

新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の *in vitro* 抗菌作用峯 靖弘・上村利明¹⁾・坂本 博俵 修一¹⁾・波多野和男・渡辺裕二藤沢薬品工業株式会社*：開発研究所, 新薬研究所¹⁾

桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

新しい経口セファロスポリン剤, cefdinir (CFDN) の *in vitro* 抗菌作用について, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cephalixin (CEX), amoxicillin (AMPC) と比較検討し, 以下の成績を得た。

1) CFDNは対照剤に比較して好気性および嫌気性のグラム陽性菌, グラム陰性菌群に対し幅広い抗菌スペクトルと極めて強い抗菌力を示した。特に臨床分離グラム陽性菌のメチシリン感性 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* などのコアグラウゼ陰性の staphylococci, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, viridans group streptococci に対し既存経口セフェム剤より明らかに強い抗菌力を示した。また, メチシリン中等度耐性 *S.aureus* および *Enterococcus faecalis* に対しても中等度の抗菌力を示した。一方グラム陰性菌群のうち *Neisseria*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes* に対してはCFIXと同等, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* group, *Haemophilus influenzae* に対してはCFIXより劣るものの強い抗菌力を示した。さらに, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae* に対し中等度の抗菌力を示した。しかし, *Bordetella pertussis*, *Serratia marcescens* に対する活性は弱く, *Pseudomonas aeruginosa* には無効であった。嫌気性菌群の *Clostridium perfringens* に対しCEXと同等, *Fusobacterium* に対しCFIXと同等の強い抗菌力を示し, *Bacteroides fragilis* に対してはCFIXと同様中等度の抗菌力を示した。

2) CFDNはCCLおよびCEX耐性 *Klebsiella pneumoniae*, AMPC耐性の *S.aureus*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *H.influenzae*, *B.catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* に対し強い抗菌力を示し, 交叉耐性は認められなかった。しかし, CCLおよびCEX高度耐性 *E.coli* に対してはCFIXと同様交叉耐性を示し, 抗菌力が低下した。

3) CFDNの抗菌活性は接種菌量の影響を若干受けるものの, 培地の種類, 培地pHおよび血清添加によって大きな影響を受けなかった。

4) CFDNの *S.aureus* に対するMBCは対照剤より明らかに低く, *E.coli* に対してはCFIXと同等, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* に対してはCFIXより高いものの, 他の対照剤より明らかに低かった。また, 増殖曲線に及ぼす影響において, CFDNは *S.aureus* および *E.coli* に対し1 MIC以上の濃度で殺菌的に作用し, それぞれAMPCおよびCFIXと同等, CCL, CEXより明らかに優れた殺菌活性を示した。さらに, CFDNのヒト服用時の血漿中濃度 (free濃度) および尿中濃度に simulate した *in vitro* 濃度変化系においても, *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* に対し強い殺菌作用を認めた。

5) *S.aureus* および *E.coli* のCFDNに対する試験管内耐性獲得は, 14代の継代でそれぞれ4管および5管の段階的上昇を示し, CCLと差を認めなかった。

Key words : Cefdinir, MIC, MBC, 殺菌力, 耐性

経口セフェム剤の開発は注射用セフェム剤に比べ著しい遅れがあったものの、近年、注射用第3世代セフェム剤に匹敵する抗菌スペクトル、抗菌力、殺菌力および β -ラクタマーゼ安定性を有する新規経口セフェム剤、cefixime(CFIX)¹⁾、ceferam pivoxil (CFTM-PI)²⁾ が相次いで開発され、すでに臨床的に使用されている。いずれもグラム陰性菌群には極めて強い抗菌活性を示すが、グラム陽性菌のブドウ球菌群には抗菌力が不十分である。(6R, 7R)-7-[(2)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(hydroxyimino)acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acidの化学名で示される cefdinir (CFDN) (Fig.1) は、藤沢薬品工業株式会社研究所で見出された新しい経口セフェム剤³⁾で、先に開発されたCFIXの7位側鎖、carboxymethoxyimino aminothiazole基の代わりにhydroxyimino aminothiazole基を導入し、3位は同じvinyl基を保持し、原体のままで経口吸収される。

今回、CFDNの*in vitro* 抗菌作用についてCFIX, cefaclor, cephalixinおよびamoxicillinと比較検討した成績を報告する〔実験期間：1985年11月～1988年10月〕。

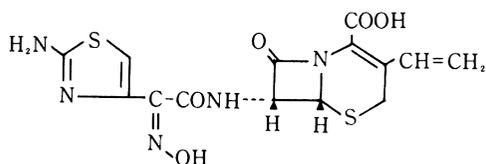


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

Cefdinir (CFDN), cefixime (CFIX), cephalixin (CEX), ceferam pivoxil (CFTM-PI)の活性体CFTMおよびamoxicillin (AMPC)は藤沢薬品研究所で合成した標準品を用いた。Cefaclor (CCL)は市販製剤(塩野義製薬製)より抽出、精製して使用した。Methicillin(DMPPC)は市販製剤(萬有製薬製)を使用した。

2. 使用菌株

標準菌株は当研究所で保存中のものを、各種の臨床分離株は1982年から1987年までに国内の主要病院および三菱油化ピーシーエル(バイオス)細菌検査室にて分離、同定されたものを当研究所細菌検査室にて再同定したものを使用した。

3. 感受性測定法

好気性菌は前培養培地にMueller Hinton broth (MHB, Difco)を、感受性測定用培地にMueller Hinton agar (MHA, Difco)を用いて日本化学療法学

会感受性測定法⁴⁾に準じて測定した。なお前培養培地として、staphylococci, *Enterococcus faecalis*, *Branhamella catarrhalis*にはTrypticase soy broth (TSB, BBL)を、*Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*には5%馬血清加MHBを、*Streptococcus pyogenes*, viridans group streptococci, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria*には5%馬血清加TSBを、*Haemophilus influenzae*には5%Fildes enrichment加TSBを用いた。また、感受性測定培地として、*Neisseria*, *H.influenzae*にはMHAに5%脱繊維馬血液を加えたチョコレート寒天培地を、streptococci, *C.diphtheriae*, *B.pertussis*には5%脱繊維馬血液を加えたMHAを用いた。嫌気性菌は前培養培地にGAM broth (ニッスイ), 感受性測定培地にGAM agar (ニッスイ)を用いた。試験菌の一夜前培養菌液の100倍希釈液をスタンプ法にて2倍希釈系列の薬剤を含む感受性測定用培地に接種し、37°C, 18時間培養した。なお, streptococci, *H.influenzae*, *Neisseria*, *C.diphtheriae*は5%CO₂下で培養し、嫌気性菌はガスパック法(BBL)にて37°C, 24時間培養した。

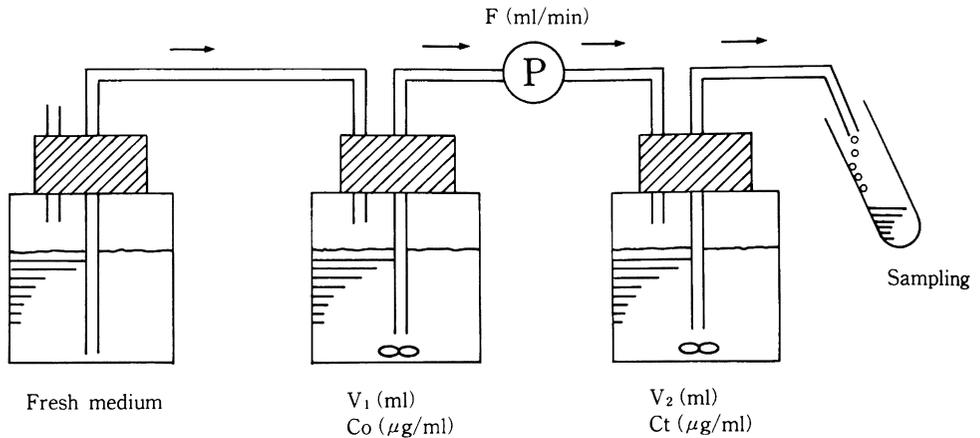
4. 液体希釈法によるMICおよびMBC測定法

試験菌をMHBで一夜前培養し、同培地で10⁸cfu/mlとなるように希釈し、その希釈菌液4.5mlと2倍希釈系列の薬剤液0.5mlを混合し、37°C, 18時間培養後、肉眼的に菌の発育を阻止した最小濃度をMICとし、さらに発育を認めなかった試験管より0.1mlを寒天平板上に拡散塗抹し、37°C, 18時間培養後、平板上のコロニー数が10以下の最小濃度をMBC(99.9%殺菌濃度)とした。

5. 殺菌作用

Staphylococcus aureus 2558はTSBで、*Escherichia coli* 3147はMHBで前培養し、試験菌に対する各薬剤の1/4 MIC, 1 MICおよび4 MICを含む新鮮MHBに前培養菌液を1%接種後、37°Cで静置培養し、経時的に生菌数を測定した。

また、ヒトにCFDN⁵⁾, CFIX⁶⁾およびCFTM-PI⁷⁾を200mg, CCL^{8,9)}およびCEX^{9,10)}を250mg経口投与して得られた血中濃度から蛋白結合率^{5,11,12)}により補正したfree濃度(試験菌:*S.aureus* 5010, *Klebsiella pneumoniae* 4024)および尿中濃度(試験菌:*E.coli* 4065, *Proteus mirabilis* 4022)にsimulateした*in vitro* kinetic model (Fig.2)を用いて、それぞれTSBおよび健康ヒト尿を試験培地として経時的に生菌数を測定した。なお、試験菌に対する各薬剤のMIC(μ g/ml)は、以下の通りである。*S.aureus* 5010に対しCFDNは0.2, CCLは1.56, CEXは3.13, *K.pneumoniae* 4024に対しCFDNは0.1, CFIXは \leq 0.025, CFTMは0.2, CCLは0.78, CEXは12.5, *E.coli* 4065に対しCFDNは0.2,



$$F = Ke \cdot V_2, Co = \frac{(Ka - Ke) Do \cdot V_2}{Ka \cdot V_1}, Ct = Do (e^{-Ket} - e^{-Kat}), Do = \frac{Ka \cdot Dose}{(Ka - Ke) Vc}$$

$$\left[\begin{array}{l} F : \text{flow rate (ml/min)}, Ka : \text{absorption rate constant (h}^{-1}\text{)} \\ Ke : \text{elimination rate constant (h}^{-1}\text{)}, Co : \text{initial conc. in } V_1 (\mu\text{g/ml)} \\ Ct : \text{concentration in } V_2 \text{ at } t (\mu\text{g/ml)}, Vc : \text{distribution volume (ml/body)} \\ \text{corrective function of viable cell counts at } t : e^{Ke \cdot t} \end{array} \right]$$

Fig. 2. Scheme of *in vitro* kinetic model for simulating human free plasma and urinary concentrations of antibiotics after oral dosing.

