

CS-807 の試験管内抗菌力, PBP に対する結合親和性, および血清・補体, マウス培養マクロファージ (M ϕ) との協力的殺菌作用

横田 健・鈴木映子・新井京子

順天堂大学医学部細菌学教室

R-3746 (CS-807原体の Na 塩) の *S. aureus*, CNS, *S. pneumoniae*, *E. coli* (R⁺), *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus*, *P. cepacia*, *H. influenzae* および *B. fragilis* に対する MIC₅₀ はそれぞれ 3.13, 6.25, 0.05, 0.38, 0.2, 0.1, 3.13, 3.13, 6.25, 6.25, 0.1 および 12.5 μ g/ml で CCL, ABPC より抗菌力が強かったが, *P. aeruginosa*, MRSA, enterococci には作用が弱い。R-3746 は *S. aureus* の PBP 2, *E. coli* の PBP 1A, 1B, 2, 3, *P. rettgeri* の PBP 1b, 1c, 2, 3, および *P. aeruginosa* の PBP 3 に CCL より結合親和性が高かった。*S. aureus* に対し補体と R-3746 との協力的殺菌作用は中等度であるが, 培養マウス M ϕ は 1/8 MIC の R-3746 存在下でも *S. aureus*, *E. coli* とともによく食菌, 消化した。本剤の体内動態が良好であれば, 優れた生体内効果が期待される。

Compromised host (易感染性患者) の増加により弱毒菌の感染が多くなった。この傾向は, 入院患者で顕著であるが, 軽症, 中等症の外来患者でも現在は少なくな。既存の内服用 cephem は, 抗菌力からみた場合には第 1 世代に属し, グラム陽性菌と R 因子を持たない強毒グラム陰性桿菌には抗菌力は強いが, 弱毒グラム陰性桿菌には抗菌力が及ばない。それにも抗菌力の拡大した cephem として, 第 3 世代注射剤がすでに実用化されているが, 内服剤の第 3 世代 cephem の開発は容易でなかった。その理由は, 多くの cephem 系抗生物質は, そのままでは腸管から吸収されず, 経口吸収を向上させるため, 4 位カルボン酸をエステル化してプロドラッグを作ろうとすると, α 転位を起こして抗菌力を失う場合が少なくないからである。

CS-807 は oxime 型 cephem である R-3763 の 4 位カルボン酸を isopropoxycarbonyloxyethyl 基でエステル化した新しい経口用 cephem で, 腸管で吸収される時 esterase の働きで, 活性原体 R-3763 が遊離される。本研究では, この R-3763 の Na 塩である R-3746 の試験管内抗菌力, 作用点であるムレイン架橋酵素 (penicillin 結合蛋白: PBP) に対する結合親和性, 血清・補体との

協力的殺菌作用, マウス培養マクロファージとの協力的食菌殺菌作用等を検討した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

CS-807 の活性原体 R-3763 の Na 塩である R-3746 は, 三共株式会社から供与された。対照薬剤として, ampicillin (ABPC: 万有製薬), sultamicillin (SBTPC: 台糖ファイザー), cefaclor (CCL: 塩野義製薬), および cefixime (CFIX: 藤沢薬品) を使用した。

2. 使用菌株

順天堂大学附属病院中央検査室および東京都老人病研究所附属病院で臨床分離され, 分与を受けた *S. aureus* 50 株, methicillin- and cephem-resistant *S. aureus* (MRSA) 49 株, coagulase negative staphylococci (CNS) 45 株, A 群を含む β -streptococci 24 株, *S. pneumoniae* 23 株, *E. faecalis* 36 株, *E. faecium* 43 株, *E. coli* 44 株, *E. coli* CS2 に種々の R 因子を伝達した 51 亜株, *K. pneumoniae* 49 株, *P. mirabilis* 50 株, *P. vulgaris* 42 株, *P. rettgeri* 45 株, *M. morgani* 52 株, *C. freundii* 48 株, *E. cloacae* 43 株, *S. marcescens* 50

株, *A. calcoaceticus* 47株, *P. aeruginosa* 50株, *P. cepacia* 40株, *X. maltophilia* 50株, ABPC 耐性 *H. influenzae* 24株, および *B. fragilis* 50株を使用した。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法

日本化学療法学会標準法¹⁾に準拠して平板法で測定した。すなわち 5 ml の L-broth 中に被検菌を接種し, 37°C 一夜振盪培養後, グラム陽性菌, グラム陰性菌とも L-broth で希釈し, 約 10^6 cfu/ml の菌浮遊液を作った。マイクロプランターを使用し, 倍々希釈濃度の薬剤を含む MUELLER HINTON 寒天培地 (DIFCO) にスポット接種した。平板を 37°C 一夜培養し発育の有無から MIC を定めた。ただし β -streptococci および *H. influenzae* の前培養には, それぞれ HI-broth, およびそれに 5% FILDES extract を加えたものを使用し, *S. pneumoniae* の菌液は, 血液平板上から掻き取った菌を HI-broth に浮遊し, 適当に希釈して 10^6 cfu/ml になる様にしたものを用いた。MIC 測定平板として β -streptococci および *S. pneumoniae* には, HI 寒天に 5% ヒツジ脱線維血液を加えたものを, *H. influenzae* には HI 寒天に 5% FILDES extract を加えたものを使用した。嫌気性菌である *B. fragilis* の前培養には GAM ブイヨン, MIC 測定には GAM 寒天を用い共に, ガスパック法で嫌気培養した。

4. BPB に対する結合親和性の検討法

S. aureus 209P, *S. aureus* 108-1 (MRSA), *E. coli* NIHJ JC-2, *P. rettgeri* 21, および *P. aeruginosa* PAO-1 の対数増殖期後期の細胞から SPRATT²⁾の方法で膜画分を調製し, 競合結合実験で CCL を対照薬とし R-3746 の BPB に対する結合親和性を検討した。すなわち 200ml の L-broth 中で 37°C 4 時間振盪培養した菌細胞を集め, BRANSON sonifier で細胞を破壊したあと, 3000G および 105000G の分画遠心で膜画分を集めた。それを洗浄後, 少量の, 10mM MgCl₂ を含む 0.05 M の Na-Phosphate buffer に浮遊し 10~15mg protein/ml になる様に調製した。これに 3 μ l の R-3746 または CCL 溶液を加え, 最終濃度 0.1~12.5 μ g/ml になる様調製した。さらに 3 μ l の ¹⁴C-PCG (0.15 μ ci : AMERSHAM) を添加し 30°C 10 分間反応させた。Salcosyl で内膜を溶かし, 10,000G 30 分の遠心で, 外膜等不溶成分を除き, その全量を acrylamide 平板電気泳動にかけた。*S. aureus* には分離ゲルとして 8% acrylamide 0.06% bis-acrylamide 組成のものを, 他の菌には 10% acrylamide 0.06% bis-acrylamide 組成のものを使った。電気泳動終了後, メタノールと酢酸で蛋白を固定しゲルを水洗した後, 増感剤を染み込ま

