

## Cefditoren の口蓋扁桃内濃度シミュレートにおける臨床分離 *Haemophilus influenzae* に対する殺菌作用

清水 正樹・高田 利彦・益吉 眞次・吉田 隆

明治製菓株式会社薬品総合研究所\*

(平成 8 年 8 月 8 日受付・平成 8 年 8 月 28 日受理)

経口セフェム薬 cefditoren pivoxil (CDTR-PI) をヒトに経口投与して得られた cefditoren (CDTR) の口蓋扁桃内濃度データを用いて薬物動態的解析を行った。さらに得られた口蓋扁桃内濃度推移に *in vitro* でシミュレートした場合の *Haemophilus influenzae* に対する殺菌作用を検討し、以下の成績を得た。

1. ヒトに CDTR-PI, 200 mg 経口投与後の CDTR 口蓋扁桃内濃度について薬物動態的解析すると、 $C_{max}$  値は約 0.2  $\mu\text{g/ml}$  を示した。
2. 薬物動態的解析により得た、CDTR 口蓋扁桃内濃度推移にシミュレートした条件下における *H. influenzae* PRC 2 の増殖曲線におよぼす作用は、殺菌的であり、作用 6 時間目の生菌数は菌接種時より約 2 log 減少した。

**Key words:** CDTR, CDTR-PI, *H. influenzae*, 口蓋扁桃内濃度

西岡らは呼吸器感染症の主要な起因菌が *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* であり、これら 3 菌種が外来患者の喀痰から分離される菌のほぼ 80 % を占めていることを報告している<sup>1)</sup>。また、上原らは 1964 年慢性気管支炎小児の洗浄喀痰から、*H. influenzae* 菌を分離して以来、*H. influenzae* が下気道感染症の起因菌として主位を保ち続けていること<sup>2)</sup>。さらに現在増加傾向にあり、Hib のワクチンの認可されていない我が国では化学療法が重要であることを述べている。

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) はプロドラッグ型の経口セフェム薬で、経口投与により消化管で吸収されたのち、腸管壁の esterase により加水分解され、活性体である cefditoren (CDTR) となり血液中に移行する。この CDTR はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を発揮することがすでに報告されている<sup>3)</sup>。CDTR のヒト血中濃度は、CDTR-PI を食後投与した方が食前投与よりも  $C_{max}$  値が高いことが報告されており<sup>4)</sup>、さらに我々はヒト血中濃度にシミュレートした条件下における CDTR の増殖曲線におよぼす作用を検討し、CDTR が *H. influenzae* に対して強い殺菌作用を示すことを報告している<sup>5)</sup>。

この経口投与薬である CDTR-PI は、*H. influenzae* 感染症に対しても優れた臨床効果を示し、内科系の臨床治験においても 90 % 近くの高い除菌率を示す報告がある<sup>4)</sup>。

我々は、今回この CDTR の *H. influenzae* 感染症に

対する有効性を確認する目的で、CDTR のヒト口蓋扁桃内濃度を薬物動態的に解析し、CDTR の *H. influenzae* 増殖曲線におよぼす影響についてヒト口蓋扁桃内組織にシミュレートする方法により検討したので報告する。

使用薬剤の CDTR は明治製菓で合成した力価の明らかなものを用い、使用直前に溶解した。使用菌株は、当研究所で  $-80^{\circ}\text{C}$  に凍結保存している *H. influenzae* PRC 2 を用いた。化学療法学会標準法により測定した CDTR の被験菌株に対する MIC は 0.025  $\mu\text{g/ml}$  であった。

CDTR 口蓋扁桃内濃度の解析は、臨床後期第 II 相試験における CDTR-PI, 200 mg 1 回内服時 (以下 200 mg 投与時) の CDTR 口蓋扁桃内濃度<sup>6,7)</sup> について移行の遅れ (lag time) を含んだ 1 コンパートメントモデルにより行った。さらに CDTR-PI, 100 mg 1 回内服時 (以下 100 mg 投与時) の口蓋扁桃内濃度は、血中濃度推移と同様に分布に線形性を仮定し、200 mg 投与時の 1/2 濃度を用いた。なお非線形最小二乗法による解析時に入力した初期値は、臨床第 I 相試験における CDTR 血中濃度の一部を同様の方法で解析し、得られたパラメータ ( $K_a$ : 1.74 ( $\text{h}^{-1}$ ),  $K_{el}$ : 0.623 ( $\text{h}^{-1}$ ),  $V_d$ : 40.9 (1)) を便宜的に用いた。

*In vitro* における増殖曲線におよぼす影響は、*H. influenzae* PRC 2 を被験菌とし、5 % Fildes enrichment (Difco) 添加 Mueller Hinton broth (Difco) 培地に添加した CDTR をヒト口蓋扁桃内濃度にシミュレ

