新セファロスポリン系抗生物質 Ceftriaxone (Ro13-9904) の抗菌力，吸収，排泄，代謝，および臓器移行性について

中山一誠・秋枝洋三・川村弘志
川口　広・山地恵美子・石山俊次
日本大学医学部第三外科学教室

要　旨

Ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904) について基礎的検討を行った。抗菌スペクトルは広く，cefoperazone と同等であった。病巣分離菌のうち，*S. aureus* では，latamoxef より優れ，cefoperazone, cefotaxime, ceftizoxime と同等であり，*S. epidermidis* では，cefoperazone, cefmetazole と同等の抗菌力を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae* では，cefotaxime, ceftizoxime と同等であり，*E. cloacae* では latamoxef に次いで優れた成績を示し，*S. marcescens* では，対照薬剤中最も優れた成績を示した。*P. mirabilis* では，ceftizoxime と同等であり，*P. aeruginosa* では，cefsulodin より劣るものの cefoperazone と同等の優れた感受性を示した。*B. fragilis* では，cefotaxime と同等の抗菌力を示した。

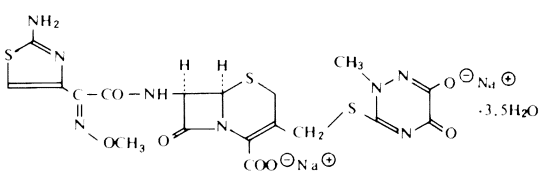
ヒト血漿中ならびに尿中濃度は，本剤1.0g を 3 分間かけて静注し，bioassay および HPLC により測定した。血漿中濃度は投与後 5 分で平均189μg/ml (bioassay)，186μg/ml (HPLC) の濃度を示し，投与後48時間でも平均1.8μg/ml (bioassay)，1.6μg/ml (HPLC) の濃度を示した。尿中濃度は，投与後 1 時間でピークとなり平均1,438μg/ml (bioassay)，1,569μg/ml (HPLC) の濃度を示し，投与後48時間までの平均尿中回収率は，57.8% (bioassay)，54.3% (HPLC) であった。HPLC による血漿中濃度成績について薬動力学的解析を行った結果，K_{12} (hr^{-1}) : 1.08, K_{21} (hr^{-1}) : 0.94, Kel (hr^{-1}) : 0.20, $T_{1/2(\beta)}$ (hr) : 7.87, Vd (L) : 10.5, AUC (hr・μg/ml) : 1,027の値を得た。

生体内代謝について，TLC, bioautogram を用いて，人尿について検討した結果，CTRX は，生体内で代謝される事なく排泄される事を証明した。臓器内濃度は，SD 系ラットに20mg/kg 筋注した成績では，腎，血清，心，肺，肝の順に移行を示した。

Ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904) は，スイス，エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質である[1]。本剤の特徴は，化学構造上 7 位側鎖に aminothiazol 基および methoxyimino 基を有し，3 位側鎖に triazin 環を有する (Fig. 1)。

CTRX の特徴は，グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌力を示している第 3 世代のセファロスポリン系抗生物質である。従来のセファロスポリン系薬剤では無効であったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* や嫌気性菌にまでその抗菌スペクトルは拡大された。さらに本剤は，penicillinase, cephalosporinase に対して抵抗性である。しかし，cefuroximase に対しては分解される。

Fig. 1　Chemical structure of CTRX



作用機序としては，ペニシリン結合蛋白 (PBP) III, Ia, Ib に強く結合する。

本剤は生体内では尿中排泄型であり，静注により投与量に比例した血中濃度が得られ，血中半減期が非常に長く，生体内で代謝されずに排泄される。

CTRX は，帯微黄白色の粉末で，水に溶けやすく，メタノールにやや溶けにくく，無水エタノール，アセトン，エーテル，クロロホルム，酢酸エチルおよびヘキサンに

はほとんど溶けない。

本剤は開発当初Ro13-9904と呼ばれた物質であり、昭和56年9月より昭和57年10月にかけて臨床応用に必要な基礎的検討を行った。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌に対するceftriaxone (CTRX, Ro13-9904)の抗菌力を検討した。方法は, bacto-peptone (Difco) 2.0mlに1白金耳の菌液を接種し, 37℃, 24時間培養した菌液 (10^9cells/ml) を用い, 寒天平板稀釈法[2] (agar dillution method) により, Heart infusion agar (栄研) pH7.4±を使用し, ミクロプランターにより菌接種を行い, 37℃, 18～20時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

2. 病巣分離菌の感受性分布

抗菌スペクトルと同様の方法を用い, 主として, 外科病巣からの分離菌, *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis* についてMICを求めた。Inoculum sizeは全菌種について, 10^8/ml, 10^6/mlの2段階において検討した。

3. CTRXの吸収, 排泄, 代謝

1) 標準曲線

CTRXの標準曲線は, *Bacillus subtilis* ATCC6633株を検定菌とするcup法およびpaper disc法にて作製した。培地は基層にAntibiotic medium 2 (Difco) pH6.6を用い, 種層にAntibiotic medium 1 (Difco) を用いたdouble seed layerを用いた。血漿中濃度の標準曲線はヒト血漿によるcup法[3]にて, また尿中濃度は1/15M, PBS, pH7.0によるpaper disc法にて作製した。

また, HPLCにより作製した。HPLCの条件としては, ポンプに, Waters45型を使用し, カラムは, Lichrosorb RP-18, 5μm, 4 mm×15cm, を室温にて設定し, 検出器としては, UVを備え, 波長274nmにて測定を行った。試料の処理法としては, 血漿は, 0.3mlに水0.7mlを加え, 内部標準としてP-nitrobenzoic acid 50μgを含むアセトニトリル50μlを加え, また, その後, アセトニトリル1.0mlを加え, よく混合した後, 2,500rpm, にて10分間遠心分離を行い, 上清10μlをHPLCに注入した。尿に関しては, 適時, 水にて希釈後, 0.3mlを水0.7mlに加え, 内部標準を血漿の場合と同様にして加え, アセトニトリル1.0mlを添加した後, よく混合し, 上清を10μl, HPLCに注入した。

2) CTRXの血漿中濃度, 尿中濃度

Table 1 Antimicrobial spectrum

Bacteria	MIC (μg/ml)		
	CTRX	CPZ	CTX
1. *S. aureus* JC-1	25	0.8	1.56
2. *S. aureus* 209-P	1.56	0.8	1.56
3. *S. aureus* TERAJIMA	3.13	3.13	3.13
4. *S. aureus* SMITH	25	6.25	12.5
5. *S. aureus* NEUMANN	3.13	1.56	1.56
6. *S. aureus* ATCC 6538	6.25	1.56	1.56
7. *Streptococcus* COOK	50	25	100
8. *S. faecalis* ATCC 8043	100	50	>100
9. *M. lysodeikticus*	≦0.05	0.2	≦0.05
10. *M. luteus* ATCC 9341	0.2	≦0.05	1.56
11. *K. pneumoniae* PCI 602	≦0.05	0.4	≦0.05
12. *Bacillus pumilus* IFO3813	50	3.13	100
13. *B. subtilis* ATCC 6633	3.13	1.56	6.25
14. *B. cereus var mycoides* ATCC 9654	50	6.25	>100
15. *B. cereus var mycoides* ATCC 11778	50	6.25	>100
16. *Corynebacterium* NOZI	0.8	1.56	1.56
17. *E. coli* K-12	0.1	1.56	0.1
18. *E. coli* B	≦0.05	≦0.05	≦0.05
19. *E. coli* BMW	≦0.05	0.8	≦0.05
20. *E. coli* C-14	≦0.05	≦0.05	≦0.05
21. *E. coli* NIHJ	0.2	0.8	≦0.05
22. *E. coli* JC-2	0.2	0.2	0.1
23. *S. sonnei* 1	≦0.05	1.56	0.4
24. *E. aerogenes* IAM 1102	≦0.05	0.8	≦0.05
25. *P. morganii* No. 1001	≦0.05	0.4	0.1
26. *P. mirabilis* ATCC 21100	≦0.05	0.2	≦0.05
27. *P. aeruginosa* ACTC 10490	1.56	0.8	6.25

血漿中濃度, 尿中濃度の測定は標準曲線の方法に従った。材料は, 男子健康成人5名に本剤1.0gを注射用蒸留水30mlに溶解, 3分間かけてone shot静注を行った。投与後, 48時間まで経時的に, 血漿および尿の採取を行い, 材料とした。

3) CTRXのpharmacokinetics

血漿中濃度のデータを用い, two compartment open model methodにより, pharmacokinetic parameterをcomputerにより検討した。使用機種はNEC, PC-8001である。このparameterよりsimulation curveを求めた。

4) 生体内代謝

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* to CTRX

(27 strains 10^8 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX				1		3	16	3	2				2
CET	1	1	1	14	7				2			2	
CER	3	3	5	11	2			1	2				
CEZ	1	1		7	14	2							2
CFX		1				3	17	4		2			
CMZ	1					18	6			2			
CTT								1	17	5	1		3
CTM	1		1	2	9	12						2	
CMD	2		1	1	18	3				2			
CXM	1				1	18	5						2
CPZ	1				1	7	14	2					2
LMOX					1				13	9	2	2	
CTX	1					7	14	2					3
CZX	1				1	5	12	4	1				3

Table 3 Susceptibility of *S. aureus* to CTRX

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	2	1			1	5	15	1					
CET	2	1	1	18	3						1	1	
CER	5	7	12	1				2					
CEZ	3			8	13	1		1	1				
CFX	1		1		1	1	18	3	2				
CMZ	2				1	20	2	1	1				
CTT	1	2						1	19	1	1	1	1
CTM	3	1		1	16	4	2						
CMD	3			7	14	1	2						
CXM	3	2			11	10				1	1		
CPZ	1			3	1	6	13	3					
LMOX	1							2	18	3	1	2	
CTX	2			2		10	8	2		2			1
CZX	1		1	1	3	7	9	2					3

