

新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の *in vitro* 抗菌作用

小松良英・永田 弘・元川清司・亀田康雄
野村和秀・東山伊佐夫・土肥正善・吉田 正
塩野義製薬株式会社研究所*

塩野義製薬研究所で合成されたエステル型経口セフェム剤 S-1108 の体内抗菌活性体である S-1006 の *in vitro* 抗菌力を ceftoram (CFTM), cefotiam (CTM), cefaclor (CCL) および amoxicillin (AMPC) などと比較した。

S-1006 は広範囲の細菌にバランスのとれた強い抗菌スペクトルを示し, 38 菌種, 1,464 株の臨床分離株に対し次のような抗菌力を示した。

即ち, 広範囲のグラム陽性菌〔メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) など耐性ブドウ球菌, 腸球菌および芽胞性桿菌を除く〕に有効で, 特に連鎖球菌に強い抗菌力を示した。また, *Escherichia coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Citrobacter* 属, *Haemophilus influenzae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* などのグラム陰性菌に非常に強い抗菌力を示した。また, S-1006 は ofloxacin 耐性株に対しても強い抗菌力を示した。

さらに, 多くの抗菌剤が無効な *Pseudomonas cepacia* や *Alcaligenes faecalis* にも比較的優れた抗菌力を示し, 嫌気性菌の *Peptostreptococcus* 属や一部の *Bacteroides fragilis* にも優れた抗菌力を示したが, *Clostridium difficile* には抗菌力は弱いものと考えられた。

S-1006 の抗菌力を対照薬と比べると, CFTM によく似ており CTM に比べて連鎖球菌, *Proteus* 属, *H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* に対する抗菌力が優れており, CCL に比べて腸球菌を除く細菌全般に, amoxicillin に比べてグラム陰性菌全般に, それぞれ明らかに優れた抗菌力を示した。

S-1006 の殺菌力は *Streptococcus pneumoniae* に対しては CTM や CCL より明らかに強く CFTM 並みで, *E. coli* に対しては CCL より強く, CFTM と同等で CTM よりやや弱かった。

key words : S-1108, S-1006, ceftoram, cefotiam, cefaclor

塩野義製薬研究所で合成された新エステル型経口セフェム系抗生物質 S-1108 は, 優れた抗菌活性を有する S-1006 の 4 位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で消化管吸収性を高めたプロドラッグで, 内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼで速やかに加水分解され活性体である S-1006 として血液や組織内に分布する¹⁻³⁾。

本報では S-1006 の *in vitro* 抗菌力を ceftoram (CFTM), cefotiam (CTM), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) および methicillin (DMPPC) を対照薬とし詳しく調べた。

I. 材料および方法

1. 使用薬剤

S-1006 は当研究所で合成したナトリウム塩 (Lot No. P-79-49) を, 対照薬として CFTM (富山化学), CTM (武田薬品工業), CCL (塩野義製薬), AMPC (藤沢薬品工業), および DMPPC (万有製薬) を用いた。

2. 試験菌株

標準菌株は当研究所保存のものを, 臨床分離株は主として 1983 年から 1988 年の間に本邦各地の臨床材料から分離, 同定したものをそれぞれ用いた。

この中, 黄色ブドウ球菌の臨床分離株は DMPPC の MIC (寒天平板希釈法, 接種菌量: 10^6 CFU/ml の菌液を 1 白金耳量) が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の株をメチシリン感性黄色ブドウ球菌 (MSSA) とし, DMPPC の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株をメチシリン耐性黄

*〒553 大阪市福島区鷺州 5 丁目 12-4

色ブドウ球菌 (MRSA) とした。

MSSA については以下に示す 2 種の β -ラクタマーゼ産生能試験に於いて全て陰性であるものを β -ラクタマーゼ非産生株 [MSSA(-)] とし、一種以上の同試験で陽性を示すものを β -ラクタマーゼ産生株 [MSSA(+)] とした。

MRSA については β -ラクタマーゼ試験 (1) の 30 分後の判定で陰性なものを β -ラクタマーゼ非産生株 [MRSA(-)] とし、陽性を示すものを β -ラクタマーゼ産生株 [MRSA(+)] とした。

β -ラクタマーゼ産生能試験法:

1) 1 夜培養液にニトロセフィン溶液 (100 μ g/ml) を同容量加えて室温で 30 分および 1 夜放置後赤色に変われば陽性、変わらなければ陰性とする。

2) 薬剤を含めぬ寒天培地平板上に生育した菌をヨード法¹⁾で β -ラクタマーゼ活性が検出されれば陽性、検出されなければ陰性とする。

3. 抗菌力の測定法

MIC は日本化学療法学会の定めた最小発育阻止濃度測定法^{5, 6)}に準じて行った。

増菌は通常 Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) 中で 37°C, 18~20 時間行った。*Haemophilus influenzae* の場合は Bacto-Fildes-enrichment (Difco) を 5% (容量/容量), *Streptococcus* 属と *Enterococcus* 属の菌株および *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* の場合には非働化馬血清を 5% (容量/容量) 添加した MHB を用いた。

感受性測定用培地は大部分 Mueller-Hinton agar (MHA, Difco) を用いたが、*Streptococcus* 属と *Enterococcus* 属の菌株の場合には非働化馬血清を 5% (容量/容量) 添加した MHA を用いた。

増菌液を増菌培地で 10⁶CFU/ml に調整してこの 1 白金耳量を菌接種装置を用いて感受性測定用寒天平板上に塗抹し、37°C, 18~20 時間培養後に MIC を判定した。

嫌気性菌の増菌は GAM broth (日水製薬) を、感受性測定には GAM agar (日水製薬) を使用して、それぞれ、嫌気培養装置 [平澤, ANAERO BOX Type AZ (N₂:CO₂:H₂=8:1:1)] で 37°C, 18~20 時間培養後に判定した。

4. 諸因子の抗菌力への影響の測定法

各種のグラム陽性、陰性菌を被検菌として抗菌力に及ぼす培地、培地 pH、接種菌量および馬血清添加の影響を寒天平板希釈法により測定した。

培地の影響は MHA, Sensitivity Test agar (STA, 日水製薬), Heart Infusion agar (HIA, Difco) および Tryptic Soy agar (TSA, Difco) を感受性測定用培地として S-1006 の MIC 値を測定、比較した。

培地 pH の影響は MHA 培地の pH をそれぞれ、5.5, 7.0 および 8.5 に調整して、接種菌量の影響は 10⁵, 10⁶, 10⁷ および 10⁸CFU/ml の菌液を各 1 白金耳量 MHA に接種し、また、馬血清の影響は非働化馬血清 50% (容積/容積) を MHA に添加したときの、それぞれの MIC 値を測定して比較した。

5. 生菌数変化の測定法

被検菌を *Streptococcus pneumoniae* Type I と *E. coli* NIHJ JC-2 とし、被験薬剤を S-1006, CFTM, CTM, および CCL とした。

MHB あるいは非働化馬血清 5% を含む MHB で調製した対数増殖期の被検菌液 (1.6~3.3×10⁶CFU/ml) に 2 倍系列希釈濃度の被験薬剤を作用させ 37°C で培養しながらその一部を採取し 10 倍段階希釈し、*E. coli* の場合は Trypto soy agar (栄研), *S. pneumoniae* の場合は 5% 非働化馬血清を添加した同培地の平板上に、それぞれ、塗抹し 37°C で 20 時間培養後に生じたコロニー数を計測、これに希釈倍数を乗じて生菌数を求めた。

6. 薬剤作用菌の形態観察法

E. coli NIHJ JC-2 株を被検菌とした。

2 倍系列希釈濃度で S-1006 を含む MHA 平板上に対数増殖期の被検菌液 (10⁷CFU/ml) 5 μ l を点滴塗抹し、この部分にカバーガラスを乗せて 37°C で培養し、2 時間後に位相差顕微鏡 (ニコン, ×1000) でこれらの形態を観察した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

