

## CS-807に関する細菌学的研究

五島 聡智子・小川 正俊・金子 康子・桑原 章吾

東邦大学医学部微生物学教室

新経口セファロスポリン剤 CS-807(R-3746)の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を T-2588(T-2525), cefixime(CFIX), cefaclor(CCL), augmentin と比較し次の結果を得た。

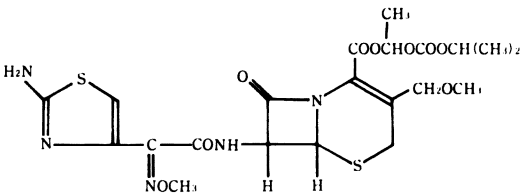
1) R-3746は *P. aeruginosa* を除く各種のグラム陰性菌に対し、対照薬剤と比較して強い抗菌活性を示した。

2) R-3746は各種  $\beta$ -lactamase に対し、CCL より安定であった。

3) マウスの実験的全身感染に対する CS-807の治療効果は  $\beta$ -lactamase 産生菌感染に対して CFIX, T-2588と同程度で、CCL, augmentin よりも優れた結果が得られた。

CS-807は経口セファロスポリン剤であり、経口吸収されない抗菌活性を示す R-3763の4位カルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させたものである (Fig. 1)。CS-807は生体内でエステラーゼの作用を受け R-3763となる。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807



R-3763はグラム陽性、グラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、また  $\beta$ -lactamase にも安定であるとされている。

本報では、CS-807の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を、*in vitro* では、R-3763の Na 塩である R-3746により抗菌力を比較し、*in vivo* では CS-807を用い、T-2588(T-2525)<sup>1)</sup>, CFIX<sup>2)</sup>, CCL<sup>3)</sup>, augmentin<sup>4)</sup>と比較した。

## I. 実験材料

### 1. 使用菌株

教室保存株および昭和55~59年の間に臨床材料から分離したグラム陽性菌およびグラム陰性菌の多数株を使用した。

### 2. 使用薬剤

R-3746(909 $\mu$ g/mg, 三共)

CS-807(740 $\mu$ g/mg, 三共)

T-2525(971 $\mu$ g/mg, 富山化学)

T-2588(766 $\mu$ g/mg, 富山化学)

Cefixime(CFIX, 881 $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)

Cefaclor(CCL, 958 $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

Augmentin(845 $\mu$ g/mg, ビーチャム薬品)

Methicillin(DMPPC, 833 $\mu$ g/mg, 万有製薬)

Amoxicillin(AMPC, 842 $\mu$ g/mg, ビーチャム薬品)

Clavulanic acid(CVA, 827 $\mu$ g/mg, ビーチャム薬品)

### 3. 感受性測定

前培養に Mueller-Hinton broth(MHB: Difco), 感受性測定に Mueller-Hinton medium(MHM: Difco)を用いて、日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法に準じて行った<sup>5)</sup>。

*S. pneumoniae* および *S. pyogenes* には Brain-Heart infusion agar(BHI: Difco)を測定培地として用いた。

*H. influenzae* では、Mueller-Hinton medium に Fildes の消化血液を 5% 加え測定用培地とした。

*B. pertussis* の場合、前培養には 20% 馬血清添加の Bordet-Gengou medium(Difco)を用いて 48 時間培養を行い、1% casamino acid および 0.35% NaCl 溶液に懸濁した。測定用培地は 10% 馬血液添加の Bordet

Gengou medium を使用した。

*N. gonorrhoeae* では、GC medium base (Difco) に supplement として、cocarboxylase 0.001g, glucose 20g, glutamine 0.5g を蒸留水 100ml に溶解し、培地に 2% の割合で加え、ローソク培養にて測定した。

嫌気性菌の場合には、前培養に GAM broth (日水)、測定用培地には GAM 寒天培地 (日水) を用いた。

#### 4. 殺菌作用

*K. pneumoniae* 3K25 を Mueller-Hinton broth に 37°C で培養し、生菌数が約  $10^6$  cells/ml に到達したときに、各抗菌剤をそれぞれ 1/2, 1, 2 MIC を添加し、37°C で振盪培養を行った。薬剤添加後 1, 3, 6, 24 時間に生菌数を測定した。

#### 5. $\beta$ -lactamase に対する安定性の測定

$\beta$ -lactamase 活性は spectrophotometric method<sup>6),7)</sup> によって測定し、酵素液の蛋白量は LOWRY 法<sup>8)</sup> により求めた。各薬剤の基質濃度は  $100\mu\text{M}$  で、用いた緩衝液は 0.05M リン酸緩衝液 (pH7.0)、反応温度は 30°C で測定を行った。Penicillinase では ABPC を 100 とし、Cephalosporinase では CER を 100 とした相対加水分解速度で各薬剤の加水分解速度を表示した。

#### 6. マウス実験感染における治療効果

マウスは ICR, 雄, 体重  $19 \pm 1$  g, 4 週齢を用い *S. aureus* Smith, *E. coli* C11, *E. coli* 121, *K. pneumoniae* 3K25, *M. morgani* GN125, *E. coli* 35, *E. coli* ML1410RGN823, *K. pneumoniae* GN69, *P. vulgaris* 9 を感染菌とし、腹腔内に接種し、1 時間後に各薬剤を経口投与した。感染後 5 日間生死を観察し、マウスの生死から VAN der WAERDEN 法により  $\text{ED}_{50}$  を算出した。

#### 7. マウス血清中濃度

実験感染と同じマウスを使用した。薬剤を経口投与後 5 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間目にそれぞれのマウス 8 匹から採血した血液をプールし、各時点での血清中濃度を測定した。

測定法は CS-807 は活性体 Na 塩 R-3746 を *E. coli* NIHJ JC-2, T-2588 は T-2525 とし *K. pneumoniae* ATCC 10031, CFIX は *E. coli* ATCC 39188, CCL は *B. subtilis* ATCC6633, augmentin の AMPC は *M. luteus* ATCC9341, CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする薄層ディスク法を用いた。

なお検量線は薬剤をそれぞれマウス血清により希釈して作製した。

## II. 実験成績

### 1. 抗菌スペクトラム

当教室保存の各種グラム陽性菌およびブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性桿菌の R-3746 に対する感受性を T-2525, CFIX, CCL, augmentin と比較した (Table 1, 2, 3, 4)。

接種菌量  $10^6$  cells/ml において、R-3746 は *P. vulgaris*, *S. marcescens* およびブドウ糖非発酵菌に対し感受性は弱い、 $10^6$  cells/ml 接種において、*P. aeruginosa* IFO 3445, および *A. xylooxidans* TMS 73 を除きグラム陽性菌および腸内細菌に対し強い抗菌力が認められた。

R-3746 は接種菌量  $10^6$  cells/ml において *B. thetaotaomicron*, *B. distasonis*, *B. vulgatus* に対し、T-2525, CFIX, CCL より強い抗菌力を示し、*P. prevotii*, *P. asaccharolyticus* の場合においても同様の傾向であった。

### 2. 各種臨床分離株に対する抗菌力

Methicillin 耐性 *S. aureus* に対する抗菌力は  $10^6$  cells/ml 接種では、 $12.5\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示す株が、R-3746 および augmentin では 4%, T-2525 および CCL では 1%, CFIX では 0% であった。 $10^6$  cells/ml 接種では augmentin 7%, R-3746 は 6%, T-2525, CFIX では 2%, CCL は 1% であり、すべて抗菌力は弱かった (Fig. 2)。

外来患者から分離された *S. aureus* に対し、 $10^6$  cells/ml 接種では、DMPPC, R-3746, augmentin, CFIX, T-2525, CCL の順に抗菌力が弱く、 $10^6$  cells/ml における MIC が  $6.25\mu\text{g/ml}$  以下を示す株は、R-3746 では 85%, augmentin, DMPPC が 81%, CCL が 24%, T-2525, CFIX は 0% であった (Fig. 3)。

入院患者から分離された *S. aureus* に対しては、6 例とも外来患者からの *S. aureus* に比べ抗菌力は弱く、MIC は大きかった。 $10^6$  cells/ml では R-3746 は DMPPC より抗菌力が弱いが、augmentin と同程度、T-2525, CFIX, CCL より強いことが認められた。 $10^6$  cells/ml 接種においても同様の傾向が認められた (Fig. 4)。

*S. pneumoniae* では、 $10^6$  cells/ml 接種において、全株の発育が阻止される濃度は、R-3746 は  $0.39\mu\text{g/ml}$ , T-2525 は  $0.024\mu\text{g/ml}$ , CFIX  $0.39\mu\text{g/ml}$ , CCL  $3.13\mu\text{g/ml}$ , augmentin  $0.05\mu\text{g/ml}$  であった。 $10^6$  cells/ml では、R-3746 は  $0.024\mu\text{g/ml}$  において全株の発育が阻止され、T-2525 と同程度であり、CFIX  $0.2\mu\text{g/ml}$ , CCL  $0.78\mu\text{g/ml}$ , augmentin  $0.05\mu\text{g/ml}$  であった

Table 1 Antibacterial spectra of R-3746, T-2525, CFIX, CCL and Augmentin  
Inoculum size : 10<sup>8</sup> cells/ml

