

2. セファロニウムについて

遠藤 俊夫 (田辺製薬株式会社・生物研究所)

1. 開発の経緯

1966年にセファロチンから合成された Cefalonium⁸⁾ は 7-アミノセファロスポラン酸を母核とするセファロスポリン系抗生物質で、英国グラクソ社はその優れた抗菌活性ならびに物理的・化学的性質に着目して乾乳期乳房炎の治療および予防を目的とする乳房注入剤¹⁾を開発し、1976年に英国で発売した。本剤はペニシリン耐性を含む *Staphylococcus aureus*, streptococci および *Corynebacterium* などのグラム陽性菌のみならず *Escherichia coli* および *Klebsiella* などのグラム陰性菌にも強い抗菌力を有するため、多様化した乳房炎の起因菌に対応しうることが期待され、日本グラクソと田辺製薬が共同開発し、わが国の動物用医薬品として初めて承認されたセファロスポリン系抗生物質である。

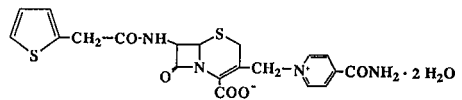
2. 各種名称

一般名：セファロニウム (略号 CEL)
 商品名：乾乳期用セプラビン
 化学名：(-)-(6R, 7R)-3-(4-carbamoyl-1-pyridiniummethyl)-8-oxo-7-(2-thienylacetamido)-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate dihydrate

3. 物理的・化学的性状

CEL の構造、分子式および分子量を図 1 に示した。主な物理的・化学的性状は次の通りである。

構造式



分子式

$C_{20}H_{18}N_4O_5S_2 \cdot 2H_2O$

分子量

494.54 (無水物; 458.51)

図 1 CEL の化学構造

白色～淡黄色の結晶性粉末で水酢酸に溶解易く、ジメチルスルホキシドにやや溶解易く、水およびメタノールに極めて溶解にくく、エタノールおよびエーテルにはほとんど溶解しない。

4. 毒性試験

1) 急性毒性

マウスおよびラットにおける CEL の急性毒性は弱く、各投与経路での LD₅₀ は表 1 に示すように、マウスおよびラットにおいて経口投与で 12 g/kg 以上、皮下投与で 2 g/kg 以上であり、腹腔内投与ではマウスにおいて雄が 4 g/kg 以上、雌が 3.4 g/kg、ラットにおいて雄が 3.6 g/kg、

表 1 急性毒性

動物種	性	LD ₅₀ (g/kg)		
		経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	>12.0	>2.0	>4.0
	♀	>12.0	>2.0	3.4(2.9-4.0)*
ラット	♂	>12.0	>2.0	3.6
	♀	>12.0	>2.0	2.7(2.3-3.1)*

* 95%信頼限界

(伊藤義彦ら⁹⁾)

雌が 2.7 g/kg であった。また、一般状態や体重の推移においても CEL 投与による明らかな変化を認めなかった⁶⁾。

2) 亜急性および慢性毒性

ラットに対する亜急性毒性を調べるため CEL を 4 週間混餌経口投与した結果、死亡例がなく、順調な発育を示し、かつ血液、血清、尿および臓器組織の諸検査で薬物の投与に関連すると考えられる異常所見も認められなかった。最大無作用量は、雄が 6000 mg/kg/日以上、雌が 5800 mg/kg/日以上と判断された³⁾。

ラットに対する慢性毒性を調べるために 13 週間 CEL を混餌経口投与した結果、亜急性毒性と同様に異常所見を認めなかった。最大無作用量は雄が 4400 mg/kg/日以上、雌が 4600 mg/kg/日以上と推察された⁴⁾。これらの成績から CEL は毒性の弱い薬物と考えられる。

3) 変異原性試験

修復試験および復帰変異試験（浅沼健太ら、畜安研：未発表）、染色体異常試験（山本誠二ら、畜安研：未発表）ならびに小核試験（武田 憲三ら、日本グラクソ：未発表）の成績から総合的に判断して CEL は変異原性を持たない化合物と結論された。