好気性グラム陽性細菌標準株に対する S-1006 の抗菌力は Table 1 に示すように、ブドウ球菌には MIC が $\leq 0.05 \sim > 100 \mu$ g/ml で、CTM よりやや弱いのが CCL と同等で CFTM よりやや強かった。MRSA に対する抗菌力は、CFTM や CCL と同様弱かった。

連鎖球菌に対する MIC は $\leq 0.006 \sim 0.05 \mu$ g/ml と極めて低く、CTM や CCL より明らかに強く CFTM や AMPC と同様非常に強い抗菌力を示した。

腸球菌に対しては CTM や CFTM と同様本剤の抗菌力は弱かった。

Table 1. Comparative antibacterial spectra of S-1006 and reference antibiotics against gram-positive bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	S-1006	Cefteram	Cefotiam	Cefaclor	Amoxicillin
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.78	1.56	0.20	1.56	0.10
<i>S. aureus</i> ATCC25923	0.39	1.56	0.39	0.78	0.10
<i>S. aureus</i> Smith	0.78	3.13	0.39	0.78	0.10
<i>S. aureus</i> SR14	1.56	3.13	0.78	3.13	1.56
<i>S. aureus</i> 3131 (L-MRSA)	100	100	6.25	100	50
<i>S. aureus</i> SR2030 (L-MRSA)	>100	>100	50	>100	100
<i>S. epidermidis</i> ATCC14990	0.20	0.78	0.39	0.78	0.20
<i>S. haemolyticus</i> ATCC29970	0.78	1.56	0.39	0.39	0.05
<i>S. warneri</i> ATCC27836	≤ 0.05	0.10	0.10	≤ 0.10	≤ 0.025
<i>S. saprophyticus</i> ATCC15305	1.56	3.13	0.78	1.56	0.39
<i>S. pyogenes</i> ATCC10389	≤ 0.006	≤ 0.006	0.05	0.20	0.013
<i>S. pyogenes</i> C-203	≤ 0.006	≤ 0.006	0.025	0.05	0.013
<i>S. pneumoniae</i> Type I	≤ 0.006	≤ 0.006	0.10	0.78	0.013
<i>S. pneumoniae</i> Type II	0.025	0.025	0.10	0.78	0.025
<i>S. pneumoniae</i> Type III	0.025	0.025	0.20	1.56	0.05
<i>S. agalactiae</i> ATCC9925	0.025	0.025	0.20	0.78	0.05
<i>S. sanguis</i> ATCC10556	0.025	0.05	0.78	6.25	0.39
<i>S. mitis</i> ATCC9811	0.05	0.10	0.78	6.25	0.39
<i>E. faecalis</i> ATCC19433	50	50	50	50	0.78
<i>E. faecalis</i> ATCC14428	>100	100	50	50	0.78
<i>E. faecium</i> ATCC8043	>100	>100	>100	50	0.78
<i>M. luteus</i> ATCC9431	0.013	0.025	0.20	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>B. anthracis</i> ATCC14578	12.5	12.5	3.13	0.20	≤ 0.025
<i>B. cereus</i> IF03001	3.13	3.13	12.5	0.78	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.39	0.20	0.20	0.10	≤ 0.025

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar (Difco). Inoculum size: one loopful of bacterial suspension containing 10^6 CFU/ml.

好気性（および通性嫌気性）のグラム陰性細菌に対しては、Table 2 に示したように、ほとんどの菌株に $\leq 0.006 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の極めて低い MIC を示し、CFTM や CTM と同等か僅かに劣る程度で、CCL や AMPC より明らかに強い抗菌力を示した。特に、CTM、CCL および AMPC などが無効な *Proteus vulgaris* SR 3 株や CCL が無効な *Enterobacter* 属や *Serratia* 属の菌株に有効であった。また、CFTM と同様、*H. influenzae* に MIC が $0.025 \sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ と極めて強い抗菌力を有していた。

S-1006 は AMPC、CCL および CTM などが無効なブドウ糖非発酵性の菌株の多くに $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、それほど強くはないが対照薬のどれよりも強い中等度の抗菌力を示した。

Table 3 に明らかなように、S-1006 は嫌気性菌にもグラム陽性、陰性を問わず $\leq 0.006 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、概して強い抗菌力を示した。特に、*Peptostreptococcus products*、*Peptostreptococcus*

prevotii、*Bifidobacterium adolescentis*、*Clostridium perfringens*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides vulgatus* および *Fusobacterium mortiferum* などの菌株には CFTM、CTM および CCL より明らかに強い抗菌力を示した。*Clostridium difficile* には AMPC を除く対照薬と同様抗菌力は弱かった。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

38 菌種、1,464 株の臨床分離株に対する S-1006 の抗菌力を CFTM、CTM、CCL、AMPC および DMPPC などと比較した。

その結果、S-1006 はグラム陽性、陰性の広範囲の菌株に強い抗菌力を示した。

1) ブドウ球菌に対する抗菌力

黄色ブドウ球菌を DMPPC に対する感受性と β -ラクタマーゼ産生能から 4 群に分けて S-1006 の抗菌力を調べた結果、Table 4 に明らかなように、本剤は β -ラクタマーゼを産生しない MSSA に対して $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の狭い MIC 分布で AMPC の 1/

Table 2. Comparative antibacterial spectra of S-1006 and reference antibiotics against gram-negative bacteria

Organism		MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		S-1006	Ceferam	Cefotiam	Cefaclor	Amoxicillin
<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	0.39	0.20	0.10	1.56	6.25
<i>E. coli</i>	EC-14	0.10	0.10	0.05	0.39	1.56
<i>E. coli</i>	SR377*	0.78	0.39	0.20	12.5	100
<i>E. coli</i>	SR73**	0.78	0.39	0.39	12.5	>100
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC13883	0.78	0.20	0.20	0.78	100
<i>K. oxytoca</i>	ATCC13182	0.39	0.10	0.20	0.78	50
<i>K. oxytoca</i>	SR696**	0.39	1.56	6.25	50	>100
<i>S. dysenteriae</i>	SR1007	0.10	0.05	0.10	0.78	3.13
<i>S. typhi</i>	SR1009	0.10	0.05	0.05	0.39	0.39
<i>S. paratyphi A</i>	SR1010	0.20	0.10	0.10	1.56	0.78
<i>S. typhimurium</i>	ATCC13311	0.78	0.78	0.20	0.78	0.78
<i>P. mirabilis</i>	IFO3849	0.10	0.10	0.39	1.56	0.78
<i>P. vulgaris</i>	ATCC13315	≤ 0.006	0.013	0.20	12.5	12.5
<i>P. vulgaris</i>	SR3*	3.13	3.13	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i>	ATCC8076	≤ 0.006	≤ 0.006	0.10	25	3.13
<i>M. morgani</i>	SR9*	0.20	0.10	0.20	100	>100
<i>P. rettgeri</i>	ATCC29944	0.05	0.013	0.025	3.13	12.5
<i>P. stuartii</i>	ATCC29914	0.20	0.10	0.10	25	50
<i>C. freundii</i>	ATCC8090	0.20	0.78	0.39	12.5	50
<i>E. aerogenes</i>	ATCC13048	0.78	0.39	0.39	50	>100
<i>E. cloacae</i>	NCTC9394	0.39	0.39	0.39	12.5	100
<i>S. marcescens</i>	ATCC13880	1.56	0.78	6.25	>100	50
<i>H. influenzae</i>	ATCC9327	0.025	0.025	0.78	3.13	0.39
<i>H. influenzae</i>	SR3521**	0.10	0.05	1.56	6.25	25
<i>P. aeruginosa</i>	PAO1	12.5	100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC9721	6.25	25	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i>	ATCC25416	3.13	6.25	>100	>100	>100
<i>X. maltophilia</i>	ATCC13637	50	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i>	NCTC7844	50	100	>100	>100	>100
<i>A. faecalis</i>	ATCC8750	6.25	6.25	6.25	1.56	12.5

* : Cephalosporinase-producing strains. ** : Penicillinase-producing strain. MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar (Difco). Inoculum size : one loopful of bacterial suspension containing 10^6 CFU/ml.

