

## 新経口用セファロsporin CS-807の細菌学的評価 第3報 *In vivo* 抗菌力

安田 紘・曲淵輝夫・五十嵐 勇・勝田光大  
竹之内 俊・谷井孝光・安食洋子・万木すみ江  
関根奈穂子・笠原真由美・岩田正之  
三共株式会社 生物研究所

新経口用セファロsporin剤 CS-807の *in vivo* 抗菌力を、マウスまたはラットを用いた種々の実験的細菌感染症において、cephalexin(CEX), cefatrizine(CFT), cefaclor(CCL), amoxicillin(AMPC)を対照薬剤として比較検討した。また、CS-807投与後のマウス、ラットにおけるR-3763(CS-807の活性体)の血中濃度推移および感染局所への移行をも合わせて検討した。

グラム陽性菌、陰性菌の13菌種32株によるマウス腹腔内感染症に対し、CS-807は幅広く良好な治療成績を示した。*E. faecalis*, *B. cereus*, *P. aeruginosa* 感染症に対しては無効であった。

*S. aureus* によるラット心内膜炎に対し、CS-807は CEX, CCL とほぼ同等の治療効果を示した。

*S. aureus* によるマウス皮下感染症では、 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生性の1株に対して AMPC にやや劣る治療成績であったものの、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生性の2株に対して CS-807は CEX, CCL, AMPC を上回る治療効果を示した。

*E. coli* によるラット子宮内感染症に対し CS-807は CCL よりも優れた治療効果を示した。

*E. coli* によるマウス上行性尿路感染症に対する CS-807の治療効果は CEX, CCL と同等もしくはそれ以上であった。

*K. pneumoniae* によるマウス肺内感染症に対し CS-807は CEX, CCL より優れた治療効果を示した。

CS-807のマウス腎、肺、ラット子宮への移行は比較的良好であった。

新経口用セファロsporin剤 CS-807は、腸管壁エステラーゼにより加水分解され、グラム陽性菌、陰性菌に対し幅広い試験管内抗菌力を示す活性体、R-3763として吸収される pro-drug<sup>1)</sup>である。本報では、マウスまたはラットを用いて作製した種々の実験的感染症系における CS-807の治療効果を既存の他薬剤と比較した成績について報告し、CS-807の生体内抗菌作用の特徴について考察した。

### I. 材 料

#### 1) 使用動物

腹腔内感染症、皮下感染症および肺内感染症の作製には Slc: ddY 系雄マウス 4週齢のものを、また尿路感染症には同雌マウス 8週齢のものを、静岡実験動物農協より購入し使用した。心内膜炎モデル作製にはウィスター今道系雄ラット体重270~290gのものを、子宮内感染

症には同雌ラット体重100~120gのものを、各々動物繁殖研究所より購入し使用した。

#### 2) 使用薬剤

CS-807(Lot S-11), cephalaxin(CEX, グラクソ一鳥居), cefatrizine(CFT, 万有製薬), cefaclor(CCL, 塩野義製薬), amoxicillin(AMPC, 協和発酵)を用いた。CS-807と AMPCは0.5%トラガントに懸濁し、その他の薬剤は蒸留水に溶解して各々経口投与した。

#### 3) 使用菌株

当研究室保存の、あるいは臨床材料から新鮮分離されたグラム陽性菌および陰性菌株を用いた。原則的には各菌株の一白金耳を Trypticase soy broth(TSB, BBL) 10ml に接種し、37°Cで18時間培養したものを動物接種用菌原液とした。

*B. cereus* は振盪培養し、*S. pneumoniae* および *S.*

*pyogenes* は10%ウマ血清添加 Heart infusion broth (HIB, Difco)にて培養した。

## II. 方 法

### 1) 最小発育阻止濃度(MIC)の測定

薬剤の各菌に対する MIC は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い Mueller Hinton Agar を用いて測定した。

なお, CS-807の MIC は, その活性体 R-3763の Na塩である R-3746 (Lot 9)を用いて測定した。

### 2) 腹腔内感染症における評価

#### a) 感染症の作製と治療試験

接種用菌原液を毒力に応じて TSB で適宜希釈したもの0.2mlを腹腔内に接種した。接種菌液には必要に応じ5%となるように Gastric mucin (東京化成工業)を添加した。

薬剤の投与は菌接種直後, 4時間後の2回行った。1群10匹のマウスを使用し, 菌接種5日後の生存率から Probit 法により50%有効量(ED<sub>50</sub>)および95%信頼限界を求め, 1回当たりの投与薬剤量で示した。比較対照薬剤として CEX, CFT, CCL および AMPC を用いた。

#### b) マウス血中薬剤濃度の測定

各薬剤50mg/kgを0.2mlとして投与した。薬剤投与後経時的に各群から5匹を任意抽出し, 頸静脈より採血, プールした。遠心操作により血清を分取し, Bioassay 法で薬剤濃度を測定した。検定菌として *B. subtilis* の胞子を用いた。以下 Bioassay 法での薬剤濃度測定にはすべて本菌を検定菌として用いた。なお, CS-807の濃度は, その活性体である R-3763として測定した。以下, CS-807の血中, 臓器内濃度はすべて R-3763の濃度として表示した。

### 3) 感染性心内膜炎における評価

#### a) 感染症の作製と治療試験

感染菌として *S. aureus* 177株を用い, Santors らの方法<sup>3)</sup>に準じて心内膜炎を作製した。すなわち, ラット頸動脈よりカテーテルを挿入し, 大動脈弁経由で左心室に固定留置した。カテーテル留置24時間後に生食水で希釈した菌液0.2ml ( $1 \sim 4 \times 10^8$  colony forming unit (CFU))を尾静脈より接種した。ラットを3群に分け治療試験を行った。第1群には, 菌接種8時間後に25mg/kgの薬剤を投与, 翌日より同量を日に2回, 計5回投与した。第2群には同様の投与方法で計11回, また第3群には37.5mg/kgを計5回各々投与した。各群5~7匹を使用した。薬剤最終投与の翌日開胸し, 心臓からカテーテルを注意深く取り出し, 表面に形成された vegetation (疣贅)中の生菌数を測定した。Vegetation を秤量した後ホモジナイズし, 磷酸緩衝生理食塩

水(PBS)で希釈し, Heart infusion agar (HIA)混濁法にて生菌数を測定し, 1g当たりのCFUで表示した。比較対照薬剤として CEX および CCL を用いた。

b) 感染性心内膜炎惹起ラットにおける血中薬剤濃度の測定

a) の方法に準じて感染を惹起し, 37.5mg/kgで治療を行った際の第1回目投与薬剤の血中濃度推移を検討した。すなわち, 各薬剤投与後1群3匹の頸静脈より経時的に0.6mlずつ採血し, 遠心操作により血清を分取, Bioassay 法で薬剤濃度を測定した。

