

## Cefmenoxime (SCE-1365), 新広域 cephalosporin, の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について

土屋 皖 司・近藤 正 熙・木田 誠  
中尾 雅 文・岩日 朋 幸・西 武  
野路 弓 子・武内 真理子・野崎 幸 正  
武田薬品工業株式会社中央研究所

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365),  $7\beta$ -[2-(2-aminothiazol-4-yl)-[Z]-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylic acid, はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を示す Cephalosporin で, グラム陰性菌における抗菌域は *Haemophilus influenzae*, Indole-陽性 *Proteus*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* にまで拡大された。Cefmenoxime の臨床分離菌の大多数の菌株に対する  $10^6$  CFU/ml 菌液接種における最小発育阻止濃度 (MIC) は *Staphylococcus aureus* および *Staphylococcus epidermidis* では  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , *Streptococcus pyogenes* では  $0.013 \mu\text{g/ml}$ , *H. influenzae* では  $0.025 \mu\text{g/ml}$ , Cefazolin 感性 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani* および *Proteus rettgeri* では  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下, Cefazolin 耐性 *E. coli* および *K. pneumoniae*, *Proteus inconstans*, Gentamicin 感性 *Serratia marcescens* および *E. cloacae* では  $0.78 \mu\text{g/ml}$ , Gentamicin 耐性 *S. marcescens* では  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* および *Pseudomonas maltophilia* では  $12.5 \mu\text{g/ml}$ , *A. calcoaceticus* では  $50 \mu\text{g/ml}$  であった。

Cefmenoxime の抗菌力は培地 pH, ウマ血清の添加, 培地種によっては変化しなかったが, 接種菌量によりわずかに変化した。

Cefmenoxime は *E. coli* の Penicillin binding protein (PBP) の 1A, 1B および 3 に強い親和性を示した。また Cefmenoxime は *S. aureus* および *E. coli* では殺菌, 溶菌作用を示し, *S. marcescens* には殺菌作用を示すが, 明らかな溶菌作用は示さず, 広い薬剤濃度範囲において伸長化菌が出現した。

Cefmenoxime の強い *in vitro* 抗菌力は種々なグラム陽性およびグラム陰性菌を腹腔内感染したマウスにおける防御効果に反映され, Cefmenoxime の防御効果は Indole-陽性 *Proteus* (*P. morgani*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*) 感染マウスでは Cefotaxime より強く, その他の菌株を感染したマウスでは Cefotaxime と同程度の防御効果を示した。また Cefmenoxime は *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* 感染マウスにおいては Cefotiam とほぼ同等か, やや強い効果を示し, 他の菌株感染マウスでは Cefotiam より明らかに強い防御効果を示した。

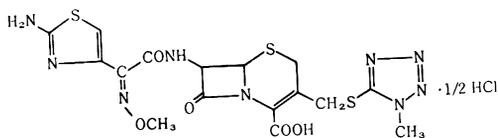
さらに Cefmenoxime は *K. pneumoniae* による気道感染マウスおよび *P. mirabilis* による尿路感染マウスにおいても強い治療効果を示した。

### 緒 言

Cephalosporin は種々な細菌感染症の治療に有用な抗生物質であり, 広く臨床的に使用されている。しかし近年, 既知 Cephalosporin が抗菌力を示さない菌種あるいは, 既知 Cephalosporin に耐性を示す菌株による感染症が増加しつつある。Cefotiam はグラム陰性菌に対し,

多くの Cephalosporin よりも強い抗菌力を示す Cephalosporin である<sup>1)</sup>が, それでもなお抗菌力を充分示し得ない菌種がある。Cefotiam の強い抗菌作用は主として 7 位側鎖による<sup>2)</sup>。Cephalosporin の 7 位側鎖の  $\alpha$ -carbon に種々な置換基を導入すると Cephalosporin の性状が種々に変化することが知られている<sup>3-5)</sup>。そこで,

Fig. 1 Chemical structure of cefmenoxime



7β-(2-(2-aminothiazol-4-yl)-[Z]-2-methoxyiminoacetamido)-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylic acid

この7位側鎖 (Aminothiazol 基) の修飾を試み, 抗菌力, 抗菌域, β-lactamase に対する安定性および2, 3の物理化学的性状などから, Cefmenoxime (CMX, SCE-1365), 7β-(2-(2-Aminothiazol-4-yl)-[Z]-2-methoxyiminoacetamido)-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylic acid (Fig. 1) を選出した<sup>7)</sup>. 本報告では Cefmenoxime の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について述べる。

#### 実験材料および実験方法

1. 薬剤: CMX は武田薬品・中央研究所で合成した。対照薬剤として用いた Cefotaxime, Deacetylcefotaxime, Cefuroxime, Cefoxitin, Cefmetazole, Cefotiam および Cefsulodin は武田薬品・中央研究所で合成し, Cefazolin, Cephaloridine, Cephalothin, Sulbenicillin および Carbenicillin は市販品を用いた。いずれの薬剤も Na 塩を用いた。

2. 菌株: 実験室保存株は Trypticase soy agar (TSA; BBL) または10%ウシ血液加 TSA (Blood-TSA) あるいは Chocolate agar (10%ウマ血液加 Beef-extract agar; CA) に継代保存した。各施設より分与された *Streptococcus pyogenes* および *Haemophilus influenzae* の臨床分離株はそれぞれ Blood-TSA および CA で, その他の臨床分離株は Dorset 卵培地に37°C, 1夜培養後, 保存した。

3. MIC の測定: 寒天平板法による最小発育阻止濃度 (MIC) は化学療法学会法<sup>8)</sup> に準じて測定した。約10<sup>8</sup> および10<sup>6</sup> CFU/ml の菌液は TSA, Blood-TSA, CA または Trypticase soy broth (TSB; BBL), 37°C, 1夜培養菌液より調製した。TSB に37°C, 1夜培養した菌液の濃度は, ほぼ10<sup>9</sup> CFU/ml である。直径約2 mm の白金耳を用い1白金耳の菌液を約2 cm の長さ, 各薬剤の2倍希釈濃度系列を含む寒天培地 (TSA, blood-TSA, CA, MacConkey agar “栄研”) に塗抹した。MIC は37°C, 1夜培養後, 肉眼的に発育の認められない最小薬剤濃度とした。

試験管法による MIC は, 2倍希釈系列の薬剤を含む

TSB 5 ml に被験菌を約10<sup>6</sup> CFU/ml に接種した。37°C, 1夜培養後, 肉眼的に菌の発育を認めない最小薬剤濃度を MIC とした。

4. MBC の測定: 試験管法により MIC を測定した後, 各試験管から1白金耳の菌液(約2 μl)を薬剤を含まない TSA 平板に移植し, 37°C, 1夜培養した。最小殺菌濃度 (MBC) は移植平板上に集落の認められない最小薬剤濃度とした。

5. 殺菌作用: 2倍希釈系列の薬剤を含む TSB に被験菌を約10<sup>6</sup> CFU/ml 接種した。37°C で振盪培養し, 0, 20, 40分後, 1, 2, 4, 6 および8時間後に培養菌液の一部を採り, TSA 平板に接種した。37°C, 1夜培養後, 発育した集落数より各検体1 ml 中の生菌数 (CFU) を求めた。

6. 溶菌作用: 細菌の増殖過程を Photometer (Bio. Log. II. Jasco. Juan-Quentin SA.) を用いて連続的に観察した。試験菌を10<sup>6</sup> CFU/ml に含む TSB を3 cm の Path length を有する Cell に注入し, さらに, 培養後の一定時間に2倍希釈系列の薬剤を添加した。

7. 試験管内耐性獲得: 2倍希釈系列の薬剤を含む TSB 5 ml に被験菌を約10<sup>6</sup> CFU/ml に接種した。37°C, 48時間培養後, 薬剤を含まない対照培地とほぼ同程度の発育を示した最高薬剤濃度を含む培養菌液を, 同一およびさらに高濃度の薬剤を含む TSB に移植を繰り返した。

8. 形態観察: TSB に37°C, 1夜培養した菌液を TSB で20倍希釈し, さらに37°C で1.5時間振盪培養した。この培養菌液9 ml をT字管に分注し, 2倍希釈系列の薬剤1 ml を加え, さらに37°C で4時間振盪培養した。1白金耳の菌液をスライドガラスに塗抹し, 常法に従って乾燥, 固定を行った後, メチレンブルーで染色した。100~200個の細胞を観察し, 薬剤無処理菌とほぼ同様の大きさおよび染色性を示すものを正常菌, 薬剤無処理菌よりも4倍以上長くなったものを伸長化菌, 桿状構造がこわれて菌の形が確認できないもの, あるいは桿状構造は保っているが細胞質内が希薄になり染色されていないものを溶菌と判定した。

9. Penicillin 結合蛋白 (PBPs): *Escherichia coli* KN126 の PBPs に対する Cephalosporin の親和性は NOZAKI ら<sup>9)</sup> の方法により測定した。各 PBP に対する [<sup>14</sup>C]benzylpenicillin の結合を50%阻害する Cephalosporin の量 (IC<sub>50</sub>) は X線Film の黒化度を TLC scanner (CS 910, 島津製作所) を用いて測定し, 求めた。

10. 感染防御試験: *S. pyogenes* および *Streptococcus pneumoniae* は Blood-TSA に, 他の菌株は Brain Heart Infusion (BHI; Difco) に37°C, 1夜培養した。

Table 1 Antibacterial spectra of cefmenoxime and other cephalosporins (1)

Organism <sup>a</sup>	Medium <sup>b</sup>	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		Cefmeno- xime	Cefo- taxime	Deacetyl- cefotaxime	Cefu- roxime	Cefoxitin	Cefmetazole	Cefotiam	Cefazolin
<i>S. aureus</i>	FDA 209P	1.56	3.13	25	1.56	3.13	1.56	0.39	0.39
<i>S. aureus</i>	308 A-1	1.56	1.56	12.5	1.56	3.13	1.56	0.39	0.39
<i>S. aureus</i>	Heatley	1.56	3.13	12.5	1.56	1.56	0.78	0.39	0.39
<i>S. aureus</i>	1840 <sup>c</sup>	3.13	6.25	25	3.13	6.25	1.56	0.78	0.78
<i>S. pyogenes</i>	E-14	0.013	0.025	0.05	0.013	0.78	0.78	0.05	0.1
<i>S. pyogenes</i>	Dick	0.013	0.013	0.025	0.013	1.56	0.78	0.05	0.1
<i>S. pyogenes</i>	S-8	0.025	0.025	0.05	0.025	1.56	0.78	0.05	0.1
<i>S. pyogenes</i>	NY-5	0.025	0.025	0.013	0.013	1.56	0.39	0.05	0.1
<i>S. mitis</i>	America	0.025	0.05	0.78	0.1	12.5	3.13	0.78	0.39
<i>S. faecium</i>	IFO 3128	>100	>100	>100	>100	100	100	>100	>100
<i>S. pneumoniae</i>	Type I	0.025	0.025	0.2	0.05	3.13	0.78	0.2	0.2
<i>S. pneumoniae</i>	Type II	0.006	0.006	0.05	0.013	3.13	0.78	0.05	0.05
<i>S. pneumoniae</i>	Type III	0.013	0.006	0.05	0.013	3.13	0.39	0.05	0.05
<i>C. diphtheriae</i>	Toronto	0.1	0.1	0.78	0.1	1.56	0.39	0.1	0.05
<i>B. subtilis</i>	PCI 219	1.56	3.13	1.56	12.5	1.56	0.78	0.2	0.2
<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	0.2	0.1	0.78	6.25	12.5	1.56	0.2	1.56
<i>E. coli</i>	UMEZAWA	0.006	0.006	0.78	0.39	1.56	0.78	0.2	3.13
<i>E. coli</i>	K-12	0.013	0.025	0.39	0.39	1.56	0.78	0.1	1.56
<i>E. coli</i>	O-78	0.1	0.1	0.78	6.25	3.13	0.78	0.2	1.56
<i>E. coli</i>	O-111	0.025	0.025	0.2	1.56	3.13	0.78	0.05	1.56
<i>E. coli</i>	O-143	0.013	0.025	0.39	0.39	1.56	0.78	0.1	1.56
<i>E. coli</i>	T-7 <sup>d</sup>	0.39	0.2	3.13	12.5	12.5	3.13	6.25	100
<i>K. pneumoniae</i>	IFO 3512	0.013	0.013	0.025	0.1	0.78	0.39	0.2	3.13
<i>K. pneumoniae</i>	IFO 13541	0.013	0.025	0.05	0.2	1.56	0.78	0.1	3.13
<i>K. pneumoniae</i>	DT	0.1	0.39	0.1	1.56	3.13	0.78	0.1	1.56
<i>S. paratyphi A</i>		0.2	0.2	0.78	12.5	6.25	0.78	0.2	1.56
<i>S. schottmuelleri</i>		0.2	0.2	0.39	6.25	3.13	0.39	0.1	1.56
<i>S. hirschfeldii</i>		0.2	0.2	0.39	6.25	3.13	0.39	0.2	1.56
<i>S. typhi</i>	Boxhill-58	0.1	0.1	0.39	6.25	3.13	0.78	0.05	0.78
<i>S. typhi</i>	WATSON	0.2	0.2	0.39	6.25	3.13	0.78	0.2	1.56
<i>S. typhimurium</i>		0.2	0.2	0.2	6.25	1.56	0.39	0.2	1.56
<i>S. dysenteriae</i>		0.003	0.006	0.2	0.2	0.78	0.2	0.05	0.78
<i>S. flexneri</i>	EW-1	0.1	0.05	0.78	3.13	6.25	1.56	0.1	1.56
<i>S. flexneri</i>	EW-10	0.05	0.025	0.39	3.13	6.25	1.56	0.1	1.56
<i>S. flexneri</i>	EW-40	0.05	0.025	0.39	3.13	6.25	1.56	0.1	1.56
<i>S. sonnei</i>	EW-33	0.025	0.025	0.39	1.56	3.13	0.78	0.1	0.78

Table 1 Antibacterial spectra of cefmenoxime and other cephalosporins (2)

Organism <sup>a</sup>	Medium <sup>b</sup>	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		Cefmeno- xime	Cefo- axime	Deacetyl- cefotaxime	Cefu- roxime	Cefoxitin	Cefmetazole	Cefotiam	Cefazolin
<i>H. influenzae</i>	NN-400	0.025	0.025	0.2	1.56	25	12.5	0.78	50
<i>H. influenzae</i>	IID 983	0.05	0.025	0.39	0.39	25	25	0.78	50
<i>H. influenzae</i>	IID 984	0.1	0.05	0.78	1.56	25	25	0.78	25
<i>H. influenzae</i>	IID 985	0.05	0.025	0.39	1.56	25	12.5	0.78	25
<i>H. influenzae</i>	IID 986	0.025	0.013	0.2	1.56	25	12.5	0.78	25
<i>H. influenzae</i>	IID 987	0.05	0.05	0.2	1.56	12.5	12.5	0.78	25
<i>H. influenzae</i>	IID 988	0.05	0.05	0.2	1.56	12.5	12.5	0.78	12.5
<i>P. mirabilis</i>	IFO 3849	0.78	0.2	0.78	50	100	50	12.5	50
<i>P. mirabilis</i>	IFO 12255	0.39	0.1	0.39	12.5	50	25	3.13	50
<i>P. vulgaris</i>	IFO 3851	0.003	0.003	0.025	3.13	3.13	1.56	0.2	50
<i>P. vulgaris</i>	IFO 3988	0.1	0.025	0.39	12.5	6.25	6.25	1.56	25
<i>P. vulgaris</i>	OX-K	0.006	0.006	0.05	0.39	3.13	1.56	0.2	6.25
<i>P. vulgaris</i>	OX-19	0.025	0.025	0.2	50	3.13	3.13	25	100
<i>P. morganii</i>	IFO 3168	3.13	6.25	>100	100	50	25	100	>100
<i>P. morganii</i>	IFO 3848	0.0016	0.05	0.2	3.13	3.13	3.13	0.39	100
<i>P. rettgeri</i>	IFO 13501	0.0016	0.003	0.013	0.025	1.56	1.56	0.05	1.56
<i>P. inconstans</i>	IFO 12930	0.025	0.025	0.013	0.39	3.13	1.56	0.2	6.25
<i>P. inconstans</i>	IFO 12931	0.2	0.2	0.39	6.25	6.25	3.13	1.56	25
<i>S. marcescens</i>	IFO 12648	0.2	0.39	1.56	100	12.5	6.25	>100	>100
<i>C. freundii</i>	IFO 12681	0.2	0.39	6.25	6.25	>100	50	12.5	>100
<i>E. cloacae</i>	IFO 12937	6.25	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i>	IFO 13535	6.25	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i>	IFO 13536	0.39	1.56	0.78	25	>100	>100	>100	>100
<i>V. cholerae</i>	INABA	0.003	0.006	0.1	0.2	6.25	6.25	0.78	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	U 31	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	N 18	0.78	1.56	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	D 363	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	P 8	50	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i>	IFO 12552	100	50	50	100	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i>	IFO 13006	25	6.25	6.25	12.5	25	25	25	>100
<i>A. xylosoxidans</i>	IID 1344	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i>	IFO 12535	25	50	>100	>100	50	25	>100	>100

<sup>a</sup> Inoculum size : One loopful of bacterial suspension ( $10^8$  CFU/ml)<sup>b</sup> Medium : TSA, Trypticase soy agar (BBL) ; Blood-TSA, TSA supplemented with 10% bovine blood ; MCA, MacConkey agar (Eiken) ;<sup>c</sup> CA, Chocolate agar (Beef-extract-agar supplemented with 10% horse blood)<sup>d</sup> *S. aureus* 1840 ; Penicillin G-resistant strain <sup>e</sup> *E. coli* T-7 : Cefazolin-resistant strain

Table 2 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 105 strains of *S. aureus*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime							7	81	11	2	1		1	2	
	Cefotaxime							2	35	62	1	1	1	1		2
	Cefuroxime						2	14	69	14	2	1		1		2
	Cefoxitin								7	89	5	1				3
	Cefmetazole								11	84	6	1				3
	Cefotiam							12	77	11	2			1	2	
10 <sup>8</sup>	Cefazolin				1	10	63	23	2	2	1	1	2			
	Cefmenoxime							2	70	26	1	2	1	1		2
	Cefotaxime							2	19	73	5	2	1	1		2
	Cefuroxime						1	4	70	23	1	2	1	1		2
	Cefoxitin								1	72	28	1				3
	Cefmetazole								2	90	7	3				3
	Cefotiam							1	72	22	6	1		1	2	
Cefazolin					1	47	33	15	5	1		3				

Table 3 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 52 strains of *S. epidermidis*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime					3	16	22	10	1						
	Cefotaxime					5	15	18	10	3	1					
	Cefuroxime				2	8	28	5	8	1						
	Cefoxitin						2	6	21	21	2					
	Cefmetazole					1	3	17	26	4	1					
	Cefotiam				1	6	27	18								
10 <sup>8</sup>	Cefazolin			1	4	21	24	2								
	Cefmenoxime						10	18	13	10	1					
	Cefotaxime						3	19	18	10	1	1				
	Cefuroxime						17	21	8	5		1				
	Cefoxitin								15	32	4	1				
	Cefmetazole								11	25	13	2	1			
	Cefotiam							18	29	5						
Cefazolin					10	31	8	3								

*S. pneumoniae* は TSB に、その他の菌株は 5% mucin (Difco) に浮遊し、4 週令、雄、体重 19~23 g の S1c : ICR マウスの腹腔内に感染した。感染菌量は 10~300 × LD<sub>50</sub> (感染対照マウスの 50% を死亡させる 10~300 倍量) とした。マウス 1 匹当たり薬剤溶液 0.2 ml を各薬剤濃度につき 5 匹のマウスに、*S. pneumoniae* 感染マウスで

は感染直後と 4 時間後の 2 回、*Pseudomonas aeruginosa* 感染マウスでは感染直後と 2, 4 時間後の 3 回、その他の感染マウスでは感染直後 1 回投与した。すべての実験は 5 回以上繰り返した。50% 有効量 (ED<sub>50</sub>; mg/kg) は感染 5 日後の生残動物数より Probit 法<sup>10)</sup>により求めた。従って ED<sub>50</sub> 算定に用いた各薬剤濃度における使用

Table 4 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 37 strains of *S. pyogenes*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.003$	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime	1	1	33	1	1										
	Cefotaxime		2	33	1	1										
	Cefuroxime		4	32		1										
	Cefoxitin									10	26	1				
	Cefmetazole							3	33		1					
	Cefotiam			1	2	32	1			1						
	Cefazolin					3	33	1								
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime			34		2	1									
	Cefotaxime			34	1	2										
	Cefuroxime			34	1	1	1									
	Cefoxitin									35	1	1				
	Cefmetazole									27	9		1			
	Cefotiam					33	2			2						
	Cefazolin						34	3								

Table 5 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 104 CEZ<sup>s</sup>-strains of *E. coli*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime	4	4	15	47	24	7	2	1							
	Cefotaxime	4	5	39	36	17	3									
	Cefuroxime				1		2		7	32	45	17				
	Cefoxitin					1			5	30	51	14	3			
	Cefmetazole			1		1	8	43	39	11	1					
	Cefotiam			9	39	44	9	3								
	Cefazolin								13	59	27	4	1			
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime	2	4	6	37	39	12	.		3	1					
	Cefotaxime	2	2	15	49	24	8	3	1							
	Cefuroxime				1				2	2	14	54	27	4		
	Cefoxitin							1		4	15	50	24	10		
	Cefmetazole				1		1	31	47	18	5	1				
	Cefotiam			2	12	39	29	16	6							
	Cefazolin								41	31	19	11	2			

動物数は25匹以上である。

11. 治療試験: *Klebsiella pneumoniae* による気道感染症は NISHI-TSUCHIYA の方法<sup>11)</sup>により作成した。4週令, 雄, 体重20~24 g の S1c : ICR マウスに *K. pneumoniae* DT-S を噴霧し, 感染した。感染直後の肺からは約10<sup>4</sup> CFU/lung の感染菌が検出された。感染30時間

後(肺内菌数は約10<sup>8</sup> CFU/lung に増加)より投薬を開始した。*Proteus mirabilis* による尿路感染症は IWAHI-TSUCHIYA の方法<sup>12)</sup>により作成した。4週令, 雄, 体重19~23 g の CF #1/b (武田薬品) マウスに *P. mirabilis* IFO 3849 を経尿道的に膀胱内に注入し, 尿道口を6時間閉塞した。閉塞解除直後の腎内菌数は10 CFU/

Table 6 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 25 CEZ<sup>r</sup>-strains of *E. coli*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of															
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime				7	10	5	1	2								
	Cefotaxime			1	11	8	1	1	2								
	Cefuroxime										1						
	Cefoxitin										3	11	6	1	1	2	1
	Cefmetazole									6	6	3	3				
	Cefotiam					1	10	7	3			3	1				
10 <sup>8</sup>	Cefazolin										1	9	8	4			3
	Cefmenoxime					8	10	2	1	1		1	1				1
	Cefotaxime				3	6	3	1	5	3	2	1				1	
	Cefuroxime										2	4	9	4	2	4	
	Cefoxitin											9	5	4	3	4	
	Cefmetazole										9	7	2	3	3	1	
	Cefotiam								2	5	2	6	5	2	1	1	1
	Cefazolin														9	7	9

Table 7 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 75 CEZ<sup>s</sup>-strains of *K. pneumoniae*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of															
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime	2	2	16	40	9	3	3									
	Cefotaxime	2	6	41	16	7	2	1									
	Cefuroxime					1	2	1	13	40	10	5	3				
	Cefoxitin								2	3	39	18	10	2	1		
	Cefmetazole								4	34	26	8	3				
	Cefotiam				15	42	10	5	3								
10 <sup>8</sup>	Cefazolin								2	45	21	6	1				
	Cefmenoxime	1	2	3	25	32	6	5	1								
	Cefotaxime	1	1	12	40	14	4	3									
	Cefuroxime						2	1	1	27	31	8	3	2			
	Cefoxitin									2	8	44	10	7	3	1	
	Cefmetazole							1	8	39	15	6	5	1			
	Cefotiam				3	24	28	12	5			3					
	Cefazolin							1	24	19	12	8	11				

kidney であった。感染3日後（腎内菌数は約10<sup>4</sup> CFU/kidney に増加）から投薬を開始した。Cephalosporin は30分間隔の4回投与を1シリーズとし、各薬剤濃度につき10匹のマウスに1日2シリーズを投与した。投薬期間は、*K. pneumoniae* 気道感染症では感染30時間後より10日間、*P. mirabilis* 尿路感染症では感染3日後より

5日間とした。肺、膀胱、腎、尿の菌数は先の報告に従って実施した<sup>11,12)</sup>。

#### 実験成績

1. 抗菌スペクトラム：Cefmenoxime はグラム陽性菌および *Serratia marcescens*, *H. influenzae*, Indole-陽

Table 8 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 91 CEZ<sup>r</sup>-strains of *K. pneumoniae*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime			9	32	11	17	13	6	1	2					
	Cefotaxime		1	21	21	13	14	13	2	2	2					
	Cefuroxime								2	29	13	14	11	6	5	11
	Cefoxitin								14	32	12	11	5	5	6	6
	Cefmetazole						9	26	22	10	6	2	3	8	1	4
	Cefotiam					12	14	19	14	8	5	9	4	2	2	2
	Cefazolin									6	6	14	20	2	12	31
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime				6	12	8	8	6	7	5	10	9	8	4	8
	Cefotaxime			3	14	4	12	8	10	8	6	9	7	2	3	5
	Cefuroxime									1	21	2	13	9	16	29
	Cefoxitin									10	22	20	11	13	9	6
	Cefmetazole							9	15	20	15	10	6	9	1	6
	Cefotiam						3	8	10	6	6	11	10	13	6	18
	Cefazolin												17	15	59	

Table 9 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 69 strains of *H. influenzae*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime	37	24	8												
	Cefotaxime	21	43	5												
	Cefuroxime						3	54	12							
	Cefoxitin									8	28	30	3			
	Cefmetazole									25	34	10				
	Cefotiam						1	40	27	1						
	Cefazolin									6	1	12	30	20		
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime	18	42	8	1											
	Cefotaxime	3	54	10	2											
	Cefuroxime							43	23	3						
	Cefoxitin									1	23	34	11			
	Cefmetazole									12	42	15				
	Cefotiam							24	37	7	1					
	Cefazolin									1	4	7	27	30		

性 *Proteus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* など多くの Cephalosporin が弱いか、全く抗菌力を示さない菌種を含むグラム陰性菌に対し、強い抗菌力を示したが、*P. aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* に対する抗菌力は弱かった (Table 1)。

2. 臨床分離株に対する抗菌力：臨床分離 *Staphylo-*

*coccus aureus* (105株), *Staphylococcus epidermidis* (52株), *S. pyogenes* (37株), Cefazolin 感性 *E. coli* (104株), Cefazolin (CEZ) 耐性 *E. coli* (25株), CEZ 感性 *K. pneumoniae* (75株), CEZ 耐性 *K. pneumoniae* (91株), *H. influenzae* (69株), *P. mirabilis* (107株), *Proteus vulgaris* (78株), *Proteus morgani* (81株),

Table 10 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 107 strains of *P. mirabilis*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime		15	55	29	5	3									
	Cefotaxime	14	66	17	4	1	2	1	2							
	Cefuroxime							14	55	25	5					8
	Cefoxitin								4	78	22	3				
	Cefmetazole							4	83	18	1	1				
	Cefotiam				2	49	43	4	1				1	3	1	3
	Cefazolin								1	43	52	3				8
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime		4	46	44	5	2	1					1		2	2
	Cefotaxime	1	55	40	4	1	1		1				1	2	1	
	Cefuroxime							4	38	50	6	1				8
	Cefoxitin									39	64	3		1		
	Cefmetazole								30	63	12	1	1			
	Cefotiam					11	55	24	8		1					8
	Cefazolin									16	55	19	7	2		8

Table 11 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 78 strains of *P. vulgaris*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime		2	20	31	12	3	7	1		1	1				
	Cefotaxime		11	19	24	8	1	3	6	3	1		1	1		
	Cefuroxime								3	3	2	3		3	11	53
	Cefoxitin								10	30	26	7	1		1	3
	Cefmetazole								9	29	29	7			1	3
	Cefotiam					1	8	2	2	3	7	12	14	14	12	3
	Cefazolin									1	3	2	1	1	17	53
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime			9	10	17	13	8	3	1	1		1	1	7	7
	Cefotaxime		3	8	7	16	10	5	1	4	1		7	4	6	6
	Cefuroxime									3	1	2	2		1	69
	Cefoxitin								3	23	34	11	2	1	1	3
	Cefmetazole							5	17	39	6	4	3		1	3
	Cefotiam						2	2	1	1		1		1	1	69
	Cefazolin											3	1	2		72

