

## Ritipenem acoxil に関する臨床的検討

柴 孝也・坂本光男・中沢 靖・前沢浩美

吉川晃司・吉田正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科\*

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

新しい経口ペネム剤 ritipenem acoxil (RIPM-AC) の体内薬物動態および臨床的有用性の検討を行い、以下の成績を得た。

## 1. 薬物動態

本剤の体内動態検討のため、健康成人男子志願者 6 名 (年齢 20~22 歳, 平均体重 69.3 kg) を対象として RIPM-AC 200 mg 単回投与時の体内動態に及ぼす probenecid 併用による影響を cross-over 法にて比較検討した。probenecid 併用時の薬動学的パラメーターは非併用時に比べ  $T_{1/2}$  が 0.61 時間から 0.91 時間に延長,  $C_{max}$  が  $1.88 \mu\text{g/ml}$  から  $2.87 \mu\text{g/ml}$ ,  $AUC$  が  $2.55 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  から  $4.53 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  に増大しており、一方、腎クリアランスは  $139.7 \text{ ml/min}$  から  $32.6 \text{ ml/min}$  に減少した。以上の成績により、本剤の腎排泄機序として、糸球体濾過のほか尿管分泌の関与が示唆された。

## 2. 臨床的検討

扁桃炎 1 例, 急性気管支炎 2 例, 肺炎 4 例の計 7 例に RIPM-AC を 1 回 150~500 mg 1 日 3 回 4~14 日間投与した。臨床効果は著効 1 例, 有効 4 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。細菌学的効果は、起炎菌が分離されず不明であった。副作用は認められなかった。臨床検査では 1 例に GOT, GPT の軽度上昇が認められた。

**Key words** : ritipenem acoxil, 経口ペネム剤, 体内動態, probenecid, 臨床的検討

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は 1982 年イタリアのファルミタリア カルロエルバ社で開発されたペネム系の経口抗菌薬である<sup>1)</sup>。本剤は活性本体である ritipenem (RIPM) の 2 位カルボン酸にアセトキシメチル基をエステル結合することにより経口吸収を高めたもので、経口投与時には主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて活性な RIPM として循環血中に移行するプロドラッグである<sup>1)</sup>。活性本体である RIPM は各種  $\beta$ -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に黄色ブドウ球菌、腸球菌ならびに嫌気性菌に対し、優れた抗菌力を示すという<sup>1~3)</sup>。

今回、我々は本剤の腎排泄機序を知る目的で、体内動態が probenecid 併用によって受ける影響を検討した。同時に経口投与時の血液中における RIPM-AC 未変化体の存在の有無についても検討した。あわせて呼吸器感染症に対する臨床評価も試みたので、報告する。

## I. 吸収・排泄

## 1) 対象

本試験は 1993 年 8 月から同年 9 月に実施した。

本試験参加の志願者は東京慈恵会医科大学健康医学センター健康医学科において健康診断を実施し、血液一般、血液生化学検査等で肝、腎機能等が正常であることが確認され、担当医師が適格と判断した 20 歳代の成人男子である。試験に先立ち本剤の概要、試験の目的、方法等について説明を受け、試験参加の同意が文書にて得られた 6 名 (Table 1) を対象とした。

## 2) 試験方法

本剤の腎排泄機序を知る目的で血漿中濃度および尿中濃度を HPLC 法で測定し、probenecid 併用時のそれと cross-over 法で比較検討した。被験者を A 群および B 群の 2 群に分け、本剤単独または probenecid 併用で、1 週間の間隔をおき空腹時経口投与した。本剤は 200 mg を空腹時に約 200 ml の水と共に服用させた。また probenecid は本剤服用 2 時間前に 1.0 g を、さらに本剤服用 1 時間後に 0.5 g を約 200 ml の水とともに服用させた。血漿中濃度は RIPM 濃度測定用として投与前、投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間の 11 時点で各 5 ml ずつ採血し、遠心分離後、血漿中濃度を測定した。また RIPM-AC 濃度測定用 (未変化体濃度測定用) として投与前、投与後 0.25, 0.5,

\*東京都港区西新橋 3-25-8

Table 1. Physical characteristics of 6 male healthy volunteers

Volunteer No.	Age (y)	Height (cm)	Body weight (kg)
1	22	173.5	74.0
2	20	181.3	76.1
3	20	179.9	74.3
4	21	171.8	66.9
5	22	170.3	61.2
6	20	167.0	63.5
Mean ±SD	20.8 1.0	174.0 5.6	69.3 6.3