CFIX は0.2, CFTM は0.2, CCL は3.13, CEX は12.5, *P.mirabilis* 4022に対しCFDNは0.2, CFIX は \leq 0.025, CFTM は0.05, CCL は1.56, CEX は12.5であった。

6. 試験管内耐性獲得

試験菌として, *S.aureus* 209P JC-1および*E.coli* 3147を用いて, 薬剤含有MHBで37°C, 18時間培養を1世代とする増量継代法により14代までの耐性獲得をMICで測定した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトラム

CFDNは好気性グラム陽性菌および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示した (Table 1)。グラム陽性菌のうち, 特にメチシリン感性*S.aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *C.diphtheriae*に対し, CFDNは強い抗菌力を示し, AMPCと同等で他の経口セフェム剤より明らかに優れていた。また, 既存経口セフェム剤が無効であるメチシリン中等度耐性*S.aureus*および*E.faecalis*に本剤は中等度の抗菌活性を示し

た。グラム陰性菌のうち *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *H.influenzae*, *E.coli*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*に対しCFIXと同等かやや劣るが他の経口剤より明らかに強い抗菌力を示した。また, 本剤はCFIXと同様, 他の経口剤に感受性の低いインドール陽性 *Proteus* group, *Citrobacter*, *Enterobacter*にも中等度以上の抗菌活性を示した。しかし, *Pseudomonas aeruginosa*に対しては他の経口剤と同様抗菌力を示さなかった。一方, 嫌気性グラム陽性菌および陰性菌に対しCFDNはAMPCと同様広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を示した (Table 2)。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

グラム陽性菌の臨床分離株のうち, 本剤が対照剤 (CFIX, CCL, CEX)より明らかに強い抗菌力を示す菌種は, メチシリン感性*S.aureus*, *S.epidermidis*などのコアグラウゼ陰性staphylococci, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*およびviridans group streptococciであった。また, 対照の経口セフェム剤に感受性が低く, 本剤が中等度の抗菌力を示す菌種は, メチシリン中等度耐性*S.aureus*および*E.faecalis*であった。グラム陰性菌の臨床分離株のうち本剤の抗菌力がCFIXと同等ないし若

Table 1. Antibacterial spectrum of CFDN and reference antibiotics against aerobes

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CFDN	CFIX	CCL	CEX	AMPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.05	25	0.78	1.56	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> 2535 (MRSA)	6.25	100	100	100	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 89	0.10	6.25	0.78	1.56	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23 *	≤ 0.025	0.10	0.20	0.78	≤ 0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 4004 *	≤ 0.025	0.05	0.39	1.56	≤ 0.025
<i>Streptococcus mitis</i> 3002 *	0.39	1.56	12.5	50	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i> 115	6.25	>100	>100	>100	0.78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> NIHJ A-7*	0.20	12.5	0.39	0.78	0.20
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> PCL 783 *	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	0.78	0.20
<i>Neisseria meningitidis</i> 68 *	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	0.78	0.05
<i>Haemophilus influenzae</i> 57 *	0.20	≤ 0.025	1.56	6.25	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.10	3.13	6.25	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 1a EW8	0.20	0.10	0.78	6.25	0.78
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.10	≤ 0.025	0.78	6.25	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 418	0.10	≤ 0.025	0.78	6.25	25
<i>Proteus mirabilis</i> 1	0.10	≤ 0.025	1.56	12.5	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> IAM 1025	0.20	≤ 0.025	6.25	12.5	6.25
<i>Morganella morganii</i> 4017	12.5	0.78	>100	>100	>100
<i>Providencia rettgeri</i> 4004	0.20	≤ 0.025	>100	>100	100
<i>Providencia stuartii</i> 52	0.10	≤ 0.025	25	25	>100
<i>Serratia marcescens</i> 3049	6.25	0.39	>100	>100	50
<i>Citrobacter freundii</i> 3029	3.13	3.13	25	50	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> 3036	12.5	25	50	100	50
<i>Enterobacter aerogenes</i> 3026	1.56	1.56	25	100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	>100	100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	25	3.13	>100	>100	>100
<i>Alcaligenes faecalis</i> NCTC 655	1.56	1.56	1.56	6.25	12.5

Agar dilution method (stamp method) : Mueller Hinton agar (Difco), one spot of 10^6 cells/ml

* supplemented with 5% horse blood

CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CEX : cephalexin, AMPC : amoxicillin

干劣るものの、他の経口セフェム剤よりも明らかに強い活性を示す菌種は、*N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *B.catarrhalis*, *H.influenzae*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *P.mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* であった。しかし、*B.pertussis*, *Serratia marcescens* に対する本剤の抗菌力は弱く、*P.aeruginosa* には無効であった。

一方、嫌気性菌群の *Clostridium perfringens* および

Fusobacterium spp. に対し、CFDNはそれぞれ CEX および CFIX と同様強い抗菌力を示し、*Bacteroides fragilis* に対しては CFIX と同様中等度の活性を示し、CCL, CEX より優れていた。以下に各々の菌種について述べる。

1) メチシリン感性 *S.aureus* (54株) (Fig.3)

メチシリンの MIC が $\leq 3.13\mu\text{g/ml}$ の *S.aureus* に対し、CFDNの MIC₅₀, MIC₈₀ は共に $0.39\mu\text{g/ml}$ で、対照

Table 2. Antibacterial spectrum of CFDN and reference antibiotics against anaerobes

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CFDN	CFIX	CCL	CEX	AMPC
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> Z1003	0.10	0.78	0.78	0.39	≤ 0.025
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14956	0.39	25	3.13	6.25	0.20
<i>Peptostreptococcus productus</i> ATCC 27340	0.05	0.39	0.39	0.39	0.20
<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27513	1.56	6.25	25	12.5	0.39
<i>Streptococcus prevotii</i> ATCC 9321	0.78	6.25	1.56	1.56	0.20
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0.05	0.20	0.39	0.78	0.05
<i>Eubacterium lentum</i> H1	≤ 0.025	0.78	0.10	0.05	≤ 0.025
<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486	0.78	3.13	6.25	6.25	0.10
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 3624	0.39	1.56	0.20	0.78	≤ 0.025
<i>Clostridium tetani</i> ATCC 10779	0.20	0.39	1.56	0.39	0.10
<i>Clostridium difficile</i> FP1007	25	>100	100	50	0.39
<i>Veillonella parvula</i> H-3	0.10	0.78	0.39	0.39	0.10
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	0.10	0.78	0.20	0.39	0.10
<i>Bacteroides fragilis</i> Ju-13	1.56	3.13	25	50	1.56
<i>Bacteroides fragilis</i> FP404	0.20	3.13	1.56	1.56	0.20
<i>Bacteroides distasonis</i> KV 0450	1.56	0.78	25	50	1.56
<i>Bacteroides vulgatus</i> W-6	3.13	12.5	100	25	6.25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 11	25	100	>100	50	25
<i>Bacteroides asaccharolyticus</i> Rm1	≤ 0.025	0.10	0.39	0.39	≤ 0.025
<i>Bacteroides praeacutus</i> ATCC 25539	≤ 0.025	0.10	0.39	0.20	≤ 0.025
<i>Fusobacterium necrophorum</i> W-12	0.05	0.20	0.78	0.39	≤ 0.025
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586	0.05	0.78	0.78	0.39	0.05
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	1.56	0.78	50	>100	0.78
<i>Fusobacterium mortiferum</i> FP355	1.56	0.78	100	>100	1.56
<i>Fusobacterium russii</i> ATCC 25533	0.10	3.13	1.56	3.13	0.39

Agar dilution method (stamp method) : GAM agar (Nissui), one spot of 10^6 cells/ml, Gaspack

CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CEX : cephalexin, AMPC : amoxicillin

セフェム剤より明らかに強い活性を示した。なお、全株とも AMPC の MIC が $0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布する AMPC 感性株のため、CFDN の抗菌力はほぼ AMPC と同等であった。

2) メチシリン中等度耐性 *S.aureus* (24株) (Fig.4)

メチシリンの MIC が $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の *S.aureus* に対し、CFDN の MIC₅₀、MIC₈₀ はそれぞれ $6.25, 12.5 \mu\text{g/ml}$ で中等度の抗菌力を示し、対照剤の $50 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に比し、明らかに優れていた。

3) *S.epidermidis* (49株) (Fig.5)

CFDN に高度耐性株がみられるものの、CFDN の

MIC₅₀、MIC₈₀ はそれぞれ $0.1, 0.78 \mu\text{g/ml}$ で対照剤に比し明らかに強い活性を示した。

4) *Staphylococcus haemolyticus* (9株) (Fig.6)

CFDN に高度耐性株がみられるものの、CFDN の MIC₅₀、MIC₈₀ はそれぞれ $0.39, 6.25 \mu\text{g/ml}$ で AMPC と同等、他の対照剤より明らかに優れた抗菌力を示した。

5) *Staphylococcus saprophyticus* (10株) (Fig.7)

CFDN の MIC₅₀、MIC₈₀ はそれぞれ $0.2, 0.78 \mu\text{g/ml}$ と対照剤に比し、明らかに強い活性を示した。

6) *Staphylococcus hominis* (5株) (Fig.8)

株数は少ないが CFDN の MIC₅₀、MIC₈₀ は共に 0.39

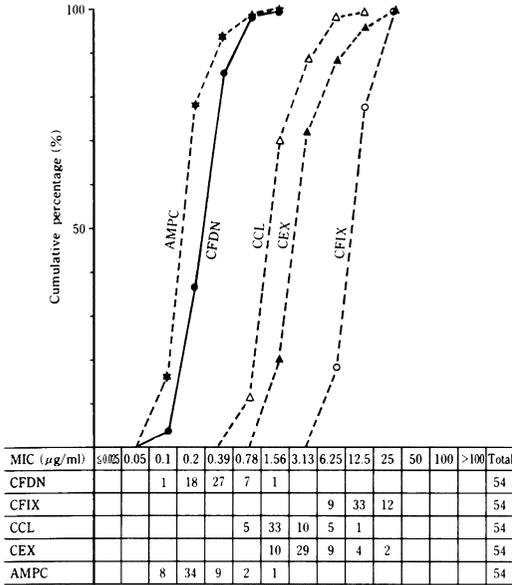


Fig. 3. Susceptibility distribution of clinical isolates of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (54 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

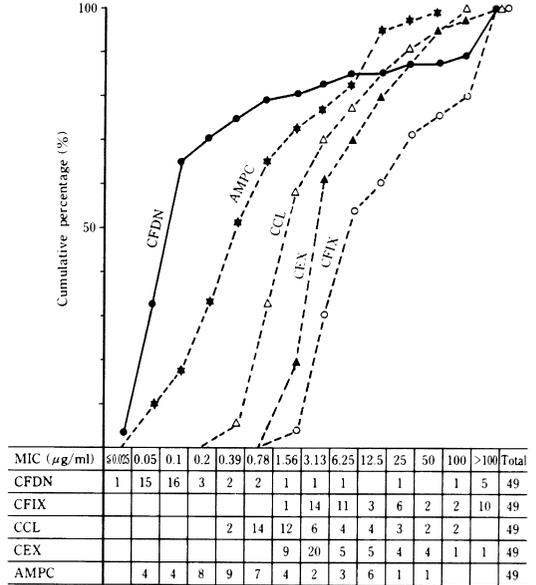


Fig. 5. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* (49 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

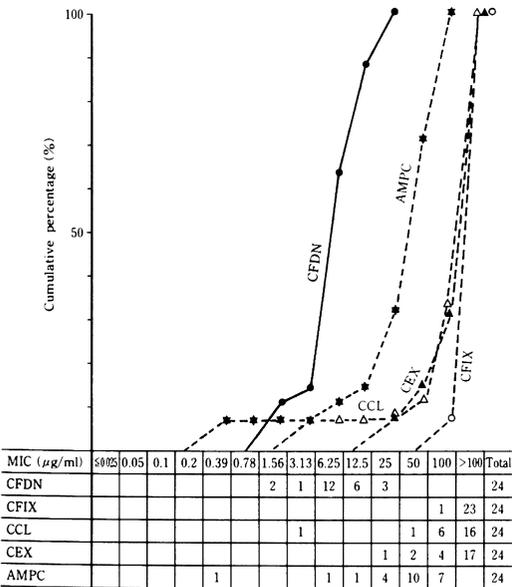


Fig. 4. Susceptibility distribution of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (24 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

