

新経口 Cephem 系抗生物質 T-2588 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用

五島瑳智子・小川正俊・辻 明良
宮崎修一・金子康子・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室

新経口 cephem 剤 T-2588 は T-2525 のエステル型 prodrug である。T-2588 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) および augmentin と比較し、次の結果を得た。

T-2588 の抗菌活性の本体である T-2525 は、CFIX と同様の抗菌スペクトラムを有し、とくに *E. coli*, *Proteus* 属, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対する抗菌力は、CFIX と同等かやや弱く、CCL, augmentin より強い。*P. aeruginosa* や methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) には、他剤と同様 T-2525 の抗菌力は弱い。penicillinase producing *N. gonorrhoeae* (PPNG) に対しては、他剤より強い。

各種グラム陰性菌が産生する β -lactamase に対する安定性は、CFIX と同様、安定であった。 β -lactamase 産生菌を感染菌としたマウス実験感染で、T-2588 の治療効果は他剤よりすぐれていた。

経口 cephem 剤として新しく開発された T-2588 は、T-2525 のエステル型の prodrug で両者の化学構造は Fig. 1 のとおりである。

T-2588 は経口投与後、腸管から吸収され、体内のエステラーゼによって加水分解され、抗菌活性体である T-2525 を生成する。

T-2525 はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムをもち、特にグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す。また菌の産生する各種 β -lactamase に安定で、従来の経口 cephem 剤に耐性の菌株にも有効であると報告されている¹⁻⁴⁾。

前述のとおり T-2588 は経口投与後、生体内では、T-2525 となって、抗菌活性を示すので、*in vitro* 抗菌作用の検討には活性本体である T-2525 を、*in vivo* 抗菌作用の評価には T-2588 を用い、cephem 系経口剤である cefixime⁵⁾, cefaclor⁶⁾ および augmentin⁷⁾ と比較した。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存株および臨床材料から分離したグラム陽性菌、グラム陰性菌の多数株を使用した。

2. 使用薬剤

T-2588 (766 μ g/mg, 富山化学)

T-2525 (962 μ g/mg, 富山化学)

Cefaclor (CCL, 958 μ g/mg, 塩野義製薬)

Augmentin (845 μ g/mg, ビーチャム薬品)

Cefixime (CFIX, 888 μ g/mg, 藤沢薬品)

Ampicillin (ABPC, 909 μ g/mg, 明治製薬)

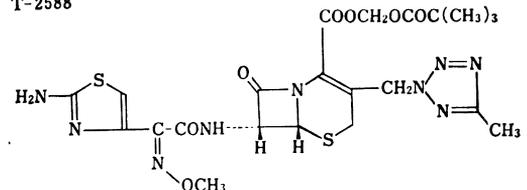
Amoxicillin (AMPC, 839 μ g/mg, ビーチャム薬品)

Clavulanic acid (CVA, 814 μ g/mg, ビーチャム薬品)

3. 薬剤感受性測定法

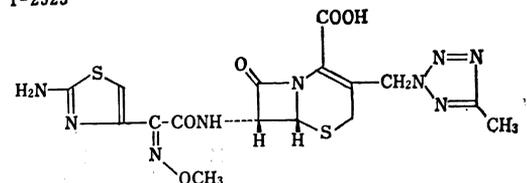
Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

T-2525



(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid

日本化学療法学会標準法にしたがって行なった⁸⁾。

4. β -lactamase に対する安定性

1) 酵素液の調整

10 菌種 14 菌株を各々普通ブイヨン (50 ml) 中で 37°C, 18 時間培養した菌液を遠心にて集菌した後, 少量の生理食塩液に浮遊し, 超音波処理により菌体を破壊した。さらに破壊液を無菌ろ過し, そのろ液に普通ブイヨンを加えて原液量としたものを粗酵素液として用いた。

