

## 新経口セファロsporin剤 Cefdinir に関する細菌学的研究

五島 瑳智子・小川 正俊・金子 康子・桑原 章吾  
東邦大学医学部微生物学教室\*

新経口セファロsporin剤 cefdinir (CFDN) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を cefixime (CFIX), ceftam pivoxil (CFTM-PI, 活性体: CFTM), cefuroxime axetil (CXM-AX, 活性体: CXM), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) と比較した結果を得た。

1. CFDN は *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* などグラム陽性菌に強い抗菌活性を示し、既存の経口セフェム剤に感受性を示さない methicillin 耐性 *S. aureus* および *Enterococcus faecalis* に対しても中等度の抗菌活性を示した。一方、グラム陰性菌に対し CFIX, CFTM よりやや劣るものの、CXM, CCL, AMPC より明らかに優れた抗菌活性を示した。

2. CFDN は *Klebsiella pneumoniae* 3K25 に対し対照剤に比べ最も低濃度で強い殺菌作用を示し、かつ sub-MIC においても殺菌的に作用した。

3. CFDN は各種  $\beta$ -lactamase に対し CFIX, CFTM と同様極めて安定であった。

4. マウスの実験的全身感染に対する CFDN の治療効果はグラム陽性菌感染に対し CFIX, CFTM-PI, CXM-AX, CCL より優れ、グラム陰性菌感染に対し CFIX, CFTM-PI より劣るものの、CXM-AX, CCL, AMPC より優れた。白血球減少症マウスにおける *E. coli* 感染に対し CFDN の治療効果 ( $ED_{50}$ ) は、正常マウスにおける治療効果に比較的近い値を示した。

5. マウスに経口投与後の CFDN の血清中濃度、肺および腎内濃度は対照剤に比べ低かった。

**Key words:** Cefdinir, 経口用セファロsporin剤, *in vitro* 抗菌作用, *in vivo* 抗菌作用,  $\beta$ -lactamase

Cefdinir (CFDN, FK482) は新しく開発された経口用セファロsporin剤で、その化学名は(6R, 7R)-7-[(Z)-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 で、構造式を Fig. 1 に示した。

CFDN は各種のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、また  $\beta$ -lactamase にも安定であるといわれている<sup>1,2)</sup>。

本報では、CFDN の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を cefixime<sup>3)</sup>, ceftam (*in vivo*: ceftam pivoxil)<sup>4)</sup>, cefuroxime (*in vivo*: cefuroxime axetil)<sup>5)</sup>, cefaclor<sup>6)</sup>, amoxicillin と比較した。

### I. 実験材料

#### 1. 使用菌株

教室保存株 (標準株) および1984~1986年の間に臨床材料から分離した各種のグラム陽性菌およびグラム陰性菌を使用した。

#### 2. 使用薬剤

Cefdinir (CFDN, 982 $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)

Cefixime (CFIX, 881 $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)

Ceftam (CFTM, 971 $\mu$ g/mg, 富山化学)

Ceftam pivoxil (CFTM-PI, 766 $\mu$ g/mg, 富山化学)

Cefuroxime (CXM, 927.8 $\mu$ g/mg, 新日本実業)

Cefuroxime axetil (CXM-AX, 797 $\mu$ g/mg, 新日本実業)

Cefaclor (CCL, 958 $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

Amoxicillin (AMPC, 842 $\mu$ g/mg, ビーチャム薬品)

#### 3. 感受性測定

前培養に Mueller Hinton broth (Difco), 感受性測定に Mueller Hinton medium (Difco) を用いて、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法<sup>7)</sup>に準じて

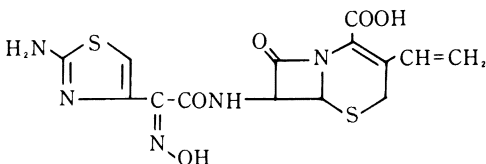


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

行った。*Streptococcus pneumoniae* および *Streptococcus pyogenes* に対しては、Brain Heart Infusion agar (Difco) を用い、*Haemophilus influenzae* では、Fildes 消化血液を 5% 添加した Mueller Hinton medium を使用した。

*Bordetella pertussis* の場合、接種菌液の調製は 20% 馬血液添加の Bordet-Gengou medium (Difco) にて 48 時間の前培養菌を 1% casamino acid および 0.35% NaCl 液に懸濁した。測定用培地としては 10% 馬血液添加の Bordet-Gengou medium を使用し 48 時間培養した。

*Neisseria gonorrhoeae* の場合には GC medium base (Difco) に supplement (cocarboxylase 0.001g, glucose 20g, glutamine 0.5g を蒸留水に溶解して 100ml とする) の 2% を加え、ローソク培養にて測定した。

嫌気性菌の場合には、前培養には GAM ブイオン (日水)、測定用培地は GAM 寒天培地 (日水) を使用した。

#### 4. 殺菌作用

*K.pneumoniae* 3K25 を Mueller Hinton broth にて 37°C で培養し、生菌数が約  $10^6$  cfu/ml に到達したときに、各抗菌剤のそれぞれ 1/2, 1, 2MIC を添加し、37°C で振盪培養を行った。薬剤添加後 1, 3, 6, 24 時間目に生菌数を測定した。

#### 5. $\beta$ -Lactamase に対する安定性

##### 1) 酵素液の調製

*Morganella morganii* GN125, *Escherichia coli* 35, *Proteus vulgaris* GN76, *E.coli* ML1410 RGN823, *Klebsiella pneumoniae* GN69, *P.vulgaris* 9 をそれぞれ普通ブイオン (500ml) に 37°C, 18 時間培養した菌液を遠心にて集菌したあと、少量の生理食塩液に浮遊し、超音波にて菌体を破壊した。さらに破壊菌液を無菌濾過し、その濾過液をもとの量 (500ml) になるようにブイオンで希釈し、粗酵素液とした。

##### 2) 酵素活性の測定 (Bioassay 法)

上記酵素液に CFDN を  $50\mu\text{g/ml}$  になるように加え、37°C で 4 時間反応後、100°C, 1 分間熱処理して酵素を不活化し、*E.coli* ATCC 39188 を検定菌とする disc 法にて残存活性を求めた。また対照として penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), cephaloridine (CER) を用い、同様に処理した。

#### 6. マウス実験の全身感染における治療効果

##### 1) 単独感染

マウスは ICR, 雄, 体重  $19 \pm 1\text{g}$ , 4 週齢を用い、*S.aureus* Smith, *S.aureus* TMS227, *M.morganii* GN125, *E.coli* 35, *E.coli* ML1410 RGN823, *K.pneumoniae* GN69, *P.vulgaris* GN76, *P.vulgaris* 9 を感染菌とし、腹腔内に接種し、1 時間後に各薬剤を経口投与した。感染後 5 日

間生死を観察し、マウスの生死から Van der Waerden method により  $ED_{50}$  を算出した。

##### 2) 混合感染

*E.coli* C11 (10 MLD) と *Bacteroides fragilis* GM7004 (0.006MLD) を同時に腹腔内に接種した混合感染に対し、CFDN, CFIX, CFTM-PI, CXM-AX, CCL, AMPC を菌接種 1 時間後に経口投与した時の治療効果を検討した。

#### 7. 実験的上行性尿路感染マウスにおける治療効果

感染前 20 時間給水をとめた ICR 系雌マウス (4 週齢, 体重  $19 \pm 1\text{g}$ , 1 群 6 匹) をエーテル麻酔し、腹部を強く圧迫し排尿させ、下腹部をエタノール消毒後、*E.coli* KU-3 の調製菌液 0.02ml ( $1.2 \times 10^7$  cfu) をポリエチレンカテーテルを用いて経尿道的に膀胱内に接種した。外尿道口を小型クリップで直ちに閉塞し、1 時間後に解除した。2 時間後から両群マウスに給水した。薬剤は感染後 24 時間目より 5mg/mouse, 1 日 2 回, 3 日間経口投与した。治療効果は無治療群と治療群の腎内生菌数で判定した。生菌数の測定は、薬剤の最終投与 24 時間後両側腎を摘出し、両腎ともに生理食塩液 2ml を加え、ホモジナイズし、これを原液として 10 倍連続希釈し、それぞれの 0.1 ml を BTB 培地 (栄研) にコンラージ棒で塗抹し、37°C, 18 時間培養し、生菌数を測定した。

#### 8. マウス肺感染における治療効果

ICR 系雄マウス (4 週齢, 体重  $19 \pm 1\text{g}$ , 1 群 6 匹) をエーテル麻酔し、調製菌液 0.05ml (*K.pneumoniae* 3K25 :  $9.0 \times 10^8$  cfu, *S.pneumoniae* TMS3 :  $3.0 \times 10^8$  cfu) を経鼻感染させた。薬剤は感染後 6 時間目に 1 回経口投与した。

*K.pneumoniae* 3K25 の場合には治療効果判定はマウスの生死を 7 日間観察し、 $ED_{50}$  値を Van der Waerden method により算出した。

*S.pneumoniae* TMS3 では 1 mg/mouse の薬剤投与後、24 時間目に肺を摘出し、生菌数を測定した。

#### 9. 白血球減少症マウスの実験感染における治療効果

ICR 系雄マウス (4 週齢, 体重  $19 \pm 1\text{g}$ , 1 群 6 匹) に cyclophosphamide 250mg/kg を感染 4 日前に腹腔内に投与後、*E.coli* C11 を腹腔内に接種した。同時に cyclophosphamide 無投与マウスにも菌を接種した。薬剤は感染後 1 時間目に 1 回経口投与した。マウスの生死を 7 日間判定し、 $ED_{50}$  を Van der Waerden method により算出した。

#### 10. マウス血清中濃度

感染実験に用いた同条件のマウスを 1 群 8 匹とし CFDN, CFIX, CFTM-PI, CXM-AX, CCL, AMPC を 1 mg/mouse, 0.5mg/mouse 経口投与した。5分, 15

分, 30分, 1時間, 2時間, 3時間後に断頭採血した血液の一定量をそれぞれブールし, 遠心分離した後の血清中濃度をCFDN, CFIX は *E.coli* ATCC 39188, CFTM は *K.pneumoniae* ATCC 10031, CXM, CCL は *Bacillus subtilis* ATCC6633, AMPC は *Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とする薄層ディスク法にて測定した。

#### 11. マウス腎および肺内濃度

感染実験に用いた同条件のマウスを1群5匹とし, 薬剤を1 mg/mouse 経口投与した。一定時間毎に摘出した

腎および肺をホモジナイズし, 遠心分離後の上清中の濃度を測定した。測定法はマウス血清中濃度に準じて行った。

## II. 実験成績

### 1. 抗菌スペクトラム

当教室保存の各種グラム陽性菌およびブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性桿菌に対するCFDNの抗菌力をCFIX, CFTM, CXM, CCL, AMPCと比較した (Table 1, 2)。

Table 1. Antibacterial activity of cefdinir, cefixime, ceftoram, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against standard strains  
Inoculum size:  $10^8$  cells/ml

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	CFDN	CFIX	CFTM	CXM	CCL	AMPC
<i>S. aureus</i> 209 P	12.5	25	12.5	12.5	12.5	3.13
<i>S. pneumoniae</i> type 1	0.1	1.56	0.1	0.39	12.5	0.1
<i>S. pneumoniae</i> type 2	0.1	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	6.25	$\leq 0.025$
<i>S. pneumoniae</i> type 3	0.1	0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	6.25	$\leq 0.025$
<i>E. faecalis</i> 216	25	>100	>100	>100	50	3.13
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	12.5	50	12.5	12.5	0.39	0.78
<i>S. typhi</i> S 60	12.5	0.78	25	25	12.5	3.13
<i>S. paratyphi</i> B	12.5	0.78	25	25	12.5	3.13
<i>S. typhimurinum</i> 11	12.5	6.25	25	50	50	50
<i>S. sonnei</i> 4	12.5	0.78	25	12.5	12.5	25
<i>E. coli</i> NIHJ JC 2	12.5	0.78	25	12.5	50	25
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	12.5	$\leq 0.025$	25	12.5	6.25	>100
<i>K. oxytoca</i> 1	>100	0.78	100	100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	100	0.2	50	25	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	>100	0.2	25	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i> IFO 3848	12.5	0.39	25	25	>100	>100
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	12.5	0.39	25	25	>100	100
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	12.5	1.56	25	25	>100	50
<i>C. freundii</i> 2	12.5	3.13	25	100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> 1	25	6.25	12.5	100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	25	6.25	12.5	100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	>100	25	50	>100	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> TMS 228	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	50	6.25	>100	>100	>100	>100
<i>A. xylosoxidans</i> TMS 73	>100	>100	>100	>100	>100	>100

CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CFTM : ceftoram, CXM : cefuroxime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

接種菌量 $10^6$ cells/mlにおいて、CFDNは*S.aureus*, *S.pneumoniae*などのグラム陽性菌およびグラム陰性菌(*Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Pseudomonas maltophilia* TMS228, *Acinetobacter calcoaceticus* NCTC7844および*Alcaligenes xylosoxidans* TMS73を除く)に対し強い抗菌力を示した。特に*S.aureus*に対し対照剤に比べ強い抗菌力を示し、一般にセフェム剤に耐性の*E.faecalis*に対しても中等度の抗菌力を示した。グラム陰性菌に対しては、CFIX, CFTMと同等かやや劣るが、CXM, CCL, AMPCより明らかに優れた。また、 $10^6$ cells/ml接種と比較して $10^8$ cells/mlでは*P.aerugi-*

*nosa*を含む2~3の菌種を除いて抗菌力は著しく増強された。

## 2. 各種臨床分離株に対する抗菌力

外来患者から分離された*S.aureus* (19株)に対し、 $10^6$  cells/mlにおいてMICが $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下を示す株が、CFDNでは89%, CFIXおよびCFTMが0%, CXMが89%, CCLが79%, AMPCは84%であった (Fig.2)。

入院患者から分離された*S.aureus* (24株)に対し、6剤とも外来患者からの*S.aureus*に比べ抗菌力は弱かった。しかし $10^6$ cells/mlではCFDNはCFIX, CFTM, CXM, CCLより強い活性を示した (Fig.3)。

