

Loracarbefに関する臨床的研究

柴 孝也・吉田正樹・堀 誠治*・嶋田甚五郎*・斉藤 篤**・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科*

(*現 聖マリアンナ医科大学難病治療センター)

(**現 東京慈恵会医科大学柏病院総合内科)

松本文夫・今井健郎・北條敏夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

高橋孝行

神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

森田雅之

神奈川県衛生看護専門学校附属病院薬剤科

新しい経口カルバセフェム剤loracarbef(LCBF)の体内動態および臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1. 体内動態

腎機能障害患者2例(クレアチニンクリアランス(Ccr)20ml/min1例, 10ml/min以下1例)に本剤200mg経口投与し, 経時的な血中濃度, またCcr10ml/min以下の患者で透析性を検討した。Ccr20ml/minの患者では投与1時間後にCmaxは15.45 μ g/mlを示し, Ccr10ml/min以下の患者ではCmaxは6時間後に12.21 μ g/mlを示した。Ccr10ml/min以下の患者の透析開始時には, 32.86 μ g/mlの血中濃度に達し, 1時間後で動脈血で22.75 μ g/ml, 静脈血で11.14 μ g/ml, 4時間後ではそれぞれ17.77 μ g/ml, 9.60 μ g/mlであった。

2. 臨床的検討

肺炎6例, 慢性気管支炎2例, 急性膀胱炎1例の計9例にLCBFを1回200mgを1日2~3回, 5~7日間投与した。臨床効果は肺炎6例中有効5例, 慢性気管支炎2例中有効1例, 急性膀胱炎1例は有効であり全体では9例中有効7例, やや有効2例であった。副作用, 臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words : loracarbef, 体内動態, 腎機能障害

Loracarbef(LCBF)は, 協和醸酵工業株式会社東京研究所で創製されたはじめての経口用カルバセフェム系抗生物質である¹⁾。本剤は3位と7位にcefaclor(CCL)と同一の側鎖を有し, CCLに近似した化学構造を有しているが, CCLに比較して体内では化学的に極めて安定である。かつCCLと同等の広域抗菌スペクトラムを有し, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対してはCCLに優れる抗菌力を示す²⁾。今回我々は腎機能障害者における体内動態と呼吸器感染症8例, 尿路器感

染症1例に対する臨床的使用成績について報告する。

I. 対象および方法

1) 体内動態

本剤使用前のクレアチニンクリアランス(以下Ccr)が20ml/minおよび10ml/min以下の2名を対象とした。年齢は66歳の男性および45歳の男性であった。本剤200mgを食後に投与し, 血中濃度は投与前, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12時間後まで測定した。またCcrが10ml/min以下の腎不全患者の透析実施時に

本剤200mgを食後に投与し透析1時間、4時間目の動脈血および静脈血中濃度を測定した。また薬剤濃度の測定はHPLC法を用いた。

2) 臨床的検討

対象は平成元年4月より平成2年8月までに東京慈恵会医科大学第二内科および神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科を受診した外来および入院患者で試験に先立ち薬剤の概要、試験の目的、方法等について説明を受け自由意志で参加に同意した男性5例、女性4例の計9例、年齢は19歳から75歳にわたり平均44.4歳であった。

疾患は肺炎6例、慢性気管支炎2例、急性膀胱炎1例である。投与量はLCBF 1回200mgを1日2~3回食後経口投与した。投与期間は5~7日間であった。

LCBFの臨床効果は自・他覚所見および臨床検査値の改善度合をみて主治医が著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階に判定した。また細菌学的効果はLCBF投与前後の原因菌の消長から消失(eradicated)、減少(decreased)、菌交代(replaced)、不変(unchanged)および不明(unevaluable)と判定した。

II. 結 果

1) 体内動態

血中濃度の推移はTable 1に示すごとくでcase 1(Ccr20ml/min)では投与1時間後にCmax 15.45 μ g/mlを示しT_{1/2}は8.43時間であった。Case 2(Ccr10ml/min以下)ではCmaxは6時間後に12.21 μ g/mlを示し血

