

## 【原著・基礎】

*Streptococcus pneumoniae* に対する経口  $\beta$ -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阿部 教行<sup>1)</sup>・小松 方<sup>2)</sup>・福田 砂織<sup>1)</sup>・中村 彰宏<sup>1)</sup>・岩崎 瑞穂<sup>1)</sup>・松尾 収二<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 天理よろづ相談所病院臨床病理部\*<sup>2)</sup> ファルコバイオシステムズ総合研究所検査三課

(平成 19 年 3 月 13 日受付・平成 19 年 7 月 6 日受理)

市中呼吸器感染症治療で汎用されている経口  $\beta$ -ラクタム系薬 8 薬剤について、*Streptococcus pneumoniae* 59 株 (PSSP 31 株, PISP 22 株, PRSP 6 株) を使用し、Muller-Hinton Broth に生体内に類似した濃度である 4 g/dL のヒトアルブミンを添加し、*in vitro* の抗菌力に対する影響を検討した。

全 59 株の、アルブミン添加時の MIC とアルブミン非添加時の MIC との比 (MIC 比) の平均値と比較したところ、大きい順に、faropenem: FRPM (MIC 比; 6.9 倍)、次いで cefditoren pivoxil: CDTR-PI (4.2 倍)、cefteram pivoxil: CFTM-PI (2.3 倍)、amoxicillin (1.9 倍)、cefcapeone pivoxil: CFPN-PI (1.5 倍)、cefepime proxetil (1.4 倍) cefotiam hexetil (0.9 倍) の順であった。70% 以上の蛋白結合率を示す FRPM、CDTR-PI および CFTM-PI の 3 薬剤はアルブミン添加により 2 倍以上の MIC 比を示したが、他の薬剤は 2 倍以下であった。

次に、アルブミン添加により約 2 倍以上の MIC 比を示した FRPM、CDTR-PI および CFTM-PI の 3 薬剤について、それぞれの薬剤の用法・用量における time above MIC% が 40% 以上を満たす MIC ブレークポイント (BP1) と、血清蛋白結合率 (以下、蛋白結合率) を補正するために補正係数 (FRPM; 0.5, CDTR-PI; 0.2, CFTM-PI; 0.5) を乗じたブレークポイント (BP2) の 2 つのブレークポイントを算出し、BP1 ではアルブミン添加 MIC の感性率を求め、BP2 ではアルブミン非添加 MIC の感性率を求め、両ブレークポイントによる *S. pneumoniae* の感性率を比較した。その結果、今回検討した 6 薬剤すべてにおいて、BP1 および BP2 の両者より求めた感性率にはほとんど差がなく、蛋白結合率補正係数の妥当性が確認された。

以上から、蛋白結合率が 70% 以上を示す FRPM、CDTR-PI および CFTM-PI は、アルブミンの存在下で MIC が著しく上昇する傾向が認められた。この MIC の上昇は、生体内の感染部位でも再現される可能性があり、特に蛋白結合率が高い薬剤の感受性試験は、蛋白結合率を考慮した PK/PD ブレークポイントで評価する必要性が示唆された。

**Key words:** protein-binding, pharmacokinetics, pharmacodynamics

経口  $\beta$ -ラクタム系薬は市中呼吸器感染原因菌として頻度の高い肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対して汎用されている。しかし最近ペニシリン耐性肺炎球菌 (Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) および  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 ( $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*, BLNAR) 等の耐性菌が増加し問題となっている<sup>1,2)</sup>。経口  $\beta$ -ラクタム系薬は注射用  $\beta$ -ラクタム系薬と比較して血中濃度がさほど上昇しないため、肺炎球菌およびインフルエンザ菌の低レベルの耐性にも影響を受けやすいと考えられ、治療の際には pharmacokinetics (PK) と pharmacodynamics (PD) を考慮した用法・用量の設定が重要である。