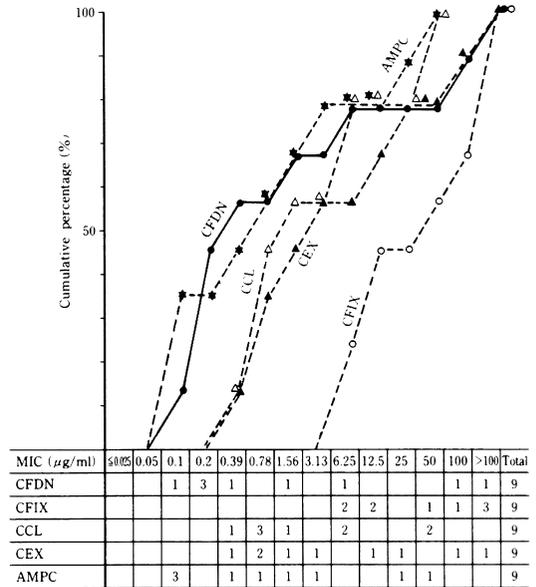


Fig. 6. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus haemolyticus* (9 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

μg/ml で、AMPC と同様他の対照剤より明らかに強い活性を示した。

7) *S.pyogenes* (21株) (Fig.9)

CFDN は AMPC と同様全株とも ≤0.025 μg/ml で阻

止し、他の対照剤より明らかに強い抗菌力を示した。

8) *S.pneumoniae* (30株) (Fig.10)

CFDN の MIC₅₀, MIC₉₀ は 0.05, 0.1 μg/ml と強い抗菌力を示し、AMPC に次いで優れ他の対照剤より明らかに

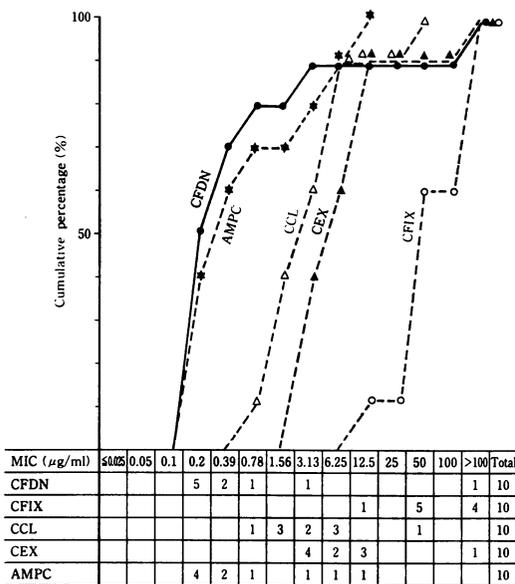


Fig. 7. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus saprophyticus* (10 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

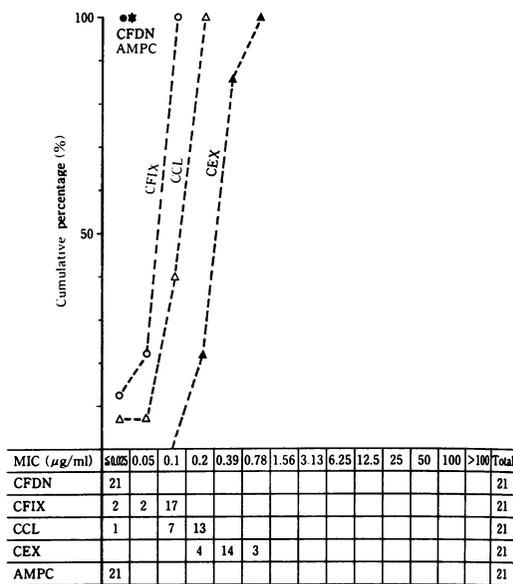


Fig. 9. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* (21 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

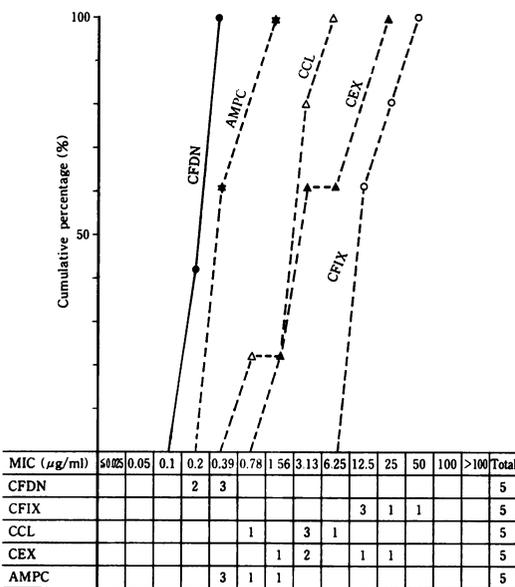


Fig. 8. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus hominis* (5 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

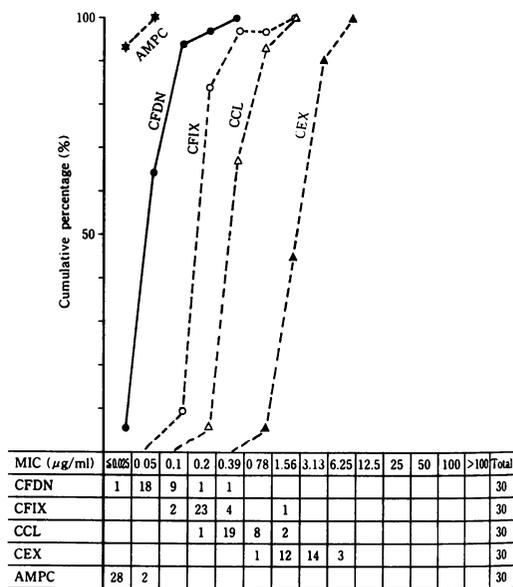


Fig. 10. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* (30 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

優れていた。

9) Viridans group streptococci (11株) (Fig.11)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ0.2, 6.25μg/mlで, AMPCに次いで強い抗菌力を示した。

10) *E. faecalis* (45株) (Fig.12)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀は共に12.5μg/mlでAMPCには及ばないが, 従来のセフェム剤の抗菌力を改良した中等度の抗菌力を示した。

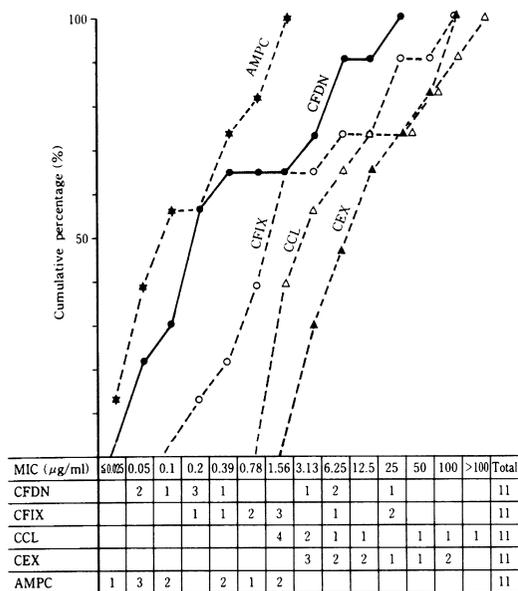


Fig. 11. Susceptibility distribution of clinical isolates of viridans group streptococci (11 strains, one spot of 10^6 cells/ml).

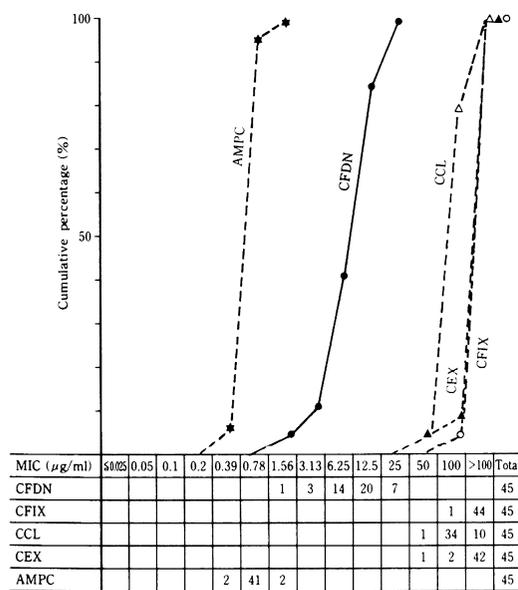


Fig. 12. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecalis* (45 strains, one spot of 10^6 cells/ml).

11) *N.gonorrhoeae* (27株) (Fig.13)

CFDNはCFIXと同様全株とも $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ で阻止し、他の対照剤より優れた。

12) *N.meningitidis* (10株) (Fig.14)

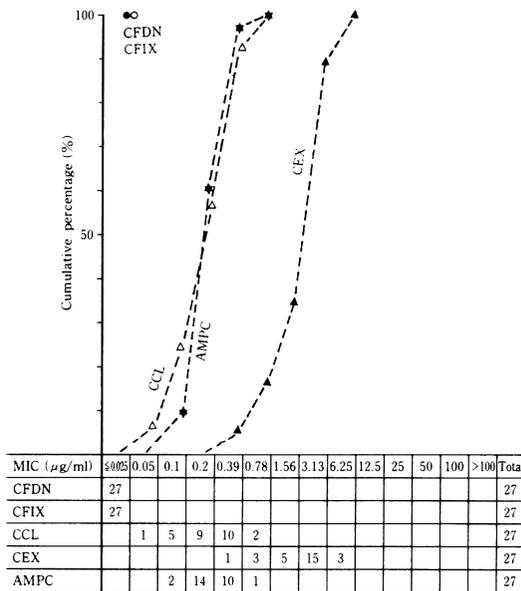


Fig. 13. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* (27 strains, one spot of 10^6 cells/ml).

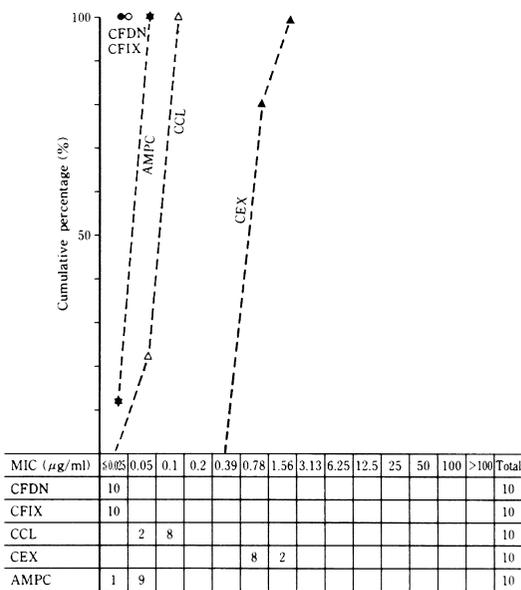


Fig. 14. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Neisseria meningitidis* (10 strains, one spot of 10^6 cells/ml).

