

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

三和秀明・堀 賢司・松田早人・井澤政明  
塩野義製薬株式会社研究所\*

新規なエステル型経口セフェム系抗生物質 S-1108 の *in vivo* 抗菌活性に関し、種々の細菌によるマウス全身感染および局所感染に対する治療効果について ceftam pivoxil (CFTM-PI), cefaclor (CCL) ならびに amoxicillin (AMPC) を対照薬として比較検討した。

グラム陽性菌 8 菌株ならびにグラム陰性菌 9 菌株による腹腔内感染に対し S-1108 は各菌種に幅広く良好な治療効果を示し、特に CCL および AMPC に比べ  $\beta$ -lactamase 産生のグラム陰性菌に対し、優れた *in vivo* 活性を示した。また、本薬の抗菌力および抗菌スペクトルは CFTM-PI とほぼ類似していたが、*Staphylococcus* 属感染に対する治療効果は、CFTM-PI に比べ明らかに優れ、種々の  $\beta$ -lactamase 産生菌による感染に対しても優れていた。

S-1108 の治療効果は、CCL および AMPC に比べ接種菌量の影響を受け難い傾向を示した。

*Staphylococcus aureus* による皮下感染、*Streptococcus pneumoniae* による髄膜炎、*Klebsiella pneumoniae* による呼吸器感染ならびに *Proteus mirabilis* による尿路感染のいずれのマウス局所感染に対しても S-1108 は良好な治療効果を示し、皮下感染では S-1108 > CFTM-PI  $\geq$  CCL  $\geq$  AMPC、髄膜炎に対しては S-1108 = AMPC  $\geq$  CFTM-PI  $\gg$  CCL、呼吸器感染では CFTM-PI  $\geq$  S-1108  $\geq$  AMPC  $\geq$  CCL、尿路感染においては CFTM-PI  $\approx$  S-1108 > AMPC > CCL の順に優れた治療効果を示した。

key words : S-1108, CFTM-PI, experimental infections, mice, chemotherapy

S-1108 は、塩野義製薬(株)研究所で合成された新しいエステル型経口セフェム抗生物質であり、抗菌活性を有する S-1006 の 4 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチル基がエステル結合したプロドラッグである。本薬は腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼにより速やかに加水分解され、S-1006 となる。

S-1006 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してバランスのとれた広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、また、各種細菌由来の  $\beta$ -ラクタマーゼに安定であることが報告されている<sup>1, 2)</sup>。

本報では、マウスを用いた各種実験の細菌感染に対する S-1108 の *in vivo* 抗菌作用について報告する。

### I. 実験材料および実験方法

1. 使用動物：腹腔内感染、呼吸器感染、皮下感染および髄膜炎には Slc : ICR 系雌性マウス、5 週齢、体重 19~23 g を、尿路感染には Jel : ICR 系雌性マウス、5 週齢、体重 17~21 g を用いた。

2. 試験薬：S-1108 (塩野義製薬研究所, Lot No. 56), ceftam pivoxil (CFTM-PI, 富山化学), cefaclor (CCL, 塩野義製薬) および amoxicillin (AMPC, 藤沢薬品工業) を力価濃度で、5% アラビアゴム液に懸濁して実験に供した。尚、*in vitro* 試験には S-1108 および CFTM-PI の活性原体である S-1006 (塩野義製薬研究所, Lot No. P-79-49) ならびに ceftam (CFTM, 富山化学) を用いた。

3. 使用菌株：当研究所保存のグラム陽性菌 4 菌種 8 菌株ならびにグラム陰性菌 8 菌種 9 菌株を用いた。感染実験に際しては、-80°C に凍結保存したこれらの菌液を温浴中で速やかに融解し、各々の菌力に応じてハート・インフュージョンブイヨン (HIB, 栄研) で適宜希釈して実験に供した。

4. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定：日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に準拠して、感受性測定用寒天培地 (日水) を用いた寒天平板希釈法で MIC を測定した。

\*〒553 大阪市福島区鷺洲5-12-4

## 5. 感染および治療試験

1) 腹腔内感染: *Streptococcus pyogenes* C-203 および *Streptococcus pneumoniae* Type I は HIB に、その他の菌株は 5% ムチン (ICN pharmaceutical Inc.) に懸濁し、それらの 0.5 ml あるいは 1.0 ml を腹腔内に接種した。薬物による治療は、通常の感染では菌接種 1 時間後 1 回の経口投与としたが、*S. pyogenes* および *Pseudomonas aeruginosa* 感染では、感染 1 および 5 時間後の 2 回、*S. pneumoniae* 感染では 1, 4 および 7 時間後の 3 回経口投与とした。1 群 5 匹のマウスを使用し、2~3 回実験を繰り返して、感染 7 日後の生存率から Probit 法により 50% 有効量 ( $ED_{50}$ ) ならびに信頼限界 (95%) を求め、1 回当りの投与量で示した。