4) 催奇形性試験

胎児器官形成期の妊娠ラットに CEL を 20~200 mg/kg/日、11 日間経口投与したところ、妊娠動物および胎児に対して顕著な悪影響は認められず、胎児毒性ならびに催奇形性は陰性であった。

5. 細菌学的検討

1) 抗菌スペクトラム

CEL および対照薬剤の抗菌スペクトラムを表 2 に示した。CEL はセファゾリン (CEZ) と同様にグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを示す。グラム陽性菌についてみると CEL は *S. aureus*, *Micrococcus luteus* および *Bacillus subtilis* に強い抗菌力を有するものの、*Enterococcus faecalis* に対しては強い抗菌力を示さない。グラム陰性菌についてみると *E. coli*, *K. pneumoniae* および *Proteus mirabilis* には強い抗菌力を有するものの、*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* および *Pseudomonas aeruginosa* には CEZ と同様に抗菌力を持たない²⁾。

2) 臨床分離株に対する抗菌力

牛乳房炎由来株に対する CEL の抗菌力を MIC の範囲および MIC₉₀ で表 3 に示した。CEL はグラム陽性菌においては、*E. faecalis* を除く *S.*

表 2 CEL および対照薬剤の抗菌スペクトラム

菌 株	MIC (μg/ml)						
	CEL	CEZ	PCG	MCIPC	CP	OTC	KM
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.05	0.2	0.05	0.2	3.13	0.39	0.78
<i>S. aureus</i> 199 R	0.1	0.2	3.13	0.2	3.13	>100	3.13
<i>E. faecalis</i> CN-478	25	25	1.56	25	3.13	0.39	50
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.2	0.2	≤0.025	0.39	3.13	0.39	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.1	0.39	≤0.025	0.2	0.78	0.39	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	0.78	50	>100	6.25	0.39	3.13
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-823	100	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-238	1.56	0.78	>100	>100	>100	>100	3.13
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	3.13	0.78	50	>100	3.13	0.78	3.13
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	3.13	6.25	3.13	>100	6.25	100	3.13
<i>C. freundii</i> GN-346	>100	>100	>100	>100	>100	>100	3.13
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	>100	>100	>100	>100	3.13	6.25	6.25
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	100	>100	>100	>100	50	12.5	1.56
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	>100	>100	>100	>100	100	25	100

供試薬剤の略号は本会制定の略号によった（以下の各図表も同じ）。（遠藤俊夫ら²⁾）

表 3 牛乳汁由来菌に対する CEL の抗菌活性

菌種	株数	MIC (μg/ml)		
		最小	最大	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	370	≤0.006	1.56	0.09
CNS	1235	≤0.006	>100	0.09
<i>S. dysgalactiae</i>	10	≤0.006	0.02	0.01
<i>S. uberis</i>	63	≤0.006	0.39	0.07
<i>S. acidominimus</i>	13	≤0.006	0.39	0.31
<i>E. faecalis</i>	62	≤0.006	50	41.39
<i>A. viridans</i>	17	0.1	1.56	0.90
<i>C. bovis</i>	237	0.013	0.39	0.09
<i>E. coli</i>	24	0.78	25	1.54
<i>P. mirabilis</i>	10	3.13	3.13	3.13
<i>Pseudomonas</i> spp.	25	50	>100	>100

(遠藤俊夫ら, 社内資料)

aureus, coagulase-negative staphylococci(CNS), *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Aerococcus viridans* および *Corynebacterium* に対して MIC₉₀ が 0.9 μg/ml 以下, また, グラム陰性菌においては *Pseudomonas* を除く *E. coli* および *P. mirabilis* に対して MIC₉₀ が 3.13 μg/ml 以下で強い抗菌力を有した。

乳房炎の primary pathogen である *S. aureus* ならびに *E. coli* に対する CEL およびペニシリン G (PCG) を始めとする対照薬剤の抗菌活性を図 2 および 3 にそれぞれ示した。CEL の *S. aureus* 370 株に対する MIC は 0.05 μg/ml をピークに ≤0.006 から 1.5 μg/ml に分布し, 供試薬剤の内でも最も高い抗菌活性を示した。また, 同