CFDNはCFIXと同様全株とも $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ で阻止し、他の対照剤より優れた。

13) *B.catarrhalis* (36株) (Fig.15)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ0.2, 0.39μg/mlで

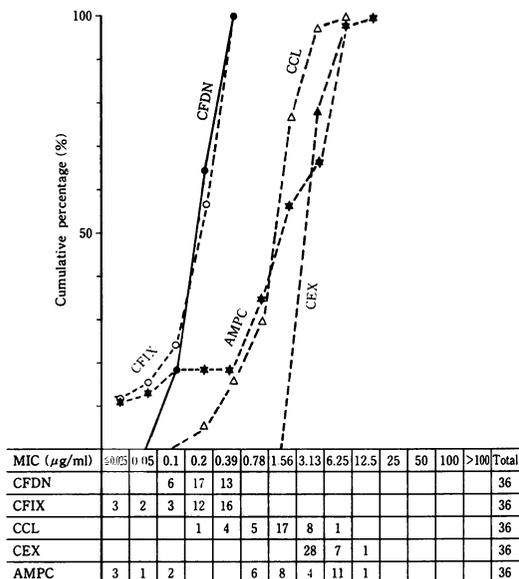


Fig. 15. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Branhamella catarrhalis* (36 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

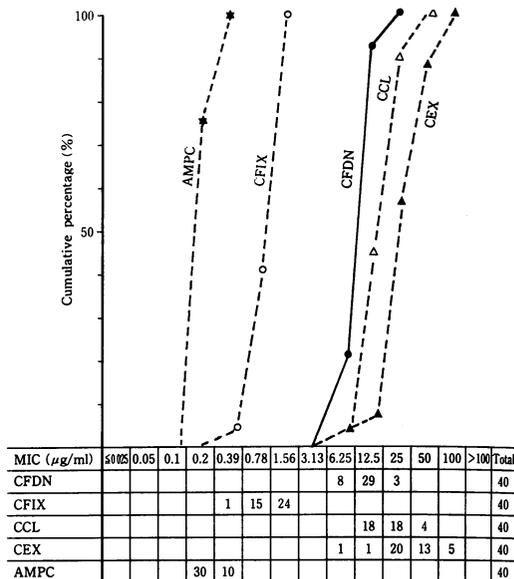


Fig. 17. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Bordetella pertussis* (40 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

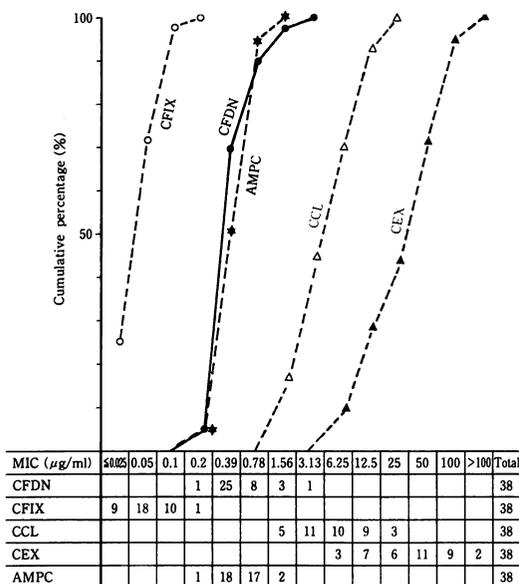


Fig. 16. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* (38 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

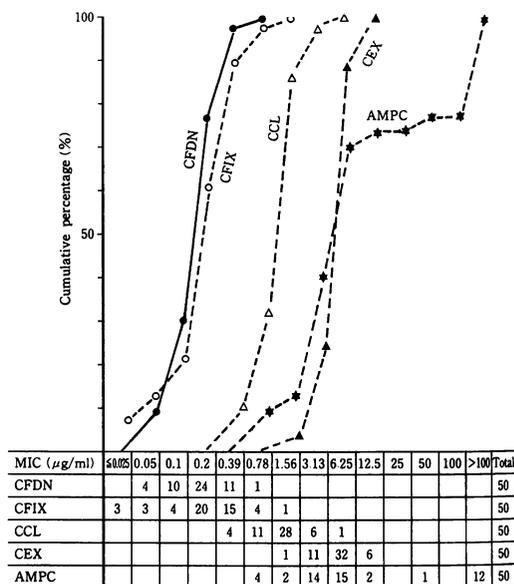


Fig. 18. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Escherichia coli* (50 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

CFIX と同等の強い活性を示し、他剤より優れた。

14) *H. influenzae* (38株) (Fig.16)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ0.39, 0.78μg/mlでCFIXより明らかに劣るが、AMPCと同等、CCL,

CEXより優れた。

15) *B. pertussis* (40株) (Fig.17)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀は共に12.5μg/mlでAMPC, CFIXより明らかに劣りCCL, CEXよりやや優れた抗

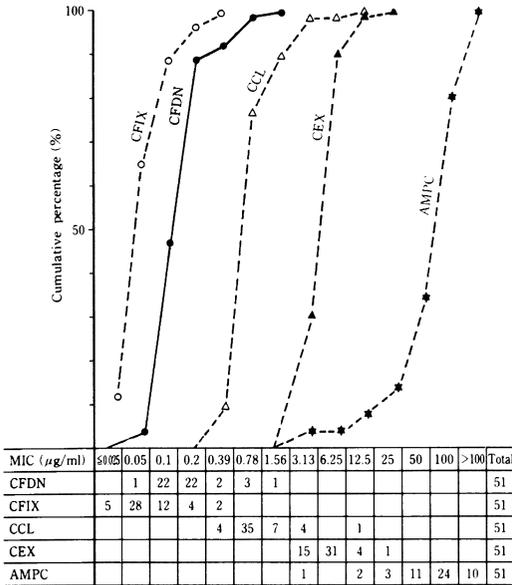


Fig. 19. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* (51 strains, one spot of 10^6 cells/ml).

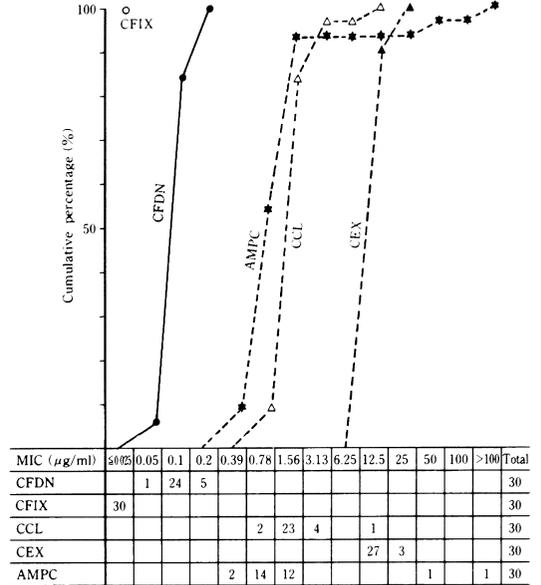


Fig. 21. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Proteus mirabilis* (30 strains, one spot of 10^6 cells/ml).

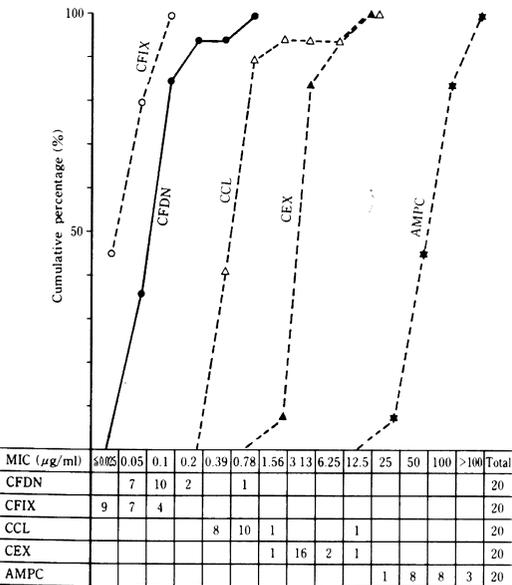


Fig. 20. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Klebsiella oxytoca* (20 strains, one spot of 10^6 cells/ml).

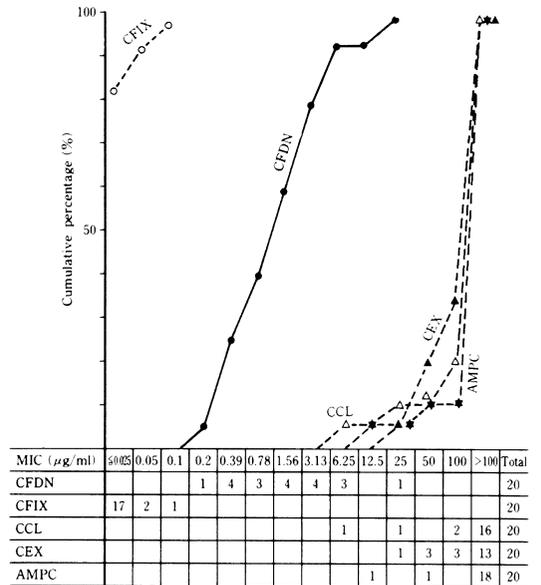


Fig. 22. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Proteus vulgaris* (20 strains, one spot of 10^6 cells/ml).

菌力を示した。

16) *E.coli* (50株) (Fig.18)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ0.2, 0.39μg/mlで, CFIXと同等の強い活性を示し, 他剤より優れた。

17) *K.pneumoniae* (51株) (Fig.19)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀は共に0.2μg/mlでCFIXより若干劣るものの, 他剤より明らかに強い活性を示した。

18) *K.oxytoca* (20株) (Fig.20)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀は共に0.1μg/mlでCFIXより若干劣るものの, 他剤より明らかに強い活性を示した。

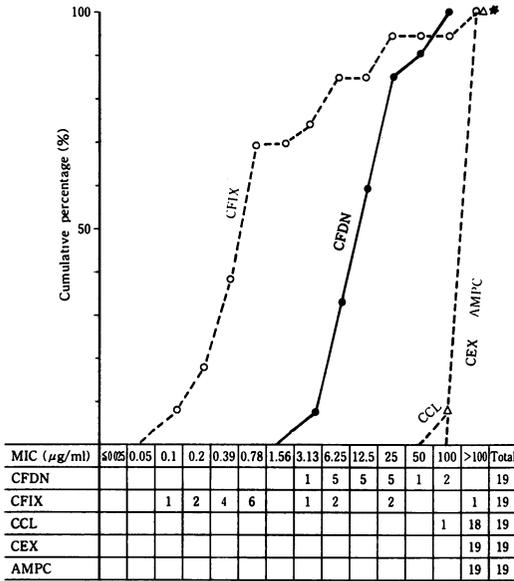


Fig. 23. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Morganella morganii* (19 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

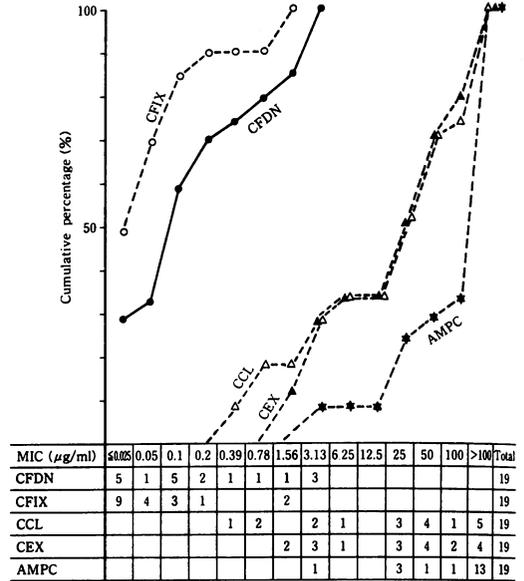


Fig. 25. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Providencia stuartii* (19 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

