

*In vitro*における Ceferam pivoxil 細粒高用量投与の有用性の検討

二口直子・新村裕子・大西由美・野村伸彦

富山化学工業株式会社総合研究所

(2017年7月18日受付)

Ceferam pivoxil (CFTM-PI) 細粒の高用量投与における有効性について検討するため、小児由来臨床分離株に対する抗菌活性及び高用量投与時のヒト血中濃度を再現した *in vitro* pharmacokinetic model (IVPM) における殺菌効果を類薬とともに検討した。加えて小児の腸内細菌叢の優勢菌種である嫌気性菌に対する抗菌活性を検討した。

2012～2015年に分離された小児由来臨床分離株の、セフェム系抗菌薬及びペニシリン系抗菌薬に対する感受性を測定したところ、*Streptococcus pneumoniae* 50株に対する MIC₉₀は、cefditoren (CDTR) が 0.5 µg/mL, CFTM 及び cefcapene (CFPN) が 1 µg/mL, clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC, 1:14) が 2 µg/mL, cefdinir (CFDN) が 8 µg/mL であった。*Haemophilus influenzae* 49株に対する MIC₉₀は、CDTR が 0.5 µg/mL, CFTM が 1 µg/mL, CFPN が 2 µg/mL, CFDN が 8 µg/mL, CVA/AMPC が 16 µg/mL であった。*Streptococcus pyogenes* 32株に対する MIC₉₀は、CFTM 及び CDTR が 0.0078 µg/mL, CFPN, CFDN 及び CVA/AMPC が 0.0156 µg/mL であった。いずれの菌種も過去の国内感受性報告と比較して概ね経年的変化は認められなかった。

小児由来臨床分離 *S. pneumoniae* 4株に対する CFTM 及び CDTR の殺菌効果を、培地中にヒト血清アルブミンを添加し、6 mg/kg, 1日3回経口投与時のヒト血中濃度を再現した IVPM を用いて検討した。CFTM 及び CDTR いずれの投与モデルでも培養開始6時間後までに生菌数は 3 Log₁₀ 以上減少し、同等の殺菌効果が認められた。

小児腸内細菌叢の優勢菌である嫌気性菌 *Bacteroides* 及び *Bifidobacterium* に対する CFTM の MIC range は 1～256 µg/mL と概ね高く、下痢の発現頻度が低い要因の一つであると推測された。

以上、CFTM-PI 高用量投与は、小児呼吸器感染症に対する有用性が期待された。

Streptococcus pneumoniae や *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* は、小児の肺炎、咽頭・扁桃炎及び急性中耳炎などの主要な原因菌であり、喀痰や中耳貯留液、鼻汁などの臨床検体から高頻度に分離される^{1,2,3,4)}。

Ceferam pivoxil (CFTM-PI) 細粒は、小児市中肺炎、A群連鎖球菌性咽頭・扁桃炎、及び急性気

管支炎に対する初期治療薬として推奨されている抗菌薬である。1日用量が9～18 mg/kgであり、18 mg/kgの高用量投与でペニシリン耐性肺炎球菌 (Penicillin resistant *S. pneumoniae*; PRSP) や β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) などの耐性菌への有効性が期待できることから、小児市中肺炎に対して高用量の使用が

推奨されている⁵⁾。一方で、一般に小児では抗菌薬投与後の下痢・軟便が成人より高頻度で認められるが、小児呼吸器感染症患者を対象とした臨床試験においてCFTM-PI高用量投与群は他のセフェム系抗菌薬投与群より下痢などの消化器に対する副作用発現率が低かったと報告されている⁶⁾。

今回、我々は2012～2015年に小児から分離された*S. pneumoniae*, *H. influenzae* 及び *S. pyogenes* の小児に適応を有する各種抗菌薬に対する感受性を測定した。また、臨床分離*S. pneumoniae* に対するCFTM及びcefditoren (CDTR) の6mg/kg, 1日3回投与 (t.i.d.) 時のヒト血中濃度を再現した*in vitro* pharmacokinetic model (IVPM) における殺菌効果を検討した。加えて下痢などの消化器に対する副作用の発現に関係するといわれる腸内細菌叢の優勢菌である嫌気性菌 *Bacteroides* 及び *Bifidobacterium* に対する抗菌活性を検討したのであわせて報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