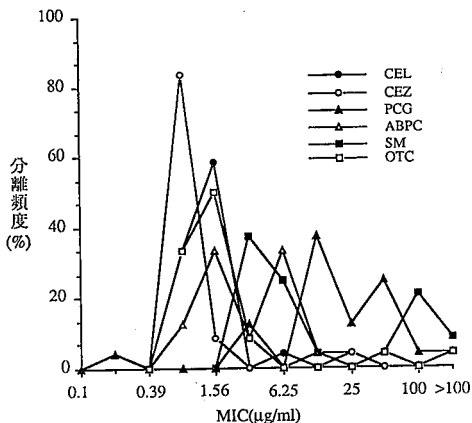


図 3 乳汁由来 *E. coli* に対する各種薬剤の MIC 分布 (遠藤俊夫ら, 社内資料)

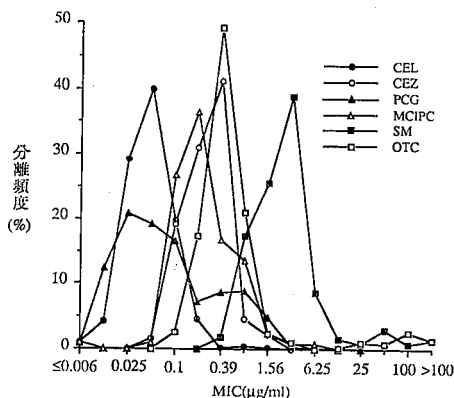


図 2 乳汁由来 *S. aureus* に対する各種薬剤の MIC 分布 (遠藤俊夫ら, 社内資料)

じセファロスポリン系薬剤であるセファゾリン (CEZ) の MIC は 0.39 μg/ml をピークに 0.05 から 6.25 μg/ml に分布した。ペニシリン系薬剤のうち, PCG の MIC は ≤0.006 から 12.5 μg/ml に分布したものの, 0.2 μg/ml 以上の株が 31%を占めた。

E. coli 24 株に対する各種薬剤の抗菌力は, セファロスポリン系の CEL および CEZ が供試薬剤の内でも最も強く, 次にオキシテトラサイクリン (OTC), アンピシリン (ABPC) の順で, ストレプトマイシン (SM) に対しては 24 株中 8 株が耐性と考えられた。なお, CEL の MIC は供試株の 92% が 0.78 および 1.56 μg/ml に分布

表 4 CEL と対照薬剤の β -ラクタマーゼに対する安定性

酵素産生菌株	型	相対的加水分解速度			
		PCG	CER	CEL	CEZ
<i>S. aureus</i> 150	PCase V	100	ND	<1.7	<2.4
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-823	PCase I	100	ND	10.6	2
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-238	PCase II	100	ND	15	11
<i>P. vulgaris</i> GN-76/C-1	CXase	ND	100	89.7	194.4
<i>P. rettgeri</i> GN-624	CSase	ND	100	25.6	91.6
<i>C. freundii</i> GN-346	CSase	ND	100	80.3	65.8

ND: 測定せず

(遠藤俊夫ら²⁾)

した(遠藤俊夫ら, 社内資料)。

3) β -ラクタマーゼに対する安定性

CEL は表 4 に示すように, *S. aureus* 150 の産生する V 型ペニシリナーゼ PCase に CEZ と同様安定であったものの, *E. coli* ML-1410 RGN-823 の産生する I 型 PCase によって PCG の約 1/10 の速度で, また *E. coli* ML-1410 RGN-238 の産生する II 型 PCase によって PCG の約 1/7 の速度で加水分解された。一方, グラム陰性菌の産生するセファロスポリナーゼ (CSase) およびオキシミノセファロスポリナーゼ (CXase) には CEZ と同様に不安定であった²⁾。

6. 吸収・分布・排泄

吸収・分布・排泄試験および 8. の項で述べる残留試験における体組織および体液内濃度の測定は *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を試験菌とするディスク法によった。

