

## 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の実験感染に対する治療効果

峯 靖弘・横田好子・若井芳美

上村利明<sup>1)</sup>・俵 修一<sup>1)</sup>・松本 哲<sup>1)</sup>

坂本 博・波多野和男

広瀬俊治<sup>1)</sup>・中本昭治<sup>1)</sup>藤沢薬品工業株式会社\*：開発研究所，新薬研究所<sup>1)</sup>

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) の実験感染に対する治療効果について, マウス急性感染症, ウサギ肺感染症および尿路感染症モデルを用いて, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cephalixin (CEX), amoxicillin (AMPC) と比較検討した。また, 治療効果の裏付けのため, マウスおよびウサギでの薬剤の経口吸収性についても併せて検討し, 以下の成績を得た。

1) マウス急性感染症 (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) に対し経口投与時のCFDNはCCLあるいはAMPCと同等, CEXより優れた治療効果を示したが, グラム陰性菌感染においてはCFIXより明らかに劣った。このCFDNの治療効果は, 対照剤との比較において感染菌に対する強い *in vitro* 抗菌力から予測されるものより弱かった。一方, 皮下投与時のCFDNの治療効果 (ED<sub>50</sub>) はCCL皮下投与時の約8倍優れ, *in vitro* 抗菌力と良く相関した。

2) マウスにCFDNを経口投与した時の血中濃度は, CFIX, CCL, CEX, AMPCより明らかに低く, 尿中回収率も9.8%, absolute bioavailabilityも13.1%と, 本剤のマウスにおける経口吸収率は極めて低かった。従って, マウス急性感染に対するCFDNの経口投与時の治療効果が *in vitro* 抗菌力から予測されるものより弱かったのは, 本剤のマウスでの経口吸収性の低さが一因と考えられた。

3) CFDNのウサギでの経口吸収性は良好で, マウスに比べ高い血中濃度を示し, 尿中回収率も45.8%, absolute bioavailabilityも42.2%であった。ウサギ肺感染モデルにおける *S.aureus* 感染に対しCFDNの治療効果は, CCL, CEX, AMPCより優れ, *Streptococcus pyogenes* 感染に対しAMPCと同等, CCLより優れた。一方, 上行性尿路感染モデルにおける *S.aureus* (MRSA) 感染に対しCFDNの治療効果は, CCL, AMPCより明らかに優れ, また, *E.coli* 感染に対しCFIXと同等, CCL, AMPCより明らかに優れた。従って, CFDNは経口吸収性の良好なウサギの感染モデルにおいて, *in vitro* 抗菌力を良く反映した治療効果が得られた。

**Key words** : Cefdinir, マウス急性感染症, ウサギ肺感染症, ウサギ尿路感染症, 経口吸収性

Cefdinir (CFDN) は cefixime (CFIX) と同様, 原体のまま腸管から吸収されて抗菌力を発揮する新しい経口セフェム剤である。本剤の *in vitro* 抗菌力の特徴は, グラム陰性菌に対するCFIXの広域スペクトルと強い抗菌力をある程度保持しながら, CFIXの弱点である staphylococci などのグラム陽性菌に対する抗菌力を強めたことにある<sup>1,2)</sup>。

今回, CFDNの感染治療効果について, マウスおよびウサギ感染モデルを用いて検討し, 併せて *in vitro* 抗菌力との相関性について検討したので報告する [実験期間: 1984年5月

~1988年4月]。

## I. 実験材料および方法

### 1. 使用薬剤

CFDN, cefixime (CFIX), cephalixin (CEX) 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) より抽出, 精製して使用した。

### 2. 使用菌株

マウス急性感染モデルに用いた *Staphylococcus aureus* 2490, *Escherichia coli* 29, *Klebsiella pneumoniae* 1, *Proteus mirabilis* 4 およびウサギ局所感染モデルに用いた *S.aureus* 4041, *E.coli* 3056, *S.aureus* 2548 は臨床分離株で、当研究所で再同定して実験に供した。また、*Streptococcus pyogenes* S23 は京都薬科大学・西野武志教授より分与を受けた。

