

## 経口用セフェム系抗生物質 Cefdinir の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について

西野武志・波多野和男・岩尾英治  
京都薬科大学微生物学教室\*

新しい経口用セフェム系抗生物質 cefdinir (CFDN) はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、且つ強い抗菌力を示した。特に、メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli* および *Acinetobacter calcoaceticus* に対し、CFDN は cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM) および cefpodoxime (CPDX) より強い抗菌力を示した。*Streptococcus pneumoniae* に対し、CFDN は CPDX と同等、CFIX, CCL および CXM より優れ、*Klebsiella pneumoniae* および *Proteus mirabilis* に対し、CFIX より劣るが CPDX と同等で CCL および CXM より強い抗菌力を示した。さらに、CFDN の抗菌力が CFIX および CPDX より劣るが、CCL および CXM より優れる菌種のうち、CFDN は *Haemophilus influenzae* に強い抗菌力を示し、*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* および *Providencia rettgeri* には中等度の活性を示した。

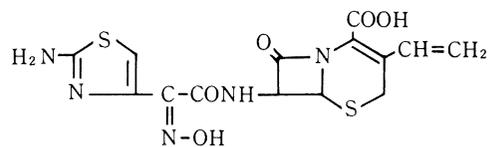
CFDN は *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対して dose response のある殺菌作用を示した。

マウスおよびウサギを用いて血中および組織内濃度について検討を行ったところ、マウスでは血漿および肺、肝、腎のいずれの組織においても CFDN は対照薬の CCL, CFIX, cefuroxime-axetil (CXM-AX), cefpodoxime-proxetil (CPDX-PR) よりも低値を示したが、ウサギでは CCL や cephalexin (CEX) とほぼ同様の血清中濃度の推移を示した。

*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli* および *K. pneumoniae* による各種のマウス実験的感染症に対しては、全般的に本剤の良好な MIC を反映した治療効果が得られなかったが、これはマウスにおける本剤の吸収性が対照薬より劣る為であり、吸収性の良好なウサギにおける *S. aureus* による上行性尿路感染症に対しては、対照薬の CEX や CCL に比べて、極めて良好な治療効果を示した。

**Key words** : Cefdinir, MIC, 殺菌作用, 経口吸収性, 実験感染治療効果

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会で合成された経口用セフェム系抗生物質である。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、分子式  $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ 、分子量 395.42 の白色ないし帯褐色の結晶性の粉末であり、その構造式を、Fig. 1 に示した。本物質はグラム陽性菌、グラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、特にメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌に強い抗菌力を示す。また、既存経口セフェム剤に感受性の低いメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) および *Enterococcus faecalis* に対し、本剤は中等度の抗菌力を有し、さらに、各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に安定であると言われてい



(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

Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

る<sup>1)</sup>。

今回、私どもは CFDN の *in vitro* と *in vivo* 抗菌力および体内動態について cefixime, cefaclor, cefpodoxime proxetil (cefpodoxime), cefuroxime axetil (cefuroxime) および

amoxicillin と比較したので報告する。

## I. 実験材料および実験方法

### 1. 使用菌株および使用薬物

菌株は、教室保存の標準株および1978年から1987年に臨床より分離された、メチシリン感受性 *S.aureus* 40株、メチシリン耐性 *S.aureus* 41株、*S.epidermidis* 41株、*S.pyogenes* 33株、*E.faecalis* 30株、*Enterococcus faecium* 30株、*Enterococcus avium* 14株、*S.pneumoniae* 37株、*Haemophilus influenzae* 31株、*Branhamella catarrhalis* 20株、*Escherichia coli* 44株、*Klebsiella pneumoniae* 42株、*Enterobacter cloacae* 29株、*Enterobacter aerogenes* 34株、*Serratia marcescens* 44株、*Proteus vulgaris* 41株、*Proteus mirabilis* 29株、*Morganella morganii* 28株、*Providencia rettgeri* 17株および *Acinetobacter calcoaceticus* 74株を用いた。また、使用した薬物は、いずれも力価の明らかな CFDN, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefpodoxime (CPDX), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), cefuroxime (CXM), cefuroxime axetil (CXM-AX), amoxicillin (AMPC) および cephalixin (CEX) を用いた。

### 2. 感受性測定法

前培養に Trypto soya broth (TSB; ニッスイ), 測定用に Heart infusion agar (HIA; Difco) を用い、日本化学療法学会感受性測定法<sup>2)</sup>に準じた方法で行った。なお、*Streptococcus* 属は10%脱繊維馬血液を、*H.influenzae* は5% Bacto-Filde's enrichment (Difco) を含んだ HIA を、*Neisseria* 属は10%脱繊維馬血液を含んだ Mueller Hinton agar (MHA; Difco) を用いた。

### 3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地種類 (HIA, Brain heart infusion agar (BHIA; ニッスイ), Trypto soya agar (TSA; ニッスイ), Neutrient agar (NA; ニッスイ), Sensitivity test agar (STA; ニッスイ)), 培地 pH (5.5, 7.0, 8.5), 接種菌量 ( $10^5$ ,  $10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^8$  cells/ml) および馬血清添加 (0, 10, 25%) の影響について、*S.aureus*, *E.coli* および *K.pneumoniae* の各々 7 株を被検菌として、日本化学療法学会感受性測定法<sup>2)</sup>に準じて検討を行った。

### 4. 殺菌作用

TSB で前培養した *S.aureus* 209-P JC, *E.coli* NIHJ JC-2, *K.pneumoniae* KC-1 および 5% 馬血清を含んだ TSB で前培養した *S.pyogenes* C-203 を同新鮮培地に接種し、37°C で振とう培養し、菌数が  $1 \times 10^6$  cells/ml になった時、所定の濃度になるように薬物を添加し、以後 37°C で培養を続け、各薬物添加 4 時間までの生菌数を常法に従い測定した。

### 5. マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

*S.aureus* Smith, *E.coli* KC-14, *E.coli* 33 および *K.pneumoniae* KC-1 は、いずれも Neutrient broth (NB; ニッスイ) で 37°C 18 時間培養後、同培地で希釈し、6% hog gastric mucin と等量混合した。また、*S.pneumoniae* type III および *S.pyogenes* C-203 は TSA で 37°C 18 時間培養し、生理食塩水に懸濁した。この菌液の 0.5 ml を 1 群 10 匹の ddy 系雄性マウス (体重  $20 \pm 1$  g) の腹腔内に接種し、感染を惹起させた。治療は感染 2 時間後に各薬物の 0.5% sodium carboxymethyl cellulose 懸濁液の 0.25 ml を 1 回経口投与することによって行った。判定は、感染 7 日後のマウスの生存率より、Probit 法<sup>3)</sup>により ED<sub>50</sub> 値を算出した。

### 6. マウス実験的上行性尿路感染症に対する治療効果

*E.coli* KC-14 を NB で 37°C, 18 時間培養後、同培地で希釈し、既報<sup>4)</sup>のように膀胱に接種し、腎盂腎炎を惹起させた。菌接種 4 時間後に各薬物を 1 回経口投与し、24 時間後、腎臓を無菌的に摘出した。そしてこの腎臓を homogenize した後、生菌数を常法に従い測定した。なお、1 群 5 匹の ddy 系雌マウス (体重  $20 \pm 2$  g) を用いた。

### 7. マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果

*K.pneumoniae* DT-S を NA で 37°C, 18 時間培養後 NB に懸濁し、nebulizer を用い噴霧吸入感染させた<sup>5)</sup>。噴霧終了 15 時間後に各薬物を 1 回経口投与し、以後経時的に肺を無菌摘出した。これを homogenize した後、生菌数を常法に従い測定した。なお、1 群 5 匹の ddy 系雌マウス (体重  $20 \pm 2$  g) を用いた。

### 8. マウス血漿中濃度、臓器内濃度および尿中回収率

各薬物の 20 mg/kg (CPDX-PR および CXM-AX は、CPDX および CXM 力価として 20 mg/kg) を経口投与し、投与 15 分、30 分、1 時間、2 時間後の血漿および各臓器を (1 群 5 匹) また、投与後 6 時間までの尿を (1 群 10 匹) 採取した。薬物濃度は、CFDN では培地に Antibiotic medium 1 (Difco) を用い検定菌に *Providencia stuartii* ATCC 43665 および *P.stuartii* ATCC 43664 を、CCL では培地に MHA を検定菌に *Micrococcus luteus* ATCC 9431 を、CFIX では NA を培地に *E.coli* ATCC 39188 を検定菌に、CPDX および CXM では、クエン酸ナトリウム培地を用い *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層ペーパーディスク法により測定した。

### 9. ウサギ血清中濃度および尿中回収率

各薬物の 20 mg/kg を経口投与し、投与後 6 時間までの血清を経時的に採取した。また、投与後 24 時間までの尿を採取した。薬物濃度の測定は CFDN および CCL では前述の通り、また、CEX ではクエン酸ナトリウム培地を用い *B.subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層ペー

パーディスク法により測定した。

10. ウサギ実験の上行性尿路感染症に対する治療効果  
ウサギ (日本白色在来種, 雄性, 体重2.0~2.3kg, 1群5匹) を pentobarbital-Na で麻酔し (30mg/kg), 開腹後, 左輸尿管から上行性に, BHIA で37°C, 18時間培養した *S.aureus* 2492 を滅菌生理食塩水に懸濁した菌液を 0.2ml 注入した ( $4.0 \times 10^8$  cells)。注入後輸尿管を結紮し, 切開部を縫合した。薬物としては CFDN, CCL および CEX を用い, 治療は感染24時間後から1日2回2日間, 5mg/kg を計4回を経口投与した。感染3日後に感染左腎, 正常右腎, 腎盂尿, 膀胱尿および膀胱組織を無菌的に摘出し, homogenize した後, 生菌数を常法に従い測定した。

## II. 実験結果

### 1. 抗菌スペクトル

CFDN の抗菌スペクトルの結果を Table 1~4 に示した。CFDN はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し, 特に *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* に対して優れた抗菌力を示し

た。すなわち,  $10^8$  cells/ml 接種では CFDN は *S.aureus* に対して  $0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  の抗菌力を示し, AMPC とほぼ同程度の抗菌力であり, CFIX, CCL, CPDX, CXM よりも優れていた。一方, *S.pyogenes* に対しては CPDX, CXM, AMPC と同様  $\leq 0.006 \sim 0.012 \mu\text{g/ml}$  の抗菌力を示し, CFIX, CCL よりも優れていた。*S.pneumoniae* に対しては  $0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$  の抗菌力を示し, CFIX, CCL よりも優れていた。しかし, *E.faecalis*, viridans group *Streptococcus* に対してはあまり良好な抗菌力を示さなかった。グラム陰性菌に対しては, *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis* に対して CFDN は CFIX, CPDX と同様  $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$  の優れた抗菌力を示し, *H.influenzae*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* などにも強い抗菌力を示した。さらに接種菌量が  $10^6$  cells/ml の場合, CFDN は CCL に感受性の低い indole 陽性 *Proteus* にも抗菌力を示した。