1) 血中濃度と生物学的半減期

去勢仔牛に CEL を 0.5 mg/kg となるよう点滴静注後 5 分目の血清中濃度は 0.49 $\mu\text{g/ml}$ で, 以後約 43 分の生物学的半減期で減少し, 5 時間目には検出限界 (0.01 $\mu\text{g/ml}$) 以下となった(浅沼健太ら, 畜安研: 未発表)。

2) 体組織および体液への移行性

0.5 mg/kg 点滴静注後の去勢仔牛における CEL の体内分布を表 5 に示した。主要臓器組織内濃度は, 投与後 0.5 時間目において腎臓で最も高く, 次いで肝臓=第 4 胃, 次に肺=心臓=筋肉=空腸=盲腸で, その他の組織は検出限界 (0.01

表 5 0.5 mg/kg 点滴静注した去勢仔牛における CEL の体内分布 ($\mu\text{g/g}$)

部 位	経過時間 (hr)		
	0.5	4	120
肝 臓	0.03	0.01	*
脾 臓	—	*	*
腎 臓	0.32	0.04	*
肺 臓	—	*	*
肺	0.02	—	*
心 臓	0.02	*	*
筋 肉	0.02	*	*
脂 肪	*	*	*
リンパ節	—	*	*
第 1 胃	*	*	*
第 2 胃	*	*	*
第 3 胃	*	*	*
第 4 胃	0.03	—	*
十二指腸	—	*	*
空 腸	0.02	—	*
盲 腸	0.02	*	*
結 腸	—	—	*
胆 汁	0.16	0.13	*
血 清	0.18	0.01	*
尿	142.54	9.39	*

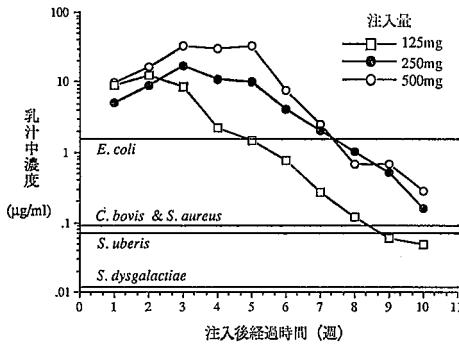
* 検出限界以下 — 測定せず

(浅沼健太ら, 畜安研)

$\mu\text{g/g}$, 但し, 胆汁における検出限界は 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また, 何れの組織においても 120 時間目に検出限界以下となった。

尿中濃度は投与後 0.5 時間目に 142.5 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度で, 4 時間目には 9.4 $\mu\text{g/ml}$ に減少し, 胆汁中濃度は 0.5 時間目に 0.16 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間目に 0.13 $\mu\text{g/ml}$ で, ともに 120 時間目には検出限界以下となった。

このように尿中濃度が胆汁中濃度に比べて著し



(注) 横線はそれぞれの菌種に対する MIC₉₀ を表わす

図 4 乳汁中濃度と乳汁由来菌に対する CEL の MIC₉₀ (鶴谷春夫ら, 帯広大)

く高かったこと、および腎臓中濃度が高いことから本剤の主排泄経路は腎臓で、極めて急速に尿中から排泄されると考えられた(浅沼健太ら, 畜安研:未発表)。

3) 乳汁中濃度

乾乳前の最終搾乳後に1分房当り125, 250および500mgのCELを全分房に注入した場合における乳汁中濃度の推移と乳汁由来菌種に対するCELのMIC₉₀との関係を図4に示した。なお、薬剤感受性試験に供試した菌種と菌株数は、それぞれ *S. aureus* 370株, *S. dysgalactiae* 10株, *S. uberis* 63株, *C. bovis* 237株および *E. coli* 24株であった。

乳汁中濃度は注入後2~3週目で最も高く、最高濃度は125mg注入が12.7 μg/ml, 250mg注入が17.2 μg/ml, 500mg注入が33.7 μg/mlで、以後何れも生物学的半減期0.9週で減少した。*S. dysgalactiae*, *S. uberis*, *C. bovis* および *S. aureus* に対しては125mg以上の注入で、*E. coli* に対しては250mg以上の注入でMIC₉₀以上の乳汁中濃度が、それぞれ最適乾乳日数と言われる55~60日を超えて、あるいはそれに近い期間で維持された(鶴谷春夫ら, 帯広大:未発表)。