小児由来臨床分離株は、近畿地方で2012～2013年に分離された*S. pneumoniae* 50株、2014年に分離された*H. influenzae* 49株並びに岐阜県で2015年に分離された*S. pyogenes* 32株を用いた。

Bacteroides 及び *Bifidobacterium* は、腸内細菌叢の主要な菌種⁷⁾ を選択し、*Bacteroides fragilis* ATCC 25285, *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29148, *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482, *Bifidobacterium longum* ATCC 15707 (American Type Culture Collection), 及び *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* JCM 1222, *Bifidobacterium breve* JCM 1192, *Bifidobacterium bifidum* JCM 1255 (国立研究開発法人理化学研究所バイオリソースセンター) を使用した。

2. 使用抗菌薬

CFTM, cefcapene (CFPN), CDTR, cefdinir (CFDN), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) の計5薬剤を用いた。CVA/AMPCは、AMPC換算としてMICを測定した。なお、CVA/AMPCは1:14の濃度比でMIC測定に使用した。

3. 小児由来臨床分離株及び嫌気性菌の薬剤感受性測定

小児由来臨床分離株*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes* の薬剤感受性の測定は、2.5%馬溶血液 (日本バイオテスト研究所) 添加cation-adjusted Mueller Hinton broth (CAMHB: Becton, Dickinson and Company) を用いて、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の方法に従い、微量液体希釈法⁸⁾ で行った。アルブミン存在下のCFTM及びCDTRに対する*S. pneumoniae* の感受性測定は、同様の方法で、4.5%ヒト血清アルブミン (日本血液製剤機構) 添加培地を用いて行った。*Bacteroides* 及び *Bifidobacterium* の薬剤感受性測定は、CLSIの方法に従い、寒天平板希釈法⁹⁾ で行った。

4. IVPMにおける殺菌効果

IVPMには、CFTM及びCDTRのMICがそれぞれ0.5µg/mL及び0.25µg/mLである臨床分離*S. pneumoniae* 4株 (D-6710, D-6715, D-6729, D-6751) を使用した。IVPMは薬物動態オートシミュレーションシステムPASS-400 (大日本精機) を用い、CFTM及びCDTRの高用量である6mg/kg単回経口投与時の血中濃度^{10, 11)} を基に設定し、1日3回8時間間隔で投与した時の血清中total濃度推移を再現した。培地には4.5%ヒト血清アルブミン、2.5%馬溶血液添加CAMHBを使用し、5%綿羊脱繊維血液 (日本バイオテスト研究所) 添加Mueller Hinton agar (MHA: Becton, Dickinson and Company) 平板で一夜培養した菌を10⁶～10⁷CFU/mL相当に

なるように接種し、37°Cで培養した。24時間まで経時的に生菌数を測定し、殺菌効果の指標として、殺菌曲線上面積 (area above the killing curve: AAKC) をオートシミュレーション制御ソフト (PASS-402W, Ver. 1.16) にて算出した。また、培養開始時の生菌数から99.9% (3 Log₁₀ CFU/mL) 減少に要する99.9%殺菌到達時間 (time to achieve 99.9% killing: 99.9%KT) を線形回帰法 (Microsoft Office Excel 2007) にて算出した。2薬剤の99.9%KTの有意差検定には、対応のある t 検定を用い、有意差水準は両側5%とした。統計ソフトはSAS 9.2 (SAS Institute Japan) を使用した。

II. 結果

1. 小児由来臨床分離株の薬剤感受性

各菌種に対するMICをTable 1に示す。

1) *S. pneumoniae*

MIC₅₀はCVA/AMPC及びCDTRが0.25 µg/mL, CFTM及びCFPNが0.5 µg/mL, CFDNが1 µg/mLであった。MIC₉₀はCDTRが0.5 µg/mL, CFPN及びCFTMが1 µg/mL, CVA/AMPCが2 µg/mL, CFDNが8 µg/mLであった。

2) *H. influenzae*

MIC₅₀はCDTRが0.125 µg/mL, CFTMが0.5 µg/mL, CFPNが1 µg/mL, CFDN及びCVA/AMPCが4 µg/mLであった。MIC₉₀はCDTRが0.5 µg/mL, CFTMが1 µg/mL, CFPNが2 µg/mL, CFDNが8 µg/mL, CVA/AMPCが16 µg/mLであった。