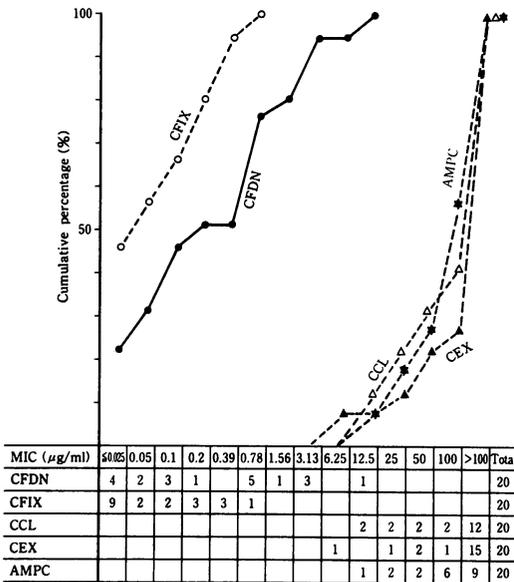


Fig. 24. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Providencia rettgeri* (20 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

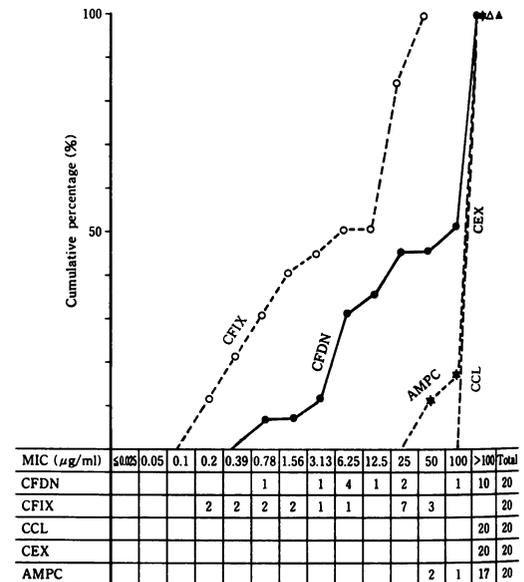


Fig. 26. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Serratia marcescens* (20 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

19) *P.mirabilis* (30株) (Fig.21)
 CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀は共に0.1μg/mlでCFIXより明らかに劣るものの、他剤より明らかに強い活性を示した。

20) *Proteus vulgaris* (20株) (Fig.22)
 CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ1.56, 3.13μg/mlでCFIXより明らかに劣るものの、優れた抗菌力を示したが、他剤のMIC₅₀, MIC₈₀はいずれも>100μg/mlで

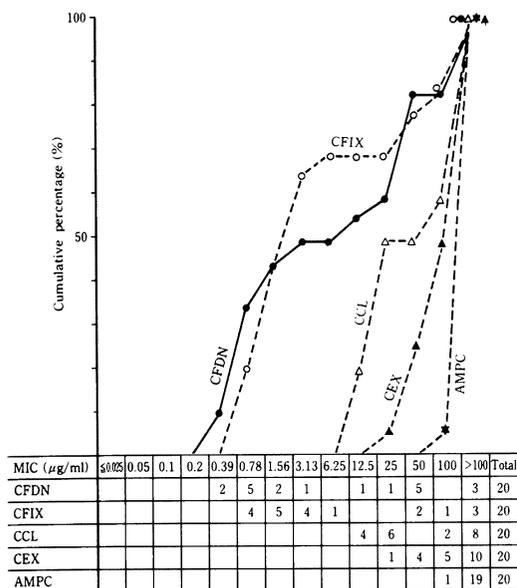


Fig. 27. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Citrobacter freundii* (20 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

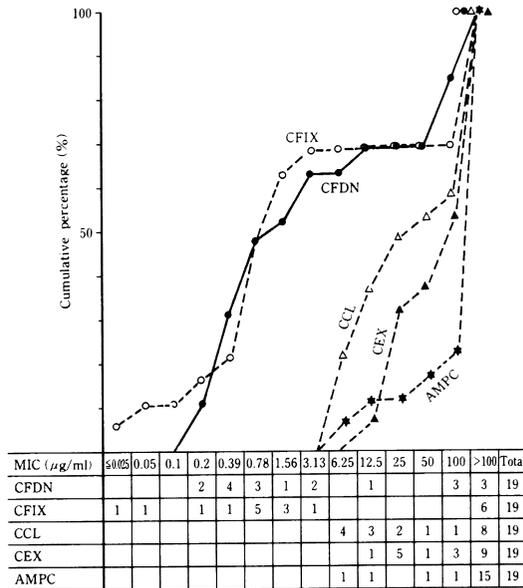


Fig. 29. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterobacter aerogenes* (19 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

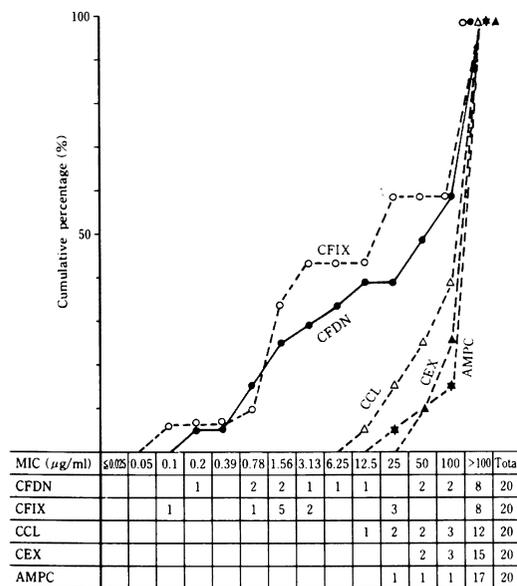


Fig. 28. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterobacter cloacae* (20 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

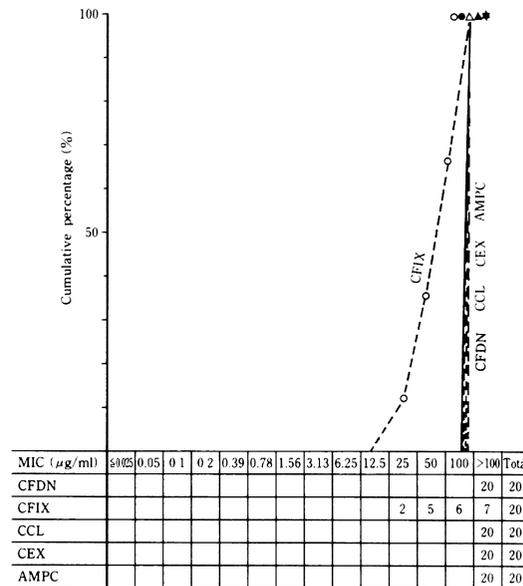


Fig. 30. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

あった。

21) *Morganella morganii* (19株) (Fig.23)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ12.5, 25μg/mlと中等度の活性を示し, 他の *Proteus* および *Providencia*

に極めて強い活性を示すCFIXにおいてもそれぞれ0.78, 6.25μg/mlで, 他剤はいずれも>100μg/mlであった。

22) *P.rettgeri* (20株) (Fig.24)

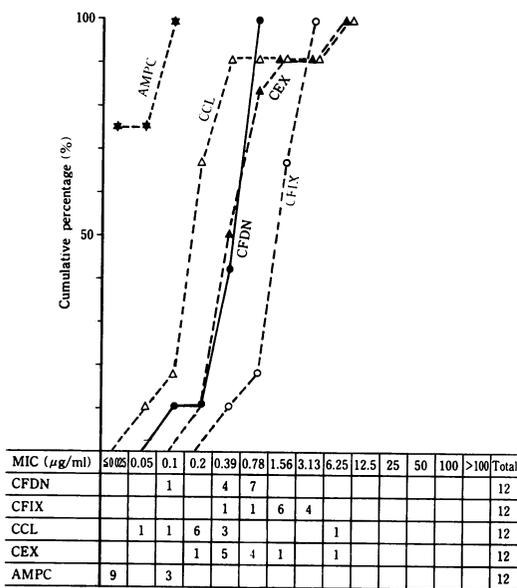


Fig. 31. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Clostridium perfringens* (12 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

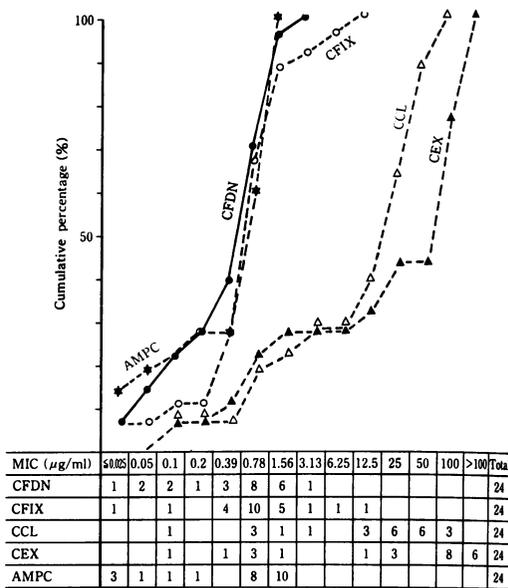


Fig. 33. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Fusobacterium* spp. (24 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

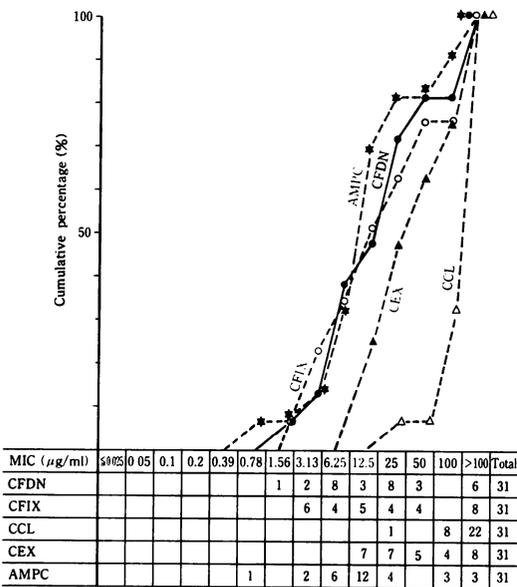


Fig. 32. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* (31 strains, one spot of 10⁶ cells/ml).