一方、抗菌薬は生体内の蛋白、主にアルブミンに結合する性質があり、アルブミンに結合した抗菌薬は感染臓器において感染菌に作用せず、遊離体のみが作用するとされている<sup>3,4)</sup>。このことから、血清蛋白結合率 (以下、蛋白結合率) が高い抗菌薬では、感染部位における PD は蛋白結合率が低い薬剤と比べ低下する可能性がある。しかし、現在の薬剤感受性試験に基づいた薬効評価は蛋白結合率が加味されないまま行われており、感染部位における PD を正確に反映していない可能性が考えられる。このことは蛋白結合率と PD の乖離に関する昨今の研究にも認められる<sup>5-8)</sup>。そこで今回当院で分離された肺炎球菌臨床分離株を用いて、経口  $\beta$ -ラクタム系薬を対象に、生体内に類似した状態を再現するため薬剤感受性試験用培地

\*奈良県天理市三島町 200

Table 1. Pharmacokinetic parameters and PK/PD breakpoints of each antimicrobial agents

Antimicrobial agent	Dose (mg)	Dosing interval (h)	Cmax (mg/L)	Tmax (hr)	T1/2 (h)	Protein binding (%)	BP1 *	BP2 **	Reference
Faropenem	150	8	2.36	0.96	0.76	86	0.25	0.125	10, 18
Cefditoren pivoxil	100	8	1.66	1.40	0.80	92	0.25	0.06	11, 19
Cefteram pivoxil	100	8	1.19	3.15	1.03	75	0.5	0.25	12, 20
Amoxicillin	250	8	3.68	2.00	0.97	25	1	1	13, 21
Cefcapene pivoxil	100	8	1.08	2.50	1.10	46	0.5	0.5	14, 22
Cefpodoxime proxetil	100	12	1.70	2.70	1.80	30	0.5	0.5	15
Cefotiam hexetil	100	8	1.54	1.50	0.56	8	0.125	0.125	16, 23

\* BP1: TAM% > 40%. TAM% =  $\ln(C0h/MIC)/K * \tau/24$

\*\* BP2: TAM% > 40%. TAM% =  $\ln(C0h * f/MIC)/K * \tau/24$

C0h =  $\ln(Cmax) + Tmax * K$

K =  $\ln(2)/t1/2$

$\tau$  = dosing interval

f = correction factor of protein binding ( $\leq 70\%$ ; 1, 70-90%; 0.5, > 90%; 0.2)

にヒトアルブミンを添加し、被検菌の MIC がどれほど上昇するか検討した。また PK/PD 理論の観点から、抗菌薬の蛋白結合率を薬剤感受性試験による薬効評価に加味することの必要性についても考察したので報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 菌株

天理よろづ相談所病院で平成 17 年 11 月から平成 18 年 1 月の 3 カ月間に分離された全 *Streptococcus pneumoniae* 59 株（重複症例なし、PSSP 31 株 53%、PISP 22 株 37%、PRSP 6 株 10%）を対象とした。

### 2. 抗菌薬

検討した抗菌薬は経口セフェム系薬 5 薬剤：cefcapene pivoxil (CFPN-PI), cefditoren pivoxil (CDTR-PI), cefotiam hexetil (CTM-HE), cefteram pivoxil (CFTM-PI), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), ペネム系薬 1 薬剤：faropenem (FRPM), および経口ペニシリン系薬 1 薬剤：amoxicillin (AMPC) の計 7 薬剤とした。