Table 2. Concentration of ritipenem in 6 male healthy volunteers

Drug	Volunteer No.	Concentration in plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		0.25h	0.5h	0.75h	1.0h	1.5h	2.0h	3.0h	4.0h	6.0h	8.0h
Ritipenem acoxil 200 mg	1	0.45	3.75	3.66	2.41	0.87	0.47	0.15	0.05	0.00	0.00
	2	0.18	2.26	3.22	2.53	0.85	0.35	0.12	0.05	0.00	0.00
	3	0.19	0.31	0.41	0.65	0.73	0.41	0.06	0.03	0.00	0.00
	4	0.04	0.37	1.11	1.02	1.13	0.73	0.16	0.06	0.00	0.00
	5	0.03	0.12	0.23	0.15	0.39	1.04	0.51	0.40	0.06	0.00
	6	0.29	1.31	1.40	1.17	1.13	0.64	0.14	0.05	0.00	0.00
	Mean ±SD	0.20 0.16	1.35 1.42	1.67 1.44	1.32 0.96	0.85 0.28	0.61 0.26	0.19 0.16	0.11 0.14	0.01 0.02	0.00 0.00
Ritipenem acoxil 200 mg +Probenecid	1	0.03	1.65	2.37	2.53	1.93	1.04	0.47	0.23	0.00	0.00
	2	0.03	0.80	2.49	2.22	1.38	0.72	0.26	0.12	0.03	0.00
	3	0.02	0.04	0.09	0.45	1.87	1.05	0.57	0.26	0.05	0.00
	4	0.22	1.05	1.30	1.31	1.43	1.25	0.60	0.29	0.08	0.03
	5	1.49	5.38	4.59	3.53	2.02	1.26	0.57	0.30	0.08	0.03
	6	0.39	2.01	3.49	2.83	1.56	0.90	0.40	0.20	0.05	0.00
	Mean ±SD	0.36 0.57	1.82 1.87	2.39 1.58	2.15 1.11	1.70 0.28	1.04 0.21	0.48 0.13	0.23 0.07	0.05 0.03	0.01 0.02

0.75, 1時間に各2 mlを採血し, 血漿中濃度を測定した。尿中濃度は, 投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~12時間に蓄尿し, 各時間尿について尿量を測定し, その約2 mlを用いて尿中濃度を測定し, 尿中排泄量および尿中回収率を算出した。投与後に随伴症状の有無を確認した。随伴症状のあった場合は, その症状, 程度, 発現日, 経過, 処置, 試験薬剤との関係などを詳細に調査表に記録した。なお, 原則として症状が消失するまで追跡調査した。随伴症状の程度は, 1:軽度, 2:中等度, 3:重度の3段階で評価した。薬剤との因果関係は, 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:関係なしの5段階で評価した。

投薬の前夜22時以降は絶食とし, 当日はRIPM-AC服用後4時間まで食事を禁じたが, それ以後は被験者全員が一定時刻に同一内容の食事をとった。また試験期間中のアルコール性飲料, カフェイン含有飲料の摂取は禁止とし, 禁煙とした。試験開始1週間前より試験終了までは他剤の使用を禁止した。ただし担当医師が認めた場

合はこの限りではないとしたが, この必要はなかった。

RIPM-AC濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC12432 を検定菌とする Bioassay 法 (ディスク法) および HPLC 法により, 血漿および尿中の RIPM 濃度を測定した。血漿中 RIPM-AC 濃度は HPLC 法で測定した。なお, 測定は田辺製薬株式会社薬理研究所および分析化学研究所において実施した。以下には, HPLC の結果について述べる。

薬動学的パラメーターはモデル非依存的解析, すなわち  $C_{max}$  および  $T_{max}$  は実測値をもとに, AUC は台形法と外挿法により算出した。また腎クリアランス (CL) は無限時間の総尿中排泄量および AUC より算出し, 各薬動学的パラメーターにおける probenecid 併用の影響は paired t-検定で解析した。

### 3) 結果

本剤単独服用時および probenecid 併用時の血漿中濃度を Table 2 に, 尿中濃度および尿中回収率を Table 3 に示した。また, 各々の薬動学的パラメーターを Table 4 に示した。本剤 200 mg の空腹時経口単回服用