### 2. 臨床分離株に対する感受性分布

各種臨床分離株の CFDN に対する感受性分布と累積分布を Fig. 2~21 に示した。

#### a) メチシリン感受性 *S.aureus* (MSSA)

Table 1. Antibacterial spectrum of Gram-positive bacteria ( $10^8$  cells/ml)

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	CFDN	CFIX	CCL	CPDX	CXM	AMPC
<i>S.aureus</i> 209-P JC	0.2	25	1.56	3.13	1.56	0.2
<i>S.aureus</i> Smith	0.39	25	1.56	3.13	1.56	0.2
<i>S.aureus</i> Terajima	0.39	25	12.5	6.25	1.56	0.78
<i>S.aureus</i> Neumann	0.39	25	3.13	3.13	1.56	0.2
<i>S.aureus</i> E-46	0.2	12.5	1.56	3.13	0.78	0.2
<i>S.aureus</i> No.80	0.2	12.5	3.13	3.13	1.56	>100
<i>S.epidermidis</i>	3.13	>100	1.56	12.5	12.5	0.78
<i>S.pyogenes</i> S-23*	0.012	0.1	0.1	0.012	0.012	0.025
<i>S.pyogenes</i> Cook*	0.025	0.2	0.2	0.012	0.025	0.025
<i>S.pyogenes</i> C-203*	0.012	0.1	0.1	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>E.faecalis</i> *	100	>100	50	>100	>100	1.56
Viridans group <i>Streptococcus</i> *	100	>100	50	>100	>100	1.56
<i>S.pneumoniae</i> type I*	0.1	0.39	0.78	0.025	$\leq 0.006$	0.025
<i>S.pneumoniae</i> type II*	0.1	0.1	0.78	0.025	0.025	0.025
<i>S.pneumoniae</i> type III*	0.05	0.2	0.78	0.025	0.012	0.025
<i>C.diphtheriae</i> *	0.39	50	0.78	3.13	1.56	0.39
<i>C.diphtheriae</i> Toronto*	0.025	1.56	0.39	0.39	0.05	0.025
<i>M.luteus</i> ATCC 9341	0.05	1.56	0.025	0.1	0.2	$\leq 0.006$
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	0.2	50	0.1	0.39	0.2	0.1
<i>B.anthraxis</i>	1.56	>100	0.39	25	25	0.05

Medium : heart infusion agar

\* Supplemented with 10% horse blood

Table 2. Antibacterial spectrum of Gram-negative bacteria (10<sup>8</sup> cells/ml)

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	CFDN	CFIX	CCL	CPDX	CXM	AMPC
<i>N.gonorrhoeae</i> **	0.025	0.012	0.39	0.012	0.05	0.1
<i>N.meningitidis</i> **	0.012	0.012	0.78	0.012	0.025	0.1
<i>H.influenzae</i> ATCC10211*	0.2	0.05	1.56	0.05	0.39	1.56
<i>E.coli</i> NIH JC-2	0.39	0.78	12.5	0.78	6.25	12.5
<i>E.coli</i> NIH	0.39	0.78	6.25	0.78	1.56	6.25
<i>E.coli</i> K-12	0.2	0.39	6.25	0.39	1.56	6.25
<i>E.coli</i> KC-14	0.2	0.39	6.25	0.39	3.13	6.25
<i>C.freundii</i> NIH 10018-68	>100	>100	>100	>100	100	>100
<i>S.typhi</i> T-287	0.05	0.05	0.39	0.05	0.78	0.39
<i>S.typhi</i> 0-901	0.05	0.012	0.39	0.05	0.39	0.39
<i>S.paratyphi</i> A	0.1	0.05	1.56	0.1	0.78	0.78
<i>S.paratyphi</i> B	0.1	0.05	0.78	0.1	1.56	0.78
<i>S.enteritidis</i>	0.2	0.39	0.78	0.2	3.13	0.78
<i>S.dysenteriae</i> EW-7	0.2	0.39	3.13	0.39	3.13	6.25
<i>S.flexneri</i> 2a EW-10	0.2	0.78	6.25	0.2	3.13	3.13
<i>S.boydii</i> EW-28	0.39	0.78	3.13	0.39	1.56	12.5
<i>S.sonnei</i> EW-33	0.1	0.2	3.13	0.2	1.56	3.13
<i>K.pneumoniae</i> NCTC9632	0.2	0.1	0.78	0.39	3.13	>100
<i>K.pneumoniae</i> KC-1	0.2	0.05	0.78	0.2	3.13	1.56
<i>K.pneumoniae</i> DT-S	1.56	3.13	25	0.2	25	6.25
<i>E.cloacae</i> NCTC9394	25	3.13	>100	1.56	50	>100
<i>E.aerogenes</i> NCTC10006	50	12.5	>100	6.25	100	>100
<i>E.aerogenes</i>	25	0.78	>100	0.39	3.13	>100
<i>H.alvei</i> NCTC9540	100	6.25	>100	100	100	100
<i>S.marcescens</i> IFO 37361	50	0.78	>100	3.13	>100	100
<i>S.marcescens</i> T-55	100	1.56	>100	6.25	>100	100
<i>P.vulgaris</i> OX-19	50	0.78	>100	12.5	>100	>100
<i>P.mirabilis</i> 1287	0.2	$\leq 0.006$	6.25	0.1	0.39	0.78
<i>P.mirabilis</i> 181	0.39	0.1	12.5	0.2	6.25	3.13
<i>M.morganii</i> Kono	50	25	>100	100	100	>100
<i>P.rettgeri</i> NIH96	0.025	$\leq 0.006$	>100	0.025	0.2	12.5
<i>P.stuartii</i> NIH118	6.25	0.39	>100	0.78	12.5	100
<i>P.aeruginosa</i> No12	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P.aeruginosa</i> Nc-5	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P.aeruginosa</i> E-2	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A.calcoaceticus</i> Ac-54	6.25	25	100	12.5	50	25
<i>A.faecalis</i> IFO1311	50	6.25	3.13	12.5	50	50

Medium : heart infusion agar \* Supplemented with 5% Filde's enrichment

\* \* Medium : Mueller Hinton agar supplemented with 10% horse blood

Table 3. Antibacterial spectrum of Gram-positive bacteria ( $10^6$  cells/ml)

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	CFDN	CFIX	CCL	CPDX	CXM	AMPC
<i>S.aureus</i> 209-P JC	0.05	25	0.78	3.13	0.78	0.1
<i>S.aureus</i> Smith	0.2	12.5	0.78	3.13	1.56	0.2
<i>S.aureus</i> Terajima	0.2	25	6.25	3.13	1.56	0.39
<i>S.aureus</i> Neumann	0.2	12.5	1.56	3.13	0.78	0.2
<i>S.aureus</i> E-46	0.2	6.25	1.56	3.13	0.78	0.2
<i>S.aureus</i> Na80	0.2	12.5	1.56	1.56	0.78	0.2
<i>S.epidermidis</i>	1.56	>100	1.56	12.5	6.25	0.39
<i>S.pyogenes</i> S-23*	0.012	0.1	0.1	0.012	0.012	0.012
<i>S.pyogenes</i> Cook*	0.012	0.1	0.2	0.012	0.012	0.012
<i>S.pyogenes</i> C-203*	$\leq 0.006$	0.1	0.025	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>E.faecalis</i> *	50	>100	25	>100	>100	0.78
Viridans group <i>Streptococcus</i> *	50	>100	25	>100	>100	0.78
<i>S.pneumoniae</i> type I*	0.05	0.2	0.39	0.025	$\leq 0.006$	0.39
<i>S.pneumoniae</i> type II*	0.05	0.2	0.39	0.05	0.025	$\leq 0.006$
<i>S.pneumoniae</i> type III*	0.025	0.2	0.78	0.025	0.012	0.025
<i>C.diphtheriae</i> *	0.2	25	0.39	1.56	0.78	0.2
<i>C.diphtheriae</i> Toronto*	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.025	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>M.luteus</i> ATCC 9341	0.025	1.56	0.025	0.05	0.1	$\leq 0.006$
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	0.05	0.78	0.05	0.2	0.1	0.012
<i>B.anthraxis</i>	1.56	>100	0.39	12.5	25	0.012

Medium : heart infusion agar

\* Supplemented with 10% horse blood

メチシリンのMICが $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下の*S.aureus* (MSSA) 40株に対するCFDNの抗菌力はFig. 2に示すように $0.2\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、AMPCと同等であったが、CFDNは $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下で全ての株の発育を阻止し、対照薬に比べて優れた抗菌力を示した。

b) メチシリン耐性*S.aureus* (MRSA)

メチシリンのMICが $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の*S.aureus* (MRSA) 41株のCFDNに対する感受性は $1.56\sim >100\mu\text{g/ml}$ と広範囲な分布を示したが、 $6.25\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、他の対照薬に比べて優れた抗菌力を示した (Fig. 3)。

c) *S.epidermidis*

*S.epidermidis* 41株のCFDNに対する感受性は2相性を示し、 $0.05\sim >100\mu\text{g/ml}$ と広範囲な分布を示したが、 $0.1\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、 $0.05\sim 0.39\mu\text{g/ml}$ に約70%が存在し、対照薬に比べて優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。

d) *S.pyogenes*

*S.pyogenes* 33株に対しCFDNはCXM, CPDX,

AMPCと同様 $0.025\mu\text{g/ml}$ 以下で全ての発育を阻止し、CFIX, CCLよりも優れた抗菌力を示した (Fig. 5)。

e) *E.faecalis*

*E.faecalis* 30株のCFDNに対する感受性は $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、CFDNは $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下で全ての株の発育を阻止し、AMPCには若干劣るものの他の対照薬に比べ優れた抗菌力を示した (Fig. 6)。

f) *E.avium*

*E.avium* 14株のCFDNに対する感受性は $3.13\sim 50\mu\text{g/ml}$ に分布し、CFDNはAMPCには劣るもののCCL, CXMとほぼ同等でCPDX, CFIXより優れていた (Fig. 7)。

g) *E.faecium*

*E.faecium* 30株のCFDNに対する感受性は $3.13\sim >100\mu\text{g/ml}$ に分布し、CFDNはAMPCには劣るもののCCLと同等で、使用菌株の多くに対しCXM, CFIX, CPDXより優れていた (Fig. 8)。

h) *S.pneumoniae*

*S.pneumoniae* 37株のCFDNに対する感受性は $0.012\sim 0.025\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、1株

Table 4. Antibacterial spectrum of Gram-negative bacteria (10<sup>6</sup> cells/ml)

