

新規エステル型経口用 cephem, S-1108 の
in vitro および *in vivo* 抗菌作用について

西野武志・渡辺芳浩・大槻雅子
京都薬科大学微生物学教室*

新しいエステル型経口用セフェム系抗生物質である S-1108 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), cefixime (CFIX), ceftemam (CFTM), FK-482, BMY-28100 を比較薬として *in vitro* は抗菌活性体である S-1006, *in vivo* は S-1108 を用いて行なった。

S-1006 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、グラム陽性菌に対する抗菌力は CXM とほぼ同等で、グラム陰性菌に対しては CCL, BMY-28100 に比べ優れ、CFTM とほぼ同等の抗菌力を示した。臨床分離のグラム陽性菌に対して S-1006 は MRSA および *Enterococcus* 属には抗菌力を示さないが *Streptococcus* 属に対しては CFTM, CXM と同等の抗菌力を示し、CCL, CFIX より明らかに優れていた。また、グラム陰性菌に対して S-1006 は CFTM と同程度の抗菌力を示し CCL より強い抗菌力を示した。抗菌力に及ぼす諸因子の影響は培地の種類、接種菌量、馬血清添加での影響は受けにくく培地 pH の影響では *S. aureus* において酸性側で抗菌力が強くなる傾向を示した。

S-1006 はいずれの菌種においても dose response のある殺菌作用を示した。位相差顕微鏡による形態観察では、*E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55 の場合 S-1006 の作用により菌体の伸長化が観察されたが、*P. mirabilis* の場合 3 株中 1 株は S-1006 の作用により菌体は殆ど伸長化せず、spheroplast 形成が見られた。一方、CFTM や CCL を *P. mirabilis* 1 に作用させた場合には菌体の伸長化が観察された。

マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果はグラム陽性菌では S-1108 は CFTM-PI より優れており、グラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae* に対して S-1108 は CCL, BMY-28100 と同等であった。

S. marcescens T-55 に対しては S-1108 は CFTM, FK-482 と同等で、BMY-28100, CCL, CXM-AX に比べ優れていた。*A. calcoaceticus* AC-54 に対しては S-1108, CXM-AX では治療効果が認められたが他剤は無効であった。*K. pneumoniae* B-54 を用いたマウス実験的呼吸器感染症に対する S-1108 の治療効果は CFIX に比べ劣っていたが CFTM-PI と同程度の治療効果を示した。

key words : S-1108, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所で合成された新しいエステル型経口用セフェム系抗生物質で、抗菌活性を有する S-1006 のカルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより消化管吸収性を高めたプロドラッグである¹⁾。本物質は吸収時に腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が加水分解されて S-1006 となり抗菌活性を発揮する。化学名は S-1108 が pivaloyloxymethyl (+)-(6R,

7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-pentenamido]-3-carbamoyloxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate, hydrochloride hydrate, S-1006 が (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-pentenamido]-3-carbamoyloxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid といい、分子式は

*〒607 京都市山科区御陵中内町 5

S-1108が $C_{23}H_{29}N_5O_8S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (MW: 622.12) S-1006が $C_{17}H_{19}N_5O_6S_2$ (MW: 453.50) であり性状はS-1108が白色ないし黄白色の結晶性粉末、S-1006が淡黄白色の結晶粉末である。今回、私どもは cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), cefuroxime axetil (CXM-AX), cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM), ceftoram pivoxil (CFTM-PI), FK-482, BMY-28100 を比較薬として S-1108 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について検討したので報告する。なお、*in vitro* の実験では S-1108 の活性体 S-1006 を用いた。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株および使用薬剤

使用した菌株は教室保存のグラム陽性菌 20 株、グラム陰性菌 32 株、嫌気性菌 11 株および臨床分離の *Staphylococcus aureus* 71 株, MRSA 48 株, *Staphylococcus epidermidis* 105 株, *Streptococcus pneumoniae* 30 株, *Streptococcus pyogenes* 34 株, *Enterococcus faecalis* 40 株, *Enterococcus faecium* 30 株, *Enterococcus avium* 14 株, *Escherichia coli* 42 株, *Klebsiella pneumoniae* 43 株, *Proteus mirabilis* 43 株, *Proteus vulgaris* 43 株, *Morganella morganii* 43 株, *Providencia rettgeri* 40 株, *Enterobacter cloacae* 43 株, *Enterobacter aerogenes* 43 株, *Citrobacter freundii* 34 株, *Serratia marcescens* 43 株, *Pseudomonas aeruginosa* 43 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 36 株, *Haemophilus influenzae* 32 株, *Branhamella catarrhalis* 10 株である。使用した抗生物質は、CCL, CXM, CXM-AX, CFIX, CFTM, CFTM-PI, FK-482, BMY-28100, S-1006 および S-1108 で、いずれも力価の明らかな標品を用いた。

2. 感受性測定法

前培養に Trypto-soy broth (TSB, ニッスイ), 測定用培地に Heart infusion agar (HIA, ニッスイ) を用い、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法²⁾ に準じて行った。なお、*Streptococcus* 属, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis* には 10% 馬脱繊維液, *Haemophilus influenzae* には 5% Bacto fildis enrichment (Difco) を含有する上記培地を用いた。

又、嫌気性菌には前培養に GAM broth (ニッスイ), 測定用培地には GAM agar (ニッスイ) を用いて日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法³⁾ に準じて行った。*Neisseria* 属には 10% 馬血液を加えた

チョコレート寒天を用いてローソク培養を行い、48 時間後の MIC を求めた。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 (NA, TSA, HIA, MHA), 培地 pH (5.5, 7.0, 8.5), 馬血清添加 (0, 10, 25, 50%), 接種菌量 (10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 cells/ml) の影響を HIA を用いて寒天平板希釈法で測定した。

4. 増殖曲線に及ぼす影響

Trypto-soy agar (TSA, ニッスイ) で 37°C 培養した *S. aureus* 209-PJC, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55 を Heart infusion agar (ニッスイ) で希釈後振とう培養を行い、対数期途中で種々の濃度の抗生物質を作用させ、以後 1, 2, 4 時間目に生菌数の測定を行った。

5. 位相差顕微鏡による形態変化

スライドガラス上に薬剤を含んだ HIA フィルム寒天を作成し *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55, *P. mirabilis* の HIB 振盪培養を行った対数増殖期の各菌液を HIA フィルム寒天に塗抹し、パラフィンで封入した。この標本を 37°C 保温下、位相差顕微鏡により経時的に観察した。

6. マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

S. pyogenes C-203, *S. pneumoniae* type は 10% 馬血清添加 HIB で 37°C 14 時間培養後 HIB で希釈した。その他の菌株の場合には Nutrient broth (NB, ニッスイ) で 37°C 14~16 時間培養後同培地で希釈し、6% gastric mucin (和光純薬) と等量混合した。これらの菌液を 1 群 10 匹の Std: ddy 系雄性マウス (体重 18 ± 1 g) の腹腔内に接種した。接種 2 時間後に 1 回、経口投与により治療を行い 7 日間生死の観察を行った。7 日目の生存率から、Probit 法⁴⁾ により ED₅₀ 値を算出した。

なお薬物は 0.5% carboxymethylcellulose に溶解または懸濁して用いた。

7. マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果

K. pneumoniae B-54 を nutrient agar (ニッスイ) で 37°C 18 時間培養後 NB に浮遊させ、nebulizar を用い噴霧吸入感染させた⁵⁾。噴霧終了後に薬物を 1 回経口投与し、翌日より 1 日 2 回 3 日間、計 7 回経口投与し感染 6 日後の生存率から Probit 法により ED₅₀ 値を算出した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

教室保存のグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に

対する S-1108 の抗菌力を CCL, CXM, CFIX, CFTM, FK-482, BMY-28100 を対照薬として検討した結果を Table 1~6 に示した。S-1108 の抗菌活性体である S-1006 はグラム陽性菌、陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有した。しかし陽性菌では、S-1006 は viridans group *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis* には対照薬と同様に抗菌力を示さなかったが、ブドウ球菌を含む他のグラム陽性菌には良好な抗菌力を示した (Table 1, 2)。グラム陰性菌では S-1006 は試験菌のほとんどに強い抗菌力を示したが、*Pseudomonas aeruginosa* と *Acinetobacter calcoaceticus* に対する抗菌力は弱かった (Table 3, 4)。嫌気性菌に対して、S-1006 は *Peptostreptococcus*, *Clostridium* 属には他剤に比べ強い抗菌力を示した。

又、*Bacteroides* に対しても強い抗菌力を示した (Table 5, 6)。

2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床材料より分離された被検菌に対する各抗生物質

の感受性分布幅と MIC₅₀、及び MIC₉₀ を Table 7~8 に示した。いずれも 10⁶ cells/ml 接種時の成績である。

1) *S. aureus*

Table 7 に示すように MSSA について検討を行ったところ S-1006 は 0.39~100 µg/ml, CCL は 0.78~100 µg/ml, CXM は 0.39~100 µg/ml, CFIX は 3.13~>100 µg/ml, CFTM は 0.78~>100 µg/ml, FK-482 は 0.05~12.5 µg/ml, BMY-28100 は 0.2~>100 µg/ml に分布し、MIC₅₀ 値では S-1006 は 12.5 µg/ml を示し、CXM と同等であり他の対照薬よりも強い抗菌力を示した。

2) MRSA

S-1006 は 25~>100 µg/ml, CCL は 50~>100 µg/ml, CXM は 12.5~>100 µg/ml, CFIX は >100 µg/ml, CFTM は 100~>100 µg/ml, FK-482 は 6.25~>100 µg/ml, BMY-28100 は 50~>100 µg/ml に分布し、MIC₅₀ 値では S-1006 は他の対照薬と同様に抗菌力を示さなかった。

Table 1. Antibacterial spectrum of gram-positive bacteria (10⁶ cells/ml)

Organism	MIC (µg/ml)						
	S-1006	cefaclor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMY-28100
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.78	1.56	0.78	25	12.5	0.20	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.56	3.13	1.56	25	12.5	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	1.56	6.25	1.56	50	25	0.39	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Neuman	0.78	3.13	0.78	12.5	12.5	0.20	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	3.13	1.56	25	12.5	0.78	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80	0.78	3.13	0.78	25	12.5	0.39	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	3.13	6.25	>100	>100	3.13	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	0.012	0.20	0.012	0.10	0.012	0.012	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook*	0.012	0.20	0.012	0.20	0.012	0.012	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203*	0.012	0.10	0.012	0.10	0.012	0.012	0.025
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212*	>100	50	>100	>100	>100	50	25
Viridans group <i>Streptococcus</i> *	>100	50	>100	>100	>100	50	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I*	0.012	1.56	0.025	0.39	0.025	0.10	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II*	0.025	0.20	0.025	0.20	0.025	0.05	0.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III*	0.012	0.78	0.025	0.10	0.012	0.05	0.20
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *	0.78	0.39	0.78	50	3.13	0.39	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> Toronto*	≤0.006	0.025	0.012	0.39	0.20	0.012	0.025
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.012	0.025	0.10	1.56	0.05	0.05	0.012
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.20	6.25	>100	0.78	0.78	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>	12.5	0.78	25	>100	50	1.56	0.10

Medium : Heart infusion agar (Nissui)

* Supplemented with 10% horse blood

Method : Agar dilution (Streak)

