

Ritipenem acoxil の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力

西野武志・田中真由美・長辻祥子・大槻雅子

京都薬科大学微生物学教室*

新しく合成された経口用ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC)〔活性体 ritipenem (RIPM)〕の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌力について、cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), cefotiam (CTM)〔*in vivo* 実験では cefotiam hexetil (CTM-HE)〕, ceftam pivoxil (CFTM-PI) を比較薬として *in vitro* は抗菌活性体である RIPM, *in vivo* は RIPM-AC を用いて行った。

RIPM は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有しており、グラム陽性菌の *Staphylococcus* spp. や *Streptococcus* spp. に対しては CCL, CTM, CFIX より優れていた。一方、グラム陰性菌に対しては CCL より優れていたが、CFIX に比べ劣っていた。臨床分離のグラム陽性菌に対して RIPM はメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) に抗菌力を示さなかったが、*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. に対しては CCL, CTM, CFIX より明らかに優れていた。またグラム陰性菌に対しては CCL が抗菌力を示さない *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* に対しても RIPM は良好な抗菌力を示した。抗菌力に及ぼす諸因子の影響は馬血清添加、接種菌量の影響は受けにくく、培地 pH の影響では *Staphylococcus aureus* において酸性側で抗菌力が強くなる傾向を示した。*S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus* 及び *Moraxella catarrhalis* に対して RIPM は濃度依存的に殺菌作用を示した。

マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果は、*S. aureus* Smith では RIPM-AC は CFIX より優れており、CTM-HE とほぼ同等で、CCL より劣っていた。*Streptococcus pneumoniae* type III に対しては、RIPM-AC は CTM-HE と同等であったが CFIX や CCL よりも優れていた。*Streptococcus pyogenes* C203, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 に対しては、RIPM-AC は CCL, CTM-HE, CFIX に比べ劣っていたが、*A. calcoaceticus* Ac-54 に対しては RIPM-AC は CCL, CTM-HE, CFIX に比べ優れていた。*K. pneumoniae* B-54 を用いたマウス実験的呼吸器感染症に対する RIPM-AC の治療効果は、CFIX, CFTM-PI に比べ劣っていたが、CCL と同等の効果を示した。

Key words : ritipenem acoxil, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力, 殺菌作用

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は 1982 年にイタリアの Farmitalia Carlo Erba 社 (現 Pharmacia 社) で合成された新しいエステル型経口用ペネム系抗生物質で、抗菌活性を有する ritipenem (RIPM) の 3 位カルボン酸にアセトキシメチル基をエステル結合させることにより消化管吸収性を高めたプロドラッグである¹⁾。本物質は吸収時に腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて RIPM となり抗菌活性を発揮する。RIPM はグラム陽性菌群およびグラム陰性菌群に広範囲な抗菌スペクトルを有し、各種 β -ラクタマーゼに安定であると報告されている^{2) 3)}。RIPM-AC の化学名は acetoxymethyl (+)-(5R, 6S)-3-carbamoyloxymethyl-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate monohydrate で、白色〜微黄白色の結晶性粉末である。今回、私どもは cefaclor (CCL), cefixime (CFIX),

cefotiam hexetil (CTM-HE, *in vitro* の実験では cefotiam (CTM)), ceftam pivoxil (CFTM-PI) を比較薬とし RIPM-AC の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について検討したので報告する。なお、*in vitro* の実験では RIPM-AC の活性体 RIPM を用いた。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

使用した菌株は教室保存のグラム陽性菌 18 株、グラム陰性菌 33 株、嫌気性菌 11 株および臨床分離のメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) 73 株、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) 35 株, *Staphylococcus epidermidis* 27 株, *Streptococcus pyogenes* 34 株, *Streptococcus pneumoniae* 20 株, *Enterococcus faecalis* 29 株, *Enterococcus faecium* 30 株, *Enterococcus avium* 14 株, *Escherichia coli* 52 株, *Kleb-*

*京都府京都市山科区御陵中内町 5

siella pneumoniae 51 株, *Proteus mirabilis* 27 株, *Proteus vulgaris* 27 株, *Morganella morganii* 26 株, *Providencia rettgeri* 16 株, *Enterobacter cloacae* 22 株, *Enterobacter aerogenes* 24 株, *Citrobacter freundii* 32 株, *Serratia marcescens* 53 株, *Pseudomonas aeruginosa* 54 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 27 株, *Haemophilus influenzae* 23 株 および *Moraxella catarrhalis* 10 株である。

2. 使用薬剤

RIPM-AC とその活性体 RIPM [Farmitalia Carlo Erba (現 Pharmacia)], CCL (塩野義製薬), CFIX (藤沢薬品工業), CTM-HE とその活性体 CTM (武田薬品工業), CFTM-PI (富山化学工業) のいずれも力価の明らかなものを使用した。

3. 感受性測定法

前培養に Trypto-soya broth (TSB, ニッスイ), 測定用培地に Heart infusion agar (HIA, ニッスイ) を用いて, 日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法⁴⁾ に準じて行った。なお, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium diphtheriae* および *E. faecalis* には 10% 馬脱繊維血液添加 HIA を用い, *H. influenzae* は前培養および測定用培地に 5% Fildes enrichment (Difco) 添加 TSB および HIA を, *M. catarrhalis* には 10% 馬血液加チョコレート HIA を用いた。*Neisseria* spp. は前培養および測定用培地として 10% 馬血液加チョコレート HIA を用いて 37℃ 48 時間ローソク培養後の MIC を求めた。嫌気性菌は GAM broth (ニッスイ) および GAM agar (ニッスイ) をそれぞれ前培養および測定用培地として用い, 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法⁵⁾ に準じて行った。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加および接種菌量の影響について, 教室保存の標準株であるグラム陽性菌 3 株, グラム陰性菌 12 株を被検菌として調べた。培地 pH は pH 5.5, 7.0 および 8.5 の HIA を用い, また血清添加による影響は馬血清を HIA に 10, 25 および 50% 添加して MIC を測定した。接種菌量の影響については, 約 10^5 , 10^6 , 10^7 および 10^8 cells/ml の菌を接種した時の MIC を測定した。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

