

7432-S の *in vivo* 抗菌作用

三和秀明・堀 賢司・松浦真三

塩野義製薬株式会社研究所*

新規に合成された経口セフェム系抗生物質 7432-S の *in vivo* 抗菌作用に関し、種々の感染菌によるマウス全身感染ならびに尿路および呼吸器の局所感染に対する治療効果について cefaclor (CCL) を対照薬として比較検討した。

グラム陽性菌 3 株およびグラム陰性菌 9 株によるマウス腹腔内感染において、7432-S は CCL に比べ *Streptococcus pyogenes* を除くグラム陽性菌感染にはその効果が劣ったが、グラム陰性菌に対しては CCL 非感受性を含め試験したすべての感染において CCL より勝る治療効果を示し、抗菌スペクトラムの著しい拡大が認められた。また、cyclophosphamide 投与による白血球減少マウスを用いた腹腔内感染においても、7432-S は健常マウスの感染と同様に優れた治療効果を示した。

7432-S の治療効果は、感染前後のいずれの投与時期でも CCL より優れた成績を示したが、腹腔内生菌数が次第に増加する感染後期の投与では CCL に接近した ED₅₀ を示すようになり、CCL に比べやや菌量による影響が大きい傾向を示した。

Escherichia coli および *Proteus mirabilis* による尿路感染、ならびに *Klebsiella pneumoniae* による呼吸器感染に対しても 7432-S は CCL に比べ著しく優れた治療効果を示した。

Key words : chemotherapy, experimental infection, mice, cefaclor, cyclophosphamide

7432-S は、当研究所で新しく開発された経口用セフェム系抗生物質であり、その *in vitro* 抗菌活性はグラム陽性菌には弱い、グラム陰性菌に対しては cefaclor (CCL) よりも明らかに優れ、その抗菌スペクトルは、広く CCL 非感受性菌にもおよんでいる¹⁾。また、7432-S のマウスの血中濃度は、CCL よりも優れていることが報告されている²⁾。

本報では、マウスを用いた実験的細菌感染症に対する 7432-S の *in vivo* 抗菌作用について報告する。

実験期間：1984 年 10 月～1985 年 2 月

I. 材料と方法

1. 使用動物：腹腔内感染および呼吸器感染には S1c : ICR の 5 週令、雌性マウス、体重 19～23 g、尿路感染には Jcl : ICR の 5 週令、雌性マウス、体重 17～21 g を用いた。

2. 試験薬：7432-S (Lot No. 48801, Shionogi) ならびに cefaclor (CCL, Shionogi) を力価濃度で用い、*in vitro* 試験では 7432-S は重曹水、CCL は水に溶解し、また、*in vivo* 試験に際しては両試験薬共に 5% アラビアゴム液 (片山化学工業 K. K.) に懸濁した。

3. 使用菌株：当研究所保存のグラム陽性菌 3 菌種 3 菌株およびグラム陰性菌 7 菌種 9 菌株を用いた。感染実験に際しては、-80℃に凍結保存したこれらの菌液を温浴中で速やかに融解し、それぞれの毒力に応じてハート・インフュージョン・ブイヨン (HIB, 栄研) で適宜希釈して実験に供した。

4. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定：日本化学療法学会標準法³⁾に準じ、感受性測定用寒天培地 (ニッスイ) を用いた寒天平板希釈法で求めた。

5. 感染および治療試験

1) 腹腔内感染：*Streptococcus pyogenes* C-203, *Streptococcus pneumoniae* Type I, *Klebsiella pneumoniae* SRI および *K. pneumoniae* B-54 は HIB に、その他の菌株は 5% ムチン (ICN Pharmaceuticals Inc.) に懸濁し、それらの 0.5 ml または 1 ml を腹腔内に接種した。薬物の投与は、特にことわりのない限り、菌接種 1 および 5 時間後の 2 回とし経口投与によって行なった。1 群 5～10 匹のマウスを使用し、2 ないし 3 回の繰り返し実験を行ない、7 日後の生存率より Probit 法によって 50% 有効量 (ED₅₀) ならびに信頼限界 (95%) を求め、1 回の投与量で示した。

*〒553 大阪市福島区鷺洲 5-12-4

Table 1. Therapeutic efficacy of 7432-S and cefaclor in experimental intraperitoneal infections in mice