せ乾燥してレントゲンフィルム (KODAK X-Omat AR 5) に密着して, カセット中で -80°C 20 日間感光させた。

5. 血清・補体との協力的殺菌作用の検討方法

E. coli NIHJ JC-2 と *S. aureus* 209P を被検菌とした。4 本の 10ml L-broth に *E. coli* は 5×10^4 cfu/ml, *S. aureus* は 1×10^8 cfu/ml になる様に接種した。1 本は対照, 2 本目にはそれぞれの菌の発育に影響を与えない補体の最高量 (*E. coli* は 0.75 units/ml, *S. aureus* は 0.66 units/ml) と 20% 非働化ヒト血清を, 3 本目には 5 時間後に接種時の 50% に生菌数を低下させる R-3746 を (ID₅₀), 4 本目には補体・ヒト血清および ID₅₀ の R-3746 を加えた。37°C で振盪培養を続けながら 1, 3, 5 および 24 時間後に培養液の一部をとり, 適当に希釈して平板法で生菌数を測定した。

6. マウス培養マクロファージとの協力的食菌殺菌作用

ICR 雄 6 週齢マウスの腹腔を 8 ml の 5% fetal calf serum 加 F12 培地 (日水) で洗い腹腔マクロファージ (M ϕ) を採取した。同培地 5 ml に浮遊し, 洗浄後 10^6 cells/ml の浮遊液を作った。カバースリップを沈めた 24 穴 FALCON multi-dish の各 well に細胞浮遊液 0.1 ml を接種し, 5% CO₂ 存在下で 30 分静置後, 同培地を 1 ml ずつ加え, 一夜 CO₂ 培養した。翌日培地を除き, 20% L-CM (conditioned medium L-929)³⁾ 加 F12 培地 1 ml と交換し, 2 時間 CO₂ 培養を行って M ϕ を活性化した。L-broth 中に 37°C 一夜振盪培養した *E. coli* NIHJ JC-2 または *S. aureus* 209P の培養液を適当に希釈し, M ϕ の 50 倍量 (5×10^6 cells/well) になる様に接種した。一部の well には R-3746 を 1~1/16 MIC になる様に加えて 5 時間培養を続けた。カバースリップを取り出し, Saline G で洗浄しメタノール固定して Giemsa 染色を行い光顕像を撮影した。

II. 成 績

1. 試験管内抗菌力

S. aureus 50 株に対する R-3746 の抗菌力は, Fig. 1 の通り感受性菌では CCL に若干, CFIX よりはかなり優れたが, SBTPC には及ばなかった。MRSA 49 株には, R-3746 も Fig. 2 の通り抗菌力が弱く SBTPC に劣った。coagulase negative staphylococci (CNS) には Fig. 3 の通り CCL と同程度で ABPC に若干劣ったが, CFIX よりもかなり強かった。*S. pyogenes* を含む β -streptococci 24 株に対しては, R-3746 は Fig. 4 の通り ABPC より強い抗菌力を示したが, cefotaxime (CTX) より若干劣った。*S. pneumoniae* に対し

Fig. 1 Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *S. aureus* to R-3746 and reference antibiotics (10^6 /ml)

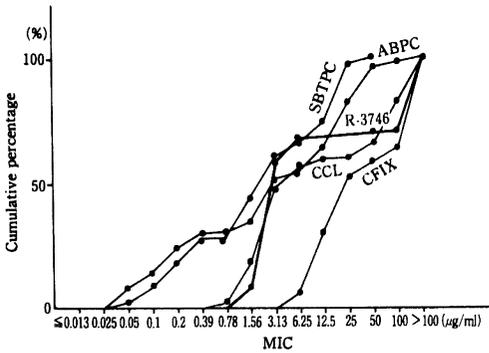
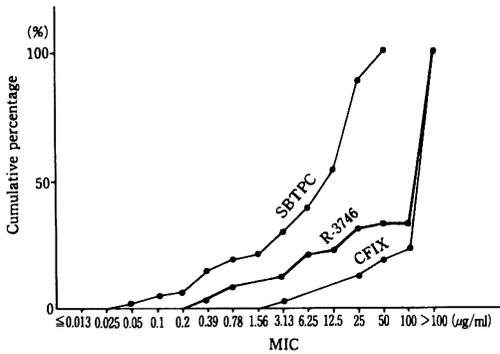


Fig. 2 Cumulative sensitivities of 49 clinical isolates of MRSA to R-3746 and reference antibiotics (10^6 /ml)



ては、R-3746の抗菌力はSBTPCと同程度で、CFIX, CCLおよびcephalexin (CEX)等よりかなり強い抗菌力を示した (Fig. 5)。 *E. faecalis* には他のcephem同様 Fig. 6の通り R-3746の抗菌力は弱い。 *E. faecium* にも Fig. 7のごとく R-3746を含め全てのβ-lactam抗生物質の抗菌力は弱かった。

E. coli 44株には、Fig. 8の通り R-3746はCFIXと同程度の強い抗菌力を示し、ABPCにはもちろんCCLの10倍以上強い抗菌力を示した。R因子を保有する *E. coli* CS 2の亜株に対しても Fig. 9のごとく R-3746はCFIXと等しい強い抗菌力を示した。 *K. pneumoniae* 49株に対しては Fig. 10のごとく R-3746はCFIXには若干劣ったが、CCLやCEXより強い抗菌力を示した。

Fig. 3 Cumulative sensitivities of 45 clinical isolates of coagulase negative staphylococci to R-3746 and reference antibiotics (10^6 /ml)

