

## Cefditoren pivoxil の *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力および ヒト血中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌力の検討

高山 吉弘・蘇武 建一・大橋 直子・原 哲郎・益吉 眞次・吉田 隆

明治製菓株式会社薬品総合研究所\*

(平成7年7月25日受付・平成7年10月25日受理)

1990年から1993年までに全国各地の臨床材料より分離された *Streptococcus pneumoniae* 158株に対する経口セフェム薬 cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の抗菌活性体である cefditoren (CDTR) の抗菌作用および *in vitro* ヒト血中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌作用を他の経口抗菌薬のそれらと比較検討を行った。被験菌 158株は、penicillin G (PCG) に対する MIC 値が 0.10  $\mu\text{g/ml}$  未満の感受性菌 90株 (57%) と MIC 値が 0.10  $\mu\text{g/ml}$  以上を示す PCG 耐性菌 68株 (43%) からなっている。これら PCG 感受性株/耐性株に対する CDTR のそれぞれの MIC<sub>90</sub> は、0.05/0.20  $\mu\text{g/ml}$  であり、cefdinir, ceftoram, cefpodoxime, cefaclor および ofloxacin のそれらはそれぞれ、0.20/3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 0.05/0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 0.10/0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 0.39/12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 1.56/1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。*In vitro* ヒト血中濃度シミュレーションモデルにおける CDTR は、PCG に感受性株および耐性株に対して強い殺菌作用を示し、試験した経口抗菌薬のなかでもっとも強い殺菌作用を示した。

**Key words:** cefditoren pivoxil, *S. pneumoniae*, 血中濃度シミュレーション

呼吸器感染症の主要な起因菌として、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* などが分離されている<sup>1)</sup>。これらの分離菌のうち、*S. pneumoniae* は penicillin G (PCG) に高い感受性を示していたが、1965年 PCG に対して低感受性株が報告されて以来<sup>2)</sup>、世界各地で増加傾向を示した。我が国においては、1988年になり化膿性髄膜炎より分離された PCG 耐性肺炎球菌の重症感染症例が報告された<sup>3)</sup>。さらに、PCG のみならず  $\beta$ -ラクタム系、マクロライド系、テトラサイクリン系薬などに対する耐性株の増加<sup>4)</sup> が指摘されている。

*In vitro* における抗菌薬の殺菌効果を検討する方法は、一定濃度の薬を作用し続けて生菌数変化を調べる方法が多く採用されてきた。しかし生体内において、投与された抗菌薬は血中および臓器中に一定濃度が存在し続けるわけではなく、吸収、分布、代謝、排泄により濃度は経時的に変化している。そこで今回我々は、この薬剤濃度推移に注目し、cefditoren (CDTR) の *S. pneumoniae* に対する殺菌作用を他の抗菌薬のそれと比較検討したので報告する。なお、*in vitro* におけるそれぞれの薬剤濃度は、ヒトの食後1回の常用投与量における血中濃度推移に近似するように stepwise にシミュレートさせた実験モデルに調整した<sup>5)</sup>。

### I. 材料と方法

#### 1. 被験菌株

1990年～1993年に全国の病院において臨床材料より分離された当研究所保有の *S. pneumoniae* 158株を使用した。

#### 2. 被験薬剤

試験に用いた cefditoren, ceftoram (CFTM), cefpodoxime (CPDX), cefdinir (CFDN) および PCG は当社合成および精製品を使用し、ofloxacin (OFLX, 第一製薬) は市販品から抽出精製したものを、ceftoram (CCL, SIGMA) は市販品でいずれも力価の明らかなものを用い、使用直前に溶解した。

#### 3. 薬剤感受性測定

被験菌の各種抗菌薬に対する感受性は、日本化学療法学会で定めた最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) 測定法<sup>6)</sup> に準じて、寒天平板希釈法により測定した。測定培地は、5%ウマ脱線維素血液を含む sensitivity disk agar (SDA, 日本水) を使用した。被験菌株は、スキムミルクに懸濁して -45℃ で凍結保存した菌株を、5%ウマ脱線維素血液を含む brain heart infusion agar (BHIA, Difco) 上に接種し、37℃ 一夜培養した。生育したコロニーを brain heart infusion (BHI, Difco) に懸濁し、37℃ 8時間培養した菌液を同培地で希釈して 10<sup>6</sup> CFU/ml の菌浮遊液を調整した。この菌懸濁液の約 5  $\mu\text{l}$  をマイクロプランター (佐久間製作所) を用いて、2倍希釈系列の薬剤含有平板上に接種し、37℃ で 20時間培養後、発育の認められない最小薬剤濃度をもって MIC とした。

