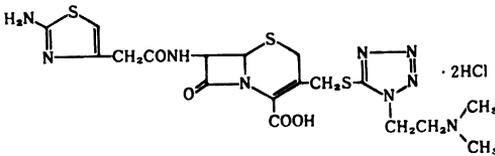


新しい cephalosporin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用と細菌学的評価

五島 達智子・小川 正俊・辻 明良・金子 康子・桑原 章吾
東邦大学医学部微生物学教室

新規抗生物質、セファロスポリン剤として新しく開発された Cefotiam (CTM, SCE-963) の化学名は、7 β -[2-(2-aminothiazol-4-yl) acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl] thio] methyl]-ceph-3-em-4-carboxylic acid, dihydrochloride, 構造式は次のようである。

Chemical structure of CTM



CTM は従来の cephalosporin 剤に比べ、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対して、*in vitro*, *in vivo* ともにすぐれた抗菌力を示すといわれている。

本剤の抗菌作用の特徴を Cefazolin と比較検討したので報告する。

実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存株および臨床材料より分離されたグラム陽性菌、グラム陰性菌を使用した。

2. 薬 剤

CTM (820 μ g/mg) 武田薬品

Cefazolin (CEZ, 934 μ g/mg) 藤沢薬品

3. 薬剤感受性測定法

日本化学療法学会 MIC 測定標準法にしたがって行った¹⁾。

4. β -Lactamase に対する安定性

P. mirabilis GN 79株 (PCase 型) および *C. freundii* GN 346株 (CSase 型) を用い、37°C 一夜培養後集菌し、超音波破壊後、遠心上清を酵素液として使用した。

各基質は 50 μ g/ml とし、37°C で 1 時間反応させた。

100°C、1 分の加熱処理後、残存力価を bioassay にて測定した。

5. 殺菌作用

E. coli C-11 株を用いた普通ブイオン培養液を 10⁶ cells/ml になるように希釈し、1 時間振盪培養後、薬剤を添加した。

薬剤は 10⁶ cells/ml 菌液接種における MIC の 1/4, 1/2, 1, 2, 4 倍をそれぞれ作用させ、経時的に培養液を採取し、生菌数を測定した。

6. マウス実験感染における防御効果

マウスは ICR 系、雄、体重 19 \pm 1 g を用い、*E. coli* No. 52 株、*E. coli* No. 57 株、*E. coli* No. 85 株、*E. coli* No. 93 株、*E. coli* No. 121 株、*E. coli* HI 54 株、*E. coli* C-11 株を感染菌とし、腹腔内に感染させ、1 時間後に皮下投与にて CTM, CEZ による治療を行った。

マウスの生死により効果を判定し、感染後 5 日目の生存率から ED₅₀ を算出した。

ED₅₀ の計算方法は VAN DER WAERDEN method にて計算した。

7. マウス血清中濃度測定法

ICR 系マウスを用い、CTM, CEZ を 0.5 mg/mouse, 0.25 mg/mouse, を皮下投与したのち、5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間後に採血し、それぞれの血清中濃度を薄層平板カップ法により測定した。

実験成績

1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌、グラム陰性菌に対する抗菌力を CEZ と比較した成績を Table 1, 2 に示した。

S. aureus, *S. epidermidis* および *Bacillus* などのグラム陽性菌に対して CTM は CEZ より抗菌力が劣るが、グラム陰性桿菌のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Shigella* などに対しては CEZ より抗菌力が強い。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された *S. aureus* 19 株、*E. coli* 20 株、*K. pneumoniae* 20 株、*P. mirabilis* 20 株、*P. vulgaris* 4 株、*P. morgani* 13 株、*P. rettgeri* 13 株、*P.*

Table 1 Antibacterial spectra of CTM and CEZ

Test organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	CTM	CEZ
<i>S. aureus</i> 209-P	0.78	≤ 0.19
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.78	0.39
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	1.56	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	≤ 0.19
<i>B. anthracis</i>	12.5	0.39
<i>E. coli</i> ATCC 25922	6.25	25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i> Araki	6.25	6.25
<i>Shigella</i> 103 R	≤ 0.19	1.56
<i>Shigella</i> MZ 3a	12.5	12.5
<i>S. typhi</i> S 60	12.5	12.5
<i>S. paratyphi</i> B	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> 1	>100	>100
<i>P. morganii</i> 1	100	100
<i>P. rettgeri</i> 13	>100	>100
<i>P. inconstans</i> 10	100	>100
<i>S. marcescens</i> 16	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> ATCC 13525	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081	>100	>100
<i>P. putida</i> ATCC 17464	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> IID 1167	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	>100	>100

Inoculum size : 10^6 cells/ml

inconstans 20株, *E. cloacae* 20株, *S. marcescens* 20株, *P. aeruginosa* 20株の感受性分布を CTM, CEZ の 2 薬剤について, 同時に比較した MIC 分布を Fig. 1~11に示した。

S. aureus に対する CTM の抗菌力は, 抗菌スペクトルでみられたと同様, CEZ より弱い。

E. coli では 10^6 cells/ml 菌液接種で CTM の MIC ピークは, $0.39 \mu\text{g/ml}$ で, CEZ の $1.56 \mu\text{g/ml}$ より抗菌力が強く, *K. pneumoniae* では $0.78 \mu\text{g/ml}$ のピークを示し, CEZ の $1.56 \mu\text{g/ml}$ より感性に分布している。

P. mirabilis では 10^8 cells/ml 菌液接種では両剤の差はないが, 10^6 cells/ml 菌液接種で CTM は, 20株中19株が $0.78 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, CEZ では $12.5 \mu\text{g/ml}$ がピークで, CTM の抗菌力が強い。

Table 2 Antibacterial spectra of CTM and CEZ

Test organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	CTM	CEZ
<i>S. aureus</i> 209-P	0.39	≤ 0.19
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.39	≤ 0.19
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.39	≤ 0.19
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.39
<i>B. anthracis</i>	3.12	0.39
<i>E. coli</i> ATCC 25922	≤ 0.19	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.19	1.56
<i>K. pneumoniae</i> Araki	0.19	1.56
<i>Shigella</i> 103 R	≤ 0.19	0.78
<i>Shigella</i> MZ 3a	≤ 0.19	1.56
<i>S. typhi</i> S 60	1.56	1.56
<i>S. paratyphi</i> B	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	25	25
<i>P. vulgaris</i> 1	>100	>100
<i>P. morganii</i> 1	0.39	25
<i>P. rettgeri</i> 13	0.39	50
<i>P. inconstans</i> 10	3.12	>100
<i>S. marcescens</i> 16	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> ATCC 13525	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081	>100	>100
<i>P. putida</i> ATCC 17464	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> IID 1167	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	50	25