#### 4) 皮下感染症に対する治療試験

接種菌として *S. aureus* 3-1248株, 4-1302株, または4-1308株の3株を用い, 田所の方法<sup>4)</sup>に従い, マウスに麻酔を施した後, 正中線より右の背部皮下にPBSで希釈した菌液0.2mlを接種することにより感染を惹起せしめた。接種菌量は各々  $3.2 \times 10^6$  CFU,  $2.6 \times 10^6$  CFU,  $4.0 \times 10^6$  CFUとした。薬剤投与は菌接種1時間後に1回行った。菌接種48時間後に屠殺し, 菌接種部の上皮を静かに剥がして形成された膿瘍の長径と短径を測定し, その平方を膿瘍サイズとして表示した。各群5匹を使用した。比較対照薬剤として CEX, CCL および AMPC を用いた。

#### 5) 子宮内感染症における評価

##### a) 感染症の作製と治療試験

接種菌として *E. coli* PYO 252株を用い, NISHIKAWA らの方法<sup>5)</sup>に準じて感染症を作製した。すなわち, 発情前期にある雌ラットを, 精管を切除した雄ラットのケージに一夜入れ, 交尾刺激により偽妊娠を誘起せしめた。産垢検査により偽妊娠5ないし6日目と判断されたものを麻酔し, 正中切開により開腹して露出した子宮角を分岐部で二重結紮した後, 卵管子宮移行部より27Gの注射針を用いて子宮角内腔に菌液0.025ml ( $2.5 \times 10^6$  CFU)ずつを注入した。菌接種後, 針を抜き去ると同時に刺入点の子宮体側で結紮を施し, 菌液の漏出を防ぎ閉腹した。

薬剤は50mg/kgを菌接種2日後より1日2回投与した。5, 7, 9回の各薬剤投与を終えたラット各2匹から麻酔下で子宮を取り出した。滅菌PBSで洗浄した後, 左右の子宮角分岐部を鉗圧し, 子宮内容の流出を防いだ上で両子宮角を切り離した。1mlの滅菌PBSを卵管子宮移行部より注入して子宮内腔を洗浄し, 洗浄液中の生菌数を普通寒天培地混濁法にて算定し, 子宮当たりのCFUで表示した。比較対照薬剤として CCL を用いた。

## b) ラット子宮内薬剤濃度の測定

感染症の作製時と同様の方法で子宮角分岐部と卵管子宮移行部を結紮したラットを用いた。50mg/kgの各薬剤を1 mlとして投与した後、経時的に各薬剤投与群から任意に2匹を抽出し、麻酔下で子宮を取り出した。左右の子宮角を結紮部分のすぐ外側で切り離し、卵管子宮移行部側の結紮部分のすぐ外側で卵巣を切り離した。両子宮角をハサミで切り刻み、各々を2mlの滅菌PBSの入った試験管に入れた。ホモジナイザーで乳剤にした後、その遠心上清中の薬剤濃度をBioassay法で測定した。子宮内濃度は子宮1個当たりの薬剤の $\mu\text{g}$ 量で示した。

## 6) 上行性尿路感染症における評価

## a) 感染症の作製と治療試験

接種菌として *E. coli* PYO252株を用い、尾花らの方法<sup>6)</sup>に準じて感染症を作製した。すなわち、前日より約18時間絶水したマウスを麻酔下で強制的に排尿させ、尿道口周辺を70%アルコールで消毒した後、先端を丸めた1/3注射針装着の注射器を用いてPBSで希釈した菌液0.1ml ( $1 \times 10^8$  CFU)を経尿道口的に膀胱内に接種した。薬剤投与は菌接種4時間後に1回行った。薬剤投与20時間後に屠殺し、無菌的に両腎臓を取り出し、2 mlのTSBを加えてホモジナイザーで均一な乳剤を作製した。ドリガルスキー改良培地(BTB, 栄研化学)上で生菌数を測定し、両腎臓当たりのCFUで示した。各群6匹を使用した2回の実験成績を集計した。比較対照薬剤としてCEXおよびCCLを用いた。

## b) 上行性尿路感染症惹起マウスにおける腎臓内薬剤濃度の測定

a)の方法に準じて感染、治療を行った際の50mg/kgの薬剤投与群での腎臓内薬剤濃度の推移を測定した。すなわち、各薬剤投与後、経時的に各群より2~3匹を任意抽出し、腎臓を摘出してプールした。重量を測定後、その2倍量のPBSを加えホモジナイザーで乳剤にした後、その遠心上清中の薬剤濃度をBioassay法で測定した。腎臓内濃度は腎臓1g中の薬剤の $\mu\text{g}$ 量で示した。

## 7) 肺内感染症における評価

## a) 感染症の作製と治療試験

接種菌として *K. pneumoniae* 1204株、または2785株の2株を用い、PENNINGTONら<sup>7)</sup>の方法に準じて感染症を作製した。すなわち、麻酔下でマウスの上部気道付近を切開して気道を露出せしめ、気管支内に菌液0.025ml ( $5 \times 10^8$  CFU/mouse)を注入接種した。菌接種5時間後に第1回目の薬剤投与を行い、翌日より3日間、2回/日、計7回連続投与した。治療効果は感染後

14日目の死亡率で判定した。各群10匹を使用した。比較対照薬剤としてCEXおよびCCLを用いた。

## b) 肺内感染症惹起マウスにおける肺内薬剤濃度の測定

a)の方法に準じて *K. pneumoniae* 1204株を感染、治療を行った際の100mg/kgの薬剤2回目投与後の肺内薬剤濃度推移を測定した。すなわち、各薬剤投与後、経時的に各群より2~3匹を任意抽出し、肺を摘出してプールした。重量を測定後、その2倍量のPBSを加えホモジナイザーで乳剤にした後、その遠心上清中の薬剤濃度をBioassay法で測定した。肺内濃度は肺1g中の薬剤の $\mu\text{g}$ 量で示した。

## III. 成績

## 1) マウス腹腔内感染症

## a) 治療効果

結果をTable 1 a~dに示した。グラム陽性菌感染に対するCS-807の治療効果は、 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生性の *S. aureus* で比較薬剤より劣ったものの、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株ではCCL, AMPCより優った。*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 感染に対する治療効果も優れていた。*E. faecalis*, *B. cereus* 感染に対しては無効であった。

グラム陰性菌では、*E. coli* 感染に対してCFTと同等、その他の比較薬剤より良好な治療効果を示した他、*C. freundii*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morgani* 感染に対してはすべて比較他薬剤より優れた治療効果を示した。

