

## 皮膚科領域に対する ritipenem acoxil の基礎的・臨床的検討

荒田次郎・下江敬生・秋山尚範・神崎寛子

松浦能子・山田 琢・鳥越利加子

岡山大学医学部皮膚科\*

大河原章・小泉洋子

北海道大学医学部皮膚科

西川武二・福田知雄

慶應義塾大学医学部皮膚科

高橋 久・渡辺晋一・茂木祥子

岡田裕之・大西誉光

帝京大学医学部皮膚科

玉置邦彦・石橋康正・土田哲也・中村晃一郎

皆見春生・今門純久・浦 博伸・朝比奈昭彦

五十棲 健・金子健彦・大河内仁志

江藤隆史・大槻マミ太郎

東京大学医学部皮膚科

原田昭太郎・中西 浩・安倍正瑞・川端康浩

小宮根真弓・鳥居秀嗣・金子健彦

関東通信病院皮膚科

斎藤隆三・漆畑 修・牧野寒河江

東邦大学医学部第二皮膚科

中嶋 弘・石井則久

横浜市立大学医学部皮膚科

富澤尊儀・山田耕次・渡部義弘

関東労災病院皮膚科

安野洋一・奥田良治・小西啓介

京都府立医科大学皮膚科

朝田康夫・二村省三

関西医科大学皮膚科

伊庭仁樹

済生会野江病院皮膚科

増田理恵・黒川一郎・赤井容子・魚井美由紀

兵庫県立塚口病院皮膚科

梅村茂夫

岡山市立市民病院皮膚科

長尾 洋

岡山赤十字病院皮膚科

益田俊樹・西原修美

国立岡山病院 皮膚科

片山治子

岡山済生会総合病院皮膚科

平野紀子

岡山労災病院皮膚科

三好 薫・横尾雅子・森 健一

川崎医科大学附属川崎病院皮膚科

赤木 理

社会保険広島市民病院皮膚科

中北 隆

高松赤十字病院皮膚科

山本昇壯・中村浩二

広島大学医学部皮膚科

堀 嘉之・桐生美磨・古賀哲也

九州大学医学部皮膚科

安元慎一郎

九州厚生年金病院皮膚科

占部篤道

北九州市立医療センター皮膚科

佐藤恵美子

九州中央病院皮膚科

安田 勝

国立福岡中央病院皮膚科

和田恭子・矢幡 敬

浜の町病院皮膚科

吉田彦太郎・田中敬一・土居剛士

長崎大学医学部皮膚科

新規の経口ペネム系抗菌薬である ritipenem acoxil の皮膚科領域における基礎的、臨床的検討を行った。

浅在性化膿性疾患症例 284 例のうち、臨床効果の評価対象は 258 例であった。主な投与量は 1 日 600 mg 分 3 であり、第 V 群は 10 日間、それ以外の各疾患群は 7 日間の連続投与とした。臨床効果は 88.8 % の有効率、細菌学的効果は 90.5% の消失率を示した。副作用は 7.9% に認められたが、消化器症状が主な内容であった。臨床検査値異常変動は 7.9% に認められた。

\*岡山県岡山市鹿田町 2-5-1

本教室保存（1990～1991年）の皮膚感染病巣から分離した *Staphylococcus aureus* 89株に対する ritipenem の MIC は  $0.06\sim 32\ \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\text{MIC}_{90}$  は  $1\ \mu\text{g/ml}$  であった。また、本試験において患者より分離された *S. aureus* 88株に対する MIC は  $0.05\sim >100\ \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\text{MIC}_{90}$  は  $0.20\ \mu\text{g/ml}$  であった。

皮膚外科手術患者に対して、本剤 150, 200 および 400 mg 経口投与後の皮膚内および血漿中濃度を、投与 30～120 分後に測定した。皮膚内と血漿中の濃度比は 4.1～96.4%（平均 20.3%）であった。

**Key words :** ritipenem acoxil, 皮膚科領域

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はイタリアのファルミタリア カルロエルバ社（現 ファルマシア社）により開発された世界で初めてのペネム系薬剤であり<sup>1)</sup>、新規経口  $\beta$ -ラクタム剤である。本剤は 2 位カルボン酸にアセトキシメチル基をエステル結合したプロドラッグで、内服すると主として腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて活性体である ritipenem (RIPM) となり血中に移行する<sup>2)</sup>。RIPM は各種  $\beta$ -ラクタマーゼに安定で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌活性を持つ<sup>3-5)</sup>。*Enterobacter* 属、*Pseudomonas* 属に対する抗菌力は弱い<sup>3-5)</sup>。嫌気性菌に対しては優れた抗菌力を持つ<sup>3-5)</sup>。

特に好気性グラム陽性球菌に対する抗菌活性が優れている<sup>3-5)</sup>ことから、皮膚科領域の細菌感染症に対する臨床効果を検討してみる価値があると考えられた。今回、われわれは全国多施設よりなる RIPM-AC 臨床試験を行ったので以下に報告する。

## 材料および方法

### 1. 抗菌力

1990年11月より1991年10月までに岡山大学医学部皮膚科にて得られた *Staphylococcus aureus* 89株に対する RIPM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）<sup>6)</sup> に準じて測定し、oxacillin (MIPIC), cefaclor (CCL), imipenem (IPM) と比較検討した。接種菌量は  $10^8\ \text{CFU/ml}$  である。