*Proteus rettgeri* (40株), *Proteus inconstans* (32株), Gentamicin (GM) 感性 *S. marcescens* (105株), GM 耐性 *S. marcescens* (39株), *C. freundii* (80株), *E. cloacae* (78株), *P. aeruginosa* (108株), *Pseudomonas cepacia* (27株), *Pseudomonas maltophilia* (16株) および *A. calcoaceticus* (36株) に対する Cefmenoxime

の抗菌力を Cefotaxime, Cefuroxime, Cefoxitin, Cefmetazole, Cefotiam および Cefazolin のそれらと比較した。*P. aeruginosa* に対する Cefmenoxime の抗菌力は、さらに Cefsulodin, Sulbenicillin および Carbenicillin のそれと比較した。

Cefmenoxime の抗菌力は全ての菌種において Cefota-

Table 12 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 81 strains of *P. morgani*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime	19	18	22	10	1	4	6	1							
	Cefotaxime	7	24	17	16	5	1	1	2	5	3					
	Cefuroxime										5	12	20	32	11	1
	Cefoxitin										2	28	34	15	1	1
	Cefmetazole										26	39	14	1	1	
	Cefotiam				1	16	23	8	9	8	3	5	6	2		
	Cefazolin														4	77
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime	3	5	18	17	15	5	6	7	3		1	1			
	Cefotaxime		6	12	15	14	7	6	4	5	10	1	1			
	Cefuroxime											4	14	22	35	6
	Cefoxitin										9	38	24	9	1	
	Cefmetazole									2	39	29	10		1	
	Cefotiam							1			1	1		5	26	47
	Cefazolin															81

Table 13 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 40 strains of *P. rettgeri*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime	21	5	4	4	2	2	2								
	Cefotaxime	26	6	1	3	2	1	1								
	Cefuroxime				1	3	17	8	3	4		1	2	1		
	Cefoxitin							3	6	18	2	3	6	2		
	Cefmetazole						4	7	15	6	1	2	5			
	Cefotiam		3	4	11	9	2	7		2	1		1			
	Cefazolin							4	1	2	4	10	9	4	5	1
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime	8	14	3	5	5	3			1					1	
	Cefotaxime	8	16	5	1	8				1					1	
	Cefuroxime						3	6	8	5	8	5	2			3
	Cefoxitin								1	12	15	2	5	5		
	Cefmetazole						1	1	4	10	12	4	7	1		
	Cefotiam			1	3	2	1	2	9	2	5	1	2	1	4	7
	Cefazolin													3	1	36

xime のそれと同程度で、Cefotiam より優り、Cefazolin を始めとする他剤より著しく優った (Table 2~23, Fig. 2~43)。10<sup>6</sup> CFU/ml 菌液における Cefmenoxime の抗菌力は *S. aureus* においては Cefuroxime および Cefmetazole と同程度で、Cefotaxime および Cefoxitin よりやや優ったが、Cefotiam および Cefazolin より劣

た (Table 2, Fig. 2, 23)。 *S. epidermidis* では Cefmenoxime は Cefotaxime と同程度で、Cefoxitin, Cefmetazole に優り、その他の薬剤よりはやや劣った (Table 3, Fig. 3, 24)。 *S. pyogenes* では Cefmenoxime Cefotaxime は同程度で他剤より著しく強かった (Table 4, Fig. 4, 25)。 CEZ 感性 *E. coli* では Cefotaxime, Ce-

Table 14 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 32 strains of *P. inconstans*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of															
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime		2	11	4	6	6		2	1							
	Cefotaxime		2	14	2	5	2	3	2		2						
	Cefuroxime							5	7	4	5	4	2	2	1	2	
	Cefoxitin							11	10	3	4	1		2		1	
	Cefmetazole							3	15	7	2	1	1		2	1	
	Cefotiam				2	14	1	4	4	1	2	1	1		2		
	Cefazolin										4	5	2	3	7	3	8
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime			1	6	9	4	4	1	2	1	1	2	1			
	Cefotaxime			1	4	6	6	5	2	3		2	1	1	1		
	Cefuroxime									4	2	9	4	4	3	6	
	Cefoxitin							1		11	11	3	2	1	2	1	
	Cefmetazole								1	19	3	3	1	2	1	2	
	Cefotiam										1			5	12	14	
	Cefazolin																32

Table 15 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 105 GM<sup>s</sup>-strains of *S. marcescens*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of															
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime			2	20	35	14	19	5	4	2	1	1	1	1		
	Cefotaxime				9	29	28	12	6	7	5	5	3				1
	Cefuroxime									1		1	26	27	12	38	
	Cefoxitin										11	32	22	15	12	13	
	Cefmetazole								2	16	25	21	14	7	9	11	
	Cefotiam						1	3	19	23	8	8	6	5	6	26	
	Cefazolin																105
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime					23	34	18	8	3	5	5	5	3		1	
	Cefotaxime					9	25	24	11	11	6	3	6	6	3	1	
	Cefuroxime										1		3	16	21	64	
	Cefoxitin										1	15	25	25	16	23	
	Cefmetazole										13	17	29	18	9	19	
	Cefotiam											2	4	6	2	94	
	Cefazolin																105

fmenoxime, Cefotiam の順に強い抗菌力を示し、何れも他剤より著しく強い抗菌力を示した (Table 5, Fig. 5, 26)。CEZ 耐性 *E. coli* では Cefmenoxime, Cefotaxime の抗菌力は CEZ 感性 *E. coli* に対するそれと大差ないが、Cefotiam の抗菌力がやや低下し、前 2 者と Cefotiam の抗菌力の差がやや明瞭となった (Table 6, Fig. 6, 27)。

CEZ 感性 *K. pneumoniae* においては Cefotaxime, Cefmenoxime, Cefotiam の順に強い抗菌力を示し、他剤より明らかに優れた (Table 7, Fig. 7, 28)。CEZ 耐性 *K. pneumoniae* においても Cefmenoxime, Cefotaxime は強い抗菌力を示すが、感性株にくらべ高い MIC を示す菌株が多かった。CEZ 耐性 *K. pneumoniae* において

Table 16 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 39 GM<sup>r</sup>-strains of *S. marcescens*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime								4	27	8					
	Cefotaxime							1	2	13	4	16	3			
	Cefuroxime															39
	Cefoxitin														3	36
	Cefmetazole													2	1	36
	Cefotiam															39
	Cefazolin															39
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime								2	2	13	14	8			
	Cefotaxime									1		6	11	17	4	
	Cefuroxime															39
	Cefoxitin															39
	Cefmetazole															39
	Cefotiam															39
	Cefazolin															39

Table 17 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 80 strains of *C. freundii*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime		2	1	9	21	16	3	2	6	2	9	6	1	2	
	Cefotaxime		2		4	23	13	10		1	4	4	8	9	2	
	Cefuroxime				1		1	1	1	9	23	10	7	4	9	14
	Cefoxitin								1	1		3	2	1	16	56
	Cefmetazole						1	3		2	1		6	30	15	22
	Cefotiam			1	1	2	16	14	10	5	3	1	1	5	9	12
	Cefazolin								1	4	5	8	3	11	6	42
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime			1	4	12	19	9	4		2	7	8	11	3	
	Cefotaxime				2	9	18	13	4	2	1	2	7	9	10	3
	Cefuroxime					1			1	2	15	16	10	4	7	24
	Cefoxitin								1	1			1	2	11	64
	Cefmetazole							2					4	16	25	33
	Cefotiam				1			3	2	4	1	7	13	14	7	28
	Cefazolin									1				1		78

もCefotiamの抗菌力はCEZ感性*K. pneumoniae*に対するそれより低下した(Table 8, Fig. 8, 29)。*H. influenzae*に対してCefmenoxime, Cefotaximeの抗菌力は同程度に著しく強く、次いでCefotiamおよびCefuroximeが他剤より強い抗菌力を示した(Table 9, Fig. 9, 30)。*P. mirabilis*ではCefotaxime, Cefmenoxime

の順に強い抗菌力を示し、次いでCefotiamが他剤より明らかに強かった(Table 10, Fig. 10, 31)。*P. vulgaris*にはCefmenoxime, Cefotaximeは同程度に他剤より著しく強い抗菌力を示した(Table 11, Fig. 11, 32)。*P. morgani*ではCefmenoxime, Cefotaximeの順に強い抗菌力を示し、Cefotiamも他剤よりは明らかに強い抗

Table 18 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 78 strains of *E. cloacae*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime		1	1	5	29	23	7	3		1	3	1		3	1
	Cefotaxime		1		6	20	28	9	3	2			2	2	1	4
	Cefuroxime									5	16	26	5	4	7	15
	Cefoxitin										1			1	11	65
	Cefmetazole								1				2	4	18	53
	Cefotiam					3	10	12	9	21	6	3	1	1	3	9
	Cefazolin											2	3	10	4	59
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime				2	8	30	11	5	3		5	4	5	1	4
	Cefotaxime				2	4	19	17	11	3	3	3	1	2	5	8
	Cefuroxime										4	18	9	3	15	29
	Cefoxitin													1	5	72
	Cefmetazole												1	2	12	63
	Cefotiam							1	1	1	6	2	3	3	4	57
	Cefazolin														1	77

Table 19 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 108 strains of *P. aeruginosa*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime							6	62	33	6	1				
	Cefotaxime							12	62	27	6	1				
	Cefuroxime												2	31	62	13
	Cefoxitin													5	12	91
	Cefmetazole													4	3	101
	Cefotiam														1	107
	Cefazolin															108
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime								4	43	45	12	4			
	Cefotaxime								9	33	38	15	8	5		
	Cefuroxime													5	32	71
	Cefoxitin													3	5	100
	Cefmetazole														5	103
	Cefotiam															108
	Cefazolin															108

菌力を示した (Table 12, Fig. 12, 33)。 *P. rettgeri* では Cefotaxime, Cefmenoxime の順に著しく強く、 Cefotiam も他剤より強い抗菌力を示した (Table 13, Fig. 13, 34)。 *P. inconstans* では Cefmenoxime, Cefotaxime は同程度に強く、次いで Cefotiam が他剤より強い抗菌力を示した (Table 14, Fig. 14, 35)。 GM 感性 *S.*

*marcescens* では Cefmenoxime, Cefotaxime の順に他剤より明らかに強い抗菌力を示した (Table 15, Fig. 15, 36)。 GM 耐性 *S. marcescens* にも Cefmenoxime は強い抗菌力を示すが、GM 感性におけるそれよりは弱かった (Table 16, Fig. 16, 37)。 *C. freundii* に対しては約 60% の菌株に対し、 Cefmenoxime, Cefotaxime は同程度

Table 20 Antibacterial activities of cefmenoxime and other antipseudomonal  $\beta$ -lactam antibiotics against clinical isolates of 108 strains of *P. aeruginosa*

Inoculum size (CFU/ml)	Antibiotic	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800
$10^6$	Cefmenoxime							6	62	33	6	1				
	Sulbenicillin								7	54	37	4	2			4
	Carbenicillin								1	19	69	10	4	1		4
	Cefsulodin				1	47	50	3	5	2						
$10^8$	Cefmenoxime								4	43	45	12	4			
	Sulbenicillin									7	49	36	12			4
	Carbenicillin										15	61	18	10		4
	Cefsulodin					2	42	44	16		2	2				

Table 21 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 27 strains of *P. cepacia*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
$10^6$	Cefmenoxime									2	12	11	1	1		
	Cefotaxime								1	9	13	2		1	1	
	Cefuroxime										9	12	4			2
	Cefoxitin													9	16	2
	Cefmetazole												4	21		2
	Cefotiam														2	25
	Cefazolin															27
$10^8$	Cefmenoxime									1	17	3	2	2	2	2
	Cefotaxime									2	2	7	9	2	2	3
	Cefuroxime											5	2	7	9	4
	Cefoxitin													4	19	4
	Cefmetazole												4	12	6	5
	Cefotiam															27
	Cefazolin															27

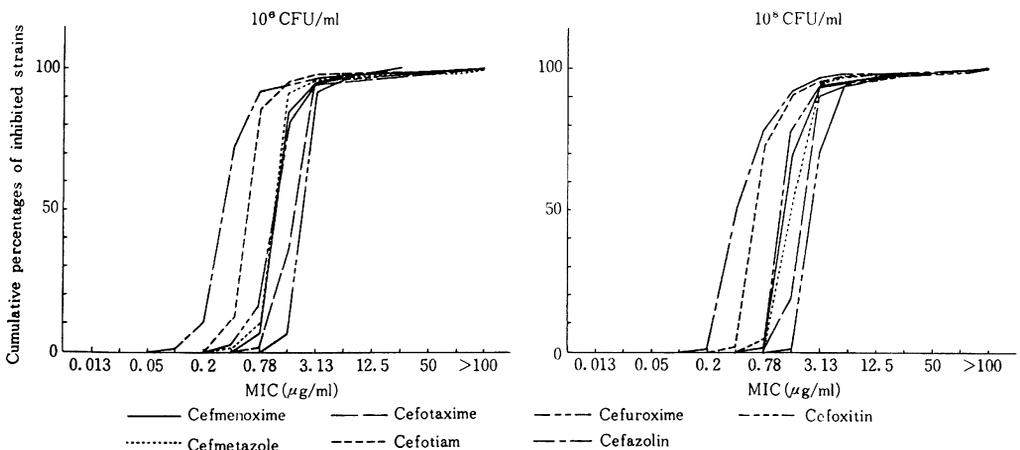
Fig. 2 Cumulative percentages of clinical isolates of 105 strains of *S. aureus* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

Table 22 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 16 strains of *P. maltophilia*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of															
		$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime				1		4	3	5		2	1					
	Cefotaxime					1	1	1	2	2	3	3	3				
	Cefuroxime							1					1	4	6	4	
	Cefoxitin									1	3	3	2	4	3		
	Cefmetazole							1		4	4	4	1	2			
	Cefotiam											1		2	8	5	
	Cefazolin											1		2	2	11	
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime						1			1	3	3	2	4	2		
	Cefotaxime							1		1	1	3	4	4	2		
	Cefuroxime											1		1	4	10	
	Cefoxitin											2	3	4	6	1	
	Cefmetazole									2	1	6	1	1	5		
	Cefotiam													1	3	12	
	Cefazolin													1		15	

Table 23 Antibacterial activities of cefmenoxime and other cephalosporins against clinical isolates of 36 strains of *A. calcoaceticus*

Inoculum size (CFU/ml)	Cephalosporin	No. inhibited at MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of														
		$\leq 0.013$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 <sup>6</sup>	Cefmenoxime							2	2	3	1	4	13	6	5	
	Cefotaxime								2	6	4	12	6	6		
	Cefuroxime										2	10	8	10	5	1
	Cefoxitin											2	9	15	9	1
	Cefmetazole										1	6	4	7	14	4
	Cefotiam											1	6	11	12	6
	Cefazolin													1	10	25
10 <sup>8</sup>	Cefmenoxime							1	2	2		2	7	7	8	7
	Cefotaxime								1	2	7	4	11	2	6	3
	Cefuroxime											4	6	11	6	9
	Cefoxitin											2	3	11	12	8
	Cefmetazole											1	6	4	14	11
	Cefotiam													1	14	21
	Cefazolin															36

の強い抗菌力を示すが、残りの40%の菌株に対する抗菌力はいずれも弱かった。Cefotiamも同様な傾向を示したが他剤よりは明らかに強かった (Table 17, Fig. 17, 38)。*E. cloacae* においても Cefmenoxime, Cefotaxime は同程度の抗菌力を示し、約80%の菌株には著しく強く、残りの20%の菌株に対する抗菌力はやや弱かった。

Cefotiamも同様な傾向を示し、他剤よりは明らかに強い抗菌力を示した (Table 18, Fig. 18, 39)。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は Cefotaxime, Cefmenoxime の順に強いが、上記各菌種に対する抗菌力より著しく弱かった。また、これら薬剤の抗菌力は Cefsulodinよりは著しく弱く、Sulbenicillin および Carbenicillinよりは

Fig. 3 Cumulative percentages of clinical isolates of 52 strains of *S. epidermidis* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

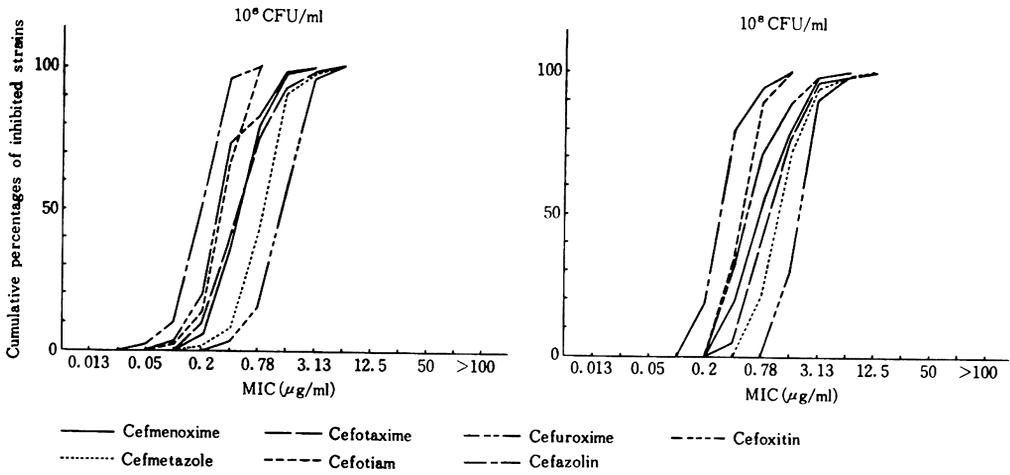
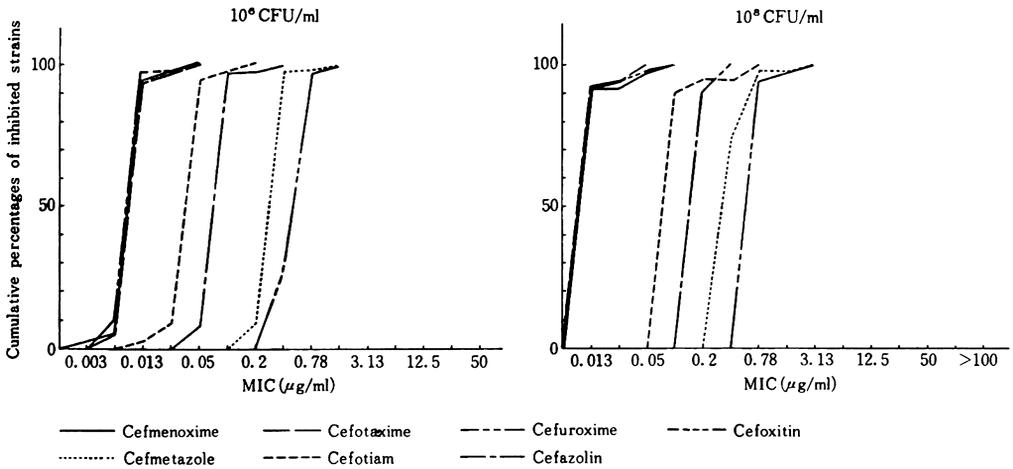


Fig. 4 Cumulative percentages of clinical isolates of 37 strains of *S. pyogenes* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins



強かった (Table 19, 20, Fig. 19, 40)。 *P. cepacia* に対しては Cefotaxime, Cefmenoxime, Cefuroxime の順に他剤より強い抗菌力を示した (Table 21, Fig. 20, 41)。 *P. maltophilia* に対する抗菌力はいずれの薬剤もさほど強くないが, Cefmenoxime の抗菌力は最も優れていた (Table 22, Fig. 21, 42)。 *A. calcoaceticus* に対しても本実験に用いた薬剤の抗菌力は著しく強いもの

ではなかった (Table 23, Fig. 22, 43)。

3. 抗菌力におよぼす諸因子の影響: Cefmenoxime の抗菌力を種々な条件下で *S. aureus* FDA 209P, *E. coli* NIHJ JC-2, *E. coli* T-7 (CEZ 耐性株), *K. pneumoniae* DT, *P. mirabilis* IFO 3849, *P. vulgaris* IFO 3988, *P.morganii* IFO 3168, *P. inconstans* IFO 12930, *S. marcescens* IFO 12648, *C. freundii* IFO

Table 24 Effect of various factors on the antibacterial activity of cefmenoxime

Factor	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	<i>S. aureus</i> FDA 209 P	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	<i>E. coli</i> T-7	<i>K. pneu-</i> <i>moniae</i> DT	<i>P. mira-</i> <i>bilis</i> IFO 3849	<i>P. vul-</i> <i>garis</i> IFO 3988	<i>P. mor-</i> <i>ganii</i> IFO 3168	<i>P. inco-</i> <i>nstans</i> IFO 12930	<i>S. mar-</i> <i>cescens</i> IFO 12648	<i>C. fre-</i> <i>undii</i> IFO 12681	<i>E. clo-</i> <i>acae</i> IFO 13535
Inoculum size <sup>a</sup>											
10 <sup>4</sup>	0.78	0.1	0.2	0.025	0.2	0.025	0.025	0.003	0.1	0.05	1.56
10 <sup>5</sup>	1.56	0.1	0.2	0.025	0.2	0.025	0.05	0.006	0.1	0.05	1.56
10 <sup>6</sup>	1.56	0.1	0.2	0.05	0.2	0.025	0.1	0.006	0.2	0.1	1.56
10 <sup>7</sup>	1.56	0.2	0.2	0.1	0.39	0.05	0.78	0.006	0.2	0.1	3.13
10 <sup>8</sup>	1.56	0.2	0.39	0.1	0.39	0.05	0.78	0.013	0.2	0.39	6.25
10 <sup>9</sup>	1.56	0.2	0.39	0.2	0.39	0.05	0.78	0.025	0.78	0.78	6.25
Medium pH <sup>b</sup>											
6	0.78	0.2	1.56	0.05	0.1	0.025	0.78	0.006	0.2	0.2	6.25
7	1.56	0.2	0.78	0.2	0.39	0.05	0.78	0.013	0.2	0.2	12.5
8	1.56	0.1	0.39	0.1	0.2	0.05	0.78	0.013	0.2	0.2	12.5
9	1.56	0.1	0.39	0.05	0.2	0.05	0.78	0.013	0.2	0.39	6.25
Horse serum (%) <sup>c</sup>											
0	1.56	0.1	0.2	0.1	0.39	0.05	0.78	0.013	0.2	0.1	6.25
10	3.13	0.2	0.39	0.1	0.39	0.05	0.78	0.013	0.2	0.1	6.25
20	1.56	0.1	0.2	0.2	0.2	0.05	0.39	0.013	0.1	0.05	6.25
50	1.56	0.025	0.1	0.1	0.05	0.05	0.1	0.006	0.2	0.1	12.5
Medium <sup>d</sup>											
TSA	1.56	0.1	0.39	0.1	0.39	0.05	0.78	0.013	0.2	0.2	6.25
NA	1.56	0.2	0.39	0.2	0.39	0.1	0.78	0.013	0.39	0.2	6.25
MH	1.56	0.1	0.78	0.1	0.39	0.05	0.78	0.013	0.39	0.2	6.25
HI	1.56	0.2	0.39	0.1	0.39	0.05	0.78	0.013	0.2	0.2	12.5
BHI	1.56	0.2	0.39	0.1	0.78	0.1	0.78	0.025	0.78	0.39	12.5

<sup>a</sup> Inoculum size : One loopful of bacterial suspension ; medium : TSA

<sup>b</sup> Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10<sup>8</sup> CFU/ml) ; medium : TSA

<sup>c</sup> Inoculum size : 0.1 ml of bacterial suspension (10<sup>6</sup> CFU/ml), medium : TSB

<sup>d</sup> Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10<sup>8</sup> CFU/ml) ; medium : TSA, Trypticase soy agar (BBL) ; NA, Nutrient agar (Eiken) ; MH, Mueller-Hinton medium (Eiken) ; HI, Heart infusion agar (Eiken) ; BHI, Brain heart infusion agar (Eiken)

Fig. 5 Cumulative percentages of clinical isolates of 104 CEZ<sup>s</sup>-strains of *E. coli* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

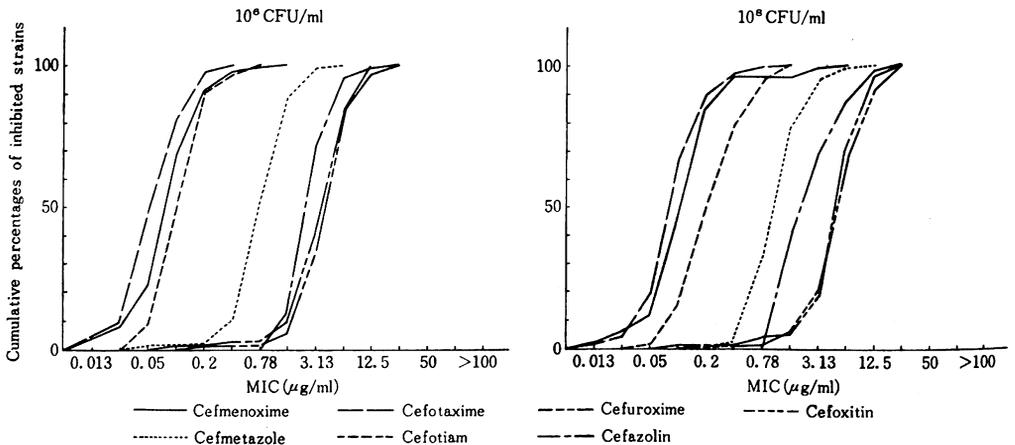


Fig. 6 Cumulative percentages of clinical isolates of 25 CEZ<sup>r</sup>-strains of *E. coli* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

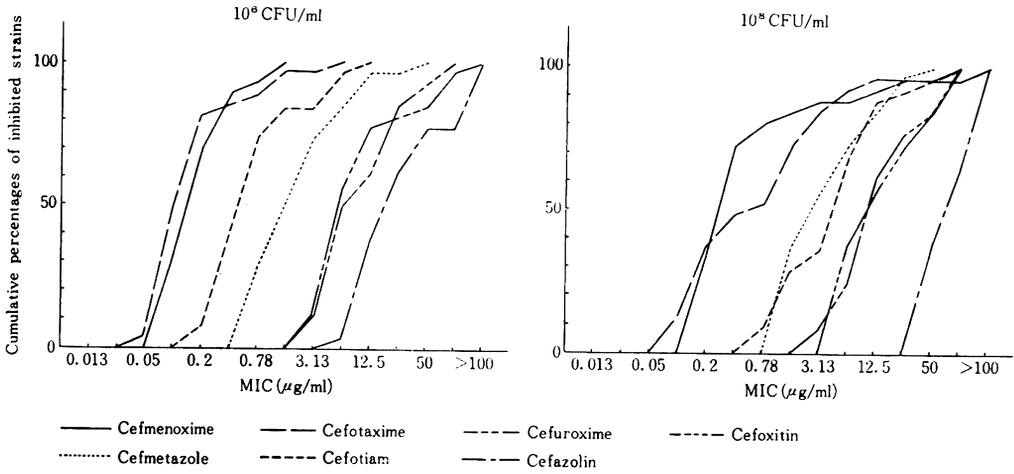


Fig. 7 Cumulative percentages of clinical isolates of 75 CEZ<sup>s</sup>-strains of *K. pneumoniae* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

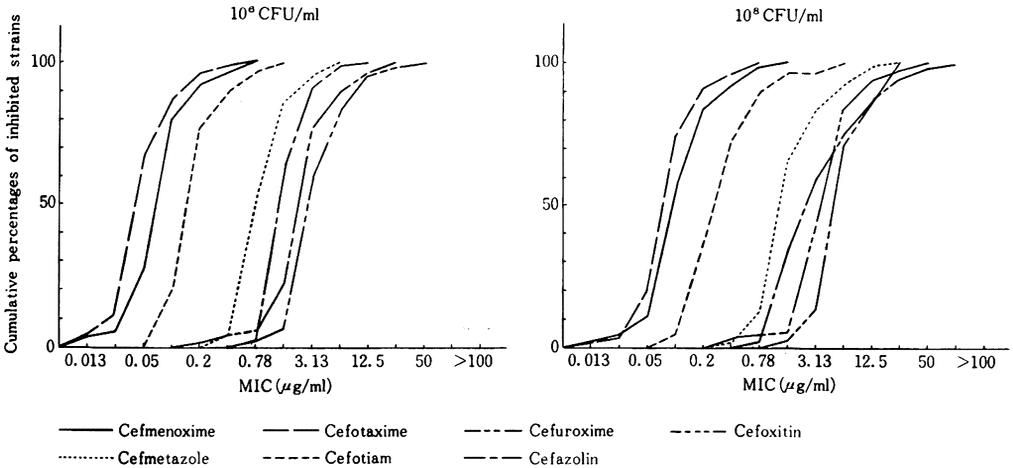


Table 25 Effect of inoculum size on the antibacterial activities of cefmenoxime and cefotaxime in clinical isolates

Cephalosporin	Inoculum size (CFU/ml)	CEZ <sup>r</sup> - <i>K. pneumoniae</i> (91 strains)		<i>P. vulgaris</i> (78 strains)		<i>P. inconstans</i> (32 strains)		<i>S. marcescens</i> (105 strains)	
		ID <sub>50</sub> <sup>a</sup>	ID <sub>90</sub> <sup>b</sup>	ID <sub>50</sub>	ID <sub>90</sub>	ID <sub>50</sub>	ID <sub>90</sub>	ID <sub>50</sub>	ID <sub>90</sub>
Cefmenoxime	10 <sup>6</sup>	0.2	1.56	0.1	0.39	0.1	0.39	0.2	1.56
	10 <sup>8</sup>	6.25	>100	0.39	100	0.2	12.5	0.39	12.5
Cefotaxime	10 <sup>6</sup>	0.1	1.56	0.05	1.56	0.05	0.78	0.39	6.25
	10 <sup>8</sup>	1.56	>100	0.78	100	0.39	12.5	0.78	25

<sup>a</sup>: The concentration required to inhibit the growth of clinical isolates by about 50% in number.