Organism	Challenge dose (CFU/mouse)	Mucin	ED ₅₀ (mg/kg/dose)		MIC (μg/ml)	
			7432-S	CCL	7432-S	CCL
<i>S. aureus</i> Smith	1 × 10 ⁶	+	64.4 (37.8-89.8)	0.052 (0.038-0.071)	50	0.78
<i>S. pyogenes</i> C-203	1 × 10 ³	-	1.43 (0.58-1.70)	0.71 (0.55-0.91)	0.39	0.20
<i>S. pneumoniae</i> Type 1	1 × 10 ³	-	53.7 (41.6-72.1)	6.26 (2.36-7.58)	3.13	0.78
<i>E. coli</i> EC-14	2 × 10 ⁶	+	0.080 (0.039-0.10)	1.43 (0.54-1.73)	0.025	0.78
<i>E. coli</i> SR73 (ABPC-R)	4 × 10 ⁶	+	0.39 (0.32-0.49)	8.96 (7.22-11.1)	0.20	12.5
<i>K. pneumoniae</i> SR1	3 × 10 ⁴	-	0.96 (0.75-1.29)	8.11 (5.70-11.3)	0.0125	0.39
<i>K. pneumoniae</i> B-54	2 × 10 ⁴	-	1.02 (0.78-1.38)	15.5 (11.9-20.7)	<0.006	0.39
<i>P. mirabilis</i> SR434	3 × 10 ⁶	+	0.092 (0.071-0.13)	2.15 (1.57-2.94)	0.025	1.56
<i>P. vulgaris</i> CN-329	4 × 10 ⁵	+	0.069 (0.055-0.084)	25.1 (20.1-30.9)	0.025	100
<i>E. cloacae</i> SR113	1 × 10 ⁶	+	0.076 (0.063-0.092)	4.59 (3.66-5.70)	0.025	3.13
<i>S. marcescens</i> ATCC 13880	2 × 10 ⁴	+	0.12 (0.084-0.15)	106 (80.8-142)	0.10	100
<i>H. influenzae</i> 88562	2 × 10 ⁶	+	0.081 (0.066-0.10)	0.70 (0.51-0.96)	0.025	0.78

Mice were infected intraperitoneally with the test organism in 5% mucin or HIB.

Compounds were administered orally at 1 and 5 hours after infection.

ED₅₀ values were expressed as a single dose and numbers in parentheses indicated 95% confidence limits.

MICs were assayed by agar dilution method with STA and inoculum size was 1 × 10⁶ CFU/ml.

CCL: cefaclor, ABPC-R: ampicillin-resistant strain.

白血球減少マウスは、感染の6、4および1日前に cyclophosphamide (Shionogi) 80 mg/kg/day を腹腔内に投与することにより作製した。感染および治療試験は前述の健康マウスと同様の方法で行なった。

2) 尿路感染 *Escherichia coli* EC-14 ならびに *Proteus mirabilis* SR434 を用い、既に報告した方法¹⁾に従って感染を行なった。すなわち、一夜給水を制限したマウスに強制排尿を行なったのち麻酔し、菌液 0.125 ml を経尿道的に膀胱内に接種した。*E. coli* 感染では菌接種 4 および 7 時間後、*P. mirabilis* 感染では 6 時間後に経口投与し、以後翌日より朝夕 2 回、3 日間治療を継続した。感染 4 日後に両腎を摘出し、HIB を加えてホモジナイズした後、*E. coli* の場合にはドリカ

ルスキー改良培地 (BTB, 栄研)、*P. mirabilis* では 3 % 寒天加 BTB による定量培養を行ない、腎重量 1 g 当たりの生菌数を求めた。1 群 5 ~ 7 匹のマウスを用い、2 ないし 3 回実験を繰り返して腎内生菌数が 10⁴ CFU/g 未満の場合を有効と判定し、各投与量群における有効率から Logit 法により ED₅₀ ならびに信頼限界 (95%) を算出した。