### 3. 実験動物

急性感染実験には、ICR 系雄マウス (4 週齢, 20~23 g, 1 群10匹) を、肺感染および尿路感染モデル実験には、日本白色在来種雄ウサギ (1.4~2.2kg, 1 群3~11羽) を用いた。また、吸収・排泄実験には同系列の雄マウス (5~6 週齢, 24~31g, 1 群10匹) および雄ウサギ (2.6~3.6kg, 1 群5羽) を用いた。

### 4. 感受性測定法

最小発育阻止濃度 (MIC) は Mueller Hinton agar (MHA, Difco) を用い、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に準じて測定した。

### 5. マウス急性感染症

*S.aureus* は Trypticase soy agar (TSA, BBL) で、他のグラム陰性菌は Heart infusion agar (Difco) で 37°C、一夜前培養されたものを所定菌数になるように 5%ムチン (半化学薬品) に懸濁し、マウス腹腔内に 0.5ml 接種した。薬剤は 0.5%メチルセルロース液に溶解または懸濁し、その 0.5ml を菌接種 1 時間後に 1 回経口投与あるいは滅菌蒸留水に溶解した薬液の 0.25ml を皮下投与した。マウスは菌接種後、4 日間生死を観察し、治療効果は生存マウス数からプロビット法<sup>4)</sup>により算出した ED<sub>50</sub> (mg/kg) 値で表示した。

### 6. ウサギ局所感染症

*S.aureus* および *E.coli* は Brain heart infusion agar (BHIA, Difco) で一夜前培養後、滅菌生理食塩水に所定の菌量に懸濁し、*S.pyogenes* は 5%馬血清加 Brain heart infusion broth (BHIB, Difco) で一夜前培養後、遠心により菌体を集め BHIB で所定の菌量に懸濁した。

肺感染症モデルは Kannangara ら<sup>5)</sup>の方法に従って作製した。すなわち、ウサギにペントバルビタールを腹腔内投与して麻酔し、気管を切開後、無菌的にポリエチレンチューブを挿入し、気管支の分岐点付近で止め、所定菌量の菌液 0.2ml を注入後、チューブを抜いて縫合した。*S.aureus* 感染の場合の治療は、1 回当たりの投与量を 20 mg/kg とし、感染後 4 時間目に 1 回、翌日より 1 日 2 回、2 日間経口投与し、3 日目に肺内生菌数を測定した。*S.pyogenes* 感染の場合には、1 回当たり 5 mg/kg とし、感染 24 時間後より、1 日 2 回、3 日間経口投与し、4 日目に肺内生菌数を測定した。

一方、上行性尿路感染モデルは、ウサギをペントバルビタール麻酔下で開腹し、左腎輸尿管内に 26 gauge 針で所定菌量の菌液を 0.2ml 注入後、注射針を刺した状態で尿管を結紮し、針を抜いて縫合した。治療は *S.aureus* 感染および *E.coli* 感染のいずれも 1 回当たり 20mg/kg を菌接種 24 時間後より 1 日 2 回、3 日間経口投与し、4 日目に両腎、腎盂尿、膀胱尿、膀胱組織、肝および血液中の生菌数を測定した。また、同時に左腎の断面の膿瘍形成を肉眼的に観察し、膿瘍形成の程度により、+++：腎全体に散発的な膿瘍形成、++：部分的な膿瘍形成、+：極く一部分の膿瘍形成、±：わずかな膿瘍形成痕、-：膿瘍形成を認めない、で表示した。

### 7. 生菌数の測定法

尿および血液は滅菌生理食塩水で 10 倍連続希釈し、また組織は g 当たり 5 倍量の滅菌生理食塩水を加えてホモジネートし、10 倍連続希釈液の 1 ml を BHIA (*S.pyogenes* の場合は 10%脱纖維馬血液を加えた TSA) と混釈し、37°C、24 時間培養後、コロニー数をカウントした。

### 8. 血中濃度および尿中回収率測定法

#### 1) マウス

ICR 系雄マウス (5~6 週齢, 24~31g) に薬剤を 20 mg/kg 経口投与あるいは尾静脈内投与し、経時的に 1 時点当たり 10 匹のマウスから心臓採血した。採尿は 1 群 8~10 匹を用い、薬剤投与後代謝ケージ内で 24 時間まで行った。血中濃度下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) は台形法および外挿法により算出した。

