

Ritipenem acoxil の基礎的ならびに臨床的検討

小川和彦・大野秀明・柳原克紀・山本善裕

宮本潤子・川村純生・大坪孝和・平 和茂

朝野和典・古賀宏延・河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部第二内科*

松田淳一・伊折文秋・賀来満夫

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室

井上祐一・岩本雅典・坂本 晃・堀 博之

長崎大学医学部第二内科関連施設

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) についての基礎的ならびに臨床的検討を行い、以下の結果を得たので報告する。

RIPM-AC はプロドラッグであり、経口投与後腸管より吸収され、エステラーゼにより分解されて活性本体である ritipenem (RIPM) となる。

1) 抗菌力：臨床分離株 17 菌種 515 株に対する RIPM の最小発育阻止濃度を測定し、他の薬剤 (IPM, CCL, CFIX, CFTM, CTM) と比較検討した。その結果本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、良好な抗菌活性が認められた。

2) 臨床的検討：呼吸器感染症患者 15 例に本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。総合臨床効果は 15 例中、著効 2 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 2 例、判定不能 1 例で、有効率は 78.6% であった。副作用としては下痢が 1 例に認められ、臨床検査値異常としては好酸球增多が 1 例、血小板增多が 1 例に認められた。しかしこれらの異常はいずれも軽度であり、本剤投与終了後、速やかに改善し、本剤の安全性が確認された。

Key words : ritipenem acoxil, 抗菌力, 呼吸器感染症

ペネム系抗菌薬は近年開発が盛んになった新しい系統の薬剤であり、強力な抗菌作用とグラム陽性菌から陰性菌におよぶ幅広い抗菌スペクトルが特徴である¹⁾。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）と田辺製薬株式会社との共同開発によるペネム系の新規経口抗菌薬で、外来患者などに対する投薬に際して有用性が期待される薬剤である。今回我々は本剤に対する基礎的検討として、各種細菌に対する本剤の *in vitro* の抗菌力を測定すると共に、臨床的検討として呼吸器感染症患者 15 例に本剤を投与し、その臨床的効果ならびに副作用について検討した。

I. 材料および方法

1. 抗菌力

長崎大学医学部付属病院検査部細菌室において各種臨床材料より分離された、グラム陽性菌 5 菌種 189 株 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 32 株, methicillin-resistant *Staphy-*

lococcus aureus (MRSA) 32 株, *Staphylococcus epidermidis* 32 株, *Streptococcus pyogenes* 30 株, *Streptococcus pneumoniae* 31 株, *Enterococcus faecalis* 32 株), およびグラム陰性菌 11 菌種 326 株 (*Escherichia coli* 32 株, *Citrobacter freundii* 31 株, *Klebsiella pneumoniae* 32 株, *Enterobacter cloacae* 32 株, *Proteus mirabilis* 18 株, *Proteus vulgaris* 22 株, *Morganella morganii* 32 株, *Pseudomonas aeruginosa* 32 株, *Acinetobacter anitratus* 32 株, *Haemophilus influenzae* 31 株, *Moraxella catarrhalis* 32 株) を用いて ritipenem および他 5 薬剤 [imipenem (IPM), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftazidime (CFTM), cefotiam (CTM)] の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し比較検討した。MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたミクロブイヨン希釈法を採用し、摂取菌量は 10⁵ CFU/ml となるように調整した。なお本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法との間には極めて良好な相関性が認められている²⁾。

2. 臨床的検討

*長崎県長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号

長崎大学医学部第二内科およびその関連施設を、平成2年10月から平成6年1月までの期間に受診した呼吸器感染症患者で、同意の得られた15例（男性9例、女性6例）を対象とした。症例の内訳は、慢性気管支炎9例、肺炎6例であった。投与方法は1日600 mg～1500 mgを分3で内服し、投与期間は6～15日、総投与量は7.2～16.8 gであった。臨床効果の判定は、本剤投与前後における、咳嗽や発熱等の自他覚症状、白血球数、

CRP、血沈、胸部X線等の検査所見を参考として、総合的に著効（excellent）、有効（good）、やや有効（fair）、無効（poor）の4段階にて判定した。