Table 2. Antibacterial activity of cefdinir, cefixime, ceftam, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against standard strains

Organism	Inoculum size: $10^8$ cells/ml					
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	CFDN	CFIX	CFTM	CXM	CCL	AMPC
<i>S. aureus</i> 209 P	0.39	25	6.25	1.56	3.13	1.56
<i>S. pneumoniae</i> type 1	$\leq 0.025$	0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	1.56	$\leq 0.025$
<i>S. pneumoniae</i> type 2	0.1	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	6.25	$\leq 0.025$
<i>S. pneumoniae</i> type 3	0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	6.25	$\leq 0.025$
<i>E. faecalis</i> 216	12.5	>100	>100	>100	50	1.56
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.1	6.25	0.1	0.39	0.39	0.05
<i>S. typhi</i> S 60	0.2	0.39	0.2	6.25	1.56	1.56
<i>S. paratyphi</i> B	0.39	0.05	0.39	12.5	3.13	1.56
<i>S. typhimurinum</i> 11	0.39	0.1	0.2	12.5	3.13	3.13
<i>S. sonnei</i> 4	0.1	0.39	0.1	3.13	3.13	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC 2	0.39	0.39	0.1	6.25	3.13	12.5
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	3.13	$\leq 0.025$	0.2	12.5	3.13	50
<i>K. oxytoca</i> 1	0.1	$\leq 0.025$	0.05	1.56	3.13	100
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.39	3.13	0.39
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.39	12.5	25
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.39	25	12.5
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.1	12.5	3.13
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.1	12.5	1.56
<i>C. freundii</i> 2	0.78	3.13	0.39	6.25	50	>100
<i>E. cloacae</i> 1	3.13	3.13	0.39	12.5	>100	>100
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.39	0.1	0.2	25	>100	100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	1.56	6.25	6.25	25	>100	12.5
<i>P. maltophilia</i> TMS 228	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	100	100	100	>100	>100	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	3.13	6.25	12.5	>100	3.13	50
<i>A. xylosoxidans</i> TMS 73	>100	>100	>100	>100	>100	50

Methicillin 耐性 *S.aureus* (methicillin MIC :  $\geq 12.5$   $\mu\text{g/ml}$ , 60株) に対する抗菌力は  $10^8$ cells/ml 接種では  $6.25\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示す株が CFDN で 25%, CFIX および CFTM 0%, CXM13%, CCL 7%, AMPC15%と CFDN が最も強い抗菌力を示した。  $10^6$  cells/ml 接種においても CFDN は CFIX, CFTM,

CXM, CCL より強い抗菌力を示した (Fig.4)。

*S.epidermidis* (34株) に対し,  $10^8$ cells/ml 接種で MIC が  $6.25\mu\text{g/ml}$  以下の値を示す株が CFDN では 91%, CFIX26%, CFTM12%, CXM88%, CCL85%, AMPC68%であった。  $10^6$ cells/ml 接種菌量では CFDN の  $1.56\mu\text{g/ml}$  の濃度において全株が発育を阻止され,

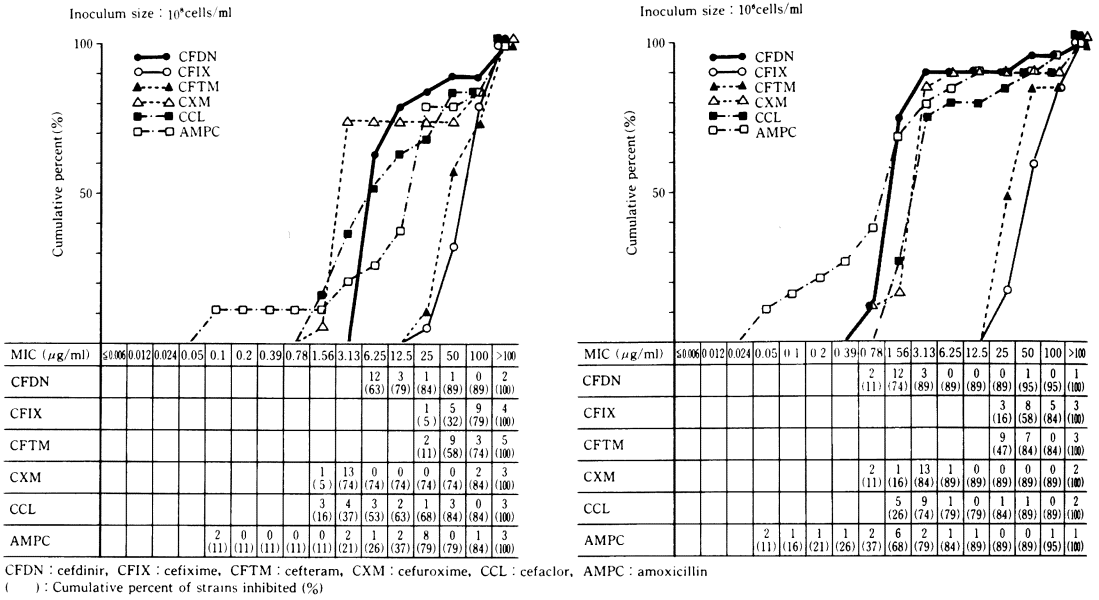


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (outpatients), 19 strains.

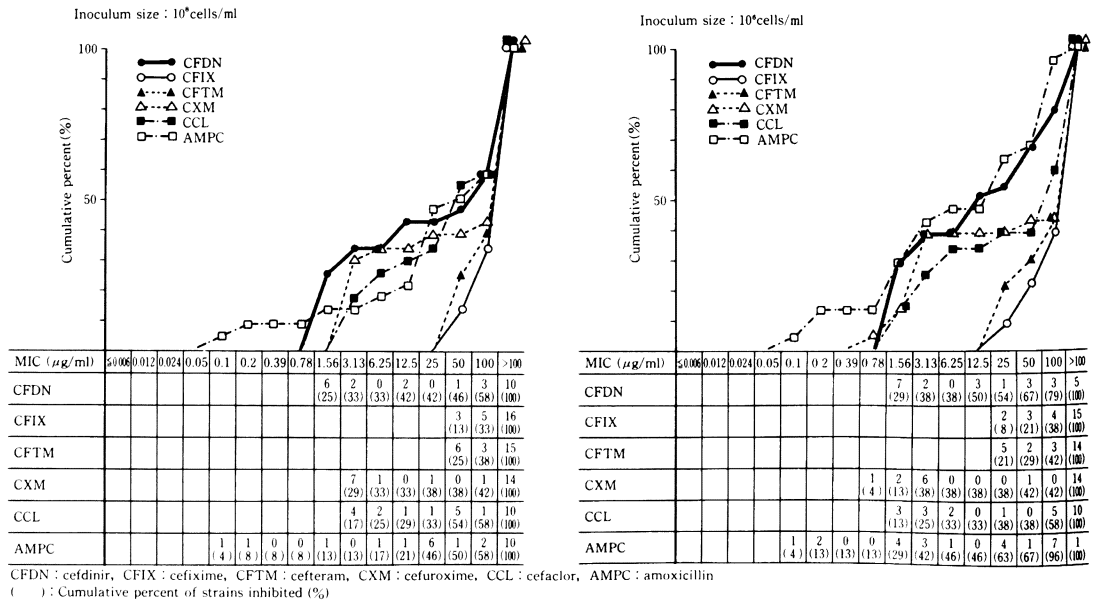


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (inpatients), 24 strains.

CFIX では $>100\mu\text{g/ml}$ , CFTM $25\mu\text{g/ml}$ , CXM $6.25\mu\text{g/ml}$ , CCL $25\mu\text{g/ml}$ , AMPC $12.5\mu\text{g/ml}$ であり CFDN が最も小さい値を示した (Fig.5).

*S. pneumoniae* (28株) では、 $10^8\text{cells/ml}$ 接種においては、全株の発育が阻止される濃度は、CFDN で $0.1\mu\text{g/ml}$ , CFIX $1.56\mu\text{g/ml}$ , CFTM  $0.1\mu\text{g/ml}$ , CXM $0.39\mu\text{g/ml}$

ml, CCL $12.5\mu\text{g/ml}$ , AMPC  $0.024\mu\text{g/ml}$ であった。 $10^6\text{cells/ml}$ では、CFDN は $0.05\mu\text{g/ml}$ において全株の発育を阻止し、CFIX $0.1\mu\text{g/ml}$ , CFTM および CXMは $0.024\mu\text{g/ml}$ , CCL $6.25\mu\text{g/ml}$ , AMPC  $0.024\mu\text{g/ml}$ であった (Fig.6).

*S. pyogenes* (28株) に対しては、CFDN は $10^8\text{cells/ml}$

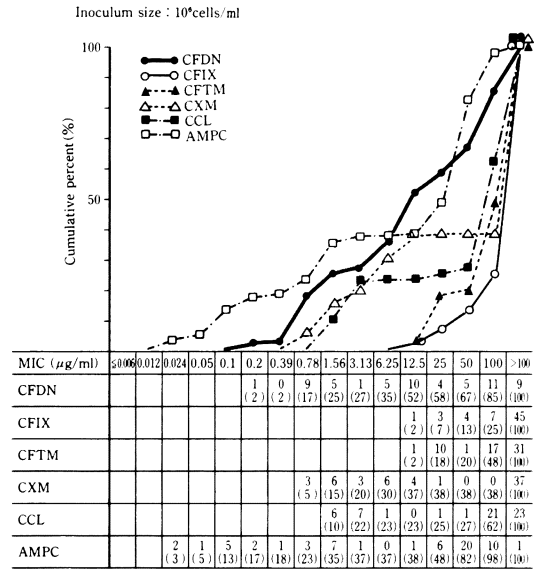
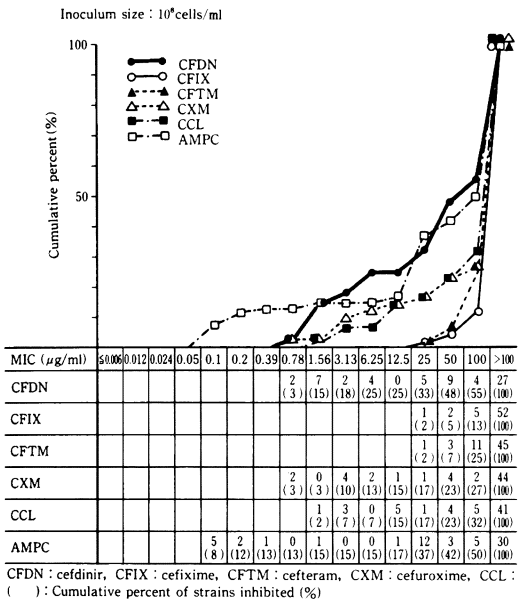


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (MRSA), 60 strains.

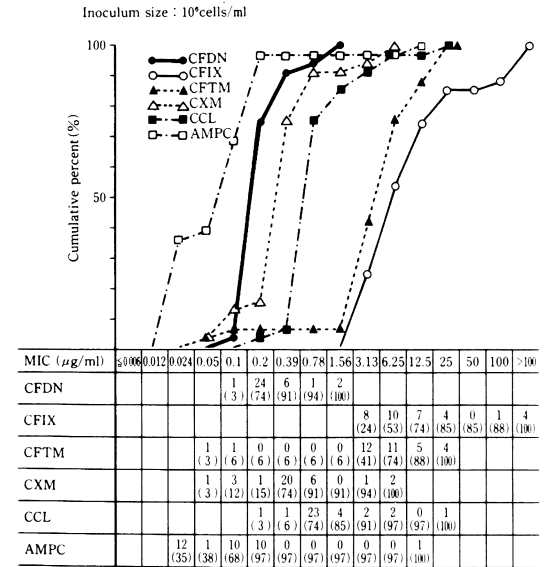
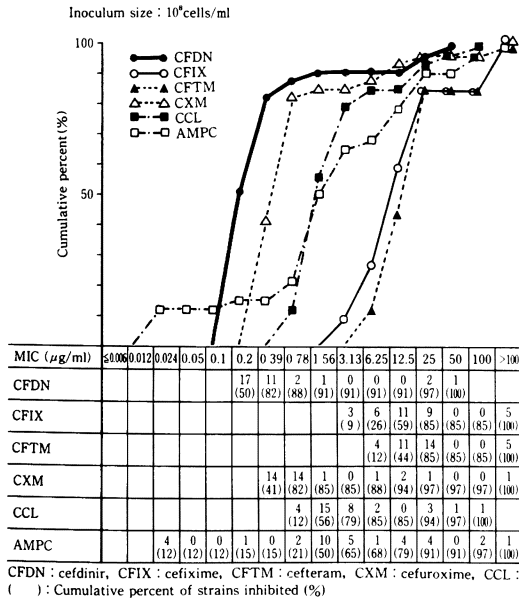


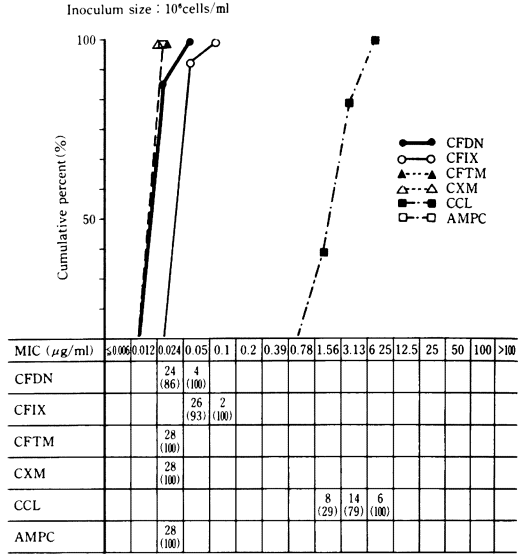
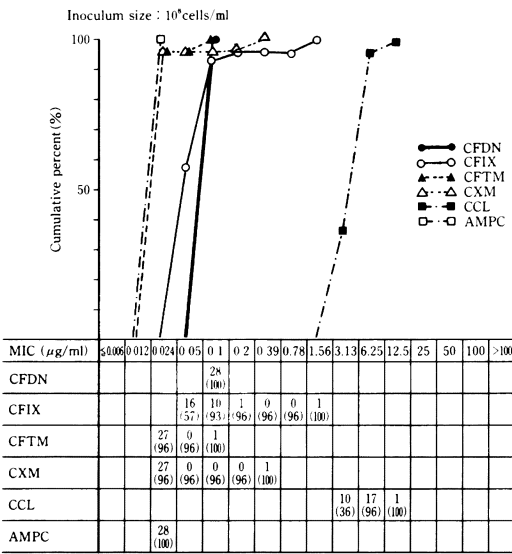
Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*, 34 strains.