### 2. 皮膚組織への移行性

1992年9月より1994年5月までに東京大学、東邦大学、帝京大学、関東通信病院、兵庫県立塚口病院、岡山大学、国立岡山病院、九州大学および長崎大学に皮膚外科手術目的で入院した患者で、本剤投与の同意を得た49例を対象とした。術前に本剤を 150, 200 または 400 mg 単回経口投与し、手術摘出材料の一部皮膚組織を検体とした。またほぼ同時に、血液をヘパリン加採血し、できるだけ速やかに遠心分離して得られた血漿に安定化剤〔1M MOPS (pH 5.0) : エチレングリコール = 1 : 1〕を同量加えた。

皮膚は皮下組織を除去後ただちに凍結保存した。氷冷

下にハサミでミンチ状にし、標準希釈液（前述の安定化剤に同量の蒸留水を添加したもの）を加え、ポリトリロンホモジェナイザーによりホモジェナイズし、遠心分離してその上清を試料とした。

濃度測定は株式会社三菱化学 BCL に依頼し *Bacillus subtilis* ATCC12432 を検定菌とする Bioassay 法にて行った。

### 3. 臨床的検討

1991年7月より1993年9月までの間に表記29施設にて実施した。

#### 1) 対象疾患

下記感染症を対象とした。痤瘡類は感染症ではないが *Propionibacterium acnes* の関与する疾患であり本剤の対象となると考えた。

- 第I群：毛嚢炎(毛包炎)、膿疱性痤瘡、尋常性毛瘡
- 第II群：癬、癬腫症、癬
- 第III群：伝染性膿痂疹
- 第IV群：丹毒、蜂巣炎(蜂窩織炎)、リンパ管(節)炎、癰疽、急性爪囲炎
- 第V群：皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤、集簇性痤瘡
- 第VI群：外傷・熱傷・手術創などの二次感染（急性のものに限る）

#### 2) 対象患者

原則として16歳以上とし、感染症として症状、所見が明確であり、性別および入院、外来は問わないが確実な経過観察が可能な患者とした。なお、下記のいずれかに該当する患者への投与はしないこととした。

- (1)重症感染症で経口投与による治療では効果が期待できない患者
- (2) $\beta$ -ラクタム系抗生剤にアレルギーの既往のある患者
- (3)基礎疾患、合併症が重篤または進行性で試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な患者
- (4)重篤な心、肝あるいは腎機能障害を有する患者
- (5)試験薬剤が起炎菌に無効と考えられる患者
- (6)妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある患者
- (7)本剤投与前に他の抗菌剤が投与され、既に症状が改善しつつある患者

- (8)フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする患者  
 (9)高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか、あるいは有することが予測される患者  
 (10)その他、治験担当医師が本剤の投与対象として不適当と判断した患者

### 3) 患者の同意

患者またはその法定代理人等に対し治験の内容等について説明し、治験への参加について文書または口頭により、自由意志による同意を得た。

### 4) 試験方法

投与量・投与方法は、原則として1回100~300 mgを1日3回食後に経口投与することとした。

投与期間は、原則として第I群~第IV群および第VI群は7日間、第V群は10日間とした。

### 5) 併用薬剤およびその他の処置

他の抗菌性薬剤との併用は全身、局所投与を問わず行わないこととした。また、薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤(ステロイド剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤など)の併用および治療のための特別な処置は原則として避けることとした。

### 6) 観察・検査項目

#### (1) 規定観察日

観察は原則として、第I~IV群および第VI群は投与開始日、投与3日後、5日後および7日後に、第V群では投与開始日、投与3日後、5日後、7日後および10日後に行うこととした。ただし、所定の観察日に観察が行われていない場合には、その前後に観察があればそれを代用することとした。すなわち、投与3日後の場合は投与2日後、4日後の優先順位で代用することとし、投与5日後の場合は投与6日後で、投与7日後の場合は投与8日後で、投与10日後の場合は投与9日後、11日後の優先順位で代用することとした。

#### (2) 自他覚症状

自他覚症状の群別評価項目は下記の通りとした。

第I群：発赤、腫脹、硬結、丘疹、膿疱

第II群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結、排膿

第III群：発赤、水疱、びらん、発疹新生

第IV群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結

第V群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結、丘疹、排膿、膿疱

第VI群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、膿苔付着、浸出液

#### (3) 自他覚症状の程度

次の5段階で評価した。

0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：高度から増悪した場合

#### (4) 全般改善度

観察日毎に投与開始日と比較した自他覚症状の改善の

程度を、次の6段階で評価した。

1：治癒、2：著明改善、3：改善、4：やや改善、5：不変、6：増悪

### (5) 細菌学的検査

病巣の細菌学的検査は、投与開始前および投与終了後に実施するが、可能な限り投与期間中にも実施することとした。各施設で病巣より採取した検体は、速やかに、東京総合臨床検査センター宛てに送付し、同施設において一括して細菌の分離・同定および最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法<sup>7) 8)</sup>に従って検討した。また、同時にβ-ラクタマーゼの産生能をアシドメトリーディスク法、ニトロセフィンディスク法およびヨード法の3法で検討した<sup>4)</sup>。

### (6) 臨床検査

原則として、投与開始前および投与終了後に下記の臨床検査を実施した。

血液：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数など

肝機能：GOT、GPT、AL-Pase、総ビリルビン、γ-GTPなど

腎機能：BUN、血清クレアチニンなど

尿所見：蛋白、糖など

その他：血清電解質(Na、K、Cl)など

投与開始後、臨床上有意な異常悪化変動を認めた場合は、試験薬との関連性を各施設において検討し、下記の5段階で判定した。

1：明らかに関係あり、2：多分関係あり、3：関係あるかもしれない、4：関係ないらしい、5：関係なし

また、可能な限り正常値または投与前値のレベルに復するまで追跡調査することとした。なお、異常変動の判定は日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準(案)」<sup>9)</sup>を参考とした。