### 3. 生体内を想定した MIC 測定

MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) の算出は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の定める微量液体希釈法<sup>9)</sup>に準拠した。また菌液調製時、Zeitlinger ら<sup>5)</sup>の報告に準じ、健康人の生体内を想定しヒトアルブミン製剤アルブミン (ブミネート<sup>®</sup> 50 mg/mL, バクスター株式会社) を使用しアルブミンの最終濃度が 4 g/dL となるように調製した Mueller-Hinton broth (ベクトンディッキンソン株式会社, lot. 1000C1DIXK, 以下 MHB-alb) を作製した。MHB-alb およびアルブミンを添加しない Mueller-Hinton broth (以下 MHB) のそれぞれに菌液を  $10^5$  CFU/mL になるように接種し MHB-alb および MHB でそれぞれ MIC を測定した。各種薬剤において MHB-alb および MHB で測定した MIC の順位相関係数を算出し、相関性について求めた。また MHB-alb および MHB の MIC の比を算出し、アルブミン添加による MIC の上昇を各種薬剤で比較した。測定パネルはオーダーメイドパネル (オ

プトパネル<sup>®</sup>, 極東製薬株式会社) を使用し、精度管理株は *S. pneumoniae* ATCC<sup>®</sup> 49619 を使用した。各種抗菌薬の測定レンジは  $0.008 \mu\text{g/mL}$  ~  $16 \mu\text{g/mL}$  とした。

### 4. PK/PD ブレークポイントの算出と蛋白結合率補正係数の妥当性の検討

2 種類のブレークポイント (BP1 および BP2) を用いて、臨床分離株 59 株の感性率を求め、PK/PD ブレークポイントの算出に用いる蛋白結合率補正係数の妥当性を評価した。BP1 は、各種薬剤の通常投与量における健康成人の体内動態<sup>10-16)</sup>を基に PK/PD パラメータの time above MIC (TAM) % > 40% を満たす MIC とした。BP2 は各薬剤の蛋白結合率に基づき、蛋白結合率 70% 以下では 1, 70~90% では 0.5, 90% 以上では 0.2 を係数として乗じ、TAM% > 40% を満たす MIC とした<sup>17)</sup>。各薬剤の BP1, BP2, PK データおよび既報の蛋白結合率<sup>15, 18-23)</sup>は、Table 1 に示すとおりである。MHB にて測定した MIC は BP2 をブレークポイントとし、また MHB-alb にて測定した MIC は BP1 をブレークポイントとして、それぞれの感性率を求めた。両者の感性率を比較することで、蛋白結合率による補正の設定法の妥当性をみた。

## II. 結果

各種薬剤の MHB-alb で測定した MIC および MHB で測定した MIC を比較したところ、薬剤別における順位相関係数は CPDX-PR 0.927, CFTM-PI 0.917, CDTR-PI 0.913, CTM-HE 0.901, CFPN-PI 0.897, AMPC 0.879, FRPM 0.867 といずれの薬剤においても高い相関が認められた。次に *S. pneumoniae* 全 59 株について、各薬剤の MHB-alb および MHB で算出した MIC の幾何平均値と、MHB-alb と MHB の MIC 比 (MHB-alb/MHB, 以下 MIC 比) の平均値を Table 2 に示した。全 59 株の比較で、アルブミン添加による MIC の上昇 (MIC 比の平均値) は、大きい順に、FRPM > CDTR-PI > CFTM-PI > AMPC > CFPN-PI > CPDX-PR > CTM-HE であった。FRPM, CDTR-PI および CFTM-PI の 3 薬剤はアルブ

Table 2. MIC of antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae* in MHB-alb (data shown as geometric mean) and means of MHB-alb/MHB MIC ratio

Antimicrobial agent	Geometric mean of MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Increase of MIC * in the presence of albumin (Mean)
	MHB	MHB-alb	
Faropenem	0.08	0.39	6.9
Cefditoren pivoxil	0.28	1.06	4.2
Cefteram pivoxil	0.47	0.91	2.3
Amoxicillin	0.17	0.22	1.9
Cefcapene pivoxil	0.45	0.54	1.5
Cefpodoxime proxetil	0.92	1.12	1.4
Cefotiam hexetil	1.14	0.86	0.9

\* Increase in MIC: MHB-alb/MHB

(n = 59)

