

Ritipenem acoxil の基礎的および臨床的検討

大石 明・福田 潔・坂内通宏・青崎 登・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科*

濱本龍生・鳥飼勝隆

藤田保健衛生大学医学部感染症・リウマチ内科

新しい経口ペネム系抗生物質として開発された ritipenem acoxil の基礎的および臨床的検討を行い以下の知見を得た。

基礎的検討ではグラム陽性菌 {methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*} およびグラム陰性菌 (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus*) の計 16 菌種についての MIC を clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), sultamicillin (SBTPC), cefotiam (CTM), cefpodoxime (CPDX), ceftemam (CFTM), cefixime (CFIX), minocycline (MINO) の 7 種の対照薬と比較検討した。その結果グラム陽性菌に対しては非常に優れた抗菌力を示し、グラム陰性菌に対してもほぼ中等度に良好な MIC 値を示した。

臨床的検討では、効果判定可能な呼吸器感染症 17 例に、本剤を主として 1 日 600 mg 分 3 (1 日 300 mg 分 2, 1 日 450 mg 分 3 を各 1 例含む) で 3 日から 14 日間投与し、著効 3 例、有効 11 例、やや有効 1 例、無効 2 例 (有効率は 82.4%) であった。副作用、臨床検査値の異常変動は認められず、本剤は呼吸器感染症に対して、有用で、かつ安全に使用できる薬剤であることが示唆された。

Key words : ritipenem acoxil, 経口ペネム剤, MIC, 臨床試験

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) および田辺製薬株式会社において共同開発された新しい経口ペネム系抗生物質である。本剤は経口投与後、腸管より吸収されて活性本体である ritipenem (RIPM) として抗菌力を示すプロドラッグである。RIPM は各種 β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性菌、および *Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に好気性グラム陽性菌並びに嫌気性菌に対し優れた抗菌力を示す¹⁾。今回、我々は本剤の基礎的および臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus* のそれぞれ 20 株は国立霞ヶ浦病院における臨床分離株を用い、栄研化学株式会社戸田研究所感受性検査部にて RIPM および 7 種の対照薬である clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) sultamicillin (SBTPC), cefotiam (CTM), cefpodoxime (CPDX), ceftemam (CFTM), cefixime (CFIX), minocycline (MINO) について日本化学療法学会標準法・平板希釈法²⁾ に従って感受性測定を行った。

I. 抗 菌 力

1. 測定菌株および測定方法

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*,

II. 臨床的 検 討

1. 対象

平成 5 年 1 月から平成 5 年 12 月までに国立霞ヶ浦病院・内科、藤田保健衛生大学医学部・感染症・リウマチ内科を受診し、同意の得られた呼吸器感染症 20 例を対象とした。症例の内訳は急性咽頭炎 5 例、急性気管支炎

*茨城県土浦市下高津 2-7-14

4例, 慢性気管支炎3例, 気管支拡張症の二次感染3例, 肺炎3例, 気管支喘息の二次感染2例で, 外来10例, 入院9例, 外来から途中で入院となった1例であり, 感染症の重症度は軽症12例, 中等症7例, 重症1例であった。性別は男性12例, 女性8例で, 年齢は30から83歳(平均年齢60.2歳)であり, 65歳以上は12例であった。対象症例20例のうち, 除外規定に該当する重症感染症例1例(症例No. 16)および対象外疾患であるマイコプラズマ肺炎1例(症例No. 18), ウイルス感染と疑われた1例(症例No. 6)の計3例については有効性の評価対象外とした。

2. 方法

本剤を主として1日600mg分3(1日300mg分2, 1日450mg分3を各1例含む)で食後経口投与した。投与期間は3日から14日間であった。

3. 効果判定基準

臨床効果は発熱, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 咽頭痛などの自覚症状の改善の他, 胸部X線所見, 白血球数, CRP, ESRの検査値の推移, および細菌学的効果より総合的に判断し, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階または「判定不能」のいずれかに判定した。細菌学的効果は起炎菌の消失により, 「消失」, 「減少(一部消失)」, 「不変」, 「菌交代」の4段階または「不明」のいずれかに判定した。安全性については, 中枢神経症状, アレルギー症状, 消化器症状などに留意するとともに, 一般血液検査(赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数など), 肝機能検査(GOT, GPT, ALPなど), 腎機能検査(BUN, クレアチニンなど)および尿検査などの諸検査を本剤投与前, 投与後に実施し, 検討した。なお, 副作用, 臨床検