### (7) 随伴症状

投与開始後、観察日毎に随伴症状の有無を確認し、随伴症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、消失日、処置および後の経過などについて詳細に記録した。

薬剤との関連性は下記の5段階で判定した。

1：明らかに関係あり、2：多分関係あり、3：関係あるかもしれない、4：関係ないらしい、5：関係なし

### 7) 判定

#### (1) 臨床効果

決められた期間内での最終観察日の全般改善度をもとに、病勢、治癒までの期間などを考慮にいれて総合的に次の分類で評価することとした。

1：著効、2：有効、3：やや有効、4：無効、5：判定不能

Table 1. Criteria for assessment of usefulness

Side effects and abnormal laboratory findings		Clinical efficacy			
		excellent	good	fair	poor
No		+	+	±	-
Yes	mild	+	+	-	-
	moderate	±	±	-	-
	severe	-	-	-	-

+: markedly useful    +: useful    ±: slightly useful  
 -: useless

(2) 安全性

随伴症状および臨床検査値の推移をもとに次の分類で評価することとした。

1: 安全である, 2: ほぼ安全である, 3: やや問題がある, 4: 問題がある, 5: 不明

随伴症状または臨床検査値異常変動がみられなかった症例および関連性が4または5であった症例については, 上記の“1. 安全である”とし, 随伴症状または臨床検査値異常変動発現例において, 本剤との関連性が疑われたもの(関連性1~3)を副作用および本剤による臨床検査値異常変動発現例とし, その程度に応じて, 安全性は“2. ほぼ安全である”~“4. 問題がある”とした。

(3) 有用性

Table 1を参考に, 有効性と安全性を勘案して次の分類で判定することとした。

1: 極めて有用, 2: 有用, 3: やや有用, 4: 有用とは思わない, 5: 好ましくない, 6: 判定不能

(4) 細菌学的効果

投与前に分離された起炎菌の消長をもとに, 小委員会によって次の分類で細菌学的効果を判定した。

1: 消失(陰性化), 2: 減少または部分消失, 3: 存続(不変), 4: 菌交代, 5: 不明

ただし, 投与前に分離菌が検出され, 投与後治癒した症例は細菌学的検査の有無に関わらず, 効果を「消失(陰性化)」とした。また, 同様に, 投与前に分離菌の検出はあるが, 投与後の細菌学的検査が未実施の症例は, 各群で下記の症状が消失していれば「消失(陰性化)」とした。

第I群: 膿疱

第II群: 腫脹, 自発痛, 圧痛, 膿疱, 膿汁

第III群: 水疱, びらん

第V群: 腫脹, 自発痛, 圧痛, 膿疱, 膿汁

第VI群: 膿苔付着, 浸出液, 圧痛, 腫脹

成 績

1. 抗菌力

岡山大学医学部皮膚科保存の *S. aureus* 89株 対す

Table 2. Drug susceptibility of *S. aureus* isolates in a university hospital [Okayama]

Drug	No. of strains	MIC range (μg/ml)	MIC <sub>50</sub> (μg/ml)	MIC <sub>90</sub> (μg/ml)	MIC <sub>99</sub> (μg/ml)
ritipenem	89	0.06~32	0.25	0.5	1
oxacillin	89	0.06~128	2	4	64
cefaclor	89	1~128	8	32	64
imipenem	89	0.06~128	0.06	0.12	2

Inoculum size 10<sup>8</sup> CFU/ml

る各種抗菌剤の感受性を Table 2 に示した。MIC<sub>50</sub>では本剤は 0.5 μg/ml であり, MPIPIC は 4 μg/ml, CCL は 32 μg/ml, IPM は 0.12 μg/ml で, 本剤は MPIPIC より3管, CCL より6管優れ, IPM より2管劣っていたが, MIC<sub>90</sub>では本剤は 1 μg/ml であり, MPIPIC, CCL は 64 μg/ml, IPM は 2 μg/ml で本剤は MPIPIC, CCL より6管, IPM より1管優れていた。

2. 皮膚組織への移行性

血漿中濃度および皮膚組織内濃度を Table 3 に示した。

また, 血漿中および皮膚組織内濃度を Fig. 1 にもプロットし, 同時に, 浅在性化膿性疾患の主な起炎菌となる *S. aureus* の本試験における MIC<sub>90</sub> を示した。

3. 臨床的検討

1) 対象

総投与症例数は 284 例であり, 有効性解析対象症例数は 258 例であった。除外症例の内訳を Table 4 に示した。

2) 患者背景

有効性解析対象症例の患者背景を Table 5 に示した。

3) 臨床効果

疾患群および診断名別の臨床効果を Table 6 に示した。各群の有効率はいずれも 80% 以上であり, 全体では 88.8% (229/258) であった。なお, Table 7 に投与5日後における全般改善度を示した。第III群を除く各疾患群で改善以上が 80% を越え, 全体では 84.0% (126/150) であった。また, Table 8 に重症度別の臨床効果を示したが, 重症度による有効率の差はほとんどみられなかった。

4) 細菌学的効果

細菌学的検査は, 投与前については投与開始3日前から投与開始1日後まで, 投与後については, 臨床効果判定日の1日前から1日後までに実施したものを採用とし, それ以外の日に実施された症例は細菌学的検査未実施とした。

投与前に起炎菌が検出された症例における分離菌の菌の消長を Table 9 に示した。菌消失率は *S. aureus* で 91.9% (68/74), *Streptococcus pyogenes* で 100%

Table 3. Skin penetration in humans

Dose (mg)	No.	Time (min)	Concentration			Skin/Plasma ratio (%)
			skin ( $\mu\text{g/g}$ )	plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	[sampling time] (min)	
150	1	30	0.18	ND		
	2	30	ND	0.22		
200	1	30	ND	ND		
	2	30	ND	0.62		
	3	30	ND	0.74		
	4	40	ND	0.1		
	5	50	ND	0.51	[45]	
	6	60	0.21	2.5		8.4
	7	60	ND	0.7		
	8	60	0.15	1.92		7.8
	9	60	ND	0.3		
	10	120	0.15	1.4		10.7
	11	120	0.18	0.28		64.3
	12	120	ND	2.7		
	13	130	ND	0.64	[120]	
	14	135	ND	0.96	[125]	
	15	160	ND	0.28	[140]	
	16	165	ND	0.57		
	17	180	ND	1.08	[210]	
400	1	45	0.66	2.25		29.3
	2	50	ND	0.4		
	3	55	ND	2.19		
	4	60	0.27	0.28		96.4
	5	60	0.36	1.43		25.2
	6	60	ND	0.13		
	7	60	0.17	2.67	[75]	6.4
	8	60	ND	ND		
	9	60	0.24	2.83		8.5
	10	65	0.81	3.23		25.1
	11	70	ND	0.49	[60]	
	12	75	ND	0.9		
	13	75	ND	ND		
	14	75	ND	1.49		
	15	75	ND	ND		
	16	80	ND	0.38		
	17	85	0.18	2.23	[110]	8.1
	18	90	0.24	1.5		16
	19	90	ND	0.5	[120]	
	20	90	0.15	3.65		4.1
	21	90	ND	0.26		
	22	110	ND	ND		
	23	110	0.15	1.1		13.6
	24	120	0.48	3.62		13.3
	25	120	ND	ND		
	26	120	0.18	1.14		15.8
	27	120	ND	1.31		
	28	120	0.18	1.21		14.9
	29	130	0.27	2.75		9.8
	30	150	0.15	1.9		7.9

ND : not detected

Table 4. Reasons for exclusion from the evaluation of clinical efficacy, overall safety and clinical usefulness

Reason	Clinical efficacy	Overall safety	Clinical usefulness
Protocol deviation in terms of concomitant drugs	6		4
No revisit to hospital	5	5	5
Protocol deviation (clinical evaluation)	5		5
Evaluation influenced by antibiotics prior to ritipenem acoxil administration	4		2
Insufficient drug administration	2		
Protocol deviation in terms of patient selection	1	1	1
Disease not included in protocol	1		1
Irregular drug administration	1		1
Discontinued due to side effects	1		
Total	26	6	19

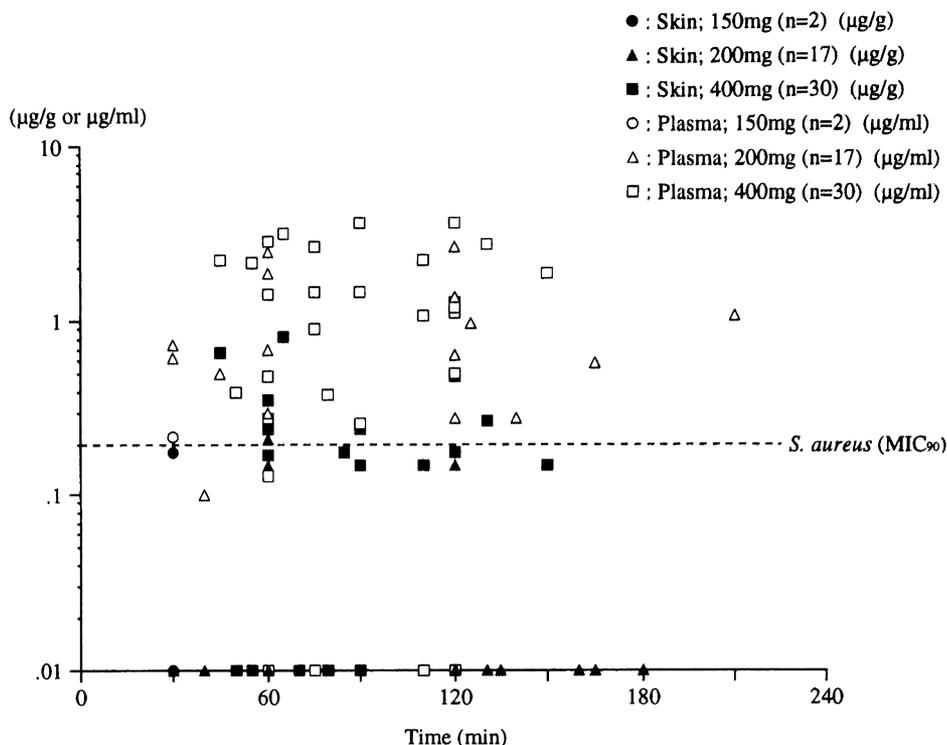


Fig. 1. Skin penetration in humans

Table 5. Characteristics of patients

Age (years)		
range	14~85	
mean	39.4±17.9	
Sex (number of patients)		
men	151	
women	107	
Daily dose (number of patients)		
200 mg	b.i.d.	5
150 mg	t.i.d.	17
200 mg	t.i.d.	226
300 mg	t.i.d.	1
400 mg	t.i.d.	6
changed		3
Duration of therapy (days)		
range	3~20	
mean	8.3±2.3	
Total dose (g)		
range	1.2~12	
mean	4.5±1.7	

(14/14)であり、全体では90.5% (190/210)であった。

皮膚科領域の主な起炎菌である *S. aureus* が分離された症例について疾患群別の菌の消長を Table 10 に示した。また、RIPM, CCL, cefotiam (CTM), cefpodoxime (CPDX), ceftoram (CFTM) および ampicillin (ABPC) の抗菌力を *S. aureus* 分離株