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	R-3746	T-2525	CFIX	CCL	Augmentin
<i>S. aureus</i> 209-P	3.13	12.5	25	0.78	0.39
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	0.05	0.1	$\leq 0.012$	1.56	6.25
<i>M. luteus</i> ATCC9341	0.78	6.25	6.25	0.78	0.2
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	1.56	6.25	>100	0.2	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	50	0.78	3.13	3.13	25
<i>K. pneumoniae</i> IF03512	0.05	$\leq 0.012$	0.78	3.13	1.56
<i>K. oxytoca</i> 1	12.5	25	0.78	12.5	3.13
<i>S. flexneri</i> 2a 2	6.25	0.2	3.13	0.78	3.13
<i>S. typhi</i> S60	3.13	1.56	6.25	3.13	1.56
<i>P. mirabilis</i> 1287	6.25	1.56	0.05	25	>100
<i>P. vulgaris</i> IF03851	>100	>100	6.15	50	100
<i>M. morgani</i> IFO IF03848	0.78	0.78	0.1	>100	50
<i>P. rettgeri</i> IF013501	0.1	0.1	6.25	100	>100
<i>P. stuartii</i> IF012930	6.25	25	3.13	50	>100
<i>S. marcescens</i> IF012648	>100	50	6.25	>100	>100
<i>C. freundii</i> 2	25	3.13	3.13	25	>100
<i>P. aeruginosa</i> IF03445	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. putida</i> ATCC17464	>100	>100	100	100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC17759	>100	>100	25	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC7844	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC655	>100	50	>100	>100	>100
<i>A. xylooxidans</i> TMS73	>100	>100	>100	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> TMS466	100	100	100	>100	>100

Table 2 Antibacterial spectra of R-3746, T-2525, CFIX, CCL and Augmentin  
Inoculum size : 10<sup>8</sup> cells/ml

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	R-3746	T-2525	CFIX	CCL	Augmentin
<i>S. aureus</i> 209-P	1.56	6.25	12.5	1.56	0.2
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	0.025	0.05	$\leq 0.012$	0.39	0.2
<i>M. luteus</i> ATCC9341	0.1	1.56	1.56	0.2	0.1
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.2	1.56	100	0.1	0.1
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.39	0.2	1.56	12.5
<i>K. pneumoniae</i> IF03512	$\leq 0.012$	0.025	$\leq 0.012$	0.1	1.56
<i>K. oxytoca</i> 1	0.025	0.1	$\leq 0.012$	0.39	3.13
<i>S. flexneri</i> 2a 2	0.2	0.1	0.1	0.78	1.56
<i>S. typhi</i> S60	0.39	1.56	0.39	1.56	0.2
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.025	0.05	$\leq 0.012$	3.13	6.25
<i>P. vulgaris</i> IF03851	0.05	0.1	$\leq 0.012$	6.25	0.2
<i>M. morgani</i> IFO IF03848	0.025	0.05	$\leq 0.012$	1.56	0.2
<i>P. rettgeri</i> IF013501	0.025	0.05	$\leq 0.012$	3.13	0.2
<i>P. stuartii</i> IF012930	0.025	0.05	$\leq 0.012$	0.78	6.25
<i>S. marcescens</i> IF012648	0.2	0.78	0.05	100	>100
<i>C. freundii</i> 2	1.56	1.56	0.78	25	>100
<i>P. aeruginosa</i> IF03445	>100	>100	100	>100	>100
<i>P. putida</i> ATCC17464	1.56	25	6.25	100	100
<i>P. cepacia</i> ATCC17759	1.56	25	0.78	>100	25
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC7844	25	100	100	>100	50
<i>A. faecalis</i> NCTC655	25	25	6.25	25	3.13
<i>A. xylooxidans</i> TMS73	>100	>100	>100	>100	12.5
<i>F. meningosepticum</i> TMS466	25	50	50	100	25

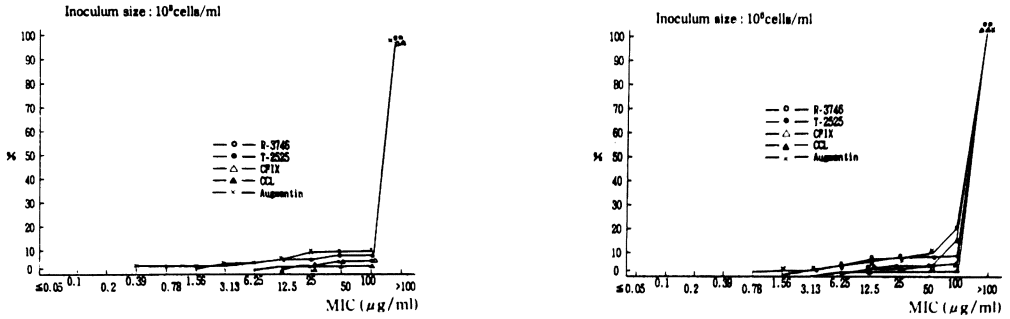
Table 3 Antibacterial activity against anaerobic bacteria  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	R-3746	T-2525	CFIX	CCL	Augmentin
<i>B. fragilis</i> GM7004	>100	>100	>100	>100	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i>	12.5	12.5	50	100	0.78
<i>B. distasonis</i> TMS58	12.5	12.5	50	100	0.78
<i>B. vulgatus</i> ATCC29327	25	3.13	50	50	6.25
<i>F. necrophorum</i> TMS82	50	0.78	1.56	25	0.1
<i>F. varium</i> TMS112	4.13	0.78	1.56	25	0.1
<i>F. nucleatum</i> TMS110	0.78	0.78	0.78	25	0.1
<i>P. prevotii</i> GM1001	>100	25	100	100	1.56
<i>P. variabilis</i> GM1002	>100	$\leq 0.025$	100	25	$\leq 0.025$
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS83	>100	1.56	>100	>100	0.39
<i>P. magnus</i> ATCC14956	3.13	0.39	0.78	0.78	$\leq 0.025$
<i>C. sporogenes</i> TMS118	0.39	0.39	25	25	0.1
<i>C. botulinum</i> typeA	25	25	>100	25	0.78
<i>C. botulinum</i> typeB	>100	1.56	>100	>100	6.25
<i>C. botulinum</i> typeC	0.39	0.39	3.13	1.56	0.1
<i>C. botulinum</i> typeD	25	50	100	6.25	0.39
<i>C. botulinum</i> typeE	0.39	0.39	1.56	3.13	0.1
<i>C. botulinum</i> typeF	50	100	50	12.5	0.2
<i>C. perfringens</i> ATCC13123	>100	50	>100	50	0.2
<i>C. difficile</i> No.11011	>100	>100	>100	>100	6.25
<i>C. difficile</i> TMS29	100	>100	>100	50	0.78
<i>C. tetanii</i> TMS89	25	50	100	25	0.78

Table 4 Antibacterial activity against anaerobic bacteria  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	R-3746	T-2525	CFIX	CCL	Augmentin
<i>B. fragilis</i> GM7004	>100	>100	>100	>100	3.13
<i>B. thetaiotaomicron</i>	6.25	12.5	12.5	50	0.39
<i>B. distasonis</i> TMS58	6.25	12.5	12.5	50	0.39
<i>B. vulgatus</i> ATCC29327	1.56	1.56	12.5	50	1.56
<i>F. necrophorum</i> TMS82	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>F. varium</i> TMS112	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>F. nucleatum</i> TMS110	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>P. prevotii</i> GM1001	1.56	12.56	12.5	50	0.78
<i>P. variabilis</i> GM1002	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS83	0.2	0.39	1.56	0.39	0.2
<i>P. magnus</i> ATCC14956	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>C. sporogenes</i> TMS118	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.39	0.05
<i>C. botulinum</i> typeA	12.5	50	50	6.25	0.78
<i>C. botulinum</i> typeB	3.13	1.56	12.5	25	1.56
<i>C. botulinum</i> typeC	0.2	0.05	1.56	1.56	0.1
<i>C. botulinum</i> typeD	3.13	6.25	12.5	1.56	0.39
<i>C. botulinum</i> typeE	0.39	$\leq 0.025$	1.56	0.78	0.1
<i>C. botulinum</i> typeF	3.13	12.5	12.5	1.56	0.39
<i>C. perfringens</i> ATCC13123	0.78	0.39	12.5	12.5	0.05
<i>C. difficile</i> No.11011	>100	100	>100	50	1.56
<i>C. difficile</i> TMS29	3.13	12.5	12.5	6.25	0.39
<i>C. tetanii</i> TMS89	3.13	12.5	12.5	$\leq 0.025$	0.39

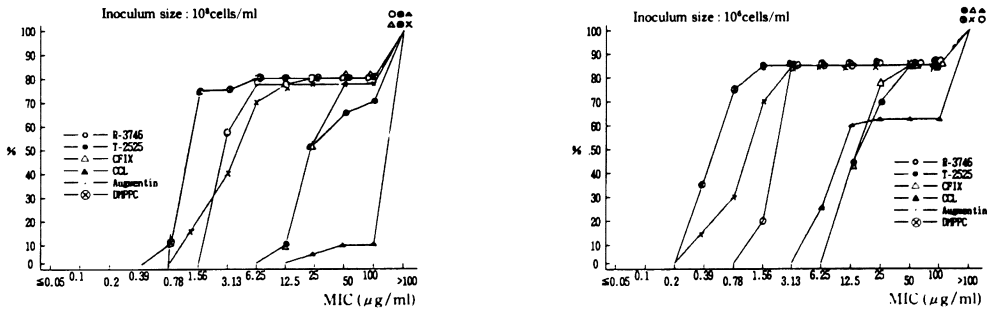
Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.aureus* (MRSA) 99 strains



	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)							2	0	2	0	2	0	93	99
T-2525 Cum. (%)								1	1	1	0	95	99	
CFIX Cum. (%)									2	1	0	96	99	
CCL Cum. (%)							1	0	0	0	98	99	99	
Augmentin Cum. (%)			1	0	0	0	1	2	3	0	1	91	99	99

