# 半合成ペニシリン系抗生物質 TA-058 に関する細菌学的評価

西野　武志・石井　信男・谷野　輝雄
京都薬科大学微生物学教室

新しく半合成されたペニシリン系抗生物質 TA-058 に関する細菌学的評価を Carbenicillin (CBPC), Piperacillin (PIPC) および Apalcillin (APPC) を比較薬として検討し，以下の成績を得た。

1. TA-058 は教室保存のグラム陽性菌，グラム陰性菌群に広い抗菌スペクトラムを有していたが，その抗菌力は CBPC と同等であり PIPC および APPC より劣っていた。

2. 臨床分離株に対する抗菌力について検討したところ *E. coli, H. influenzae, P. mirabilis* に対して優れた抗菌力を示し，*P. aeruginosa* に対しては CBPC と同等か若干劣っていた。

3. *E. coli, P. aeruginosa* に対する殺菌作用を検討した結果，*E. coli* の場合，TH-058 は MIC 以上の濃度で2時間後までは対照ペニシリン剤よりも優れた殺菌作用を示し，とくに薬剤作用時の菌量が高い場合（約 $10^8$ cells/ml）に，TA-058 の殺菌作用は PIPC や APPC よりも優れていた。*P. aeruginosa* の場合，低菌量ではいずれの薬剤も同様であったが，菌量が高いと TA-058 の殺菌力は，CBPC より劣ったが APPC と同様で PIPC より優れていた。

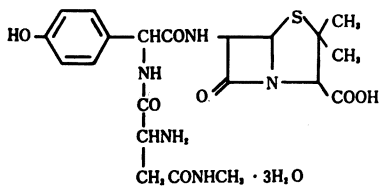
4. マウス実験的感染症に対する治療効果を *E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa* を用いて検討した結果，TA-058 は CBPC, PIPC および APPC に比べ非常に優れた治療効果を示し，とくに接種菌量が多い場合 CBPC, PIPC および APPC に比べて優れていた。

5. 感染マウスを用い血清および腹水内濃度について検討したところ，TA-058 は PIPC に比べ良好な吸収，分布を示した。

## はじめに

TA-058 は田辺製薬株式会社で開発された新しい半合成ペニシリン系抗生物質[1]である。本物質の化学名は (2S, 5R, 6R)-6-〔2R-2-(2R-2-amino-3-N-methyl carbamoyl propionamido)-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido〕-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo〔3. 2. 0〕heptane-2-carboxylic acid trihydrate といい，分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_7S \cdot 3H_2O$，分子量 547.58 で水にやや溶けにくく，メタノールに極めて溶けにくい白色の結晶又は結晶性の粉末である。その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058




本剤はグラム陽性菌，陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有し強い殺菌力を示すことが特徴とされている[2]。今回，私どもは Carbenicillin (CBPC)[3], Piperacillin (PIPC)[4], Apalcillin (APPC)[5]を比較薬として TA-058 の細菌学的評価を検討したので報告する。

## 実験材料および実験方法

### 1. 使用薬剤

TA-058 (891 μg/mg), Carbenicillin (CBPC と略, 777 μg/mg), Piperacillin (PIPC と略, 910 μg/mg), Apalcillin (APPC と略, 843 μg/mg) の，いずれも力価の明らかなものを用いた。

### 2. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌群およびグラム陰性菌群に対する試験管内抗菌力 (MIC) を日本化学療法学会感受性測定法[6]に準じて測定した。使用した培地は主に Heart infusion agar (HIA：日水) であるが，*Streptococcus* 属，*Corynebacterium* には，10%馬血液加 HIA を *Neisseria* には Gonococcus medium (GC：日水) を用い Trptosoya broth (TSB：日水) で一夜培養した菌液 ($10^8$ cells/ml) および 100 倍希釈液 ($10^6$ cells/ml) を inoculator apparatus を用い画線接種し 37 °C 20 時間培養後の MIC を判定した。ただし *Neisseria* は 48 時間培養後に判定した。

**3. 臨床分離株の感受性分布**

臨床材料から分離された *S. aureus* 61株, *E. coli* 60株, *K. pneumoniae* 42株, *P. mirabilis* 32株, *P. vulgaris* 38株, *P. morganii* 27株, *P. rettgeri* 17株, *S. marcescens* 63株, *E. aerogenes* 30株, *E. cloacae* 27株, *P. aeruginosa* 77株, および *H. influenzae* 16株について日本化学療法学会感受性測定法により MIC を測定した。なお *H. influenzae* にはチョコレート寒天培地を用いた。

**4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響**

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加および接種菌量の影響について, *S. aureus* 209-P JC, *E. coli* NIHJ JC-2, *K. pneumoniae* KC-1 および *P. aeruginosa* E-2 を試験菌として HIA を用いて MIC を測定した。

**5. 増殖曲線に及ぼす影響**

TSB で前培養した *E. coli* KC-14 および *P. aeruginosa* E-2 を Heart infusion broth (HIB : 日水) で $10^{-4}$ および $10^{-2}$ に希釈し約3時間振盪培養を行った。菌量が $10^6$ cells/ml および $10^8$ cells/ml になった時に各薬剤を所定の濃度に添加して, 経時的に生菌数を測定した。

**6. マウス実験的感染症に対する治療効果**

マウスは ddY 系, 雄, 体重 17～19 g を一群10匹として用い6% Gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合した菌液の 0.5 ml をマウス腹腔内に接種し, 感染2時間後に薬剤を1回皮下注射した。一方, 頻回投与の場合は感染2時間後から1時間毎に連続投与しその投与総量で表示した。なお $ED_{50}$ 値は7日目の生存率より LITCHFIELD WILCOXON 法[7] により算出した。

1) *E. coli* による感染の場合

*E. coli* KC-14 および *E. coli* ST-0198 を Nutrient broth(NB : 日水) で 37 °C 14時間振盪培養し, この菌液を同培地にて希釈後6% Gastric mucin と等量混合した。この菌液の 0.5 ml をマウス腹腔内に接種した。

2) *K. pneumoniae* KC-1 による感染の場合

NB で 37 °C 18時間静置培養を行い, この菌液を同培地で希釈し6% Gastric mucin と等量混合し, この菌液 0.5 ml をマウス腹腔内に接種した。

3) *P. aeruginosa* E-2 による感染の場合

2/3濃度の TSB で前培養した菌液を同培地で10倍稀釈後 37 °C で2時間振盪培養を行った。この菌液を生理食塩液で希釈し6% Gastric mucin と等量混合し, この菌液の 0.5 ml をマウス腹腔内に接種した。なお薬剤の頻回投与の場合は 1, 2, 4, 6 回投与での治療効果について検討を行った。

**7. マウス腹腔内生菌数の測定**

*E. coli* KC-14 を上記 6-1) と同様の方法で感染させ, 感染2時間後に各薬剤で治療を行い, 以後 2, 4, 6, 10, 14, 24時間目に腹腔内生菌数の消長について検討

Table 1 Antibacterial spectrum

Gram-positive bacteria ($10^8$ cells/ml) MIC(μg/ml)

| Test strains | TA-058 | CBPC | PIPC | APPC |
|---|---|---|---|---|
| *S. aureus* 209-P JC | 1.56 | 0.39 | 0.78 | 0.78 |
| *S. aureus* Smith | 3.13 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| *S. aureus* Terajima | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 3.13 |
| *S. aureus* Neumann | 3.13 | 0.78 | 1.56 | 0.78 |
| *S. aureus* E-46 | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| *S. aureus* No. 80(PC-R) | >100 | 50 | >100 | >100 |
| *S. epidermidis* | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 1.56 |
| *S. pyogenes* S-23 | 0.39 | 0.39 | 0.1 | 0.1 |
| *S. pyogenes* Cook | 0.39 | 1.56 | 0.2 | 0.2 |
| *S. faecalis* | 25 | 100 | 50 | 25 |
| *S. viridans* | 25 | 50 | 25 | 25 |
| *S. pneumoniae* type I | 0.1 | 0.78 | 0.025 | 0.05 |
| *S. pneumoniae* type II | 0.2 | 0.78 | 0.05 | 0.05 |
| *S. pneumoniae* type III | 0.39 | 0.78 | 0.05 | 0.2 |
| *M. luteus* ATCC 9341 | 0.1 | 0.2 | 0.05 | 0.2 |
| *B. subtilis* ATCC 6633 | 1.56 | 0.39 | 0.78 | 1.56 |
| *B. anthracis* | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 3.13 |
| *C. diphtheriae* | 3.13 | 6.25 | 6.25 | 3.13 |

Table 2 Antibacterial spectrum

Gram-positive bacteria ($10^6$ cells/ml) MIC ($\mu$g/ml)

| Test strains | TA-058 | CBPC | PIPC | APPC |
|---|---|---|---|---|
| *S. aureus* 209-P JC | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| *S. aureus* Smith | 1.56 | 0.39 | 0.78 | 0.39 |
| *S. aureus* Terajima | 3.13 | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| *S. aureus* Neumann | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| *S. aureus* E-46 | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| *S. aureus* No. 80(PC-R) | 12.5 | 12.5 | 12.5 | 12.5 |
| *S. epidermidis* | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 1.56 |
| *S. pyogenes* S-23 | 0.1 | ≦0.2 | 0.1 | 0.1 |
| *S. pyogenes* Cook | 0.2 | 0.78 | 0.2 | 0.1 |
| *S. faecalis* | 6.25 | 25 | 12.5 | 12.5 |
| *S. viridans* | 6.25 | 25 | 12.5 | 12.5 |
| *S. pneumoniae* type I | 0.05 | 0.2 | 0.025 | 0.05 |
| *S. pneumoniae* type II | 0.1 | 0.2 | 0.05 | 0.05 |
| *S. pneumoniae* type III | 0.1 | 0.78 | 0.025 | 0.05 |
| *M. luteus* ATCC 9341 | 0.05 | 0.05 | ≦0.025 | 0.05 |
| *B. subtilis* ATCC 6633 | 0.78 | 0.2 | 0.39 | 0.39 |
| *B. anthracis* | 0.78 | 0.2 | 0.39 | 0.78 |
| *C. diphtheriae* | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 1.56 |

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 61 strains ($10^8$ cells/ml)