3) 呼吸器感染: トリプトソイ・ブイヨン (栄研) で 18 時間培養した *K. pneumoniae* B-54 を遠心洗浄後、M/15 リン酸緩衝液 (pH 7.0) で 1 ~ 2 × 10⁹ CFU/ml に調製した。この菌液を噴霧感染装置で chamber 内のマウスに噴霧感染した²⁾。感染 4 時間後に最初の投薬を行ない、以後翌日より朝夕 2 回、7 日間治療を継続した。

Table 2. Effect of administration times on ED₅₀ of 7432-S and cefaclor against intraperitoneal infection with *Escherichia coli* EC-14 in mice

Administration times (hours)	ED ₅₀ (mg/kg)	
	7432-S	CCL
-2	1.52 (1.18-1.99)	27.8 (11.3-33.0)
-1	0.59 (0.29-0.73)	13.6 (10.1-18.3)
0	0.13 (0.10-0.17)	1.25 (0.95-1.65)
1	0.11 (0.092-0.13)	0.84 (0.67-1.03)
2	0.19 (0.14-0.24)	0.99 (0.76-1.29)
3	0.14 (0.11-0.19)	1.04 (0.81-1.36)
4	1.07 (0.68-1.58)	2.07 (1.42-2.85)

Mice were infected intraperitoneally with 1×10^5 CFU/mouse in 5% mucin.

Compounds were administered orally as a single dose after infection at the times indicated in the table. Numbers in parentheses indicated 95% confidence limits.

CCL: cefaclor.

Table 3. Effect of challenge dose on ED₅₀ of 7432-S and cefaclor against intraperitoneal infection with *Escherichia coli* EC-14 in mice

Challenge dose (CFU/mouse)	Challenge LD ₅₀	ED ₅₀ (mg/kg)		Ratio	
		7432-S	CCL	7432-S	CCL
1×10^5	5×10^2	0.11 (0.084-0.14)	0.81 (0.62-1.07)	1.0	1.0
1×10^6	5×10^3	0.13 (0.10-0.18)	1.62 (1.24-2.11)	1.2	2.0
1×10^7	5×10^4	2.37 (1.64-3.79)	4.01 (2.61-5.19)	21.5	5.0

Mice were infected intraperitoneally with test organism in 5% mucin.

Compounds were administered orally at 1 hour after infection.

Other experimental conditions were same as in footnotes to Table 1.

CCL: cefaclor.

1群10匹のマウスを使用し、2、3回実験を繰り返しで感染8日後の生存率より Probit 法によって ED₅₀ならびに信頼限界(95%)を求めた。同時にこの時点で生存したマウスから肺を摘出し、HIBを加えてホモジナイズした後、ハート・インフュージョン寒天培地(HIA, 榮研)による定量培養を行ない、肺重量1g当たりの生

菌数が 10^2 CFU 以下に減少した場合を有効とし、各投与量群の有効率より Logit 法を用いて ED₅₀ならびに信頼限界(95%)を算出した。

II. 成績

1. 腹腔内感染に対する治療効果

Table 4. Therapeutic efficacy of 7432-S and cefaclor in experimental intraperitoneal infections in neutropenic mice

Organism	Challenge dose (CFU/mouse)	Mucin	ED ₅₀ (mg/kg/dose)		MIC (μg/ml)	
			7432-S	CCL	7432-S	CCL
<i>E. coli</i> EC-14	2 × 10 ⁸	+	0.23 (0.16-0.33)	2.86 (2.12-4.08)	0.025	0.78
<i>E. cloacae</i> SR113	3 × 10 ⁴	+	0.18 (0.13-0.26)	11.3 (7.21-16.5)	0.025	3.13
<i>S. marcescens</i> ATCC 13880	2 × 10 ⁸	+	0.39 (0.29-0.54)	333 (242-434)	0.10	100

Neutropenic mice were induced by cyclophosphamide given in a single intraperitoneal dose of 80 mg/kg at 6, 4 and 1 days before infection. Other experimental conditions were the same as in footnotes to Table 1, CCL: cefaclor.

