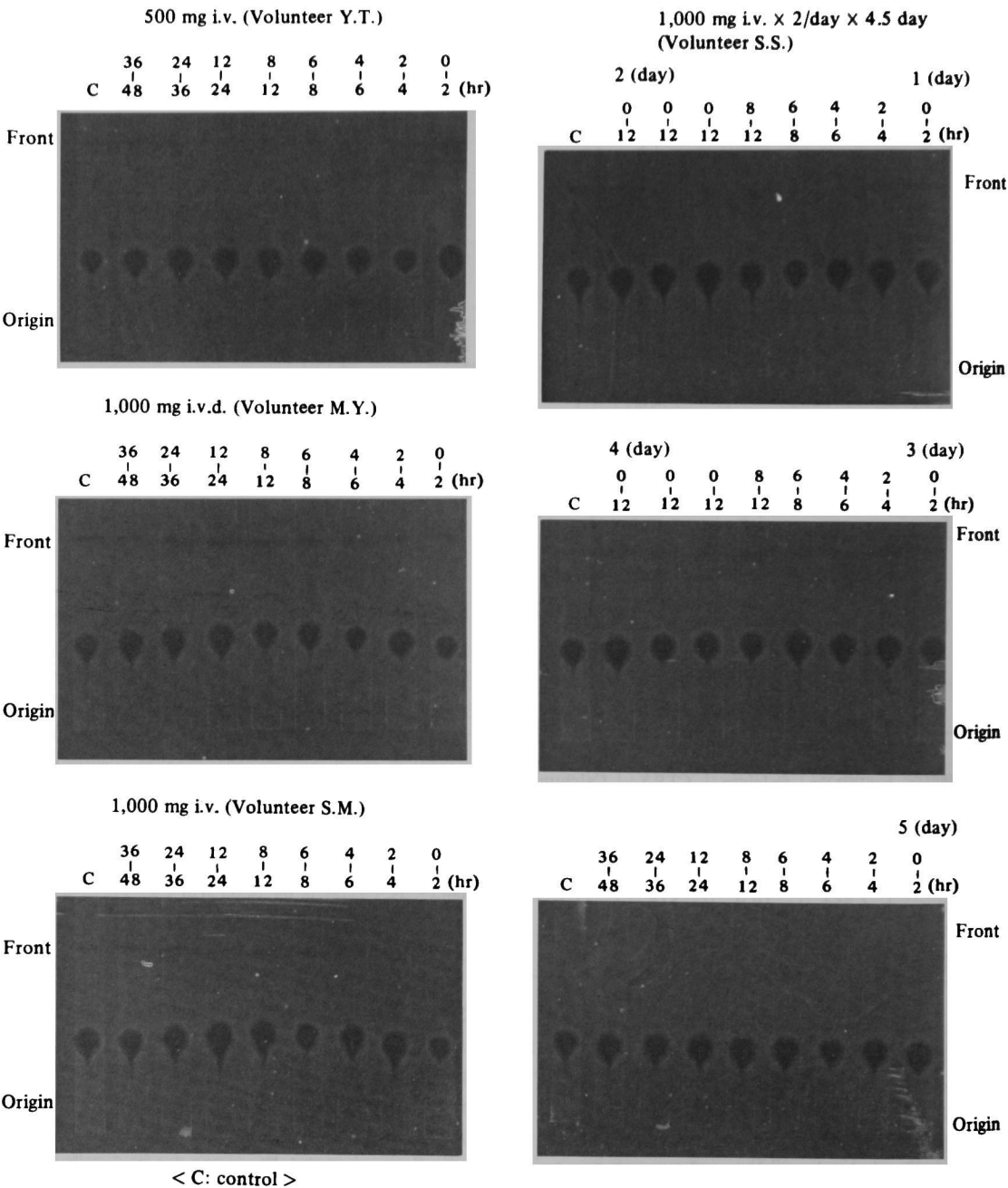
今回の試験でもある程度予想されていた。この原因については定かでないが、単回投与、連続投与とも投与終了後すみやかに回復した。症状からも重篤とは思われず、臨床第二相試験へ進む事は差しつかえないと考えられた。