#### 2) ウサギ

1 群 5 羽の日本白色在来種雄ウサギ (2.6~3.6kg) を一夜絶食し、CFDN の 20mg/kg を経口投与 (0.5%メチルセルロース懸濁液) あるいは耳静脈内投与 (生理食塩水溶解液) した。なお、経口投与の場合、直後に水 5 ml を与えた。薬剤投与後、経時的に耳静脈より採血し、採尿は 0-3, 3-6, 6-24 時間に排泄尿および膀胱内洗浄液を合わせて行った。AUC<sub>0-∞</sub> はマウスの場合と同様にして算出した。

#### 3) 濃度測定法

*Providencia stuartii* ATCC 43664 あるいは *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするディスク法で測定した<sup>6)</sup>。なお、標準液として血清中濃度測定時は測定動物血清を、尿中濃度は 1/15M リン酸塩緩衝液 (pH7.0) を用いた。

## II. 実験結果

### 1. マウス急性感染症に対する治療効果

#### 1) 経口投与

*S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* マウス急性感染に対する経口投与時の治療効果を Table 1 に示す。*S.aureus* 感染における CFDN の治療効果 (ED<sub>50</sub> 値) は, CCL および AMPC と同等, CEX より優れた。一方, グラム陰性菌の *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* によるいずれの感染に対しても CFDN の治療効果は CCL と同等で, CEX より優れていたが CFIX より劣った。なお, AMPC との比較では CFDN は *E.coli* 感染には優れ, *P.mirabilis* 感染には同等であった。

以上の成績において, CFDN の *in vitro* 抗菌力は CCL に比し 4~16 倍優れるにもかかわらず, 治療効果は同等であり, また, CEX との比較においても *in vitro* 抗菌力は 16~125 倍優れるにもかかわらず, 治療効果はわずか 3~17 倍優れるにすぎなかった。すなわち, 対照剤との比

較において CFDN の *in vitro* 抗菌力は強いにもかかわらず, マウス経口投与時の治療効果は予測したほど優れなかったことを示している。

## 2) 皮下投与

*E.coli* によるマウス急性感染に対する CFDN, CCL の経口投与時および皮下投与時の治療効果を Table 2 に示す。CFDN および CCL の皮下投与時の治療効果を比較すると, CFDN の ED<sub>50</sub> が 0.1 mg/kg で CCL が 0.79 mg/kg と, CFDN の治療効果は CCL に比し約 8 倍優れ, 経口投与時とは異なり, 両剤の *in vitro* 抗菌力の差と良く相関した。

## 2. 実験動物の経口吸収性

### 1) マウス

CFDN および対照剤の 20 mg/kg をマウスに経口投与

Table 1. Protective effect of CFDN and reference antibiotics after oral dosing against systemic infections in mice

Organism	Challenge dose (cfu/mouse, i.p.)	Mucin	Antibiotic	E D <sub>50</sub> (mg/kg)		M I C (μg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> 2490	4.3 × 10 <sup>8</sup>	+	CFDN	0.55	(0.11~1.14)	0.20
			CCL	0.37	(0.17~0.76)	1.56
			CEX *	1.75	(0.59~4.05)	3.13
			AMPC	0.31	(0.15~0.95)	0.20
<i>Escherichia coli</i> 29	1.2 × 10 <sup>7</sup>	+	CFDN	4.15	(3.27~5.27)	0.10
			CFIX **	0.64	(0.42~0.92)	0.10
			CCL	2.37	(1.19~4.83)	0.78
			CEX *	17.9	(12.9~25.7)	6.25
			AMPC	7.08	(4.80~12.6)	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1	1.5 × 10 <sup>6</sup>	+	CFDN	2.44	(1.38~3.59)	0.20
			CFIX **	0.24	(0.17~0.43)	0.05
			CCL	1.14	(0.61~2.10)	0.78
			CEX *	6.62	(3.46~12.6)	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> 4	2.1 × 10 <sup>7</sup>	+	CFDN	2.09	(1.13~3.08)	0.10
			CFIX **	0.06	(0.04~0.10)	≤ 0.025
			CCL	2.78	(1.73~4.05)	1.56
			CEX *	35.8	(24.0~88.9)	12.5
			AMPC	3.21	(2.10~4.59)	1.56

