

Ritipenem acoxilの基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・下野信行
三角博康・江口克彦・仁保喜之
九州大学医学部第一内科学教室、

医療技術短期大学部*

高木宏治
早良病院内科

新しく開発されたペネム系抗生物質の ritipenem acoxil (RIPM-AC) について基礎的、臨床的検討を行った。

RIPM-AC の活性体である ritipenem (RIPM) の臨床分離株に対する抗菌力を ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) および cefpodoxime (CPDX) を対照薬として、九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株 11 菌種 223 株について測定した。グラム陽性菌に対しては ABPC とほぼ同等で、セフェム系薬より優れていた。グラム陰性菌に対しては CPDX とほぼ同等で、その他の薬剤より優れていた。肺炎 6 例、気管支肺炎 1 例、気管支炎 3 例、気管支拡張症 1 例、肺化膿症 1 例の計 12 例に RIPM-AC を 450~600 mg/日、7~28 日間経口投与したところ、その臨床効果は著効 2 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効率は 83% であった。起炎菌として同定できた 6 株については、1 株消失、4 株減少、1 株不変であった。副作用として、食欲不振・嘔気・嘔吐が 1 例にみられ、臨床検査値異常として、好酸球増加、GPT 上昇が各 1 例にみられた。

Key words : ritipenem acoxil, 抗菌活性, 臨床評価

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は新しく開発されたペネム系経口抗生物質で、ペネム環上の 3 位に carbamoyloxymethyl 基が挿入された ritipenem (RIPM) の 2 位カルボン酸に acetoxymethyl 基を結合させることにより経口吸収を高めた prodrug である。RIPM-AC の活性本体である RIPM はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを有し、特に好気性グラム陽性菌ならびに嫌気性菌に対し、優れた抗菌力を示しており、各種の β -lactamase に安定である。また、臨床第 I 相試験により健康人に対する安全性が確かめられ、吸収・排泄にも問題がない¹⁾。そこで、我々は RIPM の臨床分離株に対する抗菌活性を測定するとともに、呼吸器感染症に対する RIPM-AC の臨床効果ならびに安全性について検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力測定

九州大学医学部第一内科入院患者由来の各種臨床分離株から、主として平成 3 年 2 月から平成 5 年 1 月までの間に分離された methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 27 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 27 株, *Enterococcus faecalis* 27 株, *Escherichia coli* 27 株, *Citrobacter freundii* 27 株,

Klebsiella pneumoniae 27 株, *Enterobacter cloacae* 14 株, *Enterobacter aerogenes* 13 株, *Proteus mirabilis* 9 株, *Proteus vulgaris* 18 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株について日本化学療法学会標準法²⁾ に準じて RIPM の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、同時に測定した ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL), cephalixin (CEX), cefpodoxime (CPDX) の MIC と比較検討した。なお、測定用培地として Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用い、接種菌液は感受性用ブイヨン (栄研) で 37°C、一夜培養したものを滅菌生理食塩液で 100 倍に希釈して用いた。

2. 臨床効果と安全性の検討

平成 4 年 11 月から平成 5 年 11 月までに九州大学第一内科および関連施設を受診した外来および入院患者のうちで、本試験へ参加の同意が得られた肺炎 6 例、気管支肺炎 1 例、気管支炎 3 例、気管支拡張症 1 例、肺化膿症 1 例の計 12 例に RIPM-AC を経口投与し、その臨床効果および安全性を検討した。

RIPM-AC の投与量は 1 回 150~200 mg を 1 日 3 回食後に内服させた。投与期間は原則として 3~14 日間としたが、ときに 28 日間まで延長した。また、他の抗菌薬の併用は行わないこととした。

臨床効果は、自他覚症状の推移、胸部 X 線像、起炎菌

*福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

の消長、白血球数、CRP、赤沈値などの臨床検査値の推移などにより判定した。すなわち、自覚症状の改善とともに起炎菌の消失、検査成績の正常化がみられたものを「有効」とし、特に1週間以内に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不十分のもの、および自覚症状の改善が十分でないものを「やや有効」、さらに自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を「菌消失」、「菌減少」、「菌不変」、「菌交代」の4段階で判定し、起炎菌が明らかでなく、菌の消長が明らかにできなかった場合は「不明」とした。なお、投与開始前の喀痰より起炎菌が明らかにできた症例で、投与後に喀痰の喀出がなく菌検索が実施できなかった場合は「菌消失」と判定した。

