

## 新しい経口セファロスポリン系薬剤 7432-S に対する細菌学的検討

井上栄子\*・井上松久\*\*・三橋進\*

\*エビゾーム研究所

\*\*群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

1. 7432-S は Streptococci, 腸内細菌科各菌種および *Haemophilus influenzae* に対し強い抗菌力を示した。

2. 7432-S は  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対しても優れた活性を示した。しかし, *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii* に対しては他の薬剤と同様に弱い抗菌活性を示した。

3. 7432-S の強い抗菌活性は各種  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性からも裏づけられた。すなわち, 7432-S はペニシリナーゼ (PCase) および *X. maltophilia* の産生するセファロスポリナーゼ以外のセファロスポリナーゼに対して安定であった。

4. マウス感染実験系での 7432-S の感染防御効果は, *Staphylococcus aureus* Smith に対しては他のいずれの対照薬剤よりも劣っていた。しかし *Escherichia coli* ML 4707, *Serratia marcescens* GN 14931 に対する本剤の防御効果は cefixime のそれと同様に高く, *in vitro* の抗菌力を反映していた。

**Key words** : 抗菌活性,  $\beta$ -ラクタマーゼ, 感染防御効果, 最小発育阻止濃度 (MIC), 最小殺菌濃度 (MBC)

7432-S, (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4-carboxy-2-butenoylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0.] oct - 2-ene-2-carboxylic acid は塩野義製薬株式会社において開発された新しい経口セフェム剤である。

今回, 7432-S の *in vivo* 及び *in vitro* 抗菌作用を比較検討したので報告する。なお, 比較薬剤として cephalexin, cefaclor, cefixime, cefteteram, cefteteram pivoxil を用いた。

### I. 材料と方法

#### 1. 使用薬剤

7432-S, cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) (塩野義製薬株式会社), cefixime (CFIX) (藤沢薬品工業株式会社)及び, cefteteram (CFTM), cefteteram pivoxil (CFTM-PI) (富山化学工業株式会社)を使用した。

#### 2. 使用菌株

薬剤耐性菌実験施設および当研究所保存の臨床分離株, 各種  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株及び日本化学療法学会標準株<sup>1)</sup>を使用した。

#### 3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い測定した。すなわち, 被検菌の一夜液体培養菌液を約  $10^8$  cfu/ml となるように BSG にて希釈し, これを, ミクロプランターを用い薬剤の 2 倍希釈系列を含む寒天平板に  $5\mu\text{l}$  接種した。37°C 18~20 時間培養した後, 肉眼で菌の発育が認められない最小の薬剤濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

#### 4. 最小殺菌濃度 (MBC) の測定

薬剤の 2 倍希釈系列を含む液体培地 (STB) を用い, 被検菌の一夜液体培養を約  $5 \times 10^8$  及び約  $1 \times 10^4$  cfu/ml となるように希釈して 37°C 18 時間培養後, 肉眼で菌の生育が認められない最小薬剤濃度を MIC とした。さらに MIC 以上の濃度の培養液を薬剤を含まない寒天平板 (STA) に  $100\mu\text{l}$  接種し, 37°C 18 時間培養後生育コロニー数を計数し, 接種菌量の 0.1% 以下の生菌数を示す最小薬剤濃度を最小殺菌濃度 (MBC) とした。

#### 5. 使用培地

MIC 測定用寒天培地には感受性測定用寒天培地 (Nissui, STA) を用いた。但し, *Streptococcus pyogenes* にはブレインハートインヒュージョン寒天培地 (Nissui) を, *Haemophilus influenzae* には Fildes

\* 〒371-01 群馬県勢多郡富士見村小暮2220

\*\* 〒371 群馬県前橋市昭和町3-39-22

Table 1. Antibacterial activity of 7432-S

Standard strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	7432-S	CEX	CCL	CFIX*	CFTM**
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	>100	1.56	0.78	12.5	3.13
<i>S. aureus</i> Terajima	50	0.10	0.10	12.5	0.39
<i>S. aureus</i> MS353	12.5	0.78	0.39	3.13	0.78
<i>S. pyogenes</i> Cook	0.78	0.78	0.39	0.20	0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	50	0.78	0.20	25	0.20
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	25	0.10	0.05	3.13	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	6.25	1.56	0.20	0.39
<i>E. coli</i> K12 C600	0.20	12.5	1.56	0.39	0.20
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	$\leq 0.006$	3.13	0.39	$\leq 0.006$	0.013
<i>S. typhimurium</i> IID 971	0.05	6.25	0.78	0.05	0.39
<i>S. typhi</i> 901	0.013	3.13	0.20	0.025	0.20
<i>S. paratyphi</i> 1015	0.013	12.5	0.78	$\leq 0.006$	0.013
<i>S. schottmuelleri</i> 8006	0.05	3.13	0.39	0.10	0.10
<i>S. enteritidis</i> G14	0.013	6.25	0.78	0.013	0.025
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.025	50	25	0.025	0.39
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.013	50	50	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.05	25	3.13	0.013	0.10
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.025	12.5	1.56	0.013	0.013
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.025	25	3.13	0.013	0.013
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	$\leq 0.006$	6.25	3.13	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.39	50	50	1.56	1.56
<i>E. cloacae</i> 963	0.39	>100	>100	0.39	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	50	>100	>100	25	50
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	25	>100	>100	6.25	25
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	50	>100	>100	25	50