Therapy : p.o., 1 hour after challenge

MIC : Stamp method, one spot of 10<sup>6</sup> cfu/ml, Mueller Hinton agar

( ) : 95% confidence limit

Significant difference (p < 0.05); \* CFDN > reference antibiotic, \*\* CFDN < reference antibiotic

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

Table 2. Comparative protective effect of CFDN and cefaclor (CCL) after oral and subcutaneous dosing against systemic infection in mice

Organism	Challenge dose (cfu/mouse,i.p.)	Mucin	Antibiotic	Route	ED <sub>50</sub> (mg/kg)		MIC (μg/ml)
<i>Escherichia coli</i> 29	1.2 × 10 <sup>7</sup>	+	CFDN	p.o.	4.15	(3.27~5.27)	0.10
			CCL		2.37	(1.19~4.83)	0.78
	4.9 × 10 <sup>6</sup>	+	CFDN	s.c.	0.10	(0.01~0.25)	0.10
			CCL		0.79 *	(0.36~1.72)	0.78

Therapy : p.o. or s.c., 1 hour after challenge

MIC : Stamp method, one spot of 10<sup>6</sup>cfu/ml, Mueller Hinton agar

( ) : 95% confidence limit

\* Significant difference from CFDN (p < 0.05)

した時の血中濃度および尿中回収率を Fig.1に示す。CFDNの血中濃度は、対照剤のCFIX, CCL, CEX, AMPC に比べ最も低く、尿中回収率(0~24hr)もわずか9.8%と、対照剤に比べ最も低かった。CFDNのマウスにおける absolute bioavailability (Fig.2) においてCFDNの経口投与時の AUC<sub>0-∞</sub>は2.3μg・h/mlで、静注時の17.5μg・h/mlの13.1%に過ぎず、経口吸収は低率であった。

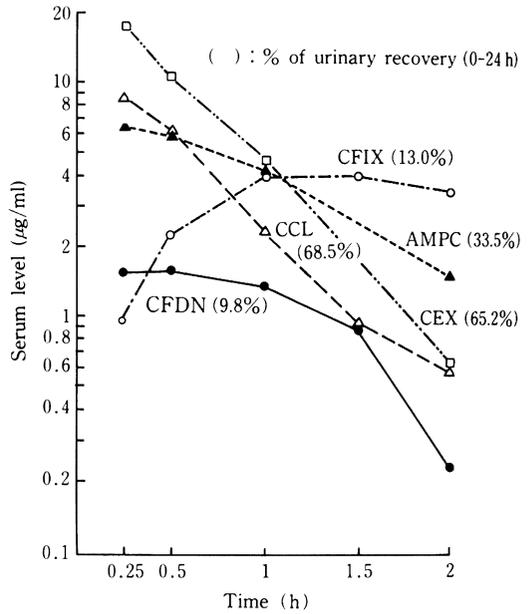
2) ウサギ

CFDNの20mg/kgの経口および静脈内投与時の血中濃度推移および bioavailability を Fig.3に示す。ウサギでのCFDNの経口投与時の血中濃度は、マウスに比べ明らかに高く持続的であった。AUC<sub>0-∞</sub>は14.5μg・h/mlで、静注時の34.4μg・h/mlの42.2%であることから、マウスに比べ経口吸収は良好であった。また、経口投与時の尿中回収率は45.8%であった。

3. ウサギ局所感染に対する治療効果

1) 肺感染

*S.aureus* によるウサギ肺感染において、無治療の control 群の肺内生菌数 (5.89 ± 0.44 log cfu/g) に比べ、各薬剤治療群で肺内生菌数の減少効果がみられ、CFDN の治療群で3.01 ± 0.29, CCL 治療群で3.99 ± 0.87, CEX 治療群で4.19 ± 0.94あるいは AMPC 治療群で3.45 ± 0.50 と、CFDN による肺内生菌数の減少効果が最も優れていた (Fig.4)。 *S.pyogenes* 肺感染において、無治療の control 群の肺内生菌数 (5.42 ± 0.24) に比べ、CFDN 治療群 (1.66 ± 0.65), CCL 治療群 (2.74 ± 0.28) および AMPC 治療群 (1.58 ± 0.22) は、いずれも有意に肺内生菌数の減少効果が認められ、CFDN は AMPC と同等で



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, AMPC : amoxicillin

Fig. 1. Mean serum levels and urinary recovery of CFDN and reference antibiotics in mice after an oral dose of 20 mg/kg.