Table 3. Urinary excretion of ritipenem in 6 male healthy volunteers

Drug	Volunteer No.	0~2h		2~4h		4~6h		6~12h	
		level ( $\mu\text{g/ml}$ )	recovery (%)						
Ritipenem acoxil 200 mg	1	395.2	18.3	38.0	3.5	12.0	1.9	0.0	0.0
	2	272.2	15.1	10.9	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	3	152.4	7.8	5.4	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0
	4	300.7	6.9	21.4	2.0	5.2	0.3	0.0	0.0
	5	16.6	1.8	32.9	6.4	15.8	1.6	0.0	0.0
	6	234.0	8.8	13.0	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0
	Mean $\pm$ SD	228.5 $\pm$ 130.9	9.8 $\pm$ 6.0	20.3 $\pm$ 12.9	2.7 $\pm$ 2.0	5.5 $\pm$ 6.9	0.6 $\pm$ 0.9	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Ritipenem acoxil 200 mg + Probenecid	1	0.0	0.0	25.6	3.1	9.2	0.8	3.2	1.0
	2	13.2	2.8	5.2	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
	3	39.4	3.1	6.9	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0
	4	40.5	2.7	22.5	1.6	3.7	0.4	0.0	0.0
	5	23.6	8.0	6.6	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0
	6	50.1	3.2	10.2	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
	Mean $\pm$ SD	27.8 $\pm$ 19.0	3.3 $\pm$ 2.6	12.8 $\pm$ 8.9	1.7 $\pm$ 0.9	2.2 $\pm$ 3.8	0.2 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 1.3	0.2 $\pm$ 0.4

Table 4. Pharmacokinetic parameters of ritipenem in 6 male healthy volunteers

Drug	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	UR (%)	CL (ml/min)
Ritipenem acoxil 200 mg	$1.17 \pm 0.58$	$1.88 \pm 1.27$	$0.61 \pm 0.19$	$2.55 \pm 0.91$	$13.2 \pm 5.9$	$139.7 \pm 35.2$
Ritipenem acoxil 200 mg + Probenecid	$1.00 \pm 0.42$	$2.87 \pm 1.42$	$0.91 \pm 0.12^*$	$4.53 \pm 1.55^*$	$5.3 \pm 2.2^*$	$32.6 \pm 9.2^{**}$

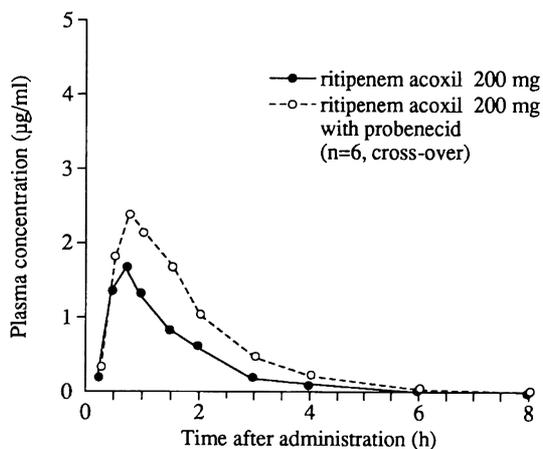
\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.001$  (n=6, mean  $\pm$  SD)

Fig. 1. Plasma concentration of ritipenem with and without probenecid in 6 male healthy volunteers.

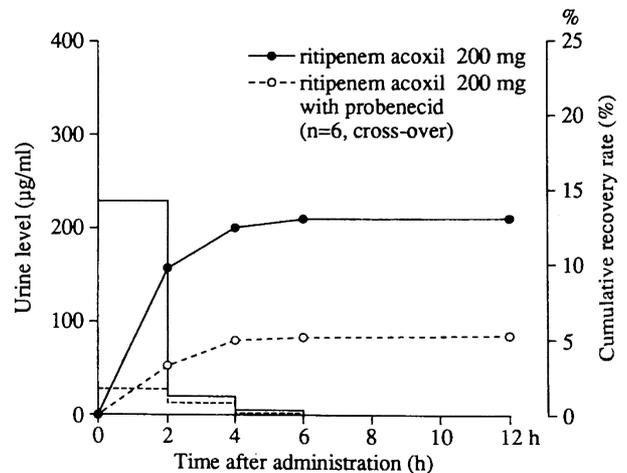


Fig. 2. Urinary excretion of ritipenem with and without probenecid in 6 male healthy volunteers.