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ0.2, 1.56μg/mlでCFIXより明らかに劣るものの, 優れた抗菌力を示したが, 他剤はいずれも>100μg/mlであった。

23) *P.stuartii* (19株) (Fig.25)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀は, それぞれ0.1, 0.78μg/mlでCFIXより明らかに劣るものの, 優れた抗菌力を示し, 他剤はいずれも50~>100μg/mlであった。

24) *S.marcescens* (20株) (Fig.26)

CFDNに感性的の株もみられるものの, CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ100, >100μg/mlと抗菌力が弱く, CFIXは中等度の活性を示し, 他剤は無効であった。

25) *Citrobacter freundii* (20株) (Fig.27)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ3.13, 50μg/mlでCFIXと同等の活性を示したが, 他剤はほとんど活性を示さなかった。

26) *Enterobacter cloacae* (20株) (Fig.28)

CFDNに感性的の株がみられるものの, 耐性株が多くMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ50, >100μg/mlでCFIXと同等で, 他剤は無効であった。

27) *Enterobacter aerogenes* (19株) (Fig.29)

*E.cloacae*に比べ感性的株が多く, CFDNのMIC₅₀はCFIXと同じく1.56μg/mlであったが, MIC₈₀は100μg/mlであった。

28) *P.aeruginosa* (20株) (Fig.30)

CFDNおよび対照剤とも活性を示さなかった。

29) *C.perfringens* (12株) (Fig.31)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀は共に0.78μg/mlで, CFDNはCFIXよりやや優れ, CEXと同等, CCL, AMPCより劣った。

Table 3. Antibacterial activity of CFDN and reference antibiotics against β -lactam-resistant strains

Organism (No. of strains)	Mean MIC (μ g/ml)				
	CFDN	CFIX	CCL	CEX	AMPC
DMPPC-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (24) ^a	7.7	>100	>100	>100	38.6
CCL-resistant <i>Escherichia coli</i> (7) ^b	13.8	18.6	82.0	100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (5) ^c	0.4	0.2	7.2	12.5	>100
CEX-resistant <i>Escherichia coli</i> (10) ^b	4.7	6.7	38.0	57.5	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (9) ^b	0.5	0.2	3.7	15.8	>100
AMPC-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (40) ^b	0.3	N.D.	3.3	N.D.	23.3
<i>Escherichia coli</i> (14) ^b	0.2	0.3	1.8	6.6	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (5) ^b	0.1	≤ 0.025	3.6	16.5	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> (20) ^d	0.7	0.06	5.1	30.8	9.8
<i>Branhamella catarrhalis</i> (30) ^e	0.3	0.3	1.8	3.8	2.7
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (3) ^d	≤ 0.025	≤ 0.025	0.5	7.9	6.3

^a 6.25–50 μ g/ml, ^b ≥ 12.5 μ g/ml, ^c ≥ 6.25 μ g/ml, ^d ≥ 3.13 μ g/ml, ^e ≥ 0.78 μ g/ml

CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CEX : cephalexin, AMPC : amoxicillin

DMPPC : methicillin

30) *B.fragilis* (31株) (Fig.32)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ25, 50 μ g/mlの中等度の活性を示し, AMPC, CFIX とほぼ同等でCCL, CEXより優れた。

31) *Fusobacterium* spp. (24株) (Fig.33)

CFDNのMIC₅₀, MIC₈₀はそれぞれ0.78, 1.56 μ g/mlでAMPCと同等の強い活性を示し, 他剤より優れた。

3. β -ラクタム剤耐性菌に対する抗菌力

CFDNと他の β -ラクタム剤との交叉耐性について検討した (Table 3)。

メチシリンのMICが6.25~50 μ g/mlの中等度耐性 *S.aureus* (24株) に対し他剤は全く無効であるが, CFDNの平均MICは7.7 μ g/mlで中等度の活性を示した。CCLの平均MICが82.0 μ g/mlの高度耐性 *E.coli* (7株), CEXの平均MICが57.5 μ g/mlの高度耐性 *E.coli* (10株) に対して, CFDNはCFIXと同様抗菌力の低下がみられ, 平均MICはそれぞれ13.8 μ g/ml, 4.7 μ g/mlであった。しかし, CCL耐性 *K.pneumoniae* (5株), CEX耐性 *K.pneumoniae* (9株) に対し, CFDNはCFIXと同

様強い活性を示し, 平均MICはそれぞれ0.4, 0.5 μ g/mlであった。一方, AMPC耐性の *S.aureus* (40株), *E.coli* (14株), *P.mirabilis* (5株), *H.influenzae* (20株), *B.catarrhalis* (30株) および *N.gonorrhoeae* (3株) に対し, CFDNはCFIXと同様交叉耐性がなく強い活性を示した。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

CFDNの抗菌活性は, 培地の種類, 培地pH, ヒト血清の影響を受けなかった (Table 4)。一方, 接種菌量の影響は, *S.aureus* では認められないが, *E.coli* および *K.pneumoniae* では接種菌量の増加によりMICの上昇が認められた。

5. 最小殺菌濃度 (MBC)

液体希釈法によるCFDNのMICおよびMBCを対照剤と比較した (Table 5)。

S.aureus (8株) に対しCFDNはAMPCと同等のMBC, MICを示し, CCL, CEXより明らかに優れた。*E.coli* (8株) に対しCFDNはCFIXと同等のMBC, MICを示し, CCL, CEX, AMPCより明らかに優れた。

Table 4. Effect of various factors on antibacterial activity of CFDN

Factor		MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 418
Medium *	MHA	0.05	0.10	0.05
	NA	0.10	0.10	0.10
	TSA	0.05	0.20	0.10
	HIA	0.10	0.10	0.05
	BHIA	0.10	0.39	0.10
Inoculum size **	0	0.10	0.39	0.20
	10^{-1}	0.05	0.20	0.10
	10^{-2}	0.05	0.10	0.05
	10^{-3}	0.05	0.05	0.05
pH of medium **	5.4	0.025	0.10	0.10
	6.4	0.025	0.10	0.05
	7.4	0.05	0.10	0.05
	8.4	0.05	0.05	0.05
Human serum ** (%)	0	0.05	0.10	0.05
	10	0.05	0.10	0.05
	50	0.20	0.20	0.20

* MHA: Mueller Hinton agar (Difco), NA: nutrient agar (Difco)

TSA: trypticase soy agar (BBL), HIA: heart infusion agar (Difco)

BHIA: brain heart infusion agar (Difco),

** Mueller Hinton agar (Difco)

一方、*K.pneumoniae* (6株) および *P.mirabilis* (5株) に対し CFDNは CFIX よりやや高い MBC, MIC を示したものの、CCL, CEX あるいは AMPC より明らかに優れた。

6. 殺菌作用

1) 増殖曲線に及ぼす影響

試験菌 *S.aureus* 2558 に対する CFDN および AMPC の MIC は $0.39\mu\text{g/ml}$, CCL, CEX は $3.13\mu\text{g/ml}$ で、試験菌 *E.coli* 3147 に対する CFDN および CFIX の MIC は $0.2\mu\text{g/ml}$, CCL は $0.78\mu\text{g/ml}$, CEX は $6.25\mu\text{g/ml}$ である。各薬剤の試験菌に対する $\frac{1}{4}$ MIC, 1 MIC, 4 MIC を添加し、菌の増殖曲線に及ぼす影響を培養 2, 4, 6 および 24 時間目の生菌数で検討した。

S.aureus 2558 に対し CFDN は AMPC と同様 $\frac{1}{4}$ MIC で増殖抑制, 1 MIC 以上で強い殺菌作用を示した (Fig. 34)。*E.coli* 3147 に対し $\frac{1}{4}$ MIC では CFDN は増殖抑制

を示し、CFIX が 6 時間まで殺菌的に作用したのに比べ劣るものの、1 MIC 以上では CFIX と同程度の強い殺菌作用を示した (Fig.35)。CCL および CEX の殺菌作用はいずれの菌種に対しても他剤より劣った。

2) ヒト血中濃度および尿中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model における殺菌作用

CFDN, CFIX および CFTM-PI は 200mg を、CCL および CEX は 250mg をそれぞれヒトに 1 回経口投与した時の血中濃度 (free 濃度) および尿中濃度を Fig.36 に示す。ヒト血中濃度 (free 濃度) に simulate した系において、*S.aureus* 5010 (メチシリン感性) に対し、CFDN は最も強い殺菌活性を示し、次いで CEX が優れた活性を示した。一方、CCL は 4 時間後まで菌の増殖を抑制したが、以後菌の再増殖がみられた (Fig.37-A)。*K.pneumoniae* 4024 に対し、CFDN は CFTM および CFIX と同等の強い殺菌活性を示し、CCL および CEX

Table 5. Comparison of broth dilution MICs and MBCs of CFDN and reference antibiotics

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		MBC ($\mu\text{g/ml}$)	
		Mean	Range	Mean	Range
<i>Staphylococcus aureus</i> (8)	CFDN	0.39	0.10~1.56	17.7	12.5~25
	CCL	2.63	1.56~6.25	>100	>100
	CEX	5.73	3.13~12.5	>100	>100
	AMPC	0.60	0.20~50	22.9	12.5~>100
<i>Escherichia coli</i> (8)	CFDN	0.33	0.20~0.78	0.66	0.2~3.13
	CFIX	0.55	0.20~1.56	0.85	0.2~3.13
	CCL	0.20	0.78~6.25	25	1.56~>100
	CEX	8.10	6.25~12.5	50	12.5~>100
	AMPC	3.70	0.78~6.25	4.4	1.56~6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (6)	CFDN	0.35	0.20~0.78	8.85	6.25~12.5
	CCL	0.16	0.10~0.20	3.13	1.56~6.25
	CEX	1.11	0.78~1.56	>100	>100
	AMPC	8.85	6.25~12.5	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (5)	CFDN	0.23	0.20~0.39	7.19	3.13~12.5
	CFIX	0.04	$\leq 0.025\sim 0.1$	1.36	0.78~1.56
	CCL	2.37	1.56~3.13	>100	50~>100
	CEX	19.0	12.5~25	>100	>100
	AMPC	3.13	0.78~>100	75.9	25~>100

MIC: Mueller Hinton broth, 10^5 cfu/ml

MBC: Killing 99.9% of the inoculum

CFDN: cefdinir, CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CEX: cephalexin, AMPC: amoxicillin

は2~3時間まで殺菌活性を示したが、それ以後菌の再増殖がみられた (Fig.37-B)。一方、ヒト尿中濃度に simulate した系において、*E.coli* 4065 に対し、いずれの薬剤も強い殺菌活性を示したが、CFDN は CFIX と同等の最も強い殺菌活性と持続性を示した。しかし、CFTM は4時間以後、CCL および CEX は3時間以後菌の再増殖がみられた (Fig.38-A)。*P.mirabilis* 4022 に対し、CFDN は CFIX に次いで強い殺菌活性を示した。CFTM は4時間以後に菌の再増殖がみられ、CCL および CEX は初期に弱い殺菌活性を示したにすぎなかった (Fig.38-B)。

7. 試験管内耐性獲得

S.aureus 209P JC-1 を試験菌とした場合、CFDN の耐性獲得は段階的にゆるやかに上昇し、継代14回後 CFDN はわずか4段階の上昇を示したにすぎないが、CEX およ

び CCL はそれぞれ6段階および7段階の上昇を示した (Fig.39-A)。一方、*E.coli* 3147 を試験菌とした場合も段階的に耐性獲得が進み、継代14回後 CFDN、CCL は共に5段階、CEX は3段階の上昇を認めた (Fig.39-B)。

III. 考 察

注射用セフェム剤は抗菌スペクトル、抗菌力、殺菌力、 β -ラクタマーゼ安定性の面で次々と改良が加えられ、第1世代から第3世代セフェム剤へと順調に開発が進められ、臨床的に広く使用されている。一方、経口用セフェム剤は、これら抗菌作用の改良を加えながら、かつ経口吸収性を保持しなければならない大きなバリエーションがあるため、注射剤に比べ開発が大幅に遅れ、長い間第1世代でとどまっていた。最近、第3世代注射用セフェム剤の特性を有する経口剤、CFIX および CFTM-PI が発売さ