II. 成 績

1. 抗菌力

各種細菌に対する本剤および他5薬剤の抗菌活性の成績をMIC域、 MIC_{50} および MIC_{90} 値でTable 1に示し

Table 1-1. MICs of ritipenem and other β -lactams against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
		range	MIC_{50}	MIC_{90}
<i>S. aureus</i> [MSSA] (32)	ritipenem	0.12～1	0.25	0.5
	imipenem	≤ 0.03 ～0.25	≤ 0.03	0.06
	cefaclor	0.50～>64	2	>64
	cefixime	4～>64	8	16
	cefteram	2～64	2	16
	cefotiam	0.25～8	0.5	4
<i>S. aureus</i> [MRSA] (32)	ritipenem	0.12～>64	1	>64
	imipenem	≤ 0.03 ～64	0.12	32
	cefaclor	4～>64	>64	>64
	cefixime	4～>64	64	>64
	cefteram	2～>64	64	>64
	cefotiam	0.50～>64	4	>64
<i>S. epidermidis</i> (32)	ritipenem	0.12～6	0.25	0.5
	imipenem	≤ 0.03 ～>64	0.25	8
	cefaclor	0.5～>64	8	32
	cefixime	2～>64	16	>64
	cefteram	1～>64	16	>64
	cefotiam	0.25～8	1	2
<i>S. pyogenes</i> (30)	ritipenem	0.06～0.12	0.12	0.12
	imipenem	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
	cefaclor	0.06～0.25	0.12	0.12
	cefixime	0.06～0.12	0.12	0.12
	cefteram	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
	cefotiam	≤ 0.03 ～0.12	0.06	0.06
<i>S. pneumoniae</i> (31)	ritipenem	≤ 0.03 ～0.12	0.06	0.12
	imipenem	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
	cefaclor	0.25～1	0.5	0.5
	cefixime	0.12～1	0.25	0.25
	cefteram	≤ 0.03 ～0.12	≤ 0.03	0.12
	cefotiam	0.06～0.25	0.12	0.12
<i>E. faecalis</i> (32)	ritipenem	2～16	8	8
	imipenem	0.50～2	1	1
	cefaclor	32～64	64	64
	cefixime	0.50～>64	64	>64
	cefteram	0.25～>64	32	>64
	cefotiam	16～>64	64	>64
<i>E. coli</i> (32)	ritipenem	0.50～2	1	1
	imipenem	≤ 0.06 ～0.12	0.12	0.12
	cefaclor	0.25～128	0.50	2
	cefixime	≤ 0.06 ～32	0.12	0.50
	cefteram	≤ 0.06 ～4	0.12	0.50
	cefotiam	≤ 0.06 ～8	≤ 0.06	0.12
<i>C. freundii</i> (31)	ritipenem	1～64	8	16
	imipenem	0.12～2	0.5	1
	cefaclor	0.50～>128	>128	>128
	cefixime	≤ 0.06 ～>128	8	>128
	cefteram	0.25～>128	4	>128
	cefotiam	≤ 0.06 ～>128	32	>128
<i>K. pneumoniae</i> (32)	ritipenem	1～2	1	2
	imipenem	≤ 0.06 ～0.50	0.12	0.50
	cefaclor	0.50～8	0.50	1
	cefixime	≤ 0.06 ～0.12	≤ 0.06	≤ 0.06
	cefteram	≤ 0.06 ～0.50	0.12	0.25
	cefotiam	≤ 0.06 ～0.50	0.12	0.25