<sup>b</sup>: The concentration required to inhibit the growth of clinical isolates by about 90% in number.

Fig. 8 Cumulative percentages of clinical isolates of 91 CEZ<sup>r</sup>-strains of *K. pneumoniae* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

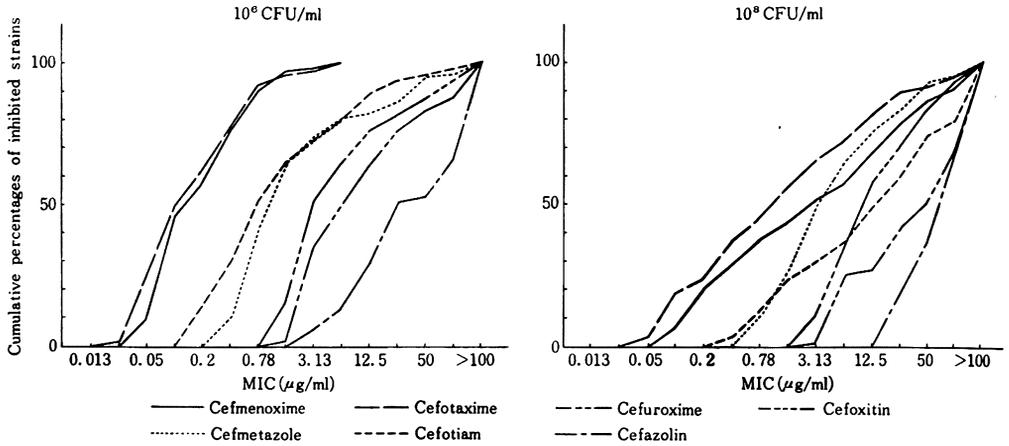


Fig. 9 Cumulative percentages of clinical isolates of 69 strains of *H. influenzae* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

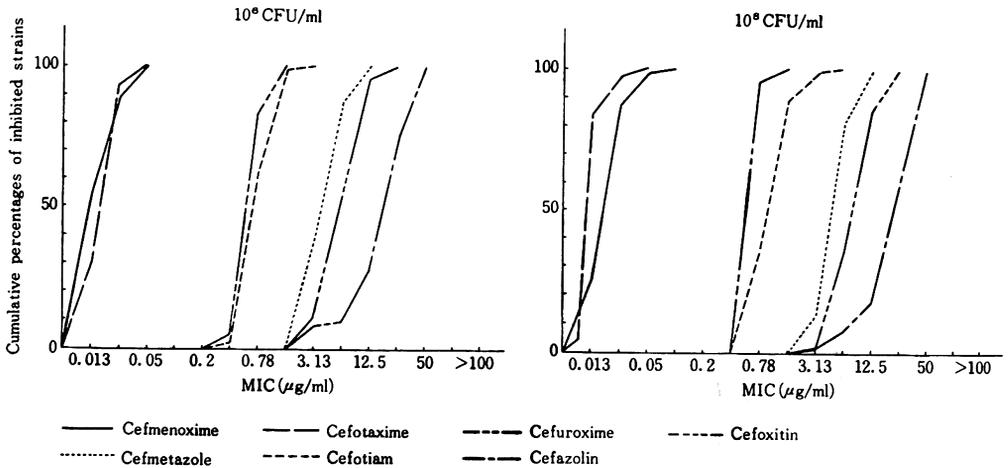


Table 26 Cross resistance among cefmenoxime and other cephalosporins

Organism		MIC (μg/ml)				
		Cefmenoxime	Cefotiam	Cefazolin	Cephaloridine	Cephalothin
<i>S. aureus</i>	FDA 209 P (parent)	1.56	0.39	0.2	0.05	0.2
	r-Cefmenoxime	25	12.5	12.5	1.56	12.5
	r-Cefotiam	100	100	100	6.25	50
	r-Cefazolin	800	400	400	25	400
	r-Cephalothin	>800	800	>800	100	400
<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2 (parent)	0.2	0.39	3.13	6.25	12.5
	r-Cefmenoxime	25	400	400	400	800
	r-Cefotiam	6.25	800	400	400	>800
	r-Cefazolin	1.56	50	400	200	800
	r-Cephaloridine	3.13	50	100	200	400
	r-Cephalothin	3.13	50	400	400	800

Fig. 10 Cumulative percentages of clinical isolates of 107 strains of *P. mirabilis* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

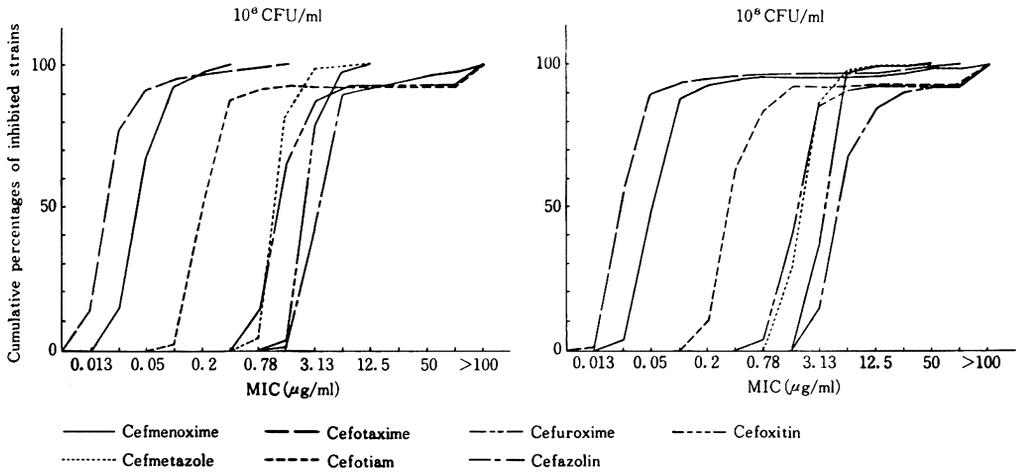


Fig. 11 Cumulative percentages of clinical isolates of 78 strains of *P. vulgaris* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

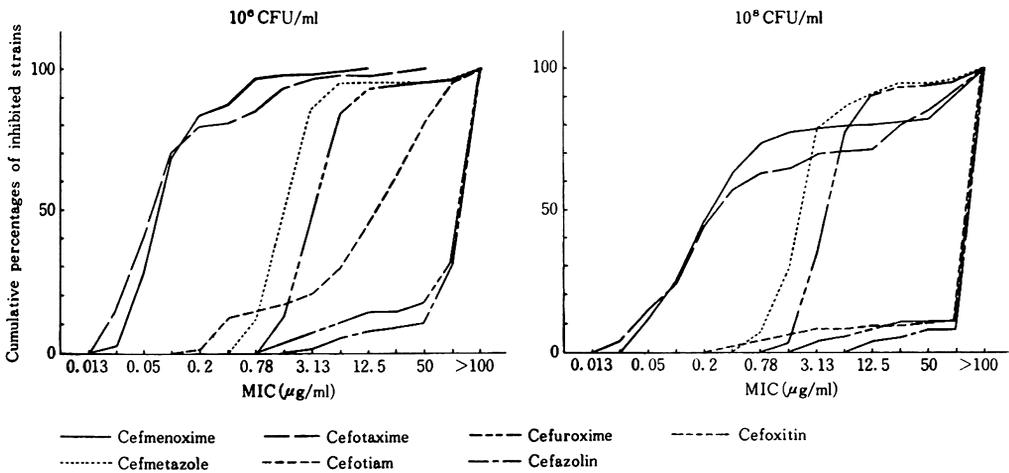


Table 27 Correlation of MIC<sup>a</sup> and MBC<sup>b</sup> of cefmenoxime against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens*

Organism	No. of strains (MIC : MBC)	
	1 : 1	1 : 2
<i>E. coli</i>	4	6
<i>K. pneumoniae</i>	6	4
<i>S. marcescens</i>	6	1

<sup>a</sup> Inoculum size : 0.1 ml of bacterial suspension (10<sup>7</sup> CFU/ml) ; medium TSB

<sup>b</sup> Inoculum size : 2 μl of the culture ; subculture medium : TSA

12681, *E. cloacae* IFO 13535を用いて検討した。Cefmenoxime の抗菌力は培地 pH, 馬血清の添加, 培地種によっては著明な変化はみられなかった (Table 24)。Cefmenoxime の抗菌力に対する接種菌量の影響は、これら実験室保存株では僅かであった (Table 24) が、臨床分離株では CEZ 耐性 *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. inconstans* および *S. marcescens* においてやや著明であった (Table 25)。

4. 試験管内耐性獲得 : *S. aureus* FDA 209P の Cefmenoxime に対する耐性獲得は Cefotiam の場合と同様におそく、25 継代後に 100 μg/ml 以上の MIC に達した。*E. coli* NIHJ JC-2 の Cefmenoxime に対する

Fig. 12 Cumulative percentages of clinical isolates of 81 strains of *P. morgani* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

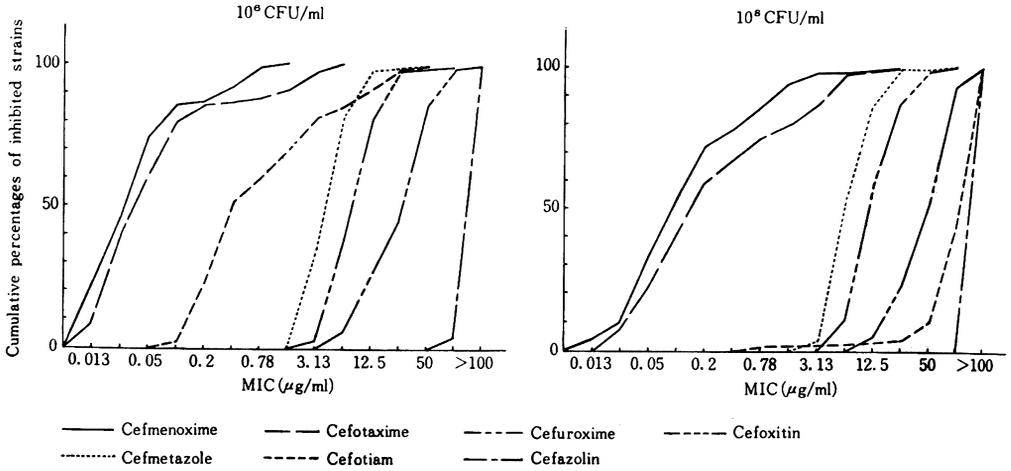


Fig. 13 Cumulative percentages of clinical isolates of 40 strains of *P. rettgeri* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and othe cephalosporins

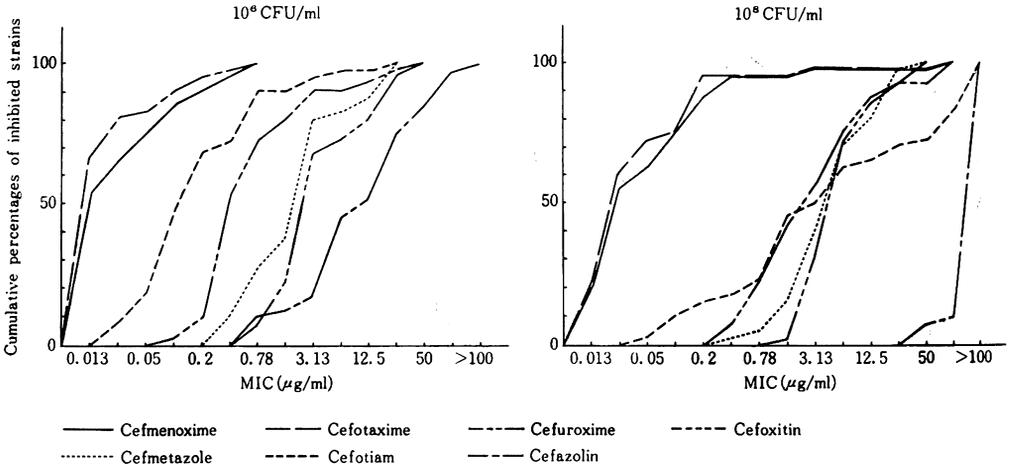


Table 28 Binding affinities of cefmenoxime, cefotiam and cefuroxime for each PBP of *E. coli* KN 126 and their MICs against the same organism

Cephalosporin	MIC (µg/ml)	I <sub>50</sub> (µg/ml) <sup>a</sup>						
		1A	1B	2	3	4	5	6
Cefmenoxime	0.1	0.135	0.35	2.05	0.08	20.5	>500	N.D. <sup>b</sup>
Cefotiam	0.2	0.075	0.70	2.15/41.5 <sup>c</sup>	0.105	21.0	>500	>500
Cefuroxime	6.25	0.105	3.65	24.0	1.20	120	>500	N.D.

<sup>a</sup> : The concentration required to prevent [<sup>14</sup>C] benzylpenicillin binding by 50%.

<sup>b</sup> : Cefmenoxime and cefuroxime have binding affinities for PBP 6, but the ID<sub>50</sub> value not quantitated.

<sup>c</sup> : The competition was biphasic.

Fig. 14 Cumulative percentages of clinical isolates of 32 strains of *P. inconstans* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

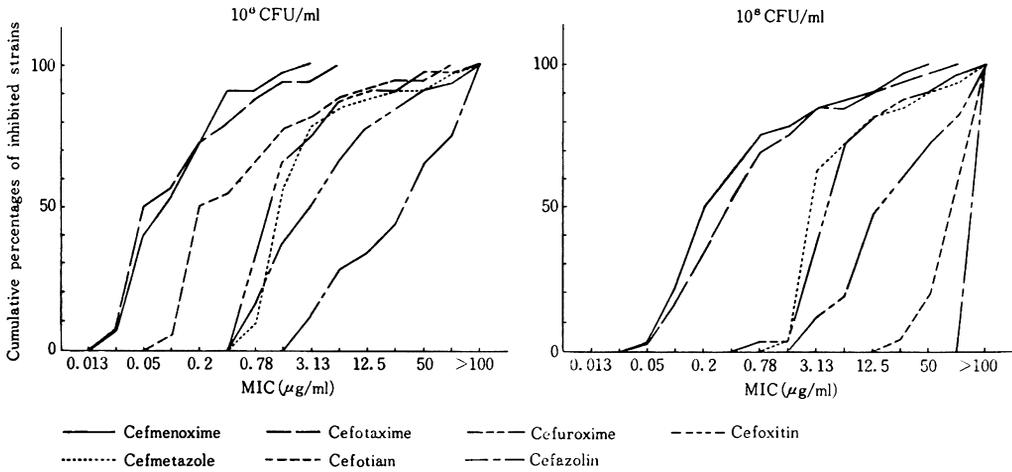
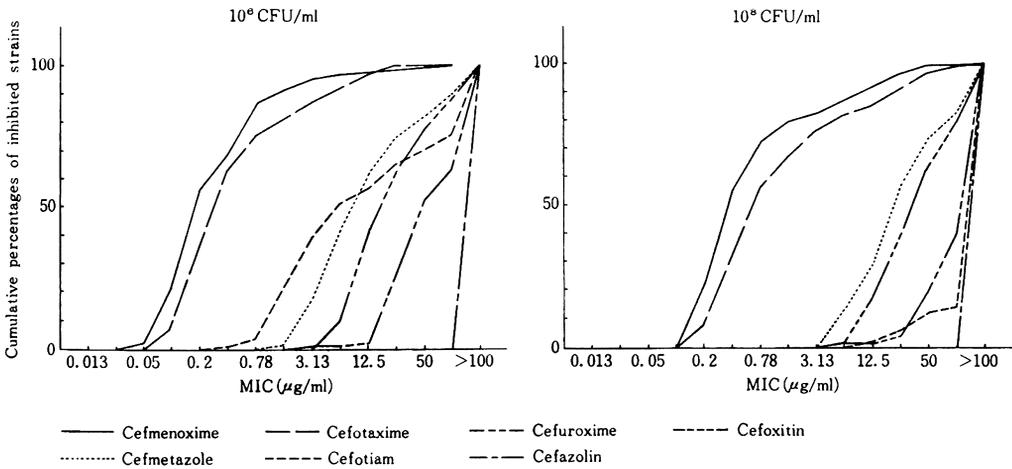


Fig. 15 Cumulative percentages of clinical isolates of 105 GM<sup>s</sup>-strains of *S. marcescens* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins



耐性獲得は Cefotiam に対するそれよりおそく、18継代で25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し、それ以後25継代まで MIC の変化はみられなかった。Cefotiam は25継代後には1600  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した (Fig. 44)。

5. *In vitro* 耐性菌による交叉耐性: Cefmenoxime および種々な Cephalosporin に *in vitro* で耐性を獲得した *S. aureus* FDA 209P および *E. coli* NIHJ JC-2 は Cefmenoxime, Cefotiam, Cefazolin, Cephaloridine,

Cephalothin に種々な程度に交叉耐性を示した (Table 26)。

6. MIC と MBC の関係: 臨床分離 *E. coli* (10株), *K. pneumoniae* (10株) および *S. marcescens* (7株) における Cefmenoxime の MBC は MIC と同じか、MIC の2倍高かった (Table 27)。

7. 殺菌作用: Cefmenoxime は *S. aureus* FDA 209P に対し1.56  $\mu\text{g/ml}$  (試験管法による MIC) 以上で明ら

Fig. 16 Cumulative percentages of clinical isolates of 39 GM<sup>r</sup>-strains of *S. marcescens* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

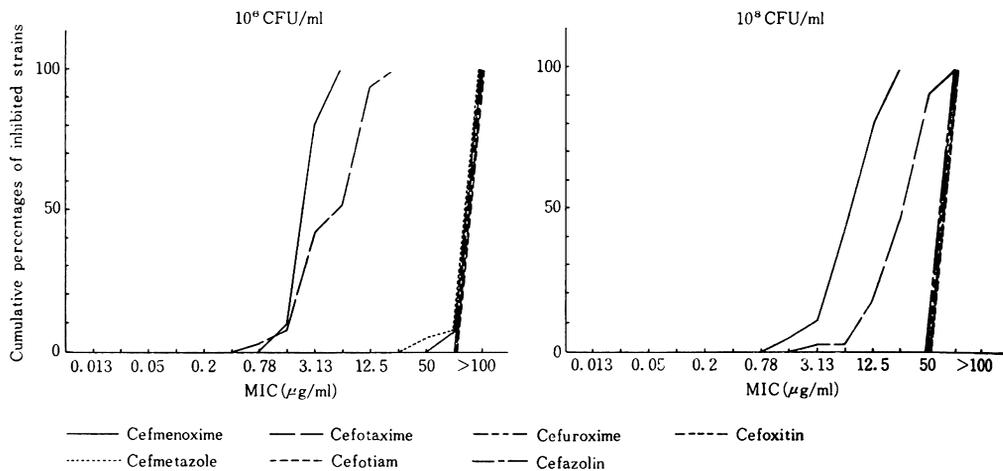
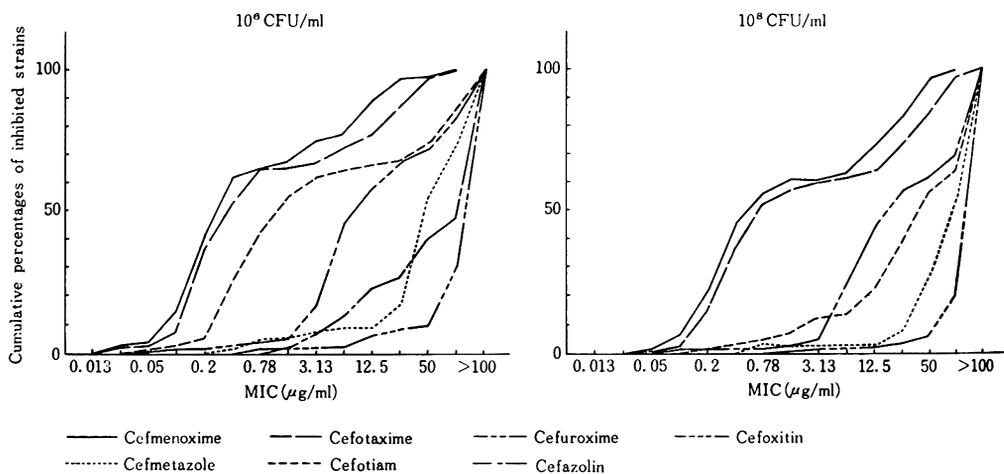


Fig. 17 Cumulative percentages of clinical isolates of 80 strains of *C. freundii* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins



かな殺菌作用を示すが、3.13  $\mu\text{g/ml}$  および6.25  $\mu\text{g/ml}$  での菌数減少は1.56  $\mu\text{g/ml}$  でのそれより悪く、いわゆる“Paradox phenomenon”<sup>13)</sup>が認められた。*E. coli* NIHJ JC-2 に対しては0.1  $\mu\text{g/ml}$  で明らかな殺菌作用を示すが、6時間以後、0.2  $\mu\text{g/ml}$  では8時間以後明らかな菌数増加がみられた。0.39  $\mu\text{g/ml}$  (試験管法による MIC) 以上では8時間後まで再増殖はみられないが、0.78および

1.56  $\mu\text{g/ml}$  での菌数減少の程度は0.39  $\mu\text{g/ml}$  でのそれと同様であった。*S. marcescens* IFO 12648 に対しては4時間後までは0.05および0.1  $\mu\text{g/ml}$  で明らかな殺菌作用を示すが、これら濃度では8時間後には明らかな菌数増加がみられた。0.2  $\mu\text{g/ml}$  (試験管法による MIC) 以上では8時間後まで同程度の菌数減少を示した (Fig. 45)。明らかな菌数減少を示す Cefotaxime の濃度は

Fig. 18 Cumulative percentages of clinical isolates of 78 strains of *E. cloacae* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

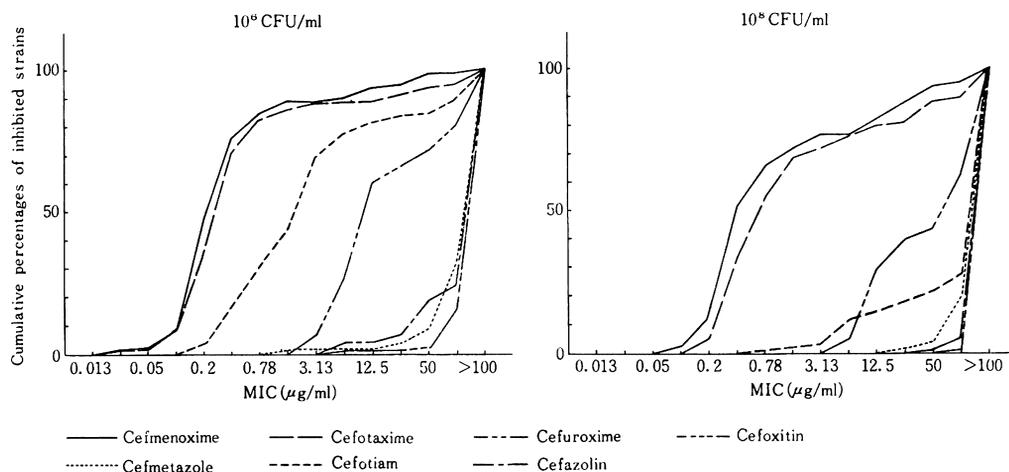
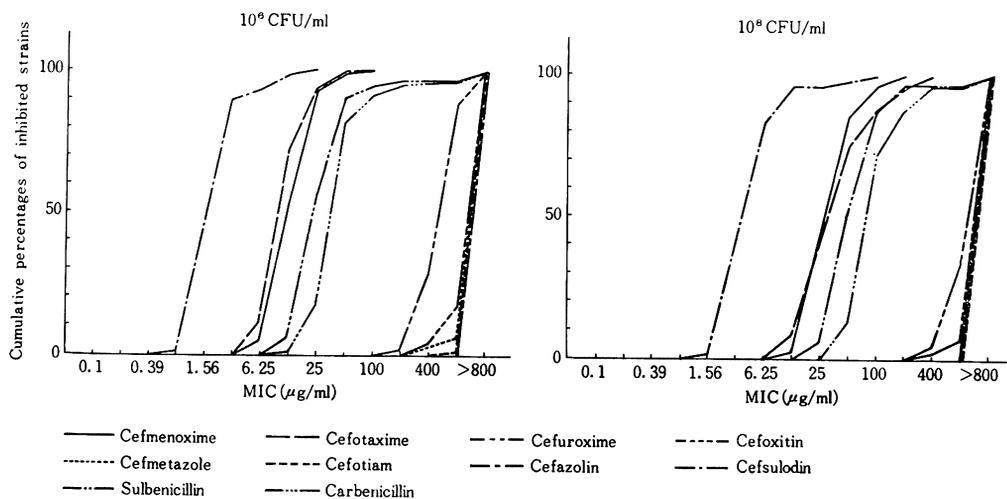


Fig. 19 Cumulative percentages of clinical isolates of 108 strains of *P. aeruginosa* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins



Cefmenoxime のそれと同じであるが、両 Cephalosporin の各薬剤濃度における菌数変化をみると Cefmenoxime において菌数減少がやや著しいように思われる。

8. 溶菌作用：*S. aureus* FDA 209P, *E. coli* NIHJ JC-2 および *S. marcescens* IFO 12648 に対し明らかな殺菌作用を示す Cefmenoxime および Cefotaxime の 1.56, 0.39 および 0.2  $\mu\text{g/ml}$  をそれぞれ発育の種々な時

点に加えた。*S. aureus* および *E. coli* では薬剤添加時期がおそくなるにつれ溶菌作用は弱くなり、両菌種とも Opacity 40 および 50% の時点で添加した場合には明らかな溶菌作用を示さなかった。*S. marcescens* では Opacity 20% 以後の時点で薬剤を添加しても Opacity 増加に対する影響はみられなかった。*S. aureus* および *E. coli* では Opacity 20%, *S. marcescens* では Opacity 10%

Table 29 Protective effects of cefmenoxime and other cephalosporins against intraperitoneal infection in mice (I)

Organism <sup>a</sup> (Challenge dose)	Cephalosporin	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>	MIC <sup>c</sup> ( $\mu$ g/ml)
<i>S. aureus</i> 308 A-1 (10 <sup>8</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	2.85 (2.43 ~3.33)	0.78
	Cefotaxime	4.13 (2.84 ~5.46)	1.56
	Cefuroxime	1.85 (1.18 ~2.48)	0.78
	Cefoxitin	7.66 (5.64 ~10.6)	1.56
	Cefmetazole	2.23 (1.55 ~2.91)	0.78
	Cefotiam	2.01 (0.94 ~3.05)	0.39
	Cefazolin	1.23 (0.94 ~1.64)	0.2
<i>S. pyogenes</i> E-14 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.038(0.032~0.045)	0.013
	Cefotaxime	0.025(0.021~0.030)	0.013
	Cefuroxime	0.005(0.004~0.007)	0.013
	Cefoxitin	0.257(0.173~0.349)	0.78
	Cefmetazole	0.115(0.024~0.174)	0.39
	Cefotiam	0.103(0.087~0.121)	0.05
	Cefazolin	0.091(0.075~0.108)	0.2
<i>S. pneumoniae</i> Type 1 (10 <sup>2</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.488(0.398~0.592)	0.006
	Cefotaxime	0.913(0.673~1.25)	0.013
	Cefuroxime	0.461(0.340~0.621)	0.013
	Cefoxitin	24.1 (18.9 ~30.9)	1.56
	Cefmetazole	9.70 (7.34 ~13.0)	0.39
	Cefotiam	5.07 (3.77 ~6.50)	0.05
	Cefazolin	0.854(0.693~1.06)	0.1

<sup>a</sup> *S. aureus* 308 A-1 and *S. pyogenes* E-14 were suspended in 5% mucin. *S. pneumoniae* Type 1 was suspended in TSB. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup> Cephalosporins were administered subcutaneously at 0 h after infection in mice infected with *S. aureus* and *S. pyogenes*, and at 0 and 4 h after infection in mice infected with *S. pneumoniae*. ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

<sup>c</sup> MIC was determined with a bacterial suspension of 10<sup>6</sup> CFU/ml.