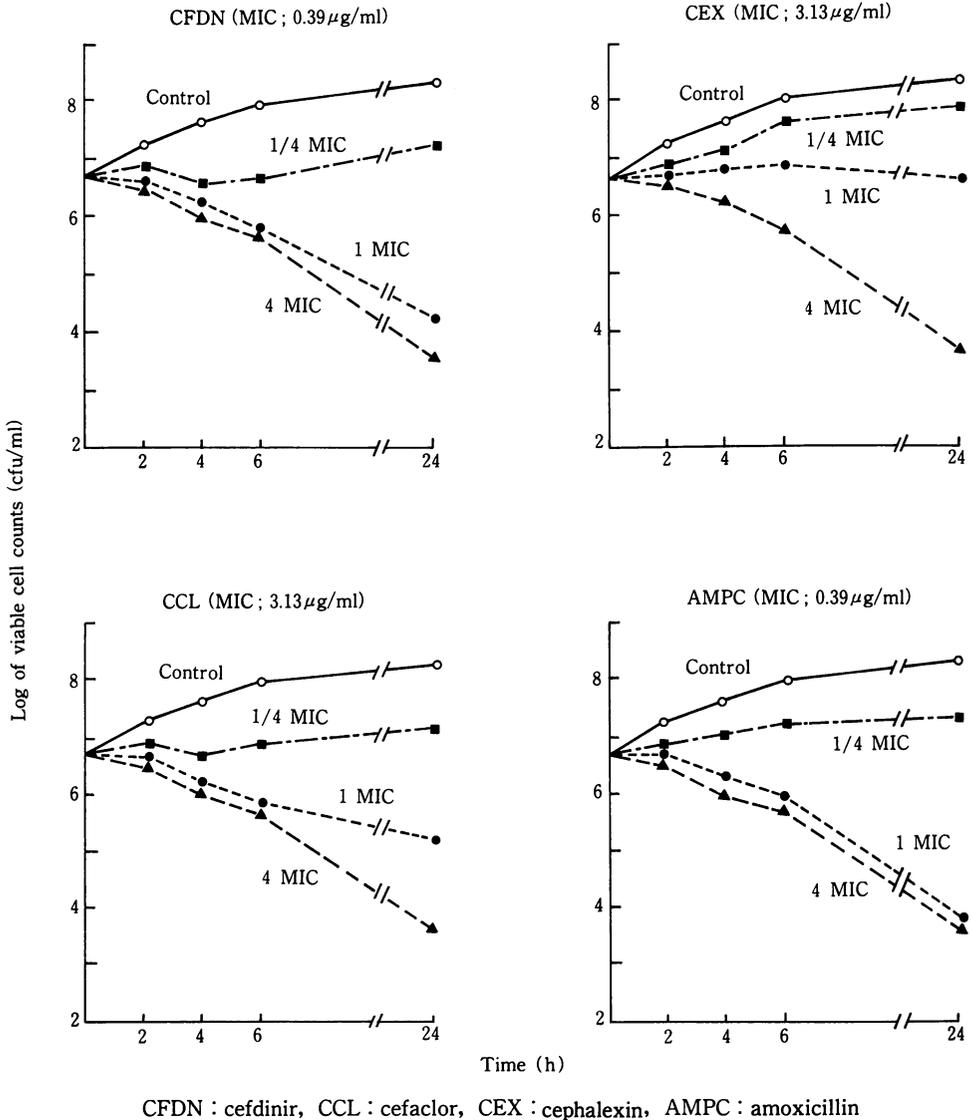
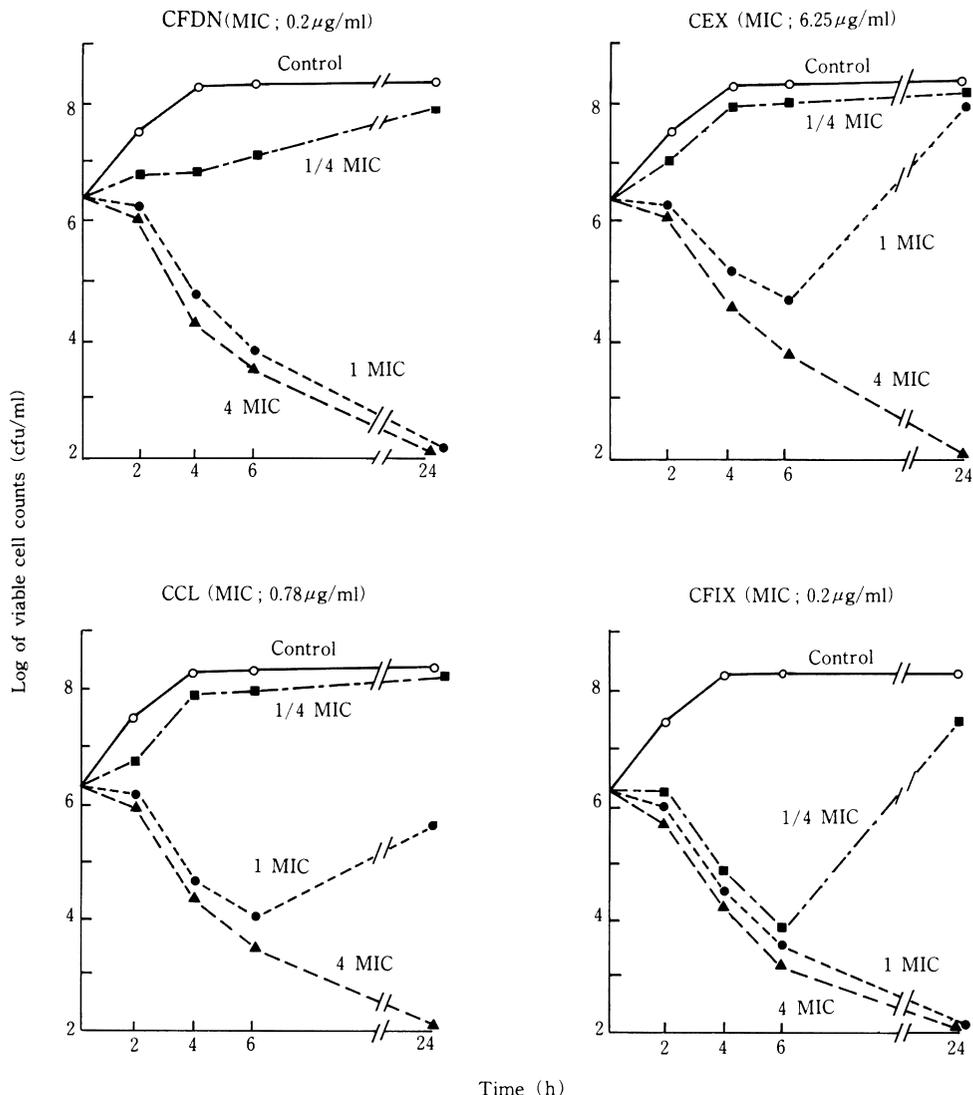


Fig. 34. Bactericidal activity of CFDN and reference antibiotics against *Staphylococcus aureus* 2558.

れ、現在開発中の cefpodoxime proxetil, 第2世代注射剤の cefuroxime のエステル剤がまもなく発売されるに至り急速な進歩がみられる。しかし、これらはいずれもブドウ球菌に対する抗菌力が十分とはいえない。そこで、我々は先に開発した CFIX のグラム陰性菌に対する幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力、殺菌力を保持しながら、かつ弱点であったブドウ球菌に強い抗菌力を有する経口剤の開発を目標に研究を続け、CFIX と同じく7位に aminothiazole 基, 3位に vinyl 基を有し、唯一CFIX の7位側鎖 α 位の carboxymethoxyimino 基を

hydroxyimino 基に置換した CFDNが、ほぼ目標を達成した経口剤として見出された。本研究における臨床分離株に対する抗菌力の成績から、グラム陽性菌群に極めて強い抗菌力を示し、メチシリン感性 *S.aureus* に対する CFDNの MIC_{50} および MIC_{80} は、共に $0.39 \mu\text{g/ml}$ と既存経口用 β -ラクタム剤と比べ最強の抗菌力を示し、また、*S.epidermidis* を含むコアグラウゼ陰性ブドウ球菌に対しても、 MIC_{50} は $0.1 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, MIC_{80} は $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ (但し、*S.haemolyticus* のみ $6.25 \mu\text{g/ml}$) と極めて強い抗菌力を示した。さらに、*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*



CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin

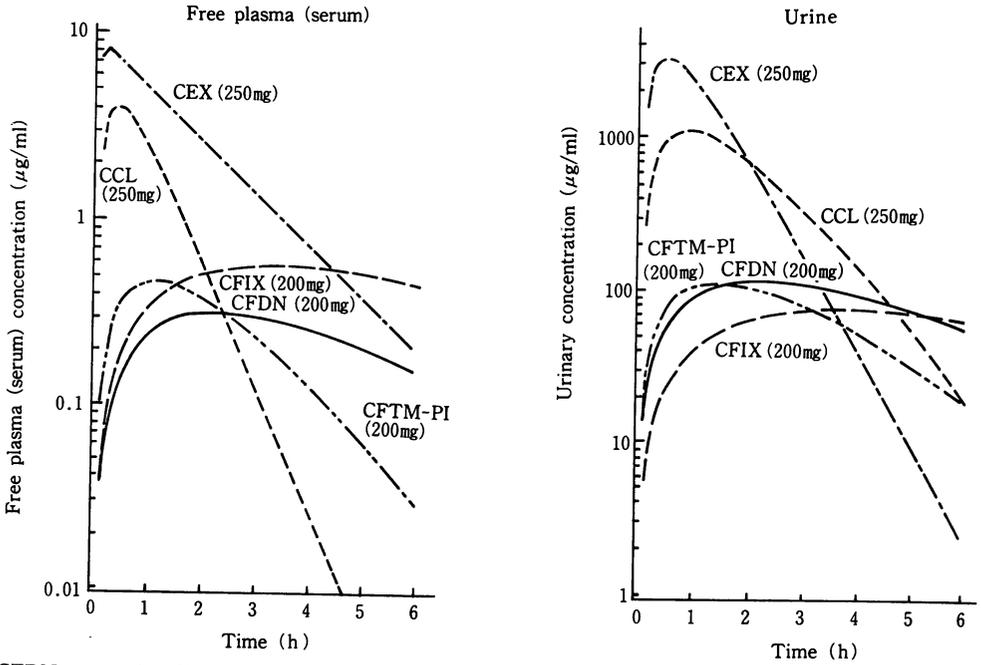
Fig. 35. Bactericidal activity of CFDN and reference antibiotics against *Escherichia coli* 3147.