CCL より優れた治療効果を示した (Fig.5)。

以上の肺感染において、CFDN は *in vitro* 抗菌力を反映した治療効果を示した。

2) 上行性尿路感染

Table 3 に示すように、*S.aureus* 4041 (MRSA) に

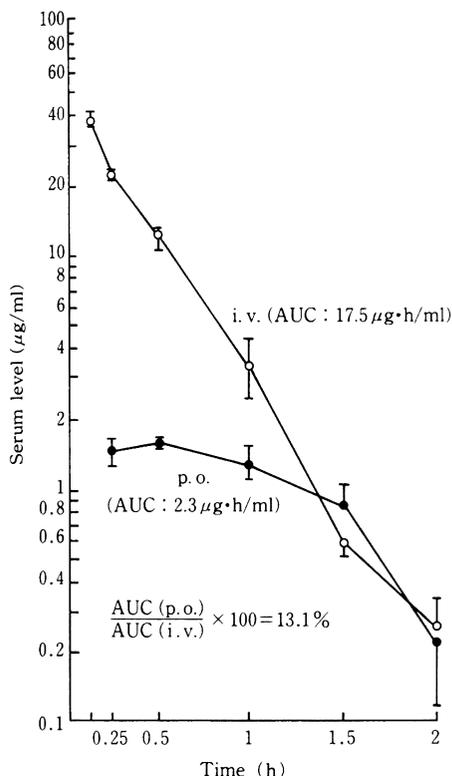


Fig. 2. Mean serum levels and  $AUC_{0-\infty}$  of CFDN in mice after single oral and intravenous doses of 20 mg/kg.

Vertical bars indicate the standard error.

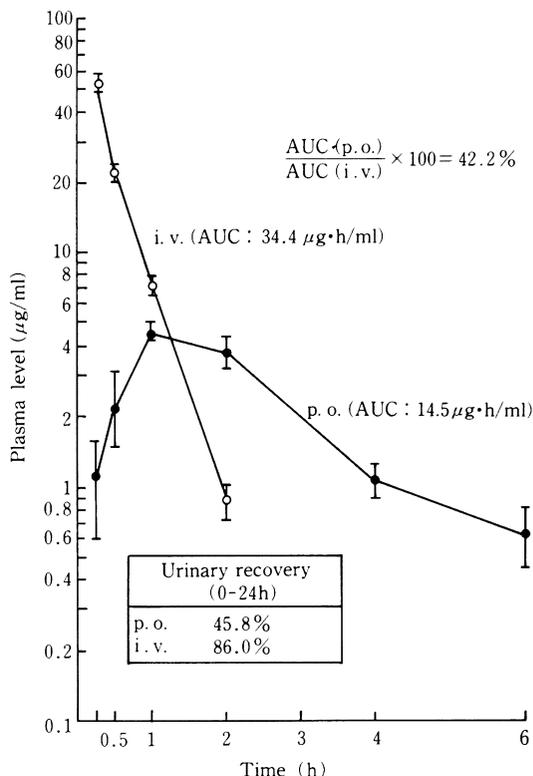


Fig. 3. Mean plasma levels,  $AUC_{0-\infty}$  and urinary recovery of CFDN in rabbits after single oral and intravenous doses of 20 mg/kg.

Vertical bars indicate the standard error.

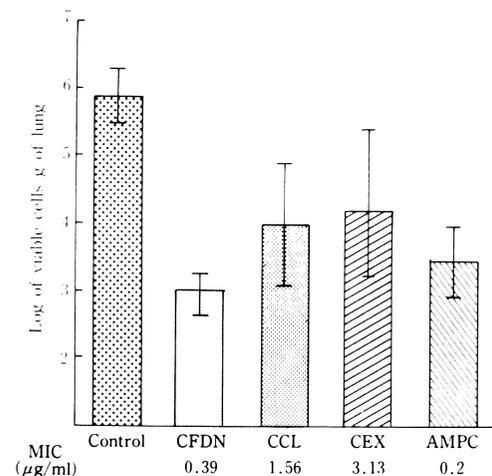
よる上行性尿路感染に対し、CFDN 治療群の感染左腎および尿中の生菌数は、CCL, AMPC 治療群および無治療 control 群に比べ有意に減少し、同時に観察した腎膿瘍形成の程度も対照薬および無治療群に比べ軽度であった。また、Table 4 に示すように、*E. coli* 3056 による上行性尿路感染に対しても、CFDN 治療群の感染左腎および尿中の生菌数は、CCL, AMPC 治療群および無治療 control 群に比べ有意な減少を示し、その減少効果はほぼ CFIX 治療群と同程度であった。