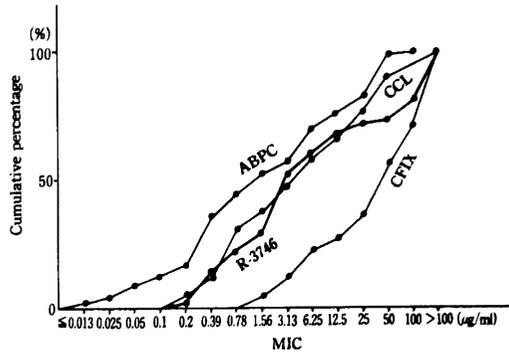
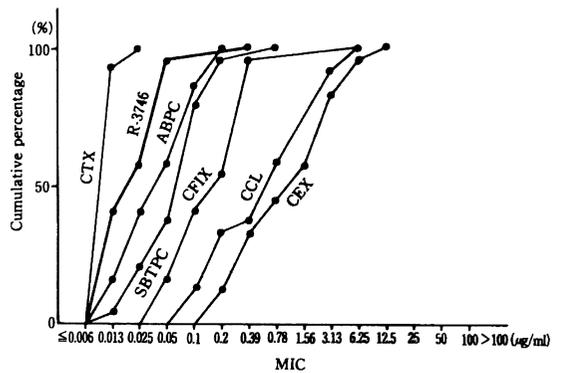


Fig. 4 Cumulative sensitivities of 24 clinical isolates of β-streptococci to R-3746 and reference antibiotics (10^6 /ml)



P. mirabilis 50株に対する R-3746の抗菌力は、Fig. 11の通り CFXには劣るが、95%以上の株を0.2μg/mlで抑えた。 *P. vulgaris* 42株に対する R-3746の抗菌力は、Fig. 12の通り CFXには劣ったが、CCL, CEX等にはもちろんSBTPCよりかなり強かった。 *P. rettgeri* には R-3746とCFIXしか強い抗菌力は示さない (Fig. 13)。 *M. morgani* 52株に対する R-3746の抗菌力も良好で、Fig. 14の通りSBTPC等よりかなり強かった。 *C. freundii* 48株に対する R-3746の抗菌力は、Fig. 15の通りCFIXには若干劣ったが、他の薬剤よりかなり強い。 *E. cloacae* 43株には、R-3746の抗菌力はFig. 16の通りCFIX同様中等度であるが、その他の薬剤より優れていた。 *S. marcescens* 50株に対し R-3746は、Fig. 17の通りCFIXには劣るが、他剤よりはるか

Fig. 5 Cumulative sensitivities of 23 clinical isolates of *S. pneumoniae* to R-3746 and reference antibiotics (10^9 /ml)

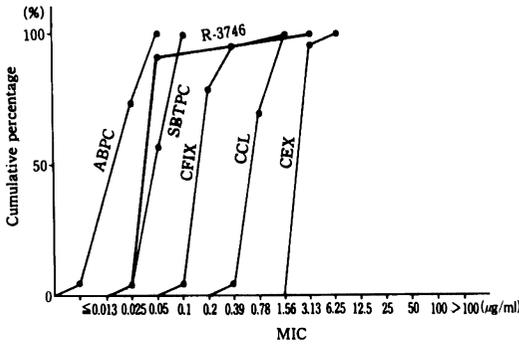


Fig. 8 Cumulative sensitivities of 44 clinical isolates of *E. coli* to R-3746 and reference antibiotics (10^9 /ml)

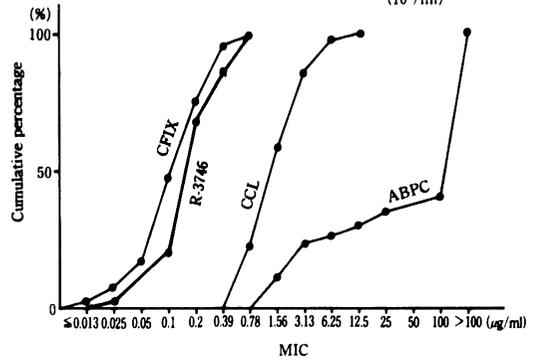


Fig. 6 Cumulative sensitivities of 36 clinical isolates of *E. faecalis* to R-3746 and reference antibiotics (10^8 /ml)

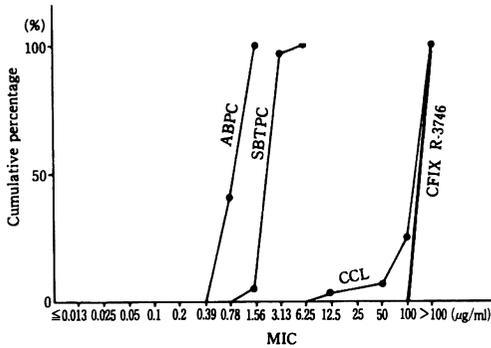


Fig. 9 Cumulative sensitivities of 51 subclones of *E. coli* carrying various R (bla) plasmids to R-3746 and reference antibiotics (10^8 /ml)

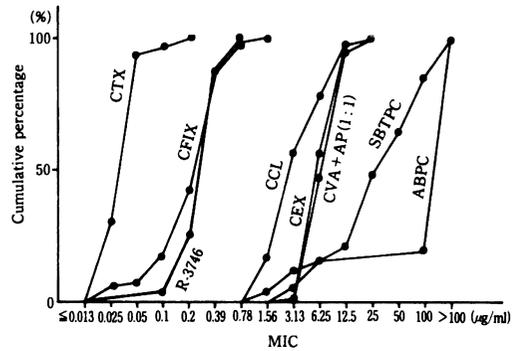


Fig. 7 Cumulative sensitivities of 43 clinical isolates of *E. faecium* to R-3746 and reference antibiotics (10^8 /ml)

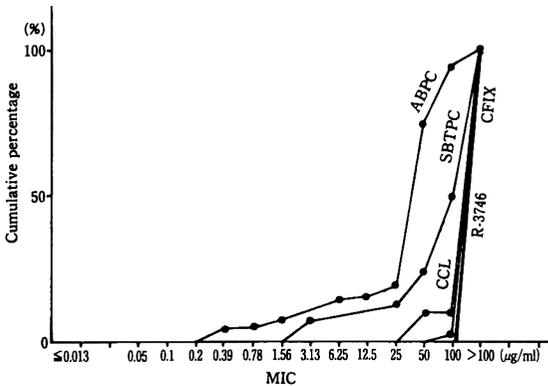


Fig. 10 Cumulative sensitivities of 49 clinical isolates of *K. pneumoniae* to R-3746 and reference antibiotics (10^8 /ml)