Method : Agar dilution method

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

\* : cefixime (FK-027) \*\* : ceftoram (T-2525)

Enrichment (Difco) 5%添加STAを, *Streptococcus pneumoniae* には脱繊維馬血液 5%添加 STA を, *Clostridium difficile* 及び *Bacteroides fragilis* には GAM 培地 (Nissui) をそれぞれ用いた。他に感受性測定用液体培地 (Nissui, STB), GAM 液体培地 (Nissui) 及びハートインフュージョン寒天培地 (Nissui) を用いた。

#### 6. $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性

$\beta$ -ラクタマーゼは我々が精製し-80°Cに保存している酵素標品<sup>3, 4)</sup>を用いた。 $\beta$ -ラクタマーゼ活性はUV法<sup>5)</sup>により 30°C, pH 7.0 で加水分解初速度を測定した。基質濃度は 100  $\mu\text{M}$  とし, ペニシリナーゼ (PCase) に対しては PCG の分解速度をセファロスポリナーゼ (CSase) に対してはセファロリジン (CER) の分解速

度を 100 とした相対値で表現した。

#### 7. マウス感染防御効果の測定

マウス (日本クレア, ICR, 雄性, 4 週齢, 19-21 g, 1 群 10 匹) を用い, 被検菌を腹腔内に接種後直ちに薬液を経口投与した。5 日間観察し生存数を求め, ED<sub>50</sub> 値を算出した。

薬剤は 0.5%カルボキシメチルセルロースに溶解あるいは懸濁して調製した。接種菌液は *Escherichia coli* ML 4707 については STA 平板培養菌体を生理食塩水に懸濁し, *Staphylococcus aureus* Smith 及び *Serratia marcescens* GN14931 については STA 平板培養菌体を生理食塩水に懸濁した後, 5%ムチン液 (0.05 MP, B. pH8.0) と等量混合して調製した。ED<sub>50</sub> は Probit

Table 2. Antibacterial activity of 7432-S against Gram-positive clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range		50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (100)	7432-S	25	- >100	59	>100
	CEX	1.56	- >100	2.4	4.5
	CCL	0.78	- 100	1.1	2.2
	CFIX	6.25	- >100	8.1	13
	CFTM	1.56	- >100	2.0	3.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (98)	7432-S	6.25	- >100	>100	>100
	CEX	0.20	- >100	7.2	62
	CCL	0.20	- >100	3.2	34
	CFIX	1.56	- >100	19	>100
	CFTM	0.39	- >100	3.7	42
<i>Streptococcus pyogenes</i> (97)	7432-S	0.10	- 0.78	0.27	0.37
	CEX	0.20	- 0.39	0.27	0.36
	CCL	0.05	- 0.39	0.074	0.13
	CFIX	0.05	- 0.20	0.069	0.093
	CFTM	$\leq 0.006$	- 0.013	$\leq 0.006$	0.0084
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (24)	7432-S	0.78	- 3.13	1.1	1.8
	CEX	1.56	- 3.13	1.6	2.7
	CCL	0.39	- 0.78	0.35	0.66
	CFIX	0.05	- 0.20	0.071	0.11
	CFTM	$\leq 0.006$	- 0.025	0.0083	0.012
<i>Enterococcus faecalis</i> (80)	7432-S	50	- >100	>100	>100
	CEX	6.25	- >100	>100	>100
	CCL	1.56	- >100	49	91
	CFIX	6.25	- >100	>100	>100
	CFTM	3.13	- >100	42	>100
<i>Enterococcus faecium</i> (33)	7432-S		>100	>100	>100
	CEX		>100	>100	>100
	CCL	25	- >100	>100	>100
	CFIX		>100	>100	>100
	CFTM	100	- >100	>100	>100
<i>Clostridium</i> * <i>difficile</i> (21)	7432-S		>100	>100	>100
	CEX	50	- 100	44	83
	CCL	50	- >100	53	>100
	CFIX		>100	>100	>100
	CFTM	50	- 100	52	88

Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

\* : Anaerobe

Table 3-1. Antibacterial activity of 7432-S against Gram-negative clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i> (93)	7432-S	$\leq 0.006 - 0.39$	0.083	0.18
	CEX	3.13 - 25	5.9	11
	CCL	0.39 - 6.25	1.3	3.0
	CFIX	$\leq 0.006 - 1.56$	0.20	0.37
	CFTM	0.013 - 0.78	0.22	0.37
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	7432-S	$\leq 0.006 - 0.39$	0.010	0.025
	CEX	3.13 - 50	4.3	6.1
	CCL	0.20 - 12.5	0.58	1.3
	CFIX	$\leq 0.006 - 0.78$	0.018	0.050
	CFTM	0.10 - 3.13	0.12	0.25
<i>Klebsiella oxytoca</i> (50)	7432-S	$\leq 0.006 - 0.025$	0.0079	0.017
	CEX	3.13 - 50	4.0	13
	CCL	0.39 - 100	0.65	6.3
	CFIX	$\leq 0.006 - 0.05$	0.012	0.025
	CFTM	0.025 - 1.56	0.11	0.39
<i>Salmonella</i> spp. (100)	7432-S	0.013 - 0.10	0.024	0.044
	CEX	3.13 - 12.5	4.4	5.9
	CCL	0.39 - 1.56	0.56	0.76
	CFIX	0.025 - 0.39	0.077	0.16
	CFTM	0.20 - 1.56	0.30	0.58
<i>Haemophilus influenzae</i> (42)	7432-S	$\leq 0.006 - 0.10$	0.023	0.046
	CEX	6.25 - 25	9.3	20
	CCL	0.39 - 6.25	1.0	2.5
	CFIX	$\leq 0.006 - 0.05$	0.017	0.025
	CFTM	$\leq 0.006 - 0.025$	0.0065	0.013

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

法により最小2乗法で算出した。

## II. 実験成績

### 1. 抗菌スペクトラム

標準菌株に対する7432-Sおよび対照薬の抗菌力の測定結果をTable 1に示す。

7432-Sのグラム陽性菌に対する抗菌力はCFIXに比較し劣っていた。一方、グラム陰性菌に対する本剤の抗菌力は*Pseudomonas aeruginosa*以外の菌種に対して、CFIXと同等またはより優れた値を示した。*P. aeruginosa*に対する7432-Sの抗菌力は対照薬剤と同様弱かった。

### 2. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株に対する7432-Sおよび対照薬の抗菌力の測定結果をTable 2, 3およびFig. 1~8に示す。

*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*に対する7432-Sの抗菌力は、対照薬剤と比較し劣っていた(Fig. 1)。また、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*に対し、7432-SはCFIXよりもやや劣るがCEXと同等の抗菌力を示した。

一方、7432-Sはグラム陽性菌よりもグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示した。

*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp. に対して7432-SはMIC<sub>90</sub>値で比較するとCFIXの1.5~4倍、CFTMの2~23倍、CCLの17~370倍の抗菌力を示した(Fig. 2, 3)。

Table 3-2. Antibacterial activity of 7432-S against Gram-negative clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range		50%	90%
<i>Providencia rettgeri</i> (55)	7432-S	$\leq 0.006$ -	0.025	$\leq 0.006$	0.0079
	CEX	1.56 -	>100	71	>100
	CCL	0.20 -	>100	33	>100
	CFIX	$\leq 0.006$ -	0.10	$\leq 0.006$	0.047
	CFTM	$\leq 0.006$ -	1.56	0.029	0.35
<i>Proteus mirabilis</i> (74)	7432-S	0.013 -	0.05	0.015	0.023
	CEX	12.5 -	100	33	65
	CCL	0.78 -	25	5.4	15
	CFIX	$\leq 0.006$ -	0.05	0.0081	0.012
	CFTM	0.05 -	0.20	0.061	0.11
<i>Proteus vulgaris</i> (75)	7432-S	$\leq 0.006$ -	0.10	0.016	0.025
	CEX	6.25 -	>100	>100	>100
	CCL	1.56 -	>100	>100	>100
	CFIX	$\leq 0.006$ -	0.78	0.0082	0.023
	CFTM	$\leq 0.006$ -	25	0.067	0.32
<i>Morganella morganii</i> (75)	7432-S	0.013 -	12.5	0.038	0.69
	CEX	6.25 -	>100	>100	>100
	CCL	0.78 -	>100	>100	>100
	CFIX	0.025 -	50	0.46	6.8
	CFTM	0.025 -	25	0.12	1.3
<i>Serratia marcescens</i> (100)	7432-S	0.05 -	100	0.13	2.5
	CEX	50 -	>100	>100	>100
	CCL	50 -	>100	>100	>100
	CFIX	0.05 -	100	0.34	7.2
	CFTM	0.39 -	>100	1.5	20