以上の上行性尿路感染においても、CFDN は *in vitro* 抗菌力を反映した治療効果が得られた。

### III. 考 察

CFDN は既存経口セフェム剤に比べ、グラム陽性球菌群の *S. aureus*, コアグラウゼ陰性 staphylococci, *Streptococcus* group に極めて強い抗菌力を示し、かつグラム陰性菌群に対して CFIX に類似した強い抗菌力と広域スペクトルを有することを先に報告した<sup>1,2)</sup>。今回、本剤の *in vivo* 活性を評価するために、マウス急性感染モデ

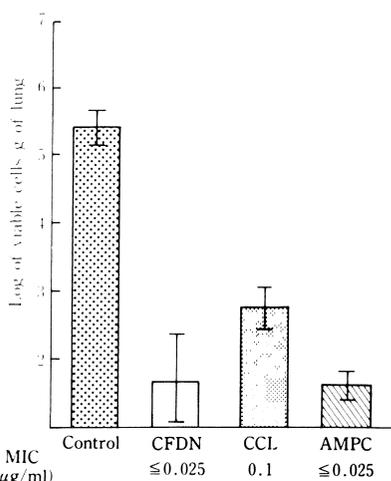
ルおよびウサギ局所感染モデルを用いて検討した。マウス急性感染モデルにおいて、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* のいずれによる感染に対しても、CFDN は CEX より優れるものの CCL あるいは AMPC と同等の治療効果を示した。しかし、CFDN の治療効果は対照剤との比較において、その優れた *in vitro* 抗菌力から予測されるほど優れたものではなかった。すなわち、CCL との比較で CFDN の *in vitro* 抗菌力は 4~16 倍優れるにもかかわらず治療効果は同等、CEX との比較で抗菌力は 16~125 倍優れるにもかかわらず治療効果はわずか 3~17 倍優れた結果であった。また、グラム陰性菌感染に対し、CFDN は AMPC に比し抗菌力は 16 倍優れているにもかかわらず治療効果は同等、CFIX との比較においても抗菌力は同等ないし 4 程度度しか劣らないが、その治療効果は 7~35 倍も劣った。この事実からマウスにおいて CFDN の経口吸収性が劣るか、あるいは代謝を受ける可能性が考えられた。そこで、これらの可能性を調べるため、皮下投与時の治療効果と *in vitro* 抗菌力との相関性について検討した。マウス *E. coli* 急性



Challenge :  $4.2 \times 10^8$  cfu  
 Therapy : 20 mg/kg, p.o., 4 h after challenge and thereafter twice a day on days 1 and 2  
 Observation : 3 days after challenge

CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, AMPC : amoxicillin

Fig. 4. Therapeutic efficacy of CFDN and reference antibiotics after oral dosing against experimental pneumonia induced by *Staphylococcus aureus* 2548 in rabbits. Vertical bars indicate the standard error.



Challenge :  $3.5 \sim 5.5 \times 10^8$  cfu  
 Therapy : 5 mg/kg, p.o., twice a day for 3 days from 24 h after challenge  
 Observation : 3 days after challenge

CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

Fig. 5. Therapeutic efficacy of CFDN and reference antibiotics after oral dosing against experimental pneumonia induced by *Streptococcus pyogenes* S23 in rabbits. Vertical bars indicate the standard error.