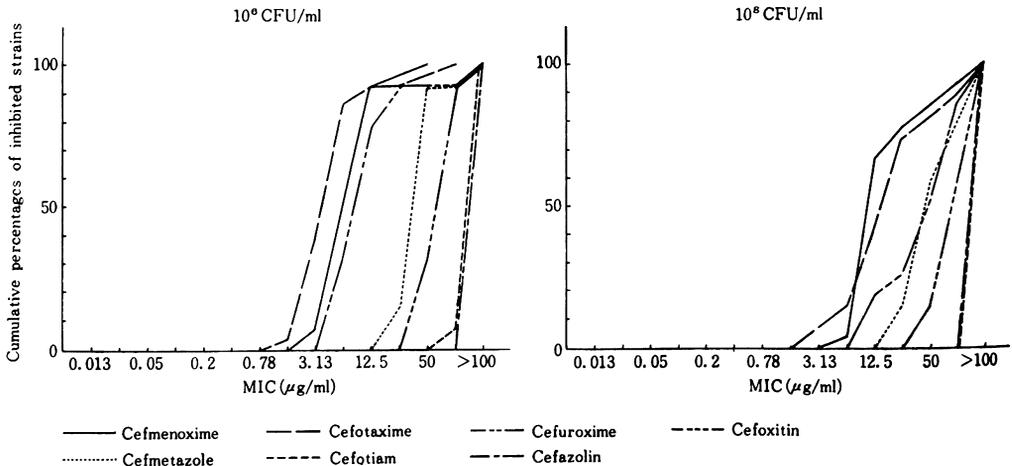
Fig. 20 Cumulative percentages of clinical isolates of 27 strains of *P. cepacia* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

Fig. 21 Cumulative percentages of clinical isolates of 78 strains of *P. maltophilia* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins

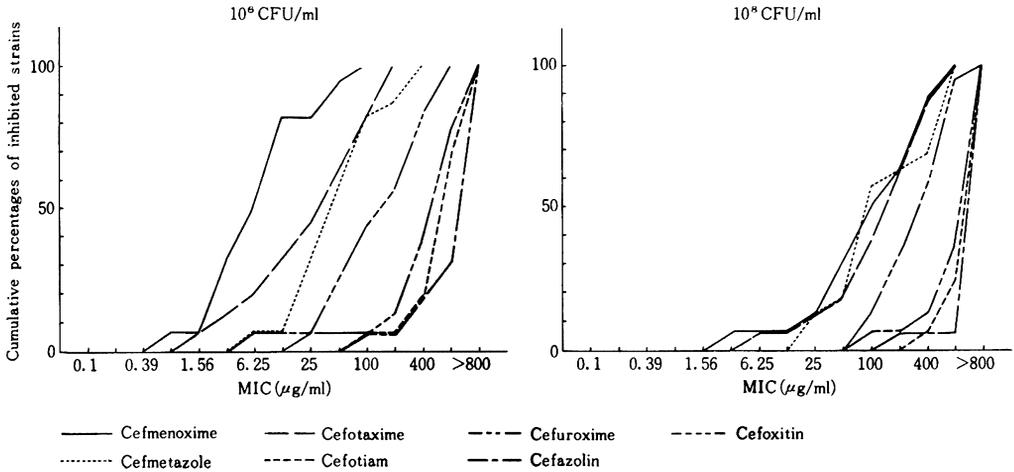
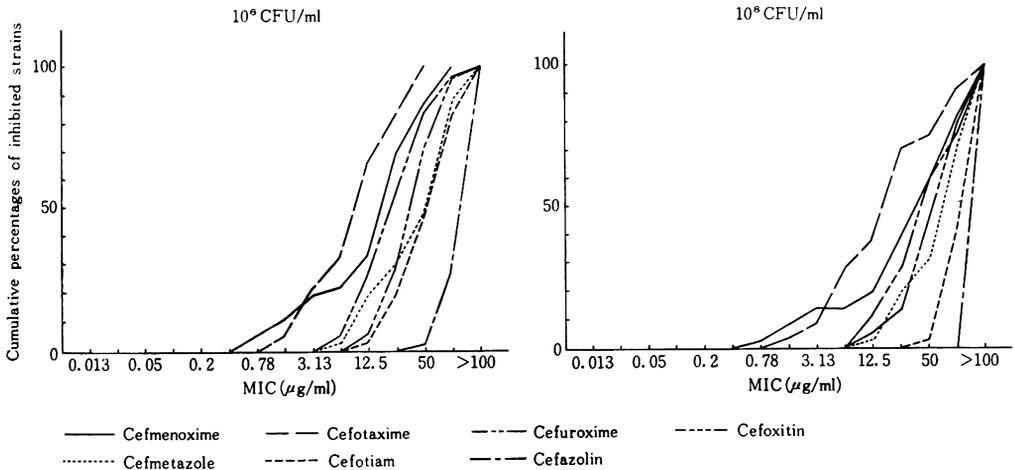


Fig. 22 Cumulative percentages of clinical isolates of 36 strains of *A. calcoaceticus* inhibited by various concentrations of cefmenoxime and other cephalosporins



に達した時点で種々な濃度に Cefmenoxime および Cefotaxime を添加した。*S. aureus* では 0.78 µg/ml 以上、*E. coli* では 0.2 µg/ml 以上で明らかな Opacity の減少がみられた。*S. marcescens* では Cefmenoxime の薬剤濃度に応じて Opacity の増加が阻害されたが、Cefotaxime ではいずれの薬剤濃度でも Opacity の増加に対して全く影響を与えなかった (Fig. 46, 47)。

9. 形態変化: *E. coli* NIHJ JC-2, *K. pneumoniae*

DT, *P. rettgeri* IFO 13501 および *S. marcescens* IFO 12648 の寒天平板法による接種菌量 10<sup>8</sup> CFU/ml 菌液における Cefmenoxime の最小発育阻止濃度 (MIC) はそれぞれ 0.2, 0.1, 0.0015 および 0.2 µg/ml である。Cefmenoxime で処理したこれら菌株は MIC 以下の濃度から菌の Filament 化がみられるが、菌の Filament 化を示す薬剤の濃度範囲は広く、完全な溶菌を示す薬剤濃度は、いずれの菌株においても MIC よりかなり高濃度

Fig. 23 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 105 strains of *S. aureus*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

10<sup>6</sup> CFU/ml

10<sup>8</sup> CFU/ml

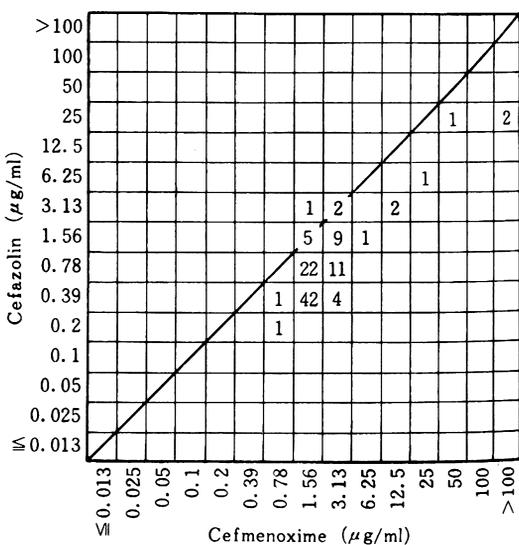
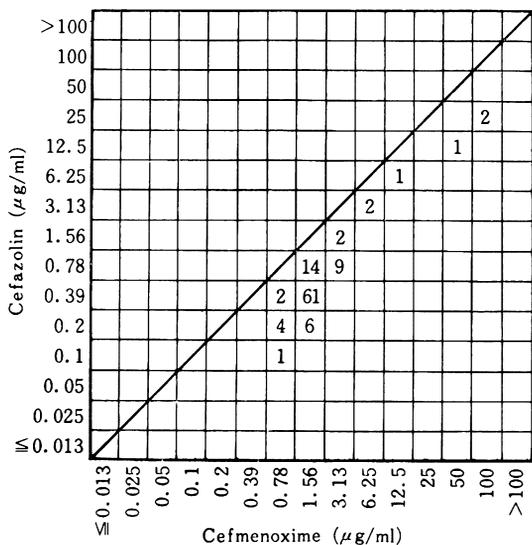
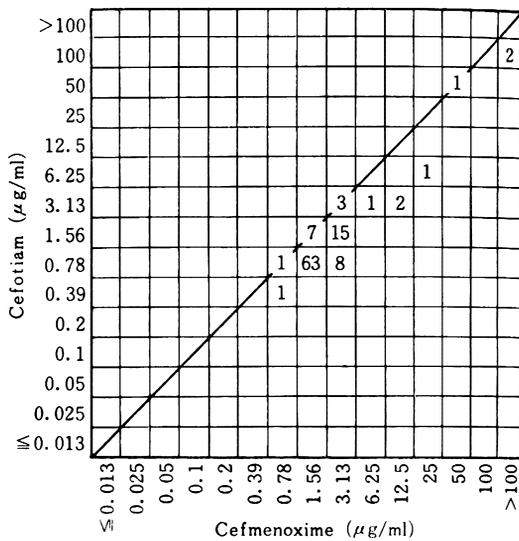
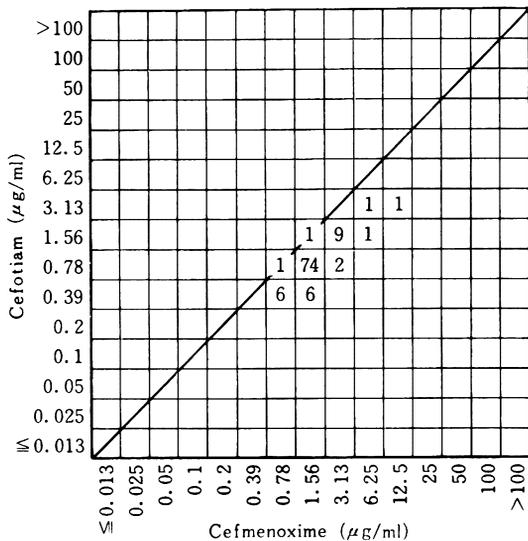


Fig. 24 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 52 strains of *S. epidermidis*.  
The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated  
10<sup>8</sup> CFU/ml

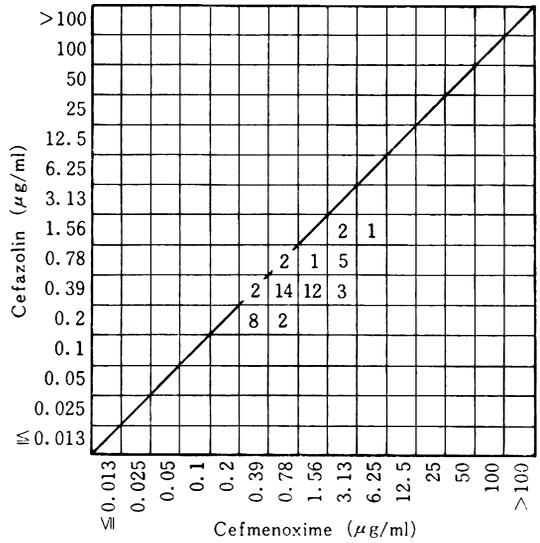
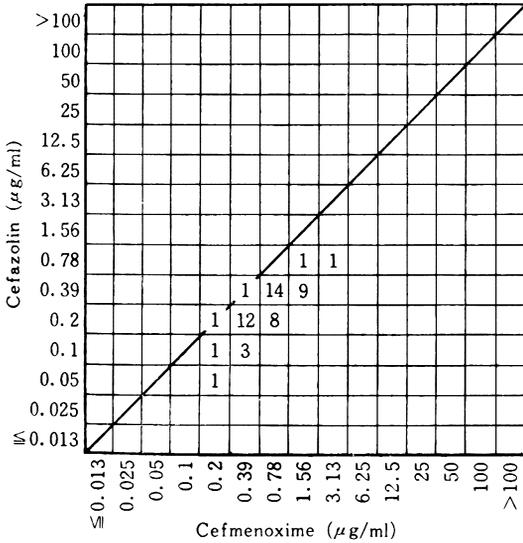
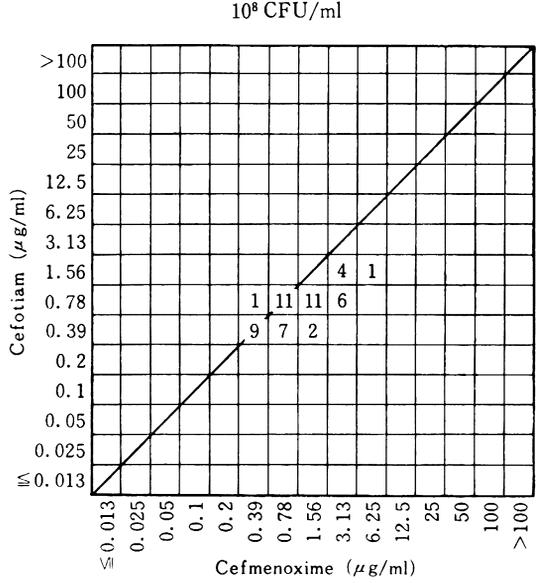
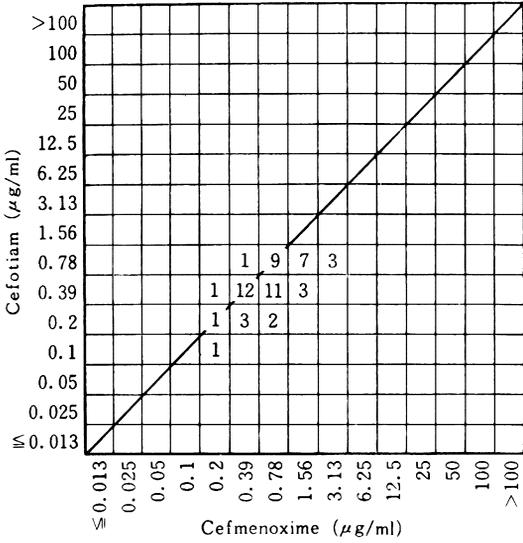


Fig. 25 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and ceftazolin determined 37 strains of *S. pyogenes*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

10<sup>8</sup> CFU/ml

10<sup>8</sup> CFU/ml

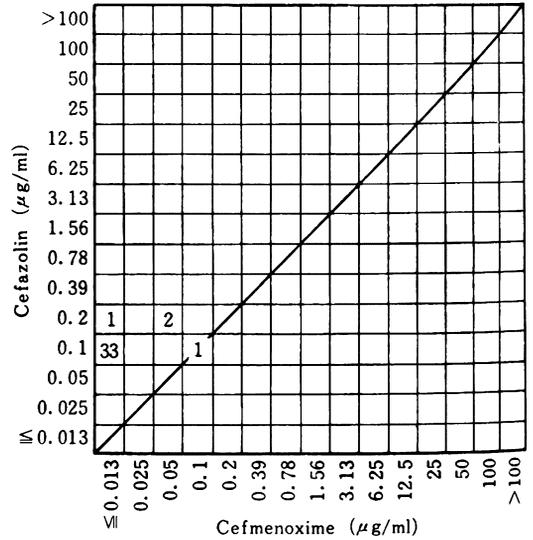
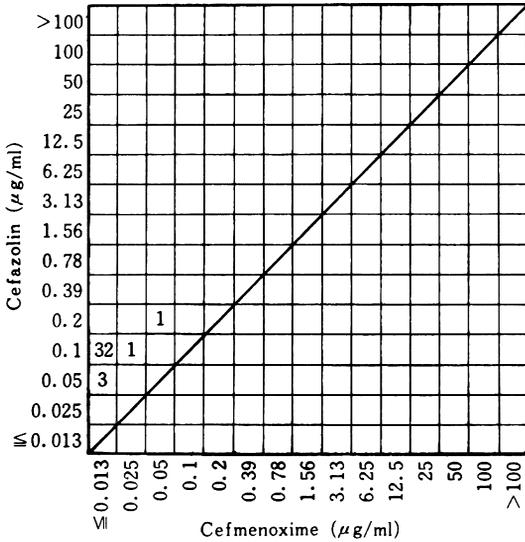
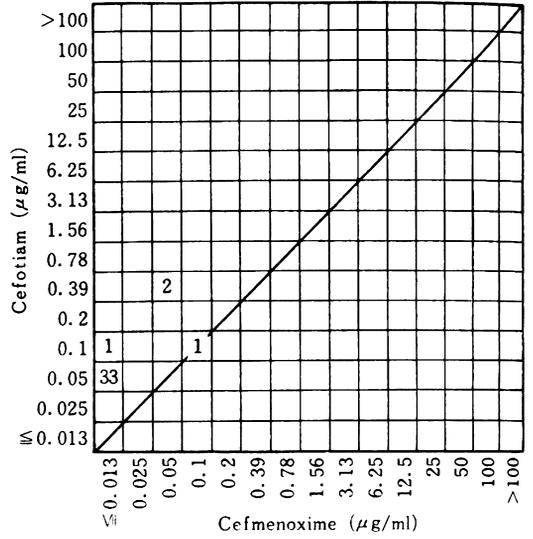
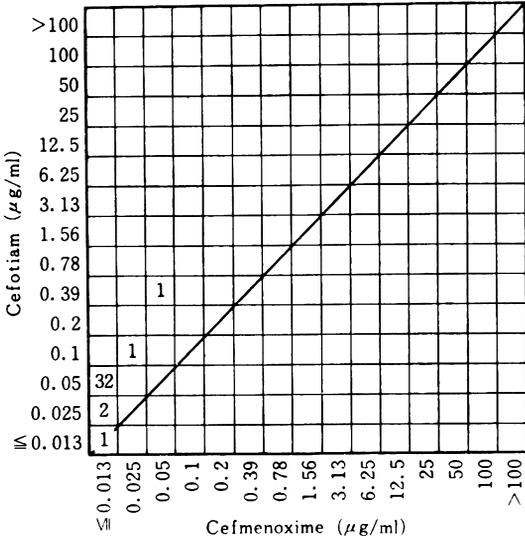


Fig. 26 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 104 CEZ<sup>s</sup>-strains of *E. coli*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

10<sup>6</sup> CFU/ml

10<sup>8</sup> CFU/ml

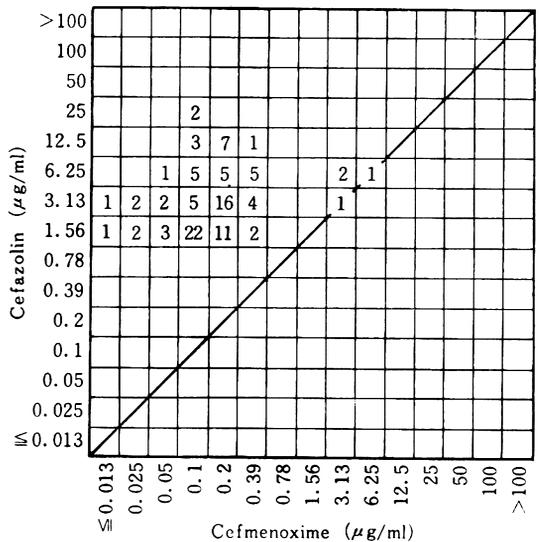
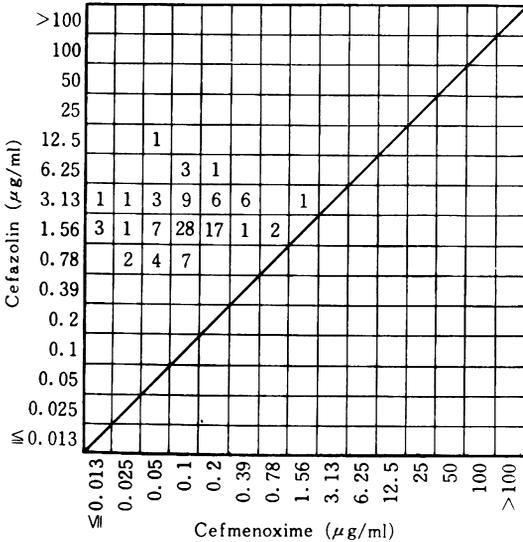
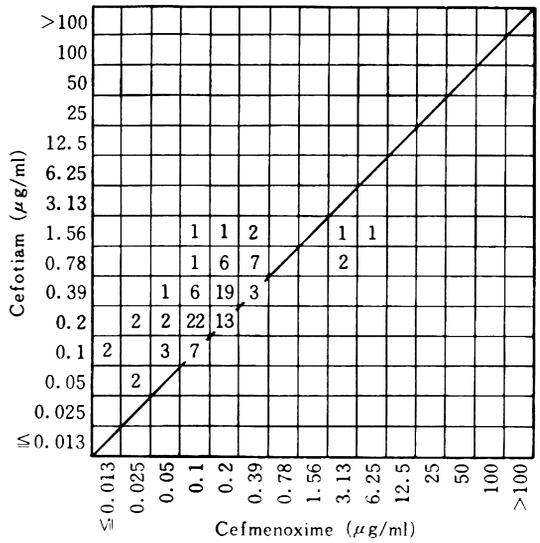
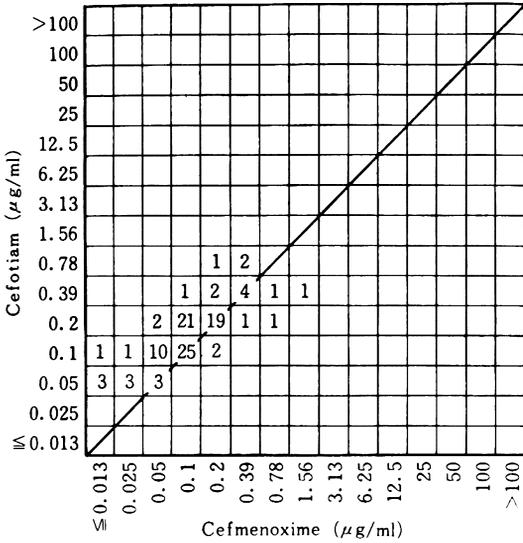


Fig. 27 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 25 CEZ<sup>r</sup>-strains of *E. coli*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

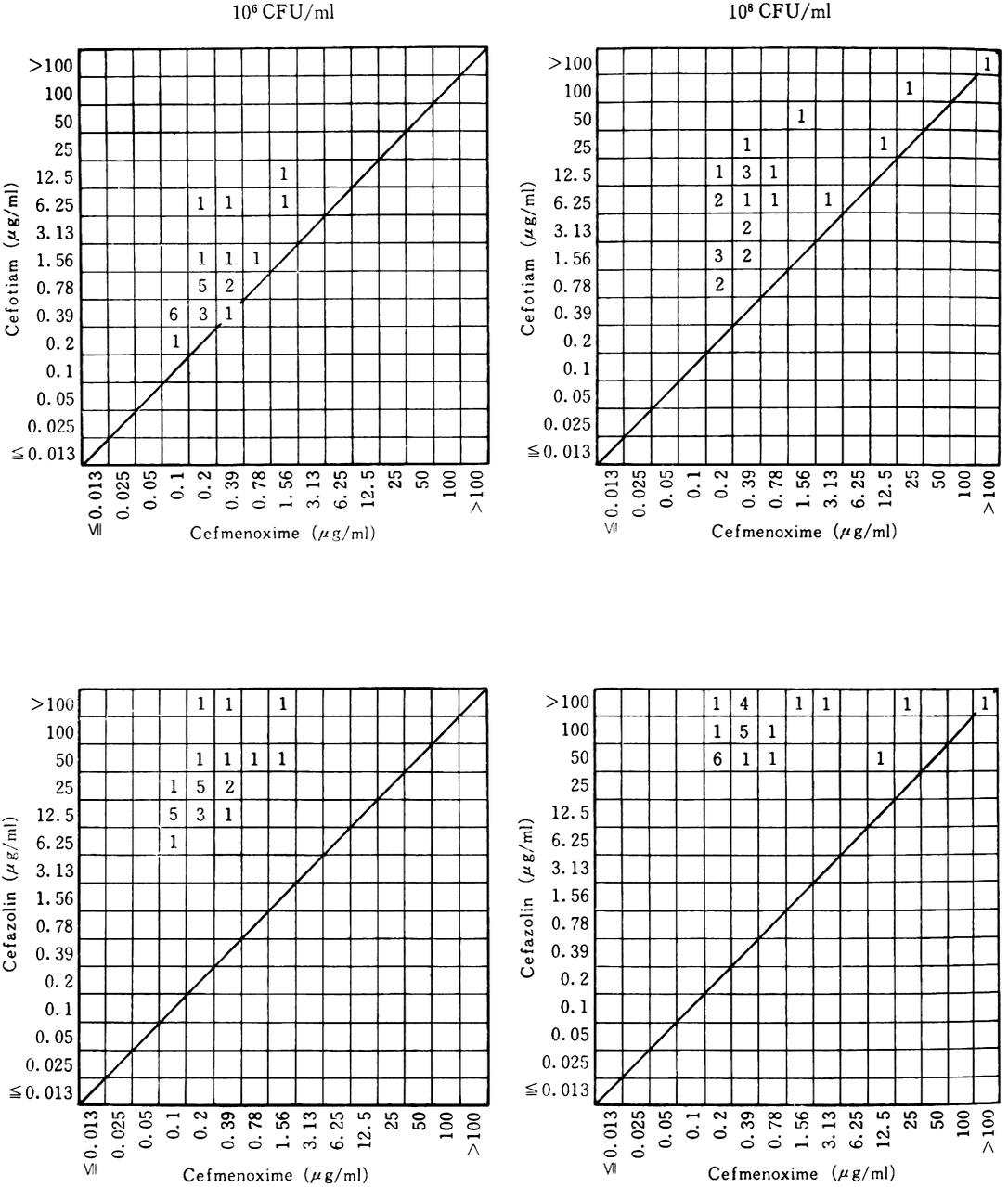


Fig. 28 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 75 CEZ<sup>s</sup>-strains of *K. pneumoniae*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

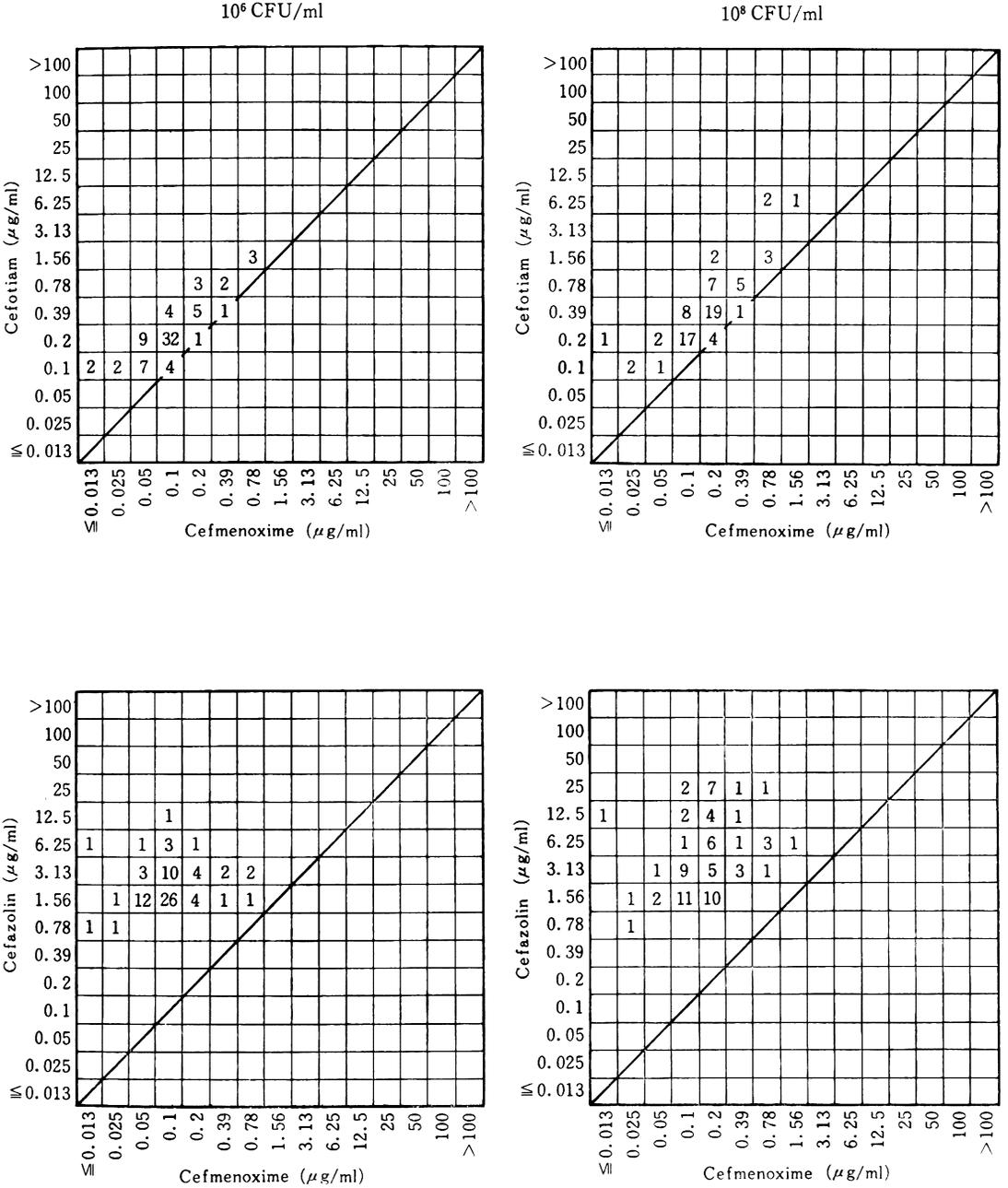


Fig. 29 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 91 CEZ<sup>r</sup>-strains of *K. pneumoniae*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