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	CFDN	CFIX	CCL	CPDX	CXM	AMPC
<i>N.gonorrhoeae</i> **	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.1	$\leq 0.006$	0.025	0.1
<i>N.meningitidis</i> **	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.2	$\leq 0.006$	0.025	0.05
<i>H.influenzae</i> ATCC10211*	0.2	0.012	0.78	0.025	0.39	0.2
<i>E.coli</i> NIH JC-2	0.39	0.39	1.56	0.78	6.25	6.25
<i>E.coli</i> NIH	0.1	0.39	0.78	0.2	0.39	6.25
<i>E.coli</i> K-12	0.1	0.2	0.78	0.2	1.56	3.13
<i>E.coli</i> KC-14	0.2	0.39	0.78	0.39	6.25	6.25
<i>C.freundii</i> NIH 10018-68	100	50	>100	100	50	>100
<i>S.typhi</i> T-287	0.05	0.025	0.2	0.05	0.39	0.2
<i>S.typhi</i> 0-901	0.05	0.012	0.39	0.05	0.39	0.39
<i>S.paratyphi</i> A	0.05	0.012	0.39	0.1	0.78	0.39
<i>S.paratyphi</i> B	0.05	0.025	0.39	0.05	0.78	0.39
<i>S.enteritidis</i>	0.1	0.05	0.39	0.1	0.78	0.39
<i>S.dysenteriae</i> EW-7	0.2	0.2	1.56	0.2	3.13	3.13
<i>S.flexneri</i> 2a EW-10	0.1	0.2	0.78	0.2	1.56	3.13
<i>S.boydii</i> EW-28	0.1	0.39	0.78	0.2	0.78	6.25
<i>S.sonnei</i> EW-33	0.1	0.2	0.39	0.1	0.78	3.13
<i>K.pneumoniae</i> NCTC9632	0.1	0.025	0.39	0.2	1.56	50
<i>K.pneumoniae</i> KC-1	0.1	0.025	0.39	0.1	1.56	0.78
<i>K.pneumoniae</i> DT-S	0.1	0.05	0.39	0.1	1.56	0.78
<i>E.cloacae</i> NCTC9394	6.25	1.56	>100	1.56	6.25	>100
<i>E.aerogenes</i> NCTC10006	12.5	6.25	>100	3.13	12.5	>100
<i>E.aerogenes</i>	0.2	0.05	50	0.1	0.78	100
<i>H.alvei</i> NCTC9540	3.13	0.78	100	3.13	25	100
<i>S.marcescens</i> IFO 37361	3.13	0.2	>100	0.78	25	50
<i>S.marcescens</i> T-55	6.25	0.78	>100	3.13	100	25
<i>P.vulgaris</i> OX-19	0.39	$\leq 0.006$	25	0.025	3.13	50
<i>P.mirabilis</i> 1287	0.1	$\leq 0.006$	0.78	0.025	0.2	0.39
<i>P.mirabilis</i> 181	0.1	$\leq 0.006$	1.56	0.1	1.56	1.56
<i>M.morganii</i> Kono	3.13	0.39	100	0.78	25	>100
<i>P.rettgeri</i> NIH96	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.2	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.39
<i>P.stuartii</i> NIH118	0.05	$\leq 0.006$	6.25	0.012	0.39	100
<i>P.aeruginosa</i> No12	>100	50	>100	>100	>100	>100
<i>P.aeruginosa</i> Nc-5	>100	100	>100	100	>100	>100
<i>P.aeruginosa</i> E-2	>100	100	>100	>100	>100	>100
<i>A.calcoaceticus</i> Ac-54	1.56	6.25	12.5	6.25	12.5	12.5
<i>A.faecalis</i> IFO1311	1.56	3.13	0.78	6.25	25	6.25

Medium : heart infusion agar

\* Supplemented with 5% Filde's enrichment

\* \* Medium : Mueller Hinton agar supplemented with 10% horse blood

1.56 $\mu$ g/ml があるものの他は0.1 $\mu$ g/ml 以下で発育を阻止し CPDX, AMPC とほぼ同等で CFIX, CXM よりやや優れ, CCL よりはるかに優れていた。なお, 1.56 $\mu$ g/ml の1株は対照薬に対しても本剤以上の高い MIC 値を示した (Fig. 9)。

i) *H. influenzae*

*H. influenzae* 31株の CFDN に対する感受性は0.2 $\mu$ g/ml をピークとした0.025~1.56 $\mu$ g/ml に分布し, CFIX, CPDX には劣るものの, CCL, CXM および AMPC より優れていた (Fig.10)。

j) *B. catarrhalis*

*B. catarrhalis* 20株の CFDN に対する感受性は0.1 $\mu$ g/

ml にピークを示し, 1株だけ3.13 $\mu$ g/ml が存在するものの他の全ての株が0.1~0.2 $\mu$ g/ml に分布し, 本剤の抗菌力は対照薬より優れていた。なお3.13 $\mu$ g/ml の1株に対しては CFIX, CPDX も本剤以上の MIC 値を示した (Fig.11)。

k) *E. coli*

*E. coli* 44株の CFDN に対する感受性は0.2 $\mu$ g/ml にピークを示し, 93%以上の株が0.05~1.56 $\mu$ g/ml に分布し, 本剤の抗菌力は CFIX, CPDX よりやや優れ, 他の対照薬より明らかに優れていた。なお12.5~100 $\mu$ g/ml に分布する低感受性の3株は対照薬に対しても高い MIC 値を示した (Fig.12)。

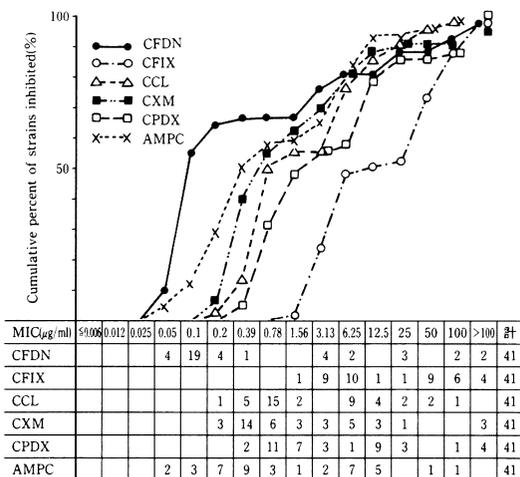
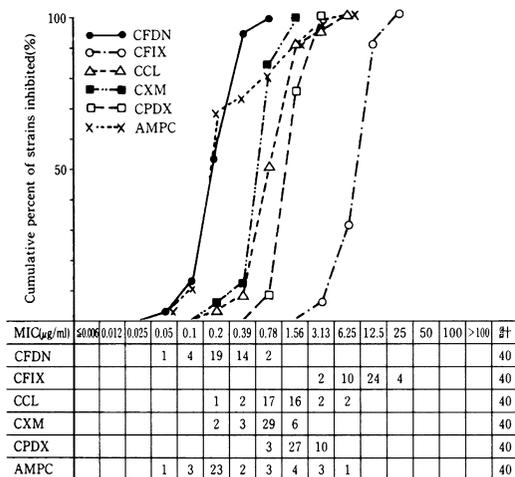


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* : MSSA. ( $10^6$  cells/ml)

Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. ( $10^6$  cells/ml)

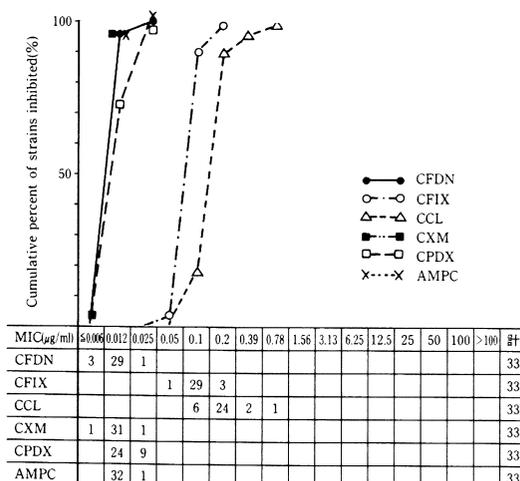
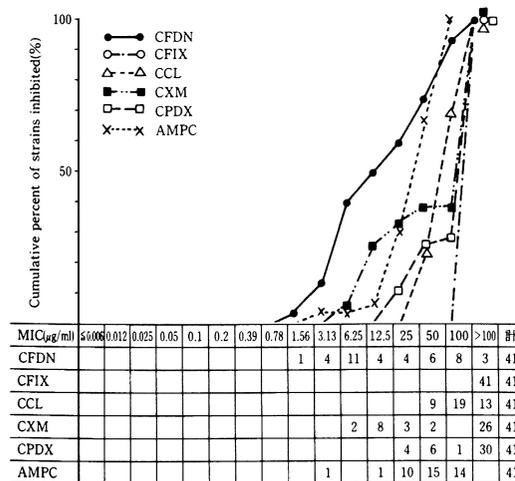


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* : MRSA. ( $10^6$  cells/ml)

Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*. ( $10^6$  cells/ml)

1) *K.pneumoniae*

*K.pneumoniae*42株のCFDNに対する感受性は0.1~1.56μg/mlに分布し、CFIXには若干劣るものの、CPDXと同等で、CCL, CXMおよびAMPCより優れていた (Fig.13).

m) *E.cloacae*

*E.cloacae*29株のCFDNに対する感受性は0.39~>100μg/mlに分布し、CFIX, CPDXには劣るものの、CCL, CXMおよびAMPCより優れていた (Fig.14).

n) *E.aerogenes*

*E.aerogenes*34株のCFDNに対する感受性は0.39~>100μg/mlに分布し、CFIX, CPDXとほぼ同等

で、CXMより若干優れCCL, AMPCよりはるかに優れていた (Fig.15).

o) *S.marcescens*

*S.marcescens*44株のCFDNに対する感受性は1.56~>100μg/mlに分布し、CFIX, CPDXには劣るものの、CXM, AMPCより優れていた。またCCLに対する感受性は全て>100μg/mlであった (Fig.16).

p) *P.vulgaris*

*P.vulgaris*41株のCFDNに対する感受性は0.1μg/mlをピークとした0.1~100μg/mlに分布し、CFIX, CPDXより劣るものの、CCL, CXMおよびAMPCより優れていた (Fig.17).