Inoculum size : 10^6 cells/ml

P. vulgaris は試験株が4株のみであったが, すべて耐性を示した。

P. morganii は, CTM に対し CEZ よりも感受性が高いが, 耐性値を示す株もみとめられた。

P. rettgeri の感受性パターンは13株の成績であるが, 他の *Proteus* と異なり, 感性と耐性の2峰性を示した。

P. inconstans では 10^6 cells/ml 菌液接種で20株全てが CTM の $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されたが, CEZ では20株中18株に $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。

E. cloacae における CTM の MIC 分布域は広く, CEZ では2峰性を示した。しかし 10^6 cells/ml 菌液接種で CTM の感受性分布は CEZ より感性側であった。

S. marcescens, *P. aeruginosa* に対しては両剤とも抗菌力は認められなかった。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. aureus 19 strains

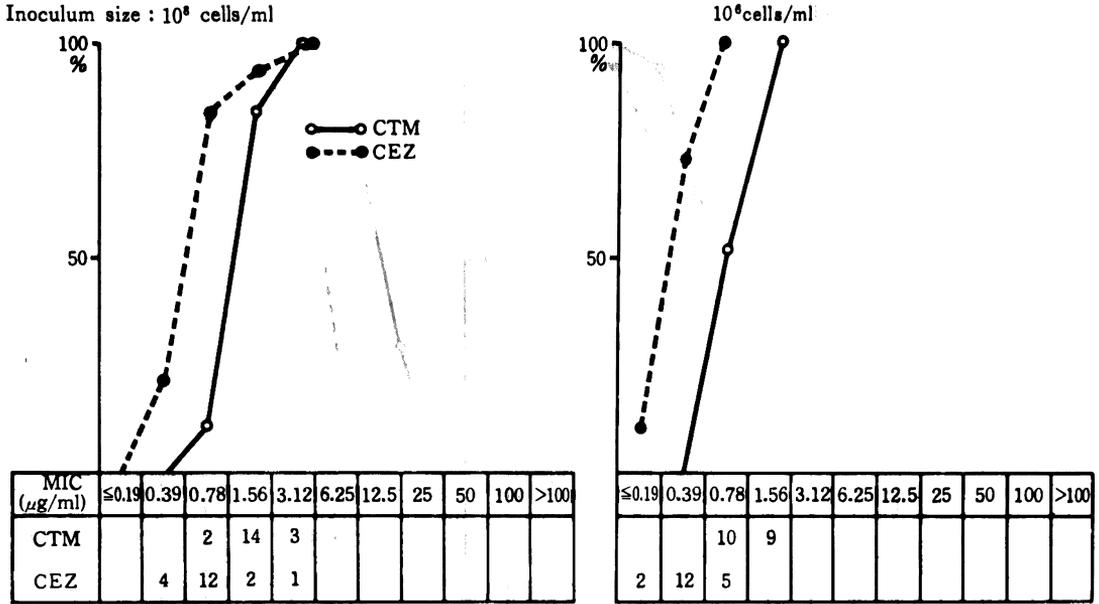


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli 20 strains

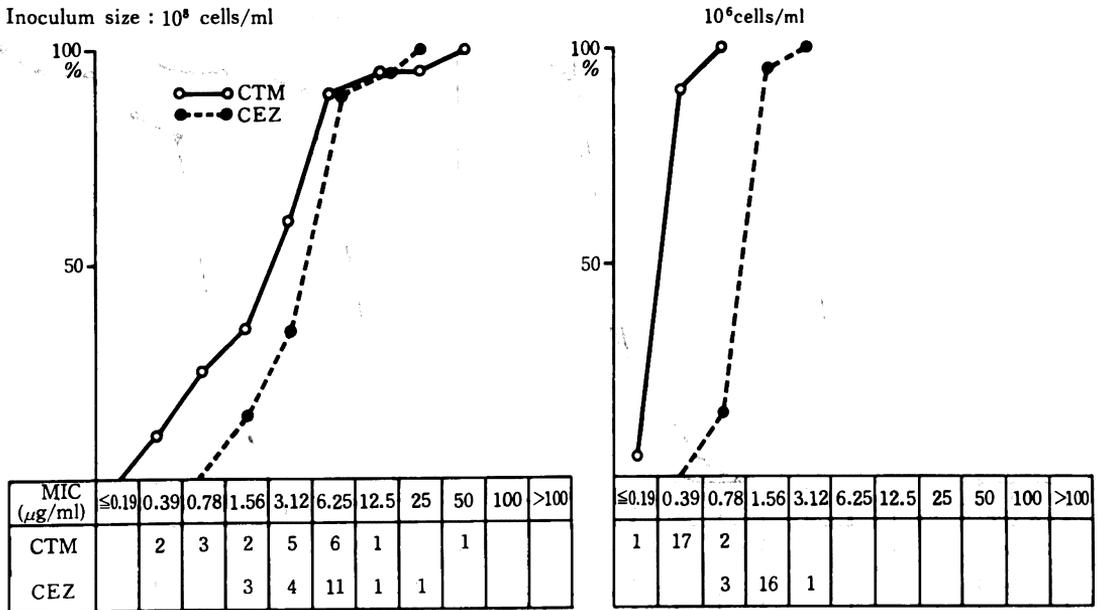


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae 20 strains

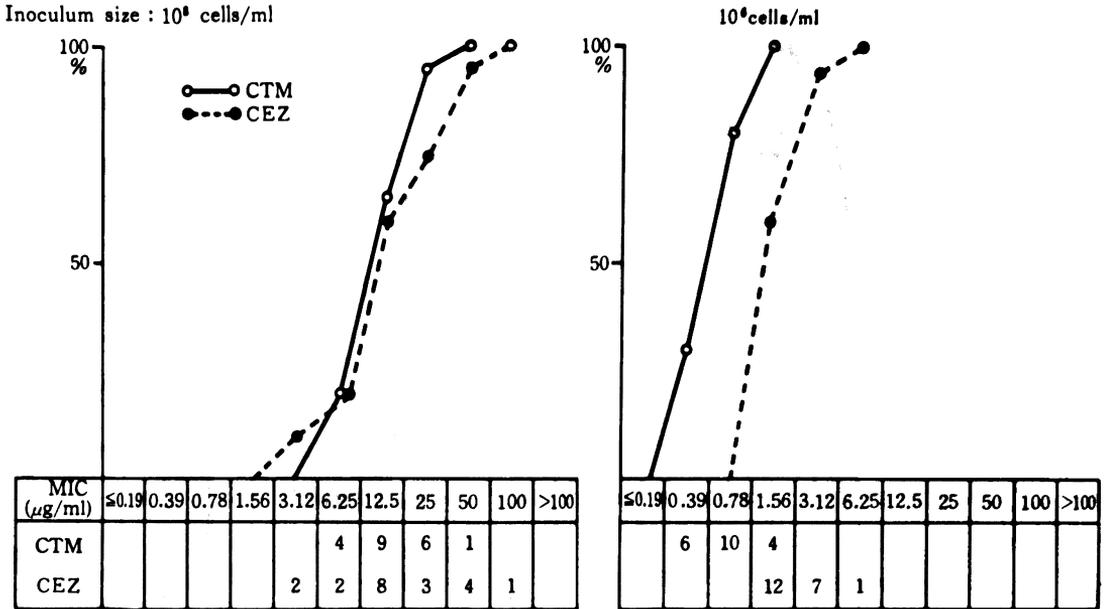


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. mirabilis 20 strains

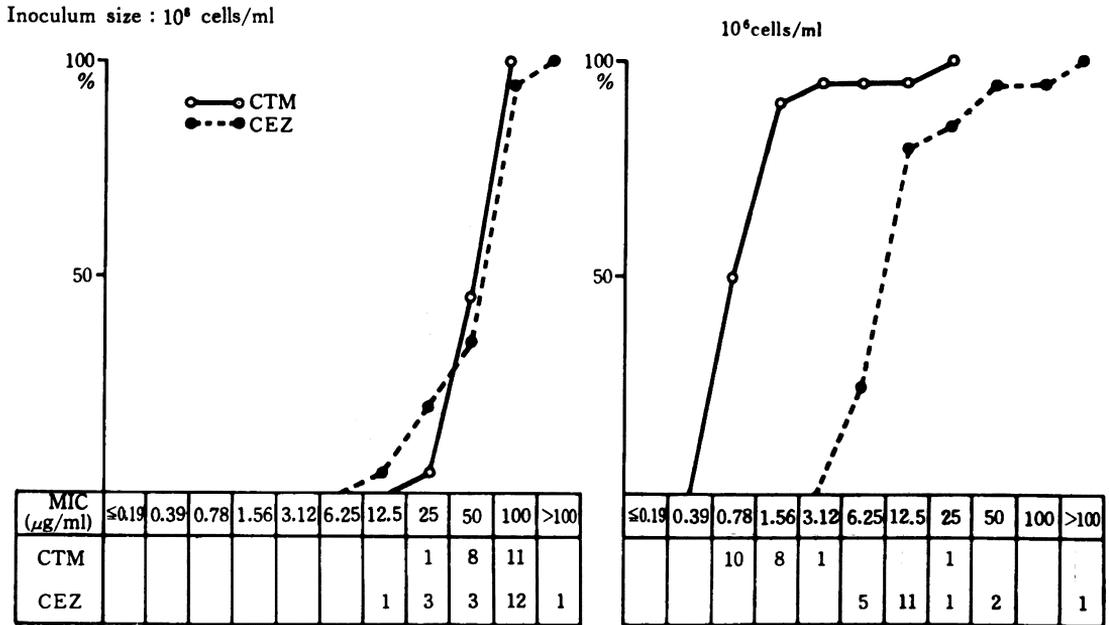
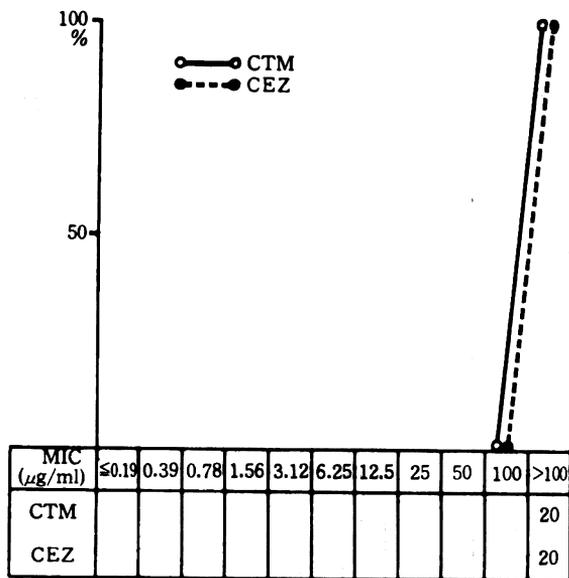


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. vulgaris 4 strains

Inoculum size : 10^8 cells/ml



10^6 cells/ml

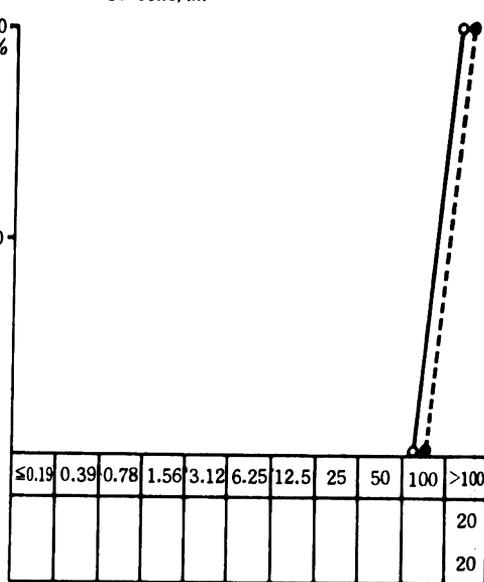
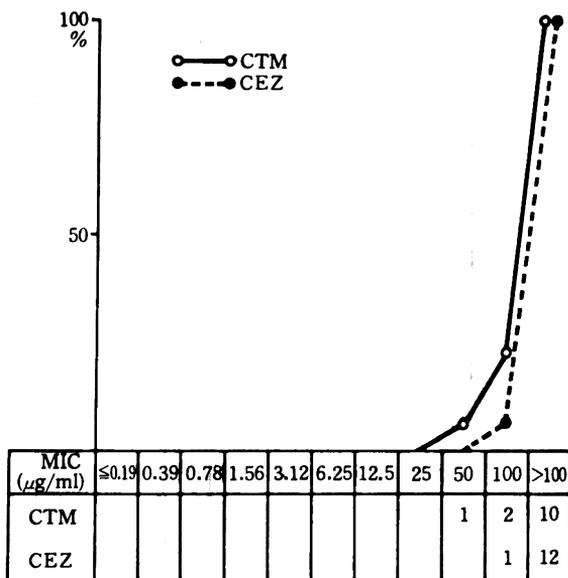