ミン添加により約2倍以上のMICの上昇を示したが、他の薬剤では2倍以下であった。

次に、全59株をPSSP(31株)、PISP+PRSP(28株)に分類し、菌株ごとにアルブミン添加によるMICの上昇について比較した。全薬剤について検討を行ったが、Fig. 1には、MIC比の平均値が2倍以上であったFRPM、CDTR-PI、CFTM-PIの3薬剤と、MIC比の平均値が2倍以下であった4薬剤のうちCFPN-PIについて示した。Fig. 1に示したように、FRPM、CDTR-PIおよびCFTM-PIの3薬剤はアルブミンを添加することでMICが上昇する傾向が認められたが、CFPN-PIは明らかなMICの上昇傾向が認められなかった。また、MIC比の平均値が2倍以下であった他の3薬剤もCFPN-PIと同様に明らかなMICの上昇傾向を認めなかった。FRPM、CDTR-PIおよびCFTM-PIの3薬剤はアルブミン添加により基準値を上回り、感性であったものが耐性に判定が変化する株が認められた。BP1を基準として、アルブミンの添加により基準値を上回った株数は、FRPMでは、PSSPで29株中8株(28%)、PISP+PRSPで13株中7株(54%)であった。CDTR-PIでは、PSSPで、18株中8株(44%)、PISP+PRSPで11株中10株(91%)であった。CFTM-PIでは、PSSPで17株中3株(18%)、PISP+PRSPで10株中2株(20%)であった。

またFRPM、CDTR-PIおよびCFTM-PIの3薬剤について、各種薬剤の通常投与量における体内動態<sup>11-13)</sup>からBP1およびBP2を算出し、3薬剤について、BP1を基準としたときのMHB-albの感性率と、BP2を基準としたときのMHBの感性率を比較し、Table 3に示した。MHB-albの感性率とMHBの感性率は、FRPMではそれぞれPSSPで68%と90%、PISP+PRSPで25%と32%であった。CDTR-PIでは、PSSPで32%と32%、PISP+PRSPで4%と4%であった。CFTM-PIでは、PSSPは45%と52%、PISPは32%と25%であった。その他の薬剤では、BP1およびBP2の感性率はほぼ同等の数値が得られた。

### III. 考 察

薬物が有する高い蛋白結合率は半減期延長、胆道排泄の増加等を引き起こす可能性がある一方、抗菌薬では蛋白結合体が抗菌作用を有さない性質をもつため、これを考慮しないままMICによる薬効評価を行うことは注意する必要がある。現在、高い蛋白結合率が臨床的效果に与える影響に関しては少なからず報告が認められる<sup>5-8)</sup>。

今回対象とした各種抗菌薬の蛋白結合率は、既報によればFRPMで86%<sup>18)</sup>、CDTR-PIで92%<sup>19)</sup>、CFTM-PIで75%<sup>20)</sup>と報告されており、アルブミン添加により2倍以上MICの上昇を示した薬剤と一致していた。特に、FRPMやCDTR-PIのように90%内外の結合率を有する薬剤はMICの上昇率がより高い傾向を認めた。一方、アルブミン添加によるMICの上昇が2倍以下であった薬剤の蛋白結合率は、CFPN-PIで46%<sup>22)</sup>、CTM-HEで8%<sup>23)</sup>、CPDX-PRで30%<sup>15)</sup>、AMPCで25%<sup>21)</sup>であった。またFig. 1から、FRPM、CDTR-PIおよびCFTM-PIの3薬剤は肺炎球菌の耐性度にかかわらず、アルブミン添加によりMICの上昇傾向が認められた。以上のことから、蛋白結合率が70%以上を示す薬剤はアルブミン添加によりMICが上昇する傾向が得られ、これが生体内で再現された場合、蛋白結合率が高い薬剤では*in vitro*の感受性結果と治療効果が乖離し、生体内では臨床効果の低下あるいは失効例が増加する可能性が考えられた。