3) *S. pyogenes*

MIC₅₀及びMIC₉₀はCFTM及びCDTRが0.0078 µg/mL, CFPN, CFDN及びCVA/AMPCが0.0156 µg/mLであった。

2. 薬剤感受性の経年変化

2008~2009年、2009~2010年及び1999~2004年に小児より分離された*S. pneumoniae*, *H. influenzae*

及び*S. pyogenes*の感受性報告^{12, 13, 14}と、2012~2015年分離株の感受性結果を比較した (Table 1)。いずれの菌種、薬剤についても、概ね感受性に経年的変化は認められなかった。

3. ヒト血中濃度を再現したIVPMを用いた肺炎球菌に対する殺菌効果

小児より分離された*S. pneumoniae*臨床分離株4株 (D-6710, D-6715, D-6729, D-6751) に対する殺菌効果を、4.5%ヒト血清アルブミン添加培地を使用し、ヒト血中濃度を再現したIVPMにより検討した。CFTM及びCDTRの6mg/kg, t.i.d.投与モデルで再現した血中濃度推移をFig. 1に、D-6710株の生菌数の推移をFig. 2に示す。4菌株に対するMIC, アルブミン添加時のMIC (MIC+Alb), AAKC並びに99.9%KTをTable 2に示す。

CFTM及びCDTRのアルブミン添加時のMICは0.5~1 µg/mLであり、非添加時より上昇する傾向が見られた。IVPMにおいて、*S. pneumoniae* D-6710の生菌数は、薬剤非添加時 (Control) では培養開始後8~9 Log₁₀ CFU/mLまで増加したが、CFTM及びCDTR投与モデルでは培養開始6時間後までに3 Log₁₀以上減少し、再増殖は認められなかった。他の3株の生菌数も同様の推移を示した。*S. pneumoniae* 4株に対するCFTM投与時及びCDTR投与時の、AAKCは>89.3~>107 ΔLog₁₀ CFU·h/mL及び>91.2~>108 ΔLog₁₀ CFU·h/mLであり、99.9%KTは3.98~5.60時間及び3.98~5.15時間であった (Table 2)。CFTMとCDTRは99.9%KTに有意差は認められず ($p=0.1958$)、同程度の殺菌効果を示した。

4. *Bacteroides* 及び *Bifidobacterium* の薬剤感受性

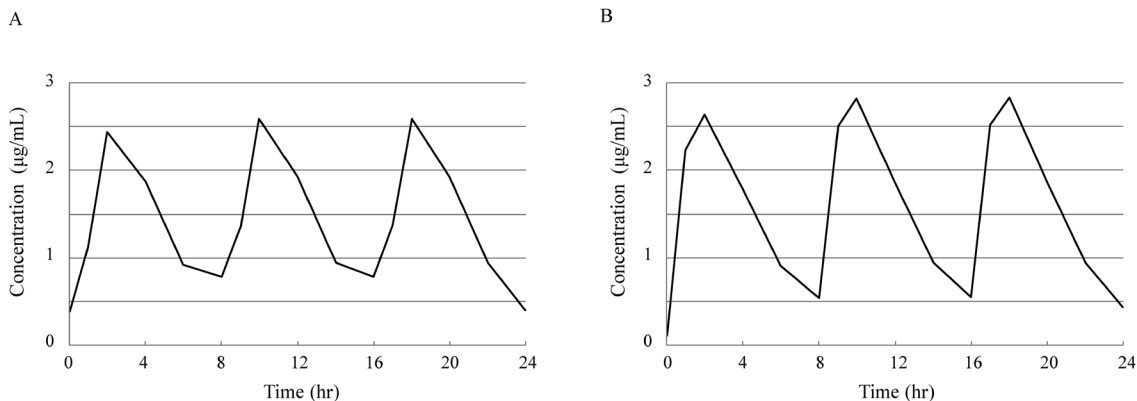
各菌株に対するMICをTable 3に示す。

Bacteroides, *Bifidobacterium* に対するMICは、CFTMが1~256 µg/mL, CDTRが0.125~64 µg/mL, CVA/AMPCが0.125~2 µg/mLであり、CFTMは概ね高い値を示した。