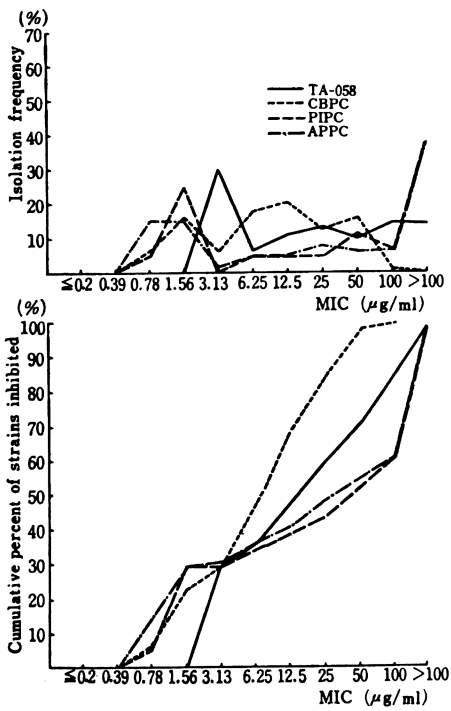
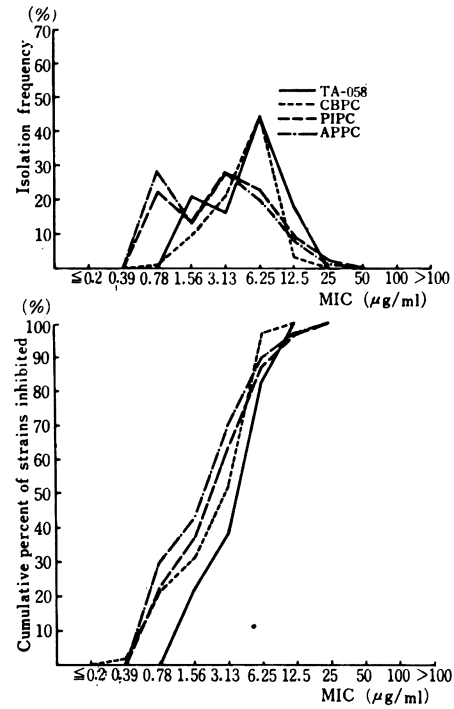



Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 61 strains ($10^6$ cells/ml)



を行った。すなわち感染マウス腹腔内に生理食塩液 2.5 ml を注入し，十分洗滌後その洗滌液の生菌数を測定した。なお生菌数は一群3匹のマウスを用い洗滌液 1 ml 当りの平均値で表示した。

**8. 腹腔感染マウスの血清および腹水中の薬剤濃度の測定**

一群4匹のマウスを用い *E. coli* KC-14 を治療実験同様に腹腔内に接種し，感染2時間後に TA-058 および PIPC の 0.25 mg/mouse, 0.5 mg/mouse を背部皮下に 0.2 ml 投与し，経時的に血清および腹水中の薬剤濃度を *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とするディスク法で測定した。なお，検量線は血清および腹水ともに1/15 M phosphate buffer solution (PBS, pH 7.0) にて希釈したものを用いた。また腹水は，PBS を腹腔内に 1 ml 注入し，腹腔内洗滌液を 3,000 r.p.m. 20 分遠心後，その上清 1 ml 当りの薬剤濃度を表示した。

## 実験結果

**1. 抗菌スペクトラム**

教室保存のグラム陽性およびグラム陰性菌群に対する試験管内抗菌力の結果を Table 1～4 に示した。TA-058 はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲なスペクトラムを有していた。グラム陽性菌のうち *S. aureus* 5株に対し $10^6$ cells/ml の接種で TA-058 の MIC は，1.56～3.13 μg/ml であり比較薬より抗菌力はやや劣っていた。また，臨床分離のペニシリン耐性である No. 80株に対しては，PIPC や APPC 同様にいずれも>100 μg/ml であり感受性を示さなかった。しかし，$10^6$ cells/ml 接種では，いずれの薬剤も 12.5 μg/ml という MIC を示した。

一方，*Streptococcus* 群の *S. pyogenes* に対する TA-058 の MIC は，0.39 μg/ml であり CBPC より活性は

Table 3 Antibacterial spectrum

Gram-negative bacteria ($10^6$ cells/ml) MIC(μg/ml)

| Test strains | TA-058 | CBPC | PIPC | APPC |
|---|---|---|---|---|
| *N. gonorrhoeae* No. 24 | 0.012 | 0.1 | 0.012 | 0.1 |
| *N. meningitidis* | 0.05 | 0.1 | 0.05 | 0.39 |
| *E. coli* NIHJ JC-2 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 3.13 |
| *E. coli* NIH | 3.13 | 12.5 | 0.78 | 1.56 |
| *C. freundii* NIH 10018-68 | 6.25 | 25 | 25 | 3.13 |
| *S. typhi* T-287 | 0.2 | 1.56 | 0.39 | 0.2 |
| *S. typhi* O-901 | 0.2 | 0.78 | 0.39 | 0.2 |
| *S. paratyphi* A | 0.39 | 3.13 | 0.39 | 0.78 |
| *S. paratyphi* B | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| *S. enteritidis* | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 6.25 |
| *S. dysenteriae* EW-7 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| *S. flexneri* 2a EW-10 | 1.56 | 6.25 | 0.78 | 1.56 |
| *S. boydii* EW-28 | 3.13 | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| *S. sonnei* EW-33 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 0.78 |
| *K. pneumoniae* KC-1 | 0.39 | 3.13 | 0.78 | 0.78 |
| *K. pneumoniae* NCTC 9632 | 100 | >100 | 50 | 50 |
| *E. cloacae* NCTC 9394 | 100 | 12.5 | 0.39 | 1.56 |
| *E. aerogenes* | 6.25 | 12.5 | 6.25 | 1.56 |
| *E. aerogenes* NCTC 10006 | >100 | 25 | 25 | 25 |
| *H. alvei* NCTC 9540 | 100 | 6.25 | 12.5 | 12.5 |
| *S. marcescens* IFO-3736 | 25 | 25 | 3.13 | 6.25 |
| *P. vulagaris* OX-19 | >100 | 25 | >100 | >100 |
| *P. mirabilis* 1287 | 0.2 | 0.78 | 0.2 | 0.2 |
| *P. morganii* Kono | >100 | 6.25 | 25 | 100 |
| *P. rettgeri* NIH 96 | 0.78 | 0.39 | 0.05 | 0.39 |
| *P. inconstans* NIH 118 | 100 | 3.13 | 3.13 | 6.25 |
| *P. aeruginosa* No. 12 | 100 | 100 | 12.5 | 6.25 |
| *P. aeuuginosa* NC-5 | 100 | 100 | 12.5 | 3.13 |

優れていたが，0.1〜0.2 μg/ml の MIC を示した PIPC および APPC より劣っていた。また，*S. faecalis* および *S. viridans* に対する TA-058 の MIC は，25 μg/ml で PIPC および APPC と同様であり CBPC より活性は優れていた。

*S. pneumoniae* では，TA-058 は，0.1〜0.39 μg/ml を示し CBPC より優れていたが，PIPC および APPC より抗菌力は劣っていた。この様な傾向は，$10^6$ cells/ml 接種の場合でも認められた。

グラム陰性菌群では，$10^8$ cells/ml 接種の場合 *Neisseria* 属に対する TA-058 抗菌力は，0.012〜0.05 μg/ml と PIPC と同等であり CBPC および APPC より優れていた。*E. coli* に対する本剤の MIC は，3.13 μg/ml と PIPC および APPC と同様であり，CBPC より優れていた。*Citrobacter* について TA-058 は，MIC 6.25 μg/ml を示し CBPC および PIPC より優れていたが，APPC より劣っていた。*Salmonella* 属に対する本剤の MIC は 0.2〜1.56 μg/ml で APPC と同等であり，CBPC および PIPC より優れていた。*Shigella* 属に対する TA-058 の MIC は 1.56 μg/ml であり，CBPC および APPC と同等であったが PIPC より劣っていた。*Enterobacter* 属に対する TA-058の MIC は，比較薬より劣る結果であった。また，*Serratia* では，TA-058 の MIC は 25 μg/ml を示し CBPC と同様であったが，PIPC および APPC より劣っていた。

*Proteus* 属のインドール陰性である *P. mirabilis* に対する TA-058 の MIC は，0.2μg/ml で PIPC および APPC と同様であり，CBPC より優れていたが，インドール陽性の *P. vulgaris* および *P. morganii* に対しては，>100 μg/ml と感受性が認められなかった。

一方 *P. aeruginosa* に対する TA-058 の抗菌力は 100 μg/ml と CBPC と同様であったが PIPC および

Table 4 Antibacterial spectrum

Gram-negative bacteria ($10^6$ cells/ml) MIC(μg/ml)

| Test strains | TA-058 | CBPC | PIPC | APPC |
|---|---|---|---|---|
| *N. gonorrhoeae* No. 24 | 0.012 | 0.05 | 0.006 | 0.1 |
| *N. meningitidis* | 0.025 | 0.05 | 0.025 | 0.2 |
| *E. coli* NIHJ JC-2 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| *E. coli* NIH | 3.13 | 12.5 | 0.39 | 0.78 |
| *C. freundii* NIH 10018-68 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| *S. typhi* T-287 | 0.2 | 1.56 | 0.2 | 0.2 |
| *S. typhi* O-901 | 0.2 | 0.78 | 0.2 | 0.2 |
| *S. paratyphi* A | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.78 |
| *S. paratyphi* B | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 0.39 |
| *S. enteritidis* | 0.78 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| *S. dysenteriae* EW-7 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| *S. flexneri* 2a EW-10 | 0.78 | 3.13 | 0.78 | 0.78 |
| *S. boydii* EW-28 | 1.56 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| *S. sonnei* EW-33 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 0.39 |
| *K. pneumoniae* KC-1 | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| *K. pneumoniae* NCTC 9632 | 50 | 100 | 0.78 | 3.13 |
| *E. cloacae* NCTC 9394 | 3.13 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| *E. aerogenes* | 3.13 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| *E. aerogenes* NCTC 10006 | 12.5 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| *H. alvei* NCTC 9540 | 50 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| *S. marcescens* IFO-3736 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| *P. vulgaris* OX-19 | 6.25 | 1.56 | ≦0.2 | 0.2 |
| *P. mirabilis* 1287 | 0.1 | 0.78 | 0.05 | 0.2 |
| *P. morganii* Kono | >100 | 3.13 | 12.5 | 50 |
| *P. rettgeri* NIH 96 | 0.05 | 0.2 | ≦0.02 | 0.1 |
| *P. inconstans* NIH 118 | 12.5 | 1.56 | 1.56 | 3.13 |
| *P. aeruginosa* No. 12 | 25 | 50 | 6.25 | 1.56 |
| *P. aeruginosa* NC-5 | 50 | 50 | 6.25 | 1.56 |