*P. aeruginosa* 感染に対しては他薬剤と同様無効であった。

## b) 血中薬剤濃度推移

結果をFig. 1とTable 2に示した。CS-807は50mg/kg投与15分後に39.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最高血中濃度に達した。T1/2は0.68hrであった。CEX, CCLは共に投与15分後に最高血中濃度に達し、その値は各々43.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 29.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、T1/2は共に0.45hrであった。CFTとAMPCの血中濃度は投与30分後に最高値に達し、各々45.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 10.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、T1/2は各々0.66hr, 0.44hrであった。

## 2) ラット感染性心内膜炎

## a) 治療効果

結果をFig. 2に示した。Vegetation中の生菌数は無処置control群で $10^9$  CFU/g以上に達したのに対し、25mg/kgのCS-807 3回投与群で $3 \times 10^4$  CFU/g, 37.5mg/kg 3回投与群で $10^3$  CFU/gと著しく減少し

Table 1-a. *In vivo* antibacterial activities of CS-807  
- Therapeutic effects on intraperitoneal infections in mice -

Bacteria (cells/mouse)	Drugs	MIC ( $10^6$ ) ( $\mu$ g/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose) (95% confidence limit)	Bacteria (cells/mouse)	Drugs	MIC ( $10^6$ ) ( $\mu$ g/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose) (95% confidence limit)
<i>S. aureus</i> Smith ( $3.0 \times 10^6$ ) (+)*	CS-807	3.13	6.83 ( 5.27- 8.89 )	<i>S. aureus</i> 4-1043** ( $4.0 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	1.56	23.9 ( 18.2 - 31.3 )
	CEX	1.56	0.12 ( 0.08- 0.19 )		CEX	3.13	13.8 ( 11.7 - 16.3 )
	CFT	0.39	0.06 ( 0.04- 0.09 )		CFT	-	-
	CCL	0.78	0.03 ( 0.02- 0.06 )		CCL	1.56	35.9 ( 25.6 - 50.4 )
	AMPC	0.10	0.08 ( 0.05- 0.12 )		AMPC	1.56	>100
<i>S. aureus</i> 560** ( $1.6 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	1.56	16.1 ( 11.9 - 21.6 )	<i>E. faecalis</i> 640 ( $4.6 \times 10^5$ ) (+)	CS-807	>100	>100
	CEX	3.13	23.9 ( 18.2 - 31.3 )		CEX	100	>100
	CFT	1.56	44.8 ( 30.1 - 66.8 )		CFT	25.0	>100
	CCL	3.13	89.6 ( 60.1 - 134 )		CCL	50.0	>100
	AMPC	1.56	>100		AMPC	0.39	23.4 ( 15.6 - 35.1 )
<i>S. aureus</i> 31** ( $1.8 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	3.13	12.5 ( 10.2 - 15.1 )	<i>S. pneumoniae</i> 2132 ( $1.8 \times 10^5$ ) (+)	CS-807	0.012	0.35 ( 0.25- 0.51 )
	CEX	3.13	2.97 ( 1.73- 5.12 )		CEX	3.13	19.8 ( 13.3 - 29.2 )
	CFT	0.78	0.86 ( 0.62- 1.19 )		CFT	0.05	0.36 ( 0.24- 0.54 )
	CCL	1.56	2.58 ( 1.54- 4.31 )		CCL	0.10	1.69 ( 1.14- 2.52 )
	AMPC	0.78	20.1 ( 9.03- 44.8 )		AMPC	<0.006	0.11 ( 0.06- 0.16 )
<i>S. aureus</i> 4-1011** ( $3.0 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	1.56	17.3 ( 14.0 - 21.5 )	<i>S. pyogenes</i> 1412 ( $7.7 \times 10^6$ ) (+)	CS-807	<0.006	0.22 ( 0.09- 0.53 )
	CEX	1.56	12.6 ( 11.2 - 15.0 )		CEX	0.39	0.50 ( 0.40- 0.70 )
	CFT	-	-		CFT	0.012	0.02 ( 0.01- 0.02 )
	CCL	1.56	33.7 ( 27.1 - 42.0 )		CCL	0.05	0.20 ( 0.16- 0.30 )
	AMPC	0.78	>100		AMPC	<0.006	0.07 ( 0.06- 0.09 )
<i>S. aureus</i> 458 ( $5.9 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	3.13	15.7 ( 12.6 - 19.6 )	<i>B. cereus</i> IID871 ( $1.6 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	50.0	>100
	CEX	3.13	2.74 ( 2.15- 3.48 )		CEX	3.13	29.1 ( 20.9 - 40.5 )
	CFT	0.78	0.38 ( 0.31- 0.47 )		CFT	0.20	4.26 ( 3.47- 5.24 )
	CCL	1.56	0.78 ( 0.64- 0.95 )		CCL	3.13	31.5 ( 20.9 - 47.5 )
	AMPC	0.10	0.30 ( 0.24- 0.36 )		AMPC	>100	>100

\* : Mucin (+) or (-)

\*\* :  $\beta$ -lactamase producing *S. aureus*

Table 1-b *In vivo* antibacterial activities of CS-807  
- Therapeutic effects on intraperitoneal infections in mice -