2) 皮下感染: *Staphylococcus aureus* SR14 を感染菌に用いた。本菌をトリプトソイブロス (TSB, 栄研) で 37°C、一夜培養後、1/15M リン酸緩衝液 (PBS, pH7.0) を用いて遠心洗浄し、ゼラチン 0.01% を含む緩衝食塩水で  $2 \times 10^9$  CFU/ml の菌液に調整した。この菌液の 0.1 ml をマウス背部皮下に接種し、感染 1 および 5 時間後に薬物を経口投与した。感染 48 時間後に背部皮下を切開して、膿瘍の長径および短径を測定し、その積を膿瘍面積とした。1 群 7~8 匹のマウスを用い 2 回実験を行い、薬剤非投与群の平均膿瘍面積を基にして薬剤投与群の膿瘍形成阻止率を求め、各投与群の阻止率から Probit 法により  $ED_{50}$  ならびに信頼限界 (95%) を算出し、1 回当りの投与量で示した。

3) 髄膜炎: *S. pneumoniae* Type I を感染菌に用い、堀らの方法<sup>4)</sup>に従って、オーロパンソーダで麻酔したマウスの大槽内に、感染菌液 0.01 ml ( $2 \times 10^5$  CFU/mouse) をフック型に弯曲させた 27 ゲージ・ルアー皮下針を装着したマイクロシリンジを用いて接種し、髄膜炎を惹起させた。薬物は感染 24, 27 および 30 時間後に 3 回、経口より投与した。感染 48 時間後にマイクロピペットで大槽内より髄液を採取し、3% 家兔血液加ハート・インフュージョン寒天培地 (HIA, 栄研) による定量培養を行ない、髄液 1 ml 当りの生菌数を求めた。1 群 7 匹のマウスを用いて 2 回実験を繰り返して、髄液内生菌数が薬剤非投与群に比べ 1/1000 以下の場合を有効と判定し、各投与量群の有効率から Logit 法により  $ED_{50}$  ならびに信頼限界 (95%) を求め、1 回当りの投与量で示した。

4) 呼吸器感染: 感染菌として *Klebsiella pneumoniae* B-54 を用い、既に報告した方法<sup>5)</sup>に従って

感染を行なった。その概略を述べると、TSB で一夜培養した本菌を遠心洗浄後、1/15M PBS (pH 7.0) で  $1 \sim 2 \times 10^9$  CFU/ml に調整し、この菌液を噴霧感染装置内のマウスに噴霧感染させた。治療は感染 4 時間後より開始し、翌日より朝夕 2 回、7 日間継続した。1 群 5 匹のマウスを用い、2 回実験を繰り返して感染 8 日後のマウス生存率より、Probit 法で  $ED_{50}$  ならびに信頼限界 (95%) を求め、1 回当りの投与量で示した。

5) 尿路感染: *Proteus mirabilis* SR434 を感染菌に用い、既に報告した方法<sup>6)</sup>に従って感染を惹起した。即ち、一夜給水を制限したマウスに強制排尿を行なった後麻酔し、菌液 0.1 ml ( $1 \sim 2 \times 10^8$  CFU/mouse) を経尿道的に膀胱内に接種した。接種後直ちに外尿道口を小型クリップで 4 時間閉塞した。薬物は菌接種 6 時間後に経口投与し、以後翌日より朝夕 2 回、3 日間治療を継続した。感染 4 日後に両腎を摘出し、HIB を加えてホモジナイズした後、3% 寒天加ドリガルスキー改良培地 (栄研) による定量培養を行ない、腎重量 1 g 当りの生菌数を求めた。1 群 5 匹のマウスを用い、2~3 回実験を繰り返して腎内菌数が  $10^4$  CFU/g 未満の場合に有効と判定し、各投与量群における有効率から Logit 法で  $ED_{50}$  ならびに信頼限界 (95%) を求め、1 回当りの投与量で示した。

## II. 実験成績

### 1. 全身感染に対する治療効果

グラム陽性菌 4 菌種 8 菌株ならびにグラム陰性菌 8 菌種 9 菌株によるマウス腹腔内感染に対する S-1108 の治療効果を検討し、その成績を MIC 値と一括して Table 1 および Table 2 に示した。

