

Ritipenem acoxil の基礎的・臨床的検討

岡 慎一・後藤美江子・真貝美香・島田 馨*

東京大学医科学研究所感染免疫内科*

(*現 社会保険中央総合病院)

佐野靖之・宮本康文**・荒井康男

同愛記念病院アレルギー呼吸器科

(**あそか病院アレルギー内科)

稲松孝思

東京都老人医療センター感染症科

新規経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) の抗菌力および内科領域の感染症に対する臨床的有用性を検討し、以下の成績を得た。

1. *In vitro* pharmacokinetic system を用いて RIPM-AC 200 mg, cefotiam hexetil (CTM-HE) 200 mg の内服時の体内動態をシミュレートさせ、*Staphylococcus aureus* 209P JC1, *Streptococcus pneumoniae* IID553, *Escherichia coli* NIHJ JC2 および *Haemophilus influenzae* IID984 の生菌数の推移を検討した。Ritipenem (RIPM) の *S. aureus* および *S. pneumoniae* に対する抗菌力は、CTM より優れた成績であったが、*E. coli* に対してはやや劣り、*H. influenzae* に対してはほぼ同等の成績であった。

2. 呼吸器感染症 20 例に RIPM-AC を 1 日 450~1200 mg, 1~14 日間症状により投与し、その効果および安全性を検討した。解析対象の 17 例における臨床効果は、著効 2 例、有効 15 例で、全例有効以上であった。起炎菌として 7 例から 5 菌種 7 株が分離され、*S. pneumoniae* 1 株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1 株、*H. influenzae* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株が各々消失し、*S. aureus* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株が存続した。本剤投与に起因する副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words : ritipenem acoxil, *in vitro* pharmacokinetic system, 呼吸器感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、ファルミタリアカルロエルバ株式会社 (現 ファルマシア株式会社) および田辺製薬株式会社により共同開発された新規経口ペネム系抗生物質である。本剤は活性本体である ritipenem (RIPM) の 3 位カルボン酸に、アセトキシメチル基をエステル結合することにより消化管吸収性を高めたもので、経口投与時には腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて活性な RIPM として循環血中に移行するプロドラッグである。活性本体である RIPM は、緑膿菌を除く好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌・グラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に *Enterococcus faecalis* を含む好気性グラム陽性菌ならびに *Bacteroides* 属などの嫌気性菌に対し、優れた抗菌力を示す¹⁾。このような特徴をさらに明らかにするため、*in vitro* pharmacokinetic system を用いたシミュレーション実験ならびに内科領域感染症を対象とした臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 対象・方法

1. *In vitro* pharmacokinetic system を用いた検討
In vitro pharmacokinetic system²⁾ を用いて、RIPM-AC 200 mg および cefotiam hexetil (CTM-HE) 200 mg を各々の第 I 相試験^{1) 3)} における薬物の体内動態にシミュレートさせ、経時的に 12 時間まで生菌数を測定した。

使用菌株はグラム陽性菌として *S. aureus* 209P JC1, *S. pneumoniae* IID553, グラム陰性菌として *E. coli* NIHJ JC2, *H. influenzae* IID984 の 4 菌種を用いた。これらの菌種に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、日本化学療法学会標準法 (寒天平板希釈法)⁴⁾ で測定し、それぞれ RIPM では 0.05, 0.05, 0.78, 25 μ g/ml, CTM では 0.1, 0.1, 0.2, 0.78 μ g/ml であった。

2. 臨床効果

東京大学医科学研究所および関連機関の 2 病院に平成 3 年 7 月から平成 5 年 1 月までに来院し、本治療への参

加の同意が得られた呼吸器感染症患者 20 例を対象とした。年齢は 30 歳から 89 歳まで、性別は、男性 7 例、女性 13 例であった。本剤の投与方法は、症例に応じて 1 回 150 mg, 200 mg, 300 mg または 400 mg を 1 日 2 回ないし 3 回とし、いずれも食後に経口投与した。投与期間は 1~14 日間であった。症例の内訳は、急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎 10 例、気管支拡張症に伴う感染 3 例、肺癌に伴う感染 1 例および肺炎 3 例であった。