Table 5. Therapeutic efficacy of 7432-S and cefaclor in experimental urinary tract infection with *Escherichia coli* EC-14 in mice

Dose (mg/kg/dose)	7432-S		CCL	
	Log of viable cells/g (Mean ± S.D.)	effective /tested	Log of viable cells/g (Mean ± S.D.)	effective /tested
500			2.72 ± 1.21	10 / 13
150			3.22 ± 1.12	14 / 19
50	≤ 2.00	12 / 12	3.98 ± 1.53	8 / 19
15	3.07 ± 1.41	13 / 17	4.78 ± 1.34	7 / 19
5.0	3.81 ± 1.18	10 / 17	5.57 ± 1.52	3 / 19
1.50	4.88 ± 1.62	4 / 17	7.69 ± 0.50	0 / 12
0.50	5.75 ± 1.68	2 / 17		
Control	8.61 ± 0.47	0 / 22		
ED ₅₀	3.23 (1.85-5.65)		49.5 (26.1-104)	
MIC (μg/ml)	0.025		0.78	

Mice were infected transurethrally with 2 × 10⁴ CFU/mouse in 0.125 ml of HIB. Compounds were administered orally at 4 and 7 hours after infection and then twice a day for 3 days. The number of organisms per gram of kidney was counted at 4 days post-infection and < 10⁴ CFU/g was regarded as effective. ED₅₀ values were expressed as a single dose and numbers in parentheses indicated 95% confidence limits. MICs were assayed by agar dilution method with one loopful of 10⁶ CFU/ml. CCL: cefaclor.

グラム陽性菌 3 株およびグラム陰性菌 9 株の感染に対する ED₅₀ 値を 10⁴ CFU/ml 接種時の MIC 値と共に Table 1 に示した。グラム陽性菌感染の中で 7432-S は *S. pyogenes* に対しては 1.43 mg/kg と CCL に匹敵する効果を示したが, *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* の各感染では CCL に比べその効果はかなり劣った。一方, グラム陰性菌感染に対して 7432-S は, 試験されたすべての感染において CCL よりも明らかに有効性が優れ, 特に *E. coli* P. *mirabilis*, *Proteus*

vulgaris, *Enterobacter cloacae* および *Haemophilus influenzae* の各感染には 0.1 mg/kg 以下と第三世代の注射薬に匹敵する ED₅₀ 値を示した。

2. 治療効果に及ぼす諸因子の影響

7432-S の治療効果に及ぼす諸因子の影響として, 投与時期, 接種菌量ならびに cyclophosphamide 前処理の影響について腹腔内感染モデルを用いて検討した。

1) 投与時期の影響

E. coli EC-14 感染において, 感染前後の種々の時

Table 6. Therapeutic efficacy of 7432-S and cefaclor in experimental urinary tract infection with *Proteus mirabilis* SR434 in mice

Dose (mg/kg/dose)	7432-S		CCL	
	Log of viable cells/g (Mean \pm S.D.)	effective /tested	Log of viable cells/g (Mean \pm S.D.)	effective /tested
100			≤ 2.00	12 / 12
30			2.47 \pm 1.35	11 / 12
10	2.19 \pm 0.64	11 / 12	2.58 \pm 1.17	10 / 12
3.0	2.60 \pm 1.51	10 / 12	5.77 \pm 1.77	2 / 12
1.0	3.76 \pm 2.10	7 / 12	6.96 \pm 1.59	1 / 12
0.30	6.42 \pm 1.80	2 / 12		
0.10	7.13 \pm 0.89	0 / 12		
Control	8.16 \pm 0.27	0 / 11		
ED ₅₀	0.82 (0.45-1.49)		5.44 (3.18-9.13)	
MIC (μ g/ml)	0.025		1.56	

Mice were infected transurethrally with 2×10^3 CFU/mouse in 0.125 ml of HIB. Compounds were administered orally at 6 hours after infection and then twice a day for 3 days. The number of organisms per gram of kidney was counted at 4 days post-infection and $< 10^4$ CFU/g was regarded as effective. ED₅₀ values were expressed as a single dose and numbers in parentheses indicated 95% confidence limits. MICs were assayed by agar dilution method with one loopful of 10^6 CFU/ml. CCL : cefaclor.