3ながらCTMと同等、CCLの2倍、CFTMのおよそ4倍の強さを示した。 β -ラクタマーゼを産生するMSSAに対するS-1006のMICは0.39~200 $\mu\text{g/ml}$ と広範囲の分布を示したがMIC₅₀とMIC₉₀はそれぞれ1.56と3.13 $\mu\text{g/ml}$ でCTMの1/2ながらCCLやAMPCの2倍、CFTMのおよそ3倍の抗菌力を有していた。MRSAに対しては β -ラクタマーゼ産生の有無に関係なく本剤の抗菌力は対照薬と同様に非常に弱かった。

コアグラーゼ陰性ブドウ球菌の*S. epidermidis*と*Staphylococcus haemolyticus*に対してS-1006のMIC分布はそれぞれ0.10~100および0.10~>100 $\mu\text{g/ml}$ と広範囲で耐性株の存在を示唆したが、*S.*

*epidermidis*に対するMIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ とCFTMの場合の12.5 $\mu\text{g/ml}$ より明らかに低く、CTMやAMPCと同等でCCLやCFTMより優れた抗菌力を有していた。*S. haemolyticus*に対するMIC₅₀は6.25 $\mu\text{g/ml}$ でCTMやAMPCよりやや劣りCCLやCFTMと同等かやや優る程度の抗菌力を示した。

2) 連鎖球菌に対する抗菌力

Table 5に要約したように、S-1006は各種の連鎖球菌に対してMIC₉₀が0.0125~6.25 $\mu\text{g/ml}$ とCFTMやAMPCとほぼ同等でCTMやCCLより強い非常にすぐれた抗菌力を示した。

3) 腸球菌に対する抗菌力

Table 3. Comparative antibacterial spectra of S-1006 and reference antibiotics against anaerobic bacteria

Organism		MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		S-1006	Ceferam	Cefotiam	Cefaclor	Amoxicillin
<i>P. anaerobius</i>	ATCC27337	0.05	0.10	0.39	0.39	0.10
<i>P. anaerobius</i>	ATCC14956	0.78	1.56	1.56	6.25	0.20
<i>P. asaccharolyticus</i>	ATCC14963	≤ 0.006	≤ 0.006	0.025	0.025	0.0125
<i>P. productus</i>	ATCC27340	0.78	3.13	6.25	6.25	0.39
<i>P. magnus</i>	ATCC29328	0.20	0.20	0.20	0.39	0.10
<i>P. prevotii</i>	ATCC9321	0.20	1.56	3.13	1.56	0.10
<i>P. micros</i>	VPI5464-1	0.20	0.20	0.10	0.39	0.05
<i>S. saccharolyticus</i>	ATCC14953	0.10	0.78	0.10	0.05	0.0125
<i>S. constellatus</i>	ATCC27823	0.20	0.20	3.13	6.25	0.20
<i>S. morbillorum</i>	ATCC27824	0.10	0.39	0.20	1.56	0.10
<i>E. limosum</i>	ATCC8486	0.05	0.10	25	6.25	0.05
<i>E. aerofaciens</i>	ATCC25986	1.56	3.13	1.56	6.25	0.20
<i>P. acnes</i>	ATCC11827	0.025	0.05	0.05	0.20	0.025
<i>B. adolescentis</i>	JCM1250	0.39	1.56	3.13	1.56	0.39
<i>B. bifidum</i>	JCM1122	1.56	1.56	3.13	3.13	0.20
<i>B. longum</i>	ATCC15707	1.56	3.13	6.25	6.25	0.78
<i>L. plantarum</i>	JCM1100	0.20	0.39	6.25	6.25	0.39
<i>L. ruminis</i>	ATCC27780	12.5	50	3.13	>100	0.78
<i>C. perfringens</i>	ATCC13124	0.20	3.13	3.13	0.78	0.10
<i>C. perfringens</i>	JCM1290	≤ 0.006	0.10	0.10	0.20	0.0125
<i>C. difficile</i>	ATCC9689	12.5	50	>100	25	0.39
<i>C. difficile</i>	ATCC17857	12.5	50	>100	50	0.39
<i>V. parvula</i>	ATCC10790	0.10	0.39	0.20	0.05	0.05
<i>B. fragilis</i>	GM7000	1.56	6.25	12.5	>100	12.5
<i>B. fragilis</i>	ATCC25285	3.13	12.5	100	>100	12.5
<i>B. thetaiotaomicrons</i>	WAL3304	12.5	50	100	100	12.5
<i>B. vulgatus</i>	ATCC29327	0.10	0.78	3.13	1.56	0.39
<i>B. distasonis</i>	VI-28	0.78	1.56	50	6.25	3.13
<i>B. ovatus</i>	2505	12.5	25	50	50	12.5
<i>B. melaninogenicus</i>	GAL0413	0.05	0.10	0.20	0.20	0.025
<i>F. varium</i>	ATCC8501	0.39	0.78	1.56	50	1.56
<i>F. necrophorum</i>	ATCC25286	≤ 0.006	0.013	0.05	0.39	0.025
<i>F. nucleatum</i>	ATCC25586	0.39	0.78	0.20	1.56	0.05
<i>F. mortiferum</i>	ATCC9817	0.20	1.56	3.13	6.25	0.39

MICs were determined by the agar dilution method using GAM agar (Nissui). Inoculum size : one loopful of bacterial suspension containing 10^8 CFU/ml.

Enterococcus faecalis および *Enterococcus faecium* に対する S-1006 の MIC₅₀ は、それぞれ >100 および 100 $\mu\text{g/ml}$ と高く、腸球菌に対する抗菌力は CFTM や CTM と同様に著しく弱かった (Table 5)。

4) その他のグラム陽性菌に対する抗菌力

本剤は *Corynebacterium* 属の菌株 (20株) に $\leq 0.0125 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC 分布を示し、AMPC と同等で CTM や CCL の 2 倍、CFTM の 3 倍以上の強い抗菌力を持っていた。

Bacillus cereus (20株) に対しての本剤の MIC は 25~100 $\mu\text{g/ml}$ と AMPC、CCL および CFTM

などより抗菌力が弱いことを示していた。

5) Enterobacteriaceae に対する抗菌力

Table 6 に示したように、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*Klebsiella oxytoca*、*Proteus mirabilis*、*P. vulgaris*、*Providencia rettgeri* および *Providencia stuartii* などの菌株に対して S-1006 は MIC₅₀ が 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ が 0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と非常に低く CFTM に匹敵する強い抗菌力を有していた。CTM と比較すると、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*P. stuartii* などに対してはほぼ同等で *P. mirabilis*、*P. rettgeri* に対しては約 3 倍、*P.*

Table 4. Comparative antibacterial activity of S-1006 and reference antibiotics against clinical isolates of staphylococci

Organism (no. of strain)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range	50%	90%	
MSSA (-) (31)	S-1006	0.78~	1.56	0.78	1.56
	Cefteram	1.56~	25	6.25	12.5
	Cefotiam	0.78~	3.13	0.78	1.56
	Cefaclor	0.78~	6.25	1.56	6.25
	Amoxicillin	0.10~	1.56	0.39	0.78
	Methicillin	1.56~	3.13	3.13	3.13
MSSA (+) (117)	S-1006	0.39~	200	1.56	3.13
	Cefteram	1.56~	200	6.25	6.25
	Cefotiam	0.39~	50	0.78	1.56
	Cefaclor	0.78~	200	3.13	6.25
	Amoxicillin	0.20~	100	3.13	12.5
	Methicillin	1.56~	6.25	3.13	3.13
MRSA (-) (48)	S-1006	200 ~	>400	>400	>400
	Cefteram	100 ~	>400	>400	>400
	Cefotiam	12.5 ~	>400	>400	>400
	Cefaclor	100 ~	>400	400	>400
	Amoxicillin	12.5 ~	>400	50	200
	Methicillin	12.5 ~	>400	400	>400
MRSA (+) (56)	S-1006	50 ~	>400	400	>400
	Cefteram	50 ~	>400	400	>400
	Cefotiam	3.13~	>400	100	200
	Cefaclor	100 ~	>400	200	>400
	Amoxicillin	50 ~	200	100	200
	Methicillin	12.5 ~	>400	25	100
<i>S. epidermidis</i> (45)	S-1006	0.10~	100	0.78	1.56
	Cefteram	0.39~	>100	3.13	12.5
	Cefotiam	0.20~	1.56	0.78	1.56
	Cefaclor	0.39~	50	3.13	6.25
	Amoxicillin	0.05~	>100	1.56	3.13
<i>S. haemolyticus</i> (41)	S-1006	0.10~	>100	6.25	>100
	Cefteram	0.39~	>100	12.5	>100
	Cefotiam	0.39~	>100	1.56	>100
	Cefaclor	0.39~	>100	12.5	100
	Amoxicillin	0.10~	>100	3.13	100

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar (Difco). Inoculum size : one loopful of bacterial suspension containing 10^8 CFU/ml.