査値の異常変動が認められた場合は可能な限り追跡し, その推移を調査した。

Ⅲ. 結 果

1. 抗菌力

グラム陽性菌, グラム陰性菌に対する本剤および7種の対照薬のMIC range, MIC₅₀およびMIC₉₀をTable 1に示した。

グラム陽性菌については, MSSAでは本剤はMIC₉₀が0.20 μg/mlであり最も優れた抗菌力を示した。MRSAでは本剤とMINOが優れており, MIC₅₀はともに0.39 μg/ml, MIC₉₀はMINOの1.56 μg/mlに次ぎ, 3.13 μg/mlであった。*S. epidermidis*では本剤とCVA/AMPCが優れており, MIC₉₀はともに6.25 μg/mlであった。*E. faecalis*では本剤のMIC₉₀は6.25 μg/mlでありCVA/AMPC, SBTPCに次ぐ抗菌力を示した。*S. pyogenes*ではMINO以外の他の対照薬と同様に優れていた。*S. pneumoniae*では本剤はCVA/AMPC, SBTPC, CPDX, CFTMと同様, MIC₅₀およびMIC₉₀が≤0.05 μg/mlであり非常に優れた抗菌力を示した。

グラム陰性菌については*H. influenzae*では本剤のMIC₅₀は0.39 μg/ml, MIC₉₀は0.78 μg/mlでCFTM, CPDXに次ぐ成績でありCVA/AMPCとほぼ同等の抗菌力を示した。*M. catarrhalis*では本剤のMIC₅₀は0.39 μg/ml, MIC₉₀は0.78 μg/mlでCVA/AMPC, CFIX, SBTPCに次ぐ成績であり, MINOと同等でCTM, CFTMよりも優れた抗菌力を示した。*E. coli*ではCTMに次いでCPDX, CFTM, CFIXと同様, MIC₉₀が0.78 μg/mlと優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae*でもCPDX, CFIXに次いでCTM,

Table 1-1. Antibacterial activity of ritipenem and reference antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC (μg/ml) Inoculum size : 10 ⁶ cells/ml		
		range	50%	90%
MSSA (20)	Ritipenem	0.10~0.20	0.10	0.20
	Clavulanic acid/Amoxicillin	0.20~0.78	0.20	0.78
	Sultamicillin	0.20~1.56	0.39	1.56
	Cefotiam	0.78~1.56	0.78	1.56
	Cefpodoxime	1.56~3.13	3.13	3.13
	Cefteram	3.13~6.25	3.13	3.13
	Cefixime	6.25~12.5	12.5	12.5
	Minocycline	0.39~1.56	0.39	0.78
MRSA (20)	Ritipenem	0.20~100	0.39	3.13
	Clavulanic acid/Amoxicillin	0.20~25	12.5	25
	Sultamicillin	0.20~25	12.5	25
	Cefotiam	0.78~100	12.5	100
	Cefpodoxime	3.13~>100	>100	>100
	Cefteram	3.13~>100	100	>100
	Cefixime	12.5~>100	100	>100
	Minocycline	0.20~1.56	0.39	1.56