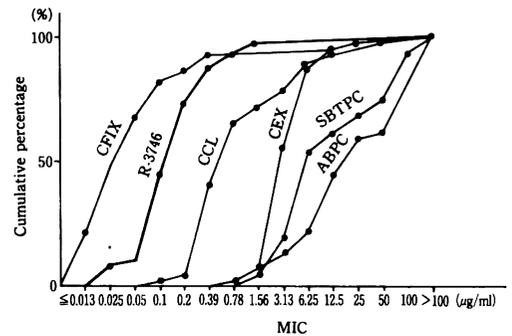


Fig. 11 Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *P. mirabilis* to R-3746 and reference antibiotics (10⁶/ml)

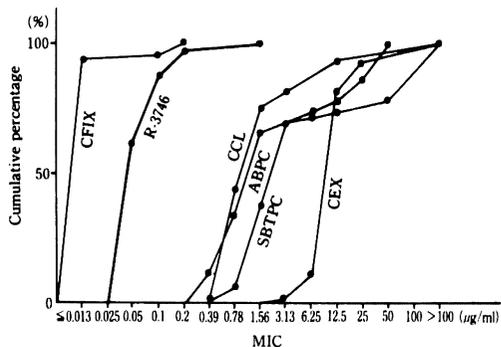


Fig. 14 Cumulative sensitivities of 52 clinical isolates of *M. morgani* to R-3746 and reference antibiotics (10⁶/ml)

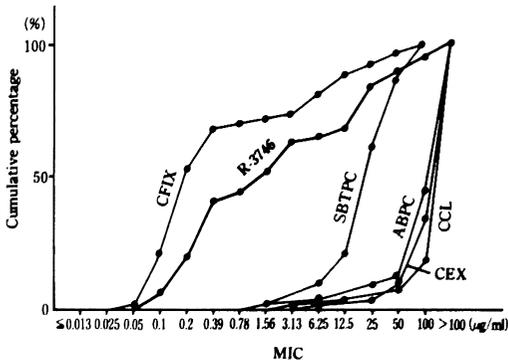


Fig. 12 Cumulative sensitivities of 42 clinical isolates of *P. vulgaris* to R-3746 and reference antibiotics (10⁶/ml)

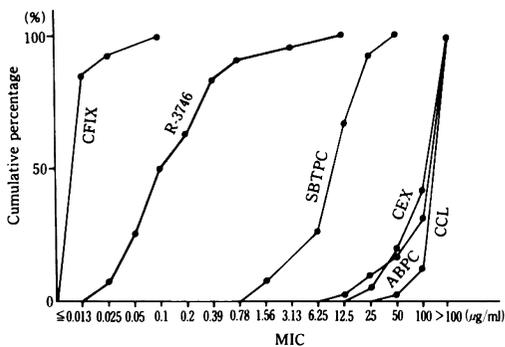


Fig. 15 Cumulative sensitivities of 48 clinical isolates of *C. freundii* to R-3746 and reference antibiotics (10⁶/ml)

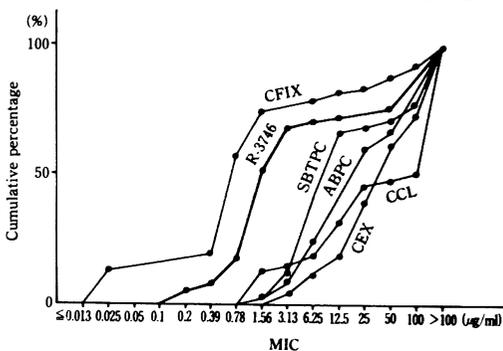


Fig. 13 Cumulative sensitivities of 25 clinical isolates of *P. rettgeri* to R-3746 and reference antibiotics (10⁶/ml)

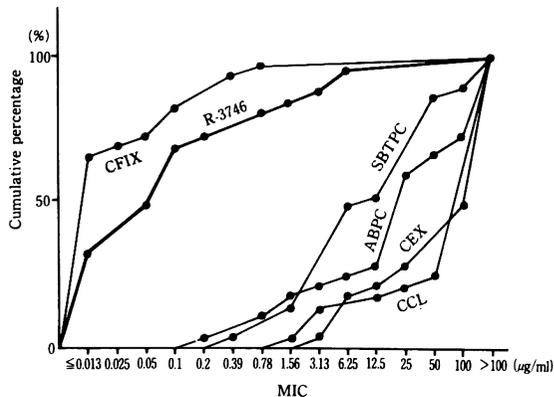


Fig. 16 Cumulative sensitivities of 43 clinical isolates of *E. cloacae* to R-3746 and reference antibiotics (10⁶/ml)

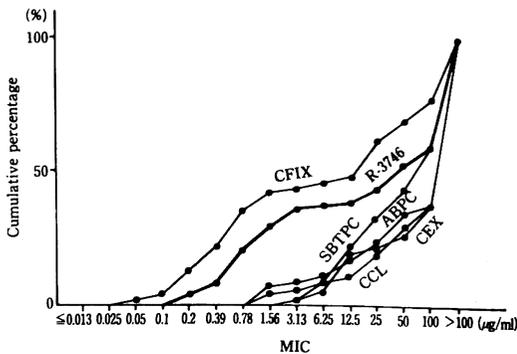


Fig. 17 Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *S.marcescens* to R-3746 and reference antibiotics (10^6 /ml)

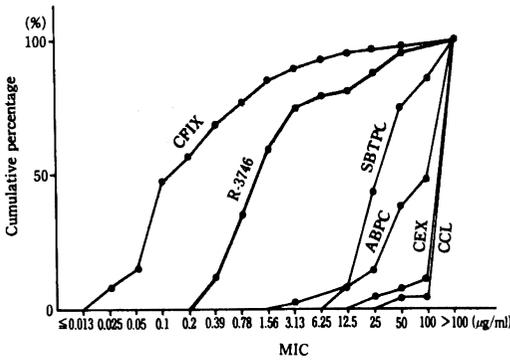


Fig. 18 Cumulative sensitivities of 47 clinical isolates of *A.calcoaceticus* to R-3746 and reference antibiotics (10^6 /ml)