TSB で前培養した *S. aureus* 209-P JC, *E. coli* K-12, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55, *A. calcoaceticus* Ac-54 および *M. catarrhalis* NNBR 5 の各菌液を Heart infusion broth (HIB, ニッスイ) で 10^{-3} ~ 10^{-4} 倍に希釈し, 振盪培養を行った。約 2 ~ 3 時間後の対数期 (約 10^6 cells/ml) 途上に RIPM を作用させ, 作用 1, 2, 4 時間後に生菌数の測定を行った。

6. マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

グラム陽性菌 3 菌株およびグラム陰性菌 3 菌株について検討を行った。*S. pyogenes* C203, *S. pneumoniae* type III の場合, 10% 馬血清添加 HIB で 37℃ 14 時間培養後 HIB で希釈し, 菌液とした。その他の菌株の場合には Nutrient broth (NB, ニッスイ) で 37℃ 14 ~ 16 時間培養後同培地で希釈し, 6% gastric mucin (和光純薬) と等量混合した。これらの菌液を 1 群 10 匹の Std: ddy 系雄性マウス (体重 18 ± 1 g) の腹腔内に接種した。接種 2 時間後に 1 回, 経口投与により治療を行い 7 日間生死の観察を行った。そして 7 日目の生存率より Probit 法⁶⁾ により ED_{50} 値を算出した。

7. マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果

K. pneumoniae B-54 を Nutrient agar (ニッスイ) で 37℃ 18 時間培養後 NB に浮遊させ, nebulizer を用い噴霧吸入感染させた⁷⁾。噴霧終了 4 時間後に各薬物を 1 回経口投与し, 翌日より 1 日 2 回 3 日間, 計 7 回経口投与し感染 6 日後の生存率から Litchfield-Wilcoxon 法⁸⁾ により ED_{50} 値を算出した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

教室保存のグラム陽性菌, 陰性菌および嫌気性菌に対する RIPM の抗菌力を CFIX, CCL, CTM を対照薬として検討した結果を Table 1 ~ 3 に示した。RIPM-AC の抗菌活性体である RIPM はグラム陽性菌群およびグラム陰性菌群に幅広い抗菌スペクトルを有した。RIPM はグラム陽性菌に対して比較薬として用いた CFIX, CCL, CTM よりも優れた抗菌力を示した。一方, グラム陰性菌に対しては RIPM は *P. aeruginosa* に対して抗菌力を示さなかったが, *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *K. pneumoniae* に対しては CCL と同等の抗菌力を示し, CCL が抗菌力を示さなかった *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *M. morganii* などに対しても RIPM は良好な抗菌力を示した。しかしその抗菌力は CFIX に比べ劣るのであった。嫌気性菌に対しては CFIX, CCL および CTM に比べて RIPM は優れた抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床材料より分離された被検菌に対する各抗生物質の感受性分布幅と MIC_{50} 及び MIC_{90} を Table 4 に示した。いずれも 10^6 cells/ml 接種時の成績である。

1) *S. aureus* (MSSA)

RIPM は $0.012 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, CTM は $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$, CFIX は $1.56 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$, CCL は $0.39 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC_{50} 値では RIPM は $0.2 \mu\text{g/ml}$ を示し, CTM, CFIX や CCL よりも強い抗菌力を示した。

Table 1. Antibacterial spectrum of ritipenem against gram-positive bacteria
(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)			
	ritipenem	cefixime	cefaclor	cefotiam
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC-2	0.05	25	1.56	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.10	12.5	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.10	25	6.25	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.10	12.5	1.56	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.10	6.25	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80	0.10	12.5	1.56	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.39	>100	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.10	0.10	0.39	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.20	0.20	0.39	0.10
<i>Enterococcus faecalis</i>	3.13	>100	50	>100
Viridans group <i>Streptococcus</i>	3.13	>100	50	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	0.05	0.20	0.78	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	0.025	0.20	0.78	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	0.05	0.20	0.78	0.20
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.20	25	0.39	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.025	1.56	0.025	0.20
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.05	>100	0.10	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>	0.10	>100	0.39	3.13

Table 2. Antibacterial spectrum of ritipenem against gram-negative bacteria
(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)			
	ritipenem	cefixime	cefaclor	cefotiam
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.025	≤ 0.006	0.05	≤ 0.006
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.025	≤ 0.006	0.10	0.013
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.78	0.39	1.56	0.10
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.78	0.78	0.78	0.05
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.78	0.20	0.78	0.05
<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.78	0.39	0.78	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	1.56	1.56	100	0.78
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.39	0.013	0.39	0.025
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.78	0.013	0.39	0.05
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.78	0.013	0.78	0.05
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.78	0.013	0.78	0.05
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.78	0.025	0.78	0.05
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.39	0.20	1.56	0.10
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.78	0.39	0.78	0.05
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.78	0.39	0.78	0.05
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.39	0.39	0.78	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.78	0.025	0.78	0.10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	1.56	0.025	0.78	0.10
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	6.25	12.5	>100	6.25
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	6.25	6.25	>100	12.5
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.78	1.56	100	6.25
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	3.13	0.39	>100	25
<i>Serratia marcescens</i> T-55	1.56	0.10	50	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	1.56	0.013	25	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	1.56	≤ 0.006	1.56	0.10
<i>Morganella morganii</i> Kono	1.56	0.78	>100	6.25
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.78	≤ 0.006	0.39	≤ 0.006
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	1.56	0.20	100	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	25	3.13	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	25	3.13	100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	>100	100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	100	100	>100	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	0.39	0.013	0.78	0.39

Table 3. Antibacterial spectrum of ritipenem against anaerobic bacteria

(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)			
	ritipenem	cefixime	cefaclor	cefotiam
<i>Clostridium tetani</i>	0.39	3.13	1.56	0.20
<i>Clostridium perfringens</i>	0.39	6.25	3.13	6.25
<i>Clostridium sporogenes</i>	0.39	12.5	3.13	0.78
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14952	0.025	0.39	0.78	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14953	0.05	3.13	0.10	0.10
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	1.56	50	100	100
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25282	0.78	100	>100	>100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	0.78	>100	>100	>100
<i>Bacteroides distasonis</i> Clin-99-3	1.56	50	>100	>100
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	0.39	6.25	50	100
<i>Bacteroides ovatus</i> JU-6-1	0.78	25	>100	>100