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

*H. influenzae* に対しては CFIX と同等な抗菌力を示した (Fig. 4)。

*Proteus rettgeri*, *Proteus mirabilis* に対する 7432-S の MIC<sub>90</sub> 値はそれぞれ 0.0079  $\mu\text{g/ml}$ , 0.023  $\mu\text{g/ml}$  であり CFIX とほぼ同等またはより優れた抗菌力を示した。

*Proteus vulgaris* に対して 7432-S は鋭く立ち上がった一峰性の分布を示した。特に CFTM がやや高い MIC 値を示した株に対しても本剤は CFIX よりも優れた抗菌力を示した (Fig. 5)。

*Morganella morganii* に対し 7432-S は CFTM, CFIX と同様にやや幅の広い分布を示した。MIC<sub>90</sub> 値は 0.69  $\mu\text{g/ml}$  (7432-S), 1.3  $\mu\text{g/ml}$  (CFTM), 6.8  $\mu\text{g/ml}$  (CFIX) で 7432-S が最も優れていた。

*S. marcescens* に対する 7432-S の MIC は CFIX

と同様にやや幅の広い分布を示したが、MIC<sub>90</sub> 値は 2.5  $\mu\text{g/ml}$  (7432-S), 7.2  $\mu\text{g/ml}$  (CFIX) であった (Fig. 6)。

*Citrobacter freundii* および *Enterobacter cloacae* に対する 7432-S の抗菌力は CFIX と同等又はやや優れていたが、他の対照薬剤と同様に幅の広い感受性分布を示した (Fig. 7)。

*Pseudomonas cepacia* に対する 7432-S の MIC<sub>90</sub> 値は 5.4  $\mu\text{g/ml}$  で CFIX のそれと同等であった。

*P. aeruginosa* および *Xanthomonas maltophilia* に対して、7432-S は対照薬剤と同様に弱い活性を示した (Fig. 8)。

### 3. $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌力

$\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対する 7432-S および対照

Table 3-3. Antibacterial activity of 7432-S against Gram-negative clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	50%	90%
<i>Citrobacter freundii</i> (71)	7432-S	0.10 - >100	0.40	>100
	CEX	12.5 - >100	77	>100
	CCL	3.13 - >100	29	>100
	CFIX	0.20 - >100	1.0	>100
	CFTM	0.20 - >100	0.60	65
<i>Enterobacter cloacae</i> (97)	7432-S	0.05 - >100	1.5	>100
	CEX	6.25 - >100	>100	>100
	CCL	0.78 - >100	>100	>100
	CFIX	0.10 - >100	6.8	>100
	CFTM	0.10 - >100	1.5	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> (50)	7432-S	0.78 - >100	1.4	5.4
	CEX	100 - >100	>100	>100
	CCL	25 - >100	>100	>100
	CFIX	0.39 - >100	1.3	5.3
	CFTM	6.25 - >100	7.4	23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (100)	7432-S	3.13 - >100	40	>100
	CEX	>100	>100	>100
	CCL	>100	>100	>100
	CFIX	12.5 - >100	>100	>100
	CFTM	25 - >100	>100	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (46)	7432-S	12.5 - >100	>100	>100
	CEX	>100	>100	>100
	CCL	>100	>100	>100
	CFIX	12.5 - >100	>100	>100
	CFTM	25 - >100	>100	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> *	7432-S	0.78 - >100	35	>100
	CEX	25 - >100	78	>100
	CCL	12.5 - >100	>100	>100
	CFIX	0.39 - >100	20	>100
	CFTM	1.56 - >100	11	>100

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

\* : Anaerobe

薬の抗菌力の測定結果を Table 4 に示す。

7432-S は PCase 産生プラスミド保有株に対し、host とほぼ等しい MIC 値を示し、PCase 産生量による MIC への影響はみられなかった。また、染色体支配の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の中で *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa* 及び *X. maltophilia* に対し 7432-S は対照薬剤と同様に低活性であったが、*E. coli*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*,

*K. oxytoca*, *P. cepacia*, *K. pneumoniae* に対して 7432-S は CFIX と同等またはそれ以上の良好な抗菌力を示した。

#### 4. 殺菌効果

*S. aureus* FDA 209P JC-1, *E. coli* NIHJ JC-2, *K. pneumoniae* PCI602, *P. vulgaris* OX-19 および *S. marcescens* IAM1184 に対する 7432-S および対照薬の MIC と MBC の測定結果を Table 5 に示す。

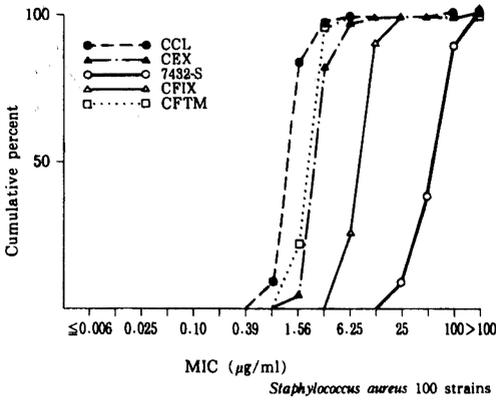


Fig. 1. Antibacterial activity of 7432-S.