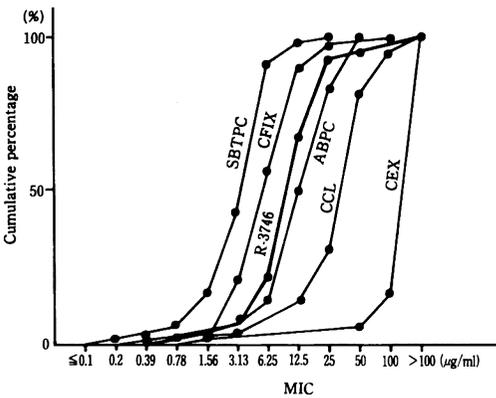


Fig. 19 Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *P.aeruginosa* to R-3746 and reference antibiotics (10^6 /ml)

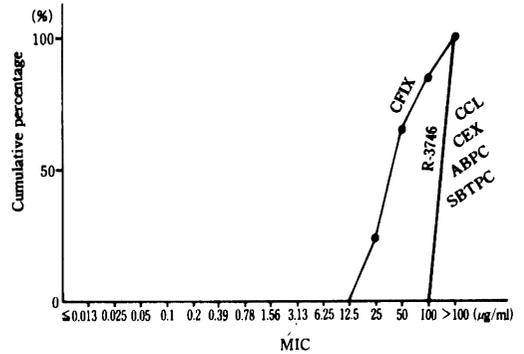
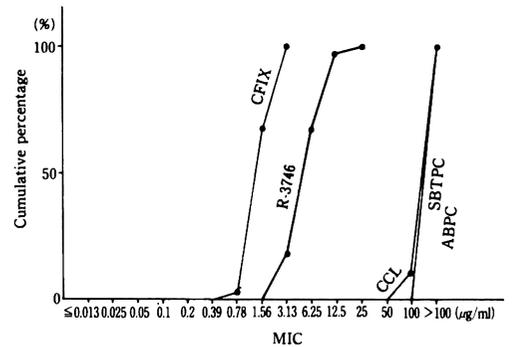


Fig. 20 Cumulative sensitivities of 40 clinical isolates of *P.cepacia* to R-3746 and reference antibiotics (10^6 /ml)



に強い抗菌力を示した。*A. calcoaceticus* に対する R-3746 の抗菌力は、Fig.18 の通り中等度であった。R-3746 は *P. aeruginosa* に対する抗菌力は Fig.19 の通り弱い、*P. cepacia* には CFX に次ぐ抗菌力を示した (Fig.20)。しかし Fig.21 の通り *X. maltophilia* には抗菌力は弱い。ABPC 耐性 *H. influenzae* に対し R-3746 は、Fig.22 の通り全株 $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下で抑える強い抗菌力を示した。嫌気性菌 *B. fragilis* 50 株に対し R-3746 は、CFIX や ABPC と同程度の抗菌力を示すが、Fig.23 の通り SBTPC には及ばなかった。

2. PBP に対する結合親和性

S. aureus 209P の PBP に対する R-3746 の結合親和性は、PBP 2 において CCL に優ったが、PBP 1 およ

び 3 には CCL と同程度の結合親和性を示した (Fig. 24)。MRSA である *S. aureus* 108-1 の PBP では、MRSA 特有の PBP 2' に対する結合親和性が R-3746 では弱く CCL のそれに及ばなかった (Fig.25)。

E. coli NIHJ JC-2 の PBP には、R-3746 は Fig.26 の通り CCL よりかなり強い結合親和性を示し、ほとんどの画分が $2.5\mu\text{g/ml}$ で強く抑えられ、第 3 世代 cephem の特長を良く示していた。*P. rettgeri* 21 の PBP に対する R-3746 の結合親和性は、Fig.27 の通り PBP 2 および 3 に強い以外は、CCL と大差が無く、この菌に本剤が CCL よりも圧倒的に強い抗菌力を示す理由は、本剤が CCL より cephalosporinase に安定な上、外膜通過性も優れているためと考えられる。*P. aeruginosa*

Fig. 21 Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *X.maltophilia* to R-3746 and reference antibiotics (10⁹/ml)

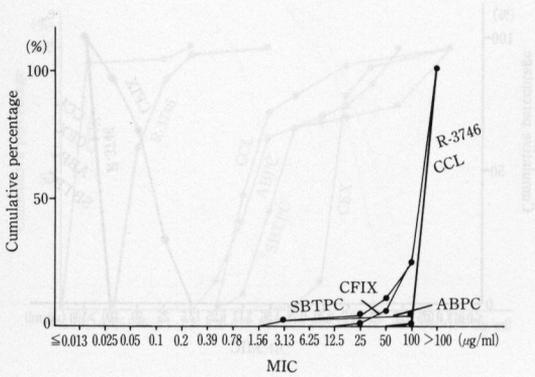


Fig. 22 Cumulative sensitivities of 24 clinical isolates of *H.influenzae* resistant to ABPC to R-3746 and reference antibiotics (10⁶/ml)

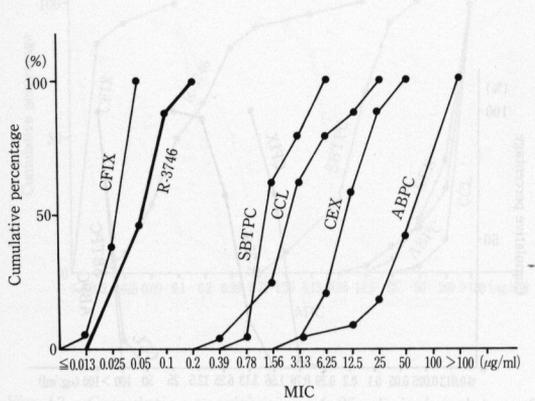


Fig. 23 Cumulative sensitivities of 50 clinical isolates of *B.fragilis* to R-3746 and reference antibiotics (10⁹/ml)