Bacteria (cells/mouse)	Drugs	MIC ( $10^6$ ) ( $\mu\text{g/ml}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose) (95% confidence limit)	Bacteria (cells/mouse)	Drugs	MIC ( $10^6$ ) ( $\mu\text{g/ml}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose) (95% confidence limit)
<i>E. coli</i> 704 ( $1.1 \times 10^7$ ) (-)*	CS-807	0.20	1.54 ( 1.11- 2.14 )	<i>E. coli</i> 154 ( $2.4 \times 10^5$ ) (+)	CS-807	0.20	2.14 ( 1.49- 3.07 )
	CEX	3.13	19.6 ( 15.7- 24.5 )		CEX	6.25	26.8 ( 20.4- 35.3 )
	CFT	0.78	0.51 ( 0.32- 0.81 )		CFT	3.13	9.16 ( 5.72- 14.7 )
	CCL	0.78	3.41 ( 2.06- 5.62 )		CCL	1.56	23.2 ( 15.6- 34.4 )
	AMPC	3.13	19.0 ( 12.0- 25.0 )		AMPC	>100	>100
<i>E. coli</i> 609 ( $2.3 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	0.39	12.5 ( 7.50- 20.9 )	<i>C. freundii</i> 1231 ( $7.2 \times 10^6$ ) (+)	CS-807	3.13	5.62 ( 3.39- 9.32 )
	CEX	6.25	100 ( 71.5- 140 )		CEX	25.0	>100
	CFT	6.25	>100		CFT	3.13	7.66 ( 5.99- 9.81 )
	CCL	6.25	>100		CCL	6.25	55.0 ( 39.7- 76.2 )
	AMPC	>100	>100		AMPC	12.5	>100
<i>E. coli</i> 321 ( $2.5 \times 10^5$ ) (+)	CS-807	0.39	2.02 ( 1.65- 2.48 )	<i>C. freundii</i> 1437 ( $1.1 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	3.13	11.4 ( 8.82- 14.8 )
	CEX	12.5	23.9 ( 18.2- 31.3 )		CEX	25.0	>100
	CFT	1.56	0.80 ( 0.60- 1.05 )		CFT	3.13	15.3 ( 12.3- 19.0 )
	CCL	1.56	3.18 ( 2.60- 3.89 )		CCL	6.25	>100
	AMPC	6.25	36.8 ( 29.6- 45.7 )		AMPC	25.0	>100
<i>E. coli</i> 313 ( $3.2 \times 10^5$ ) (+)	CS-807	0.20	2.14 ( 1.49- 3.07 )	<i>K. oxytoca</i> 2775 ( $2.2 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	0.20	1.21 ( 0.82- 1.78 )
	CEX	3.13	14.7 ( 9.88- 21.7 )		CEX	6.25	18.1 ( 14.9- 22.0 )
	CFT	0.78	1.47 ( 1.18- 1.82 )		CFT	1.56	5.39 ( 2.86- 10.1 )
	CCL	0.78	1.83 ( 1.23- 2.72 )		CCL	0.78	3.91 ( 2.97- 5.16 )
	AMPC	3.13	30.6 ( 24.6- 38.0 )		AMPC	50.0	>100
<i>E. coli</i> 248 ( $2.7 \times 10^5$ ) (+)	CS-807	0.20	2.28 ( 1.59- 3.27 )	<i>K. oxytoca</i> 2107 ( $2.1 \times 10^7$ ) (+)	CS-807	1.56	2.19 ( 1.67- 2.89 )
	CEX	6.25	29.7 ( 22.4- 39.3 )		CEX	12.5	81.6 ( 63.6- 105 )
	CFT	0.78	1.00 ( 0.72- 1.41 )		CFT	25.0	>100
	CCL	0.78	3.49 ( 2.09- 5.83 )		CCL	12.5	>100
	AMPC	3.13	30.6 ( 23.0- 40.8 )		AMPC	>100	>100

\* : Mucin (+) or (-)

Table 1-c. *In vitro* antibacterial activities of CS-807  
- Therapeutic effects on intraperitoneal infections in mice -

Bacteria (cells/mouse)	Drugs	MIC (10 <sup>6</sup> ) (μg/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose) (95% confidence limit)	Bacteria (cells/mouse)	Drugs	MIC (10 <sup>6</sup> ) (μg/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose) (95% confidence limit)
<i>K. pneumoniae</i> 8 (1.0 × 10 <sup>6</sup> ) (+)*	CS-807	0.10	1.16 ( 0.72-1.88)	<i>E. aerogenes</i> 160 (6.8 × 10 <sup>6</sup> ) (+)	CS-807	1.56	1.03 ( 0.52-2.04)
	CEX	6.25	19.8 (16.2-24.3)		CEX	50.0	>100
	CFT	1.56	8.10 ( 5.78-11.3)		CFT	6.25	6.25 ( 6.25-6.26)
	CCL	1.56	9.28 ( 7.43-11.6)		CCL	12.5	17.3 ( 7.33-40.9)
	AMPC	>100	>100		AMPC	>100	81.3 ( 57.4-115 )
<i>K. pneumoniae</i> 289 (2.0 × 10 <sup>6</sup> ) (+)	CS-807	0.20	3.26 ( 2.67-3.97)	<i>S. marcescens</i> 1850 (5.0 × 10 <sup>5</sup> ) (+)	CS-807	0.39	5.89 ( 3.68-9.44)
	CEX	12.5	23.0 (17.0-31.0)		CEX	>100	50.0 (30.0-83.4)
	CFT	3.13	8.53 ( 6.94-10.5)		CFT	>100	>100
	CCL	3.13	11.8 ( 9.68-14.4)		CCL	>100	70.7 (54.8-91.3)
	AMPC	>100	>100		AMPC	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i> 866 (3.5 × 10 <sup>7</sup> ) (+)	CS-807	0.20	0.84 ( 0.12-5.92)	<i>P. vulgaris</i> 1413 (1.2 × 10 <sup>6</sup> ) (+)	CS-807	0.78	9.28 ( 7.44-11.6)
	CEX	>100	40.9 (32.3-51.9)		CEX	>100	>100
	CFT	1.56	14.6 ( 6.07-35.0)		CFT	>100	>100
	CCL	>100	19.5 (13.3-28.7)		CCL	>100	>100
	AMPC	>100	>100		AMPC	>100	>100
<i>E. aerogenes</i> 100 (5.2 × 10 <sup>6</sup> ) (+)	CS-807	3.13	3.67 ( 2.96-4.56)	<i>P. vulgaris</i> 1417 (5.3 × 10 <sup>5</sup> ) (+)	CS-807	0.10	2.40 ( 1.86-3.10)
	CEX	50.0	>100		CEX	>100	>100
	CFT	12.5	26.6 (19.4-36.4)		CFT	>100	>100
	CCL	25.0	>100		CCL	>100	99.5 (43.7-227)
	AMPC	>100	>100		AMPC	>100	>100
<i>E. aerogenes</i> 687 (3.1 × 10 <sup>6</sup> ) (+)	CS-807	1.56	1.60 ( 0.96-2.67)	<i>P. mirabilis</i> 1262 (1.4 × 10 <sup>7</sup> ) (+)	CS-807	0.025	0.25 ( 0.21-0.32)
	CEX	100	>100		CEX	6.25	30.1 (20.8-43.4)
	CFT	6.25	5.63 ( 2.34-13.5)		CFT	1.56	0.51 ( 0.35-0.74)
	CCL	12.5	25.3 (15.2-42.0)		CCL	6.25	4.50 ( 2.28-8.86)
	AMPC	>100	25.3 (20.6-31.1)		AMPC	0.78	2.17 (1.47-3.19)

\* : Mucin (+) or (-)

Table 1-d *In vivo* antibacterial activities of CS-807  
- Therapeutic effects on intraperitoneal infections in mice -