#### 4. *In vitro* ヒト血中濃度 stepwise シミュレーションモデル<sup>5)</sup> による殺菌作用の検討

被験菌株は、各々の抗菌薬の MIC<sub>90</sub> 値に近似値を示した菌株を選択して使用した。被験菌株は BHI に接種

し、37°Cで前培養した対数増殖期の菌を用い、実験開始時の菌量が  $10^6$  CFU/ml となるように調整し使用した。

各々の薬剤をヒト血中濃度推移にシミュレートさせ作用させる方法は、Fig. 1 および Table 3 に示す各抗菌薬の常用投与量での食後の公表値血中濃度推移<sup>7-12)</sup>を参考にした。培養液中の薬剤濃度の段階的調節はCDTRを1例としてFig. 2 に示すように、高くする場合は高濃度の薬剤をstepwiseに添加し、逆に薬剤濃度を低下させる場合は培養液中に所定量の新鮮培地

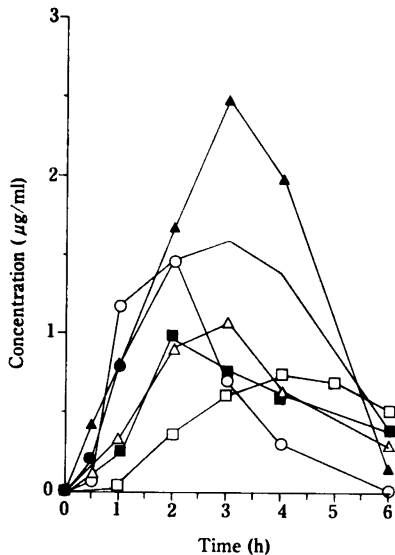


Fig. 1. Human serum concentrations of cefditoren and other antibacterial agents for clinical use after single oral administration in the non-fasting condition. Doses: cefditoren, 100 mg; cefteram, 100 mg; cefdinir, 100 mg; cefpodoxime, 100 mg; cefaclor, 250 mg; ofloxacin, 100 mg.

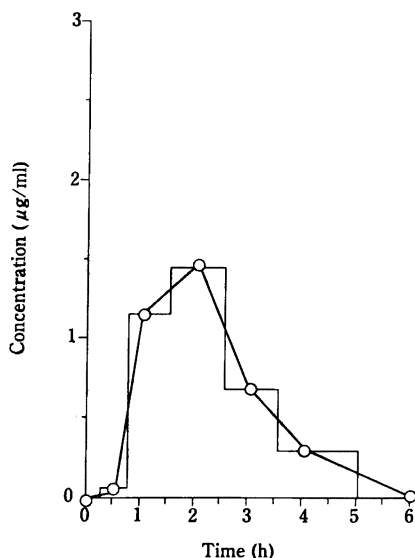


Fig. 2. Concentration time curve stepwisely simulating in serum levels of humans orally administrated 100 mg as cefditoren of cefditoren pivoxil.

(BHI)をstepwiseに加えヒト血中濃度に近似する系を作製した。このように操作することで、各薬剤のヒト血中濃度のAUC値が*in vitro*で一致するように台形法を用いて近似させた。生菌数の測定は薬剤添加45, 90, 150, 210, 300および360分後にサンプリングを行い、*Proteus vulgaris* GN 7919株より抽出したβ-ラクタマーゼの添加により残存薬剤を失活させたのち、薬剤無添加5%ウマ脱繊維血液を含むBHIAに塗布した。37°Cで20時間培養後、形成したコロニー数より、薬剤減衰時に添加した培地による希釈補正をした値を生菌数とし、CFU/mlで表した。