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to CTRX

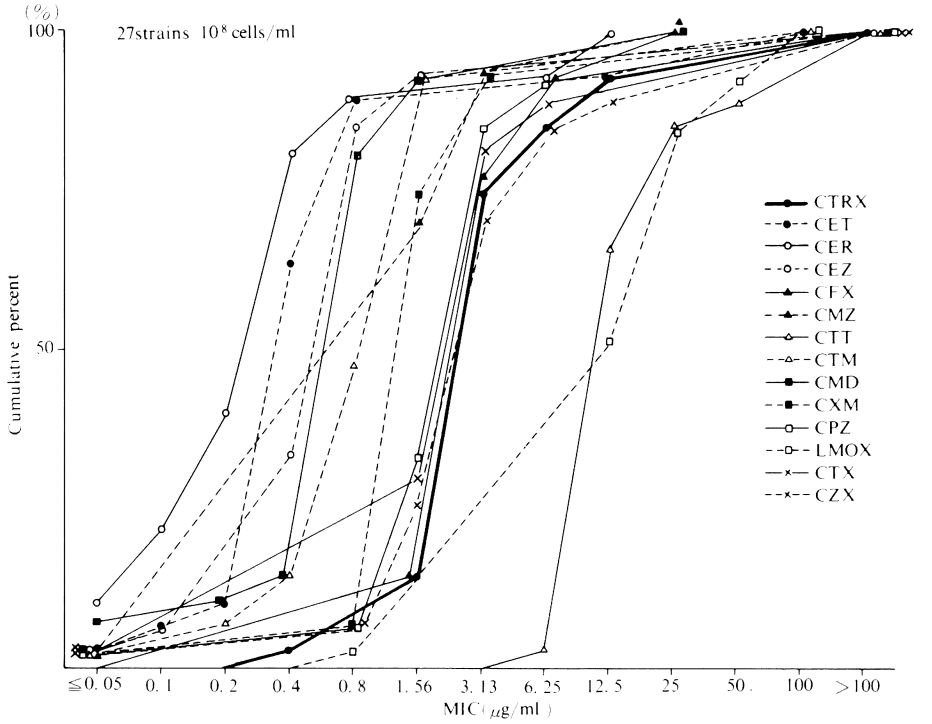


Fig. 3 Susceptibility of *S. aureus* to CTRX

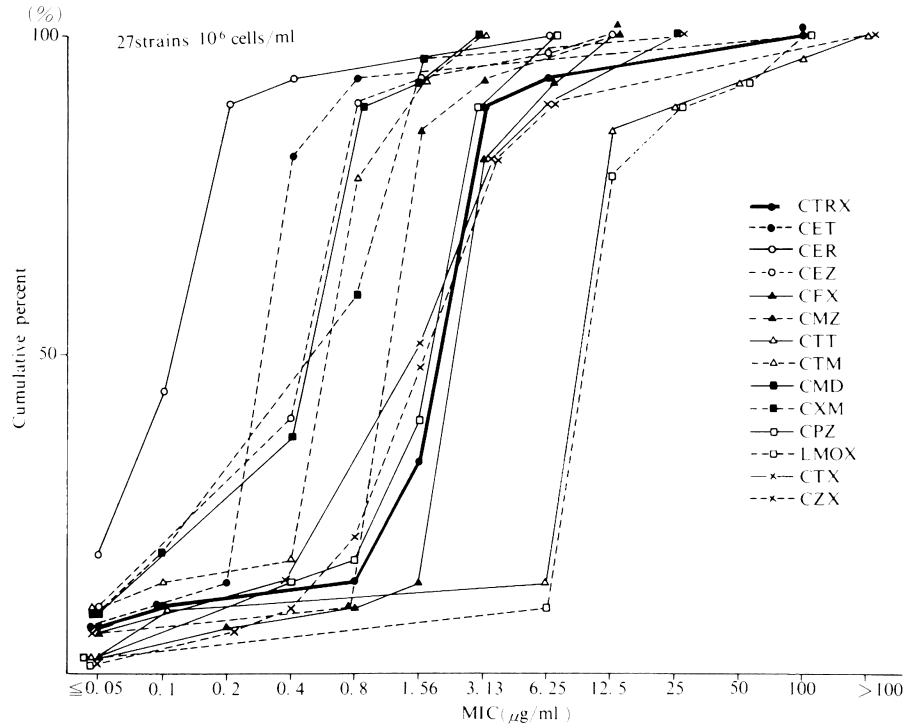


Table 4 Susceptibility of *S. epidermidis* to CTRX

(27 strains 10^8 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX					1	6	3	10	3		1	1	2
CET		6	10	5	1	1			1	1	2		
CER	12	7	3	1				1	2	1			
CEZ			1	9	8	4		1	1				3
CFX						14	3	4	3	2		1	
CMZ					14		4	5	2		1	1	
CPZ				1	8	8	4	3	1				2

Table 5 Susceptibility of *S. epidermidis* to CTRX

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX			4		8	3	2	6	1	1		2	
CET	2	7	12	2		1		1	2				
CER	17	5			1		1	2	1				
CEZ			6	11	5		1	1				3	
CFX				1	3	14	3	3	2			1	
CMZ				10	7	4	3	2				1	
CPZ				3	9	8	2	3			2		

CTRXの生体内代謝を検討するため薄層クロマトグラフィー（TLC）を用い、bioautographyによる抗菌活性物の検討と代謝産物の有無について検討した。検体はCTRX1,000mg投与後の人尿を用いた。TLC系は、支持体には、Silica gel $60F_{254}$（Merck）を、溶媒系は、ethanol：ethylacetate：water＝50：27：23を用いた。Bioautographyには検定菌として、*E. coli* NIHJ JC-2株を用い、培地には、Antibiotic medium（Difco）を用い、37℃、18～20時間培養後のRf値を求めた。

4．組織内濃度

Sprague-Dawley系、雄、成熟ラット、生後4～5週齢、体重180～200gを用い、3匹1群として、CTRX20mg/kg筋注投与し、その臓器移行を検討した。CTRX投与後、経時的に、24時間まで、屠殺、断頭瀉血後、主要臓器を剔出し、生理食塩水で洗浄後1/15M PBS pH7.0を2～3倍量加え、テフロンホモジナイザーにてホモジナイスし、その遠沈上清を被検液として組織内濃度をpaper disc法にて測定した。測定条件は、標準曲線に記載したごとくである。

II．成　　績

1．抗菌スペクトル

グラム陽性菌に対する抗菌力は、やや弱くグラム陰性菌に対しては強い抗菌力を示し、広範囲な抗菌スペクトルを示した。*P. aeruginosa*に対しても強い抗菌力を示した（Table 1）。

2．病巣分離菌の感受性分布

1）*Staphylococcus aureus*

*S. aureus*27株に対しcephalotin（CET）、cephaloridine（CER）、cefazolin（CEZ）、cefoxitin（CFX）、cefmetazole（CMZ）、cefoperazone（CPZ）、cefotiam（CTM）、cefamandole（CMD）、cefuroxime（CXM）、cefotetan（CTT）、latamoxef（LMOX）、cefotaxime（CTX）、およびceftizoxime（CZX）等とその感受性分布を比較検

Fig. 4 Susceptibility of *S. epidermidis* to CTRX

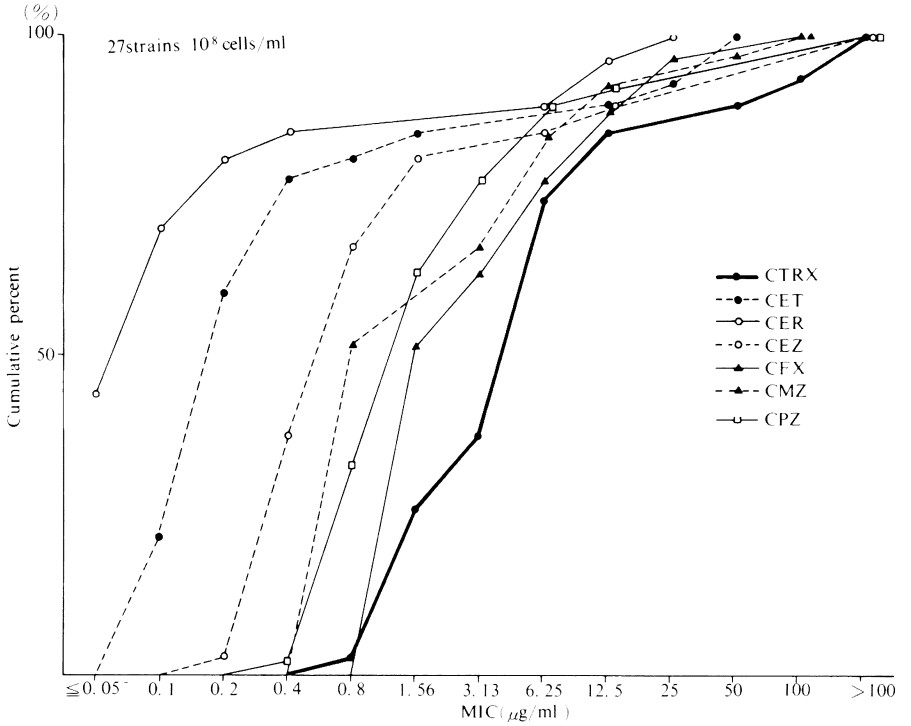


Fig. 5 Susceptibility of *S. epidermidis* to CTRX

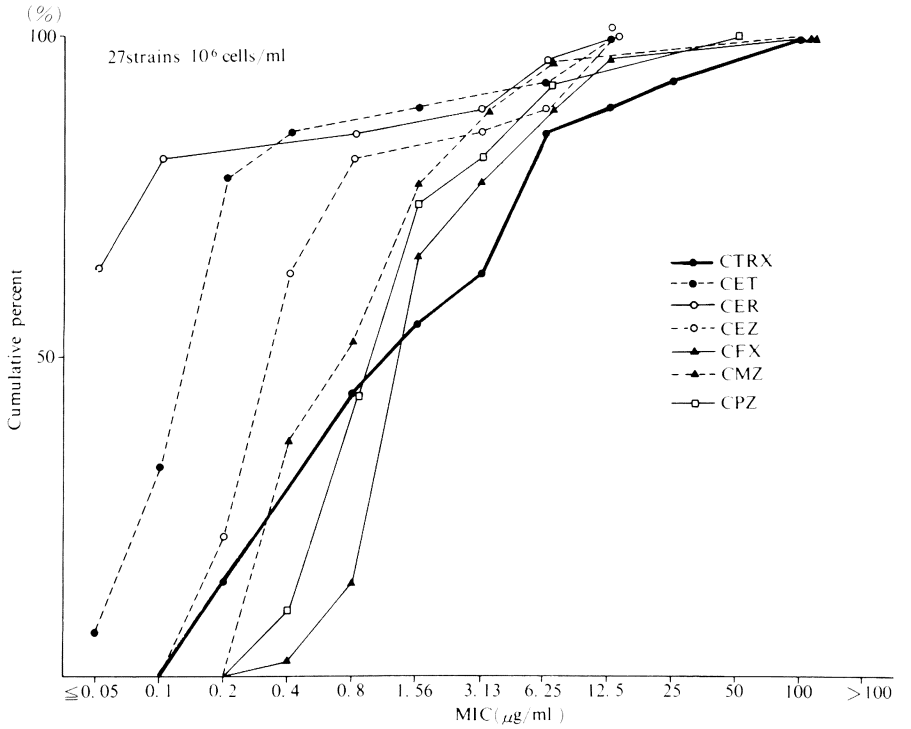


Table 6 Susceptibility of *E. coli* to CTRX

(27 strains 10^8 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	11	13	3										
CET							1	1	11	9	5		
CER							11	9	3	1	2	1	
CEZ						6	9	9	3				
CFX								15	8	4			
CMZ						12	10	4	1				
CTT				2	5	3	10	4	1				
CTM		5	13	7		2							
CMD					9	5	8	2	1	1	1		
CXM							3	12	11	1			
CPZ		2	8	7	3	2	1	1	1	1	1		
LMOX			3	14	7	3							
CTX	1	18	7			1							
CZX		14	11	1		1							

Table 7 Susceptibility of *E. coli* to CTRX

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	21	4	2										
CET							2	8	12	4	1		
CER							18	5	1	3			
CEZ						19	7		1				
CFX							8	14	5				
CMZ					2	18	7						
CTT		3	15	8	1								
CTM	1	14	10	2									
CMD				1	14	7	2	2	1				
CXM							8	17	2				
CPZ	1	10	6	3	3	2		1	1				
LMOX			13	11	3								
CTX	5	13	9										
CZX	4	18	5										