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 60 strains ($10^8$ cells/ml)

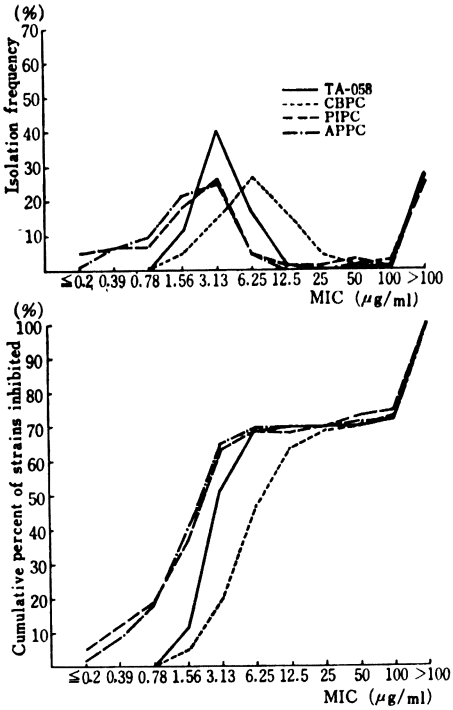



Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 60 strains ($10^6$ cells/ml)

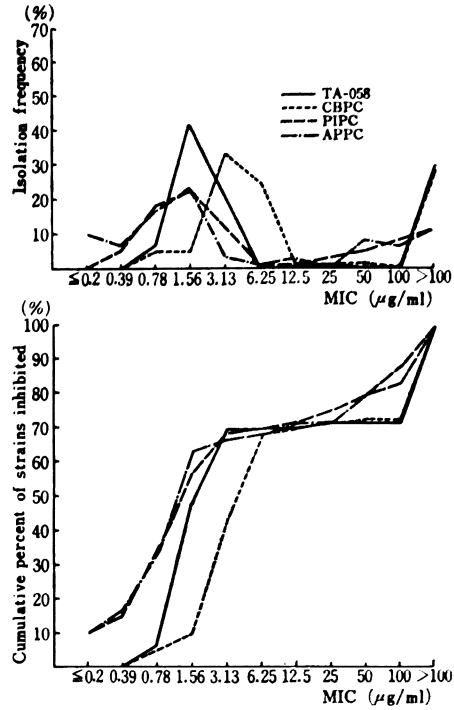



Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 42 strains ($10^8$ cells/ml)

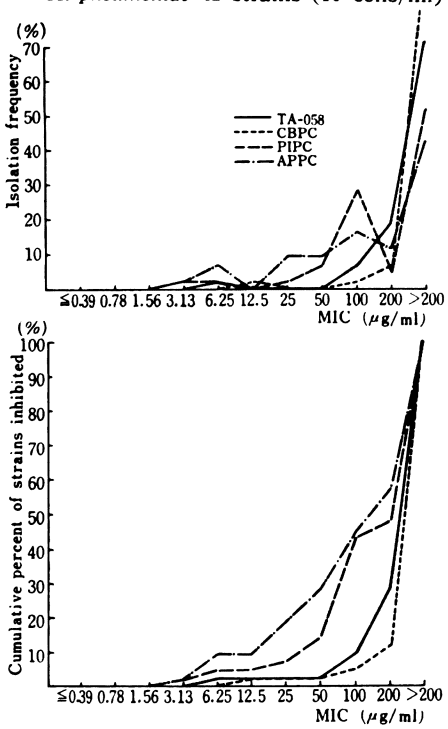



Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 42 strains ($10^6$ cells/ml)

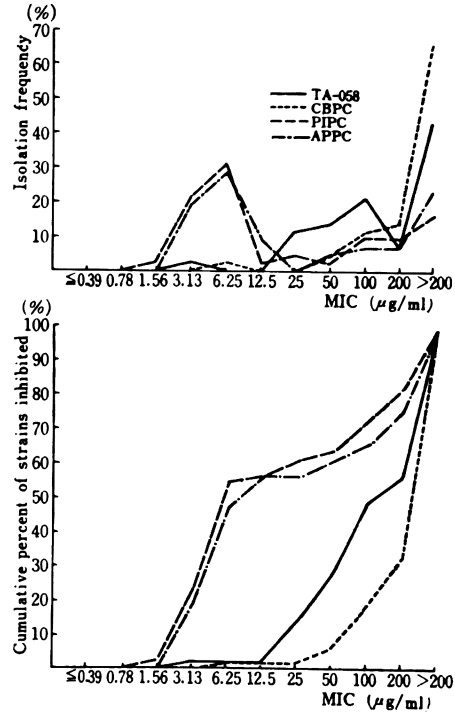


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 32 strains ($10^8$ cells/ml)

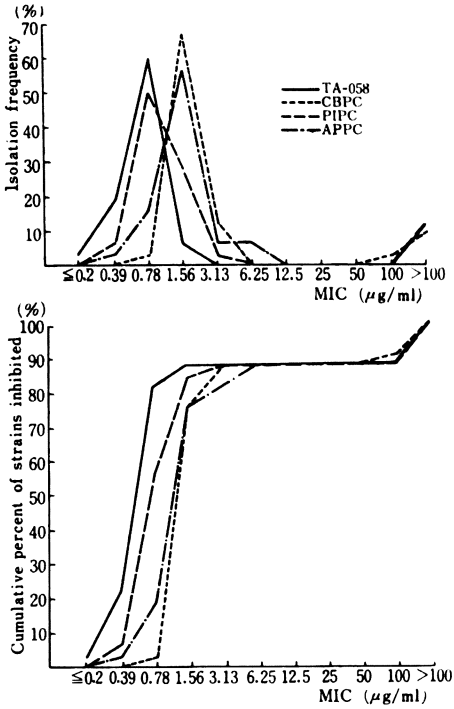



Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 32 strains ($10^6$ cells/ml)

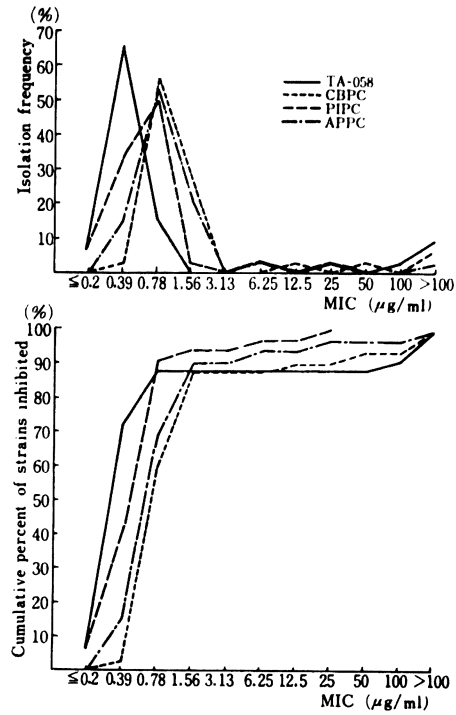



Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 38 strains ($10^8$ cells/ml)

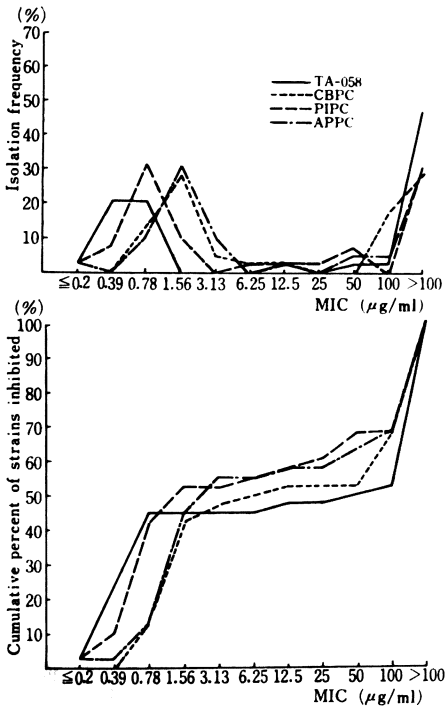



Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 38 strains ($10^6$ cells/ml)

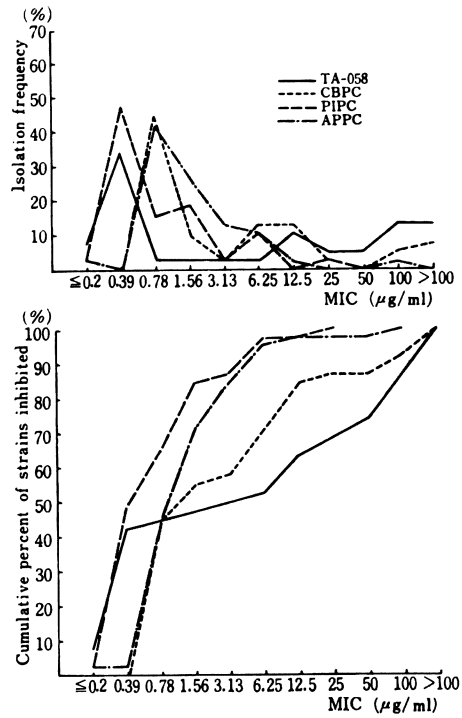


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* 27 strains ($10^8$ cells/ml)

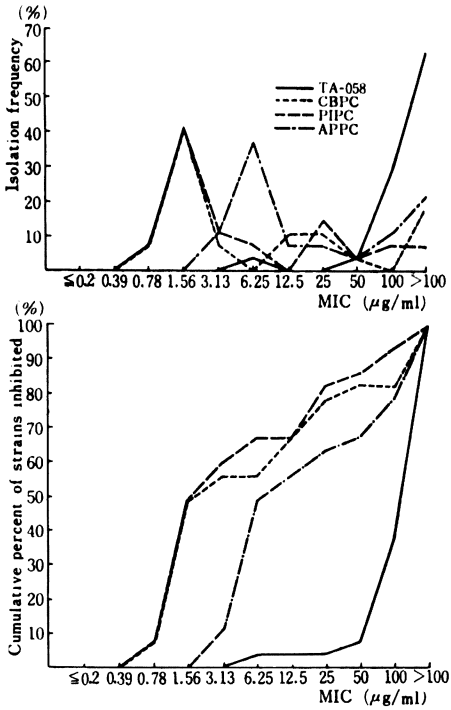



Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* 27 strains ($10^6$ cells/ml)