Bacteria (cells/mouse)	Drugs	MIC (10 <sup>6</sup> ) ( $\mu$ g/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose) (95% confidence limit)	Bacteria (cells/mouse)	Drugs	MIC (10 <sup>6</sup> ) ( $\mu$ g/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose) (95% confidence limit)
<i>P. rettgeri</i> 1115 (3.0×10 <sup>7</sup> ) (+)*	CS-807	<0.006	7.82 ( 3.68-16.6 )	<i>M. morganii</i> 822 (8.0×10 <sup>5</sup> ) (+)	CS-807	0.20	5.16 ( 4.01- 6.63)
	CEX	25.0	>100		CEX	>100	>100
	CFT	0.05	>100		CFT	6.25	>100
	CCL	3.13	>100		CCL	50.0	>100
	AMPC	0.78	>100		AMPC	>100	>100
<i>P. rettgeri</i> 1123 (6.1×10 <sup>7</sup> ) (+)	CS-807	0.025	0.53 ( 0.41- 0.68)	<i>P. aeruginosa</i> 1008 (1.8×10 <sup>6</sup> ) (-)	CS-807	>100	>100
	CEX	50.0	>100		CEX	>100	>100
	CFT	0.78	>100		CFT	>100	>100
	CCL	25.0	>100		CCL	>100	>100
	AMPC	12.5	>100		AMPC	>100	>100
<i>M. morganii</i> 168 (8.2×10 <sup>5</sup> ) (+)	CS-807	0.20	2.45 ( 0.80- 7.48)	* : Mucin (+) or (-)			
	CEX	>100	>100				
	CFT	12.5	87.6 (55.0 -139 )				
	CCL	100	>100				
	AMPC	100	22.7 (17.8 -28.8 )				

Fig. 1 Serum levels of CS-807, CEX, CFT, CCL and AMPC in mice.

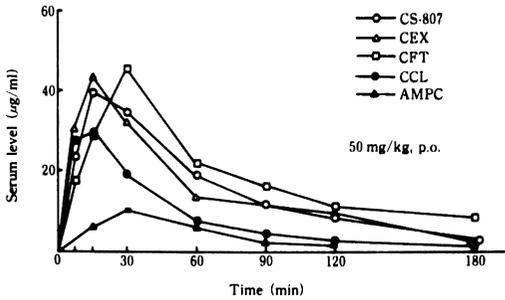


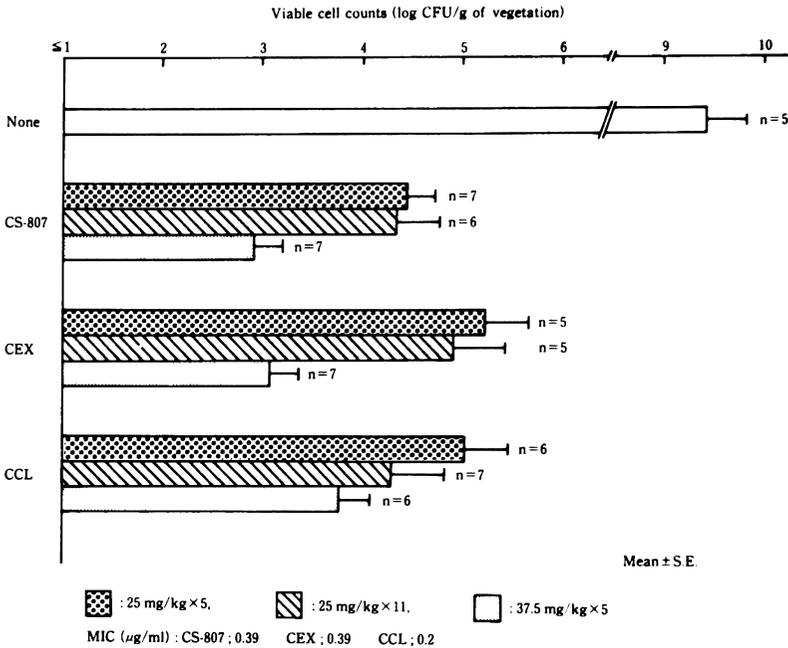
Table 2 Pharmacokinetic parameters of CS-807, CEX, CFT, CCL and AMPC after oral administration of 50 mg/kg in normal mice sera

Drug	Tmax (hr)	Cmax (µg/ml)	T1/2 (hr)	AUC (µg/hr/ml)
CS-807	0.25	39.6	0.68	45.9
CEX	0.25	43.3	0.45	44.5
CFT	0.50	45.5	0.66	55.6
CCL	0.25	29.3	0.45	24.2
AMPC	0.50	10.5	0.44	10.5

Five samples were pooled for 1 group

Fig. 2 *In vivo* antibacterial activities of CS-807.

—Therapeutic effects on *S.aureus*-induced infective endocarditis models in rats—



Mean  $\pm$  S.E.

: 25 mg/kg  $\times$  5, 
  : 25 mg/kg  $\times$  11, 
  : 37.5 mg/kg  $\times$  5  
 MIC ( $\mu$ g/ml) : CS-807 ; 0.39 CEX ; 0.39 CCL ; 0.2

た。CS-807投与群では CCL, CEX 投与群に比べ、生菌数減少の程度がやや大であったが有意差は認められなかった。

b) 感染性心内膜炎惹起ラットでの血中薬剤濃度推移結果を Fig. 3 と Table 3 に示した。3 薬剤とも投与約 1 時間後に最高血中濃度に達し、その値は CS-807 で  $9.75 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$ , CCL  $7.03 \pm 1.19 \mu\text{g/ml}$ , CEX では  $8.65 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$  であった。

3) マウス皮下感染症に対する治療効果

結果を Table 4 に示した。被検 *S. aureus* 3 菌株による皮下感染に対し CS-807 はいずれの場合も良好な治療効果を示した。 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生性の 4-1302 株

に対する効果は AMPC よりやや劣ったものの、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株である 4-1248, 4-1308 に対しては最良の治療効果を示した。

4) ラット子宮内感染症

a) 治療効果

結果を Fig. 4 に示した。CS-807 5 回投与群, 9 回投与群での子宮内菌数は無処置群のそれと比べそれぞれ約 1/10, 1/100 に減少し、その治療効果は CCL より優れていた。

b) ラット子宮内薬剤濃度推移

結果を Fig. 5 と Table 5 に示した。CS-807 投与群では投与 1.5 時間後に子宮内濃度は最高値  $2.2 \mu\text{g/子宮}$

Fig. 3 Serum levels of CS-807, CEX and CCL in rats with infectious endocarditis.