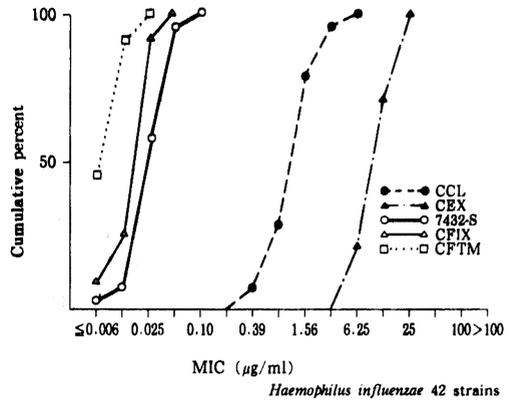


Fig. 4. Antibacterial activity of 7432-S.

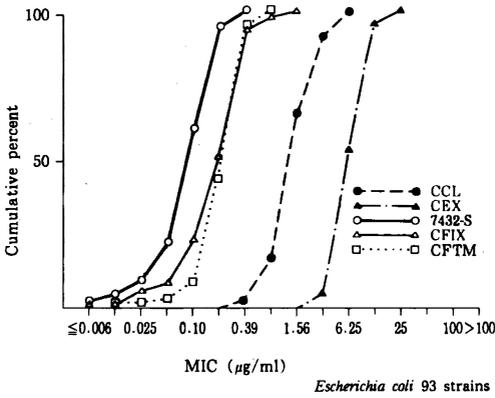


Fig. 2. Antibacterial activity of 7432-S.

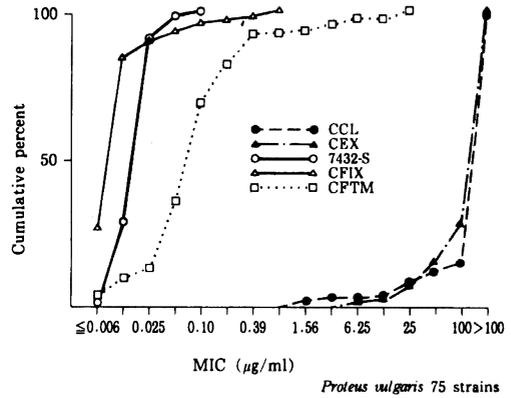


Fig. 5. Antibacterial activity of 7432-S.

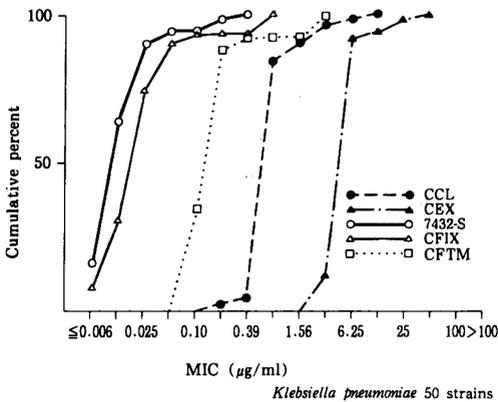


Fig. 3. Antibacterial activity of 7432-S.

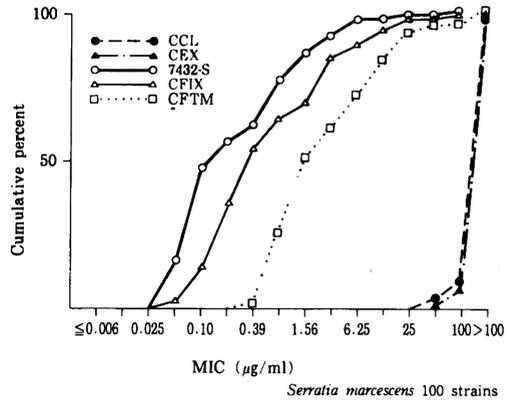


Fig. 6. Antibacterial activity of 7432-S.

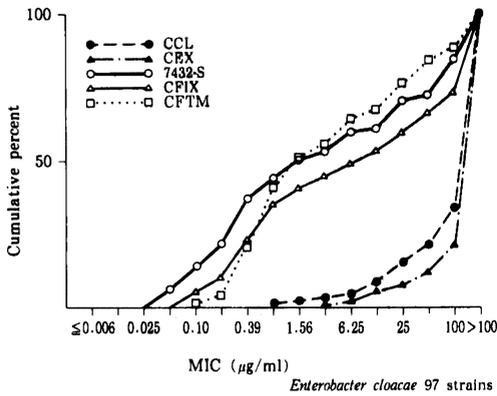


Fig. 7. Antibacterial activity of 7432-S.