中濃度の増加が認められた。また腎不全患者(Ccrが10ml/min以下)の透析開始時の血清中濃度をTable 2に示した。透析時には32.86 μ g/mlの血中濃度に達し、1時間後で動脈血で22.75 μ g/ml、静脈血で11.14 μ g/ml、4時間後でそれぞれ17.77 μ g/ml、9.60 μ g/mlであった。

2) 臨床的検討

LCBFの使用成績はTable 3に示したとおりである。

肺炎6例中有効5例、慢性気管支炎2例中有効1例、急性膀胱炎1例は有効であり全体では9例中有効7例、やや有効2例であった。

細菌学的には*Staphylococcus aureus*が検出された肺炎の1例は消失し*K. pneumoniae*が検出された慢性気管支炎は不変であったが*Enterococcus faecalis*が10⁶CFU/ml以上が検出された急性膀胱炎は投与後10CFU/ml以下に減少した。

本剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動も認められなかった(Table 4)。

III. 考 察

LCBFは、協和醸酵工業(株)で創製されたはじめての経口用カルバセフェム系抗生物質で、CCLと同等の広域抗菌スペクトラムを有し*E. coli*、*K. pneumoniae*に対してはCCLに優る抗菌力を示す腎排泄型の薬剤である¹⁻³⁾。

そこで我々はこのような特徴を有する本剤の腎機能障害者における体内動態と呼吸器感染症および尿路感

Table 1. Serum levels of loracarbef following 200 mg p.o.

Case	Ccr (ml/min)	Serum level (μ g/ml)								
		0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	T _{1/2}
1	20	10.02	15.45	14.69	15.27	12.95	11.71	9.38	7.07	8.43 h
2	<10	—	11.93	11.66	—	11.67	12.21	—	—	

Ccr: Creatinine clearance

Table 2. Serum levels of loracarbef at hemodialysis (H.D.) following 200 mg p.o.

Case 2 (Ccr: <10 ml/min)	Time	Routes	Serum level (μ g/ml)
		starting point of H.D.	V
	1 h after H.D. start	A	22.75
		V	11.14
	4 h after H.D. start	A	17.77
		V	9.60

A: artery V: vein

Table 3. Therapeutic results with loracarbef

No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organism	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Response		Side effects
						clinical	bacterio- logical	
1	19 F	pneumonia	normal flora	200 × 3	7	good	unevaluable	—
2	44 M	pneumonia	unknown	200 × 3	5	fair	unevaluable	—
3	19 F	pneumonia	normal flora	200 × 3	7	good	unevaluable	—
4	31 M	pneumonia	normal flora	200 × 3	7	good	unevaluable	—
5	59 F	pneumonia	normal flora	200 × 3	7	good	unevaluable	—
6	32 M	pneumonia	<i>S. aureus</i>	200 × 3	6	good	eradicated	—
7	58 M	chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i>	200 × 3	7	fair	unchanged	—
8	63 M	chronic bronchitis	normal flora	200 × 3	7	good	unevaluable	—
9	75 F	acute cystitis	<i>E. faecalis</i>	200 × 2	7	good	decreased	—

Table 4. Laboratory findings before and after administration of loracarbef

Case no.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-pase (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	449	12.9	37.5	3800	16.2	35	39	—	9.6	0.59
	A	409	11.8	34.2	3900	31.8	18	23	—	11.4	0.73
2	B	236	7.3	21.7	9300	17.5	68	71	6.4	74.1	9.35
	A	219	6.7	19.7	6300	20.6	18	31	6.1	83.0	12.26
3	B	512	14.6	45.6	13800	27.9	26	30	5.4	—	—
	A	472	13.1	41.9	7300	35.3	17	16	4.4	11.7	0.73
4	B	473	14.6	42.5	10300	23.1	13	7	—	—	—
	A	441	13.8	39.9	6200	31.0	15	11	—	15.3	0.98
5	B	387	11.5	34.6	14000	33.2	—	—	—	—	—
	A	343	10.7	30.8	6800	49.2	28	28	1.3	17.5	0.52
6	B	491	15.6	46.1	11400	19.2	15	17	7.0	16.3	0.89
	A	471	14.8	43.6	6700	21.0	14	18	—	14.4	0.97
7	B	440	13.4	40.9	9500	26.6	14	14	5.4	18.2	0.88
	A	436	13.0	41.1	6300	22.7	27	24	4.7	18.9	0.84
8	B	456	13.9	42.2	10700	27.3	12	5	1.6*	23	0.9
	A	453	13.9	41.8	8100	28.8	12	7	1.7*	16	0.9
9	B	407	13.0	38.0	9500	48.6	11	14	2.7*	15	0.8
	A	410	12.8	38.4	6300	43.1	14	14	2.5*	16	0.9