Table 1-2. Antibacterial activity of ritipenem and reference antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml		
		range	50%	90%
<i>S. epidermidis</i> (20)	Ritipenem	0.10~100	0.20	6.25
	Clavulanic acid/Amoxicillin	0.10~12.5	0.78	6.25
	Sultamicillin	0.39~25	3.13	25
	Cefotiam	0.78~>100	3.13	100
	Cefpodoxime	0.78~>100	12.5	>100
	Cefteram	0.78~>100	50	>100
	Cefixime	3.13~>100	>100	>100
	Minocycline	0.39~25	0.39	25
<i>E. faecalis</i> (20)	Ritipenem	0.78~12.5	3.13	6.25
	Clavulanic acid/Amoxicillin	0.20~6.25	0.78	0.78
	Sultamicillin	0.78~25	3.13	3.13
	Cefotiam	50 ~>100	100	>100
	Cefpodoxime	0.10~>100	>100	>100
	Cefteram	0.10~>100	>100	>100
	Cefixime	0.39~>100	>100	>100
	Minocycline	0.39~50	25	25
<i>S. pyogenes</i> (20)	Ritipenem	$\leq 0.05\sim 0.10$	≤ 0.05	0.10
	Clavulanic acid/Amoxicillin	$\leq 0.05\sim 0.10$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Sultamicillin	$\leq 0.05\sim 0.10$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefotiam	$\leq 0.05\sim 0.10$	≤ 0.05	0.10
	Cefpodoxime	$\leq 0.05\sim 0.10$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefteram	$\leq 0.05\sim 0.10$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefixime	$\leq 0.05\sim 0.20$	0.10	0.10
	Minocycline	0.10~25	0.20	12.5
<i>S. pneumoniae</i> (20)	Ritipenem	$\leq 0.05\sim 0.78$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Clavulanic acid/Amoxicillin	$\leq 0.05\sim 6.25$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Sultamicillin	$\leq 0.05\sim 12.5$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefotiam	$\leq 0.05\sim 6.25$	0.10	0.20
	Cefpodoxime	$\leq 0.05\sim 0.39$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefteram	$\leq 0.05\sim 0.39$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefixime	$\leq 0.05\sim 3.13$	0.10	0.39
	Minocycline	$\leq 0.05\sim 25$	3.13	12.5
<i>H. influenzae</i> (20)	Ritipenem	0.39~0.78	0.39	0.78
	Clavulanic acid/Amoxicillin	0.20~6.25	0.39	0.39
	Sultamicillin	0.20~12.5	0.39	1.56
	Cefotiam	0.39~50	0.78	0.78
	Cefpodoxime	$\leq 0.05\sim 3.13$	≤ 0.05	0.10
	Cefteram	$\leq 0.05\sim 12.5$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefixime	$\leq 0.05\sim 25$	≤ 0.05	0.78
	Minocycline	0.39~6.25	0.78	1.56
<i>M. catarrhalis</i> (20)	Ritipenem	0.10~0.78	0.39	0.78
	Clavulanic acid/Amoxicillin	$\leq 0.05\sim 0.20$	0.20	0.20
	Sultamicillin	$\leq 0.05\sim 0.39$	0.20	0.39
	Cefotiam	0.20~1.56	0.78	1.56
	Cefpodoxime	0.20~1.56	0.78	0.78
	Cefteram	0.10~1.56	0.78	1.56
	Cefixime	0.10~0.39	0.20	0.20
	Minocycline	0.20~0.78	0.39	0.78
<i>E. coli</i> (20)	Ritipenem	0.39~1.56	0.78	0.78
	Clavulanic acid/Amoxicillin	3.13~25	6.25	25
	Sultamicillin	1.56~100	6.25	50
	Cefotiam	0.10~0.78	0.20	0.39
	Cefpodoxime	0.20~1.56	0.78	0.78
	Cefteram	$\leq 0.05\sim 1.56$	0.39	0.78
	Cefixime	$\leq 0.05\sim 1.56$	0.39	0.78
	Minocycline	0.20~25	3.13	12.5

Table 1-3. Antibacterial activity of ritipenem and reference antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml		
		range	50%	90%
<i>K. pneumoniae</i> (20)	Ritipenem	0.78~1.56	0.78	0.78
	Clavulanic acid/Amoxicillin	1.56~12.5	3.13	6.25
	Sultamicillin	6.25~>100	12.5	25
	Cefotiam	0.20~1.56	0.39	0.78
	Cefpodoxime	≤ 0.05 ~0.78	0.10	0.39
	Cefteram	0.20~1.56	0.39	0.78
	Cefixime	≤ 0.05 ~0.39	0.10	0.39
	Minocycline	3.13~12.5	6.25	12.5
<i>P. mirabilis</i> (20)	Ritipenem	1.56~3.13	1.56	3.13
	Clavulanic acid/Amoxicillin	0.78~25	1.56	1.56
	Sultamicillin	1.56~100	3.13	6.25
	Cefotiam	0.39~0.78	0.39	0.78
	Cefpodoxime	≤ 0.05 ~0.20	≤ 0.05	0.10
	Cefteram	≤ 0.05 ~0.78	0.10	0.20
	Cefixime	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Minocycline	6.25~>100	50	>100
<i>P. vulgaris</i> (20)	Ritipenem	0.78~3.13	1.56	3.13
	Clavulanic acid/Amoxicillin	3.13~100	12.5	25
	Sultamicillin	3.13~25	12.5	25
	Cefotiam	0.39~>100	50	>100
	Cefpodoxime	≤ 0.05 ~3.13	0.39	1.56
	Cefteram	0.10~1.56	0.39	1.56
	Cefixime	≤ 0.05 ~0.20	≤ 0.05	0.20
	Minocycline	3.13~100	12.5	25
<i>E. cloacae</i> (20)	Ritipenem	0.78~50	3.13	6.25
	Clavulanic acid/Amoxicillin	6.25~100	100	100
	Sultamicillin	12.5~>100	50	>100
	Cefotiam	0.20~>100	0.78	>100
	Cefpodoxime	0.39~>100	3.13	>100
	Cefteram	≤ 0.05 ~>100	0.20	>100
	Cefixime	0.10~>100	1.56	>100
	Minocycline	1.56~>100	6.25	50
<i>S. marcescens</i> (20)	Ritipenem	1.56~>100	12.5	>100
	Clavulanic acid/Amoxicillin	25~>100	100	>100
	Sultamicillin	50~>100	>100	>100
	Cefotiam	3.13~>100	>100	>100
	Cefpodoxime	0.39~>100	>100	>100
	Cefteram	0.20~>100	>100	>100
	Cefixime	0.10~>100	100	>100
	Minocycline	0.78~>100	12.5	50
<i>C. freundii</i> (20)	Ritipenem	0.78~6.25	3.13	6.25
	Clavulanic acid/Amoxicillin	12.5~100	50	100
	Sultamicillin	12.5~>100	100	>100
	Cefotiam	0.39~>100	100	>100
	Cefpodoxime	1.56~>100	>100	>100
	Cefteram	0.20~>100	100	>100
	Cefixime	0.78~>100	>100	>100
	Minocycline	0.39~50	3.13	50
<i>A. calcoaceticus</i> (20)	Ritipenem	0.39~6.25	1.56	3.13
	Clavulanic acid/Amoxicillin	3.13~100	12.5	25
	Sultamicillin	1.56~50	3.13	12.5
	Cefotiam	25~>100	100	>100
	Cefpodoxime	3.13~>100	25	>100
	Cefteram	3.13~>100	50	>100
	Cefixime	3.13~>100	12.5	>100
	Minocycline	≤ 0.05 ~3.13	0.20	1.56