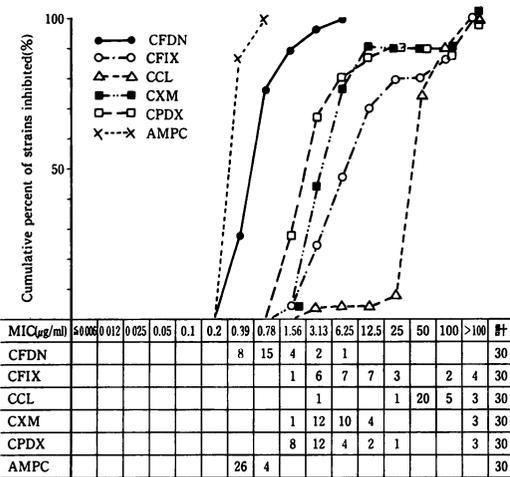


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecalis*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

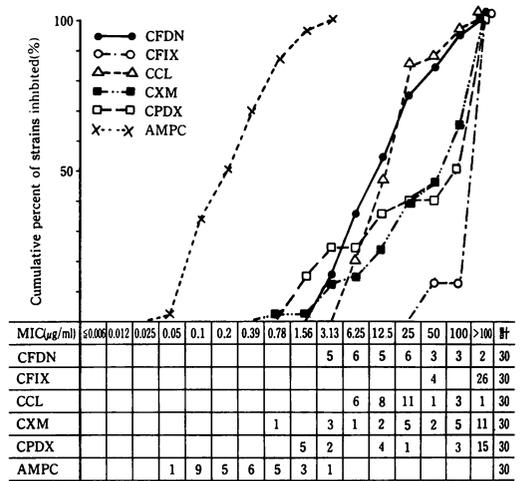


Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecium*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

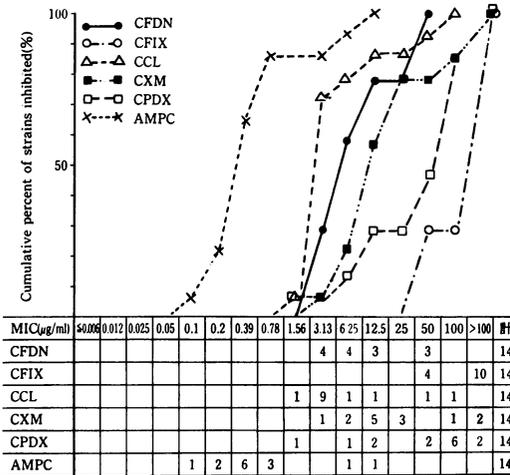


Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus avium*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

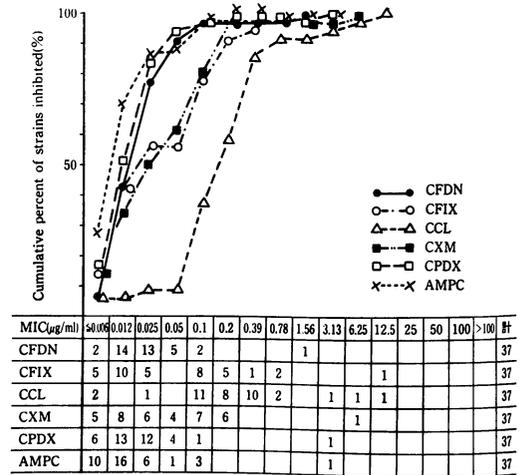


Fig. 9. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

q) *P.mirabilis*

*P.mirabilis*29株のCFDNに対する感受性は0.05~0.2 $\mu$ g/mlに分布し、CFIXには劣るものの、CPDXと同様優れた抗菌力を示し、CCL、CXMおよびAMPCより優れていた (Fig.18)。

r) *M.morganii*

*M.morganii*28株のCFDNに対する感受性は0.39~>100 $\mu$ g/mlに分布し、CFIX、CPDXには劣るものの、CXMより優れ、また、CCL、AMPCよりはるかに優れていた (Fig.19)。

s) *P.rettgeri*

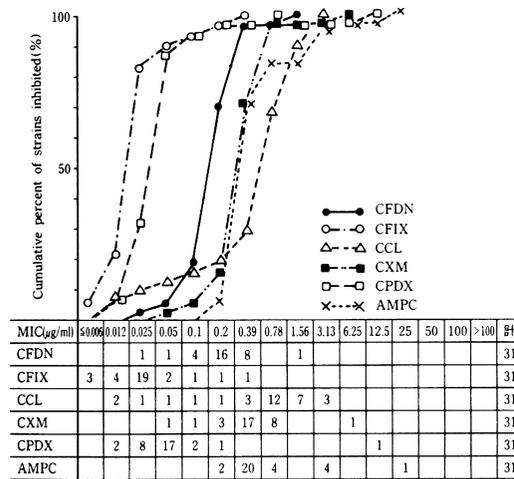


Fig. 10. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. ( $10^6$  cells/ml)

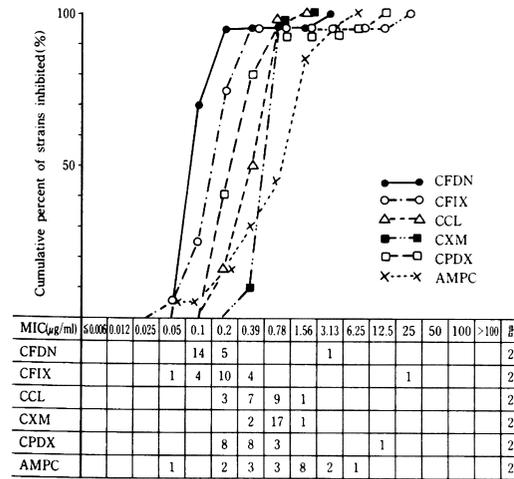


Fig. 11. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Branhamella catarrhalis*. ( $10^6$  cells/ml)

*P.rettgeri*17株のCFDNに対する感受性は0.012~12.5 $\mu$ g/mlに分布し、CFIX、CPDXには劣るものの、CCL、CXMおよびAMPCより優れていた (Fig. 20)。

t) *A.calcoaceticus*

*A.calcoaceticus*74株のCFDNに対する感受性は1.56~6.25 $\mu$ g/mlにピークを有し、0.05~>100 $\mu$ g/mlの広い範囲に分布するものの、対照薬より優れた抗菌力を示した (Fig.21)。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

各種培地におけるCFDNの*S.aureus*, *E.coli*, *K.*

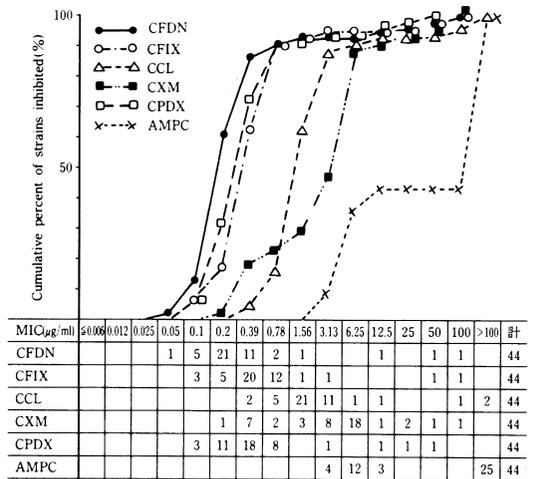


Fig. 12. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Escherichia coli*. ( $10^6$  cells/ml)

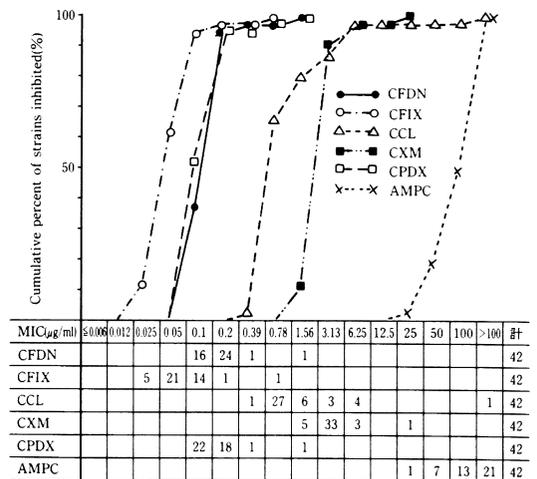


Fig. 13. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. ( $10^6$  cells/ml)

*pneumoniae* 各7株に対する抗菌力を Fig.22に示した。*S.aureus*, *K.pneumoniae* の場合、培地の種類が異なってもほとんど影響を受けなかった。しかし、*E.coli* ではNAで相対的に良く、TSAで悪い抗菌力を示したが、その差は1管程度であった。

接種菌量におけるCFDNの*S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae* 各7株に対する抗菌力を Fig.23に示した。各菌種とも菌量の増加により1~3管程度の抗菌力の低下を示したが、*S.aureus* は比較的影響を受けにくかった。

また、培地pH5.5, 7.0, 8.5におけるCFDNの*S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*各7株に対する抗菌力を

Fig.24に示した。*S.aureus* の場合pHにより影響がみられ、酸性側で抗菌力が良好となった。一方、*K.pneumoniae* では中性、アルカリ性側よりも酸性側で約1管抗菌力が低下した。また、*E.coli* では若干中性、アルカリ性域で酸性側より抗菌力が良好だった。

血清添加の影響では、*S.aureus* において25%血清を添加をした場合、約1管抗菌力が悪くなったが、*E.coli*, *K.pneumoniae* においてはほとんど影響をうけなかった (Fig.25)。

4. 殺菌作用

CFDNの*S.aureus* 209-P JC, *S.pyogenes* C-203, *E.coli* K-12, *K.pneumoniae* KC-1に対する殺菌作用につ

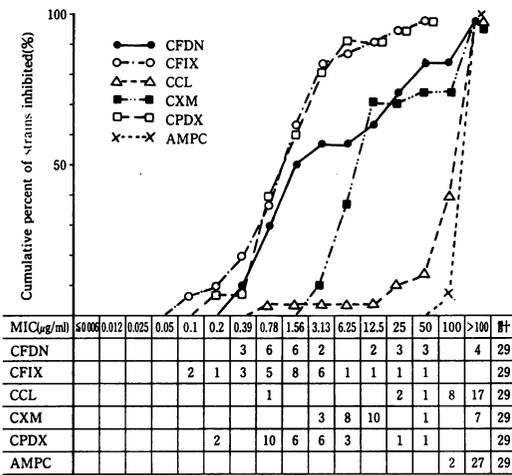


Fig. 14. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterobacter cloacae*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

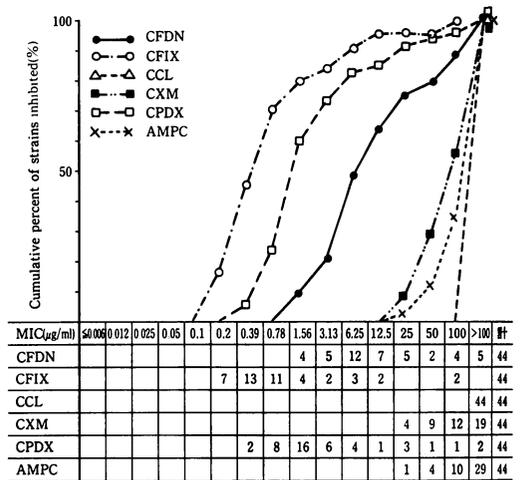


Fig. 16. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Serratia marcescens*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