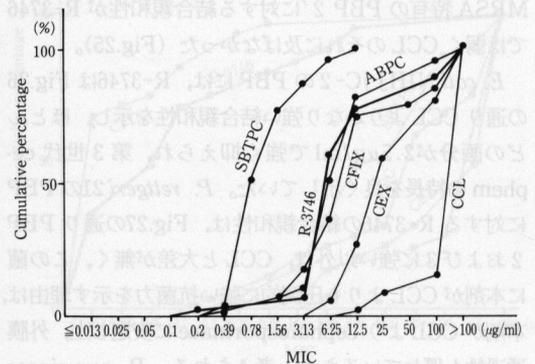


Fig. 24 Competition of R-3746 and cefaclor for penicillin-binding proteins of *S.aureus* 209P

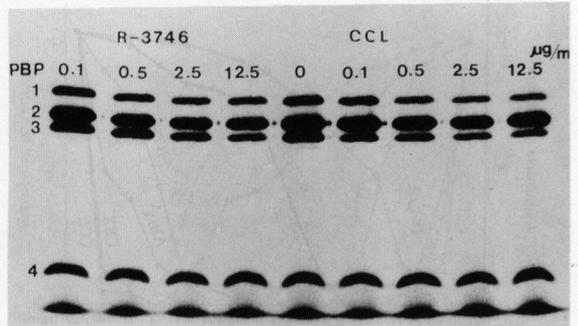


Fig. 25 Competition of R-3746 and cefaclor for penicillin binding proteins of *S.aureus* 108-1 (MRSA)

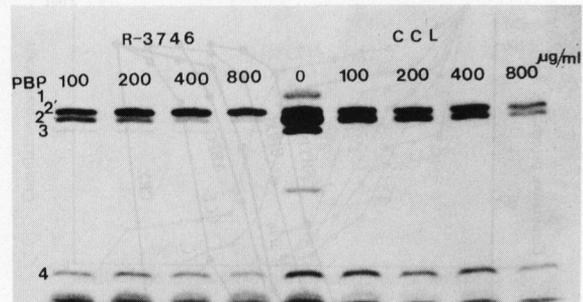


Fig. 26 Competition of R-3746 and cefaclor for penicillin binding proteins of *E.coli* NIHJ JC-2

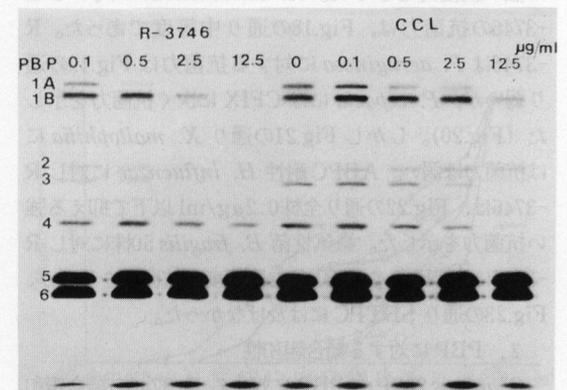


Fig. 27 Competition of R-3746 and cefaclor for penicillin binding proteins of *P.reitgeri* 21

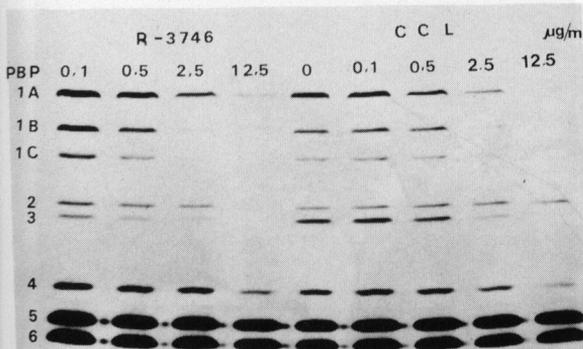


Fig. 28 Competition of R-3746 and cefaclor for penicillin binding proteins of *P.aeruginosa* PAO-1

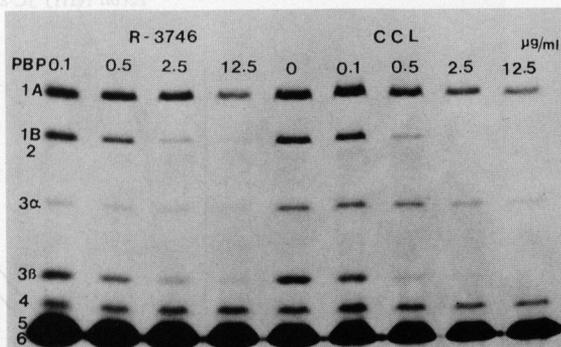
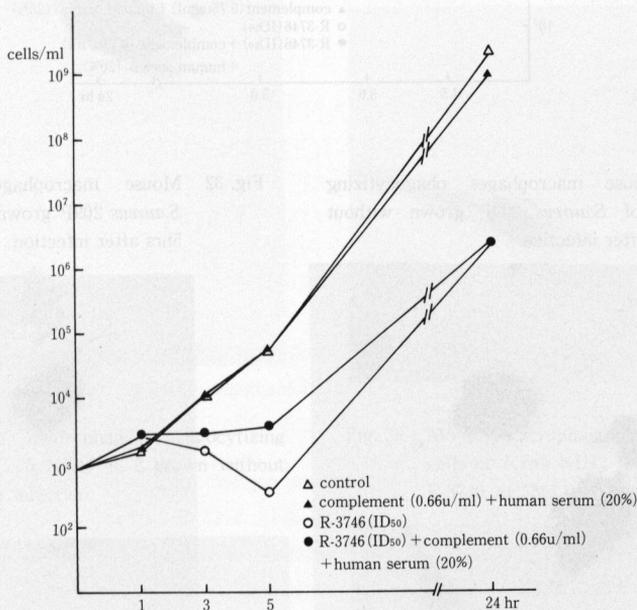


Fig. 29 Influence of ID₅₀ R-3746 (0.99 μg/ml) on the bactericidal effect of the serum complement for *S.aureus* 209P



の PBP に対しては、R-3746も CCLも Fig.28の通りかなり良好な結合親和性を示す。本剤が *P. aeruginosa* に抗菌力が弱い理由は、この菌の外膜通過性が悪いためであろう。