## II. 実験成績

### 1. 薬剤感受性

CDTRの臨床分離PCG感受性90株およびPCG耐性68株の*S. pneumoniae*に対する抗菌作用を他の経口抗菌薬と比較検討した成績をTable 1に示した。CDTRはPCG感受性*S. pneumoniae* 90株に対して0.20 µg/mlの濃度で試験したすべての菌の生育を阻止した。この抗菌力はPCGに匹敵し、CFTM, CPDXとほぼ同等であった。PCG耐性68株に対して、CDTRは0.78 µg/mlの濃度で試験したすべての菌の生育を阻止した。さらに、CDTRのMIC<sub>90</sub>値は0.20 µg/mlであったが、CFDN, CFTM, CPDX, CCLおよびOFLXのそれらはそれぞれ3.13, 0.39, 0.78, 12.5, および1.56 µg/mlであった。また、これら被験薬剤のPCG感受性菌とPCG耐性菌に対するセフェム系薬剤のMICには差が認められたが、CDTRがもっとも小さい値であった。

2. ヒト血中濃度推移にシミュレートさせた*in vitro*モデルにおける殺菌作用

使用した*S. pneumoniae* 4株の薬剤感受性をTable 2に示した。*S. pneumoniae* PRC 13, PRC 60はPCG感受性株であり、PRC 96, PRC 53は、PCG耐性株である。それぞれの被験菌株に対するCDTR, CFDN, CFTMおよびCPDXの抗菌力は優れており、PCGの感受性あるいは耐性菌それぞれの菌株に対してほぼ同等か、MIC値が1/2~2倍の範囲内であった。しかし、CCLのMIC値はPCGのそれらよりも2~32倍以上、OFLXのMIC値は、PCGのそれらよりもPRC 53を除く3株に対して4~128倍劣っていた。PCGに感受性を示した*S. pneumoniae* PRC 13, PRC 60に対するCDTRの殺菌作用を他の薬剤と比較検討し、Figs. 3, 4に示した。CDTRの殺菌作用は、両菌株に対して強く、PRC 13の生菌数は、CFDN, CPDX, CFTMと同等に経時的な減少を示し、6時間後に3 log<sub>10</sub>低下した。さらにCDTRのPRC 60に対する経時的な殺菌力をもっとも強く、生菌数は薬剤添加6時間後に検出限界以下(1.3 log<sub>10</sub>)になった。

CDTRの*S. pneumoniae* PRC 53に対する殺菌作用

Table 1. Antibacterial activity of cefditoren and other drugs against penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>		
		range	50%	80%
Penicillin G sensitive <sup>b</sup> <i>S. pneumoniae</i> (90)	cefditoren	$\leq 0.006 - 0.20$	0.013	0.05
	cefdinir	0.05 - 1.56	0.10	0.20
	cefteram	$\leq 0.006 - 0.39$	0.013	0.05
	cefpodoxime	0.013 - 0.39	0.025	0.10
	cefaclor	0.05 - 1.56	0.20	0.39
	ofloxacin	0.78 - 25	1.56	1.56
	penicillin G	$\leq 0.006 - 0.05$	0.025	0.025
Penicillin G resistant <sup>c</sup> <i>S. pneumoniae</i> (68)	cefditoren	0.013 - 0.78	0.20	0.20
	cefdinir	0.20 - 12.5	0.78	3.13
	cefteram	0.013 - 1.56	0.39	0.39
	cefpodoxime	0.013 - 3.13	0.39	0.78
	cefaclor	0.20 - 100	3.13	12.5
	ofloxacin	0.78 - 6.25	1.56	1.56
	penicillin G	0.10 - 3.13	0.39	0.39

<sup>a</sup>MICs were determined with serial two-fold dilutions of the drugs in sensitivity-test agar containing 5% defibrinated horse blood.

<sup>b</sup>MIC value against penicillin G is less than 0.1  $\mu\text{g/ml}$ .

<sup>c</sup>MIC value against penicillin G is greater than or equal to the 0.1  $\mu\text{g/ml}$ .

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at  $10^4$  CFU per spot and incubated for 20 h at 37°C.

Table 2. MICs of cefditoren, cefdinir, cefteram, cefpodoxime, cefaclor, ofloxacin, penicillin G against test strains

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	PRC 13	PRC 60	PRC 96	PRC 53
Cefditoren	0.025	0.05	0.20	0.78
Cefdinir	0.05	0.05	0.78	0.78
Cefteram	0.05	0.05	0.39	0.78
Cefpodoxime	0.05	0.05	0.78	0.78
Cefaclor	0.78	0.10	12.5	6.25
Ofloxacin	1.56	3.13	1.56	1.56
Penicillin G	0.05	0.025	0.39	1.56

MICs were determined by the agar dilution method.