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. morganii 13 strains

Inoculum size : 10^8 cells/ml



10^6 cells/ml

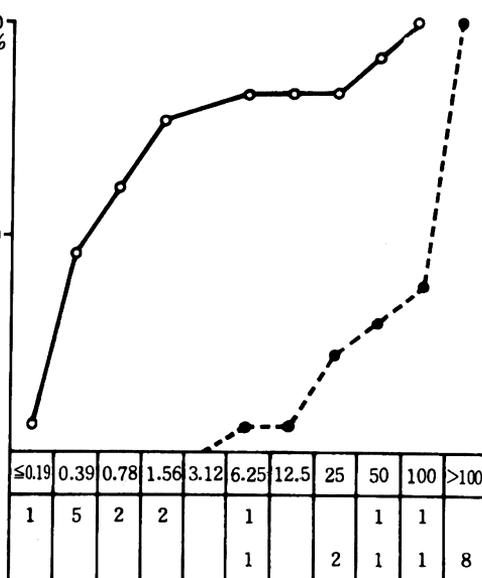
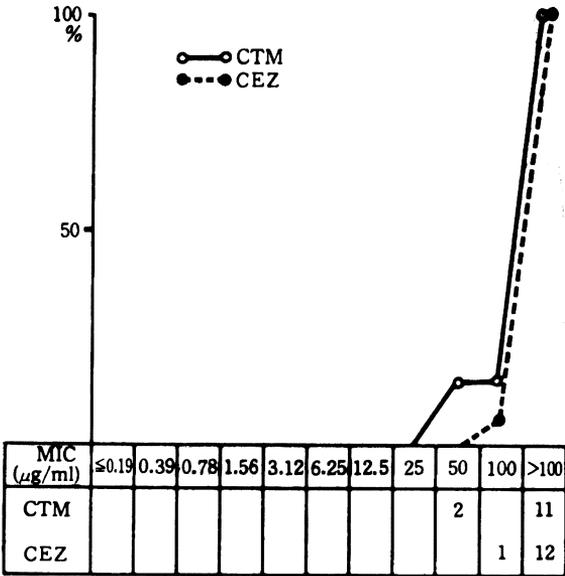


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. rettgeri 13 strains

Inoculum size : 10^8 cells/ml



10^6 cells/ml

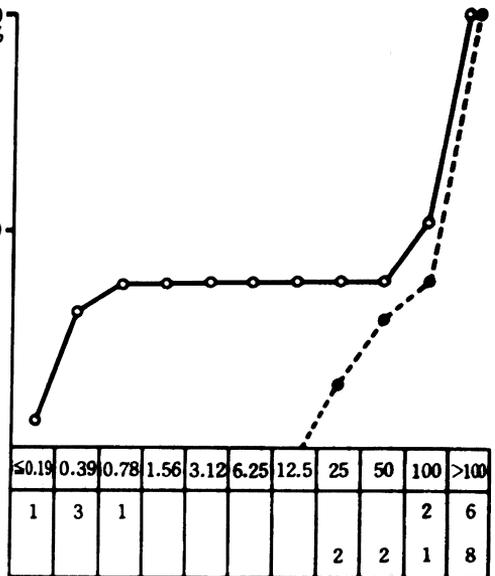
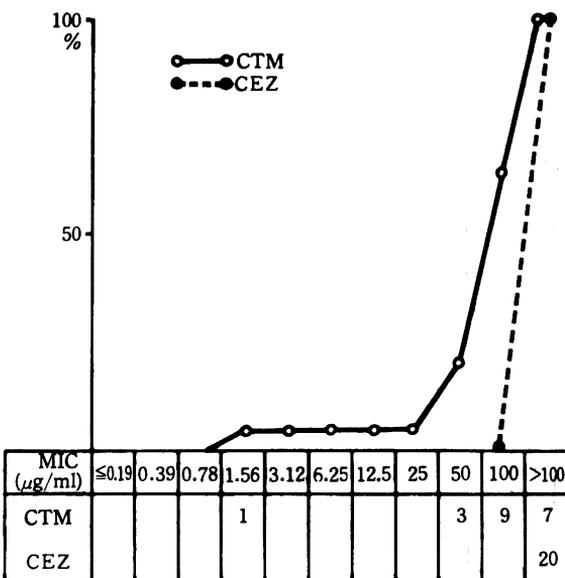


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. inconstans 20 strains

Inoculum size : 10^8 cells/ml



10^6 cells/ml

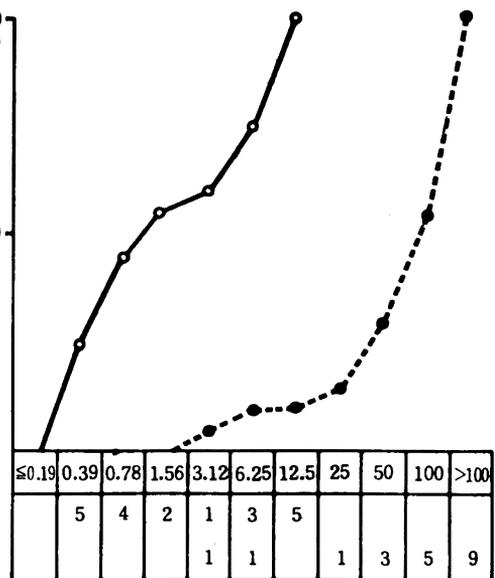
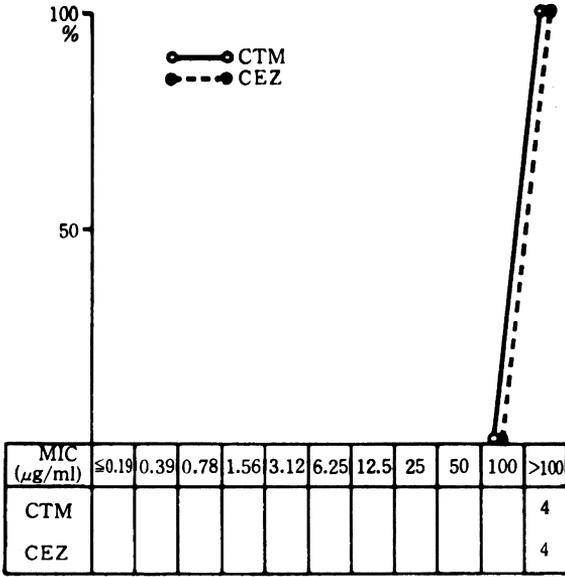