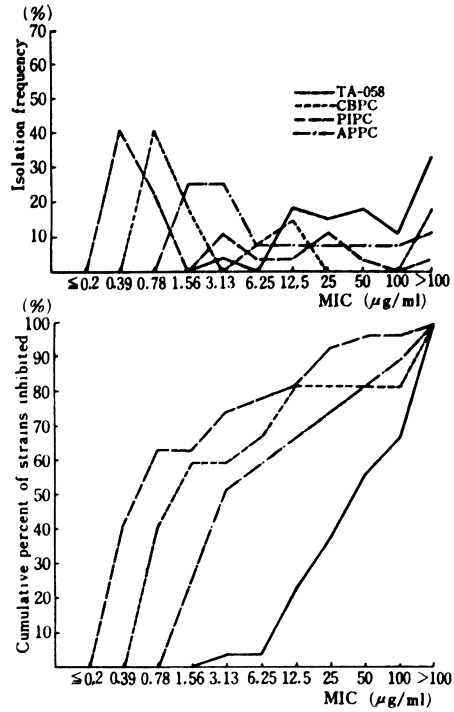



Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* 17 strains ($10^8$ cells/ml)

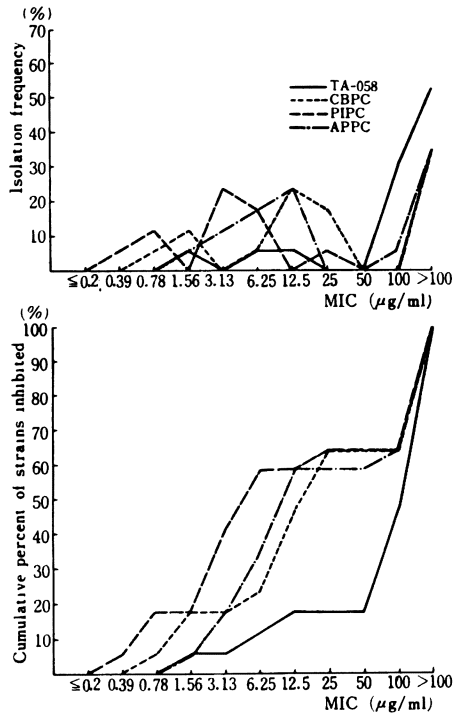



Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* 17 strains ($10^6$ cells/ml)

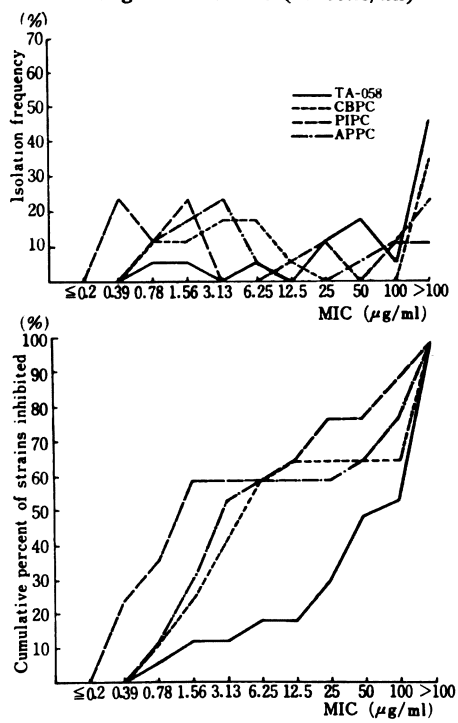


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 63 strains ($10^8$ cells/ml)

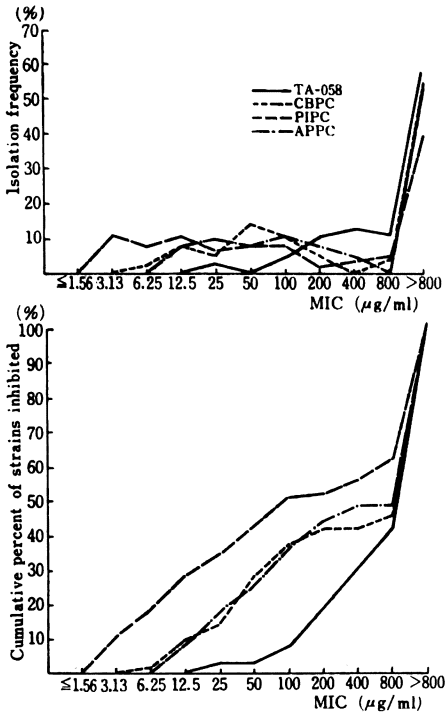



Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 63 strains ($10^6$ cells/ml)

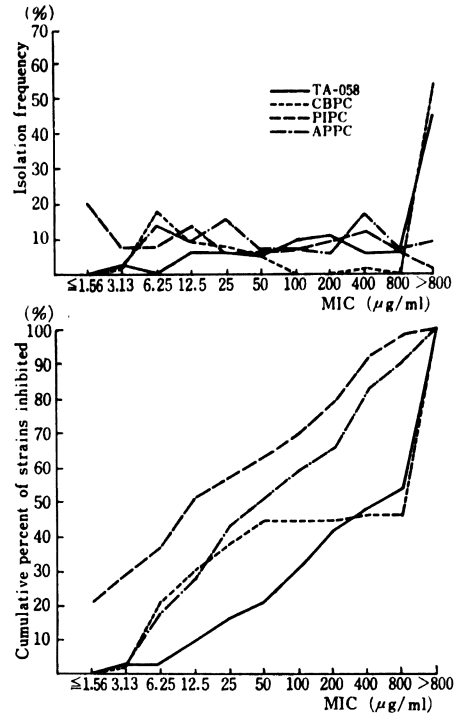



Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. aerogenes* 30 strains ($10^8$ cells/ml)

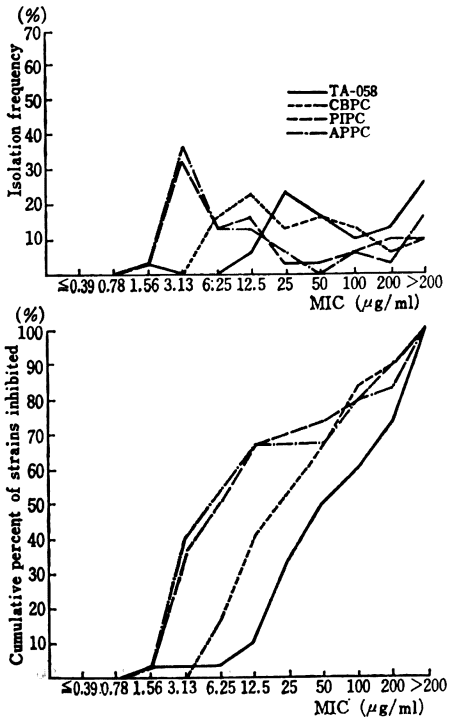



Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. aerogenes* 30 strains ($10^6$ cells/ml)

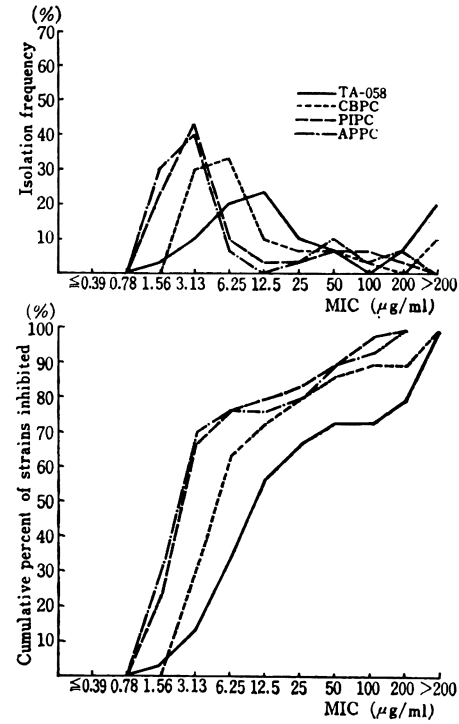


Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isalates *E. cloacae* 27 strains ($10^8$ cells/ml)

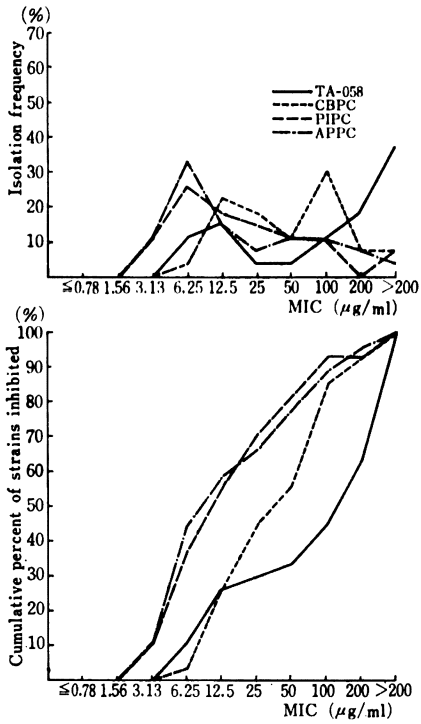



Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 27 strains ($10^6$ cells/ml)

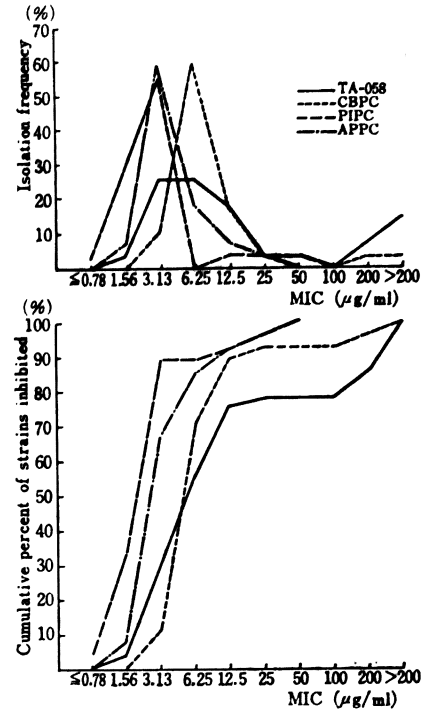



Fig. 22 Sensitivity distribution of clinical isnlates *P. aeruginosa* 77 strains ($10^8$ cells/ml)