と他の抗菌薬のそれらを比較した成績を Fig. 5 に示した。CDTR は *S. pneumoniae* PRC 53 に対して、薬剤添加 1.5 時間後より殺菌的に作用し、6 時間後には添加時より  $2.5 \log_{10}$  の生菌数の減少を示した。一方、対照薬群では、すべての薬剤において静菌的な作用であった。PCG の MIC 値が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  を示す *S. pneumoniae* PRC 96 に対する殺菌作用を他の薬剤と比較した成績を Fig. 6 に示した。CDTR の殺菌作用は試験した薬剤のなかでもっとも優れており、PRC 53 と同様に薬剤添加 1.5 時間後より殺菌的に作用し、生菌数は 6 時間後に添加時より  $2.5 \log_{10}$  減少した。一方、対照薬群の生菌数は、6 時間後においてもほぼ薬剤添加時と同等で、静菌的な作用であった。

### III. 考 察

元来、PCG は、*S. pneumoniae* 感染症に対してきわめて優れた抗菌作用を示したことから、呼吸器感染症の第一選択薬として使用されてきた。しかし、1965

年 Kislak ら<sup>2)</sup> によって PCG に対する低感受性 *S. pneumoniae* の報告がされて以来、欧米において数多くの報告がなされた<sup>13-16)</sup>。我が国では、有益ら<sup>3)</sup> によって低感受性 *S. pneumoniae* の報告後、問題に取り上げられるようになった。最近、紺野ら<sup>16)</sup> は、全国各地の医療施設で分離された *S. pneumoniae* の疫学調査で分離菌株 1, 127 株中 471 株 (41.8%) が PCG 耐性であることを述べている。

我々は、今回、1990 年から 4 年間日本各地の臨床材料より分離された *S. pneumoniae* 158 株の分与を受け、CDTR の *in vitro* 抗菌力およびヒト血中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌作用を他の経口抗菌薬と比較検討した。

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) は、*in vitro*, *in vivo* の細菌学的評価においてグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広域スペクトラムを示し、さらに各種細菌由来の  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定であることが

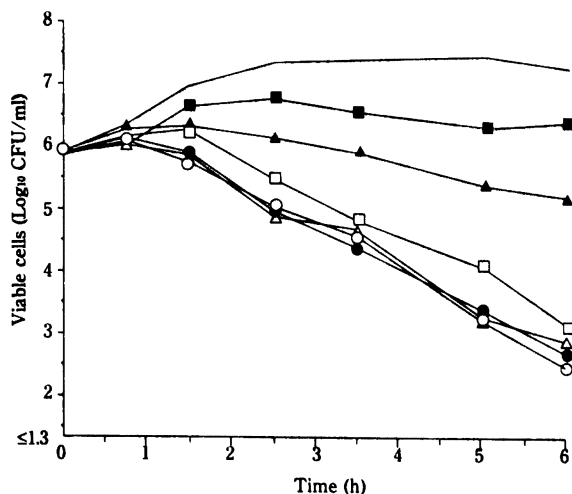


Fig. 3. Bactericidal activities of ceftidoren and other antibacterial agents against penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* PRC 13 as an *in vitro* model stepwisely simulating that in human serum levels after oral administration of each drug. ceftidoren (○), cefteram (△), cefdinir (□), cefepoxime (●), cefaclor (▲), ofloxacin (■), control (-).

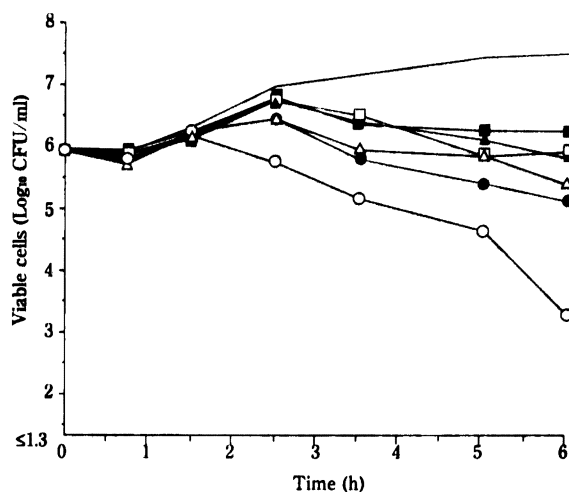


Fig. 5. Bactericidal activity of ceftidoren and other antibacterial agents against penicillin-medium resistant *Streptococcus pneumoniae* PRC 53 in an *in vitro* model stepwisely simulating human serum levels after oral administration of each drug. ceftidoren (○), cefteram (△), cefdinir (□), cefepoxime (●), cefaclor (▲), ofloxacin (■), control (-).