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 20 strains

Inoculum size : 10^8 cells/ml



10^6 cells/ml

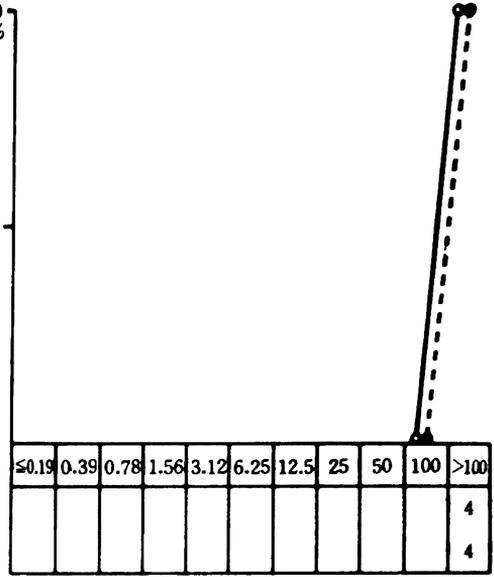
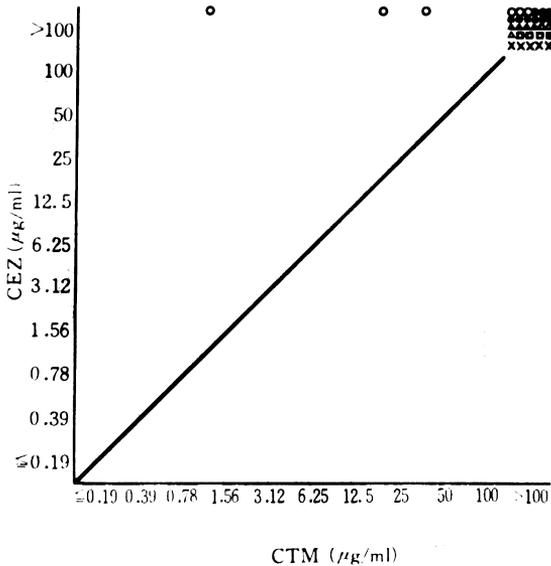


Fig. 12 Sensitivity correlogram with CEZ resistant strains

- *E. coli* (6 strains), ● *K. pneumoniae* (9 strains), △ *P. mirabilis* (3 strains),
- ▲ *P. vulgaris* (4 strains), □ *P. morganii* (3 strains), ■ *P. rettgeri* (1 strains),
- × *P. inconstans* (5 strains)

Inoculum size : 10^8 cells/ml



10^6 cells/ml

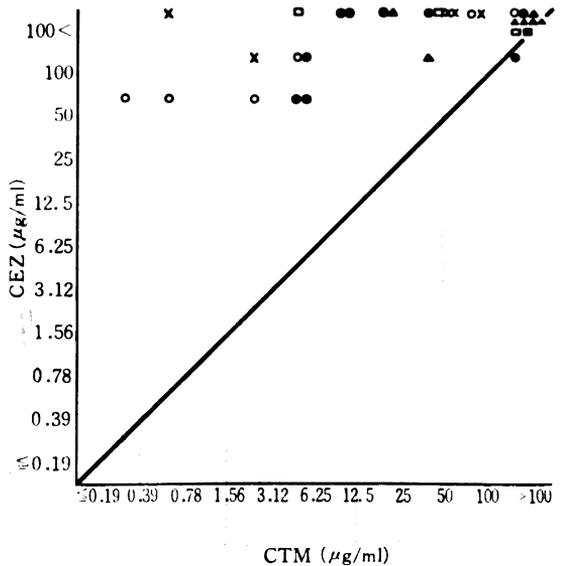
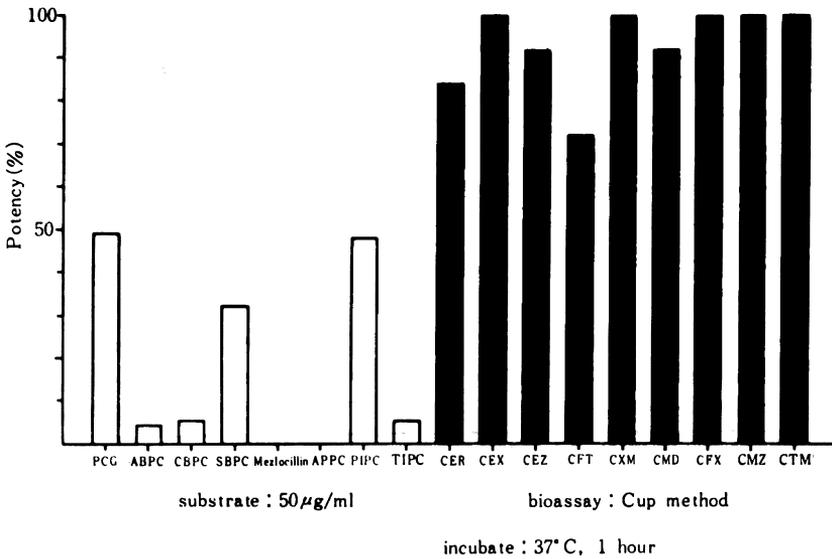


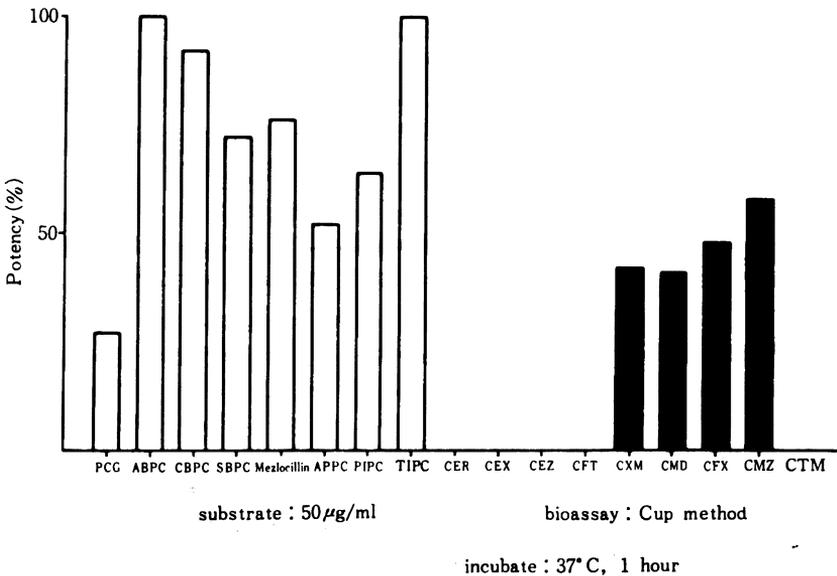
Fig. 13 Stability of CTM to β -lactamase
P. mirabilis GN 79 (PCase)