(Table 11) および起炎菌が分離された全株 (Table 12) について測定したところ、RIPM は他剤と比べていずれの菌種に対しても優れた抗菌力を示した。*S. aureus* およびコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS) について、 $\beta$ -ラクタマーゼの産生能と各種薬剤の感受性を検討したところ、CCL, ABPC では $\beta$ -ラクタマーゼ産生の有無によって MIC に差がみられたが、RIPM は $\beta$ -ラクタマーゼ産生株においても優れた抗菌力を示した (Table 13)。

#### 5) 副作用および臨床検査値異常変動

副作用の解析対象症例数は 278 例であり、そのうち 22 例 (7.9%) に副作用が発現した (Table 14)。主な症状は下痢、嘔気などの消化器症状および痒痒感などのアレルギー症状であり、重篤なものは認められなかった。臨床検査値異常変動の解析対象は、投与前は投与開始 7 日前から開始日まで、また、投与後は投与終了 1 日前から終了 3 日後までに臨床検査を実施した 227 例であり、そのうち 18 例 (7.9%) に異常変動が発現したが、临床上、特に問題となるものは認められなかった (Table 15)。

## 考 察

RIPM の *S. aureus* に対する抗菌活性は全科の全国集計 (673 株) では、MIC の分布のピークは 0.05~0.2  $\mu$ g/ml にあり (509/673), 25  $\mu$ g/ml 以上の株が 33 株 (4.9%) ある<sup>3)</sup>。Neu ら<sup>5)</sup>の報告(1985年)では methi-

Table 6. Clinical efficacy

Disease group	Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
I	Folliculitis	18	12	2		30/32 (93.8%)
	Acne pustulosa	6	5	1	2	11/14 (78.6%)
	Sycosis vulgaris		1	1		1/2
	Sub-total	24	18	4	2	42/48 (87.5%)
II	Furuncle	19	7	1	2	26/29 (89.7%)
	Furunculosis	4	2	1	2	6/9
	Carbuncle	3	2	1		5/6
	Sub-total	26	11	3	4	37/44 (84.1%)
III	Impetigo contagiosa	11	3	1		14/15 (93.3%)
IV	Cellulitis	8	3	1		11/12 (91.7%)
	Erysipelas	7	1	1		8/9
	Superficial lymphangitis	5				5/5
	Felon	4	1			5/5
	Acute paronychia	6	6	1	1	12/14 (85.7%)
	Sub-total	30	11	3	1	41/45 (91.1%)
V	Subcutaneous abscess	6	3	1		9/10 (90.0%)
	Suppurative hidradenitis	1	2	1	2	3/6
	Infected atheroma	19	24	1	2	43/46 (93.5%)
	Acne conglobata		2			2/2
	Sub-total	26	31	3	4	57/64 (89.1%)
VI	Secondary infection	17	21	1	3	38/42 (90.5%)
	Total	134	95	15	14	229/258(88.8%)

Table 7. Overall clinical evaluation by 5th day

Disease group	Diagnosis	Cured	Remarkably improved	Moderately improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Unknown	Efficacy rate*
I	Folliculitis	3	4	5	1			19	12/13 (92.3%)
	Acne pustulosa		2	4	1			7	6/7
	Sycosis vulgaris		1					1	1/1
	Sub-total	3	7	9	2			27	19/21 (90.5%)
II	Furuncle	3	12	4	2	1		7	19/22 (86.4%)
	Furunculosis		1	4	1	1		2	5/7
	Carbuncle		1	2	1			2	3/4
	Sub-total	3	14	10	4	2		11	27/33 (81.8%)
III	Impetigo contagiosa	2	2	1	2			8	5/7
IV	Cellulitis	2	4		1			5	6/7
	Erysipelas	2	2	1	1			3	5/6
	Superficial lymphangitis		1	1				3	2/2
	Felon	1	1	1				2	3/3
	Acute paronychia	1	1	4	2			6	6/8
	Sub-total	6	9	7	4			19	22/26 (84.6%)
V	Subcutaneous abscess		2	1	1			6	3/4
	Suppurative hidradenitis	1	1	1				3	3/3
	Infected atheroma	4	11	12	5		1	13	27/33 (81.8%)
	Acne conglobata			1	1				1/2
	Sub-total	5	14	15	7		1	22	34/42 (81.0%)
VI	Secondary infection	4	8	7	1	1		21	19/21 (90.5%)
	Total	23	54	49	20	3	1	108	126/150 (84.0%)

\* :  $\geq$ moderately improved

Table 8. Clinical efficacy by severity

	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Severe	14	10	2		24/26 (92.3%)
Moderate	100	73	11	13	173/197(87.8%)
Mild	20	12	2	1	32/35 (91.4%)
Total	134	95	15	14	229/258(88.8%)