4) 排泄

ラットに静注後24時間の尿中回収率は67~69%で、その約80%が投与後2時間以内に排泄された(前沢功ら, 社内資料)。

7. 臨床試験

臨床試験は帯広畜産大学⁹⁾, 北海道農業共済組合連合会家畜臨床講習所⁷⁾, 千葉県農業共済組合連合会家畜臨床研修所¹¹⁾でそれぞれ実施された。注入量は1分房当りCEL 250mg, 注入時期は乾乳前の最終搾乳後とした。供試頭数は157頭, 治療試験の供試分房数は304分房, 予防試験の供試分房数は303分房, 計607分房を試験に供試した。なお、最終搾乳後に行った細菌検査によって、乳汁中の細菌数が250 CFU/ml以上の場合には治療試験とし、250 CFU/ml未満の場合には感染予防試験とした。

1) 薬効評価基準

薬剤注入前の乳汁中菌数が1菌種当り250 CFU/ml以上の分房を感染分房と判定し、この分房については日本化学療法学会のUTI薬効評価基準¹⁰⁾を参考に作成した表6に示す薬効評価基準に

表 6 薬効評価基準

1) 細菌学的効果判定基準

		交代菌	
		<250*	≥250
残存する 注入前分離菌	<250	消失	菌交代
	≥250	不変	不変

* 乳汁中細菌数; CFU/ml

2) CMT 変法による判定基準

		分娩後			
		乳房炎	疑い	再検査	陰性
注 入 前	乳房炎	不変	不変	改善	正常化
	疑い	不変	不変	不変	正常化
	再検査	不変	不変	不変	不変
	陰性	不変	不変	不変	不変

3) 臨床効果の判定基準

		CMT 変法による評価		
		正常化	改善	不変
細菌学的効果	消失	著効	有効	有効
	菌交代	有効	有効	無効
	不変	無効	無効	無効

従い、薬剤注入前と分娩後に行った細菌検査および CMT 変法による乳汁検査結果を比較して細菌学的効果および臨床効果を判定した。また、薬剤注入前の乳汁中菌数が 250 CFU/ml 未満の分房については先に述べたように予防効果を判定した。すなわち、分娩後の採材時に新たに 250CFU/ml 以上の菌が分離された場合を新たな感染、250 CFU/ml 未満であった場合を予防効果ありと判定した。

2) 臨床成績

臨床試験成績を表 7 に示した。最終搾乳時（薬剤注入前）に感染分房であった供試 304 分房における細菌学的効果は菌消失が 221 分房、菌交代が 48 分房、不変が 35 分房で、菌消失率は 88.5% であった。次に、これら 304 分房のうち、細菌学的効果と CMT 変法による評価の判定が可能であった 300 分房における臨床効果は、著効が 122 分房、有効が 116 分房、無効が 62 分房で、有効率が 79.3% であった。

最終搾乳時（薬剤注入前）に非感染分房であっ

表 7 臨床成績
細菌学的効果

供試数	菌消失	菌交代	不変	消失率(%)
304*	221	48	35	88.5
臨床効果				
供試数	著効	有効	無効	有効率(%)
300	122	116	62	79.3
予防効果				
供試数	感染	非感染	有効率(%)	
303	59	244	80.5	

* 分房数

(佐藤輝夫⁷⁾, 鶴谷春夫⁹⁾, 吉田正明¹¹⁾)

表 8 主要起因菌に対する CEL の細菌学的効果

菌種	株数	菌消失	存続	消失率(%)
<i>S. aureus</i>	56	52	4	92.9
CNS	148	123	25	83.1
<i>S. uberis</i>	20	20	0	100.0
<i>C. bovis</i>	73	71	2	97.3

(佐藤輝夫⁷⁾, 鶴谷春夫⁹⁾, 吉田正明¹¹⁾)