	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)							2	1	3	2	1	2	88	99
T-2525 Cum. (%)								2	3	6	8	9	11	100
CFIX Cum. (%)									2	0	2	1	94	99
CCL Cum. (%)									2	2	4	5	100	99
Augmentin Cum. (%)							1	0	0	0	0	0	98	99

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.aureus* 21 strains (outpatients)



	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)							12	4	0	1	0	0	4	21
T-2525 Cum. (%)								5	7	6	1	7	21	21
CFIX Cum. (%)									2	9	6	0	4	21
CCL Cum. (%)										1	1	0	19	21
Augmentin Cum. (%)									4	4	6	7	0	21
DPPFC Cum. (%)									2	14	0	1	0	21

	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)							4	13	0	0	0	0	4	21
T-2525 Cum. (%)									9	5	3	0	4	21
CFIX Cum. (%)										9	6	2	0	21
CCL Cum. (%)											5	7	1	21
Augmentin Cum. (%)													0	21
DPPFC Cum. (%)													0	21

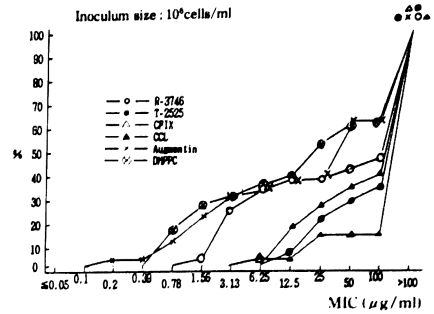
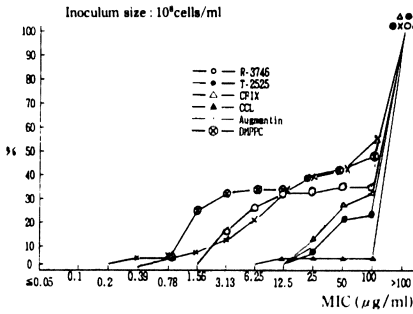
(Fig. 5).

*S. pyogenes* に対しては、R-3746は $10^8$ cells/ml接種では、全株の発育を阻止する濃度は $6.25\mu\text{g/ml}$ 、 $10^6$ cells/mlでは $0.78\mu\text{g/ml}$ であり、augmentinと同程度の抗菌力を示し、CFIX、CCLより強い抗菌力が認められた (Fig. 6)。

*E. faecalis* 71株に対する抗菌力は R-3746、T-2525、CFIX、CCLともに、ペニシリン剤より著しく弱かった (Fig. 7)。

*E. coli* 30株に対しては、 $10^8$ cells/mlの接種時の、R-3746の抗菌力は、T-2525、CFIX、CCLより弱く augmentinより強かった。 $10^6$ cells/ml接種では R-3746は

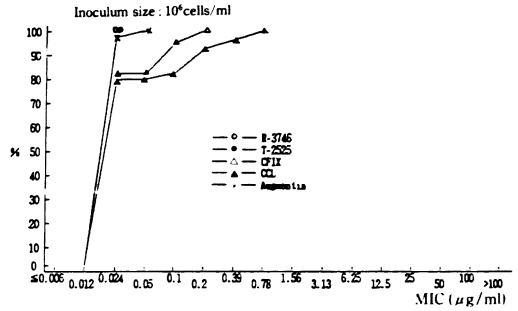
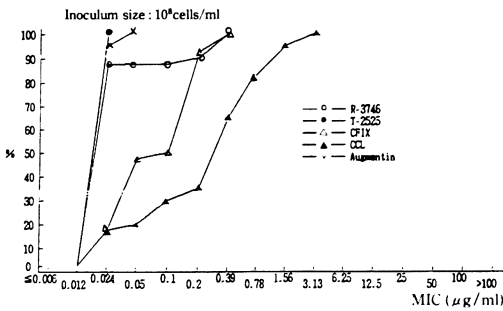
Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.aureus* 38 strains (inpatients)



	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)						6	4	2	0	1	0	25		38
T-2525 Cum. (%)						16	26	32	32	34	34	100		38
CFIx Cum. (%)									4	7	1	26		38
CCL Cum. (%)								1	0	0	0	37		38
Augmentin Cum. (%)		1	0	1	2	5	4	1	1	6	17			21
DPPPC Cum. (%)			1	9	2	2	0	1	3	20				38

	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)							1	9	2	2	0	1	2	21
T-2525 Cum. (%)							3	26	32	37	37	46		38
CFIx Cum. (%)									2	7	2	2	25	38
CCL Cum. (%)								1	0	4	0	0	33	38
Augmentin Cum. (%)		1	0	3	4	3	1	2	2	8	0	14		38
DPPPC Cum. (%)			3	3	11	21	29	32	37	42	63	63		38

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.pneumoniae* 30 strains



	$\le 0.006$	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)		26	0	0	1	3									30
T-2525 Cum. (%)		87	87	87	87	87	100								30
CFIx Cum. (%)		5	9	1	13	2									30
CCL Cum. (%)		5	1	3	2	8	6	4	1						30
Augmentin Cum. (%)		29	1												30

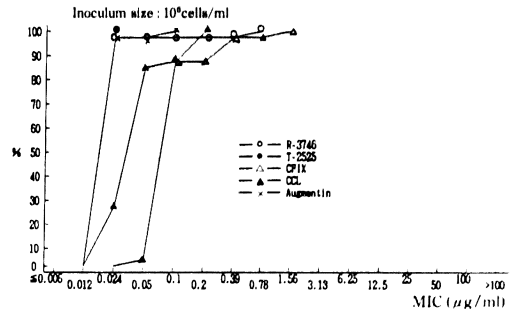
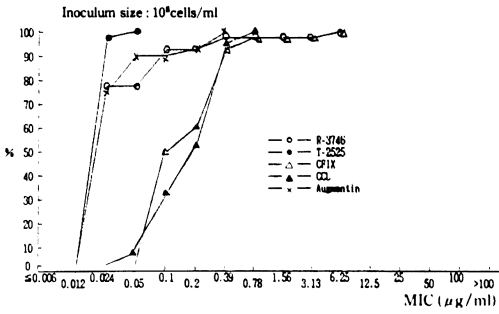
	$\le 0.006$	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)		30													30
T-2525 Cum. (%)		100													30
CFIx Cum. (%)		25	0	4	1										30
CCL Cum. (%)		24	0	1	3	1	1								30
Augmentin Cum. (%)		29	1												30

CFIx より若干 MIC が大きいですが、T-2525, CCL, augmentin より強い抗菌力が認められた (Fig. 8)。

*K. pneumoniae* 29株の場合、 $10^6$  cells/ml 接種では R-3746 の抗菌力は CFIx, T-2525 に比べ 1/4 程度弱い、CCL, augmentin より強かった。しかし  $10^6$  cells/ml

接種時には R-3746 では全株  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止され、T-2525, CCL, augmentin より抗菌力が強かった。CFIx は全株  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止された (Fig. 9)。

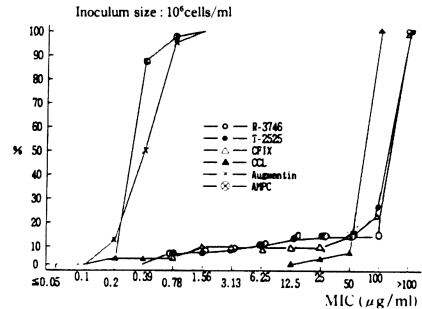
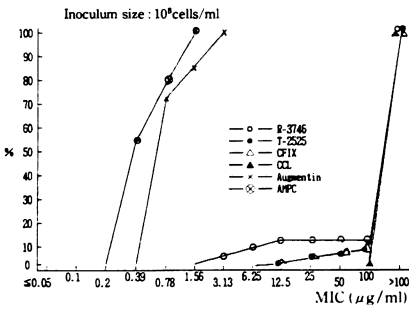
Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.pyogenes* 36 strains



	≤0.006	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)		24	0	5	0	2	0	0	0	0	1						36
T-2525 Cum. (%)		35	1														36
CFIX Cum. (%)				16	4	11	2	0	0	1							36
CCL Cum. (%)				2	10	7	15	2									36
Augmentin Cum. (%)		27	5	0	1	3											36

	≤0.006	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)		35	0	0	0	0	1										36
T-2525 Cum. (%)		36															36
CFIX Cum. (%)			1	31	0	3	0	1									36
CCL Cum. (%)			9	25	21	83	2	4									36
Augmentin Cum. (%)		35	0	1													36

Fig.7 Sensitivity distribution of clinical isolates *E.faecalis* 71 strains



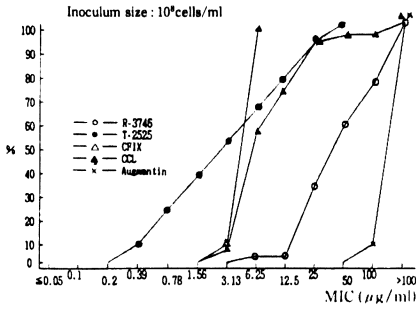
	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)					3	3	2	0	0	0	0	63		71
T-2525 Cum. (%)					1	2	1	1			66			71
CFIX Cum. (%)					1	2	2	1			65			71
CCL Cum. (%)					1	4	7	8			71			71
Augmentin Cum. (%)			52	9	10									71
APFC Cum. (%)		40	17	14										71

	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)				6	0	1	2	3	0	0	0	0	59	71
T-2525 Cum. (%)				2	1	2	1	3	1	2	8	51		71
CFIX Cum. (%)			1	0	0	3	0	3	0	1	2	5	56	71
CCL Cum. (%)			1	1	1	6	6	10	10	11	14	21	100	71
Augmentin Cum. (%)			9	26	32	4								71
APFC Cum. (%)		61	9	1										71

