

Cefotetan (YM09330) に関する基礎的研究

小林 裕・春田恒和・大倉完悦・黒木茂一・藤原 徹

神戸市立中央市民病院小児科

森川嘉郎

櫻町病院小児科

要 旨

新 Cephamycin 系抗生剤 Cefotetan (CTT, YM09330) について、小児科領域における有用性を模索する目的で、基礎的研究を行った。

本剤のグラム陽性球菌に対する抗菌力は Cefoxitin より若干劣るが、グラム陰性桿菌に対しては、*P. mirabilis* がほぼ同等であったのを除いて、特に接種菌量 10^8 /ml において遙かにすぐれていた。ただし、*S. faecalis*、*P. aeruginosa* には両剤ともみるべき抗菌力を示さなかった。

家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎を用いて本剤の髄液中移行を検討した結果では、個体差が大きく、しかも移行効率は低かった。

我々は検討できなかったが、本剤が *H. influenzae* に対して Cefmetazole、Cefoxitin よりすぐれた抗菌力を有し、しかも上述のようにグラム陰性桿菌に対する抗菌力が他の Cephamycin 系抗生剤よりすぐれている点を考慮すれば、本剤の小児科領域に対する有用性を検討する場合、まず呼吸器、尿路系の感染症に対して使用すべき薬剤であり、大きな期待がもてるものと考えられた。

緒 言

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬株式会社の研究所で開発された Cefoxitin、Cefmetazole に続く第 3 の Cephamycin 系抗生剤で、indole 陽性 *Proteus*、*Enterobacter*、*Citrobacter* などにも抗菌力を持ち、血中濃度の持続がきわめて長いというのが特徴である¹⁾。

本剤の研究会は1979年12月に成人を対象として組織され、基礎的、臨床的検討が行われた²⁾。我々もその一員として参加し、将来小児に応用することの可否、またその場合の対象疾患などについての判断材料を得るため、若干の基礎的検討を行った。

材料および方法

1. 臨床分離株感受性

臨床材料由来の *S. aureus* 14株、*S. epidermidis* 4株、*S. faecalis* 12株、*E. coli* 42株、*Salmonella* 6株、*K. pneumoniae* 12株、*K. oxytoca* 43株、*Proteus* 13株、*Enterobacter* 10株、*Citrobacter* 5株、*S. marcescens* 4株、*P. aeruginosa* 10株、計175株について、日本化学療法学会法³⁾に準じて、接種菌量 10^8 /ml、 10^6 /ml における最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、Cefoxitin (CFX) のそれと比較した。

2. 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行
体重 2 kg 前後の白色健常家兎 5羽を用いた。髄膜炎作製方法は既報³⁾のとおりである。本剤100mg/kg を1回 one shot 静注し、2時間までは15分ごとに8回、以後30分ごとに2回、計10回血液、髄液を採取し、本剤濃度を測定、3時間目の採取後屠殺剖検して、髄膜炎を確認した。

本剤濃度測定には、*E. coli* NIHJ JC-2 (10^7 /ml) を検定菌とする paper disc 法を用いた。使用培地は pH 7.4、sensitivity test agar (栄研) で、standard 作製には1/15M 燐酸緩衝液 pH7.0を用いた。本法での測定下限は0.78 μ g/ml であった。

成 績

1. 臨床分離株感受性

菌種別の MIC 分布を Table 1(接種菌量： 10^8 /ml) および Table 2(接種菌量： 10^6 /ml) に示した。

S. aureus に対しては、 10^8 /ml、 10^6 /ml ともに 6.3μ g/ml に MIC 分布のピークがあり、CFX のそれぞれ 3.1μ g/ml、 $1.6\sim 3.1\mu$ g/ml に比べて1~2管劣っていた。*S. epidermidis* 4株でも、両剤とも $>100\mu$ g/ml の1株を除いて、本剤は 10^8 /ml で $25\sim 50\mu$ g/ml、 10^6 /ml で 12.5