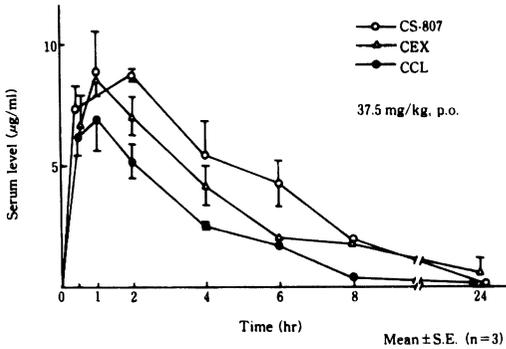


Table 3 Pharmacokinetic parameters of CS-807, CEX and CCL after oral administration of 37.5 mg/kg in sera of rats with infectious endocarditis

Drug	Tmax (hr)	Cmax (µg/ml)	T1/2 (hr)	AUC (µg/hr/ml)
CS-807	1.67±0.33	9.75±1.03	5.71±2.22	59.9±6.20
CEX	1.00±0.00	8.65±0.59	5.81±2.95	54.7±6.27
CCL	0.83±0.17	7.03±1.19	2.50±0.27	27.9±2.91

Mean ± S.E. (n=3)

Table 4 *In vivo* antibacterial activities of CS-807 - Therapeutic effects on *S.aureus*-induced subcutaneous infections in mice -

Strain (cells/mouse)	β-lactamase	Drug dose (mg/mouse)	Size of abscess (mm <sup>2</sup> )				
			Control	CS-807	CEX	CCL	AMPC
<i>S.aureus</i> 3-1248 (3.2×10 <sup>6</sup> )	( + )	2		0	7.4 ± 1.4**	14.1 ± 1.5**	39.4 ± 12.0**
		1		0	13.9 ± 6.8	24.3 ± 7.9**	46.4 ± 8.0**
		0.5		6.2 ± 1.7*	12.6 ± 4.1	38.6 ± 9.1**	38.5 ± 6.1**
		0	88.4 ± 26.3**				
<i>S.aureus</i> 4-1302 (2.6×10 <sup>6</sup> )	( - )	2		21.7 ± 10.5	36.0 ± 5.7	28.8 ± 6.6	6.7 ± 3.2
		1		23.0 ± 1.5	33.6 ± 3.1**	40.4 ± 12.3	13.5 ± 2.2**
		0.5		22.6 ± 3.5	55.4 ± 19.0	76.3 ± 23.6	22.3 ± 3.6
		0	143.8 ± 23.5**				
<i>S.aureus</i> 4-1308 (4.0×10 <sup>6</sup> )	( + )	2		16.3 ± 1.7	47.7 ± 15.9	41.7 ± 3.6**	115.0 ± 22.7**
		1		25.0 ± 1.6	40.9 ± 9.2	71.8 ± 7.8**	142.4 ± 56.6
		0.5		35.1 ± 3.2	55.9 ± 5.7**	56.2 ± 12.4	124.6 ± 20.4**
		0	169.8 ± 38.3**				

\*: Mean ± S.E. \*\*: Statistically significant (p < 0.05) compared with CS-807 group.

MIC (µg/ml) : *S.aureus* 3-1248: CS-807; 1.56, CEX; 1.56, CCL; 0.78, AMPC; 0.78

*S.aureus* 4-1302: CS-807; 1.56, CEX; 3.13, CCL; 1.56, AMPC; 0.20

*S.aureus* 4-1308: CS-807; 1.56, CEX; 3.13, CCL; 1.56, AMPC; 0.78

に達した。CCL投与群では投与1時間後に最高濃度に達したが、その値は0.56µg/子宮と低値であった。T1/2は各々0.26hr, 0.31hrであった。

5) マウス上行性尿路感染症

a) 治療効果

結果を Fig. 6 に示した。CS-807投与群では、いずれ

Fig. 4 *In vivo* antibacterial activities of CS-807. - Therapeutic effects on *E.coli*-induced uterus infections in rats -

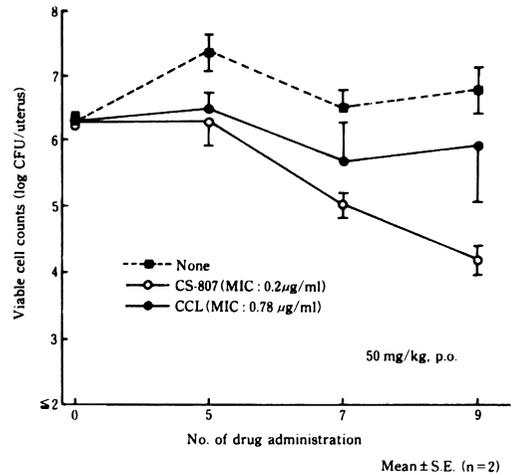


Fig. 5 Uterus levels of CS-807 and CCL in rats.

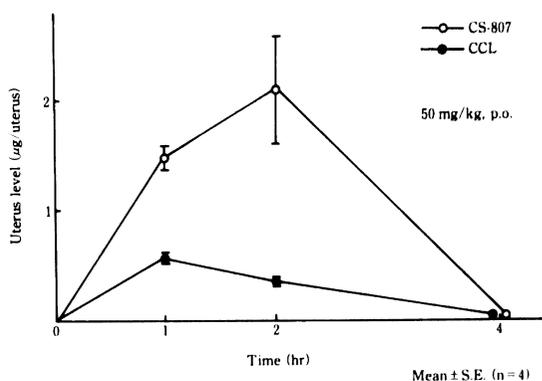


Table 5 Pharmacokinetic parameters of CS-807 and CCL after oral administration of 50 mg/kg in uteruses of normal rats

Drug	Tmax (hr)	Cmax (µg/U*)	T1/2 (hr)	AUC (µg/hr/U)
CS-807	1.50 ± 0.29	2.20 ± 0.45	0.26 ± 0.00	4.60 ± 0.67
CCL	1.00 ± 0.00	0.56 ± 0.50	0.31 ± 0.00	1.08 ± 0.07

\* : Uterus  
Mean ± S.E. (n = 4)

の投与量においても無処置 control 群に比べ有意 ( $P < 0.05$ ) の腎臓内生菌数の減少が認められた。CS-807 投与群は CCL, CEX 投与群より良好な治療成績を示したが、有意差は 50mg/kg での治療成績で CEX 群との間に認められたのみであった。

b) 上行性尿路感染症惹起マウスでの腎臓内薬剤濃度推移

結果を Fig. 7 と Table 6 に示した。被検 3 薬剤とも投与 15~30 分後には最高濃度に達し、その値は CEX で 183.3 µg/g と最も高く、次いで CCL 105.3 µg/g、CS-807 では 46.6 µg/g であった。投与 2 時間後でもその濃度は CEX で 46.0 µg/g, CCL 13.1 µg/g, CS-807 では 15.6 µg/g と高値を示していた。