Table 4-1. Antimicrobial activity of ritipenem and other agents against gram-positive and -negative organisms

(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)

Organism (No. tested)	Antibiotics	MIC (μ g/ml)		
		50%	90%	range
<i>S. aureus</i> (73) MSSA	ritipenem	0.2	1.56	0.012 ~ 6.25
	cefotiam	0.78	1.56	0.1 ~ 100
	cefixime	12.5	100	1.56 ~ >100
	cefaclor	1.56	12.5	0.39 ~ >100
<i>S. aureus</i> (35) MRSA	ritipenem	0.78	>100	0.1 ~ >100
	cefotiam	50	>100	1.56 ~ >100
	cefixime	>100	>100	
	cefaclor	100	>100	50 ~ >100
<i>S. epidermidis</i> (27)	ritipenem	0.05	0.78	0.025 ~ >100
	cefotiam	0.39	1.56	0.2 ~ 3.13
	cefixime	12.5	>100	3.13 ~ >100
	cefaclor	0.78	25	0.78 ~ 50
<i>S. pyogenes</i> (34)	ritipenem	0.1	0.1	0.05 ~ 0.2
	cefotiam	0.05	0.05	0.025 ~ 0.1
	cefixime	0.2	0.2	0.1 ~ 0.39
	cefaclor	0.1	0.2	0.05 ~ 0.39
<i>S. pneumoniae</i> (20)	ritipenem	0.05	0.1	≤ 0.006 ~ 0.2
	cefotiam	0.1	0.1	≤ 0.006 ~ 0.39
	cefixime	0.39	3.13	0.2 ~ 3.13
	cefaclor	0.78	1.56	0.78 ~ 3.13
<i>E. faecalis</i> (29)	ritipenem	3.13	3.13	1.56 ~ 12.5
	cefotiam	100	>100	25 ~ >100
	cefixime	>100	>100	25 ~ >100
	cefaclor	50	100	3.13 ~ >100
<i>E. faecium</i> (30)	ritipenem	6.25	25	0.78 ~ >100
	cefotiam	>100	>100	25 ~ >100
	cefixime	>100	>100	
	cefaclor	50	100	12.5 ~ >100
<i>E. avium</i> (14)	ritipenem	3.13	12.5	3.13 ~ 50
	cefotiam	50	>100	50 ~ >100
	cefixime	>100	>100	
	cefaclor	50	>100	50 ~ >100
<i>E. coli</i> (52)	ritipenem	0.39	0.78	0.2 ~ 0.78
	cefotiam	0.05	0.2	0.025 ~ 0.39
	cefixime	0.39	0.78	0.1 ~ 1.56
	cefaclor	1.56	3.13	0.39 ~ 6.25

Table 4-2. Antimicrobial activity of ritipenem and other agents against gram-positive and -negative organisms

(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)

Organism (No. tested)	Antibiotics	MIC (μ g/ml)			
		50%	90%	range	
<i>K. pneumoniae</i> (51)	ritipenem	0.39	0.78	0.39 ~	0.78
	cefotiam	0.2	0.39	0.05 ~	3.13
	cefixime	0.05	0.1	0.012 ~	0.2
	cefaclor	0.78	6.25	0.39 ~	50
<i>P. mirabilis</i> (27)	ritipenem	1.56	3.13	0.78 ~	3.13
	cefotiam	0.39	0.78	0.1 ~	0.78
	cefixime	≤ 0.006	0.39	≤ 0.006 ~	0.39
	cefaclor	1.56	3.13	0.39 ~	3.13
<i>P. vulgaris</i> (27)	ritipenem	1.56	1.56	0.78 ~	1.56
	cefotiam	0.39	>100	0.1 ~	>100
	cefixime	≤ 0.006	0.1	≤ 0.006 ~	0.2
	cefaclor	1.56	>100	0.78 ~	>100
<i>M. morgani</i> (26)	ritipenem	3.13	3.13	0.39 ~	3.13
	cefotiam	0.78	100	0.2 ~	>100
	cefixime	0.78	50	0.05 ~	100
	cefaclor	>100	>100	50 ~	>100
<i>P. rettgeri</i> (16)	ritipenem	0.78	1.56	0.2 ~	3.13
	cefotiam	1.56	12.5	0.012 ~	50
	cefixime	0.1	0.39	≤ 0.006 ~	0.78
	cefaclor	100	>100	0.39 ~	>100
<i>E. cloacae</i> (22)	ritipenem	3.13	6.25	0.39 ~	25
	cefotiam	3.13	50	0.2 ~	>100
	cefixime	1.56	25	0.1 ~	100
	cefaclor	>100	>100	6.25 ~	>100
<i>E. aerogenes</i> (24)	ritipenem	3.13	6.25	0.78 ~	25
	cefotiam	6.25	>100	0.2 ~	>100
	cefixime	6.25	>100	0.1 ~	>100
	cefaclor	>100	>100	25 ~	>100
<i>C. freundii</i> (32)	ritipenem	1.56	3.13	0.39 ~	3.13
	cefotiam	3.13	>100	0.2 ~	>100
	cefixime	1.56	>100	0.025 ~	>100
	cefaclor	>100	>100	0.78 ~	>100
<i>S. marcescens</i> (53)	ritipenem	3.13	12.5	1.56 ~	25
	cefotiam	25	>100	1.56 ~	>100
	cefixime	0.39	6.25	0.1 ~	>100
	cefaclor	>100	>100	100 ~	>100
<i>P. aeruginosa</i> (54)	ritipenem	100	>100	25 ~	>100
	cefotiam	>100	>100	>100	
	cefixime	>100	>100	>100	
	cefaclor	>100	>100	>100	
<i>A. calcoaceticus</i> (27)	ritipenem	0.78	3.13	0.39 ~	6.25
	cefotiam	50	>100	12.5 ~	>100
	cefixime	25	50	3.13 ~	>100
	cefaclor	100	>100	12.5 ~	>100
<i>H. influenzae</i> (23)	ritipenem	0.39	1.56	0.025 ~	1.56
	cefotiam	0.78	1.56	0.025 ~	12.5
	cefixime	0.025	0.1	≤ 0.006 ~	3.13
	cefaclor	12.5	25	0.78 ~	>100
<i>M. catarrhalis</i> (10)	ritipenem	0.2	0.2	0.025 ~	0.2
	cefotiam	0.78	1.56	0.39 ~	1.56
	cefixime	0.2	0.39	0.05 ~	0.39
	cefaclor	0.78	0.78	0.2 ~	1.56