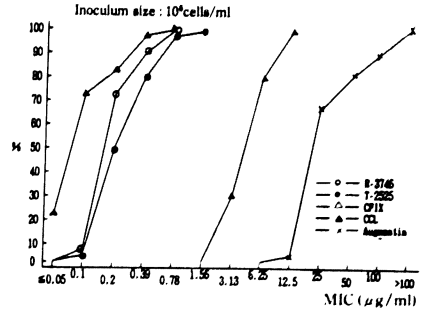
*P. mirabilis* は、5 剤ともに  $10^6$  cells/ml での感受性は弱い。  $10^6$  cells/ml では、全株の発育が阻止される濃度は、R-3746 は  $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、T-2525  $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、CFIX  $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、CCL  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、augmentin  $>100 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig.10)。

*P. vulgaris* の場合、  $10^6$  cells/ml では CFIX が若干抗菌力が認められたが、他の 4 剤は弱かった。しかし  $10^6$  cells/ml の場合には、CFIX では  $0.05 \mu\text{g/ml}$  で全株発育が阻止され、R-3746 は CFIX より抗菌力は劣るが、T-2525、CCL、augmentin より強いことが認められた (Fig.11)。

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *E.coli* 30 strains

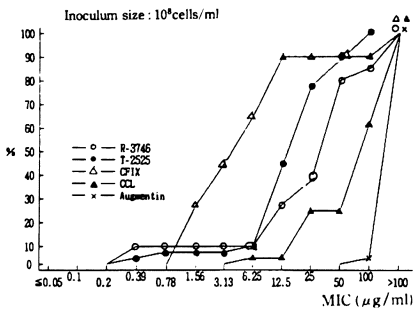


	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)							1	0	10	7	5	7		30
T-2525 Cum. (%)			3	5	4	4	4	4	4	80	93	100		30
CFIX Cum. (%)						3	27							30
CCL Cum. (%)					2	15	5	6	1	0	1			30
Augmentin Cum. (%)											3	27		30

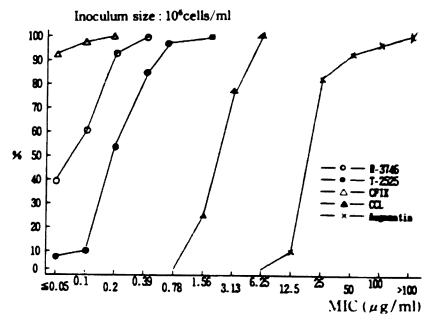


	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)		2	20	5	3									30
T-2525 Cum. (%)		1	14	9	5	1								30
CFIX Cum. (%)		7	15	3	4	1								30
CCL Cum. (%)							9	15	6					30
Augmentin Cum. (%)									1	19	4	3	3	30

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *K.pneumoniae* 29 strains



	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)		3	0	0	0	0	5	4	12	1	4			29
T-2525 Cum. (%)		1	1	0	0	1	10	10	3	3				29
CFIX Cum. (%)				8	5	6	7	0	0	0	3			29
CCL Cum. (%)					28	45	66	90	90	90	90	100		29
Augmentin Cum. (%)						1	0	6	0	11	11			29



	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)		11	7	9	2									29
T-2525 Cum. (%)		2	1	12	9	4	1							29
CFIX Cum. (%)		27	1	1										29
CCL Cum. (%)							8	14	7					29
Augmentin Cum. (%)									3	21	3	1	1	29

*M. morganii* の場合においても、5 剤とも  $10^6$  cells/ml における抗菌力は弱い、 $10^6$  cells/ml 接種時では R-3746 は T-2525, CFIX と同程度の抗菌力が認められた (Fig.12)。

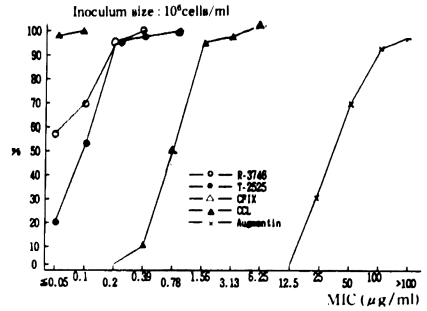
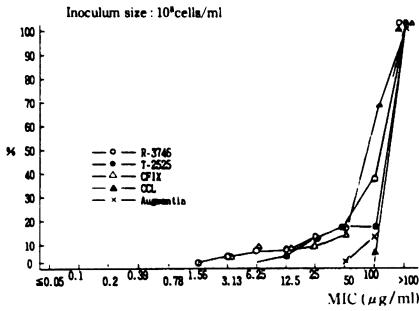
*P. rettgeri* では  $10^6$  cells/ml 接種時における抗菌力は 5 剤とも弱い。しかし  $10^6$  cells/ml 接種時では R-3746

は優れた抗菌活性を示し、CFIX より若干 (1/2 程度) 弱い、T-2525, CCL, augmentin より MIC は感性側に分布した (Fig. 13)。

*P. stuartii* の場合、 $10^6$  cells/ml、 $10^6$  cells/ml 接種時とも R-3746, T-2525, CFIX の 3 剤は強い抗菌力を示した (Fig.14)。



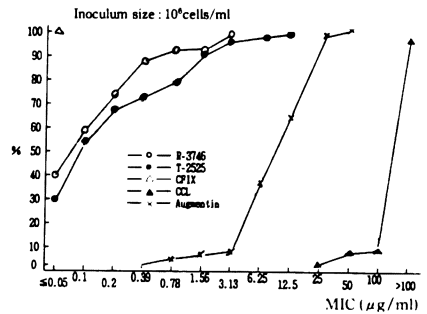
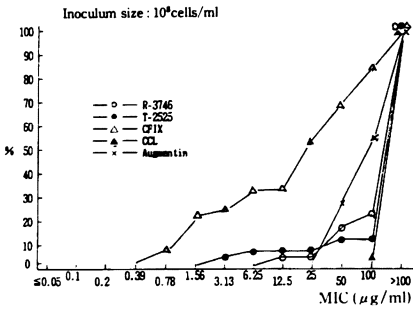
Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 30 strains



	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)						1	1	0	2	2	5	19		30
T-2525 Cum. (%)								1	2	2	0	25		30
CFIX Cum. (%)						1	2	0	0	1	17	9		30
CCL Cum. (%)						3	10	10	10	13	70	100		30
Augmentin Cum. (%)											4	26		30

	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)	17	4	7	2										30
T-2525 Cum. (%)	6	10	12	1	1									30
CFIX Cum. (%)	29	1												30
CCL Cum. (%)				3	12	13	1	1						30
Augmentin Cum. (%)										10	11	7	2	30

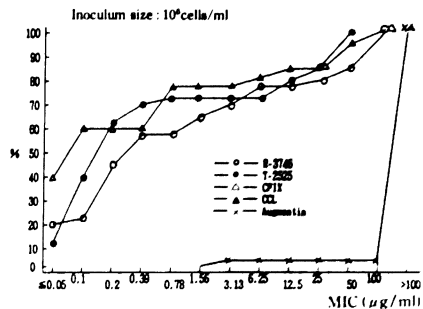
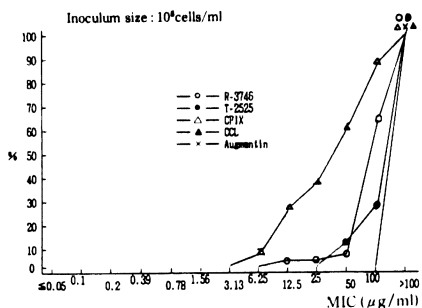
Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 24 strains



	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)									1	0	3	1	19	24
T-2525 Cum. (%)							1	1	0	0	1	0	21	24
CFIX Cum. (%)				2	3	1	2	0	5	3	4	4		24
CCL Cum. (%)				8	21	25	33	33	54	67	83	100		24
Augmentin Cum. (%)										6	7	11		24

	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)	10	4	3	4	1	0	2							24
T-2525 Cum. (%)	7	6	3	1	2	3	1	0	1					24
CFIX Cum. (%)	24													24
CCL Cum. (%)										2	0	22		24
Augmentin Cum. (%)				1	1	0	7	6	8	1	0	0		24

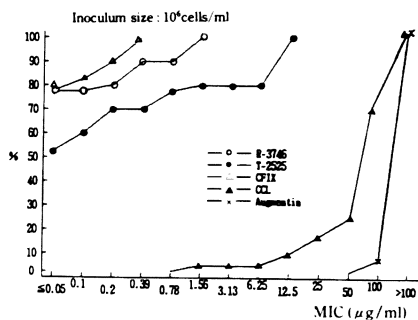
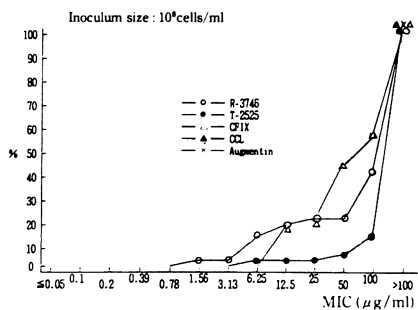
Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morgani* 25 strains



	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)							1	0	1	14	9			25
T-2525 Cum. (%)									3	4	18			25
CFIX Cum. (%)							2	5	2	6	6	4		25
CCL Cum. (%)													25	25
Augmentin Cum. (%)													25	25