3. 血清・補体との協力的殺菌作用

S. aureus 209Pの増殖に影響しない最高量の補体と ID₅₀の R-3746を共存させると、Fig.29の通り ID₅₀の本剤単独時より殺菌力が若干促進される。また Fig.30

のごとく *E. coli* NIHJ JC-2における本剤と補体との協力的殺菌作用は、*S. aureus* よりかなり顕著に認められた。

4. マウス培養 Mφ との協力的食菌殺菌作用

マウス培養 Mφ に *S. aureus* 209Pを感染させると Fig.31のごとく多数の菌細胞が食菌される。これに1/4 MICの本剤を共存させると、Fig.32のごとく食菌されたブドウ球菌細胞は良く消化され大きな食胞が認められ

Fig. 30 Influence of ID₅₀ R-3746 (0.33 μg/ml) on the bactericidal effect of the serum complement for *E. coli* NIHJ JC-2

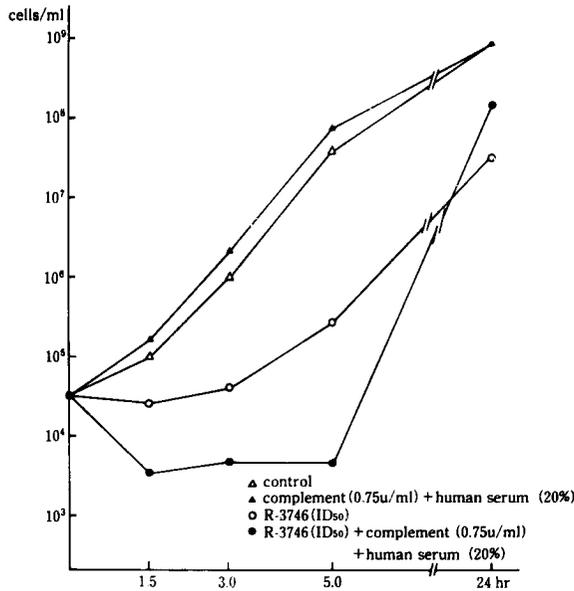
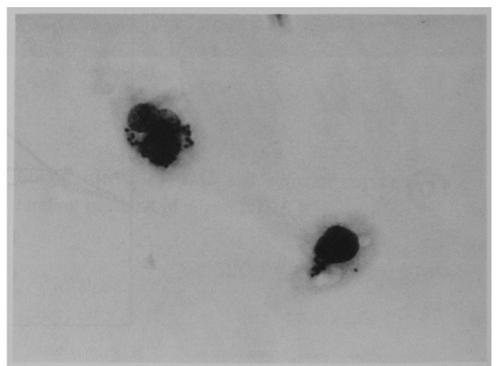
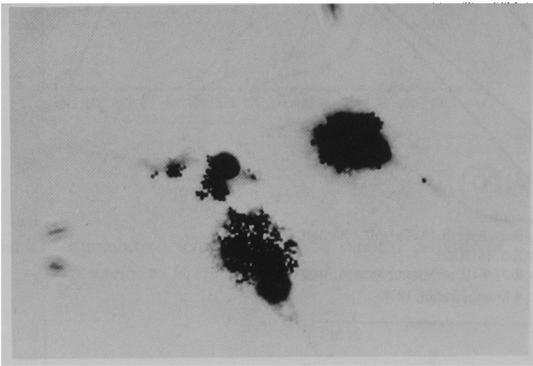


Fig. 31 Death of mouse macrophages phagocytizing normal cells of *S. aureus* 209P grown without drugs, at 5hrs after infection

Fig. 32 Mouse macrophages phagocytizing cells of *S. aureus* 209P grown with 1/4 MIC of R-3746, at 5hrs after infection



る。1/8MICでも Fig.33の通り菌細胞の消化は良く行なわれるが、1/16MICになると Fig.34の通り薬剤非存在時の食菌像と大差がなくなる。

E. coli の場合には、Fig.35の通り薬剤が存在しないと食菌された菌細胞は細胞内で増殖し、細胞を破壊して遊出する。これに1/2MICの R-3746が共存すると Fig.36の通り filament 化した細胞を良く食菌消化し、

Mφ は正常にとどまる。Fig.37の通り 1/8MIC存在下でも菌細胞は良く消化されるが、1/16MIC以下になると細胞内菌細胞の消化が Fig.38の通り遅くなり、Mφ が破壊される。

III. 考 察

CS-807は、oxime型 cephem系抗生物質である R-3763の経口用プロドラッグである。その活性原体 R

Fig. 33 Mouse macrophages phagocytizing cells of *S.aureus* 209P grown with 1/8 MIC of R-3746, at 5hrs after infection

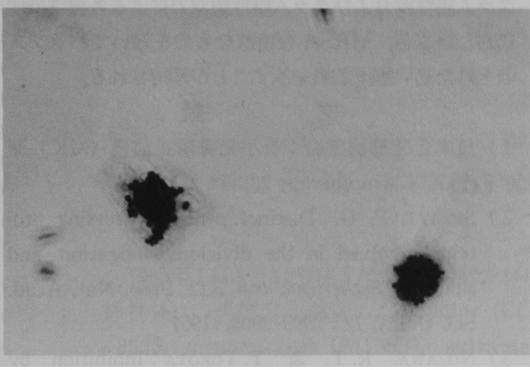


Fig. 36 Mouse macrophages phagocytizing filamentous cells of *E.coli* NIHJ JC-2 grown with 1/2 MIC of R-3746, at 5hrs after infection

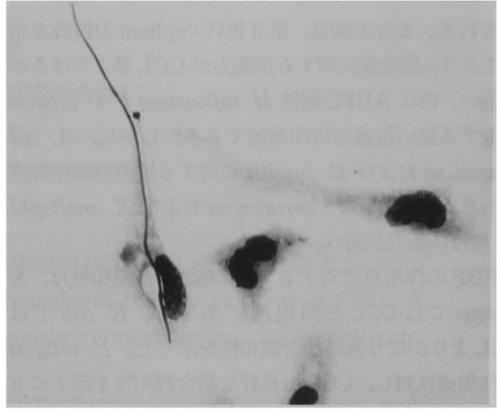


Fig. 34 Mouse macrophages phagocytizing cells of *S.aureus* 209P grown with 1/16 MIC of R-3746, at 5hrs after infection