Table 1. 小児由来臨床分離株の薬剤感受性及びその経年変化

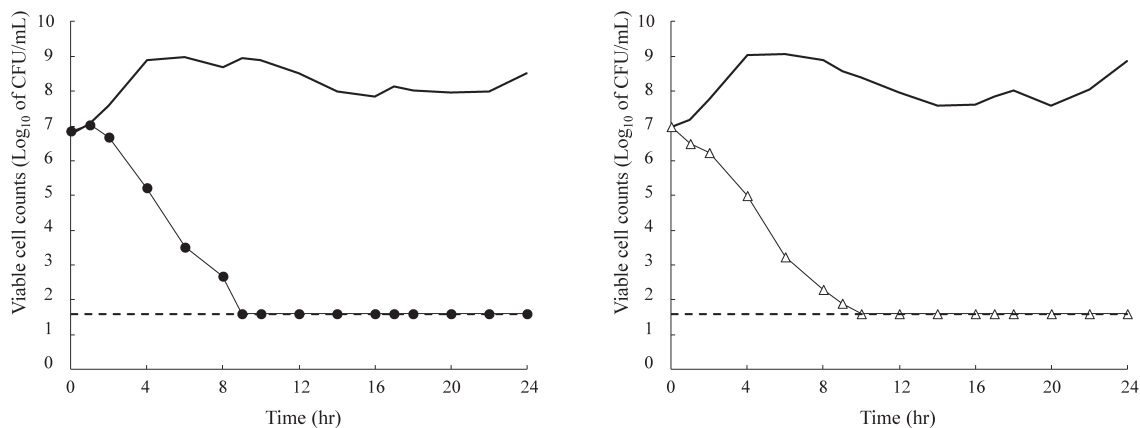
菌種	薬剤	2012 - 2013 年 (50株)		MIC ₅₀ / MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC ₅₀ / MIC ₉₀ (μg/mL)
		MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ / MIC ₉₀ (μg/mL)		
<i>S. pneumoniae</i>	CFTM	0.0078 - 4	0.5 / 1	0.78 / 1.56	2008 - 2009 年 ¹²⁾
	CDTR	0.0078 - 2	0.25 / 0.5	0.39 / 0.78	
	CFPN	0.0078 - 4	0.5 / 1	0.39 / 0.78	
	CFDN	0.0625 - 8	1 / 8	1.56 / 6.25	
	CVA/AMPC	0.0156 - 2	0.25 / 2	0.2 / 0.78	
<i>H. influenzae</i>	2014 年 (49株)				2009 - 2010 年 ¹³⁾
	CFTM	0.0039 - 2	0.5 / 1	0.5 / 1	
	CDTR	0.0039 - 1	0.125 / 0.5	0.125 / 0.5	
	CFPN	0.0078 - 4	1 / 2	2 / 4	
	CFDN	0.25 - 16	4 / 8	4 / 8	
CVA/AMPC	0.25 - 32	4 / 16	4 / 16		
<i>S. pyogenes</i>	2015 年 (32株)				1999 - 2004 年 ¹⁴⁾
	CFTM	0.0039 - 0.0078	0.0078 / 0.0078	0.00625 / 0.00625	
	CDTR	0.0078 - 0.0156	0.0078 / 0.0078	0.0125 / 0.0125	
	CFPN	0.0078 - 0.0156	0.0156 / 0.0156	0.0125 / 0.0125	
	CFDN	0.0078 - 0.0156	0.0156 / 0.0156	0.0125 / 0.0125	
CVA/AMPC	0.0156	0.0156 / 0.0156	NT	NT	

Fig. 1. IVPMで再現したCFTM及びCDTRの血中濃度推移



A : CFTM-PI 6 mg/kg 1日3回 (8時間間隔) 経口投与, B : CDTR-PI 6 mg/kg 1日3回 (8時間間隔) 経口投与

Fig. 2. IVPMにおけるCFTM及びCDTRの肺炎球菌に対する殺菌効果



菌株 : *S. pneumoniae* D-6710, 培地 : 4.5%ヒト血清アルブミン及び2.5%馬溶血液添加CAMHB

— : control, ● : CFTM-PI 6 mg/kg 1日3回 (8時間間隔) 経口投与, △ : CDTR-PI 6 mg/kg 1日3回 (8時間間隔) 経口投与, ... : detection limit

III. 考察

我々は2012~2015年にかけて分離された小児由来の臨床分離 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 及び *S. pyogenes* の各種抗菌薬に対する薬剤感受性を測定した。CFTMはいずれの菌種に対しても良好な活性を示し、経年的な変化は概ね認められなかった (Table 1)。近年、咽頭・扁桃炎由来 *S. pyogenes* ではマクロライド耐性株の割合の増加が認められた