2) MRSA

RIPM は $0.1 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CTM は $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CFIX は $>100 \mu\text{g/ml}$, CCL は $50 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, RIPM の MIC_{50} 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で比較薬に比べ最も優れていたが, MIC_{90} 値はいずれの薬剤も $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。

3) *S. epidermidis*

RIPM の MIC_{50} および MIC_{90} は, それぞれ $0.05 \mu\text{g/ml}$ および $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, 他の比較薬よりも優れていた。

4) *S. pyogenes*

RIPM の MIC_{50} および MIC_{90} は, いずれも $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり, CFIX や CCL よりも約 2 倍優れ, CTM に比べ約 2 倍弱いものであった。

5) *S. pneumoniae*

RIPM の MIC_{90} は, $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり, CFIX や CCL よりも優れ, CTM と同等の抗菌力を示した。

6) *E. faecalis*

CTM, CFIX, CCL はいずれも抗菌力を示さなかったが, RIPM の MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, 優れた抗菌力を示した。

7) *E. faecium*

E. faecalis の場合と同様, *E. faecium* に対して CTM, CFIX, CCL は抗菌力を示さなかったが, RIPM の MIC_{50} は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

8) *E. avium*

RIPM の MIC_{50} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, 他の *Enterococcus* spp. と同様, RIPM の抗菌力が最も優れていた。

9) *E. coli*

RIPM の MIC_{50} および MIC_{90} は, それぞれ $0.39 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力は CFIX と同様で, CCL より優れていたが, CTM に比べ劣っていた。

10) *K. pneumoniae*

RIPM の MIC_{90} は, $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, CCL より優れていたが, CTM の約 2 倍, CFIX の約 8 倍弱いものであった。

11) *P. mirabilis*

RIPM の MIC_{90} は, $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, CCL と同様の抗菌力を示した。

12) *P. vulgaris*

RIPM の MIC_{90} は, $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり, CCL や CTM に比べ優れた抗菌力を示したが CFIX に比べ弱いものであった。

13) *M. morgani*

RIPM は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し, その MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, 他の比較薬よりも優れていた。

14) *P. rettgeri*

RIPM の MIC_{90} は, $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり, CCL や CTM に比べ優れていたが, CFIX に比べると弱いものであった。

15) *E. cloacae*

RIPM の MIC_{90} は, $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり, 他の比較薬より優れていた。

16) *E. aerogenes*

RIPM の MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ $3.13 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり, 他の比較薬より優れていた。

17) *C. freundii*

RIPM の MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, CCL, CTM, CFIX に比べ優れていた。

18) *S. marcescens*

RIPM の MIC_{50} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, CCL や CTM に比べ優れていたが, CFIX に比べ劣っていた。

19) *P. aeruginosa*

いずれの薬剤も *P. aeruginosa* に対しては抗菌力を示さなかった。

20) *A. calcoaceticus*

RIPM の MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, CFIX, CTM, CCL に比べて優れていた。

21) *H. influenzae*

RIPM の抗菌力は CTM と同様であったが, CFIX に比べて弱いものであった。

22) *M. catarrhalis*

RIPM の MIC_{50} および MIC_{90} は, いずれも $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり, CTM, CFIX, CCL に比べ優れていた。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加および接種菌量による影響について検討した結果を Table 5 ~ 7 に示した。培地 pH による影響では Table 5 に示すように RIPM を含むすべての抗生物質で *Staphylococcus* spp. において酸性側で抗菌力が強くなる傾向を示した。一方, グラム陰性菌の場合, アルカリ側で抗菌力が良好になる菌種も認められたが, 影響を受けない菌種も存在した。馬血清添加の影響では Table 6 に示すように RIPM の抗菌力は *Enterobacter* spp. を除いて影響が認められなかった。接種菌量の影響は Table 7 に示すように, RIPM は *S. marcescens* を除いて, 抗菌力に変化は殆ど見られなかった。

4. 増殖曲線に及ぼす影響

Fig. 1-a) に *S. aureus* 209-P JC に対する RIPM の殺菌作用を示したが, MIC ($0.05 \mu\text{g/ml}$) では作用 2 時間以後に殺菌作用が見られ, 2 MIC 作用では 2 時間目より殺菌作用を示した。*E. coli* K-12 (Fig. 1-b)) および *A. calcoaceticus* Ac-54 (Fig. 1-e)) では RIPM の MIC 濃度作用で静菌的な作用が, そして 2

Table 5. Influence of pH on the antibacterial activity of ritipenem
(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)