次にわれわれが使用した蛋白結合率補正係数<sup>17)</sup>の妥当性について検討した。PK/PD理論において、抗菌薬や抗真菌薬の薬効評価に蛋白結合率を加味し、蛋白非結合体で評価することの重要性は既報でも論じられている<sup>24,25)</sup>。また $\beta$ -ラクタム系薬は抗菌薬のTAM%が臨床効果と相関することが知られている<sup>26,27)</sup>。われわれは蛋白結合率による*in vitro*および*in vivo*の結果の乖離を補正するために、TAM%算出式<sup>17)</sup>に補正係数(F)を乗じたが、これはBritish Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)のMICブレイクポイントの算出基準<sup>28,29)</sup>を参照した。すなわち、蛋白結合率が70%以下の薬剤はF=1、70~90%の場合はF=0.5、90%以上はF=0.2を最大血

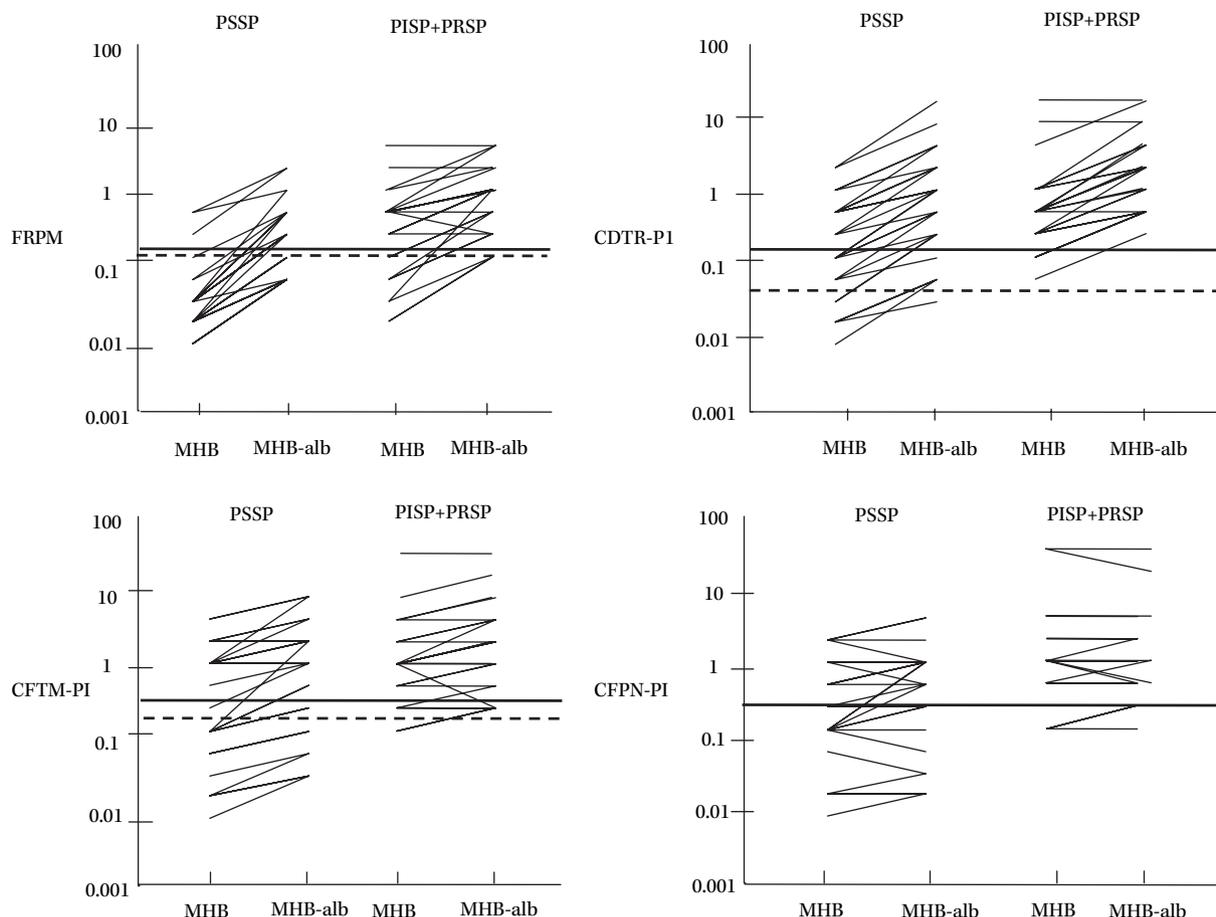


Fig. 1. Comparison of MIC vs each strain in the presence or absence of albumin. At top left: MIC of FRPM, At top right: MIC of CDTR-PI, At bottom left: MIC of CFTM-PI, At bottom right: MIC of CFPN-PI. Solid lines indicate BP1 (FRPM: 0.25, CDTR-PI: 0.25, CFTM-PI: 0.5, CFPN-PI: 0.5). Dotted lines indicate BP2 (FRPM: 0.125, CDTR-PI: 0.06, CFTM-PI: 0.25, CFPN-PI: 0.5).

Table 3. Comparison of susceptibility rates at 2 breakpoints of each antimicrobial agents

Antimicrobial agent	Dose (mg)	Used BP * (value)	Used MIC	No.(%) of strains less than MIC BP	
				PSSP (n = 31)	PISP + PRSP (n = 28)
Faropenem	150	BP1 (0.25)	MHB-alb	21 (68)	7 (25)
Faropenem	150	BP2 (0.125)	MHB	28 (90)	9 (32)
Cefditoren pivoxil	100	BP1 (0.25)	MHB-alb	10 (32)	1 (4)
Cefditoren pivoxil	100	BP2 (0.06)	MHB	10 (32)	1 (4)
