

## 経口用セフェム系抗生物質 7432-S の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用

西野武志・松田早人・大槻雅子・杉澤美奈子・三浦由香里  
京都薬科大学微生物学教室\*

新しく合成された経口用セフェム系抗生物質 7432-S に関する *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用を、cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) および amoxicillin (AMPC) を比較薬として検討し、以下の成績を得た。

7432-S は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特に CCL が感受性を示さない腸内細菌を含むグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示した。しかしグラム陽性の *Staphylococcus* 属、*Enterococcus faecalis* には無効であった。

7432-S の抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響について検討したところ、比較薬と同様にほとんど影響が認められなかった。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* を用い殺菌作用を検討したところ、7432-S は作用濃度に対応した殺菌作用を示した。マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果では、7432-S は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus mirabilis* などのグラム陰性菌による感染症に対して CFIX, CCL より優れた治療効果を示したが、*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌では、その治療効果は CCL より劣っていた。又、*P. mirabilis*, *K. pneumoniae* を用いたマウス局所感染症に対しても 7432-S は、良好な治療効果を発現した。マウス体内動態を検討したところ 7432-S は血中ピーク値および尿中回収率とも CFIX, CCL より優れていた。

Key words : 7432-S, *In vitro* および *in vivo* 抗菌作用

近年、抗菌スペクトルや、 $\beta$ -lactamase に対する安定性が改良されたいわゆる第 2 世代あるいは第 3 世代の経口用セフェム系抗生物質が研究開発されつつある<sup>1-3)</sup>。7432-S は、塩野義製薬株式会社研究所で合成された経口用セフェム系抗生物質で、化学名は (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, 分子式  $C_{15}H_{14}O_6N_4S_2$ , 分子量 410.43 の白色ないし淡黄白色の結晶または結晶性粉末であり、その化学構造式を Fig. 1 に示した。

7432-S の抗菌スペクトルは、グラム陽性菌の一部およびグラム陰性菌と広範囲に及び、特に既存の経口用セフェム系抗生物質に感受性が低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, Indole(+) *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* 等にも優れた抗菌力を示すことが知られており<sup>4)</sup>、実験動物での体内動態も良好であると報告されている<sup>5)</sup>。

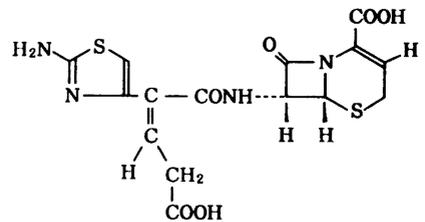


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

今回、我々は既知の経口用  $\beta$ -lactam 剤である cefixime, cefaclor および amoxicillin を比較薬として、7432-S に関する *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について検討を行ったので報告する。

### I. 実験材料および実験方法

#### 1. 使用菌株および使用薬剤

菌株は教室保存の標準株および臨床材料より分離された *Staphylococcus aureus* 57 株, *Staphylococcus*

\*〒607 京都市山科区御陵中内町 5

Table 1. Antibacterial spectrum of Gram-positive bacteria ( $10^6$ cells/ml)

| Organism                                | 7432-S | CFIX | CCL   | AMPC         |
|---|--------|------|-------|--------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC    | >100   | 50   | 1.56  | 0.2          |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Smith      | >100   | 25   | 1.56  | 0.2          |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Terajima   | >100   | 25   | 12.5  | 0.78         |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Neumann    | >100   | 25   | 3.13  | 0.39         |
| <i>Staphylococcus aureus</i> E-46       | >100   | 12.5 | 1.56  | 0.2          |
| <i>Streptococcus aureus</i> No.80(PC-R) | >100   | 25   | 6.25  | >100         |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>       | >100   | >100 | 3.13  | 0.39         |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> S-23      | 0.78   | 0.2  | 0.39  | 0.013        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> Cook      | 0.78   | 0.39 | 0.78  | 0.025        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> C-203     | 0.39   | 0.2  | 0.39  | 0.013        |
| <i>Enterococcus faecalis</i>            | >100   | >100 | >100  | 1.56         |
| Viridans group <i>Streptococcus</i>     | >100   | >100 | >100  | 1.56         |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> I       | 6.25   | 0.39 | 1.56  | 0.013        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> II      | 6.25   | 0.39 | 0.78  | 0.025        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> III     | 3.13   | 0.39 | 0.78  | 0.013        |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>      | 100    | 50   | 0.39  | 0.2          |
| <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341     | 12.5   | 1.56 | 0.025 | $\leq 0.006$ |
| <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633      | >100   | >100 | 0.1   | 0.1          |
| <i>Bacillus anthracis</i>               | >100   | >100 | 0.78  | 0.025        |

MIC ( $\mu$ g/ml)

*epidermidis* 29 株, *Streptococcus pyogenes* 35 株, *Escherichia coli* 62 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株, *Enterobacter cloacae* 29 株, *Enterobacter aerogenes* 34 株, *Serratia marcescens* 62 株, *Proteus mirabilis* 29 株, *Proteus vulgaris* 41 株, *Morganella morganii* 28 株, *Providencia rettgeri* 17 株, *Pseudomonas aeruginosa* 40 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 48 株, *Branhamella catarrhalis* 18 株および *Haemophilus influenzae* 44 株を用いた。また使用薬剤は、力価の明らかな 7432-S, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) および amoxicillin (AMPC) を用いた。

## 2. 感受性測定法

前培養培地に Trypto-soya broth (TSB; Nissui), 感受性測定用培地に Heart infusion agar (HIA ;

Nissui) を用い、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法<sup>9)</sup> に準じて行った。尚、*Streptococcus* 属、*Corynebacterium diphtheriae* には 10% 馬脱纖維血液加 HIA を、*H. influenzae* には 3% Bacto-Fildes enrichment (Difco) 加 HIA を、*B. catarrhalis* には 10% 馬脱纖維血液チョコレート HIA を用いた。*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* には 1% サプリメント加 Gonococcus medium (栄研) を用い 37°C, 48 時間ロウソク培養後に MIC を求めた。

## 3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH (5.5, 7.0, 8.5), 馬血清添加 (0, 10, 25, 50%), 接種菌量 ( $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ) の影響を、*S. aureus* 209P JC, *E. coli* NIH JC-2, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55, *P. mirabilis* 1287 を被検菌として寒天平板希釈法により

Table 2. Antibacterial spectrum of Gram-positive bacteria (10<sup>6</sup>cells/ml)

| Organism                                 | 7432-S | CFIX | CCL   | AMPC   |
|--|--------|------|-------|--------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC     | >100   | 50   | 0.78  | 0.1    |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Smith       | >100   | 25   | 0.78  | 0.1    |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Terajima    | >100   | 25   | 6.25  | 0.39   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Neumann     | >100   | 25   | 1.56  | 0.2    |
| <i>Staphylococcus aureus</i> E-46        | 100    | 12.5 | 0.78  | 0.1    |
| <i>Staphylococcus aureus</i> No.80(PC-R) | >100   | 25   | 1.56  | 1.56   |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>        | >100   | >100 | 1.56  | 0.39   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> S-23       | 0.39   | 0.2  | 0.2   | 0.013  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> Cook       | 0.78   | 0.2  | 0.39  | 0.013  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> C-203      | 0.39   | 0.1  | 0.2   | 0.013  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>             | >100   | >100 | 50    | 0.78   |
| Viridans group <i>Streptococcus</i>      | >100   | >100 | 50    | 0.78   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> I        | 3.13   | 0.2  | 0.78  | 0.013  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> II       | 3.13   | 0.2  | 0.39  | 0.025  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> III      | 3.13   | 0.2  | 0.39  | 0.013  |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>       | 50     | 25   | 0.39  | 0.2    |
| <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341      | 12.5   | 1.56 | 0.013 | ≤0.006 |
| <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633       | 6.25   | 0.78 | 0.05  | 0.013  |
| <i>Bacillus anthracis</i>                | >100   | >100 | 0.39  | 0.013  |

MIC (μg/ml)

検討した。

## 4. 殺菌作用

TSBで37°C、18時間培養後の*E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55をHeart infusion broth (HIB; Nissui)に接種し、10<sup>6</sup>cells/mlの対数増殖期に薬剤を添加し、以後経時的に生菌数を測定した。

## 5. マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

被検菌は寒天斜面で18時間培養後、10%非働化牛血清加HIBに約10<sup>6</sup>cells/mlとなるように懸濁させ-80°Cで保存した。実験に際してはこれを速やかに融解後毒力に応じてHIBで適宜希釈し、*S. aureus* Smith, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *E. cloacae* KC-113, *S. marcescens* T-55, *P. mirabilis* 434の場合は6% hog gastric mucinと等量混合し、一方、*S.*

*pyogenes* C-203および*Streptococcus pneumoniae* IIIの場合は、mucinと混合せずに用いた。これらの菌液の0.5mlを1群10匹のddY系雄性マウス(体重19±1g)の腹腔内に接種し、感染を惹起した。治療は感染2時間後、各薬剤の0.5% Sodium carboxymethyl cellulose懸濁液0.2mlを1回経口投与することにより行った。感染7日後の生存率より、Litchfield-Wilcoxon法<sup>7)</sup>によりED<sub>50</sub>値を求めた。

## 6. マウス実験的尿路感染症に対する治療効果

*P. mirabilis* 434をTSBで37°C、18時間培養後HIBで適宜希釈し、一夜給水制限したddY系雌性マウス(体重19±1g)に菌液の0.125ml(5×10<sup>3</sup>cells/mouse)を経尿道的に膀胱内へ接種し、腎盂腎炎を惹起させた。菌接種4時間後に薬剤を1回経口投与し、24時間後に腎臓を無菌的に摘出し生菌数測定を行った。生菌数が腎

Table 3. Antibacterial spectrum of Gram-negative bacteria ( $10^4$  cells/ml)

| Organism                                 | 7432-S       | CFIX         | CCL  | AMPC |
|--|--------------|--------------|------|------|
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>             | 0.013        | $\leq 0.006$ | 0.39 | 0.05 |
| <i>Neisseria meningitidis</i>            | 0.025        | $\leq 0.006$ | 3.13 | 0.05 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211 | 0.05         | 0.025        | 1.56 | 0.78 |
| <i>Escherichia coli</i> NIH JC-2         | 0.2          | 0.78         | 3.13 | 12.5 |
| <i>Escherichia coli</i> NIH              | 0.78         | 0.78         | 3.13 | 12.5 |
| <i>Escherichia coli</i> K-12             | 0.2          | 0.39         | 6.25 | 6.25 |
| <i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68 | 100          | >100         | >100 | >100 |
| <i>Salmonella typhi</i> T-287            | 0.025        | 0.05         | 0.78 | 0.39 |
| <i>Salmonella typhi</i> O-901            | 0.013        | 0.013        | 0.78 | 0.39 |
| <i>Salmonella paratyphi</i> A            | 0.013        | 0.025        | 1.56 | 0.78 |
| <i>Salmonella paratyphi</i> B            | 0.025        | 0.05         | 0.78 | 0.78 |
| <i>Salmonella enteritidis</i>            | 0.1          | 0.78         | 3.13 | 3.13 |
| <i>Shigella dysenteriae</i> EW-7         | 0.2          | 0.39         | 6.25 | 6.25 |
| <i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10        | 0.2          | 0.39         | 6.25 | 3.13 |
| <i>Shigella boydii</i> EW-28             | 0.39         | 0.78         | 3.13 | 12.5 |
| <i>Shigella sonnei</i> EW-33             | 0.2          | 0.39         | 6.25 | 3.13 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632   | 0.013        | 0.025        | 3.13 | 100  |
| <i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394    | 3.13         | 6.25         | >100 | >100 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006 | 1.56         | 6.25         | >100 | >100 |
| <i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540            | 0.39         | 3.13         | >100 | 50   |
| <i>Serratia marcescens</i> IFO 3736      | 0.2          | 0.39         | >100 | >100 |
| <i>Proteus mirabilis</i> 1287            | 0.025        | 0.013        | 12.5 | 1.56 |
| <i>Proteus vulgaris</i> OX-19            | 0.025        | 0.013        | >100 | >100 |
| <i>Morganella morganii</i> Kono          | 12.5         | 25           | >100 | >100 |
| <i>Providencia rettgeri</i> NIH 96       | $\leq 0.006$ | $\leq 0.006$ | >100 | 12.5 |
| <i>Providencia alcalifaciens</i> NIH 118 | $\leq 0.006$ | $\leq 0.006$ | >100 | 100  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12      | 100          | >100         | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5       | >100         | >100         | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2        | >100         | >100         | >100 | >100 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54 | 25           | 25           | 100  | 25   |
| <i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 1311     | 12.5         | 6.25         | 6.25 | >100 |

MIC ( $\mu$ g/ml)

Table 4. Antibacterial spectrum of Gram-negative bacteria ( $10^6$  cells/ml)

| Organism                                 | 7432-S       | CFIX         | CCL  | AMPC |
|--|--------------|--------------|------|------|
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>             | $\leq 0.006$ | $\leq 0.006$ | 0.05 | 0.05 |
| <i>Neisseria meningitidis</i>            | 0.012        | $\leq 0.006$ | 0.78 | 0.05 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211 | 0.025        | 0.025        | 1.56 | 0.39 |
| <i>Escherichia coli</i> NIH JC-2         | 0.2          | 0.39         | 1.56 | 6.25 |
| <i>Escherichia coli</i> NIH              | 0.2          | 0.39         | 0.78 | 6.25 |
| <i>Escherichia coli</i> K-12             | 0.1          | 0.2          | 0.78 | 3.13 |
| <i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68 | 0.78         | 1.56         | 100  | >100 |
| <i>Salmonella typhi</i> T-287            | 0.013        | 0.025        | 0.2  | 0.2  |
| <i>Salmonella typhi</i> O-901            | 0.013        | 0.013        | 0.39 | 0.39 |
| <i>Salmonella paratyphi</i> A            | 0.013        | 0.025        | 0.78 | 0.39 |
| <i>Salmonella paratyphi</i> B            | 0.025        | 0.05         | 0.39 | 0.78 |
| <i>Salmonella enteritidis</i>            | 0.013        | 0.025        | 0.78 | 0.39 |
| <i>Shigella dysenteriae</i> EW-7         | 0.2          | 0.39         | 1.56 | 6.25 |
| <i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10        | 0.2          | 0.39         | 1.56 | 3.13 |
| <i>Shigella boydii</i> EW-28             | 0.2          | 0.39         | 0.78 | 6.25 |
| <i>Shigella sonnei</i> EW-33             | 0.2          | 0.2          | 0.78 | 3.13 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632   | 0.013        | 0.025        | 0.78 | 50   |
| <i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394    | 0.78         | 3.13         | >100 | >100 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006 | 0.78         | 3.13         | >100 | >100 |
| <i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540            | 0.1          | 0.39         | 50   | 25   |
| <i>Serratia marcescens</i> IFO 3736      | 0.1          | 0.2          | >100 | 50   |
| <i>Proteus mirabilis</i> 1287            | 0.013        | 0.013        | 3.13 | 0.78 |
| <i>Proteus vulgaris</i> OX-19            | 0.025        | 0.013        | 25   | 50   |
| <i>Morganella morganii</i> Kono          | 0.05         | 0.2          | >100 | >100 |
| <i>Providencia rettgeri</i> NIH 96       | $\leq 0.006$ | $\leq 0.006$ | 3.13 | 0.2  |
| <i>Providencia alcalifaciens</i> NIH 118 | $\leq 0.006$ | $\leq 0.006$ | 6.25 | 50   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12      | 50           | 100          | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5       | 100          | 100          | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2        | 100          | 100          | >100 | >100 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54 | 12.5         | 6.25         | 25   | 25   |
| <i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 1311     | 6.25         | 3.13         | 1.56 | 12.5 |

MIC ( $\mu$ g/ml)

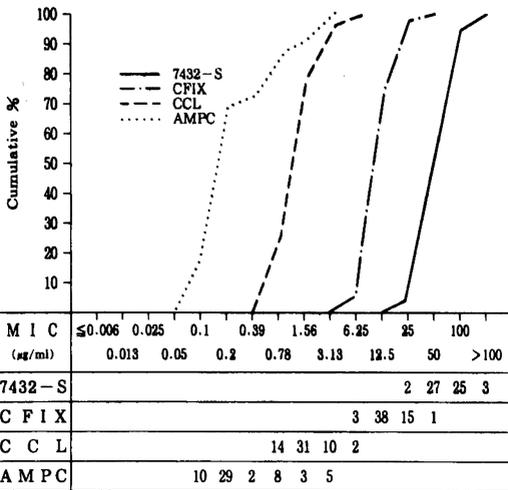


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Staphylococcus aureus* (57 strains).

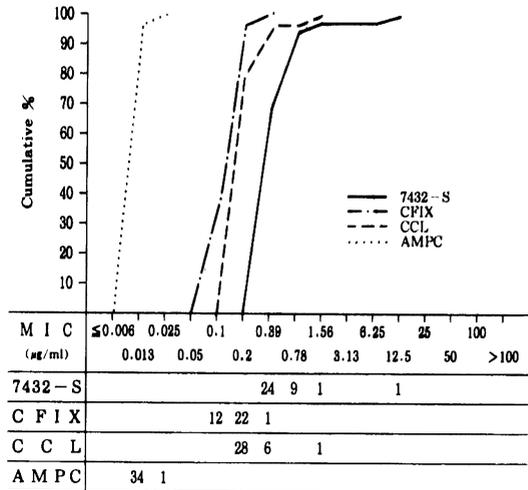


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Streptococcus pyogenes* (35 strains).

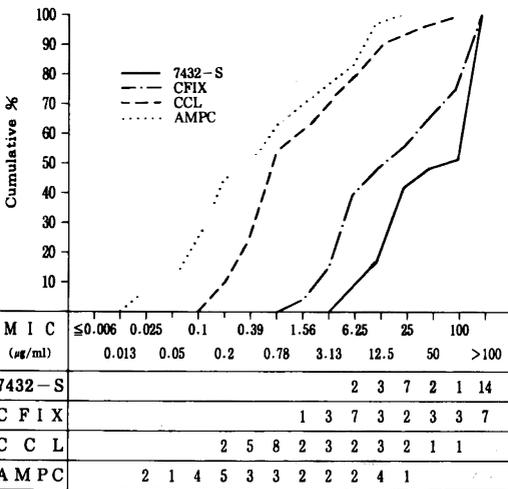


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Staphylococcus epidermidis* (29 strains).

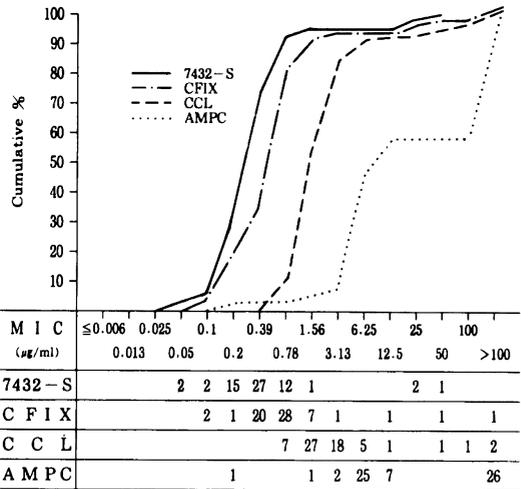


Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^6$  cells/ml) *Escherichia coli* (62 strains).

臓当り  $10^4$  cells 未満の場合を有効とし、この有効率より  $ED_{50}$  値を求めた。なお、1群8匹のマウスを用いた。

7. マウス実験の呼吸器感染症に対する治療効果

*K. pneumoniae* DT-S を TSB で  $37^\circ\text{C}$ 、18時間培養後 HIB で適宜希釈し、ddY 系雄性マウス (体重  $19 \pm 1$  g) にネブライザーを用いて噴霧することにより呼吸器感染を惹起させた。噴霧終了15時間後より薬剤を1

日3回7日間経口投与し、感染8日後に生存したマウスの肺の生菌数測定を行った。感染8日後での生存率および肺当りの生菌数が  $10^2$  cells 未満のものを有効とした有効率より、 $SD_{50}$  値及び  $ED_{50}$  値を求め1回当りの投与量で表わした。尚、1群10匹のマウスを用いた。

8. マウス血中濃度及び尿中回収率

一夜絶食させた ddY 系雄性マウス1群5匹に、薬剤

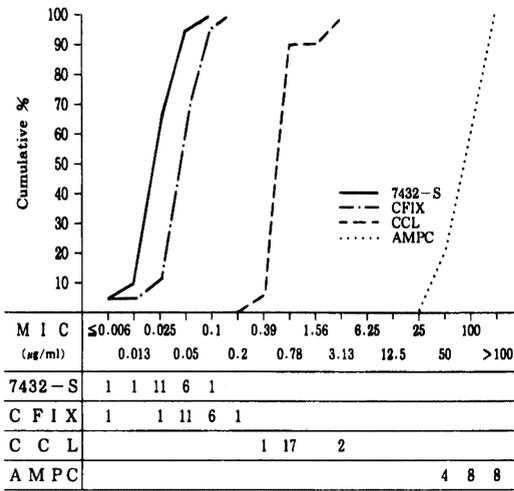


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Klebsiella pneumoniae* (20 strains).

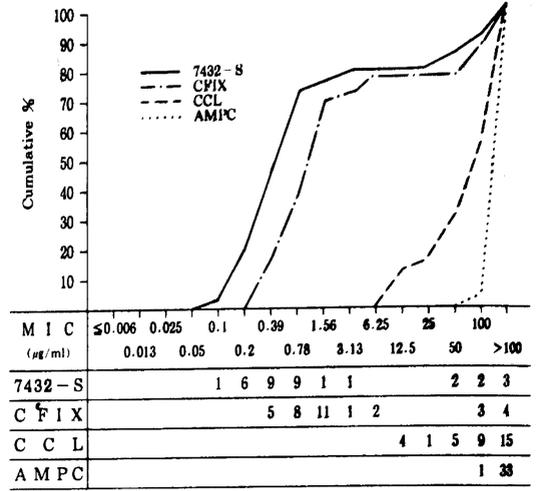


Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Enterobacter aerogenes* (34 strains).

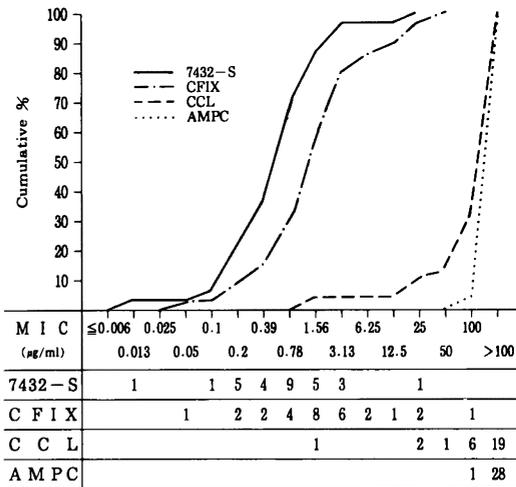


Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^6$  cells/ml) *Enterobacter cloacae* (29 strains).

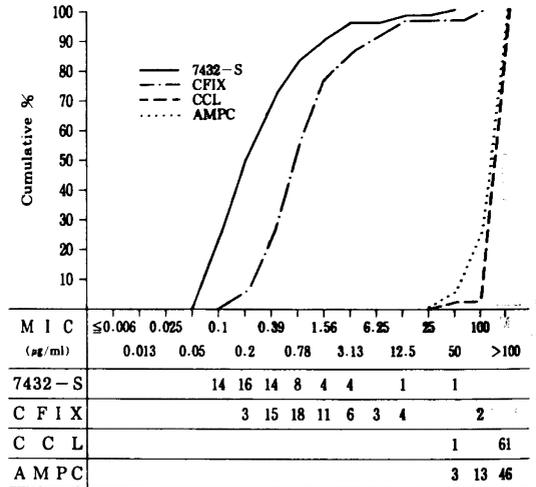


Fig. 9. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Serratia marcescens* (62 strains).