2) 反応条件および bioassay 法

上記酵素液に T-2525 を 50 μ g/ml になるように加え, 37°C で 4 時間 incubation した後, 100°C, 1 分間熱処理して酵素を不活化し, *K. pneumoniae* ATCC 10031 株を検定菌とした disk 法により残存活性を測定した。

5. マウス実験感染における感染防御効果

マウスは ICR 系 4 週齢, 雄, 19 \pm 1 g を用い, methicillin 耐性 *S. aureus* TMS 288, *E. coli* C11, *E. coli* 121, *K. pneumoniae* 3 K 25 および β -lactamase 産生菌の *M. morgani* GN 125, *E. coli* 35, *P. vulgaris* GN 76, *E. coli* ML 1410 RGN 823, *K. pneumoniae* GN 69, *P. vulgaris* 9 を感染菌とし, マウス腹腔内に接種し, 1 時間後に T-2588, CFIX, CCL および augmentin を経

口投与した。マウスは感染後 5 日間観察し, Van der Waerden 法により ED₅₀ 値を算出した。

6. マウス血清中濃度

感染実験と同条件のマウスに T-2588, CFIX, CCL, augmentin を各々 1 mg/mouse または 0.5 mg/mouse を経口投与し, 経時的に血清中濃度を測定した。

投与後 5 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間における血清中濃度を測定した。T-2588 の濃度は T-2525 を測定することになるが, 検定菌は *K. pneumoniae* ATCC 10031 とし, CFIX は *E. coli* ATCC 39188 および augmentin の AMPC は *M. luteus* ATCC 9341, CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を用いた薄層 disk 法により測定した。なお検量線は薬剤をマウス血清で希釈し作製した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

教室保存の 23 菌種について, T-2525 の MIC を CFIX, CCL および augmentin と比較し, その成績を Table 1 および 2 に示した。

T-2525 は接種菌量 10⁶ cells/ml においてグラム陽性

Table 1 Antibacterial spectra of T-2525, CFIX, CCL and Augmentin

Inoculum size 10⁸ cells/ml

Organisms	MIC μ g/ml			
	T-2525	CFIX	CCL	Augmentin
<i>S. aureus</i> 209-P	6.25	25	0.78	1.56
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.39	1.56	1.56	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	6.25	6.25	0.78	0.2
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	>100	>100	0.2	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.39	3.12	6.25
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.78	1.56	3.12	3.12
<i>K. oxytoca</i> 1	3.12	6.25	12.5	25
<i>S. flexneri</i> 2a 2	0.39	0.39	0.78	6.25
<i>S. typhi</i> S 60	0.39	0.2	25	1.56
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.05	0.05	25	25
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	0.2	0.2	50	>100
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.1	0.05	>100	>100
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	0.1	0.05	100	100
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	3.12	6.25	50	100
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	12.5	25	>100	>100
<i>C. freundii</i> 2	50	50	25	50
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	100	100	100	>100
<i>P. putida</i> ATCC 17464	50	50	50	100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	50	12.5	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	100	100	>100	50
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	100	12.5	>100	25
<i>A. xyloxydans</i> TMS 73	>100	>100	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	6.25	100	>100	12.5

Table 2 Antibacterial spectra of T-2525, CFIX, CCL and Augmentin

Organisms	Inoculum size 10 ⁶ cells/ml			
	MIC $\mu\text{g/ml}$			
	T-2525	CFIX	CCL	Augmentin
<i>S. aureus</i> 209-P	1.56	12.5	0.39	0.1
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	≤ 0.012	0.78	0.39	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.56	1.56	0.2	0.1
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	25	100	0.1	0.1
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.012	0.1	1.56	6.25
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.39	0.39	0.1	1.56
<i>K. oxytoca</i> 1	0.2	0.1	0.39	3.12
<i>S. flexneri</i> 2a 2	0.2	0.39	0.78	3.12
<i>S. typhi</i> S 60	0.2	0.2	1.56	0.78
<i>P. mirabilis</i> 1287	≤ 0.012	≤ 0.012	3.12	0.39
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	≤ 0.012	≤ 0.012	6.25	0.78
<i>M. morgani</i> IFO 3848	≤ 0.012	≤ 0.012	1.56	0.78
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	≤ 0.012	≤ 0.012	3.12	25
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	≤ 0.012	≤ 0.012	0.78	3.12
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.39	1.56	100	100
<i>C. freundii</i> 2	0.78	1.56	25	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	50	50	>100	>100
<i>P. putida</i> ATCC 17464	50	25	>100	100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	≤ 0.012	≤ 0.012	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	100	50	>100	25
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	3.12	6.25	25	3.12
<i>A. xylooxidans</i> TMS 73	>100	>100	>100	6.25
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	0.78	50	100	6.25