MSSA (-) : β -lactamase-nonproducing methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. MSSA (+) : β -lactamase-producing methicillin-susceptible *S. aureus*. MRSA (-) : β -lactamase-nonproducing methicillin-resistant *S. aureus*. MRSA (+) : β -lactamase-producing methicillin-resistant *S. aureus*.

vulgaris に対する抗菌力は著しく優れていた。

CCL や AMPC が無効な *Morganella morganii* に対して S-1006 の MIC は $0.10 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} と MIC_{90} はそれぞれ 0.20 と $12.5 \mu\text{g/ml}$ で上述の菌株に対する場合よりやや弱いが、CFTM と同等で CTM より 4 倍優れた抗菌力を有していた。

Table 7 に示したように、*Citrobacter freundii* に対して S-1006 の MIC は $0.10 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、

MIC_{50} と MIC_{90} がそれぞれ 0.78 と $1.56 \mu\text{g/ml}$ と CFTM や CTM と同等で、CCL や AMPC より明らかに強い抗菌力を示した。

Enterobacter aerogenes, *Enterobacter cloacae* および *S. marcescens* に対する MIC_{50} と MIC_{90} はそれぞれ $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ と $25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ で比較的弱いが、どの対照薬より優れた抗菌力を有していた。

6) その他のグラム陰性に対する抗菌力

Table 5. Comparative antibacterial activity of S-1006 and reference antibiotics against clinical isolates of streptococci and enterococci

Organism (no. of strain)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range		50%	90%
<i>S. pneumoniae</i> (42)	S-1006	$\leq 0.0125 \sim$	0.20	0.0125	0.10
	Ceftoram	$\leq 0.0125 \sim$	0.78	0.0125	0.20
	Cefotiam	0.05 \sim	0.78	0.10	0.20
	Cefaclor	0.05 \sim	1.56	0.39	0.78
	Amoxicillin	$\leq 0.0125 \sim$	0.10	0.0125	0.025
<i>S. pyogenes</i> (39)	S-1006	$\leq 0.006 \sim$	0.0125	0.0125	0.0125
	Ceftoram	$\leq 0.006 \sim$	0.0125	0.0125	0.0125
	Cefotiam	0.025 \sim	0.10	0.05	0.5
	Cefaclor	0.05 \sim	0.39	0.10	0.20
	Amoxicillin	$\leq 0.006 \sim$	0.025	0.125	0.025
<i>S. agalactiae</i> (23)	S-1006	0.025 \sim	0.20	0.05	0.05
	Ceftoram	0.025 \sim	0.20	0.025	0.05
	Cefotiam	0.20 \sim	0.78	0.39	0.39
	Cefaclor	0.78 \sim	12.5	1.56	1.56
	Amoxicillin	0.05 \sim	0.39	0.10	0.10
<i>S. mitis</i> (33)	S-1006	$\leq 0.0125 \sim$	12.5	0.10	0.78
	Ceftoram	$\leq 0.0125 \sim$	25	0.10	3.13
	Cefotiam	0.10 \sim	>100	0.78	6.25
	Cefaclor	0.39 \sim	>100	3.13	>100
	Amoxicillin	$\leq 0.0125 \sim$	25	0.05	3.13
<i>S. sanguis</i> (30)	S-1006	0.025 \sim	12.5	0.39	6.25
	Ceftoram	0.025 \sim	12.5	0.20	6.25
	Cefotiam	0.20 \sim	50	1.56	25
	Cefaclor	1.56 \sim	>100	6.25	>100
	Amoxicillin	$\leq 0.0125 \sim$	12.5	0.10	3.13
<i>E. faecalis</i> (21)	S-1006	3.13 \sim	>100	>100	>100
	Ceftoram	25 \sim	>100	>100	>100
	Cefotiam	12.5 \sim	>100	100	100
	Cefaclor	3.13 \sim	>100	100	100
	Amoxicillin	0.20 \sim	0.78	0.78	0.78
<i>E. faecium</i> (20)	S-1006	12.5 \sim	>100	100	>100
	Ceftoram	25 \sim	>100	>100	>100
	Cefotiam	25 \sim	>100	>100	>100
	Cefaclor	6.25 \sim	100	50	50
	Amoxicillin	0.20 \sim	0.78	0.78	0.78

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar (Difco). Inoculum size : one loopful of bacterial suspension containing 10^6 CFU/ml.

Table 8 に示したように、CTM、CCL および AMPC などが無効な *Pseudomonas cepacia* や *Acinetobacter calcoaceticus*, *Flavobacterium* spp., *Pseudomonas putida* および *Xanthomonas maltophilia* などに対する S-1006 の MIC₅₀ は 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ で対照薬より低いものの、抗菌力は概して弱かった。

H. influenzae に対しては S-1006 の MIC は $\leq 0.0125 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ に分布、MIC₅₀ と MIC₉₀ は共に 0.025 $\mu\text{g/ml}$ で CFTM と同等で CTM、CCL お

よび AMPC よりはるかに強い抗菌力を有していた。

M.(B.) catarrhalis に対しても MIC は $\leq 0.0125 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布、MIC₅₀ と MIC₉₀ はそれぞれ 0.20 と 0.78 $\mu\text{g/ml}$ とどの対照薬より強い優れた抗菌力を有していた。

7) 嫌気性菌に対する抗菌力

Table 9 に明らかなように、*Peptostreptococcus* 属の菌株に対する MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ はそれぞれ 0.10 と 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と AMPC に匹敵する優れた抗菌力を示し、

Table 6. Comparative antibacterial activity of S-1006 and reference antibiotics against clinical isolates of the family *Enterobacteriaceae* (I)

Organism (no. of strain)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range	50%	90%	
<i>E. coli</i> (60)	S-1006	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39	
	Cefteram	0.05 ~ 0.39	0.20	0.20	
	Cefotiam	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20	
	Cefaclor	0.39 ~ 25	0.78	3.13	
	Amoxicillin	0.39 ~ >100	3.13	>100	
<i>K. pneumoniae</i> (39)	S-1006	0.10 ~ 3.13	0.39	0.78	
	Cefteram	0.05 ~ 3.13	0.20	1.56	
	Cefotiam	0.025 ~ 6.25	0.20	0.78	
	Cefaclor	0.10 ~ 6.25	0.78	1.56	
	Amoxicillin	1.56 ~ >100	50	>100	
<i>K. oxytoca</i> (30)	S-1006	0.05 ~ 0.39	0.20	0.39	
	Cefteram	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20	
	Cefotiam	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20	
	Cefaclor	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78	
	Amoxicillin	0.78 ~ 100	50	100	
<i>P. mirabilis</i> (42)	S-1006	0.05 ~ 1.56	0.10	0.20	
	Cefteram	0.025 ~ 0.39	0.05	0.10	
	Cefotiam	0.10 ~ 25	0.39	0.78	
	Cefaclor	0.39 ~ 50	1.56	3.13	
	Amoxicillin	0.39 ~ >100	0.78	6.25	
<i>P. vulgaris</i> (60)	S-1006	0.025 ~ 12.5	0.20	0.78	
	Cefteram	0.05 ~ 25	0.10	0.78	
	Cefotiam	0.20 ~ >100	6.25	100	
	Cefaclor	1.56 ~ >100	>100	>100	
	Amoxicillin	6.25 ~ >100	>100	>100	
<i>P. rettgeri</i> (30)	S-1006	$\leq 0.0125 \sim 3.13$	0.05	0.78	
	Cefteram	$\leq 0.0125 \sim 12.5$	0.025	1.56	
	Cefotiam	$\leq 0.0125 \sim >100$	0.05	12.5	
	Cefaclor	0.39 ~ >100	25	>100	
	Amoxicillin	0.78 ~ >100	100	>100	
<i>P. stuartii</i> (30)	S-1006	0.05 ~ 0.78	0.20	0.78	
	Cefteram	0.05 ~ 1.56	0.20	0.78	
	Cefotiam	0.05 ~ 1.56	0.20	0.78	
	Cefaclor	0.78 ~ >100	50	>100	
	Amoxicillin	3.13 ~ >100	100	>100	
<i>M. morganii</i> (40)	S-1006	0.10 ~ 25	0.20	12.5	
	Cefteram	0.05 ~ 50	0.10	12.5	
	Cefotiam	0.20 ~ >100	0.78	100	
	Cefaclor	12.5 ~ >100	>100	>100	
	Amoxicillin	25 ~ >100	>100	>100	

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar (Difco). Inoculum size : one loopful of bacterial suspension containing 10^6 CFU/ml.

CFTM, CTM および CCL などより 3 ~ 4 倍強かった。

B. fragilis には MIC_{50} と MIC_{90} はそれぞれ 3.13 と $50 \mu\text{g/ml}$ と中等度の抗菌力ではあるが、どの対照薬よりも優れていた。

C. difficile には MIC_{50} と MIC_{90} がそれぞれ 25 お

よび $>100 \mu\text{g/ml}$ と CFTM, CTM および CCL にやや優るが、AMPC には著しく劣る非常に弱い抗菌力を示した。

8) キロロン耐性株に対する抗菌力

Table 10 に示したように、S-1006 は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*

Table 7 Comparative antibacterial activity of S-1006 and reference antibiotics against clinical isolates of the family *Enterobacteriaceae* (II)

Organism (no. of strain)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>C. freundii</i> (35)	S-1006	0.10~ 12.5	0.78	1.56
	Cefteram	0.10~ 100	0.78	3.13
	Cefotiam	0.10~ 100	0.39	6.25
	Cefaclor	1.56~ >100	12.5	100
	Amoxicillin	6.25~ >100	100	>100
<i>E. aerogenes</i> (31)	S-1006	0.39~ 25	0.78	25
	Cefteram	0.20~ 50	0.39	50
	Cefotiam	0.20~ >100	0.78	100
	Cefaclor	3.13~ >100	100	>100
	Amoxicillin	50 ~ >100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> (40)	S-1006	0.20~ 50	0.39	50
	Cefteram	0.20~ >100	0.39	>100
	Cefotiam	0.10~ >100	0.78	>100
	Cefaclor	0.78~ >100	100	>100
	Amoxicillin	12.5 ~ >100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> (59)	S-1006	0.78~ >100	6.25	100
	Cefteram	0.78~ >100	12.5	>100
	Cefotiam	1.56~ >100	>100	>100
	Cefaclor	50 ~ >100	>100	>100
	Amoxicillin	6.25~ >100	>100	>100

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar (Difco). Inoculum size : one loopful of bacterial suspension containing 10^6 CFU/ml.

および *E. cloacae* などの ofloxacin 耐性の臨床分離株に強い抗菌力を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

各種細菌に対する S-1006 の抗菌力に及ぼす培地、培地 pH、接種菌量および馬血清添加の影響を調べた結果を Table 11 に要約した。

1) 培地の影響

本剤の MIC を 4 種の異なる寒天培地を使用して測定したところ、各被験菌に対する MIC の変動は 2 管以内に収まり、培地の本剤抗菌力への影響は少なかった。

2) 接種菌量の影響

接種菌量を 10^5 CFU/ml の菌液 1 白金耳量から 10^8 CFU/ml の菌液 1 白金耳量に増やしても MHA 上の MIC は 2 管以内の変動に収まった。

3) 馬血清添加の影響

MHA に非働化した馬血清を 50% (容積 / 容積) 添加しても MIC の変動は 1 管以内だった。

4) 培地 pH の影響

MHA の pH を 5.5, 7.0 および 8.5 に調整して MIC を測定したところ、*Staphylococcus aureus* に対する MIC は酸性側とアルカリ側とで 4 管の隔たり

を認めた。

以上の結果から S-1006 の抗菌力は特定菌株での培地 pH の影響を除けば、諸因子の影響を比較的受けにくいとの結論に達した。

4. 殺菌作用

対数増殖期の *S. pneumoniae* Type I 株 (初菌数: 3.3×10^6 CFU/ml) に S-1006 を作用させた場合は $0.006 \mu\text{g/ml}$ と極めて低い濃度で増殖を止め、 $0.0125 \mu\text{g/ml}$ 以上で生菌数を減少させ、 $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以上で再増殖をも防ぎ、CFTM と同等かやや強く、CTM や CCL より明らかに強い殺菌力を示した (Fig. 1)。

E. coli NIHJ JC-2 株 (同 1.6×10^6 CFU/ml) に作用させた場合は $0.20 \mu\text{g/ml}$ (1/2MIC) から生菌数を減少させたが、再増殖を抑制するのに $3.13 \mu\text{g/ml}$ (8 MIC) を要し、CCL よりやや強く、CFTM と同等で CTM よりやや弱い殺菌力を示した (Fig. 2)。

5. S-1006 作用菌の形態変化

E. coli NIHJ JC-2 株に S-1006 を作用させると、 $0.20 \mu\text{g/ml}$ より全てが filament 状に変化し、作用濃度をもう少し上げると bulge 形や内容物が溶出し

Table 8. Comparative antibacterial activity of S-1006 and reference antibiotics against clinical isolates of other gram-negative bacteria

Organism (no. of strain)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range		50%	90%
<i>P. aeruginosa</i> (40)	S-1006	12.5	~ >100	25	>100
	Cefteram		>100	>100	>100
	Cefotiam		>100	>100	>100
	Cefaclor		>100	>100	>100
	Amoxicillin		>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> (27)	S-1006	1.56	~ >100	3.13	6.25
	Cefteram	6.25	~ >100	12.5	50
	Cefotiam		>100	>100	>100
	Cefaclor	12.5	~ >100	>100	>100
	Amoxicillin	12.5	~ >100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> (24)	S-1006	1.56	~ 50	12.5	50
	Cefteram	3.13	~ >100	25	>100
	Cefotiam	6.25	~ >100	50	>100
	Cefaclor	1.56	~ >100	50	>100
	Amoxicillin	1.56	~ >100	25	>100
<i>Flavobacterium</i> spp. (25)	S-1006	1.56	~ >100	50	>100
	Cefteram	3.13	~ >100	25	100
	Cefotiam	25	~ >100	>100	>100
	Cefaclor	6.25	~ >100	>100	>100
	Amoxicillin	6.25	~ >100	>100	>100
<i>A. faecalis</i> (22)	S-1006	0.39	~ >100	6.25	12.5
	Cefteram	3.13	~ >100	12.5	50
	Cefotiam	1.56	~ >100	25	>100
	Cefaclor	1.56	~ >100	12.5	>100
	Amoxicillin	0.78	~ >100	25	>100
<i>P. putida</i> (20)	S-1006	3.13	~ 50	12.5	50
	Cefteram	25	~ >100	50	100
	Cefotiam		>100	>100	>100
	Cefaclor	100	~ >100	>100	>100
	Amoxicillin	25	~ >100	50	>100
<i>X. maltophilia</i> (21)	S-1006	12.5	~ >100	50	100
	Cefteram	100	~ >100	>100	>100
	Cefotiam		>100	>100	>100
	Cefaclor		>100	>100	>100
	Amoxicillin	100	~ >100	>100	>100
<i>H. influenzae</i> (36)	S-1006	≤ 0.0125	~ 0.05	0.025	0.025
	Cefteram	≤ 0.0125	~ 0.05	0.025	0.025
	Cefotiam	0.20	~ 0.78	0.78	0.78
	Cefaclor	0.39	~ 3.13	1.56	3.13
	Amoxicillin	0.20	~ 6.25	0.39	3.13
<i>M. (B.) catarrhalis</i> (39)	S-1006	≤ 0.0125	~ 1.56	0.20	0.78
	Cefteram	0.05	~ 3.13	0.78	1.56
	Cefotiam	0.10	~ 1.56	0.78	1.56
	Cefaclor	0.10	~ 6.25	0.78	3.13
	Amoxicillin	≤ 0.0125	~ 12.5	0.78	3.13

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar (Difco).
Inoculum size : one loopful of bacterial suspension containing 10^6 CFU/ml.