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰などの症状とともに、胸部 X 線、白血球数、赤沈値、CRP などの検査成績の推移から総合的に判定した。判定は以下の基準に従い、4 段階で行った。

著効：投与開始 3 日以内に感染症状が著明に改善し、検査所見が 7 日から 10 日以内にほぼ正常化したもの。

有効：著効の基準より、感染症状や検査所見の改善が数日遅れたが、投与終了時にはほぼ正常化したもの。

やや有効：感染症状の部分的改善しか得られなかったもの。

無効：感染症状の改善が得られないか悪化したもの。

細菌学的効果は、起炎菌の消長をもとに、消失、減少または部分消失、存続、菌交代の 4 段階で判定した。

安全性については、本剤投与開始後の副作用の発現の有無を観察し、併せて本剤投与前後の臨床検査値異常変動の有無を検討した。

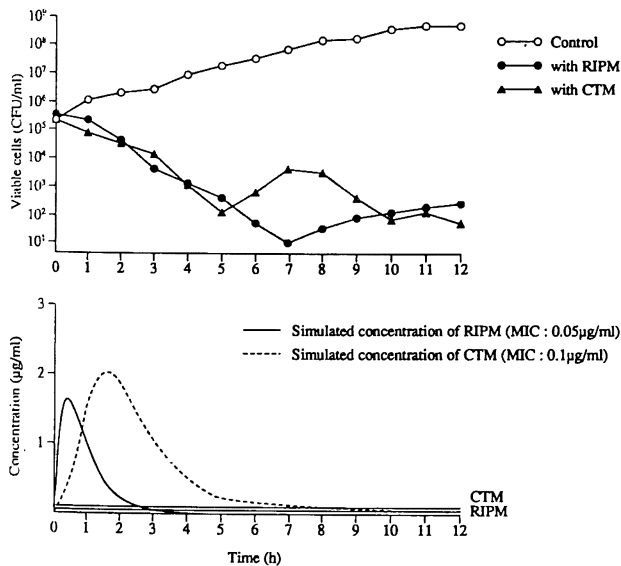


Fig. 1. Antibacterial effect of ritipenem and cefotiam on *Staphylococcus aureus* 209P JC1 analyzed by the *in vitro* pharmacokinetic system.

Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations of the tested antibiotics.

II. 成績

1. *In vitro* pharmacokinetic system を用いた検討
実験結果を Fig. 1~4 に示した。

(1) *S. aureus*

コントロールにおける生菌数は、実験開始時における 2.0×10^5 CFU/ml (対数値 5.3, 以下生菌数は対数値で表示) から 12 時間後 8.6 へと増加を示した。RIPM において、生菌数は 7 時間で測定限界以下に抑制され、CTM と比較し *S. aureus* の増殖は阻止された (Fig. 1)。

(2) *S. pneumoniae*

CTM において、生菌数は 4~7 時間まで測定限界以下に抑制されたものの、7 時間以降に再増殖が認められ、12 時間で 5.2 まで増加した。一方、RIPM においては生菌数は速やかに減少し、3 時間で測定限界以下となり、以後 12 時間まで再増殖は認められず、優れた成績であった (Fig. 2)。

(3) *E. coli*

RIPM により生菌数は速やかに減少し、2 時間で測定限界以下となったが、その後再増殖が認められ、実験終了時では 6.4 であった。CTM において生菌数は測定限界以下に至らなかったものの、実験終了時では 3.4 であり RIPM にやや優る成績であった (Fig. 3)。