#### 1) グラム陽性菌感染 (Table 1)

Penicillinase (PCase) 産生株を含めた *S. aureus* 5 菌株に対する S-1108 の  $ED_{50}$  は、PCase 産生の有無に影響なく 9.98~28.8 mg/kg の値を示した。一方、AMPC の治療効果は、PCase 非産生株では 0.40~1.07 mg/kg と S-1108 に比べ明らかに優れていたが、PCase 産生株では 22.0~>100 mg/kg と大きく低下し、その結果、PCase 産生の *S. aureus* 感染に対する S-1108 の治療効果は、逆に AMPC に比べ明らかに優れていた。また、全ての感染における S-1108 の治療効果は、CFTM-PI ( $ED_{50}$  値 = 86.9~>100 mg/kg) に比べ遙かに優れていたが、CCL ( $ED_{50}$  値 = 1.05~7.07 mg/kg) に比べかなり劣っていた。

Table 1. Protective efficacy of S-1108 and reference compounds against experimental intraperitoneal infections with gram-positive bacteria in mice

Organism (Challenge dose, Mucin)	Compound	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose)	95% confidence limits		MIC ( $\mu$ g/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith ( $1 \times 10^7$ CFU/mouse, +)	S-1108	10.6	8.08	~ 14.2	0.78
	Cefteram pivoxil	86.9	64.9	~ 117	1.56
	Cefaclor	1.05	0.75	~ 1.41	1.56
	Amoxicillin	0.40	0.28	~ 0.59	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> SR2744 ( $1 \times 10^7$ CFU/mouse, +)	S-1108	18.0	13.5	~ 24.3	0.78
	Cefteram pivoxil	>100	-	-	1.56
	Cefaclor	1.76	1.33	~ 2.37	3.13
	Amoxicillin	0.76	0.57	~ 1.03	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> SR2746 ( $1 \times 10^7$ CFU/mouse, +)	S-1108	28.8	21.5	~ 47.2	1.56
	Cefteram pivoxil	>100	-	-	3.13
	Cefaclor	2.64	2.02	~ 3.46	3.13
	Amoxicillin	1.07	0.79	~ 1.54	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> SR14 <sup>e)</sup> ( $2 \times 10^7$ CFU/mouse, +)	S-1108	9.98	7.24	~ 13.6	1.56
	Cefteram pivoxil	>100	-	-	3.13
	Cefaclor	2.46	1.87	~ 3.34	3.13
	Amoxicillin	22.0	15.8	~ 30.3	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> SR26 <sup>e)</sup> ( $1 \times 10^7$ CFU/mouse, +)	S-1108	20.1	14.7	~ 28.3	1.56
	Cefteram pivoxil	>100	-	-	6.25
	Cefaclor	7.07	5.40	~ 9.26	12.5
	Amoxicillin	>100	-	-	12.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> SR4266 ( $1 \times 10^8$ CFU/mouse, +)	S-1108	7.14	3.70	~ 11.8	0.39
	Cefteram pivoxil	60.7	44.7	~ 82.2	1.56
	Cefaclor	1.16	0.76	~ 1.72	0.78
	Amoxicillin	29.1	18.9	~ 50.2	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203 <sup>*</sup> ( $2 \times 10^2$ CFU/mouse, -)	S-1108	0.10	0.087	~ 0.15	$\leq 0.006$
	Cefteram pivoxil	0.11	0.081	~ 0.14	$\leq 0.006$
	Cefaclor	0.81	0.55	~ 1.10	0.2
	Amoxicillin	0.095	0.046	~ 0.12	0.013
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I <sup>**</sup> ( $2 \times 10^3$ CFU/mouse, -)	S-1108	0.57	0.39	~ 0.92	$\leq 0.006$
	Cefteram pivoxil	1.24	0.82	~ 2.21	0.013
	Cefaclor	10.7	6.15	~ 17.1	0.78
	Amoxicillin	0.17	0.087	~ 0.27	0.025

Therapy : p. o., 1 h after infection.

\* : 1 and 5 h after infection

\*\* : 1, 4 and 7 h after infection

MIC : Inoculum size was  $10^8$  CFU/ml, MICs of S-1108 and cefteram pivoxil represent those of S-1006 and cefteram, respectively.