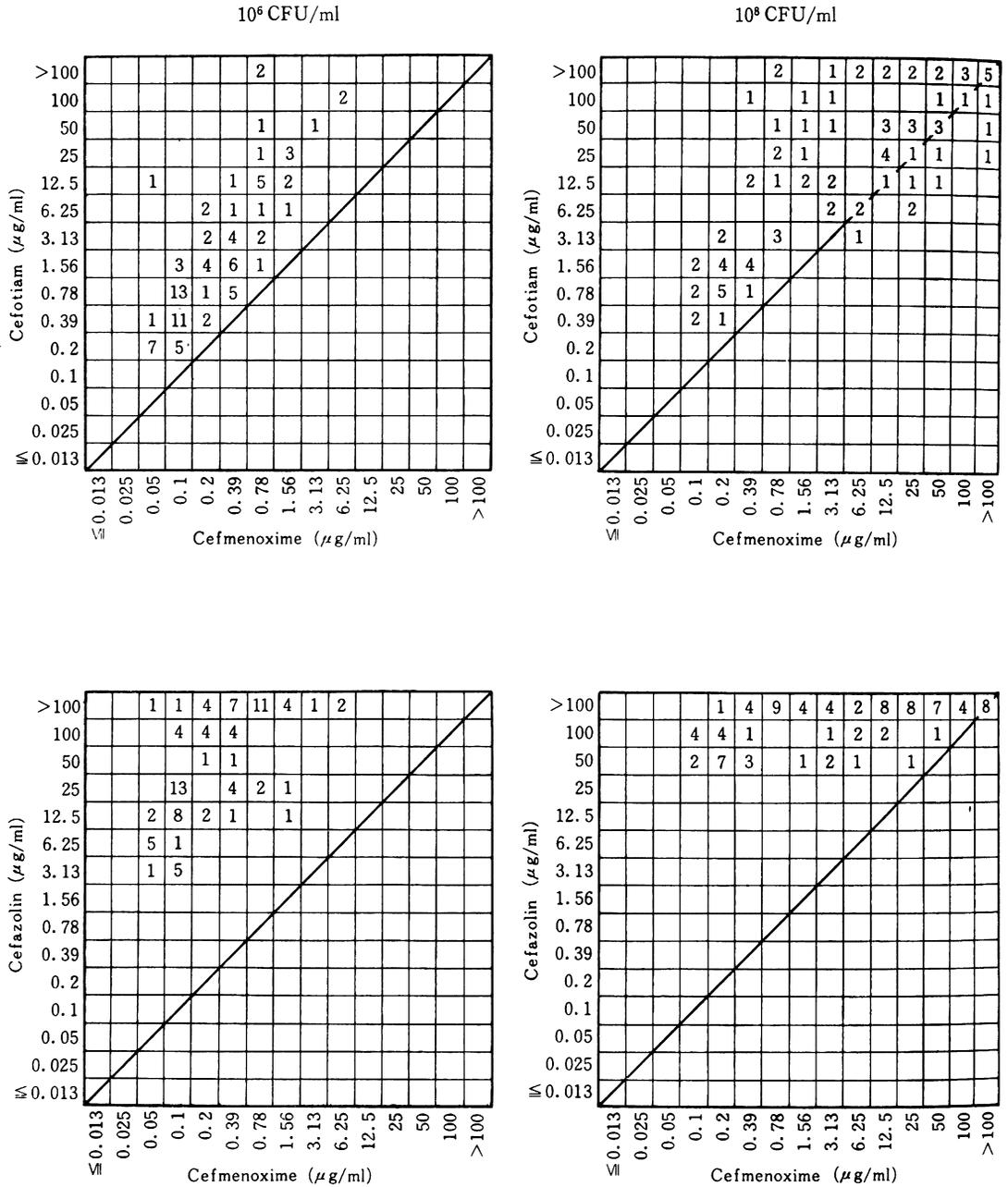


Fig. 30 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 69 strains of *H. influenzae*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

10<sup>6</sup> CFU/ml

10<sup>8</sup> CFU/ml

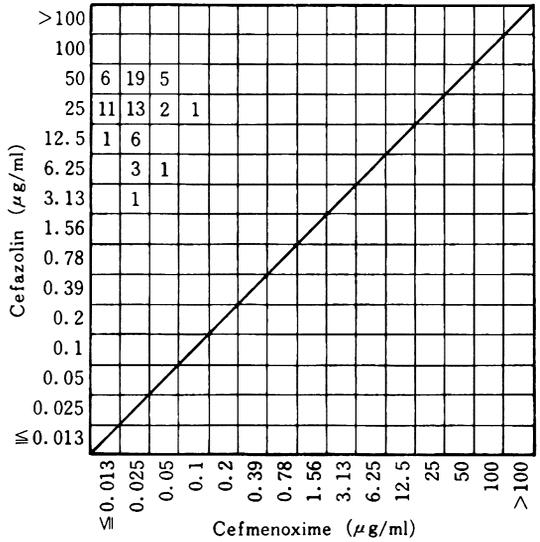
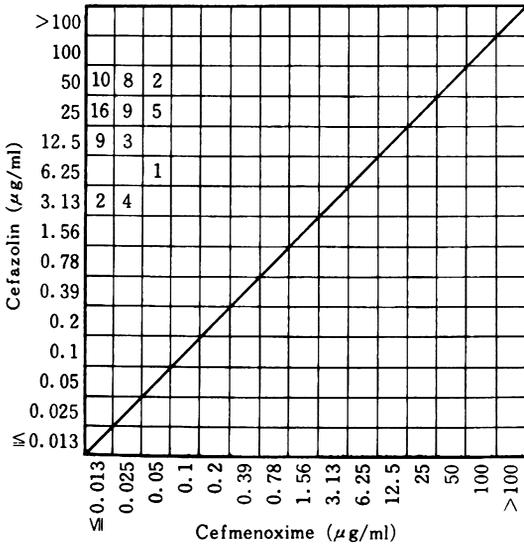
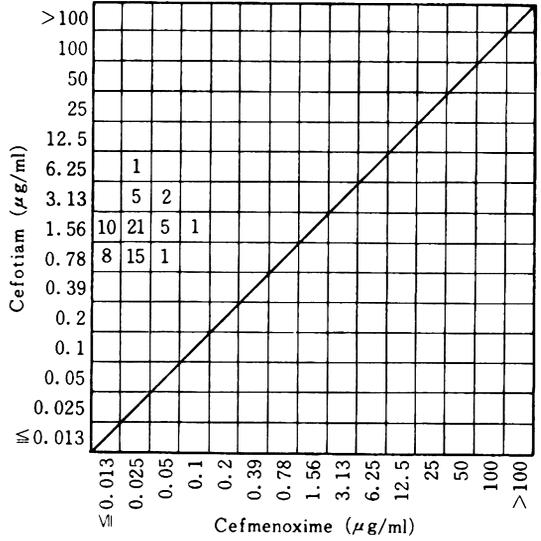
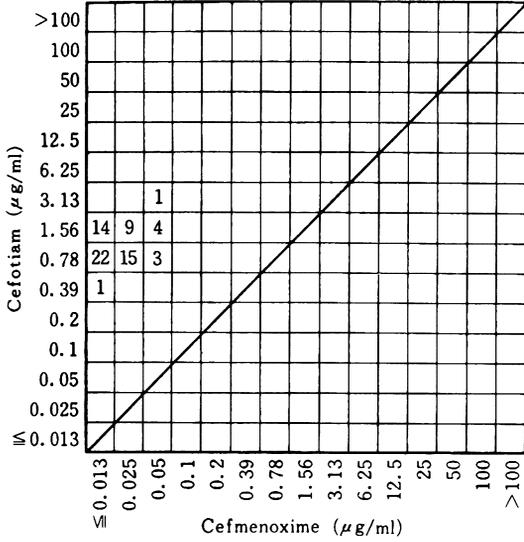


Fig. 31 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 107 strains of *P. mirabilis*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

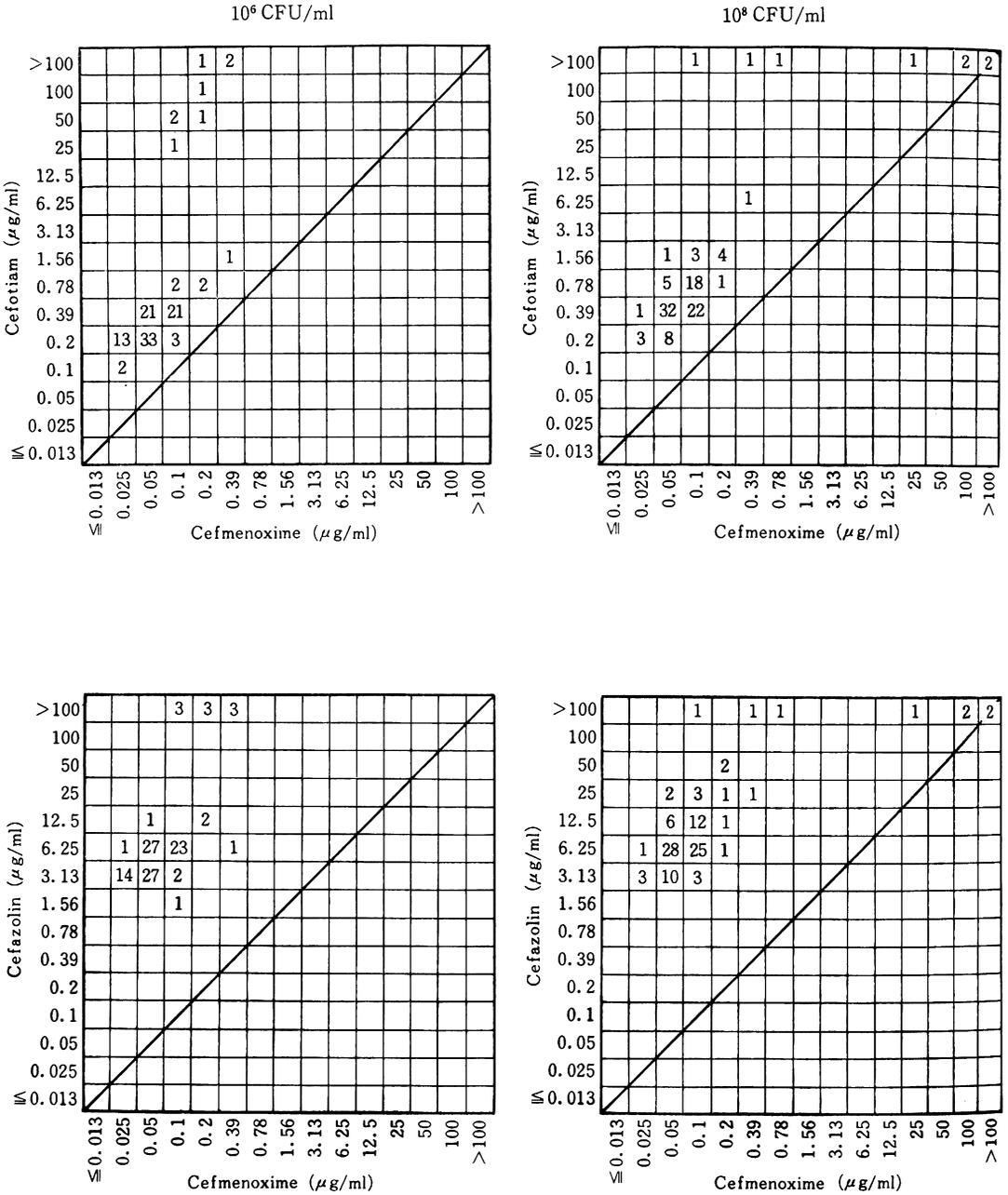




Fig. 33 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 81 strains of *P.morganii*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

10<sup>6</sup> CFU/ml

10<sup>6</sup> CFU/ml

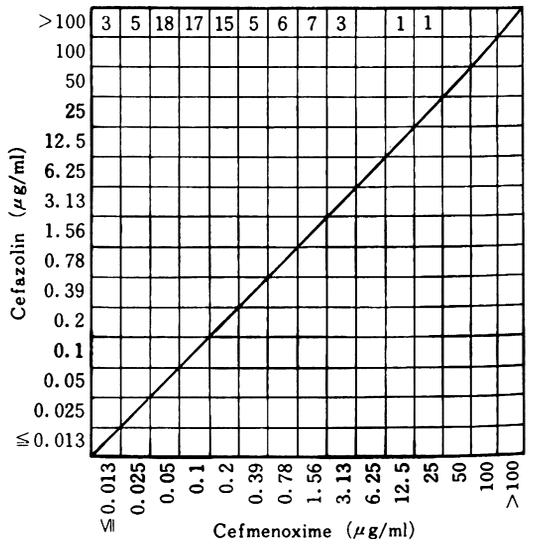
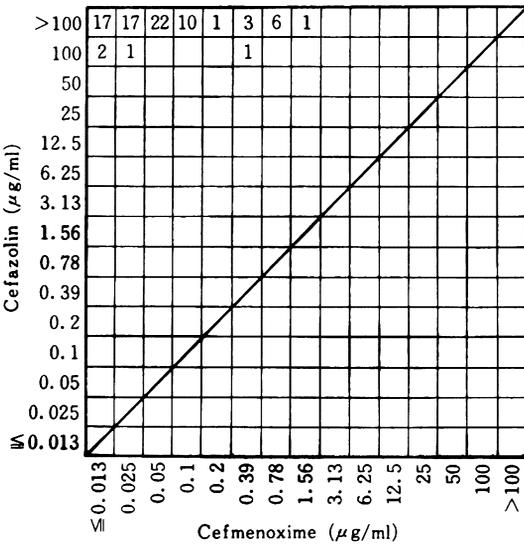
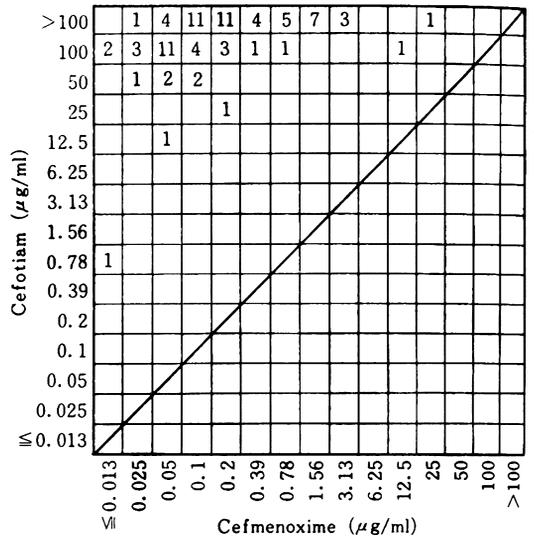
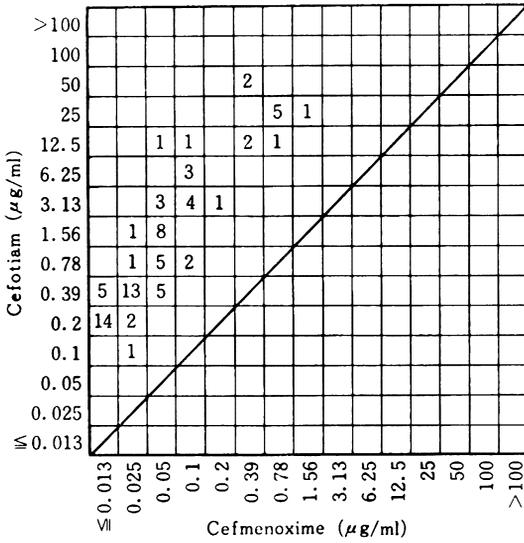


Fig. 34 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 40 strains of *P. rettgeri*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

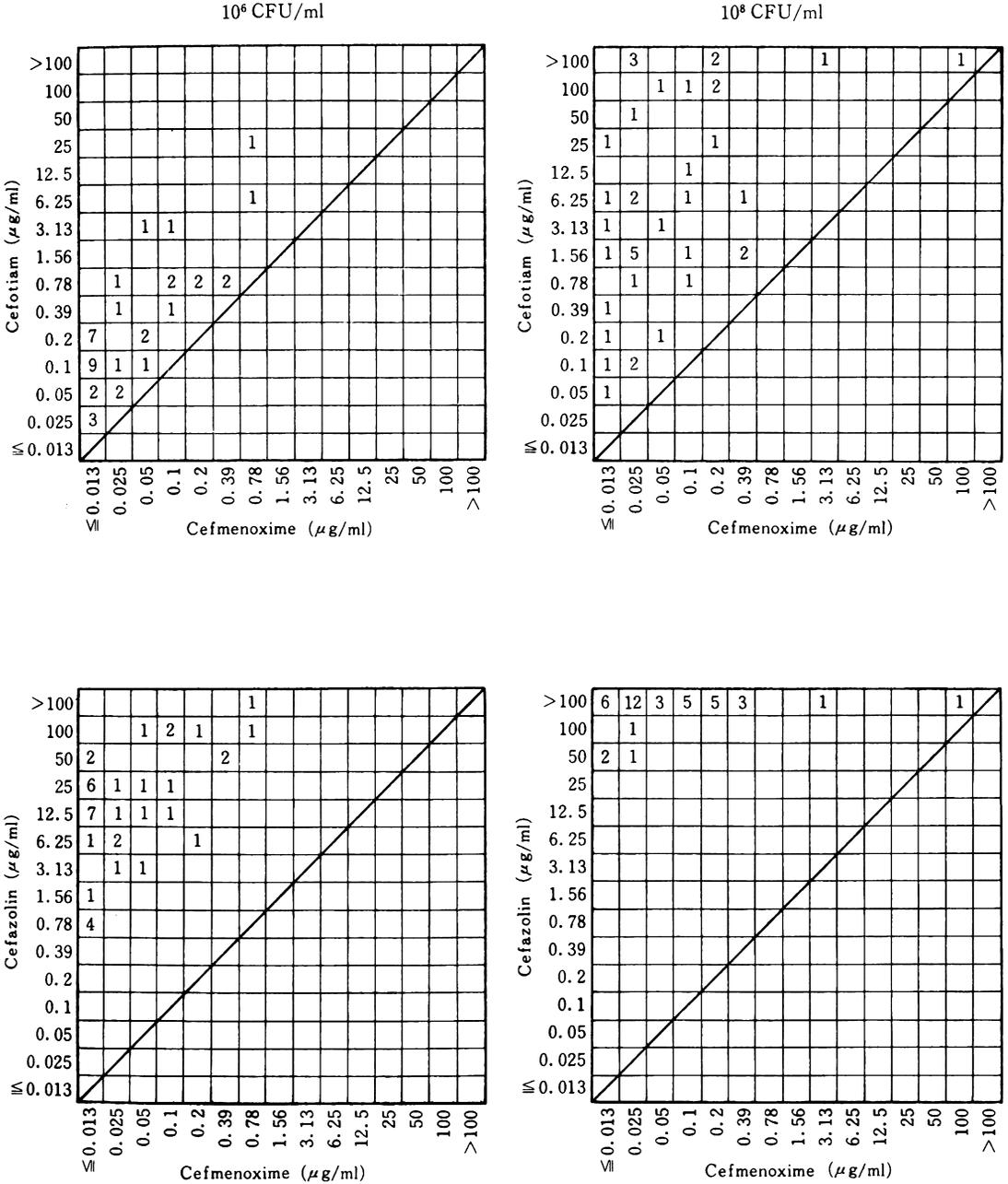


Fig. 35 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 32 strains of *P. inconstans*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

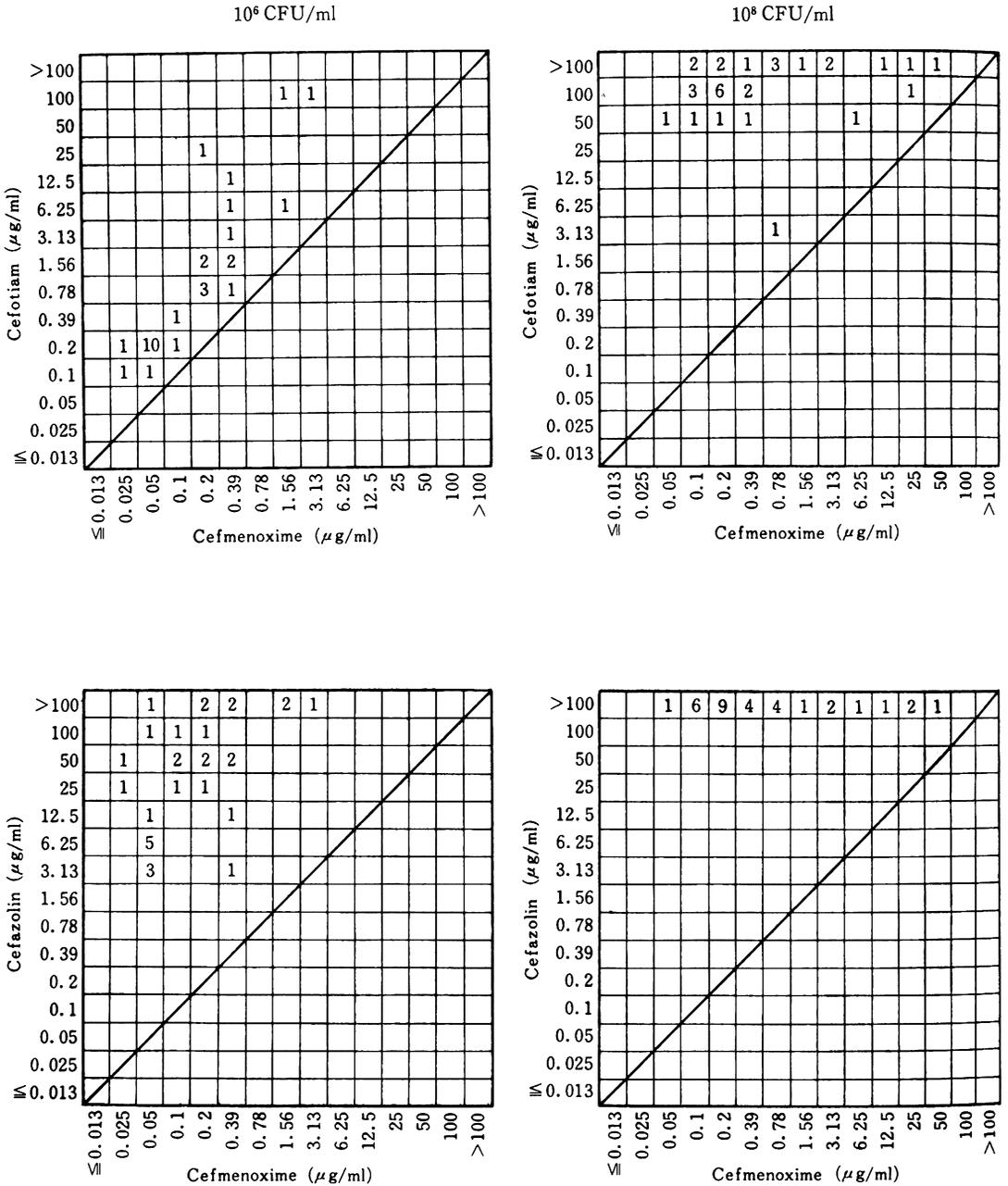


Fig. 36 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 105 GM<sup>s</sup>-strains of *S. marcescens*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

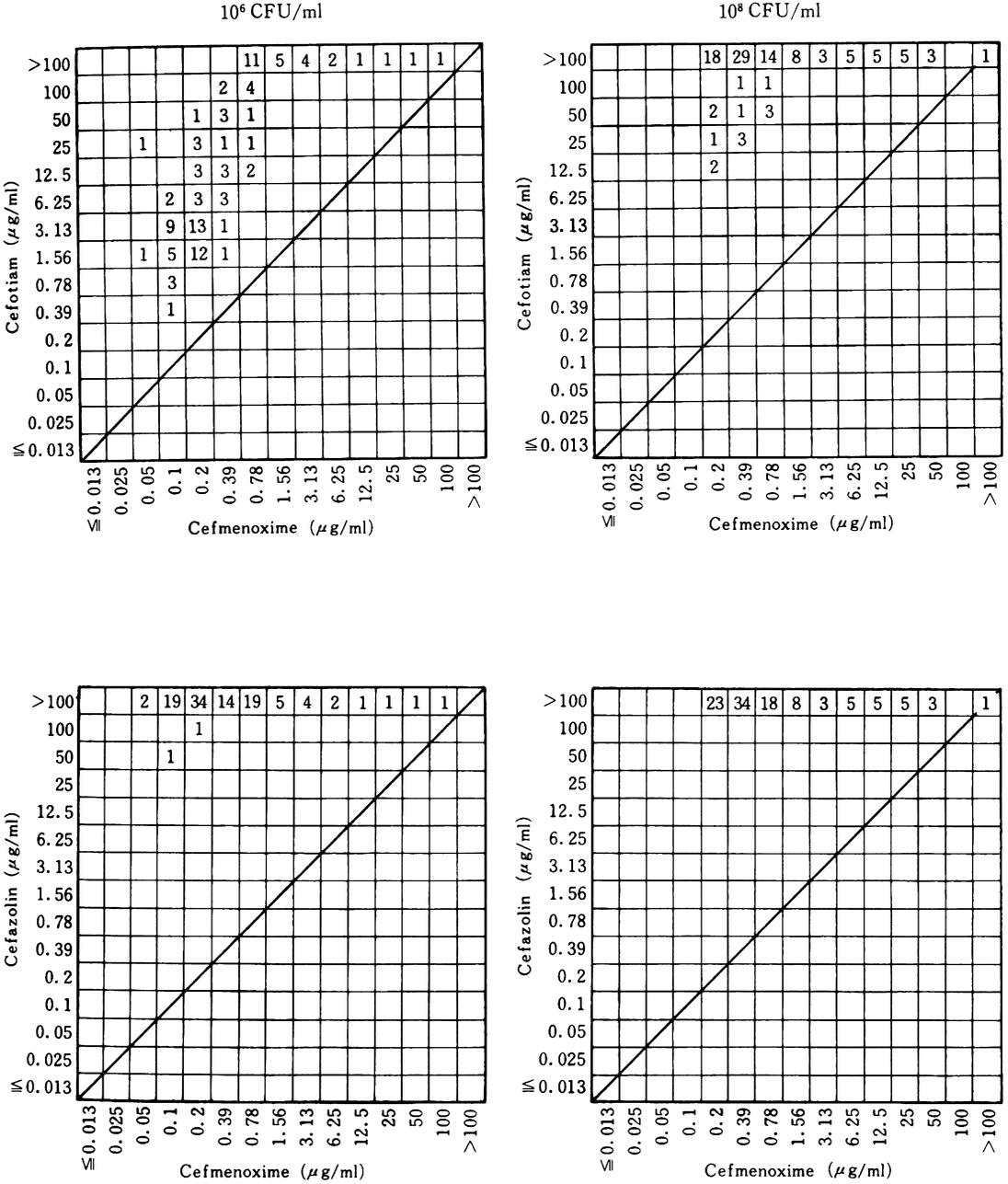


Fig. 37 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 39 GM<sup>r</sup>-strains of *S. marcescens*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

