

## Ritipenem acoxil のヒト眼組織移行とその臨床使用経験

鈴木明子

秋田赤十字病院眼科\*

新しい経口用ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) のヒト眼組織移行の検討および外眼部感染症に対する臨床的検討を行った。

ヒト眼組織移行では、結膜の移行濃度を検討した。本剤 400 mg を 1 回投与後に 0.25~0.97  $\mu\text{g/g}$  の移行濃度を認め、同時に測定した血漿中濃度との比は 9.7~18.4% であった。

外眼部感染症には、眼瞼炎 1 例、麦粒腫 3 例、眼瞼膿瘍 2 例、瞼板腺炎 7 例、急性結膜炎 1 例、角膜潰瘍 3 例、角膜炎 3 例の計 20 症例に RIPM-AC を 1 回 100~200 mg, 1 日 3 回経口投与して臨床効果と安全性を検討した。

その結果、有効性の評価対象 19 例で、著効 6 例、有効 12 例、無効 1 例で、有効率は 94.7% であった。分離菌は *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci などのグラム陽性菌および *Morganella morganii* などのグラム陰性菌で、16 株中 15 株が消失し、93.8% の菌消失率であった。副作用は 1 例で下痢が認められたが、投与中止後に改善した。

**Key words** : ritipenem acoxil, ペネム系抗生物質, 眼組織移行, 外眼部感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はイタリアのファルミタリア カルロエルバ社で合成され、本邦ではファルミタリア 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で共同開発が進められている新しい経口用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、エステラーゼにより加水分解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。また本剤はグラム陽性菌、陰性菌に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すとされている<sup>1)</sup>。

本剤の眼科領域における有用性を評価するため、眼組織移行の検討および外眼部感染症に対する臨床的検討を行ったので以下に報告する。

## I. 方 法

## 1. 眼組織移行

翼状片の症例で事前に本試験に対する同意の得られた手術予定患者に、本剤 400 mg を 1 回投与し摘出された結膜の RIPM 濃度を測定した。同時に採血した血漿中

濃度も測定した。

組織および血漿の濃度測定は松岡らの方法<sup>2)</sup>に準じ HPLC 法で行った。

## 2. 臨床治験

対象は平成 4 年 6 月から平成 5 年 7 月までに秋田赤十字病院眼科外来を受診し、本剤の使用に同意の得られた外眼部感染症患者 20 例である。年齢は 15~76 歳の男性 8 例、女性 12 例であった。

症例の内訳は眼瞼炎 1 例、麦粒腫 3 例、眼瞼膿瘍 2 例、瞼板腺炎 7 例、急性結膜炎 1 例、角膜潰瘍 3 例、角膜炎 3 例である。本剤 1 回 100 mg, 150 mg または 200 mg を 1 日 3 回 (うち 1 例は途中で投与量の変更あり) 毎食後に投与した。投与期間は 1~14 日間であった。

効果判定は自覚症状、他覚所見を主体に、起炎菌の消長を参考として日本眼感染症学会制定 (1985) の判定基準<sup>3)</sup>に準じて行った。

## II. 成 績

## 1. 眼組織移行

本剤 400 mg 経口投与後に測定された成績を Table 1

Table 1. Conjunctiva and plasma levels of ritipenem in humans

Case No.	Sex	Age (y)	Dose (mg)	Time (hr : min)	Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	Conjunctiva ( $\mu\text{g/g}$ )	C/P (%)
1	F	57	400	0 : 45	1.81	0.25	13.8
2	F	65	400	0 : 53	5.26	0.97	18.4
3	F	74	400	1 : 20	3.62	0.35	9.7

C/P : conjunctiva/plasma rate

Time : sampling time after administration

に示した。3例の結膜で0.25~0.97  $\mu\text{g/g}$ の移行濃度が確認された。同時に測定した血漿中RIPM濃度は1.81~5.26  $\mu\text{g/ml}$ を示し、組織内濃度の血漿中濃度に対する比は9.7~18.4%であった。