Fig. 6 Susceptibility of *E. coli* to CTRX

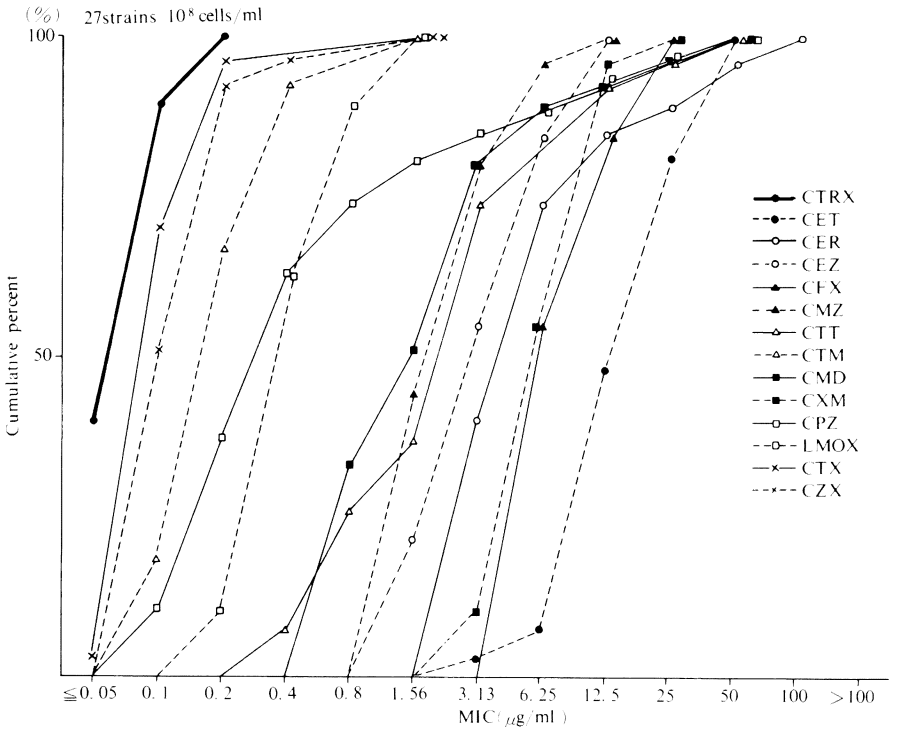


Fig. 7 Susceptibility of *E. coli* to CTRX

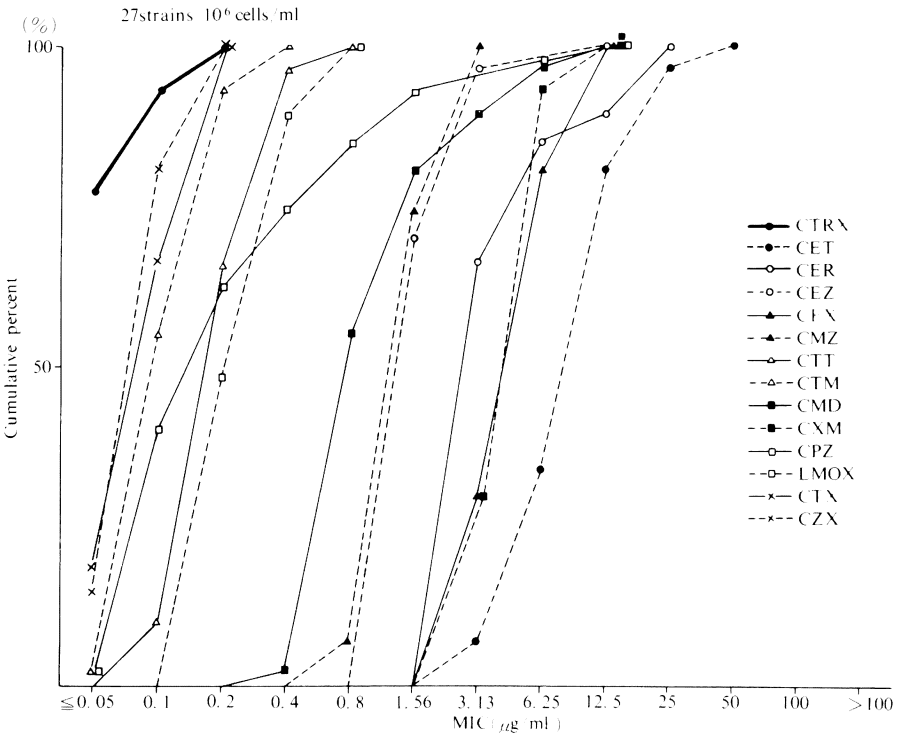


Table 8 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTRX

(27 strains 10^8 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	16	6	1		2		1		1				
CET								3	13	6		1	4
CER						1		2	19	1			4
CEZ						4	9	2	7	1			4
CFX							4	16	3				4
CMZ					5	16	2						4
CTT				5		9		10					3
CTM		1	14	7				1	1		1		2
CMD					5	13	4	1			1		3
CXM							9	12	1		1		4
LMOX		2	13	7	2	1	1				1		
CTX	4	12	4	4	1			1					1
CZX	3	17	3				2	1					1
CMX		1	2	1	3	7	4	1	2		2	4	

Table 9 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTRX

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	20	3		2			1		1				
CET							1	18	3		1	1	3
CER						1		12	9	1	1	1	2
CEZ						12	8	2	1		1		3
CFX						2	16	5					4
CMZ				4	17	2						1	3
CTT	1	12	9	1	1		1						2
CTM		3	13	6	1		1			1	1		1
CMD				1	11	10	1		1	1		1	1
CXM					1	5	14	2	1		1	1	2
LMOX	1	11	10	4						1			
CTX	14	10		1	1						1		
CZX	15	7	2		1	1						1	
CMX	1	3	10	9	1	1	2						

Fig. 8 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTRX

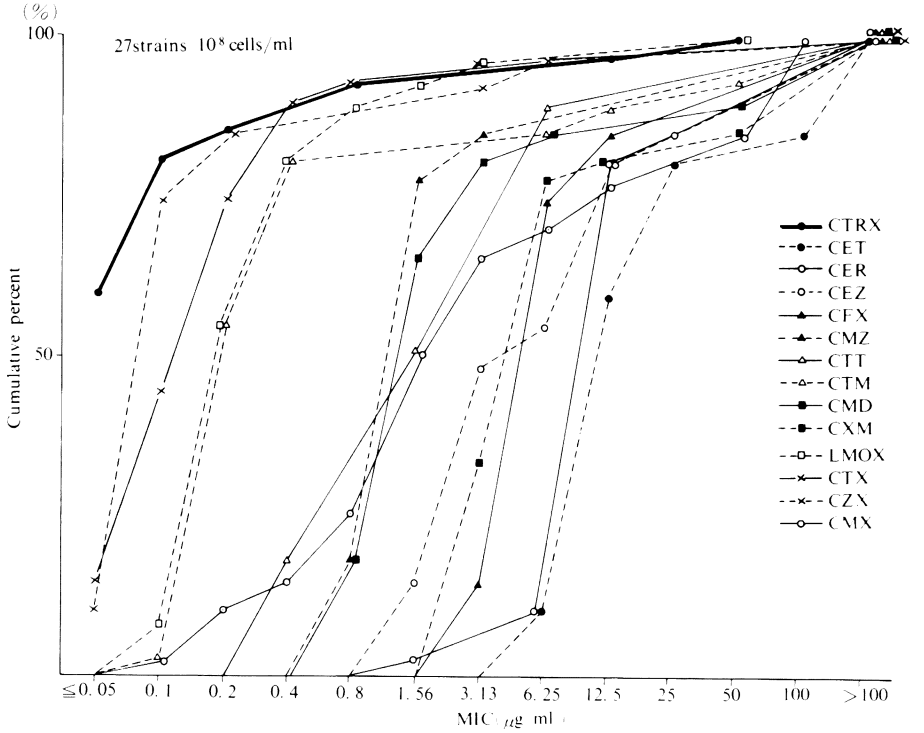


Fig. 9 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTRX

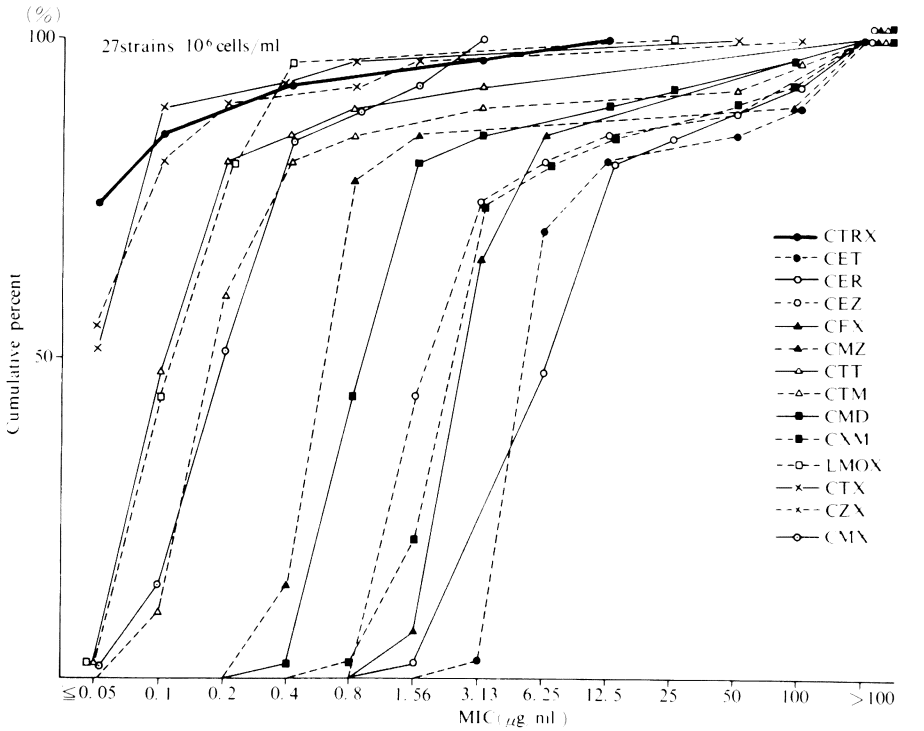


Table 10 Susceptibility of *E. cloacae* to CTRX

(27 strains 10^8 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX		3	5	5	6	1	1					2	4
CEZ												2	25
CFX												2	25
CMZ												2	25
CTM								2		7		4	14
CMD								2	4	5	3		13
CXM									10		3		14
CPZ			1	3	7	5				1	2	2	6
LMOX			3	11	3			5	3	2			

Table 11 Susceptibility of *E. cloacae* to CTRX

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	1	4	6	9		1				1	3	2	
CEZ								2				2	23
CFX												6	21
CMZ											4	2	21
CTM				4	5	4		1	2	4	1		6
CMD						5	2	4	4	4			8
CXM							2	3	9				13
CPZ		2	5	4	6				2	3	1	2	2
LMOX		10	7			2	2		6				

討した。CTRXの感受性は，接種菌量10^8/mlでは0.4～＞100μg/mlに分布し，1.56～3.13μg/mlにピークを示し，27株中19株(70.4%)が分布した。また，10^6/mlでは，≦0.05～100μg/mlに分布し，0.8～3.13μg/mlにピークを示し，27株中21株(77.8%)が分布した。100μg/ml以上の耐性株は，10^8/mlにおいて，2株を認めた。他剤との比較検討では，CTTおよびLMOXより優れた成績を示し，CFX，CMZ，CPZ，CTX，およびCZXと同等の成績を示した。その他の薬剤とでは劣る成績を示した(Table 2，3，Fig. 2，3)。

2) *Staphylococcus epidermidis*

*S. epidermidis*27株に対し，CET，CER，CEZ，CFX，CMZおよびCPZと，その感受性分布を比較検討した。

CTRXの感受性は，10^8/mlでは0.8～＞100μg/mlに分布し，1.56～12.5μg/mlにピークを示し，27株中22株(81.5%)が分布した。また，10^6/mlでは，0.2～100μg/mlに分布し，0.8～6.25μg/mlにピークを示し，27株中19株(70.4%)が分布した。また，100μg/ml以上の耐性を示す株は，10^8/mlにおいて2株を認めた。他剤との比較検討では，CFX，CMZ，およびCPZと同等であり，CET，CER，CEZより劣る成績であった(Table 4，5，Fig. 4，5)。

3) *Escherichia coli*

*E. coli*27株に対し，*S. aureus*と同様の薬剤と比較検討したCTRXの感受性は，10^8/mlでは≦0.05～0.2μg/mlに分布し，≦0.05～0.1μg/mlにピークを示し，27株中24