において、probenecid 併用時では  $C_{max}$  は  $1.88 \pm 1.27 \mu\text{g/ml}$  から  $2.87 \pm 1.42 \mu\text{g/ml}$  へと増大し、血漿中半減期は  $0.61 \pm 0.19\text{h}$  から  $0.91 \pm 0.12\text{h}$  へと延長し、 $AUC$  は  $2.55 \pm 0.91 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  から  $4.53 \pm 1.55 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  へと増大した (Fig. 1)。累積尿中回収率 (UR) は  $13.2$

$\pm 5.9\%$  から  $5.3 \pm 2.2\%$  へと減少し、腎クリアランスは  $139.7 \pm 35.2 \text{ ml/min}$  から  $32.6 \pm 9.2 \text{ ml/min}$  へと減少した (Fig. 2)。本剤の腎排泄機序として、糸球体濾過のほか尿細管分泌の関与が示唆される成績であった。また血中には RIPM-AC の存在はみられなかった。

Table 5. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms	Ritipenem acoxil			Effect		Side effects
						dose (mg×times)	duration (days)	total dose(g)	clinical	bacteriological	
1	45	F	tonsillitis	(-)	NF	250×3	4	3.00	poor	unknown	(-)
2	27	F	acute bronchitis	(-)	NF	250×3	11	8.25	good	unknown	(-)
3	28	F	acute bronchitis	asthma	NT	250×3	12	9.00	fair	unknown	(-)
4	60	F	pneumonia	(-)	NF	150×3	14	6.30	good	unknown	(-)
5	45	F	pneumonia	(-)	NF	150×3	14	6.30	excellent	unknown	(-)
6	45	M	pneumonia	(-)	NF	250×3 500×3	5 7 1/3	14.75	good	unknown	GOT↑(29→49) GPT↑(54→98)
7	57	M	pneumonia	(-)	NT	150×3	12	5.40	good	unknown	(-)

NF : normal flora NT : not tested

Table 6. Laboratory findings before and after ritipenem acoxil administration

Case No.		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plts. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	439	13.8	5200	24.6	13	10	81*	15.1	0.6
	A	425	13.2	6300	26.7	14	13	82*	8.0	0.6
2	B	439	13.3	7200	24.3	14	9	1.9	11	0.6
	A	437	12.6	7000	NT	24	20	NT	11	0.6
3	B	457	14.4	8800	23.1	11	10	NT	8	0.5
	A	437	12.8	8900	28.1	10	14	1.6	10	0.6
4	B	456	14.8	6200	27.0	25	17	2.4	14	0.9
	A	413	13.4	6200	34.0	16	9	2.9	14	0.8
5	B	493	15.4	8900	21.8	18	34	463	12	1.1
	A	481	15.0	7000	18.5	15	20	342	12	0.9
6	B	458	15.1	8900	21.5	29	54	3.0	15	1.1
	A	468	15.4	9400	19.0	49	98	NT	18	1.0
7	B	464	14.3	9800	28.6	39	103	343	10	0.7
	A	491	14.7	6400	26.4	26	47	249	10	0.7

B : before A : after NT : not tested \* : IU/l

本試験実施中に本剤によると思われる副作用の出現はなく、臨床検査でも特記すべき異常変動はみられなかった。

## II. 臨床成績

### 1) 対象

対象は1990年10月から1993年12月までの間に東京慈恵会医科大学附属病院第二内科または東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科を受診した外来患者のなかで、同意の得られた呼吸器感染症患者7例で扁桃炎1例、急性気管支炎2例、肺炎4例であった。男性が3例、女性が4例で年齢は27歳から60歳であった。

### 2) 試験方法

本剤1回150mgから500mgを1日3回服用させた。投与期間は4日から14日であった。

### 3) 結果

本剤の使用成績をTable 5に示した。臨床効果は自、他覚所見および臨床検査値の改善度より「著効」、

「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階もしくは「判定不能」のいずれかに判定した。臨床効果は著効が1例、有効4例、やや有効1例、無効1例であった。原因菌は分離しえず、細菌学的検討はなしであった。本剤使用に伴う副作用は全例において認められなかった。投与前後の臨床検査値ではGOT、GPTの上昇が1例(GOT 29→49、GPT 54→98)に認められた。

## III. 考察

RIPM-ACは新規に開発された経口ペネム系抗菌薬である<sup>1)</sup>。本剤は経口投与時に、主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて、活性なRIPMとして血中に移行するプロドラッグである<sup>1)</sup>。活性本体であるRIPMは各種β-ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する。特に好気性グラム陽性球菌や嫌気性菌には良好な抗菌力を示す。グラム陰性菌についても緑膿菌を除く主