CFTM とともに MIC₉₀ が 0.78 μ g/ml と優れていた。*P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対する本剤の MIC₉₀ は 3.13 μ g/ml であり、他の対照薬と同様に優れていた。*E. cloacae* に対しては MIC₅₀ は 3.13 μ g/ml と CPDX と同等の抗菌力であり、MIC₉₀ は 6.25 μ g/ml と最も優れていた。*S. marcescens* に対しては本剤も他の対照薬と同様、良好な感受性を示さなかった。*C. freundii* では本剤は MIC₅₀ が 3.13 μ g/ml と MINO と同等の抗菌力であるが、MIC₉₀ では 6.25 μ g/ml と MINO より 3 管優れていた。*A. calcoaceticus* に対しては MIC₅₀ が、1.56 μ g/ml、MIC₉₀ が 3.13 μ g/ml といずれも MINO に次ぐ成績であった。

2. 臨床的検討

症例の一覧を Table 2 に、疾患別臨床効果一覧を Table 3 に示した。臨床効果は有効性の評価対象外を除く 17 例中、著効 3 例、有効 11 例、やや有効 1 例、無効 2 例であり、全体の有効率(著効および有効)は 82.4% (14/17) であった。

症例 1～5 は急性咽頭炎の症例である。症例 1, 2, 4 は、症状の消失、白血球数、白血球分画の正常化、CRP の陰性化などの理由により有効とした。症例 3 は、42 歳男性で微熱と咽頭痛が続き、CRP も 0.70 mg/dl から 3.01 mg/dl へと上昇したため無効とした。症例 5 は 68 歳の女性で、自覚症状が消失せず、ESR の悪化、CRP も明らかな改善が見られず、菌交代もあったため無効とした。

症例 6, 7 は、気管支喘息の二次感染の症例である。症例 7 は、咳嗽、喀痰の消失と CRP の陰性化より有効とした。症例 6 は 42 歳男性で CRP が投与前より陰性、また ESR も 1 mm/h であり、症状は改善したが、ウイルスによる感染が疑われたため対象外疾患として判定不能とした。

症例 8～11 は急性気管支炎の症例である。症例 8 は咳嗽の消失、喀痰の量と性状の軽減、白血球数の正常化、CRP の陰性化により有効とした。症例 9 は、解熱、喀痰性状の改善が 3 日後に見られ、CRP の陰性化、ESR も改善したため著効とした。症例 10 は、解熱、CRP の 8.80 mg/dl から 0.26 mg/dl への陰性化、ESR の 31 mm/h から 8 mm/h への改善、喀痰性状が明らかに改善したため著効とした。症例 11 は咳嗽、胸部ラ音は常時 (+) であるが、喀痰の消失、CRP が 3.70 mg/dl から 0.37 mg/dl へ陰性化したため有効とした。