た 303 分房において、新たな感染が 59 分房、非感染のままが 244 分房で、予防効果の有効率は 80.5% であった。

臨床試験における起因菌の菌種別消失率を主要起因菌に限って表 8 に示した。消失率は *S. aureus* が 92.9%, CNS が 83.1%, *S. uberis* が 100%, *C. bovis* が 97.3% であった。

これらの症例の一部は無投与群を対照に行われ、その成績は次の通りであった。すなわち、臨床効果は、CEL が供試 84 分房中、著効 35 分房、有効 30 分房で有効率 77.4%, 無投与が供試 15 分房中、著効 3 分房、有効 2 分房で有効率 33.3%, 予防効果は、CEL が供試 42 分房中、有効 37 分房で有効率 88.1%, 無投与が供試 9 分中、有効 5 分房で有効率 55.6% であり、臨床効果および予防効果の有効率は無投与群と比べて CEL 投与群が高かった。

8. 残留試験

1) 臓器組織内濃度

CEL を全分房に 500 mg 1 回注入した乾乳牛の注入後 26~35 日目における臓器組織内濃度は乳房を除いて何れも検出限界 (0.01 µg/g) 以下で、吸収された CEL は特定の臓器組織に長期間残留しないと結論された (中村晃ら, 畜安研: 未発表)。

2) 分娩後の乳汁中残留

乾乳前の最終搾乳後に CEL 250 mg を妊娠中の乳用牛 74 頭の全分房に 1 回注入し、分娩後、分

表 9 250 mg 注入した場合の分娩後における CEL の乳汁中残留

乾乳日数	分娩後経過日数			
	0-3	5-6	7-10	14-15
≤32	1/4*	1/4	0/4	0/4
37	3/8	0/7	0/8	0/8
40-60	13/84	1**/82	0/84	0/84
≥61	8/162	0/161	1**/160	0/163

* CEL 残留が認められた分房/全検査分房

** 前回の検査では検出されず、1 時点のみ微量検出された分房 (鶴谷春夫ら, 帯広大)

房毎に乳汁中濃度を測定して調べた残留性を表 9 に示した。乾乳日数が32日以下の場合、分娩後5～6日目に4分房中1分房に残留が認められたが、注入後の乾乳日数が37日以上の場合、分娩後5日目以降において CEL が残留する可能性は殆どないと考えられた。また、分娩後の乳汁中濃度は乳量などに影響されると考えられるものの、乾乳日数にも強く影響されることが明らかとなった(鶴谷春夫ら, 帯広大: 未発表)。

9. 安全性試験

泌乳牛の乳房内に CEL 製剤を 3g (常用量,

CEL として 250 mg) 注入して乳房の臨床所見, 乳汁検査所見および乳量をを指標に乳房に対する刺激性を, また, 乾乳牛の乳房内に CEL 製剤を 3g 及び 6g 注入して一般性状ならびに血液学的, 血清生化学的および尿検査所見を指標に全身の影響を調べたところ, 本剤に起因する異常は認められなかった(中尾敏彦ら, 酪農学園大: 未発表)。

10. 参 考

CEL の製剤名と承認事項および使用上の注意は表10に示す通りである。

表 10 製剤名, 承認事項および使用上の注意

製剤名	乾乳期用セプラビン
製造所名	ピットマン・ムーア社
成 分	1 容器 (3g) 中 セファロニウム 250 mg (力価) 食用青色1号 25 mg
効 能	有効菌種; ブドウ球菌 レンサ球菌 コリネバクテリウム 大腸菌 クレブシエラ
効 果	適応症; 牛 乾乳期乳房炎
用法, 用量	乾乳期初期に1分房当りセファロニウムとして 250 mg (力価) (本剤1容器分) を注入する。
使用上の注意	1. 注入ノズルは無菌的に取り扱うこと。 2. 本剤を注入するときは乳頭を十分に消毒すること。 3. 本剤は泌乳期の乳牛には使用しないこと。 4. 本剤は分娩予定40日前からは使用しないこと。 5. 休業期間; 本剤投与後下記の期間は食用に供する目的で出荷を行わないこと。牛; 30日
有効期間	製造後36カ月