ートさせた条件下における生菌数を測定することにより求めた。すなわち 37 °C で一夜培養した菌液を同新鮮培地に接種し、37 °C、2 時間振盪培養後、菌数が 10<sup>6</sup> CFU/ml 以上に達した時に、CDTR を口蓋扁桃内濃度推移の解析により得られたパラメータを用いてシミュレーションした濃度（以下、ヒト口蓋扁桃内濃度にシミュレート）になるように村川らの方法<sup>9)</sup>で添加した。さらに振盪を続け、薬剤作用開始 1, 2, 4 および 6 時間目の生菌数を測定した。なおサンプリングした生菌数測定用試料には、あらかじめ *Proteus vulgaris* GN 7919 より抽出した  $\beta$ -lactamase を加えて薬剤の抗菌作用を失活させた。また、薬剤減衰時に使用した培地による希釈を補正した値を生菌数とした。

CDTR ヒト口蓋扁桃内濃度を解析した時の濃度推移は Fig. 1 に示した。このときの実測値とシミュレーション値の間の相関係数 ( $r$ ) は 0.612 であった。200 mg 投与時の CDTR ヒト扁桃内濃度のシミュレーションの  $C_{max}$  値は約 0.2  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

また、CDTR が *H. influenzae* PRC 2 の増殖曲線におよぼす影響を Fig. 2 に示した。CDTR の濃度をヒト口蓋扁桃内濃度推移と同様に作用させた場合、生菌数は 100, 200 mg 投与時とも、薬剤作用 6 時間目に菌接種時から約 2 log 減少した。

我々は今回、ヒト口蓋扁桃内濃度推移を薬物動態的に解析し、この CDTR 濃度推移の条件下における臨床分離 *H. influenzae* に対する殺菌作用を検討した。

薬物動態的解析による 200 mg 投与時の CDTR 口蓋扁桃内濃度の  $C_{max}$  値（シミュレーション値）は約 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。これは血中濃度で  $C_{max}$  値が 2.56  $\mu\text{g/ml}$ <sup>9)</sup> であり、口蓋扁桃内濃度/血中濃度比が 0.12<sup>7)</sup> という既報から推察して妥当な値だと考えられる。

CDTR の *H. influenzae* 増殖曲線におよぼす影響については、ヒト口蓋扁桃内濃度にシミュレートし検討した。薬剤の細菌の増殖曲線におよぼす影響の評価については、ヒト血中濃度にシミュレートする方法が多数報告されている<sup>10,11)</sup>。この方法は一定濃度にセットした系における細菌への作用よりも生体内での作用を忠実に再現していると考えられる。しかし、この方法も細菌が血中に存在する、すなわち全身感染症での作用となり、厳密の意味で感染部位での作用を忠実に再現しているとは言い難い。特に下気道感染症の起因菌として主位を保ち続ける *H. influenzae* に対して、感染部位における薬剤濃度推移での細菌の増殖におよぼす影響を検討することは、重要な研究に値すると思われる。したがって、感染部位での薬剤濃度を再現するための一つの方法として CDTR 口蓋扁桃内濃度を解析し、この濃度シミュレートによる細菌の増殖曲線におよぼす影響を検討した。すなわちヒトに 100 および 200 mg の CDTR-PI を投与した時の CDTR 口蓋扁桃内濃度推

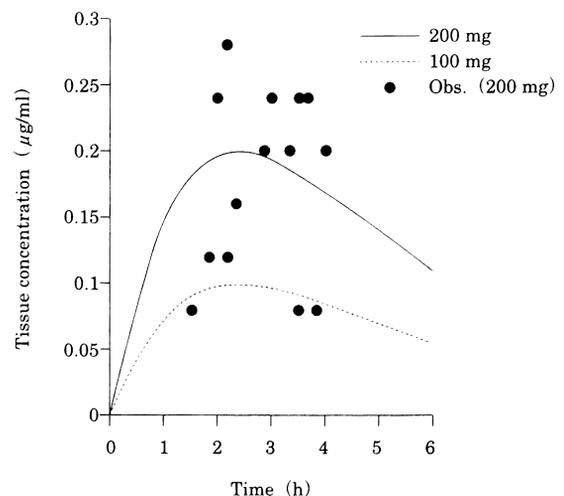


Fig. 1. Simulated (lines) and observed (points) tonsilla palatina concentrations of cefditoren after oral administration of cefditoren-pivoxil at 100 and 200 mg.