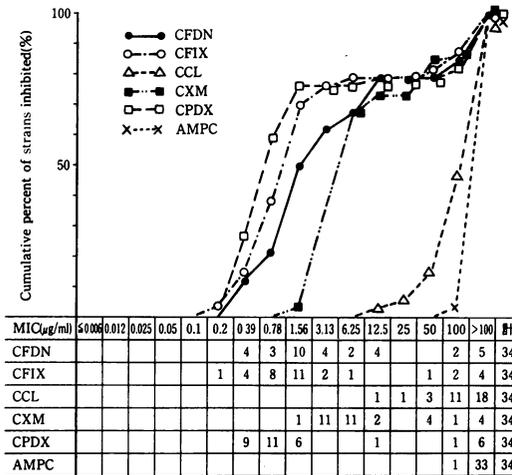


Fig. 15. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterobacter aerogenes*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

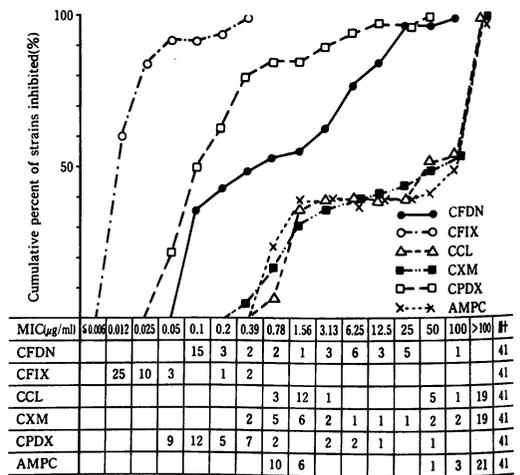


Fig. 17. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus vulgaris*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

いて検討した結果を Fig.26 に示した。いずれの菌種においても薬剤濃度に対応した殺菌作用がみられ、4 時間目まで、再増殖は認められなかった。

5. マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

CFDN の *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *E.coli* および *K.pneumoniae* を用いたマウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果を Table 5, 6 に示した。

CFDN は *S.aureus* Smith 株に対して CCL や CXM-AX よりも MIC が優れているにもかかわらず、治療効果は劣っていた。*S.pyogenes* C-203 に対して CFDN は、CFIX, CCL に比べ MIC を反映した治療効果を示したが、*S.pneumoniae* type III に対しては MIC が CFIX,

CCL に比べ優れているにもかかわらず劣る治療効果を示した (Table 5)。

また、グラム陰性菌に対しても Table 6 に示すように、CFDN は *in vitro* 抗菌力に相関した治療効果が得られなかった。

6. マウス実験的上行性尿路感染症に対する治療効果

*E.coli* KC 14 によるマウス実験的上行性尿路感染症に対する治療効果について検討した結果を Fig.27 に示した。試験菌に対する CFDN の MIC (10<sup>8</sup>, 10<sup>6</sup>cells/ml) はそれぞれ 0.2, 0.2μg/ml, CCL は 6.25, 0.78μg/ml, CXM は 6.25, 3.13μg/ml であった。各薬剤とも、投与量に対応した腎内菌数の減少が認められた。CFDN の腎内

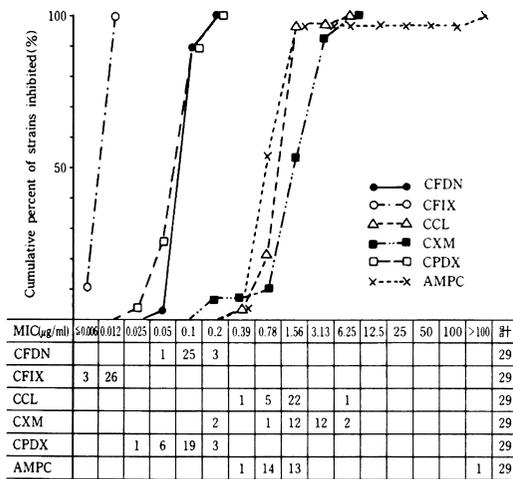


Fig. 18. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus mirabilis*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

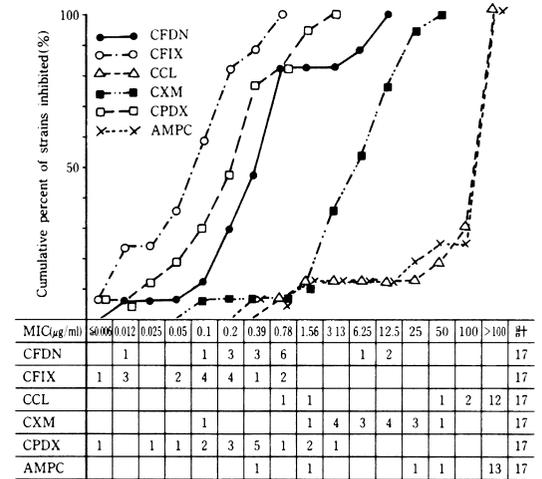


Fig. 20. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Providencia rettgeri*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

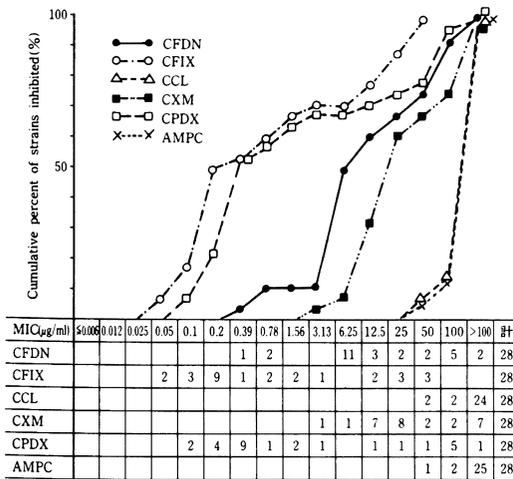


Fig. 19. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Morganella morganii*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

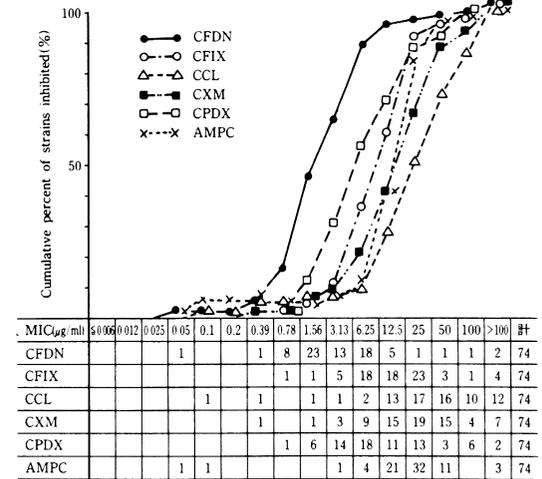


Fig. 21. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Acinetobacter calcoaceticus*. (10<sup>6</sup> cells/ml)

生菌数の減少率は有意差はないものの、0.063, 0.25および1 mg/mouse 投与では、CXM-AX には優れるもののCCLよりは劣っていた。さらに、4 mg/mouse 投与では、有意差はないもののCXM-AXとCCLが同等で、CFDNが若干劣っていた。これらの効果は、CFDNの*E. coli* KC14に対する*in vitro* 抗菌力がCCL, CXMより明らかに優れているにもかかわらず、菌の減少率と相関していないことを示している (Fig.27)。

7. マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果

*K.pneumoniae* DT-Sによるマウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果を Fig.28に示した。試験菌に対するCFDNのMIC ( $10^8$ ,  $10^6$ cells/ml)はそれぞれ1.56,

0.1 $\mu$ g/ml, CCLは25, 0.39 $\mu$ g/ml, CXMは25, 1.56 $\mu$ g/mlであった。8 mg/mouse 投与群において、CFDNおよびCXM-AX治療群共に肺内生菌数の減少がみられ、CFDN治療群の24時間目の生菌数はCXM-AX治療群より低く優れていた。2 mg/mouse 投与群においてはCFDNおよびCXM-AX治療群共に投与4時間後まで肺内生菌数が減少したが、以後再増殖がみられた。一方、CCL治療群はいずれの投与量においても肺内生菌数の減少効果がみられず、投与4時間後再増殖がみられた。本感染症においても、対照薬に比べCFDNの良好なMICを反映した治療効果が得られなかった。

8. マウス血漿中濃度、臓器内濃度および尿中回収率

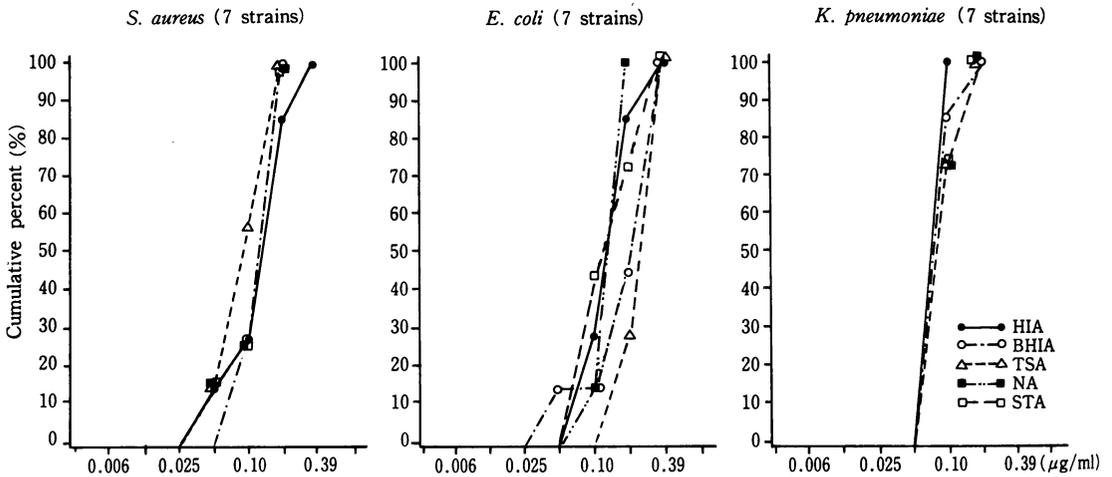


Fig. 22. Effect of several media on the antibacterial activity of CFDN.