<sup>e)</sup> : penicillinase-producing strain

*Staphylococcus epidermidis* SR4266 感染に対して S-1108 は、7.14 mg/kg の ED<sub>50</sub> 値を示し、CCL > S-1108 > AMPC  $\geq$  CFTM-PI の順に優れていた。

*S. pyogenes* C-203 感染において S-1108 は 0.10 mg/kg の ED<sub>50</sub> を示し、CFTM-PI および AMPC と同程度、CCL より明らかに優れていた。一方、*S. pneumoniae* Type I 感染に対する本薬の治療効果は、AMPC に次いで優れ、CFTM-PI に比べ約 2 倍、CCL に比べ約 20 倍優れていた。

## 2) グラム陰性菌感染 (Table 2)

緑膿菌を除いたグラム陰性菌感染に対し S-1108 は

8.82 mg/kg 以下の ED<sub>50</sub> 値を示し、 $\beta$ -lactamase 産生菌を含め広範囲の感染菌に有効であった。特に *Haemophilus influenzae* 88562 感染では 0.14 mg/kg の ED<sub>50</sub> を示し、CCL、AMPC に比べ 6 倍以上優れていた。さらに、cephalosporinase (CEPase) 産生の *Escherichia coli* SR377、*Proteus vulgaris* CN329 および *Citrobacter freundii* SR23、ならびに PCase 産生の *Klebsiella oxytoca* SR696 感染では CCL や AMPC に比べ、5 倍以上と明らかに優れていた。また、CFTM-PI と比較すると、*E. coli*、*K. pneumoniae* B-54 および *H. influenzae* 88562 感染

Table 2. Protective efficacy of S-1108 and reference compounds against experimental intraperitoneal infections with gram-negative bacteria in mice

Organism (Challenge dose, Mucin)	Compound	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose)	95% confidence limits			MIC ( $\mu$ g/ml)
<i>Escherichia coli</i> EC-14 ( $1 \times 10^5$ CFU/mouse,+)	S-1108	2.83	2.21	~	3.62	0.2
	Cefteram pivoxil	2.00	1.31	~	2.60	0.2
	Cefaclor	1.07	0.83	~	1.40	0.78
	Amoxicillin	6.82	2.78	~	8.11	1.56
<i>Escherichia coli</i> SR377 <sup>a)</sup> ( $3 \times 10^6$ CFU/mouse,+)	S-1108	8.82	6.96	~	10.8	0.78
	Cefteram pivoxil	10.5	8.09	~	13.9	0.78
	Cefaclor	45.0	33.7	~	60.7	25
	Amoxicillin	>100	-	-	-	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> B-54 ( $6 \times 10^2$ CFU/mouse,+)	S-1108	2.90	2.36	~	3.50	0.1
	Cefteram pivoxil	2.31	1.50	~	3.29	0.05
	Cefaclor	1.40	0.97	~	1.73	0.39
	Amoxicillin	3.06	2.27	~	3.90	0.78
<i>Klebsiella oxytoca</i> SR696 <sup>a)</sup> ( $1 \times 10^7$ CFU/mouse,+)	S-1108	5.72	4.29	~	7.74	0.2
	Cefteram pivoxil	61.6	46.3	~	97.5	1.56
	Cefaclor	>100	-	-	-	100
	Amoxicillin	>100	-	-	-	>100
<i>Proteus mirabilis</i> SR434 ( $1 \times 10^6$ CFU/mouse,+)	S-1108	3.02	2.27	~	4.20	0.2
	Cefteram pivoxil	1.40	1.11	~	1.77	0.1
	Cefaclor	5.30	4.04	~	7.08	3.13
	Amoxicillin	6.60	5.05	~	8.66	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> CN329 <sup>a)</sup> ( $2 \times 10^6$ CFU/mouse,+)	S-1108	3.54	2.68	~	4.67	0.78
	Cefteram pivoxil	21.5	12.9	~	37.0	1.56
	Cefaclor	35.6	26.8	~	49.5	>100
	Amoxicillin	>100	-	-	-	>100
<i>Citrobacter freundii</i> SR23 <sup>a)</sup> ( $3 \times 10^6$ CFU/mouse,+)	S-1108	4.51	3.03	~	6.85	0.39
	Cefteram pivoxil	9.10	6.97	~	11.8	0.39
	Cefaclor	>100	-	-	-	100
	Amoxicillin	>100	-	-	-	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> SR24 <sup>a)</sup> ( $2 \times 10^4$ CFU/mouse,+)	S-1108	30.4	22.2	~	41.1	6.25
	Cefteram pivoxil	>100	-	-	-	100
	Cefaclor	>100	-	-	-	>100
	Amoxicillin	>100	-	-	-	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> 88562 ( $3 \times 10^6$ CFU/mouse,+)	S-1108	0.14	0.10	~	0.20	$\leq 0.006$
	Cefteram pivoxil	0.19	0.13	~	0.28	$\leq 0.006$
	Cefaclor	0.81	0.60	~	1.06	0.78
	Amoxicillin	1.13	0.86	~	1.49	0.2

Therapy : p. o., 1 h after infection, \*; 1 and 5 h after infection

MIC : Inoculum size was  $10^6$  CFU/ml, MICs of S-1108 and cefteram pivoxil represent those of S-1006 and cefteram, respectively.