球菌の *S. aureus* 209-P で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、CFIX より強いが、CCL, augmentin より弱かった。また *S. epidermidis* ATCC 12228 に対する MIC は ≤ 0.012 $\mu\text{g/ml}$ で他の薬剤より強い活性がみとめられた。

グラム陰性桿菌の *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *S. marcescens*, *C. freundii* などにも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を抑制し、CCL, augmentin より強い活性を示した。またブドウ糖非発酵菌群のなかでは、*P. cepacia*, *A. faecalis*, *F. meningosepticum* に対しても T-2525 は強い抗菌力を示した。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離した methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 78 株, *Neisseria gonorrhoeae* (penicillinase producing strains : PPNG) 62 株, *Neisseria gonorrhoeae* (non-PPNG) 64 株, *Escherichia coli* 33 株, *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Proteus mirabilis* 30 株, *Proteus vulgaris* 20 株, *Morganella morgani* 20 株, *Proteus rettgeri* 20 株, *Proteus inconstans* 20 株, *Enterobacter cloacae* 20 株, *Serratia marcescens* 34 株, *Pseudomonas aeruginosa* 26 株の感受性分布を T-2525, CFIX, CCL, augmentin について比較した成績を Fig. 2~14 に示した。

Methicillin 耐性 *S. aureus* に対する T-2525 の抗菌力は augmentin より弱く、80% の菌株の MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、CCL, CFIX と同等であった (Fig. 2)。

グラム陰性球菌の *N. gonorrhoeae* では、penicillinase 産生 (PPNG) 62 株に対する 10⁶ cells/ml 接種における T-2525 の MIC ピークは 0.012 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、CCL, augmentin より強い抗菌力を示したが、CFIX に比べわずかに弱い。Penicillinase 非産生 (non-PPNG) 64 株では全株が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (10⁶ cells/ml 接種時) で発育が阻止され、CFIX と同程度であった (Fig. 3, 4)。

E. coli に対し T-2525 は CFIX と同程度の抗菌力を示し、その MIC ピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (10⁶ cells/ml 接種時) で、CCL, augmentin より強かった (Fig. 5)。

K. pneumoniae に対する T-2525 の MIC 分布は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示し (10⁶ cells/ml 接種時)、CFIX より劣るが、CCL, augmentin より強い抗菌力が認められた (Fig. 6)。

P. mirabilis に対しては、CFIX の抗菌力が最も強く、ついで T-2525 でその MIC ピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ を示し (10⁶ cells/ml 接種時)、CCL, augmentin より強かった (Fig. 7)。

Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 26 strains

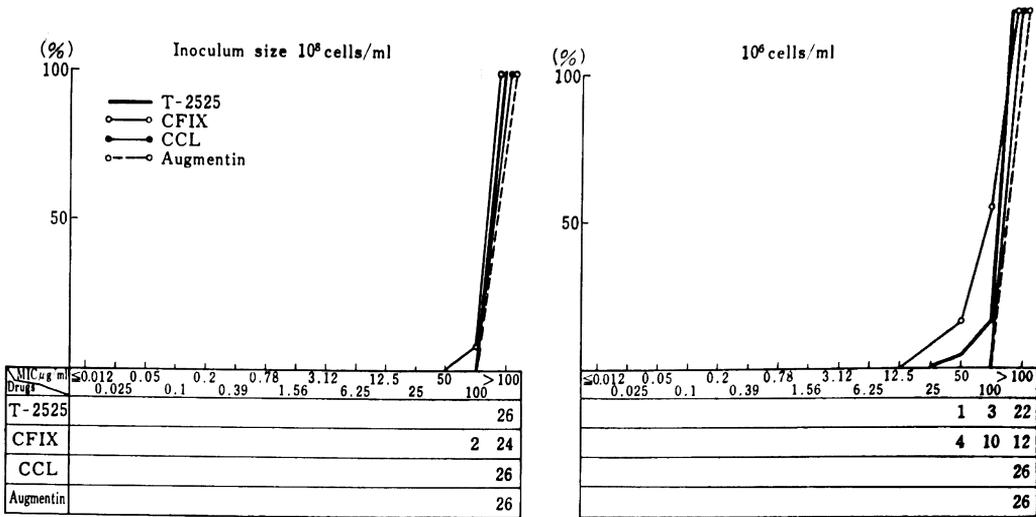


Fig. 15 Enzymatic stability of penicillins and cephalosporins

Incubation time 4 hr.

		Source of enzymes														
		<i>P. rettgeri</i> GN-624	<i>P. inconstans</i> GN-627	<i>C. freundii</i> GN-346	<i>E. cloacae</i> No. 91	<i>S. marcescens</i> No. 78	<i>E. coli</i> 35	<i>P. vulgaris</i> GN-76	<i>P. aeruginosa</i> No. 11	<i>P. mirabilis</i> GN-79	<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-323	<i>K. pneumoniae</i> No. 69	<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-238	<i>P. vulgaris</i> No. 9	<i>P. aeruginosa</i> No. 47	
		Ia		Ib	Ic	Id	II	III	IV	V						
Richmond type	PCG															
	ABPC															
	CBPC															
	SBPC															
	MZPC															
	APPC															
	PIPC															
	TIPC															
	MCIPC															
	Drugs	CER														
		CEX														
		CFT														
		CXD														
		CCL														
		CEZ														
		CMD														
		CFX														
		CMZ														
		CXM														
		CTM														
		CFS														
		CTX														
		CPZ														
		CZX														
		CMX														
	LMOX															
CFIX																
T-2525																

potency (μg/ml) □ : 50 □ : 50-35 □ : 35-20 □ : 20-2 □ : <2

インドール陽性の *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. inconstans* における T-2525 の MIC ピークは、0.1 μg/ml (接種菌量 10⁶ cells/ml) で CFIX よりは劣るが CCL, augmentin に比べ強い抗菌力を示した (Fig. 8~11)。

E. cloacae では 10⁶ cells/ml の接種で、T-2525 の MIC 分布は、0.012 μg/ml 以下から 1.56 μg/ml に分布し、高度耐性株はみられず、他剤より強い抗菌力を示した (Fig. 12)。

S. marcescens では、10⁶ cells/ml 接種で CCL, augmentin に対し全株 50 μg/ml 以上の MIC であったが、T-2525 は CFIX に比べわずかに弱かった。しかしその MIC ピークは 3.12 μg/ml であった (Fig. 13)。

P. aeruginosa に対する抗菌力は 4 剤とも弱く、T-2525 の MIC は CFIX と同様 50 μg/ml 以上に分布していた (Fig. 14)。

3. β-lactamase に対する安定性

10 菌種 14 菌株より得られた不活化酵素(β-lactamase) に対する T-2525 の安定性を各種の β-lactam 剤と比較した成績を Fig. 15 に示した。

T-2525 は Richmond の各タイプ (Ia, Ib, Ic, Id, II, III, V) の β-lactamase に対し、CFIX と同様安定であった。

4. マウス実験感染における防御効果

Table 3 に *S. aureus* TMS 288 (methicillin 耐性 *S. aureus*), *E. coli* C11, *E. coli* 121 および *K. pneumoniae* 3 K 25 を感染菌としたマウス実験の全身感染に対する T-2588 の防御効果を CFIX, CCL, augmentin と比較した成績を示した。