副作用に関しては、患者の訴えをよく聞き、臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査などを可能な限り定期的に実施し、その成績の推移を観察した。

II. 成 績

1. 臨床分離株に対する抗菌力

Table 1 に臨床分離株に対する RIPM, ABPC, CCL, CEX および CPDX の MIC 分布範囲, MIC₅₀, MIC₈₀ 値を示した。

1) グラム陽性球菌

MSSA に対する RIPM の MIC は非常に幅広く分布したが、MIC₅₀ および MIC₈₀ 値は $\leq 0.05, 0.39 \mu\text{g/ml}$ で、いずれの対照薬より3段階以上優れていた。MRSA に対する RIPM の MIC は $0.20 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ および MIC₈₀ 値は $6.25, > 100 \mu\text{g/ml}$ で、ABPC とほぼ同等の抗菌力であり、CCL, CEX および CPDX には無い抗菌力を示した。*E. faecalis* に対する RIPM の MIC は $3.13 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ および MIC₈₀ 値は $12.5, 25 \mu\text{g/ml}$ で、ABPC より3段階劣るものの、CCL, CEX および CPDX には無い抗菌力を示した。

2) グラム陰性桿菌

E. coli に対する RIPM の MIC は $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ および MIC₈₀ 値はともに $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、CPDX より1~2段階劣るものの、ABPC, CCL および CEX より優れていた。*C. freundii* に対する RIPM の MIC は $1.56 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₈₀ 値はともに $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、CPDX より1~2段階劣るものの、ABPC, CCL および CEX より2段階以上優れていた。*K. pneumoniae* に対する RIPM の MIC は $1.56 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₈₀ 値は $1.56, 12.5 \mu\text{g/ml}$ で、CPDX より3~5段階劣るものの、CCL および CEX とほぼ同

等、ABPC より3~5段階優れていた。*E. cloacae* に対する RIPM の MIC は $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ および MIC₈₀ 値は $12.5, 25 \mu\text{g/ml}$ で、CPDX より耐性株が少なく、ABPC, CCL および CEX には無い抗菌力を示した。*E. aerogenes* に対する RIPM の MIC は $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ および MIC₈₀ 値は $6.25, 12.5 \mu\text{g/ml}$ で、MIC₅₀ 値で CPDX より4段階劣るものの、CCL, ABPC および CEX より2~3段階優れていた。なお、MIC₈₀ 値では CPDX が $100 \mu\text{g/ml}$, ABPC, CCL および CEX は $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。*P. mirabilis* および *P. vulgaris* に対する RIPM の MIC は、いずれも $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₈₀ 値はともに $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、CPDX より4~5段階劣るものの、ABPC, CCL および CEX より優れていた。*P. aeruginosa* に対しては、いずれの薬剤も抗菌力を示さなかった。

2. 臨床効果と安全性の検討

Table 2 に RIPM-AC を投与した12例の臨床的背景ならびに RIPM-AC 投与成績を示した。

症例は39歳から85歳までの男性8名、女性4名で、平均年齢は70.7歳であった。また何らかの基礎疾患を有するものが多かった。RIPM-AC の1回投与量は150 mg が2例、200 mg が10例で、1日3回の食後投与であり、1日投与量は600 mg が多かった。また、RIPM-AC 投与期間は7~28日間であったが、大部分が7~14日間であった。

RIPM-AC の臨床効果を疾患別にみると、肺炎6例では、著効1例、有効5例で、気管支肺炎の1例が無効であった。この症例は、前薬に cefpodoxime proxetil が投与されていた症例で、喀痰からの起炎菌である *E. coli* が消失せず無効のため、RIPM-AC の1回150 mg、1日3回投与に切り替えた。しかし、咳嗽、喀痰が不変で、肺陰影の改善が認められず、*E. coli* も除菌されなかったため無効と判定した。急性気管支炎2例では、有効1例、やや有効1例、慢性気管支炎の急性増悪1例は著効であった。急性気管支炎患者のやや有効の1例は、咳嗽、喀痰の減少、WBC の改善はみられたが、咽頭痛が不変のため患者本人としての有効感が少なかった症例で、起炎菌は不明であった。また、気管支拡張症1例は有効、肺化膿症1例は有効であった。肺化膿症の1例は、基礎疾患に肺癌を有し、慢性気管支炎を合併する症例で、全身倦怠感、咳嗽、喀痰の増悪および CRP 12.3 mg/dl のため sparfloxacin (SPFX) を投与したが無効のため、RIPM-AC の1回200 mg、1日3回投与に切り替えた。投与5日後より咳嗽、喀痰の改善がみられ、CRP も 13.8 mg/dl から 6.4 mg/dl へと改善したため有効と判定した。なお、投与前の喀痰からは常在菌のみ検出され、投与中には *E. cloacae* が一時的に検