Table 1-2. MICs of ritipenem and other β -lactams against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
		range	MIC_{50}	MIC_{90}
<i>E. cloacae</i> (32)	ritipenem	2 ~ 32	8	16
	imipenem	≤ 0.12 ~ 2	0.50	1
	cefaclor	8 ~ >128	>128	>128
	cefixime	0.12 ~ >128	1	>128
	ceferam	0.12 ~ >128	0.50	>128
	cefotiam	0.25 ~ >128	>128	>128
<i>P. mirabilis</i> (18)	ritipenem	2 ~ 4	2	4
	imipenem	0.25 ~ 4	2	4
	cefaclor	0.50 ~ 2	1	2
	cefixime	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	ceferam	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	cefotiam	0.12 ~ 0.25	0.12	0.25
<i>P. vulgaris</i> (22)	ritipenem	2 ~ 8	2	4
	imipenem	1 ~ 4	2	2
	cefaclor	>128	>128	>128
	cefixime	≤ 0.06 ~ 2	≤ 0.06	1
	ceferam	≤ 0.06 ~ >128	1	128
	cefotiam	16 ~ >128	>128	>128
<i>M. morganii</i> (32)	ritipenem	2 ~ 8	4	8
	imipenem	0.50 ~ 2	2	2
	cefaclor	128 ~ >128	>128	>128
	cefixime	≤ 0.06 ~ >128	≤ 0.06	1
	ceferam	≤ 0.06 ~ 128	1	128
	cefotiam	0.25 ~ >128	64	128
<i>P. aeruginosa</i> (32)	ritipenem	64 ~ >128	>128	>128
	imipenem	0.50 ~ 32	1	16
	cefaclor	>128	>128	>128
	cefixime	16 ~ >128	64	>128
	ceferam	32 ~ >128	128	>128
	cefotiam	>128	>128	>128
<i>A. anitratus</i> (32)	ritipenem	1 ~ 8	2	4
	imipenem	≤ 0.06 ~ 4	0.25	0.25
	cefaclor	16 ~ >128	32	128
	cefixime	1 ~ 32	8	16
	ceferam	8 ~ >128	16	32
	cefotiam	16 ~ >128	32	128
<i>H. influenzae</i> (31)	ritipenem	0.25 ~ 8	1	4
	imipenem	≤ 0.06 ~ 8	0.5	8
	cefaclor	0.5 ~ 32	2	16
	cefixime	≤ 0.03 ~ 0.06	≤ 0.03	0.06
	ceferam	≤ 0.03 ~ 0.06	≤ 0.03	≤ 0.03
	cefotiam	0.25 ~ 4	0.5	4
<i>B. catarrhalis</i> (32)	ritipenem	0.12 ~ 1	0.25	1
	imipenem	≤ 0.03 ~ 0.06	≤ 0.03	≤ 0.03
	cefaclor	0.12 ~ 16	0.5	1
	cefixime	≤ 0.03 ~ 0.5	0.12	0.25
	ceferam	≤ 0.03 ~ 2	0.25	1
	cefotiam	0.12 ~ 2	0.5	1

た。グラム陽性菌では、MSSAに対する本剤のMIC域は0.12~1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 MIC_{90} 値は0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、IPMには劣るものの、他の4薬剤よりも8~128倍優れていた。MRSAに対するMIC域は0.12~>64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、 MIC_{90} 値は>64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、他の薬剤と同様に耐性菌が多くみられた。*S. epidermidis*に対してはMIC域は0.12~6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、 MIC_{90} 値は0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とIPMをはじめとする他の薬剤よりも優れていた。*S. pyogenes*に対してはMIC域は0.06~0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、 MIC_{90} 値は0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と優れており、CCLやCFIXと同等であった。*S. pneumoniae*に対し

てはMIC域は ≤ 0.03 ~0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、 MIC_{90} 値は0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、IPMよりは劣るもの、CFTMやCTMと同等で、その他の薬剤よりも優れていた。*E. faecalis*に対してはMIC域は2~16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、 MIC_{90} 値は8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、IPMには劣るものの、他の4薬剤よりも8倍程度優れていた。

グラム陰性菌では、*E. coli*に対してはMIC域が0.50~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、 MIC_{90} 値は1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、CCLよりは優れていたものの、他薬剤よりは劣っていた。*C. freundii*に対してはMIC域が1~64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、 MIC_{90} 値は16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でIPMを除く他の4薬剤と同様

に弱い抗菌活性であった。*K. pneumoniae* に対しては MIC 域が $1 \sim 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₅₀ 値は $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ で他のすべての薬剤より劣っていた。*E. cloacae* に対しては MIC 域が $2 \sim 32 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₅₀ 値は $16 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり IPM を除く 4 薬剤と同様で弱い抗菌活性であった。*P. mirabilis* に対しては MIC 域が $2 \sim 4 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₅₀ 値は $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、IPM と同等の弱い抗菌活性であった。*P. vulgaris* に対しては MIC 域が $2 \sim 8 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₅₀ 値は $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、IPM や CFIX よりは劣ったものの、他の薬剤よりは優れていた。*M. morganii* に対しては MIC 域が $2 \sim 8 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₅₀ 値は $8 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、また、*P. aeruginosa* に対しては MIC 域が $64 \sim >128 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₅₀ 値は