Organism	pH	MIC (μ g/ml)			
		ritipenem	cefixime	cefaclor	cefotiam
<i>S. aureus</i> 209-P JC	5.5	0.025	3.13	0.20	0.10
	7.0	0.05	50	1.56	0.39
	8.5	0.10	50	3.13	0.39
<i>S. epidermidis</i>	5.5	0.10	>100	0.20	0.39
	7.0	0.39	>100	1.56	1.56
	8.5	0.39	>100	12.5	3.13
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	5.5	0.025	0.78	0.025	0.39
	7.0	0.05	1.56	0.10	0.20
	8.5	0.10	1.56	0.20	0.10
<i>E. coli</i> NIH JC-2	5.5	0.78	0.39	1.56	0.78
	7.0	0.78	0.39	1.56	0.10
	8.5	0.39	0.39	12.5	0.20
<i>E. coli</i> K-12	5.5	0.78	0.20	1.56	0.78
	7.0	0.78	0.20	0.78	0.05
	8.5	0.39	0.39	12.5	0.05
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	5.5	0.78	6.25	100	12.5
	7.0	1.56	0.78	12.5	0.20
	8.5	0.78	0.78	25	0.39
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	5.5	0.78	0.10	1.56	0.78
	7.0	0.78	≤ 0.006	0.39	0.10
	8.5	1.56	0.012	1.56	0.10
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	5.5	6.25	6.25	100	50
	7.0	6.25	3.13	100	1.56
	8.5	3.13	1.56	>100	1.56
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	5.5	6.25	6.25	100	25
	7.0	6.25	3.13	100	1.56
	8.5	3.13	1.56	>100	1.56
<i>S. marcescens</i> T-55	5.5	1.56	0.20	50	3.13
	7.0	1.56	0.10	25	0.78
	8.5	3.13	0.10	>100	3.13
<i>P. vulgaris</i> OX-19	5.5	1.56	≤ 0.006	25	6.25
	7.0	0.78	≤ 0.006	6.25	0.39
	8.5	1.56	0.013	12.5	0.20
<i>P. mirabilis</i> 1287	5.5	1.56	≤ 0.006	1.56	1.56
	7.0	1.56	≤ 0.006	1.56	0.10
	8.5	1.56	0.013	12.5	0.10
<i>M. morgani</i> Kono	5.5	3.13	0.78	>100	6.25
	7.0	3.13	0.10	>100	0.39
	8.5	3.13	0.10	50	0.20
<i>P. aeruginosa</i> No.12	5.5	>100	100	>100	>100
	7.0	>100	50	>100	>100
	8.5	>100	100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> E-2	5.5	100	>100	>100	>100
	7.0	>100	100	>100	>100
	8.5	>100	>100	>100	>100

MIC 以上の濃度で強い殺菌作用を認めた。また *K. pneumoniae* KC-1 (Fig.1-c)), *S. marcescens* T-55 (Fig. 1-d)) では MIC 以上の濃度で強い殺菌作用が観察された。また *M. catarrhalis* NNBR 5 (Fig. 1-f)) では 1/2 MIC 以上の濃度で強い殺菌作用が観察され

た。

5. マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

Table 8 にマウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果を示した。*S. aureus* Smith 株に対する RIPM-AC の ED_{50} は 0.046 mg/mouse であり, CTM-HE と同等

Table 6. Influence of horse serum on the antibacterial activity of ritipenem
(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)

Organism	Serum conc. (%)	MIC (μ g/ml)			
		ritipenem	cefixime	cefaclor	cefotiam
<i>S. aureus</i> 209-P JC	0	0.10	25	1.56	0.20
	10	0.10	25	3.13	0.39
	25	0.10	12.5	3.13	0.20
	50	0.20	12.5	6.25	0.39
<i>S. epidermidis</i>	0	0.39	>100	1.56	1.56
	10	0.78	>100	3.13	1.56
	25	0.78	>100	3.13	3.13
	50	0.78	>100	12.5	3.13
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0	0.10	1.56	0.10	0.20
	10	0.10	12.5	0.10	0.20
	25	0.20	50	0.39	0.20
	50	0.20	50	0.78	0.20
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0	0.39	0.78	1.56	0.10
	10	0.39	0.39	3.13	0.10
	25	0.78	0.39	6.25	0.10
	50	0.78	0.39	12.5	0.20
<i>E. coli</i> K-12	0	0.78	0.39	0.78	0.05
	10	0.78	0.20	1.56	0.025
	25	0.78	0.20	1.56	0.025
	50	1.56	0.39	0.78	0.05
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	0	1.56	1.56	12.5	0.39
	10	1.56	0.78	25	0.20
	25	1.56	1.56	25	0.39
	50	1.56	1.56	25	0.20
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0	0.78	≤ 0.006	0.39	0.05
	10	1.56	≤ 0.006	0.39	0.05
	25	1.56	≤ 0.006	0.78	0.05
	50	1.56	0.013	1.56	0.10
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	0	12.5	25	>100	25
	10	6.25	1.56	>100	1.56
	25	3.13	6.25	>100	6.25
	50	3.13	1.56	>100	3.13
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	0	12.5	25	>100	12.5
	10	6.25	1.56	>100	1.56
	25	3.13	6.25	>100	6.25
	50	3.13	1.56	>100	3.13
<i>S. marcescens</i> T-55	0	1.56	0.10	50	0.78
	10	1.56	0.10	100	0.78
	25	1.56	0.10	>100	1.56
	50	3.13	0.20	>100	1.56
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0	0.78	0.013	12.5	0.39
	10	1.56	0.013	12.5	1.56
	25	1.56	0.013	25	0.39
	50	1.56	0.013	25	0.20
<i>P. mirabilis</i> 1287	0	1.56	≤ 0.006	1.56	0.10
	10	1.56	≤ 0.006	1.56	0.10
	25	1.56	≤ 0.006	3.13	0.10
	50	3.13	0.013	6.25	0.10
<i>M. morganii</i> Kono	0	3.13	0.39	100	0.39
	10	3.13	0.20	100	0.20
	25	3.13	0.78	100	0.78
	50	3.13	0.20	50	0.20
<i>P. aeruginosa</i> No.12	0	>100	100	>100	>100
	10	>100	50	>100	>100
	25	>100	50	>100	>100
	50	>100	100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0	>100	>100	>100	>100
	10	>100	100	>100	>100
	25	>100	>100	>100	>100
	50	>100	>100	>100	>100