文 献

1) Curtis, R. et al. 1977: A cerate containing cephalonium for the prophylaxis of dry udder infections in dairy cows. Vet. Rec., 100, 557-560.
2) 遠藤俊夫ら. 1985: 乳房炎治療用セファロsporin「セファロニウム」の細菌学的検討. 獣医畜産新報, No. 767, 10-14.
3) 橋詰昌美ら. 1984: Cephalonium のラットにおける亜急性毒性試験. 月刊動薬, 4 (12), 1-10.
4) 橋詰昌美ら. 1984: Cephalonium のラットにおけ

る慢性毒性試験. 月刊動薬, 4 (12), 11-20.
5) 橋詰良一ら. 1985: Cephalonium のラットにおける催奇形性試験. 月刊動薬, 5 (2), 1-9.
6) 伊藤義彦ら. 1984: Cephalonium のマウス及びラットにおける急性毒性試験. 月刊動薬, 4 (11), 1-5.
7) 佐藤輝夫ら. 1986: セファロsporin系抗生物質セファロニウムによる乾乳期の牛乳房炎の治療および予防. 獣医畜産新報, No. 778, 17-22.
8) Spencer, J. L. et al.: Chemistry of cephalosporin antibiotics VIII. Synthesis and structure-

- activity relationships of chephaloridine analogues. Antimicrob. Agents and Chemotherap.-1966, 1967. 573-580.
- 9) 鶴谷春夫ら. 1985: 乾乳期における牛乳房炎の予防ならびに治療に関する研究, 北獣会誌, 29, 246
- 10) UTI 研究会. 1986: UTI 薬効評価基準. Chemotherapy. 34, 408-441.
- 11) 吉田正明ら. 1986: SN-403 による乾乳期牛乳房炎の治療および予防. 家畜診療, No. 273, 26-32.

Cefalonium

Toshio ENDO

(Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku, Co., Ltd.)

The first cephalosporin antibiotic to be licensed as a drug for animals in Japan, cefalonium, was formulated as a long-active intramammary cerate for the infusion of dairy cows at the beginning of the dry period.

This antibiotic was found to be very potent *in vitro* against a wide variety of Gram-positive and Gram-negative bacteria including penicillin-resistant and penicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, streptococci and *Escherichia coli* isolated from cow's milk. It showed rapid bacteriocidal effects and its stability to bacterial β -lactamase was nearly equivalent to that of cefazolin.

For 8 weeks after the infusion cefalonium persisted in udder secretions over the MIC₉₀ values against various bacteria isolated from cow's milk.

Three hundred and four quaters of 157 cows infected with *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Streptococcus uberis*, *Corynebacterium bovis* and others were infused with cefalonium after the last milking of lactation. These pathogens were eradicated from 269 quaters and the eradication rate was 88.5%. Clinical evaluations were made in 300 quaters according to the modified Japanese UTI Committee's criteria. The therapeutic effect of cefalonium in mastitis was excellent in 122 quaters (40.7%) and moderate in 116 quaters (38.7%).

Two hundred and forty-four quaters of 304 uninfected ones at drying off were free from infection after calving.

The antibiotic was not detected in 252/254 quater samples at the fifth and sixth day after calving.

討 論 (座長：松浦健二)

質問 (鈴木 昭, 北里大学): 乾乳期以外の乳房炎 (*S. aureus*) に対して効果はどうか。

答 (遠藤俊夫, 田辺製薬): 効果はあると考えます。

基剤の関係で本剤は泌乳期に用いられる場合, 乳汁中の残留がかなり長いと考えます。

質問 (松浦健二, 麻布大): セファロニウムの泌乳期

用を製造しないか

答 (遠藤俊夫, 田辺製薬): 泌乳期用に適当な排泄の早い基剤では CEL の製剤化が難しいために製造されない。

答 (大島 慧, 田辺製薬): CEL は排出の早い泌乳

期用注入剤向きの基剤では製剤化しにくいために, 泌乳期用製剤は作られていません。

既存の泌乳期用製剤が無効な泌乳期乳房炎に CEL 製剤を臨床応用している例があるが, その場合には奏効するか, 残留期間がやや長いことを覚悟する必要がある。