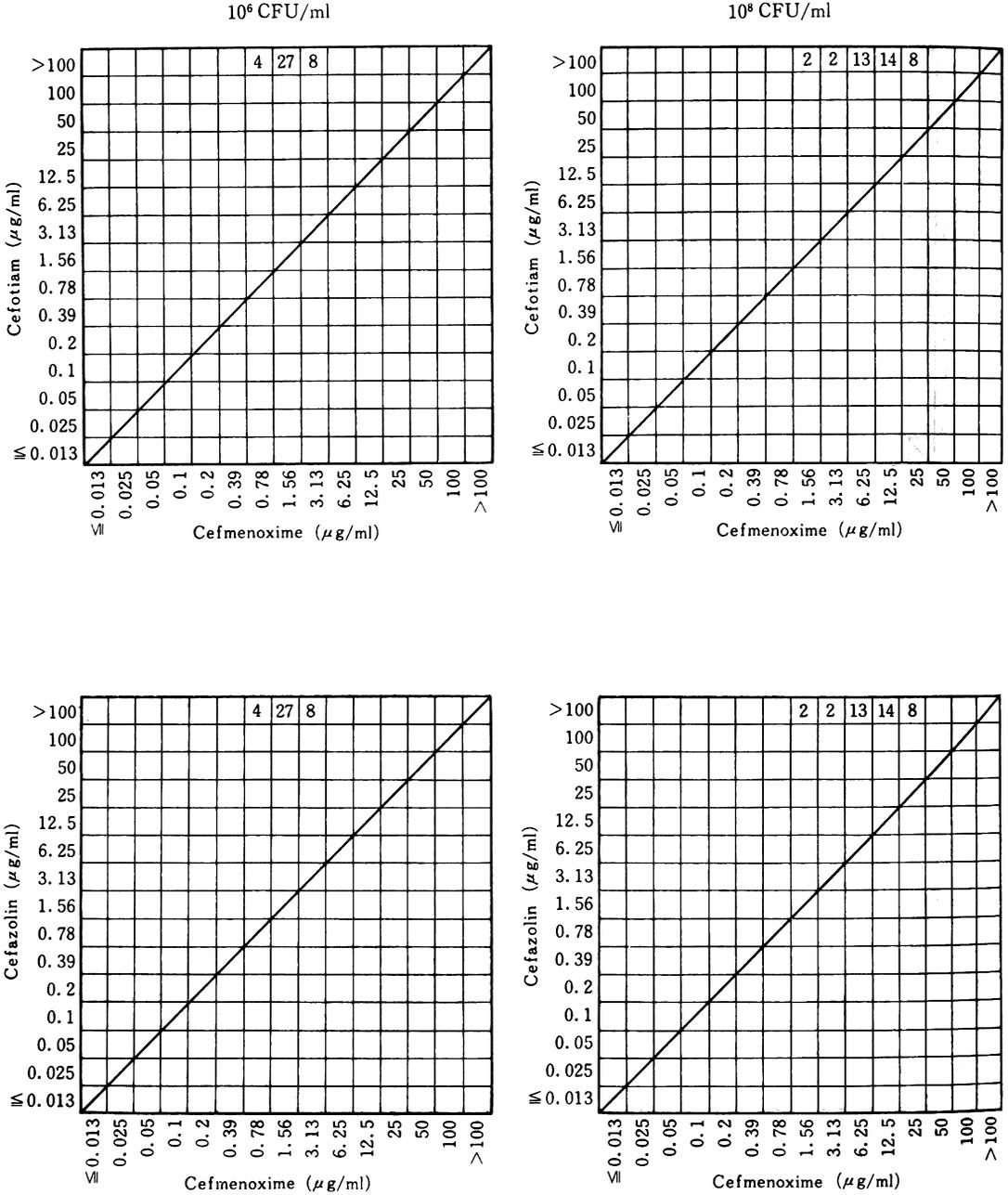


Fig. 38 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 80 strains of *C. freundii*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

10<sup>6</sup> CFU/ml

10<sup>8</sup> CFU/ml

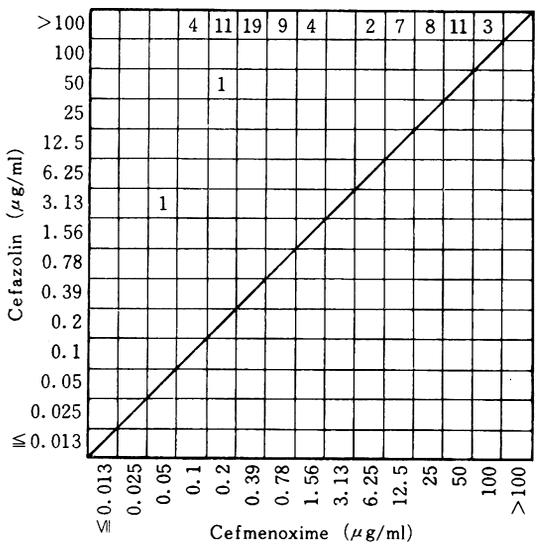
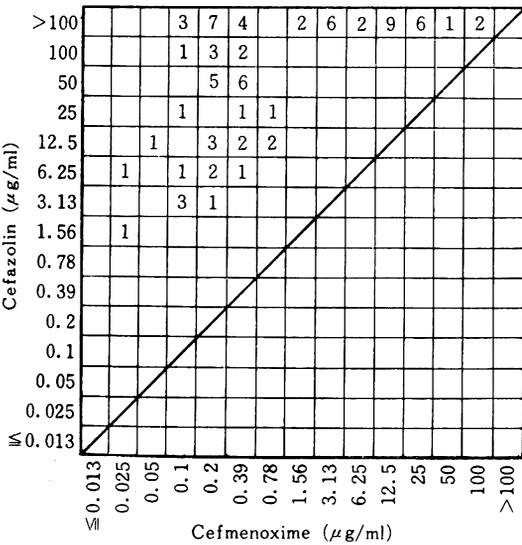
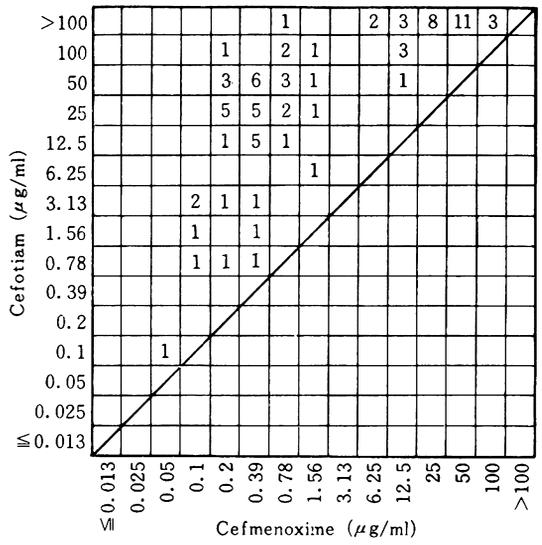
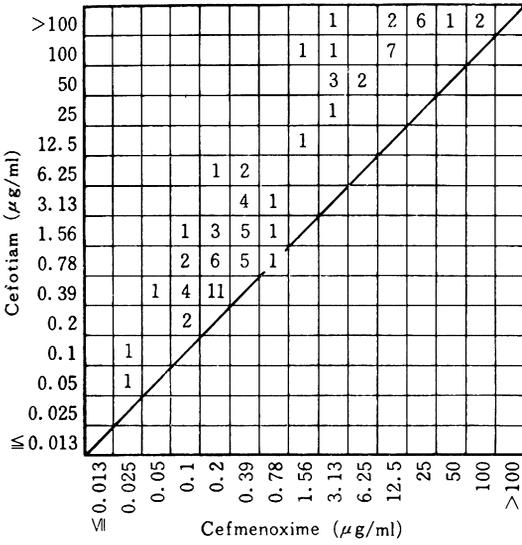


Fig. 39 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 78 strains of *E. cloacae*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

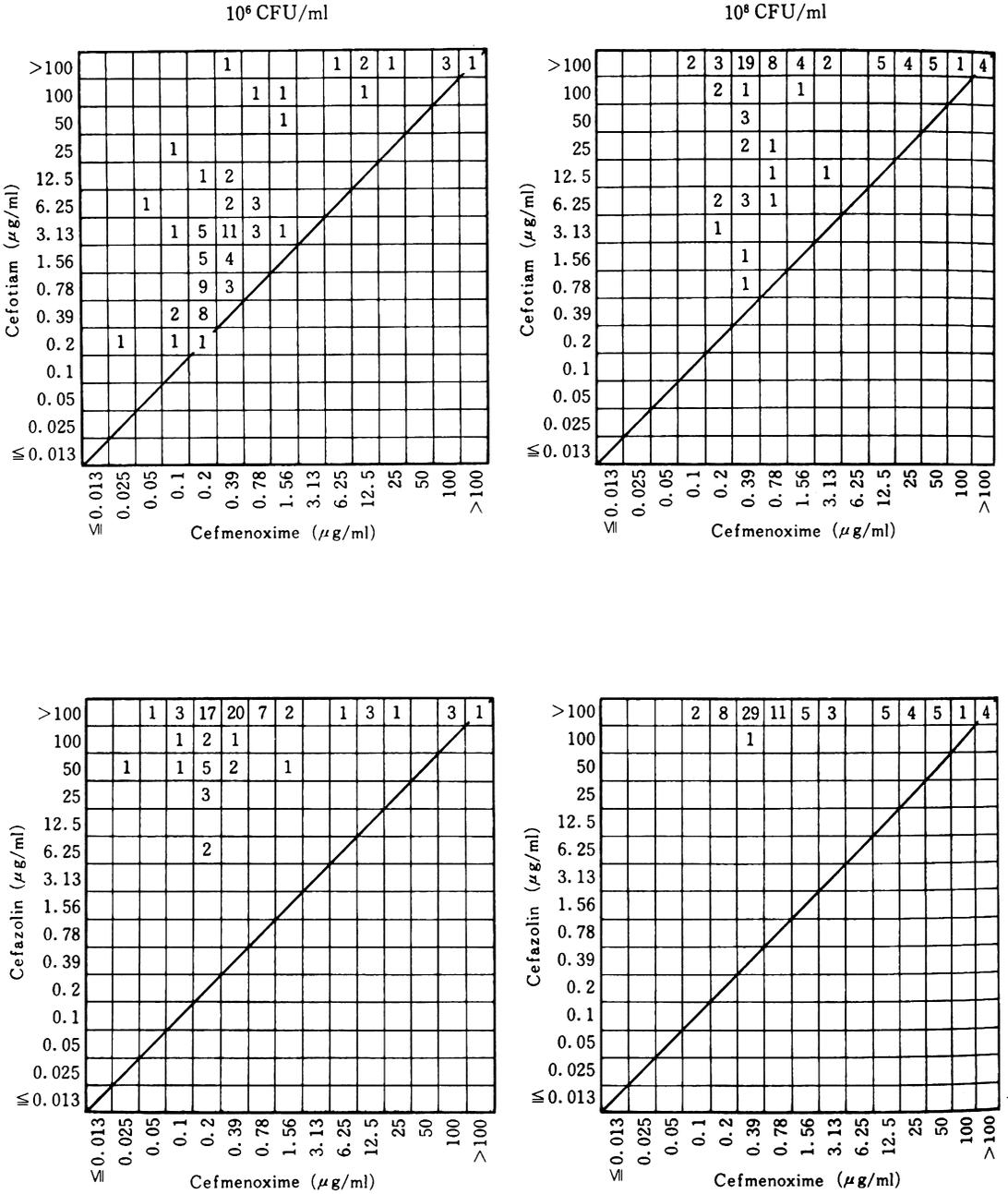


Fig. 40 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 108 strains of *P. aeruginosa*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

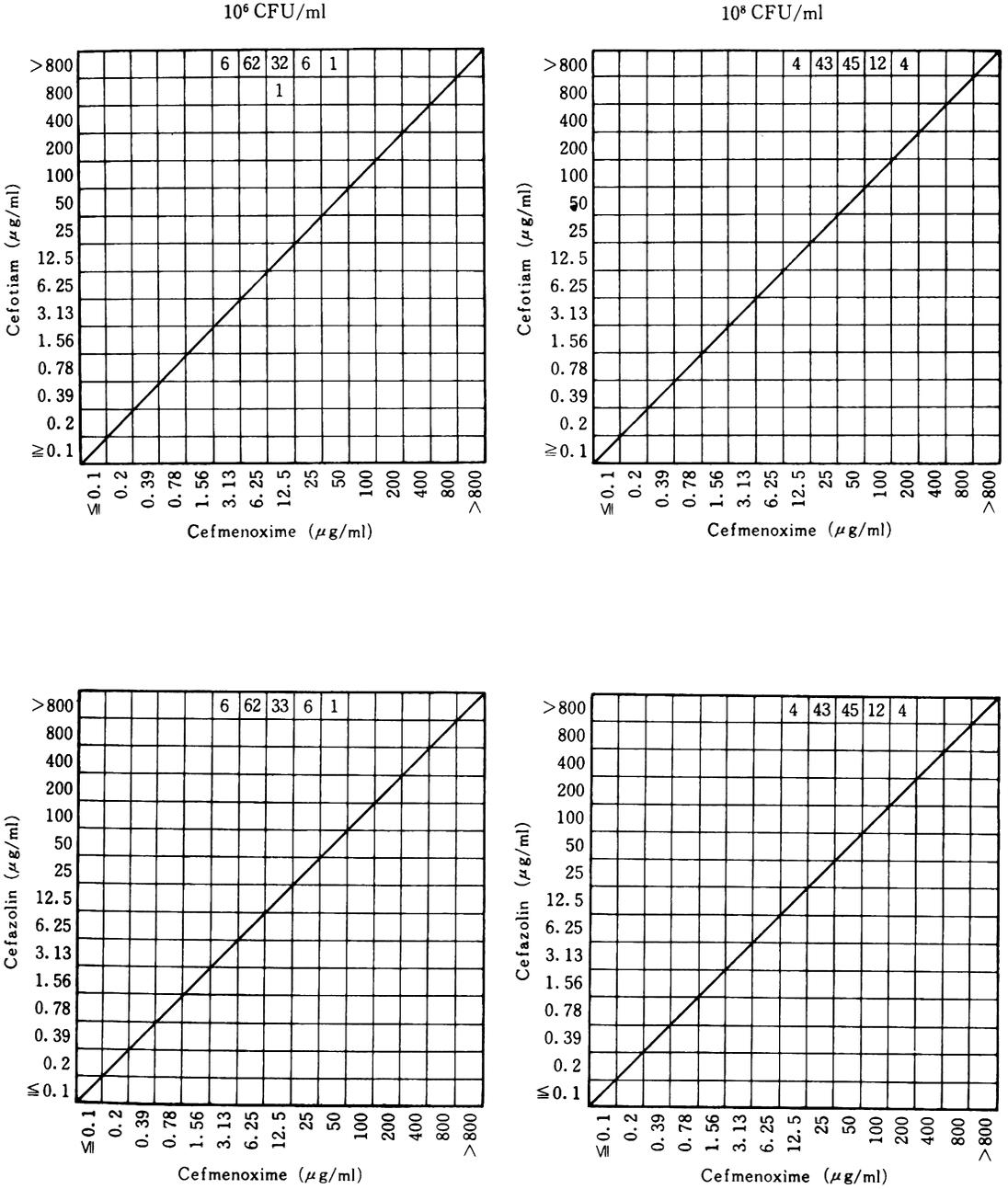


Fig. 41 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 27 strains of *P. cepacia*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

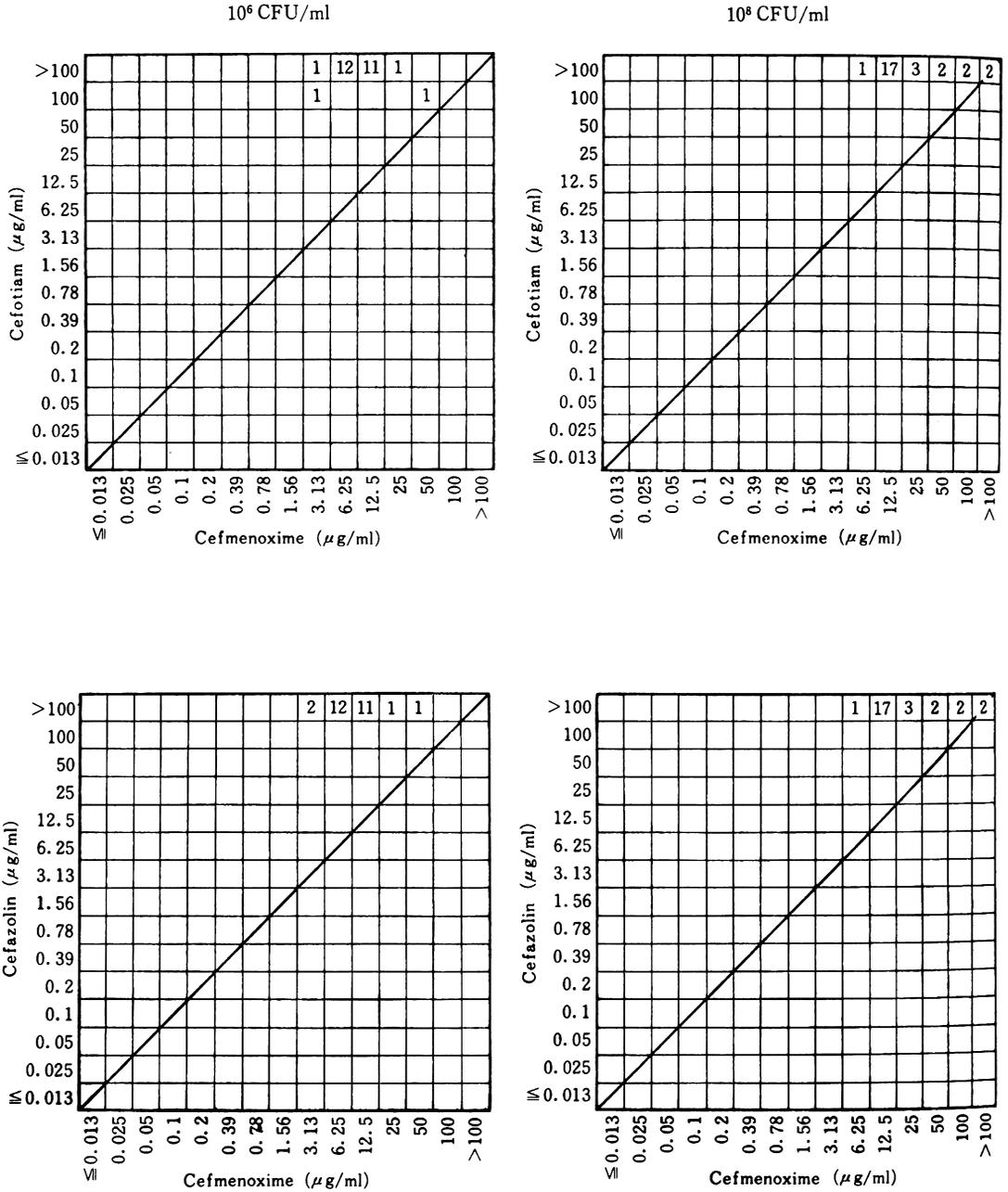


Fig. 42 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 16 strains of *P. maltophilia*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

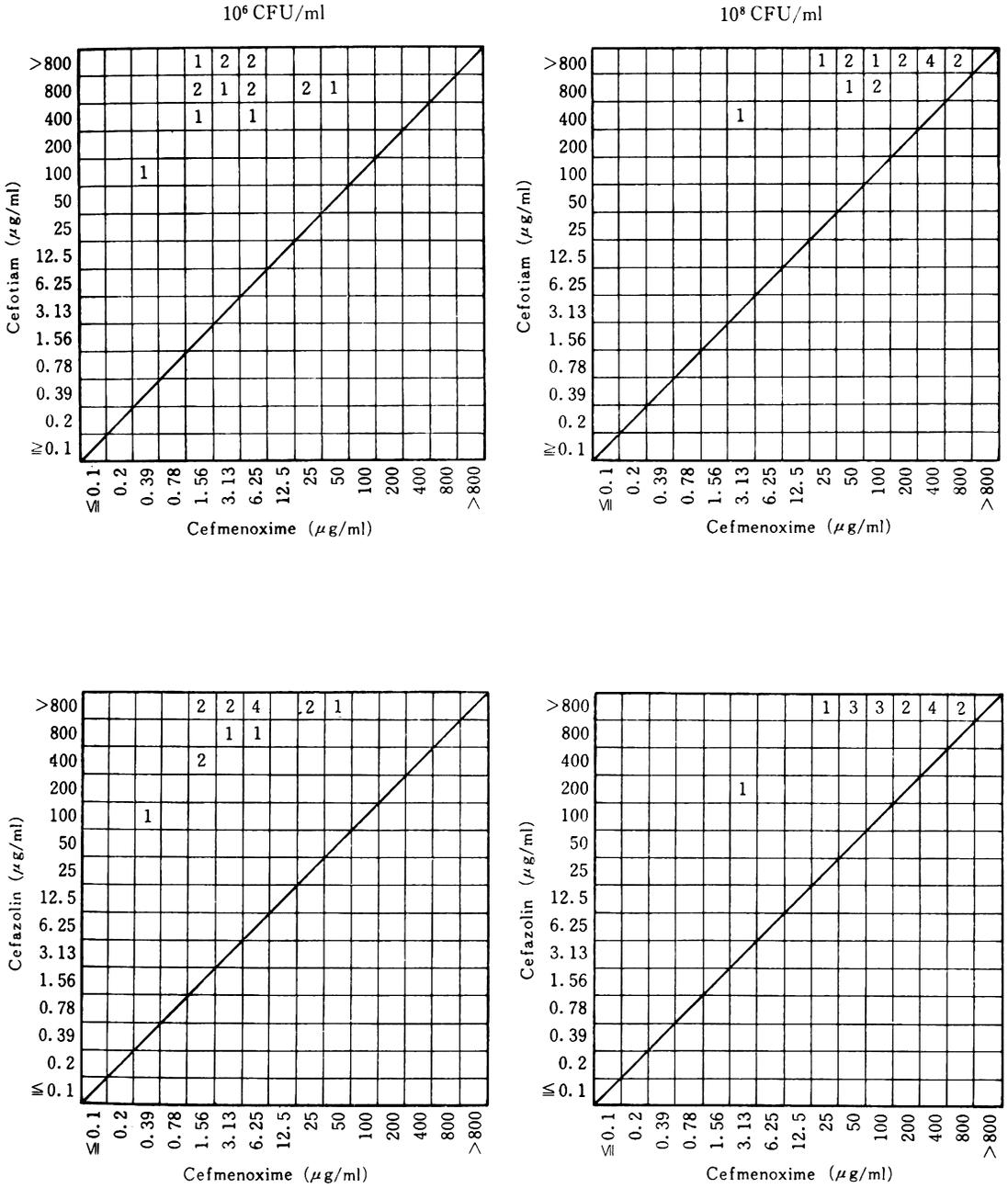


Fig. 43 Distribution of MICs of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin determined 36 strains of *A. calcoaceticus*.

The numbers in squares represent the numbers of strains at the MIC coordinates indicated

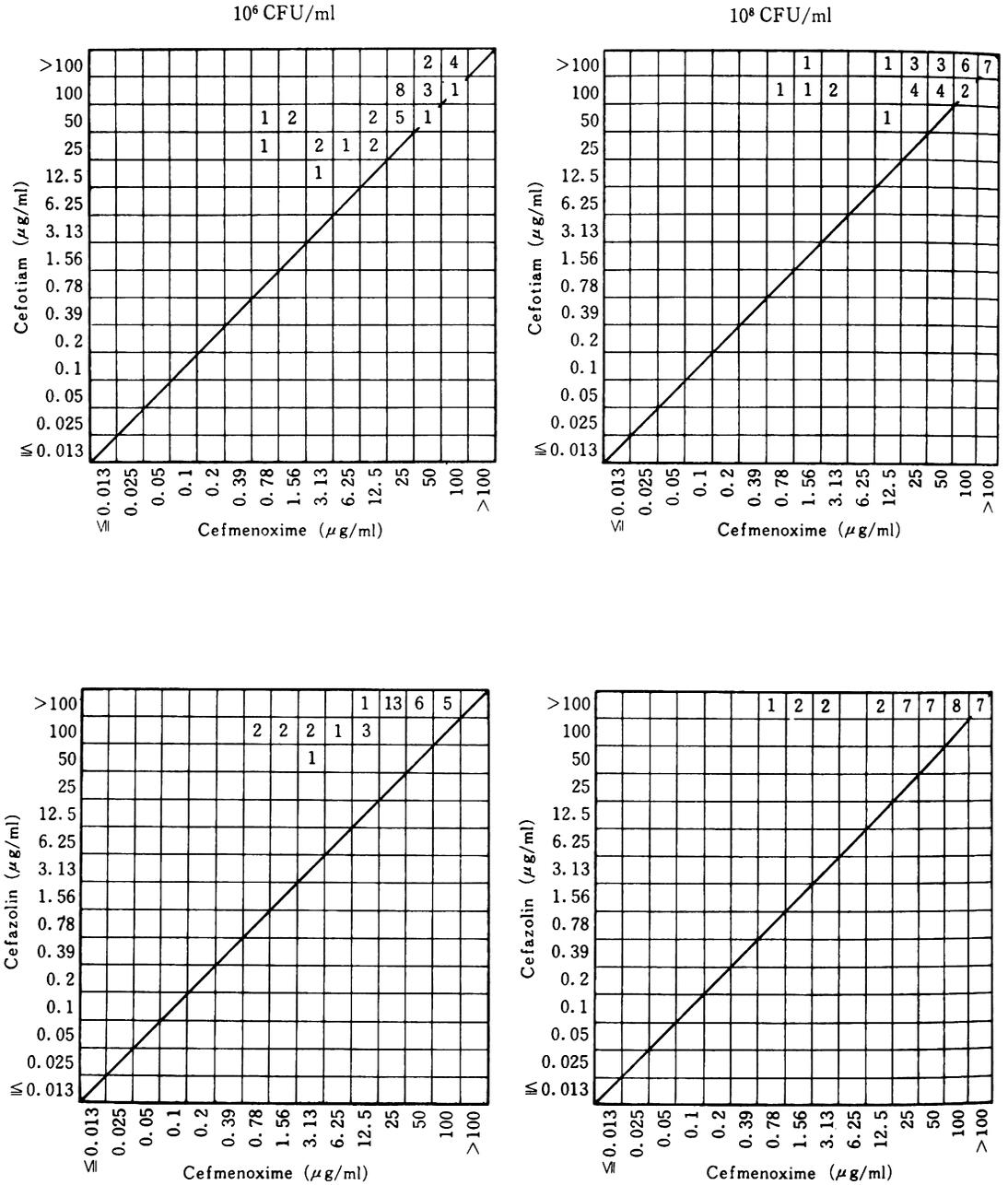
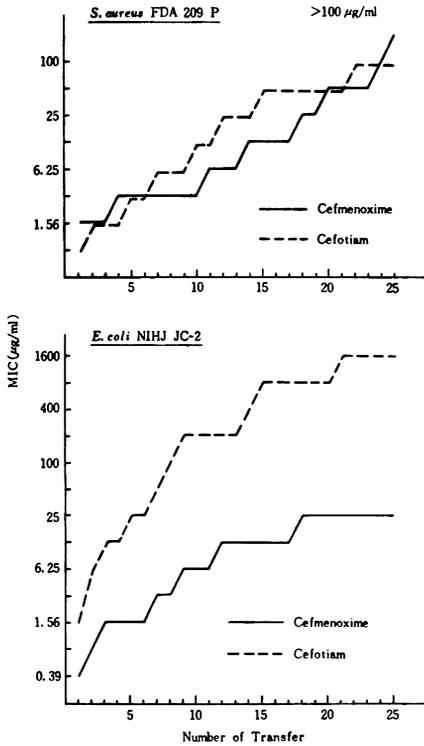


Fig. 44 Patterns of development of resistance of *S. aureus* FDA 209 P and *E. coli* NIHJ JC-2 to cefmenoxime and cefotiam

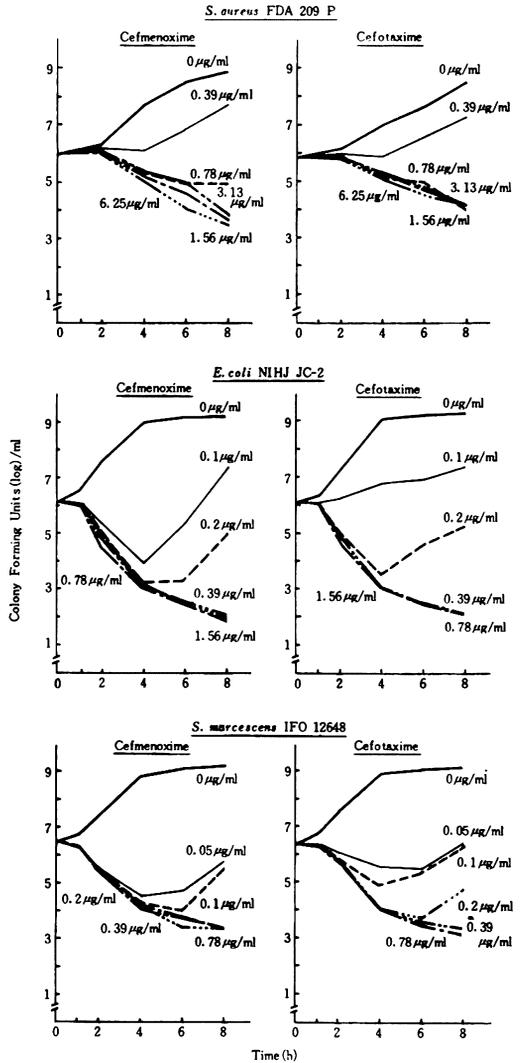


であった (Fig. 48)。

10. Penicillin 結合蛋白 (PBPs) に対する親和性: Cefmenoxime は PBPs 3, 1A, 1B の順に強い親和性を示し, 次いで PBPs 2 および 4 に親和性を示すが, PBPs 5 および 6 とはほとんど結合しなかった。Cefotiam も同様な PBPs に強い親和性を示し, 特に, PBP 1A に対するそれが最も強かった。Cefazolin は PBP 1A に対して強い親和性を示すが, PBPs 1B および 3 に対する親和性はやや弱かった (Table 28, Fig. 49)。