Table 7. Influence of inoculum size on the antibacterial activity of ritipenem

Organism	Inoculum size (CFU/ml)	MIC (μ g/ml)			
		ritipenem	cefixime	cefaclor	cefotiam
<i>S. aureus</i> 209-P JC	4.3×10^8	0.05	50	1.56	0.39
	4.3×10^7	0.05	50	1.56	0.20
	4.3×10^6	0.05	50	0.78	0.20
	4.3×10^5	0.05	50	0.78	0.20
<i>S. epidermidis</i>	6.5×10^8	0.39	>100	1.56	1.56
	6.5×10^7	0.39	>100	1.56	1.56
	6.5×10^6	0.39	>100	1.56	1.56
	6.5×10^5	0.39	>100	1.56	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.4×10^8	0.05	3.13	0.10	0.20
	1.4×10^7	0.05	6.25	0.10	0.20
	1.4×10^6	0.05	12.5	0.05	0.20
	1.4×10^5	0.05	3.13	0.05	0.20
<i>E. coli</i> NIH JC-2	5.5×10^8	0.39	0.39	25	0.20
	5.5×10^7	0.39	0.39	3.13	0.10
	5.5×10^6	0.39	0.39	1.56	0.10
	5.5×10^5	0.39	0.39	1.56	0.10
<i>E. coli</i> K-12	5.5×10^8	0.78	0.39	12.5	0.10
	5.5×10^7	0.78	0.39	1.56	0.05
	5.5×10^6	0.78	0.39	0.78	0.05
	5.5×10^5	0.78	0.39	0.78	0.05
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	3.3×10^8	3.13	>100	>100	50
	3.3×10^7	1.56	25	>100	12.5
	3.3×10^6	1.56	3.13	50	3.13
	3.3×10^5	1.56	1.56	25	0.39
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	2.1×10^8	0.78	0.05	0.39	0.10
	2.1×10^7	0.78	0.05	0.39	0.10
	2.1×10^6	0.78	0.25	0.39	0.05
	2.1×10^5	0.78	≤ 0.006	0.39	0.05
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	1.0×10^8	12.5	25	>100	>100
	1.0×10^7	12.5	12.5	>100	50
	1.0×10^6	6.25	6.25	>100	12.5
	1.0×10^5	6.25	6.25	>100	3.13
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	1.0×10^8	12.5	12.5	>100	100
	1.0×10^7	12.5	12.5	>100	12.5
	1.0×10^6	6.25	3.13	>100	1.56
	1.0×10^5	6.25	3.13	>100	1.56
<i>S. marcescens</i> T-55	7.5×10^8	6.25	3.13	>100	>100
	7.5×10^7	3.13	0.39	100	25
	7.5×10^6	3.13	0.20	100	6.25
	7.5×10^5	1.56	0.10	50	0.39
<i>P. vulgaris</i> OX-19	2.6×10^8	1.56	0.39	>100	>100
	2.6×10^7	1.56	0.013	>100	25
	2.6×10^6	0.78	0.013	50	6.25
	2.6×10^5	0.78	≤ 0.006	12.5	0.39
<i>P. mirabilis</i> 1287	1.3×10^8	1.56	0.013	1.56	0.20
	1.3×10^7	1.56	0.013	1.56	0.10
	1.3×10^6	1.56	≤ 0.006	0.78	0.10
	1.3×10^5	1.56	≤ 0.006	0.78	0.10
<i>M. morgani</i> Kono	1.3×10^8	3.13	50	>100	25
	1.3×10^7	3.13	0.78	>100	3.13
	1.3×10^6	3.13	0.20	>100	0.20
	1.3×10^5	3.13	0.10	100	0.20
<i>P. aeruginosa</i> No.12	2.1×10^8	>100	100	>100	>100
	2.1×10^7	>100	50	>100	>100
	2.1×10^6	>100	50	>100	>100
	2.1×10^5	>100	25	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> E-2	3.1×10^8	>100	>100	>100	>100
	3.1×10^7	>100	>100	>100	>100
	3.1×10^6	>100	>100	>100	>100
	3.1×10^5	>100	100	>100	>100