B: before A: after *Blu/l

染症に対する臨床効果と安全性について検討を行った。Ccrが $20\text{ml}/\text{min}$ の腎機能障害者の血中濃度は 200mg 投与後 $C_{\text{max}}15.45\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}8.43$ 時間と健康成人男子のそれと($C_{\text{max}}7.44\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}1.17$ 時間)⁴⁾比較すると高値を示している。腎不全患者(Ccrが $10\text{ml}/\text{min}$)の血中濃度は今回測定し得た6時間までではあまり変化なく高値を示していた。今回は2症例のみしか腎機能障害者の体内動態は検討できなかったがこれらの結果より本剤の投与は腎機能に注意した投与計画が必要と推定される。

臨床的検討は9例で行ったが、うち7例が有効であった。

副作用、臨床検査値の異常変動が全例に認められていないことより本剤は安全性の高い薬剤と考えられ臨床効果と併せ考えると有用性の高い薬剤を考えられる。

文 献

- 1) Matsukuma I, Yoshiie S, Mochida K, Hashimoto Y, Sato K, Okachi R and Hirata T: Synthesis and biological evaluation of 3-chloro-1-carbacephem compounds. *Chem Pharm Bull* 37: 1239~1244, 1989
- 2) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active carbacephem. *J Antibiotics* 42: 1844~1853, 1989
- 3) Cao C, Chin NX and Neu HC: *In-vitro* activity and β -lactamase stability of LY163892. *J Antimicrob Chemther* 22: 155~165, 1988
- 4) 大森弘之, 原 耕平: 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。KT3777, 岡山, 1992

Clinical studies of loracarbef

Kohya Shiba, Masaki Yoshida, Seiji Hori, Jingoro Shimada,
Atsushi Saito and Osamu Sakai

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
3-19-18 Nishi-Shinbashi Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Fumio Matsumoto, Takeo Imai, Toshio Hojo, Takayuki Takahashi and Masayuki Morita
Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

We studied the pharmacokinetic parameters in patients with renal dysfunction and clinical efficacy of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem, and obtained the following results.

1. The serum concentration of LCBF was measured in 2 patients with renal dysfunction after administration of 200 mg of LCBF, and the C_{max} after hemodialysis (H.D.) was $15.45\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 h after administration in one patient with renal dysfunction [Creatinine clearance (Ccr) was $20\text{ ml}/\text{min}$] and $12.21\mu\text{g}/\text{ml}$ at 6 h after administration in the other (Ccr was less than $10\text{ ml}/\text{min}$).

The serum concentration of LCBF after H.D. was measured in one patient with renal dysfunction (Ccr was less than $10\text{ ml}/\text{min}$).

The vein concentration at the starting point of H.D. was $32.86\mu\text{g}/\text{ml}$, and artery and vein concentrations at 1 h after the start of H.D. were $22.75\mu\text{g}/\text{ml}$ and $11.14\mu\text{g}/\text{ml}$, and at 4 h after the start of H.D., $17.77\mu\text{g}/\text{ml}$ and $9.60\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively.

2. Clinical efficacy

LCBF was administered to 9 patients, 6 with pneumonia, 2 with chronic bronchitis and one with acute cystitis, at a dose of 200 mg two or three times a day for 5~7 days.

Clinical efficacy was good in 7 cases and fair in 2 cases. Side effects or abnormal laboratory findings were not observed.