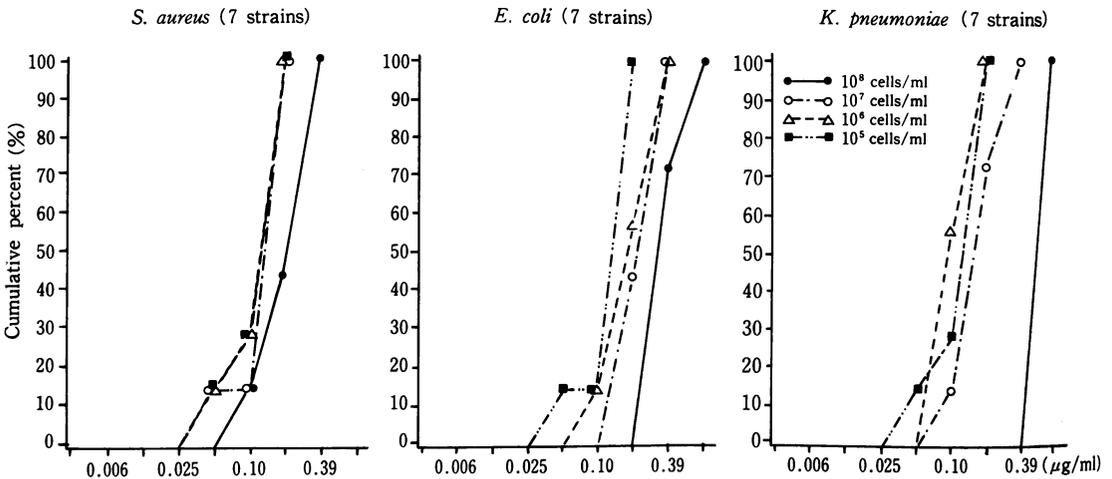


Fig. 23. Effect of inoculum size on the antibacterial activity of CFDN.

CFDN の血漿中濃度は検討薬剤中最も低く、ピークでも  $1 \mu\text{g/ml}$  以下であり、対照薬の  $1/8 \sim 1/13$  であった (Fig.29-a)。また、肺 (Fig.29-b)、肝 (Fig.29-c)、腎 (Fig.29-d) でも対照薬に比べかなり低い濃度であった。一方、CFDN の尿中回収率は  $8.35\%$  と検討薬剤中最も低く、CFIX の  $1/3$ 、CCL、CPDX-PR、CXM-AX の約  $1/5$  以下であった (Table 7)。

#### 9. ウサギ血清中濃度および尿中回収率

CFDN の血清中ピーク濃度 ( $4.54 \mu\text{g/ml}$ ) は、CCL ( $9.03 \mu\text{g/ml}$ )、CEX ( $6.71 \mu\text{g/ml}$ ) に比べ若干低いものの血中濃度推移は CCL とほぼ同様であった (Fig.30)。一方、尿中回収率は  $42.4\%$  であり、CEX には劣るものの CCL より良好であった (Table 8)。

#### 10. ウサギ実験的上行性尿路感染症に対する治療効果

*S.aureus* 2492 によるウサギ上行性尿路感染症に対する治療効果を Fig.31 に示した。試験菌に対する CFDN の MIC ( $10^8$ ,  $10^6$  cells/ml) はそれぞれ  $0.39$ ,  $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、CCL は  $3.13$ ,  $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、CEX は  $6.25$ ,  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。感染させた左腎の生菌数は、無治療群で  $6.81$  cells/g (対数値) であったものが、CFDN 投与では  $0.69$  cells/g (対数値) の検出限界以下であり、CCL、CEX での  $3.28$  および  $4.03$  cells/g (対数値) よりも明らかに優れた治療効果を示した (Fig.31-a)。また、腎盂尿も CFDN は、 $1.00$  cells/ml (対数値) 以下の検出限界以下であったのに対し、CCL、CEX は  $1.49$ ,  $2.69$  cells/ml (対数値) となり CFDN は有意に優れていた (Fig.31-

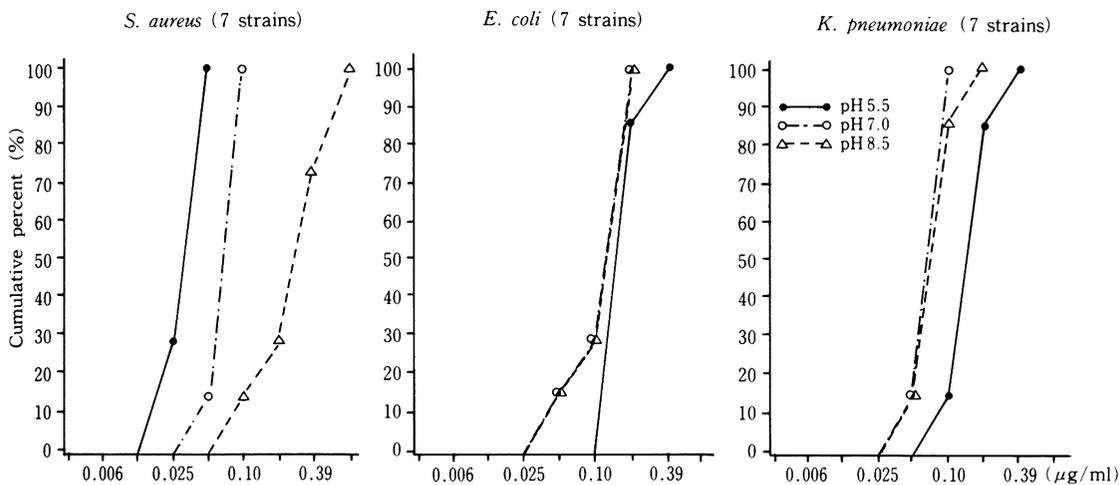


Fig. 24. Effect of medium pH on the antibacterial activity of CFDN.

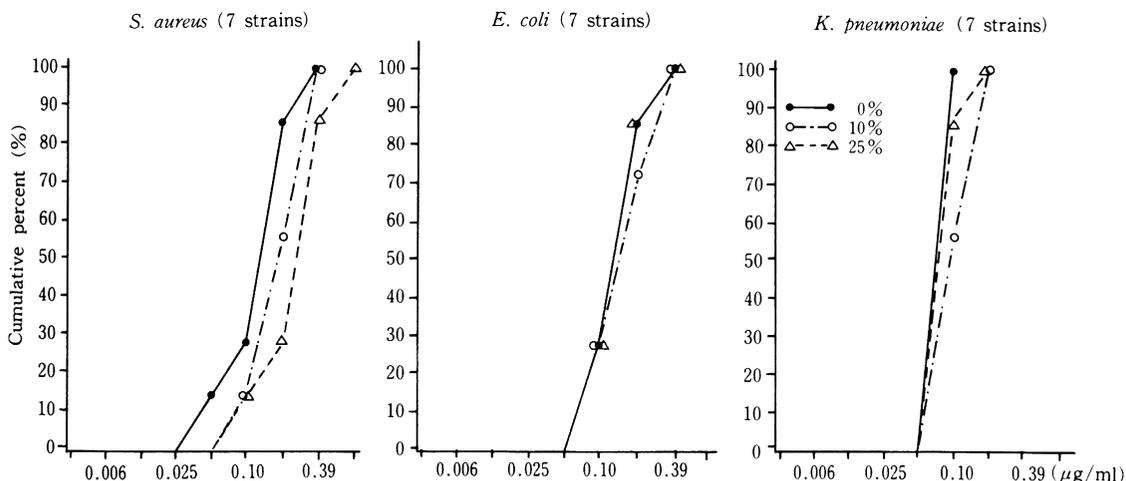


Fig. 25. Effect of serum concentration on the antibacterial activity of CFDN.

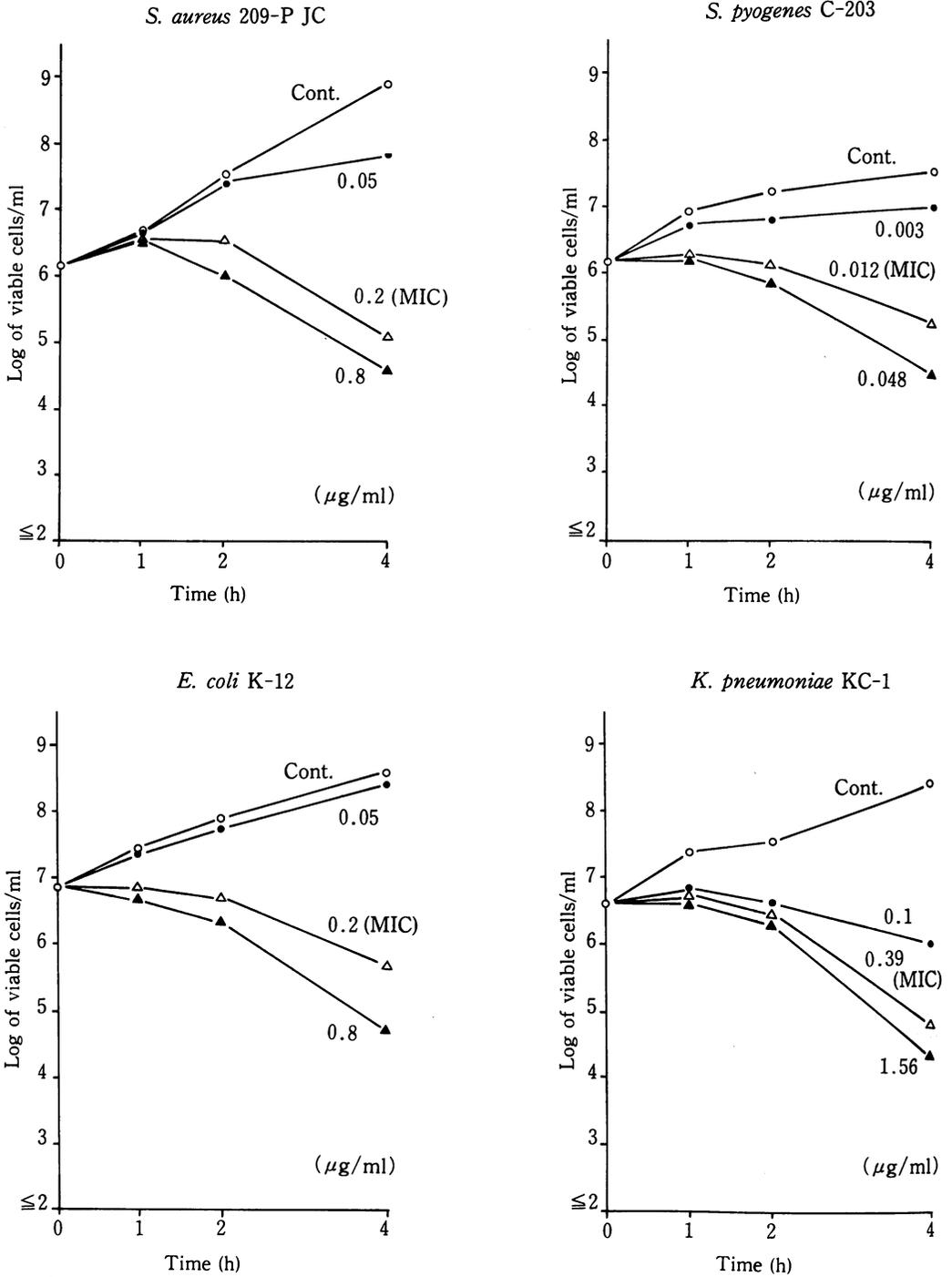


Fig. 26. Effect of CFDN on viability.