が、 β -ラクタム系抗菌薬耐性菌は認められなかったと報告されている¹⁵⁾。また、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* に対してはワクチンの普及が進み、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) や侵襲性インフルエンザ菌感染症 (invasive *H. influenzae* disease: IHD) が減少したことが報告されている¹⁶⁾。今回、これら3菌種に対して、各薬剤の感受性は保持されていたが、今後の薬剤の使用状況や血清型の変化などにより、変化の可能性が考えられることから、小児由来の

Table 2. IVPMにおけるPDパラメータ

PDパラメータ	臨床分離 <i>S. pneumoniae</i>											
	D-6710		D-6715		D-6729		D-6751		D-6751		D-6751	
	CFTM 6 mg/kg, t.i.d.	CDTR 6 mg/kg, t.i.d.	CFTM 6 mg/kg, t.i.d.	CDTR 6 mg/kg, t.i.d.	CFTM 6 mg/kg, t.i.d.	CDTR 6 mg/kg, t.i.d.	CFTM 6 mg/kg, t.i.d.	CDTR 6 mg/kg, t.i.d.	CFTM 6 mg/kg, t.i.d.	CDTR 6 mg/kg, t.i.d.	CFTM 6 mg/kg, t.i.d.	CDTR 6 mg/kg, t.i.d.
MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25
MIC+Alb ($\mu\text{g/mL}$) ^{b)}	0.5	0.5	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	1
AAK _{0-24h} (ΔLog_{10} CFU \cdot h/mL) ^{c)}	>97.8	>103	>106	>102	>107	>108	>107	>108	>89.3	>91.2	>89.3	>91.2
99.9%KT (hr) ^{d) e)}	5.60	5.15	3.98	4.22	4.57	4.14	4.57	4.14	4.80	3.98	4.80	3.98

IVPM使用培地：4.5%ヒト血清アルブミン及び2.5%馬溶血液添加CAMHB

a) 2.5%馬溶血液添加CAMHB使用時のMIC

b) 4.5%ヒト血清アルブミン及び2.5%馬溶血液添加CAMHB使用時のMIC

c) AAKC: area above the killing curve

d) 99.9% KT: time to achieve 99.9% killing

e) 対応のある *t* 検定, CFTM vs. CDTR (n=4), *p*=0.1958

Table 3. *Bacteroides* 及び *Bifidobacterium* の薬剤感受性

菌株	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	CFTM	CDTR	CVA/AMPC
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	64	8	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29148	256	64	2
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	4	2	0.5
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC 15707	2	0.5	0.25
<i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> JCM 1222	1	0.25	0.125
<i>Bifidobacterium breve</i> JCM 1192	4	0.5	0.25
<i>Bifidobacterium bifidum</i> JCM 1255	1	0.125	0.125

臨床分離株の薬剤感受性動向を継続的に調査していく必要があると考える。

小児呼吸器感染症ガイドラインにおいて小児市中肺炎に対する初期治療薬は、第一選択薬としてAMPC、第二選択薬としてCVA/AMPC及び経口セフェム系抗菌薬の高用量投与が推奨されている⁵⁾。CFTMのPK/PD目標MIC値は、高用量では $1.6\mu\text{g}/\text{mL}$ と示されており⁵⁾、今回測定した*S. pneumoniae*, *H. influenzae* 及び *S. pyogenes* の臨床分離株に対するCFTMのMIC₉₀値は $1\mu\text{g}/\text{mL}$, $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $0.0078\mu\text{g}/\text{mL}$ であることから、CFTM-PIの高用量投与により小児市中肺炎での効果が期待できる。

今回、IVPMにおけるCFTM-PI及びCDTR-PIの高用量6mg/kg投与時の薬剤濃度推移を設定するにあたり、totalの血中濃度及び蛋白結合率から計算されたfree体の血中濃度でモンテカルロシミュレーションを検討した。両薬剤のMIC₅₀値において、total濃度では40%T>MIC及び60%T>MICの達成確率は90%以上であった。一方、free体濃度では40%T>MIC及び60%T>MICの達成確率は30%未満であり (data not shown) 臨床効果が期待できない値であった。しかし、臨床においてCFTM-PIの6mg/kg投与は有効性が認められてい