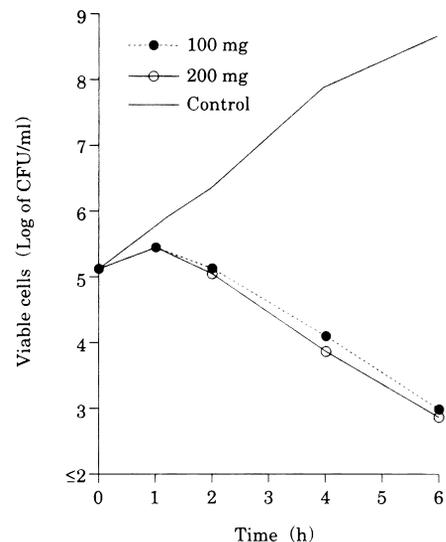


Fig. 2. Bactericidal activity of cefditoren against *Haemophilus influenzae* PRC 2 simulating human tonsilla palatina level concentrations by the stepwise *in vitro* model.

移の条件下において CDTR は *H. influenzae* PRC 2 に対して殺菌的に作用した。この 100 および 200 mg 投与時ともに、異なった投与量においても同様な殺菌曲線を示した要因は被験菌に対する MIC 値の 4 ないし 8 倍の CDTR 濃度を作用させたこと、また、*H. influenzae* PRC 2 に対する CDTR の PBP 4 および 5 の  $I_{50}$  値がそれぞれ約 0.025 および 0.03  $\mu\text{g/ml}$  であること<sup>5)</sup>、 $C_{max}$  値がそれぞれ約 0.1 および 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であることから、殺菌作用に十分な濃度が維持されたためであると考えられる。

以上の結果から CDTR は *H. influenzae* に対してヒト口蓋扁桃内濃度推移条件下においても強い抗菌作用を示し、これが CDTR-PI の臨床試験における良好な

成績 (効果) を反映した要因と推察される。

### 文 献

- 1) 西岡きよ, 萩原央子, 丹野恭夫, 滝鳥 任: 近年の呼吸器感染原因菌の動向と *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* 及び *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の抗生剤感受性—1987~1989 の 3 年間の検討—。Chemotherapy 39: 443~451, 1991
- 2) 上原すず子, 黒木春郎: グラム陰性桿菌感染症 インフルエンザ菌—小児科領域—。臨床と微生物 21: 61~66, 1994
- 3) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto, H, kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo antibacterial activities of ME 1207, a new oral cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 32: 1421~1426, 1988
- 4) 柴 孝也: 新薬シンポジウム (II) ME 1207, IV. 臨床. 1.内科. 109~127, 1991
- 5) 清水正樹, 高田利彦, 益吉眞次, 吉田 隆: Cefditoren の臨床分離 *H. influenzae* に対する抗菌力, 殺菌力,  $\beta$ -ラクタマーゼ安定性およびペニシリン結合蛋白質への結合親和性。日本化学療法学会雑誌 43: 815~820, 1995
- 6) 宮本直哉, 小林武弘, 山本真一郎, 馬場駿吉, 伊藤晴夫, 東内 朗, 伊佐治広子, 島田純一郎, 永田総一郎: 耳鼻咽喉科領域感染症における ME 1207 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 635~642, 1992
- 7) 西園浩文, 他 (4 施設および関連施設): 耳鼻咽喉科領域感染症における ME 1207 の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 643~650, 1992
- 8) 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
- 9) 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 I 試験。Chemotherapy 40 (S-2): 105~119, 1992
- 10) 後藤 元, 岡 慎一, 後藤美江子, 島田 馨, 深谷一太, 佐野靖之, 宮本康文, 稲松孝思: ME 1207 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 333~343, 1992
- 11) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 浦山 京子, 木村 哲, 島田 馨: *In vitro* pharmacokinetic system を用いた sparfloxacin 抗菌活性の検討。Chemotherapy 39(S-4): 54~58, 1991

## Bactericidal activity of cefditoren against a clinical isolate of *Haemophilus influenzae* simulating human tonsilla palatina level concentrations

Masaki Shimizu, Toshihiko Takata, Shinji Masuyoshi  
and Takashi Yoshida

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

We determined the *in vitro* bactericidal activity of cefditoren (CDTR) against *Haemophilus influenzae* with the simulation of human tonsilla palatina concentrations after oral administration of cefditoren pivoxil (CDTR-PI). The results were as follows.

1. The peak tonsilla palatina concentration of CDTR was about 0.2  $\mu\text{g/ml}$  when analyzed following a pharmacokinetic model after oral administration of CDTR-PI at 200 mg.

2. CDTR showed bactericidal activity against *H. influenzae* PRC 2 and the number of viable cells markedly decreased about 2 log after 6 hours.