P. mirabilis GN79

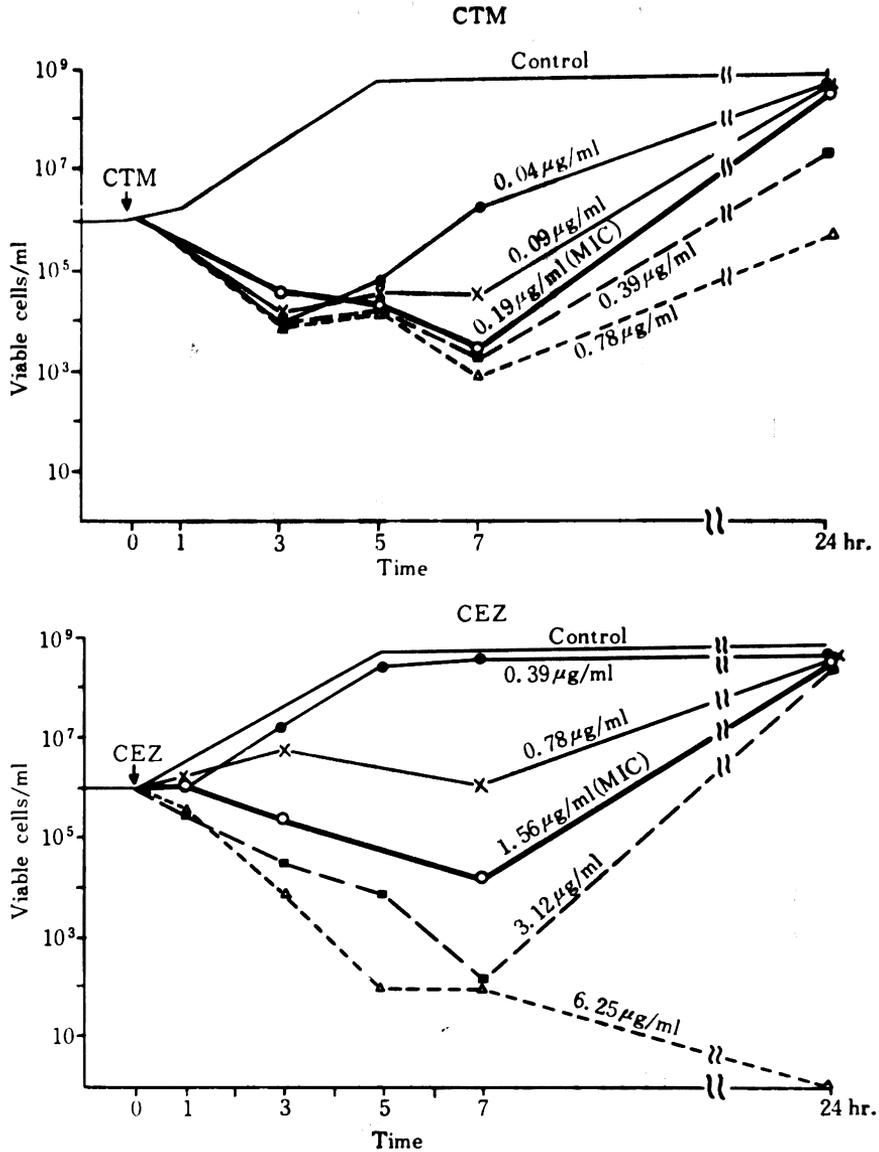
Antibiotics	MIC (µg/ml)	
	10 ⁸	10 ⁶
PCG	>100	>100
ABPC	>100	>100
CBPC	>100	>100
SBPC	>100	>100
Mezlocillin	>100	>100
APPC	>100	>100
PIPC	>100	>100
TIPC	>100	>100
CER	100	25
CEX	100	50
CEZ	100	50
CFT	25	12.5
CXM	3.12	1.56
CMD	25	12.5
CFX	25	12.5
CMZ	25	12.5
CTM	6.25	3.12

Fig. 14 Stability of CTM to β -lactamase
C. freundii GN 346 (CSase)



C. freundii GN346

Antibiotics	MIC (µg/ml)	
	10 ⁸	10 ⁶
PCC	>100	>100
ABPC	>100	>100
CBPC	>100	>100
SBPC	>100	>100
Mezlocillin	>100	25
APPC	>100	50
PIPC	>100	50
TIPC	>100	>100
CER	>100	>100
CEX	>100	>100
CEZ	>100	>100
CFT	>100	>100
CXM	>100	100
CMD	>100	100
CFX	>100	100
CMZ	>100	50
CTM	>100	>100

Fig. 15 Bactericidal activity of CTM and CEZ against *E. coli* C-11

3. CEZ 耐性株における CTM の感受性相関

CEZ 耐性株における CTM の感受性相関をみたのが Fig. 12 である。

CEZ 耐性の *E. coli* 6 株, *K. pneumoniae* 9 株, *P. mirabilis* 3 株, *P. vulgaris* 4 株, *P. morganii* 3 株, *P. rettgeri* 1 株, *P. inconstans* 5 株を試験したが 10^6 cells/ml 菌液接種で CTM は CEZ 耐性株に約 50% 感値となる抗菌力を示し、とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*

にその傾向が著しかった。

4. β -Lactamase に対する安定性

Fig. 13, 14 に示すように, *P. mirabilis* GN 79 株 (penicillinase type の enzyme) が産生する enzyme に対して CTM は CEZ よりやや安定であった。

C. freundii GN 346 株が産生する cephalosporinase type の enzyme に対して CTM は CEZ と同様不安定で, 37°C で 1 時間作用で完全に水解された。

Table 3 Protecting effect of CTM against experimental mice infection

Strains	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		*ED ₅₀ (mg/mouse)
			10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> No. 52 MLD 4.5×10^7 $3.9 \times 10^8(+)$	CTM	4.4×10^8 $2.2 \times 10^4(+)$	1.56	0.39	$3.15(2.13 \sim 4.63)$ $0.62(0.5 \sim 0.7)$
	CEZ	4.4×10^8 $2.2 \times 10^4(+)$	3.12	1.56	>10 1.25
<i>E. coli</i> No. 57 MLD 1.6×10^8 $4 \times 10^8(+)$	CTM	5.8×10^8 $4.3 \times 10^8(+)$	3.12	≤ 0.19	$0.3(0.22 \sim 0.43)$ $0.06(0.03 \sim 0.09)$
	CEZ	5.8×10^8 $4.3 \times 10^8(+)$	3.12	0.78	$2.5(1.7 \sim 3.5)$ $0.15(0.1 \sim 0.23)$
<i>E. coli</i> No. 85 MLD 6.2×10^7 $3.0 \times 10^8(+)$	CTM	4.3×10^8 $1.0 \times 10^3(+)$	1.56	≤ 0.19	$0.19(0.14 \sim 0.26)$ $0.05(0.03 \sim 0.08)$
	CEZ	4.3×10^8 $1.0 \times 10^3(+)$	3.12	1.56	1.25 $0.39(0.25 \sim 0.59)$
<i>E. coli</i> No. 93 MLD 4.7×10^7 $3.0 \times 10^6(+)$	CTM	1.5×10^8 $3.8 \times 10^4(+)$	6.25	≤ 0.19	$1.57(1.24 \sim 1.98)$ $0.99(0.61 \sim 1.59)$
	CEZ	1.5×10^8 $3.8 \times 10^4(+)$	25	6.25	>10 $6.29(4.34 \sim 9.12)$
<i>E. coli</i> No. 121 MLD 2.4×10^8 $3.6 \times 10^6(+)$	CTM	4.0×10^8 $6.6 \times 10^6(+)$	3.12	≤ 0.19	3.96 $0.62(0.38 \sim 1.0)$
	CEZ	4.0×10^8 $6.6 \times 10^6(+)$	25	3.12	≥ 20 $2.5(1.3 \sim 4.8)$
<i>E. coli</i> HI 54 MLD 2×10^8 $2 \times 10^7(+)$	CTM	8.8×10^8 $8.8 \times 10^7(+)$	50	3.12	7.9 $5.0(3.6 \sim 6.8)$
	CEZ	8.8×10^8 $8.8 \times 10^7(+)$	400	100	>20 12.6