感染症に対し、皮下投与時の治療効果をCFDNとCCLで比較すると、CFDNの治療効果はCCLに比し約8倍優れ、CFDNの*in vitro*抗菌力がCCLに比し8倍優れることと相関した。以上の成績は、CFDNが体内で代謝を受けるために予測された治療効果が得られなかったのではなく、経口吸収性に問題があることを示唆している。そこで、マウスにCFDNを経口投与した時の血中濃度を対照剤と比較したところ、本剤は最も低い血中濃度推移を示し、尿中回収率も9.8%、静注時と経口投与時のAUCから算出したabsolute bioavailabilityも13.1%と低く、本剤のマウスでの経口吸収性が良好でないことが明らかとなった。CFDNの経口吸収性は動物種により大きな差異が認められ、absolute bioavailabilityで比較すると、ラットはマウスと同様低く17.0%、次いでウサギが42.2%、最も良好な動物がイヌで70.5%であった<sup>7)</sup>。そこで、比較的良好的な経口吸収性を示すウサギの局所感染モデル系で、CFDNの治療効果をさらに検討した。ウサギ肺感染モデル実験において、本来、*S.pneumoniae*, *H.influenzae* 菌感染が臨床上重要となるが、ウサギにおける両菌のvirulenceおよび持続感染の成立に問題があるため、*S.aureus* (MSSA) および *S.pyogenes* 感染で検討した。その結果、*S.aureus* 感染に対しCFDNはCCL, CEX, AMPCより優れ、*S.pyogenes* 感染に対しAMPC

と同等、CCLより優れた治療効果を示した。また、ウサギ上行性尿路感染モデル実験において*S.aureus* (MRSA) および *E.coli* 感染で検討した。MRSAによる尿路感染は臨床上来ない例であるが、CFDNがMRSAに中等度の*in vitro*抗菌力を示すことが明らかにされたため<sup>1)</sup>、あえて尿路感染系で検討を加えた。その結果、CCLおよびAMPCより有意に優れた治療効果が得られ、また、*E.coli* 感染においてもCCLおよびAMPCより有意に優れ、CFIXと同等の治療効果が得られた。以上、ウサギを用いた両感染モデルにおいては、CFDNの良好な経口吸収性を反映してマウス全身感染の場合と異なりほぼ*in vitro*抗菌力から予測された治療効果が得られた。

本剤の臨床効果は当然ヒトでの経口吸収性に依存されるが、本剤のヒト尿中排泄率は約30%で小動物(マウス、ラット)よりbioavailabilityは高く、優れた抗菌力が臨床にも反映されることが期待できる。

## 文 献

- 1) 峯 靖弘, 上村利明, 坂本 博, 俵 修一, 波多野和男, 渡辺裕二, 桑原章吾: 新しい経口セファロsporin 剤, Cefdinir の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 37 (S-2) : 100~121, 1989
- 2) 峯 靖弘, 渡辺裕二, 上村利明, 坂本 博, 波多野和

Table 3. Therapeutic efficacy of CFDN and reference antibiotics after oral dosing against experimental urinary tract infection induced by *Staphylococcus aureus* 4041 (MRSA) in rabbits

	Organ	CFDN	CFIX	AMPC	Control
Log of viable cell counts/g or ml	infected left kidney	2.68±0.51	4.91±0.42 *	5.47±0.43 *	6.47±0.22 *
	right kidney	<0.8	2.94±0.29	1.19±0.20	5.59±0.29
	urine in pelvis	<1.0	5.12±0.60	5.45±0.99	7.66±0.50
	urine in bladder	<1.0	<1.0	<1.4	4.69±0.44
	bladder tissue	2.24±0.46	1.36±0.23	2.31±0.52	3.87±0.84 *
	liver	<1.4	<1.0	<1.4	2.05±0.18
	blood	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
Grade of abscess	cortex	±	+~++	+~++	++~+++
	medulla	±	+~++	+~++	++~+++
	pelvis	-~±	+~++	+~++	+++
MIC (μg/ml)		3.13	>100	50	

Challenge 3.2×10<sup>4</sup>cfu, into left ureter

Theapy : 20 mg/kg, p.o., twice a day for 3 days from 24 h after challenge

Observation : 4 days after challenge

M I C : Stamp method, one spot of 10<sup>6</sup> cfu/ml, Mueller Hinton agar

\* Significant difference from CFDN (p < 0.05)

CFIX : cefixime, AMPC : amoxicillin

Table 4. Therapeutic efficacy of CFDN and reference antibiotics after oral dosing against experimental urinary tract infection induced by *Escherichia coli* 3056 in rabbits