	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)	5	1	5	3	0	2	1	2	0	1	1	4	0	25
T-2525 Cum. (%)	3	7	6	1	1	0	0	2	1	4	0	0	0	25
CFIX Cum. (%)	10	5	0	0	4	0	0	1	1	0	2	2	0	25
CCL Cum. (%)													25	25
Augmentin Cum. (%)						1	0	0	0	0	0	0	24	25

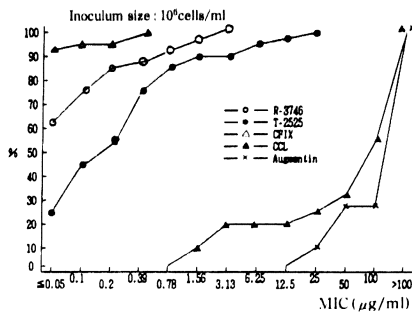
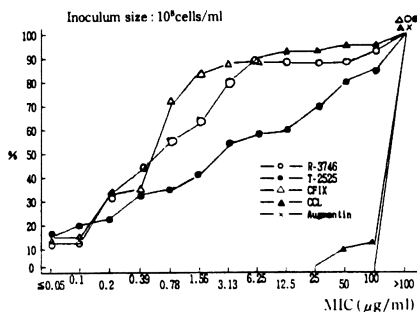
Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* 27 strains



	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)					1	0	3	1	1	0	6	15		27
T-2525 Cum. (%)					4	4	15	19	22	1	2	22		27
CFIX Cum. (%)								5	1	6	4	11		27
CCL Cum. (%)													27	27
Augmentin Cum. (%)													27	27

	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)	21	0	1	2	0	3								27
T-2525 Cum. (%)	14	2	3	0	2	1	0	0	5					27
CFIX Cum. (%)	21	1	2	3										27
CCL Cum. (%)						1	0	0	1	2	2	12	8	27
Augmentin Cum. (%)						4	4	4	7	15	22	67	100	27

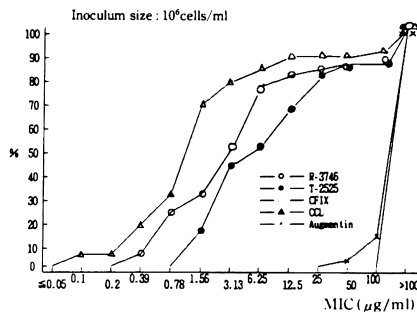
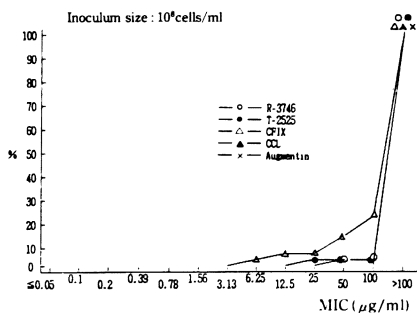
Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P.stuartii* 25 strains



	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)	3 12	0 12	5 32	3 44	3 56	2 64	4 80	2 88	0 88	0 88	0 88	1 92	2 100	25
T-2525 Cum. (%)	4 16	1 20	2 24	2 32	1 35	1 40	3 52	1 55	1 60	2 68	3 80	1 84	4 100	25
CFIX Cum. (%)	4 16	0 16	4 32	1 36	3 72	3 84	1 88	1 88	0 88	0 88	1 92	0 96	1 100	25
CCL Cum. (%)											2 8	1 12	22 100	25
Augmentin Cum. (%)													25 100	25

	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)	16 64	3 76	2 84	1 88	1 92	1 96	1 100							25
T-2525 Cum. (%)	6 24	5 44	2 52	6 76	2 84	2 88	0 88	1 92	1 96	1 96	1 100	1 100	4 100	25
CFIX Cum. (%)	23 92	1 96	0 96	1 100										25
CCL Cum. (%)						2 8	3 20	0 20	0 20	1 24	2 32	6 56	11 100	25
Augmentin Cum. (%)										3 12	4 28	0 28	18 100	25

Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.marcescens* 31 strains



	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)										1 3	0 3	30 100		31
T-2525 Cum. (%)									1 3	0 3	0 3	30 100		31
CFIX Cum. (%)					1 3	1 6	0 13	2 16	1 16	0 16	2 16	1 16	26 100	31
CCL Cum. (%)													31 100	31
Augmentin Cum. (%)													31 100	31

	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL	
R-3746 Cum. (%)						2 6	5 23	3 32	6 52	8 77	1 81	1 84	1 87	4 100	31
T-2525 Cum. (%)							5 16	9 45	2 52	5 68	4 81	2 87	0 87	4 100	31
CFIX Cum. (%)		2 6	0 6	4 19	4 22	12 71	2 77	2 84	2 90	0 90	0 90	0 90	1 94	2 100	31
CCL Cum. (%)													31 100	31	
Augmentin Cum. (%)											1 3	3 13	27 100	31	

*S. marcescens* 31株に対しては、 $10^8$ cells/ml接種時における5剤の抗菌力は弱く、 $10^6$ cells/mlにおいてはCFIX, R-3746, T-2525のみが強い抗菌力を示し、CCL, augmentinは無効であった (Fig.15)。

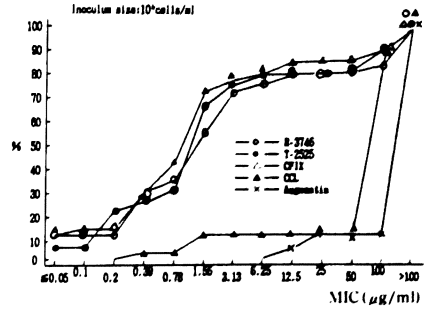
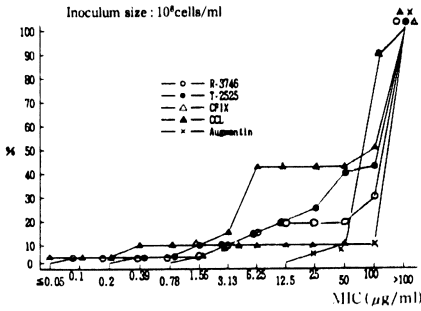
*E. cloacae* 24株の場合、 $10^8$ cells/mlでは5剤の抗菌力は弱く、 $10^6$ cells/mlにおいてR-3746はT-2525,

CFIXと同程度の強い抗菌力を示し、CCL, augmentinではほとんど無効であった (Fig.16)。

*P. aeruginosa* 34株においては、 $10^8$ cells/ml,  $10^6$ cells/ml接種時とも5剤の抗菌力は弱かった (Fig.17)。

*H. influenzae* に対し、R-3746はCCLおよびaugmentinより強い抗菌力が認められたが、T-2525,

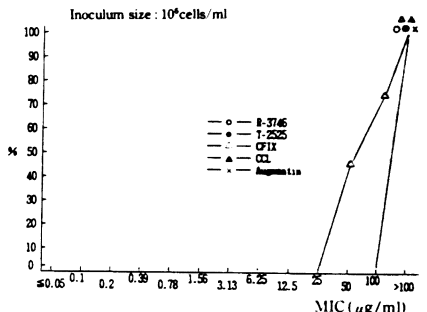
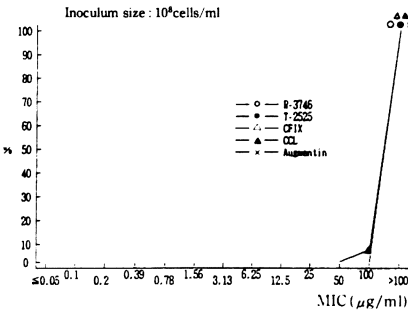
Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *E.coliace* 24 strains



	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3	17		24
T-2525 Cum. (%)			1	0	1	0	1	1	1	4	1	14		24
CFIK Cum. (%)	1	0	0	1	0	1	7	0	0	0	2	12		24
CCL Cum. (%)				1	1	0	0	0	0	19	3			24
Augmentin Cum. (%)									1	1	0	22		24

	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)	3	0	0	4	1	5	4	1	0	0	1	4		24
T-2525 Cum. (%)	2	0	3	1	1	8	2	1	0	0	2	3		24
CFIK Cum. (%)	3	1	0	3	3	7	1	1	0	0	1	3		24
CCL Cum. (%)	13	17	17	29	42	71	75	79	89	89	89	100		24
Augmentin Cum. (%)					1	0	2	0	0	0	0	18	3	24

Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates *P.aeruginosa* 34 strains



	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)												34	100	34
T-2525 Cum. (%)												34	100	34
CFIK Cum. (%)										2	32		100	34
CCL Cum. (%)												34	100	34
Augmentin Cum. (%)												34	100	34

	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)													34	34
T-2525 Cum. (%)													34	34
CFIK Cum. (%)										16	0	10	100	34
CCL Cum. (%)										47	71		100	34
Augmentin Cum. (%)													34	34

CFIK より若干弱い傾向が認められた (Fig.18)。

*B. pertussis* の場合、 $10^8$ cells/ml接種時において、R-3746は他剤と同程度の抗菌力であったが、 $10^6$ cells/ml接種時では、R-3746の抗菌力は他剤より劣った (Fig.19)。

*B. fragilis* では、R-3746の抗菌力は、augmentin より弱いことが認められたが、T-2525, CCLと同程度であった (Fig.20)。

Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *H. influenzae* 18 strains

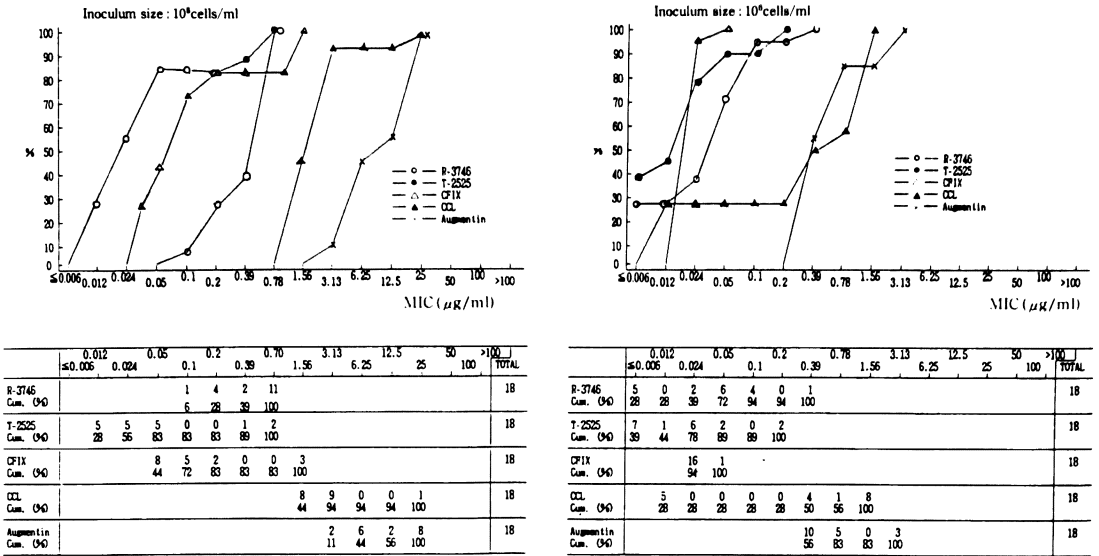
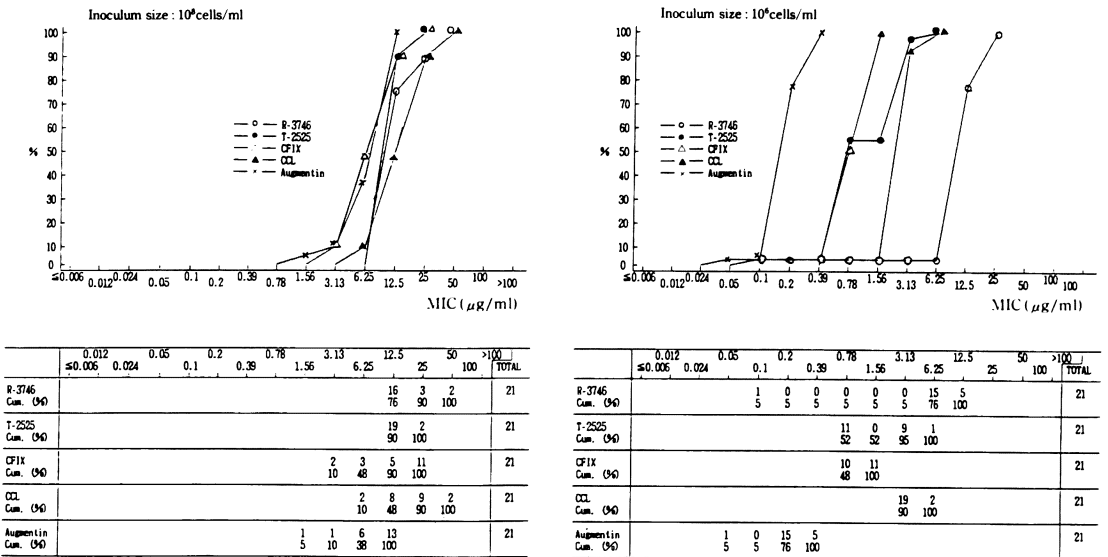


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates *B. pertussis* 21 strains

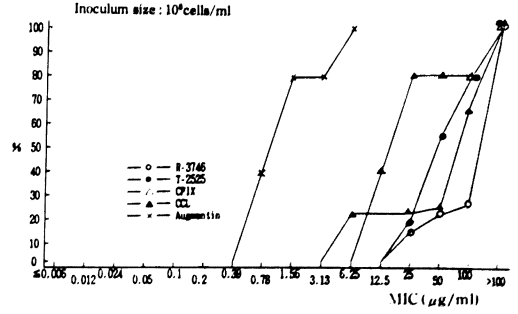
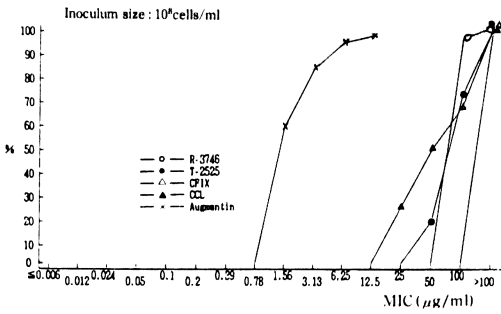


$\beta$ -lactamase 非産生 *N. gonorrhoeae* 40株に対し、 $10^8$ cells/mlでは、R-3746は T-2525, CFIX より若干抗菌力が弱かったが、CCL, augmentin より強く、全株  $6.25\mu\text{g/ml}$ の濃度において発育が阻止された。 $10^6$  cells/ml接種時では、R-3746は T-2525, CFIX と同程

度の強い抗菌力が認められた (Fig.21)。

$\beta$ -lactamase 産生 *N. gonorrhoeae*39株に対しては、 $10^8$ cells/mlでは、R-3746は T-2525, CFIX より抗菌力が弱い、 $10^6$ cells/mlでは T-2525, CFIX と同程度の強い抗菌力を示した (Fig.22)。

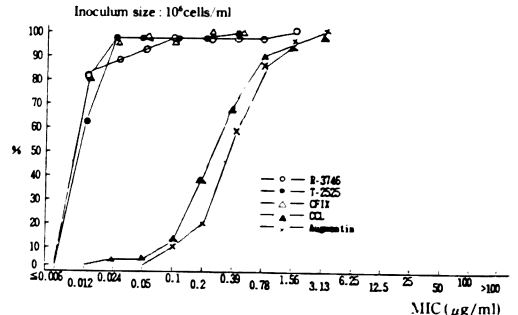
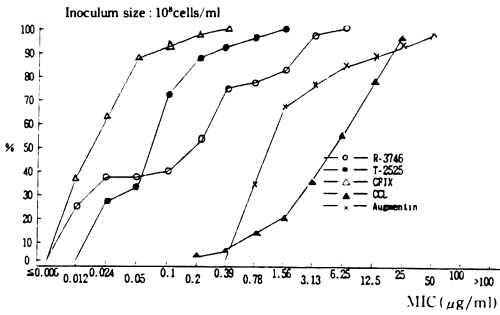
Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates *B.fragilis* 23 strains



	$\le 0.006$	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)															22	1	23
T-2525 Cum. (%)													5	12	6		23
CFIX Cum. (%)													6	26	52	70	100
CCL Cum. (%)																23	100
Augmentin Cum. (%)							14	5	3	1							23

	$\le 0.006$	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)															3	2	17
T-2525 Cum. (%)													4	8	6	5	23
CFIX Cum. (%)													10	17	32	78	100
CCL Cum. (%)													5	22	22	26	100
Augmentin Cum. (%)								9	9	0	5						23

Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates *N.gonorrhoeae* 40 strains (non-PPNG)



	$\le 0.006$	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)		10	5	0	1	5	9	1	2	6	1					40
T-2525 Cum. (%)			11	2	16	6	2	2	1							40
CFIX Cum. (%)		15	11	9	2	2	1									40
CCL Cum. (%)					1	1	4	3	6	8	9	8				40
Augmentin Cum. (%)							13	15	1	4	4	2	1			40

	$\le 0.006$	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)		33	2	2	2	0	0	0	1							40
T-2525 Cum. (%)			25	14	0	0	0	1								40
CFIX Cum. (%)			32	7	0	0	0	1								40
CCL Cum. (%)				1	0	4	10	11	10	2	2					40
Augmentin Cum. (%)							3	4	17	11	4	1				40

3. 殺菌作用

R-3746のMICが0.39μg/mlの *K. pneumoniae* 3K25に対する殺菌作用を T-2525, CFIX, CCL, augmentinと比較した (Fig.23)。R-3746は2 MIC, 1 MIC, 1/2 MIC濃度における殺菌作用は強く, 再増殖は認められなかった。T-2525, CFIX, CCLの3剤では,

24時間後に再増殖がみられ, augmentinでは1 MIC, 2 MICにおいて再増殖が抑制された。

4. 各種β-lactamaseに対する安定性

Table 3に示したとおり, 各種β-lactamaseに対するR-3746の安定性では, 各種グラム陰性菌の産生するcephalosporinase, penicillinaseに比較的安定であ

Table 5 Hydrolysis of antibiotics by  $\beta$ -lactamase

Source of enzyme		Richmond's class type	Relative rate of hydrolysis(%)					
			ABPC	CER	CCL	CFIX	T-2525	R-3746
	<i>P. mirabilis</i> GN79	II	100	16.3	3.6	3.7	3.6	10.5
	<i>E. coli</i> ML1410(RGN823)	III	100	21.4	6.5	0.4	0.2	4.7
	<i>K. pneumoniae</i> GN69	IV	100	17.7	4.7	3.5	0.2	1.5
	<i>E. coli</i> ML1410(RGN238)	V	100	18.0	9.9	3.3	9.1	7.9
CEP ase	<i>C. freundii</i> NG346	I	<0.1	100	14.4	4.0	1.1	2.1
	<i>P. rettgeri</i> GN624	I	<0.1	100	42.5	3.3	1.2	11.7
	<i>P. stuartii</i> GN627	I	<0.1	100	27.9	3.2	2.6	5.9
	<i>M. morgani</i> GN125	I	<0.1	100	26.7	<0.1	2.6	9.5
	<i>P. vulgaris</i> GN76	I	14.4	100	5.2	1.9	0.5	8.2
	<i>S. marcescens</i> IID619	I	103.9	100	124.9	N.T	7.0	19.8
	<i>P. aeruginosa</i> PI-45	I	74.9	100	135.0	12.9	8.6	32.8