Table 1 Sensitivity of the clinical isolates to cefotetan (CTT) and cefoxitin (CFX)

Organisms	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : $10^8/\text{ml}$													
			0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	14	CTT	1	1				1			11					
		CFX				1		2	11							
<i>S. epidermidis</i>	4	CTT										2	1		1	
		CFX							1	2					1	
<i>S. faecalis</i>	12	CTT											1		11	
		CFX									1				11	
<i>E. coli</i>	42	CTT			1	1	6	13	1	3	7	1	4	3		2
		CFX								1	9	15	11	1	3	2
<i>S. typhi</i>	4	CTT	2			1		1								
		CFX							3	1						
Salmonella group B	2	CTT				1				1						
		CFX									1	1				
<i>K. pneumoniae</i>	12	CTT				1				1	1	3	1		3	2
		CFX									3	1	4	1		3
<i>K. oxytoca</i>	43	CTT			3	8	15	4	3	1	5	1	1	1		1
		CFX								8	23	8	3			1
<i>P. mirabilis</i>	8	CTT						1				1		2	4	
		CFX										4	2			2
<i>P. vulgaris</i>	1	CTT												1		
		CFX									1					
<i>P.morganii</i>	3	CTT									3					
		CFX							1				1	1		
<i>P. rettgeri</i>	1	CTT														1
		CFX														1
<i>Enterobacter</i>	10	CTT				1			1		1		1			6
		CFX												1	1	8
<i>Citrobacter</i>	5	CTT				1						2	1		1	
		CFX									1	3				1
<i>S. marcescens</i>	4	CTT											1		1	2
		CFX												1	2	1
<i>P. aeruginosa</i>	10	CTT													1	9
		CFX											1			9

$\mu\text{g/ml}$, CFX では $10^8/\text{ml}$ で $3.1\sim 6.3\mu\text{g/ml}$, $10^6/\text{ml}$ で $1.6\sim 3.1\mu\text{g/ml}$ と, CFXの方が2~3管すぐれていた。*S. faecalis* 12株では, 両剤とも11株が $10^8/\text{ml}$, $10^6/\text{ml}$ いずれも $>100\mu\text{g/ml}$ であった。

E. coli 42株では, $10^8/\text{ml}$ で本剤は $0.1\sim >100\mu\text{g/ml}$ に広く分布し, ピークは $0.4\sim 0.8\mu\text{g/ml}$ と $6.3\mu\text{g/ml}$ 付近にみられ, $6.3\mu\text{g/ml}$ 以下で32株(76.2%)が抑制され

たのに対して, CFXは $3.1\sim >100\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは $12.5\sim 25\mu\text{g/ml}$ にあり, $6.3\mu\text{g/ml}$ 以下で抑制されるのは10株にすぎなかった。 $10^6/\text{ml}$ ではこの傾向はさらに強まり, 本剤は $0.4\mu\text{g/ml}$ 以下で39株(92.9%)が抑制されたのに対して, CFXは $1.6\sim 100\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは $3.1\sim 6.3\mu\text{g/ml}$ にあり, 本剤の方が断然すぐれていた。*Salmonella*でも同様に $10^8/\text{ml}$, $10^6/\text{ml}$ ともに,

Table 2 Sensitivity of the clinical isolates to cefotetan (CTT) and cefoxitin (CFX)