症例 12～14 は、慢性気管支炎の急性増悪の症例である。症例 12 は解熱、咳嗽、喀痰量、性状の改善、白血球数の正常化、CRP の 8.50 mg/dl から <0.30 mg/dl への陰性化により有効とした。症例 13 は、咳嗽、喀痰の消失、白血球数の正常化、CRP の 8.20 mg/dl から <0.30 mg/dl への陰性化、ESR の 34 mm/h から 7

mm/h への改善により有効とした。また、細菌学的には *M. catarrhalis* から *K. pneumoniae* への菌交代が見られた。症例 14 は、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸部ラ音も消失したため有効とした。

症例 15～17 は、気管支拡張症の二次感染の症例である。症例 15 は、咳嗽、喀痰の消失、CRP の陰性化が 5 日後に認められたため有効とした。症例 16 は、基礎疾患に陳旧性肺結核症をもつ 78 歳の女性である。発症時 38.5℃の発熱ならびに膿性痰、しかも胸部 X 線上、両側に気管支拡張像が認められた重症例であり、本剤投与によるも効果不十分のため、投与 6 日後に中止とし、判定不能とした。症例 17 は臨床症状の改善、細菌学的効果についても起炎菌が消失したことより有効とした。

症例 18～20 は肺炎の症例である。症例 18 は、後日マイコプラズマ肺炎と診断されたことより対象外疾患となるため判定不能とした。症例 19 は胸部 X 線所見上での陰影の消失、白血球数の 22400 から 7700 への正常化、CRP の 20.91 mg/dl から 0.85 mg/dl への陰性化により著効とした。症例 20 は、自覚症状はやや改善し、解熱も認められたが、炎症所見の改善がやや弱かったため、やや有効とした。

細菌学的検討では 6 例から 8 株が分離された。起炎菌と思われる *H. influenzae* 2 株、*S. pneumoniae* 1 株は消失し、*K. oxytoca* 1 株は減少、*P. aeruginosa* 1 株は不変、*M. catarrhalis* 1 株については *K. pneumoniae* への菌交代が認められた。*K. pneumoniae* 2 株のうち 1 株は消失し、もう 1 株は *E. faecalis* への菌交代が認められた。菌消失率は 6/8 であった。

3. 安全性

今回、我々が検討した 20 例においては自他覚的副作用は全く認められなかった。また、投与前後での臨床検査値の推移表を Table 4 に示したが、薬剤との関連が疑われる異常変動は認められなかった。

IV. 考 察

RIPM-AC はプロドラッグ型の新規の骨格を有する経口ペネム系抗生物質で、その活性体である RIPM はグラム陽性菌、および緑膿菌を除くグラム陰性菌に広範囲な抗菌力を有し、特に *S. aureus*, *E. faecalis* 等の好気性グラム陽性菌や *Bacteroides fragilis* 等の嫌気性菌に対する抗菌力は、既存の経口抗生物質と比較し優れている¹⁾。

今回、我々の臨床分離保存株に対する抗菌力測定の結果においても、本剤の抗菌力は反映された。特に MSSA, MRSA に対する本剤の MIC₉₀ は、それぞれ 0.20 μ g/ml, 3.13 μ g/ml と他の対照薬と比較し、優れた抗菌力を示した。院内感染で問題となっている MRSA に対してもある程度の抗菌力を有する点では、