Table 1. Antimicrobial activity of ritipenem, ampicillin, cefaclor, cephalixin and cefpodoxime

| Organism (No. of strains) | Drug | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|---|-------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
| | | range | MIC ₅₀ | MIC ₈₀ |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (27) | ritipenem | $\leq 0.05 \sim >100$ | ≤ 0.05 | 0.39 |
| | ampicillin | 0.10 \sim 25 | 1.56 | 3.13 |
| | cefaclor | 1.56 \sim 100 | 3.13 | 3.13 |
| | cephalexin | 1.56 \sim >100 | 3.13 | 6.25 |
| | cefpodoxime | 1.56 \sim >100 | 3.13 | 3.13 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (27) | ritipenem | 0.20 \sim >100 | 6.25 | >100 |
| | ampicillin | 0.20 \sim 50 | 12.5 | 50 |
| | cefaclor | 3.13 \sim >100 | 100 | >100 |
| | cephalexin | 6.25 \sim >100 | 100 | >100 |
| | cefpodoxime | 3.13 \sim >100 | >100 | >100 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (27) | ritipenem | 3.13 \sim >100 | 12.5 | 25 |
| | ampicillin | 0.39 \sim 50 | 1.56 | 3.13 |
| | cefaclor | 50 \sim >100 | 100 | >100 |
| | cephalexin | 100 \sim >100 | >100 | >100 |
| | cefpodoxime | 1.56 \sim >100 | >100 | >100 |
| <i>Escherichia coli</i> (27) | ritipenem | 0.78 \sim 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| | ampicillin | 0.78 \sim >100 | 3.13 | >100 |
| | cefaclor | 0.78 \sim >100 | 3.13 | 6.25 |
| | cephalexin | 3.13 \sim >100 | 6.25 | 25 |
| | cefpodoxime | $\leq 0.05 \sim$ >100 | 0.39 | 0.78 |
| <i>Citrobacter freundii</i> (27) | ritipenem | 1.56 \sim 100 | 6.25 | 6.25 |
| | ampicillin | 6.25 \sim >100 | 50 | >100 |
| | cefaclor | 1.56 \sim >100 | 25 | 100 |
| | cephalexin | 6.25 \sim >100 | 50 | >100 |
| | cefpodoxime | 0.20 \sim >100 | 1.56 | 3.13 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (27) | ritipenem | 1.56 \sim >100 | 1.56 | 12.5 |
| | ampicillin | 12.5 \sim >100 | 50 | 100 |
| | cefaclor | 0.78 \sim >100 | 1.56 | 3.13 |
| | cephalexin | 3.13 \sim >100 | 6.25 | 12.5 |
| | cefpodoxime | $\leq 0.05 \sim$ >100 | 0.20 | 0.39 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (14) | ritipenem | 3.13 \sim 25 | 12.5 | 25 |
| | ampicillin | 6.25 \sim >100 | >100 | >100 |
| | cefaclor | 12.5 \sim >100 | >100 | >100 |
| | cephalexin | 25 \sim >100 | >100 | >100 |
| | cefpodoxime | 0.78 \sim >100 | 3.13 | >100 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> (13) | ritipenem | 3.13 \sim 12.5 | 6.25 | 12.5 |
| | ampicillin | 12.5 \sim >100 | 50 | >100 |
| | cefaclor | 12.5 \sim >100 | 25 | >100 |
| | cephalexin | 25 \sim >100 | 50 | >100 |
| | cefpodoxime | 0.39 \sim >100 | 0.39 | 100 |
| <i>Proteus mirabilis</i> (9) | ritipenem | 3.13 \sim 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| | ampicillin | 0.39 \sim >100 | 6.25 | >100 |
| | cefaclor | 3.13 \sim >100 | >100 | >100 |
| | cephalexin | 12.5 \sim >100 | 50 | 100 |
| | cefpodoxime | 0.10 \sim 3.13 | 0.20 | 0.39 |
| <i>Proteus vulgaris</i> (18) | ritipenem | 3.13 \sim 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| | ampicillin | 0.39 \sim 100 | 50 | 100 |
| | cefaclor | 1.56 \sim >100 | >100 | >100 |
| | cephalexin | 12.5 \sim >100 | >100 | >100 |
| | cefpodoxime | $\leq 0.05 \sim$ 1.56 | 0.20 | 0.39 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27) | ritipenem | 50 \sim >100 | >100 | >100 |
| | ampicillin | 50 \sim >100 | >100 | >100 |
| | cefaclor | $>100 \sim$ >100 | >100 | >100 |
| | cephalexin | $>100 \sim$ >100 | >100 | >100 |
| | cefpodoxime | 100 \sim >100 | >100 | >100 |