る⁶⁾。蛋白結合率の高い薬剤でのIVPM及びモンテカルロシミュレーションでは、free体濃度では抗菌活性が過小評価される可能性も報告されている^{17, 18, 19)}。そのためCFTM及びCDTRのIVPMにおいても、free体の血中濃度を用いた検討では実際の臨床での効果を再現できないと考えられた。

しかし、一般に抗菌薬はアルブミンなど生体内の蛋白に結合することが知られており、遊離形のみが有効性を示すため^{20, 21)}、蛋白結合率の高い抗菌薬では臨床効果に影響すると報告されている²²⁾。特にセフェム系抗菌薬は蛋白結合率が高く、CFTMでは74.6%²³⁾、CDTRでは91.5%²⁴⁾であり、今回のアルブミン添加時の*in vitro*の抗菌活性の検討において既報²⁵⁾と同様にCFTM及びCDTRのMICはアルブミン非添加時よりも上昇する傾向にあった (Table 2)。以上のことから、より生体内に近い条件を再現するために今回我々はアルブミン添加培地を用いてtotal濃度でのIVPMを検討した。その結果、CFTM-PI及びCDTR-PIの6mg/kg投与モデルはいずれも良好な殺菌作用を示した (Fig. 2)。試験菌株に対するMICが2倍異なるCFTMとCDTRが同程度の殺菌効果を示したのは、両薬剤の蛋白結合率の差が要因の一つと推察されたが、

今後、IVPMの試験方法を含め詳細な解析が必要と考えられる。

小児では抗菌薬の副作用として軟便や下痢が発現することが多いが、CFTM-PI高用量投与群と他の経口セフェム系抗菌薬投与群の有効性と安全性の比較臨床試験において、3歳未満の患児では、CFTM-PI高用量投与群の下痢などの消化器に対する副作用発現率が他の経口セフェム系抗菌薬投与群に比べて有意に低かったと報告されている⁶⁾。

一般に、小児での抗菌薬投与時の下痢は腸内細菌叢の変化などに伴って発現し、その頻度は低年齢児ほど高くなることが知られており、腸内細菌叢の中でも特に嫌気性菌総数を著明に減少させる抗菌薬が下痢を起こす頻度も高くなると考えられている²⁶⁾。特に幼若動物での検討から *Bacteroides* 及び *Bifidobacterium* の減少が下痢の誘発に関与していることや²⁷⁾、腸内細菌叢を構成する菌種は年齢によって変化することが報告されていることから、今回ヒト腸内細菌叢の優勢菌である *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, 及び下痢の発現率の高い低年齢での優勢菌である *B. breve*, *B. longum* subsp. *infantis*, *B. longum*, *B. bifidum*⁷⁾ の感受性測定を行った。その結果、CFTMに対する感受性はCVA/AMPC及びCDTRよりも低く、下痢の頻度が低い要因の一つであると考えられた。

腸内細菌叢の変化に影響し、下痢の頻度に関連する因子として糞便中の薬剤の活性体濃度も報告されている。小児臨床例において、CFPN-PI投与例では235~516 $\mu\text{g/g}$ ²⁸⁾、CFDN投与例では0.99~254 $\mu\text{g/g}$ ²⁹⁾、CDTR-PI投与例では、3.78~1,389 $\mu\text{g/g}$ ³⁰⁾であったのに対して、CFTM-PI投与例では2.25~72.20 $\mu\text{g/g}$ ³¹⁾と比較的低い値を示したことが報告されている。CFTM-PIやCDTR-PIなどのエステル型プロドラッグは腸管で吸収され腸管組織中のエステラーゼで加水分解を受けて活性体が生成する。吸収された薬剤の一部は胆汁中に排泄され、吸収されなかったプロドラッグの一部は腸

管内で加水分解されることから、腸管内には活性体が存在するが、腸内細菌の β -ラクタマーゼにより分解をうけると考えられている³²⁾。糞便中のCFTM濃度が比較的低いのは、CFTMが腸管内で生成されにくい、あるいは生成されたCFTMが腸管内の β -ラクタマーゼで速やかに分解される可能性が考えられる。