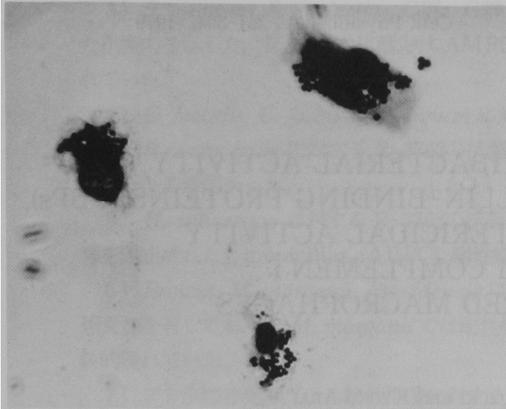


Fig. 37 Mouse macrophages phagocytizing filamentous cells of *E.coli* NIHJ JC-2 grown with 1/8 MIC of R-3746, at 5hrs after infection

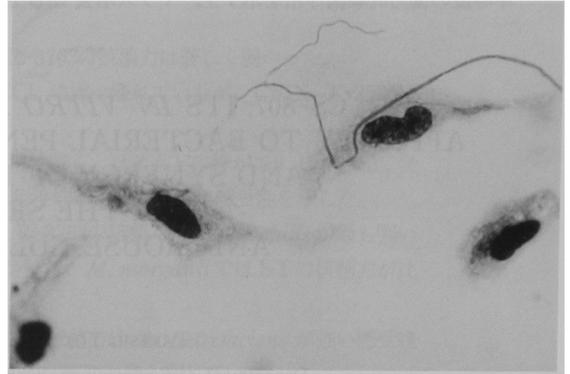
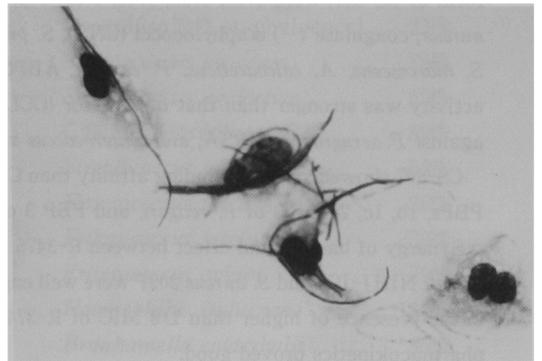


Fig. 35 Death of mouse macrophages phagocytizing normal cells of *E.coli* NIHJ JC-2 grown without drugs, at 5hrs after infection



Fig. 38 Mouse macrophages phagocytizing filamentous cells of *E.coli* NIHJ JC-2 grown with 1/16 MIC of R-3746, at 5hrs after infection



-3763のNa塩であるR-3746は、ブドウ球菌にはCCLと同様か若干強い抗菌力を示し、レンサ球菌群には、注射用第3世代cephem同様極めて強い抗菌力がみられる。また本剤は、第3世代cephemの特長を示してグラム陰性菌に対する抗菌力がCCL等よりはるかに強い。特にABPC耐性*H. influenzae*や*P. cepacia*に対する強い抗菌力は印象的である。しかし、*A. calcoaceticus*および*B. fragilis*に対する抗菌力は中等度である。MRSA、*P. aeruginosa*および*X. maltophilia*には抗菌力が弱い。

PBPの作用点に対するR-3746の結合親和性は、*S. aureus*ではCCLと同程度であるが、*E. coli*ではCCLよりかなり強い結合親和性を示した。*P. rettgeri*の作用点に対し、CCLも良好な結合親和性を示すにもかかわらず、R-3746が圧倒的に強い抗菌力を示す理由は、本剤のcephalosporinaseに対する高い安定性と良好な外膜通過性によるものであろう。

R-3746は、血清・補体と*S. aureus*や*E. coli*に対し中等度の協力的殺菌作用を示す上、マウス培養M ϕ と

S. aureus, *E. coli*に対し優れた協力的食菌殺菌作用を示すので、本剤のヒトにおける体内動態が良好であれば、グラム陽性菌およびグラム陰性菌双方による各種感染症に対し緑膿菌、MRSA等特殊なものを除いてバランスのとれた高い臨床効果を示すことが期待される。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975
- 2) SPRATT, R. G. : Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation, and shape of *Escherichia coli* K12. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 72 : 2999-3003, 1975
- 3) NOZAWA, R. T. & T. YOKOTA : Inhibition by glucocorticoids and cholera toxin of the conditioned growth of poorly adherent mononuclear phagocytes of new-born hamster liver and lung (hormonal control of macrophage growth). J. Cell. Physiol. 100 : 351-364, 1979

CS-807, ITS *IN VITRO* ANTIBACTERIAL ACTIVITY, AFFINITY TO BACTERIAL PENICILLIN-BINDING PROTEINS (PBPs), AND SYNERGY OF BACTERICIDAL ACTIVITY WITH THE SERUM COMPLEMENT AND MOUSE-CULTURED MACROPHAGES

TAKESHI YOKOTA, EIKO SUZUKI and KYOKO ARAI

Department of Bacteriology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

CS-807 is an orally active prodrug of an oxime-type cephem antibiotic. The MIC₉₀ of R-3746, the active form of CS-807, were 3.13, 6.25, 0.05, 0.38, 0.2, 0.1, 3.13, 3.13, 6.25, 6.25, 0.1, and 12.5 μ g/ml against *S. aureus*, coagulase (-) staphylococci (CNS), *S. pneumoniae*, *E. coli* (R⁺), *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus*, *P. cepacia*, ABPC-resistant *H. influenzae*, and *B. fragilis*, respectively. Its activity was stronger than that of cefaclor (CCL) and ampicillin (ABPC). CS-807 manifested little activity against *P. aeruginosa*, MRSA, and *Enterococcus* spp.

CS-807 showed stronger binding affinity than CCL with PBP 2 of *S. aureus*, PBPs 1a, 1b, 2, and 3 of *E. coli*, PBPs, 1b, 1c, 2, and 3 of *P. rettgeri*, and PBP 3 of *P. aeruginosa* than CCL.

Synergy of bactericidal effect between R-3746 and serum complement was moderate, although the cells of *E. coli* NIHJ-JC2 and *S. aureus* 209P were well engulfed and rapidly digested by mouse-cultured macrophages in the presence of higher than 1/8 MIC of R-3746. Good clinical efficacy can be expected of CS-807, if its pharmacokinetics proved good.