Table 2. Clinical summary of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age Sex B.W.	Diagnosis underlying disease and complication	Severity	Treatment			Sputum		B.T (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Isolated organisms	Effect		Side effects
				dose (mg×times)	duration (days)	total dose(g)	properly	volume						clinical	bacteriological	
1	59 F 65.9	acute pharyngitis fatty liver	moderate	150×2	3	0.9	— ↓ —	— ↓ —	9200 ↓ 8200	2.30 ↓ 0.37	37 ↓ 44	NF ↓ NT	good	unknown	none	
2	35 F 45.0	acute pharyngitis —	moderate	200×3	6	3.6	— ↓ —	— ↓ —	37.5 ↓ 36.8	6200 ↓ 3500	0.08 ↓ 0.00	14 ↓ 7	NF ↓ NF	good	unknown	none
3	42 M —	acute pharyngitis hematuria	moderate	200×3	6	3.6	— ↓ —	— ↓ —	37.2 ↓ 36.7	7700 ↓ 7200	0.70 ↓ 3.01	19 ↓ 31	NF ↓ NF	poor	unknown	none
4	52 M 78.0	acute pharyngitis diabetes mellitus, hypertension	moderate	200×3	7	4.2	— ↓ —	— ↓ —	38.0 ↓ NT	5700 ↓ NT	1.57 ↓ NT	76 ↓ NT	NF ↓ NT	good	unknown	none
5	68 F —	acute pharyngitis idiopathic interstitial pneumonia, benign nephrosclerosis, chronic gastritis	moderate	200×3	5	3.0	— ↓ —	— ↓ —	38.2 ↓ 35.3	9200 ↓ 9600	8.24 ↓ 7.59	14 ↓ 50	<i>K. pneumoniae</i> + ↓ <i>E. faecalis</i> 2+	poor	replaced	none
6	42 M —	bronchial asthma +infection bronchial asthma	moderate	200×3	7	4.2	PM ↓ —	+ ↓ —	37.0 ↓ 36.2	8700 ↓ 7800	0.00 ↓ 0.04	1 ↓ 1	NF ↓ NF	unknown	unknown	none
7	66 F 48.8	bronchial asthma +infection diabetes mellitus, hypertension	moderate	200×3	7	4.2	P ↓ —	+ ↓ —	35.0 ↓ —	8500 ↓ 9900	2.69 ↓ 0.08	17 ↓ 6	NF ↓ NF	good	unknown	none
8	38 F 55.0	acute bronchitis chronic nephritis, chronic gastritis	moderate	200×3	7	4.2	P ↓ M	+ ↓ +	36.2 ↓ 36.0	9500 ↓ 8300	0.65 ↓ 0.48	32 ↓ 21	NF ↓ NF	good	unknown	none
9	69 F 57.0	acute bronchitis bronchial asthma	mild	200×3	7	4.2	PM ↓ M	+ ↓ +	38.0 ↓ 35.8	5300 ↓ 9200	0.63 ↓ 0.17	26 ↓ 3	NF ↓ NF	excellent	unknown	none
10	79 M —	acute bronchitis pulmonary emphysema, bronchial asthma	mild	200×3	14	8.4	P ↓ PM	+ ↓ +	38.6 ↓ 36.3	6200 ↓ 9400	8.80 ↓ 0.26	31 ↓ 8	<i>K. oxytoca</i> 3+ ↓ <i>K. oxytoca</i> +	excellent	decreased	none
11	73 M 52.0	acute bronchitis interstitial pneumonia	mild	200×3	10	6.0	P ↓ —	+ ↓ —	35.6 ↓ 35.4	4800 ↓ 5800	3.70 ↓ 0.37	46 ↓ 15	NF ↓ NT	good	unknown	none
12	74 M 45.0	chronic bronchitis old pulmonary tbc, chronic hepatitis type C	moderate	150×3	7	3.15	PM ↓ M	+ ↓ +	37.4 ↓ 36.2	9800 ↓ 5300	8.50 ↓ <0.30	42 ↓ 30	NF ↓ NF	good	unknown	none
13	76 M 67.0	chronic bronchitis hypertension	moderate	200×3	9	5.4	PM ↓ —	+ ↓ —	37.8 ↓ 35.6	9700 ↓ 5300	8.20 ↓ <0.30	34 ↓ 7	<i>M. catarrhalis</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	good	replaced	none
14	83 M 43.0	chronic bronchitis pulmonary emphysema	mild	200×3	10	6.0	PM ↓ —	+ ↓ —	36.4 ↓ 35.8	5000 ↓ NT	0.85 ↓ NT	7 ↓ NT	NF ↓ NT	good	unknown	none
15	66 F —	bronchiectasis+ infection —	moderate	200×3	7	4.2	P ↓ —	+ ↓ —	36.5 ↓ 35.6	8200 ↓ 5200	1.10 ↓ 0.26	48 ↓ 33	<i>K. pneumoniae</i> 2+ <i>H. influenzae</i> 3+ ↓ (-)	good	eradicated	none
16	78 F —	bronchiectasis+ infection old pulmonary tbc	severe	200×3	7	4.2	P ↓ P	+ ↓ +	38.5 ↓ 36.6	8300 ↓ 9200	10.32 ↓ 4.14	NT ↓ NT	<i>E. faecalis</i> 3+ ↓ NT	unknown	unknown	none
17	74 M —	bronchiectasis + infection diabetes mellitus	moderate	200×3	10	6.0	PM ↓ M	+ ↓ +	36.4 ↓ 36.0	7500 ↓ 7100	0.23 ↓ 0.34	NT ↓ NT	<i>S. pneumoniae</i> 2+ <i>H. influenzae</i> 2+ ↓ (-)	good	eradicated	none
18	30 M 74.0	pneumonia —	mild	200×3	3	1.2	PM ↓ PM	+ ↓ +	39.5 ↓ 38.5	6500 ↓ 7700	4.57 ↓ 10.60	NT ↓ NT	NT ↓ NT	unknown	unknown	none
19	66 M 59.2	pneumonia —	mild	200×3	14	8.4	M ↓ —	+ ↓ —	37.0 ↓ 35.8	22400 ↓ 7700	20.91 ↓ 0.850	100 ↓ NT	NF ↓ <i>K. oxytoca</i> +	excellent	unknown	none
20	33 M 60.0	pneumonia pulmonary fibrosis	mild	200×3	8	4.8	PM ↓ PM	+ ↓ +	38.4 ↓ 36.4	13600 ↓ 7400	14.4 ↓ 2.0	115 ↓ 82	<i>P. aeruginosa</i> 3+ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 3+	fair	unchanged	none