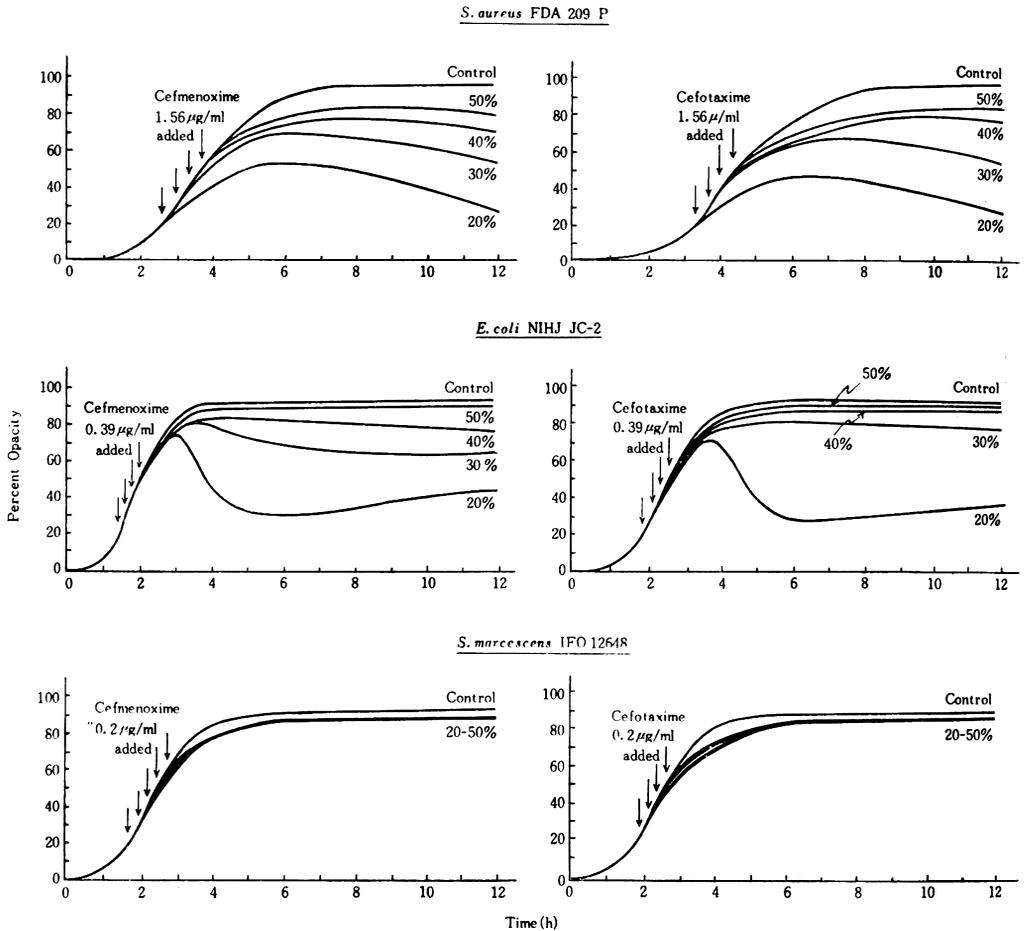
11. 感染防御効果: *S. aureus* 308 A-1 感染マウスにおいては Cefmenoxime, Cefuroxime, Cefmetazole, Cefotiam, Cefazolin はほぼ同程度の効果を示し, Cefotaxime, Cefoxitin のそれは他剤のそれよりやや劣った。*S. pyogenes* E-14 感染マウスにおいてはいずれの薬剤も強い感染防御効果を示すが, Cefmenoxime, Cefotaxime, Cefuroxime のそれは特に強かった。*S. pneumoniae* Type I 感染マウスにおいては Cefmenoxime, Cefotaxime, Cefuroxime, Cefazolin が強く, Cefotiam, Cefmetazole がやや弱く, Cefoxitin が最も弱い効果を示した (Table 29)。

Fig. 45 Bactericidal effect of cefmenoxime and cefotaxime on *S. aureus* FDA 209 P, *E. coli* NIHJ JC-2 and *S. marcescens* IFO 12648



*E. coli* では CEZ 感性株 O-111 および CEZ 耐性株 T-7 感染マウスにおいて Cefmenoxime, Cefotaxime は最も強い効果を示し, Cefotiam がこれに次ぎ, さらに Cefuroxime, Cefmetazole の効果が優れ, Cefazolin, Cefoxitin の効果は最も劣った。特に T-7 感染マウスにおける Cefuroxime, Cefoxitin, Cefazolin の効果は他剤より著しく劣った。*K. pneumoniae* では CEZ 感性株 DT および CEZ 耐性株 S22 感染マウスにおいて Cefmenoxime, Cefotaxime は強い効果を示したが, その他の薬剤の効果は弱かった (Table 30)。*P. mirabilis* IFO 3849 および GN 4336, *P. vulgaris* GN 4421 および GN

Fig. 46 Effect of growth phase on bacteriolytic activity of cefmenoxime and cefotaxime on *S. aureus* FDA 209 P, *E. coli* NIHJ JC-2 and *S. marcescens* IFO 12648



4712感染マウスにおいて Cefmenoxime, Cefotaxime は他剤に比し著しく強い効果を示した (Table 31)。*P.morganii* TN 373および GN 5278, *P. rettgeri* TN 338 に対する Cefmenoxime と Cefotaxime の MIC は同じであるが、これら菌株を感染したマウスにおける Cefmenoxime の感染防御効果は Cefotaxime のそれに比し著しく強かった。しかし、*P. rettgeri* TN 350感染マウスでは Cefmenoxime と Cefotaxime の効果は *in vitro* 抗菌力を反映し同程度に強かった (Table 32)。*S. marcescens* TN 66および TN 73感染マウスにおいて Cefmenoxime, Cefotaxime は他剤より明らかに強い感染防御効果を示した (Table 33)。*C. freundii* TN 518および TN 549, *E. cloacae* TN 603および TN 618においても Cefmenoxime と Cefotaxime は同程度に強く、Cefotiam

は前2者よりは僅かに劣るが強い効果を示し、他剤の防御効果より著しく異なった (Table 34)。*A. calcoaceticus* TN 1129および TN 1305感染マウスでは Cefmenoxime, Cefotaxime, Cefuroxime が *P. aeruginosa* U 31 感染マウスでは Cefmenoxime が他剤より強い感染防御効果を示したが、その程度は他菌種感染マウスにおけるそれより著しく劣った (Table 35)。

12. 感染菌量の影響：*E. coli* O-111および T-7, *K. pneumoniae* DT および S 22, *P. vulgaris* GN 4712および *S. marcescens* TN 66の種々な菌量を感染したマウスにおける Cefmenoxime の防御効果を比較した (Table 36)。いずれの感染菌においても感染菌量を増すに従い効果は減弱した。しかしその変化の程度は *E. coli* O-111では $10^5 \sim 10^6$  CFU/mouse, *E. coli* T-7では

Fig. 47 Bacteriolytic effect of cefmenoxime and cefotaxime on *S. aureus* FDA 209 P, *E. coli* NIHJ JC-2 and *S. marcescens* IFO 12648

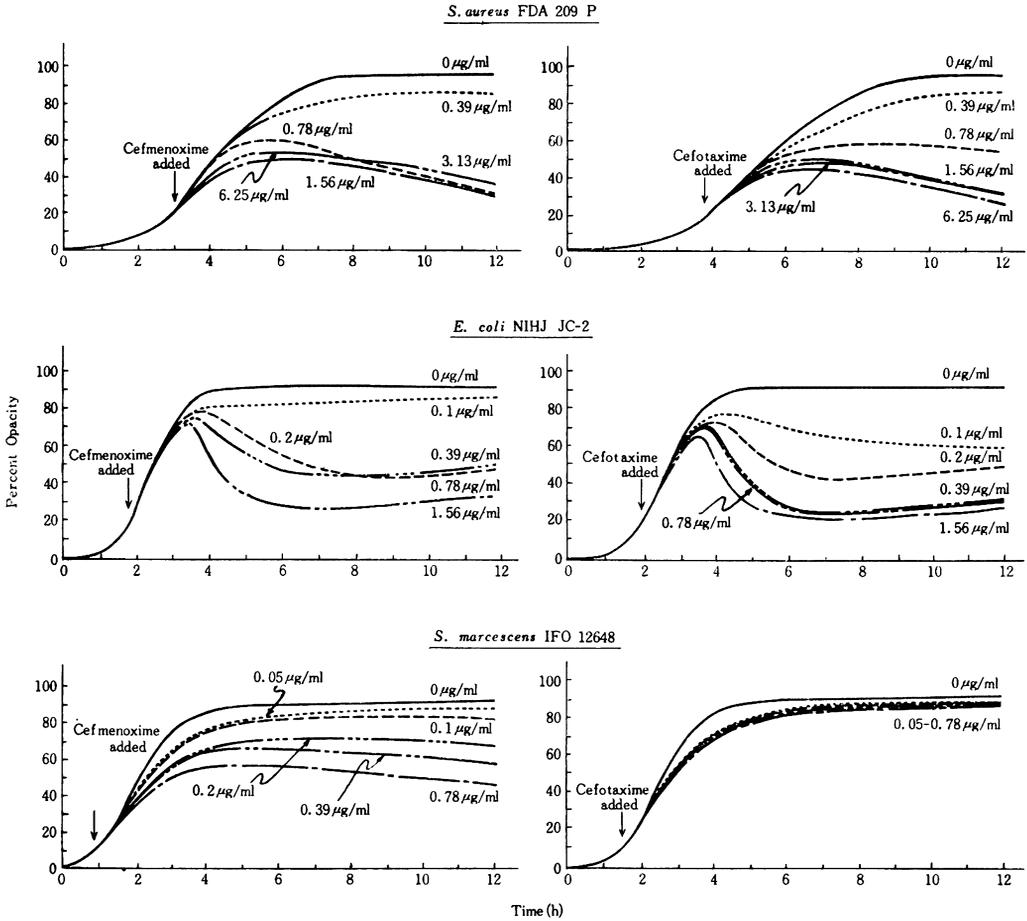


Fig. 48 Morphological response profile of gram-negative organisms after 4 h of exposure to cefmenoxime

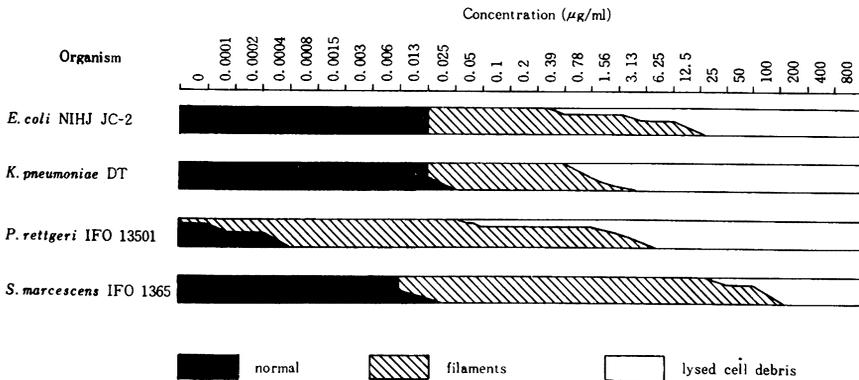


Table 30 Protective effects of cefmenoxime and other cephalosporins against intraperitoneal infection in mice (II)

Organism <sup>a</sup> (Challenge dose)	Cephalosporin	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>	MIC <sup>c</sup> ( $\mu$ g/ml)
<i>E. coli</i> O-111 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.016(0.014~0.019)	0.013
	Cefotaxime	0.017(0.015~0.020)	0.025
	Cefuroxime	0.550(0.456~0.658)	1.56
	Cefoxitin	1.86 (1.40 ~2.50 )	1.56
	Cefmetazole	0.699(0.579~0.862)	0.78
	Cefotiam	0.066(0.051~0.084)	0.025
	Cefazolin	1.12 (0.926~1.36 )	0.78
<i>E. coli</i> T-7 (10 <sup>4</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.490(0.441~0.544)	0.2
	Cefotaxime	0.259(0.221~0.302)	0.2
	Cefuroxime	10.3 (7.88 ~13.0 )	12.5
	Cefoxitin	13.1 (10.8 ~15.4 )	12.5
	Cefmetazole	2.59 (2.06 ~3.19 )	1.56
	Cefotiam	0.952(0.762~1.21 )	0.39
	Cefazolin	31.7 (23.8 ~39.6 )	12.5
<i>K. pneumoniae</i> DT (10 <sup>3</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.189(0.157~0.225)	0.025
	Cefotaxime	0.445(0.298~0.809)	0.025
	Cefuroxime	12.2 (8.73 ~17.4 )	0.78
	Cefoxitin	17.1 (11.9 ~22.4 )	1.56
	Cefmetazole	13.0 (10.5 ~16.0 )	0.78
	Cefotiam	5.25 (3.77 ~7.38 )	0.1
	Cefazolin	10.0 (8.12 ~12.4 )	1.56
<i>K. pneumoniae</i> S 22 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.322(0.282~0.367)	0.1
	Cefotaxime	0.349(0.268~0.452)	0.1
	Cefuroxime	14.8 (11.2 ~24.6 )	3.13
	Cefoxitin	17.4 (14.7 ~21.7 )	3.13
	Cefmetazole	6.82 (5.30 ~9.74 )	3.13
	Cefotiam	5.62 (2.65 ~8.47 )	0.78
	Cefazolin	48.1 (39.5 ~60.1 )	12.5

<sup>a</sup> Organisms were suspended in 5% mucin. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup> Cephalosporins were administered subcutaneously at 0 h after infection in mice. ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

<sup>c</sup> MIC was determined with a bacterial suspension of 10<sup>6</sup> CFU/ml.

Table 31 Protective effects of cefmenoxime and other cephalosporins against intraperitoneal infection in mice (III)

Organism <sup>a</sup> (Challenge dose)	Cephalosporin	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>	MIC <sup>c</sup> ( $\mu$ g/ml)
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.072(0.058~0.085)	0.2
	Cefotaxime	0.048(0.034~0.061)	0.1
	Cefuroxime	2.73 (2.18 ~3.46 )	25
	Cefoxitin	5.15 (4.18 ~6.39 )	12.5
	Cefmetazole	3.33 (2.44 ~4.75 )	6.25
	Cefotiam	0.989(0.710~1.26 )	3.13
	Cefazolin	4.98 (3.89 ~6.37 )	25
<i>P. mirabilis</i> GN 4336 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.049(0.042~0.057)	0.1
	Cefotaxime	0.079(0.059~0.109)	0.05
	Cefuroxime	7.11 (5.26 ~12.1 )	3.13
	Cefoxitin	12.6 (8.87 ~17.0 )	6.25
	Cefmetazole	15.7 (11.2 ~21.1 )	1.56
	Cefotiam	3.61 (2.38 ~6.87 )	0.78
	Cefazolin	8.07 (6.02 ~10.6 )	6.25
<i>P. vulgaris</i> GN 4421 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	1.01 (0.769~1.25 )	0.2
	Cefotaxime	3.39 (2.84 ~4.05 )	0.39
	Cefuroxime	>800	>100
	Cefoxitin	13.0 (10.8 ~15.7 )	6.25
	Cefmetazole	20.9 (15.9 ~27.3 )	3.13
	Cefotiam	397 (309 ~535 )	100
	Cefazolin	359 (287 ~459 )	>100
<i>P. vulgaris</i> GN 4712 (10 <sup>2</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.202(0.168~0.243)	0.1
	Cefotaxime	0.534(0.410~0.708)	0.05
	Cefuroxime	368 (281 ~505 )	>100
	Cefoxitin	8.43 (5.58 ~11.5 )	3.13
	Cefmetazole	8.15 (2.76 ~13.1 )	1.56
	Cefotiam	51.9 (37.0 ~74.4 )	6.25
	Cefazolin	461 (322 ~833 )	>100

<sup>a</sup> Organisms were suspended in 5% mucin. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup> Cephalosporins were administered subcutaneously at 0 h after infection in mice. ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

<sup>c</sup> MIC was determined with a bacterial suspension of 10<sup>6</sup> CFU/ml.

Table 32 Protective effects of cefmenoxime and other cephalosporins against intraperitoneal infection in mice (IV)

Organism <sup>a</sup> (Challenge dose)	Cephalosporin	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>	MIC <sup>c</sup> ( $\mu$ g/ml)
<i>P. morganii</i> TN 373 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.097(0.080~0.116)	0.025
	Cefotaxime	1.17 (0.843~1.59)	0.025
	Cefuroxime	20.9 (16.7 ~25.8)	25
	Cefoxitin	11.0 (8.53 ~13.7)	12.5
	Cefmetazole	9.77 (7.73 ~12.4)	12.5
	Cefotiam	58.8 (46.3 ~75.0)	0.39
	Cefazolin	138 (114 ~166)	>100
<i>P. morganii</i> GN 5278 (10 <sup>5</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.060(0.051~0.071)	0.05
	Cefotaxime	0.419(0.292~0.623)	0.05
	Cefuroxime	24.2 (20.9 ~28.1)	12.5
	Cefoxitin	6.53 (5.43 ~7.85)	12.5
	Cefmetazole	5.31 (4.60 ~6.16)	3.13
	Cefotiam	20.6 (15.2 ~28.1)	0.39
	Cefazolin	105 (86.5 ~127)	>100
<i>P. rettgeri</i> TN 338 (10 <sup>7</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.256(0.168~0.364)	0.006
	Cefotaxime	1.43 (0.983~2.16)	0.006
	Cefuroxime	32.2 (17.8 ~46.4)	0.2
	Cefoxitin	16.6 (12.1 ~21.5)	0.78
	Cefmetazole	25.0 (19.8 ~30.9)	0.39
	Cefotiam	9.72 (7.46 ~12.4)	0.025
	Cefazolin	42.5 (26.4 ~58.6)	0.39
<i>P. rettgeri</i> TN 350 (10 <sup>7</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.038(0.033~0.044)	0.013
	Cefotaxime	0.044(0.030~0.073)	0.013
	Cefuroxime	3.51 (1.40 ~5.14)	0.39
	Cefoxitin	2.84 (2.37 ~3.43)	3.13
	Cefmetazole	4.61 (3.50 ~5.94)	0.78
	Cefotiam	2.64 (1.89 ~3.83)	0.1
	Cefazolin	17.6 (14.2 ~21.4)	3.13

<sup>a</sup> Organisms were suspended in 5% mucin. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5ml of medium.

<sup>b</sup> Cephalosporins were administered subcutaneously at 0 h after infection in mice. ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

<sup>c</sup> MIC was determined with a bacterial suspension of 10<sup>6</sup> CFU/ml.

Table 33 Protective effects of cefmenoxime and other cephalosporins against intraperitoneal infection in mice (V)

Organism <sup>a</sup> (Challenge dose)	Cephalosporin	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>	MIC <sup>c</sup> ( $\mu$ g/ml)
<i>S. marcescens</i> TN 66 (10 <sup>3</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.158(0.138~0.180)	0.2
	Cefotaxime	0.241(0.199~0.289)	0.2
	Cefuroxime	33.7 (23.4 ~45.3 )	50
	Cefoxitin	13.1 (9.29 ~17.2 )	12.5
	Cefmetazole	11.2 (7.64 ~14.8 )	6.25
	Cefotiam	6.12 (3.00 ~9.14 )	3.13
	Cefazolin	186 (140 ~245 )	>100
<i>S. marcescens</i> TN 73 (10 <sup>3</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.148(0.126~0.171)	0.2
	Cefotaxime	0.260(0.206~0.322)	0.39
	Cefuroxime	83.2 (59.9 ~108 )	50
	Cefoxitin	11.7 (8.65 ~15.3 )	12.5
	Cefmetazole	8.10 (6.05 ~10.5 )	6.25
	Cefotiam	14.5 (10.5 ~19.2 )	12.5
	Cefazolin	798 (580 ~1830 )	>100

<sup>a</sup> Organisms were suspended in 5% mucin. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup> Cephalosporins were administered subcutaneously at 0 h after infection in mice. ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

<sup>c</sup> MIC was determined with a bacterial suspension of 10<sup>6</sup> CFU/ml.

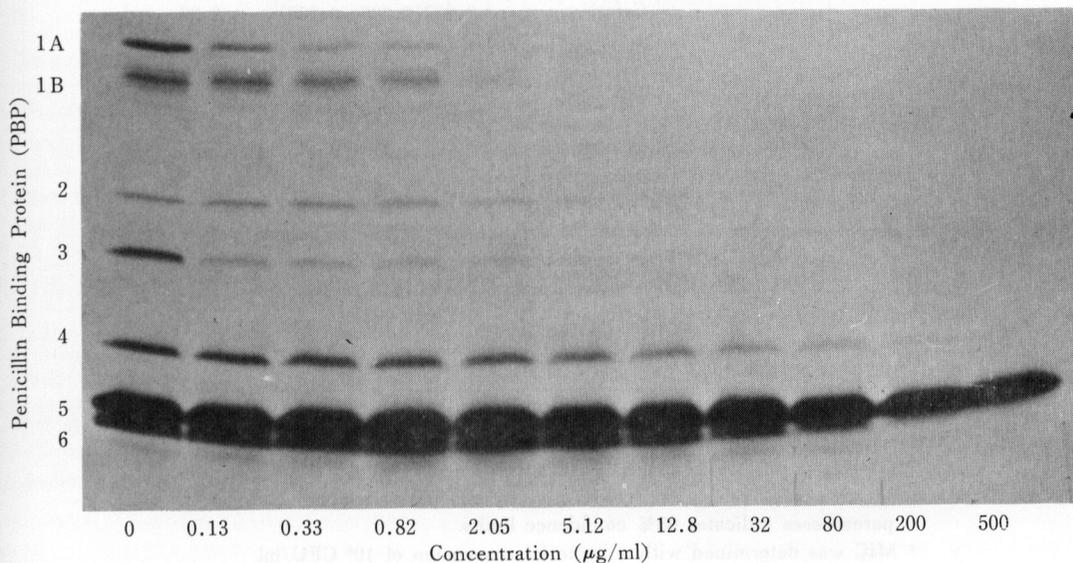
Fig. 49 Competition of cefmenoxime for [<sup>14</sup>C]benzylpenicillin binding to penicillin binding proteins of *E. coli* KN 126

Table 34 Protective effects of cefmenoxime and other cephalosporins against intraperitoneal infection in mice (VI)

Organism <sup>a</sup> (Challenge dose)	Cephalosporin	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>	MIC <sup>c</sup> ( $\mu$ g/ml)
<i>C. freundii</i> TN 518 (10 <sup>5</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.086(0.075~0.098)	0.1
	Cefotaxime	0.059(0.050~0.071)	0.2
	Cefuroxime	1.77 (1.47 ~2.13 )	3.13
	Cefoxitin	24.4 (20.7 ~28.9 )	>100
	Cefmetazole	13.8 (11.4 ~16.6 )	50
	Cefotiam	0.189(0.134~0.243)	0.78
	Cefazolin	3.27 (2.65 ~4.01 )	25
<i>C. freundii</i> TN 549 (10 <sup>5</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.271(0.233~0.312)	0.2
	Cefotaxime	0.278(0.219~0.343)	0.2
	Cefuroxime	3.72 (2.48 ~4.86 )	6.25
	Cefoxitin	74.0 (59.6 ~90.9 )	>100
	Cefmetazole	19.2 (15.5 ~23.6 )	100
	Cefotiam	1.34 (0.880~2.20 )	0.78
	Cefazolin	80.7 (65.1 ~101 )	100
<i>E. cloacae</i> TN 603 (10 <sup>4</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.139(0.126~0.154)	0.2
	Cefotaxime	0.109(0.091~0.130)	0.2
	Cefuroxime	10.6 (9.03 ~12.5 )	12.5
	Cefoxitin	39.8 (33.0 ~48.1 )	50
	Cefmetazole	6.54 (5.03 ~8.70 )	12.5
	Cefotiam	0.277(0.226~0.336)	0.39
	Cefazolin	10.3 (8.53 ~12.5 )	12.5
<i>E. cloacae</i> TN 618 (10 <sup>4</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	0.069(0.061~0.077)	0.2
	Cefotaxime	0.064(0.055~0.075)	0.2
	Cefuroxime	4.00 (3.55 ~4.42 )	12.5
	Cefoxitin	12.0 (9.32 ~15.1 )	50
	Cefmetazole	2.20 (1.62 ~2.79 )	12.5
	Cefotiam	0.126(0.104~0.152)	0.39
	Cefazolin	3.32 (2.69 ~4.06 )	6.25

<sup>a</sup> Organisms were suspended in 5% mucin. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup> Cephalosporins were administered subcutaneously at 0 h after infection in mice. ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

<sup>c</sup> MIC was determined with a bacterial suspension of 10<sup>6</sup> CFU/ml.

Table 35 Protective effects of cefmenoxime and other cephalsporins against intraperitoneal infection in mice (VII)

Organism <sup>a</sup> (Challenge dose)	Cephalosporin	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>	MIC <sup>c</sup> ( $\mu$ g/ml)
<i>A. calcoaceticus</i> TN 1129 (10 <sup>4</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	68.2(54.5~85.1)	25
	Cefotaxime	37.0(22.6~55.6)	12.5
	Cefuroxime	78.2(53.5~110)	25
	Cefoxitin	191 (148 ~246)	100
	Cefmetazole	313 (228 ~453)	50
	Cefotiam	311 (283 ~427)	50
	Cefazolin	486 (376 ~695)	>100
<i>A. calcoaceticus</i> TN 1305 (10 <sup>4</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	67.0(55.9~77.7)	25
	Cefotaxime	31.5(25.9~38.2)	12.5
	Cefuroxime	54.4(43.6~66.4)	25
	Cefoxitin	171 (129 ~218)	100
	Cefmetazole	298 (243 ~367)	50
	Cefotiam	349 (279 ~444)	50
	Cefazolin	461 (325 ~733)	>100
<i>P. aeruginosa</i> U 31 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	Cefmenoxime	88.6(71.0~109)	25
	Cefotaxime	629 (477 ~1060)	50
	Cefuroxime	>800	>100
	Cefoxitin	>800	>100
	Cefmetazole	>800	>100
	Cefotiam	>800	>100
	Cefazolin	>800	>100

<sup>a</sup> Organisms were suspended in 5% mucin. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup> Cephalosporins were administered subcutaneously at 0 h after infection in mice infected with *A. calcoaceticus* and at 0, 2 and 4 h after infection in mice infected with *P. aeruginosa*. ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

<sup>c</sup> MIC was determined with a bacterial suspension of 10<sup>6</sup> CFU/ml.

Table 36 Effect of challenge dose on 50% effective dose (ED<sub>50</sub>) of cefmenoxime against experimental intraperitoneal infection in mice<sup>a</sup>

Challenge dose (CFU/ mouse)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>					
	<i>E. coli</i> O-111	<i>E. coli</i> T-7 <sup>c</sup>	<i>K. pneumoniae</i> DT	<i>K. pneumoniae</i> S 22 <sup>c</sup>	<i>P. vulgaris</i> GN 4712	<i>S. marcescens</i> TN 66
10 <sup>1</sup>						0.100(0.082~0.123)
10 <sup>2</sup>			0.033 (0.013~0.088)		0.108 (0.085~0.135)	0.133(0.109~0.166)
10 <sup>3</sup>		0.229 (0.196~0.267)	0.101 (0.076~0.131)		0.254 (0.175~0.369)	0.166(0.136~0.203)
10 <sup>4</sup>		0.287 (0.244~0.337)	0.241 (0.190~0.306)		0.339 (0.209~0.536)	0.413(0.311~0.558)
10 <sup>5</sup>	0.006 (0.005~0.007)	0.427 (0.368~0.488)	1.85 (1.36~2.40)	0.135 (0.105~0.169)	2.89 (1.25~4.76)	0.939(0.727~1.21)
10 <sup>6</sup>	0.016 (0.014~0.019)	0.520 (0.446~0.608)	9.90 (7.71~12.6)	0.302 (0.247~0.367)	20.2 (14.6~30.5)	8.60 (4.25~14.1)
10 <sup>7</sup>	0.034 (0.028~0.042)	2.44 (1.75~3.15)	51.6 (42.1~64.8)	2.68 (2.12~3.45)	159 (136~240)	227 (179 ~283 )
10 <sup>8</sup>	10.3 (8.26~13.0)	51.5 (42.3~62.9)	271 (218~341)	52.3 (42.4~67.1)	>800	>800

<sup>a</sup> Organisms were suspended in 5% mucin. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup> Cefmenoxime was administered at 0 h after infection. ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method.