要菌に対して良好な抗菌力を示す<sup>1-3)</sup>。

これまでに我々は抗菌薬の腎排泄に及ぼす影響について probenecid 併用により、数々の検討を重ねてきた。本薬剤についても一連のプロトコールにのっとり、検討を行なった。probenecid は尿酸を含めた有機酸の腎尿細管分泌および再吸収抑制剤であり、有機陰イオンに対する親和性により尿細管において他の薬剤の分泌を抑制する。この作用により、probenecid を併用した場合の体内動態を測定することにより腎排泄機序の類推が可能である<sup>4)</sup>。当科における過去の検討では、一般にペニシリン系薬剤の腎排泄機序として、糸球体濾過のほか尿細管分泌が関与していると考えられている<sup>4)</sup>。本剤では probenecid 併用により、AUC の増大、 $T_{1/2}$  の延長、 $C_{max}$  の増大、尿中排泄量の低下を認め、その腎排泄機序として糸球体濾過のほか尿細管分泌の関与があると考えられ、ペニシリン系薬剤と同様の排泄機序を示していた。

臨床試験については呼吸器感染症 7 例に使用し、著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。細菌学的には原因菌を同定しえた症例がなく、判定不能であった。扁桃炎の症例 (No. 1) では、本剤 1 回 250 mg 1 日 3 回 4 日間の使用によっても、解熱せず、また CRP も陰性化せず、無効と判定した。その他気管支喘息を基礎とする急性気管支炎の症例 (No. 3) では症状の増悪をおさえられた程度であったので、やや有効と判

定した。今回の使用成績では有効率がやや低い印象があるが、症例が 7 例と少なく、細菌感染としての診断が確定していない症例が含まれていたためと考えられる。

副作用については全例で認められなかった。臨床検査値異常は 1 例においてトランスアミナーゼの上昇を認めしたが、その程度は軽度であり、投与を中止するほどではなく、安全性の面では問題はないものと思われた。

以上、今回の検討により、RIPM-AC は呼吸器感染症に対して有用な薬剤になるものと期待される成績を得た。

#### 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) Neu HC, Chin NX, Labthavikul P : The *in vitro* activity of a novel penem FCE22101 compared to other  $\beta$ -lactam antibiotics. J Antimicrob. Chemother 16 : 305~313, 1985
- 3) Bruna CD, Jabes D, Sebben G, Sanfilippo A : *In vitro* and *in vivo* evaluation of the penem FCE22101 and its orally absorbed ester FCE22891. G Ital Chemioter 30 : 125~130, 1983
- 4) 柴 孝也：probenecid と臨床。化学療法と腎臓 (上田 泰, 齋藤 篤編), p.156~167, 東京医学社, 東京, 1992

## Clinical studies on ritipenem acoxil

Kohya Shiba, Mitsuo Sakamoto, Yasushi Nakazawa, Hiromi Maezawa,  
Kohji Yoshikawa, Masaki Yoshida and Osamu Sakai  
Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine,  
3-25-8 Nishi Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Atushi Saito  
Department of General Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine,  
Kashiwa Hospital

The pharmacokinetics and clinical efficacy of ritipenem acoxil, a new oral penem antibiotic, were studied.

1. Pharmacokinetics: the influence of probenecid was investigated in 6 healthy volunteers orally given 200 mg of ritipenem acoxil with or without 1.5 g of probenecid by cross-over method. With probenecid, the  $T_{1/2}$  of ritipenem (the active form of ritipenem acoxil) was prolonged from 0.61 h (without probenecid) to 0.91 h,  $C_{max}$  and AUC increased from  $1.88 \mu\text{g/ml}$  and  $2.55 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  to  $2.87 \mu\text{g/ml}$  and  $4.53 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , respectively, and renal clearance decreased from 139.7 ml/min to 32.6 ml/min. These results suggest that tubular excretion was involved in the renal excretion of the drug.

2. Clinical efficacy: ritipenem acoxil was administered in daily doses of 450~1500 mg (t.i.d.) to seven patients, 1 with tonsillitis, 2 with acute bronchitis and 4 with pneumonia. The clinical response was excellent in 1 patient, good in 4, fair in 1 and poor in 1. No side effects were found. In one patient we observed an increased transaminase level in blood.