* : unknown NF : normal flora NT : not tested B.W. : body weight (kg)

** : Fujita Health University School of Medicine

Sputum { P : purulent
PM : purulent-mucous
M : mucous

Table 3. Clinical effects of ritipenem acoxil

Diagnosis	No. of cases	Clinical effects					Efficacy rate
		excellent	good	fair	poor	unknown	
Acute pharyngitis	5		3		2		3/5
Acute bronchitis	4	2	2				4/4
Chronic bronchitis	3		3				3/3
Bronchiectasis+infection	3		2			1	2/2
Pneumonia	3	1		1		1	1/2
Bronchial asthma+infection	2		1			1	1/1
Total	20	3	11	1	2	3*	82.4%(14/17)

*excluded from efficacy rate

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with ritipenem acoxil

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Plats. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	457	14.1	42.6	9200	1	27.3	32	46	228	7	0.6
	A	470	14.2	43.8	8200	1	29.2	55	55	231	9	0.8
2	B	383	11.9	35.9	6200	0	26.1	19	10	120	9	0.7
	A	397	12.2	37.1	3500	3	26.3	21	13	128	12	0.7
3	B	470	14.3	42.2	7700	4	32.8	22	34	145	11	0.7
	A	458	13.9	40.4	7200	4	35.0	16	25	167	16	0.8
4	B	462	13.0	40.7	5700	2	48.0	22	45	204	12	1.1
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5	B	426	11.7	37.3	9200	5	33.1	27	14	194	43	1.8
	A	393	11.0	34.6	9600	3	44.0	33	16	241	52	2.0
6	B	481	14.4	44.5	8700	5	24.4	35	55	154	11	0.9
	A	478	14.3	44.2	7800	6	24.5	43	84	153	14	0.9
7	B	512	13.8	43.2	8500	0	36.3	14	18	231	10	0.5
	A	534	14.8	44.9	9900	0	37.5	14	18	237	12	0.5
8	B	459	13.2	40.5	9500	3	29.6	21	33	248	12	0.7
	A	452	13.0	40.2	8300	5	27.2	23	28	214	11	0.7
9	B	469	14.6	42.6	5300	2	26.2	26	22	180	27	0.7
	A	395	11.9	35.2	9200	2	22.6	29	29	116	10	0.4
10	B	466	14.4	41.3	6200	1	12.6	32	19	160	17	0.9
	A	390	12.0	34.9	9400	1	20.1	26	28	86	16	0.9
11	B	420	13.4	38.5	4800	0	8.5	17	22	233	26	0.8
	A	420	13.4	39.9	5800	0	11.5	18	23	173	25	0.6
12	B	473	15.0	44.0	9800	0	13.7	28	31	43	22	1.2
	A	443	14.0	42.0	5300	10	19.0	40	50	40	26	1.1
13	B	464	14.5	42.7	9700	5	32.4	24	20	48	11	0.9
	A	453	13.9	40.8	5300	4	34.0	17	23	45	13	0.9
14	B	483	15.1	45.0	5000	2	13.8	23	9	186	13	0.6
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15	B	402	11.7	36.5	8200	1	19.5	34	22	230	13	0.6
	A	405	12.0	37.2	5200	3	19.9	46	26	233	9	0.7
16	B	321	7.9	25.6	8300	2	35.2	16	7	205	10	0.6
	A	376	9.3	30.4	9200	3	43.2	18	8	220	13	0.6
17	B	459	14.1	40.5	7500	1	19.4	18	12	250	13	0.8
	A	449	14.2	40.7	7100	4	18.4	16	13	242	13	0.7
18	B	492	14.2	42.8	6500	0	15.8	26	32	137	15	1.0
	A	472	13.6	41.1	7700	3	22.2	39	47	123	10	0.9
19	B	449	14.0	40.7	22400	0	34.6	24	27	258	18	0.9
	A	463	15.0	43.7	7700	4	37.2	26	41	NT	17	0.8
20	B	431	11.9	36.5	13600	2	36.2	23	50	89	12	0.8
	A	462	13.0	39.1	7400	2	55.4	26	52	77	10	0.8