Table 9. Comparative antibacterial activity of S-1006 and reference antibiotics against clinical isolates of anaerobic bacteria

Organism (no. of strain)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range		50%	90%
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (31)	S-1006	$\leq 0.0125 \sim$	3.13	0.10	0.78
	Cefteram	$\leq 0.0125 \sim$	3.13	0.39	1.56
	Cefotiam	0.05 \sim	6.25	0.78	1.56
	Cefaclor	0.025 \sim	25	0.78	3.13
	Amoxicillin	$\leq 0.0125 \sim$	1.56	0.10	0.20
<i>C. difficile</i> (30)	S-1006	6.25 \sim	>100	25	>100
	Cefteram	50 \sim	>100	100	>100
	Cefotiam	100 \sim	>100	>100	>100
	Cefaclor	6.25 \sim	>100	50	>100
	Amoxicillin	0.10 \sim	1.56	0.78	0.78
<i>B. fragilis</i> (34)	S-1006	0.78 \sim	>100	3.13	50
	Cefteram	3.13 \sim	>100	12.5	>100
	Cefotiam	6.25 \sim	>100	50	>100
	Cefaclor	25 \sim	>100	>100	>100
	Amoxicillin	3.13 \sim	>100	12.5	>100

MICs were determined by the agar dilution method using GAM agar (Nissui). Inoculum size : one loopful of bacterial suspension containing 10^6 CFU/ml.

Table 10. Antibacterial activity of S-1006 against clinical isolates resistant to ofloxacin

Organism Species	Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		Ofloxacin	S-1006
<i>E. coli</i>	SR5037	12.5	0.20
	SR5038	25	0.39
	SR5039	50	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	SR5864	12.5	0.39
<i>P. mirabilis</i>	SR4181	>100	0.20
	SR4182	100	1.56
	SR4183	>100	0.39
	SR4184	>100	0.78
	SR4185	>100	0.78
	SR4186	100	0.20
<i>P. rettgeri</i>	SR4176	25	0.78
	SR4177	25	0.20
	SR4179	50	0.20
	SR4180	100	0.39
<i>P. stuartii</i>	SR4187	50	0.78
<i>E. cloacae</i>	SR6143	100	6.25

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar (Difco). Inoculum size : one loopful of bacterial suspension containing 10^6 CFU/ml.

Table 11. Effects of various factors on the antibacterial activity of S-1006

Factor	MIC ^a ($\mu\text{g/ml}$) of S-1006 for			
	<i>S. aureus</i> FDA209P JC-1	<i>S. epidermidis</i> ATCC14990	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	<i>S. marcescens</i> ATCC13880
Medium ^b				
STA	0.39	0.39	0.78	1.56
HIA	1.56	0.39	0.39	0.78
TSA	1.56	0.39	0.78	0.78
MHA	0.78	0.39	0.39	0.78
Inoculum size ^c				
10 ⁵	0.39	0.39	0.39	0.78
10 ⁶	0.78	0.39	0.39	0.78
10 ⁷	0.78	0.39	0.39	0.78
10 ⁸	1.56	0.39	0.78	1.56
Medium pH ^d				
5.5	0.05	0.10	0.78	1.56
7.0	0.39	0.39	0.78	0.78
8.5	0.78	0.20	0.20	0.78
Horse serum ^e				
0%	0.78	0.39	0.39	0.78
50%	0.78	0.20	0.20	0.39

^aMICs were determined by the agar dilution method.

^bSTA, Sensitivity Test agar (Nissui); HIA, Heart Infusion agar (Difco); TSA, Tryptic soy agar (Difco); MHA, Mueller-Hinton agar (Difco). Inoculum size: one loopful of bacterial suspension containing 10⁶ CFU/ml.

^cOne loopful of the bacterial suspensions containing 10⁵~10⁸ CFU/ml. Medium: MHA.

^dMedium: MHA. Inoculum size: one loopful of the bacterial suspension containing 10⁶ CFU/ml.

^eMedium: MHA. Inoculum size: one loopful of the bacterial suspension containing 10⁶ CFU/ml.

た ghost 形が出現したが、作用濃度を100 $\mu\text{g/ml}$ に上げて強い溶菌は起こらなかった (Fig. 3)。

III. 考 察

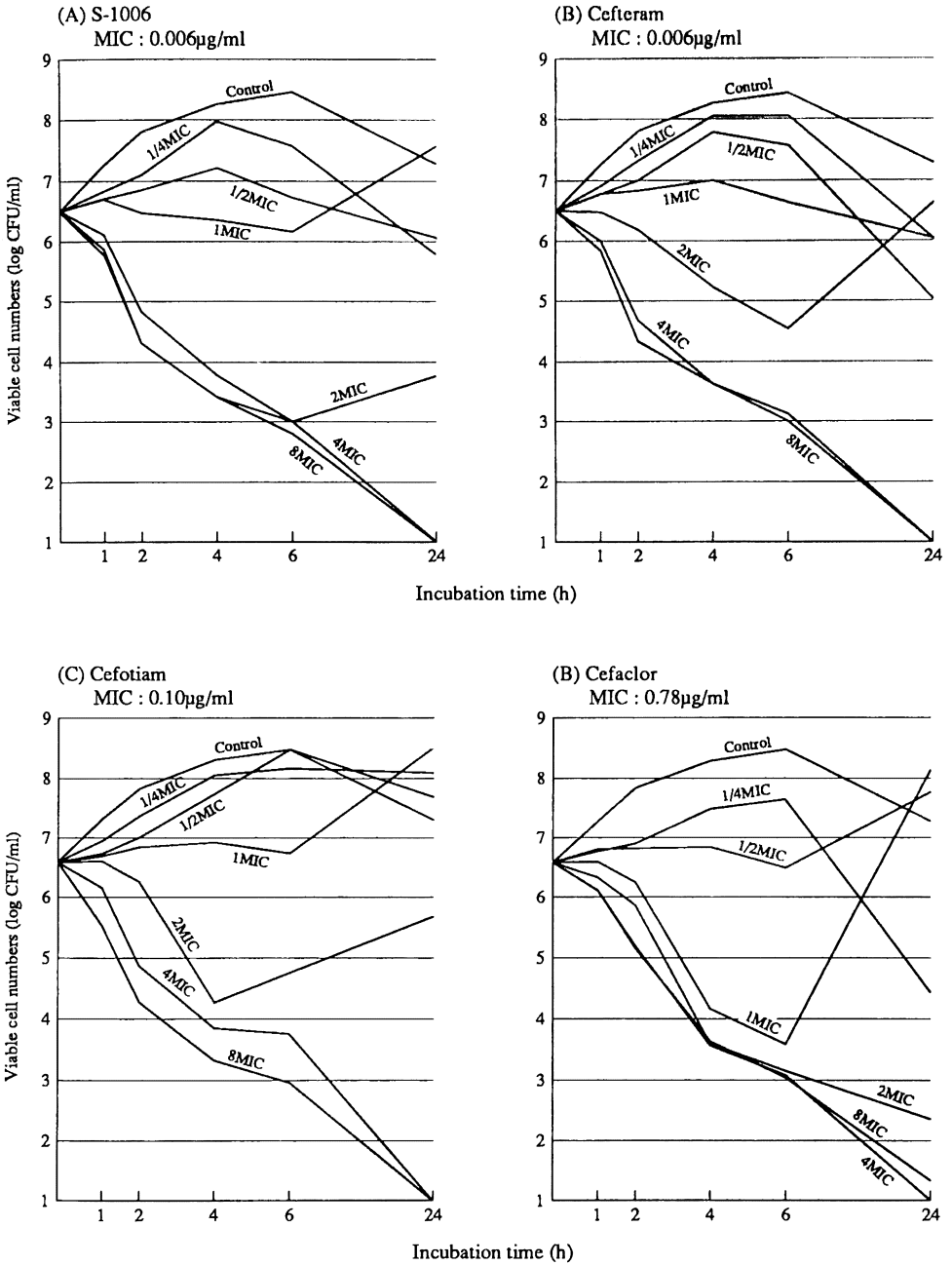
抗菌スペクトルから S-1006 は広範囲な細菌に強い抗菌力を有することが予想されたが多くの臨床分離株で確かめた結果、本剤は CFTM と非常に類似した抗菌力で MRSA などの耐性ブドウ球菌、腸球菌および *C. difficile* を除くグラム陽性細菌と、一部のブドウ糖非発酵性菌を除くグラム陰性細菌全般に優れた抗菌力を示すことが判明した。特に、連鎖球菌、大腸菌、*Klebsiella* 属、*Proteus* 属、*Providencia* 属、*M. morgani*, *C. freundii*, *H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* などには極めて強い抗菌力を示した。また、多くの抗生物質が無効な *P. cepacia* や *A. faecalis* などにも比較的優れた抗菌力を示した。嫌気性菌に対しては *Peptostreptococcus* 属には優れた抗菌力を、*Bacteroides fragilis* にも比較的優れていたが、*C. difficile* は本剤に耐性であると考えられた。