(+) 5% mucin added * VAN DER WAERDEN method
ICR, 4 w. m. ($19 \pm 1\text{g}$) 6 animals/group
Administration: s.c. 1 hr. after infection

5. 殺菌作用

E. coli C-11 株に対する殺菌作用は、CEZ と比較し Fig. 15に示した。

CTM の MIC は、 $0.19 \mu\text{g/ml}$ で CEZ の $1/8$ を示しており、MIC 以下の濃度でも殺菌作用がみられるが、7時間後には MIC の4倍作用させた場合も再増殖が始まる。

CEZ は MIC の2倍では再増殖がみられるが、MIC の4倍では24時間まで殺菌作用が継続した。

6. マウス実験感染に対する治療効果

1) *E. coli* 感染における CEZ との比較

E. coli を感染菌とし、同一条件で CTM, CEZ によって治療した成績を Table 3 に示した。

E. coli No. 52株, No. 57株, No. 85株, No. 93株,

No. 121株に対する治療効果は、大量菌攻撃、少量菌攻撃とも CTM の ED₅₀ 値は CEZ より小さく、治療効果がすぐれていた。

CEZ 耐性 *E. coli* HI 54株の実験感染においても、CTM の ED₅₀ 値は CEZ より小さい値を示した。

2) 攻撃菌量の差による治療効果 (Fig. 16)

E. coli C-11 株を感染菌とし、攻撃菌量の差による治療効果を比較した。

10^9 cells/mouse の大量菌でマウスを challenge した場合、CTM の治療効果は CEZ より劣る。しかし 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 cells/mouse で challenge した場合にはすべて CTM の治療効果は CEZ よりすぐれていた。

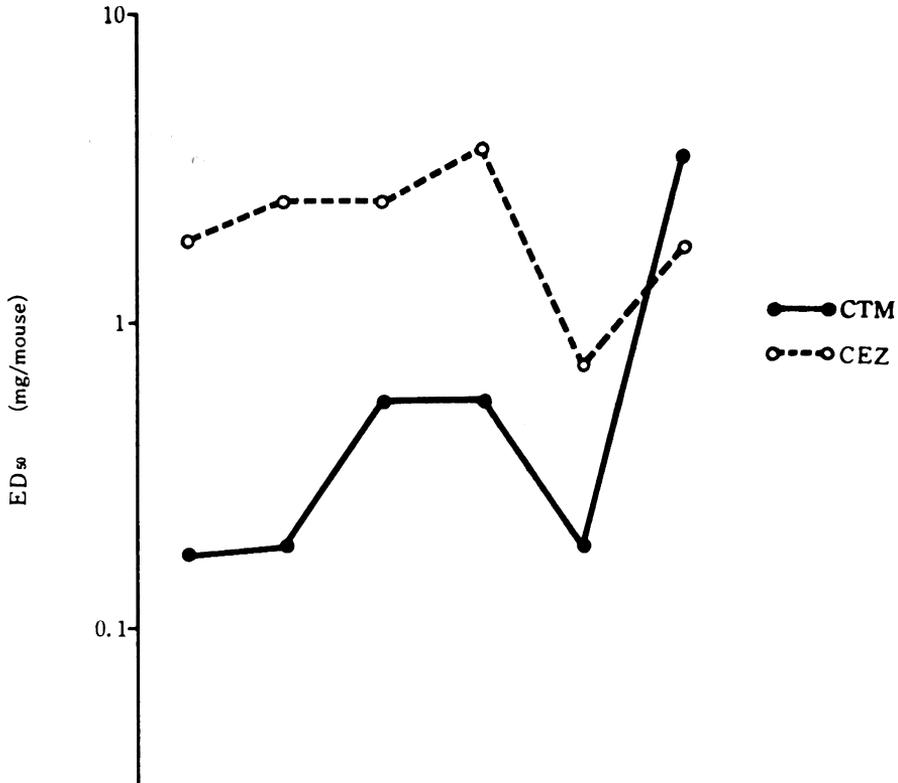
10^8 cells/mouse を mucin なしで攻撃した場合、5%

Fig. 16 Protecting effect of CTM against experimental mice infection

Strain : *E. coli* C-11 MLD (2×10^8 mucin (-)
 2×10^8 mucin (+))

Mouse : ICR, 4 w. m. (19 ± 1 g) 6 animals/group

Administration : s. c. 1hr. after infection



Challenge dose (cells/mouse)	5% mucin	Challenge dose						MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		1.9×10^4	1.9×10^5	1.9×10^6	1.9×10^7	1.9×10^8	1.9×10^9	10^8	10^6
ED ₅₀ (mg/mouse)	CTM	0.179	0.187	0.559	0.559	0.192	3.53	3.12	≤ 0.19
	CEZ	1.895	2.5	2.5	3.789	0.718	1.77	6.25	3.12

mucin 添加で 10^7 cells/mouse, 10^8 cells/mouse の菌量で攻撃するより, ED₅₀ 値が小さくなり, この現象は CEZ と共通であった。

われわれはすでにアミノ配糖体系薬剤でもこれと同様の現象をみているが¹¹⁾, その機作はまだわかっていない。

7. マウス血清中濃度 (Fig. 17)