B : before A : after NT : not tested

临床上、使用価値が高い薬剤に位置できると思われる。*S. pyogenes* に対しては MIC_{90} で $0.10 \mu\text{g/ml}$ 、*S. pneumoniae* に対しては MIC_{90} が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と MINO 以外の他の対照薬と同様に優れた抗菌力を示した。さらに、本剤はペニシリン骨格に類似なことにより、従来セフェム系抗生物質で効力のなかった *E. faecalis* に対しても MIC_{90} が $6.25 \mu\text{g/ml}$ とある程度の抗菌力を示した。グラム陰性菌種のうち、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*E. cloacae*、*C. freundii*、*A. calcoaceticus* に対しては、本剤は対照薬と比較し、同等もしくは優れた成績を示した。また、*S. marcescens* に対しては、本剤は対照薬と同様に抗菌力は弱かった。以上、今回の検討における本剤の MIC_{50} 、 MIC_{90} の range は一部の菌を除き、同等あるいは1管と極めて狭く、耐性株の少ないこと、ならびに β -ラクタマーゼに安定であることを裏付けるものであった。また、今日の呼吸器感染症の主要な起炎菌として挙げられる *S. aureus*、*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* に対し、本剤は広範囲な抗菌活性を有していることが認められたことから、呼吸器感染症のエンピリック・セラピーに使用される一薬剤となりうる可能性があると思われる。

臨床的検討においては除外規定に該当する重症感染症例1例と対象外疾患の2例を除く評価可能な17症例中、14例が著効あるいは有効であり、有効率は82.4%と優れた成績であった。今回、検討を行ったのは代表的な6種の呼吸器疾患に対してであったが、有効以上をみ

ると、疾患別には急性咽頭炎5例中、有効3例、急性気管支炎4例中、著効2例、有効2例、慢性気管支炎3例中、有効3例、気管支拡張症の二次感染2例中、有効2例、肺炎2例中、著効1例、やや有効1例、気管支喘息の二次感染1例中、有効1例であり、各疾患に対して偏りなく優れた効果を示していた。このことは今回の基礎的検討結果を反映し、臨床においても呼吸器感染症に対して本剤が有用であることを示す結果であったと思われる。また、投与量をもて17症例中、15例で1日600mgであることから本用量で临床上、十分効果が期待できるものと思われる。

安全性に関しては、副作用、臨床検査値の異常変動は特に認められず、また、対象症例20例中、65歳以上の患者が12例いたことを考慮すると、本剤は既存の β -ラクタム剤同様、安全性が高いことが示唆された。既存の抗生物質に対して耐性を示す病原菌が増加している今日、新規の骨格を持ち広範囲な抗菌スペクトルを有しているという点から、また今回の検討結果より、本剤は軽症ないし中等症の呼吸器感染症に対し、安全に使用でき、かつ優れた有用性を期待できる薬剤であると思われた。

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) 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

Basic and clinical studies on ritipenem acoxil

Akira Ohishi, Kiyoshi Fukuda, Michihiro Sakauchi, Noboru Aosaki and Masataka Katsu
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital,
2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura, Ibaraki 300, Japan

Tatsuo Hamamoto and Katsutaka Torikai
Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine

We carried out basic and clinical studies on ritipenem acoxil, a new oral penem antibiotic, and obtained the following results.

The MICs of ritipenem acoxil (RIPM-AC) were compared with those of other tested antibiotics, clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), sultamicillin (SBTPC), cefotiam (CTM), cefpodoxime (CPDX), ceftaram (CFTM), cefixime (CFIX) and minocycline (MINO), in 320 clinical isolates of 16 species. Ritipenem showed stronger antibacterial activity against gram-positive bacteria.

In clinical studies, RIPM-AC was administered to 17 patients with respiratory infections. Clinical efficacy was excellent in 3, good in 11, fair in 1 and poor in 2 patients, an efficacy rate of 82.4%.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed.