

新セフェム系抗生物質 cefozopran の β -lactamase に対する安定性、親和性および β -lactamase 産生菌に対する抗菌力

小此木研二・岩日 朋幸・山崎 俊幸・今 田 哲

武田薬品工業株式会社創薬第三研究所*

新セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) は OXA-1 型プラスミド性ペニシリナーゼおよびオキシミノセファロスポリナーゼを除く β -lactamase に高い安定性を示した。この高い β -lactamase 安定性を反映して、CZOP は β -lactamase 非産生菌だけでなく、 β -lactamase 産生菌の多くにも強い抗菌力を示した。さらに、CZOP は大部分の β -lactamase に 500 μ M 以上の Km または Ki 値を示し、この β -lactamase に対する低い親和性と高い安定性のため、大量の β -lactamase を産生して β -lactamase 高親和性薬剤に透過障害型耐性を示す *Enterobacter cloacae* および *Citrobacter freundii* などに対しても強い抗菌力を示した。

Key words: cefozopran, β -lactamase, *in vitro* 抗菌力

抗生物質の抗菌力は作用点への到達性および作用力によって決定される。細胞質膜上に存在する細胞壁合成酵素ペニシリン結合たんぱく質(PBP)に結合することによって抗菌活性を発揮する β -ラクタム抗生物質の場合^{1,2)}、作用点への到達を障害する最大の要因は不活性化酵素 β -lactamase による薬剤の加水分解であり³⁾、グラム陰性菌では外膜による透過障害も作用点への到達を阻害する要因となっている^{4,5)}。臨床材料から分離される多くの菌が β -lactamase 産生の遺伝子を染色体上に持っており、染色体上に β -lactamase 遺伝子を持たない *Staphylococcus aureus* などや β -ラクタム薬の抗菌力にほとんど影響しない程度にしかその遺伝子を発現していない *Escherichia coli* のような菌の場合でも、臨床材料から分離される株の半数以上がプラスミド性の β -lactamase を産生している^{6,7)}。

β -Lactamase による耐性機構としては、単なる加水分解による薬剤の不活化だけでなく、酵素に親和性の高い薬剤の場合には捕捉による透過性障害機構の存在も示唆されている⁸⁻¹⁰⁾。さらに、多くの β -lactamase が誘導酵素であることも耐性発現機構を複雑にしている¹¹⁾。

我々は新セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP)¹²⁾および対照薬 ceftazidime (CAZ), cefpiramide (CPM), cefpirome (CPR) および flomoxef (FMOX) の β -lactamase 安定性、親和性および誘導作用を調べるとともに β -lactamase 産生菌に対する抗菌力を測定したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

Cefozopran (CZOP) および cefpirome (CPR) は

武田薬品工業株式会社研究所で合成した標品を用いた。Ceftazidime (CAZ, モダシン静注用, 田辺), cefpiramide (CPM, セパトレン静注用, 日本アップジョン), flomoxef (FMOX, フルマリン静注用, 塩野義), cefmenoxime (CMX, ベストコール静注用, 武田薬品), benzylpenicillin (PCG, ペニシリン G 注射用, 明治), ampicillin (ABPC, ピクシリン静注用, 明治), cefoxitin (CFX, セノマイシン注射用, 第一), cephalothin (CET, ケフリン静注用, 塩野義) および cephaloridine (CER, ケフロジン静注用, 塩野義) は市販品を用いた。また, imipenem (IPM) は市販の imipenem/cilastatin (チエナム点滴用, 万有製薬) より抽出した。

2. 使用菌株および R プラスミド

当研究室保存の臨床分離株およびそれらより得た β -lactamase 欠損変異株, β -lactamase 構成型変異株を用いた¹³⁾。R プラスミドおよびそれらの宿主菌 *E. coli* J 53-2, *Pseudomonas aeruginosa* PU 21 および PA 038 は Jacoby 博士 (Massachusetts General Hospital, Boston) より分与された¹⁴⁾。

3. 抗菌力の測定

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法に従い約 10^6 CFU/ml に調製した菌液を接種菌液とし, Mueller-Hinton 培地 (Difco) を用いた寒天平板希釈法で測定した。

4. β -Lactamase

既報¹³⁾の精製酵素を用いた。

Table 1. Stability of ceftazopran and reference antibiotics against hydrolysis by β -lactamases