50 mg/kg を経口投与し、投与 4 時間後迄の血清及び投与 3 時間後迄の尿を採取した。薬剤濃度は、7432-S および CFIX は *E. coli* 7437 を、CCL は *Micrococcus luteus* ATCC9341 を検定菌とした Agar-well 法により測定した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

7432-S の教室保存のグラム陽性菌群および陰性菌群標準株に対する抗菌スペクトルを Table 1-4 に示した。7432-S の抗菌力は、グラム陽性菌群に対し  $10^6$  cells/ml 接種で全ての菌株で他剤より劣っており、特に *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, Viridans group *Streptococcus*, *Bacillus* 属に対して無効であっ

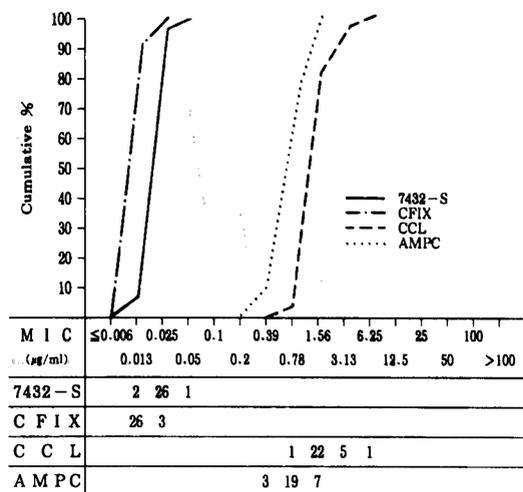


Fig.10. Sensitivity distribution of clinical isolates (10<sup>8</sup> cells/ml) *Proteus mirabilis* (29 strains).

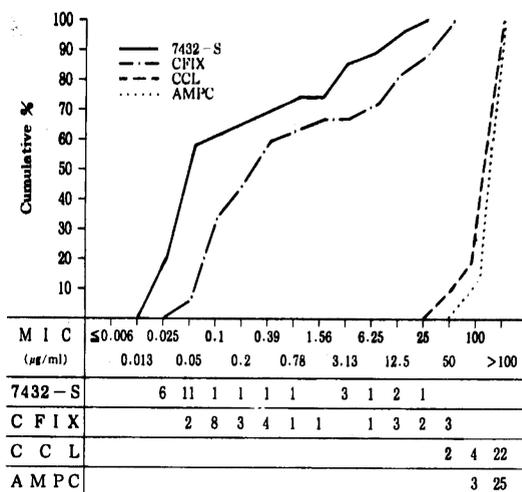


Fig.12. Sensitivity distribution of clinical isolates (10<sup>8</sup> cells/ml) *Morganella morgani* (28 strains).

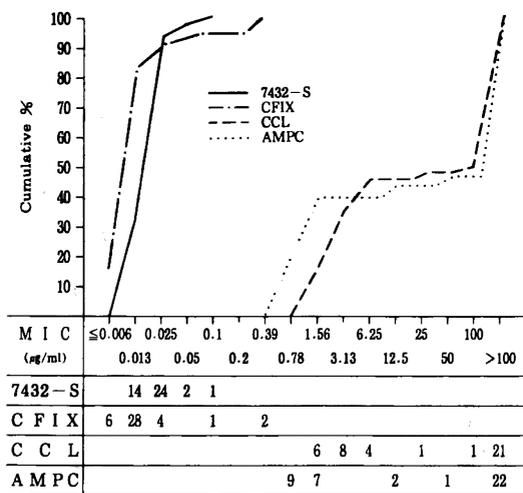


Fig.11. Sensitivity distribution of clinical isolates (10<sup>8</sup> cells/ml) *Proteus vulgaris* (41 strains).

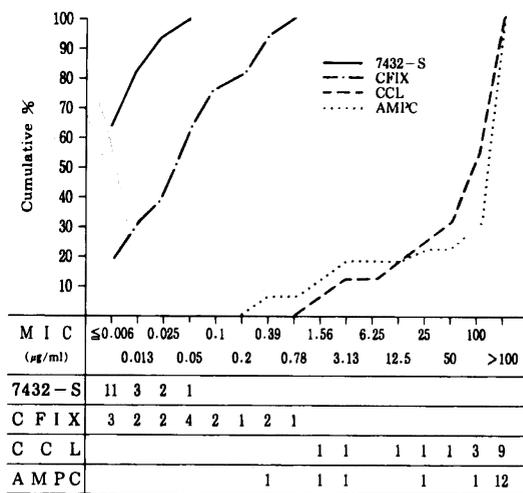


Fig.13. Sensitivity distribution of clinical isolates (10<sup>8</sup> cells/ml) *Providencia rettgeri* (17 strains).

た。一方グラム陰性菌群では、接種菌量 10<sup>8</sup> cells/ml で *E. coli* に対し、7432-S は 0.1-0.2 µg/ml の MIC を示し CFIX の約 2 倍、CCL の約 8 倍優れており、このような傾向はグラム陰性菌群の多くに認められた。又、7432-S は CCL に感受性が低い *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *H. alvei*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *M. morgani* に対しても強い抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床分離株に対する感受性分布及び累積分布を Fig. 2-17 に示した。

a) *S. aureus*

*S. aureus* 57 株に対する 7432-S の抗菌力は、CFIX, CCL および AMPC よりも劣っており、その MIC は 25->100 µg/ml に分布していた (Fig. 2)。

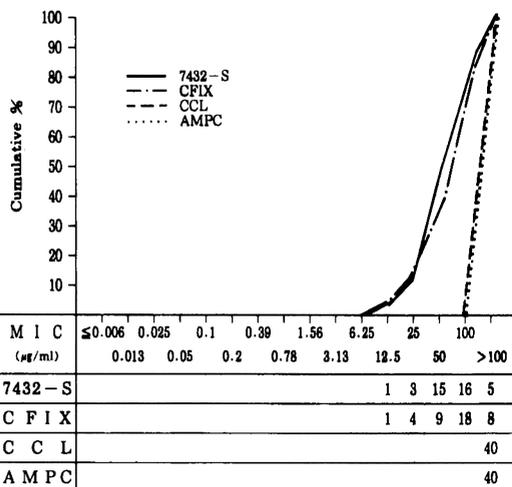


Fig. 14. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Pseudomonas aeruginosa* (40 strains).

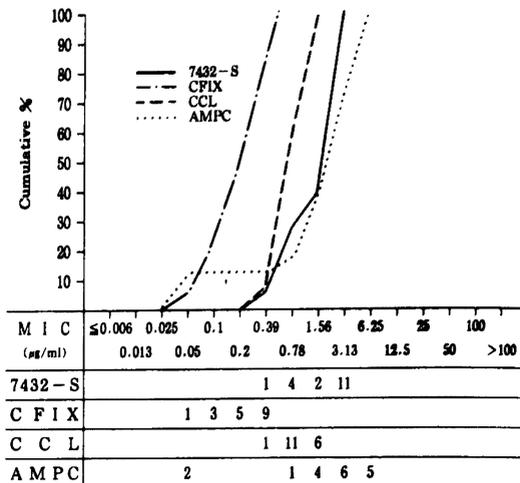


Fig. 16. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Branhamella catarrhalis* (18 strains).

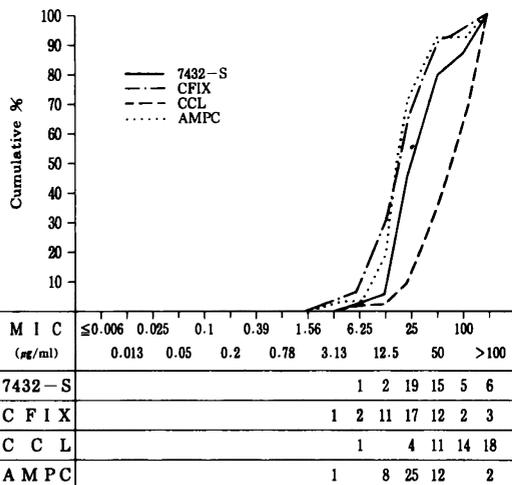


Fig. 15. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Acinetobacter calcoaceticus* (48 strains).

