

Ritipenem acoxil の基礎的・臨床的検討

高木健三・山木健市

名古屋大学医学部第二内科学教室*

渡辺好明・田中 齊

厚生連加茂病院内科

新規経口ペネム系抗生物質であるritipenem acoxil (RIPM-AC) の高齢患者における薬動学的検討および呼吸器感染症患者に対する臨床的検討を行った。

高齢患者における薬動学的検討では、60～81歳の高齢患者7例にRIPM-AC 200 mgを投与した。血中濃度は投与0.96 hr後最高血中濃度(C_{max}) 2.42 μg/mlに達し、以後血中濃度半減期(T_{1/2}) 0.79 hrで漸減した。血中濃度・時間曲線下面積は投与後4時間まで(AUC_{0-4h})で3.83 μg・hr/ml、尿中回収率は17.4%であった。特に加齢がRIPMの体内動態に大きく影響することはないものと考えられた。

また、呼吸器感染症患者12例に投与し、本剤の有用性を検討した。投与は1回200～300 mgを1日3回食後経口投与とした。対象疾患は急性気管支炎3例、急性扁桃炎1例、慢性気管支炎4例、その他慢性呼吸器疾患(気管支拡張症1例、気管支喘息2例、慢性肺気腫1例)の2次感染4例で、有効率は90.9% (10/11)であった。細菌学的効果の検討は、起炎菌の推移を評価できた単独菌感染4例において行われ、その起炎菌の内訳は、*Streptococcus pneumoniae* 1株、*Klebsiella pneumoniae* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Moraxella catarrhalis* 1株であり、*P. aeruginosa* 1株を除く起炎菌3株については全て消失した。

本剤に起因する副作用または臨床検査値異常変動は認められなかった。

以上より、RIPM-ACは、体内動態において加齢が大きく影響することはないものと考えられ、また、臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : ritipenem acoxil, RIPM-AC, 高齢患者, 体内動態, 呼吸器感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、イタリアのファルミタリアカルロエルバ社において開発された新規経口ペネム系抗生物質である。

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RIPMとして循環血中に移行するプロドラッグである。

本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、また、β-ラクタマーゼにも安定である^{1, 2)}。

今回、我々は高齢患者6例における体内動態および呼吸器感染症12例に対する臨床的有効性、安全性について検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討(高齢患者における体内動態)

対象は、本試験参加の同意を得た60～81歳(平均71.9歳)の高齢患者(気管支喘息4例、気管支拡張症

1例、気管支拡張症+びまん性汎細気管支炎1例、慢性気管支炎1例)で、男性4例、女性3例であった。その背景因子をTable 1に示す。なお、BUN、Crの値については、投与前3ヶ月以内の検査値を掲載した。

RIPM-ACの投与は、200 mgを単回経口投与した。採血は、本剤投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4時間目に行い、その血漿を分離し、等量の安定化

Table 1. Background of elderly patients

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	79	M	57	29	1.1
2	70	M	47	16	0.9
3	69	F	57	18	0.6
4	60	M	50	15	0.8
5	81	F	50	26	1.0
6	69	F	49	13	0.5
7	75	M	51	25	1.2
Mean	71.9	—	51.6	20.3	0.9
SE	2.7	—	1.5	2.4	0.1

*愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65

剤 [1 M Morphorino-propan sulfonate (pH 5.0) : Ethylen glycol = 1 : 1] を混和し、速やかに -20°C のフリーザーに入れ、血漿中濃度を測定するまで保存した。また、0~2, 2~4, 4~6 時間までの尿を、それぞれ全量を回収して尿量を測定後、同様に安定化剤を添加し、速やかに -20°C のフリーザーに入れ尿中濃度を測定するまで保存した。Bioassay 法については、ペーパーディスク法により行い、検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC12432 を使用した。日本抗生物質医薬品基準解説力価試験 I-4-(5) 記載の *B. subtilis* ATCC6633 の調整法に準じて、その孢子液を調整し、 10^9 spores/ml に調整したものを検定培地に 0.05% (v/v) 接種した。検定培地には、0.5% クエン酸三ナトリウム添加 Nutrient Agar (栄研化学) を使用した。標準液の希釈には、前述の安定化剤に等量の蒸留水を加えたものを使用した。培養は 37°C 、18~20 時間とした。検出限界は血漿、尿とも $<0.04 \mu\text{g/ml}$ であった。血漿および尿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法³⁾ および Bioassay 法⁴⁾ により測定した。両測定法による薬剤濃度測定値はほぼ一致していることから、以下の報告は HPLC 法による結果を用いた。