Fig. 10 Susceptibility of *E. cloacae* to CTRX

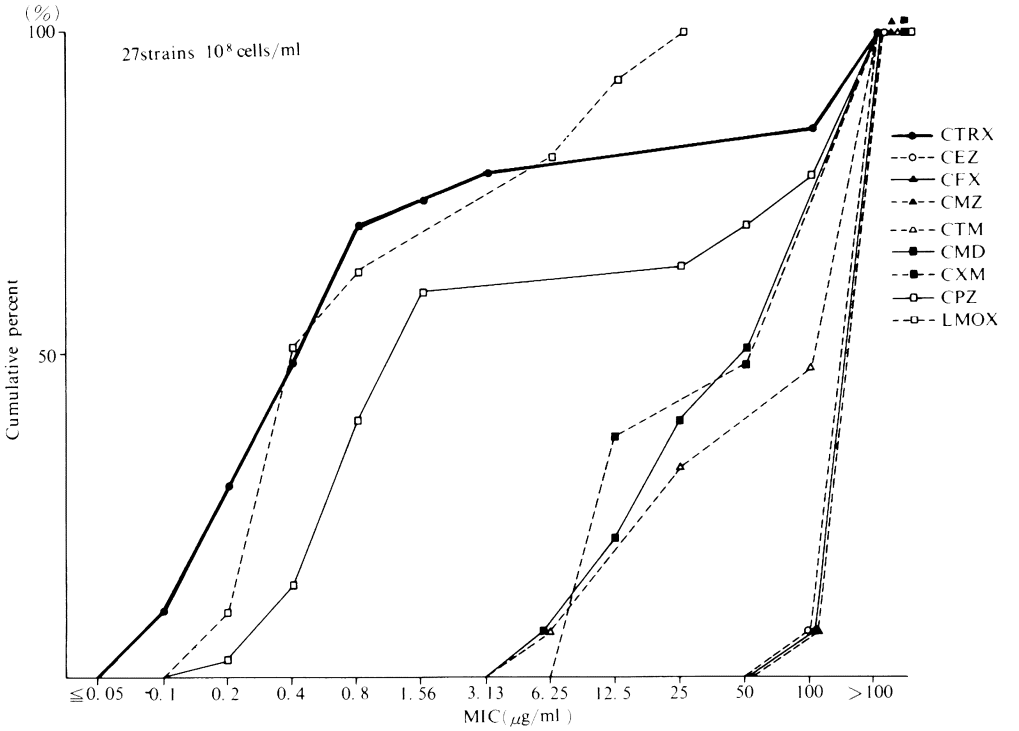


Fig. 11 Susceptibility of *E. cloacae* to CTRX

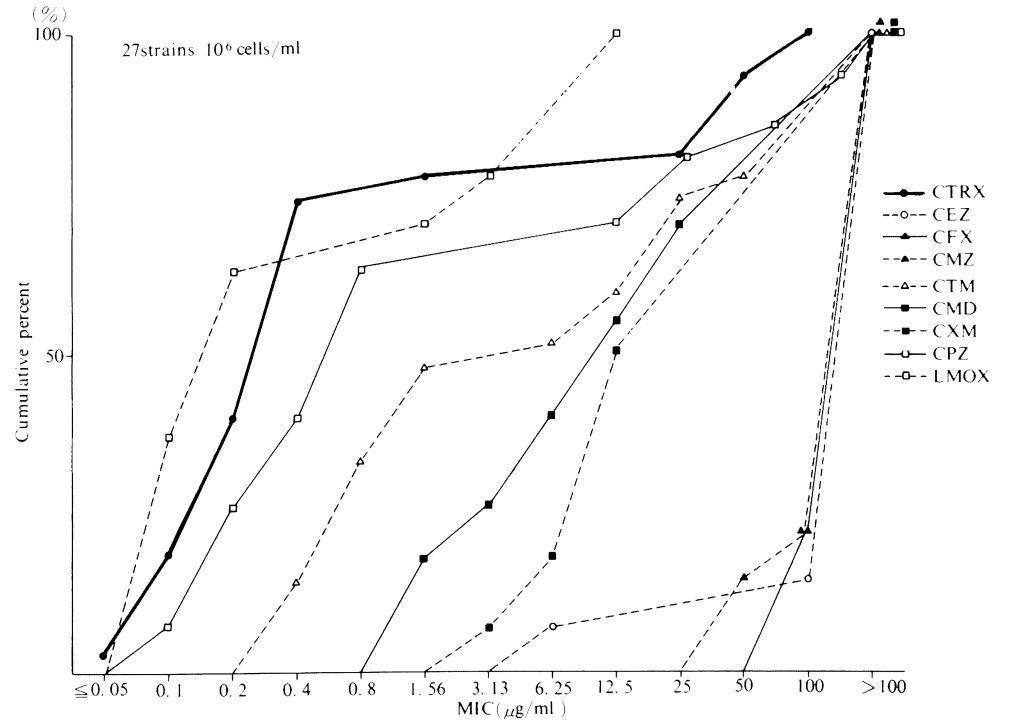


Table 12 Susceptibility of *S. marcescens* to CTRX

(27 strains 10^8 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	3	6	4	3	1	1	2	3	2	2			
CEZ													27
CFX									1	2	4	4	16
CMZ									3	6	5	2	11
CTT								7			9	3	8
CTM													27
CMD												2	25
CXM													27
CPZ						1		1	2	5	2	2	14
LMOX			8	3	2			2	3	3		3	3
CTX					4	8	2	3	3		2	3	2
CZX			6	1	7	1	1	2	2	2	1	2	2
CMX										3	2	12	10

Table 13 Susceptibility of *S. marcescens* to CTRX

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	10	3	3		2	2	4	1	2				
CEZ													27
CFX								1	3	4	5	1	13
CMZ						1	3	4	3	4	1	3	8
CTT						9	3	1	2	4		3	5
CTM					2	2	5		4	1	1	1	11
CMD									1	2	8	4	12
CXM									1		3	8	15
CPZ					1	2	5	6	3	1	2	1	6
LMOX			6	6	2		4	2	2	2		2	1
CTX			2	9	4	2	3			3	2	1	1
CZX		12	2	2	2	2	5		1		1		
CMX							3	8	1	4	4		7

Fig. 12 Susceptibility of *S. marcescens* to CTRX

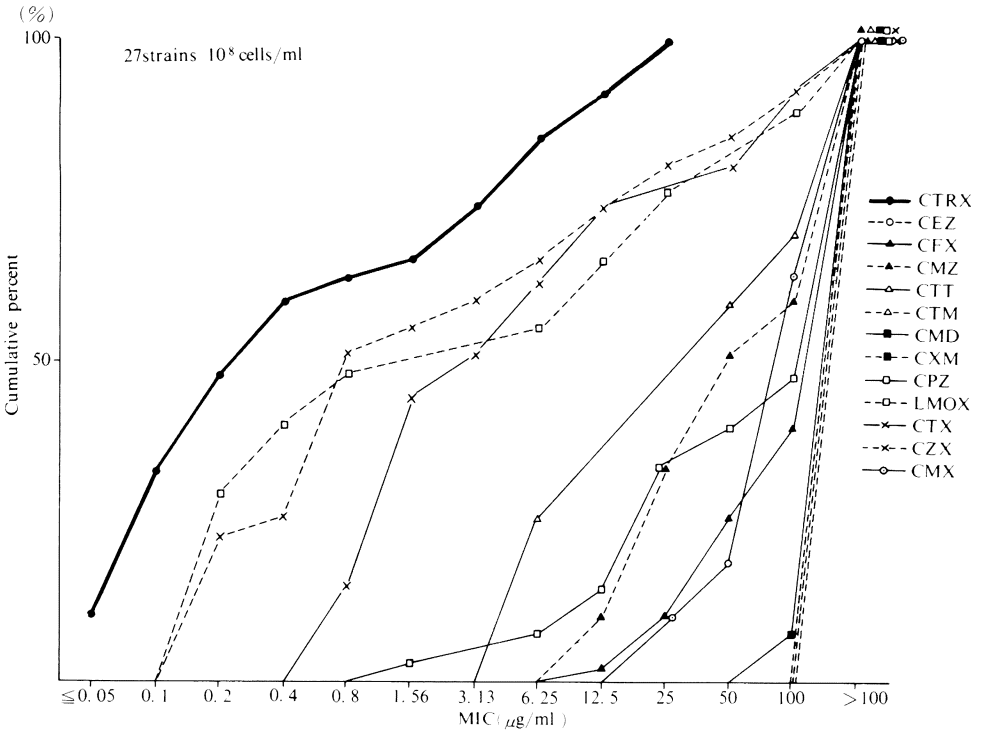


Fig. 13 Susceptibility of *S. marcescens* to CTRX

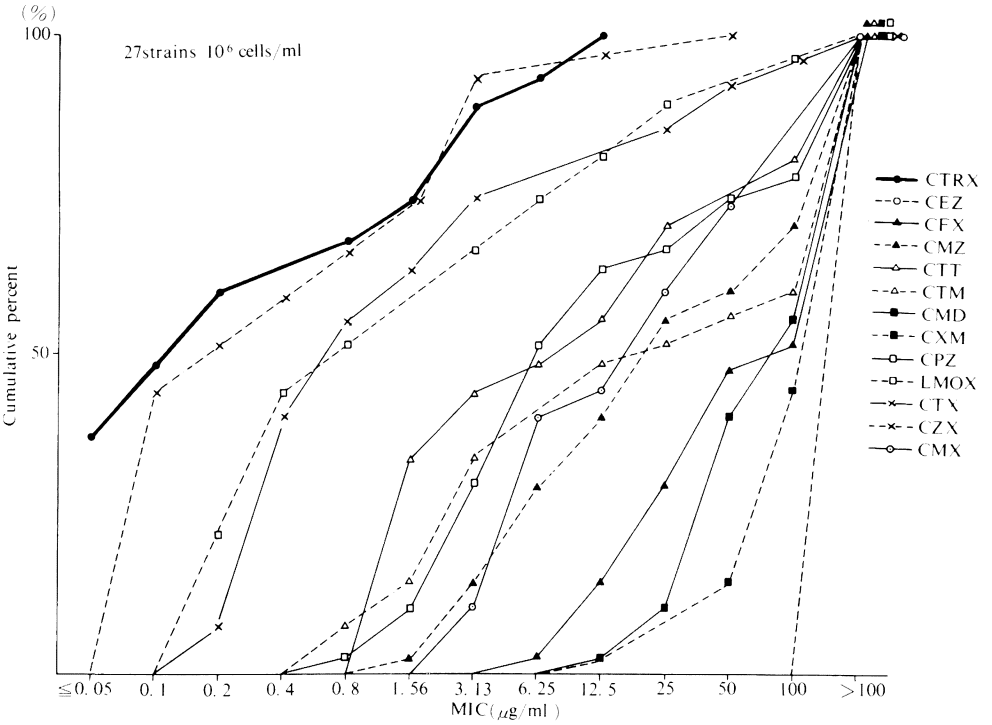


Table 14 Susceptibility of *P. mirabilis* to CTRX

(27 strains 10^8 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	17	10											
CTM	1		1	1	6	5	3	2	2		2	2	2
LMOX			4	23									
CTX	18	5	1		2	1							
CZX	23	1	1			1	1						
CFS										2	19	6	

Table 15 Susceptibility of *P. mirabilis* to CTRX

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX	23	4											
CTM	2		1	3	12	2	2	2		3			
LMOX		1	7	19									
CTX	25			2									
CZX	25			2									
CFS										16		10	1

株(88.9%)が分布した。また，10^6/mlでは，≦0.05～0.2 μg/mlに分布し，0.05μg/ml以下にピークを示し27株中21株(77.8%)が分布した。100μg/ml以上の耐性株は1株も認められなかった。他剤との比較検討では，CTXおよびCZXと同等な成績を示し，最も優れた成績を示した(Table 6，7，Fig. 6，7)。

4) *Klebsiella pneumoniae*

*K. pneumoniae*27株に対し，CET，CER，CEZ，CFX，CMZ，CTT，CTM，CMD，CXM，LMOX，CTX，CZXおよび，cefmenoxime(CMX)等とその感受性分布を比較検討した。CTRXの感受性は，10^8/mlでは≦0.05～50 μg/mlに分布し，≦0.05～0.1μg/mlにピークを示し，27株中22株(81.5%)が分布した。また，10^6/mlでは≦0.05～12.5μg/mlに分布し，0.05μg/ml以下にピークを示し，27株中20株(74.1%)が分布した。100μg/ml以上の耐性株は1株も認められなかった。他剤との比較検討では，CTXおよびCZXと同等の成績を示し最も優れた成績を示した(Table 8，9，Fig. 8，9)。

5) *Enterobacter cloacae*

*E. cloacae*27株に対し，CEZ，CFX，CMZ，CTM，CMD，CXM，CPZ，およびLMOXとともに，その感受性分布を比較検討した。CTRXの感受性は，10^8/mlでは，0.1～>100μg/mlに分布し，0.1～0.8μg/mlにピークを示し，27株中19株(70.4%)が分布した。また，10^6/mlでは，≦0.05～100μg/mlに分布し，0.1～0.4μg/mlにピークを示し，27株中19株(70.4%)が分布した。100μg/ml以上の耐性株は10^8/mlにおいて，4株を認めた。他剤との比較検討では，LMOXより1段階劣った成績を示し，その他より，優れた成績を示した(Table10，11，Fig. 10，11)。

6) *Serratia marcescens*

*S. marcescens*27株に対し，CEZ，CFX，CMZ，CTT，CTM，CMD，CXM，CPZ，LMOX，CTX，CZXおよびCMXとともに比較検討した。CTRXの感受性は10^8/mlでは≦0.05～25μg/mlに分布し，0.1～0.2μg/mlにピークを示し，27株中10株(37.0%)が分布した。また，