$>128 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、IPM を除く他の 4 薬剤と同様に弱い抗菌活性であった。また、*A. anitratius* に対しては MIC 域が $1 \sim 8 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₅₀ 値は $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、IPM に次ぐものの、他の 4 薬剤と同様の弱い抗菌活性であった。*H. influenzae* に対しては MIC 域が $0.25 \sim 8 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₅₀ 値は $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、CFIX や CFTM よりは劣り、CTM と同等の成績であった。*M. catarrhalis* に対しては MIC 域が $0.12 \sim 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₅₀ 値は $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、CCL, CFTM, CTM と同等で、CFIX よりは劣っていた。

2. 臨床的検討

15 例の臨床成績を Table 2 に示し、総合的な効果判定を Table 3 に示した。15 例中著効 2 例、有効 9 例、

Table 2-1. Clinical and bacteriological effects of ritipenem acoxil

No.	Age Sex	Diagnosis	Dose (days)	Isolated organism	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Clinical efficacy	Bacteriol- ogical efficacy	Side effects
1	72 F	chronic bronchitis	250mg × 3 (14)	normal flora ↓ <i>A. calcoaceticus</i> (6×10^7)	36.4 ↓ 35.8	8000 ↓ 5000	3.50 ↓ 0.39		good	unknown	(-)
2	64 M	chronic bronchitis	300mg × 3 (15)	<i>S. pneumoniae</i> (5×10^8) ↓ (-)	37.0 ↓ 36.4	7100 ↓ 5000	1.1 ↓ (-)	12 ↓ 7	good	eradicated	(-)
3	80 M	chronic bronchitis	400mg × 3 (7)	<i>S. aureus</i> (2×10^8) ↓ not tested	36.7 ↓ 36.7	11400 ↓ 7200	5.2 ↓ 0.4		good	unknown	(-)
4	77 M	chronic bronchitis	400mg × 3 (14)	<i>S. pneumoniae</i> (2×10^8) <i>M. catarrhalis</i> (7×10^8) ↓ (-)	36.2 ↓ 35.8	9000 ↓ 6900	0.4 ↓ 0.4	27 ↓ 18	good	eradicated	(-)
5	77 F	chronic bronchitis	400mg × 3 (14)	<i>P. vulgaris</i> (3×10^8) ↓ <i>P. vulgaris</i> (1×10^5)	36.3 ↓ 36.3	10300 ↓ 10600	(-) ↓ (-)	30 ↓ 12	fair	persisted	(-)
6	61 M	chronic bronchitis	400mg × 3 (9)	normal flora ↓ normal flora		13600 ↓ 13200	12.3 ↓ 5.7	126 ↓	poor	unknown	(-)
7	77 F	chronic bronchitis	500mg × 3 (6)	<i>H. influenzae</i> (4×10^8) ↓ <i>H. influenzae</i> (#)	36.4 ↓ 36.7	15500 ↓ 11500	6+ ↓	183 ↓ 174	poor	persisted	eosino 3 → 7
8	54 M	chronic bronchitis	400mg × 3 (6)	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 37.0	7100 ↓ 9900	4.9 ↓ 0.3	22 ↓ 15	unknown	unknown	(-)
9	61 M	chronic bronchitis	250mg × 3 (14)	<i>H. influenzae</i> (3×10^8) <i>S. pneumoniae</i> (3×10^8) ↓ (-)	36.8 ↓ 36.3	6400 ↓ 5900	(-) ↓ (-)	9 ↓ 19	good	eradicated	(-)
10	64 M	pneumonia	200mg × 3 (13)	(-) ↓ (-)	38.3 ↓ 3520	15970 ↓ 0.25	9.77 ↓	6 ↓ 34	excellent	unknown	diarrhea
11	55 F	pneumonia	400mg × 3 (14)	not tested	40.0 ↓ 36.7	8400 ↓ 3600	17.4 ↓ <0.29		excellent	unknown	(-)