S-1006 の抗菌力を対照薬と比べると、MSSA,

S. epidermidis および *M. (B.) catarrhalis* などに CFTM より優れ、連鎖球菌、*Proteus* 属、*Providencia* 属、*M. morgani*, *P. cepacia* および *H. influenzae* などの菌種に CTM より強い抗菌力を示した。CCL との比較では腸球菌と *B. cereus* を除くグラム陽性菌全般とグラム陰性菌全般で明らかに優れていた。AMPC と比較すると、腸球菌では非常に劣っていたがグラム陰性菌には全体的にかなり優れていた。

この様に、S-1006 は *in vitro* でバランスのとれた優れた抗菌力を示し、*in vivo* での成績⁷⁾ を裏付けており、ceftibuten⁸⁾ に比べてグラム陽性菌に対する抗菌力の改善がなされたように思われる。

第 1 相試験では 200mg 経口投与時の最高血中濃度 (Cmax) は 2.58 $\mu\text{g/ml}$ [半減期 (T_{1/2}) は 1 時間] であり、MSSA (-), *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mitis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis* および *Peptostreptococcus* spp. などの臨床分離株



Medium : Mueller-Hinton broth (Difco).
Incubation temperature : 37°C.
MIC : agar dilution MIC.

Fig. 1 Effect of S-1006 and reference antibiotics on viable cell numbers of *S. pneumoniae* Type I

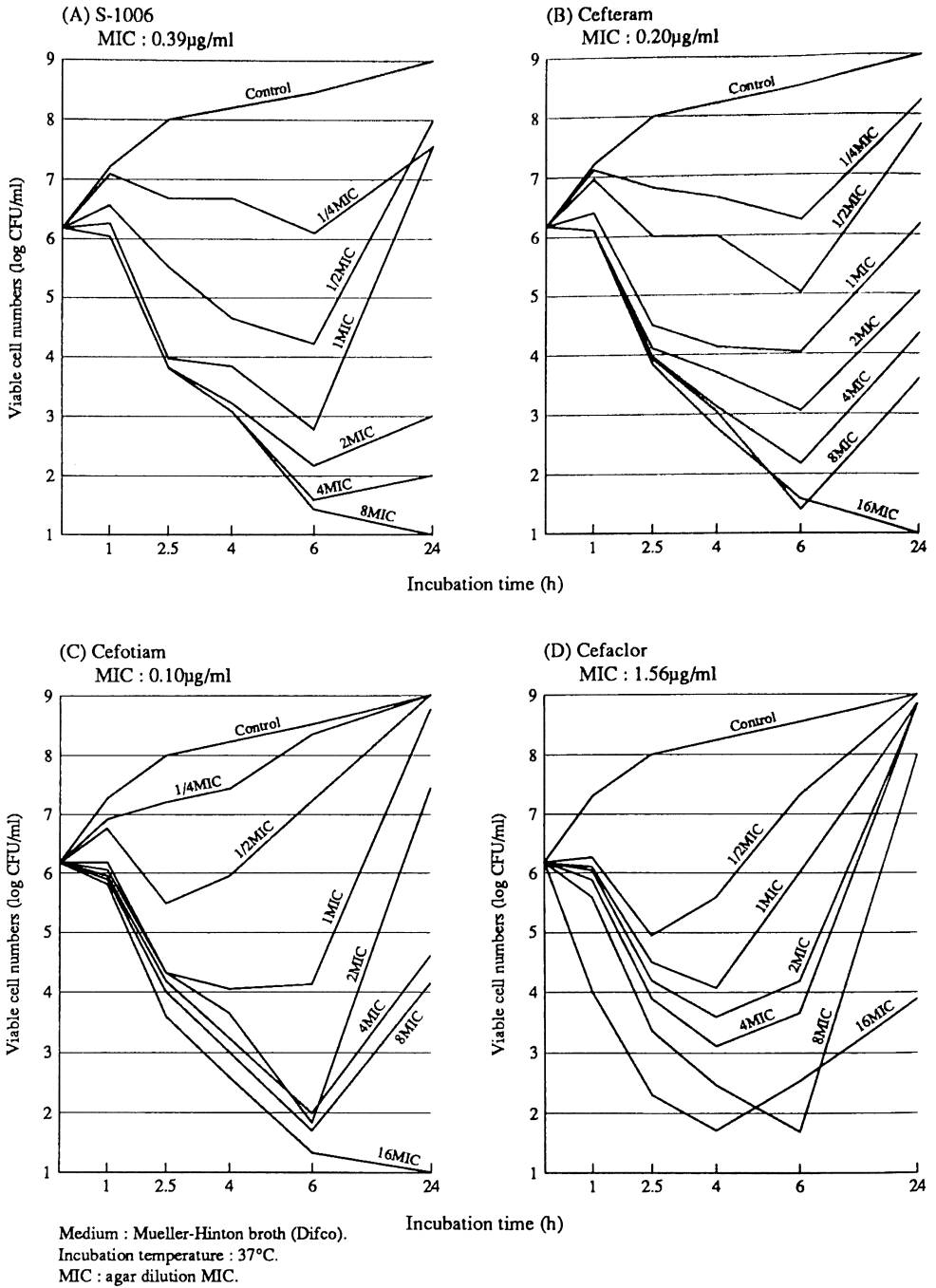
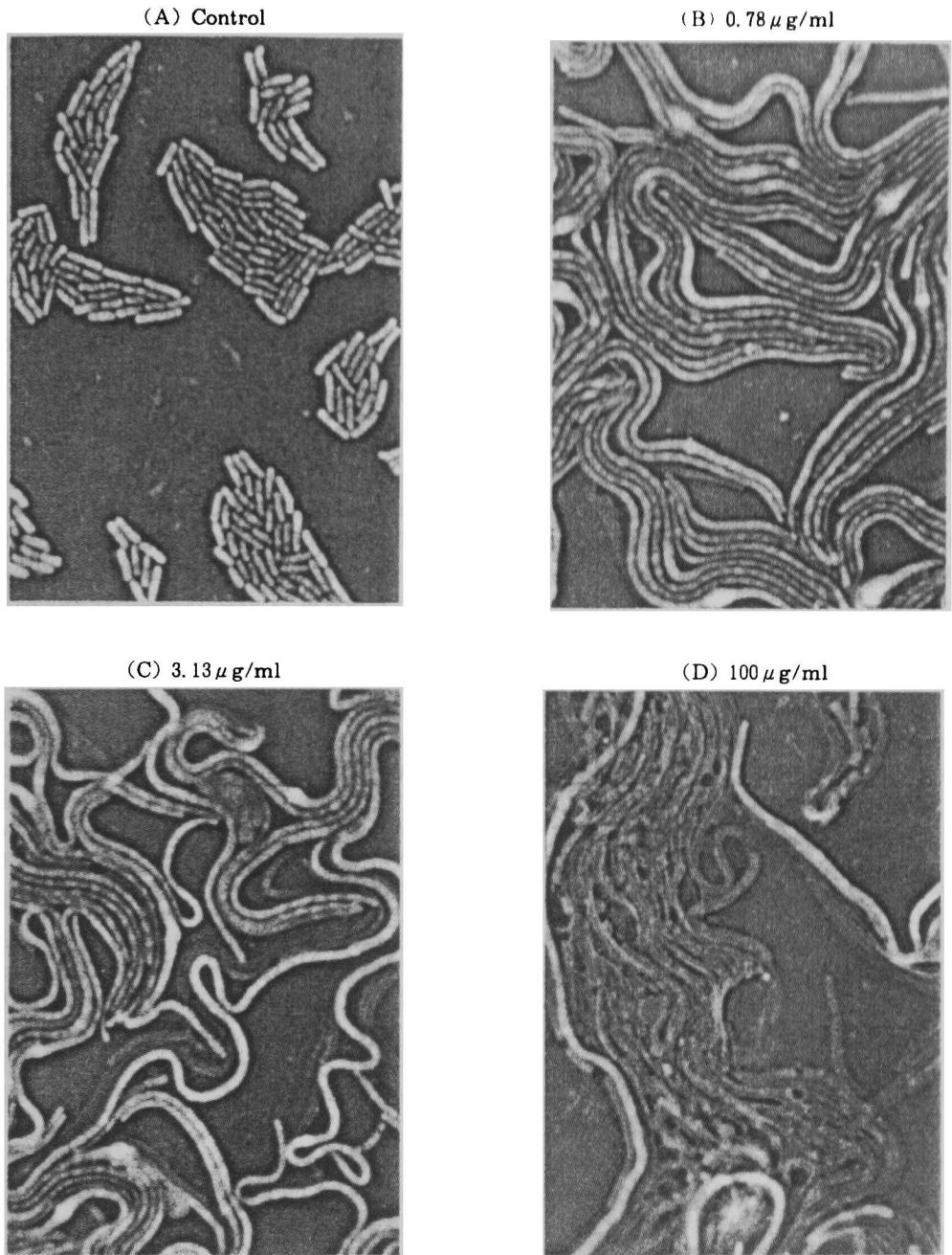