Table 2. Clinical results of cases treated with ritipenem acoxil

| Case No | Age | Sex | Diagnosis | Underlying disease | Causative organism* | Dose of ritipenem acoxil (mg×days) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effects |
|---------|-----|-----|---|--|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------|--------------|
| 1 | 80 | M | pneumonia | disorder of liver function | <i>K. oxytoca</i> | 200×3×7 | excellent | decreased | — |
| 2 | 85 | M | pneumonia | chronic hepatitis, old pulmonary tuberculosis | normal flora | 200×3×13 | good | unknown | — |
| 3 | 85 | M | pneumonia | hypertension | <i>S. aureus</i> (0.05) | 200×3×14 | good | eradicated | — |
| 4 | 63 | M | pneumonia | bronchial asthma | normal flora | 200×3×11 | good | unknown | — |
| 5 | 60 | F | pneumonia | bronchial asthma | normal flora | 200×3×7 | good | unknown | — |
| 6 | 39 | F | pneumonia | — | <i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025) | 200×3×8 | good | decreased | — |
| 7 | 71 | M | bronchopneumonia | bronchiectasis ischemic heart disease, diabetes mellitus | <i>E. coli</i> | 150×3×21 | poor | unchanged | — |
| 8 | 69 | F | acute bronchitis | Behçet's disease | normal flora | 150×3×7 | fair | unknown | dyspepsia |
| 9 | 84 | M | acute bronchitis | cerebral infarction, hypertension | <i>P. aeruginosa</i> (100) | 200×3×14 | good | decreased | — |
| 10 | 71 | F | acute exacerbation of chronic bronchitis | — | <i>S. pneumoniae</i> (0.05) | 200×3×9 | excellent | decreased | — |
| 11 | 77 | M | bronchiectasis | — | normal flora | 200×3×10 | good | unknown | — |
| 12 | 64 | M | lung abscess, acute exacerbation of chronic bronchitis | lung cancer | normal flora | 200×3×28 | good | unknown | — |

* (): MIC of ritipenem (Inoculum size: 10^8 CFU/ml)

出されたが、細菌学的効果は判定不能とした。そこで、呼吸器感染症 12 例に対する有効率は 83.3%であった。

細菌学的効果は、起炎菌として特定され経過の追えた *Streptococcus pneumoniae* 2 株、*S. aureus* 1 株、*E. coli* 1 株、*Klebsiella oxytoca* 1 株および *P. aeruginosa* 1 株の 6 株中、肺炎の *S. aureus* 1 株が除菌され、*K. oxytoca* 1 株および *S. pneumoniae* 1 株が減少、急性気管支炎の *P. aeruginosa* 1 株および慢性気管支炎の急性増悪の *S. pneumoniae* 1 株が減少、気管支肺炎の *E. coli* 1 株が不変であった。これらの起炎菌のうち MIC 測定可能であった 4 株についてみると、除菌された *S. aureus* は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、減少にとどまった *S. pneumoniae* は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ および $0.05 \mu\text{g/ml}$ と小さい MIC 値であったが、*P. aeruginosa* は $100 \mu\text{g/ml}$ であった。