7432-Sの各菌株に対するMBCとMICにはほとんど差が認められなかった。

7432-Sの*S. aureus* FDA 209P JC-1に対するMBCは他剤よりも高かったが、他の菌に対するMBCは他剤のそれよりも低濃度であった。

#### 5. $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性

各種 $\beta$ -ラクタマーゼに対する7432-Sおよび対照薬の安定性の測定結果をTable 6に示す。

7432-SはI, II, III, IV及びV型PCaseに対してCFIXと同様に安定であった。*E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii* および *P. rettgeri* のCSaseに対してCFIXと同様に安定であった。

*P. vulgaris* 産生のCSaseに対して7432-Sはわずかに加水分解を受けたが、その割合はCFIXに比較し小さかった。また、*X. maltophilia* の産生するCSaseに対して7432-SはCFIXと同様に加水分解を受けた。

#### 6. マウス感染治療実験

7432-Sのマウス実験的感染症に対する感染防御効果の試験結果をTable 7に示す。

7432-Sの感染防御効果は、*S. aureus* Smithに対しては他のいずれの薬剤よりも劣っていた。

*E. coli* ML4707に対するED<sub>50</sub>値は0.84 mg/kg (7432-S), 0.77 mg/kg (CFIX), 5.9 mg/kg (CCL), 33 mg/kg (CEX),  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株である*S. marcescens* GN14931に対するED<sub>50</sub>値は1.7 mg/kg (7432-S), 1.3 mg/kg (CFIX), >200 mg/kg (CCL),

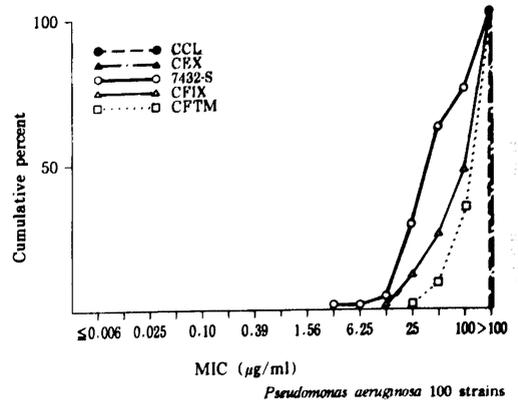


Fig. 8. Antibacterial activity of 7432-S.

>200 mg/kg (CEX)であり、7432-SはCFIXと同様にCCL, CEXと比較し著しく優れていた。

### III. 考 察

7432-Sはグラム陽性菌に対し、CFIXと比較しやや劣った抗菌力を示した。一方、腸内細菌群に対する抗菌力は強く他のいずれの薬剤よりも優れていた。

7432-SはPCase産生プラスミド保有株の各種PCaseに対して安定であること(Table 6)からhostに比較しMIC値の上昇を認めなかった(Table 4)と考えられる。

7432-Sは $\beta$ -ラクタマーゼ産生株(Table 4)のうち、*P. vulgaris*のMIC値はCFIXに比較し低く、臨床分離株(Table 3-2)における*P. vulgaris*のMIC値の範囲がCFIXに比較して狭い。これは*P. vulgaris*の産生するCSaseに対してCFIXに比較し本剤がより安定である(Table 6)ためと考えられる。又、*X. maltophilia*の産生するCSaseに対して7432-SはCFIXと同様に加水分解を受ける(Table 6)ためCFIXと同様に抗菌力が弱いと考えられる。

7432-Sのマウス実験的感染症に対する感染防御効果は*E. coli* ML4707, *S. marcescens* GN14931に対し、CFIXと同等で、CEX, CCL, CFTM-PIより優れていた(Table 7)。このことから本剤は*in vivo*においてCFIXと同程度の優れた効果が期待される。

Table 4. Antibacterial activity of 7432-S against  $\beta$ -lactamase producing bacteria