Table 5. Protective effect of CFDN and related antibiotics on experimental infection of Gram-positive bacteria in mice (n=10)

Organism	Challenge dose (cells/mouse)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (mg/kg)
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>S. aureus</i> Smith	7.5 × 10 <sup>6</sup> (32 LD <sub>50</sub> )	CFDN	0.39	0.20	3.85(2.97-5.03)
		CFIX	25	12.5	>100
		CCL	1.56	0.78	0.19(0.13-0.27)
		CPDX-PR	3.13 *	3.13 *	5.48(3.76-7.40)
		CXM-AX	1.56 **	1.56 **	1.91(1.27-2.54)
<i>S. pyogenes</i> C-203	2.1 × 10 <sup>2</sup> (125 LD <sub>50</sub> )	CFDN	0.012	≤0.006	0.71(0.48-1.05)
		CFIX	0.10	0.10	2.06(1.30-3.21)
		CCL	0.10	0.025	2.52(1.25-11.10)
		CPDX-PR	≤0.006 *	≤0.006 *	0.07(0.06-0.08)
		CXM-AX	≤0.006 **	≤0.006 **	0.06(0.04-0.09)
<i>S. pneumoniae</i> type III	1.2 × 10 <sup>2</sup> (24 LD <sub>50</sub> )	CFDN	0.05	0.025	34.70(22.45-52.68)
		CFIX	0.20	0.20	13.35(9.02-19.84)
		CCL	0.78	0.78	15.22(9.71-22.64)
		CPDX-PR	0.025 *	0.025 *	0.90(0.27-1.70)
		CXM-AX	0.012 **	0.012 **	2.39(0.54-5.16)

# MIC of CPDX, ## MIC of CXM, ### 95% confidence limits

Table 6. Protective effect of CFDN and related antibiotics on experimental infection of Gram-negative bacteria in mice (n=10)

Organism	Challenge dose (cells/mouse)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (mg/kg)
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>E. coli</i> KC-14	9.0 × 10 <sup>5</sup> (125 LD <sub>50</sub> )	CFDN	0.20	0.20	3.88(2.90-6.60) ***
		CFIX	0.39	0.39	0.36(0.27-0.47)
		CCL	6.25	0.78	1.36(0.97-2.05)
		CPDX-PR	0.39	0.39 *	0.41(0.31-0.49)
		CXM-AX	3.13	6.25 **	11.99(8.60-17.41)
<i>E. coli</i> 33	4.0 × 10 <sup>5</sup> (125 LD <sub>50</sub> )	CFDN	1.56	0.20	13.59(10.18-18.13)
		CFIX	0.78	0.78	3.86(2.97-5.04)
		CCL	100	3.13	12.01(8.95-14.94)
		CPDX-PR	0.39 *	0.20 *	2.37(1.82-3.08)
		CXM-AX	1.56 **	0.39 **	5.47(3.94-7.57)
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	9.8 × 10 <sup>3</sup> (260 LD <sub>50</sub> )	CFDN	0.20	0.10	18.03(12.93-25.38)
		CFIX	0.05	0.025	0.35(0.29-0.44)
		CCL	0.78	0.39	3.34(2.29-4.59)
		CPDX-PR	0.20 *	0.10 *	0.93(0.64-1.62)
		CXM-AX	3.13 **	1.56 **	14.55(10.69-19.68)

# MIC of CPDX, ## MIC of CXM, ### 95% confidence limits

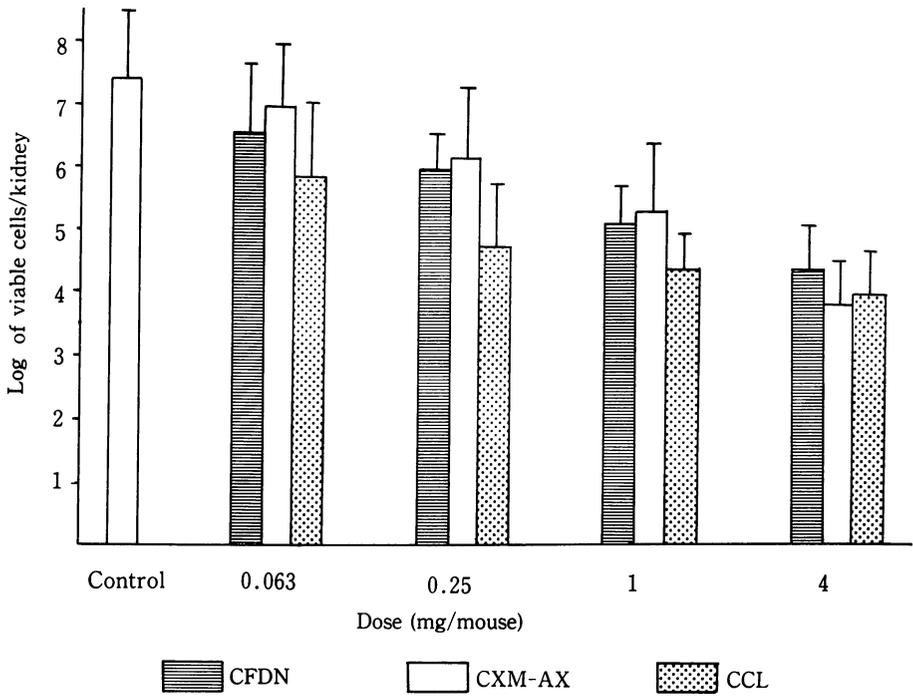


Fig. 27. Protective effect of CFDN, CXM-AX, and CCL on experimental urinary tract infection with *E.coli* KC-14 in mice (n=5).

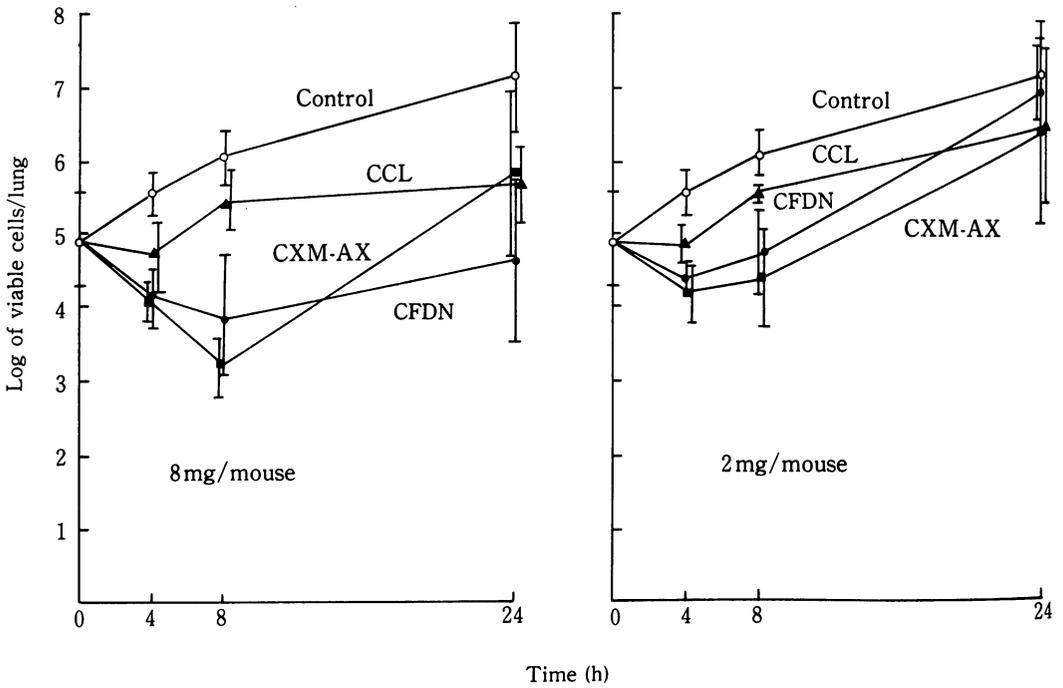


Fig. 28. Effect of CFDN, CCL and CXM-AX on number of bacteria in the lung of mice infected with *K.pneumoniae* DT-S by the aerosol method (n=5).

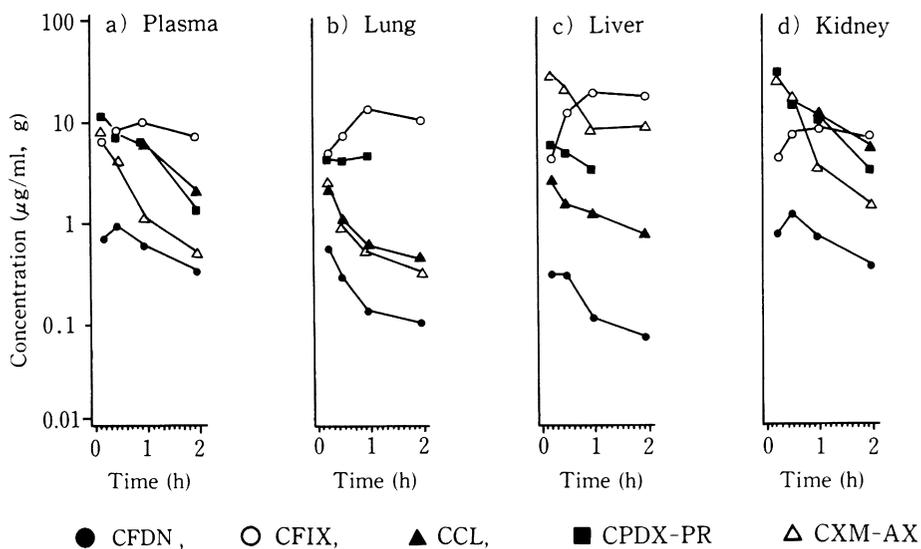


Fig. 29. Plasma and tissue levels of CFDN and related antibiotics after an oral dose of 20 mg/kg in mice (n=5).

Table 7. Urinary recovery of CFDN and related cephalosporins after oral dose of 20 mg/kg in mice (n=10)

Drug	Urinary recovery (%)
CFDN	8.35 ± 0.96
CFIX	25.26 ± 1.89
CCL	44.58 ± 2.73
CPDX-PR	47.58 ± 0.68
CXM-AX	41.39 ± 1.57

Table 8. Urinary recovery of CFDN, CCL and CEX after oral dose of 20 mg/kg in rabbits (n=3)

Drug	Urinary recovery (%)
CFDN	42.39 ± 3.37
CCL	28.16 ± 3.32
CEX	55.39 ± 1.75

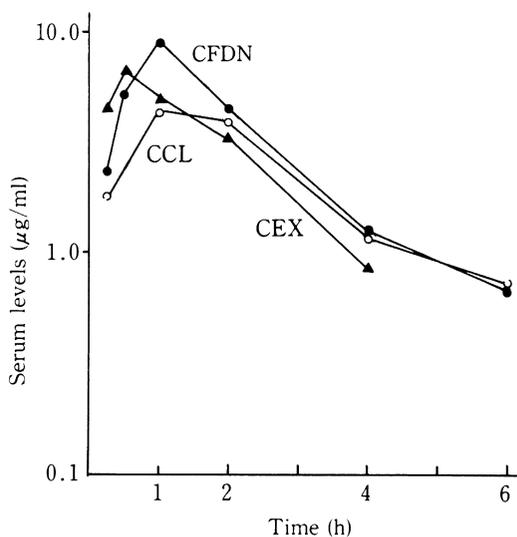


Fig. 30. Serum levels of CFDN, CCL and CEX after an oral dose of 20 mg/kg in rabbits (n=3).