副作用としては腹部膨満感・食欲不振・嘔気・嘔吐といった消化器症状が 1 例にみられ、その出現頻度は 8.3%であったが、程度は中等度で処置は必要なかった。

Table 3 に全症例の RIPM-AC 投与前後の臨床検査値を示した。臨床検査値の異常変動として、1 例に好酸球の増加、1 例に GPT の上昇がみられた。他の症例の変動に関しては、いずれも基礎疾患または合併症による変動範囲内であり、RIPM-AC との関連性は認めなかった。

III. 考 察

RIPM-AC は 1982 年にファルミタリア カルロエルバ社 (現 ファルマシア社) 研究陣により合成され、世界で初めて臨床応用されたペネム系の経口抗生物質である。本剤は経口投与後、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、活性体 RIPM として抗菌力を発揮する prodrug である。また、新しいタイプの β -lactam 剤で、各種の β -lactamase に安定であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを有し、特に好気性グラム陽性菌ならびに嫌気性菌に対し、優れた抗菌力を有していると報告されている¹⁾。本剤

Table 3. Laboratory findings of cases treated with ritipenem acoxil

| No. | Hemanalysis | | | | | | | ESR (mm/h) | CRP (mg/dl) | Liver function | | | Renal function | | | | |
|-----|--|--------------|-----------|----------------------------|-------------|-------------|--|---------------|----------------|----------------|--------------|--------------|----------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
| | RBC (10 ⁴ /mm ³) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | Neu. (%) | Eos. (%) | Plats (10 ⁴ /mm ³) | | | GOT (U/L) | GPT (U/L) | ALP (U/L) | BUN (mg/dl) | Cr (mg/dl) | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Cl (mEq/L) |
| 1 | 331 | 11.6 | 38.4 | 6700 | 34 | 2 | 13.4 | 75 | 4.2 | 65 | 42 | 7.9* | 16.1 | 1.4 | 144 | 4.3 | 106 |
| | 311 | 11.5 | 34.4 | 4300 | 26 | 9 | 23.2 | 57 | 0.1 | 106 | 84 | 10.1* | 16.7 | 1.4 | 143 | 4.4 | 107 |
| 2 | 282 | 9.4 | 29.4 | 1400 | | | 9.0 | 40 | 3.0 | 53 | 25 | 6.2* | 28.0 | 1.3 | 139 | 4.1 | 101 |
| | 417 | 13.9 | 44.1 | 3800 | | | 17.6 | 12 | 0.6 | 73 | 47 | | 28.4 | 1.5 | 139 | 4.0 | 97 |
| 3 | 359 | 11.5 | 36.1 | 5900 | 81 | 0 | 18.0 | 93 | 21.9 | 17 | 11 | 5.5* | 35.5 | 1.3 | 142 | 4.1 | 103 |
| | 390 | 12.4 | 39.8 | 3900 | 62 | 3 | 37.8 | 48 | 0.2 | 29 | 21 | 5.7* | 29.6 | 1.2 | 141 | 5.3 | 99 |