Fig. 2 Effect of S-1006 and reference antibiotics on viable cell numbers of *E. coli* NIHJ JC-2



The agar MIC of S-1006 for this bacterium was 0.78 $\mu\text{g/ml}$.

Medium : Mueller-Hinton agar (Difco).

Incubation temperature : 37°C.

Fig. 3 Phase-contrast photomicrographs of *E. coli* NIHJ JC-2 at 2 hours after treatment with S-1006

に対する本剤の $MIC_{0.0}$ 値がこれを下回り、また、MSSA (+), *Streptococcus sanguis*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae* および *M. morgani* などに対する $MIC_{5.0}$ 値がこれを下回った。

従って、これらの菌に起因する各種感染症に対して本剤の有効性が期待される。

S-1006 は、極めて低い濃度で *E. coli* を filament 化した。これは、本剤がペニシリン結合蛋白 3 (PBP-3) に選択的に親和性⁹⁾を示す性質をよく裏付けているように思われる。

(試験期間：1988年3月～8月)

文 献

- 1) 木村靖雄, 中野雅夫, 中清水弘, 中本省三, 渡辺芳浩, 大坪 龍, 松原尚志, 佐藤誠二, 奈良 博, 吉田 正: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の実験動物における体内動態に関する検討。Chemotherapy 41 (S-1): 163~176, 1993
- 2) 溝尻顕爾, 乗鞍 良, 吉森丈夫, 菅野浩一, 江角凱夫, 高市松夫, 佐々木尚子, 横田喬枝: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の実験動物における体内動態, ¹⁴C 標識体による検討 (第1報) ラット, イヌにおける [7-¹⁴C]-S-1108 経口投与後の血中濃度および尿, 糞, 胆汁排泄。Chemotherapy 41 (S-1): 177~188, 1993
- 3) 溝尻顕爾, 田中日出男, 乗鞍 良, 吉森丈夫, 菅野浩一, 江角凱夫, 高市松夫, 佐々木尚子, 埜 真也: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の実験動物における体内動態, ¹⁴C 標識体による検討 (第2報) ラットにおける [7-¹⁴C]-S-1108 単回および反復投与後の組織分布, 胎児および乳汁移行性。Chemotherapy 41 (S-1): 189~200, 1993
- 4) Perret C C : Iodometric assay of penicillinase. Nature 147: 1012~1013, 1954
- 5) 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
- 6) 嫌気性菌 MIC 測定検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 7) 三和秀明, 堀 賢司, 松田早人, 井澤政明: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 41 (S-1): 94~101, 1993
- 8) 永田 弘, 他: 新規経口セフェム系抗生物質 7432-S の *in vitro* 抗菌作用。Chemotherapy 37 (S-1): 701~722, 1989
- 9) 野村和秀, 土肥正善, 吉田 正: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 : β -lactamase に対する安定性とペニシリン結合蛋白質への親和性。Chemotherapy 41 (S-1): 102~108, 1993

In vitro antibacterial activity of S-1006, active form
of the new oral cephem antibiotic S-1108

Yoshihide Komatsu, Hiroshi Nagata, Kiyoshi Motokawa,
Yasuo Kameda, Kazuhide Nomura, Isao Higashiyama,
Masayoshi Doi, and Tadashi Yoshida

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

The *in vitro* activity of S-1006, active form of oral cephem antibiotic S-1108, against standard bacterial strains and 1,464 clinical isolates of bacteria was determined by the agar dilution method and compared with that of ceftam (CFTM), cefotiam (CTM), cefaclor (CCL), and amoxicillin (AMPC).

S-1006 was highly active against staphylococci (excluding strains resistant to methicillin), streptococci, species of *Klebsiella*, *Proteus* and *Providencia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* and *Peptostreptococcus* spp.

It was moderately active against species of *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas cepacia*, *Alcaligenes faecalis* and *Bacteroides fragilis*.

However, its activity against methicillin-resistant staphylococci, enterococci, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Xanthomonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp. and *Clostridium difficile* was poor. Its overall activity was approximately equal to that of CFTM, its activity against streptococci, species of *Proteus*, *M. morganii*, *H. influenzae* and *M.(B.)catarrhalis* was superior to that of CTM, its activity against the isolates tested with the exception of enterococci, was superior to that of CCL, and its activity against gram-negative bacterial isolates tested was superior to that of AMPC.

S-1006 did not show cross-resistance with a new quinolone antibacterial agent, ofloxacin.

The bactericidal activity of S-1006 against *Streptococcus pneumoniae* Type I was slightly superior to that of CFTM, and markedly superior to that of CTM and CCL, and its activity against *Escherichia coli* NIHJ JC-2 was equal to that of CFTM, and superior to that of CCL, but slightly inferior to that of CTM.