Table 7. Therapeutic efficacy of 7432-S and cefaclor in experimental respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* B-54 in mice

Dose (mg/kg/dose)	7432-S		CCL	
	Survival	Eradication	Survival	Eradication
500			20 / 20	11 / 20
300			20 / 20	8 / 20
100			20 / 20	4 / 20
30	20 / 20	19 / 20	15 / 20	3 / 20
10	19 / 20	12 / 20	5 / 20	0 / 20
3.0	19 / 20	8 / 20	1 / 30	0 / 30
1.0	15 / 20	6 / 20		
0.30	1 / 20	0 / 20		
0.10	0 / 10	0 / 10		
Control	0 / 28			
ED ₅₀	0.69 (0.47-0.96)	3.54 (2.14-6.01)	16.4 (11.8-22.6)	424 (239-1350)
MIC (μ g/ml)	< 0.006		0.39	

Mice were infected with aerosolized bacterial suspension of 10^9 CFU/ml. Compounds were administered orally at 4 hours after infection and then twice a day for 7 days. The number of organisms per gram of lung was counted at 8 days post-infection and $< 10^2$ CFU/g was regarded as eradication. ED₅₀ values were expressed as a single dose and numbers in parentheses indicated 95% confidence limits. MICs were assayed by agar dilution method with one loopful of 10^6 CFU/ml. CCL : cefaclor.

間に1回投与して治療効果の変動を観察し、その成績をTable 2に示した。両試験薬共に感染直後から3時間後までの投与ではED₅₀値に有意の変動を示さなかったが、感染4時間後投与での7432-SのED₅₀値は3時間後投与時に比べ約7倍に上昇し、CCLよりもその変動が大きかった。一方、感染前投与での治療効果は、両試験薬共に感染初期の投与よりも著しく減弱したが、7432-SはCCLに比べその変動は比較的緩やかであった。

2) 接種菌量の影響

E. coli EC-14を感染菌とし、感染菌量の変化による治療効果の変動を感染1時間後1回投与によって検討し、その成績をTable 3に示した。接種菌量を10⁶から10⁷CFU/mouseに増量しても両試験薬の効果に大きな変動は認められなかったが、さらに、10⁷CFUに増加すると7432-Sの治療効果は急激に低下し、事実上、両試験薬のED₅₀はほぼ接近した値を示した。

3) 白血球減少マウスにおける抗感染効果

Cyclophosphamide処理によって惹起された白血球減少マウスを用い、*E. coli* EC-14、*E. cloacae* SR113または*Serratia marcescens* ATCC 13880を感染菌とした腹腔内感染に対する治療効果を検討し、その成績をTable 4に示した。各感染に対する7432-SならびにCCLの効果はTable 1に示した健常マウスでの成績に比べ1/2~1/3に低下したが、7432-Sはいずれの感染においてもCCLより明らかに優れた抗菌活性を示し、*E. coli*では12倍、*E. cloacae*では63倍、*S. marcescens*では850倍の差が認められた。

3. 尿路感染に対する治療効果

E. coli EC-14および*P. mirabilis* SR434を感染菌としたマウス尿路感染モデルに対する成績をTable 5およびTable 6に示した。

*E. coli*感染に対する7432-SのED₅₀は3.23 mg/kgでCCLの49.5 mg/kgに比べ約15倍優れていた。また、*P. mirabilis*感染には0.82 mg/kgのED₅₀を示し、CCLの5.44 mg/kgに比べ約7倍治療効果が優れていた。

4. 呼吸器感染に対する治療効果

K. pneumoniae B-54の噴霧によるマウス呼吸器感染に対する治療成績をTable 7に示した。生存率より求めた7432-SのED₅₀は0.69 mg/kgでCCLの16.4 mg/kgに比べ約24倍優れていた。一方、肺内生菌数の消失率を指標とした場合のED₅₀は生存率を指標とした時よりも上昇し、7432-Sでは3.54 mg/kgであったが、CCLの424 mg/kgに比べ120倍優れ、7432-Sの

除菌効果が良好であることが示唆された。

III. 考 察

7432-Sはいわゆる第三世代の注射用セフェムに類する優れた抗菌活性とβ-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、cephalexinやCCLのようなglycyl型構造ではないにも拘らず原体のまま腸管から効率よく吸収される。このような優れた特性を有する7432-Sの*in vivo*抗菌活性に関して、種々のマウス感染モデルを用い、CCLを対照薬として比較検討した。