| 4 | 559 | 16.0 | 52.4 | 22500 | 83 | 0 | 35.4 | 20 | 11.4 | 10 | 5 | 7.9* | 17.9 | 1.1 | 141 | 3.9 | 101 |
| | 543 | 16.0 | 49.5 | 7800 | 58 | 1 | 44.7 | 12 | 0.1 | 20 | 21 | 7.5* | 14.5 | 1.2 | 141 | 4.3 | 102 |
| 5 | 474 | 14.8 | 46.1 | 19000 | 86 | 0 | 37.4 | 40 | 3.9 | 11 | 10 | 4.6* | 11.2 | 0.8 | 139 | 3.7 | 103 |
| | 429 | 13.7 | 41.0 | 6500 | 62 | 1 | 42.6 | 25 | 0.3 | 10 | 6 | 5.6* | 12.3 | 0.9 | 140 | 4.6 | 101 |
| 6 | 462 | 15.0 | 46.6 | 10400 | 66 | 0 | 27.1 | 10 | 0.6 | 10 | 5 | 5.9* | 8.0 | 0.7 | 141 | 4.4 | 106 |
| | 463 | 14.7 | 47.0 | 6000 | 41 | 5 | 33.5 | 5 | 0.1 | 20 | 17 | 6.2* | 11.0 | 0.7 | 142 | 4.4 | 102 |
| 7 | 455 | 14.7 | 40.0 | 6900 | 77 | 5 | 14.5 | 14 | 0.4 | 21 | 21 | 155 | 16 | 0.8 | 139 | 4.3 | 96 |
| | 478 | 15.3 | 42.3 | 8300 | | | 16.6 | 13 | | 28 | 30 | 148 | 18 | 0.8 | 141 | 4.3 | 98 |
| 8 | 508 | 15.2 | 44.2 | 10300 | 58 | 0 | 21.5 | 4 | 0.3 | 50 | 33 | 259 | 13 | 0.8 | 147 | 4.2 | 107 |
| | 494 | 14.8 | 43.1 | 8100 | 63 | 0 | 20.8 | 4 | 0.3 | 48 | 34 | 276 | 12 | 0.9 | 148 | 4.6 | 109 |
| 9 | 410 | 12.8 | 41.3 | 14900 | 83 | 1 | 21.1 | 15 | 7.7 | 24 | 15 | 6.8* | 32.5 | 1.6 | 144 | 3.7 | 103 |
| | 344 | 11.0 | 33.4 | 6200 | 66 | 5 | 33.0 | 26 | 0.3 | 34 | 51 | 6.4* | 30.7 | 1.5 | 142 | 4.6 | 103 |
| 10 | 409 | 12.3 | 40.3 | 12300 | 71 | 0 | 12.7 | 36 | 5.6 | 23 | 11 | 8.2* | 12.2 | 0.7 | 144 | 4.3 | 102 |
| | 444 | 13.4 | 43.8 | 6800 | 34 | 2 | 26.0 | 20 | 0.1 | 46 | 33 | 8.0* | 16.9 | 0.7 | 141 | 4.6 | 100 |
| 11 | 423 | 10.2 | 38.9 | 8000 | 60 | 2 | 60.8 | 92 | 7.7 | 12 | 3 | 4.0* | 9.7 | 0.8 | 141 | 3.8 | 103 |
| | 394 | 10.7 | 36.1 | 6500 | 31 | 4 | 22.7 | 50 | 0.1 | 30 | 21 | 4.2* | 15.9 | 1.0 | 142 | 5.0 | 104 |
| 12 | 381 | 10.1 | 32.8 | 9800 | 79 | 0 | 46.4 | 95 | 13.8 | 18 | 13 | 8.6* | 21.7 | 1.1 | 140 | 4.6 | 100 |
| | 376 | 9.8 | 34.1 | 6900 | 73 | 1 | 43.9 | 122 | 6.4 | 14 | 10 | 8.1* | 17.7 | 1.1 | 141 | 4.4 | 102 |