接種では、全株の発育を阻止する濃度は0.39 $\mu$ g/ml, 10<sup>6</sup> cells/mlでは0.1 $\mu$ g/mlであり、CFIXと同程度で、CCLより強い抗菌力が認められた (Fig.7)。

*Enterococcus avium* (18株) に対する抗菌力はCFDN, CFIX, CFTM, CXM, CCLともにAMPCより著しく弱かった (Fig.8)。

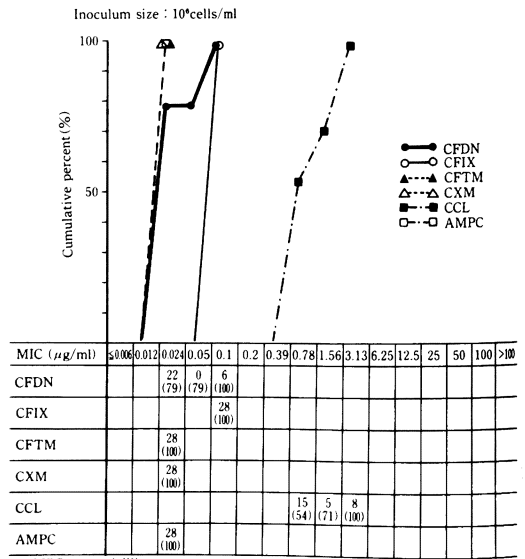
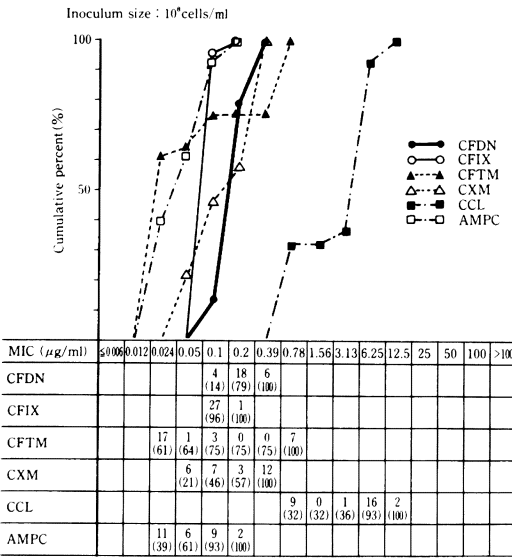
*E. faecalis* (46株) に対し、10<sup>6</sup>cells/ml接種の場合にCFDNはAMPCより抗菌力が弱かったが、CFIX, CFTM, CXM, CCLより強かった (Fig.9)。

*Enterococcus faecium* (29株) に対しては、AMPCの抗菌力も弱く、CFDN, CFIX, CFTM, CXM, CCLの5剤とも抗菌力が認められなかった (Fig.10)。



CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CFTM : cefteram, CXM : cefuroxime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin ( ) : Cumulative percent of strains inhibited (%)

Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, 28 strains.



CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CFTM : cefteram, CXM : cefuroxime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin ( ) : Cumulative percent of strains inhibited (%)

Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*, 28 strains.

*E. coli* (32株) に対し、 $10^8$ cells/ml の接種において、CFDN の抗菌力は CFIX より弱い、他の 4 薬剤より強かった。 $10^6$ cells/ml の場合においても同様の傾向が認められた (Fig.11)。

*K. pneumoniae* (29株) の場合、 $10^8$ cells/ml 接種では CFDN の抗菌力は CFIX より弱い、他の 4 剤より強

かった。 $10^6$ cells/ml 接種時には CFDN は CFTM と同様  $0.39\mu\text{g/ml}$  で 90% の株の発育を阻止し、CFIX の  $0.1\mu\text{g/ml}$  に劣るが CXM, CCL, AMPC より強い抗菌力を示した (Fig.12)。

*Klebsiella oxytoca* (17株) では 6 剤ともに  $10^8$ cells/ml での抗菌力は弱かった。 $10^6$ cells/ml では 80% の株の発育

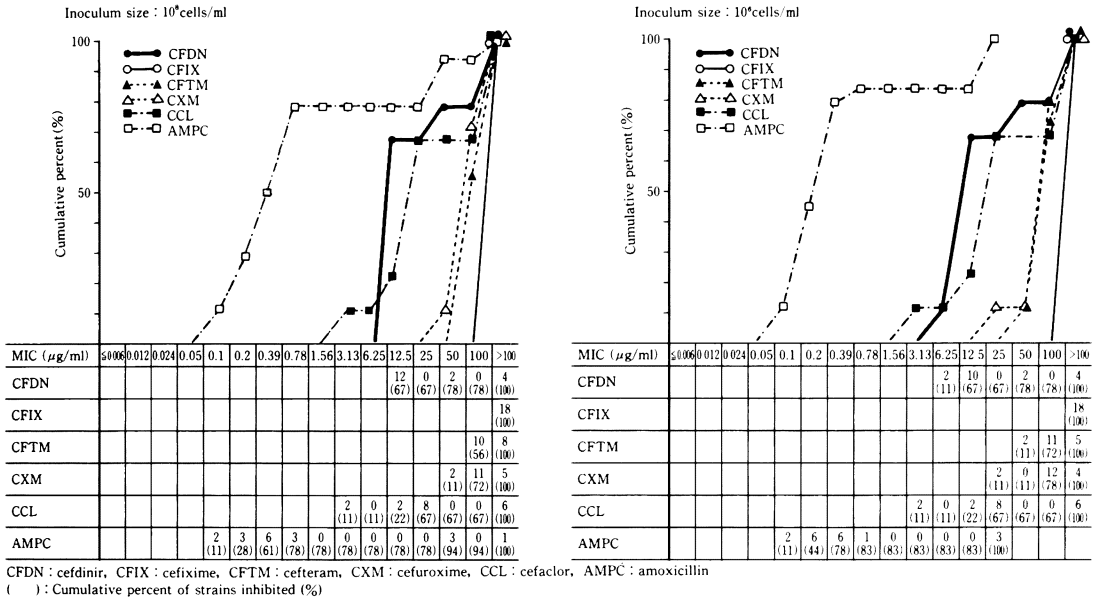


Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus avium*, 18 strains.

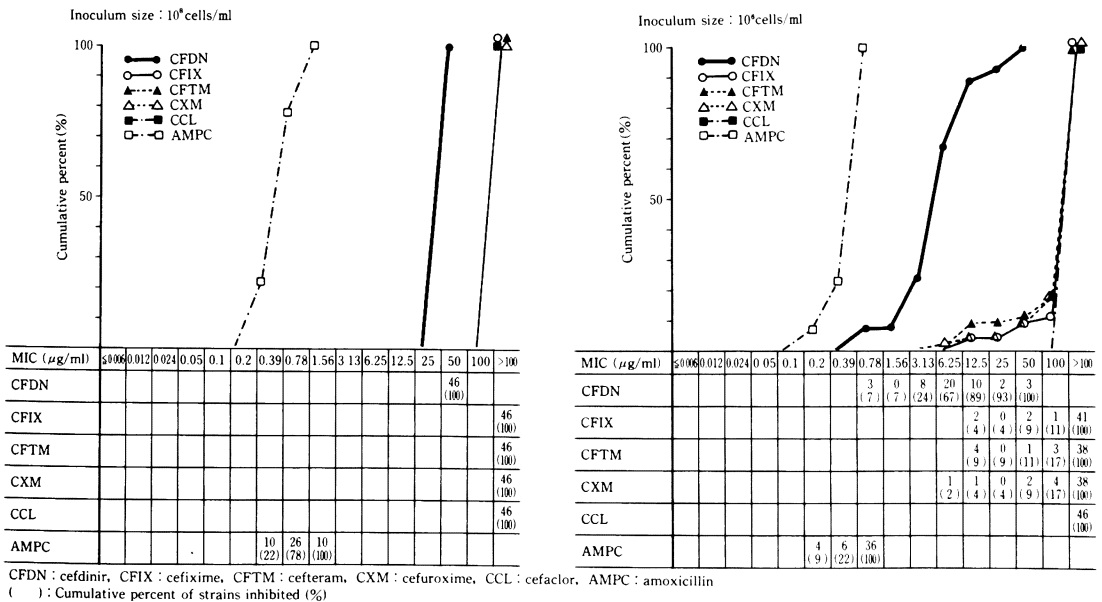


Fig. 9. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecalis*, 46 strains.



が阻止される濃度はCFDNで3.13 $\mu$ g/ml, CFIX0.05  $\mu$ g/ml, CFTM6.25 $\mu$ g/ml, CXM, CCL, AMPCでは> 100 $\mu$ g/mlであった (Fig.13)。

*Proteus mirabilis* (20株) では、10<sup>8</sup>cells/mlでは6剤とも抗菌力が弱かった。10<sup>6</sup>cells/mlの場合、CFDNの抗菌力はCFIXより弱かったが、CFTMと同程度、CXM,

CCL, AMPCより明らかに強かった (Fig.14)。

*P. vulgaris* (20株) の場合、10<sup>8</sup>cells/mlではCFIXのみに抗菌力が認められたが、他の5剤は弱かった。しかし10<sup>6</sup>cells/mlの場合には、CFIXは0.012 $\mu$ g/mlで全株の発育を阻止し、CFDNの抗菌力はCFTMより劣るが、CXM, CCL, AMPCより強かった (Fig.15)。

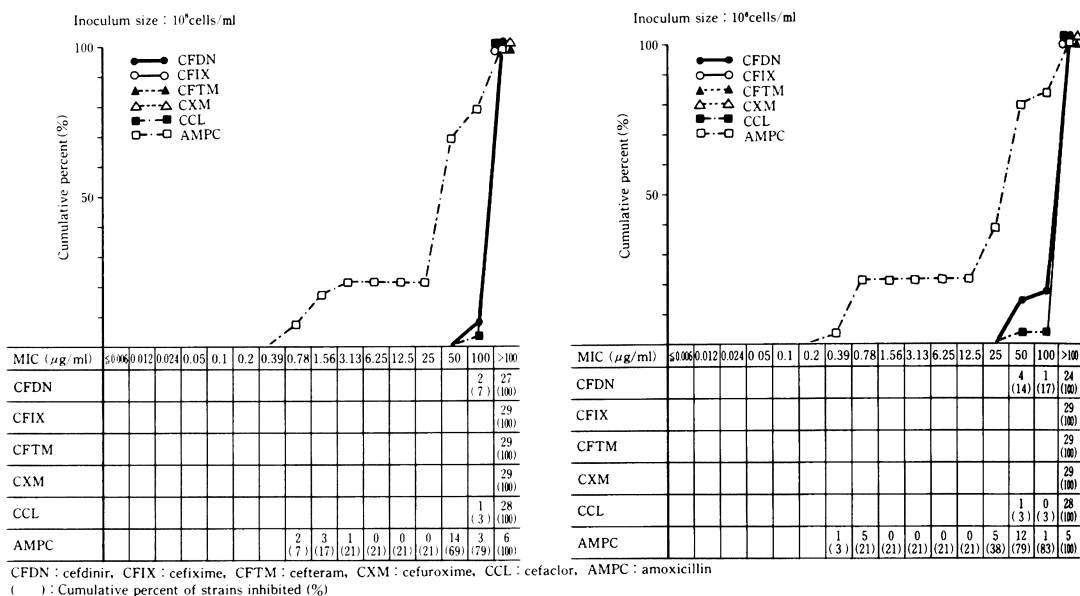


Fig. 10. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecium*, 29 strains.

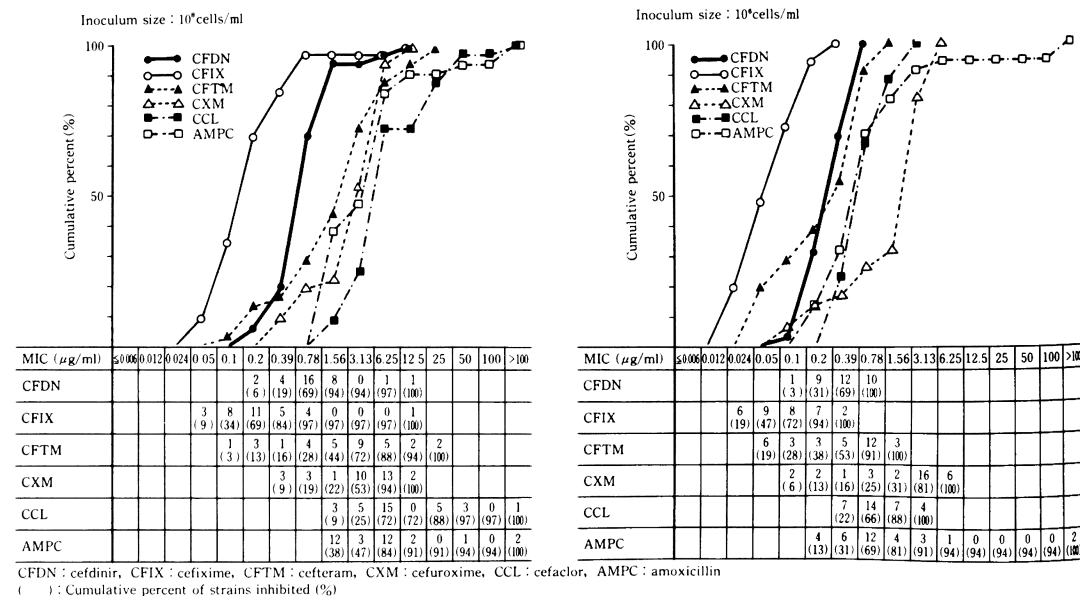


Fig. 11. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Escherichia coli*, 32 strains.