Table 9. Bacteriological effect

Organism	Eradication	Persistence	Unknown	Bacteriologic response rate* (%)
<i>S. aureus</i>	68	6	18	68/74 (91.9)
CNS	48	5	15	48/53 (90.6)
<i>S. pyogenes</i>	14		4	14/14 (100)
<i>S. agalactiae</i>	3		1	3/3
<i>S. carnis</i>	4		1	4/4
<i>S. mitis</i>			1	
<i>S. oralis</i>	1			1/1
$\beta$ - <i>Streptococcus</i>		1		0/1
<i>Streptococcus</i> spp.	3			3/3
<i>E. faecalis</i>	4	1	2	4/5
<i>Micrococcus</i> sp.	1			1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.	8		1	8/8
G (+)	154	13	43	154/167(92.2)
<i>E. coli</i>	2	1		2/3
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	1	1/2
<i>K. oxytoca</i>	1	1	2	1/2
<i>E. aerogenes</i>	2			2/2
<i>E. cloacae</i>	1			1/1
<i>Enterobacter</i> sp.			1	
<i>P. agglomerans</i>	1			1/1
<i>S. marcescens</i>	1	1	1	1/2
<i>P. mirabilis</i>		2	2	0/2
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	1	3/4
<i>A. denitrificans</i>	1			1/1
<i>Neisseria</i> sp.	1		1	1/1
G (-)	14	7	9	14/21 (66.7)
<i>S. morbillorum</i>	1			1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>	1		1	1/1
<i>P. magnus</i>	1			1/1
<i>P. micros</i>	2			2/2
<i>P. prevotii</i>	2			2/2
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1		2	1/1
<i>P. acnes</i>	12		1	12/12 (100)
<i>B. capillosus</i>	1		1	1/1
<i>B. bivius</i>	1			1/1
<i>Bacteroides</i> spp.			2	
<i>Veillonella</i> sp.			1	
Anaerobe	22		8	22/22 (100)
Total	190	20	60	190/210(90.5)

\* : Eradication/(Eradication+Persistence)

Table 10. *S. aureus* (+) cases

Disease group	<i>S. aureus</i> (+)	Eradication	Persistence	Unknown
I (n=48)	11	11		
II (n=44)	15	10	2	3
III (n=15)	11	11		
IV (n=45)	19	8	2	9
V (n=64)	11	9		2
VI (n=42)	25	19	2	4

Table 11. Drug susceptibility of *S. aureus* isolates in this trial

Drug	No. of strains	MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>80</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
ritipenem	88	$\leq 0.05 \sim > 100$	$\leq 0.05$	0.10	0.20
cefaclor	88	$0.10 \sim > 100$	1.56	3.13	6.25
cefotiam	70	$0.10 \sim > 100$	0.39	0.78	0.78
cefpodoxime	88	$0.39 \sim > 100$	1.56	1.56	3.13
cefteram	88	$0.39 \sim > 100$	1.56	3.13	3.13
ampicillin	88	$\leq 0.05 \sim > 100$	3.13	12.5	25

Inoculum size  $10^6$  CFU/ml

Table 12. Drug susceptibility of all isolates in this trial

Drug	No. of strains	MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>80</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
ritipenem	263	$\leq 0.05 \sim > 100$	$\leq 0.05$	0.20	0.78
cefaclor	263	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.78	3.13	25
cefotiam	195	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.39	0.78	3.13
cefpodoxime	263	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.78	1.56	3.13
cefteram	263	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.78	1.56	3.13
ampicillin	263	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.39	6.25	25

Inoculum size  $10^6$  CFU/mlTable 13. Drug susceptibility of *S. aureus* and CNS according to  $\beta$ -lactamase activity

	MIC	$\beta$ -lactamase	ritipenem	cefaclor	cefotiam	cefpodoxime	cefteram	ampicillin
<i>S. aureus</i>	MIC <sub>50</sub>	-	0.1	0.78	0.2	1.56	1.56	0.2
	( $\mu\text{g/ml}$ )	+	$\leq 0.05$	1.56	0.39	1.56	1.56	6.25
	MIC <sub>90</sub>	-	0.39	1.56	0.39	3.13	3.13	0.2
	( $\mu\text{g/ml}$ )	+	0.1	6.25	0.78	3.13	3.13	50
	No. of strains	-	15	15	12	15	15	15
		+	73	73	58	73	73	73
CNS	MIC <sub>50</sub>	-	$\leq 0.05$	0.39	0.2	0.78	0.78	0.1
	( $\mu\text{g/ml}$ )	+	$\leq 0.05$	0.78	0.39	0.78	1.56	0.78
	MIC <sub>90</sub>	-	0.2	0.78	0.78	3.13	3.13	0.78
	( $\mu\text{g/ml}$ )	+	0.2	6.25	0.78	3.13	3.13	12.5
	No. of strains	-	36	36	22	36	36	36
		+	32	32	20	32	32	32

Inoculum size  $10^6$  CFU/ml

Table 14. Patients complaints (n=278)

Complaint	Number of Patients
Diarrhea	4
Loose stool	4
Nausea	1
Anorexia	1
Headache	1
Abdominal pain	1
Black feces	1
Stomachache	1
Urticaria	1
Pruritus	1
Nausea + Abdominal pain	1
Lip dryness + Nausea	1
Loose stool + Abdominal fullness	1
Allergic rhinitis + Conjunctivitis	1
Perlèche + Glossitis	1
Facial swelling + Pollakisuria	1

Table 15. Abnormal laboratory findings (n=227)

Patients		Underlying disease	Laboratory findings		
Age	Sex				
85	M	Hypertension	WBC	/mm <sup>3</sup>	4500→3000
65	F		NAG	U/l	4.8→9.1
22	M		S-GOT	U/l	32→61
			S-GPT	U/l	83→127
48	F		Eosino.	%	0→5
21	M		WBC	/mm <sup>3</sup>	3900→3100
35	F		TBL	mg/dl	0.81→1.19
68	M		BUN	mg/dl	16.5→21.3
			UP		-→±
27	M		S-GOT	U/l	26→92
			S-GPT	U/l	24→57
21	M		S-GOT	U/l	14→72
			S-GPT	U/l	9→97
27	M		S-GOT	U/l	18→44
			S-GPT	U/l	30→84
			γ-GTP	U/l	94→126
26	M		Eosino.	%	6→9
18	M		S-GPT	U/l	19→55
50	M		S-GOT	U/l	28→49
20	M		US		-→+
40	M		S-GPT	U/l	32→62
44	F		γ-GTP	U/l	80→153
22	F		UP		-→+
57	F		Urine sediment	/HPF	8→49