* King-Armstrong Unit

は、腸管からの吸収および組織への移行性は良好で、健康人に RIPM-AC の 500 mg を食後服用したときの Cmax は 3.53 μ g/ml, T_{1/2} 0.93 h, AUC_{0-24h} 7.41 μ g·h/ml で、また累積尿中排泄率は 17.6% と低率であった¹⁾。

RIPM の抗菌活性に関しては、我々が今回行った臨床分離株に対する成績から、グラム陽性菌では、MSSA には MIC₉₀ 値が 0.39 μ g/ml と優れた抗菌力が認められ、MRSA や *E. faecalis* に対しては、対照薬の ABPC とほぼ同等の抗菌力を示した。また、グラム陰性菌に対しても、*E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. に対しては CPDX よりやや劣るものの、他の対照薬より数段優れた抗菌力を示し、特に *Enterobacter* spp. では他の対照薬に比べ高度耐性株が少なかった。しかし、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は他の対照薬と同様に認められなかった。

今回我々が検討し得なかった菌種のうち、呼吸器感染症で問題となる臨床分離株に対する RIPM の MIC₉₀ 値は、*S. pneumoniae* 0.05 μ g/ml, *Streptococcus pyogenes* 0.10 μ g/ml, *Haemophilus influenzae* 0.78 μ g/ml, *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* 0.20 μ g/

ml と報告されており¹⁾, *P. aeruginosa* を除くこれらの菌種による呼吸器感染症に対して、本剤は十分な臨床効果を発揮することが期待される。

そこで、我々は呼吸器感染症患者 12 例に対し、RIPM-AC 1 回 150~200 mg の 1 日 3 回投与を行って臨床効果を検討した。その臨床効果は、著効 2 例、有効 8 例で、有効率は 83.3% と十分満足できる成績であった。特に、やや有効および無効例についてはその臨床経過を詳述したが、他剤無効例や起炎菌不明例であった。また、肺化膿症では本剤が有効で、ニューキノロン系薬の SPFX が無効であった症例で、*Bacteroides* 属などの嫌気性菌によることも考えられ、RIPM の *B. fragilis* に対する MIC₉₀ 値は 0.05 μ g/ml との報告もあり¹⁾, 嫌気性菌に対する本剤の優れた抗菌力が臨床効果に反映された可能性も考えられる。全国集計での呼吸器感染症の有効率は 80.2% と報告されており、我々とほぼ同等の成績が得られている。特に慢性下気道感染症で 75.4% の有効率が得られているのは注目に値する¹⁾。

細菌学的効果については、起炎菌として同定できた 6 株のうち、*S. aureus* 1 株が菌消失、*S. pneumoniae* 2 株、*K. oxytoca* 1 株および *P. aeruginosa* 1 株の 4 株

が菌減少, *E. coli* 1株が菌不変であった。また, これらの起炎菌のうち MIC 測定可能であった 4 株についてみると, *S. aureus* は 0.05 μ g/ml, *S. pneumoniae* の 2 株は \leq 0.025 μ g/ml および 0.05 μ g/ml といずれも小さい MIC 値であり, 菌減少にとどまった原因は喀痰移行が不十分であるのか, 基礎疾患による気管支変化に起因するものかであろう。なお, *P. aeruginosa* は 100 μ g/ml であったが, 症状の改善とともに菌減少した。

副作用としては, 1 例 (8.3%) に消化器症状が出現したが, 重篤なものではなく, 特に処置なく継続投与可能な程度であった。臨床検査値の異常変動として, 1 例 (8.3%) に好酸球の増加, 他の 1 例 (8.3%) に GPT の上昇がみられたのみであった。全国集計での副作用出現率は 1960 例中 75 例, 3.8% と低率であり, 消化器症状がその主なものであった。また, 臨床検査値異常変動の

出現率のうち我々の臨床検討で認められた GPT 上昇は 2.6%, 好酸球増加は 1.0% であった¹⁾。これらは従来の β -lactam 系経口抗生物質での発現頻度とほぼ同程度であり, 安全性に特に問題はないと思われるが, さらに症例を積み重ねていく必要がある。

以上の基礎的・臨床的検討成績により, RIPM-AC は呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤であると考えられる。

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) 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

Laboratory and clinical studies on ritipenem acoxil

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Nobuyuki Shimono,
Hiroyasu Misumi, Katsuhiko Eguchi and Yoshiyuki Niho
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
and School of Health Sciences, Kyushu University
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812 Japan

Koji Takaki

Department of Internal Medicine, Sawara Hospital
2-2-50, Meinohama, Nishi-ku, Fukuoka, 819 Japan

We performed laboratory and clinical studies on ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic, with the following results.

1. Antimicrobial activity

Minimal inhibitory concentrations (MIC) of ritipenem (RIPM) were measured for 223 clinical isolates of 11 species, and its antimicrobial activity was compared with ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL), cephalexin (CEX) and cefpodoxime (CPDX). The MIC values of RIPM against gram-positive cocci were equal to those of ABPC, and superior to those of CCL, CEX and CPDX. In contrast, those of RIPM against gram-negative bacteria were superior to those of ABPC, CCL and CEX, but inferior to those of CPDX.

2. Clinical efficacy

The clinical efficacy of RIPM-AC was evaluated in 12 patients: 6 with pneumonia, 1 with bronchopneumonia, 3 with bronchitis, 1 with bronchiectasis and 1 with lung abscess. The patients were given a daily dose of 450~600 mg for 7~28 days. The clinical response was excellent in 2 cases, good in 8, fair in 1, and poor in 1, the efficacy rate being 83.3%. Bacterial strains were eradicated in 1 case, decreased in 4 and unchanged in 1 by treatment with RIPM-AC. As adverse reactions, dyspepsia and eosinophilia and elevation of GPT were observed in one case each.