## 2. 臨床治験

臨床治験の成績をTable 2に示した。

眼瞼炎は1例(症例1)で近医にて眼瞼の腫脹および眼痛のためトスフロキサシン、ベストロン点眼液、ネオ

Table 2. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Pt. Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	MIC 10 CFU/ml ( $\mu\text{g/ml}$ )	Treatment			Efficacy		Side effects
						daily dose (mg $\times$ times)	duration (day)	total dose (g)	clinical	bacterio- logical	
1	49 M	blepharitis	OD	<i>P. prevotii</i> (-)	$\leq 0.025$	200 $\times$ 3	12	7.2	excellent	eradicated	(-)
2	52 M	hordeolum	OS	CNS (-)	0.05	150 $\times$ 3	6	2.7	excellent	eradicated	(-)
3	22 F	hordeolum	OS	CNS (-)	0.1	150 $\times$ 3	3	1.35	excellent	eradicated	(-)
4	16 F	hordeolum	OS	<i>S. aureus</i> (-)	0.2	200 $\times$ 3	4	2.4	good	eradicated	(-)
5	34 F	lid abscess	OS	CNS (-)	0.1	100 $\times$ 3	9	2.7	excellent	eradicated	(-)
6	57 F	lid abscess	OD	<i>S. aureus</i> (-)	0.2	200 $\times$ 3	10	6.0	good	eradicated	(-)
7	15 M	meibomitis	OS	<i>S. aureus</i> (-)	0.05	100 $\times$ 3	9	2.7	good	eradicated	(-)
8	20 F	meibomitis	OS	CNS (-)	0.05	100 $\times$ 3	7	2.1	good	eradicated	(-)
9	20 F	meibomitis	OS	CNS CNS	0.05 0.05	150 $\times$ 2	1	0.3	unknown	unknown	diarrhea
10	23 F	meibomitis	OS	CNS (-)	0.05	200 $\times$ 3	5	3.0	good	eradicated	(-)
11	61 F	meibomitis	OS	<i>S. aureus</i> (-)	0.1	200 $\times$ 3	7	4.2	good	eradicated	(-)
12	23 M	meibomitis	OS	(-) not done		200 $\times$ 3	5	3.0	good	unknown	(-)
13	36 M	meibomitis	OD	(-) not done		200 $\times$ 3	4	2.4	good	unknown	(-)
14	51 F	acute conjunctivitis	both	(-) (-)		100 $\times$ 3	11	3.3	good	unknown	(-)
15	72 M	corneal ulcer	OS	<i>M. morgani</i> CNS <i>Corynebacterium sp.</i> CNS	3.13 0.1 $\leq 0.025$ 0.1	200 $\times$ 3	5	3.0	good	partially eradicated	(-)
16	76 F	corneal ulcer	OS	<i>P. aeruginosa</i> (-)	50	150 $\times$ 3 200 $\times$ 3	7 7	7.35	good	eradicated	(-)
17	32 F	corneal ulcer	OS	<i>Moraxella sp.</i> (-)	$\leq 0.025$	100 $\times$ 3	5	1.5	excellent	eradicated	(-)
18	62 M	keratitis	OD	CNS not done	0.05	200 $\times$ 3	4	2.4	excellent	unknown	(-)
19	19 F	keratitis	OS	(-) (-)		200 $\times$ 3	6	3.6	good	unknown	(-)
20	57 M	keratitis	OD	<i>S. aureus</i> (-)	0.05	200 $\times$ 3	6	3.6	poor	eradicated	(-)

CNS : coagulase-negative staphylococci OS : oculus sinister OD : oculus dexter

メドロール EE 軟膏にて加療していたが増悪した症例で、眼痛、眼瞼腫脹に加え、充血、眼脂分泌を認めた。眼脂分泌物から *Peptostreptococcus prevotii* が検出された。本剤を1日600 mg 分3で12日間投与し、4日後に眼痛が消失、眼瞼の腫脹と発赤、眼脂分泌も速やかに改善したことから著効と判定した。

麦粒腫は3例(症例2~4)である。いずれも眼痛を訴え、眼瞼腫脹が認められた。検出菌は *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci (CNS) であった。本剤の1日450~600 mg 分3で3~6日間の投与を行い、効果判定は著効2例、有効1例であった。

眼瞼膿瘍は2例(症例5, 6)で、いずれも眼痛を訴え、高度の眼瞼腫脹を認めた。症例5の検出菌はCNSで本剤の1日300 mg 分3, 9日間投与を行った。投与2日後に症状の速やかな改善を認めたことから著効と判定した。症例6の検出菌は *S. aureus* で本剤の1日600 mg 分3, 10日間投与により症状の改善を認めたことから有効と判定した。