(WBC)

cillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) で MIC 分布は 0.03~0.25 μg/ml, MIC<sub>50</sub> 0.03 μg/ml, MIC<sub>90</sub> 0.06 μg/ml, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) では MIC 分布は 0.125~>64 μg/ml, MIC<sub>50</sub> 0.125 μg/ml, MIC<sub>90</sub> 8 μg/ml である。三橋ら<sup>4)</sup> は MIC 分布 0.1~>100 μg/ml, MIC<sub>50</sub> 0.1 μg/ml, MIC<sub>90</sub> 1.56 μg/ml と報告 (1991年) している。MRSA では抗菌力

は低下してくるが, MSSA では優れた抗菌活性を示すことが明らかである。今回のわれわれの検討でもこのことが支持された。また, MIPIC, CCL に比べはるかに優れた抗 *S. aureus* 作用を *in vitro* では示している点が注目される。

皮膚科領域感染症で最も頻度の高い原因菌は *S. aureus* である<sup>10)</sup> が, 頻度は低いとはいえ *S. pyogenes*

は重要な原因菌である。最近ふたたび *S. pyogenes* による膿痂疹や重症感染症が復活してきている<sup>11)</sup>。RIPM の *S. pyogenes* に対する MIC は、0.015~0.125  $\mu\text{g/ml}$ <sup>5)</sup>、0.05~0.10  $\mu\text{g/ml}$ <sup>4)</sup>、 $\leq 0.025 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ <sup>3)</sup> で、抗菌活性は強い。

RIPM-AC 200 mg 内服後の血漿中濃度の Cmax は 2.10 $\pm$ 1.31  $\mu\text{g/ml}$ 、Tmax は 0.69 $\pm$ 0.46 h、T<sub>1/2</sub> は 0.65 $\pm$ 0.38h、AUC は 2.01 $\pm$ 0.91  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  である<sup>3)</sup>。本剤の皮膚内移行は結果に示した通りバラツキが大きい。得られた値から推測すると血漿中濃度の 10%前後が皮膚内濃度であろう。したがって 200 mg 内服で 0.2  $\mu\text{g/g}$  前後の皮膚内濃度が得られると考えると、MSSA、*S. pyogenes* 感染症の多くが治療可能と考えられる。

臨床試験ではほとんどの例で RIPM-AC 1 回 200 mg、1 日 3 回の用量が用いられた。少数例にその他の用量で治験された。全体の有効率は 88.8% で、fropenem (FRPM) の皮膚科領域の後期臨床第二相試験成績<sup>12)</sup> では全体の有効率は 87.0% (161 例で判定) ではほぼ同等の成績である。毛包炎 93.8%、癬 89.7%、膿痂疹 93.3%、第 IV 群 91.1%、感染性粉瘤 93.5%、二次感染 90.5% で、皮膚科領域における重要な疾患に対し優れた効果を発揮しているといえることができる。FRPM もほぼ同様の成績<sup>12)</sup> である。

細菌学的効果では、*S. aureus* 91.9%、CNS 90.6%、*S. pyogenes* 100% (14/14) で、この点も FRPM<sup>12)</sup> とほぼ同じである。優れた消失率と考えられる今回の試験で分離された *S. aureus* 88 株に対する MIC<sub>50</sub> は 0.20  $\mu\text{g/ml}$  で耐性株が少なく、岡山大学での保存株 (1990~1991) の成績より MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub> が低い。今回の試験で少数の高度耐性 *S. aureus* があつた点は異なる。 $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *S. aureus* に対する本剤の MIC が非産生株に対してより低い点も注目される。

副作用の頻度は 7.9% (22/278)、臨床検査値異常変動は 7.9% (18/227) にみられたが重篤なものはなかった。FRPM<sup>11)</sup> より若干頻度が高い。

以上を総合すると RIPM-AC は皮膚科領域において 1 回 200 mg 1 日 3 回の用量で有用な薬剤になり得るものと考えられた。

## 文 献

1) Mitsuhashi S, Franceschi G : Preface. *In*

Penem Antibiotics (Mitsuhashi S, Franceschi G ed.), p.v~vi, Japan Scientific Societies Press, Springer-Verlag, Tokyo, Berlin, 1991

- 2) 江角凱夫, 二宮真一, 関 英昌, 魚浜克己 : Ritipenem acoxil の生体内動態 (第 1 報) - ラットおよびイヌにおける吸収, 分布, 代謝, 排泄 -。薬物動態 投稿中
- 3) 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
- 4) Mitsuhashi S, Takagi S : *In vitro* antibacterial activity and its stability to  $\beta$ -lactamase. *In Penem Antibiotics* (Mitsuhashi S, Franceschi G ed.), p.13~39, Japan Scientific Societies Press, Springer-Verlag, Tokyo, Berlin, 1991
- 5) Neu H C, Chin N X and Labthavikul P : The *in-vitro* activity of a novel penem FCE22101 compared to other  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 16 : 305~313, 1985
- 6) 日本化学療法学会 : 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。*Chemotherapy* 38 : 103~105, 1990
- 7) 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
- 8) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会 : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。*Chemotherapy* 27 : 559~560, 1979
- 9) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会 : 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。*Chemotherapy* 39 : 687~689, 1991
- 10) 下江敬生, 荒田次郎 : 皮膚科領域細菌感染症。化学療法の領域 9 : 2171~2176, 1993
- 11) 荒田次郎, 秋山尚範, 神崎寛子 : 皮膚細菌感染症, 第 23 回日本医学会総会 (1991, 京都) 会誌 I, 530~531, 1992
- 12) 荒田次郎, 他 (12 施設) : 皮膚科領域における SY5555 後期臨床第二相試験成績。*Chemotherapy* 42 (S-1):503~522, 1994