Organisms	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Inoculum size : $10^6/\text{ml}$	
			0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. aureus</i>	14	CTT	3								3	8					
		CFX			1			2	6	5							
<i>S. epidermidis</i>	4	CTT											3				1
		CFX							1	2							1
<i>S. faecalis</i>	12	CTT											1				11
		CFX									1						11
<i>E. coli</i>	42	CTT		6	8	15	10				2			1			
		CFX							4	18	14	3	2			1	
<i>S. typhi</i>	4	CTT	4														
		CFX						2	2								
<i>Salmonella group B</i>	2	CTT		1		1											
		CFX								1	1						
<i>K. pneumoniae</i>	12	CTT	1	1	8						1						1
		CFX							2	8	1						1
<i>K. oxytoca</i>	43	CTT	1	12	26	3											1
		CFX							31	10		1					1
<i>P. mirabilis</i>	8	CTT				1		1	2	2		1				1	
		CFX								6	1						1
<i>P. vulgaris</i>	1	CTT				1											
		CFX							1								
<i>P.morganii</i>	3	CTT			1				1	1							
		CFX							1			1	1				
<i>P. rettgeri</i>	1	CTT															1
		CFX															1
<i>Enterobacter</i>	10	CTT			2		2	1								2	3
		CFX								1		1					8
<i>Citrobacter</i>	5	CTT			1	1	1				1				1		
		CFX							1	2		1					1
<i>S. marcescens</i>	4	CTT				1				2				1			
		CFX									1		2				1
<i>P. aeruginosa</i>	10	CTT												2	1		7
		CFX											1				9

本剤の方がCFXより5~6管勝っていた。

K. pneumoniae 12株では、 $10^8/\text{ml}$ で本剤は0.2~>100 $\mu\text{g/ml}$ と広い分布を示し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ に3株、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に2株があったのに対して、CFXは6.3~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布、6.3 $\mu\text{g/ml}$ に3株、25 $\mu\text{g/ml}$ に4株、>100 $\mu\text{g/ml}$ に3株と、両剤間にそれほど差がなかったが、 $10^6/\text{ml}$ では10株が本剤は0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下、CFXは1.6~3.1

$\mu\text{g/ml}$ と、本剤の方が遙かにすぐれ、より強い接種菌量の影響が認められた。*K. oxytoca* 43株では、両剤ともに>100 $\mu\text{g/ml}$ であった1株を除いて、 $10^8/\text{ml}$ では本剤のピークは0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ でCFXの6.3 $\mu\text{g/ml}$ より低かったが、分布は0.1~50 $\mu\text{g/ml}$ とCFXの3.1~25 $\mu\text{g/ml}$ より広く、6.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下で抑制される株数は本剤39株、CFX31株で、 $10^6/\text{ml}$ での本剤0.025~0.2 $\mu\text{g/ml}$,

CFX 1.6~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の分布に比べて、差が僅少であった。

P. mirabilis 8株では、 $10^8/\text{ml}$ でCFXに $>100\mu\text{g/ml}$ の2株が認められたが、ピークは本剤50~100 $\mu\text{g/ml}$ 、CFX 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $10^6/\text{ml}$ でもピークは本剤1.6~3.1 $\mu\text{g/ml}$ 、CFX 3.1 $\mu\text{g/ml}$ で、両剤間の優劣は不明瞭であった。Indole陽性 *Proteus* は5株にすぎなかったが、両剤とも $>100\mu\text{g/ml}$ の *P. rettgeri* 1株を除いて、 $10^8/\text{ml}$ では両剤間に明らかな差はなく、 $10^6/\text{ml}$ では本剤の方が3管程度すぐれていた。

Enterobacter 10株では、 $10^8/\text{ml}$ では $>100\mu\text{g/ml}$ の株が本剤6株、CFX 8株、残りの株は本剤で0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ 、CFXで50~100 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤の方がすぐれてはいたが、耐性株が多かった。 $10^6/\text{ml}$ では、CFXはやはり8株が $>100\mu\text{g/ml}$ で、他はそれぞれ3.1、12.5 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対して、本剤では0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下と100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のそれぞれ5株に分かれ、本剤が *Enterobacter* にきわめて有効な場合がありうることを考えさせた。*Citrobacter* 5株では、 $10^8/\text{ml}$ では両剤間に著差を認めなかったが、 $10^6/\text{ml}$ では本剤に0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下の3株がみられ、CFXよりは勝っていた。*S. marcescens* でも同様の傾向がみられ、 $10^8/\text{ml}$ では両剤間にほとんど差がみられなかったのに対して、 $10^6/\text{ml}$ では本剤の方が2~3管すぐれていた。