*M.morganii* (20株) の場合においても、6 剤とも  $10^8$  cells/ml における抗菌力は弱い、 $10^6$ cells/ml 接種時では、CFDN の抗菌力は CFIX, CFTM より劣るが、CXM, AMPC, CCL より強かった (Fig.16)。

*Providencia rettgeri* (20株) では  $10^8$ cells/ml 接種時における 6 剤の抗菌力は弱かったが、 $10^6$ cells/ml の場合、

CFDN は優れた抗菌活性を示し、CFIX より若干抗菌力が弱い、CFTM, CXM, CCL, AMPC より MIC は感性側に分布した (Fig.17)。

*Providencia stuartii* (24株) の場合、 $10^8$ cells/ml 接種において、CFIX を除き 5 剤の抗菌力は弱い、 $10^6$ cells/ml 接種時に、CFDN の抗菌力は CFIX より劣るが

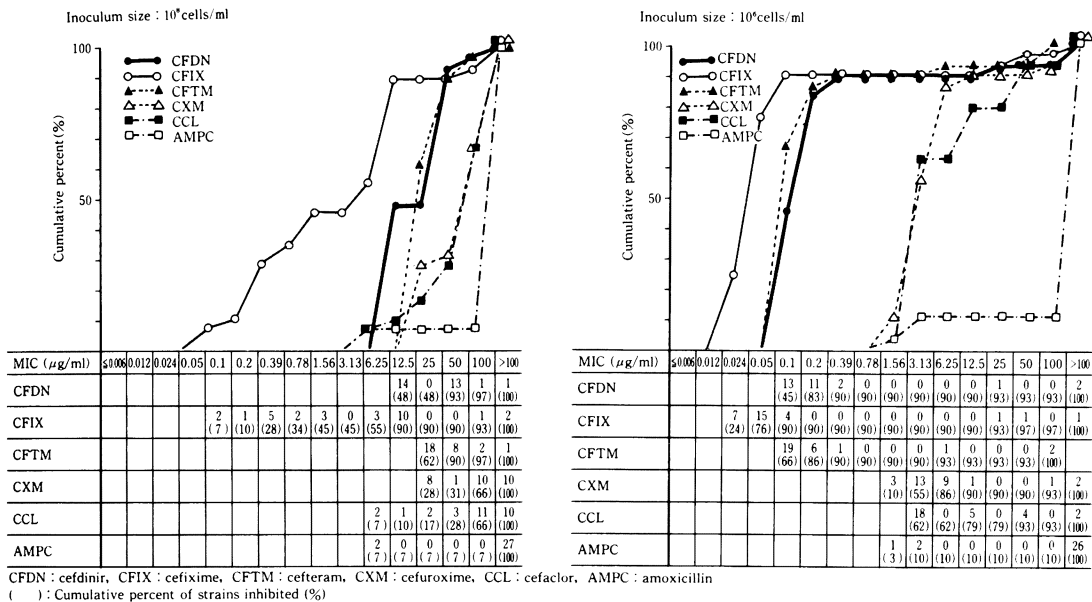


Fig. 12. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, 29 strains.

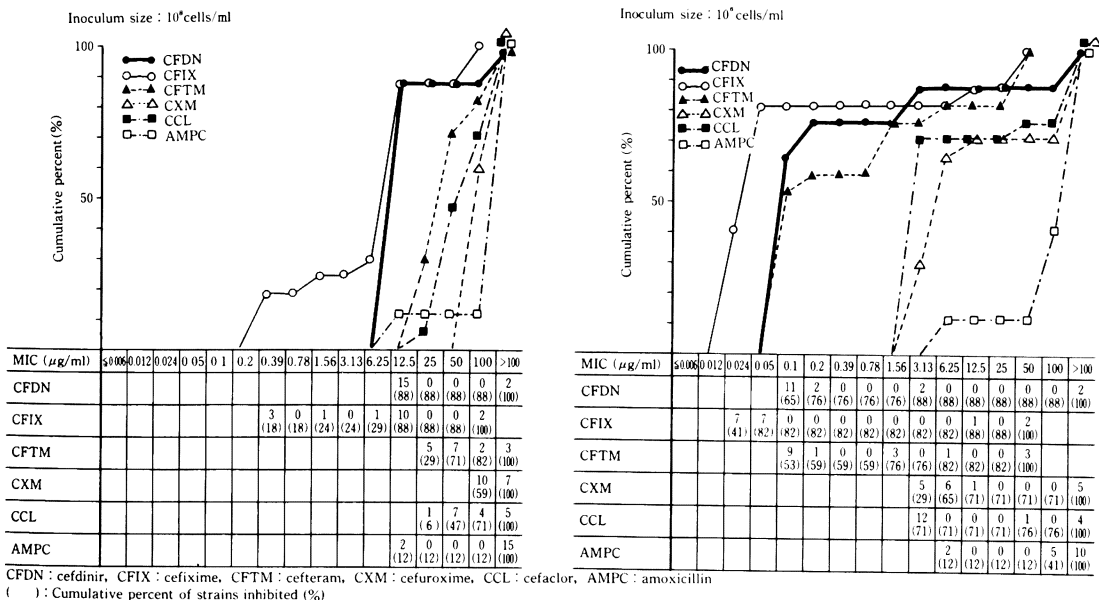


Fig. 13. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella oxytoca*, 17 strains.

CFTMと同程度で、CXM, CCL, AMPCより明らかに強かった (Fig.18)。

*Serratia marcescens* (27株) に対しては、 $10^8$ cells/ml接種時における6剤の抗菌力は弱く、 $10^6$ cells/mlにおいてはCFIXとCFTMのみが強い抗菌力を示し、CFDNはこれよりも弱かった。またCXM, CCL, AMPCは

無効であった (Fig.19)。

*Enterobacter cloacae* (22株) の場合、 $10^8$ cells/mlでは6剤の抗菌力は弱く、 $10^6$ cells/mlにおいてCFDNはCFIX, CFTMより弱かったが、CXM, CCL, AMPCより強い抗菌力を示した (Fig.20)。

*P.aeruginosa* (18株) においては $10^8$ ,  $10^6$ cells/ml接種

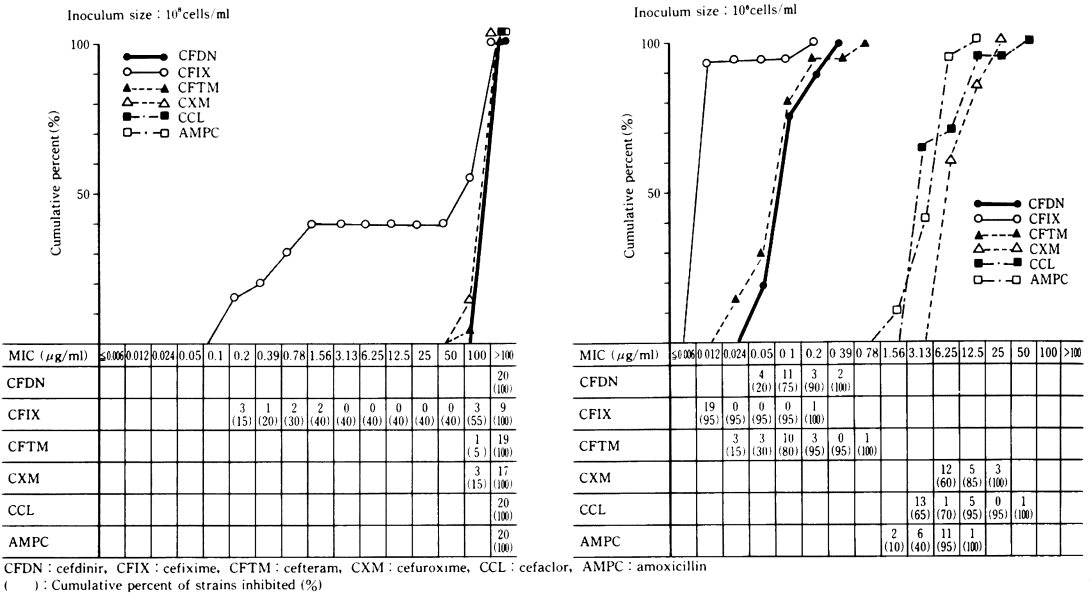


Fig. 14. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus mirabilis*, 20 strains.

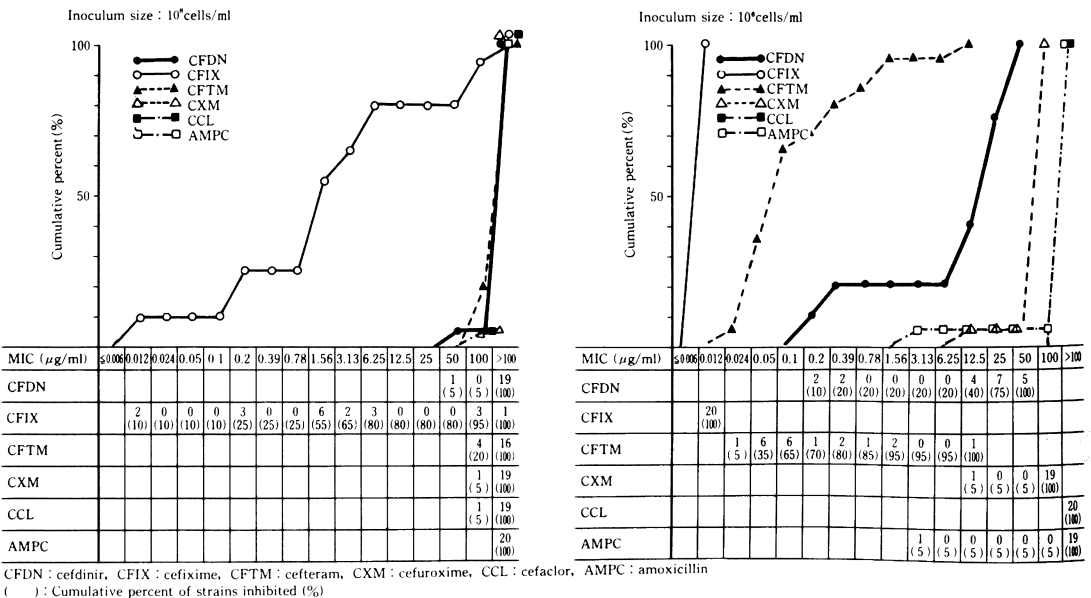


Fig. 15. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus vulgaris*, 20 strains.

とも6剤はほとんど抗菌力を示さなかった (Fig.21)。

*H.influenzae* (18株) に対し,  $10^6$ cells/ml において CFDN は CCL および AMPC より若干強い抗菌力が認められたが, CFTM, CFIX より弱かった (Fig.22)。

*B.pertussis* (21株) の場合,  $10^8$ ,  $10^6$ cells/ml 接種とも, CFDN の抗菌力は弱かった (Fig.23)。

$\beta$ -Lactamase 非産生 *N.gonorrhoeae* (non-PPNG, 40株) に対し,  $10^6$ cells/ml 接種では CFDN は CFIX と同様,  $0.05\mu\text{g/ml}$  で全株の発育を阻止し, CFTM, CXM, CCL, AMPC より強く,  $10^6$ cells/ml 接種の場合, CFDN は  $0.012\mu\text{g/ml}$  で全株の発育を阻止し, CFTM, CFIX と同程度の強い抗菌力が認められた (Fig.24)。

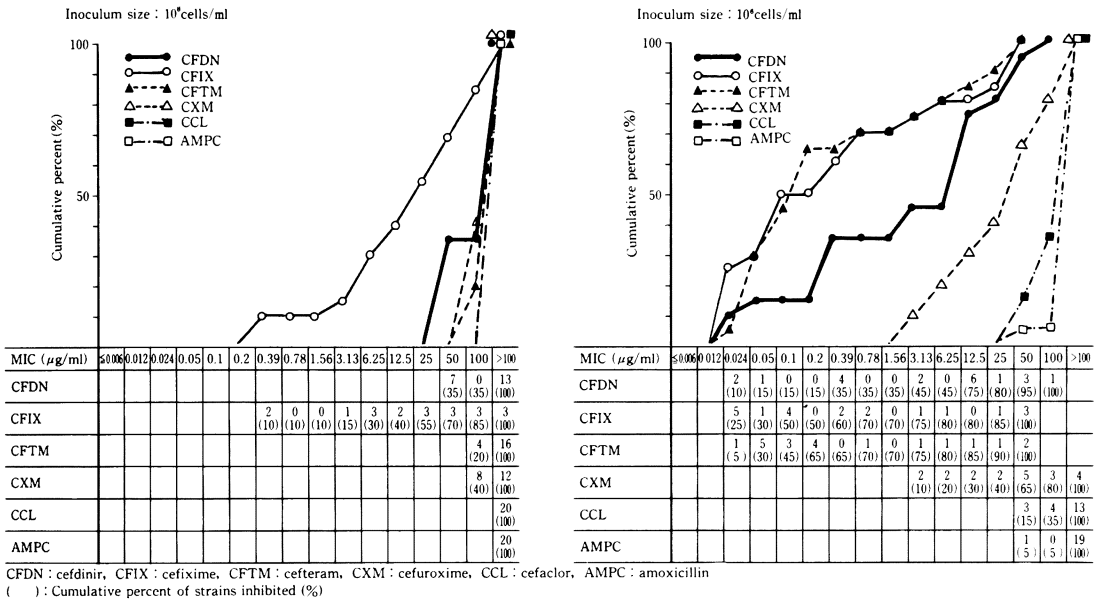


Fig. 16. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Morganella morganii*, 20 strains.