および viridans group streptococci に対しても, MIC_{50} が $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, MIC_{80} が $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ と強い活性を示した。これ以外に, 経口剤の抗菌力としては十分とは言えないが, 従来の経口セフェム剤が抗菌活性を示さないメチシリン中等度耐性 *S.aureus* (MRSA) および *E.faecalis* に対しても MIC_{80} が共に $12.5 \mu\text{g/ml}$ の中等度の活性を示した事も特徴の一つである。一方, グラム陰性菌に対し CFDN は CFIX の特徴である弱毒菌を含めた幅広い抗菌スペクトルを保持し, その抗菌力も CFIX と同等ないしやや劣るものの, 臨床的効果が期待できる強い活性を示した。また, 殺菌力においても

MIC 以上の濃度で *S.aureus* に対しては AMPC と同等, *E.coli* に対しては CFIX と同等の強い殺菌活性を示した。さらに, ヒトでの有効性を予測するために, ヒト血中濃度及び尿中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model においても, 本剤は他剤に比べ優れた殺菌活性を示すことが明らかとなった。これら本剤の特徴は, β -ラクタマーゼに対する安定性および PBP 親和性によって裏付けられる¹³⁾。

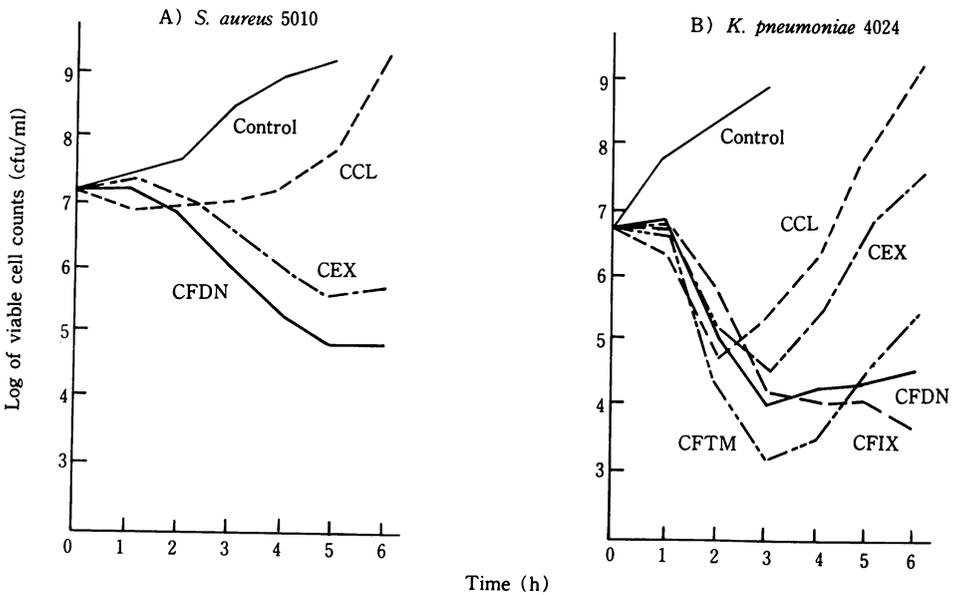
文 献

- 1) CEFIXIME 論文特集号, Chemotherapy 33 (S -



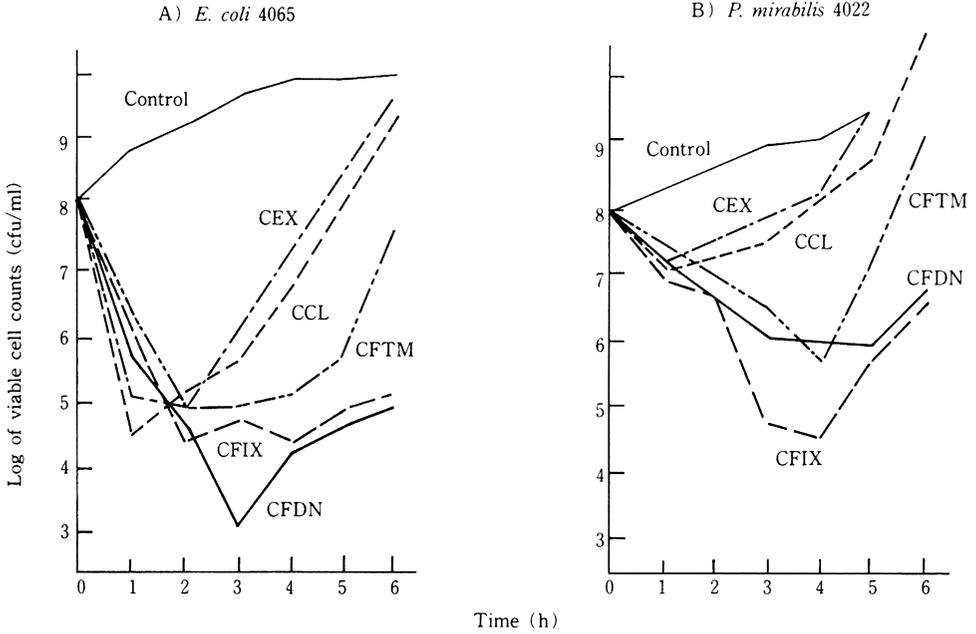
CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CFTM-PI : ceftam pivoxil, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin

Fig. 36. Mean free plasma (serum) and urinary concentration time-curves after a single oral dose in humans.



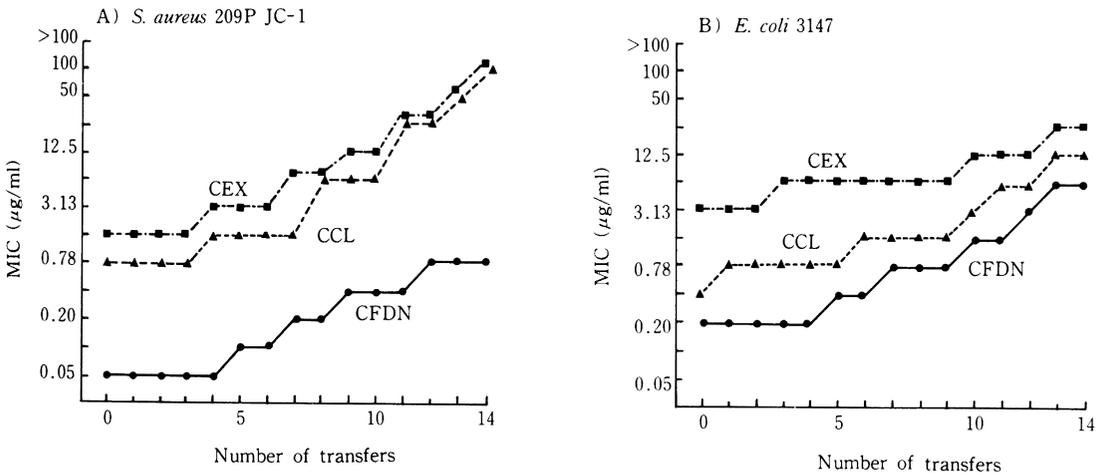
CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, CFTM : ceftam

Fig. 37. Growth kinetics of *Staphylococcus aureus* 5010 and *Klebsiella pneumoniae* 4024 after exposure to concentrations corresponding to the free plasma (serum) concentration time-curve produced by a single oral dose in humans.



CFDN : cefdinir, CFI : cefixime, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, CFTM : ceferam

Fig. 38. Growth kinetics of *Escherichia coli* 4065 and *Proteus mirabilis* 4022 after exposure to concentrations corresponding to the urinary concentration time-curve produced by a single oral dose in humans.



CFDN : cefdinir, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin

Fig. 39. Patterns of development of resistance to CFDN in *Staphylococcus aureus* 209P JC-1 and *Escherichia coli* 3147.

- 6), 1985
- 2) T-2588論文特集号, Chemotherapy 34(S-2), 1986
- 3) INAMOTO Y, CHIBA T, KAMIMURA T, TAKAYA T : FK482, a New Orally Active Cephalosporin, Synthesis and biological properties. J.Antibiotics. 41 : 828-830, 1988
- 4) 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
- 5) 島田 馨, 宍戸 亮, 角尾道夫 : Cefdinir の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 37 (S-2) : 208~245, 1989
- 6) NAKAJIMA M, UEMATSU T, TAKIGUCHI Y, KANAMARU M : Phase I study of Cefixime, a New Oral Cephalosporin. J.Clin.Pharmacol.27 : 425~431, 1987
- 7) 鈴木恵三, 高梨勝男, 名出頼男, 小川 忠, 玉井秀亀, 柳岡正範, 置塩則彦, 花井俊典 : 新しいセフェム系抗生物質 T-2588 の吸収と排泄ならびに尿路感染症に対する有用性の検討。Chemotherapy 34 (S-2) : 656~675, 1986
- 8) 柴 孝也, 他 (2施設) : T-2588 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34 (S-2) : 312~325, 1986
- 9) LODE H, STAHLMANN R, KOEPPE P : Comparative pharmacokinetics of Cephalexin, Cefaclor, Cefadroxile and CGP9000. Antimicrob. Agents Chemother.16 : 1~6, 1979
- 10) 神木照雄, 山田秀夫, 尾熊隆嘉 : Cefaclor の臨床第一相試験。Chemotherapy 27 (S-7) : 158~174, 1979
- 11) 坂本 博, 広瀬俊治, 峯 靖弘, 五島達智子, 西田実, 桑原章吾 : 新しい経口セファロsporin, Cefixime (CFIX) の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 33 (S-6) : 157~168, 1985
- 12) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 高橋礼子, 貞木 浩 : 新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588 の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 34 (S-2) : 122~133, 1986
- 13) 峯 靖弘, 渡辺裕二, 松本佳巳, 久野京一郎, 波多野和男, 東 康之, 桑原章吾 : 新しい経口セファロsporin 剤, Cefdinir の作用機序。Chemotherapy 37 (S-2) : 122~134, 1989

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFDINIR, A NEW ORALLY ACTIVE CEPHALOSPORIN

YASUHIRO MINE, TOSHIAKI KAMIMURA*,

HIROSHI SAKAMOTO, SHUICHI TAWARA*,

KAZUO HATANO and YUJI WATANABE

New Drug Research Laboratories* and Product
Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
2-1-6 Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University, Tokyo

We compared the *in vitro* antibacterial activity of cefdinir (CFDN) with that of cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) and amoxicillin (AMPC).

1. CFDN showed broader spectrum and more potent activity *in vitro* than the reference drugs against stock strains of Gram-positive and -negative aerobes and anaerobes. CFDN was more active *in vitro* than CFIX, CCL and CEX against clinical isolates of Gram-positive organisms such as methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci and streptococci. Its activity was moderate against methicillin-resistant *S.aureus* and *Enterococcus faecalis*. Against clinical isolates of Gram-negative bacteria such as *Neisseria* spp., *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, indole-positive *Proteus* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes* and *Haemophilus influenzae*, the *in vitro* activity of CFDN was excellent and was similar to or slightly weaker than that of CFIX and stronger than that of CCL, CEX or AMPC. CFDN, however, was clearly weaker than CFIX in activity against *Serratia marcescens*, and was inactive against *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Strains of *K.pneumoniae* resistant to CCL and CEX were highly susceptible to CFDN and CFIX, and CFDN, like CFIX, was highly active against AMPC-resistant *S.aureus*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *H.influenzae*, *B. catarrhalis* and *N.gonorrhoeae*.

3. The antibacterial activity of CFDN was affected by the inoculum size but not by the test medium, pH of the medium or serum supplement in the medium.

4. The minimal bactericidal concentrations (MBCs) of CFDN were lower than those of the reference drugs against *S.aureus*, and were similar to or slightly higher than those of CFIX, but were clearly lower than those of the other reference drugs against *E.coli*, *K.pneumoniae* and *P.mirabilis*. The bactericidal activity of CFDN was almost as strong as that of AMPC and CFIX respectively against *S.aureus* and *E.coli* and was superior to that of CCL and CEX against both organisms. CFDN was bactericidal at MIC and higher concentrations against these organisms. In addition, in the *in vitro* kinetic model simulating human plasma and urinary concentrations after oral dosing, CFDN had potent bactericidal activity.

5. Patterns of *in vitro* development of *S.aureus* and *E.coli* resistant to CFDN were similar to those to CCL.