Table 2. Antibacterial spectrum of gram-positive bacteria (10^8 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	S-1006	cefalor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMY-28100
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	1.56	3.13	1.56	50	25	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.56	3.13	1.56	25	25	0.78	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	1.56	6.25	1.56	50	50	0.78	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Neuman	0.78	3.13	0.78	12.5	25	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	3.13	1.56	25	12.5	0.78	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80	1.56	50	3.13	100	25	0.78	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6.25	3.13	12.5	>100	>100	6.25	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	0.012	0.20	0.012	0.20	0.012	0.012	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook*	0.025	0.39	0.025	0.20	0.025	0.012	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203*	0.012	0.20	0.012	0.10	0.012	0.012	0.025
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212*	>100	50	>100	>100	>100	>100	100
Virdans group <i>Streptococcus</i> *	>100	50	>100	>100	>100	100	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I*	0.012	1.56	0.025	0.39	0.025	0.10	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II*	0.025	0.78	0.025	0.39	0.05	0.05	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III*	0.025	0.78	0.025	0.20	0.012	0.05	0.20
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *	0.78	0.39	0.78	50	6.25	0.39	0.39
<i>Corynebacterium diphtherae</i> Toronto*	0.10	0.10	0.10	3.13	0.78	0.05	0.10
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.025	0.05	0.10	3.13	0.10	0.10	0.012
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.39	12.5	>100	1.56	1.56	0.39
<i>Bacillus anthracis</i>	25	1.56	50	>100	50	3.13	0.20

Medium : Heart infusion agar (Nissui)

* Supplemented with 10% horse blood

Method : Agar dilution (Streak)

3) *S. epidermidis*

S-1006 は $0.1 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CCL は $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$, CXM は $0.2 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CFIX は $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CFTM は $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, FK-482 は $0.012 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は $0.025 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し, MIC_{90} 値では S-1006 は $25 \mu\text{g/ml}$ を示し, CCL, BMY-28100 と同等で CXM, CFIX, CFTM, FK-482 よりやや強い抗菌力を示した。

4) *S. pneumoniae*

S-1006 は $\leq 0.006 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, CCL は $0.10 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, CXM は $\leq 0.006 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, CFIX は $0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, CFTM は $\leq 0.006 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, FK-482 は $0.012 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は $0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC_{90} 値では S-1006 は $0.05 \mu\text{g/ml}$ を示し, CFTM と同等であり CXM, FK-482, BMY-28100 よりやや強く, CCL, CFIX より強い抗菌力を示した。

5) *S. pyogenes*

S-1006 は $\leq 0.006 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$, CCL は $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, CXM は $\leq 0.006 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$, CFIX は $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, CFTM は $0.012 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$, FK-482 は $\leq 0.006 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は $0.012 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC_{90} 値は, S-1006 は $0.012 \mu\text{g/ml}$ を示し, FK-482 と同等であり CXM, CFTM, BMY-28100 よりやや強く, CCL, CFIX より強い抗菌力を示した。

6) *E. faecalis*

S-1006 は $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CCL は $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CXM は $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CFIX は $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CFTM は $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, FK-482 は $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC_{90} 値では S-1006 は $>100 \mu\text{g/ml}$ を示し, FK-482, BMY-28100 より弱く, 他の対照薬と同様に抗菌力を示さなかった。

7) *E. faecium*

Table 3. Antibacterial spectrum of gram-negative bacteria (10^6 cells/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)						
	S-1006	cefaclor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMY-28100
<i>Nisseria gonorrhoeae</i> *	0.025	0.20	0.05	≤ 0.006	0.025	≤ 0.006	0.78
<i>Nisseria meningitidis</i> *	0.012	1.56	0.05	≤ 0.006	0.012	0.012	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.78	1.56	6.25	0.39	0.78	0.39	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.10	1.56	0.39	0.39	0.10	0.20	1.56
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.20	0.78	1.56	0.39	0.39	0.20	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.10	25	0.20	0.39	0.39	0.39	6.25
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.10	0.39	0.39	0.025	0.05	0.05	0.39
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.10	0.39	0.39	0.012	0.05	0.05	0.78
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.39	1.56	0.39	0.012	0.10	0.10	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.20	0.78	0.78	0.012	0.10	0.05	0.78
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.20	0.39	0.39	≤ 0.006	0.10	0.05	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.39	1.56	3.13	0.20	0.20	0.20	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.39	1.56	1.56	0.20	0.10	0.20	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.10	0.78	0.78	0.39	0.10	0.10	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.10	1.56	0.39	0.10	0.05	0.10	1.56
<i>Klebsilla pneumoniae</i> NCTC 9632	0.10	0.78	1.56	0.05	0.20	0.20	1.56
<i>Klebsilla pneumoniae</i> KC-1	0.20	0.78	0.78	0.025	0.20	0.10	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	1.56	>100	6.25	3.13	1.56	25	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.39	50	1.56	0.39	0.39	0.39	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	1.56	>100	12.5	3.13	3.13	12.5	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.78	>100	12.5	1.56	3.13	12.5	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFD 3736	0.78	>100	50	0.20	3.13	6.25	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	≤ 0.006	6.25	0.78	0.012	0.025	0.20	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.025	3.13	0.39	0.012	0.05	0.10	3.13
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.10	50	0.78	0.012	0.10	0.05	25
<i>Morganella morganii</i> kono	0.39	>100	25	0.39	0.20	6.25	100
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	≤ 0.006	0.78	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	12.5	>100	>100	100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	0.39	>100	>100	50	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NCTC 7844	25	>100	>100	>100	>100	50	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 12211**	≤ 0.006	0.78	0.39	0.012	0.012	0.20	0.78

Medium : Heart infusion agar (Nissui)

* Supplemented with 10% horse blood (chocolate agar)

Method : Agar dilution (Streak)

** Supplemented with 5% Fildes' enrichment

Table 4. Antibacterial spectrum of gram-negative bacteria (10^8 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	S-1006	cefaclor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMV-28100
<i>Nesseria gonorrhoeae</i> *	0.025	0.39	0.05	≤ 0.006	0.025	≤ 0.006	0.78
<i>Nesseria meningitidis</i> *	0.012	3.13	0.05	≤ 0.006	0.012	0.012	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.78	3.13	6.25	0.78	0.78	0.39	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.20	12.5	0.78	1.56	0.39	1.56	25
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.20	1.56	3.13	0.39	0.39	0.20	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	6.25	>100	12.5	>100	100	100	100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.20	0.39	0.39	0.05	0.10	0.05	0.78
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.10	0.78	0.39	0.012	0.10	0.10	0.78
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.39	1.56	0.78	0.05	0.10	0.10	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.39	0.78	0.78	0.025	0.20	0.10	0.78
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.20	0.78	0.78	0.05	0.20	0.10	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.39	3.13	3.13	0.39	0.20	0.39	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.39	6.25	1.56	0.39	0.20	0.20	3.13
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.20	1.56	0.78	0.78	0.20	0.39	3.13
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.10	1.56	0.78	0.10	0.05	0.20	1.56
<i>Klebsilla pneumoniae</i> NCTC 9632	0.20	0.78	1.56	0.05	0.39	0.20	1.56
<i>Klebsilla pneumoniae</i> KC-1	0.39	0.78	1.56	0.05	0.39	0.20	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	3.13	>100	12.5	6.25	3.13	50	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.78	>100	3.13	0.39	0.78	1.56	50
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	3.13	>100	25	12.5	6.25	50	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	1.56	>100	25	1.56	6.25	25	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	1.56	>100	100	0.20	6.25	25	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	≤ 0.006	50	25	0.012	0.05	3.13	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.05	12.5	1.56	0.05	0.10	0.39	6.25
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.10	>100	3.13	0.05	0.39	6.25	>100
<i>Morganella morgani</i> kono	12.5	>100	50	50	>100	50	>100
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.025	>100	0.39	≤ 0.006	0.025	0.012	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	50	>100	>100	100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	0.78	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NCTC 7844	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Haemophilis influenzae</i> ATCC 12211**	0.012	0.78	0.78	0.025	0.025	0.20	1.56

Medium : Heart infusion agar (Nissui)

* Supplemented with 10% horse blood (chocolate agar)

Method : Agar dilution (Streak)

** Supplemented with 5% fildes' enrichment

Table 5. Antibacterial spectrum of anaerobic bacteria (10^6 cells/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)						
	S-1006	cefaclor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMY-28100
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14952	0.012	1.56	0.20	0.39	1.56	0.10	0.39
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0.20	0.20	0.20	3.13	1.56	0.05	0.20
<i>Clostridium tetani</i>	0.025	0.56	0.10	0.39	0.10	0.20	0.20
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0.006	0.10	0.025	0.78	0.10	0.20	0.012
<i>Clostridium sporogenes</i>	0.78	3.13	1.56	12.5	12.5	0.78	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	1.56	>100	12.5	12.5	25	3.13	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	3.13	>100	6.25	12.5	50	12.5	25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Bacteroides distansonis</i> clin-99-3	3.13	>100	6.25	12.5	100	25	25
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	1.56	100	1.56	1.56	12.5	6.25	12.5
<i>Bacteroides ovatus</i> Ju-6-1	25	>100	>100	25	100	25	100

Medium : GAM agar (Nissui)

Method : Agar dilution (Streak)

Table 6. Antibacterial spectrum of anaerobic bacteria (10^8 cells/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)						
	S-1006	cefaclor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMY-28100
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14952	0.10	3.13	0.20	0.78	1.56	0.20	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0.39	0.39	0.78	6.25	3.13	0.05	0.20
<i>Clostridium tetani</i>	0.20	3.13	0.39	3.13	3.13	0.39	0.20
<i>Clostridium perfringens</i>	0.39	12.5	6.25	12.5	6.25	0.39	6.25
<i>Clostridium sporogenes</i>	0.78	6.25	1.56	12.5	12.5	0.78	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	25	>100	50	50	50	6.25	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	25	>100	>100	>100	100	25	>100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Bacteroides distansonis</i> clin-99-3	12.5	>100	>100	25	>100	50	>100
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	6.25	100	12.5	3.13	50	6.25	50
<i>Bacteroides ovatus</i> Ju-6-1	25	>100	>100	50	>100	25	>100

Medium : GAM agar (Nissui)

Method : Agar dilution (Streak)

S-1006 は 6.25~>100 μ g/ml, CCL は 6.25~>100 μ g/ml, CXM は 0.78~>100 μ g/ml, CFIX は 100~>100 μ g/ml, CFTM は 6.25~>100 μ g/ml, FK-482 は 3.13~>100 μ g/ml, BMY-28100 は 1.56~>100 μ g/ml に分布し, MIC₉₀ 値では S-1006 は >100 μ g/ml を示し, 対照薬同様抗菌力を示さなかった。

8) *E. avium*

S-1006 は >100 μ g/ml, CCL は 100~>100 μ g/ml, CXM は >100 μ g/ml, CFIX は >100 μ g/ml, CFTM は >100 μ g/ml, FK-482 は 12.5~>100 μ g/ml, BMY-28100 は 25~>100 μ g/ml に分布し, MIC₉₀ 値では S-1006 は >100 μ g/ml を示し対照薬同様抗菌力を示さなかった。

Table 7 - 1. Antimicrobial activity of S-1006 and other agents against 372 gram-positive organisms

Organisms (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC (μ g/ml)		
		50%	90%	Range
<i>Staphylococcus aureus</i> (71)	S-1006	1.56	12.5	0.39 ~ 100
	cefaclor	3.13	50	0.78 ~ 100
	cefuroxime	3.13	12.5	0.39 ~ 100
	cefixime	25	> 100	3.13 ~ > 100
	cefteram	12.5	100	0.78 ~ > 100
	FK-482	0.39	6.25	0.05 ~ 12.5
	BMV-28100	0.78	25	0.20 ~ > 100
MRSA (48)	S-1006	> 100	> 100	25 ~ > 100
	cefaclor	> 100	> 100	50 ~ > 100
	cefuroxime	> 100	> 100	12.5 ~ > 100
	cefixime	> 100	> 100	> 100
	cefteram	> 100	> 100	100 ~ > 100
	FK-482	50	> 100	6.25 ~ > 100
	BMV-28100	> 100	> 100	50 ~ > 100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (105)	S-1006	6.25	25	0.10 ~ > 100
	cefaclor	12.5	50	0.20 ~ 100
	cefuroxime	6.25	100	0.20 ~ > 100
	cefixime	100	> 100	1.56 ~ > 100
	cefteram	50	> 100	0.78 ~ > 100
	FK-482	6.25	> 100	0.012 ~ > 100
	BMV-28100	3.13	50	0.025 ~ 100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (30)	S-1006	0.012	0.05	\leq 0.006 ~ 0.20
	cefaclor	0.39	1.56	0.10 ~ 6.25
	cefuroxime	0.025	0.10	\leq 0.006 ~ 0.20
	cefixime	0.20	1.56	0.05 ~ 1.56
	cefteram	0.025	0.05	\leq 0.006 ~ 0.39
	FK-482	0.05	0.20	0.012 ~ 0.20
	BMV-28100	0.10	0.39	0.025 ~ 0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> (34)	S-1006	0.012	0.012	\leq 0.006 ~ 0.025
	cefaclor	0.20	0.20	0.10 ~ 0.78
	cefuroxime	0.012	0.025	\leq 0.006 ~ 0.025
	cefixime	0.10	0.20	0.10 ~ 0.20
	cefteram	0.012	0.025	0.012 ~ 0.025
	FK-482	\leq 0.006	0.012	\leq 0.006 ~ 0.025
	BMV-28100	0.025	0.05	0.012 ~ 0.05
<i>Enterococcus faecalis</i> (40)	S-1006	3.13	> 100	0.78 ~ > 100
	cefaclor	50	100	3.13 ~ > 100
	cefuroxime	12.5	> 100	1.56 ~ > 100
	cefixime	12.5	> 100	1.56 ~ > 100
	cefteram	6.25	> 100	3.13 ~ > 100
	FK-482	1.56	6.25	0.39 ~ 25
	BMV-28100	12.5	25	3.13 ~ 50

Table 7 - 2. Antimicrobial activity of S-1006 and other drugs against 372 gram-positive organisms

Organisms (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		50%	90%	Range
<i>Enterococcus faecium</i> (30)	S-1006	>100	>100	6.25 ~ >100
	cefaclor	25	100	6.25 ~ >100
	cefuroxime	>100	>100	0.78 ~ >100
	cefixime	>100	>100	100 ~ >100
	cefteram	>100	>100	6.25 ~ >100
	FK-482	100	>100	3.13 ~ >100
	BMY-28100	25	>100	1.56 ~ >100
<i>Enterococcus avium</i> (14)	S-1006	>100	>100	>100
	cefaclor	100	>100	100 ~ >100
	cefuroxime	>100	>100	>100
	cefixime	>100	>100	>100
	cefteram	>100	>100	>100
	FK-482	25	>100	12.5 ~ >100
	BMY-28100	25	>100	25 ~ >100

9) *E. coli*

Table 8 に示すように S-1006 は 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 0.012~50 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.05~12.5 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ 値では S-1006 は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し, CFIX, CFTM と同等であり FK-482 よりやや弱く, CCL, CXM, BMY-28100 よりも強い抗菌力を示した。

10) *K. pneumoniae*

S-1006 は 0.025~12.5 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は ≤ 0.006 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.012~6.25 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 0.05~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ 値では S-1006 は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し, CFIX, CFTM, FK-482, よりやや弱く, CXM より強い抗菌力を示した。

11) *P. mirabilis*

S-1006 は 0.025~3.13 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は ≤ 0.006 ~0.025 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.025~0.78 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ 値では S-1006 は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し, CFTM, FK-482 と同等で, CCL,

CXM, BMY-28100 より明らかに強い抗菌力を示した。

12) *P. vulgaris*

S-1006 は 0.025~100 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は ≤ 0.006 ~0.78 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.025~100 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.05~>100 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ 値では S-1006 は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し, CFTM と同等で, CCL, CXM, FK-482 よりも明らかに強い抗菌力を示した。

13) *M. morgani*

S-1006 は 0.1~50 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 0.1~>100 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.1~>100 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ 値では CFTM よりやや強く, 他の対照薬よりは明らかに強い抗菌力を示した。

14) *P. rettgeri*

S-1006 は 0.012~3.13 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 0.05~>100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は ≤ 0.006 ~25 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.012~50 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は ≤ 0.006 ~25 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ 値では S-1006 は

Table 8 - 1. Antimicrobial activity of S-1006 and other agents against 372 gram-negative organisms

Organisms (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC (μ g/ml)		
		50%	90%	Range
<i>Escherichia coli</i> (42)	S-1006	0.39	0.78	0.05 ~ 3.13
	cefaclor	0.78	3.13	0.39 ~ 50
	cefuroxime	3.13	6.25	0.39 ~ 12.5
	cefixime	0.20	0.78	0.012 ~ 50
	cefteram	0.20	0.78	0.05 ~ 3.13
	FK-482	0.20	0.39	0.05 ~ 12.5
	BMY-28100	1.56	12.5	0.78 ~ >100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (43)	S-1006	0.39	0.78	0.025 ~ 12.5
	cefaclor	0.78	1.56	0.05 ~ 6.25
	cefuroxime	3.13	6.25	0.20 ~ 100
	cefixime	0.05	0.10	\leq 0.006 ~ 1.56
	cefteram	0.39	0.39	0.05 ~ 3.13
	FK-482	0.10	0.39	0.012 ~ 6.25
	BMY-28100	0.78	1.56	0.05 ~ 12.5
<i>Proteus mirabilis</i> (43)	S-1006	0.10	0.20	0.025 ~ 3.13
	cefaclor	1.56	3.13	0.39 ~ 50
	cefuroxime	1.56	6.25	0.20 ~ 25
	cefixime	\leq 0.006	0.012	\leq 0.006 ~ 0.025
	cefteram	0.10	0.20	0.025 ~ 0.78
	FK-482	0.10	0.20	0.05 ~ 1.56
	BMY-28100	1.56	3.13	0.39 ~ 50
<i>Proteus vulgaris</i> (43)	S-1006	0.10	0.78	0.025 ~ 100
	cefaclor	>100	>100	0.78 ~ >100
	cefuroxime	>100	>100	0.39 ~ >100
	cefixime	0.012	0.025	\leq 0.006 ~ 0.78
	cefteram	0.20	1.56	0.025 ~ 100
	FK-482	3.13	12.5	0.05 ~ >100
	BMY-28100	>100	>100	0.78 ~ >100
<i>Morganella morganii</i> (43)	S-1006	0.20	12.5	0.10 ~ 50
	cefaclor	>100	>100	12.5 ~ >100
	cefuroxime	25	>100	1.56 ~ >100
	cefixime	0.39	>100	0.10 ~ >100
	cefteram	0.20	50	0.10 ~ >100
	FK-482	12.5	>100	0.39 ~ >100
	BMY-28100	100	>100	6.25 ~ >100
<i>Providencia rettgeri</i> (40)	S-1006	0.20	1.56	0.012 ~ 3.13
	cefaclor	>100	>100	0.39 ~ >100
	cefuroxime	3.13	25	0.05 ~ >100
	cefixime	0.025	0.39	\leq 0.006 ~ 25
	cefteram	0.39	6.25	0.012 ~ 50
	FK-482	0.05	6.25	\leq 0.006 ~ 25
	BMY-28100	>100	>100	0.78 ~ >100

Table 8 - 2. Antimicrobial activity of S-1006 and other agents against 372 gram-negative organisms

Organisms (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		50%	90%	Range
<i>Enterobacter cloacae</i> (43)	S-1006	0.78	50	0.20 ~ >100
	cefaclor	>100	>100	0.78 ~ >100
	cefuroxime	12.5	>100	1.56 ~ >100
	cefixime	1.56	>100	0.05 ~ >100
	cefteram	1.56	>100	0.39 ~ >100
	FK-482	12.5	>100	0.10 ~ >100
	BMY-28100	>100	>100	0.78 ~ >100
<i>Enterobacter aerogenes</i> (43)	S-1006	1.56	50	0.78 ~ 50
	cefaclor	>100	>100	25 ~ >100
	cefuroxime	6.25	>100	3.13 ~ >100
	cefixime	3.13	>100	0.39 ~ >100
	cefteram	1.56	>100	0.78 ~ >100
	FK-482	6.25	>100	0.78 ~ >100
	BMY-28100	>100	>100	12.5 ~ >100
<i>Citrobacter freundii</i> (34)	S-1006	3.13	50	0.39 ~ >100
	cefaclor	100	>100	0.78 ~ >100
	cefuroxime	12.5	>100	1.56 ~ >100
	cefixime	3.13	>100	0.10 ~ >100
	cefteram	6.25	>100	0.78 ~ >100
	FK-482	25	>100	0.20 ~ >100
	BMY-28100	50	>100	1.56 ~ >100
<i>Serratia marcescens</i> (43)	S-1006	12.5	100	1.56 ~ >100
	cefaclor	>100	>100	50 ~ >100
	cefuroxime	>100	>100	25 ~ >100
	cefixime	6.25	>100	0.10 ~ >100
	cefteram	50	>100	1.56 ~ >100
	FK-482	>100	>100	0.39 ~ >100
	BMY-28100	>100	>100	25 ~ >100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (43)	S-1006	25	100	6.25 ~ >100
	cefaclor	>100	>100	>100
	cefuroxime	>100	>100	>100
	cefixime	>100	>100	25 ~ >100
	cefteram	>100	>100	>100
	FK-482	>100	>100	>100
	BMY-28100	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (36)	S-1006	12.5	50	0.10 ~ >100
	cefaclor	50	>100	0.05 ~ >100
	cefuroxime	25	>100	0.20 ~ >100
	cefixime	12.5	>100	0.39 ~ >100
	cefteram	100	>100	0.78 ~ >100
	FK-482	6.25	100	0.05 ~ >100
	BMY-28100	>100	>100	0.20 ~ >100

Table 8 - 3. Antimicrobial activity of S-1006 and other agents against 372 gram-negative organisms

Organisms (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		50%	90%	Range	
<i>Haemophilus influenzae</i> (32)	S-1006	0.012	0.012	≤ 0.006 ~	0.025
	cefaclor	1.56	1.56	0.39 ~	3.13
	cefuroxime	0.39	0.78	0.025~	1.56
	cefixime	0.025	0.05	0.012~	0.20
	cefteram	0.025	0.025	0.012~	0.05
	FK-482	0.39	0.39	0.05 ~	0.78
	BMY-28100	1.56	3.13	0.20 ~	6.25
<i>Branhamella catarrhalis</i> (10)	S-1006	0.20	0.78	0.025~	0.78
	cefaclor	0.78	1.56	0.39 ~	1.56
	cefuroxime	1.56	1.56	0.39 ~	3.13
	cefixime	0.39	0.39	0.05 ~	0.39
	cefteram	1.56	3.13	0.20 ~	6.25
	FK-482	0.39	0.39	0.20 ~	0.78
	BMY-28100	3.13	3.13	0.78 ~	6.25

1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CFIX よりやや弱く CCL, CXM, BMY-28100 より明らかに強い抗菌力を示した。

15) *E. cloacae*

Table 8 に示すように S-1006 は 0.2 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.78 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 1.56 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 0.05 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.39 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.1 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 0.78 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ 値では S-1006 は 50 $\mu\text{g/ml}$ を示し、他の対照薬よりやや強い抗菌力を示した。

16) *E. aerogenes*

S-1006 は 0.78 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 25 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 3.13 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 0.39 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.78 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.78 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 12.5 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ 値では S-1006 は 50 $\mu\text{g/ml}$ を示し、他の対照薬よりやや強い抗菌力を示した。

17) *C. freundii*

S-1006 は 0.39 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.78 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 1.56 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 0.1 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.78 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.2 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 1.56 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ 値では S-1006 は 50 $\mu\text{g/ml}$ を示し、他の対照薬よりやや強い抗菌力を示し

た。

18) *S. marcescens*

S-1006 は 1.56 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 50 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 25 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 0.1 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 1.56 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.39 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 25 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ 値は S-1006 は 100 $\mu\text{g/ml}$ を示し、対照薬より若干強い抗菌力を示した。

19) *P. aeruginosa*

S-1006 は 6.25 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CCL は >100 $\mu\text{g/ml}$, CXM は >100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 25 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は >100 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は >100 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ 値では S-1006 は 100 $\mu\text{g/ml}$ を示し、対照薬より若干強い抗菌力を示した。

20) *A. calcoaceticus*

S-1006 は 0.1 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.05 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 0.2 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 0.39 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.78 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.05 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 0.2 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ 値では S-1006 は 50 $\mu\text{g/ml}$ を示し、FK-482 と同等で他の対照薬より若干強い抗菌力を示した。

21) *H. influenzae*

S-1006 は ≤ 0.006 ~ 0.025 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.39 ~

3.13 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 0.025~1.56 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 0.012~0.2 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.012~0.05 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ 値では S-1006 は 0.012 $\mu\text{g/ml}$ を示し CFTM と同等 CFIX よりやや強く CCL, CXM, FK-482, BMY-28100 より強い抗菌力を示した。

22) *B. catarrhalis*

S-1006 は 0.025~0.78 $\mu\text{g/ml}$, CCL は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$, CXM は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$, CFIX は 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$, CFTM は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$, FK-482 は 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$, BMY-28100 は 0.78

~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ 値では S-1006 は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し, CCL, CXM, CFIX, FK-482 と同等の抗菌力を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地, 培地 pH, 馬血清添加および接種菌量による影響について検討した結果を Table 9~12 に示した。培地の影響では, Table 9 に示すように S-1006 を含む全ての抗生剤で培地の種類による影響は認められなかった。培地 pH による影響では Table 10 に示すように S-1006 を含む全ての抗生剤で *S. aureus* において酸性側で抗菌力が強くなる傾向を示した。一方, グラム陰性菌では S-1006 は培地

Table 9. Influence of medium on antibacterial activity

Organism	Medium	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
		S-1006	cefactor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMY-28100
<i>S. aureus</i> 209 P JC	NA	0.78	0.78	0.78	25	3.13	0.10	0.20
	TSA	0.78	1.56	0.78	12.5	3.13	0.10	0.39
	HIA	0.78	1.56	1.56	25	6.25	0.20	0.39
	MHA	0.39	0.78	0.39	6.25	1.56	0.05	0.39
<i>E. coli</i> NIH JC-2	NA	0.78	1.56	6.25	0.39	0.78	0.39	3.13
	TSA	0.78	3.13	6.25	0.39	0.39	0.39	3.13
	HIA	0.78	1.56	6.25	0.78	0.39	0.39	3.13
	MHA	0.78	1.56	6.25	0.39	0.39	0.20	3.13
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	NA	0.20	0.39	1.56	0.025	0.20	0.10	0.78
	TSA	0.10	0.78	0.78	0.012	0.10	0.05	0.78
	HIA	0.20	0.78	1.56	0.025	0.20	0.10	0.78
	MHA	0.20	0.78	1.56	0.012	0.10	0.20	0.78
<i>S. marcescens</i> T-55	NA	0.78	50	50	0.20	0.78	1.56	25
	TSA	1.56	100	25	0.10	0.78	0.78	50
	HIA	0.78	100	25	0.20	0.78	0.78	50
	MHA	0.78	100	25	0.10	1.56	0.78	100
<i>P. mirabilis</i> 1287	NA	0.012	1.56	0.20	≤ 0.006	0.025	0.10	1.56
	TSA	0.025	3.13	0.39	≤ 0.006	0.025	0.10	1.56
	HIA	0.012	1.56	0.39	≤ 0.006	0.025	0.10	1.56
	MHA	0.012	1.56	0.20	0.012	0.012	0.10	0.78
<i>A. calcoaceticus</i> AC-54	NA	6.25	12.5	6.25	3.13	12.5	0.78	>100
	TSA	6.25	25	6.25	3.13	25	1.56	>100
	HIA	3.13	25	6.25	3.13	12.5	0.78	>100
	MHA	6.25	25	12.5	3.13	25	1.56	>100
<i>P. aeruginosa</i> E-2	NA	12.5	>100	>100	100	>100	>100	>100
	TSA	25	>100	>100	50	>100	>100	>100
	HIA	25	>100	>100	50	>100	>100	>100
	MHA	25	>100	>100	50	>100	>100	>100

Table 10. Influence of medium pH on antibacterial activity

Organism	Medium pH	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
		S-1006	cefaclor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMY-28100
<i>S. aureus</i> 209 P JC	5.5	0.05	0.10	0.10	0.78	0.20	0.012	0.025
	7.0	0.78	0.78	0.78	25	3.13	0.10	0.39
	8.5	0.78	3.13	0.78	25	6.25	0.10	0.78
<i>E. coli</i> NIH JC-2	5.5	0.78	1.56	6.25	0.39	0.78	0.39	3.13
	7.0	0.78	1.56	6.25	0.78	0.78	0.39	3.13
	8.5	0.78	12.5	6.25	0.78	0.39	0.39	25
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	5.5	0.39	0.78	3.13	0.10	0.78	0.20	3.13
	7.0	0.20	0.39	1.56	0.025	0.20	0.10	0.39
	8.5	0.05	1.56	0.78	0.025	0.05	0.10	0.78
<i>S. marcescens</i> T-55	5.5	1.56	>100	100	0.39	3.13	12.5	50
	7.0	0.78	50	25	0.10	0.78	0.78	25
	8.5	0.78	>100	12.5	0.20	0.78	1.56	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	5.5	0.025	3.13	0.78	0.012	0.05	0.10	6.25
	7.0	0.012	1.56	0.39	0.012	0.025	0.10	3.13
	8.5	0.012	12.5	3.13	0.025	0.025	0.20	6.25
<i>A. calcoaceticus</i> AC-54	5.5	6.25	6.25	12.5	1.56	50	1.56	>100
	7.0	6.25	25	6.25	3.13	25	3.13	>100
	8.5	3.13	>100	6.25	6.25	50	6.25	>100
<i>P. aeruginosa</i> E-2	5.5	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	7.0	25	>100	>100	100	>100	>100	>100
	8.5	25	>100	>100	100	>100	>100	>100

pHによる影響は認められなかった。しかし、*E. coli* ではCCL及びBMY-28100でアルカリ側で抗菌力が低下する傾向が認められた。馬血清添加の影響ではTable 11に示すようにS-1006は抗菌力に影響が認められなかった。しかし、*E. coli* では50%添加でCCL及びBMY-28100の抗菌力が低下する傾向が認められた。又、*P. mirabilis* では50%添加でCCLの抗菌力が低下する傾向が認められた。接種菌量の影響ではTable 12に示すようにS-1006は抗菌力に影響を見られなかった。しかし、*S. marcescens* においてCCL, CXM, FK-482およびBMY-28100は菌量が増大すると抗菌力が低下する傾向が認められた。

4. 増殖曲線に及ぼす影響

Fig 1に*S. aureus* 209P JCに対する殺菌効果を示したが、S-1006はMIC (0.78 $\mu\text{g/ml}$) では静菌的作用を示し、4 MICでも1/10の殺菌作用しか示さなかった。CFTMではMICで1/10の殺菌作用が見られたが、高濃度で逆転現象が認められた。

又、CCLはMIC以上で1/100の殺菌作用が認められ3剤中一番強い殺菌作用を示した。

Fig. 2, 3は*E. coli* KC-14および*K. pneumoniae* KC-1の増殖曲線に及ぼす殺菌効果について検討した結果を示したが、いずれの抗菌剤でもdose responseのある殺菌作用を認めた。Fig. 4に*S. marcescens* T-55に対する殺菌効果を検討した結果を示したが、いずれの抗生剤でもdose responseのある殺菌作用がみられた。S-1006は2 MIC以上で作用4時間で1/1000以上の殺菌作用を示し、CFTMに比べ強い作用を示した。

5. 位相差顕微鏡による形態変化

E. coli KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55にS-1006を作用させるとMIC前後でフィラメント像が見られ、濃度を上げるとSpheroplastや溶菌が認められた (Fig. 5~7)。一方、*P. mirabilis* 11にS-1006を作用させるとMIC値0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下でも菌の伸長化が認められず菌体のスフェロプラスト化及び高濃度で菌体の溶菌化が見

Table 11. Influence of horse serum on the antibacterial activity

Organism	Horse Serum(%)	MIC(μ g/ml)						
		S-1006	cefaclor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMY-28100
<i>S. aureus</i> 209 P JC	0	0.78	1.56	1.56	25	6.25	0.10	0.78
	10	0.78	3.13	1.56	25	6.25	0.10	0.78
	25	0.78	3.13	0.78	25	6.25	0.10	0.78
	50	0.39	6.25	0.78	12.5	6.25	0.20	0.78
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0	0.78	3.13	12.5	0.78	0.78	0.39	3.13
	10	0.78	3.13	12.5	0.78	0.78	0.39	6.25
	25	0.78	6.25	12.5	0.78	0.78	0.78	6.25
	50	0.39	25	6.25	0.78	0.39	0.78	25
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0	0.20	0.78	0.78	0.025	0.20	0.10	0.78
	10	0.10	0.39	0.78	0.025	0.10	0.05	0.78
	25	0.10	0.39	0.78	0.012	0.10	0.10	0.78
	50	0.10	1.56	0.78	0.025	0.10	0.10	0.78
<i>S. marcescens</i> T-55	0	0.78	50	25	0.20	1.56	0.78	50
	10	0.78	100	25	0.20	0.78	0.78	50
	25	0.78	>100	25	0.10	0.78	0.78	100
	50	0.39	>100	25	0.20	1.56	0.78	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	0	0.012	1.56	0.20	0.012	0.025	0.10	1.56
	10	0.012	1.56	0.39	0.012	0.025	0.05	1.56
	25	0.012	3.13	0.20	0.012	0.012	0.10	1.56
	50	0.012	25	0.78	0.025	0.05	0.20	6.25
<i>A. calcoaceticus</i> AC-54	0	3.13	100	6.25	3.13	12.5	0.78	>100
	10	6.25	50	6.25	3.13	25	1.56	>100
	25	6.25	100	6.25	6.25	25	1.56	>100
	50	6.25	>100	6.25	6.25	50	3.13	>100
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0	50	>100	>100	100	>100	>100	>100
	10	25	>100	>100	100	>100	>100	>100
	25	25	>100	>100	100	>100	>100	>100
	50	12.5	>100	>100	100	>100	>100	>100

られた (Fig. 8)。又, CFTM, CCL を作用させると MIC 付近に於いて菌体の伸長化がみられ S-1006 とは明らかに違う作用を示した。他の株でも S-1006 を作用させたが *P. mirabilis* 2, 3 においても MIC 付近で菌体の伸長化, 高濃度で菌体の溶菌像及び空胞化した像が観察され *P. mirabilis* 1 に対する形態は他の株とは明らかに異なっていた (Fig. 9, 10)。

6. マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

Table 13 にグラム陽性菌 3 株, Table 14 にはグラム陰性菌 4 株を用いたマウス実験的腹腔内感染症に対しての S-1108, CCL, CXM-AX, CFIX, CFTM-PI, FK-482, BMY-28100 の治療効果を示した。*S. aureus* Smith に対する S-1108 の ED₅₀ は 0.089

mg/mouse, CCL は 0.003 mg/mouse, CXM-AX は 0.039 mg/mouse, CFIX は 3.016 mg/mouse, CFTM-PI は 0.433 mg/mouse, FK-482 は 0.032 mg/mouse, BMY-28100 は 0.0009 mg/mouse で BMY-28100 の治療効果が一番優れていたが, S-1108 は CFTM-PI に比べて約 5 倍治療効果が優れていた。*S. pneumoniae* Type に対する S-1108 の治療効果は 0.026 mg/mouse, CCL は 0.787 mg/mouse, CXM-AX は 0.082 mg/mouse, CFIX は 0.518 mg/mouse, CFTM-PI は 0.143 mg/mouse, FK-482 は 1.071 mg/mouse, BMY-28100 は 0.110 mg/mouse で, S-1108 の治療効果が一番優れていた。*S. pyogenes* C-203 に対する S-1108 の ED₅₀ は

Table 12. Influence of inoculum size on the antibacterial activity

Organism	inoculum size (cells/ml)	MIC (μ g/ml)						
		S-1006	cefactor	cefuroxime	cefixime	cefteram	FK-482	BMY-28100
<i>S. aureus</i> 209 P JC	10 ⁸	1.56	1.56	1.56	50	6.25	0.39	0.78
	10 ⁷	0.78	1.56	1.56	25	6.25	0.20	0.39
	10 ⁶	0.78	0.78	0.78	25	3.13	0.10	0.39
	10 ⁵	0.78	0.78	0.78	25	3.13	0.10	0.39
	10 ⁴	0.39	0.78	0.39	12.5	1.56	0.05	0.20
<i>E. coli</i> NIH JC-2	10 ⁸	1.56	6.25	12.5	0.78	1.56	0.78	6.25
	10 ⁷	0.78	3.13	12.5	0.78	0.78	0.78	3.13
	10 ⁶	0.78	3.13	12.5	0.78	0.78	0.78	3.13
	10 ⁵	0.78	1.56	6.25	0.78	0.78	0.39	3.13
	10 ⁴	0.78	1.56	6.25	0.39	0.39	0.39	3.13
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	10 ⁸	0.78	1.56	3.13	0.10	0.78	0.20	0.78
	10 ⁷	0.39	0.78	3.13	0.05	0.39	0.20	0.78
	10 ⁶	0.39	0.39	1.56	0.025	0.39	0.20	0.39
	10 ⁵	0.10	0.39	0.78	0.012	0.10	0.05	0.39
	10 ⁴	0.10	0.39	0.39	0.012	0.10	0.05	0.10
<i>S. marcescens</i> T-55	10 ⁸	1.56	>100	100	0.39	3.13	12.5	>100
	10 ⁷	1.56	100	25	0.20	1.56	1.56	>100
	10 ⁶	0.78	50	25	0.20	1.56	0.78	25
	10 ⁵	0.78	50	25	0.10	1.56	0.78	25
	10 ⁴	0.78	50	12.5	0.10	1.56	0.39	25
<i>P. mirabilis</i> 1287	10 ⁸	0.025	3.13	0.39	0.012	0.05	0.20	1.56
	10 ⁷	0.025	1.56	0.39	0.012	0.05	0.10	1.56
	10 ⁶	0.012	1.56	0.39	0.012	0.05	0.10	1.56
	10 ⁵	0.012	0.78	0.39	0.012	0.05	0.10	1.56
	10 ⁴	0.012	0.78	0.39	≤ 0.006	0.025	0.05	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> AC-54	10 ⁸	6.25	100	12.5	6.25	25	3.13	>100
	10 ⁷	6.25	25	6.25	3.13	25	1.56	>100
	10 ⁶	6.25	25	6.25	3.13	25	1.56	>100
	10 ⁵	3.13	25	6.25	3.13	12.5	0.78	>100
	10 ⁴	3.13	25	6.25	3.13	12.5	0.78	>100
<i>P. aeruginosa</i> E-2	10 ⁸	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	10 ⁷	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	10 ⁶	25	>100	>100	100	>100	>100	>100
	10 ⁵	25	>100	>100	100	>100	>100	>100
	10 ⁴	25	>100	>100	50	>100	>100	>100

0.003 mg/mouse, CCL は 0.021 mg/mouse, CXM-AX は 0.003 mg/mouse, CFIX は 0.057 mg/mouse, CFTM-PI は 0.026 mg/mouse, FK-482 は 0.020 mg/mouse, BMY-28100 は 0.002 mg/

mouse で S-1108 は CXM-AX, BMY-28100 とほぼ同等の治療効果を示し, 他の対照薬に比べ優れていた。

E. coli KC-14 に対する S-1108 の ED₅₀ は 0.011 mg/mouse, CCL は 0.015 mg/mouse CXM-AX

Table 13. Protective effects of S-1108, cefaclor, cefuroxime axetil, cefixime, cefteteram pivoxil, FK-482 and BMY-28100 on experimental infections in mice^{a)} --Gram-positive bacteria--

Organism	Challenge ^{b)} dose (cells/mouse)	Antibiotics	ED ₅₀ (mg/mouse) ^{c)}	MIC(μg/ml)	
				10 ⁶	10 ⁸
<i>S. aureus</i> Smith	8.5×10 ⁶ (58LD ₅₀)	S-1108	0.089(0.048~0.140)	1.56	1.56
		cefaclor	0.003(0.002~0.004)	3.13	3.13
		cefuroxime axetil	0.039(0.025~0.061)	1.56	1.56
		cefixime	3.016(1.539~4567.4)	25	25
		cefteteram pivoxil	0.433(0.083~2.260)	25	12.5
		FK-482	0.032(0.021~0.0479)	0.78	0.39
		BMY-28100	0.0009(0.0006~0.0013)	1.56	0.78
<i>S. pyogenes</i> C-203	2.8×10 ² (60LD ₅₀)	S-1108	0.003 (0.002~0.004)	0.012	0.012
		cefaclor	0.021 (0.015~0.028)	0.20	0.10
		cefuroxime axetil	0.003 (0.002~0.004)	0.012	0.012
		cefixime	0.057 (0.044~0.072)	0.10	0.10
		cefteteram pivoxil	0.026 (0.020~0.034)	0.012	0.012
		FK-482	0.020 (0.015~0.026)	0.012	0.012
		BMY-28100	0.002 (0.001~0.002)	0.025	0.025
<i>S. pneumoniae</i> Type III	7.0×10 ² (23LD ₅₀)	S-1108	0.026 (0.015~0.044)	0.025	0.012
		cefaclor	0.787 (0.519~1.242)	0.78	0.78
		cefuroxime axetil	0.082 (0.047~0.121)	0.025	0.025
		cefixime	0.518 (0.392~0.685)	0.20	0.10
		cefteteram pivoxil	0.143 (0.092~0.233)	0.012	0.012
		FK-482	1.071 (0.621~2.176)	0.05	0.05
		BMY-28100	0.110 (0.080~0.151)	0.20	0.20

() : 95% confidence limits

a) std : ddy♂(18±1g) n=10

b) i. p.

c) p. o., 2hr after infection

は 0.095 mg/mouse, CFIX は 0.016 mg/mouse, CFTM-PI は 0.062 mg/mouse, FK-482 は 0.051 mg/mouse, BMY-28100 は 0.008 mg/mouse で, S-1108 は BMY-28100, CCL, CFIX と同等の治療効果を示し, CXM-AX, CFTM-PI, FK-482 に比べ優れていた。*K. pneumoniae* KC-1 に対する S-1108 の ED₅₀ は 0.087 mg/mouse, CCL は 0.130 mg/mouse, CXM-AX は 0.621 mg/mouse, CFIX は 0.013 mg/mouse, CFTM-PI は 0.526 mg/mouse, FK-482 は 0.727 mg/mouse, BMY-28100 は 0.061 mg/mouse で, S-1108 の治療効果は CCL, BMY-28100 と同等で, CFIX より劣っていたが, CXM-AX, CFTM-PI, FK-482 より優れていた。*S. marcescens* T-55 に対する S-1108 の ED₅₀ は 0.114 mg/mouse, CCL は 1.031 mg/mouse, CXM-AX は > 2 mg/mouse, CFIX は 0.013 mg/mouse, CFTM-PI は 0.319 mg/mouse,

FK-482 は 0.307 mg/mouse, BMY-28100 は 1.035 mg/mouse で S-1108 の治療効果は CFTM-PI, FK-482 とほぼ同等で CFIX より劣るが CCL, CXM-AX, BMY-28100 に比べ優れていた。*A. calcoaceticus* AC-54 に対しては S-1108 の ED₅₀ は 1.280 mg/mouse, CXM-AX は 1.094 mg/mouse, 他の対照薬は > 2 mg/mouse で無効であった。

7. マウス実験の呼吸器感染症に対する治療効果

Table 15 に *K. pneumoniae* B-54 を用いた呼吸器感染に対する S-1108, CCL, CFIX, CFTM-PI, BMY-28100 の治療効果を示した。S-1108 の ED₅₀ は 0.131 mg/mouse, CCL は 3.62 mg/mouse, CFIX は 0.0119 mg/mouse, CFTM-PI は 0.305 mg/mouse, BMY-28100 は 3.63 mg/mouse で, CFIX の治療効果が優れていたが, 次いで S-1108, CFTM-PI で S-1108 の治療効果は CCL, BMY-28100 に比べ優れていた。

Table 14. Protective effects of S-1108, cefaclor, cefuroxime axetil, cefixime, cefteteram pivoxil, FK-482 and BMY-28100 on experimental infections in mice^{a)} -Gram-positive bacteria-

Organism	Challenge ^{b)} dose (cells/mouse)	Antibiotics	ED ₅₀ (mg/mouse) ^{c)}	MIC (μg/ml)	
				10 ⁸	10 ⁶
<i>E. coli</i> KC-14	1.7 × 10 ⁴ (4LD ₅₀)	S-1108	0.011(0.008~0.016)	0.39	0.39
		cefaclor	0.015(0.015~0.021)	1.56	0.78
		cefuroxime axetil	0.095(0.061~0.169)	3.13	3.13
		cefixime	0.016(0.011~0.025)	0.20	0.10
		cefteteram pivoxil	0.062(0.042~0.099)	0.39	0.39
		FK-482	0.051(0.039~0.068)	0.20	0.20
		BMY-28100	0.008(0.006~0.011)	1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	2.4 × 10 ² (22LD ₅₀)	S-1108	0.087(0.056~0.128)	0.39	0.20
		cefaclor	0.130(0.098~0.171)	0.78	0.78
		cefuroxime axetil	0.621(0.401~1.172)	1.56	0.78
		cefixime	0.013(0.009~0.019)	0.05	0.025
		cefteteram pivoxil	0.526(0.362~0.802)	0.39	0.20
		FK-482	0.727(0.491~1.354)	0.20	0.10
		BMY-28100	0.061(0.040~0.096)	0.78	0.78
<i>S. marcescens</i> T-55	3.5 × 10 ⁵ (32LD ₅₀)	S-1108	0.114(0.048~0.248)	1.56	1.56
		cefaclor	1.031(0.431~6.225)	>100	100
		cefuroxime axetil	>2	100	25
		cefixime	0.013(0.005~0.026)	12.5	1.56
		cefteteram pivoxil	0.319(0.133~0.929)	3.13	1.56
		FK-482	0.307(0.168~0.550)	6.25	0.78
		BMY-28100	1.035(0.517~2.791)	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> AC-54	1.6 × 10 ⁶ (8LD ₅₀)	S-1108	1.280(0.702~2.334)	6.25	6.25
		cefaclor	>2	>100	25
		cefuroxime axetil	1.094(0.586~2.688)	25	6.25
		cefixime	>2	12.5	6.25
		cefteteram pivoxil	>2	>100	>100
		FK-482	>2	50	12.5
		BMY-28100	>2	>100	>100

() : 95% confidence limits

a) std : ddy♂(18 ± 1 g) n=10

b) i. p.

c) p. o., 2 hr after infection

Table 15. Protective effect of S-1108, CCL, CFIX, CFTM-PI and BMY-28100 against experimental pneumonia caused by *K. pneumoniae* B-54 in mice

Antibiotics	ED ₅₀ (mg/mouse)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)	
			10 ⁸	10 ⁶
S-1108	0.131	(0.0658~0.261)	0.2	0.1
cefaclor	3.62	(0.404~>8.00)	0.39	0.39
cefixime	0.0119	(0.00701~0.0201)	0.012	≤0.006
cefteteram pivoxil	0.305	(0.151~0.631)	0.2	0.1
BMY-28100	3.63	(0.0241~3.85)	0.39	0.39

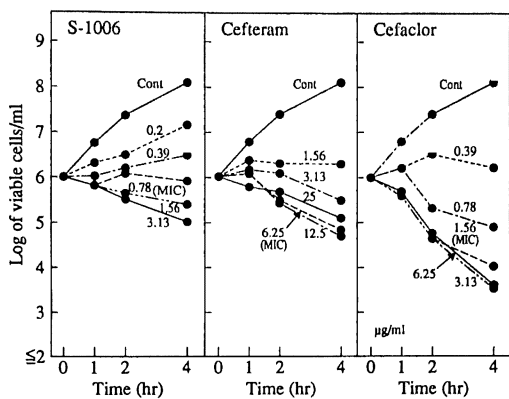


Fig. 1. Effect of S-1006, ceftoram and cefaclor on viability of *Staphylococcus aureus* 209P JC.

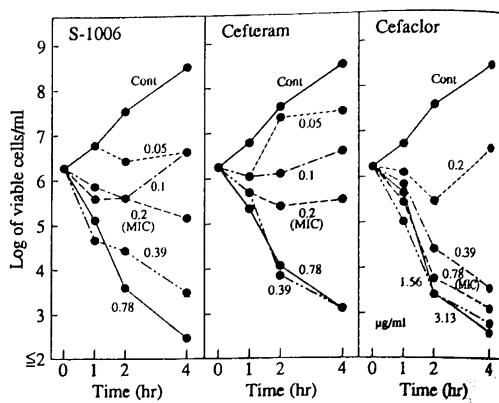


Fig. 3. Effect of S-1006, ceftoram and cefaclor on viability of *Klebsiella pneumoniae* KC-1.

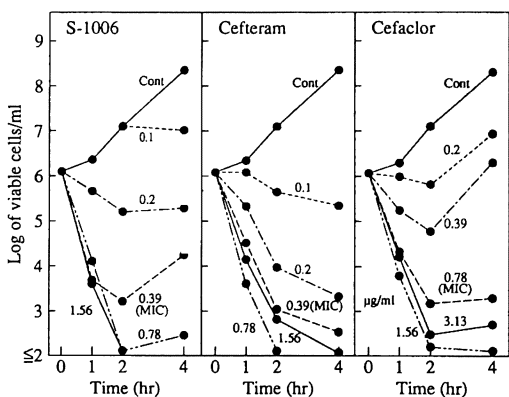


Fig. 2. Effect of S-1006, ceftoram and cefaclor on viability of *Escherichia coli* KC-14.

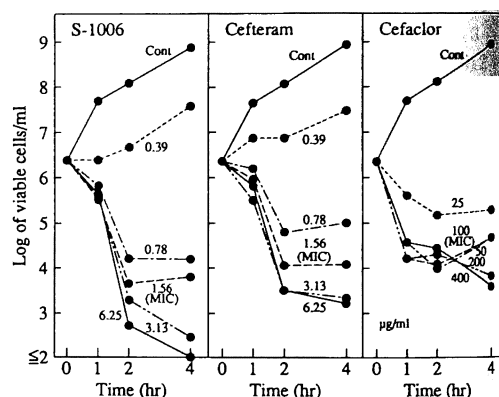


Fig. 4. Effect of S-1006, ceftoram and cefaclor on viability of *Serratia marcescens* T-55.

III. 考 察

S-1108 はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有するエステル型経口セフェム系抗生物質である。吸収時に腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が速やかに加水分解され抗菌力を発揮することが知られている。又、ヒト血漿及び尿中における安定性についても安定であることが確認されている。抗菌力ではグラム陽性菌では *Streptococcus*

属に対して CFTM, CXM と同程度の抗菌力を示しグラム陰性菌に対して CCL より明らかに強く CFTM と同程度の抗菌力が認められた。一般的にグラム陽性菌に対するラクタム抗生物質の抗菌力は(1) β -lactamase に対する安定性, (2) PBP_s に対する親和性により影響を受けることが知られており、S-1006 は β -lactamase を産生する *S. aureus* No. 80 に対して優れた抗菌力を示したので、 β -lactamase に対し

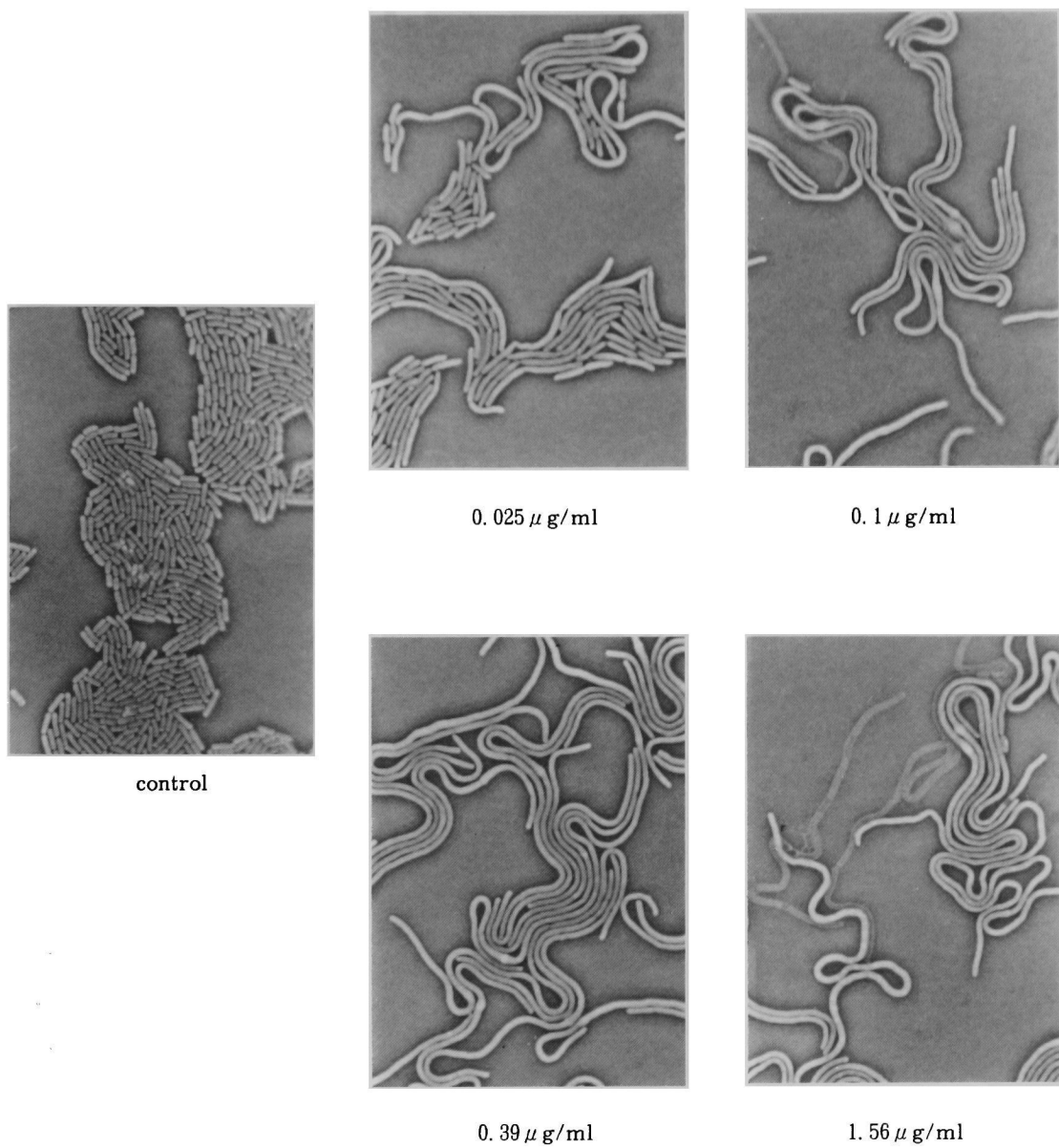


Fig. 5. Phase-contrast micrographs of *Escherichia coli* KC-14 exposed to S-1006 for 4 hours.

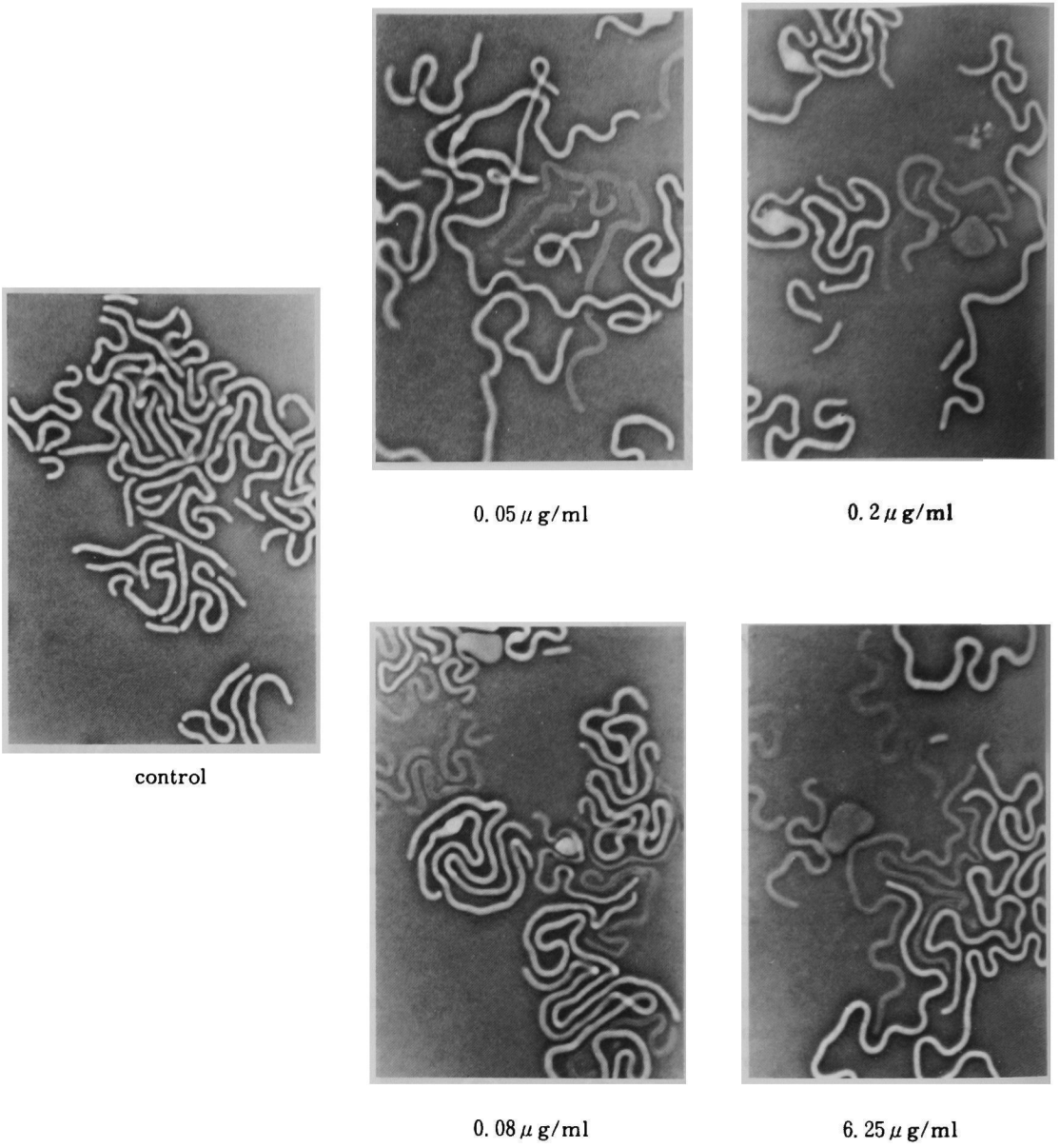
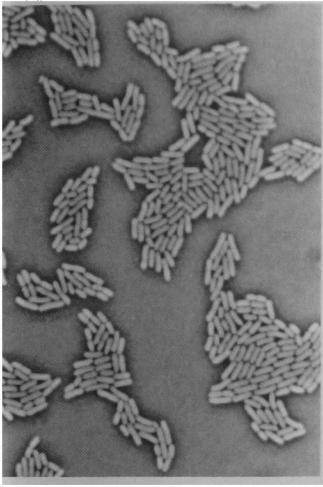
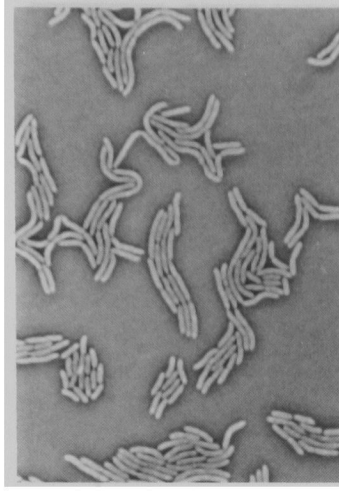


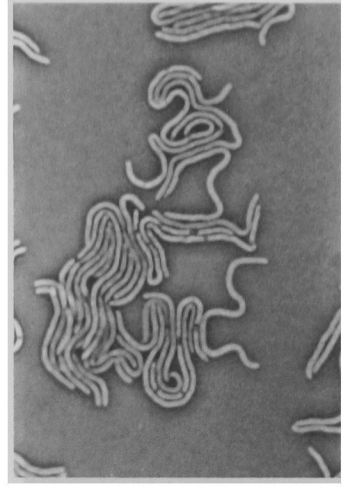
Fig. 6. Phase-contrast micrographs of *Klebsiella pneumoniae* KC-1 exposed to S-1006 for 3 hours.



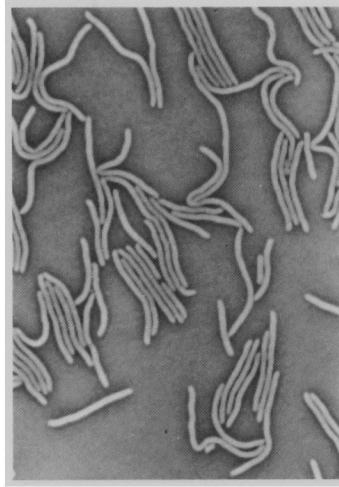
control



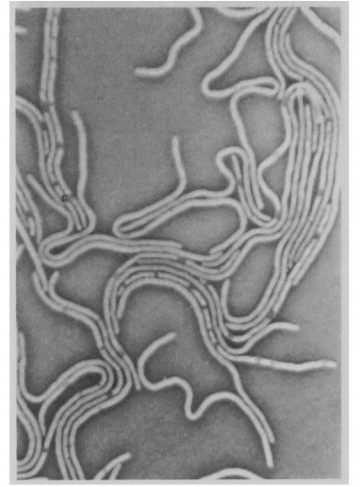
0.01 µg/ml



0.4 µg/ml



1.6 µg/ml



6.3 µg/ml

Fig. 7. Phase-contrast micrographs of *Serratia marcescens* T-55 exposed to S-1006 for 3 hours.

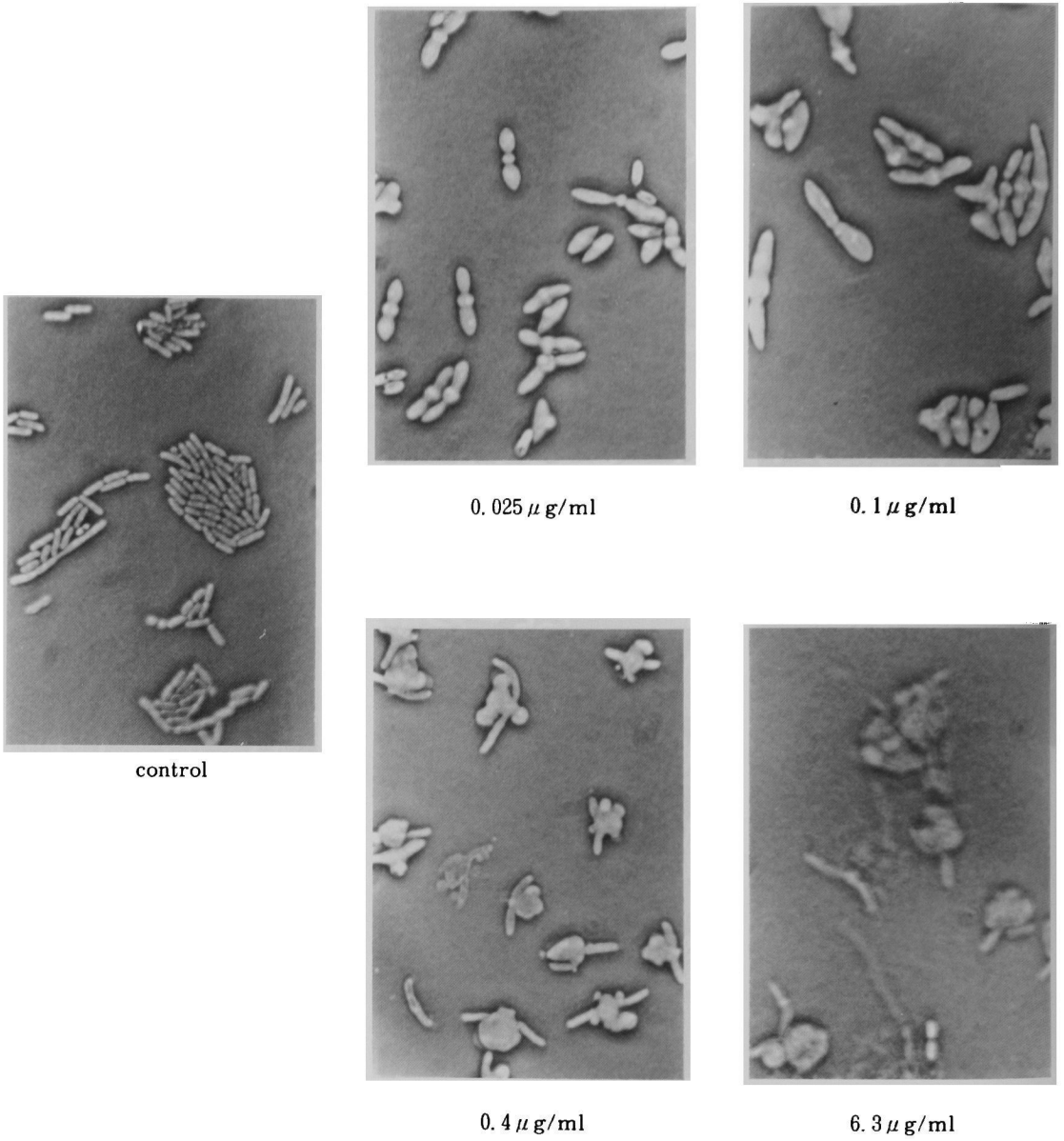


Fig. 8. Phase-contrast micrographs of *Proteus mirabilis* 1 exposed to S-1006 for 3 hours.