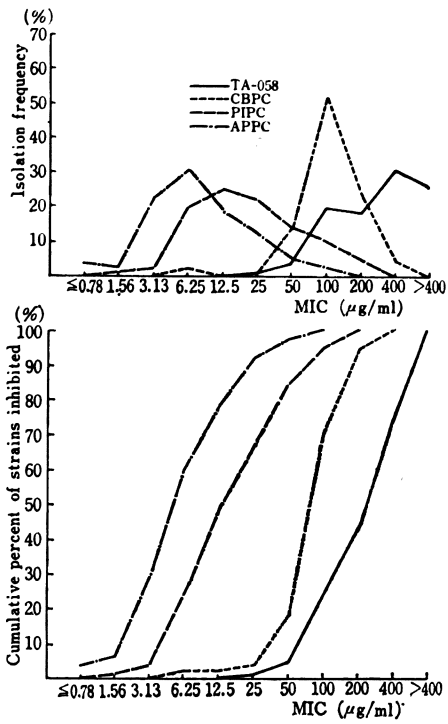



Fig. 23 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 77 strains ($10^6$ cells/ml)

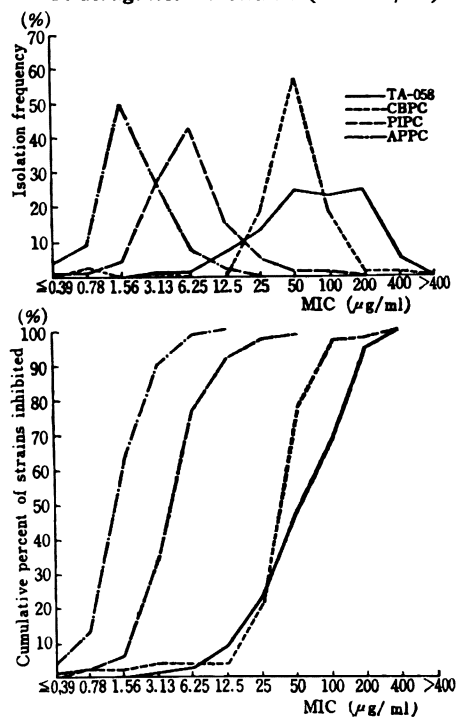


Fig. 24 Sensitivity distribution of clinical isolates *H. influenzae* 16 strains ($10^8$ cells/ml)

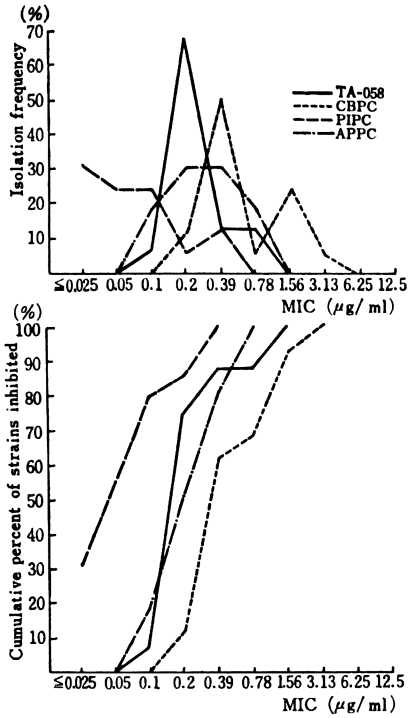



Fig. 25 Sensitivity distribution of clinical isolates *H. influenzae* 16 strains ($10^6$ cells/ml)

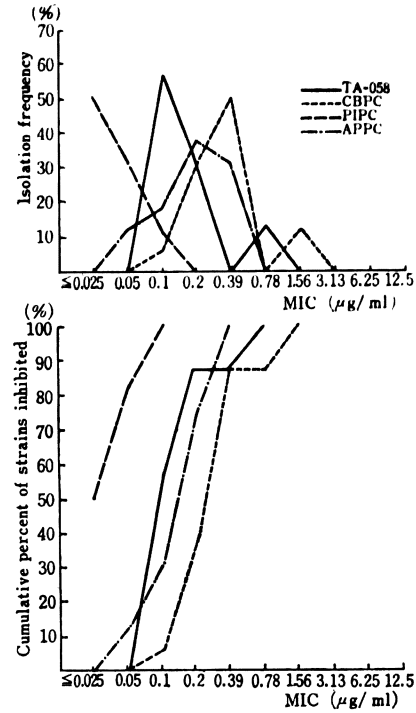



Table 5 Influence of medium pH on the antibacterial activity of TA-058

| Organisms | Medium pH | MIC (μg/ml) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | TA-058 | CBPC | PIPC | APPC |
| *S. aureus* 209-P JC | 6.0 | 0.78 | 0.39 | 0.19 | 0.19 |
| | 7.0 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| | 8.0 | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| | 8.5 | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| *E. coli* NIHJ JC-2 | 6.0 | 3.13 | 25 | 6.25 | 3.13 |
| | 7.0 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 1.56 |
| | 8.0 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 0.78 |
| | 8.5 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 0.78 |
| *K. pneumoniae* KC-1 | 6.0 | 0.78 | 6.25 | 1.56 | 0.78 |
| | 7.0 | 0.39 | 3.13 | 0.78 | 0.78 |
| | 8.0 | 0.39 | 3.13 | 0.39 | 0.39 |
| | 8.5 | 0.39 | 3.13 | 0.39 | 0.78 |
| *P. aeruginosa* E-2 | 6.0 | 50 | 50 | 3.13 | 1.56 |
| | 7.0 | 50 | 100 | 6.25 | 3.13 |
| | 8.0 | 100 | 100 | 6.25 | 3.13 |
| | 8.5 | 100 | 100 | 6.25 | 1.56 |

Medium : Heart infusion agar (Nissui)
Inoculum size : $10^6$ cells/ml
Method : Streak

APPC より劣っていた。また，$10^6$ cells/ml 接種でも，ほぼ同様な結果であった。

**2. 臨床分離株に対する感受性分布**

臨床材料より分離された *S. aureus* 61株，*E. coli* 60株，*K.pneumoniae* 42株，*P. mirabilis* 32株，*P. vulgaris* 38株，*P. morganii* 27株，*P. rettgeri* 17株，*S. marcescens* 63株，*E. aerogenes* 30株，*E. cloacae* 27株，*P. aeruginosa* 77株および *H. influenzae* 16株について MIC を測定した結果を Fig. 2～25 に示した。

1）*S. aureus* の場合

Fig. 2 および 3 に示したように，TA-058 の感受性は $10^8$ cells/ml 接種で 3.13～>100 μg/ml と幅広く分布していたが，PIPC および APPC では MIC >100 μg/ml の高度耐性株が約 40 %存在するのに対し，TA-058 は約 15 %と少なかった。また $10^6$ cells/ml 接種で TA-058 の MIC は 1.56～12.5 μg/ml に分布し CBPC と同程度の抗菌力であったが PIPC および APPC よりやや劣っていた。

2）*E. coli* の場合

Fig. 4 および 5 に示したように，TA-058 の MIC は，$10^8$ cells/ml 接種では 3.13 μg/ml と >100 μg/ml の2峰性のピークを示したが他の比較薬も同様の傾向を示した。$10^6$ cells/ml 接種では，1.56 μg/ml にピークがあったが，CBPC と同様に >100 μg/ml の耐性株が 27 %存在した。

*E. coli* に対する抗菌力は，CBPC より優れていたが PIPC および APPC よりやや劣っていた。

3）*K. pneumoniae* の場合

Fig. 6 および 7 に示したように，TA-058 は $10^8$ cells/ml 接種では約 70 %が MIC >200 μg/ml と耐性を示した。CBPC, PIPC および APPC についても MIC >200 μg/ml の耐性株はそれぞれ 90 %，52.3 %および 42.8 %が存在した。また $10^6$ cells/ml 接種では >200 μg/ml の TA-058 耐性株はやや減少したが，PIPC および APPC より多く CBPC と同等であった。

4）*P. mirabilis* の場合

Fig. 8 および 9 に示したように，TA-058 の MIC 分布は $10^8$ cells/ml 接種で 0.78 μg/ml にピークを有し，$10^6$ cells/ml 接種においては 0.39 μg/ml で約 70 %の株の発育を阻止し CBPC, PIPC および APPC より優れた抗菌力を示した。

5）*P. vulgaris*, *P. morganii* および *P. rettgeri* の場合

Fig. 10～15 に示した。*P. vulgaris* に対する各薬剤の MIC 分布は，$10^8$ cells/ml 接種でいずれの薬剤も2峰性を示した。TA-058 は，PIPC と同様に 0.78 μg/ml

Table 6 Influence of horse serum on the antibacterial activity of TA-058

| Organisms | Serum (%) | MIC (μg/ml) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | TA-058 | CBPC | PIPC | APPC |
| *S. aureus* 209-P JC | 50 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| | 25 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.78 |
| | 10 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| | 0 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| *E. coli* NIHJ JC-2 | 50 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| | 25 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| | 10 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| | 0 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| *K. pneumoniae* KC-1 | 50 | 0.39 | 3.13 | ≦0.19 | 0.39 |
| | 25 | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| | 10 | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| | 0 | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| *P. aeruginosa* E-2 | 50 | 100 | 50 | 6.25 | 3.13 |
| | 25 | 100 | 50 | 6.25 | 3.13 |
| | 10 | 100 | 50 | 3.13 | 1.56 |
| | 0 | 50 | 50 | 3.13 | 1.56 |

Medium : Heart infusion agar (Nissui)
Inoculum size : $10^6$cells/ml
Method : Streak

で約45%の発育を阻止し，CBPC および APPC より優れていたが，>100 μg/ml を示す耐性株が約47%と比較薬に比べて約20%多く存在した。

*P. morganii* および *P. rettgeri* の $10^8$ cells/ml 接種に対する TA-058 の MIC が，>100 μg/ml 以上を示す株が約60%認められ比較薬より劣っていた。また，$10^6$ cells/ml 接種でも，TA-058 の MIC が>100 μg/ml を示す株は，約35%と減少したが比較薬より劣っていた。