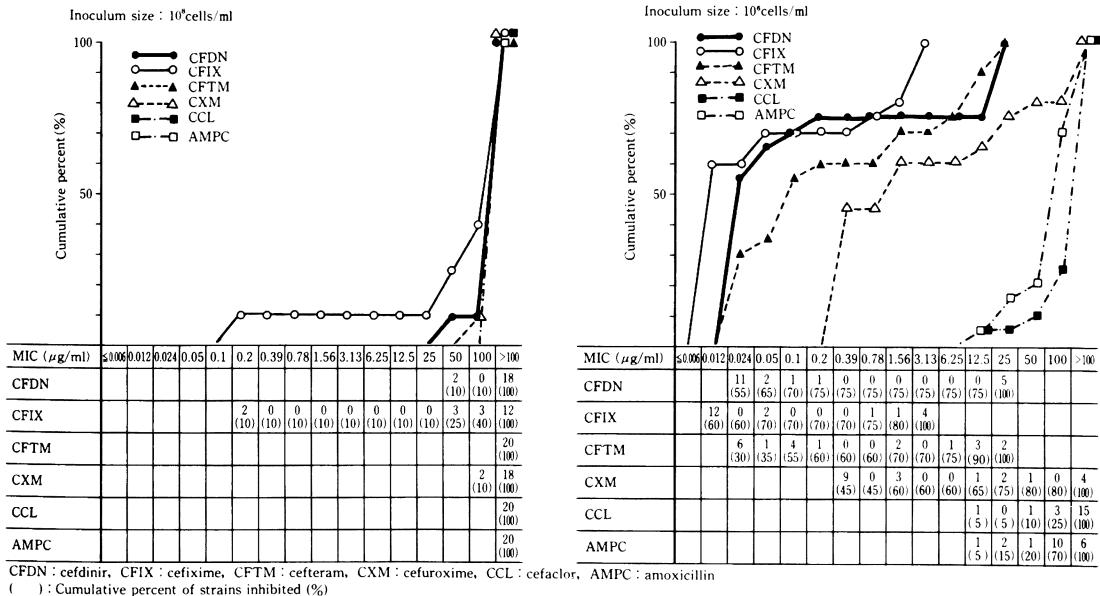


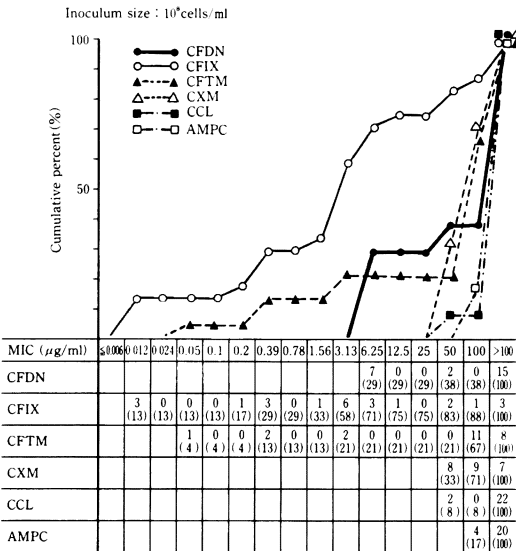
Fig. 17. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Providencia rettgeri*, 20 strains.

$\beta$ -Lactamase 産生 *N.gonorrhoeae* (PPNG, 33株) に対して $10^6$ cells/ml 接種でCFDNは $0.39\mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止し, CFIXより弱い, CFTM, CXM, CCL, AMPCより強かった。 $10^6$ cells/ml 接種で, CFDNは $0.05\mu\text{g/ml}$ の濃度で全株の発育を阻止した (Fig. 25)。

*B.fragilis* (23株) では, 6剤とも弱い抗菌力しかささないが, CFDNの抗菌力は $10^6$ cells/ml 接種において, CXMより弱い, CFIX, CFTM, CCL, AMPCより強かった (Fig.26)。

3. MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>80</sub>

Fig.27に $10^6$ cells/ml 接種時の22菌種, 670株に対する



CFDN: cefdinir, CFIX: cefixime, CFTM: cefteram, CXM: cefuroxime, CCL: cefactor, AMPC: amoxicillin  
( ): Cumulative percent of strains inhibited (%)

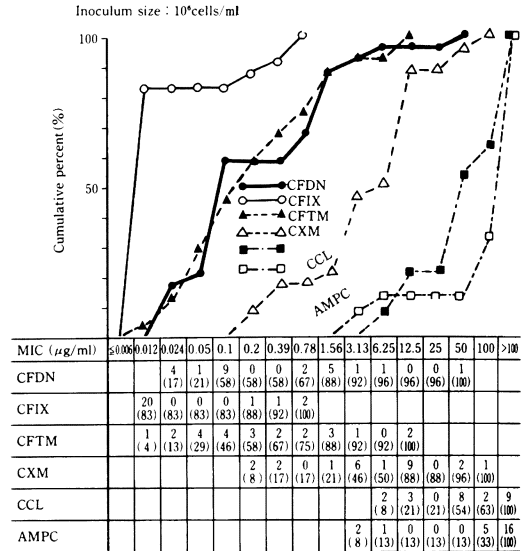
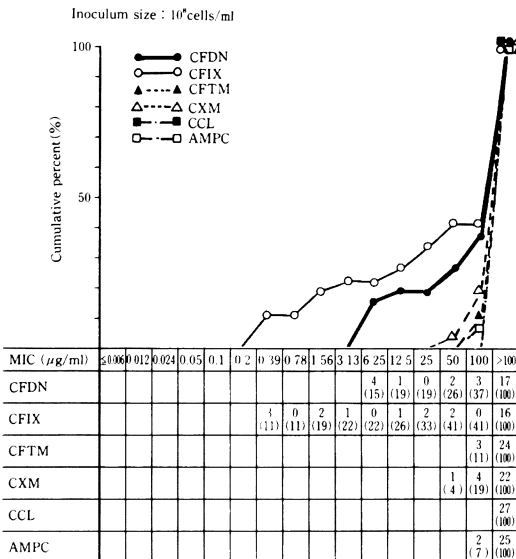


Fig. 18. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Providencia stuartii*, 24 strains.



CFDN: cefdinir, CFIX: cefixime, CFTM: cefteram, CXM: cefuroxime, CCL: cefactor, AMPC: amoxicillin  
( ): Cumulative percent of strains inhibited (%)

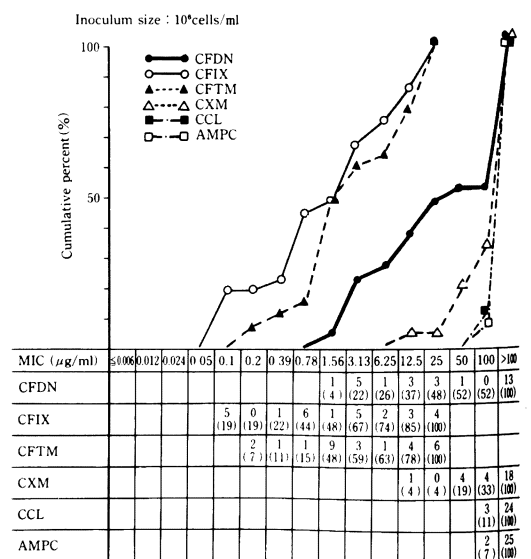


Fig. 19. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Serratia marcescens*, 27 strains.

MIC<sub>50</sub>とMIC<sub>80</sub>を示した。CFDNは*S.aureus*, *S.epidermidis*等のグラム陽性菌に対し、既存の経口セフェム剤より強い抗菌力を示し、かつ既存の経口セフェム剤に感受性の低い*E.faecalis*に対しても中等度の抗菌力を示した。一方、グラム陰性菌に対し、CFDNはCFIX, CFTMより若干劣るものの、CXM, CCL, AMPCより明らかに

強い抗菌力を示した。

4. 殺菌作用

CFDNの*K.pneumoniae*3K25に対する殺菌作用をCFIX, CFTM, CXM, CCL, AMPCと比較した(Fig. 28)。

CFDN (MIC : 0.2μg/ml) は2MIC, 1MIC, 1/2MIC

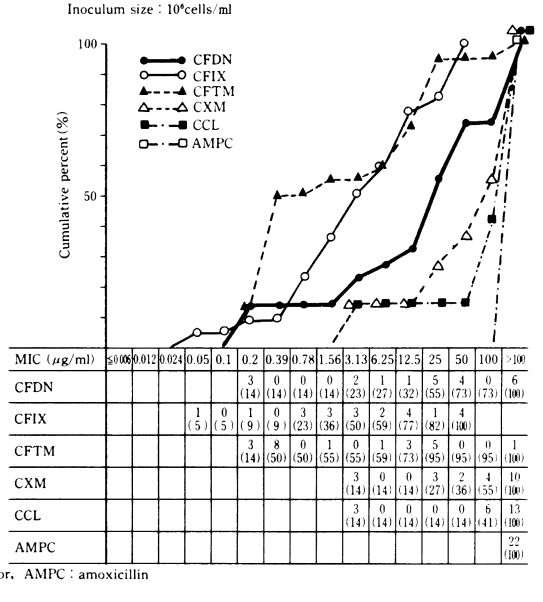
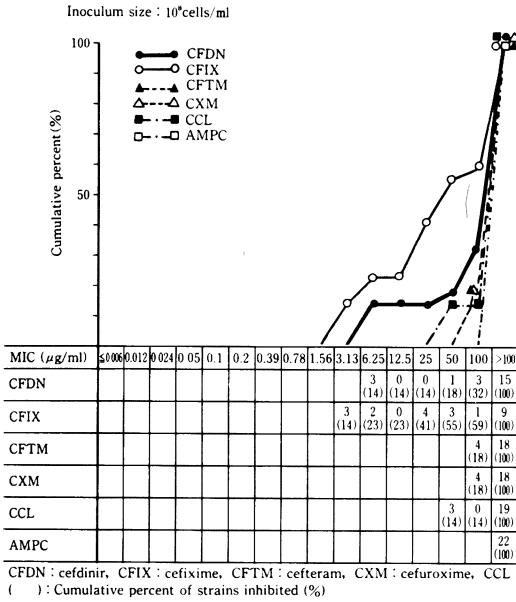


Fig. 20. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterobacter cloacae*, 22 strains.

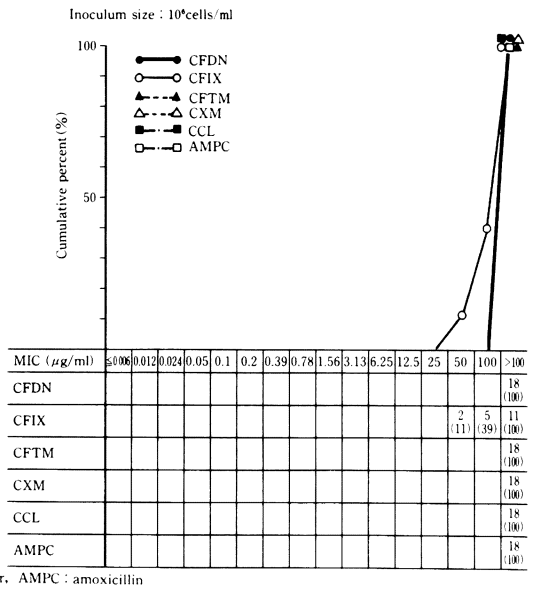
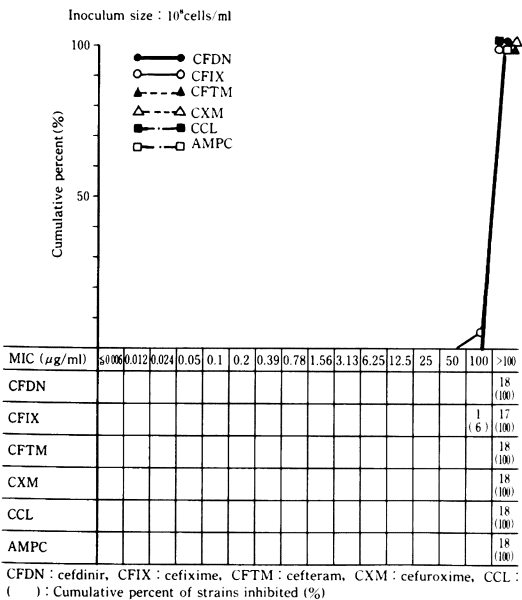


Fig. 21. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, 18 strains.

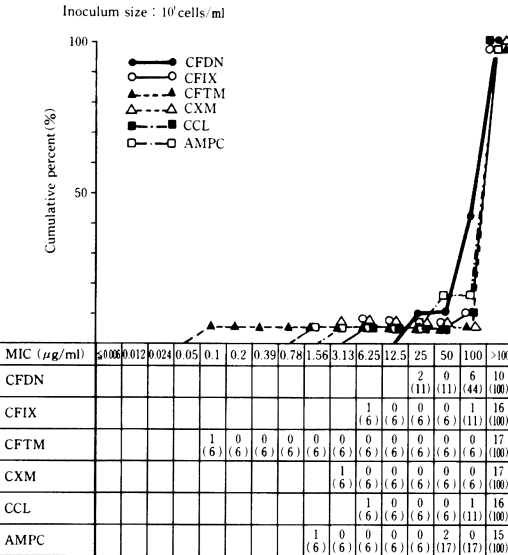
のいずれにおいても作用後3時間までは生菌数に変動がなく静菌の推移をみたが、それ以後は急速に菌数が減少した。0.2 $\mu\text{g/ml}$  (1MIC) 以下では6時間後より再増殖したが、0.39 $\mu\text{g/ml}$  (2MIC) では再増殖しなかった。

一方、対照の4剤CFIX (MIC: 0.1 $\mu\text{g/ml}$ ), CFTM (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ), CCL (MIC: 6.25 $\mu\text{g/ml}$ ), AMPC

(MIC: 200 $\mu\text{g/ml}$ ) では、2 MIC のみ弱い殺菌作用が認められるがいずれも再増殖が認められた。

5. 各種 $\beta$ -lactamase に対する安定性

Fig.29に示したとおり、各菌種の産生する各種 $\beta$ -lactamase に対しCFDNはCFIX, CFTMと同様に極めて安定であった。



CFDN: cefdinir, CFIX: cefixime, CFTM: ceftoram, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin  
( ): Cumulative percent of strains inhibited (%)