Type or source of enzyme	Relative rate of hydrolysis						
	ceftazopran	ceftazidime	cefpiramide	cefpime	flomoxef	benzylpenicillin	cephaloridine
<i>S. aureus</i> 1840	<0.01	<0.01	0.32	0.02	<0.01	100	0.6
TEM-1	0.03	<0.01	12.8	0.20	<0.01	100	25.6
OXA-1	10.1	0.03	12.8	65.9	<0.01	100	34.7
PSE-1	0.01	<0.01	2.13	0.02	<0.01	100	5.6
<i>K. oxytoca</i> TN1719	0.49	<0.01	27.6	1.15	<0.01	100	37.2
<i>E. cloacae</i> TN1282	0.05	0.02	7.83	0.03	3.55	24.8	100
<i>C. freundii</i> GN1706	0.06	<0.01	3.48	<0.01	0.23	8.1	100
<i>S. marcescens</i> TN81	0.17	0.03	9.42	0.29	0.70	9.2	100
<i>P. aeruginosa</i> U31	0.10	0.01	3.27	0.14	1.79	57.3	100
<i>P. vulgaris</i> GN4413	7.24	0.48	81.8	2.29	<0.01	17.2	100
<i>B. fragilis</i> V284-3	14.6	4.70	4.59	7.81	<0.01	4.7	100

Table 2. Affinity of ceftazopran and reference antibiotics for β -lactamases

Type or source of enzyme	Km or Ki (μ M) ^a			
	ceftazopran	ceftazidime	cefpiramide	cefmenoxime
<i>S. aureus</i> 1840	>500 ^b	>500 ^b	9.25	>500 ^b
TEM-1	>500 ^b	>500 ^b	84.8	>500 ^b
OXA-1	833	>500 ^b	4.18	11.4
PSE-1	>500 ^b	>500 ^b	13.0	>500 ^b
<i>K. oxytoca</i> TN1719	2941	>500 ^b	14.9	196
<i>E. cloacae</i> TN1282	>500 ^b	26.8 ^b	179	0.20 ^b
<i>C. freundii</i> GN1706	289 ^b	2.30 ^b	45.5	0.02 ^b
<i>S. marcescens</i> TN81	>500 ^b	>500 ^b	21.3	27.2 ^b
<i>P. aeruginosa</i> U31	154	45.3 ^b	17.2	0.53 ^b
<i>P. vulgaris</i> GN4413	1000	4000	45.5	286
<i>B. fragilis</i> V284-3	294	2564	121	50

^a Km was determined from Lineweaver-Burk plots, and Ki was determined by assessing the ability of antibiotic to inhibit the hydrolysis of ABPC or CET.

^b Ki

5. β -Lactamase 活性の測定

β -Lactamase による各薬剤の加水分解速度は UV 法およびマイクロヨウ素法で測定した¹⁵⁾。反応は 50 mM リン酸緩衝液 (pH 6.9) 中、30°C で行った。活性計算のための分子吸光係数または factor を求める際には各基質を *Enterobacter cloacae* TN 1282 または *Proteus vulgaris* GN 4413 の β -lactamase を用いて完全に加水分解した。

UV 法： β -ラクタム環の開環による UV 吸収の減少を Gilford 分光光度計で測定した。活性は薬剤およびその加水分解物の分子吸光係数の差 ($\Delta\epsilon$; M⁻¹ cm⁻¹) を用いて計算した。カッコ内に示した波長にお

ける $\Delta\epsilon$ は CZOP, 7050 (265 nm), CAZ, 8640 (260 nm), CPM, 6840 (270 nm), CPR, 8720 (260 nm), FMOX, 8950 (270 nm) であった。

マイクロヨウ素法： β -ラクタム環加水分解物によるヨウ素-デンプン液の吸光度の減少値から加水分解速度を計算するためのファクターは完全に加水分解した基質薬剤によるヨウ素-デンプン液の 620 nm における吸光度の減少値を測定して求めた。反応液 1 ml, 酵素液量 0.05 ml, 反応時間 10 分で測定するときの各薬剤のファクター (μ mol substrate hydrolyzed/min/ml of enzyme/ Δ OD) はペニシリン類, 0.0600; CER, 0.0962; CET, 0.0950; CZOP, 0.1012; CAZ,