CTM, CEZ をそれぞれ, 0.5 mg/mouse, 0.25 mg/mouse 皮下投与したマウス血清中濃度のパターンを Fig. 17 に示した。

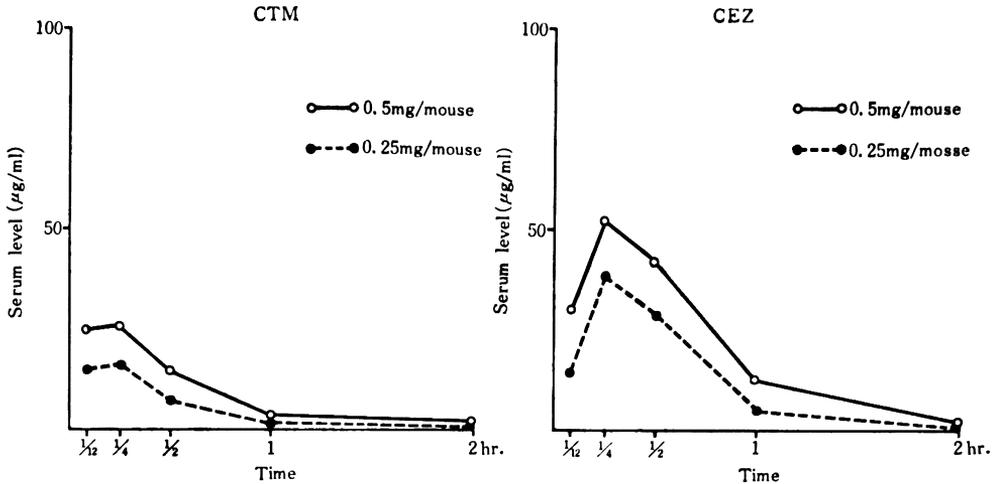
両剤とも 5 分がピークで, 0.5 mg/mouse 投与の場合, CTM 25 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 52 $\mu\text{g/ml}$ を示し, すべての時点で CEZ が CTM より高い濃度を示した。

考 察

CTM は, CEZ とほぼ同様の抗菌スペクトルを示すが, グラム陰性菌に対しては CEZ より抗菌力が強い。しかし CEZ が無効な菌種には CTM も無効であり, この抗菌力の差は β -lactamase に対する安定性によるものかと考えられた。しかし cephalosporinase

Fig. 17 Serum level in mice

Administration : s. c.

Mouse : ICR, 4 w. m. (19 ± 1 g) 9 animals/group

Drug	Test strains	Medium
CTM	<i>P.mirabilis</i> ATCC21100	DST agar (Oxoid)
CEZ	<i>B.subtilis</i> ATCC6633	HI agar (Eiken)

型の β -lactamase を有する *C. freundii* GN 346 の酵素に対する CTM の安定性は弱く、CEZ と同様、1 時間作用させた後の残存力価は、ゼロで完全に水解されている。

一方 penicillinase 型の β -lactamase である *P. mirabilis* GN 79 の酵素に対しては、CTM は安定で、CEZ も同様であるが、この株の酵素に対しては、CTM の安定性が CEZ より良好であった。このように β -lactamase に対する安定性は酵素の種類により異なり、したがって菌種により 2 剤間に差がある場合を否定できないが、これまでの実験では cephalosporinase に対してはきわめてこわれ易く CEZ と大差はなかった。

CEZ に比べて殺菌作用が強く、CEZ 耐性株にも、かなり小さい MIC を示しているのが、 β -lactamase に対する安定性の差ではないとすれば、もっとも考えられるのは菌体内への透過性であろうと推測される。

マウス実験感染では *E. coli* の多数株で行ったが、いずれも CEZ に比べ CTM の ED₅₀ 値が小さく、感染防御効果は高かった。

しかし攻撃菌量をかえた実験で 10⁹ cells/mouse とし

た場合は CEZ の治療効果より劣り、これはマウス血清中濃度が CEZ より低いためではないかと考えられる。

ま と め

新セファロsporin系抗生剤 Cefotiam (SCE-963) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を検討したの結果を得た。

1. Cefotiam はグラム陽性菌、グラム陰性桿菌の各菌種に広い抗菌スペクトルを有し、グラム陰性菌に対する抗菌力は CEZ より高かったが、グラム陽性菌に対しては、CEZ の抗菌力におよばなかった。

2. *P. morgani*, *P. inconstans*, *Enterobacter* に対し抗菌力は CEZ よりすぐれていた。

3. β -Lactamase に対する安定性は、penicillinase 型の酵素に対しては他のセファロsporin とほぼ同等であったが、cephalosporinase 型の酵素では弱く、CEZ と同様水解された。

4. *E. coli* に対する殺菌作用は、CEZ と比べて強かったが、再増殖がみとめられた。

5. *In vivo* では、*E. coli* 感染の場合、Cefotiam は CEZ よりすぐれた治療効果を示し、CEZ 耐性菌にもかなりの有効性がみとめられた。

6. 大量菌攻撃における Cefotiam の治療効果は CEZ に劣る場合があり、これはマウス血清中濃度が Cefotiam より CEZ が高いためと推察された。

文 献

1) 日本化学療法学会 MIC 小委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16(1) : 98~

99, 1968

2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22(6) : 1126~1128, 1974

3) 五島理智子, 上村利明, 堂ヶ崎融, 一色義人, 野藤隆夫, 桑原章吾 : *In vivo* 抗菌作用—その適正な実験条件をどのように設定すべきか—。感染, 炎症, 免疫 2(6) : 36~47, 1972

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF CEFOTIAM (SCE-963), A NEW CEPHALOSPORIN

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, AKIYOSHI TSUJI,

YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

In vitro and *in vivo* antibacterial activities of cefotiam (SCE-963), a new cephalosporin antibiotic, were studied and the following results were obtained.

1) Cefotiam showed a broad antibacterial spectrum against both gram-positive and gram-negative bacteria. Cefotiam was more potent than cefazolin (CEZ) against gram-negative bacteria, but was less active against gram-positive bacteria.

2) *P. morgani*, *P. inconstans* and *Enterobacter* were more susceptible to cefotiam than to CEZ.

3) Cefotiam was as stable as other cephalosporins to penicillinase-type β -lactamase. However, cefotiam, as well as CEZ, was hydrolysed by cephalosporinase-type β -lactamase.

4) Cefotiam showed more potent bactericidal activities against *E. coli* than CEZ, but regrowth of the organism was observed.

5) Cefotiam was more effective than CEZ against experimental infections caused by *E. coli* in mice. In addition, cefotiam exhibited good therapeutic effects against mice infections due to CEZ-resistant *E. coli*.

6) With heavy inoculum (1.9×10^9 cells/mouse) of *E. coli*, the therapeutic effect of cefotiam against experimental infections was inferior to that of CEZ. This would be because of the higher serum level of CEZ than that of cefotiam in mice.