Fig. 14 Susceptibility of *P. mirabilis* to CTRX

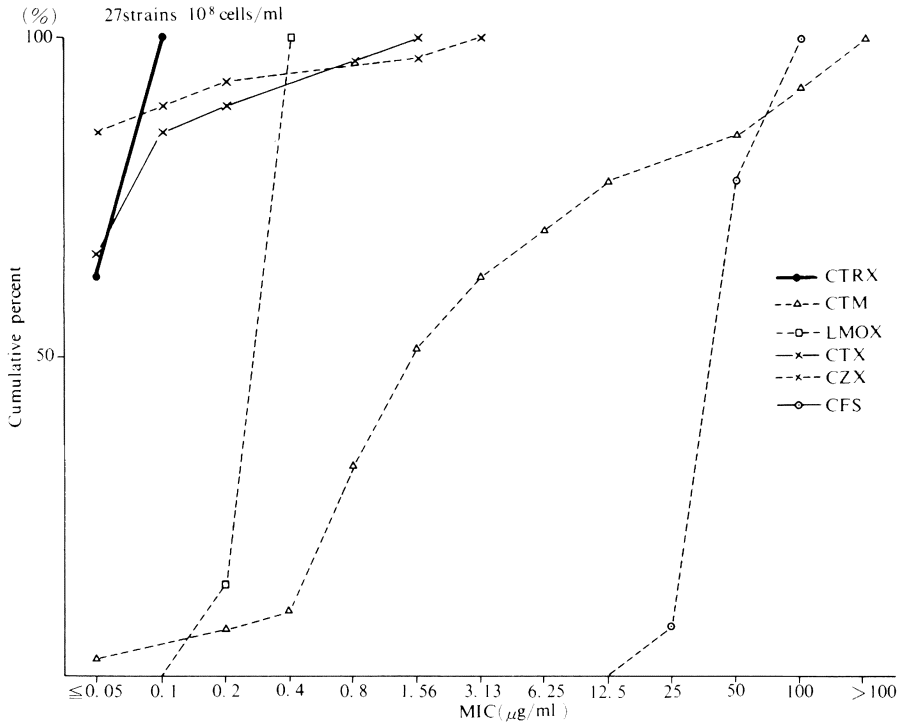


Fig. 15 Susceptibility of *P. mirabilis* to CTRX

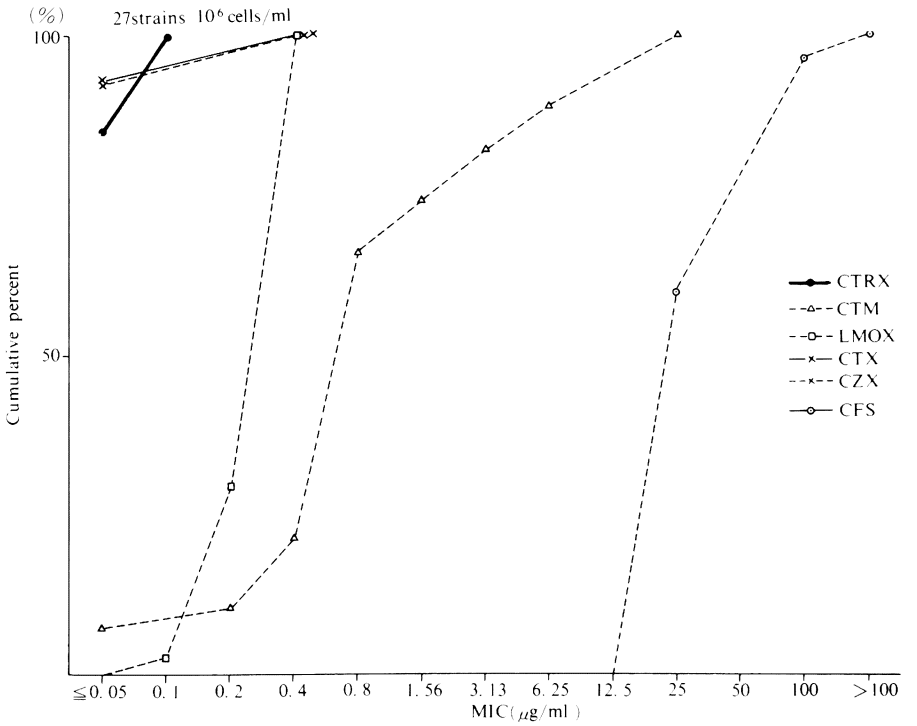


Table 16 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CTRX

(27 strains 10^8 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX								3	7	8	6	1	2
CPZ								1	15	9	1	1	
LMOX									1	9	8	2	7
CTX									3	5	16	2	1
CMX								1	8	9	6	2	1
CFS						3	13	7		1	1		2

Table 17 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CTRX

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX								12	7	6		1	1
CPZ							2	10	12	2		1	
LMOX									2	17	6	1	1
CTX							1	2	8	14	1		1
CMX								1	8	9	6	2	1
CFS				1	5	15	5		1				

10^6/ml では≦0.05～12.5μg/mlに分布し，≦0.05～0.2μg/mlにピークを示し，27株中16株（59.3%）が分布した。100μg/ml以上の耐性株は1株も認められなかった。他剤との比較検討では，最も優れた成績を示した（Table12, 13, Fig.12, 13）。

7）*Proteus mirabilis*

*P. mirabilis*27株に対し，CTM, LMOX, CTX, CZX, およびcefsulodin（CFS）とともに比較検討した。CTRXの感受性は，10^8/mlでは，≦0.05～0.1μg/mlに分布し，0.05μg/ml以下にピークを示し，27株中17株（63.0%）が分布した。また10^6/mlでは，≦0.05～0.1μg/mlに分布し，0.05μg/ml以下にピークを示し，27株中23株（85.2%）が分布した。100μg/ml以上の耐性株は，1株も認められなかった。他剤との比較検討では，CZXと同等であり，その他の薬剤より優れた成績を示した（Table14, 15, Fig.14, 15）。

8）*Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa*27株に対し，CPZ, LMOX, CTX, CMX, およびCFSとともに比較検討した。CTRXの感受性は，10^8/mlでは6.25～＞100μg/mlに分布し，12.5～50μg/mlにピークを示し，27株中21株（77.8%）が分布した。また，10^6/mlでは，6.25～＞100μg/mlに分布し，6.25～25μg/mlにピークを示し，27株中25株（92.6%）が分布した。100μg/ml以上の耐性株は，10^8/mlで2株，10^6/mlで1株を認めた。他剤との比較検討ではCFSより劣る成績を示し，CPZと同等，その他の薬剤より優れた成績を示した（Table16, 17, Fig.16, 17）。

9）*Bacteroides fragilis*

*B. fragilis*27株に対し，CFX, CMZ, CTT, LMOX, CTX, CZX, およびCPZとともにCTRXの抗菌力を比較検討した。CTRXの感受性は，10^8/mlでは0.2～100μg/mlに分布し，1.56～3.13μg/mlにピークを示し，27株中17株（63.0%）の分布を示した。10^6/mlでは，0.2～100μg/mlに分布し，0.8～1.56μg/mlにピークを示し，27株中18株（66.7%）が分布した。100μg/ml以上の耐性を示す株は1株も認められなかった。他剤との比

Fig. 16 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CTRX

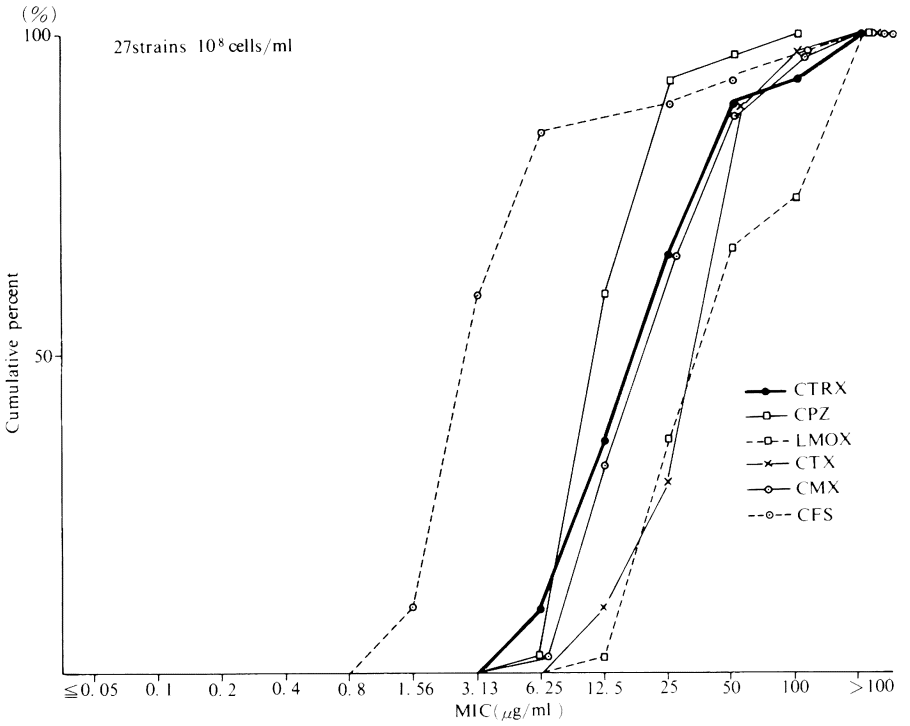


Fig. 17 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CTRX

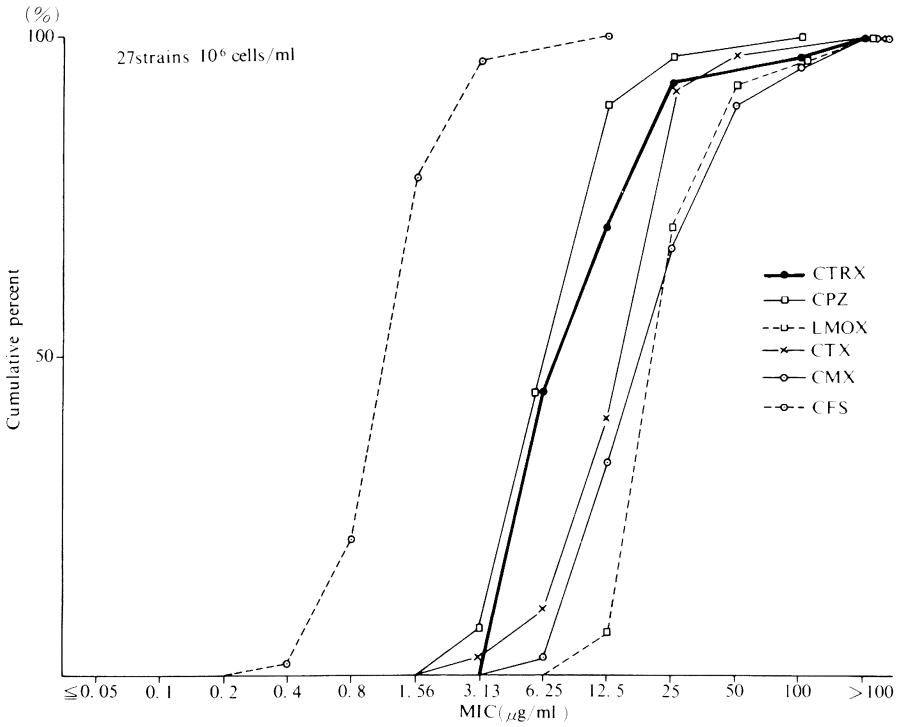


Table 18 Susceptibility of *B. fragilis* to CTRX

(27 strains 10^8 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX			1	1	2	7	10	2		1	1	2	
CFX						1	6	13	4	2	1		
CMZ						2	1	2	7	10	5		
CTT						1	7	8	10		1		
LMOX			1	1	7	13	2	2	1				
CTX					1	5	14	2	1	2		2	
CZX								9	12	3		3	
CPZ									5	7	10	2	3

Table 19 Susceptibility of *B. fragilis* to CTRX

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTRX			1	1	11	7	3		1	1		2	
CFX				1		2	3	16	4	1			
CMZ					2		1	3	13	7	1		
CTT					1	1	12	10	2	1			
LMOX		1		4	17	1	2	2					
CTX			2	1	3	14	4			1		2	
CZX					3	18	3			1	2		
CPZ							2	20	1	1		1	2

較検討では，LMOXより劣り，CTX，CZXと同等，その他より優れた成績を示した(Table18, 19, Fig.18, 19)。

3．CTRXの吸収，排泄，代謝

1）標準曲線

Cup法およびpaper disc法により，3.13μg/mlより100μg/mlまで直線関係を示し，ヒト血漿および，1/15M PBS pH7.0においても類似の標準曲線を示した（Fig. 20, 21)。