(4) *H. influenzae*

RIPM および CTM において、生菌数は減少し、そ

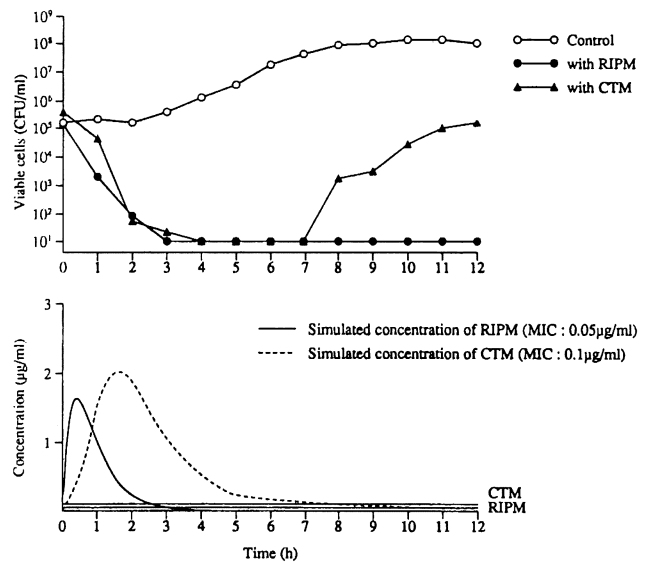


Fig. 2. Antibacterial effect of ritipenem and cefotiam on *Streptococcus pneumoniae* IID 553 analyzed by the *in vitro* pharmacokinetic system.

Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations of the tested antibiotics.

れぞれ 3.7, 1.8 を最低値としたが, 再増殖が認められ, ほぼ同様の成績であった (Fig. 4)。

2. 臨床成績

本剤を投与した 20 例の臨床成績の概要を Table 1 に示した。このうち, 投与開始 1 日で随伴症状が出現し,

投与を中止した 1 例 (Case No.13), 基礎疾患が重篤で効果判定不能であった 1 例 (Case No.17) および投与開始 2 日目まで基礎疾患が悪化し, 経口投与不能となった 1 例 (Case No.20) の計 3 例は臨床効果および細菌学的効果の解析対象から除外した。

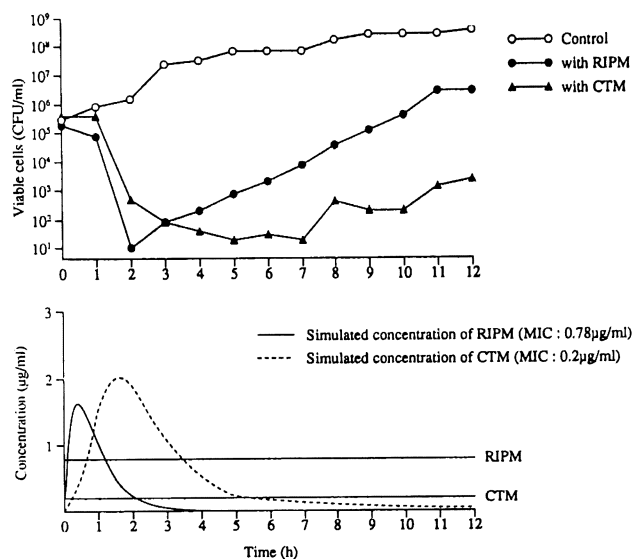


Fig. 3. Antibacterial effect of ritipenem and cefotiam on *Escherichia coli* NIHJ JC2 analyzed by the *in vitro* pharmacokinetic system.

Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations of the tested antibiotics.

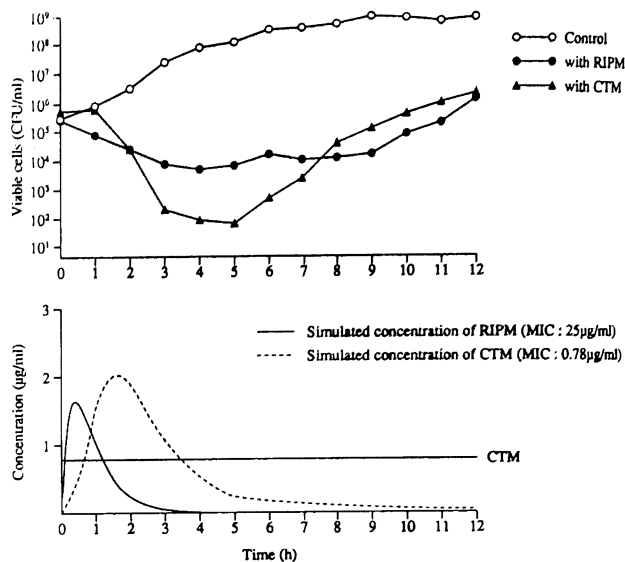


Fig. 4. Antibacterial effect of ritipenem and cefotiam on *Haemophilus influenzae* IID 984 analyzed by the *in vitro* pharmacokinetic system.

Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations of the tested antibiotics.

Table 1-1. Clinical summary of treatment with RIMP-AC

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Administration			Isolated organism	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Evaluation		Side effects
			daily dose (mg×time)	duration (days)	total dose (g)					bacteriological	clinical	
1	30 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	150×3	7	3.15	NF (-)	7,900 -	4.43 -	37 -	unknown	good	(-)
2	62 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	200×3	7	4.2	NF NF	15,800 10,300	4.38 0.43	24 7	unknown	good	(-)
3	58 F	acute bronchitis (bronchial asthma hypertension)	400×2	10	8.0	NF NF	8,900 6,700	1.25 0.23	65 20	unknown	good	(-)
4	82 M	chronic bronchitis (obstructive lung disease, pulmonary emphysema, asthma)	150×3	7	3.15	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	7,200 5,300	3.6 0.6	74 56	persisted	good	(-)
5	62 F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	200×3	7	4.2	ND ND	23,400 8,900	5.85 0.23	15 13	unknown	good	(-)
6	73 F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	200×3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> NF	8,600 5,500	4.16 0.30	70 58	eradicated	excellent	(-)
7	60 F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	200×3	7	4.2	NF NF	6,800 8,100	1.88 0.27	6 -	unknown	excellent	(-)

NF : normal flora ND : not done

Table 1-2. Clinical summary of treatment with RIPM-AC

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Administration			Isolated organism	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Evaluation		Side effects
			daily dose (mg×time)	duration (days)	total dose (g)					bacteriological	clinical	
8	73 F	chronic bronchitis (-)	200×3	14	8.4	NF NF	13,700 5,800	7.62 0.27	96 48	unknown	good	(-)
9	63 F	chronic bronchitis (diabetes mellitus)	300×3	7	6.3	ND ND	7,100 11,800	8.99 3.08	108 105	unknown	good	(-)
10	56 M	chronic bronchitis (-)	300×3	7	6.3	NF NF	10,200 5,900	1.84 0.26	15 2	unknown	good	(-)
11	56 M	chronic bronchitis (bronchial asthma)	300×3	12	10.8	<i>H. influenzae</i> NF	11,200 4,700	13.10 0.30	18 18	eradicated	good	(-)
12	57 M	chronic bronchitis (bronchial asthma)	400×3	7	8.4	NF NF	9,600 9,800	1.23 0.23	26 13	unknown	good	(-)
13	64 F	chronic bronchitis (old pulmonary tuberculosis)	400×1	1	0.4	NF ND	6,300 -	1.49 -	41 -	unknown	unevaluable	unknown
14	61 F	bronchiectasis (-)	200×3	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	7,500 9,300	1.16 0.25	22 16	persisted	good	(-)
15	75 M	bronchiectasis (-)	200×3	14	8.4	<i>A. calcoaceticus</i> NF	9,300 8,300	16.90 0.27	102 35	eradicated	good	(-)
16	30 F	bronchiectasis (-)	150×3	14	6.3	<i>P. aeruginosa</i> NF	13,600 8,100	4.38 0.81	39 32	eradicated	good	(-)
17	73 M	pulmonary carcinoma with infection (hypertension)	200×3	7	4.2	NF ND	25,000 26,100	18.60 17.8	107 117	unknown	unevaluable	(-)
18	36 F	pneumonia (bronchial asthma)	150×3	7	3.15	<i>S. pneumoniae</i> (-)	11,600 11,800	4.21 0.25	20 9	eradicated	good	(-)
19	55 M	pneumonia (chronic bronchitis)	150×3	7	3.15	NF NF	14,600 11,300	3.42 0.27	38 26	unknown	good	(-)
20	89 F	pneumonia (heart failure)	200×3	2	1.0	NF ND	8,500 -	18.0 -	134 -	unknown	unevaluable	unknown