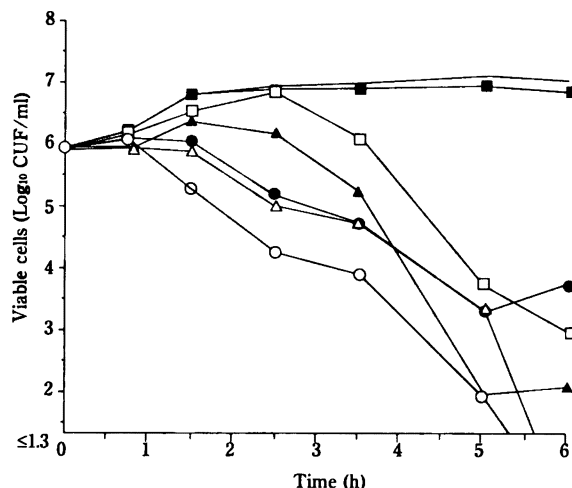


Fig. 4. Bactericidal activity of ceftidoren and other antibacterial agents against penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* PRC 60 in an *in vitro* model stepwisely simulating human serum levels after oral administration of each drug. ceftidoren (○), cefteram (△), cefdinir (□), cefepoxime (●), cefaclor (▲), ofloxacin (■), control (-).

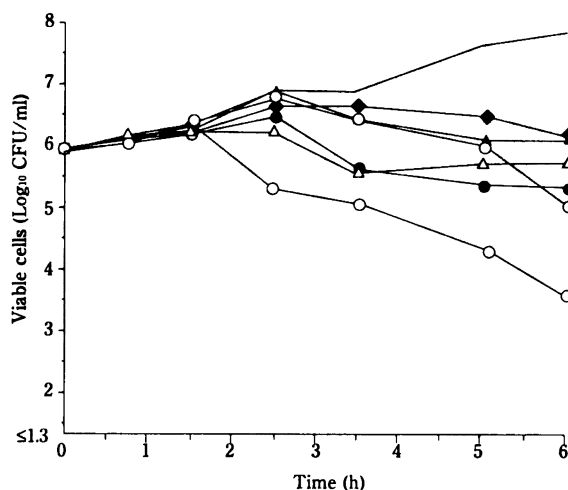


Fig. 6. Bactericidal activity of ceftidoren and other antibacterial agents against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* PRC 96 in an *in vitro* model stepwisely simulating human serum levels after oral administration of each drug. ceftidoren (○), cefteram (△), cefdinir (□), cefepoxime (●), cefaclor (▲), ofloxacin (■), control (-).

すでに報告されている<sup>17-20)</sup>。さらに臨床試験においても *S. pneumoniae* 感染症に高い治療効果を示すことが報告されている<sup>21)</sup>。

*S. pneumoniae* 158 株の PCG に対する MIC 値が  $0.1 \mu\text{g/ml}$  未満を感受性株、同等かこれ以上の株を耐性株に分類した場合、68 株 (43%) が耐性株となる。この分離頻度は、すでに紺野ら<sup>16)</sup> が全国的に調査した報

告の 41.8% とほぼ同等であった。

CDTR が被験菌のすべての生育を阻止する濃度は、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。この CDTR の抗菌力は、薬剤の 2 倍希釈系列下で 20 時間暴露させた結果であるため、これが生体内での抗菌作用を忠実に再現しているとは考えられない。抗菌薬を経口投与すると、それぞれの薬動力学的な特性に応じて、吸収、分布、代謝、排泄により、

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefditoren and other drugs after a single oral administration

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	Reference
Cefditoren	$1.66 \pm 0.49$	$0.80 \pm 0.06$	$3.67 \pm 1.14$	12
Cefdinir	$0.79 \pm 0.19$	$1.48 \pm 0.12$	$4.04 \pm 0.72$	11
Cefteram	1.03	1.06	4.24	10
Cefpodoxime	$1.7 \pm 0.7$	$1.8 \pm 0.1$	$8.7 \pm 0.3$	9
Cefaclor	$2.89 \pm 0.37$		$8.34 \pm 0.50$	8
Ofloxacin	$0.95 \pm 0.17$	$2.90 \pm 0.53$		7