Table 3 Protecting effect of T-2588 and other antibiotics on experimental infections in mice

Organisms	Drugs	Challenge dose cfu/mouse	MIC $\mu\text{g/ml}$		ED ₅₀ ** mg/mouse
			10 ⁸	10 ⁶	
<i>S. aureus</i> TMS 288*	T-2588	3 × 10 ⁸ (+) (1 MLD)	>100	3.12	5.04(3.76-6.73)
	CFIX		>100	>100	>20
	CCL		>100	25	>20
	Augmentin		>100	>100	>20
<i>E. coli</i> C 11	T-2588	4 × 10 ⁸ (+) (4 MLD)	12.5	0.2	0.05(0.03-0.06)
	CFIX		6.25	0.1	0.04(0.02-0.05)
	CCL		12.5	0.78	0.06(0.05-0.07)
	Augmentin		100	12.5	0.49(0.39-0.62)
<i>E. coli</i> 121	T-2588	1 × 10 ⁷ (+) (2.7MLD)	0.78	≤0.012	0.19(0.12-0.31)
	CFIX		200	0.39	1.98(1.01-3.32)
	CCL		12.5	0.78	5.0(3.6-6.8)
	Augmentin		25	12.5	12.6
<i>K. pneumoniae</i> 3 K25	T-2588	1 × 10 ⁴ (+) (10MLD)	100	0.78	0.74(0.48-1.44)
	CFIX		100	0.39	0.49(0.39-0.62)
	CCL		>100	1.56	1.98(1.56-2.49)
	Augmentin		>100	6.25	15.8

* : MRSA

** ED₅₀ : Van der Waerden method

Mice : ICR, 4W, ♂, 19 ± 1g, 6 animals/group

(+) : 5% mucin

Fig. 16 Serum level in mice

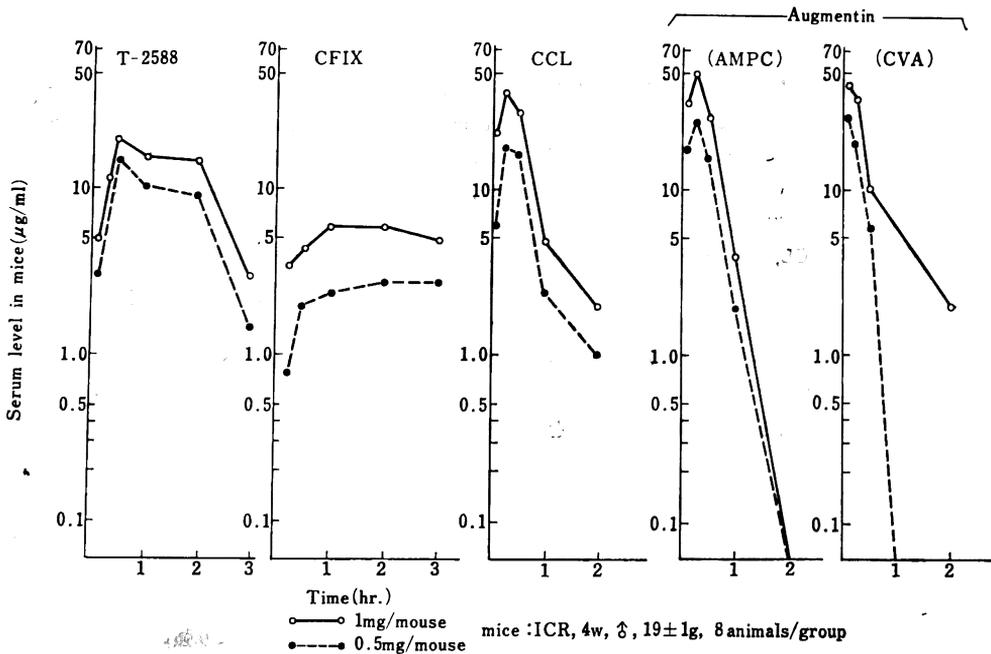


Table 4 Protecting effect of T-2588 and other antibiotics on experimental infections in mice