NF : normal flora ND : not done

臨床効果は、急性気管支炎の3例、気管支拡張症に伴う感染3例、肺炎の2例では全例有効、慢性気管支炎の9例では著効2例、有効7例で、有効率は100%であった。

細菌学的には、解析対象の17例のうち7例から5菌種7株が分離された。菌種別にみると、*S. aureus*の1株が存続、*S. pneumoniae*の1株、*A. calcoaceticus*の1株、*H. influenzae*の2株が消失、*P. aeruginosa*の2株中1株が消失、1株が存続であり、除菌率は71.4%であった。

安全性については、薬疹が認められたが、投与開始後ペニシリン系およびセフェム系の薬剤にアレルギーの既往を有する患者と判明した1例及び投与開始2日目で基礎疾患が悪化し経口投与不能となった1例の合計2例が安全性の判定から除外された。その他副作用は認められなかった。本剤投与前後における臨床検査成績をTable

2に示した。GOTおよびBUNの上昇が各1例に認められたが、いずれも本剤とは関係ないらしいと判断した。

III. 考 察

ヒトの体内における薬物動態を *in vitro* pharmacokinetic system により再現し、各種菌株に対する抗菌力について検討した。*S. aureus* に対する RIPM の MIC 値は $0.05 \mu\text{g/ml}$ で、CTM の $0.1 \mu\text{g/ml}$ より低く、菌の増殖も強く阻止した。また、*S. pneumoniae* においても同様に RIPM の MIC 値は $0.05 \mu\text{g/ml}$ で CTM より低く、試験終了時まで菌の増殖を抑制したが、CTM では再増殖が認められた。*E. coli* において RIPM の生菌数の変動は CTM にやや劣ったが、MIC 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で薬剤の血中濃度はこれを充分上回るものであった。*H. influenzae* においては RIPM の MIC 値は $25 \mu\text{g/ml}$

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with RIPM-AC

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	B	386	13.4	13.8	7,900	1.0	27	17	125	6.9	0.5
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	B	450	14.1	28.9	15,800	0.5	13	20	134	10.6	0.6
	A	410	12.8	32.3	10,300	0.0	13	19	115	14.9	0.6
3	B	485	14.2	40.0	8,900	9.9	16	9	223	15.7	0.7
	A	406	12.6	30.5	6,700	1.0	16	9	147	15.9	0.7
4	B	359	12.0	20.9	7,200	1.3	15	16	215	19	0.8
	A	394	12.9	28.4	5,300	2.9	15	19	212	18	0.9
5	B	483	14.2	45.7	23,400	0.5	13	21	225	16.0	0.8
	A	487	14.5	47.8	8,900	4.5	13	20	208	19.0	0.6
6	B	405	12.3	23.3	8,600	1.0	20	20	82	19.3	0.8
	A	395	11.6	38.0	5,500	8.0	18	12	70	14.2	0.9
7	B	476	15.5	18.1	6,800	2.1	36	37	141	8.1	0.6
	A	476	15.3	24.3	8,100	0.5	58	45	150	9.9	0.6
8	B	451	11.1	29.9	13,700	0	15	12	158	16.7	0.9
	A	456	11.2	25.5	5,800	1.0	19	11	133	13.9	0.7
9	B	414	12.6	29.0	7,100	0.5	11	5	152	10.8	0.6
	A	422	13.0	30.0	11,800	0.5	8	5	138	11.4	0.7
10	B	480	15.9	31.7	10,200	0.5	23	17	112	13.0	0.9
	A	460	15.1	35.3	5,900	1.2	18	19	97	13.7	0.9
11	B	435	13.6	22.3	11,200	1.5	35	25	178	13.6	0.9
	A	431	13.3	31.7	4,700	2.0	17	16	147	15.6	0.9
12	B	385	12.2	31.8	9,600	5.0	11	13	77	10.6	0.7
	A	399	13.1	34.2	9,800	3.0	10	13	81	12.8	0.7
13	B	434	13.7	26.9	6,300	1.5	19	12	171	7.3	0.5
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	B	461	13.1	40.1	7,500	1.0	28	39	269	12.6	0.8
	A	477	13.4	44.8	9,300	0	—	—	—	—	—
15	B	482	13.2	35.7	9,300	0	22	17	134	9.4	0.7
	A	458	13.0	26.3	8,300	1.1	18	12	137	11.5	0.6
16	B	448	13.2	33.7	13,600	1.0	12	12	116	7.6	0.6
	A	464	13.4	46.2	8,100	1.5	17	14	147	11.5	0.7
17	B	427	12.7	42.4	25,000	4.0	19	22	287	18.1	1.1
	A	416	12.3	43.2	26,100	4.5	—	—	—	—	—
18	B	467	13.9	26.2	11,600	1.5	13	11	183	17.2	0.8
	A	414	12.6	32.0	11,800	1.5	13	11	157	15.4	0.7
19	B	500	15.8	21.4	14,600	1.0	23	24	94	13.9	1.3
	A	473	15.0	22.5	11,300	1.0	28	38	87	28.1	1.1
20	B	373	11.3	16.6	8,500	1.0	11	7	170	16.8	0.8
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