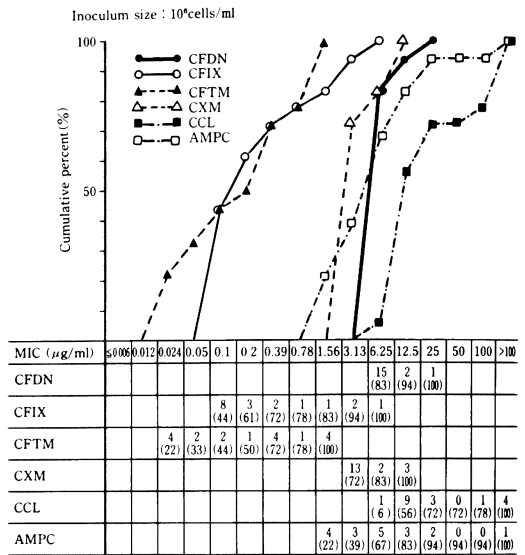
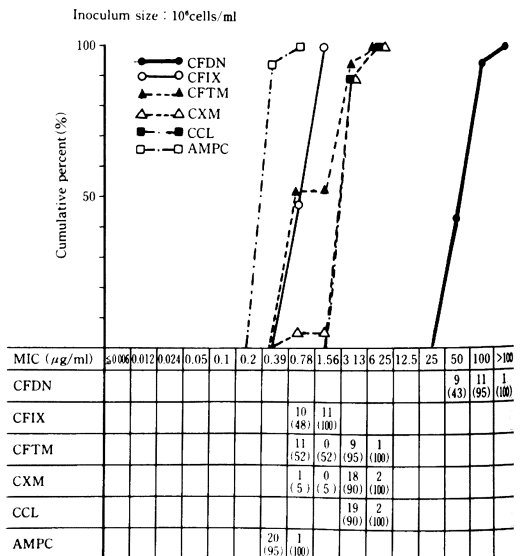
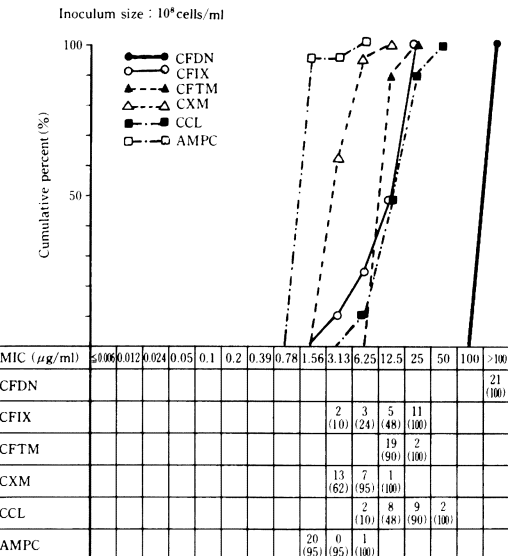


Fig. 22. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, 18 strains.



CFDN: cefdinir, CFIX: cefixime, CFTM: ceftoram, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin  
( ): Cumulative percent of strains inhibited (%)

Fig. 23. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Bordetella pertussis*, 21 strains.

6. マウス実験の全身感染における治療効果

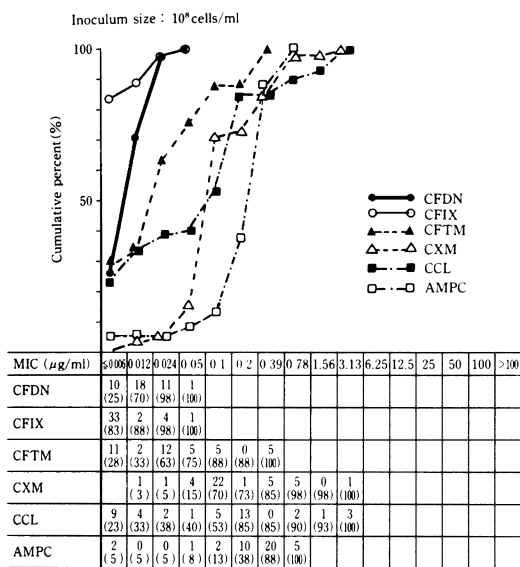
1) 単独感染

*S.aureus* TMS227 (methicillin 耐性 *S.aureus*), *S.aureus* Smith に対する CFDN の治療効果の成績を Table 3 に示した。

*S.aureus* TMS227 に対する CFDN の ED<sub>50</sub> は 0.49mg/

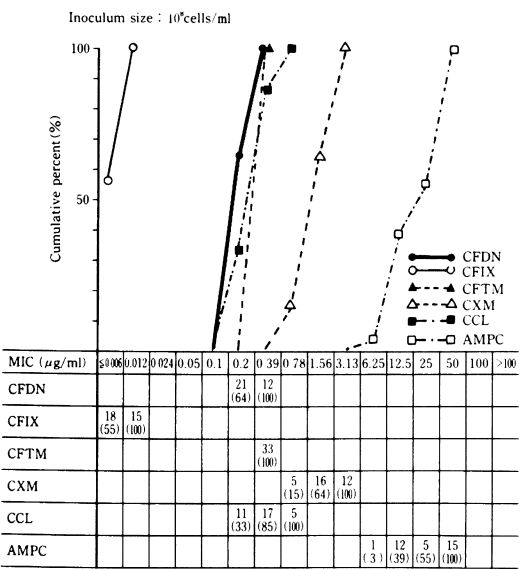
mouse を示し, AMPC より劣るものの CFIX, CFTM-PI, CXM-AX, CCL より優れた治療効果が認められた。

*S.aureus* Smith では CFDN の ED<sub>50</sub> は 0.49mg/mouse であり, AMPC より劣るものの CXM-AX と同程度で CFIX, CFTM-PI, CCL より優れた治療効果が認められ



CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CFTM : cefteram, CXM : cefuroxime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin  
( ) : Cumulative percent of strains inhibited (%)

Fig. 24. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* (non-PPNG), 40 strains.



CFDN : cefdinir, CFIX : cefixime, CFTM : cefteram, CXM : cefuroxime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin  
( ) : Cumulative percent of strains inhibited (%)

Fig. 25. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG), 33 strains.



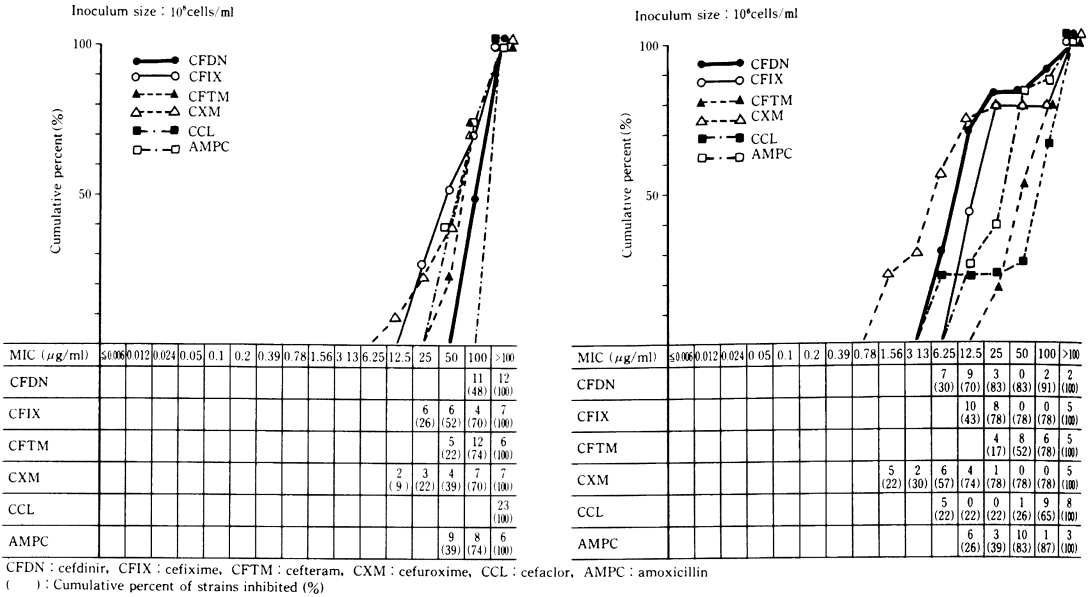


Fig. 26. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Bacteroides fragilis*, 23 strains.

た。  
 各種のβ-lactamaseを産生する *M.morganii* GN125, *E.coli*35, *P.vulgaris* GN76, *E.coli* ML1410RGN823, *K.pneumoniae* GN69, *P.vulgaris* 9 に対するCFDNの治療効果をTable 4に示した。

Richmond type I a のβ-lactamase産生菌の *M.morganii*GN125に対しCFDNのED<sub>50</sub>は0.99mg/mouseであり, CXM-AX, CCL, AMPCでは無効であった。

Richmond type のI b のβ-lactamase産生菌の *E.coli*35では, CFTM-PIのみED<sub>50</sub>が0.47mg/mouseを示し, CFDN, CFIX, CCL, AMPCは無効であった。

Richmond type のI c のβ-lactamase産生菌の *P.vulgaris* GN76に対し, CFIX, CFTM-PIのみ治療効果を示し, CFDN, CXM-AX, CCL, AMPCは無効であった。

Richmond type III のβ-lactamase産生菌 *E.coli*ML1410 RGN823に対し, CFIX, CFTM-PIのみ治療効果を示し, CFDN, CXM-AX, CCL, AMPCは無効であった。

Richmond type IV のβ-lactamase産生菌 *K.pneumoniae*GN69におけるCFDNのED<sub>50</sub>は1.57mg/mouseとCFTM-PIより若干治療効果が弱い, CFIX, CXM-AX, CCL, AMPCより優れた治療効果が認められた。

Richmond type V のβ-lactamase産生菌 *P.vulgaris* 9 に対し, CFIX, CFTM-PIのみ治療効果を示し,

CFDNはCXM-AX, CCL, AMPCと同様に無効であった。

2) 混合感染

*E.coli*C11と *B.fragilis*GM7004の混合感染におけるCFDNの治療効果をTable 5に示した。

CFDNのED<sub>50</sub>は2.5mg/mouseとなり他剤より効果は弱かった。

7. 実験的上行性尿路感染マウス

*E.coli* KU-3によるマウス尿路感染に対するCFDNの治療効果の成績をFig. 30に示した。

CFDNはAMPCより腎内生菌数を減少させるが, CFIX, CFTM-PI, CXM-AXより若干劣る成績であった。

8. マウス肺感染における治療効果

*K.pneumoniae*3K25による呼吸器感染に対するCFDNの治療効果をTable 6に示した。この感染系は経鼻感染により全身感染死させるモデルなので, 感染菌量は腹腔内感染におけるMLDの約50倍の菌量を用いている。

CFDNのED<sub>50</sub>は3.14mg/mouseであり, CXM-AX, CCL, AMPCより優れた治療効果を示した。

*S.pneumoniae*TMS3による肺感染に対する治療効果を肺内生菌数で比較した成績をFig.31に示した。

CFDNの治療効果はCFIX, CFTM-PI, CXM-AXと同程度であり, CCL, AMPCより優れた。

9. 白血球減少症マウスにおける感染治療効果

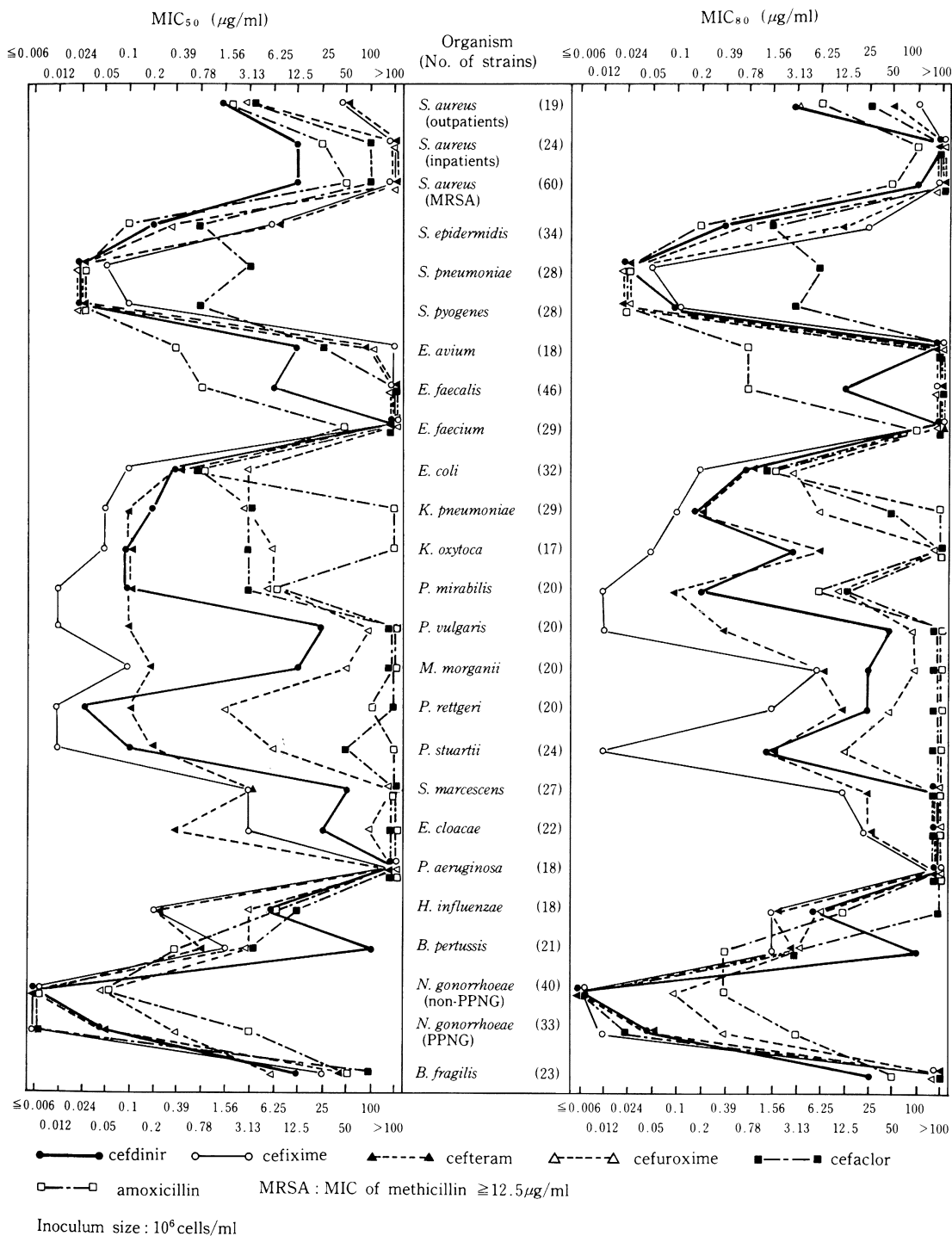


Fig. 27. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>80</sub> of cefdinir against clinical isolates.