6）*S. marcescens* の場合

Fig. 16 および 17 に示したように，TA-058 の感受性は比較薬同様に >800 μg/ml を示す耐性株も多く存在し比較薬より劣っていた。

7）*E. aerogenes* および *E. cloacae* の場合

Fig. 18～21 に示したように，*E. aerogenes* および *E. cloacae* に対する感受性は 1.56～>200 μg/ml と幅広く分布し比較薬に比べ劣っていた。

8）*P. aeruginosa* の場合

Fig. 22 および 23 に示したように，TA-058 感受性は $10^8$ cells/ml 接種で 25～>400 μg/ml に分布し比較薬に比べ劣っていたが，$10^6$ cells/ml 接種では CBPC とほぼ同等であった。

9）*H. influenzae* の場合

Fig. 24 および 25 に示したように，TA-058 感受性は $10^8$ cells/ml 接種で 0.2 μg/ml にピークを有した。また $10^6$ cells/ml 接種でも 0.1 μg/ml にピークを示し PIPC より劣るが CBPC および APPC より優れていた。

**3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響**

抗菌力に及ぼす培地 pH，馬血清添加および接種菌量の影響について検討を行った結果を Table 5～7 に示した。

培地 pH 6.0～8.5，馬血清 10～50%添加では比較薬と同様，TA-058 の MIC 値は大きな影響をうけなかったが，接種菌量の減少により，*P. aeruginosa* E-2 の MIC 値は低下した。

**4. 増殖曲線に及ぼす影響**

1）*E. coli* KC-14 の場合

Fig. 26～29 に示すように $10^6$ cells/ml の場合いずれの薬剤も MIC 以上の濃度で dose response のある殺菌的な作用を示した。

Table 7 Influence of inoculum size on the antibacterial activity of TA-058

| Organisms | Inoculum size (cells/ml) | MIC (μg/ml) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | TA-058 | CBPC | PIPC | APPC |
| *S. aureus* 209-P JC | $5\times10^8$ | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 0.78 |
| | $5\times10^7$ | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| | $5\times10^6$ | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 0.39 |
| | $5\times10^5$ | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| | $5\times10^4$ | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| *E. coli* NIHJ JC-2 | $9\times10^8$ | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 1.56 |
| | $9\times10^7$ | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| | $9\times10^6$ | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| | $9\times10^5$ | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| | $9\times10^4$ | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| *K. pneumoniae* KC-1 | $1\times10^8$ | 0.39 | 3.13 | 0.39 | 0.78 |
| | $1\times10^7$ | 0.39 | 3.13 | 0.39 | 0.39 |
| | $1\times10^6$ | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| | $1\times10^5$ | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| | $1\times10^4$ | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| *P. aeruginosa* E-2 | $8\times10^8$ | 100 | 100 | 3.13 | 3.13 |
| | $8\times10^7$ | 100 | 50 | 1.56 | 1.56 |
| | $8\times10^6$ | 50 | 50 | 1.56 | 1.56 |
| | $8\times10^5$ | 25 | 50 | 1.56 | 1.56 |
| | $8\times10^4$ | 12.5 | 50 | 1.56 | 1.56 |

Medium : Heart infusion agar (Nissui)
Method : Streak

しかし，$10^8$ cells/ml の場合は TA-058 は 10 倍 MIC の濃度は殺菌的に作用したが，CBPC および APPC は静菌的であり，PIPC では MIC の 100 倍濃度においても静菌的であった。この様に薬剤作用時の接種菌量が高い場合，TA-058 は他剤に比べて優れた殺菌作用を示した。

2）*P. aeruginosa* E-2 の場合

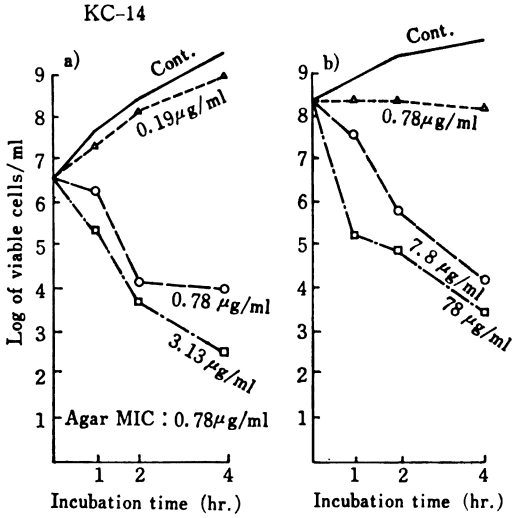
Fig. 30～33 に示すように $10^6$ cells/ml では，いずれの薬剤も MIC 以上の濃度で殺菌的な作用を示した。$10^8$ cells/ml では，5,000 μg/ml という高濃度で TA-058 と APPC は殺菌的作用を示したが PIPC[6] は静菌的な作用しか示さなかった。一方 CBPC[6] は 500 μg/ml でも殺菌的作用が認められた。

**5. マウス実験的感染症に対する効果**

1）1回投与による治療効果

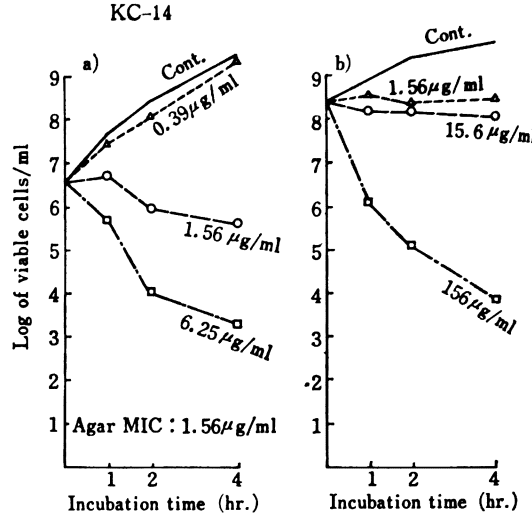
マウス実験的感染症に対する効果は，感染2時間後に1回皮下注射することにより検討しその成績を Table 8 に示した。

Fig. 26 Bactericidal activity of TA-058 to *E. coli* KC-14



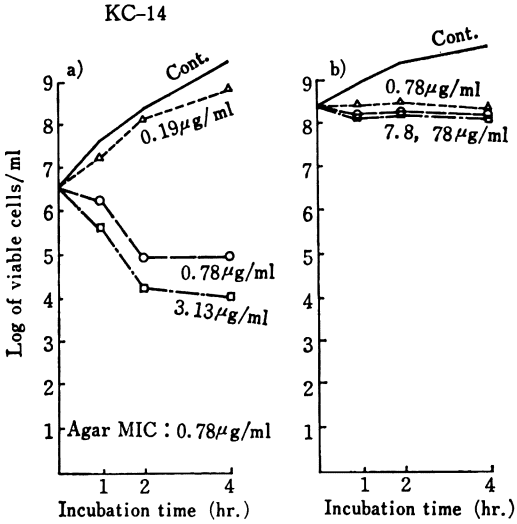

Medium : Heart infusion broth (Nissui)
Inoculum size : a) $10^6$ cells/ml, b) $10^8$ cells/ml

Fig. 27 Bactericidal activity of CBPC to *E. coli* KC-14



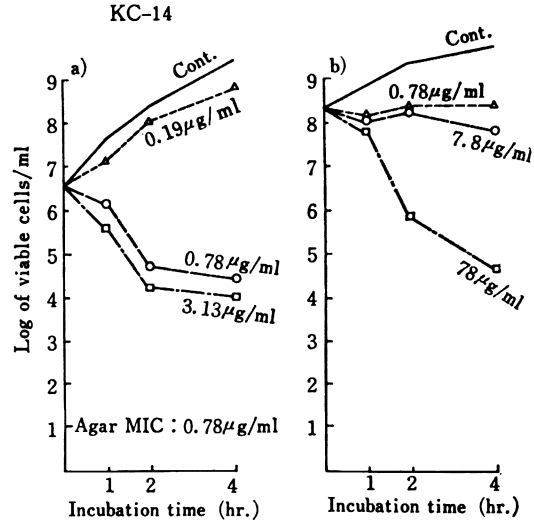

Medium : Heart infusion broth (Nissui)
Inoculum size : a) $10^6$ cells/ml, b) $10^8$ cells/ml

Fig. 28 Bactericidal activity of PIPC to *E. coli* KC-14




Medium : Heart infusion broth (Nissui)
Inoculum size : a) $10^6$ cells/ml, b) $10^8$ cells/ml

Fig. 29 Bactericidal activity of APPC to *E. coli* KC-14




Medium : Heart infusion broth (Nissui)
Inoculum size : a) $10^6$ cells/ml, b) $10^8$ cells/ml

*E.coli* KC-14に対するTA-058の$ED_{50}$値は0.023mg/mouseで，MICが同一のPIPCは0.089mg/mouse，TA-058よりやや強いin vitro活性を示したAPPCでは0.075mg/mose，CBPCの$ED_{50}$値は0.23mg/mouseであった。TA-058は比較した3薬剤より優れた効果を示した。

*K. pneumoniae* KC-1に対するTA-058の$ED_{50}$値は0.17mg/mouseと比較薬剤より明らかに優れた治療効果を示した。

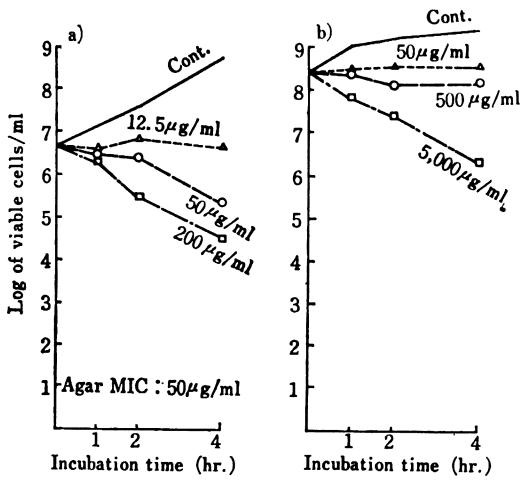
また，PIPCおよびAPPCよりin vitro抗菌力の弱い*P. aeruginosa* E-2に対して，TA-058の$ED_{50}$値は，3.5mg/mousとPIPCよりはむしろ強い治療効果を示した。