瞼板腺炎の7例(症例7~13)では細菌検査で *S. aureus*, CNS が検出された。本剤の1日300~600 mg 分3で1~9日間投与した。効果判定は有効6例で、1例(症例9)が投与開始日に下痢を発現したため投与を中止した。服薬回数は投与開始日の2回のみで投与日数不足のため有効性の評価から除外した。

急性結膜炎は1例(症例14)で眼脂と充血を認めた。眼脂にて細菌検査を行ったが菌は検出されなかった。本剤の1日300 mg 分3で11日間投与により眼脂と充血が消失したことから有効と判定した。

角膜潰瘍は3例(症例15~17)であった。症例15の誘因はツキメで流涙、異物感の訴えを認め、角膜擦過物から *Morganella morganii*, CNS, *Corynebacterium* sp. が検出された。症例16では眼痛の訴えと眼脂分泌を認め、眼脂分泌物から *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。症例17では眼痛の訴えと前房混濁を認め、眼脂分泌物から *Moraxella* sp. が検出された。本

剤を1日300~600 mg 分3で5~14日間投与し、自覚症状と角膜潰瘍が消失した。効果判定は著効1例、有効2例であった。

角膜炎は3例(症例18~20)で、眼痛、充血などを伴って、角膜表層にびまん性混濁を認めた。角膜擦過物より *S. aureus*, CNS が検出された。本剤を1日600 mg 分3で4~6日間投与し、症例18, 19ではフラビタンの点眼を併せて行った。効果判定は著効1例、有効1例、無効1例であった。

以上、全20症例で副作用は1例(症例9)に下痢が認められた。症状は投与中止により改善し、特に処置を必要とするものではなかった。

有効性の評価対象19例の成績をTable 3に示した。著効6例、有効12例、無効1例で有効率は94.7%であった。

次に分離菌ごとの臨床効果をTable 4に示した。*S. aureus*, CNS などのグラム陽性菌および *Moraxella* sp. などのグラム陰性菌の単独、複数菌感染に広く有効に作用し、15例中著効6例、有効8例、無効1例で有効率は93.8%であった。

細菌学的効果をTable 5に示した。グラム陽性菌は分離された13株のうち12株が消失し菌消失率は92.3%であった。グラム陰性菌は分離された3株がいずれも消失した。全体では16株中15株が消失し、93.8%と高い消失率を示した。

### Ⅲ. 考 察

新しい経口用ペネム系抗生物質であるRIPM-ACはグラム陽性菌、陰性菌に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す。さらにセフェム剤に感受性を示さない *E. faecalis*, ペニシリン耐性 *S. pneumoniae*, セフェム耐性の *E. coli* および *Klebsiella* spp. に対しても本剤は優れた抗菌力を示すとされている<sup>1)</sup>。

今回、本剤の眼科領域における臨床的有用性を評価す

Table 3. Clinical efficacy of ritipenem acoxil

Diagnosis	No.	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Blepharitis	1	1				1/1
Hordeolum	3	2	1			3/3
Lid abscess	2	1	1			2/2
Meibomitis	6		6			6/6
Acute conjunctivitis	1		1			1/1
Corneal ulcer	3	1	2			3/3
Keratitis	3	1	1		1	2/3
Total	19	6	12		1	18/19 (94.7)

Table 4. Clinical efficacy of ritipenem acoxil classified by isolated organism

Organism		No.	Efficacy				Efficacy rate (%)	
			excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	G (+)	<i>S. aureus</i>	5		4		1	4/5
		CNS	6	4	2			6/6
		<i>P. prevotii</i>	1	1				1/1
		sub-total	12	5	6		1	11/12 (91.7)
	G (-)	<i>Moraxella</i> sp.	1	1				1/1
		<i>P. aeruginosa</i>	1		1			1/1
sub-total		2	1	1			2/2	
Polymicrobial infection		1		1			1/1	
Total		15	6	8		1	14/15 (93.3)	