<sup>a)</sup> : penicillinase-producing strain

<sup>b)</sup> : cephalosporinase-producing strain

ではほぼ同等であり、*K. oxytoca* SR 696, *P. vulgaris* CN329 および *C. freundii* SR 23 感染に対しては 2~11 倍と明らかに優れた治療効果を示した。しかし、*P. mirabilis* SR434 感染に対する S-1108 の治療効果は、CFTM-PI に比べ 1/2 と劣っていた。

*P. aeruginosa* SR 24 感染に対する S-1108 の ED<sub>50</sub> 値は、30.4 mg/kg と他の感染に比べ治療効果は劣っていたが、対照薬の >100 mg/kg に比し明らかに優れた *in vivo* 活性を示した。

## 2. 治療効果に及ぼす接種菌量の影響

PCase 非産生株 *S. aureus* Smith および PCase 産生株 *S. aureus* SR14 を感染菌とした腹腔内感染を用いて、S-1108 の治療効果に及ぼす接種菌量について検討し、その成績を Table 3 に示した。Smith 感染において接種菌量を 100 倍に増量すると、CCL の ED<sub>50</sub> 値は約 20 倍、SR14 感染で菌量を 10 倍に増量すると CCL および AMPC の ED<sub>50</sub> 値は 20 倍以上に上昇し、接種菌量の影響が著明に認められた。一

Table 3. Effect of challenge dose on protective efficacy of S-1108 and reference compounds against experimental intraperitoneal infections in mice

*Staphylococcus aureus* Smith infection

Compound	ED <sub>50</sub> (mg/kg)		Ratio (b/a)
	1 × 10 <sup>5</sup> * (a)	1 × 10 <sup>7</sup> * (b)	
S-1108	4.89	10.6	2.2
Cefteram pivoxil	42.4	86.9	2.0
Cefaclor	0.053	1.05	20
Amoxicillin	0.10	0.40	4.0

*Staphylococcus aureus* SR14\*\* infection

Compound	ED <sub>50</sub> (mg/kg)		Ratio (b/a)
	2 × 10 <sup>7</sup> * (a)	2 × 10 <sup>8</sup> * (b)	
S-1108	14.1	24.9	1.8
Cefteram pivoxil	156	452	2.9
Cefaclor	2.46	62.1	25
Amoxicillin	22.0	>500	>23

Therapy : p. o., 1 h after infection

\* : challenge dose, CFU/mouse

\*\* : penicillinase-producing strain

方, S-1108 の治療効果の変動は, 両感染において約 2 倍と小さく, CFTM-PI 同様 CCL および AMPC に比べ接種菌量の影響を受け難い傾向を示した。

### 3. 皮下感染に対する治療効果

*S. aureus* SR14 (PCase 産生株) による皮下感染に対する治療効果を検討し, その成績を Fig. 1 に示した。S-1108 投与群における膿瘍面積は, 投与量に応じて縮小し, その形成阻止率は 10 mg/kg の投与においても約 60% を維持し, 対照薬のいずれよりも高い成績であった。この膿瘍形成阻止率より求めた S-1108 の ED<sub>50</sub> 値は 5.99 mg/kg と試験した薬物の中で最も優れ, CFTM-PI, CCL および AMPC に比べそれぞれ約 7 倍, 10 倍および 17 倍以上の治療効果であった。

### 4. 髄膜炎に対する治療効果

感染菌として *S. pneumoniae* Type I を用いた髄膜炎に対する S-1108 の治療効果の成績を Fig. 2 に示した。いずれの薬物も dose dependent な髄液内菌数の減少が観察され, S-1108 では, 1.5 mg/kg 投与群においても髄液内菌数は 7.8 × 10<sup>3</sup> CFU/ml と薬剤非投与群 (8.7 × 10<sup>6</sup> CFU/ml) に比べ 1/1000 以下に減少し, その除菌効果は AMPC と同等, CFTM-PI