N.T.: not tested

Table 6 Therapeutic effect of CS-807 and related antibacterial drugs on experimental infection in mice

Organism (Challenge dose)* cfu/mouse $\times$ MLD	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)		ED <sub>50</sub> mg/mouse(95% confidence)
		10 <sup>6</sup> cells/ml	10 <sup>6</sup> cells/ml	
<i>S. aureus</i> Smith (1.2 $\times$ 10 <sup>8</sup> ) 12MLD	CS-807	6.25	6.25	10.0
	T-2588	50	25	10.0
	CFIX	50	12.5	2.50 (1.54-4.05)
	CCL	3.13	1.56	0.39 (0.29-0.25)
	Augmentin	0.78	0.39	0.15
<i>E. coli</i> C11 (4 $\times$ 10 <sup>5</sup> ) 4MLD	CS-807	6.25	0.2	0.15 (0.03-0.06)
	T-2588	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 (1 $\times$ 10 <sup>7</sup> ) 2.7MLD	CS-807	12.5	0.2	0.62 (0.38-1.01)
	T-2588	0.78	0.2	0.19 (0.12-0.31)
	CFIX	100	0.1	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> 3K25 (1 $\times$ 10 <sup>4</sup> ) 10MLD	CS-807	50	0.2	0.49 (0.32-0.75)
	T-2588	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

\*5% mucin added ED<sub>50</sub>: Van der Waerden's method. Administration: p.o. 1 hr after infection  
Mice: I CR, 4W, ♂, 19 $\pm$ 1g, 6 animals/1 group

る (Table 5)。

#### 5. マウス実験感染治療効果

*S. aureus* Smith, *E. coli* C11, *E. coli* 121, *K. pneumoniae* 3K25に対するCS-807の治療効果の成績をTable 6に示した。

*S. aureus* Smithに対するCS-807のED<sub>50</sub>は10.0 mg/mouseを示し、T-2588と同値であった。

*E. coli* C11に対するCS-807のED<sub>50</sub>は0.05 mg/mouseを示し、T-2588, CFIX, CCLと同程度であった。

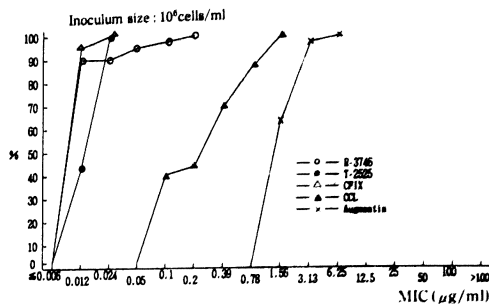
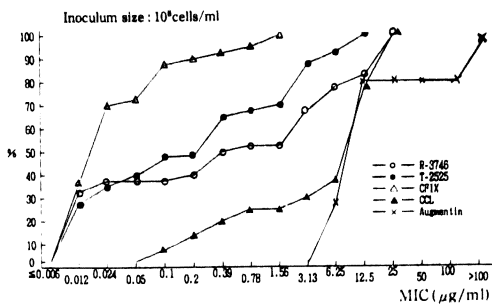
*E. coli* 121に対し、CS-807のED<sub>50</sub>は0.62 mg/

mouseであり、MICが最も小さいT-2588 (ED<sub>50</sub>は0.19 mg/mouse)より若干治療効果は弱い、CFIXよりも3倍、CCLより8倍、augmentinより20倍強いことが認められた。

*K. pneumoniae* 3K25の場合、CS-807のED<sub>50</sub>はCFIXと同値であり、T-2588, CCL, augmentinより強い治療効果を示した。

各種の $\beta$ -lactamaseを産生する*M. morgani* GN125, *E. coli* 35, *E. coli* ML1410RGN823, *K. pneumoniae* GN69および*P. vulgaris* 9に対するCS-807の治療効果をTable 7に示した。

Fig. 22 Sensitivity distribution of clinical isolates *N.gonorrhoeae* 39 strains (PPNG)



	0.012	0.024	0.05	0.1	0.39	0.78	3.13	12.5	25	50	>100	TOTAL	
R-3746 Cum. (%)	12 31	2 36	0 36	0 36	1 38	5 54	1 69	1 79	2 85	6 100		39	
T-2525 Cum. (%)	10 26	3 33	2 39	4 49	0 49	6 54	1 67	1 69	2 72	2 74	2 76	39	
CFIX Cum. (%)	14 36	13 69	1 72	6 87	1 90	1 92	1 95	2 100				39	
CCL Cum. (%)				2 5	3 13	3 21	2 26	0 26	2 31	3 38	14 74	10 100	39
Augmentin Cum. (%)								10 26	21 79	0 79	0 79	8 100	39

	0.012	0.024	0.05	0.1	0.39	0.78	3.13	12.5	25	50	>100	TOTAL
R-3746 Cum. (%)	35 90	0 90	2 96	1 97	1 98							39
T-2525 Cum. (%)	16 41	23 100										39
CFIX Cum. (%)	37 95	2 100										39
CCL Cum. (%)			15 38	2 44	10 69	7 87	5 100					39
Augmentin Cum. (%)							24 82	14 97	1 100			39

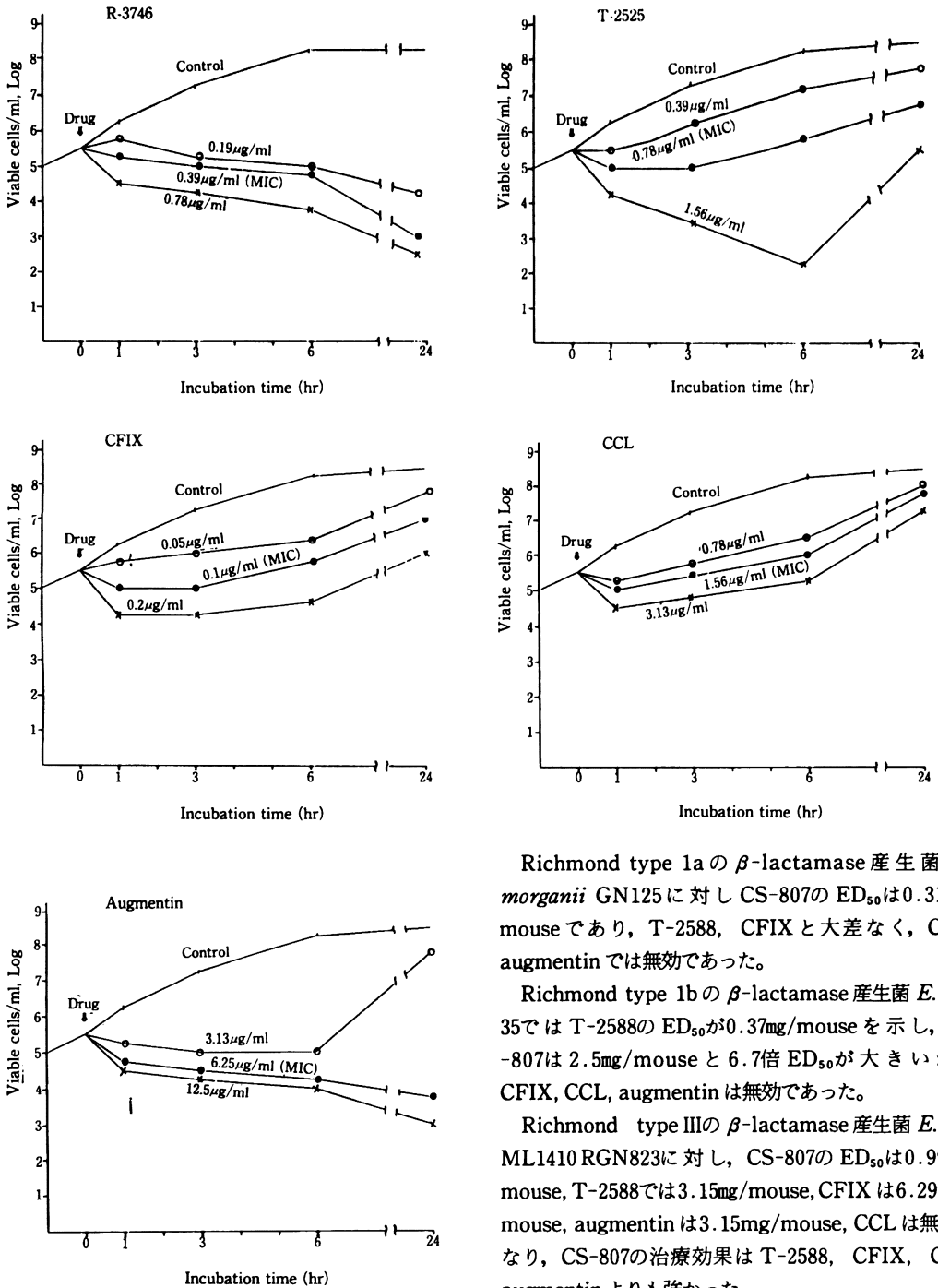
Table 7 Therapeutic effect of CS-807 and related antibacterial drugs on experimental infection in mice