$\beta$ -lactamase producing bacteria	MIC ( $\mu$ g/ml)				
	7432-S	CEX	CCL	CFIX	CFTM
<i>E. coli</i> ML4901*	0.10	6.25	1.56	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/Rms212	0.10	6.25	1.56	0.20	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/Rms213	0.10	6.25	1.56	0.20	0.78
<i>E. coli</i> ML4901/Rte16	0.20	6.25	1.56	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901/Rms149	0.10	6.25	1.56	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901 TEM-1	0.10	6.25	1.56	0.20	0.39
<i>E. coli</i> ML4901 TEM-2	0.10	12.5	12.5	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901 OXA-1	0.10	6.25	1.56	0.20	0.78
<i>E. coli</i> ML4901 OXA-2	0.20	12.5	6.25	0.39	0.78
<i>E. coli</i> ML4901 PSE-1	0.20	6.25	1.56	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901 PSE-3	0.10	12.5	1.56	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML4901 SHV-1	0.10	12.5	3.13	0.20	0.39
<i>E. coli</i> GN14929	0.20	12.5	6.25	0.39	0.39
<i>E. coli</i> GN14930	6.25	>100	>100	12.5	0.78
<i>E. coli</i> GN5482	12.5	>100	>100	25	1.56
<i>E. cloacae</i> GN5797	3.13	>100	>100	6.25	1.56
<i>E. cloacae</i> GN7467	50	>100	>100	50	25
<i>E. cloacae</i> GN7471	50	>100	>100	50	25
<i>C. freundii</i> GN346	>100	>100	>100	>100	50
<i>C. freundii</i> GN7391	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. rettgeri</i> GN4430	$\leq 0.006$	100	25	$\leq 0.006$	0.05
<i>P. rettgeri</i> GN5284	$\leq 0.006$	100	50	$\leq 0.006$	0.05
<i>P. rettgeri</i> GN4762	0.013	>100	100	0.013	0.39
<i>M. morgani</i> GN5307	0.05	>100	>100	0.20	0.10
<i>M. morgani</i> GN5375	0.05	>100	>100	0.20	0.10
<i>M. morgani</i> GN5407	0.05	>100	>100	0.39	0.10
<i>S. marcescens</i> GN14931	0.20	>100	>100	0.39	0.78
<i>S. marcescens</i> GN14932	1.56	>100	>100	3.13	1.56
<i>S. marcescens</i> GN10857	3.13	>100	>100	12.5	50
<i>P. aeruginosa</i> GN10362	50	>100	>100	50	100
<i>P. aeruginosa</i> GN10367	100	>100	>100	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> GN918	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> GN79	0.025	>100	>100	0.013	0.20
<i>P. vulgaris</i> GN4413	0.10	>100	>100	0.39	0.78
<i>P. vulgaris</i> GN7919	0.05	>100	>100	0.39	25
<i>K. oxytoca</i> GN10560	0.013	25	>100	0.05	1.56
<i>P. cepacia</i> GN11164	1.56	>100	>100	0.78	6.25
<i>X. maltophilia</i> GN12873	100	>100	>100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i> GN69	0.025	3.13	1.56	0.05	0.10

Method : Agar dilution method

Medium : Sensitivity Test Agar (Nissui)

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml\* :  $\beta$ -lactamase non-producing host strain

Table 5. Correlation of bactericidal and bacteriostatic activity of 7432-S

Organism	Inoculum size (cfu/ml)	MIC/MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
		7432-S	CEX	CCL	CFIX	CFTM
<i>S. aureus</i>	$1.2 \times 10^8$	>100 / >100	6.25 / 25	3.13 / 12.5	50 / 50	6.25 / 6.25
FDA 209P JC-1	$2.4 \times 10^4$	>100 / >100	3.13 / 12.5	1.56 / 6.25	25 / 50	3.13 / 6.25
<i>E. coli</i>	$6.4 \times 10^5$	0.20 / 0.78	25 / 100	12.5 / 12.5	0.39 / 3.13	0.78 / 6.25
NIHJ JC-2	$1.3 \times 10^4$	0.20 / 0.20	25 / 25	6.25 / 6.25	0.39 / 0.39	0.39 / 0.78
<i>K. pneumoniae</i>	$6.9 \times 10^5$	0.025 / 0.05	6.25 / 6.25	0.78 / 1.56	0.05 / 0.10	0.025 / 0.025
PCI 602	$1.4 \times 10^4$	0.025 / 0.05	6.25 / 6.25	0.78 / 0.78	0.05 / 0.05	0.025 / 0.025
<i>P. vulgaris</i>	$5.1 \times 10^5$	0.10 / 0.10	100 / >100	>100 / >100	0.10 / 0.10	0.39 / 100
OX-19	$1.0 \times 10^4$	0.05 / 0.05	25 / 25	<6.25 / 25	0.025 / 0.025	0.013 / 0.025
<i>S. marcescens</i>	$7.8 \times 10^5$	0.20 / 0.20	100 / >100	100 / >100	0.20 / 0.20	1.56 / 3.13
IAM 1184						

Method : Broth dilution method. Medium : Sensitivity Test Broth (Nissui).