このようにTA-058は*in vitro*で予想されるよりは*in vivo*において他剤より優れた治療効果を示した。

2）投与回数と治療効果

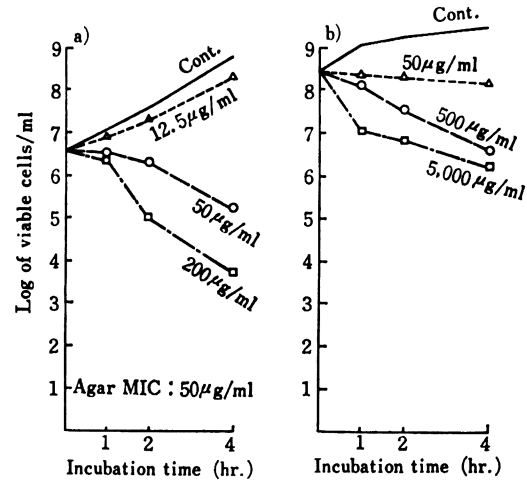
*P. aeruginosa* E-2を用い投与回数と治療効果の関係を検討した。菌接種2時間後より1時間毎に6回連続投

Fig. 30 Bactericidal activity of TA-058 to *P. aeruginosa* E-2



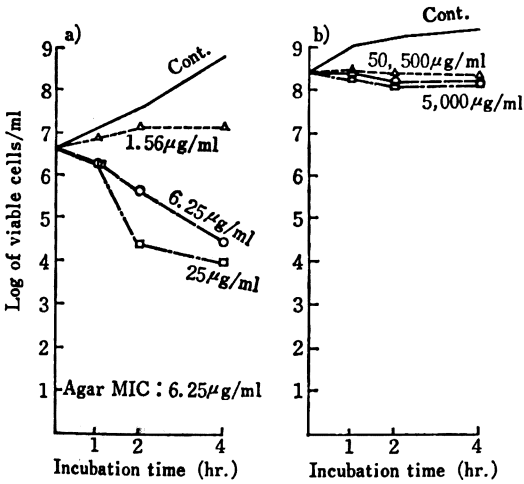

Medium: Heart infusion broth (Nissui)
Inoculum size: a) $10^6$ cells/ml, b) $10^8$ cells/ml

Fig. 31 Bactericidal activity of CBPC to *P. aeruginosa* E-2



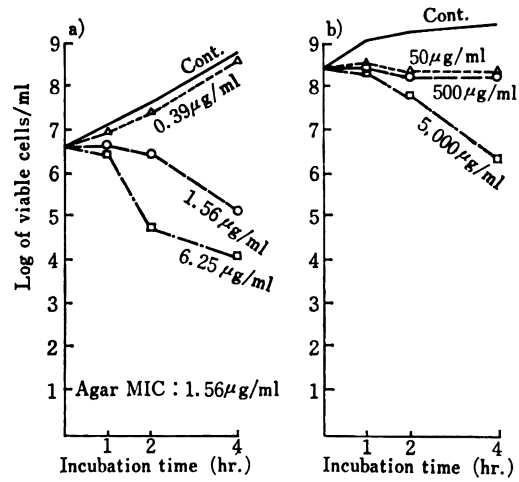

Medium: Heart infusion broth (Nissui)
Inoculum size: a) $10^6$ cells/ml, b) $10^8$ cells/ml

Fig. 32 Bactericidal activity of PIPC to *P. aeruginosa* E-2




Medium: Heart infusion broth (Nissui)
Inoculum size: a) $10^6$ cells/ml, b) $10^8$ cells/ml

Fig. 33 Bactericidal activity of APPC to *P. aeruginosa* E-2




Medium: Heart infusion broth (Nissui)
Inoculum size: a) $10^6$ cells/ml, b) $10^8$ cells/ml

Table 8 Protecting effect of TA-058 on experimental infection in mice

| Test strains | Antibiotics | MIC (μg/ml) | | Challenge dose (cells/mouse) | *$ED_{50}$ (mg/mouse) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $10^6$ | $10^8$ | | |
| *E. coli* KC-14 | TA-058 | 0.78 | 1.56 | 50 $LD_{50}$ ($7.8\times10^3$) | 0.023(0.009− 0.057) |
| | PIPC | 0.78 | 0.78 | | 0.089(0.034− 0.23) |
| | APPC | 0.39 | 0.78 | | 0.075(0.026− 0.21) |
| | CBPC | 1.56 | 3.13 | | 0.23 (0.12 − 0.44) |
| *K. pneumoniae* KC-1 | TA-058 | 0.39 | 0.39 | 300 $LD_{50}$ ($1.2\times10^3$) | 0.17 (0.11 − 0.27) |
| | PIPC | 0.39 | 0.78 | | 1.73 (1.25 − 2.4) |
| | APPC | 0.39 | 0.78 | | 1.3 (1.1 − 1.6) |
| | CBPC | 1.56 | 3.13 | | 9.2 (3.83 −22.1) |
| *P. aeruginosa* E-2 | TA-058 | 50 | 200 | 150 $LD_{50}$ ($2.2\times10^3$) | 3.5 (1.84 − 6.65) |
| | PIPC | 6.25 | 12.5 | | 7.8 (4.33 −14.0) |
| | APPC | 1.56 | 3.13 | | 1.0 (0.43 − 2.3) |
| | CBPC | 50 | 100 | | 7.5 (4.96 −11.3) |

Mice were infected intraperitoneally with test organism in 3% mucin
Drugs were administered subcutaneously 2 hrs after infection
*: Litchfield Wilcoxon method ( ): 95% confidence limits

Table 9 Protecting effect of TA-058 on experimental infection with *P. aeruginosa* E-2 (Effect of multiple administration)

| Treatment | | *$ED_{50}$ (mg/mouse) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Times/day | Hours after infection | TA-058 | PIPC | APPC | CBPC |
| 1 | 2 hr. | 15 | 5.9 | 1.58 | 7.8 |
| 2 | 2, 3 hr. | 3.4 | 1.45 | 0.39 | 5.0 |
| 4 | 2, 3, 4, 5 hr. | 1.32 | 0.63 | 0.24 | 1.65 |
| 6 | 2, 3, 4, 5, 6, 7 hr. | 2.15 | 0.57 | 0.25 | 2.3 |

Mice were infected intraperitoneally with *P. aeruginosa* E-2 in 3% mucin.
*: Litchfield Wilcoxon method

与し $ED_{50}$ 値を総投与量で比較した。その結果を Table 9 に示した。

PIPC とほぼ同様に TA-058 の1回投与の $ED_{50}$ 値は 15 mg/mouse であったのに対し，2回分割投与では 3.4 mg/mouse, 4回分割投与では 1.32 mg/mouse となり投与回数に応じ治療効果は増強された。しかし6回の分割投与では 2.15 mg/mouse となり，4回以上の投与による治療効果の増強はみられなかった。また他の3剤においても分割投与により治療効果は強化された。

3）攻撃菌量と治療効果の変動

*E. coli* KC-14 および *E. coli* ST-0198 を用いて検討した結果を Table 10 に示した。

*E. coli* KC-14 による感果において，$2.5\times10^4$ cells/mouse の攻撃菌量で TA-058 の $ED_{50}$ 値は 0.036 mg/mouse, $2.5\times10^6$ cells/mouse と増菌すると 0.12mg/mouse ($2.5\times10^4$ cells/mouse に対し 3.3 倍)，さらに $2.5\times10^7$ cells/mouseでは 0.51 mg/mouse (14倍)と攻撃菌量に応じ $ED_{50}$ 値も大きくなり，治療効果は低下した。しかし PIPC および APPC では，$10^6$ cells/mouse でそれぞれ 8.5倍，3.8倍となり，$10^7$ cells/mouse では 135倍および 50倍と TA-058 より顕著に $ED_{50}$ 値が増大し，治療効果が低下した。この様な傾向は *E. coli* ST-0198 の場合にも認められた。

TA-058 の *in vivo* 抗菌力は *in vitro* 同様に，PIPC や APPC に比べて接種菌量による影響をうけにくいことが判った。

**6. マウス腹腔内生菌数の測定**

TA-058 および PIPC を *E. coli* KC-14 で感染させたマウス背部皮下に1回投与した際の腹腔内生菌数を Fig. 34〜37 に示した。なおカッコ内には5日後の生存数（生存匹数／使用匹数）を表わした。$10^4$ cells/mouse の接種条件において（Fig. 34 および 35）TA-058 の

Fig. 34 Viable cell counts in peritoneal cavity of mice infected with *E. coli* KC-14 after subcutaneous administration of TA-058 ($10^4$ cells/mouse)

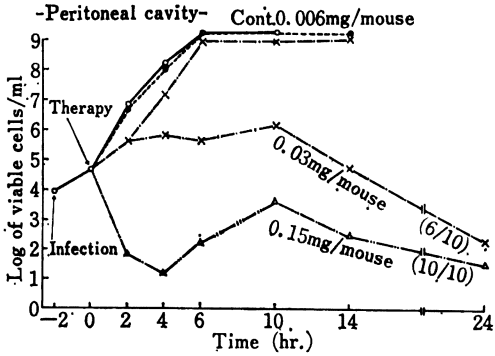



Fig. 35 Viable cell counts in peritoneal cavity of mice infected with *E. coli* KC-14 after subcutaneous administration of PIPC ($10^4$ cells/mouse)

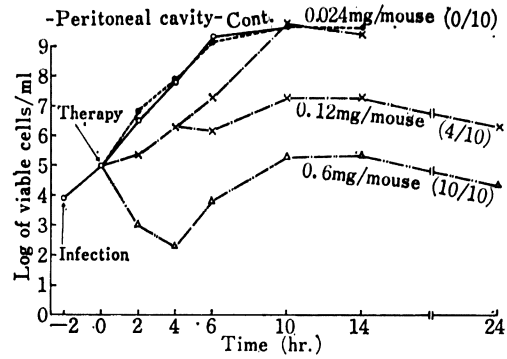



Fig. 36 Viable cell counts in peritoneal cavity of mice infected with *E. coli* KC-14 after subcutaneous administration of TA-058 ($10^6$ cells/mouse)