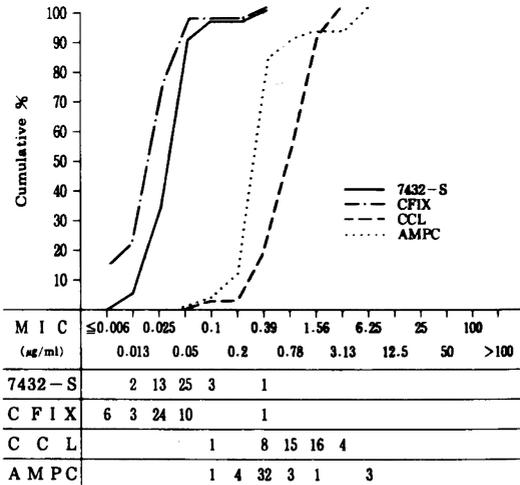


Fig. 17. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml) *Haemophilus influenzae* (44 strains).

b) *S. epidermidis*

*S. epidermidis* 29 株に対する 7432-S の抗菌力は、6.25→100 μg/ml に分布しており、*S. aureus* の場合と同様、CFIX、CCL および AMPC よりも劣っていた (Fig. 3)。

c) *S. pyogenes*

*S. pyogenes* 35 株に対する 7432-S の抗菌力は、

AMPC より劣るものの CFIX や CCL とほぼ同等の抗菌力を示し、その MIC の分布は 0.39-1.56 μg/ml であった (Fig. 4)。

d) *E. coli*

*E. coli* 62 株に対する 7432-S の抗菌力は、0.2-0.78 μg/ml に感受性ピークを有する分布を示し、CFIX に比べ 2 倍程度、CCL に比べ 8 倍程度優れてい

Table 5. Effect of medium pH on antibacterial activity

| Organism                 | Medium pH | 7432-S | CFIX   | CCL  | AMPC |
|--------------------------|-----------|--------|--------|------|------|
| <i>S.aureus</i> 209P JC  | 5.5       | 25     | 3.13   | 0.2  | 0.1  |
|                          | 7.0       | >100   | 25     | 0.78 | 0.1  |
|                          | 8.5       | >100   | 50     | 1.56 | 0.1  |
| <i>E.coli</i> NIH JC-2   | 5.5       | 0.39   | 0.39   | 3.13 | 3.13 |
|                          | 7.0       | 0.2    | 0.39   | 1.56 | 6.25 |
|                          | 8.5       | 0.1    | 0.39   | 12.5 | 12.5 |
| <i>K.pneumoniae</i> KC-1 | 5.5       | 0.2    | 0.39   | 1.56 | 0.78 |
|                          | 7.0       | 0.013  | 0.025  | 0.78 | 0.78 |
|                          | 8.5       | 0.013  | 0.013  | 3.13 | 0.78 |
| <i>S.marcescens</i> T-55 | 5.5       | 0.78   | 0.39   | >100 | 25   |
|                          | 7.0       | 0.2    | 0.39   | >100 | 25   |
|                          | 8.5       | 0.2    | 0.39   | >100 | 50   |
| <i>P.mirabilis</i> 1287  | 5.5       | 0.05   | 0.013  | 3.13 | 1.56 |
|                          | 7.0       | 0.013  | ≤0.006 | 0.78 | 0.78 |
|                          | 8.5       | 0.025  | 0.013  | 3.13 | 0.78 |

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

た (Fig. 5)。

e) *K. pneumoniae*

7432-S の *K. pneumoniae* 20 株に対する MIC は、0.025-0.05  $\mu\text{g/ml}$  に集中し、CFIX に比べ 2 倍程度優れていた (Fig. 6)。

f) *E. cloacae*

*E. cloacae* 29 株に対し 7432-S の MIC は、0.013-25  $\mu\text{g/ml}$  の広範囲に分布しており、CCL や AMPC ではその大部分が耐性を示した。又、CFIX よりも若干優れていた (Fig. 7)。

g) *E. aerogenes*

*E. aerogenes* 34 株に対しても 7432-S は、*E. cloacae* と同様の傾向を示し 0.1->100  $\mu\text{g/ml}$  と広範な分布を示したが、他剤よりも優れていた (Fig. 8)。

h) *S. marcescens*

*S. marcescens* 62 株に対し、CCL および AMPC はほとんど抗菌力を示さなかったが、7432-S は 0.1-0.39  $\mu\text{g/ml}$  にその感受性ピークを持ち、CFIX より 4

倍程度優れていた (Fig. 9)。

i) *P. mirabilis*

7432-S の *P. mirabilis* 29 株に対する抗菌力は、その感受性ピークを 0.025  $\mu\text{g/ml}$  に持ち CCL および AMPC より優れていたが、CFIX に比べ 2 倍程度劣っていた (Fig. 10)。

j) *P. vulgaris*

*P. vulgaris* 41 株に対して、CCL や AMPC では多数の耐性株が見られたが、7432-S の MIC は 0.013-0.1  $\mu\text{g/ml}$  に分布しておりその感受性ピークは 0.025  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 11)。

K) *M. morgani*

*M. morgani* 28 株に対して、CCL および AMPC はほとんど抗菌力を示さなかったが、7432-S は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  に感受性ピークを持つ広い分布を示した (Fig. 12)。

l) *P. rettgeri*

*P. rettgeri* 17 株に対し、CCL や AMPC では過半数の株が耐性を示すのに対し、7432-S は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以

Table 6. Effect of serum concentration on antibacterial activity

| Organism                 | Percent of serum | 7432-S | CFIX   | CCL  | AMPC |
|--------------------------|------------------|--------|--------|------|------|
| <i>S.aureus</i> 209P JC  | 0                | >100   | 50     | 0.78 | 0.1  |
|                          | 10               | >100   | 25     | 0.78 | 0.1  |
|                          | 25               | >100   | 25     | 1.56 | 0.1  |
|                          | 50               | >100   | 25     | 1.56 | 0.1  |
| <i>E.coli</i> NIH JC-2   | 0                | 0.2    | 0.78   | 1.56 | 12.5 |
|                          | 10               | 0.2    | 0.39   | 3.13 | 12.5 |
|                          | 25               | 0.2    | 0.39   | 3.13 | 12.5 |
|                          | 50               | 0.2    | 0.39   | 6.25 | 12.5 |
| <i>K.pneumoniae</i> KC-1 | 0                | 0.013  | 0.025  | 0.78 | 0.78 |
|                          | 10               | 0.013  | 0.013  | 0.78 | 0.78 |
|                          | 25               | 0.013  | 0.013  | 0.78 | 0.78 |
|                          | 50               | 0.013  | 0.013  | 1.56 | 0.78 |
| <i>S.marcescens</i> T-55 | 0                | 0.1    | 0.39   | >100 | 50   |
|                          | 10               | 0.1    | 0.39   | >100 | 50   |
|                          | 25               | 0.1    | 0.39   | >100 | 50   |
|                          | 50               | 0.1    | 0.2    | >100 | 50   |
| <i>P.mirabilis</i> 1287  | 0                | 0.013  | ≤0.006 | 0.78 | 0.39 |
|                          | 10               | 0.013  | ≤0.006 | 0.78 | 0.39 |
|                          | 25               | 0.013  | ≤0.006 | 1.56 | 0.39 |
|                          | 50               | 0.013  | ≤0.006 | 3.13 | 0.39 |

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

下で全ての株の発育を阻止し、CFIX より優れていた (Fig. 13)。

m) *P. aeruginosa*

*P. aeruginosa* 40 株に対して、CCL や AMPC は全く抗菌力を示さなかった。一方、7432-S は若干の抗菌力を示し 12.5→100  $\mu\text{g/ml}$  に感受性は分布していた (Fig. 14)。

n) *A. calcoaceticus*

*A. calcoaceticus* 48 株に対し、4 剤ともに同様な感受性分布を示し、そのピークは 25-50  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 15)。

o) *B. catarrhalis*

*B. catarrhalis* 18 株に対し、7432-S は 0.39-3.13  $\mu\text{g/ml}$  の感受性分布を示し、抗菌力は AMPC と同程度で CFIX や CCL より劣っていた (Fig. 16)。

p) *H. influenzae*

*H. influenzae* 44 株に対し、7432-S は 0.025-0.05  $\mu\text{g/ml}$  に感受性ピークを持ち、CCL より 32 倍程度、AMPC より 8 倍程度優れていた (Fig. 17)。