2）CTRXの血漿中濃度，尿中濃度

CTRXの血漿中濃度はbioassay(HPLC)の測定では，投与後1/12時間で最高値を示し，平均189(186)μg/mlの濃度を示した。1/4時間で144（153）μg/ml，1/2時間113(123)μg/ml，1時間89(101)μg/ml，2時間68.8(80)μg/ml，4時間58.8（61.7）μg/ml，6時間42.2（42.2）μg/ml，8時間36(35.9)μg/ml，10時間29.6(28.8)μg/ml，12時間22.5（24.1）μg/ml，16時間17.8（17.0）μg/ml，20時間13.1（13.4）μg/ml，24時間9.8（10.6）μg/ml，30時間7.2（6.7）μg/ml，36時間3.9（3.2）μg/ml，および48時間1.8(1.6)μg/mlの濃度を示した(Table20, 21, Fig.22)。

BioassayとHPLCは相関係数0.9853の相関性を示した。

尿中濃度は，投与後1/2時間で1,072(869)μg/mlの濃度を示し，1時間でピークとなり1,438(1,569)μg/mlの濃度を示した。2時間940(879)μg/ml，4時間578(486)μg/ml，6時間547（570）μg/ml，8時間417（378）μg/ml，10時間290（316）μg/ml，12時間268（326）μg/ml，16時間301（167）μg/ml，20時間97.6（122）μg/ml，24

Fig. 18 Susceptibility of *B. fragilis* to CTRX

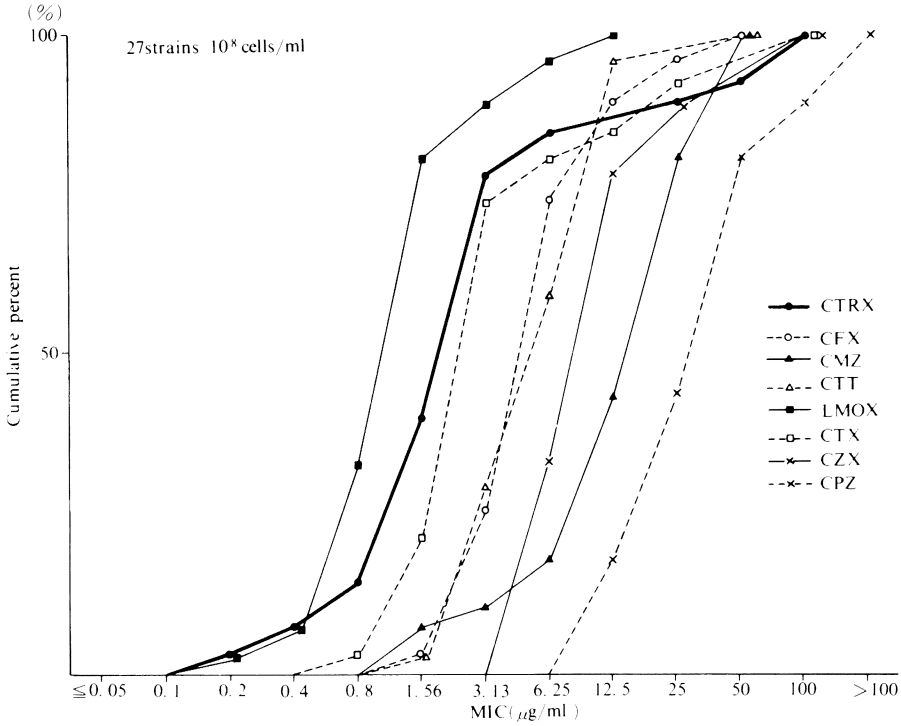


Fig. 19 Susceptibility of *B. fragilis* to CTRX

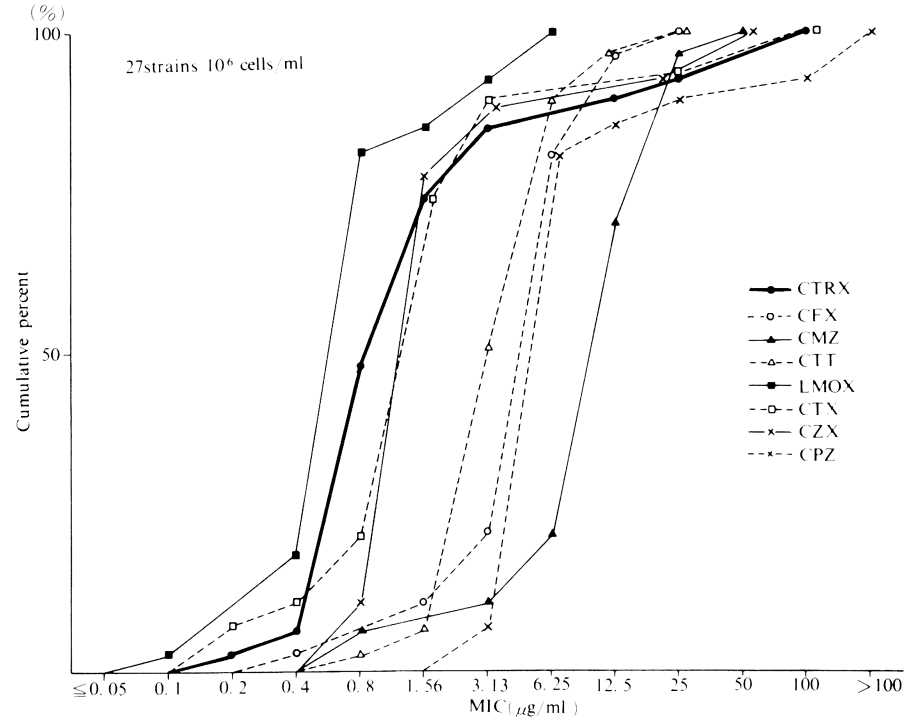
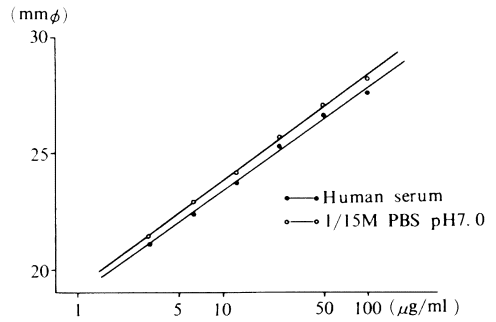


Fig. 20 Standard curve of CTRX

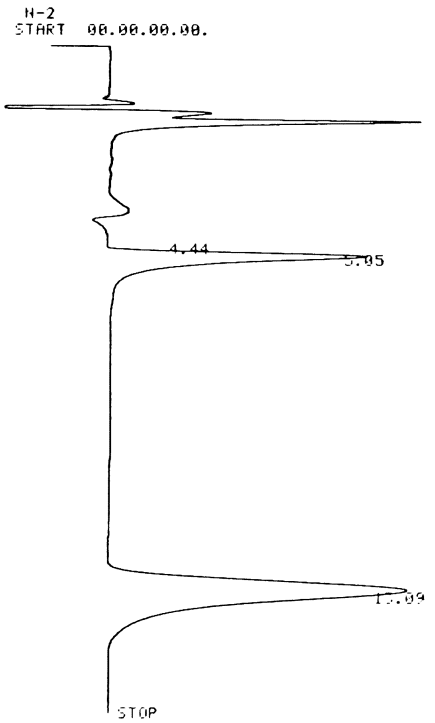


時間61.6 (45.5) μg/ml, 26時間39.3 (43.4) μg/ml, 28時間44.6 (38.8) μg/ml, 30時間43.6 (39.4) μg/ml, 33時間39 (31.6) μg/ml, 36時間31.8 (36.6) μg/ml, 45時間17.8 (13.8) μg/ml および48時間16.8 (12.4) μg/ml の濃度を示し, 48時間までの平均尿中回収率は, 57.8% (bioassay), 54.3% (HPLC) であった (Table22, 23, Fig.23)。

3) CTRX の pharmacokinetics

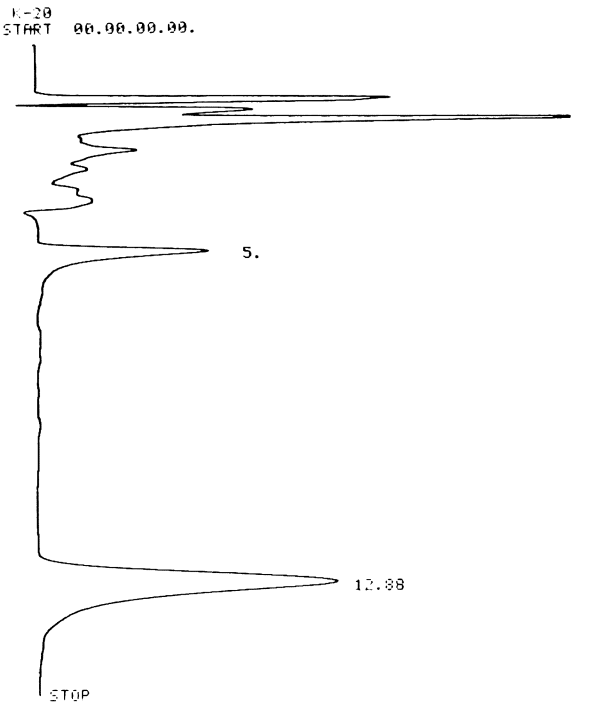
上述の bioassay (および HPLC) による血漿中濃度成績を用い, 薬動力学的パラメータを求めた。その結果, K_{12} (hr^{-1}) : 1.42 (1.08), K_{21} (hr^{-1}) : 1.00 (0.94), Kel (hr^{-1}) : 0.21(0.20), $T_{1/2(\beta)}$(hr) : 8.36(7.87), Vd(L) :

Fig. 21 Chromatogram of CTRX



C-P1A
SMPL # 00
FILE # 8
REPT # 1577
METHOD 43

#	NAME	TIME	CONC	MK	AREA
		4.44			10047
1	PO	5.05		V	153100
2	1.5	13.09	15285246		750312
	TOTAL		15285246		913460



C-P1A
SMPL # 00
FILE # 8
REPT # 1519
METHOD 43

#	NAME	TIME	CONC	MK	AREA
IS	EPR				
		5.			95211
		12.88			348504
	TOTAL		0		443715

Table 20 Plasma levels of CTRX

1.0 g iv. Bioassay

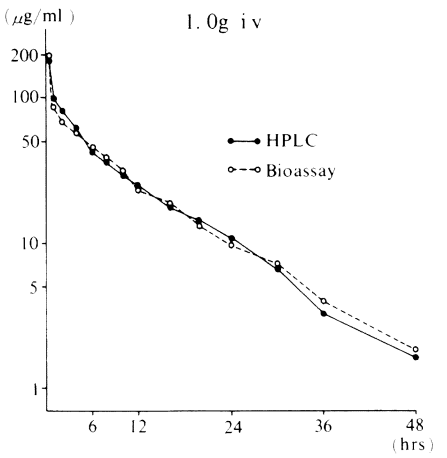
	H.K. (15.2 mg/kg)	I.N. (11.8 mg/kg)	S.K. (11.2 mg/kg)	F.T. (15.4 mg/kg)	K.M. (19.2 mg/kg)	Mean (14.6 mg/kg)	SD	SE
(hrs)	(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)		
1/12	210	172	140	185	240	189	37.9	17.0
1/4	175	120	110	145	170	144	29.0	13.0
1/2	122	98.0	88.0	120	135	113	19.1	8.6
1	100	92.0	76.0	89.0	88.0	89.0	8.7	3.9
2	66.0	70.0	60.0	72.0	76.0	68.8	6.1	2.7
4	45.0	64.0	54.0	68.0	63.0	58.8	9.3	4.1
6	40.0	48.0	48.0	35.0	40.0	42.2	5.7	2.5
8	32.0	38.0	44.0	28.0	38.0	36.0	6.2	2.8
10	28.0	30.0	36.0	24.0	30.0	29.6	4.3	1.9
12	23.0	26.0	26.0	19.0	18.5	22.5	3.6	1.6
16	19.0	21.0	21.0	14.0	14.0	17.8	3.6	1.6
20	14.0	16.0	16.0	8.2	11.5	13.1	3.3	1.5
24	10.0	13.0	13.0	6.4	6.8	9.8	3.2	1.4
30	9.2	7.2	11.0	3.7	4.7	7.2	3.0	1.4
36	3.9	3.4	7.2	2.5	2.3	3.9	1.8	0.7
48	1.8	1.6	3.2	1.1	1.5	1.8	0.8	0.4