Table 4. Antibacterial activity of ceftazidime and reference antibiotics against producers of chromosomal β -lactamase

Organism	β -lactamase		MIC (μ g/ml)				
	inducibility ^a	activity ^b (U/mg d.w.)	ceftazidime	ceftazidime	cefpiramide	cefpirome	flomoxef
<i>K. oxytoca</i>							
CS4538	—	<0.01	≤ 0.05	0.10	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05
TN1719	C	4.27	0.20	0.20	400	0.78	≤ 0.05
<i>E. coli</i>							
GN206	C	NT ^c	0.10	1.56	6.25	0.10	0.78
<i>E. cloacae</i>							
CS4495	—	<0.01	≤ 0.05	0.20	3.13	0.10	0.10
GN5788	I	1.49	0.10	0.78	6.25	0.39	100
CS4494	C	4.92	1.56	100	400	1.56	400
<i>C. freundii</i>							
TN480	I	0.17	≤ 0.05	0.20	0.78	≤ 0.05	0.10
TN539	I	1.46	0.39	25	100	0.78	50
<i>S. marcescens</i>							
TN81	I	1.22	6.25	3.13	>400	6.25	200
<i>P. aeruginosa</i>							
P2	—	<0.01	1.56	3.13	6.25	6.25	100
U31	PD	0.48	6.25	6.25	25	25	>100
<i>M. morgani</i>							
IFO3168	I	0.30	0.10	0.20	12.5	≤ 0.05	0.78
GN4738	C	2.42	1.56	12.5	400	0.20	3.13
<i>P. vulgaris</i>							
CS4035	—	<0.01	0.39	0.10	12.5	0.20	0.39
GN4818	I	1.26	0.78	0.10	3.13	0.39	0.78
CS4017	C	2.44	50	1.56	>400	50	0.39

^a C, constitutive; I, inducible; PD, partially derepressed.^b β -Lactamase of inducible or partially derepressed strains was induced with 1 mg/ml of PCG.^c Not tested

lactamase に対する親和性を調べた (Table 2)。CZOP は PCase に対して CAZ と同様非常に高い Km または Ki 値を示し、これらの酵素に低親和性であることが明らかとなった。また、 β -lactamase に親和性の高い β -ラクタム薬に対する透過障害型の耐性⁸⁻¹⁰⁾ が問題となっている *E. cloacae* および *C. freundii* などの CSase に対しても CZOP は極めて低親和性でその Km または Ki 値は他のセフェムの Km および Ki 値よりはるかに大きかった。CZOP は *P. vulgaris* GN 4413 および *B. fragilis* V 284-3 の CXase に対しても低親和性であった。

3. β -Lactamase 誘導活性

染色体性 CSase 産生株 *E. cloacae* GN 5797, *S. marcescens* 72-2, *P. aeruginosa* P 9 および CXase 産生株 *P. vulgaris* GN 4421 を用いて CZOP および対照薬剤の β -lactamase 誘導活性を調べた (Table 3)。生育阻害のため一部の薬剤は高濃度での誘導活性が

えて低下したが、それ以外では β -lactamase 産生量は inducer の用量に依存して増加した。

いずれの菌株においても、IPM が最も強い β -lactamase 誘導作用を示し、次いで CFX の誘導活性が強かった。CZOP は他のセフェムと同等かやや強い誘導活性を示したが、抗菌活性を発揮する 1 または 10 μ g/ml 以下では他のセフェムと同様ほとんど β -lactamase 誘導しなかった。

4. 抗菌力

抗菌力におよぼす β -lactamase の影響を調べるため、 β -lactamase 産生株および非産生株に対する CZOP および対照薬剤の抗菌力を測定した。CZOP は染色体性 β -lactamase 産生株のうち、CPM 高度耐性の *K. oxytoca* TN 1719, FMOX 耐性の *E. cloacae* GN 5788 および CAZ, CPM, FMOX 耐性の *C. freundii* TN 539 の生育を 0.39 μ g/ml 以下で阻止した。CPM および CAZ 耐性の *Morganella morganii*

Table 5. Antibacterial activity of cefozopran and reference antibiotics against producers of plasmid-mediated β -lactamase