以上、CFTM-PI高用量投与は、小児呼吸器感染症に対してCDTR-PI高用量投与と同程度の有用性が期待された。

謝辞

本研究にあたり、臨床分離株を分与頂きました近畿耐性菌研究会会員の皆様ならびに松原耳鼻いんこう科医院松原茂規先生に深謝致します。

利益相反

著者 二口直子、新村裕子、大西由美、野村伸彦は富山化学工業株式会社の社員である。

引用文献

- 1) 武田紳江, 黒崎知道, 河野陽一: 小児気管支肺感染症の原因菌の推移について (2001~2006年)。小児感染免疫2008; 20: 465-8.
- 2) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン2013年版。金原出版, 2013
- 3) 工藤典代, 有本友希子, 仲野敦子: 小児の鼻汁から得られた検出菌の検討。日本鼻科学会会誌2008; 47: 115-9.
- 4) Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, et al.: Nationwide surveillance of 6 otorhinolaryngological infectious diseases and antimicrobial susceptibility pattern in the isolated pathogens in Japan. J Infect Chemother. 2015; 21: 483-91.
- 5) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017。協和企画, 2016
- 6) 黒木春郎, 坂田宏, 佐藤吉壮, 他: 小児呼吸

- 器感染症患者における ceftoram pivoxil 高用量投与時の有効性と安全性。日本化学療法学会雑誌2008; 56: 453–61.
- 7) 松木隆広：16S rRNA 配列を指標としたヒト腸内フローラ最優勢菌の系統関係。腸内細菌学雑誌2008; 22: 253–61.
- 8) CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-tenth edition. M07-A10 35: 2015
- 9) CLSI: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-eighth edition. M11-A8 32: 2012
- 10) 本廣孝, 吉永陽一郎, 織田慶子, 他：小児科領域における Ceftoram pivoxil 細粒の基礎的・臨床的検討。Jpn J Antibiot. 1989; 42: 2023–61.
- 11) 藤井良知, 吉岡一, 奥野晃正, 他：小児科領域における Cefditoren pivoxil 粒剤の総合評価。Jpn J Antibiot. 1993; 46: 95–114.
- 12) Okade H, Funatsu T, Eto M, *et al.*: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and susceptibility trends of pediatric non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Tokai, Japan over a 5-year period. J Infect Chemother. 2014; 20: 423–8.
- 13) 高倉真理子, 福田淑子, 野村伸彦, 他：岐阜及び愛知県下で分離された小児由来 *Haemophilus influenzae* の感受性サーベイランス (2009–2010)。Jpn J Antibiot. 2012; 65: 305–21.
- 14) 水永真吾, 伊東優子, 満山順一, 他：大阪府内で分離された A 群溶血性レンサ球菌に対する各種経口抗菌薬の抗菌活性。臨床と微生物 2005; 32: 409–14.
- 15) 田島剛, 輪島丈明, 小山哲, 岩田敏, 生方公子, GAS surveillance study group：A 群溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎の多施設解析：起炎菌の特徴と経口β-ラクタム系薬の治療効果。小児感染免疫2014; 26: 31–40.
- 16) 菅秀, 庵原俊昭, 浅田和豊, 他：小児における侵襲性インフルエンザ菌, 肺炎球菌感染症：2013年。IASR 2014; 35: 233–4.
- 17) Cafini F, Aguilar L, González N, *et al.*: *In vitro* effect of the presence of human albumin or human serum on the bactericidal activity of daptomycin against strains with the main resistance phenotypes in Gram-positives. J Antimicrob Chemother. 2007; 59: 1185–9.
- 18) Sevillano D, Giménez MJ, Alou L, *et al.*: Effects of human albumin and serum on the *in vitro* bactericidal activity of cefditoren against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2007; 60: 156–8.
- 19) Granizo JJ, Sádaba B, Honorato J, *et al.*: Monte Carlo simulation describing the pharmacodynamic profile of cefditoren in plasma from healthy volunteers. Int J Antimicrob Agents. 2008; 31: 396–8.
- 20) Kunin CM: Drugs, receptors and serum protein binding. N Engl J Med. 1969; 281: 1188–9.
- 21) Craig WA, Kunin CM: Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. Annu Rev Med. 1976; 27: 287–300.
- 22) Zeitlinger MA, Sauer mann R, Traunmüller F, Georgopoulos A, Müller M, Joukhadar C: Impact of plasma protein binding on antimicrobial activity using time-killing curves. J Antimicrob Chemother. 2004; 54: 876–80.
- 23) 才川勇, 保田隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 高橋礼子, 貞木浩：新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 1986; 34(S-2): 122–33.
- 24) 松元隆, 岡本淳一, 齊藤光一, 相沢一雅, 小宮泉：新経口セフェム剤, ME1207の実験動物における体内動態。Chemotherapy 1992; 40(S-2): 120–30.
- 25) 阿部教行, 小松方, 福田砂織, 中村彰宏, 岩崎瑞穂, 松尾収二： *Streptococcus pneumoniae* に対する経口β-ラクタム系薬の抗菌活性に及ぼす血清蛋白結合率の影響。日本化学療法学会雑誌2007; 55: 368–73.
- 26) 砂川慶介, 岩田敏：小児における抗菌薬投与時の下痢。化学療法の領域1998; 14: 1000–7.
- 27) 長谷川裕美, 奥城法之, 杉浦陽子, 南新三郎, 渡辺泰雄, 清水喜八郎：経口β-ラクタム剤投与後の下痢・軟便発症に関する基礎的・臨床的検討。化学療法の領域2002; 18: 79–93.
- 28) 岩田敏, 川原和彦, 磯畑栄一, 他：S-1108細粒の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jpn J Antibiot. 1993; 46: 1045–62.
- 29) 岩田敏, 川原和彦, 池田昌弘, 他：Cefdinirの腸内細菌叢に及ぼす影響。Jpn J Antibiot. 1992; 45: 28–47.

- 30) 岩田敏, 川原和彦, 磯畑栄一, 他: Cefditoren pivoxil 粒剤の腸内細菌叢におよぼす影響. *Chemotherapy* 1993; 41: 358–75.
- 31) 岩田敏, 山田健一郎, 金慶彰, 他: Ceferam pivoxil の腸内細菌叢に及ぼす影響. *Jpn J Antibiot.* 1989; 42: 1761–79.
- 32) 才川勇, 中島良文, 田井賢, 他: β -ラクタム系 抗生物質の薬学的研究 (第22報) Pivaloyloxy-methyl(6*R*, 7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl) methyl]-3-cephem-4-carboxylate (T-2588) の代謝についてその2. *薬学雑誌* 1986; 106: 478–90.

In vitro study of efficacy of high-dose ceferam pivoxil

Naoko Futakuchi, Yuko Shinmura, Yoshimi Oonishi and Nobuhiko Nomura

Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd.

To assess the efficacy of high-dose ceferam pivoxil (CFTM-PI) against respiratory infection in children, we investigated CFTM antibacterial activity against clinical isolates from pediatric patients, its bactericidal effect using an *in vitro* pharmacokinetic model (IVPM) that simulates the serum concentration of high-dose CFTM. Additionally, antibacterial activity of CFTM against anaerobic bacteria that are dominant in the intestinal bacterial flora of infants was evaluated.

Clinical isolates from pediatric patients between 2012 and 2015 were examined for their susceptibility to cepheims and penicillins. The MIC_{90s} against 50 *Streptococcus pneumoniae* isolates were as follows, 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for cefditoren (CDTR), 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for CFTM and cefcapene (CFPN), 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC, 1:14), 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for cefdinir (CFDN). The MIC_{90s} against 49 *Haemophilus influenzae* isolates were as follows, 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for CDTR, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for CFTM, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for CFPN, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for CFDN, 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for CVA/AMPC. The MIC_{90s} against 32 *Streptococcus pyogenes* isolates were as follows, 0.0078 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for CFTM and CDTR, 0.0156 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for CFPN, CFDN, and CVA/AMPC. The MIC_{50s} and MIC_{90s} of each antibacterial agent were about the same as those of previous study in Japan.

The IVPM simulating the serum concentrations of the antibacterial agents administered orally at 6 mg/kg three times a day with albumin-supplemented medium, was used to examine the bactericidal effect of CFTM and CDTR against 4 *S. pneumoniae* isolates from pediatric patients. Both antibacterial agents showed more than 3 log₁₀ reduction in viable cell counts within 6 hours after exposure.

MICs of CFTM against *Bacteroides* and *Bifidobacterium*, dominant species in the intestinal bacterial flora of infants, ranged between 1 and 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$. This high MIC may be one of the reasons why the incidence of diarrhea in pediatric patients treated with CFTM-PI is lower.

In summary, our findings suggest that high-dose CFTM-PI may be effective for the treatment of children with respiratory infection.