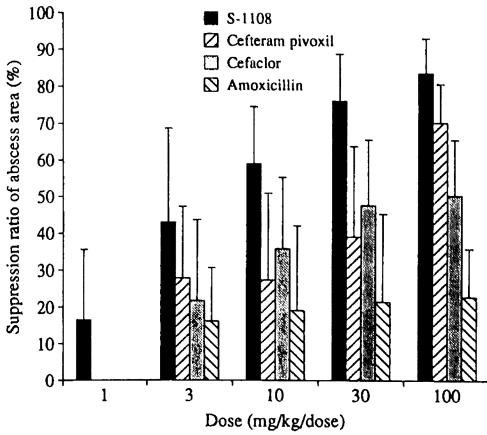
より強かった。本感染モデルに対する S-1108 の ED<sub>50</sub> 値は 1.78 mg/kg を示し, その治療効果は, AMPC と同等で, CFTM-PI に比べ約 2 倍, CCL に比し約 30 倍と明らかに優れていた。

### 5. 呼吸器感染に対する治療効果

*K. pneumoniae* B-54 を感染菌とした呼吸器感染に対する S-1108 の治療効果を検討し, その成績を Table 4 に示した。S-1108 は 4.34 mg/kg の ED<sub>50</sub> 値を示し, その治療効果は, AMPC, CCL に比しそれぞれ約 2 倍, 約 5 倍優れていたが, CFTM-PI に比べ 1/2 と劣っていた。

### 6. 尿路感染に対する治療効果

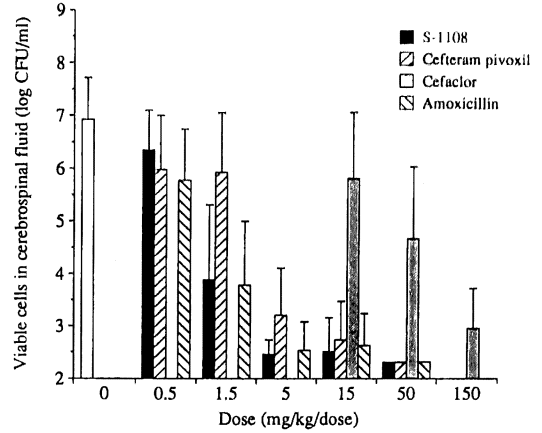
*P. mirabilis* SR 434 による尿路感染における治療効果を検討し, その成績を Fig. 3 に示した。S-1108 を含め試験したいずれの薬物でも腎内菌数は投与量に依存して減少し, S-1108 では, 3 mg/kg 投与においてさえも腎内菌数は 7.8 × 10<sup>2</sup> CFU/g と薬剤非投与群の 2.8 × 10<sup>7</sup> CFU/g に比べ明らかに少なく, 強い除菌効果が認められた。一方, これらの除菌効果から求めた S-1108 の ED<sub>50</sub> 値は 1.23 mg/kg を示し, 本薬の治療効果は CFTM-PI と同程度であったが, AMPC および CCL に比べ各々約 4 倍および約



Compound	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
S-1108	5.99	1.50~ 13.7	1.56
Cefteram pivoxil	39.7	14.1 ~303	3.13
Cefaclor	62.8	-	3.13
Amoxicillin	>100	-	1.56

Organism : *Staphylococcus aureus* SR14  
(penicillinase-producing strain)  
Infection : subcutaneous inoculation,  $2 \times 10^8$  CFU/mouse  
Therapy : p.o., 1 and 5 h after infection  
Judgment : Abscess areas were measured at 48 h after infection.  
MIC :  $10^6$  CFU/ml. MICs of S-1108 and cefteram pivoxil represent those of S-1006 and cefteram, respectively.

Fig. 1. Therapeutic efficacy of S-1108 and reference compounds against experimental subcutaneous infection in mice



Compound	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
S-1108	1.78	1.00~ 2.89	$\leq 0.006$
Cefteram pivoxil	3.59	2.19~ 5.73	0.013
Cefaclor	51.1	27.5 ~98.8	0.78
Amoxicillin	1.78	1.00~ 2.89	0.025

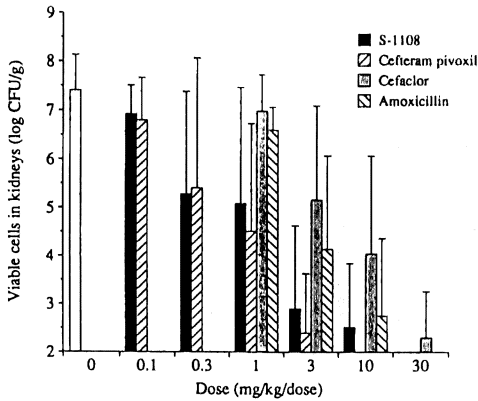
Organism : *Streptococcus pneumoniae* Type 1  
Infection : intracisternal inoculation,  $2 \times 10^5$  CFU/mouse  
Therapy : p.o., 24, 27 and 30 h after infection  
Judgment : Viable cells in cerebrospinal fluid were counted at 48 h after infection.  
MIC :  $10^6$  CFU/ml. MICs of S-1108 and cefteram pivoxil represent those of S-1006 and cefteram, respectively.