腹腔内感染における7432-Sの治療効果は*in vitro*の抗菌力を反映して、*S. pyogenes*を除くグラム陽性菌に対してはCCLには遙かにおよばなかったが、グラム陰性菌感染にはCCLが感受性を示さない*P. vulgaris*や*S. marcescens*を含め、試験されたすべての感染に対して1 mg/kg以下のED₅₀値を示した。この優れた治療効果は*Pseudomonas aeruginosa*に対する活性を除けば既に報告したlatamoxefの成績⁹⁾に匹敵し、CCLに比べると実に10倍から数100倍の活性に達した。

投与時期の検討では、一般に感染前投与の効果は感染初期の投与に比べて著しく低下したが、7432-SはCCLに比べ血中半減期の長さを反映して低下の程度は少なかった。一方、感染直後から3時間後までの投与では、両試験薬とも治療効果に有意の変動は認められなかったが、腹腔内生菌数が10⁷CFUのレベルに達する感染4時間後の投与では、7432-Sの効果はCCLに比べ著しく低下し、接種菌量の影響の成績とよく一致した成績であり、本剤の抗菌活性はCCLに比べ菌量の影響を受け易いと考えられた。

白血球減少マウスを用いた実験において7432-Sは、日和見感染の原因菌である*E. cloacae*や*S. marcescens*の感染に対しても健常マウスの感染と同様の優れた効果を示し、compromised hostでの有用性が示唆された。

*E. coli*および*P. mirabilis*による尿路感染、ならびに*K. pneumoniae*による呼吸器感染に対しても、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、局所感染においても有効性が確認され、人での良好な吸収性¹¹⁾とあいまって臨床での効果が期待される。

文 献

- 1) YOSHIDA, T.; HAMASHIMA Y., MATSURA S., KOMATSU Y., KUWAHARA S.:

- 7432-S, a new oral cephem : Antibacterial Activity. 26th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Abst. 589, 1986
- 2) HIRANO, K. ; YOSHIDA T., MATSUBARA T., MIZOJIRI K., KOBAYASHI F., KUWAHARA S. : 7432-S, a new oral cephem : Animal pharmacology. 26th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Abst. 590, 1986
- 3) 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 (1) : 76~79, 1981
- 4) 松浦真三, 三和秀明, 東山伊佐夫, 島岡 登 : Cefaclor の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 27 (S-7) : 98~104, 1979
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 穴戸春美, 鈴木 寛, 野口行雄, 玉置公俊, 羅 士易, 井手政利 : 噴霧吸入感染によるグラム陰性菌性肺炎モデル。日胸疾会誌 16 (8) : 581~588, 1978
- 6) 松浦真三, 三和秀明, 深尾 孝 : 6059-S の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 28 (S-7) : 171~177, 1980
- 7) NAKASHIMA, M. ; IIDA M., YOSHIDA T., KITAGAWA T., OGUMA T., ISHII H. : Pharmacokinetics and safety of 7432-S in healthy volunteers. 26th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Abst. 591, 1986

IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 7432-S

HIDEAKI MIWA, KENJI HORI and SHINZO MATSUURA
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

We compared the therapeutic efficacy of 7432-S, a new oral cephem antibiotic, with that of cefaclor on experimental systemic and local infections in mice.

In intraperitoneal infection models, 7432-S showed excellent *in vivo* activity against Gram-negative bacteria including *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae* and ampicillin-resistant *Escherichia coli*. Doses less than 1 mg/kg of 7432-S were enough to protect mice from all of these infections, which proved to be strikingly more effective than similar doses of cefaclor. Against Gram-positive bacterial infections, the therapeutic effect of 7432-S on infection with *Streptococcus pyogenes* was comparable to that of cefaclor, but its activity was clearly inferior to that of cefaclor against infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. In cyclophosphamide-induced neutropenic mice, 7432-S also exhibited remarkable activity against intraperitoneal infections caused by opportunistic pathogens such as *E. cloacae* and *S. marcescens*.

Furthermore, 7432-S also proved clearly potent activity than cefaclor in local infections such as urinary tract infections caused by *E. coli* and *Proteus mirabilis*, and respiratory tract infection due to *Klebsiella pneumoniae*.

Since the excellent *in vitro* antibacterial activity of 7432-S is directly reflected in its *in vivo* activity against both systemic and local infections, we consider the drug to be a clinically promising oral cephem antibiotic.