Calculated from mean serum level

薬剤濃度は経時的に推移する。たとえば、ヒトに CDTR-PI を 100 mg 経口投与した場合の血中濃度は、Table 3 に示したように  $C_{max}$ :  $1.66 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$ :  $0.8 \pm 0.06$  時間, AUC:  $3.67 \pm 1.14 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  のパラメータにより推移する。したがって、CDTR-PI の臨床効果を説明するために、生体内の血中濃度推移にシミュレートしたモデルにおける殺菌作用の検討を考えた。もちろん生体内での殺菌作用が薬剤濃度のみに依存するとは考えられないが、至適殺菌濃度の存在も報告されている<sup>22)</sup>。佐々木らは、stepwise と autosimulation system での殺菌作用を検討しているが、これら二者間での生菌数の差は、ほとんど認められないことが報告されている<sup>23)</sup>。

我々は、CDTR の殺菌作用を同一条件下で他剤と比較するために、それぞれの薬剤のヒト血中濃度に stepwise でシミュレートさせる方法で行った。Stepwise でヒト血中濃度にシミュレートさせたモデルにおいて CDTR は、試験に用いた *S. pneumoniae* に対して他の抗菌剤より強い殺菌作用を示した。PCG 感受性の *S. pneumoniae* PRC 13, PRC 60 に対する CDTR の強い殺菌作用は、Fig. 1 に示しているように、試験した抗菌剤のなかでも早い時間に  $C_{max}$  に到達することによるものと考えられる。

一方、前述と同じように PCG 耐性の *S. pneumoniae* PRC 96 および PRC 53 に対して CDTR は、明らかな殺菌作用を示しているにもかかわらず、他の抗菌剤は静菌的な作用であった。特に、*S. pneumoniae* PRC 53 に対する CDTR, CFTM, CFDN および CPDX の MIC 値が、同じ  $0.78 \mu\text{g/ml}$  を示したにもかかわらず、CDTR のみが殺菌作用を示した。この理由に関しては、現在のデータからは十分な説明ができない。今後、ペニシリンに対する結合親和性を含む検討を行う必要があると考えている。また、MIC 値は、それぞれの薬剤と被験菌を混合し、20 時間培養後の結果であり、途中経過を示していないため偶然に一致したものと思われる。

今回、ヒト血中濃度にシミュレートしたモデルにおける短時間殺菌作用を検討したことは、生体内での短時間殺菌作用を考察する上で有益なことであると考え

られる。以上の結果から CDTR-PI は *S. pneumoniae* 感染症に対して臨床的有用性の高い薬剤であることが示唆された。

#### 文 献

- 1) 岩田明隆, 松本慶蔵: 呼吸器科領域の立場から。化学療法の領域 9: 641~649, 1993
- 2) Kislak J W, Razavi L M, Daly A K, Finland M: Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics. Am. J. Med. Sci. 250: 261~268, 1965
- 3) 有益 修, 日黒英典, 白石裕昭, 菅又久美子, 比留間藤昭, 阿部敏明:  $\beta$ -ラクタム剤が無効であった肺炎球菌髄膜炎の 1 例。感染症誌 62: 682~683, 1988
- 4) 渡辺貴和雄, 力富直人, 松本慶蔵: 肺炎球菌の薬剤感受性の推移— $\beta$ -ラクタム剤を中心に—。化学療法の領域 10: 615~622, 1994
- 5) 村川武雄, 上村利明, 岡田直彦, 坂本 博, 横田好子, 西田 実: 生体内濃度に simulate した *in vitro* model system における cephalosporin 類の殺菌作用。Chemotherapy 25: 585~590, 1977
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) 一原規方, 立澤晴男, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜: DL-8280 の第一相臨床試験。Chemotherapy 32 (S-1): 118~149, 1984
- 8) 大友正明, 伊藤昌男, 飯田政明, 安田正俊, 園山高康, 松田茂雄: S 6472 (Cefaclor) 持続性製剤の臨床第一相試験。Jap. J. Antibiotics 38: 822~833, 1985
- 9) 小林真一, 小口勝司, 内田英二, 安原 一, 坂本浩二, 関根 実, 笹原邦宏: 新しい経口用セファロsporin 系抗生剤 CS-807 の臨床第 1 相試験。Chemotherapy 36 (S-1): 200~214, 1988
- 10) 小山 優, 中川圭一: T-2588 の臨床第 I 相試験。Jap J. Antibiotics 40: 55~76, 1987
- 11) 島田 馨, 岡 慎一: Cefdinir の吸収に及ぼす食事の影響。Chemotherapy 37 (S-2): 246~256, 1989
- 12) 島田 馨, 松元 隆, 小宮 泉, 新開祥彦: 新経口セフェム剤, ME 1207 の臨床第一相試験。Chemotherapy 40 (S-2): 105~119, 1992
- 13) Hansman D, Devitt L, Miles H, Riley I: Pneumococci relatively insensitive to penicillin in Australia and New Guinea. Med. J. Aust. 2: 353~356, 1974
- 14) Jacobs M R, et al.: Emergence of multiply resistant pneumococci. N. Engl. J. Med. 299: 735~740, 1978
- 15) Klugman K P, Koornhof H J: Worldwide increase in pneumococcal antibiotic resistance. Lancet 2: 444, 1989