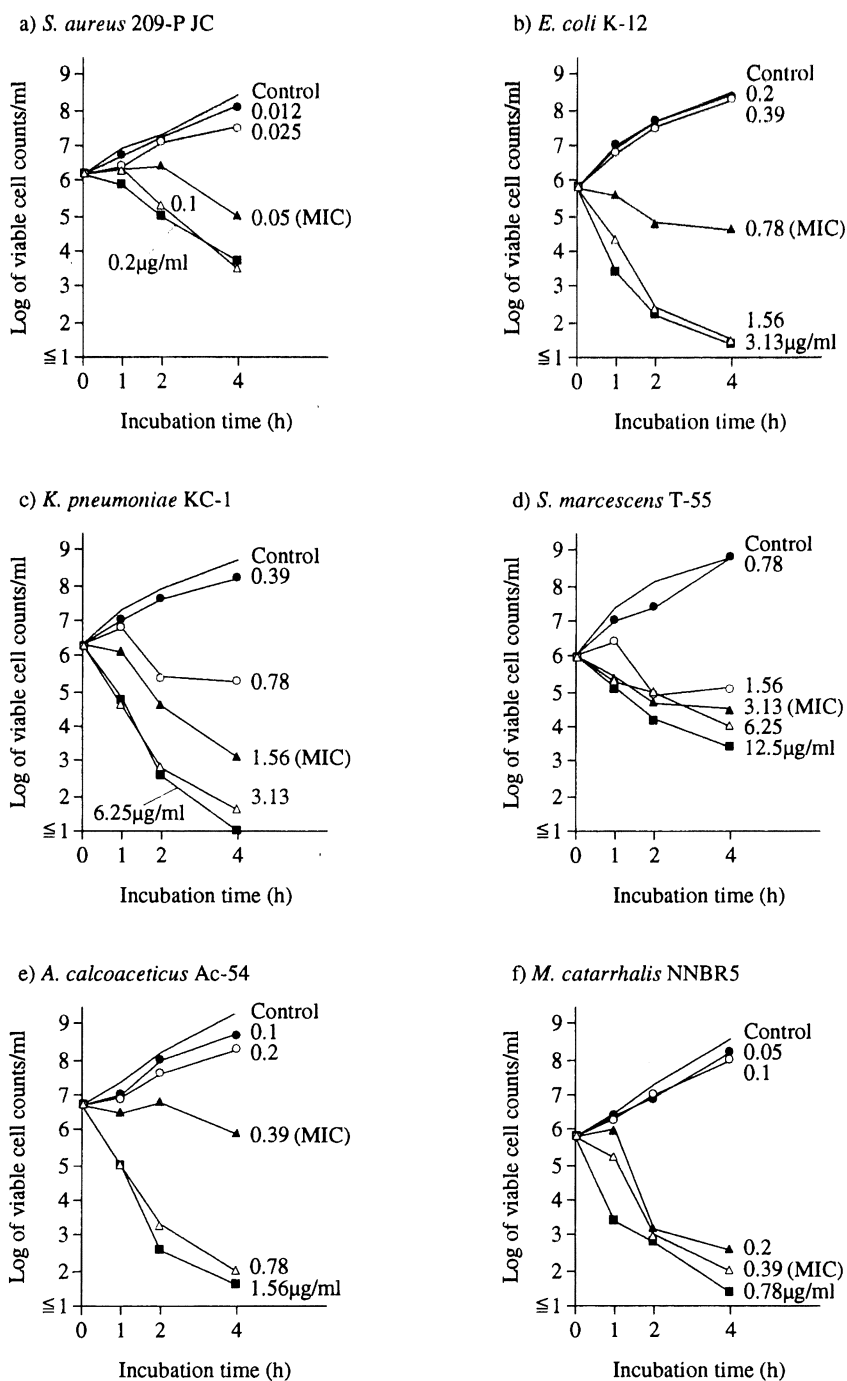


Fig. 1. Effect of ritipenem on viability

で、CFIX より優れていたが、CCL に比べ劣っていた。*S. pyogenes* C203 に対しては RIPM-AC の治療効果が、他の比較薬よりも劣っていたが、*S. pneumoniae* type III に対しては、RIPM-AC が最も優れた治療効果を示した。一方、グラム陰性の *E. coli* KC-14 や *K. pneumoniae* KC-1 に対する RIPM-AC の ED_{50} は、それぞれ 0.76 mg/mouse と 2.946 mg/mouse であり、他の比較薬より劣った治療効果を示したが、*A.*

calcoaceticus Ac-54 に対しては RIPM-AC が最も優れた治療効果を示した。

6. マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果

K. pneumoniae B-54 を用いた呼吸器感染症に対する治療効果を Table 9 に示した。RIPM-AC の ED_{50} は 3.95 mg/mouse であり、その治療効果は CCL と同等であったが CFIX や CFTM-PI に比べ劣っていた。

Table 8. Protective effect of ritipenem acoxil, cefaclor, cefotiam hexetil and cefixime on experimental infections in mice

Organism	Challenge dose (cells/mouse)	Antibiotics	MIC* (μ g/ml)	ED ₅₀ ** (mg/mouse) [95% confidence limits]
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	3.5×10 ⁶ (87LD ₅₀)	ritipenem acoxil	0.10	0.046 [0.041–0.053]
		cefaclor	1.56	0.0024 [0.0018–0.0031]
		cefotiam hexetil	0.39	0.057 [0.051–0.065]
		cefixime	12.5	2.9 [2.5–3.5]
<i>Streptococcus pyogenes</i> C203	1.1×10 ² (317LD ₅₀)	ritipenem acoxil	0.05	0.14 [0.12–0.17]
		cefaclor	0.20	0.025 [0.021–0.031]
		cefotiam hexetil	0.05	0.022 [0.020–0.023]
		cefixime	0.10	0.057 [0.051–0.065]
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	1.4×10 ² (114LD ₅₀)	ritipenem acoxil	0.05	0.098 [0.076–0.12]
		cefaclor	0.78	0.36 [0.30–0.43]
		cefotiam hexetil	0.20	0.10 [0.083–0.13]
		cefixime	0.20	0.26 [0.22–0.29]
<i>Escherichia coli</i> KC-14	1.5×10 ⁵ (257LD ₅₀)	ritipenem acoxil	0.78	0.76 [0.66–0.87]
		cefaclor	0.78	0.047 [0.039–0.054]
		cefotiam hexetil	0.10	0.038 [0.036–0.041]
		cefixime	0.39	0.020 [0.017–0.022]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	1.9×10 ² (115LD ₅₀)	ritipenem acoxil	0.78	2.946 [2.6–3.3]
		cefaclor	0.78	0.047 [0.039–0.054]
		cefotiam hexetil	0.10	0.072 [0.057–0.089]
		cefixime	0.025	0.0080 [0.0065–0.0098]
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	2.5×10 ⁶ (10LD ₅₀)	ritipenem acoxil	0.39	0.32 [0.25–0.43]
		cefaclor	100	1.2 [0.98–1.5]
		cefotiam hexetil	25	>4.0
		cefixime	3.13	1.0 [0.82–1.2]

* Inoculum size : 10⁸CFU/ml

MICs of ritipenem acoxil and cefotiam hexetil are presented as MICs of ritipenem and cefotiam, respectively.

** Probit method

Table 9. Protective effect of ritipenem acoxil, cefaclor, cefixime and cefteteram pivoxil on experimental infection in mice

Organism	Antibiotics	ED ₅₀ * (mg/mouse)	MIC** (μ g/ml)	
			10 ⁸	10 ⁶
<i>K. pneumoniae</i> B-54	ritipenem acoxil	3.95 (2.50–6.45)	0.39	0.39
	cefaclor	3.53 (0.284–43.8)	0.39	0.39
	cefixime	0.0119 (0.00701–0.0201)	0.013	≤0.006
	cefteteram pivoxil	0.305 (0.151–0.631)	0.2	0.1

* Litchfield–Wilcoxon method

** MICs of ritipenem acoxil and cefteteram pivoxil are presented as MICs of ritipenem and cefteteram, respectively.

Ⅲ. 考 察

RIPM-AC は、RIPM の体内吸収性を増加させる為にアセトキシメチルエステルとしたものであり、優れた抗菌力と β -lactamase に対する安定性を有する新しい経口用ペネム系抗生物質である。RIPM-AC は腸管壁などに存在するエステラーゼにより加水分解され活性体 RIPM になる。今回我々は、この様な特性を有する RIPM-AC の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌力について検討を行った。