Fig. 2. Therapeutic efficacy of S-1108 and reference compounds against experimental meningitis in mice

Table 4. Therapeutic efficacy of S-1108 and reference compounds against experimental respiratory tract infection in mice

Compound	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
S-1108	4.34	2.83 ~ 6.79	0.1
Cefteram pivoxil	2.18	1.38 ~ 3.44	0.05
Cefaclor	22.3	13.3 ~ 39.1	0.39
Amoxicillin	10.0	4.95 ~ 15.0	0.78

Organism : *Klebsiella pneumoniae* B-54  
Infection : aerosol infection with bacterial suspension ( $1 \sim 2 \times 10^9$  CFU/ml)  
Therapy : p.o., 4 h after infection and then twice a day for 7 days  
MIC :  $10^6$  CFU/ml. MICs of S-1108 and cefteram pivoxil represent those of S-1006 and cefteram, respectively.



Compound	ED <sub>50</sub> (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
S-1108	1.23	0.72~ 2.10	0.2
Ceferam pivoxil	0.85	0.44~ 1.60	0.1
Cefaclor	15.0	8.17~42.9	3.13
Amoxicillin	4.31	2.49~ 7.59	1.56

Organism : *Proteus mirabilis* SR434  
 Infection : transurethral inoculation, 1-2×10<sup>8</sup> CFU/mouse  
 Therapy : p.o., 6 h after infection and then twice a day for 3 days  
 Judgement : Viable cells in kidneys were counted on 4 days after infection.  
 MIC : 10<sup>6</sup> CFU/ml. MICs of S-1108 and ceferam pivoxil represent those of S-1006 and ceferam, respectively.

Fig. 3. Therapeutic efficacy of S-1108 and reference compounds against experimental urinary tract infection in mice

12倍と明らかに優れ、*in vitro* 抗菌活性順位を反映した成績であった。

## V. 考 察

S-1108の活性原体であるS-1006は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し<sup>1)</sup>、β-lactamaseに対して安定であること<sup>2)</sup>が報告されている。このような特徴を有するS-1006の*in vivo* 抗菌活性に関して、そのエステル体であるS-1108の治療効果をマウスでの各種感染モデルを用いて検討した。

グラム陽性菌8菌株ならびにグラム陰性菌9菌株による腹腔内感染に対するS-1108のED<sub>50</sub>値は、グラム陽性菌では0.10~28.8 mg/kg、グラム陰性菌では緑膿菌を除いて0.14~8.82 mg/kgと、*in vitro* 抗菌活性を反映して対照薬に比べバランスのとれた良好な治療効果を示した。一方、*P. aeruginosa*に対するS-1108の治療効果(ED<sub>50</sub>=30.4 mg/kg)は、他のグラム陰性菌感染における効果に比べ劣っていたが、

対照薬(ED<sub>50</sub>=>100 mg/kg)より明らかに優れ注目された。

S-1006は、各種グラム陰性菌産生のβ-lactamaseに対して安定である特徴を有している<sup>2)</sup>。S-1108はβ-lactamase産生グラム陰性菌、*K. oxytoca* SR696 (PCase)、*E. coli* SR377 (CEPase)、*P. vulgaris* CN329 (CEPase) および *C. freundii* SR23 (CEPase) 感染に対して3.54~8.82 mg/kgとAMPC、CCLより明らかに優れた良好な治療効果を示し、本薬のβ-lactamaseに対する安定性が、*in vivo* 試験でも確認された。また、PCase産生菌である*S. aureus* SR14感染において、接種菌量増量によるS-1108の治療効果の変動(ED<sub>50</sub>比=1.8)は、CCL(ED<sub>50</sub>比=25)およびAMPC(ED<sub>50</sub>比=>23)より小さく、*S. aureus*由来のPCaseに対して、本薬はCCL、AMPCに比し安定であることが示唆された。