P. aeruginosa 10株では、 $10^6/\text{ml}$ でも本剤は50 $\mu\text{g/ml}$

以上、CFXは25 $\mu\text{g/ml}$ の1株以外は $>100\mu\text{g/ml}$ で、抗菌力は不良であった。

以上を要約すると、グラム陽性球菌ではCFXの方がすぐれ、グラム陰性桿菌では本剤の方が接種菌量の影響を受けやすいと思われるが、両剤ほぼ同等であった *P. mirabilis* 以外では、特に $10^6/\text{ml}$ において本剤の方が強い抗菌力を示したといえる。しかし *S. faecalis*、*P. aeruginosa* に対しては両剤ともにみるべき抗菌力を示さなかった。

2. 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行

家兎5羽における各時点での血中、髄液中濃度およびその平均値と standard error を Table 3 に示した。なお炎症の程度を必ずしも反映するとはいえないが、参考として髄液糖・血糖比百分率を掲げた。41.4~60.2%に分布し、平均52.9%で、健常家兎での平均値65.6%³⁾より低かった。

血中濃度のピークは5羽とも静注後15分にあり、平均419 \pm 39.3 $\mu\text{g/ml}$ で、以下低下し、30分270 \pm 51.1 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間103 \pm 21.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間23.8 \pm 4.95 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間13.7 \pm 3.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方髄液中濃度のピークは30分1羽、60分2羽、75分1羽で、残りの1羽(No.4)は60分と120分に2峰性のピークを示した。平均では1時間にピークがあり、4.99 \pm 0.89 $\mu\text{g/ml}$ 、以後2時間3.28 \pm 0.22 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間2.07 \pm 0.23 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中、髄液中濃度それぞれのピーク値の比率は1.2%であった。

Table 3 The serum and cerebrospinal fluid levels of CTT after intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after i.v. administration										CSF sugar / Blood sugar (%)
		15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	
1	Serum	540 ^{a)}	420	360	175	94	70	50	41	35	24	51.8
	C S F	2.48	2.75	4.1	6.5	6.4	4.1	3.3	2.9	2.9	2.52	
2	Serum	480	360	210	104	88	68	57	19.5	15	14.5	54.5
	C S F	3.2	3.5	4.1	4.4	3.8	3.6	3.4	3.7	ND	1.48	
3	Serum	360	188	158	118	97	66	49	28.5	22	15	56.8
	C S F	4.85	6.2	7.4	7.6	8.0	6.1	5.5	3.8	1.67	ND	
4	Serum	385	228	122	57	26	24.5	19.5	16	12.8	7.6	60.2
	C S F	1.63	2.52	2.7	2.85	2.3	2.27	2.42	3.3	2.02	2.3	
5	Serum	330	155	100	59	41	28.5	19	14.2	9.4	7.3	41.4
	C S F	3.4	4.25	3.9	3.6	3.6	3.25	2.9	2.7	2.35	1.98	
Mean \pm Standard error	Serum	419 \pm 39.3	270 \pm 51.1	190 \pm 46.4	103 \pm 21.8	69.2 \pm 14.8	51.4 \pm 10.2	38.9 \pm 8.14	23.8 \pm 4.95	18.8 \pm 4.54	13.7 \pm 3.05	52.9
	C S F	3.11 \pm 0.53	3.84 \pm 0.66	4.44 \pm 0.78	4.99 \pm 0.89	4.82 \pm 1.04	3.86 \pm 0.63	3.50 \pm 0.53	3.28 \pm 0.22	2.24 \pm 0.26	2.07 \pm 0.23	