Host		β -lactamase ^a		MIC (μ g/ml)				
strain	Plasmid	type	activity	cefzopran	ceftazidime	cefpiramide	cefpirome	flomoxef
<i>E. coli</i>								
J53-2	—	—	<0.01	0.05	0.05	0.20	0.025	0.05
J53-2	R1	TEM-1	0.93	0.05	0.10	3.13	0.05	0.10
J53-2	RP4	TEM-2	11.26	0.10	0.20	50	0.10	0.20
J53-2	R997	HMS-1	1.53	0.10	0.20	>100	0.05	0.20
J53-2	R1010	SHV-1	2.08	0.10	0.20	12.5	0.10	0.20
J53-2	RGN238	OXA-1	0.05	0.10	0.10	6.25	0.20	0.20
J53-2	R46	OXA-2	0.02	0.05	0.39	3.13	0.05	0.20
J53-2	R57b	OXA-3	0.02	0.05	0.20	3.13	0.05	0.20
<i>P. aeruginosa</i>								
PU21	—	—	<0.01	0.39	0.78	1.56	3.13	>100
PU21	R2	TEM-1	2.44	1.56	1.56	25	12.5	>100
PU21	RP1	TEM-2	5.02	0.78	0.78	25	12.5	>100
PU21	pMG90	OXA-1	0.10	3.13	1.56	6.25	50	>100
PA038	pMG48	OXA-2	0.61	3.13	50	100	12.5	>100
PU21	RIP64	OXA-3	0.22	0.78	0.78	1.56	3.13	>100
PU21	RPL11	PSE-1	1.67	0.78	1.56	12.5	3.13	>100
PU21	R151	PSE-2	0.11	3.13	0.78	12.5	6.25	>100
PU21	Rms149	PSE-3	0.03	0.39	0.78	3.13	3.13	>100
PU21	pMG19	PSE-4	1.66	0.78	1.56	12.5	3.13	>100
<i>S. aureus</i> ^b								
1840-S	—	—	<0.01	0.78	12.5	1.56	0.78	0.39
1840-2	+	—	1.14	0.78	12.5	1.56	0.78	0.39

^a Activity was determined without induction and expressed as U/mg of dry weight.
^b *S. aureus* 1840-S and 1840-2 are β -lactamase-defective and -constitutive mutants, respectively, derived from wild strain, 1840.

GN 4738 に対しても CZOP は強い抗菌力を発揮し、大量の β -lactamase を構成的に産生して透過障害型の耐性を発現していると考えられる *E. cloacae* CS 4494 の生育も 1.56 μ g/ml で阻害した。しかし、CZOP を加水分解する酵素を構成的に産生する変異株 *P. vulgaris* CS 4017 に対する CZOP の抗菌力は CPM および CPR 同様弱かった (Table 4)。

プラスミド性 β -lactamase 産生株のうち、*S. aureus* では CZOP だけでなく他の対照薬剤の抗菌力も β -lactamase の影響を受けなかった。*E. coli* では CPM の抗菌力が β -lactamase によって大幅に低下し、CAZ, CPR, FMOX の抗菌力が一部の β -lactamase によって 1/4 以下に低下したが、CZOP の抗菌力はいずれの型の β -lactamase によってもほとんど影響されず、その MIC 値は 0.1 μ g/ml 以下であった。一方、*P. aeruginosa* では CZOP の抗菌力は OXA-1, OXA-2, PSE-2 の産生によって 1/8 に低下した。OXA-1 では CPR の抗菌力も 1/16 に低下し、OXA-2 では CAZ, CPM の抗菌力が 1/64 に、PSE-2 によって

CPM の抗菌力が 1/8 に低下した。そのほか、CPM の抗菌力は TEM-1, TEM-2, PSE-1, PSE-4 によっても 1/8 以下に低下した。FMOX はプラスミド性 β -lactamase 非産生の *P. aeruginosa* に対しても抗菌力が弱いいため β -lactamase の影響が明確ではなかった (Table 5)。

III. 考 察

CZOP は CPR と同様 OXA-1 および CXase 以外の多くの β -lactamase に安定であった。この 2 薬剤は共通して 7 位側鎖にメトキシミノ基を有しており、この構造が β -lactamase に対する安定性に大きく寄与していることが示唆される。一方、CZOP は各種 β -lactamase に非常に低親和性であった。CPR が β -lactamase に低親和性であると報告されており¹⁷⁾、CAZ も比較的 β -lactamase に低親和性であることを考え合わせると、 β -lactamase に対する低親和性はこれら 3 剤に共通する 3 位側鎖の四級アンモニウム構造によることが示唆される。