今回の実験を通して対照に用いたCFTM-PIは構造的な類似性はもとより、活性原体の抗菌スペクトルやβ-lactamaseに対する安定性などS-1108と共通する点が多い<sup>7, 8)</sup>。CFTM-PIはマウス腹腔内感染に対する治療効果において、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*などのグラム陽性球菌やβ-lactamase産生株を含むグラム陰性桿菌に対し優れている反面、*S. aureus*に対する効果は劣ることが報告<sup>7, 8)</sup>されている。今回の我々の成績においても、S-1108は試験した大半の感染においてCFTM-PIとはほぼ同等の治療効果を示したが、*K. oxytoca*(PCase産生株)および*P. vulgaris*(CEPase産生株)の感染に対してはCFTM-PIよりも6~11倍優れた治療効果が得られ、β-lactamaseに対する安定性の面でCFTM-PIを凌駕することが確認された。一方、*S. aureus*感染ではPCase産生株を含む5菌株すべての全身感染においてS-1108はCFTM-PIよりも明らかに優れた治療効果を示し、特にSR14(PCase産生株)による皮下感染モデルでは、本菌に対する各薬剤のMICが1.56~3.13 μg/mlと近似しているにも拘らずS-1108の治療効果がCFTM-PI、CCLの7~10倍と著しく優れる事実は、本薬の*S. aureus*感染に対する有効性を強く示唆するものと考えられる。

上述の*S. aureus*性皮下感染を含め*S. pneumoniae*性髄膜炎、*K. pneumoniae*性呼吸器感染ならびに*P. mirabilis*性尿路感染の各種局所感染に対しても、S-1108は総合的に判断して対照薬に比べ優れていると考えられ、全身感染同様局所感染においても

有効性が確認された。また、ヒトで同系統のエステル型経口薬に匹敵する経口吸収性が得られていること<sup>1)</sup>より臨床での効果が期待される。

(実施期間：1988年3月～1988年6月)

### 文 献

- 1) 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: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108の *in vitro* 抗菌作用。Chemotherapy 41 (S-1): 77~93, 1993
- 2) 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:  $\beta$ -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
- 3) 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
- 4) 堀 賢司, 松浦真三: *S. pneumoniae* によるマウス実験的髄膜炎の作製と各種  $\beta$ -lactam 剤の治療効果。第34回日本化学療法学会総会要旨集: p. 156, 1986
- 5) 三和秀明, 堀 賢司, 松浦真三: 7432-Sの *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 37 (S-1): 723~729, 1989
- 6) 松浦真三, 三和秀明, 東山伊佐夫, 島岡 登: Cefaclor の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 27 (S-7): 98~104, 1979
- 7) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 福岡義和, 四辻 彰, 南新三郎, 山城芳子, 荒木春美, 大懸直子: 新しいエステル型経口セフェム剤 T-2588 の抗菌作用について。Chemotherapy: 34 (S-2): 66~84, 1986
- 8) 西野武志, 池田 靖, 尾花芳樹, 後藤季美, 谷野輝雄: T-2588 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 34 (S-2): 44~60, 1986
- 9) 中島光好, 植松俊彦, 尾熊隆嘉, 吉田 正, 木村靖雄, 小西雅治, 松野 敏, 山本貞雄: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 41 (S-1): 109~125, 1993

### *In vivo* antibacterial activity of a new oral cephem antibiotic, S-1108

Hideaki Miwa, Kenji Hori, Hayato Matsuda and Masaaki Izawa  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.  
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

The therapeutic efficacy of S-1108, a new orally absorbable cephem antibiotic, was evaluated against experimental systemic and local infections in mice and compared with that of ceftam pivoxil (CFTM-PI), cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC).

In systemic infections with various gram-positive and gram-negative bacteria, including  $\beta$ -lactamase-producing strains, S-1108 showed excellent *in vivo* activity, reflecting the high *in vitro* activity of S-1006, the active form of S-1108. S-1108 had a broader antibacterial spectrum against gram-negative bacteria than CCL or AMPC. Compared with CFTM-PI, the antibacterial spectrum and efficacy of S-1108 were found to be almost the same, but its activity against staphylococci and some  $\beta$ -lactamase-producing bacteria, such as *Proteus vulgaris* and *Klebsiella oxytoca*, were far better.

The antibacterial activity of S-1108 tended not to be affected by the challenge dose of bacteria.

S-1108 also exhibited good activity against local infections, such as subcutaneous infection with *Staphylococcus aureus*, meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*, respiratory tract infection caused by *Klebsiella pneumoniae* and urinary tract infection with *Proteus mirabilis*, and its effect was highest among the antibiotics tested against the infections, except for respiratory tract infection.