体内動態に関しては SEDDON, M.らは健康人での500mg 単回静注時の血中濃度半減期は8.8時間、48時間までの尿中排泄は58%であったと報告⁶⁾しており、STÖCKEL, K.らは健康人での150, 500, 1,500mg 単回静注時の血中濃度半減期はそれぞれ8.6, 7.7, 7.8時間、48時間までの尿中排泄はそれぞれ58.6, 64.3, 65.0%であったと報告¹¹⁾している。我々の結果も概ね近似した値を示しており、外国人と日本人との差はほとんど認められない。

また、PATEL, I. H.らは1,000mgを12時間間隔で7回連続30分点滴投与したときの初回および最終投与時の血中濃度半減期はそれぞれ6.4, 6.5時間であり、同様に2,000 mg 連続投与の場合はそれぞれ6.6, 6.7時間であったと報告¹²⁾している。我々の成績は one shot 静注であるがいずれも6.1時間であった。30分点滴と one shot 静注の違いはあるか、本剤では Fig. 3 にみられるごとく点滴と one shot 静注での違いはほとんどないので比較は可能

Fig. 7 Bioautograms of urine after intravenous injection of CTRX in healthy volunteers

TLC : Merck silica gel 60 F-254
Solvent : Ethanol/ethylacetate/H₂O = 50/27/23 (v/v/v)
Organism : *E. coli* NIHJ JC-2



であろう。

以上の成績を総合すると、本剤の血中濃度半減期は6～8時間、48時間までの尿中排泄は約50%であると結論される。血中濃度半減期が長いことは他の抗生物質では例をみないものであり、長い血中濃度半減期を有することは、高い血中濃度を長く維持させるために行う点滴投与のかわりに one shot 静注で目的を達することかでき、また1日の投与回数を減らすことかできる可能性もあり、すぐれた特色であるといえる。

一方、NOTTEBROCK, H.らは健康人に [^{14}C]-CTRX 150 mg を静注したとき、48時間までに投与量の約55%が尿中に、約45%が糞中に排泄され、胆汁中移行が良好であると報告¹³⁾している。また、イヌ4週間毒性試験の中・高用量群において胆のう内に CTRX のカルシウム塩が認められたとの報告¹⁴⁾があり、これに基づいて STÖCKEL, K.らはイヌ、ヒヒおよびヒトの胆汁に CTRX とカルシウムを添加し、CTRX のカルシウム塩生成を検討した実験においてイヌ胆汁でカルシウム塩が最も生成されやすく、ヒト胆汁で最も生成されにくいと報告¹⁵⁾している。

今回の試験では CTRX の胆汁移行を検討すべく連続投与の被験者5名より、最終投与3～4時間後に十二指腸ゾンデを用いてBおよびC胆汁を採取した。その結果、CTRX の濃度はB胆汁で170～4,354 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、C胆汁で92～518 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、総カルシウム濃度はB胆汁で1.3～19.9 mg/dl、C胆汁で1.2～4.1 mg/dl であった。

この採取したB胆汁に *in vitro* でさらに、CTRX とカルシウムを添加し、CTRX のカルシウム塩生成実験を行った¹⁶⁾ところ、総カルシウム濃度80mg/dl でかつ CTRX 濃度30,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でもカルシウム塩は生成されなかった。今回の我々が採取した胆汁の測定結果では最高濃度でも前記 CTRX およびカルシウム濃度よりかなり低く、当然のことながらカルシウム塩はいずれの胆汁中でも認められず、臨床使用時に遭遇するような濃度範囲においてはカルシウム塩の生成する可能性はほとんどないと考えられる。