Cefteram pivoxil	100	BP1 (0.5)	MHB-alb	14 (45)	9 (32)
Cefteram pivoxil	100	BP2 (0.25)	MHB	16 (52)	7 (25)
Amoxicillin	250	BP1 (1)	MHB-alb	28 (90)	21 (75)
Amoxicillin	250	BP2 (1)	MHB	28 (90)	18 (64)
Cefcapene pivoxil	100	BP1 (0.5)	MHB-alb	16 (52)	13 (46)
Cefcapene pivoxil	100	BP2 (0.5)	MHB	20 (65)	12 (43)
Cefpodoxime proxetil	100	BP1 (0.5)	MHB-alb	13 (42)	8 (29)
Cefpodoxime proxetil	100	BP2 (0.5)	MHB	16 (52)	9 (32)
Cefotiam hexetil	100	BP1 (0.125)	MHB-alb	8 (26)	0 (0)
Cefotiam hexetil	100	BP2 (0.125)	MHB	4 (13)	0 (0)

\* BP: Breakpoint

中濃度に乗り補正した。これは70%を超える蛋白結合率を有する抗菌薬に関するブレイクポイントの設定は、補正しない場合と比較して1/2~1/5程度低く見積もる必

要性があるということを意味している。

蛋白結合率の補正によりブレイクポイントが変化したFRPM, CDTR-PIおよびCFTM-PIの3薬剤について、

蛋白結合率の補正係数が妥当であるかについて検討を行った。FRPMの成績ではBP1におけるMHB-albの感性率と蛋白結合補正したBP2におけるMHBの感性率の差はPSSPでは22%と乖離したが、PISP+PRSPでは7%とほぼ一致した(Table 3)。また、CDTR-PIおよびCFTM-PIにおいても、BP1におけるMHB-albの感性率と蛋白結合補正したBP2におけるMHBの感性率を比較すると、PSSPおよびPISP+PRSPでほぼ一致した。一方、蛋白結合率の補正によりブレイクポイントが変化しなかったAMPC、CFPN-PI、CPDX-PRおよびCTM-HEは、BP1におけるMHB-albの感性率と補正係数を乗じたBP2におけるMHBの感性率は、PSSPおよびPISP+PRSPでほぼ一致した。このことから、著者ら<sup>17)</sup>が報告したように、TAM%>40%を基準としたPK/PDブレイクポイント算出式における蛋白結合率の補正係数、すなわち蛋白結合率が70%以下では1を、70~90%では0.5を、90%以上では0.2を算出式に乗じることの妥当性が確認できた。抗菌薬の蛋白結合率の違いをブレイクポイントに反映させることで、生体内におけるMICの上昇を反映した、臨床効果と乖離が少ない判定が可能であると考えられた。