a): $\mu\text{g/ml}$, ND: Not done

Table 4 The half-lives (T_{1/2}) and areas under the curve (AUC) of CTT after intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	T _{1/2} (min)			AUC (min · μg/ml)								
	CSF	Serum	CSF / Serum	15 ~ 60 min			15 ~ 120 min			15 ~ 180 min		
				CSF	Serum	%	CSF	Serum	%	CSF	Serum	%
1	93.2	33.9	2.75	170.1	17,062.5	1.0	447.6	21,892.5	2.0	615.9	23,917.5	2.6
2	76.2	32.8	2.32	171	12,930	1.3	393.75	17,051.25	2.3	549.15	18,011.25	3.0
3	33.6	36.4	0.92	297.375	8,775	3.4	676.875	13,053.75	5.2	NC	14,366.25	NC
4	NC	29.3	NC	111.9	8,565	1.3	262.875	10,162.5	2.6	407.475	10,900.5	3.7
5	137.0	30.2	4.54	174.75	6,742.5	2.6	368.25	8,619	4.3	508.95	9,223.5	5.5
Mean	86.8	32.3	2.69	184.95	10,815	1.7	429.675	14,158.5	3.0	577.125	15,285	3.8

NC: Not computable

Table 3 の成績から最小自乗法によって血中、髄液中濃度半減時間 (T_{1/2}) を計算し、また15分から1, 2, 3 時間までの曲線下面積 (AUC) を算出して、Table 4 に示した。髄液中濃度 T_{1/2} は No. 4 の家兎では 2 峰性のピークを示し算出できず、他の 4 羽では、33.6分から137.0分と大きなばらつきがあった。平均曲線から算出した T_{1/2} は 86.5分であった。血中濃度のそれは32.3分で、T_{1/2} 髄液・血清比は2.69となるが、No. 3 の家兎では0.92とむしろ血中濃度より持続が短かった。

AUC 髄液・血清比百分率は、15~60分で、1.0~3.4%、平均1.7%、15~120分2.0~5.2%、平均3.0%、15~180分では算出不能のNo. 3 を除き2.6~5.5%、平均3.8%であった。すなわち本剤の髄液中への移行態度には個体差が大きく、しかも移行効率は低いと考えられた。

考 按

本剤の臨床分離株に対する抗菌力は、グラム陽性球菌では CFX と比べても劣っていたが、*S. aureus* では 10⁸/ml, 10⁶/ml とともに14株全株が6.3μg/ml 以下で発育を阻止されており、研究会全体の成績でも¹⁾、MIC のピークは6.3~12.5μg/ml にあって、本剤の血中濃度から考えれば、移行の良い臓器の感染症ならば十分効果が期待できる。また本剤の *S. pneumoniae* に対する成績はみられないが、*S. pyogenes* に対する MIC のピークは1.6μg/ml にあり¹⁾、これらの菌種による感染症にも当然有効であろう。

一方グラム陰性桿菌では、*P. mirabilis* を除き、特に接種菌量10⁸/ml において CFX より遙かに強い抗菌力を示し、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens* などの感染症にも十分有効な場合があると考えられた。特に注目されるのは、我々は検討できなかったが、本剤の *H. influenzae* に対する抗菌力が研究会の集計では266株中6.3

μg/ml で262株(98.1%)を阻止し、CMZ, CFX より2管程度すぐれていたことである。小児の呼吸器感染症、特に肺炎の起炎菌決定は至難であるが、一般には *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* が主要起炎菌と推測される。このうち *H. influenzae* の増加が最近しきりに強調されており⁴⁾、起炎菌決定が難しいだけに、小児肺炎の選択剤は *H. influenzae* にも有効であることが望ましい。しかも院内での compromised host の肺炎では、他のグラム陰性桿菌も重要であるから、その意味で本剤は小児肺炎に対する適格選択剤のひとつになりうると考えられる。

本剤の家兎における髄液中移行は、成績の項で述べたように、髄液中最高濃度は3.3~8.0μg/ml に分布し、濃度値自体を MIC と対比すればそれほど低いわけではないが、血中濃度が高いため移行効率としては悪く、しかも個体差が大きかった。さらに再検討は要するが、本剤の分子量が大きく、その上ヒトにおける蛋白結合率が家兎のそれより遙かに高く90%以上である¹⁾ことを考慮すると、少なくとも移行の非常によい部類に属する薬剤とは想像しがたい。