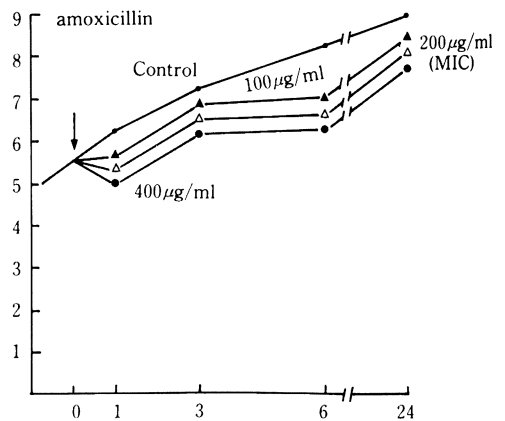
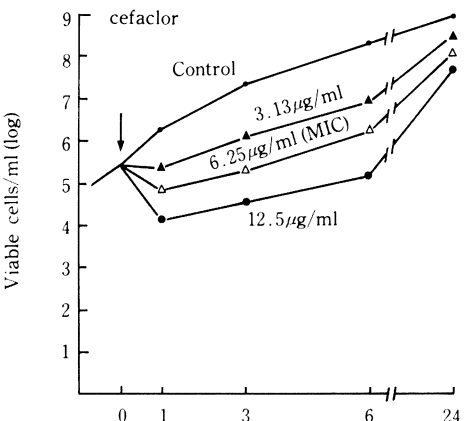
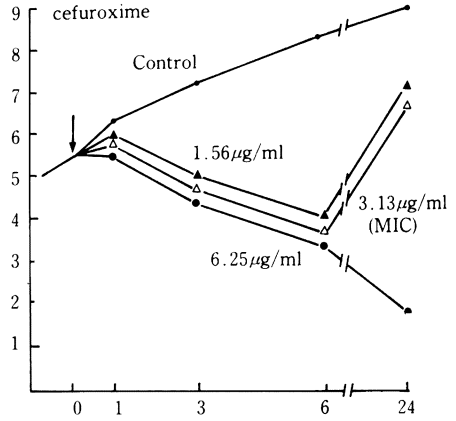
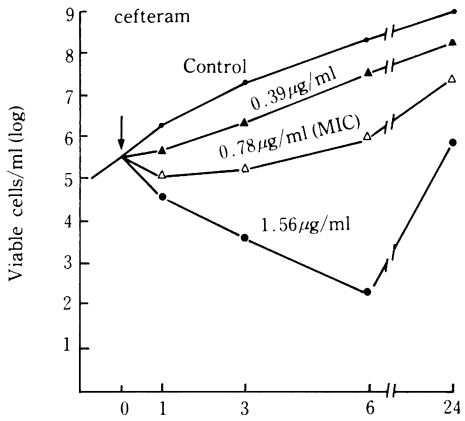
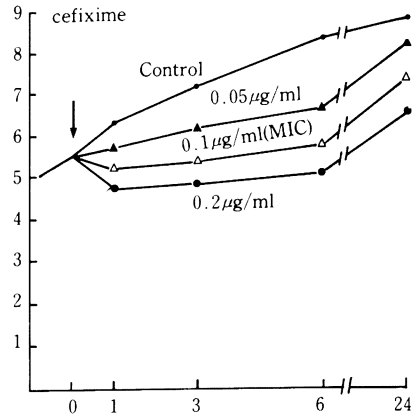
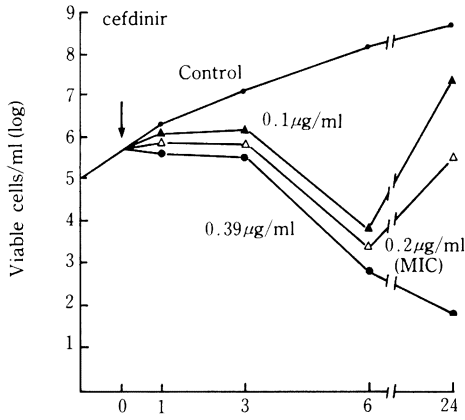


Fig. 28. Bactericidal activity of cefdinir, cefixime, ceftoram, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against *Klebsiella pneumoniae* 3K25.

白血球減少症マウスおよび正常マウスに同一菌量の *E. coli* C11を感染させた時の治療効果を比較検討した (Table 7)。

正常マウスでの *E. coli* 感染において、CFDN の治療効果は CXM-AX よりやや優れる傾向を示したが、他の 4 剤より劣った。一方、白血球減少症マウスでの感染において CFDN の治療効果は CFTM-PI, CXM-AX より優れ、CCL, AMPC より劣る傾向を示した。また、両マウスでの治療効果を比較すると、全薬剤とも正常マウスに比べ白血球減少症マウスでの治療効果 ( $ED_{50}$  値) は低下したが、CFDN は影響を受けにくく、CXM-AX, AMPC と同様わずか 2~3 倍の低下を示したにすぎなかった。しかし、他の 3 剤は大きく影響を受け、CCL で

10倍、CFIX, CFTM-PI で50倍の低下が認められた。しかし、 $ED_{50}$  で比較すると AMPC, CCL および CFDN, CFIX 等の順で効果を示した。

#### 10. マウス血清中濃度

CFDN, CFIX, CFTM-PI, CXM-AX, CCL, AMPC を 1 mg/mouse, 0.5mg/mouse それぞれ経口投与した時の血清中濃度の推移を Fig. 32 に示した。

1 mg/mouse 投与において、CFDN の  $C_{max}$  は30分で 4  $\mu\text{g/ml}$ , CFIX は1時間で 6  $\mu\text{g/ml}$ , CFTM-PI は30分で 20 $\mu\text{g/ml}$ , CXM-AX は30分で 18 $\mu\text{g/ml}$ , CCL は15分で 40 $\mu\text{g/ml}$ , AMPC では30分で 26 $\mu\text{g/ml}$  の値であった。

CFDN の  $C_{max}$  はいずれの投与量においても他剤よ

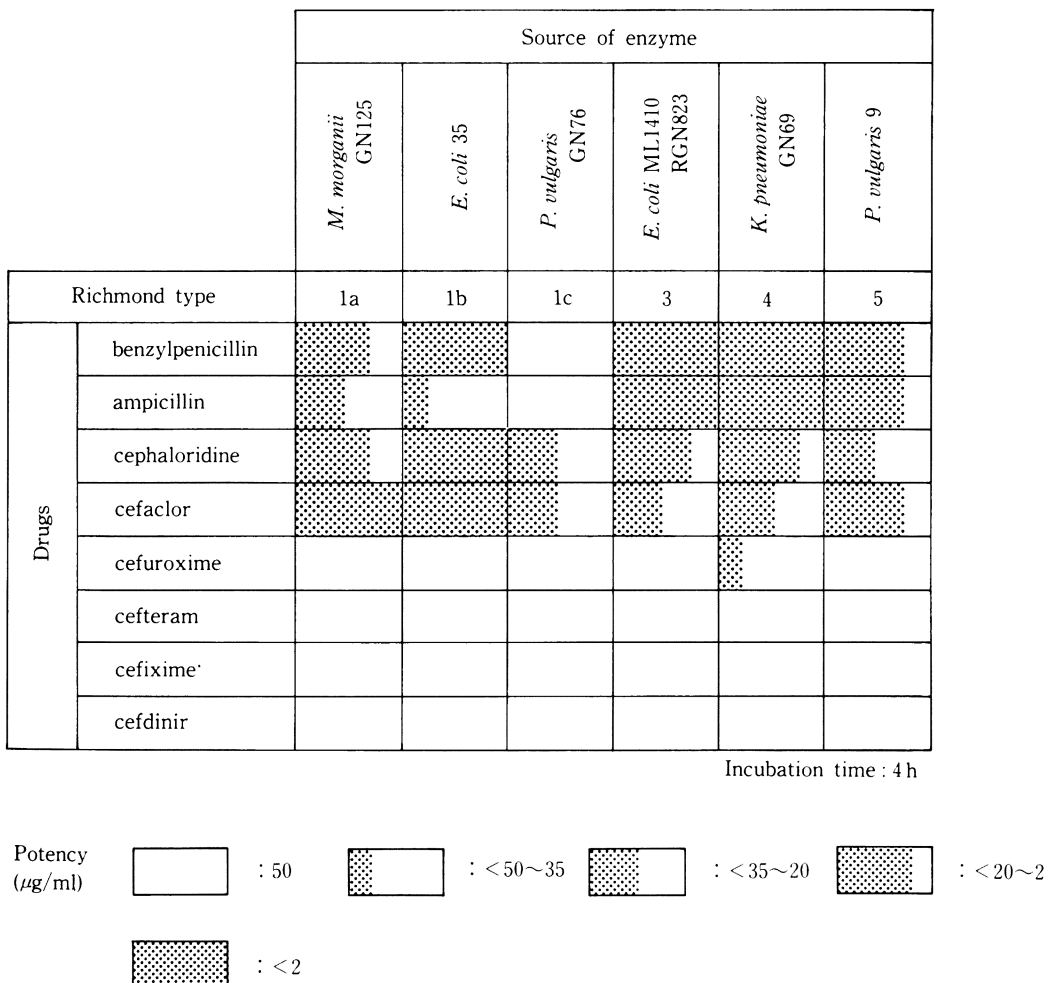


Fig. 29. Enzymatic stability of cefdinir and other antibiotics

り低い値を示した。

### 11. マウス腎および肺内濃度

CFDN, CFIX, CFTM-PI, CXM-AX, CCL, AMPC をそれぞれ 1 mg/mouse 経口投与した時のマウス腎および肺内濃度の成績を Table 8 に示した。

CFDN の腎および肺内濃度は、低い血清中濃度に相関し、他剤より低い傾向が認められた。

## III. 考 察

本報告は経口セファロsporin 剤として開発された CFDN の *in vitro*, *in vivo* の抗菌作用の特徴を CFIX, CFTM (CFTM-PI), CXM (CXM-AX), CCL, AMPC と比較した成績である。

CFDN はグラム陽性菌に強い抗菌活性を有する点が特徴で、特に methicillin 感受性の *S.aureus* および *S.epidermidis* に対し既存経口セフェム剤より強い活性を示した。さらに、既存経口セフェム剤に感受性を示さない *E.faecalis* に対し中等度の活性を示した。また CFDN は *P.aeruginosa* を除くグラム陰性菌に対しても CFIX, CFTM と同等かやや劣るものの、CXM, CCL, AMPC より明らかに優れ、特に、*E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *P.mirabilis*, *M.morganii*, *P.rettgeri*, *P.stuartii*

に対し強い抗菌力を示した。また  $\beta$ -lactamase 非産生 *N.gonorrhoeae* に対しても CFDN は強い抗菌力が認められた。

CFDN は *K.pneumoniae* 3K25 に対し対照剤に比べ明らかに強い殺菌力を示した。しかし、作用初期 3 時間後までは菌数に変化なく、3 時間以後に急速な殺菌効果がみられたことについては、他剤と異なるパターンとして注目された。他剤がこれらの濃度以上でも増殖しているため、薬剤濃度を増すことによりこのような静菌のパターンがみられるか否か、またはこの現象が CFDN に特徴的であるか否かは今後の検討が必要である。

CFDN は各種  $\beta$ -lactamase に対し、CFIX, CFTM と同様に極めて安定であった。

CFDN のマウス全身感染に対する治療効果は概してグラム陽性菌感染に対し CFIX, CFTM-PI, CXM-AX, CCL より優れ、グラム陰性菌感染に対し CFIX, CFTM-PI より劣るものの CXM-AX, CCL, AMPC より優れた。また、正常マウスおよび白血球減少症マウスにおける *E.coli* 感染に対する治療効果を比較した時、CFIX, CFTM-PI, CCL の治療効果は白血球減少症マウスで著しく低下したのに対し、CFDN と CXM-AX の治療効果の低下は比較的軽度であった。この事は本剤の優れた

Table 3. Protective effect of cefdinir and other antibiotics on experimental infection in mice

Organism	Challenge dose* (cfu/mouse, i.p.)	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)		ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>S. aureus</i> TMS 227 (MRSA)	3.8 × 10 <sup>8</sup> (1MLD)	cefdinir	>100	12.5	0.49 (0.30~0.79)
		cefixime	>100	50	5.0 (3.44~7.25)
		cefteram pivoxil	>100	100	>20
		cefuroxime axetil	>100	>100	20
		cefaclor	>100	>100	20
		amoxicillin	>100	0.39	0.19 (0.12~0.32)
<i>S. aureus</i> Smith	7.2 × 10 <sup>7</sup> (7.2 MLD)	cefdinir	0.78	0.39	0.49 (0.34~0.72)
		cefixime	50	12.5	2.5 (1.54~4.05)
		cefteram pivoxil	50	25	10.0
		cefuroxime axetil	1.56	1.56	0.49 (0.39~0.62)
		cefaclor	12.5	6.25	3.90 (2.90~5.20)
		amoxicillin	0.39	0.20	0.039

\* 5% mucin added

ED<sub>50</sub> : Van der Waerden method (95% confidence limit)

MLD : Minimum lethal dose

Administration : p.o., 1 h after infection

Mouse : ICR, 4 W, ♂. 19 ± 1g, 6 animals/group

Table 4. Protective effect of cefdinir and other antibiotics on experimental infection in mice