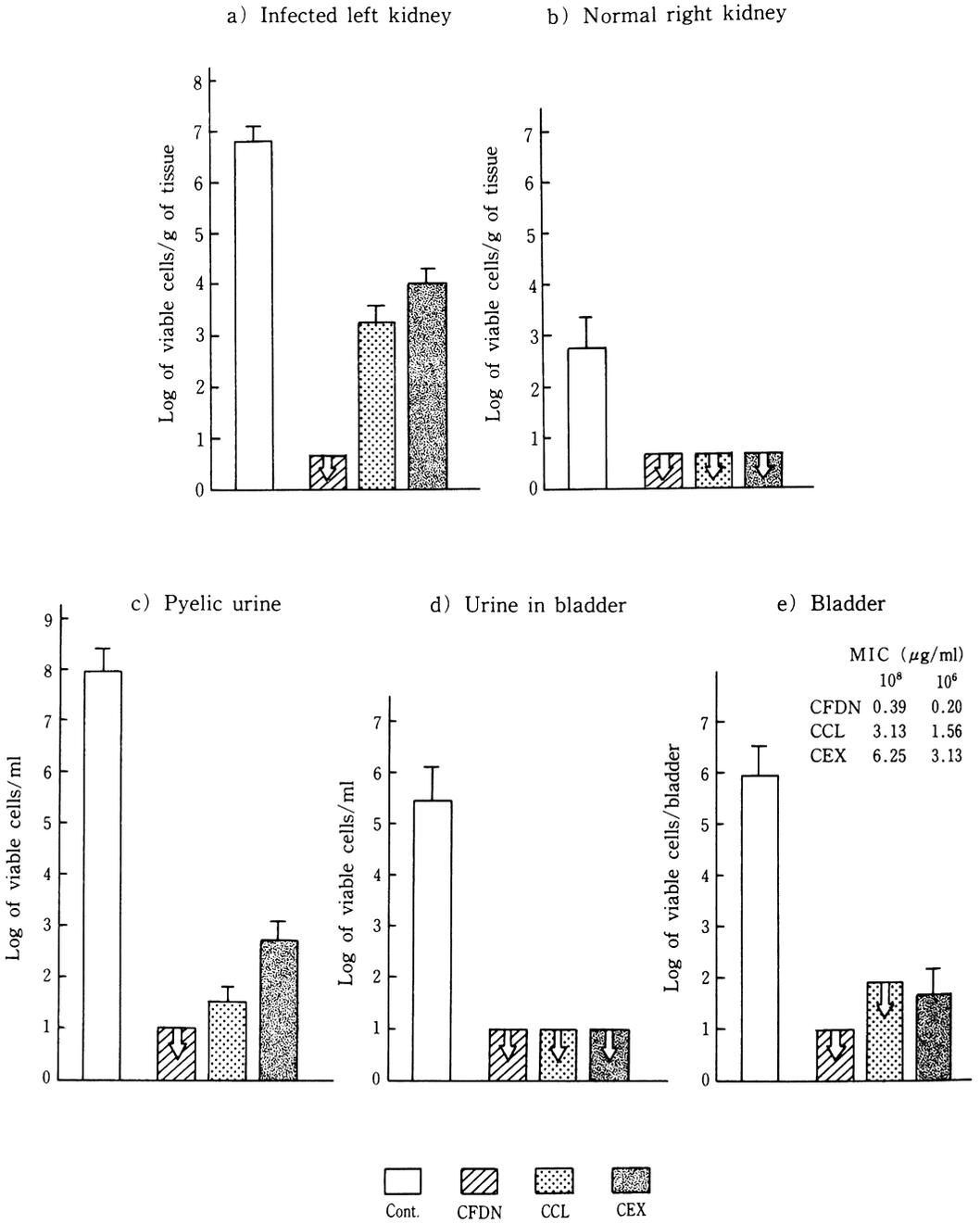


Fig. 31. Therapeutic effect of CFDN, CCL and CEX on experimental urinary tract infection in rabbits.

c)。また、膀胱組織では、CFDN が1.00cells/bladder(対数値)以下、CCLが1.92cells/bladder(対数値)以下のいずれも検出限界以下であったのに対し、CEXは1.66cells/bladder(対数値)であった(Fig.31-e)。一方、正常右腎および膀胱尿はいずれの薬物も検出限界以下の0.69cells/g(対数値)以下および1.00cells/ml(対数値)以下であった。これらの結果は、ウサギではCFDNの良好なMICを反映した治療効果が得られたことを示している。

### 考 察

CFDNはcefiximeと同じくセフェム環の7位のacyl側鎖にaminothiazol基、3位にvinyl基を有し、唯一CFIXの7位側鎖の $\alpha$ 位のcarboxymethoxyimino基がhydroxyimino基に置換されたものである。今回の実験において、CFDNはcefiximeと同様にグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、且つ強い抗菌力を示した。特にCFIXをはじめCCL、CPDXが弱い抗菌力しか示さなかった*S.aureus*、*E.faecalis*に対する抗菌力が強められたことが特徴である。一方、グラム陰性菌の*E.coli*や*K.pneumoniae*に対してCFDNはCFIXやCPDXとほぼ同等の抗菌力を示したが、*S.marcescens*に対するCFDNの抗菌力はCFIXやCPDXよりも劣っていた。一般的にグラム陰性菌に対する抗菌力は1)外膜の透過性、2) $\beta$ -lactamaseに対する安定性、3)PBPに対する親和性、これら3つの因子により影響を受けることが知られている。<sup>10</sup>および<sup>10</sup>の接種菌量でCFDNの*S.marcescens*に対する抗菌力がCFIXやCPDXよりも接種菌量の影響を受けやすいことから、外膜透過性やPBPに対する親和性よりもむしろ $\beta$ -lactamaseに対する安定性が*S.marcescens*に対する抗菌力に反映されているものと考えられる。また*E.coli*や*K.pneumoniae*よりも*S.marcescens*において菌量の影響を受けやすいのは、やはり*Serratia*における $\beta$ -lactamaseの産生量が関与しているものと思われる。一方、各種のマウス実験的感染症において、本剤の良好なMICから期待された治療効果が得られなかった。これは本剤のマウスにおける吸収率が低いためであり、吸収の良好なウサギにおける上行性尿路感染症に対しては、対照剤に比べて良好な治療効果を示した。本剤の動物における経口吸収性に種差があり、大動物になるほど

良好な経口吸収を示すことが報告されている<sup>6)</sup>。また、ヒトにCFDNを投与した時の最高血中濃度は、100mgで1.1 $\mu$ g/ml、200mgで1.59 $\mu$ g/ml、その血中半減期はそれぞれ1.59、1.78時間、尿中濃度は100mgで10.7~81.5 $\mu$ g/ml、200mgで10.8~132.2 $\mu$ g/mlが12時間まで持続することから<sup>7)</sup>、本剤の主要グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対するMICを十分に満たすことになり、ヒトでの本剤の有効性が期待できるものと考えられる。

### 文 献

- 1) TAKAYA T, KAMIMURA T, WATANABE Y, MATSUMOTO Y, TAWARA S, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, MINE Y and KUWAHARA S : FK482, a new orally active cephalosporin: *in vitro* antibacterial activity : Program and abstract of 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 652, 1987
- 2) 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
- 3) BLISS, C.I. : The method of probit. Science 79 : 38-39, 409~410, 1934
- 4) OBANA Y, NISHINO T and TANINO T : *In vitro* and *in vivo* activities of antimicrobial agents against *Acinetobacter calcoaceticus*. J.Antimicrob. Chemother.15 : 441~448, 1985
- 5) OBANA Y, NISHINO T and TANINO T : Therapeutic efficacy of  $\beta$ -lactam and aminoglycoside antibiotics on experimental pneumonia caused by *K. pneumoniae* B-54 in diabetic mice. J.Antibiot. 37 (7) : 941~947, 1985
- 6) MINE Y, SAKAMOTO H, HIROSE T, SHIBAYAMA F, KIKUCHI S and KUWAHARA S : FK482, a new orally active cephalosporin: Pharmacokinetics in animals : Program and abstract of 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 654, 1987
- 7) SHIMADA K and SOEJIMA R : FK482, a new orally active cephalosporin : Pharmacokinetics and tolerance in healthy volunteers : Program and abstract of 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 655, 1987

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

TAKESHI NISHINO, KAZUO HATANO and EIJI IWAO

Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University

5 Misasagi Nakauchi-cho, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

Cefdinir (CFDN) is a new orally active cephem antibiotic with potent antibacterial activity against a wide variety of Gram-positive and -negative organisms. CFDN was superior to cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM) and cefpodoxime (CPDX) in antibacterial activity against clinical isolates of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli* and *Acinetobacter calcoaceticus*. CFDN had good *in vitro* activity similar to CPDX and superior to CFIX, CCL and CXM against *Streptococcus pneumoniae*, while the drug was inferior to CFIX, similar to CPDX and superior to CCL and CXM against *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*. CFDN also had excellent activity against *Haemophilus influenzae* and moderate activity against *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* and *Providencia rettgeri*, against which CFDN was inferior to CFIX and CPDX and superior to CCL and CXM.

CFDN showed potent bactericidal action, dependent on concentration, against *S.aureus*, *S.pyogenes*, *E.coli* and *K.pneumoniae*.

The plasma and tissue levels of CFDN in mice after oral dosing were lower than those of CFIX, CCL, cefuroxime-axetil (CXM-AX) and cefpodoxime proxetil (CPDX-PR). On the other hand, the plasma levels of CFDN after oral dosing in rabbits were almost the same as those of CCL and cephalixin (CEX).

In mice, the protective activity of CFDN against systemic infections caused by *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *E.coli* and *K.pneumoniae* was weaker than had been anticipated from its potent *in vitro* activity. This was due to its poor oral absorption in mice.

In contrast, in the oral treatment of experimental urinary tract infection caused by *S.aureus* in rabbits, CFDN's therapeutic efficacy reflected well its potent *in vitro* activity and was more effective than CEX and CCL.