Table 21 Plasma levels of CTRX

1.0 g iv. HPLC

	H.K. (15.2 mg/kg)	I.N. (11.8 mg/kg)	S.K. (11.2 mg/kg)	F.T. (15.4 mg/kg)	K.M. (19.2 mg/kg)	Mean (14.6 mg/kg)	SD	SE
(hrs)	(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)		
1/12	221	171	156	172	210	186	27.9	12.5
1/4	195	153	117	138	160	153	28.9	12.9
1/2	143	117	108	110	135	123	15.6	7.0
1	113	92.3	99.4	92.0	110	101	9.8	4.4
2	87.0	82.1	58.0	79.0	94.0	80.0	13.5	6.1
4	57.3	72.2	46.0	62.0	71.0	61.7	10.8	4.8
6	41.4	53.7	31.0	40.0	45.0	42.2	8.2	3.7
8	29.7	47.5	29.5	35.0	38.0	35.9	7.4	3.3
10	21.5	33.4	28.0	32.0	29.0	28.8	4.6	2.1
12	19.3	24.2	21.0	29.0	27.0	24.1	4.0	1.8
16	18.0	17.6	15.0	16.5	18.0	17.0	1.3	0.6
20	13.7	14.4	12.0	13.0	14.0	13.4	0.9	0.4
24	10.1	10.5	11.0	8.6	13.0	10.6	1.6	0.7
30	7.1	5.0	9.4	5.0	7.0	6.7	1.8	0.8
36	5.6	3.1	4.0	2.0	1.2	3.2	1.7	0.8
48	1.8	1.8	2.5	1.0	1.0	1.6	0.6	0.3

Fig. 22 Plasma levels of CTRX



11.5 (10.5), AUC (hr·μg/ml) : 996 (1,027) であった (Table24, 25)。

これらの薬動力学的パラメータを用い, CTRX1.0g点滴静注時の血漿中濃度推移をシュミレートした。血漿中濃度は, 点滴終了時に最高値を示し, 1時間点滴では約100μg/mlの濃度を示す事が予測された。また2時間点滴では約90μg/ml, 3時間点滴では約80μg/mlの最高血漿中濃度を示し, その後, 緩やかに減少される事が推定された (Fig.24)。

4) 生体内代謝

CTRX投与後のヒト尿を用い, TLC, bioautogramにて検討した結果, いずれの検体もRf値0.7に抗菌活性を有する単独なスポットを認め, CTRXの標準物質のRf値と一致し, その他には, 抗菌活性を有するスポットを認めなかった (Fig.25)。したがって, 本剤は生体内で抗菌活性を有する代謝産物に代謝される事なく尿中に排泄される事を確認した。

Table 22 Urinary excretions of CTRX

1.0 g iv. Bioassay

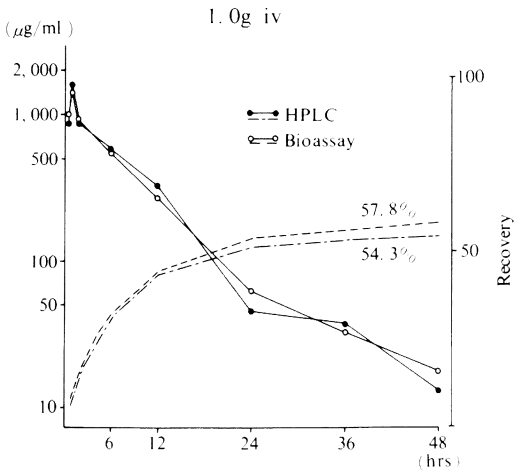
	H.K. (15.2 mg/kg)			I.N. (11.8 mg/kg)			S.K. (11.2 mg/kg)			F.T. (15.4 mg/kg)			K.M. (19.2 mg/kg)			Mean (14.6 mg/kg)	
(hrs)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(mg)
1/2	420	200	84	800	150	120	400	185	74	1,840	45	82.8	1,900	40	76	1,072	87.3
1	1,400	35	49	1,120	30	33.6	320	32	10.2	2,150	30	64.5	2,200	20	44	1,438	40.3
2	1,100	65	71.5	840	70	58.8	680	65	44.2	680	50	34	1,400	48	67.2	940	55.1
4	760	180	136.8	148	435	64.4	400	172	68.8	1,200	90	108	380	120	45.6	578	84.7
6	700	120	84	460	140	64.4	136	400	54.4	860	60	51.6	580	80	46.4	547	60.2
8	300	195	58.5	156	250	39	460	185	85.1	510	95	48.5	660	98	64.7	417	59.2
10	300	210	63	184	130	23.9	400	100	40	360	85	30.6	205	115	23.6	290	36.2
12	170	60	10.2	136	120	16.3	380	105	39.9	500	70	35	155	125	19.4	268	24.2
16	280	230	64.4	125	225	28.1	145	190	27.6	850	144	122.4	105	255	26.8	301	53.9
20	86	220	18.9	60	310	18.6	72	475	34.2	155	95	14.7	115	175	20.1	97.6	21.3
24	59	465	27.4	42	405	17	49	580	28.4	8.2	120	1.0	150	120	18	61.6	18.4
26	44	150	6.6	10	516	5.1	53	240	12.7	15.5	310	4.8	74	75	5.6	39.3	7.0
28	30	155	4.7	30	160	4.8	27	240	6.4	70	100	7	66	95	6.3	44.6	5.8
30	20	175	3.5	9	385	3.3	24	240	5.8	100	80	8	65	70	4.6	43.6	5.0
33	18	200	3.5	5	500	2.5	10	535	5.4	62	130	8.1	100	80	8	39	5.5
36	9	320	2.9	6	350	2.1	20	165	3.3	90	110	9.9	34	130	4.4	31.8	4.5
45	9	550	4.7	6	400	2.4	12	620	7.1	32	300	9.6	30	420	12.6	17.8	7.3
48	5	185	0.9	14	285	3.8	10	225	2.2	27	60	1.6	28	45	1.3	16.8	2.0
Re-covery	694.5 mg 69.5%			508.1 mg 50.8%			549.7 mg 55.0%			642.1 mg 64.2%			494.6 mg 49.5%			577.9 mg 57.8%	

Table 23 Urinary excretions of CTRX

1.0 g iv. HPLC

	H.K. (15.2 mg/kg)			I.N. (11.8 mg/kg)			S.K. (11.2 mg/kg)			F.T. (15.4 mg/kg)			K.M. (19.2 mg/kg)			Mean (14.6 mg/kg)	
(hrs)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(ml)	(mg)	(μg/ml)	(mg)
1/2	320	200	64	560	150	84	344	185	63.6	1,720	45	77.4	1,400	40	48	869	67.4
1	1,780	35	62.3	1,400	30	42	644	32	20.6	2,040	30	61.2	1,980	20	39.6	1,569	45.1
2	910	65	59.2	768	70	53.8	576	65	37.4	740	50	37	1,400	48	67.2	879	50.9
4	508	180	91.4	200	435	87	344	172	59.2	960	90	86.4	420	120	50.4	486	74.9
6	840	120	101	320	140	44.8	368	400	147.2	720	60	43.2	600	80	48	570	76.8
8	368	195	71.8	252	250	63	220	185	40.7	420	95	39.9	630	98	61.7	378	55.4
10	244	210	51.2	344	130	44.7	360	100	36	360	85	30.6	270	115	31.1	316	38.7
12	368	60	22.1	236	120	28.3	368	105	38.6	490	70	34.3	170	125	21.3	326	28.9
16	102	230	23.5	110	225	24.8	185	190	35.2	290	144	41.8	150	255	38.3	167	32.7
20	110	220	24.2	132	310	40.9	55	475	26.1	175	95	16.6	140	175	24.5	122	26.5
24	49	465	22.8	11	405	4.5	55	580	31.9	7.4	120	0.9	105	120	12.6	45.5	14.5
26	47	150	7.1	9	516	4.8	35	240	8.4	16	310	5	110	75	8.3	43.4	6.7
28	19	155	2.9	21	160	3.4	16	240	3.8	70	100	7	68	95	6.5	38.8	4.7
30	26	175	4.6	7	385	2.7	7	240	1.7	92	80	7.4	65	70	4.6	39.4	4.2
33	9	200	1.8	5	500	2.6	3	535	1.6	42	130	5.5	99	80	7.9	31.6	3.9
36	10	320	3.2	4	350	1.4	7	165	1.2	110	110	12.1	52	130	6.8	36.6	4.9
45	5	550	3.0	3	400	1.2	3	620	1.9	32	300	9.6	26	420	10.9	13.8	5.3
48	3	185	0.6	4	285	1.2	5	225	1.1	25	60	1.5	25	45	1.1	12.4	1.1
Re-covery	615.5 mg 61.6%			535.1 mg 53.5%			556.2 mg 55.6%			517.4 mg 51.7%			488.8 mg 48.9%			542.6 mg 54.3%	

Fig. 23 Urinary excretions of CTRX



4．組織内濃度

CTRX20mg/kg を SD 系ラットに筋注投与後の主要組織内濃度は腎に最も高濃度に移行し，次いで血清，心，肺，肝，脾，筋肉，および脳の順であった。腎においては投与後6時間でも1.8μg/g の濃度を示した（Table26, Fig.26）。

III．考　　案

CTRX の抗菌スペクトルは CPZ に類似しており，グラム陽性菌，グラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有する[1,7,16,17]。さらに，*P. aeruginosa*，嫌気性菌にまで抗菌力を有する第3世代のセファロスポリン系抗生物質である[8~12]。しかし，*S. faecalis* に対しては抗菌力は弱い[1]。外科病巣由来菌の中では，*S. aureus* に対しては，CPZ, CTX, CZX と同等であり LMOX より2～3段階優れた成績を示した[7~12]。*S. epidermidis* では，CPZ, CMZ と同等の抗菌力を示した[6,7]。*E.coli* に対しては，CTX, CZX より優れた成績を示した[9,10]。*K. pneumoniae* に対して

Table 24 Pharmacokinetic parameters of CTRX

1.0 g iv. Bioassay

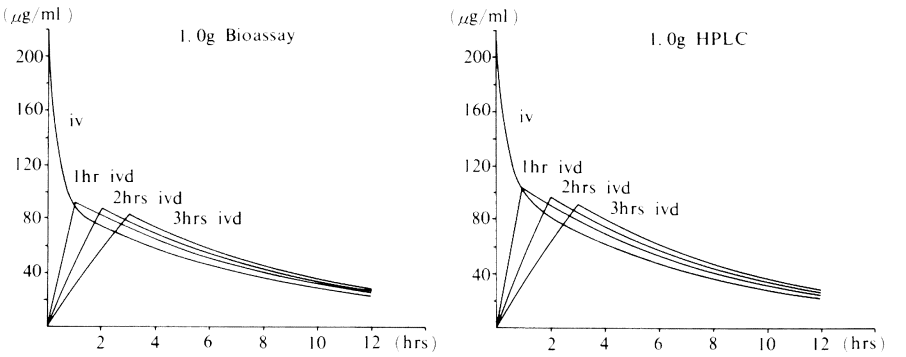
	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	Kel (hr^{-1})	$T_{1/2}$ (β) (hr)	Vd (liter)	AUC (hr·μg/ml)
H.K. (15.2 mg/kg)	1.47	0.80	0.24	8.60	11.4	1,012
I.N. (11.8 mg/kg)	2.06	1.74	0.19	8.18	11.1	1,029
S.K. (11.2 mg/kg)	1.57	1.41	0.14	10.5	13.3	1,103
F.T. (15.4 mg/kg)	1.02	0.82	0.23	7.14	11.2	855
K.M. (19.2 mg/kg)	1.41	0.82	0.28	7.35	10.3	946
Mean (14.6 mg/kg)	1.42	1.00	0.21	8.36	11.5	996

Table 25 Pharmacokinetic parameters of CTRX

1.0 g iv. HPLC

	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	Kel (hr^{-1})	$T_{1/2}$ (β) (hr)	Vd (liter)	AUC (hr·μg/ml)
H.K. (15.2 mg/kg)	1.05	0.64	0.24	8.42	10.5	1,065
I.N. (11.8 mg/kg)	1.13	1.15	0.19	7.70	10.2	1,049
S.K. (11.2 mg/kg)	0.81	0.70	0.17	9.55	13.5	959
F.T. (15.4 mg/kg)	1.41	1.42	0.20	7.03	10.3	952
K.M. (19.2 mg/kg)	1.21	1.24	0.21	6.73	8.7	1,066
Mean (14.6 mg/kg)	1.08	0.94	0.20	7.87	10.5	1,027