本剤の β-lactamase に対する安定性、腸内細菌類に対する強い抗菌力は非常な魅力であるが、これらが主要起炎菌となるのは新生児髄膜炎であり⁵⁾、新生児期は代謝排泄が未熟である。本剤が適応を持ちうるとしても、それ以前に解決すべき問題は多い。さらに *H. influenzae* に対する抗菌力は他の Cepharmycin 系抗生剤よりはすぐれているが、ABPC には及ばない。ABPC 耐性 *H. influenzae* の問題はすでに第三世代の Cephem 系抗生剤で解決されたと考えられる⁷⁾現時点では、本剤の化膿性髄膜炎に対する適応の有無を今すぐ積極的に検討すべきであるかどうかは疑問である。

しかし今回の成績は1回の実験によるものであり、ま

た1羽の例外はあったが、本剤の髄液中濃度の持続は長かった。もし家兎での成績がヒトにも適用できるならば、血中濃度の持続の長いヒトの場合、その髄液中濃度の持続はきわめて長いと推測される。その意義は濃度の高さにも関連すると思われるが、今後解明すべき問題である。また GALVAO⁸⁾は CFX において静注を重ねると髄液中濃度が高くなることを報告しており、これらの点も含めて本剤の髄液中での動態についてはさらに検討を続ける必要があると考えている。

(本論文の要旨は、1980年12月第28回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。)

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム、YM09330、1980
- 2) MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974
- 3) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 小林 裕 : 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究, I, 半合成 Penicillin について。Jpn. J. Antibiotics 31 : 260~268, 1978
- 4) ASMAR, B. I. ; T. L. SLOVIS, J. O. REED & A. S. DAJANI : *Hemophilus influenzae* type b pneumonia in 43 children. J. Pediatr. 93 : 389~393, 1978
- 5) GINSBURG, C. M. ; J. B. HOWARD & J. D. NELSON : Report of 65 cases of *Haemophilus influenzae* b pneumonia. Pediatrics 64 : 283~286, 1979
- 6) 小林 裕, 春田恒和, 森川嘉郎, 藤原 徹 : 本邦における1966年以降13年間の小児化膿性髄膜炎の動向, 127施設におけるアンケート調査成績。Jpn. J. Antibiotics 32 : 795~805, 1979
- 7) 小林 裕, 春田恒和 : 抗生物質—髄膜炎を中心に—。脳神経外科 9 : 771~783, 1981
- 8) GALVAO, P. A. A. ; A. V. LOMAR, W. FRANCISCO, C. V. F. de GODOY & R. NORRBY : Cefoxitin penetration into cerebrospinal fluid in patients with purulent meningitis. Antimicrob. Agents & Chemother. 17 : 526~529, 1980

FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330)

YUTAKA KOBAYASHI, TSUNEKAZU HARUTA, KANETSU OKURA,
SHIGEKAZU KUROKI and TORU FUJIWARA

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

YOSHIRO MORIKAWA

Department of Pediatrics, Sakuramachi Hospital

Fundamental studies were made on cefotetan (CTT, YM09330), a new cephamycin antibiotic, in order to evaluate its clinical efficacy in the treatment of bacterial infections in children.

Antimicrobial activity of the drug against gram-positive cocci was slightly inferior to that of cefoxitin but was far superior against gram-negative rods, particularly with the inoculum size of 10^6 /ml, with the exception of *P. mirabilis*, against which both drugs were equally effective. Against *S. faecalis* and *P. aeruginosa*, however, they exhibited no appreciable antimicrobial activity.

Passage of the drug in CSF was evaluated in experimental staphylococcal meningitis in rabbits. The results indicated a large individual variation and a slow passage rate.

Although we have not had occasions to examine, cefotetan is reported to have better antimicrobial activity against *H. influenzae* than cefmetazole and cefoxitin. Taking into consideration of the above findings that antimicrobial activity of the drug is superior against gram-negative rods than those of other cephamycin antibiotics, cefotetan should be indicated in the treatment of respiratory and urinary tract infections when its efficacy is to be evaluated in children. A promising outcome will be expected from its clinical trial.