	Organ	CFDN	CFIX	CCL	AMPC	Control
Log of viable cell counts/g or ml	infected left kidney	3.67±0.54	3.40±0.35	6.80±0.24 *	5.91±0.23 *	8.53±0.14 *
	right kidney	1.79±0.62	<1.0	1.08±0.04	2.87±0.74 *	2.76±0.62 *
	urine in pelvis	4.32±0.67	3.17±0.66	8.98±0.25 *	7.40±1.17 *	8.84±0.23 *
	urine in bladder	<1.0	<1.0	2.16±0.80	<1.0	6.18±0.32
	bladder tissue	<1.0	<1.0	2.75±0.41	1.93±0.71	5.79±0.64
	liver	2.95±0.34	<1.0	2.48±0.26	2.16±0.61	3.02±0.32
	blood	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
MIC (μg/ml)		0.20	0.20	1.56	3.13	

Challenge : 0.9~3.6×10<sup>3</sup>cfu, into left ureter

Therapy : 20 mg/kg, p.o., twice a day for 3 days from 24 h after challenge

Observation : 4 days after challenge

M I C . Stamp method, one spot of 10<sup>6</sup> cfu/ml, Mueller Hinton agar

\* Significant difference from CFDN (p < 0.05)

CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

- 男, 松本佳巳, 横田好子, 若井芳美, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の腸球菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 37 (S-2) : 135~144, 1989
- 3) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 4) FINNEY, D J : Probbit analysis, 3rd Ed., Cambridge University Press, Cambridge. 1971
- 5) KANNANGARA D W, THADEPALLI H, BACH V T, WEBB D : Animal model for anaerobic lung abscess. Infect. Immum. 31 : 592~597, 1981
- 6) 坂本 博, 広瀬俊治, 波多野和男, 峯 靖弘: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の体液内濃度測定法。Chemotherapy 37 (S-2) : 154~164, 1989
- 7) 坂本 博, 広瀬俊治, 中本昭治, 波多野和男, 峯 靖弘, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の実験動物における体内動態。Chemotherapy 37 (S-2) : 165~178, 1989

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

YASUHIRO MINE, YOSHIKO YOKOTA, YOSHIMI WAKAI, TOSHIKI KAMIMURA\*,  
SHUICHI TAWARA\*, SATORU MATSUMOTO\*, HIROSHI SAKAMOTO, KAZUO HATANO  
TOSHIHARU HIROSE\* and SHOJI NAKAMOTO\*

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

The therapeutic efficacy of cefdinir (CFDN) was compared with that of cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) and amoxicillin (AMPC) against systemic infection in mice and local infection in rabbits. In addition, oral absorption of CFDN in mice and rabbits was investigated to evaluate the therapeutic efficacy.

1. Oral CFDN was almost as effective as CCL and AMPC, and was more effective than CEX against mouse systemic infection induced by *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* or *Proteus mirabilis*, but was much less effective than CFIX against systemic infection induced by Gram-negative bacteria. Hence, the protective activity of oral CFDN was weaker than had been anticipated from its potent *in vitro* activity. On the other hand, when given subcutaneously, CFDN was 8 times more effective than CCL in mice systemically infected with *E. coli*. That is, the protective activity of subcutaneous CFDN reflected well its potent *in vitro* activity, in comparison with CCL.

2. The serum levels, urinary recovery rates and absolute bioavailability of CFDN in mice after oral dosing were markedly lower than those of CFIX, CCL, CEX and AMPC. Therefore, the unexpected weakness in protective activity of CFDN was due to its poor absorption in mice after oral dosing.

3. The oral absorption of CFDN was far higher in rabbits than in mice. For the oral treatment of pneumonia in rabbits, CFDN was more effective than CCL, CEX and AMPC against *S. aureus* infection, and was as effective as AMPC and more effective than CCL against *Streptococcus pyogenes* infection in reducing the number of bacteria in the lungs. In ascending pyelonephritis in rabbits, oral CFDN was superior to CCL and AMPC against methicillin-resistant *S. aureus*, and was as effective as CFIX and more effective than CCL and AMPC against *E. coli* in reducing the number of viable bacteria in the kidneys. Accordingly, the therapeutic activity of oral CFDN against experimental pneumonia and ascending pyelonephritis in rabbits, in which CFDN was better absorbed than in mice, reflected well its potent *in vitro* activity.