文 献

- 1) SHANNON, K. ; A. KING, C. WARREN & I. PHILLIPS : *In vitro* antibacterial activity and susceptibility of the cephalosporin Ro 13-9904 to beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 (2) : 292～298, 1980
- 2) SHELTON, S. ; J. D. NELSON & G. H. McCracken : *In vitro* susceptibility of gram-negative bacilli from pediatric patients to moxalactam, cefotaxime, Ro 13-9904, and other cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 (3) : 476～479, 1980
- 3) WISE, R. ; A. P. GILLET, J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : Ro 13-9904 : A cephalosporin with a high degree of activity and broad antibacterial activity : an *in vitro* comparative study. *J. Antimicrob. Chemother.* 6 : 595～600, 1980
- 4) REINER, R. ; U. WEISS, U. BROMBACHER, P. LANZ, M. MONTAVON, A. FURLENMEIER, P. ANGEHRN & P. J. PROBST : Ro 13-9904/001, a novel potent and long-acting parenteral cephalosporin. *J. Antibiot.* 33 (7) : 783～786, 1980
- 5) ANGEHRN, P. ; P. J. PROBST, R. REINER & R. L. THEN : Ro 13-9904, a long-acting broad-spectrum cephalosporin : *in vitro* and *in vivo* studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 (6) : 913～921, 1980
- 6) SEDDON, M. ; R. WISE, A. P. GILLET & R. LIVINGSTON : Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 (2) : 240～242, 1980
- 7) ヘルシンキ宣言 : 日本医師会雑誌 74 : 1040～1041, 1975
- 8) 金井 泉, 金井正光 : 臨床検査法提要, 第28版, 1978
- 9) PATEL, I. H. ; R. E. WEINFELD, J. KONIKOFF & M. PARSONNET : Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone in humans after single-dose intramuscular administration in water and lidocaine diluents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21 (6) : 957～962, 1982
- 10) PICKUP, M. E. ; H. A. BIRD, J. R. LOWE, L. LEES & V. WRIGHT : A pharmacokinetic and tolerance study of Ro 13-9904, a new cephalosporin antibiotic. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 12 : 111～115, 1981
- 11) STÖCKEL, K. ; P. J. McNAMARA, R. BRANDT, H. P. NOTTEBROCK & W. H. ZIEGLER : Effects of concentration-dependent plasma protein binding on ceftriaxone kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29 (5) : 650～657, 1981
- 12) PATEL, I. H. ; S. CHEN, M. PARSONNET, M. R. HACKMAN, M. A. BROOKS, J. KONIKOFF & S. A. KAPLAN : Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20 (5) : 634～641, 1981
- 13) NOTTEBROCK, H. ; K. STÖCKEL, H. W. ZIEGLER & R. HEINTZ : Ro 13-9904 : Excretory patterns in 2 human beings after intravenous administration of ^{14}C -labelled substance. Internal report No. B-88166
- 14) TEELMANN, K. : Tolerance study with the cephalosporin Ro 13-9904/001 administered intravenously to dogs during a period of 4 weeks. Internal Report No. B-88938
- 15) STÖCKEL, K. & F. V. TRÜB : *In vitro* measurements of the calcium salt precipitation of Ro 13-9904 in pooled dog, baboon and human gallbladder bile. Internal report No. B-89055
- 16) TATEISHI, M. ; H. TOMISAWA, H. TAHARA & H. SHIMIZU : On the solubility product of the Ro 13-9904/calcium salt in the bile of Japanese subjects Internal Report No. J-90039

CLINICAL PHASE I STUDY OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904)

MITSUYOSHI NAKASHIMA

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

KENJI NISHIJIMA

Department of Cardiovasology, Hamamatsu Medical Center

The clinical phase I study of ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) was carried out in 20 healthy, male Japanese adults. Each subject received CTRX in the following order; 500 mg as a single i.v. injection, 1,000 mg as a drip infusion for an hour, 1,000 mg as a single i.v. injection and 1,000 mg as series of 9 i.v. injections at intervals of 12 h. The safety and pharmacokinetic aspects of this drug were examined through the observation of the subjective and objective symptoms and the physical and clinical tests. Following results were obtained.

1. The observation of the subjective and objective symptoms and the physical and clinical tests found no change due to this drug except for soft stool in some cases.

2. The blood concentration when administered with 500 mg and 1,000 mg as a single i.v. injection was almost in proportion to the dose, and the half-life time was 6.0 h and 6.6 h, respectively. In either dosage, around 50% was excreted into the urine within 48 h.

3. The half-life time of the blood concentration when administered with 1,000 mg as a single drip infusion was 7.1 h and 50% was excreted into the urine within 48 h, showing the same tendency as that of an i.v. injection at the equal dosage.

4. The half-life time of the blood concentration when administered with 1,000 mg as series of 9 i.v. injections was 6.1 h at the first administration and 6.1 h at the last, suggesting no influence by the serial administration.

5. The bile concentration 3 or 4 h after the final administration of 9 serial i.v. injections at intervals of 12 h was 170 to 4,354 $\mu\text{g/ml}$ in B bile and 92 to 518 $\mu\text{g/ml}$ in C bile.