B : before A : after

mlと高値であったが、生菌数の変動はCTMとほぼ同様であった。以上、*in vitro* pharmacokinetic systemにより、RIPMはグラム陽性菌である*S. aureus*および*S. pneumoniae*においてはCTMより強い抗菌力を示し、グラム陰性菌である*E. coli*ではやや劣るが、*H. influenzae*においてはほぼ同等という、RIPMの特徴を良く反映した成績が得られた。

呼吸器感染症17例に対する本剤の臨床効果は、著効

2例、有効15例で、有効率は100%であり、良好な成績が得られた。

分離された5菌種7株の菌は、本剤投与後5株が消失した。存続した*S. aureus*が分離された症例に対する1日投与量は450mgであった。なお、*H. influenzae* 2株が消失した症例の1日投与量が600mgおよび900mgであったことを考慮すると、呼吸器感染症に対する本剤の投与量としては、1日600mgないし900mgが

望ましいと推察される。

安全性については、1例に薬疹が認められたが、本剤と同様のβ-ラクタム剤に既往歴があることが判明した1例及び投与開始2日目で基礎疾患が悪化し、経口投与不能となった1例の合計2例を解析対象から除外した。臨床検査成績では、GOTの上昇が1例に認められたが、以前にも同程度の変動があり、生理的変動と思われた。また、BUNの上昇が1例に認められたが、creatinineは改善しているため、感染、発熱などのため食事がとれず、一過性に上昇したものと思われた。よって、本剤投与とはいずれも関係ないらしいと判断した。その結果、本剤投与に起因する解析対象18例中の副作用および17例中の臨床検査値の異常変動は認められず、本剤の高い安全性が示唆された。

以上の基礎的および臨床的成績から、本剤は呼吸器感

染症に対し、有用な薬剤と思われる。

文 献

- 1) 熊澤浄一：第42回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。FC/TA-891，福岡，1994
- 2) 後藤 元，後藤美江子，岡 慎一，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
- 3) 立野政雄，杉山一郎，衣非 脩：Cefotiam-hexetil の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 36 (S-6)：180～202，1988
- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76～79，1981

Evaluation of the antibacterial activity of ritipenem acoxil using an *in vitro* pharmacokinetic system, and its clinical efficacy

Shinichi Oka, Mieko Goto, Mika Shinkai and Kaoru Shimada

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto, Yasuo Arai

Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

Takashi Inamatsu

Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

The antibacterial activity of ritipenem (RIPM), a metabolite of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem, was compared with that of cefotiam (CTM) using an *in vitro* pharmacokinetic system. The activity of RIPM was higher than that of CTM against *Staphylococcus aureus* 209P JC1 and *Streptococcus pneumoniae* IID553, but less than CTM against *Escherichia coli* NIHJ JC2 and as active as CTM against *Haemophilus influenzae* IID984. The clinical response was excellent in 2 cases, good in 15. The overall efficacy rate was 100%. Seven causative organisms were identified. One strain each of *S. pneumoniae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, and *Pseudomonas aeruginosa*, and 2 strains of *H. influenzae* were eradicated, while 1 strain each of *S. aureus* and *P. aeruginosa* persisted. No side effects or abnormal changes in laboratory findings attributable to RIPM-AC were observed.