Organisms	Richmond type	Drugs	Challenge dose cfu/mouse	MIC $\mu\text{g/ml}$		ED ₅₀ * mg/mouse
				10 ⁸	10 ⁶	
<i>M. morgani</i> GN 125	Ia	T-2588	1 × 10 ⁸ (+) (1.25MLD)	0.02	≤0.012	0.13(0.05-0.21)
		CFIX		25	1.56	0.26(0.15-0.44)
		CCL		>400	>400	>40
		Augmentin		400	100	>40
<i>E. coli</i> 35	Ib	T-2588	5 × 10 ⁷ (+) (2.5MLD)	0.02	≤0.012	0.37(0.26-0.52)
		CFIX		>400	25	31.70
		CCL		>400	>400	>40
		Augmentin		100	50	>40
<i>P. vulgaris</i> GN 76	Ic	T-2588	1 × 10 ⁸ (+) (5 MLD)	0.39	≤0.012	0.21(0.12-0.33)
		CFIX		0.78	≤0.05	0.37(0.30-0.47)
		CCL		>400	>400	>40
		Augmentin		100	12.5	>40
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 823	III	T-2588	6 × 10 ⁷ (+) (1 MLD)	0.1	≤0.012	0.16(0.09-0.26)
		CFIX		0.39	0.2	0.30(0.19-0.43)
		CCL		>400	25	>40
		Augmentin		25	25	3.15(2.2-4.3)
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	IV	T-2588	3 × 10 ⁸ (+) (1 MLD)	0.78	0.39	2.52(1.74-3.64)
		CFIX		3.12	0.2	6.29(4.70-8.40)
		CCL		200	1.56	>20
		Augmentin		50	6.25	10
<i>P. vulgaris</i> 9	V	T-2588	8 × 10 ⁷ (+) (2 MLD)	0.39	≤0.012	0.49(0.32-0.76)
		CFIX		>400	0.78	4.30(2.80-6.70)
		CCL		>400	>400	>40
		Augmentin		25	12.5	>40

* ED₅₀: Van der Waerden method

Mice: ICR, 4W, ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group

(+): 5% mucin

S. aureus TMS 288, *E. coli* 121 感染に対する T-2588 の ED₅₀ は他剤より小さく、すぐれた治療効果がみとめられた。*E. coli* C 11 感染では CFIX, CCL とほぼ同程度の ED₅₀ を示し、augmentin よりすぐれていた。

K. pneumoniae 3 K 25 感染に対しては CFIX に比べ大きい ED₅₀ を示したが、CCL, augmentin よりすぐれた効果が認められた。

Table 4 は各種 β -lactamase を産生するグラム陰性桿菌 6 菌株 (*M. morgani* GN 125, *E. coli* 35, *P. vulgaris* GN 76, *E. coli* ML 1410 RGN 823, *K. pneumoniae* GN 69, *P. vulgaris* 9) を感染菌とした各薬剤の ED₅₀ を示した成績である。

各菌株とも T-2588 は最も小さい ED₅₀ 値を示し、強い治療効果が認められた。

5. マウス血清中濃度

T-2588, CFIX, CCL, augmentin を各々 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse 経口投与したマウス血清中濃度のパターンを Fig. 16 に示した。

T-2588 の血清中濃度のピークは 30 分で、1 mg/mouse 投与の場合 20 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、CCL, augmentin (amoxicillin, clavulanic acid の合剤であるために、各々分別定量した) より低いが、CFIX より高かった。また T-2588 の血清中濃度持続時間は長く、投与 3 時間後でも 3 $\mu\text{g/ml}$ (1 mg/mouse 投与) が認められた。