CZOP は β -lactamase に対する高い安定性を反映

して β -lactamase 産生菌の多くに非常に強い抗菌力を示した。CZOP を加水分解する β -lactamase を誘導的に産生する *P. vulgaris* GN 4818 に対しても CZOP は強い抗菌力を示したが、これは標的 PBP に作用する濃度では β -lactamase を誘導しないためと考えられる。*P. vulgaris* GN 4818 から変異剤処理で得た β -lactamase 構成型変異株 CS 4017 は CZOP に耐性であったので、臨床分離株中に見出される CZOP 耐性 *P. vulgaris* 株¹⁸⁾はこのような株か、 β -lactamase が誘導合成されやすい株であると考えられる。

プラスミド性の β -lactamase を産生する *E. coli* および *S. aureus* は β -lactamase 非産生株と同等の高い感受性を CZOP に対して示した。CZOP は OXA-1 に不安定であるにもかかわらず本酵素を産生する *E. coli* に強い抗菌力を示したが、これは本菌の酵素活性が非常に低いためと考えられる。今までに OXA-1 を多量に産生する株は見い出されておらず、調べた *E. coli* すべてが CZOP に高感受性であったので最近の臨床分離株中にも OXA-1 を大量に産生する株はないと考えられる。一方、*P. aeruginosa* のプラスミド性 β -lactamase 産生株の一部は抗緑膿菌活性を有する薬剤にやや耐性であった。*P. aeruginosa* は染色体性の CSase も産生するので、プラスミドを獲得する 2 種類の酵素の相乗的作用で *E. coli* より耐性化しやすいのかもしれない。CZOP の場合、OXA-1、OXA-2 および PSE-2 産生 *P. aeruginosa* に対する MIC が高かったことから、OXA-1 だけでなく OXA-2 および PSE-2 でも加水分解されることが示唆される。

CZOP の特徴の一つは *E. cloacae* CS 4494 および *C. freundii* TN 539 に強い抗菌力を示す点である。*E. cloacae* CS 4494 は野性株 GN 5788 から自然突然変異で出現した β -lactamase 構成型変異株であり、類似の臨床分離株と同様第三世代セフェムを含む多くの β -ラクタム薬に耐性である。本菌は β -lactamase に安定であっても親和性の高い薬剤には耐性を示すことから、いわゆる β -lactamase 関与の透過障害型耐性⁸⁻¹⁰⁾を発現していると考えられる。*C. freundii* TN 539 の場合も酵素に安定で親和性の高い CAZ に耐性であるので、*E. cloacae* CS 4494 と同じ型の耐性菌である可能性が高い。

β -Lactamase 関与の透過障害型耐性菌は *E. cloacae*、*C. freundii* だけでなく *P. aeruginosa*、*S. marcescens* でも増加していると報告されているので¹⁹⁻²²⁾、 β -lactamase に安定かつ低親和性でこのような耐性菌に有効な CZOP の有用性が今後増すものと考えられる。