RIPM は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して

幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌に対しては比較薬として用いた CCL, CTM, CFIX よりも優れた抗菌力を有していた。一般的に、グラム陽性菌に対する β -lactam 剤の抗菌力は、1) β -lactamase に対する安定性、2) Penicillin binding proteins (PBPs) に対する親和性により影響を受けることが知られている⁹⁾。この観点からグラム陽性菌に対して RIPM が CTM や CFIX よりも優れた抗菌力を示したことは、CTM や CFIX も β -lactamase に対して安定である¹⁰⁾ことから、RIPM の方が PBPs に対する親和性が強い

為と考えられ、CCL より優れているのは β -lactamase に対する安定性も関与しているものと考えられる。また MRSA に対して良好な抗菌力を示さなかったのは、他の β -lactam 剤同様、MRSA の PBP 2' に対して親和性を示さないことが推察される。一方、グラム陰性菌に対する RIPM の抗菌力を考えた場合、CCL が感受性を示さない *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *P. vulgaris*, *M. morganii* に対しても良好な抗菌力を有している。この点からも RIPM の β -lactamase に対する安定性が示唆された。グラム陰性菌に対する β -lactam 剤の抗菌力は前述の 2 つの要因に加えて外膜の透過性の良否が大きく影響を及ぼすことが知られている¹¹⁾。RIPM を含む全ての薬剤が *P. aeruginosa* に感受性を示さないのは外膜の透過性の悪さが原因と考えられる。

RIPM-AC の *in vivo* に於ける治療効果は、*in vitro* 抗菌力で予想されるより悪いものであったが、この理由の一つとして RIPM のマウスにおける吸収・排泄、すなわち比較薬に比べ速やかに排泄されていくことが考えられる。

文 献

- 1) Franceschi G, Foglio M, Alpegiani M, Battistini C, et al : Synthesis and biological properties of sodium (5 R, 6 S, 8 R)-6 α -hydroxyethyl-2-carbamoyloxymethyl-2-penem-3-carboxylate (FCE22101) and its orally absorbed esters FCE22553 and FCE22891. J. Antibiotics 36 : 938~941, 1983
- 2) Neu H C, Chin N X, Labthavikul P : The *in-vitro* activity of a novel penem FCE22101 compared to other β -lactam antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 16 : 305~313, 1985
- 3) Jarlier V, Nicolas M H, Philippon A, Giroir A M, Grosset J : *In-vitro* activity of FCE22101 and other β -lactam antibiotics against Enterobacteriaceae resistant to third generation cephalosporins. J. Antimicrob. Chemother. 24 : 165~172, 1989
- 4) 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
- 5) 日本化学療法学会嫌気性菌 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
- 6) Bliss C I : The method of probit. Science 79 : 38~39, 409~410, 1934
- 7) Obana Y, Nishino T, Tanino T : Therapeutic efficacy of β -lactam and aminoglycoside antibiotics on experimental pneumonia caused by *K. pneumoniae* B-54 in diabetic mice. J. Antibiotics 37 : 941~947, 1985
- 8) Litchfield J T, Wilcoxon F : A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96 : 99~113, 1949
- 9) 西野武志 : 抗生物質耐性と変異株。病態生理 5 (9) : 684~691, 1986
- 10) 西野武志, 尾花芳樹, 後藤季美, 国安朋子, 谷野輝雄 : Cefixime (CFIX) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 33 (S-6) : 75~96, 1985
- 11) 西野武志 : 薬剤透過性低下による抗菌薬の耐性について。Today's Therapy 10 (2) : 49~54, 1986

In vitro and *in vivo* antibacterial activity of ritipenem acoxil,
a new oral penem antibiotic

Takeshi Nishino, Mayumi Tanaka, Shoko Nagatsuji and Masako Otsuki

Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University

5-Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

In this study we tested the *in vitro* antibacterial activity of ritipenem (RIPM), the parent compound of ritipenem acoxil (RIPM-AC), and the *in vivo* therapeutic efficacy of RIPM-AC, a new orally active ester derivative of RIPM, against experimental mouse infections in comparison with cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), cefotiam (CTM) and ceftam pivoxil (CFTM-PI).

RIPM had a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria, and its antibacterial activity was superior to those of CCL, CTM and CFIX against the gram-positive bacteria such as *Staphylococcus* spp. and *Streptococcus* spp.. On the other hand, the activity of RIPM against gram-negative bacteria was superior to that of CCL and inferior to that of CFIX.

In the sensitivity distribution of clinically isolated strains, RIPM showed poor activity against MRSA, but was superior to CCL, CTM and CFIX against the gram-positive bacteria such as *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp..

RIPM showed good activity against the gram-negative bacteria such as *P. vulgaris*, *M. morganii*, *P. rettgeri*, *Enterobacter* spp. and *S. marcescens*, which were resistant to CCL.

The activity of RIPM was largely unaffected by the addition of horse serum and inoculum size, but its activity against *S. aureus* was enhanced in acidic media. RIPM showed dose-related bactericidal activity against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus* and *M. catarrhalis*.

The therapeutic efficacy of RIPM-AC in intraperitoneal infections in mice was superior to that of CFIX, comparable to that of cefotiam hexetil (CTM-HE) and inferior to that of CCL. In *S. pneumoniae* infections in mice, RIPM-AC was comparable to CTM-HE and superior to CFIX and CCL. Against *S. pyogenes* C203, *E. coli* KC-14 and *K. pneumoniae* KC-1, RIPM-AC was inferior to CCL, CTM-HE and CFIX, while RIPM-AC was superior to CCL, CTM-HE and CFIX against *A. calcoaceticus* Ac-54.

In an experimental pulmonary infection with *K. pneumoniae* B-54 in mice, the therapeutic efficacy of RIPM-AC was inferior to that of CFIX and CFTM-PI, but comparable to that of CCL.