6) マウス肺内感染症

a) 治療効果

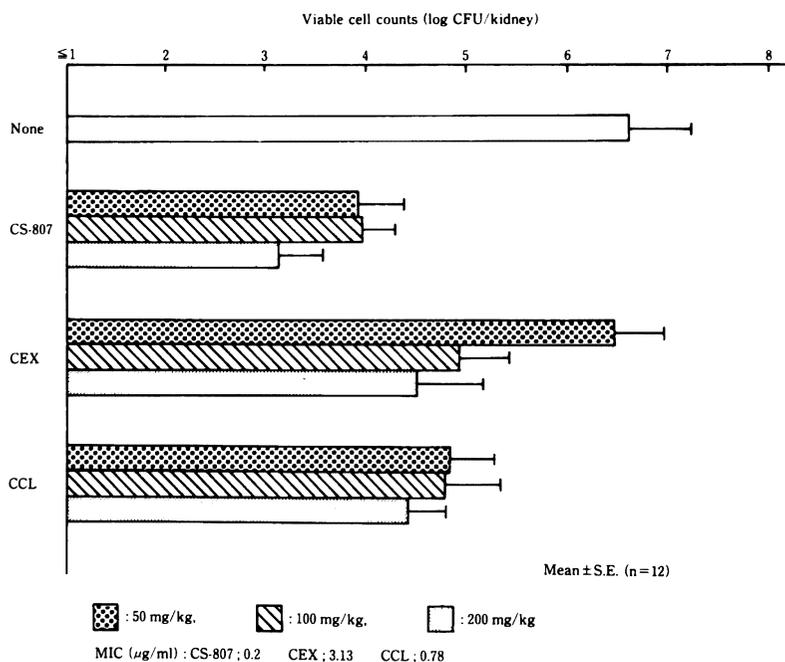
結果を Table 7 に示した。被検 *K. pneumoniae* 2 菌株による肺内感染症に対し CS-807 はいずれの場合にも CCL, CEX より優れた治療効果を示した。

b) 肺内感染症惹起マウスでの肺内薬剤濃度推移

結果を Fig. 8 と Table 8 に示した。CS-807 は CEX, CCL に比べ肺内薬剤移行が良好で、50mg/kg 投与後 15, 30 分で各々 14.5 µg/g の最高薬剤濃度を示

Fig. 6 *In vivo* antibacterial activities of CS-807.

— Therapeutic effects on *E. coli*-induced urinary tract infections mice —



Mean ± S.E. (n = 12)

▨ : 50 mg/kg. ▩ : 100 mg/kg. □ : 200 mg/kg

MIC (µg/ml) : CS-807; 0.2 CEX; 3.13 CCL; 0.78

Fig. 7 Kidney levels of CS-807, CEX and CCL in mice with urinary tract infection.

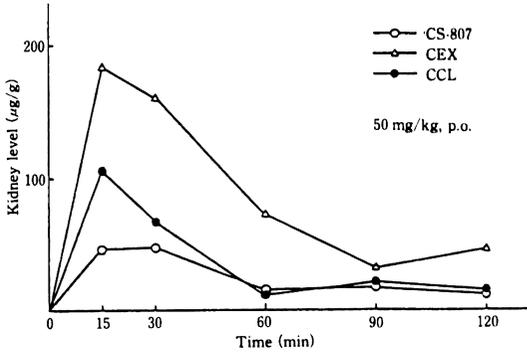


Fig. 8 Lung levels of CS-807, CEX and CCL in mice with lung infection.

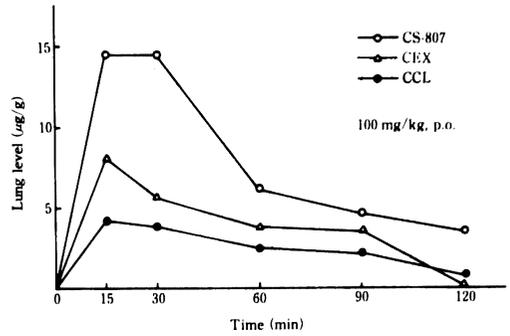


Table 6 Pharmacokinetic parameters of CS-807, CEX and CCL after oral administration of 50 mg/kg in kidneys of mice with urinary tract infection

Drug	Tmax (hr)	Cmax (µg/g)	T1/2 (hr)	AUC (µg/hr/g)
CS-807	0.50	46.6	0.90	63.3
CEX	0.25	105.3	0.72	201.3
CCL	0.25	183.3	0.65	81.6

Kidneys from 2-3 mice were pooled for 1 group

Table 8 Pharmacokinetic parameters of CS-807, CEX and CCL after oral administration of 100 mg/kg in lungs of mice with lung infection

Drug	Tmax (hr)	Cmax (µg/g)	T1/2 (hr)	AUC (µg/hr/g)
CS-807	0.50	14.5	0.78	18.9
CEX	0.25	8.10	1.08	12.0
CCL	0.25	4.20	0.80	6.20

Lungs from 2-3 mice were pooled for 1 group

Table 7 *In vivo* antibacterial activities of CS-807 - Therapeutic effects on *K.pneumoniae*-induced lungs infections in mice -

Strain (cells/mouse)	Drug dose (mg/mouse/dose)	Mortality (%)*			
		Control	CS-807	CEX	CCL
<i>K.pneumoniae</i> 1204 (5.0×10 <sup>5</sup> )	2		0	70**	40**
	1		0	96**	50**
	0.5		50	90**	80
	0	100**			
<i>K.pneumoniae</i> 2785 (5.0×10 <sup>5</sup> )	2		10	100**	70**
	1		40	100**	70
	0.5		50	100**	100**
	0	100**			

\* : 14 days after infection

\*\* : Statistically significant (p<0.05) compared with CS-807 group.  
 MIC (µg/ml) : *K.pneumoniae* 1204 : CS-807 ; 0.05, CEX ; 1.56, CCL ; 0.39  
*K.pneumoniae* 2785 : CS-807 ; 0.10, CEX ; 3.13, CCL ; 0.78

した。T1/2は0.78hrであった。CEX, CCLでは投与15分後に各々4.2 $\mu$ g/g, 8.1 $\mu$ g/gの最高肺内濃度に達し, T1/2は各々1.08, 0.80hrであった。

#### IV. 考 察

グラム陽性菌, 陰性菌の13種32株を用いたマウス腹腔内感染に対し, CS-807は幅広く良好な治療効果を示したが, *E. faecalis*, *B. cereus*, *P. aeruginosa* 感染に対しては無効であり, 本剤の *in vitro* 抗菌スペクトラム<sup>8)</sup>と矛盾しない成績であった。*S. aureus* 6菌株感染に対してCS-807は比較的安定した治療効果を示した。 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生性の *S. aureus* に対する効果は比較薬剤より劣ったものの,  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株に対してはCEXを除く他薬剤よりも優れる傾向を示した。この傾向は *S. aureus* を用いたマウス実験的皮下感染症に対する治療効果でより顕著に認められた。また, 用いた6株に対するCS-807のED<sub>50</sub>値が6.83~23.9mg/kgの比較的狭い範囲に分布したのに対し, CCLでは0.03~89.6mg/kg, AMPCでは0.30~>100mg/kgと広範囲にバラツキを見せ,  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生株に対する *in vivo* 効果と産生株に対するそれとの間に大きな開きがあることが明らかとなった<sup>9)</sup>。これらの事実は, 臨床より分離される *S. aureus* の80%近くが $\beta$ -ラクタマーゼ産生株であるという昨今の状況を考える時非常に興味深く, CS-807が $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *S. aureus* 感染症に対しても安定した臨床効果を発揮することを期待させるものであった。