<sup>c</sup> Cefazolin-resistant strain

Table 37 Effect of administration route on 50% effective dose (ED<sub>50</sub>) of cefmenoxime against experimental intraperitoneal infection in mice<sup>a</sup>

Organism (Challenge dose)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>			
	Subcutaneous	Intravenous	Intraperitoneal	Oral
<i>S. aureus</i> 308 A-1 (10 <sup>8</sup> CFU/mouse)	2.44 (1.97 ~3.01 )	2.69 (2.16 ~3.40 )	1.55 (1.11 ~1.99 )	90.9 (76.3 ~108 )
<i>E. coli</i> O-111 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	0.015(0.013~0.017)	0.014(0.012~0.017)	0.010(0.008~0.013)	0.421(0.358~0.493)
<i>K. pneumoniae</i> DT (10 <sup>3</sup> CFU/mouse)	0.107(0.084~0.132)	0.116(0.087~0.147)	0.062(0.045~0.078)	1.58 (1.35 ~1.86 )
<i>P. mirabilis</i> GN 4336 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	0.043(0.037~0.051)	0.056(0.041~0.074)	0.025(0.021~0.031)	1.20 (0.987~1.47 )
<i>P. vulgaris</i> GN 4712 (10 <sup>2</sup> CFU/mouse)	0.194(0.150~0.248)	0.175(0.122~0.245)	0.155(0.124~0.198)	2.38 (2.05 ~2.71 )
<i>P. morgani</i> TN 373 (10 <sup>6</sup> CFU/mouse)	0.071(0.054~0.092)	0.086(0.068~0.108)	0.067(0.047~0.091)	2.02 (1.47 ~2.63 )
<i>P. rettgeri</i> TN 350 (10 <sup>7</sup> CFU/mouse)	0.034(0.026~0.042)	0.034(0.029~0.041)	0.023(0.008~0.032)	1.21 (0.92 ~1.51 )
<i>S. marcescens</i> TN 66 (10 <sup>3</sup> CFU/mouse)	0.152(0.129~0.181)	0.168(0.138~0.203)	0.101(0.071~0.131)	3.08 (2.59 ~3.67 )
<i>C. freundii</i> TN 549 (10 <sup>5</sup> CFU/mouse)	0.286(0.245~0.333)	0.330(0.244~0.459)	0.181(0.148~0.227)	10.7 (8.73 ~13.1 )
<i>E. cloacae</i> TN 618 (10 <sup>4</sup> CFU/mouse)	0.085(0.073~0.097)	0.082(0.067~0.097)	0.051(0.049~0.056)	2.46 (2.06 ~2.86)

<sup>a</sup> Organisms were suspended in 5% mucin. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup> Cefmenoxime was administered at 0 h after infection. ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

Table 38 Therapeutic effects of cefmenoxime, cefotaxime, cefotiam and cefazolin against pneumonia caused by *K. pneumoniae* in mice<sup>a</sup>

Cephalosporin	Dose <sup>b</sup> (mg/kg)	Survival rate <sup>c</sup> (survival/total)	Death time <sup>d</sup> (day ; mean ± S.D.)	Rate of positive mice for <sup>e</sup>		No. of bacteria <sup>f</sup> in lung (log CFU/ tissue ; mean ± S.D.)	50% Effective dose calculated by <sup>g</sup>		MIC <sup>h</sup> (μg/ml)
				Gross lesion (positive/ survival)	Bacterial recovery (positive/ survival)		Survival rate (SD <sub>50</sub> ; mg/ kg)	Rate of negative bacterial recovery (CD <sub>50</sub> ; mg/kg)	
Cefmenoxime	1.25	0/10	3.9±1.2						0.013
	2.5	1/10	4.2±2.7	1/1	1/1	7.87			
	5	5/10	3.2±0.4	5/5	5/5	6.50±1.18	7.6 (4.8~12.1)	16.1(11.2~22.6)	
	10	6/10	3.0±0.8	6/6	4/6	5.07±2.07			
	20	7/10	2.7±0.6	6/7	1/7	4.72			
	40	10/10		9/10	0/10				
Cefotaxime	1.25	0/10	2.9±1.0						0.013
	2.5	0/10	3.0±0.9						
	5	0/10	3.5±1.1						
	10	0/10	6.9±2.3				19.9 (14.6~27.3)	24.1(17.9~33.1)	
	20	6/10	5.0±3.4	6/6	3/6	4.86±0.58			
	40	9/10	2	8/9	0/9				
Cefotiam	10	0/10	3.5±1.0						0.1
	20	1/10	6.2±1.3	0/1	1/1	2.82			
	40	5/10	8.0±2.7	5/5	2/5	6.66±2.00	36.7 (26.8~51.1)	53.0(38.3~73.0)	
	80	10/10		7/10	2/10	3.79±3.10			
	160	10/10		5/10	0/10				
Cefazolin	80	0/10	3.8±1.0						1.56
	160	0/10	4.8±1.2						
	320	5/10	10.0±1.7	5/5	4/5	6.54±1.83	400 (274~695)	>640	
	640	7/10	4.0±2.6	6/7	4/7	5.04±1.04			
Infected control		0/10	2.4±0.2						

<sup>a</sup> Four-week-old Slc : ICR mice weighing 20 to 24 g were used. Bacterial suspension ( $10^{9.08} \sim 10^{9.09}$  CFU/ml) was nebulized at a pressure of 1 kg/cm<sup>2</sup> for 40 min.

<sup>b</sup> Therapy was started at 30 h after infection and continued for 10 days. Two dosing series of cephalosporins were given daily starting at 8 a.m. and 4 p.m., respectively. Each dosing series was consisted of 4 subcutaneous injections by doses at 30-min intervals.

<sup>c</sup> Survival rate at 11 days after infection.

<sup>d</sup> Death time value was calculated only for fatal mice.

<sup>e</sup> Mice that survived were killed 11 days after infection and examined for gross pulmonary lesions and bacterial recovery from the lung.

<sup>f</sup> Number of bacteria in the lung was calculated only for positive mice.

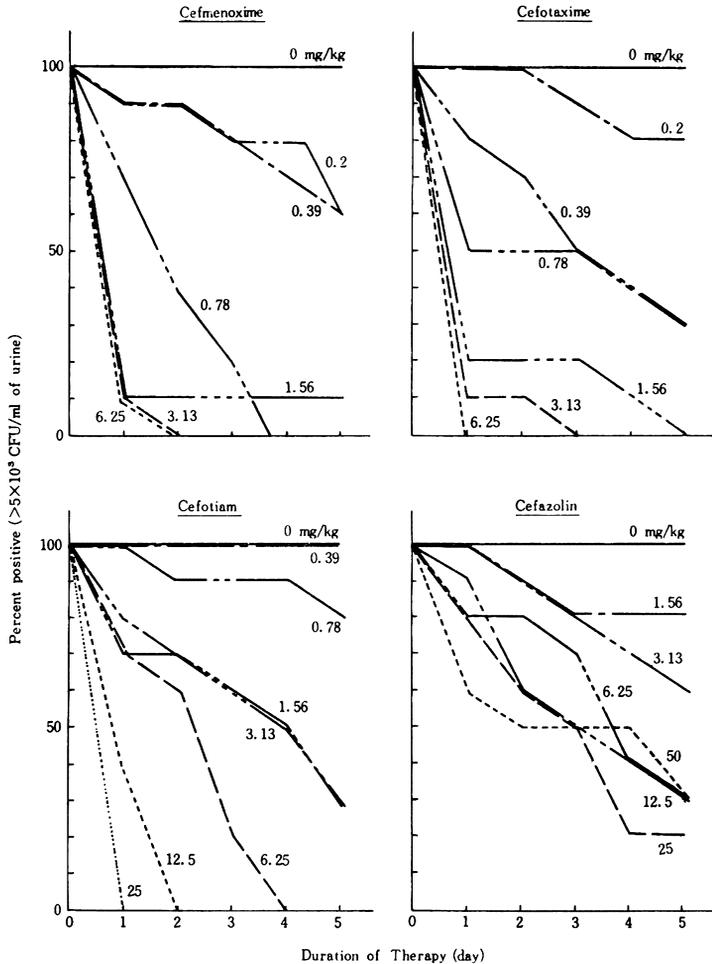
<sup>g</sup> Fifty percent effective dose values were calculated by the probit method. Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

<sup>h</sup> MIC was determined with a bacterial suspension of  $10^6$  CFU/ml.

$10^3 \sim 10^6$  CFU/mouse, *K. pneumoniae* DT では  $10^2 \sim 10^4$  CFU/mouse, *K. pneumoniae* S 22 では  $10^5 \sim 10^6$  CFU/mouse, *P. vulgaris* GN 4712 では  $10^2 \sim 10^4$  CFU/mouse, *S. marcescens* TN 66 では  $10^1 \sim 10^5$  CFU/mouse では比較的少なく、それ以上の菌量では ED<sub>50</sub>値が著しく変化した。

13. 投与経路の影響：10種の代表的菌株を選び、これら腹腔内感染マウスにおける Cefmenoxime の皮下、静脈内、腹腔内および経口投与による防御効果を比較した (Table 37)。いずれの感染菌における防御効果も同様の傾向を示し、腹腔内投与が最も優れ、次いで皮下、静脈内投与の順であったが、その差は僅かであった。経口投与

Fig. 50 Effect of cefmenoxime, cefotiam and cefazolin on bacteriuria. Therapy was started at 3 days after infection and continued for 5 days. Two dosing series of cephalosporins were given daily starting at 8 a.m. and 4 p.m., respectively. Each dosing series was consisted of 4 subcutaneous injection by doses at 30-min intervals. Urine was collected every morning immediately before the administration of the cephalosporins and the morning after the final administration



による感染防御効果は皮下投与の1/10~1/40であった。

14. 治療効果：*K. pneumoniae* DT-S に対する Cefmenoxime, Cefotaxime, Cefotiam および Cefazolin の MIC はそれぞれ0.013, 0.013, 0.1および1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。*K. pneumoniae* DT-S によるマウスの気道感染症において Cefmenoxime は Cefotaxime の2倍, Cefotiam の4倍, Cefazolin の50倍強い治療効果を示した。さらに, Cefmenoxime および Cefotaxime では40 mg/kg で, Cefotiamは160 mg/kg で全例のマウス肺より感染菌を完全に除去し得たが, Cefazolin は640 mg/kg

を投与しても10例中3例が死亡し, 生残した7例中4例から感染菌が分離された (Table 38)。

*P. mirabilis* IFO 3849に対する Cefmenoxime, Cefotaxime, Cefotiam および Cefazolin の MIC はそれぞれ0.2, 0.1, 1.56および25  $\mu\text{g/ml}$  であった。*P. mirabilis* IFO 3849による尿路感染マウスにおいて Cefmenoxime および Cefotaxime は3.13 mg/kg の, Cefotiam は12.5 mg/kg の投与量により尿中細菌数は3日以内に検出限界 ( $5 \times 10^8$  CFU/ml) 以下になったが, Cefazolin は50 mg/kg を投与しても最終投薬の翌日に10例中3例

Table 39 Therapeutic effects of cefmenoxime, cefotaxime, cefotiam and cefazolin against urinary tract infection caused by *P. mirabilis* in mice<sup>a</sup>

Cephalosporin	Dose <sup>b</sup> (mg/kg)	Bladder wall <sup>c</sup>			Kidney <sup>c</sup>			MIC <sup>f</sup> ( $\mu$ g/ml)
		Eradication rate (negative(log CFU/tissue /total)	No. of <sup>d</sup> bacteria in bladder wall (log CFU/tissue /total); mean $\pm$ S.D.)	50% Effective <sup>e</sup> dose calculated by eradication rate (CD <sub>50</sub> ; mg/kg)	Eradication rate (negative CFU/tissue /total)	No. of <sup>d</sup> bacteria in kidney (log CFU/tissue; mean $\pm$ S.D.)	50% Effective <sup>e</sup> dose calculated by eradication rate (CD <sub>50</sub> ; mg/kg)	
Cefmenoxime	0	0/10	5.04 $\pm$ 0.73	0.40(0.029~0.89)	0/10	5.28 $\pm$ 0.81	0.75(0.23~1.61)	0.2
	0.2	4/10	3.43 $\pm$ 1.69		3/10	2.60 $\pm$ 1.71		
	0.39	4/10	3.93 $\pm$ 1.57		3/10	2.20 $\pm$ 0.98		
	0.78	7/10	1.40 $\pm$ 0.44		7/10	2.17 $\pm$ 0.45		
	1.56	8/10	1.50 $\pm$ 0.42		5/10	2.88 $\pm$ 0.88		
	3.13	7/10	1.27 $\pm$ 0.21		6/10	2.48 $\pm$ 0.96		
	6.25	9/10	1.30		10/10	0		
Cefotaxime	0	0/10	4.85 $\pm$ 0.77	0.53(0.30~0.81)	0/10	5.53 $\pm$ 0.66	0.84(0.43~1.57)	0.1
	0.2	1/10	4.41 $\pm$ 1.52		2/10	2.88 $\pm$ 1.17		
	0.39	4/10	2.63 $\pm$ 1.93		4/10	2.62 $\pm$ 1.18		
	0.78	7/10	4.20 $\pm$ 1.51		4/10	2.18 $\pm$ 0.87		
	1.56	10/10	0		4/10	2.85 $\pm$ 0.92		
	3.13	9/10	1.50		10/10	0		
	6.25	10/10	0		10/10	0		
Cefotiam	0	0/10	5.17 $\pm$ 0.30	2.41(1.62~3.57)	0/10	5.19 $\pm$ 0.58	4.79(2.57~10.5)	1.56
	0.39	0/10	4.57 $\pm$ 1.14		1/10	3.51 $\pm$ 1.16		
	0.78	2/10	2.85 $\pm$ 0.83		0/10	3.89 $\pm$ 0.89		
	1.56	1/10	3.36 $\pm$ 1.53		3/10	2.83 $\pm$ 1.18		
	3.13	6/10	3.28 $\pm$ 2.21		5/10	2.76 $\pm$ 1.05		
	6.25	10/10	0		7/10	2.40 $\pm$ 1.01		
	12.5	10/10	0		7/10	2.77 $\pm$ 1.04		
	25	10/10	0		7/10	2.13 $\pm$ 0.40		
Cefazolin	0	0/10	4.98 $\pm$ 0.46	4.39(1.06~8.97)	0/10	5.44 $\pm$ 0.42	27.5(14.4~126)	25
	1.56	1/10	4.07 $\pm$ 1.17		1/10	3.52 $\pm$ 1.14		
	3.13	7/10	3.30 $\pm$ 1.15		1/10	2.81 $\pm$ 1.08		
	6.25	6/10	2.68 $\pm$ 0.99		1/10	3.14 $\pm$ 0.99		
	12.5	6/10	3.10 $\pm$ 1.88		3/10	1.94 $\pm$ 0.57		
	25	9/10	1.80		6/10	3.03 $\pm$ 0.95		
	50	8/10	3.90 $\pm$ 1.13		6/10	1.78 $\pm$ 0.84		

<sup>a</sup> Four-week-old female CF#1/b mice weighing 19 to 23 g were used. Bacterial suspension( $10^{2.7}\sim 10^{2.9}$  CFU/0.05 ml) were inoculated into the bladder.

<sup>b</sup> Therapy was started at 3 days after infection and continued for 5 days. Two dosing series of cephalosporins were given daily starting at 8 a.m. and 4 p.m., respectively. Each dosing series was consisted of 4 subcutaneous injection by doses at 30-min intervals.

<sup>c</sup> The bladder walls and kidneys were examined bacteriologically at 8 days after infection.

<sup>d</sup> Number of bacteria in tissue was calculated only for positive tissue.

<sup>e</sup> Number in parentheses indicates 95% confidence limits.

<sup>f</sup> MIC was determined with a bacterial suspension of  $10^6$  CFU/ml.

の尿から感染菌が検出された (Fig. 50)。Cefotiam は膀胱および腎感染に対し同程度の効果を示したが、その他の Cephalosporin は腎感染より膀胱感染に、より強い治療効果を示した。膀胱感染における Cefmenoxime の治療効果は Cefotaxime の 2 倍、Cefotiam の 4 倍、Cefazolin の 8 倍強く、腎感染において Cefmenoxime は Cefotaxime の 4 倍、Cefotiam の 8 倍、Cefazolin の 128 倍強い治療効果を示した (Table 39)。

## 考 察

Cefmenoxime は既知 Cephalosporin が抗菌力を示さない菌種にも抗菌力を有する広域抗菌 Spectrum を示し、特にグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示した。 $\beta$ -lactam 抗生物質のグラム陰性菌に対する抗菌力は薬物の外膜透過性、 $\beta$ -lactamase に対する安定性、Peptidoglycan 合成酵素阻害活性によって決定されるところ<sup>14-21)</sup>。既知 Cephalosporin に非感受性である菌種の多くは Cephalosporinase 産生菌である。これら細菌の産生する Cephalosporinase により Cefmenoxime は加水分解されにくい<sup>22)</sup>ことが、これら菌種に対する Cefmenoxime の強い抗菌力の要因の 1 つであろう。また、CEZ 耐性 *E. coli* および *K. pneumoniae* において接種菌量による Cefmenoxime の抗菌力の変化が他剤よりも少ないことも理解し得るであろう。一方、臨床分離 *P. vulgaris* を始めとして Indole-陽性 *Proteus* に対する Cefmenoxime の MIC が他菌種とくらべて広範囲に分布する。*Proteus* 属は数種の  $\beta$ -lactamase を産生することが報告されている<sup>14)</sup>。したがって、これら菌種における各菌株の薬剤感受性と  $\beta$ -lactamase 産生能についてはさらに検討する必要がある。

薬剤の外膜透過性は薬剤と菌種の組合せにより種々に変化するが、CEZ 感性 *E. coli* および *K. pneumoniae* における Cefmenoxime の抗菌力が外膜透過性の良い Cefotiam<sup>23)</sup>のそれより強いことは、これら菌種において Cefmenoxime の外膜透過性が良好であることを示唆している。さらに、これら菌種における Cefmenoxime と Cefotiam の抗菌力の差が他菌種におけるほど著明でないことは両薬剤の Peptidoglycan 合成酵素阻害活性に大差がないことを予想させる。

近年、細胞質膜上の Penicillin 結合蛋白 (PBP) への  $\beta$ -lactam 抗生物質の結合性と抗菌作用との関連が論じられ、特に *E. coli* では PBPs 1, 2, 3 が細菌の生死に関与し、PBP 1 は細菌の伸長化に、PBP 2 は細胞形態 (桿状) の維持に、PBP 3 は隔壁形成に関与する<sup>15-21)</sup>。Cefmenoxime は *E. coli* NK 126 の PBPs の

うち PBP 3 に最も強い、次いで PBP 1 (1A および 1B)、PBP 2 の順に強い親和性も示した。このことは Cefmenoxime が *E. coli* に強い殺菌作用を示すが溶菌作用はやや弱く、伸長化菌が出現しやすいことによく反映されている。また、*S. marcescens* では強い殺菌作用を示すが溶菌作用は極めて弱く、細菌の伸長化は *E. coli* より一層著明である。Cefmenoxime の *S. marcescens* の PBPs との結合性は興味ある問題の 1 つである。

Cefmenoxime および各種 Cephalosporin の腹腔内感染マウスにおける感染防御効果は *in vitro* 抗菌力をよく反映した。しかし、*in vitro* 抗菌力と *in vivo* 抗菌力とが一致しない場合もみられた。*P.morganii* TN 373 および GN 5278, *P. rettgeri* TN 338 に対し、Cefmenoxime と Cefotaxime は同じ MIC を示したにもかかわらず、これら菌株を感染したマウスにおける Cefmenoxime の感染防御効果は Cefotaxime のそれより強かった。薬物のマウスにおける感染防御効果は感染菌の増殖部位と薬物の体内分布、代謝などにより影響されるであろう。Cefmenoxime および Cefotaxime の 20 mg/kg を皮下投与したマウスにおける両 Cephalosporin の血漿中濃度は、ほぼ同じであるが、肝および腎における Cefmenoxime 濃度は Cefotaxime 濃度より著しく高い<sup>24)</sup>。また、Cefmenoxime はマウス体内で代謝されないが、Cefotaxime は低活性代謝物である Deacetylcefotaxime に代謝される<sup>25)</sup>。これらの所見は、マウス腹腔内に接種された *P.morganii* および *P. rettgerii* は腹腔内ばかりでなく、肝あるいは腎でも増殖することを示唆しているように思われる。

Cefmenoxime と Cefotaxime のマウス体内における分布の相異は、*K. pneumoniae* による気道感染症モデルおよび *P. mirabilis* による尿路感染症モデルにおける両 Cephalosporin の治療効果にも反映された。*K. pneumoniae* DT-S に対する Cefmenoxime と Cefotaxime の MIC は同じである。一方、肺における Cefmenoxime 濃度は Cefotaxime 濃度の 2 倍であった。そして、*Klebsiella* 肺炎における Cefmenoxime の治療効果は Cefotaxime の 2 倍強かった。Cefotaxime を投与したマウスの腎には Deacetylcefotaxime のみが検出され、腎における Deacetylcefotaxime 濃度は Cefmenoxime 濃度の約 1/2 であった。*P. mirabilis* IFO 3849 に対する Cefotaxime および Deacetylcefotaxime の MIC は同じで Cefmenoxime のその 2 倍である。したがって、*P. mirabilis* IFO 3849 による尿路感染症における、両 Cephalosporin の治療効果が同程度であったことは、これらの所見をよく反映しているように思われる。

## 文 献

- 1) TSUCHIYA, K. ; M. KIDA, M. KONDO, H. ONO, M. TAKEUCHI & T. NISHI : SCE-963, a new broad-spectrum cephalosporin ; *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14 : 557~568, 1978
- 2) NUMATA, M. ; I. MINAMIDA, M. YAMAOKA, M. SHIRAIISHI, T. MIYAWAKI, H. AKIMOTO, K. NAITO & M. KIDA : A new cephalosporin, SCE-963:7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]methyl]ceph-3-em-4-carboxylic acid. *J. Antibiotics* 31 : 1262~1271, 1978
- 3) CHERRY, T. C. ; M. C. COOK, M. W. FOXTON, M. GREGSON, G. I. FREGORY & G. B. WEBB : 7 $\beta$ -( $\alpha$ -Hydroxyimino-arylacetamido)-cephalosporanic acids and related compounds. In J. ELKS (ed.). *Recent advances in the chemistry of  $\beta$ -lactam antibiotics*. p. 145~152, The Chemical Society, London, 1977
- 4) RYAN, C. W. ; R. L. SIMON & E. M. VAN HEYNINGEN : Chemistry of cephalosporin antibiotics. XII. Desacetoxy cephalosporins. The synthesis of cephalixin and some analogs. *J. Med. Chem.*, 12 : 310~313, 1969
- 5) WICK, W. E. & D. A. RESTON : Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1 : 221~234, 1972
- 6) OCHIAI, M. : A. MORIMOTO, T. OKADA, Y. MATSUSHITA, O. AKI, M. KIDA & K. OKONOJI : Synthesis and structure-activity relationship of various 7 $\beta$ -[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(substituted)-acetoamido]cephalosporins, including SCE-1365, a new parenteral cephalosporin. *Program Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.*, 18th, Atlanta, Ga., Abstr. no. 150, 1978
- 7) OCHIAI, M. ; O. AKI, A. MORIMOTO, T. OKADA & Y. MATSUSHITA : New cephalosporin derivatives with high antibacterial activities. *Chem. Pharm. Bull.* 25 : 3115~3117, 1979
- 8) 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) 測定法改定について。 *Chemotherapy* 22 : 1126~1128, 1974
- 9) NOZAKI, Y. ; A. IMADA & M. YONEDA : SCE-963, a new potent cephalosporin with affinity for penicillin-binding proteins 1 and 3 of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 15 : 20~27, 1979
- 10) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON : A simple method of evaluating dose effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Thera.* 96 : 99~113, 1949
- 11) NISHI, T. & K. TSUCHIYA : Experimental respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* DT-S in mice : Chemotherapy with kanamycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17 : 494~505, 1980
- 12) IWAHI, T. & K. TSUCHIYA : Comparative activities of cefotiam and cefazolin against urinary tract infection with *Proteus mirabilis* in mice. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17 : 257~263, 1980
- 13) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN : The rate of bacterial action of penicillin *in vitro* as a function of its concentrations against certain organisms. *J. Exp. Med.* 88 : 99~110, 1948
- 14) COSTERTON, J. M. & K. J. CHENG : The role of the bacterial cell envelope in antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 1 : 363~377, 1975
- 15) DAVIS, J. : General mechanisms of antimicrobial resistance. *Rev. Infect. Dis.* 1 : 23~27, 1979
- 16) PARK, J. T. ; J. R. EDWARDS & E. M. WISE JR : *In vivo* studies on the uptake and binding of  $\beta$ -lactam antibiotics in relation to inhibition of wall synthesis and cell death. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 235 : 300~309, 1974
- 17) RICHMOND, M. H. :  $\beta$ -Lactam antibiotics and  $\beta$ -lactamase : Two sides of a continuing story. *Rev. Infect. Dis.* 1 : 30~36, 1979
- 18) RICHMOND, M. H. & R. B. SYKES : The  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. In A.H. ROSE and D.W. TEMPEST (ed.). *Advances in Microbial Physiology*. 31~81, Academic Press, London, p. 1873
- 19) SPRATT, B. G. : Penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* : General properties and characterization of mutants. In D. SCHESSINGER (ed.). *Microbiology-1977*. p. 182~190, American Society for Microbiology, Washington D.C., 1977
- 20) TIPPER, D. J. : Mode of action of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Rev. Infect. Dis.* 1 : 39~53, 1979
- 21) TOMAZ, A. : From penicillin-binding proteins to the lysis and death of bacteria : A 1979 view. *Rev. Infect. Dis.* 1 : 434~467, 1979
- 22) 小此木研二, 久野光造, 木田 誠, 三橋 進 : Cefmenoxime (SCE-1365) の  $\beta$ -lactamase 安定性。 *Chemotherapy* 29(S-1) : 188~193, 1981
- 23) 杉中秀寿, 嶋谷雅博, 浜 正純, 小川道雄 : Cefotiam (SCE-963) の大腸菌に対する感受性機作。 *Chemotherapy* 27 (S-3) : 67~71, 1979
- 24) 土屋皖司, 喜多八洲男, 山崎 徹, 近藤正照, 野路弓子, 畚野 剛 : Cefmenoxime (SCE-1365) のマウス, ラット, ウサギおよびイヌにおける吸収・体内分布および排泄について。 *Chemotherapy* 29 (S-1) : 206~219, 1981
- 25) WISE, R. ; P. J. WILLS, J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : Activity of cefotaxime (HR-756) desacetyl metabolite compared with those of cefotaxime and other cephalosporins. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17 : 84~86, 1980

CEFMENOXIME (SCE-1365), A NOVEL BROAD-SPECTRUM  
CEPHALOSPORIN: *IN VITRO* AND *IN VIVO*  
ANTIBACTERIAL ACTIVITIES

KANJI TSUCHIYA, MASAHIRO KONDO, MAKOTO KIDA, MASAFUMI NAKAO,  
TOMOYUKI IWAHI, TAKESHI NISHI, YUMIKO NOJI,  
MARIKO TAKEUCHI and YUKIMASA NOZAKI  
Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

The activity of cefmenoxime (CMX, SCE-1365) [7 $\beta$ -[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylic acid] was compared with that of other cephalosporins. Cefmenoxime exhibited a high activity against a wide variety of gram-positive and gram-negative bacteria. The *in vitro* activity of cefmenoxime against *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and *Enterobacteriaceae*, including indole-positive *Proteus*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii*, was 10 to 1,000 times greater than that of several other cephalosporins. Against *Pseudomonas aeruginosa*, cefmenoxime showed activity 2 to 4 times that of sulbenicillin and carbenicillin but was less than that of cefsulodin. Variation in pH, addition of horse serum and type of growth medium had definite effect on the activity of cefmenoxime but the inoculum size affected the activity against bacterial species. Cefmenoxime showed the marked affinity for penicillinbinding protein (PBP) 3, followed by PBP 1 (1A and 1B) in *Escherichia coli*. This affinity profile was well correlated with its filamentous cell-forming activity under extremely low drug concentrations and with its bactericidal activity against microorganisms. The high *in vitro* activity of cefmenoxime was reflected in the degree of protection observed in mice infected intraperitoneally with a wide variety of gram-positive and gram-negative bacteria. Furthermore, cefmenoxime showed good therapeutic activity against infection models in mice such as respiratory tract infection caused by *Klebsiella pneumoniae* and urinary tract infection caused by *Proteus mirabilis*.