Table 6. Stability of 7432-S to  $\beta$ -lactamases

$\beta$ -Lactamase Type/Origin	Relative Hydrolysis Rate				
	7432-S	CEX	CCL	CFIX	CFTM
Penicillinases 1					
Type I (Rms 212)	<0.1	<0.1	3.7	<0.1	<0.1
Type II (Rms 213)	<0.3	0.4	17	<0.1	21
Type III (Rte 16)	0.1	0.4	39	<0.1	0.4
Type IV (Rms 433)	<0.1	0.1	0.4	<0.1	<0.1
Type V (pl 258)	<0.1	0.3	7.6	<0.1	<0.1
Cephalosporinases 2					
<i>E. coli</i> GN5482	<0.6	57	310	0.6	1.7
<i>E. cloacae</i> GN7471	<0.1	31	100	<0.1	0.2
<i>C. freundii</i> GN7391	<0.4	58	130	<0.1	0.2
<i>P. rettgeri</i> GN4430	<1	17	85	1.9	9.8
<i>P. aeruginosa</i> GN10362	5.5	26	63	<0.6	4.7
<i>P. vulgaris</i> GN7919	0.4	72	300	3.4	62
<i>P. cepacia</i> GN11164	1	73	280	2.3	64
<i>X. maltophilia</i> GN12873					
L-1	51	51	240	48	190
L-2	32	8.8	129	7.5	320

Method : Spectrophotometric method.

1 : benzylpenicillin hydrolysis rate as 100.

2 : cephaloridine hydrolysis rate as 100.

Table 7. *In vivo* antibacterial activity of 7432-S against systemic infection in mice

Organism	Challenge dose (cfu/mouse)	Antibiotic	MIC ( $\mu$ g/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	95% confidence limit (mg/kg)
<i>S. aureus</i> Smith	4.7 × 10 <sup>6</sup> (94LD <sub>50</sub> ) (with mucin)	7432-S	50	260	190 - 740
		CEX	1.56	0.61	0.38 - 0.80
		CCL	0.78	0.18	0.12 - 0.24
		CFIX	12.5	160	130 - 200
		CFTM-PI*	3.13**	44	34 - 56
<i>E. coli</i> ML4707	1.2 × 10 <sup>7</sup> (67LD <sub>50</sub> ) (without mucin)	7432-S	0.10	0.84	0.49 - 1.3
		CEX	6.25	33	24 - 46
		CCL	1.56	5.9	3.8 - 8.4
		CFIX	0.10	0.77	0.52 - 1.1
		CFTM-PI	0.10**	2.1	1.6 - 2.9
<i>S. marcescens</i> GN14931	7.5 × 10 <sup>6</sup> (10LD <sub>50</sub> ) (with mucin)	7432-S	0.20	1.7	1.0 - 3.1
		CEX	>100	>200	>200
		CCL	>100	>200	>200
		CFIX	0.39	1.3	0.84 - 2.0
		CFTM-PI	0.78**	15	9.5 - 25

Drugs were administered orally just after inoculation.

\* ceftoram pivoxil (T-2588), \*\* : as CFTM.

#### 文 献

- 1) 三橋 進, 井上松久: MIC 測定用標準菌株。Chemotherapy 27: 561, 1979
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 三橋 進, 井上松久:  $\beta$ -ラクタム抗生物質の耐性機構-とくにセファロsporinaゼによる耐性機構。薬剤耐性機構の生化学 (三橋進編)。学会出版センター 1981. P131~164。
- 4) MITSUHASHI, S. & M. INOUE: Mechanism of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics.  $\beta$ -lactam Antibiotics (MITSUHASHI, S., ed) Japan Scientific Societies Press: 41~56, 1981
- 5) WALEY, S. G.: A spectrophotometric assay of beta-lactamase action on penicillins. Biochem. J. 139: 780~789, 1974

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL  
ACTIVITY OF 7432-S

EIKO INOUE, MATSUHISA INOUE\* and SUSUMU MITSUHASHI  
Episome Institute

2220, Kogure, Fujimimura, Setagun, Gunma 371-01, Japan

\*Laboratory of Drug Resistance in Bacteria, School of Medicine, Gunma University.  
3-39-22, Shouwamachi, Maebashi, Gunma 371, Japan

7432-S is a new oral cephalosporin. The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of 7432-S was evaluated and compared with that of cefixime, cephalixin, cefaclor and cefteteram. The following results were obtained.

7432-S showed much more potent antibacterial activity than cefixime and was superior to cefteteram, cephalixin and cefaclor against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Providencia rettgeri*, *Proteus vulgaris*.

7432-S was highly stable to various types of  $\beta$ -lactamase except for those of *Xanthomonas maltophilia*.

The therapeutic effects of 7432-S against infections with *E. coli* ML4707 and *Serratia marcescens* GN14931 in mice were almost equal to that of cefixime, and were superior to those of reference compounds.