グラム陰性菌感染に対しては全般的傾向として比較薬剤より優れた治療効果を示した。特に, *C. freundii*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *M. morgani* に対しては他剤をはるかに上回る優れた治療効果を示し, 他剤に耐性の *E. coli* に対しても良好な成績を示した。この原因として, CS-807の基本的抗菌力と共に薬剤の体内動態の影響が考えられるが, マウスでの血清中薬剤濃度はAMPCとCCLが比較的low値を示したが, CS-807, CEX, CFTはほぼ同等で, CS-807の *in vivo* での幅広い優れた抗菌力が示唆された。

*S. aureus* を用いたラット心内膜炎に対してCS-807はCEX, CCLと同等あるいはそれ以上の治療効果を示した。MICでの評価においてCS-807と同程度の抗菌力を有するCEXがほぼ同様の血中濃度推移を示した一方, やや優れた抗菌力を有するCCLが低い血中濃度推移を示したことから, これら薬剤の本感染症に対する治療効果から類推される *in vivo* 抗菌力はほぼ同等と推察された。

*E. coli* によるラット子宮内感染に対してCS-807はCCLより優れた治療効果を示した。CS-807の本感染に対する治療成績は, 本菌に対するMIC値(0.2 $\mu$ g/ml)および本菌によるマウス腹腔内感染に対する治療効果(ED<sub>50</sub>: 2.6mg/kg)から予想されたほど良好なものではなかったが, 館野ら<sup>11)</sup>による本感染に対するセファロsporin系薬剤の評価においても同様の結果が得られており, 感染局所への薬剤の移行の不十分さと共に, 本実験系の特殊性が原因の一つとして考えられ, 他薬剤との比較においては良好な成績であったと思われる。

*E. coli* を用いたマウス上行性尿路感染に対するCS-807の治療効果はCEX, CCLと同等もしくはそれ以上であった。各薬剤がいずれの場合も投与2時間後まで感染菌に対するMIC値をはるかに上回る腎臓内濃度を維持したにもかかわらず, 薬剤投与20時間後の腎臓内生菌数はCS-807の4 mg/kg投与群以外すべて10<sup>4</sup>を下回らなかった。この系における菌の定着, 増殖部位は未だ明確なものではなく, 高濃度の薬剤に接触しない部位での菌の存在や, 尿中での生体防御因子の機能低下<sup>10)</sup>等が考えられた。

*K. pneumoniae* 2株を用いたマウス肺内感染に対するCS-807の治療効果も良好であった。CS-807の肺への移行は良好で, 臨床におけるこの領域の感染症に対する効果を期待させる成績であった。

#### 文 献

- 1) SUGAWARA, S.; M. IWATA, M. TAJIMA, T. MAGARIBUCHI, H. YANAGISAWA, H. NAKAO, J. KUMAZAWA & S. KUWAHARA: CS-807, a new orally active cephalosporin. I. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. Program Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 26th. abstr. no. 592, 1986
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) SANTORS, J.; M. E. LEVISON: Rat model of experimental endocarditis. Infection and Immunity 19: 915~918, 1978
- 4) 田所一郎: ブドウ球菌のマウス皮下感染実験法. モダンメディア 13: 110~118, 1967
- 5) NISHIKAWA, Y.; T. BABA & T. IMORI: Effect of the estrous cycle on uterine infection induced by *Escherichia coli*. Infection and Immunity 43: 678~683, 1984

- 6) 尾花芳樹, 折笠義則, 西野武志, 谷野輝雄:  
*Acinetobacter calcoaceticus* に関する研究 第4報  
マウス実験的尿路感染症について, *Chemotherapy*  
30: 996~1003, 1982
- 7) PENNINGTON, J. E.; R. M. STONE: Comparison of  
antibiotic regimens for treatment of experimen-  
tal pneumonia due to *Pseudomonas*: *J. Infect. Dis.*  
140: 881~889, 1979
- 8) 田島政三, 他: 経口用セファロsporin CS-807の  
細菌学的評価, 第1報 抗菌スペクトラム及び臨床  
分離株に対する抗菌力. *Chemotherapy* 36(S  
-1): 104~145, 1988
- 9) 宇津井幸男, 他: 経口用セファロsporin CS-807  
の細菌学的評価, 第4報, 黄色ブドウ球菌のメチシ  
リン感受性とCS-807の抗菌活性. *Chemotherapy*  
36(S-1): 173~184, 1988
- 10) 後藤博一, 小野寺昭一, 清田浩, 町田豊平: 尿中に  
おける好中球のスーパーオキシド(O<sub>2</sub>)産生能に  
ついて. 第61回日本感染症学会総会, 1987
- 11) 館野政也, 西田享子, 黒津幸雄, 保田隆, 才川勇:  
実験的子宮内感染症ラットの作製とセファロsporin  
系薬剤による治療効果について. *Chemotherapy*  
29: 68~75, 1981

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CS-807,  
A NEW ORALLY ACTIVE CEPHALOSPORIN  
III: *IN VIVO* EVALUATIONS

HIROSHI YASUDA, TERUO MAGARIBUCHI, ISAMU IGARASHI, MITSUO KATSUTA,  
TAKASHI TAKENOUCHI, TAKAMITSU TANII, YOKO AJIKI, SUMIE YURUGI, NAOKO SEKINE,  
MAYUMI KASAHARA and MASAYUKI IWATA  
Biological Research Laboratories, SANKYO Co., Ltd., Tokyo

The *in vivo* antibacterial activity of CS-807 was evaluated against various experimental infections in mice or rats and compared with that of cephalexin (CEX), cefatrizine (CFT), cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC). Serum and organ levels of R-3763, the active metabolite of CS-807, in mice and rats were also investigated.

In mice, CS-807 showed good therapeutic efficacy against intraperitoneal infections induced by 32 strains of 13 species of Gram-positive and -negative bacteria, but was not effective against those induced by *E. faecalis*, *B. cereus* or *P. aeruginosa*.

In rats, its efficacy against infective endocarditis induced by *S. aureus* was almost equal to that of CEX or CCL.

In mice, CS-807 also showed good efficacy against subcutaneous infections induced by 3 strains of *S. aureus*. Its efficacy against 2  $\beta$ -lactamase-producing strains was markedly superior to those of CEX, CCL and AMPC.

Against intra-uterine infections in rats caused by *E. coli*, CS-807 showed better efficacy than CCL.

Its efficacy against *E. coli*-induced urinary tract infections in mice was equal or slightly superior to those of CEX or CCL.

CS-807 showed better therapeutic effect than CEX and CCL against pulmonary infections in mice induced by 2 strains of *K. pneumoniae*.

Organ levels of CS-807 in mice and rats were rather good.