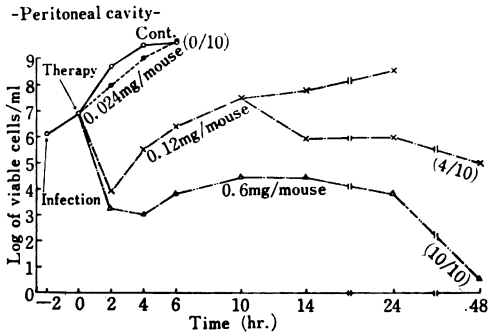



Fig. 37 Viable cell counts in peritoneal cavity of mice infected with *E. coli* KC-14 after subcutaneous administration of PIPC ($10^6$ cells/mouse)

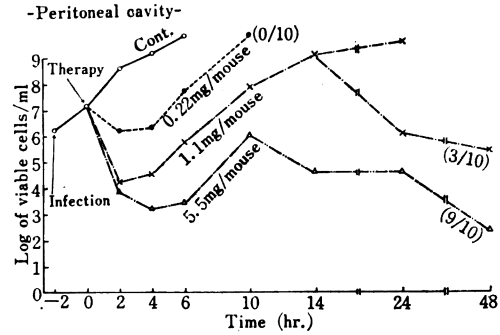



Fig. 38 Concentration of TA-058 and PIPC after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14

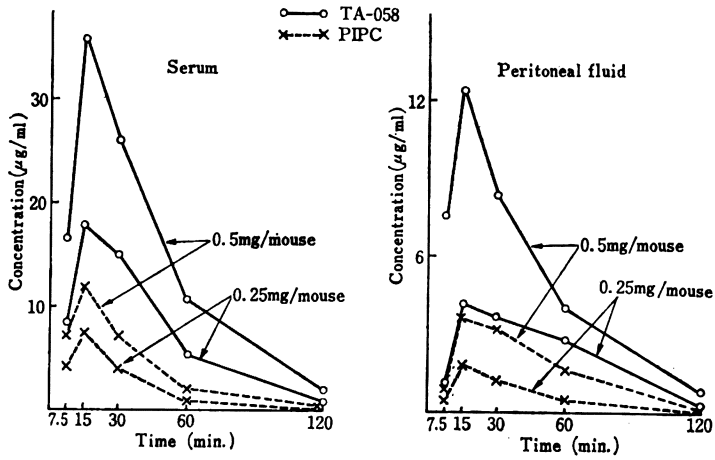


Table 10 Protecting effect of TA-058 on experimental infection with *E. coli* KC-14 and *E. coli* ST-0198 in mice (Influence of challenge dose)

a) *E. coli* KC-14

| Challenge dose (cells/mouse) | *$ED_{50}$ (mg/mouse) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TA-058 | PIPC | APPC | CBPC |
| $2.5\times10^4$ | 0.036 (0.027−0.047) | 0.13 (0.074− 0.21) | 0.13 (0.072− 0.23) | 0.36 (0.21−0.68) |
| $2.5\times10^6$ | 0.12 (0.095−0.15) | 1.1 (0.73 − 1.65) | 0.49 (0.23 − 1.03) | 0.92 (0.48−1.77) |
| $2.5\times10^7$ | 0.51 (0.3 −0.87) | 17.5 (11.1 −27.7) | 6.5 (3.42 −12.4) | 4.8 (2.46−9.36) |
| b) *E. coli* ST-0198 | | | | |
| $2.8\times10^5$ | 0.02 (0.013−0.03) | 0.066 (0.032−1.33) | 0.14 (0.07− 0.28) | 0.26 (0.18−0.39) |
| $2.8\times10^7$ | 0.7 (0.34 −1.42) | 5.5 (4.2 −7.15) | 11.0 (6.59−18.4) | 6.0 (3.75−9.6) |

Mice were infected intraperitoneally with test organism in 3% mucin
Drugs were administered subcutaneously 2 hrs after infection
*: Litchfield Wilcoxon method ( ): 95% confidence limits

0.006 mg/mouse 投与では control と同様の菌数が腹腔中に認められたが 0.03 mg/mouse および 0.15 mg/mouse の投与で除菌効果が認められた。一方 PIPC は TA-058 の4倍量の投与で TA-058 と同様な菌数の変化を示した。全例が生存した投与量において，TA-058 投与24時間後のマウスの腹腔内生菌数は，PIPCの約1/2と優れた除菌効果が認められた。

$10^6$ cells/mouse 感染 (Fig. 36 および 37) では，TA-058 と同様の腹腔内生菌数の変化を示す PIPC の投与量は TA-058の約9倍の投与量を必要としていた。

**7. 感染マウス体液内濃度の測定**

TA-058 および PIPC を *E. coli* KC-14 で感染させたマウス背部皮下に注射した時の血清中および腹水中濃度を Fig. 38 に示した。血清および腹水中濃度は両薬剤とも15分後にピークを示し，TA-058 の血清および腹水中濃度は PIPC に比べて高くやや持続時間が長いことがわかった。

## 総括および考察

新しく開発された TA-058 について Carbenicillin (CBPC), Piperacillin (PIPC) および Apalcillin (APPC) を比較薬として検討を行った。その結果 TA-058 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトラムを有していた。その抗菌力はグラム陽性菌の場合比較薬と同等かやや劣っていた。

またグラム陰性菌群では indole 陽性の *P. vulgaris*, *P. morganii* および *P. rettgeri* に対する抗菌力は比較薬に比べ劣っていたが，*H. influenzae* に対しては PIPC と同様に優れた抗菌力を示した。その他の菌種では CBPC と同程度であったが PIPC および APPC よりやや劣る結果であった。

抗菌力に及ぼす諸因子の影響で接種菌量を低下した際 *P. aeruginosa* E-2 でその抗菌力がやや良好となったが，その他の因子では比較薬同様に大きな影響はうけなかった。

増殖曲線に対する TA-058 の作用では $10^6$ cells/ml で比較薬同様 MIC 以上の濃度で dose response のある殺菌的作用を示したが，*E. coli* KC-14 の $10^8$ cells/ml に対する TA-058 は10倍 MIC 以上の濃度で殺菌的に作用し PIPC, APPC および CBPC より非常に優れた殺菌作用を示した。

マウス実験的感染症に対する TA-058 の効果は，PIPC および APPC と同様の MIC を示す *E. coli* KC-14 で攻撃菌量が $10^4$ cells/mouse では約4倍優れ，攻撃菌量を $10^7$ cells/mouse に増やすと TA-058 との差は PIPC で34.3倍，APPC では12.7倍と開き TA-058 の抗菌力は *in vitro* 同様に菌量の影響をうけにくいものと考えられた。*K. pneumoniae* KC-1 についても TA-058 は明らかに優れた治療効果を示した。

一方 PIPC および APPC より抗菌力の劣る *P. aeru-*

*ginosa* E-2 に対しても APPC より劣るが PIPC と同等の治療効果が得られた。

腹腔内生菌数の変化では TA-058 は PIPC に比べ明らかに優れた除菌効果を示した。また感染マウス体液内濃度測定の結果，血清および腹水においても PIPC より血清で約3倍，腹水でも約3.5倍とピーク値の濃度は高く持続時間も長かった。この様に TA-058 が *in vitro* に比べ *in vivo* で優れた治療効果を示すのは TA-058 の殺菌力の強さおよび体内移行の良さ等が考えられるが，その他の因子についても十分に検討する必要があるように思われる。

最近開発されている薬剤は *in vitro* の抗菌力は強いが，臨床ではそれが十分に反映されていないという点で今回我々が用いた TA-058 は，*in vitro* の抗菌力はそれほど強くないが *in vivo* で優れた治療効果を示す薬剤であり，その臨床効果に興味が持たれる。

## 文　献


1) WAGATSUMA, M.; M. SETO, T. MIYAGISHIMA, T. YAMAGUCHI, S. OHSHIMA and M. KAWAZU: Synthesis and antibacterial activity of asparagine derivatives of aminobenzyl penicillin. J. Antibiotics 36 (2): 147～154, 1983

2) 第30回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅢ，TA-058，1982（東京）

3) 中沢昭三，小野尚子，和島　剛，井沢武年：Carbenicillin に関する基礎的研究。Jpn. J. Antibiotics 25：731～746，1972

4) 西野武志，大槻雅子，渡辺泰雄，戸田正人，中沢昭三：T-1220 に関する細菌学的研究。Chemotherapy 25：731～746，1977

5) 西野武志，平井芳美，山田作夫，中谷和子，故中沢昭三：新しい β-lactam 系抗生物質 PC-904 に関する細菌学的評価。Chemotherapy 26(S-2)：58～78，1978

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

7) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96：99～113，1949

8) 渡辺泰雄，西野武志，中沢昭三：化学療法剤の投与法に関する実験的解析．4．緑膿菌に対する T-1220 の効果。Chemotherapy 25：747～754，1977

# BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF TA-058, A NEW SEMISYNTHETIC PENICILLIN

TAKESHI NISHINO, NOBUO ISHII and TERUO TANINO
Department of Microbilogy, Kyoto College of Pharmacy

*In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of TA-058, a new semisynthetic penicillin, were compared with those of Carbenicillin (CBPC), Piperacillin (PIPC) and Apalcillin (APPC). The following results were obtained.

1. TA-058 showed a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria which were maintained in Kyoto College of Pharmacy. The potency of TA-058 was similar to that of CBPC, but it was less than that of PIPC and APPC.

2. TA-058 exhibited stronger activity than PIPC and APPC against clinically isolated *E. coli, H. influenzae* and *P. mirabilis,* while it was slightly less active than CBPC against clinical isolates of *P. aeruginosa.*

3. TA-058 showed high bactericidal activities against *E. coli* and *P. aeruginosa.* The activities against *E. coli* at the higher concentrations over MIC of TA-058 were stronger than those of reference penicillins until 2 hours after the addition of drugs. The activities against *E. coli* were markedly higher than those of PIPC and APPC, especially when a large inoculum size (about $10^8$ cells/ml) was used. Against *P. aeruginosa,* the activity of TA-058 at a small inoculum size was similar to those of reference drugs, while at a large inoculum size, the activity was more potent than PIPC, equally to APPC and less than CBPC.

4. TA-058 excelled CBPC, PIPC and APPC in its therapeutic efficacy in experimental mice infections caused by *E. coli, K. pneumoniae* and *P. aeruginosa.* The excellence on the therapeutic effect was noted especially when a large challenge dose was used for the experiments.

5. When the drugs were administered to the mice with the infections, TA-058 gave higher serum and peritoneal fluid concentrations than those of PIPC.