CFPN-PI、FRPM、CFTM-PI、CDTR-PIのような、比較的新しく開発された経口セフェム系薬においてもそれぞれ異なる体内動態を示すため、これらの抗菌薬の薬効評価は、抗菌力のみで比較するだけでなく、蛋白結合率等の体内動態等を加味したうえで評価する必要があると考えられた。

#### 文 献

- 1) 中村 明: 小児科臨床より分離された *Streptococcus pneumoniae* のペニシリン耐性および多剤耐性化状況。感染症誌 1997; 71: 421-9
- 2) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, Saikawa Y, Sumita R, Yachie A, et al: Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non-beta-lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. Chemotherapy 1999; 45: 15-21
- 3) Kunin C M: Drugs, receptors and serum protein binding. N Engl J Med 1969; 281: 1188-9
- 4) Craig W A, Kunin C M: Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. Annu Rev Med 1976; 27: 287-300
- 5) Zeitlinger M A, Sauermann R, Traunmuller F, Georgopoulos A, Muller M, Joukhadar C: Impact of plasma protein binding on antimicrobial activity using time-killing curves. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 876-80
- 6) Kunin C M, Craig W A, Kornguth M, Monson R: Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. Ann N Y Acad Sci 1973; 226: 214-24
- 7) Perl T M, Pfaller M A, Houston A, Wenzel R P: Effect of serum on the in vitro activities of 11 broad-spectrum antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2234-9
- 8) Tawara S, Matsumoto S, Kamimura T, Goto S: Effect of protein binding in serum on therapeutic efficacy of cephem antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 17-24
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth information supplement (M100-S15). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2005
- 10) 中島光好, 植松俊彦, 末長孝二, 末吉俊幸, 菊地康博, 平林 隆, 他: 新規ベネム系抗生物質 SY5555 の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 1993; 41: 1277-92
- 11) 島田 馨, 松元 隆, 小宮 泉, 新開祥彦: 新経口セフェム剤, ME1207 の臨床第一相試験。Chemotherapy 1992; 40 (Suppl 2): 105-19
- 12) 小山 優, 中川圭一: T-2588 の第 I 相試験。Jpn J Antibiot 1987; 40: 55-76
- 13) 松本文男: 第 21 回日本化学療法学会シンポジウム Amoxicillin, 1973
- 14) 中島光好, 植松俊彦, 尾熊隆嘉, 吉田 正, 木村靖雄, 小西雅治, 他: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 1993; 41 (Suppl 1): 109-25
- 15) 小林真一, 小口勝司, 内田英二, 安原 一, 坂本浩二, 関根 実, 他: 新しい経口用セファロsporin系抗生剤 CS-807 の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 1988; 36 (Suppl 1): 200-14
- 16) 立野政雄, 杉山一郎, 衣非 脩: Cefotiam hexetil の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 1988; 36 (Suppl 6): 180-202
- 17) 小松 方, 中村彰宏, 相原雅典, 島川宏一, 岩崎瑞穂, 長坂陽子: Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameter 算出プログラムの開発と, MIC 値を活用した新しい感染症治療ガイドライン作成の試み—特に time above the MIC によって評価される抗菌薬を対象に一。Jpn J Antibiot 2003; 56: 697-704
- 18) 金井 靖, 諸住なおみ, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男, 菊地康博: SY5555 の実験動物における体内動態。Chemotherapy 1994; 42 (Suppl 1): 243-53
- 19) 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 (Suppl 2): 120-30
- 20) 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 (Suppl 2): 122-33
- 21) 佐藤 清, 福井正憲, 荒木義孝, 高橋正博, 田村繁昭, 高平汎志: Amoxicillin にかんする細菌学および生体内動態について。Chemotherapy 1973; 21: 1383-91
- 22) 木村靖雄, 中野雅夫, 中清水弘, 中本省三, 渡辺芳浩, 大坪 龍, 他: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の実験動物における体内動態に関する検討。Chemotherapy 1993; 41 (Suppl 1): 163-76
- 23) 土屋皖司, 近藤正熙, 喜多八洲男, 畚野 剛, 野路弓子, 武内真理子, 他: Cefotiam (SCE-963) のマウス, ラット, ウサギおよびイヌにおける吸収・体内分布および排泄について。Chemotherapy 1979; 27 (Suppl 3): 121-32
- 24) Craig WA: Basic Pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams,