Table 2-2. Clinical and bacteriological effects of ritipenem acoxil

No.	Age Sex	Diagnosis	Dose (days)	Isolated organism	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Clinical efficacy	Bacteriol- ogical efficacy	Side effects
12	40 M	pneumonia	200mg × 3 (14)	not tested	39.9 ↓ 36.5	8000 ↓ 5500	5.39 ↓ <0.23	32 ↓ 31	good	unknown	(-)
13	63 F	pneumonia	200mg × 3 (14)	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	39.0 ↓ 36.4	10480 ↓ 4320	4.13 ↓ 0.56	66 ↓ 56	good	unknown	(-)
14	79 M	pneumonia	250mg × 3 (14)	<i>H. influenzae</i> (6 × 10 ⁸) ↓ (-)	36.4 ↓ 36.1	8900 ↓ 10700	4+ ↓ +	96 ↓ 82	good	eradicated	plate 43.5 → 60.3
15	64 F	pneumonia	500mg × 3 (6)	<i>H. influenzae</i> (5 × 10 ⁷) ↓ (-)	38.5 ↓ 36.3	10400 ↓ 6500	26.2 ↓ 11.9	84 ↓ 185	good	eradicated	(-)

Table 3. Clinical efficacy of ritipenem acoxil

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate
Chronic bronchitis		5	1	2	1	5 / 8
Pneumonia	2	4				6 / 6
Total	2	9	1	2	1	78.6%

Table 4. Bacteriological response to ritipenem acoxil

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Elimination rate
<i>S. pneumoniae</i>	3	3		3 / 3
<i>P. vulgaris</i>	1		1	0 / 1
<i>H. influenzae</i>	5	4	1	4 / 5
<i>M. catarrhalis</i>	1	1		1 / 1
Total	10	8	2	80.0%

やや有効 1 例、無効 2 例、判定不能 1 例であり、臨床効果判定可能な 14 例中有効以上は 11 例で有効率は 78.6% であった。なお、判定不能の 1 例は、喘息発作のためやむを得ず併用禁止薬のステロイド剤を投与したため臨床効果の判定は不能とした。疾患別有効率を見てみると、慢性気管支炎では 8 例中 5 例が有効でやや低い臨床成績であった。なお、No. 9 の症例は炎症所見には乏しかったものの、咳嗽、膿性痰、呼吸困難などの自他覚症状の悪化と *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の有意な検出により抗菌剤の適応と考えた。一方、肺炎は 6 例全例が有効以上であった。細菌学的効果を Table 4 に示した。起炎菌が同定できたのは 9 症例で、11 株が分離された。*S. pneumoniae* は 3 株分離され全株除菌された。*H. influenzae* は 5 株分離され 4 株除菌された。*M. catarrhalis* 1 株も除菌された。*H. influenzae*, *P. vulgaris* のそれぞれ 1 株が存続した。細菌学的効果は 10 株中 8 株が消失し、消失率は 80% であった。なお、除菌できなかった No. 7 の症例より分離された *H.*

influenzae の 1 株については MIC が測定され、本剤および IPM が 1.56 μg/ml と同等で、CCL の 6.25 μg/ml よりは優れていた。しかし、CFIX, CPDX, CFTM の MIC はいずれも ≤ 0.025 μg/ml で、ABPC は 0.39 μg/ml であり、本剤よりも優れていた。

3. 副作用

Table 2 の右端のカラムに、各症例の副作用及び臨床検査値異常を示した。副作用としては消化器症状（下痢）が 1 例に認められ、臨床検査値異常としては、好酸球增多 1 例、血小板增多が 1 例に認められた。しかし、いずれの異常値も軽度かつ一過性であり、重篤な症状をきたした症例は認められなかった。

III. 考 案

RIPM-AC は新規のペニム系抗生物質で、既に市販され有用性が認められているカルバペニム系注射用抗生物質と同様の効果を期待されて開発された経口薬である。本剤は各種 β-ラクタマーゼに安定でしかも β-ラクタマー

ゼを不活化する^{1) 3) 4)}。またヒト腎の dehydropeptidase-1 (DHP-1) に対しては、IPM 等よりも比較的安定であるため、DHP-1 阻害剤を配合する必要がなく、単剤で投与可能である^{1) 3)}。