Table 5. Bacteriological efficacy of ritipenem acoxil

Organism		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate(%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	5	5		5/5
	CNS	6	5	1	5/6
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		1/1
	<i>P. prevotii</i>	1	1		1/1
	sub-total	13	12	1	12/13 (92.3)
G (-)	<i>M. morgani</i>	1	1		1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		1/1
	<i>Moraxella</i> sp.	1	1		1/1
	sub-total	3	3		3/3
Total		16	15	1	15/16 (93.8)

るため、ヒト眼組織移行と外眼部感染症 20 例における臨床効果について検討した。

本剤の眼内移行については大石ら<sup>4)</sup>が家兎眼組織において検討を行い、100 mg/kg 経口投与時の眼組織内濃度は血清比で球結膜に 8.31  $\mu\text{g/g}$ 、眼瞼に 4.17  $\mu\text{g/g}$ 、外眼筋に 3.36  $\mu\text{g/g}$  など外眼部組織への移行濃度が確認されているほか前房水に 0.93  $\mu\text{g/ml}$  の移行濃度が確認されている。今回ヒト眼組織での移行にあたっては、家兎で最も高い移行濃度を示した結膜を対象として、本剤の 400 mg 経口投与により検討を行った。

その結果、測定した 3 例の結膜で 0.25~0.97  $\mu\text{g/g}$  の移行濃度が確認され、新薬シンポジウム<sup>1)</sup>で報告されている臨床分離株の *S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. fragilis* の MIC<sub>90</sub> を上回る移行濃度を示した。血清比は 9.7~18.4% で、本剤がヒト結膜においても家兎における検討結果と同程度の移行をしているものと考えられた。

他の眼組織への移行および臨床用量での移行濃度については、今後検討の必要があるが、外眼部感染症および術後感染予防に対し、本剤投与で有効濃度を示すことが期待された。

外眼部感染症に対する臨床治験では 1 日 300~600 mg 分 3 の経口投与で著効 6 例、有効 12 例、無効 1 例で有効率 94.7% と良好な結果が得られた。検出菌は *S. aureus*, CNS などのグラム陽性菌および *M. morgani* などのグラム陰性菌で、菌消失率は 93.8% で本剤の特徴である幅広く強力な抗菌力を反映したものと思われる。

副作用は 1 例で下痢が発現したが、投与中止により症状は改善した。

以上より RIPM-AC は外眼部感染症に対し、1 日 300~600 mg 分 3 の経口投与で十分な臨床効果を期待する経口用ペネム系抗生物質であると考えられた。

## 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) 松岡正之，細見律子，真木照雄，伴野 清，佐藤忠司：高速液体クロマトグラフィーによる ritipenem のヒト血漿および尿中濃度測定法，Chemotherapy 43 (S-3)：91~96，1995

- 3) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊策, 徳田久弥, 大石正夫, 嶋田幸吉, 原 二郎, 塩田 洋: 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質点眼薬の評価基準。日眼会誌 90: 511~515, 1986
- 4) 大石正夫, 宮尾益也, 阿部達也, 笹川智幸, 本山まり子, 今井 晃, 久保木淳子, 菅野俊雄, 玉井 信: 眼科領域における ritipenem acoxil の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 43 (S-3): 387~395, 1995

## Human tissue penetration and clinical evaluation of ritipenem acoxil in the field of ophthalmology

Akiko Suzuki

Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital  
1-4-36 Nakadori, Akita, 010, Japan

Ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic, was evaluated for its human tissue penetration and clinical efficacy in the field of ophthalmology.

The drug concentration in human conjunctiva was  $0.25 \sim 0.97 \mu\text{g/g}$  after a single oral administration of 400 mg. The ratio in conjunctiva to that in blood was 9.7~18.4%.

In the clinical study, RIPM-AC was administered at a daily dose of 100~200 mg three times a day to 20 patients with blepharitis (1), hordeolum (3), lid abscess (2), meibomitis (7), acute conjunctivitis (1), corneal ulcer (3) and keratitis (3). Of the 20 patients, 19 were evaluable for clinical efficacy. Clinical efficacy was excellent in 6 cases, good in 12 cases and poor in 1 case. The overall efficacy rate was 94.7%.

Bacteriologically, 16 causative organisms (gram-positive rods including *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, and gram-negative rods including *M. morganii*) were isolated from clinical specimens, and 15 were eradicated. The eradication rate was 93.8%.

Diarrhea was observed as a side effect in 1 case.