- glycopeptides, and, linezolid. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 479-501
- 25) Andes D, Marchillo K, Stamstad T, Conklin R: In vivo pharmacodynamics of a new triazole, ravuconazole, in a murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1193-9
- 26) Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
- 27) Turnidge J D: The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 10-22
- 28) A guide to sensitivity testing. Report of the Working Party on Antibiotic Sensitivity Testing of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl D): 1-50
- 29) MacGowan A P, Wise R: Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (Suppl 1): 17-28

### Influence of human albumin on *in vitro* activity of oral beta-lactam antibiotics against *Streptococcus pneumoniae*

Noriyuki Abe<sup>1)</sup>, Masaru Komatsu<sup>2)</sup>, Saori Fukuda<sup>1)</sup>,  
Akihiro Nakamura<sup>1)</sup>, Mizuho Iwasaki<sup>1)</sup> and Shuji Matsuo<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Clinical Microbiology, Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital, 200 Mishima, Tenri, Nara, Japan

<sup>2)</sup> Central Laboratory Technical Section 3, Falco Biosystems Ltd.

We evaluated the influence of human albumin(HA) on the *in vitro* activity of 8 oral beta-lactam antibiotics against 59 recently isolated strains of *Streptococcus pneumoniae*.

MICs were determined by broth microdilution with Mueller-Hinton broth alone(MHB) or supplemented with 4 g/dL human albumin(MHB-alb).

The geometric mean of MICs obtained in MHB-alb of amoxicillin, faropenem(FRPM), cefcapene pivoxil, cefotiam hexetil, ceftoram pivoxil(CFTM-PI), cefditoren pivoxil(CDTR-PI), and cefpodoxime proxetil were 0.22, 0.39, 0.54, 0.86, 0.91, 1.06, and 1.12  $\mu\text{g/mL}$ . The MIC ratio (MIC obtained in MHB-alb/MIC obtained in MHB) of FRPM, CDTR-PI, and CFTM-PI were 6.9, 4.2, and 2.3, and those of other antibiotics less than 2.0. HA had a greater influence on the antibacterial activity of FRPM, CDTR-PI, and CFTM-PI.

Susceptibility ratios of *S. pneumoniae* for tested antibiotics were calculated using two types of breakpoint (BP) MIC satisfying 40% time above MIC for the dosing interval. BP1 was based on total concentrations of human blood and total concentrations were revised by the coefficient of human serum protein binding rate (FRPM: 0.5, CDTR-PI: 0.2, CFTM-PI: 0.5, other antibiotics: 1) in BP2.

Susceptibility ratios with all antibiotics using BP1 and MIC with HA were similar to those using BP2 and MIC without HA.

These findings suggest that in the presence of HA, MICs of FRPM, CDTR-PI, and CFTM-PI were markedly increased over those of other antibiotics. Protein binding should therefore be considered in PK/PD BP for beta-lactam antibiotics.