### 3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH の影響を Table 5 に示した。7432-S は CFIX と同様に *S. aureus* 209P JC でアルカリ側より酸性側で抗菌力が良好となり、*K. pneumoniae* KC-1 では酸性側よりアルカリ側で抗菌力が良好と

Table 7. Effect of inoculum size on antibacterial activity

| Organism                 | Inoculum size (cells/ml) | 7432-S | CFIX   | CCL  | AMPC |
|--------------------------|--------------------------|--------|--------|------|------|
| <i>S.aureus</i> 209P JC  | 10 <sup>8</sup>          | >100   | 50     | 1.56 | 0.2  |
|                          | 10 <sup>7</sup>          | >100   | 50     | 1.56 | 0.2  |
|                          | 10 <sup>6</sup>          | >100   | 50     | 0.78 | 0.1  |
|                          | 10 <sup>5</sup>          | >100   | 50     | 0.78 | 0.1  |
| <i>E.coli</i> NIH JC-2   | 10 <sup>8</sup>          | 0.2    | 0.78   | 3.13 | 12.5 |
|                          | 10 <sup>7</sup>          | 0.2    | 0.78   | 1.56 | 12.5 |
|                          | 10 <sup>6</sup>          | 0.2    | 0.39   | 1.56 | 12.5 |
|                          | 10 <sup>5</sup>          | 0.2    | 0.39   | 1.56 | 6.25 |
| <i>K.pneumoniae</i> KC-1 | 10 <sup>8</sup>          | 0.025  | 0.05   | 0.78 | 1.56 |
|                          | 10 <sup>7</sup>          | 0.025  | 0.025  | 0.78 | 0.78 |
|                          | 10 <sup>6</sup>          | 0.013  | 0.013  | 0.39 | 0.78 |
|                          | 10 <sup>5</sup>          | 0.013  | 0.013  | 0.39 | 0.78 |
| <i>S.marcescens</i> T-55 | 10 <sup>8</sup>          | 0.2    | 0.78   | >100 | 50   |
|                          | 10 <sup>7</sup>          | 0.1    | 0.39   | >100 | 25   |
|                          | 10 <sup>6</sup>          | 0.1    | 0.2    | 100  | 25   |
|                          | 10 <sup>5</sup>          | 0.05   | 0.2    | 25   | 12.5 |
| <i>P.mirabilis</i> 1287  | 10 <sup>8</sup>          | 0.025  | 0.013  | 3.13 | 0.78 |
|                          | 10 <sup>7</sup>          | 0.013  | ≤0.006 | 1.56 | 0.78 |
|                          | 10 <sup>6</sup>          | 0.013  | ≤0.006 | 1.56 | 0.78 |
|                          | 10 <sup>5</sup>          | 0.013  | ≤0.006 | 1.56 | 0.78 |

MIC (μg/ml)

なった。馬血清添加時の抗菌力を Table 6 に示した。CCL は、血清添加により若干抗菌力が低下したが、他剤はその影響を受けなかった。接種菌量の影響を Table 7 に示した。4 薬剤共に接種菌量の増加により 1-2 管程度抗菌力が低下した。

#### 4. 殺菌作用

7432-S, CFIX および CCL の *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 および *S. marcescens* T-55 に対する殺菌作用について検討した結果を Fig. 18-20 に示した。各薬剤とも、いずれの菌株に対しても dose-response のある殺菌作用を示し生菌数を減少させたが、CCL は *S. marcescens* T-55 に対してほとんど殺菌作用を示さなかった。

#### 5. マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

7432-S, CFIX および CCL の *S. aureus* Smith, *S. pyogenes* C-203, *S. pneumoniae* III, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *E. cloacae* KC-113, *S. marcescens* T-55, *P. mirabilis* 434 でのマウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果について検討した結果を Table 8 に示した。グラム陽性菌に対し 7432-S の治療効果は、*S. aureus* Smith, *S. pyogenes* C-203 で CFIX と同等 CCL より劣っており、*S. pneumoniae* III では、CFIX や CCL より 5 倍程度劣っていた。一方、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* などのグラム陰性菌に対して 7432-S は、CFIX に比べ 2-12 倍、CCL に比

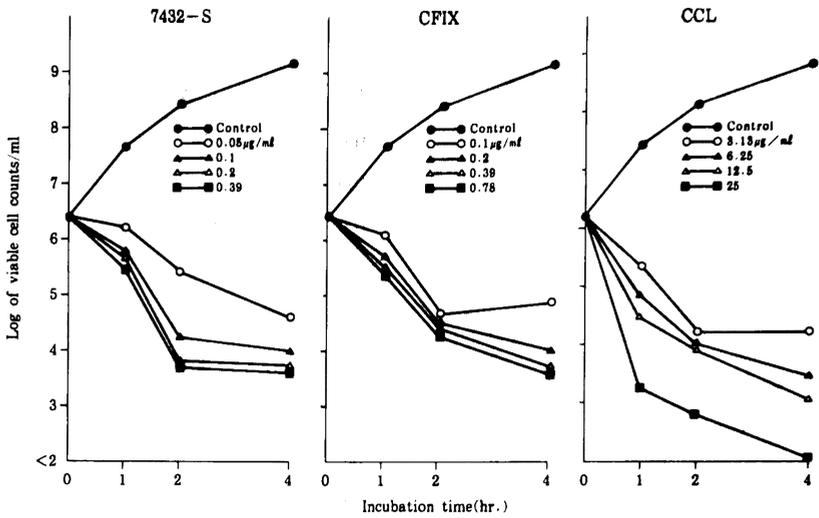


Fig.18. Effect of 7432-S, cefixime and cefaclor on viability of *Escherichia coli* KC-14.

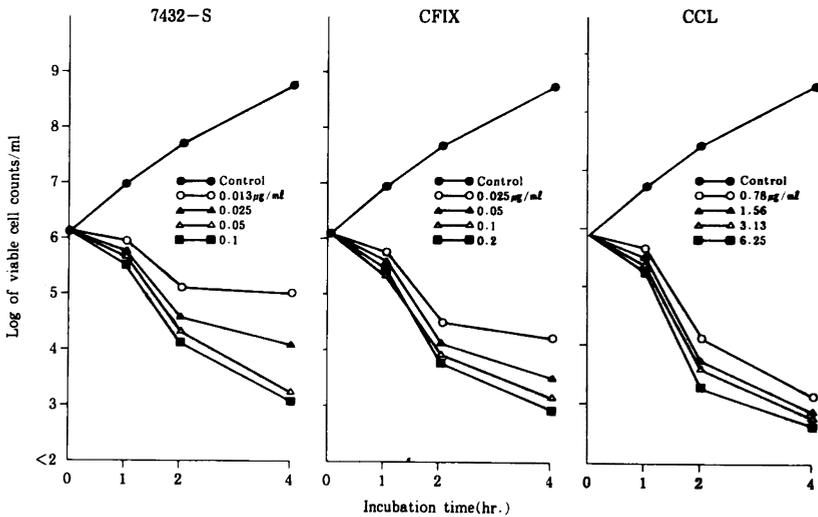


Fig.19. Effect of 7432-S, cefixime and cefaclor on viability of *Klebsiella pneumoniae* KC-1.