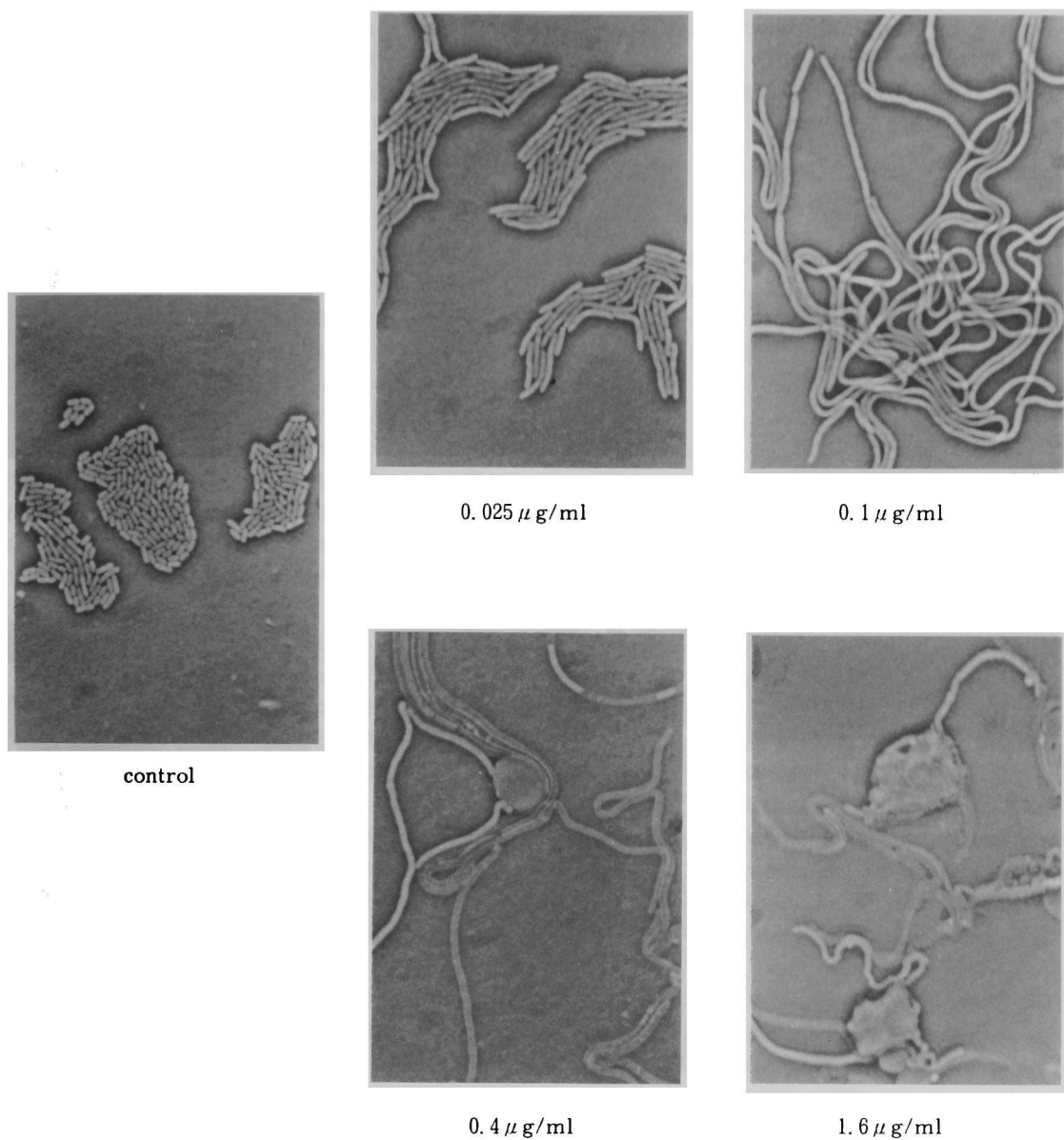
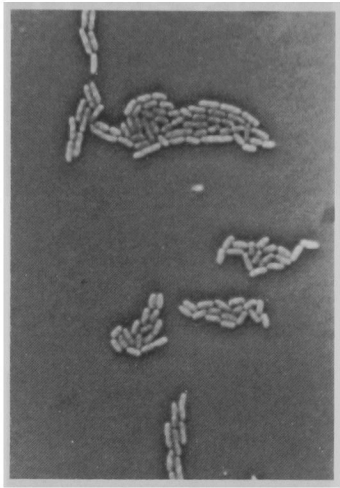
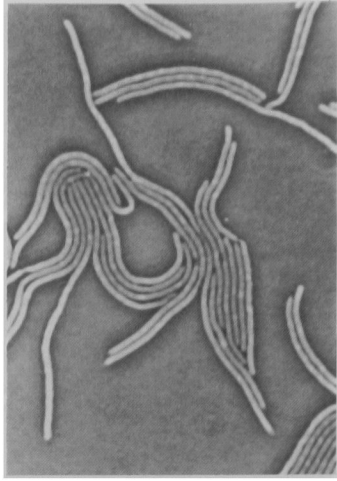


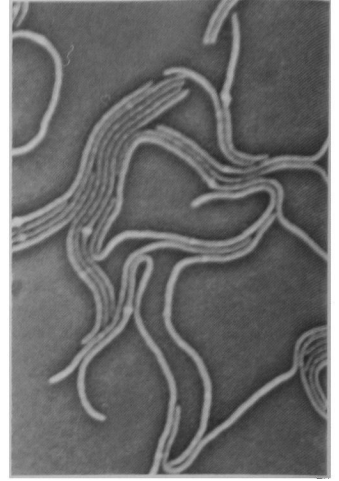
Fig. 9. Phase-contrast micrographs of *Proteus mirabilis* 2 exposed to S-1006 for 4 hours.



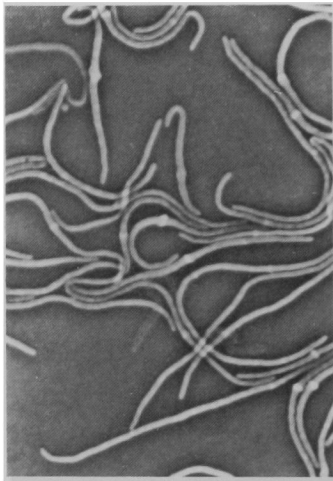
control



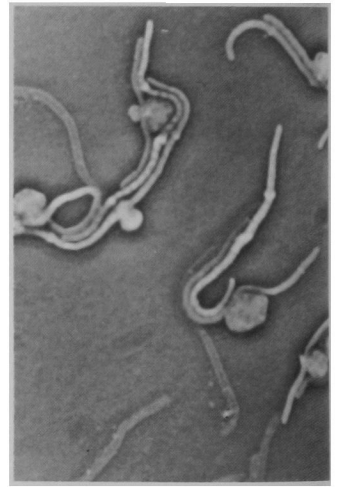
0.025 µg/ml



0.1 µg/ml



0.49 µg/ml



1.6 µg/ml

Fig. 10. Phase-contrast micrographs of *Proteus mirabilis* 3 exposed to S-1006 for 3 hours.

ては安定であると思われる。しかし、MRSA や *E. faecalis* に対しては良好な抗菌力を示さなかったため、MRSA の PBP 2' や *E. faecalis* の PBP 5 に対しては親和性を示さないことが推察される。また *S. epidermidis* の中に一部耐性菌が存在したが、今回は methicillin の感受性を測定していないので MRSE が含まれるかどうか不明である。増殖曲線に及ぼす影響で、*S. aureus* 209-P JC の場合 CFTM や CCL の高濃度で逆転現象が観察されたが、これは従来から報告されている β -lactam 抗生物質と自己融解酵素との関連性によるものと推察された。一方、グラム陰性菌に対する β -ラクタム抗生物質の抗菌力は前記の 2 項目に加えて外膜の透過性も抗菌力に影響を及ぼす。S-1006 は多量に β -lactamase を産生することが知られている *Enterobacter* 属や *Citrobacter* 属の菌種に対しても良好な抗菌力を示す⁹⁾ので、グラム陰性菌の産生する β -lactamase にも安定であると思われる。また他のグラム陰性菌にも良好な抗菌力を示すので、外膜の透過性や PBPs に対する親和性も良好であると考察される。しかし *P. aeruginosa* に対する抗菌力は良好でなく、これは恐らく *P. aeruginosa* における S-1006 の透過性が影響しているものと思われる。また増殖曲線の影響で、*Serratia* の場合 CCL など作用 2~4 時間後に殺菌作用があまり見られなくなったが、これは β -lactamase との関連性によるものと考えられるが、その詳細については今後の検討が必要である。*P. mirabilis* 1 を用いた位相差顕微鏡による形態観察で CFTM などの比較薬では菌体の伸長化が観察されたが、S-1006 では菌体の伸長化が殆ど見られず、スフェロプラスト形成が見られた。*P. mirabilis* ですべてこの様な現象が観察されるのかどうか検討したが、*P. mirabilis* 2 や *P. mirabilis* 3 では他の比較薬と同様、S-1006 作用でも菌体の伸長化が観察された。従って、*P. mirabilis* 1 だけに特異的な PBP あるいは β -lactamase に対する親和性が関与するのかも知れない。

マウス腹腔内感染症においてもグラム陽性菌では CFTM-PI よりも治療効果が優れグラム陽性菌でも CCL と同等か優れた治療効果が認められた。又、呼吸器感染においても CCL より優れ CFTM-PI と同程度の治療効果が認められた。これらのことより S-1108 は臨床において有効性を示す薬剤であろうと考えられる。

文 献

- 1) Nakasima M, Uematsu T, Oguma T, Yoshida T, Mizojiri K, Matsuno S, Yamamoto S: Phase I Clinical studies of S-1108: Safety and Pharmacokinetics in a multiple-administration study with special emphasis of the influence on carnitine body stores. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36 (4): 762~768, 1992
- 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 (1): 76~79, 1981
- 3) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27 (3): 559~560, 1979
- 4) Bliss C I: The method of probit. *Science* 79: 38~39, 409~410, 1934
- 5) Obana Y, Nishino T, Tanino T: Therapeutic efficacy of β -lactam and aminoglycoside antibiotics on experimental pneumonia caused by *K. pneumoniae* B-54 in diabetic mice. *J. Antibiotics* 37: 941~947, 1985
- 6) Neu H C, Gu-J-W, Fang W, Chin N-X: In vitro activity and susceptibility to hydrolysis of S-1006. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36 (6): 1336~1341, 1992

In vitro and *in vivo* antibacterial activity of S-1108,
a new oral cephem antibiotic

Takeshi Nishino, Yoshihiro Watanabe and Masako Otsuki
Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University
5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina, Kyoto 607, Japan

In this study we tested the *in vitro* antibacterial activity of S-1006, the parent compound of S-1108, and the *in vivo* therapeutic efficacy of S-1108, a new orally active ester derivative of S-1006, against experimental mouse infections in comparison with cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), cefixime (CFIX), cefteram (CFTM), FK-482 and BMY-28100.

S-1006 had a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria and its antibacterial activity was almost equal to that of CXM against gram-positive bacteria, and superior to those of CCL and BMY-28100 and equal to that of CFTM against gram-negative bacteria.

In the sensitivity distribution of clinically isolated strains, S-1006 showed weak activity against MRSA and *Enterococcus* spp. of gram-positive bacteria, while being similar to CFTM and CXM and superior to CCL and CFIX against *Streptococcus* spp. The activity of S-1006 against gram-negative bacteria was equal to that of CFTM and superior to that of CCL.

The activity of S-1006 was largely unaffected by the type of culture medium, inoculum size or addition of horse serum, but its activity against *S. aureus* was enhanced in acidic media.

S-1006 showed dose-related bactericidal activity against all the bacteria tested.

In morphological examinations by phase-contrast microscopy, S-1006 induced the formation of filamentous cells in *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 and *S. marcescens* T-55. In one strain of the three *P. mirabilis* strains tested, S-1006 induced spheroplastlike structures, but did not result in the production of filamentous forms of the bacteria. On the other hand, CFTM and CCL gave rise to filamentous infections in mice, and the therapeutic effects of S-1108 were superior to those of CFTM-PI against gram-positive bacteria and almost equal to those of CCL and BMY-28100 against *E. coli* and *K. pneumoniae* of gram-negative bacteria. In *S. marcescens* T-55 infections in mice, S-1108 was similar to CFTM and FK-482 and superior to CCL and CXM-AX. S-1108 and CXM-AX showed good therapeutic efficacies against *A. calcoaceticus* AC-54, but no other antibiotics tested showed any effects.

In an experimental pulmonary infection with *K. pneumoniae* B-54 in mice, the therapeutic efficacy of S-1108 was inferior to that of CFIX and similar to that of CFTM-PI.