Organism Challenge dose* (cfu/mouse, i.p.)	Richmond type	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>M. morgani</i> GN125 2.5 × 10 <sup>8</sup> (5MLD)	I a	cefdinir	100	12.5	0.99 (0.67~1.46)
		cefixime	25	1.56	0.17
		cefteram pivoxil	6.25	0.1	0.26
		cefuroxime axetil	100	100	25.2
		cefaclor	>100	>100	>40
		amoxicillin	>100	>100	>40
<i>E. coli</i> 35 3.0 × 10 <sup>8</sup> (16MLD)	I b	cefdinir	50	12.5	20
		cefixime	>100	25	>40
		cefteram pivoxil	6.25	0.78	0.47 (0.33~0.66)
		cefuroxime axetil	50	25	>40
		cefaclor	>100	>100	>40
		amoxicillin	>100	>100	>40
<i>P. vulgaris</i> GN76 1.7 × 10 <sup>9</sup> (8.5MLD)	I c	cefdinir	50	0.78	20
		cefixime	0.78	≤0.05	0.37 (0.30~0.47)
		cefteram pivoxil	0.39	≤0.012	0.27 (0.16~0.42)
		cefuroxime axetil	>100	>100	>40
		cefaclor	>100	>100	>40
		amoxicillin	>100	>100	>40
<i>E. coli</i> ML1410RGN823 3.2 × 10 <sup>8</sup> (5MLD)	III	cefdinir	1.56	0.39	20
		cefixime	25	6.25	6.29 (4.70~8.40)
		cefteram pivoxil	100	12.5	3.15 (2.18~4.53)
		cefuroxime axetil	12.5	6.25	>40
		cefaclor	>100	1.56	>40
		amoxicillin	>100	>100	>40
<i>K. pneumoniae</i> GN69 2.4 × 10 <sup>9</sup> (1MLD)	IV	cefdinir	50	0.20	1.57 (1.17~2.10)
		cefixime	>100	0.78	4.30 (2.80~6.70)
		cefteram pivoxil	100	0.78	0.62 (0.40~0.96)
		cefuroxime axetil	100	6.25	>40
		cefaclor	>100	>100	>40
		amoxicillin	>100	>100	>40
<i>P. vulgaris</i> 9 6.3 × 10 <sup>8</sup> (16MLD)	V	cefdinir	50	50	>40
		cefixime	>100	0.78	4.30 (2.80~6.70)
		cefteram pivoxil	>100	1.56	6.30 (4.70~8.40)
		cefuroxime axetil	>100	>100	>40
		cefaclor	>100	25	>40
		amoxicillin	>100	>100	>40

\* 5% mucin added

ED<sub>50</sub> : Van der Waerden method (95% confidence limit)

MLD : Minimum lethal dose

Administration : p.o., 1 h after infection

Mouse : ICR, 4 W, ♂, 19 ± 1g, 6 animals/group

Table 5. Protective effect of cefdinir and other antibiotics in mice infected simultaneously with *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis*

Organism Challenge dose* (cfu/mouse, i.p.)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				ED <sub>50</sub> (mg/mouse)	
		<i>E. coli</i> C11 10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>		<i>B. fragilis</i> GM7004 10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>			
<i>E. coli</i> C11 1.0 × 10 <sup>7</sup> (10MLD)	<i>B. fragilis</i> GM7004 3 × 10 <sup>7</sup> (0.006MLD)	cefdinir	12.5	0.05	>100	>100	2.50 (1.54~4.05)
		cefixime	6.25	0.10	>100	>100	0.62 (0.35~1.10)
		cefteram pivoxil	12.5	0.20	>100	>100	0.62 (0.35~1.10)
		cefuroxime axetil	12.5	0.05	>100	>100	0.99 (0.67~1.46)
		cefaclor	12.5	0.78	>100	>100	0.15 (0.09~0.25)
		amoxicillin	25	0.78	>100	>100	0.78 (0.46~1.34)

\* 5% mucin added

ED<sub>50</sub> : Van der Waerden method (95% confidence limit)

MLD : Minimum lethal dose

Administration : p.o. 1 h after infection

Mouse : ICR, 4 W, ♂, 19 ± 1g, 6 animals/group

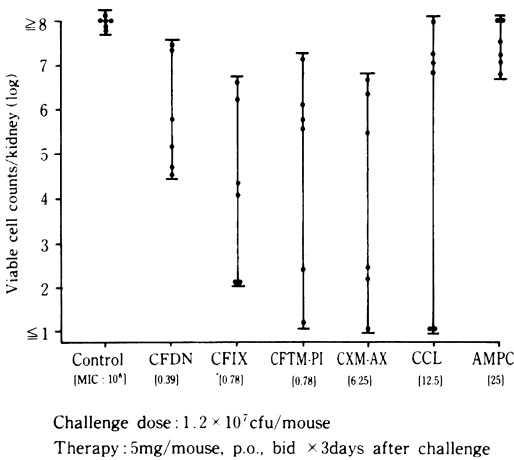


Fig. 30. Therapeutic effect of CFDN and other antibiotics on experimental urinary tract infection due to *Escherichia coli* KU-3 in mice.

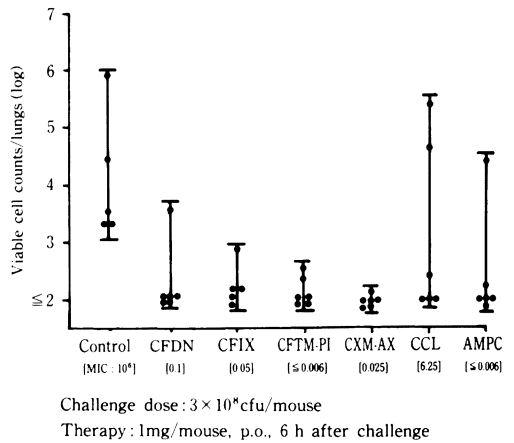


Fig. 31. Therapeutic effect of CFDN and other antibiotics on viable cells in lungs of mice intranasally infected with *Streptococcus pneumoniae* TMS3.

抗菌力に加え、強い殺菌力が反映したものと考えられる。しかし、CFDN の *in vitro* 抗菌力と治療効果 (ED<sub>50</sub>) との関係を対照剤と比較すると *S. aureus* TMS227, *M. organii* GN125感染を除き、概して強い抗菌力にもかかわらず、比較的大きい ED<sub>50</sub> 値を示す傾向がみられた。また、マウス呼吸器感染および尿路感染における治療効果においても同様の傾向が認められた。これは本剤のマウス経口投与後の血清中濃度、肺および腎内濃度が低いためと推定される。

本剤の経口吸収性は動物種によって大きな差異がある

ことが報告されている<sup>8)</sup>。従って、本剤の感染治療効果はヒトと経口吸収パターンが類似した動物で検討される必要があると考えられる。

文 献

1) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, TAKAYA T, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. *J. Antibiot.* 41: 1873~1887, 1988

Table 6. Protective effect of cefdinir and other antibiotics on experimental infection in mice intranasally infected with *Klebsiella pneumoniae* 3K25

Organism Challenge dose* (cfu/mouse)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>K. pneumoniae</i> 3K25 9.0×10 <sup>8</sup> (50MLD)	cefdinir	>100	0.20	3.14 (2.17~4.57)
	cefixime	100	0.39	1.57 (0.97~2.55)
	cefteram pivoxil	100	0.78	2.50 (1.65~3.77)
	cefuroxime axetil	>100	3.13	10.0
	cefaclor	>100	1.56	7.93 (6.30~10.0)
	amoxicillin	>100	>100	20

\* Intranasal infection : 50 $\mu\text{l}$ ED<sub>50</sub> : Van der Waerden method (95% confidence limit)MLD : Minimum lethal dose (1×10<sup>7</sup>, i.p. challenge)

Administration : p.o., 6 h after infection

Mouse : ICR, 4 W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

Table 7. Comparative protective effect of cefdinir and other antibiotics on experimental infection in normal and neutropenic mice

Organism Challenge dose* (cfu/mouse, i.p.)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (mg/mouse)	
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	normal mice	neutropenic mice**
<i>E. coli</i> C11 1.0×10 <sup>7</sup> (100MLD)	cefdinir	12.5	0.05	0.62 (0.36~1.05)	1.57 (0.93~2.66)
	cefixime	6.25	0.1	0.04 (0.03~0.06)	1.98 (1.36~2.88)
	cefteram pivoxil	12.5	0.20	0.05 (0.03~0.06)	2.50 (1.47~4.23)
	cefuroxime axetil	12.5	0.05	1.25 (0.73~2.13)	2.50 (1.50~4.14)
	cefaclor	12.5	0.78	0.06 (0.05~0.07)	0.62 (0.40~0.96)
	amoxicillin	25	0.78	0.15	0.39 (0.25~0.61)

\* 5% mucin added

\*\* cyclophosphamide(250mg/kg), i.p., 4 days before infection

ED<sub>50</sub> : Van der Waerden method(95% confidence limit)MLD : Minimum lethal dose (normal mice 1×10<sup>6</sup> cfu/mouse, neutropenic mice 4.8×10<sup>5</sup> cfu/mouse)

Administration : p.o., 1 h after infection

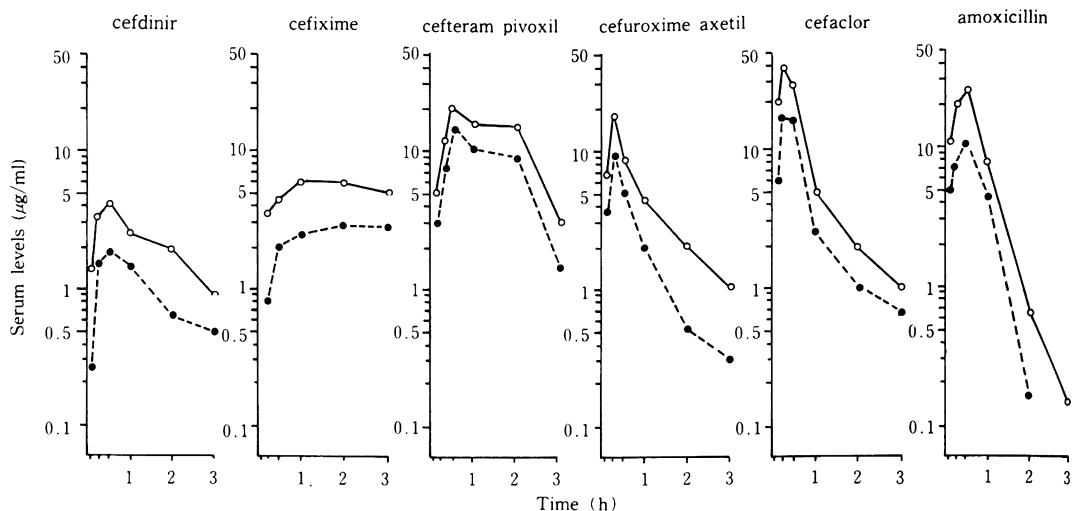
Mouse : ICR, 4 W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

- 2) MINE Y, YOKOTA Y, WAKAI Y, KAMIMURA T, TAWARA S, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, KUWAHARA S : *In vivo* antibacterial activity of FK482, a new orally, active cephalosporin. J. Antibiot. 41 : 1888~1895, 1988
- 3) 五島瑛智子, 池田文昭, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾 : 新経口 cephalosporin 剤, cefixime (CFIX) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用. Chemother-

apy 33 (S-6) : 29~45, 1985

- 4) 五島瑛智子, 小川正俊, 辻 明良, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新経口 cephem 系抗生物質 T-2588 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用. Chemotherapy 34 (S-2) : 13~23, 1986
- 5) 五島瑛智子, 辻 明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾, 武田憲三, 増田順一, 田口邦夫, 遼 彦二, 奥村和夫 : Cefuroxime axetil (CXM-AX) の細菌





Mouse: ICR, 4W, ♂, 19 ± 1g, 8 animals/group

Administration: p.o., ●-----● 0.5 mg/mouse, ○-----○ 1 mg/mouse

Fig. 32. Serum level in mice.

Table 8. Kidney and lung levels of cefdinir and other antibiotics after oral dosing in mice

Drug	Kidney levels (µg/g)				Lung levels (µg/g)			
	0.5	1	2	3h	0.5	1	2	3h
Cefdinir	2.0	0.8	0.26	0.1	0.68	0.3	0.3	0.07
Cefixime	0.46	0.53	0.7	0.64	0.92	1.15	1.8	1.08
Ceftoram pivoxil	6.0	7.5	2.5	2.4	2.7	3.5	2.8	0.5
Cefuroxime axetil	55	34	9.5	5.5	11.14	8.37	3.71	2.97
Cefaclor	9.8	5.5	2.16	1.23	1.6	0.36	0.7	<0.25
Amoxicillin	16.5	12	3.8	2.8	4.33	2.69	1.34	0.54

Administration: p.o., 1 mg/mouse

Mouse: ICR, 4 W, ♂, 19 ± 1g, 5 animals/group

学的評価。Chemotherapy 34 (S-5): 20~32, 1986

- 6) 五島瑳智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 吉田 勇, 桑原 章吾: 新経口 cephalosporin 剤 cefaclor (CCL) と cephalixin の抗菌作用の比較。Chemotherapy 27 (S-7): 1~13, 1979
- 7) 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

- 8) SAKAMOTO H, HIROSE T, NAKAMOTO S, HATANO K, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, MINE Y, KUWAHARA S: Pharmacokinetics of FK482, a new orally active cephalosporin, in animals. J. Antibiot. 41: 1896~1905, 1988

## IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF CEFDINIR, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143, Japan

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin, were studied and compared with those of cefixime (CFIX), ceftem pivoxil (CFTM-PI, *in vitro* : CFTM), cefuroxime axetil (CXM-AX, *in vitro*: CXM), cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC).

1. CFDN had potent activity against Gram-positive organisms, such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, etc., and moderately potent activity against methicillin-resistant *S. aureus* and *Enterococcus faecalis* resistant to other oral cephalosporins. Against Gram-negative organisms, the activity of CFDN was slightly inferior to that of CFIX and CFTM, and superior to that of CXM, CCL and AMPC.

2. The bactericidal activity of CFDN against *Klebsiella pneumoniae* 3K25 was superior to that of the comparative drugs. Furthermore, the drug was bactericidal at sub-MIC levels.

3. CFDN, like CFIX and CFTM, was extremely stable to various types of  $\beta$ -lactamase.

4. In mice infected experimentally with Gram-positive organisms, the therapeutic effect of CFDN was superior to that of CFIX, CFTM-PI, CXM-AX and CCL. In mice infected experimentally with Gram-negative organisms, it was also superior to that of CXM-AX, CCL and AMPC, but inferior to that of CFIX and CFTM-PI. In neutropenic mice, the therapeutic effect of CFDN was almost the same as that in normal mice.

5. The serum, lung and kidney levels of CFDN in mice were lower than those of the comparative drugs.