Skin penetration and bacteriological evaluation of ritipenem acoxil and  
its clinical use in the treatment of skin and skin structure infections  
— A multicenter study —

Jirô Arata, Keisei Shimoe, Naonori Akiyama, Hiroko Kanzaki, Yoshiko Matsuura,  
Taku Yamada and Rikako Torigoe  
Department of Dermatology, Okayama University Medical School,  
2-5-1 Shikada-cho, Okayama 700, Japan

Akira Ohgawara and Youko Koizumi  
Department of Dermatology, School of Medicine, Hokkaido University

Takeji Nishikawa, Tomoo Fukuda  
Department of Dermatology, School of Medicine, Keio University

Hisashi Takahashi, Shin-ichi Watanabe, Syoko Mogi, Hiroyuki Okada and  
Yoshimitsu Ohnishi  
Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

Kunihiko Tamaki, Yasumasa Ishibashi, Tetsuya Tsuchida, Koichiro Nakamura,  
Haruo Minami, Sumihisa Imakado, Hironobu Ura, Akihiko Asahina, Ken Iozumi,  
Takehiko Kaneko, Hitoshi Ohkochi, Takafumi Eto and Mamitaro Ohtsuki  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Shotaro Harada, Hiroshi Nakanishi, Masanori Abe, Yasuhiro Kawabata,  
Mayumi Komine, Hidenori Torii and Takehiko Kaneko  
Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

Ryuzo Saito, Osamu Urushibata and Sagae Makino  
Second Department of Dermatology, Toho University School of Medicine

Hiroshi Nakajima and Norihisa Ishii  
Department of Dermatology, School of Medicine, Yokohama City University

Takanori Tomizawa, Koji Yamada and Yoshihiro Watabe  
Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

Yoichi Yasuno, Ryoji Okuda and Keisuke Konishi  
Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Yasuo Asada and Shozo Futamura  
Department of Dermatology, Kansai Medical University

Hitoki Iba  
Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital

Rie Masuda, Ichiro Kurokawa, Yoko Akai and Miyuki Uoi  
Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

Shigeo Umemura  
Department of Dermatology, Okayama Municipal Hospital

Hiroshi Nagao

Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital

Toshiki Masuda and Osami Nishihara

Department of Dermatology, Okayama National Hospital

Haruko Katayama

Department of Dermatology, Saiseikai Okayama Sogo Hospital

Noriko Hirano

Department of Dermatology, Okayama Rosai Hospital

Kaoru Miyoshi, Masako Yokoo and Ken-ichi Mori

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Osamu Akagi

Department of Dermatology, Social Insurance Hiroshima Municipal Hospital

Takashi Nakakita

Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

Shoso Yamamoto and Koji Nakamura

Department of Dermatology, Hiroshima University, School of Medicine

Yoshiyuki Hori, Hiromaro Kiryu and Tetsuya Koga

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

Shin-ichiro Yasumoto

Department of Dermatology, Kyusyu Koseinenkin Hospital

Atsumichi Urabe

Department of Dermatology, Kitakyusyu City Medical Center

Emiko Sato

Department of Dermatology, Kyusyu Central Hospital

Masaru Yasuda

Department of Dermatology, Fukuoka National Central Hospital

Kyoko Wada and Takashi Yahata

Department of Dermatology, Hamanomachi Hospital

Hikotaro Yoshida, Keiichi Tanaka and Takashi Doi

Department of Dermatology, Nagasaki University School of Medicine

A multicenter clinical trial was conducted to evaluate the clinical efficacy, safety and usefulness of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic, in the field of dermatology. Patients, aged more than 16 years, were enrolled in the trial after informed consent had been obtained. Two hundred eighty-four patients were enrolled. Clinical evaluation was done in 258 patients. The main dosage was 200 mg t.i.d. The duration of treatment was 7 days except for infected atheroma and miscellaneous subcutaneous abscesses, which were treated for 10 days. The overall efficacy rate was 88.8%. The bacteriological response rate was 90.5% (190/210). Adverse reactions were seen in 7.9% (22/278), but were all minor and mostly of gastrointestinal origin. Abnormal laboratory findings were seen in 7.9% (18/227). All were minor.

The minimum inhibitory concentration (MIC) of ritipenem (RIPM) against *Staphylococcus aureus* stock strains (isolated in 1990~1991 at Okayama University Hospital, Department of Dermatology, 89 strains) ranged from 0.06~32  $\mu\text{g/ml}$  with the MIC inhibiting 90% of the strains ( $\text{MIC}_{90}$ ) at 1  $\mu\text{g/ml}$ . The MICs of RIPM against 88 isolates of *S. aureus* in this trial ranged from  $\leq 0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$  with the  $\text{MIC}_{90}$  at 0.20  $\mu\text{g/ml}$ . The concentrations of RIPM in the skin and plasma after a single oral administration of 150 mg, 200 mg or 400 mg were determined in skin surgery patients after informed consent had been obtained. The samples were obtained 30~120 min after drug administration. The concentrations were undetectable in many samples. The reason for this was unknown. On the basis of the data obtained from the samples in which the concentrations both in skin and plasma could be detected, skin and plasma concentration ratios varied from 4.1 to 96.4%. Rates around 10% were most frequent.