ペネム系抗菌薬は、特に *S. aureus* や *S. epidermidis* 等のブドウ球菌属に対して ABPC や、CPDX-PR よりも抗菌活性に優れ、バクテロイデス属等の嫌気性菌にも強い抗菌活性を有する^{1) 4)}。

今回の我々の検討では、本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を示した。IPM との比較では、グラム陰性菌に対しては IPM にはやや劣ったものの、グラム陽性菌に対してはほぼ同等の優れた抗菌活性を示した。特に *S. epidermidis* では IPM より強い抗菌活性を示した。

呼吸器感染症患者 15 例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、78.6% という有効率を認めた。疾患別では慢性気管支炎の有効率がやや低値であった。これら症例の基礎疾患をみてみると、塵肺 1 例、陳旧性肺結核 1 例、塵肺と陳旧性肺結核の合併 2 例、塵肺と糖尿病の合併 1 例、肺気腫 2 例であり、本疾患に対する有効性がやや劣った原因に、これら難治性の基礎疾患の存在が示唆された。また細菌学的效果では、一般にペネム系の薬剤が抗菌力が弱いとされている *H. influenzae* に対しても本菌が分離された 5 例のうち 4 例で菌消失を認め、優れた効果が示された。本菌が残存した 1 例は増悪寛解を繰り返す難治性の慢性気管支炎の症例で、本剤の MIC が $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的高かったことが、除菌できなかっ

た原因と思われた。他にグラム陽性菌の *S. pneumoniae* が分離された 3 例や *M. catarrhalis* の 1 例はいずれも除菌され、球菌に対する本剤の有効性が示唆された。

副作用としては、消化器症状が 1 例に認められたほか、臨床検査値異常として好酸球增多 1 例、血小板增多が 1 例に認められた。しかし、重篤な副作用を来たした例はなく、本剤の安全性が示唆された。

以上述べたごとく、RIPM-AC はグラム陽性および陰性の幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有し、安全性の高い優れた薬剤である。特にグラム陽性菌に対し、優れた抗菌活性を有する新規ペネム系経口抗菌剤として、臨床的にも呼吸器感染症の治療において、治療法の選択の幅を広げる可能性のある、有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Mituhashi S, Franceschi G : Penem Antibiotics : 1991, Tokyo
- 2) 山口恵三：ミクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy 30 : 1515～1516, 1989
- 3) 横田 健：抗生物質、合成抗菌剤。医薬ジャーナル 26 : 2061～2066, 1990
- 4) 熊澤淨一：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

Laboratory and clinical studies on ritipenem acoxil

Kazuhiko Ogawa, Hideaki Ohno, Katsunori Yanagihara, Yoshihiro Yamamoto,
Junko Miyamoto, Sumio Kawamura, Takakazu Otsubo, Kazushige Taira,
Kazunori Tomono, Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Junichi Matsuda, Fumiaki Iori and Mitsuo Kaku
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Yuichi Inoue, Masanori Iwamoto, Akira Sakamoto and Hiroyuki Hori
Affiliated Hospitals of the Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

We evaluated the *in vitro* antimicrobial activity and the clinical efficacy of ritipenem acoxil, a newly developed broad-spectrum penem, and obtained the following results.

1. Antimicrobial activity: Minimal inhibitory concentrations (MICs) of ritipenem, imipenem, cefaclor, cefixime, ceftazidime, and cefotiam against 515 clinical isolates including 16 different species were determined by the microbroth dilution method. Ritipenem showed excellent antimicrobial activity against gram-positive and -negative bacteria. The MIC values of ritipenem against gram-positive bacteria were the best among the antibiotics tested. Against gram-negative bacteria the antimicrobial activity was slightly inferior to that of imipenem, but superior to those of the other antibiotics tested.

2. Clinical efficacy and adverse reactions: 15 patients with respiratory tract infection were treated with ritipenem acoxil, and the overall efficacy rate was 78.6% (excellent in 2 cases, good in 9, fair in 1, poor in 2, unknown in 1). Regarding adverse reactions, mild diarrhea was observed in one patient. Abnormal laboratory findings were observed in 2 cases (eosinophilia and thrombocytosis), but were mild and transient.

From these data, we conclude that ritipenem acoxil is a useful antibiotic for the treatment of respiratory tract infectious diseases.