- 16) 紺野昌俊他: 全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究。感染症学雑誌 68: 1338~1351, 1995
- 17) 五島聡智子, 宮崎葉子, 宮崎修一, 辻 明良, 金子康子: 新経口セフェム剤 ME 1207 に関する細菌学的研究。Chemotherapy 40 (S-2): 16~29, 1992
- 18) 渡辺邦友, 武藤吉徳, 板東香お里, 加藤直樹, 田中保知, 上野一恵: 新経口 cephem 系抗生物質 ME 1207 の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 40 (S-2): 30~36, 1992
- 19) 西野武志, 高田利彦, 大槻雅子, 辻 雅克, 萬ヶ谷真紀: ME 1207 の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 40 (S-2): 37~58, 1992
- 20) 田村 淳, 原 哲郎, 宮田愛子, 齊藤早紀子, 河原條勝己: ME 1207 の呼吸器感染症主要起因菌に対する抗菌力, 殺菌力及びペニシリン結合蛋白への結合親和性。Chemotherapy 40 (S-2): 59~64, 1992
- 21) 日比谷一郎, 森 健, 池本秀雄: ME 1207 の臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 688~691, 1992
- 22) Eagle H, Musselman A D: The rate of bactericidal action of penicillin *in vitro* as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentration against certain organisms. J. Exp. Med. 86: 99~131, 1948
- 23) 佐々木繁, 西村欣也, 吉田 勇, 宗景 正, 今村信彦, 伊藤昌男: ヒト血中濃度動態下における抗菌薬の殺菌作用評価のための auto-simulation 装置についての検討。Chemotherapy 41: 1056~1063, 1993

**Cefditoren pivoxil (CDTR-PI), a new oral cephalosporin with *in vitro* bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae* at concentrations simulating human blood levels**

Yoshihiro Takayama, Kenichi Sobu, Naoko Ohnara, Tetsuro Hara,  
Shinji Masuyoshi and Takashi Yoshida

Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd,  
760 Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama 222, Japan

Cefditoren (CDTR), the active form of an oral cephalosporin cefditoren pivoxil (CDTR-PI) was tested for *in vitro* antibacterial and bactericidal activity against 158 strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated from clinical materials from 1990 to 1993 in Japan in comparison with that of other oral antibacterial agents. These 158 strains consist of 90 penicillin G (PCG) sensitive strains ( $<0.1 \mu\text{g/ml}$ ) and 68 PCG-resistant ( $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ ) strains. The  $\text{MIC}_{50}$  values of CDTR were  $0.05/0.20 \mu\text{g/ml}$  against PCG-sensitive strains/PCG-resistant strains and those of cefdinir (CFDN), ceftoram (CFTM), cefpodoxime (CPDX), cefaclor (CCL) and ofloxacin (OFLX) were  $0.20/3.13$ ,  $0.05/0.39$ ,  $0.10/0.78$ ,  $0.39/12.5$  and  $1.56/1.56 \mu\text{g/ml}$  respectively. The antibacterial activity of CDTR was almost the same as that of CFTM but superior to that of CFDN, CPDX, CCL and OFLX. The bactericidal activity of CDTR *in vitro* was examined and compared with that of CFDN, CFTM, CPDX, CCL and OFLX at concentrations simulating the human serum level against PCG-sensitive and PCG-resistant *S. pneumoniae* strains. CDTR showed potent *in vitro* bactericidal activity against both PCG-sensitive and PCG-resistant *S. pneumoniae*.