謝 辞

本研究の実験を担当された帯田純子さんおよび内藤貴子さんに深く感謝します。

文 献

- 1) Spratt B G: Properties of the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K12. *Eur J Biochem* 72: 341~352, 1977
- 2) Tomaz A: Penicillin-binding proteins and the antibacterial effectiveness of β -lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 8: S260~S278, 1986
- 3) Richmond M H, Sykes R B: The β -lactamases of gram-negative bacteria and their physiological role. *Adv Microb Physiol* 9: 31~88, 1973
- 4) Costerton J W, Cheng K-J: The role of the bacterial cell envelope in antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1: 363~377, 1975
- 5) Zimmermann W, Rosselet A: Function of the outer membrane of *Escherichia coli* as a permeability barrier to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agent Chemother* 12: 368~372, 1977
- 6) Mitsuhashi S: Epidemiology of bacterial drug resistance. *In* R Factor. *Drug Resistance Plasmid* (Mitsuhashi S ed.) p. 3~24, University of Tokyo, Press, Tokyo, 1977
- 7) Lyon B R, Skurray R: Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. *Microbiol Rev* 51: 88~134, 1987
- 8) Yamamoto T, Yokota T: Beta-lactamase-directed barrier for penicillins of *Escherichia coli* carrying R plasmids. *Antimicrob Agent Chemother* 11: 936~940, 1977
- 9) Then R L, Angehrn P: Trapping of nonhydrolyzable cephalosporins by cephalosporinases in *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* as a possible resistance mechanism. *Antimicrob Agent Chemother* 21: 711~717, 1982
- 10) Sanders C C, Sanders W E Jr., Georing R V: *In vitro* antagonism of beta-lactam antibiotics by cefoxitin. *Antimicrob Agent Chemother* 21: 968~975, 1982
- 11) Okonogi K, Kuno M, Higashide E: Induction of β -lactamase in *Proteus vulgaris*. *J Gen Microbiol* 132: 143~150, 1986
- 12) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7 β -[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium)methyl cephalosporins including SCE-2787. *J Antibiot* 45: 709~720, 1992
- 13) 小此木研二, 久野光造: Carumonam の β -lactamase に対する安定性および β -lactamase 産生菌

- に対する抗菌力。Chemotherapy 35 S-2 : 163~171, 1987
- 14) Jacoby G A, Sutton L : Activity of β -lactam antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* carrying R plasmids determining different β -lactamases. Antimicrob Agent Chemother 16 : 243~245, 1979
 - 15) Okonogi K, Kuno M, Kida M, Mitsuhashi S : β -lactamase stability and antibacterial activity of cefmenoxime (SCE-1365), a novel cephalosporin. Antimicrob Agent Chemother 20 : 171~175, 1981
 - 16) Okonogi K, Sugiura A, Kuno M, Higashide E, Kondo M, Imada A : Effect of β -lactamase induction on susceptibility to cephalosporins in *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens*. J Antimicrob Chemother 16 : 31~42, 1985
 - 17) Tolxdorff-Neutzling R M, Wiedemann B : HR810, a cephalosporin with low affinity for *Enterobacter cloacae* beta-lactamase. Eur J Clin Microbiol 2 : 352~353, 1983
 - 18) 岩日朋幸, 志岐志喜子, 内藤貴子, 林 良吾, 山崎俊幸, 今田 哲 : 新セフェム系抗生物質 cefozopran *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。Chemotherapy 41 (S-4) : 67~80, 1993
 - 19) Sanders C C, Sanders W E Jr. : Emergence of resistance to cefamandole : possible role of cefoxitin-inducible beta-lactamases. Antimicrob Agent Chemother 15 : 792~797, 1979
 - 20) Gootz T D, Jackson D V, Sherris J C : Development of resistance to cephalosporins in clinical strains of *Citrobacter* spp. Antimicrob Agent Chemother 25 : 591~595, 1984
 - 21) Godfrey A J, Bryan L E : Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to new β -lactamase-resistant β -lactams. Antimicrob Agent Chemother 26 : 485~488, 1984
 - 22) Fung-Tomc J, Huczko E, Pearce M, Kessler R E : Frequency of *in vitro* resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to cefepime, ceftazidime, and cefotaxime. Antimicrob Agent Chemother 32 : 1443~1445, 1988

Cefozopran, a new cephem antibiotic: stability against and affinity for β -lactamases and antibacterial activity against β -lactamase producing bacteria

Kenji Okonogi, Tomoyuki Iwahi, Toshiyuki Yamazaki and Akira Imada

Pharmaceutical Research Laboratories III, Takeda Chemical Industries Ltd.,
2-17-85 Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

Cefozopran (CZOP) a novel semisynthetic cephalosporin, was highly resistant to hydrolysis by various β -lactamases except plasmid-mediated OXA-1 penicillinase and oxyiminocephalosporinases, and consequently showed potent antibacterial activity against most β -lactamase producing bacteria as well as β -lactamase non-producers. CZOP had Km or Ki values greater than 500 μ M for most β -lactamases tested. Owing to the low affinity for and resistance to the β -lactamases, CZOP was also strongly active against *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii* strains which, by producing large amounts of β -lactamase, exhibited nonhydrolytic barrier-type resistance against β -lactams that had high affinity for β -lactamase.