べ19→600倍治療効果が優れていた。

#### 6. マウス実験的尿路感染症に対する治療効果

*P. mirabilis* 434を用いたマウス実験的尿路感染症に対する治療効果の成績をTable 9に示した。いずれもdose-dependentな腎内生菌数の減少が見られ、7432-SのED<sub>50</sub>値は0.010 mg/mouseとなり、CFIXの0.0079 mg/mouseと同等、CCLの0.064 mg/mouseに比べ6倍程度優れていた。

#### 7. マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果

*K. pneumoniae* DT-Sを用いたマウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果の成績をTable 10に示した。感染8日後での生存率より求めたSD<sub>50</sub>値は7432-S 0.014 mg/mouse、CFIX 0.028 mg/mouse、CCL 0.92 mg/mouseとなり7432-Sの治療効果は他剤に比べ優れていた。又、生存マウスの肺内生菌数を指標としたED<sub>50</sub>値は7432-S 0.23 mg/mouse、CFIX 0.16

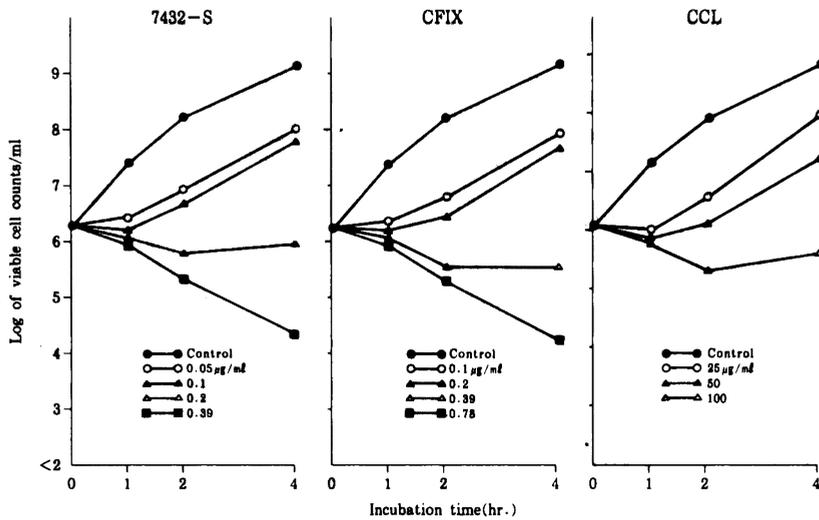


Fig. 20. Effect of 7432-S, cefixime and cefaclor on viability of *Serratia marcescens* T-55.

mg/mouse, CCL>3.0 mg/mouse となり 7432-S は CFIX と同等で, CCL より優れた治療効果を示した。

#### 8. マウス血中濃度及び尿中回収率

7432-S, CFIX および CCL の 50 mg/kg をマウスに経口投与した時の血中濃度および尿中回収率を Table 11 に示した。7432-S の血中ピーク値は投与 30 分後で 52.88  $\mu\text{g/ml}$  を示し, CFIX は 16.13  $\mu\text{g/ml}$ , CCL は 40.98  $\mu\text{g/ml}$  を示した。又, 投与後 3 時間迄の尿中回収率は 7432-S 64.05%, CFIX 25.41%, CCL 54.43% であった。このように 7432-S は血中ピーク値および尿中回収率ともに CFIX, CCL より優れていた。

### III. 考察および総括

7432-S は, 7 位 acyl 側鎖に aminothiazol 基を持ち, いわゆる第三世代の注射用セフェムに匹敵する優れた抗菌力と,  $\beta$ -lactamase に対する安定性を有する新しいセフェム系抗生物質であり, 原体のまま腸管から効率よく吸収される。今回我々は, このような特性を有する 7432-S の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について検討をおこなった。

7432-S は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有するとともに強い抗菌力を示した。7432-S は, 比較薬として用いた CCL に感受性を示さない *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *H. alvei*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *M. morgani* に対しても良好な抗菌力を発揮し,  $\beta$ -lactamase に対

する十分な安定性が示唆された。

一般的に  $\beta$ -lactam 抗生物質のグラム陰性菌に対する抗菌力は, 1) 外膜の透過性, 2)  $\beta$ -lactamase に対する安定性, 3) ペニシリン結合蛋白質 (PBPs) に対する親和性に影響される。従って 7432-S がグラム陰性菌に対して良好な抗菌力を示すのは,  $\beta$ -lactamase に対する安定性だけでなく, 外膜の透過性や PBPs に対する親和性が良好であることが予想される。

7432-S の実験的マウス腹腔内感染症に対する治療効果は, *in vitro* 抗菌力を反映して, グラム陽性菌 3 菌種では CCL に劣るものの, *S. pneumoniae* を除けば CFIX と同等の治療効果を示した。一方, グラム陰性菌 5 菌種では, 7432-S の ED<sub>50</sub> 値はいずれも 0.005 mg/mouse を下廻り, 3 薬剤中最も優れた治療効果を示した。又, マウスでの *P. mirabilis* による実験的尿路感染症や, *K. pneumoniae* での実験的呼吸器感染症においても 7432-S は, *in vitro* 抗菌力に応じた優れた治療効果を示し, 全身感染と同様に局所感染においても有効性が示唆された。マウスでの血中濃度および尿中回収率を測定した結果, 7432-S は持続性では CFIX に劣るものの, 血中ピーク値および尿中回収率とも最も優れており, MIC を上廻る血中濃度を持続した。以上の結果より 7432-S の優れた *in vivo* 効果は, *in vitro* での強い抗菌力と良好な体内動態に起因するものと考えられた。

近年, 既存の経口セフェム系抗生物質に感受性を示さ

Table 8. Protective effects of 7432-S, cefixime and cefaclor on experimental infection in mice

| Strain                   | Inoculum size<br>(cells/mouse)                | Drug   | MIC<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | ED <sub>50</sub><br>(mg/mouse) |                 |
|--------------------------|---|--------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|
| <i>S.aureus</i> Smith    | 3.4 × 10 <sup>8</sup><br>45 LD <sub>50</sub>  | 7432-S | >100                        | 2.70                           | (1.80-4.05)*    |
|                          |   | CFIX   | 25                          | 2.70                           | (2.0-3.65)      |
|                          |   | CCL    | 0.78                        | 0.0016                         | (0.0012-0.0021) |
| <i>S.pyogenes</i> C-203  | 3.0 × 10 <sup>2</sup><br>25 LD <sub>50</sub>  | 7432-S | 0.39                        | 0.056                          | (0.045-0.070)   |
|                          |   | CFIX   | 0.1                         | 0.053                          | (0.042-0.067)   |
|                          |   | CCL    | 0.2                         | 0.035                          | (0.028-0.043)   |
| <i>S.pneumoniae</i> III  | 3.3 × 10 <sup>1</sup><br>12 LD <sub>50</sub>  | 7432-S | 3.13                        | 1.60                           | (1.15-2.22)     |
|                          |   | CFIX   | 0.2                         | 0.28                           | (0.22-0.36)     |
|                          |   | CCL    | 0.39                        | 0.30                           | (0.17-0.52)     |
| <i>E.coli</i> KC-14      | 1.7 × 10 <sup>4</sup><br>77 LD <sub>50</sub>  | 7432-S | 0.1                         | 0.0021                         | (0.0017-0.0024) |
|                          |   | CFIX   | 0.2                         | 0.026                          | (0.022-0.030)   |
|                          |   | CCL    | 0.78                        | 0.040                          | (0.033-0.047)   |
| <i>K.pneumoniae</i> KC-1 | 4.4 × 10 <sup>3</sup><br>126 LD <sub>50</sub> | 7432-S | 0.013                       | 0.0049                         | (0.0035-0.0069) |
|                          |   | CFIX   | 0.025                       | 0.015                          | (0.011-0.020)   |
|                          |   | CCL    | 0.39                        | 0.098                          | (0.071-0.14)    |
| <i>E.cloacae</i> KC-113  | 3.4 × 10 <sup>5</sup><br>37 LD <sub>50</sub>  | 7432-S | 0.05                        | 0.0022                         | (0.0017-0.0028) |
|                          |   | CFIX   | 0.1                         | 0.015                          | (0.012-0.019)   |
|                          |   | CCL    | 6.25                        | 0.13                           | (0.10-0.169)    |
| <i>S.marcescens</i> T-55 | 6.1 × 10 <sup>6</sup><br>15 LD <sub>50</sub>  | 7432-S | 0.1                         | 0.0049                         | (0.0031-0.0076) |
|                          |   | CFIX   | 0.2                         | 0.0081                         | (0.0034-0.019)  |
|                          |   | CCL    | 50                          | >3.0                           | -               |
| <i>P.mirabilis</i> 434   | 5.8 × 10 <sup>6</sup><br>13 LD <sub>50</sub>  | 7432-S | 0.025                       | 0.0016                         | (0.0012-0.0022) |
|                          |   | CFIX   | 0.013                       | 0.0083                         | (0.0055-0.0125) |
|                          |   | CCL    | 1.56                        | 0.052                          | (0.040-0.066)   |