Fig. 24 Simulated serum levels of CTRX



は，CTX，CZX と同等であり，LMOX，CTT より優れた成績を示した[6~12]。*E. cloacae* に対しては，CPZ より優れ，LMOX と同等の成績を示した[7,8]。*S. marcescens* に対しては，菌量による影響をあまり受けず，二峰性を示したが，CZX と同等もしくは優れた成績を示した[9]。*P. mirabilis* に対しては，CTX，CZX と同等であり，LMOX より 2 段階優れた成績を示した[8~10]。*P. aeruginosa* に対しては，25μg/ml 以下の濃度で，90%以上の株の発育を阻止し，CPZ と同等であり，CFS より劣る成績を示した[5,7]。*B. fragilis* に対しては，CZX，CTX と同等であり，

CFX, CMZより優れ, LMOXより劣る成績を示した[4,6~12]。

その他の菌種では, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *Citrobacter*, *Proteus* indole(+), *Acinetobacter*, *Peptococcus*, および *Peptostreptococcus* に対しても適応が考えられる[1,16,17]。

特に本剤は, その広域スペクトルや, 好気性菌, 嫌気性菌に対しても抗菌力を有する事より, 複数菌感染polymicrobial infectionあるいは混合感染mixed infectionなどに対して第1選択剤となり得る。

吸収, 排泄に関してはCTRX1.0g静注時の成績は投与後5分で平均189μg/ml (bioassay), 186μg/ml (HPLC) の濃度を示し, 48時間後でも平均1.8μg/ml (bioassay), 1.6μg/ml (HPLC) の成績を示した。血中半減期は, β-phaseで8.06時間(bioassay), 7.62時間 (HPLC) と従来のセフェム系薬剤の中では最も長い薬剤と考えられる[1,4~12,15,18]。

尿中移行については, 1.0g投与時の成績では, 投与後1時間でピークとなり平均1,438μg/ml (bioassay),

Fig. 25 Bioautogram of CTRX

TLC : Silica gel 60 F_{254} (Merck)
EtOH : Ethylacetate : H_2O = 50 : 27 : 23
Test org. : *E. coli* NIHJ

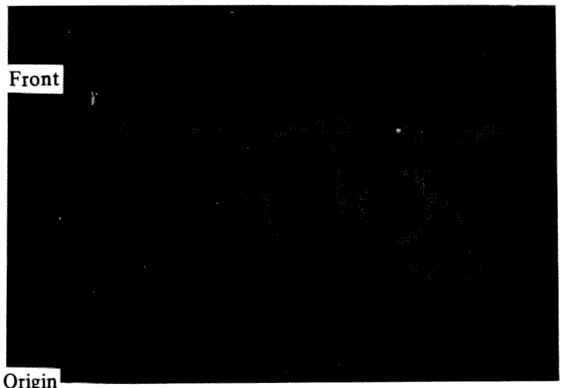


Fig. 26 Tissue concentrations of CTRX
20mg/kg im

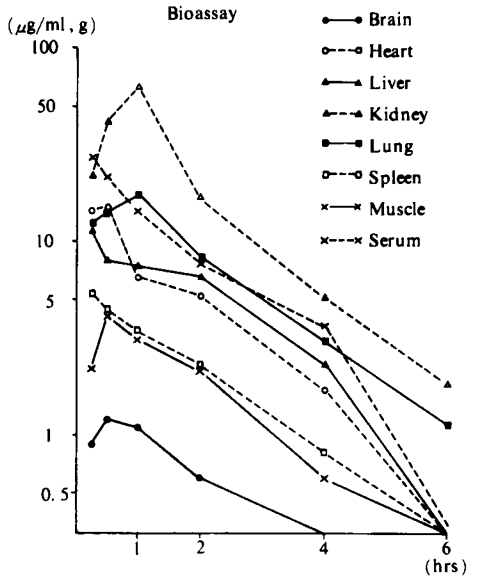


Table 26 Tissue concentrations of CTRX
20 mg/kg im. Bioassay

	1/4	1/2	1	2	4	6	12	24	(hrs)
Brain	0.9	1.2	1.1	0.6	Trace	N.D.	N.D.	N.D.	(μg/g)
Heart	14.7	15	6.6	5.2	1.7	Trace	N.D.	N.D.	(μg/g)
Liver	11.4	8	7.5	6.6	2.3	Trace	N.D.	N.D.	(μg/g)
Kidney	21.9	42	63	16.8	5.1	1.8	Trace	N.D.	(μg/g)
Lung	12.3	13.8	17.4	8.3	3.0	1.1	N.D.	N.D.	(μg/g)
Spleen	5.4	4.5	3.5	2.3	0.8	N.D.	N.D.	N.D.	(μg/g)
Muscle	2.2	4.1	3.1	2.3	0.6	N.D.	N.D.	N.D.	(μg/g)
Muscle (Inj.)	58.5	43	24	3.5	1.7	0.6	N.D.	N.D.	(μg/g)
Serum	27.5	21.5	14.5	8.4	3.6	0.2	N.D.	N.D.	(μg/ml)

1,569μg/ml (HPLC) の濃度に達し，48時間後でも，平均16.8μg/ml (bioassay)，12.4μg/ml (HPLC) の濃度を示し，48時間までの尿中回収率は57.8% (bioassay)，54.3% (HPLC) であった。本剤は尿中移行型の薬剤と考えられる。代謝に関しては本剤は生体内で代謝される事なく排泄される。臓器移行に関しては，腎，血清，心，肺，肝，脾の順に移行する[13,14]。胆汁中への移行に関しては，血中濃度よりも高濃度に移行する[1]。

腎機能障害時における血清中濃度の薬動力学的検討では，血中半減期(β-phase)が遅延する事が確認されたが，あまり影響は認められない[1]。

文　献

1) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム，Ceftriaxone (Ro13-9904)，仙台，1982
2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法(1968年制定，1974年改訂)。Chemotherapy 23(8)：1～2, 1975
3) 岩本英男，石山俊次：カップ法による検討。最新医学 27(2)：287～292, 1972
4) 石山俊次，中山一誠，岩本英男，岩井重富，鷹取睦美，川辺隆道，村田郁夫，大橋　満，水足裕子：Cefoxitinの抗菌力，吸収，排泄，代謝，臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 26(S-1)：389～399, 1978
5) 中山一誠，岩井重富，鷹取睦美，大橋　満，村田郁夫，秋枝洋三，水足裕子，石山俊次：新セファロスポリン系抗生物質Cefsulodin (SCE-129) の抗菌力，吸収，排泄，代謝，臓器移行性および臨床応用。Chemotherapy 27(S-2)：240～252, 1979
6) 石山俊次，中山一誠，岩本英男，岩井重富，鷹取睦美，川辺隆道，秋枝洋三，大橋　満，村田郁夫，水足裕子：新Cephamycin系抗生物質CS-1170の抗菌力，pharmacokinetics，臓器移行性，代謝と外科臨床応用。Chemotherapy 26(S-5)：381～393, 1978
7) 中山一誠，秋枝洋三，水足裕子，坂尾啓子，西本章子，川口　広，石山俊次：新半合成セファロスポリン系抗生物質Cefoperazone (T-1551) の抗菌力，吸収，排泄，代謝，臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28(S-6)：595～608, 1980
8) 中山一誠，秋枝洋三，田島華陽，岩井重富，川村弘志，川口　広，神野大乗，坂部　孝，石山俊次：新Oxacephem系抗生物質6059-Sの抗菌力，吸収，排泄，代謝，臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28(S-7)：606～620, 1980
9) 中山一誠，秋枝洋三，田島華陽，川村弘志，川口　広，西本章子，石山俊次：新セファロスポリン系抗生物質Ceftizoxime (CZX) の抗菌力，吸収，排泄，代謝，臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28 (S-6)　495～510, 1980
10) 中山一誠，秋枝洋三，川村弘志，川口　広，水足裕子，坂尾啓子，西本章子，石山俊次：新Cephalosporin系抗生物質Cefotaximeの抗菌力，吸収，排泄，代謝，臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28(S-1)　606～622, 1980
11) 中山一誠，秋枝洋三，田島華陽，川村弘志，川口　広，石山俊次：新セファロスポリン系抗生物質Cefmenoxime (SCE-1365) の抗菌力，吸収，排泄，代謝，臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 29(S-1)：617～631, 1981
12) 中山一誠，秋枝洋三，田島華陽，川村弘志，川口　広，石山俊次：新セファマイシン系抗生物質Cefotetan (YM09330) の抗菌力，吸収，排泄，代謝，臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 30(S-1)：770～785, 1982
13) ISHIYAMA, S.; I. NAKAYAMA, H. IWAMOTO, S. IWAI, M. OKUI & I. MATSUBARA: Absorption, tissue concentration and organ distribution of cefazolin. Antimicrob. Agents Chemoth.: 476～480, 1970
14) NAKAYAMA, I.; H. IWAMOTO, S. IWAI, H. MIZUASHI & S. ISHIYAMA: Comparative study of CS-1170 and cefoxitin: Absorption, distribution, and metabolism. Current Chemotherapy. Proceeding of the 10 th International Congress of Chemotherapy: 851～852, 1978
15) NAKAYAMA, I.; Y. AKIEDA, H. KAWAGUCHI & S. ISHIYAMA: Comparative Pharmacokinetic Study of Cefotetan (YM09330) and Moxalactam, Current Chemotherapy and Immunotherapy. Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy: 433～435, 1981
16) MITSUHASHI, S.; Y. SEKINE, M. ARISAWA, M. INOUE, J. OHSHIMA & H. B. MARUYAMA　Ceftriaxone (Ro 13-9904), a Long-Lasting Cephalosporin　Further Studies on the Mode of Antibacterial Action. Current Chemotherapy and Immunotherapy. Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy: 445～446, 1981
17) ARISAWA, M.; J. OHSHIMA, E. OSAWA, H. B. MARUYAMA & S. MITSUHASHI　Ro 13-9904, a new parenteral cephalosporin; antibacterial activity, β-lactamase susceptibility and inhibition of β-lactamases. 20th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Abstr. 94, 1980
18) STOECKEL, K.: Pharmacokinetics of Rocephin, a Highly Active New Cephalosporin with an Exceptionally Long Biological Half-Life. Chemotherapy 27(S-1)：42～46, 1981

FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFTRIAXONE (Ro 13-9904), A NEW CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC: ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION, METABOLISM AND DISTRIBUTION TO ORGANS

ISSEI NAKAYAMA, YOZO AKIEDA, HIROSHI KAWAMURA, HIROSHI KAWAGUCHI, EMIKO YAMAJI and SHUNJI ISHIYAMA
The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

Fundamental studies were conducted on ceftriaxone (Ro 13-9904).

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) has a broad spectrum against both gram-positive and gram-negative organisms, and is similar to that of cefoperazone.

CTRX was similar to 3rd generation cephalosporins in the activity against *S. aureus, S. epidermidis, E. coli, K. pneumoniae, E. cloacae, P. aeruginosa* and *B. fragilis.* And CTRX showed the stronger activity than 3rd generation cephalosporins against *S. marcescens* and *P. mirabilis.*

Plasma levels and urinary excretions of CTRX were determined with bioassay and HPLC in healthy adult volunteers after a single dose of 1.0 g by intravenous injection.

The results indicated that mean peak plasma levels of 189 μg/ml (bioassay) and 186 μg/ml (HPLC) were obtained after 5 minutes.

The peak urine concentrations were 1,438 μg/ml (bioassay) and 1,569 μg/ml (HPLC) after one hour and average of 57.8% (bioassay) and 54.3% (HPLC) of the administered were recovered in urine within 48 hours after dosing.

Pharmacokinetic parameters obtained from the data of plasma levels by HPLC were as follows: K_{12} (hr^{-1}) 1.08, K_{21} (hr^{-1}) 0.94, Kel (hr^{-1}) 0.29, $T_{1/2(\beta)}$ (hr) 7.87, Vd (L) 10.5, AUC (hr·μg/ml) 1,027.

Analysis of metabolites in human urine by TLC and bioautography demonstrated that CTRX was excreted without being metabolized.

Twenty mg/kg of CTRX was intramuscularly administered to SD strain rats and kidney level was the highest, followed by those in serum, heart, lung and liver.