III. 考 察

新経口 cephem 剤である T-2588 は T-2525 のエステル型 prodrug で、体内で代謝をうけ活性型の T-2525 に転換するため、*in vitro* 抗菌力は T-2525 を用いて測定した。その抗菌力は CFIX とほぼ同等かやや弱く、とくに *E. coli*, *Proteus* 属, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対し、CCL, augmentin より高かった。また *P. aeruginosa* や methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) では CFIX, CCL, augmentin 同様、抗菌力は弱い、penicillinase producing *N. gonorrhoeae* (PPNG) に対しては、他剤より強いことが認められた。

各種グラム陰性桿菌が産生する不活化酵素 (β -lacta-

mase) に対し, T-2525 は CFIX 同様, 安定であった。T-2525, CFIX が安定なのは構造上の特徴の1つである母核 (7-aminocephalosporanic acid) の7位の側鎖にメトキシイミノ基を有するためと考えられる。

マウス実験感染での成績は β -lactamase に対する安定性とマウス血中濃度の成績を反映し, T-2588 は他剤に比べ高い治療効果を示した。とくに β -lactamase 産生株を感染菌とした例では, T-2588 の ED₅₀ 値が最も小さかった。また methicillin 耐性 *S. aureus* は, 他の多くの常用抗菌薬に耐性の株であるが, この菌株による感染に対する T-2588 の ED₅₀ はそれ自身小さいとはいえないが, 他剤に比べれば, 治療効果が高いことが注目された。

文 献

- 1) KOBAYASHI, T.; K. SAWA, K. KAGAWA, M. BUNAI, K. WATANABE & K. UENO: *In vitro* and *in vivo* activity of T-2525 against anaerobic bacteria. 24 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, USA, Oct., 1984
- 2) YASUDA, T.; A. YOTSUJI, S. OKAMOTO & S. MITSUHASHI: Antibacterial activity of T-2588, a new oral cephalosporin. 24 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, USA, Oct., 1984
- 3) YAMAMOTO, Y.; E. SUZUKI, K. ARAI & T. YOKOTA: A new oral prodrug of third-generation cephem, T-2588. Its antibacterial activity, affinities to β -lactamases and penicillin-binding proteins and synergy with the complement and macrophages. 24 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, USA, Oct., 1984
- 4) SAIKAWA, I.; T. YASUDA, Y. WATANABE, S. MINAMI & H. SADAKI: Pharmacokinetics of T-2588, a new oral cephalosporin, in experimental animals. 24 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, USA, Oct., 1984
- 5) 五島瑛智子, 池田文昭, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新経口 cephalosporin 剤, Cefixime (CFIX) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 33(S-6): 29~45, 1985
- 6) 五島瑛智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 吉田 勇, 桑原章吾: 新経口 cephalosporin 剤 cefaclor (CCL) と cephalexin の抗菌作用の比較。Chemotherapy 27 (S-7): 1~13, 1979
- 7) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 辻明良, 桑原章吾: β -lactamase 産生菌における clavulanic acid の β -lactamase inhibitor の効果—Clavulanic acid と Amoxicillin および Ampicillin との併用による抗菌作用の増強。Chemotherapy 30 (S-2): 20~29, 1982
- 8) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF T-2588, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, AKIYOSHI TSUJI,

SHUICHI MIYAZAKI, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWABARA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

T-2588 is the pivaloyloxymethyl ester of T-2525. The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of T-2588 was evaluated and compared with cefixime, cefaclor and augmentin. The following results were obtained.

The antibacterial spectrum of T-2525 was similar to cefixime. The activity of T-2525 against *Escherichia coli*, *Proteus* species, and *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* of clinical isolates was superior to cefaclor and augmentin, but was similar or weak to cefixime. Against penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) was more active than the other β -lactam antibiotics, respectively, although its anti-*Pseudomonas aeruginosa* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were weak.

T-2525 was highly stable to various types of β -lactamase. In the experimental bacterial infection of β -lactamase producing gram negative bacilli in mice, the therapeutic activity of T-2588 was superior to the other β -lactams.