\* 95% confidence limits

ない弱毒菌による感染症が増加しており、7432-Sは幅広い抗菌スペクトルと人での良好な吸収性<sup>8)</sup>を持ち合わせており、臨床での有効性が期待される。

Table 9. Protective effect of 7432-S, cefixime and cefaclor on experimental urinary tract infection with *Proteus mirabilis* 434 in mice

| Dose<br>(mg/mouse)             | 7432-S                                       |                       | CFIX   |                       | CCL  |                       |
|--------------------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|
|                                | Log of viable<br>cells/Kidney<br>(Mean±S.D.) | effective<br>/ tested | Log of viable<br>cells/Kidney<br>(Mean±S.D.) | effective<br>/ tested | Log of viable<br>cells/Kidney<br>(Mean±S.D.) | effective<br>/ tested |
| 0.1                            | 2.22±1.45                                    | 7/8                   | 1.49±0.03                                    | 8/8                   | 2.45±1.35                                    | 6/8                   |
| 0.03                           | 2.86±2.23                                    | 6/8                   | 2.33±1.04                                    | 7/8                   | 5.13±1.72                                    | 1/8                   |
| 0.01                           | 4.56±2.08                                    | 4/8                   | 3.01±1.89                                    | 4/8                   | 6.07±0.41                                    | 0/8                   |
| 0.003                          | 5.34±3.37                                    | 2/8                   | 5.49±2.13                                    | 2/8                   |  |                       |
| (Control)                      | 6.75±0.96                                    | 0/8                   |  |                       |  |                       |
| MIC<br>( $\mu$ g/ml)           | 0.025  |                       | 0.013  |                       | 1.56   |                       |
| ED <sub>50</sub><br>(mg/mouse) | 0.010<br>(0.0015-0.027)*                     |                       | 0.0079<br>(0.0028-0.016)                     |                       | 0.064<br>(0.036-0.14)                        |                       |

\* 95% confidence limits

Table 10. Protective effect of 7432-S, cefixime and cefaclor on experimental respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* DT-S in mice

| Drug      | Dose<br>(mg/mouse) | survival<br>/ tested | Log of viable<br>cells/Lung<br>(Mean±S.D.) | effective<br>/ tested | 50% effective dose of calculated by          |   | MIC<br>( $\mu$ g/ml) |
|-----------|--------------------|----------------------|--|-----------------------|--|---|----------------------|
|           |                    |                      |  |                       | Survival rate<br>(SD <sub>50</sub> mg/mouse) | Effective rate<br>(ED <sub>50</sub> mg/mouse) |                      |
| 7432-S    | 0.3                | 10/10                | 1.85±0.70                                  | 6/10                  |  |   |                      |
|           | 0.1                | 10/10                | 3.85±1.54                                  | 2/10                  |  |   |                      |
|           | 0.03               | 9/10                 | 5.15±1.94                                  | 2/9                   | 0.014  | 0.23  | 0.025                |
|           | 0.01               | 3/10                 | 8.14±0.59                                  | 0/3                   | (0.0086-0.022)*                              | (0.11-2.95)                                   |                      |
|           | 0.003              | 0/10                 |  |                       |  |   |                      |
| CFIX      | 0.3                | 10/10                | 1.63±0.53                                  | 7/10                  |  |   |                      |
|           | 0.1                | 8/10                 | 2.36±1.27                                  | 3/8                   |  |   |                      |
|           | 0.03               | 7/10                 | 4.73±2.69                                  | 2/7                   | 0.028  | 0.16  | 0.025                |
|           | 0.01               | 1/10                 | 7.20                                       | 0/1                   | (0.016-0.049)                                | (0.080-0.58)                                  |                      |
|           | 0.003              | 0/10                 |  |                       |  |   |                      |
| CCL       | 3                  | 10/10                | 5.58±0.67                                  | 0/10                  |  |   |                      |
|           | 1                  | 7/10                 | 7.22±0.97                                  | 0/7                   | 0.92   | >3.0  | 0.39                 |
|           | 0.3                | 0/10                 |  |                       |  |   |                      |
|           | 0.1                | 0/10                 |  |                       | (0.80-1.09)                                  |   |                      |
|           | 0.03               | 0/10                 |  |                       |  |   |                      |
| (Control) |                    | 0/10                 |  |                       |  |   |                      |

\* 95% confidence limits

Table 11. Serum levels and urinary recovery of 7432-S, cefixime and cefaclor in mice after 50 mg/kg oral administration

| Drug   | Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) |                  |                  |                 |                 | (n=5)                |
|--------|-----------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------------|
|        | 15 min                            | 30 min           | 60 min           | 120 min         | 240 min         | Urinary recovery (%) |
| 7432-S | 46.26 $\pm$ 11.68                 | 52.88 $\pm$ 4.02 | 18.08 $\pm$ 5.14 | 3.14 $\pm$ 0.95 | 0.41 $\pm$ 0.20 | 64.05 $\pm$ 7.88     |
| CFIX   | 5.22 $\pm$ 1.75                   | 10.68 $\pm$ 3.47 | 16.13 $\pm$ 6.06 | 8.41 $\pm$ 2.25 | 2.45 $\pm$ 0.82 | 25.41 $\pm$ 4.89     |
| CCL    | 40.98 $\pm$ 4.34                  | 19.78 $\pm$ 3.32 | 8.53 $\pm$ 4.82  | 0.78 $\pm$ 0.48 | 0.23 $\pm$ 0.04 | 54.43 $\pm$ 5.18     |

Mean $\pm$ S.D.

## 文 献

- 1) 西野武志, 尾花芳樹, 後藤季美, 国安朋子, 谷野輝雄: Cefixime (CFIX) に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 33 (S-6): 75~96, 1985
- 2) 西野武志, 池田靖, 尾花芳樹, 後藤季美, 谷野輝雄: T-2588 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について. *Chemotherapy* 34 (S-2): 44~60, 1986
- 3) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, CS-807. 盛岡, 1987
- 4) YOSHIDA, T.; Y. HAMASHIMA, S. MATSUURA, Y. KOMATSU & S. KUWAHARA: 7432-S, a New Oral Cephem: Antibacterial Activity. 26th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Program: P-36, 1986
- 5) HIRANO, K.: T. YOSHIDA, T. MATSUBARA, K. MIZOJIRI, F. KOBAYASHI & S. KUWAHARA: 7432-S, a New Oral Cephem: Animal Pharmacology. 26th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Program: P-37, 1986
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 7) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A Simplified Method of Evaluating Dose-Effect Experiment. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 9: 99~113, 1949
- 8) NAKASHIMA, M.: M. IIDA, T. YOSHIDA, T. KITAGAWA, T. OGUMA & H. ISHII: Pharmacokinetics and Safety of 7432-S in Healthy Volunteers. 26th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Program: P-37, 1986

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES  
OF 7432-S, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC

TAKESHI NISHINO, HAYATO MATSUDA, MASAKO OTSUKI,  
MINAKO SUGISAWA and YUKARI MIURA

Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto  
5, Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of 7432-S, a new oral cephem antibiotic, were compared with those of cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC).

7432-S had a broad antimicrobial spectrum against Gram-positive and Gram-negative bacteria, and was highly active against the latter including CCL-resistant enterobacteriaceae, but showed weak activity against staphylococci and *Enterococcus faecalis*.

The antibacterial activity of 7432-S was only slightly effected by the pH of medium, the addition of horse serum and inoculum size.

7432-S showed dose-related bactericidal action against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* used in this study. The therapeutic effects of 7432-S against experimental intraperitoneal infections caused by *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus mirabilis* of Gram-negative bacteria in mice were superior to those of CFIX and CCL. It was, however, less active against the Gram-positive cocci of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* than was CCL.

In addition, 7432-S exhibited the good activity against experimental local infections in mice. 7432-S showed a higher serum peak level and urinary recovery than did CFIX and CCL after a single oral administration in mice.