Organism (challenge dose) * cfu/mouse × MLD	Richmond's class type	Drug	MIC (µg/ml)		ED <sub>50</sub> mg/mouse (95% confidence)
			10 <sup>8</sup> cells/ml	10 <sup>6</sup> cells/ml	
<i>M. morganii</i> GN125 (1 × 10 <sup>8</sup> ) 1.25MLD	Ia	CS-807	50	0.39	0.31 (0.21–0.45)
		T-2588	6.25	0.1	0.17 (0.07–0.27)
		CFIX	25	1.56	0.26 (0.15–0.44)
		CCL	100	100	>40
		Augmentin **	100	100	>40
<i>E. coli</i> 35 (5 × 10 <sup>7</sup> ) 2.5MLD	Ib	CS-807	25	3.13	2.5 (1.6–3.8)
		T-2588	6.25	0.78	0.37 (0.26–0.52)
		CFIX	>100	25	31.7
		CCL	>100	>100	>40
		Augmentin **	100	50	>40
<i>E. coli</i> ML1410 (6 × 10 <sup>7</sup> ) 1MLD	III	CS-807	12.5	1.56	0.99 (0.74–1.32)
		T-2588	100	12.5	3.15 (2.18–4.55)
		CFIX	25	6.25	6.29 (4.70–8.40)
		CCL	>100	25	>40
		Augmentin **	25	25	3.15 (2.2–4.3)
<i>K. pneumoniae</i> GN69 (3 × 10 <sup>7</sup> ) 1MLD	IV	CS-807	1.56	0.2	1.25 (0.86–1.81)
		T-2588	100	0.78	2.52 (1.74–3.64)
		CFIX	>100	0.78	6.29 (4.7–8.4)
		CCL	>100	1.56	>40
		Augmentin **	50	6.25	10
<i>P. vulgaris</i> 9 (8 × 10 <sup>7</sup> ) 1MLD	V	CS-807	100	0.78	6.29 (4.70–8.43)
		T-2588	6.25	0.2	0.49 (0.32–0.76)
		CFIX	>100	0.78	4.3 (2.8–6.7)
		CCL	>100	>100	>40
		Augmentin **	25	12.5	>40

\* 5% mucin added ED<sub>50</sub>: Van der Waerden's method.  
Administration: p.o. 1 hr after infection S.C.\*\*  
Mice: ICR, 4W, ♂, 19 ± 1g, 6 animals/1 group



Fig. 23 Bactericidal activity of R-3746, T-2525, CFIX, CCL and CEX against *K. pneumoniae* 3K25



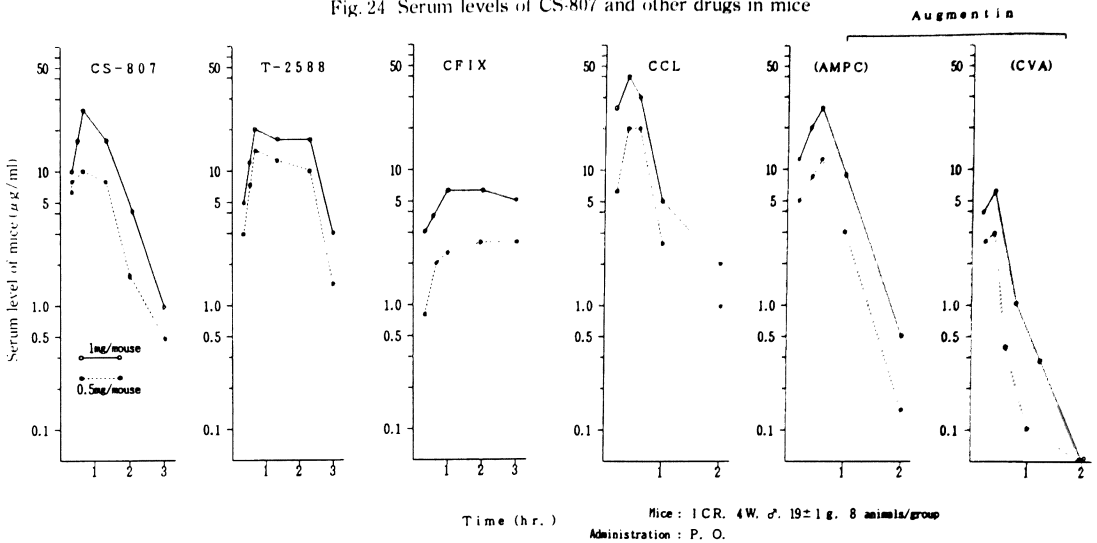
Richmond type 1a の  $\beta$ -lactamase 産生菌 *M. morganii* GN125 に対し CS-807 の  $\text{ED}_{50}$  は 0.31mg/mouse であり、T-2588, CFIX と大差なく、CCL, augmentin では無効であった。

Richmond type 1b の  $\beta$ -lactamase 産生菌 *E. coli* 35 では T-2588 の  $\text{ED}_{50}$  が 0.37mg/mouse を示し、CS-807 は 2.5mg/mouse と 6.7 倍  $\text{ED}_{50}$  が大きい が、CFIX, CCL, augmentin は無効であった。

Richmond type III の  $\beta$ -lactamase 産生菌 *E. coli* ML1410 RGN823 に対し、CS-807 の  $\text{ED}_{50}$  は 0.99mg/mouse、T-2588 では 3.15mg/mouse、CFIX は 6.29mg/mouse、augmentin は 3.15mg/mouse、CCL は無効となり、CS-807 の治療効果は T-2588, CFIX, CCL, augmentin よりも強かった。

Richmond type IV の  $\beta$ -lactamase 産生菌 *K. pneumoniae* GN69 における CS-807 の  $\text{ED}_{50}$  は 1.25mg/mouse と T-2588, CFIX, CCL, augmentin より強い

Fig. 24 Serum levels of CS-807 and other drugs in mice



治療効果が認められた。

Richmond type Vの $\beta$ -lactamase産生菌 *P. vulgaris* 9 に対してはCS-807のED<sub>50</sub>は6.29mg/mouseとT-2588の12.8倍, CFIXの1.46倍大きいED<sub>50</sub>となったが, CCLとaugmentinの両剤は無効であった。

#### 6. マウス血清中濃度

CS-807, T-2588, CFIX, CCL, augmentinをそれぞれ1mg/mouse, 0.5mg/mouseを経口投与した成績をFig.24に示した。

CS-807 1mg/mouse投与において, 30分がピークで25 $\mu$ g/ml, T-2588も30分がピークであり20 $\mu$ g/ml, CFIXは1時間がピークであり6 $\mu$ g/ml, CCLでは15分がピークで40 $\mu$ g/ml, augmentinではAMPCが30分でピークを示し26 $\mu$ g/ml, CVAは15分がピークで5.8 $\mu$ g/mlの値であった。

CS-807投与後のピーク値はCCL, augmentinより低いが, T-2588, CFIXより高い値を示した。

### III. 考 察

本報告は経口セファロスポリン剤として開発されたCS-807(R-3746)の*in vitro*, *in vivo*抗菌作用の特徴をT-2525(T-2588), CFIX, CCL, augmentinと比較した成績である。

Methicillin耐性 *S. aureus* に対しては, R-3746の抗菌力はT-2525, CFIX, CCLより強かった。

Methicillin耐性以外の *S. aureus* に対しては, R-3746の抗菌力はT-2525, CFIX, CCLより強かった。R-3746は *P. aeruginosa*を除くグラム陰性桿菌に極めて強い抗菌力を示した。特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*, *S. marcescens*, *E. cloacae*のCCL耐性株に対し強い抗菌力を示した。

R-3746は各種 $\beta$ -lactamaseに対し, CFIX, T-2525より若干安定性が劣ったが, CCLよりは安定であった。

CS-807の各種感染に対する治療効果は*in vitro*抗菌力と相関し,  $\beta$ -lactamase産生菌に対し, CCL, augmentinよりも優れた治療効果を示し, CFIXとT-2525と同程度であった。

CS-807の各種感染に対する優れた治療効果は, その抗菌力とともに血清中濃度のピークが高く, 3時間後にもまだ血中に薬剤が残存していること, すなわち持続性によると考えられる。

## 文 献

- 1) 五島璣智子, 小川正俊, 辻明良, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新経口 Cephem 系抗生物質 T-2588 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用. *Chemotherapy*, 34(S-2): 13-23, 1986.
- 2) 五島璣智子, 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.
- 3) 五島璣智子, 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.
- 4) 五島璣智子, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 辻明良, 桑原章吾:  $\beta$ -lactamase 産生菌における 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.
- 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法改訂について. *Chemotherapy*, 29: 76-79, 1981.
- 6) SAMUNI, A.: A direct spectrophotometric assay and determination of Michaelis' constant for the  $\beta$ -lactamase reaction. *Anal. Biochem.* 63: 17-26, 1975.
- 7) WALEY, S. G.: A spectrophotometric assay of  $\beta$ -lactamase action on penicillins. *Biochem. J.* 139: 789-790, 1974.
- 8) LOWRY, O. H., N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARP & R. J. RANDALL: Protein measurement with the forin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265-275, 1951.

## IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF CS-807, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA  
Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine, Tokyo

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of CS-807(R-3746: active form) were compared with those of T-2588(T-2525), cefixime, cefaclor, and augmentin.

The antibacterial activity of R-3746 against various Gram-negative bacteria, except *P. aeruginosa*, was the most potent of all the antibiotics tested. R-3746 was extremely stable against various types of  $\beta$ -lactamase from Gram-negative bacilli, and its stability was superior to that of cefaclor.

The therapeutic effect of CS-807 against systemic infections due to  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in mice was almost the same as that of cefixime and T-2588, and was superior to that of cefaclor and augmentin.