2. 臨床的検討

1) 対象

名古屋大学医学部附属病院および厚生連加茂病院に 1992 年 7 月から 1993 年 3 月までに受診し、本試験参加の同意を得られた呼吸器感染症患者 12 例を対象とした。

2) 投与方法

RIPM-AC の投与方法は 1 回 200~300 mg を 1 日 3 回食後経口投与とし、投与期間は 7~14 日とした。

3) 判定方法

臨床効果は自覚症状をもとに、体温、白血球数、CRP、胸部 X 線像などの他覚所見の推移に合わせて総合的に以下のように判定した。

著 効：自他覚所見が投与数日後にほとんど消失し、

検査成績も投与中あるいは投与後に著しく改善したもの。

有 効：自他覚所見が数日間で軽減し検査成績も投与中あるいは投与後にかなり改善したもの。

やや有効：自他覚所見がある程度まで緩解したが、治癒には至らなかったもので、検査成績もある程度改善したもの。

無 効：自他覚所見が不変または悪化し、検査成績も不変または悪化したもの。

の 4 段階および判定不能で判定した。

細菌学的効果は投与前後の起炎菌の消長をもとに消失 (陰性化)、減少または部分消失、菌交代、存続 (不変) の 4 段階および判定不能で判定した。

安全性については、投与期間中の自他覚的副作用および臨床検査値の推移より判定した。副作用および臨床検査値の異常変動の有無については、日本化学療法学会編「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」⁵⁾ に従った。

II. 結 果

1. 基礎的検討

高齢患者 7 例に RIPM-AC 200 mg を経口投与した時の血中濃度推移を Table 2, Fig. 1 に示す。血中濃度は投与 0.96 hr 後に最高血中濃度 (Cmax) $2.42 \mu\text{g/ml}$ に達し、以後血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) 0.79 hr で漸減した。血中濃度・時間曲線下面積は投与後 4 時間まで ($\text{AUC}_{0-4\text{h}}$) で $3.83 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。1 例 (症例 No. 6) において、血中濃度が上昇するまで約 3 時間のラグタイムがみられたが、他の 6 例は 0.25~2 時間に最高血中濃度を示す推移を示した。また、Table 3 に血中濃度推移から求めた薬物論的パラメータを示す。

尿中濃度の推移および尿中回収率を Table 4, Fig. 2 に示す。累積尿中回収率は、5.6~29.4% の範囲にあり、平均値は 17.4% であった。

Table 2. Blood concentration of ritipenem after administration of ritipenem acoxil (200 mg) to elderly patients

No.	Blood concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4
1	0.00	0.00	0.00	0.39	2.13	2.97	2.17	0.76
2	0.07	0.77	2.19	2.91	2.71	1.71	0.79	0.31
3	0.47	2.33	3.12	2.83	1.28	0.78	0.24	0.06
4	0.52	1.09	1.30	1.39	0.84	0.74	0.42	0.10
5	2.61	2.53	2.14	1.62	0.95	0.60	0.24	0.12
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19	2.39
7	0.43	1.11	1.51	1.06	0.77	0.87	1.17	0.44
Mean	0.59	1.12	1.47	1.46	1.24	1.10	0.75	0.60
SE	0.35	0.38	0.44	0.42	0.34	0.37	0.27	0.31

Table 3. Pharmacokinetic parameters of ritipenem after administration of ritipenem acoxil (200 mg) to elderly patients

No.	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-4} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
1	2.00	2.97	1.02	5.99	7.25
2	1.00	2.91	0.81	5.43	5.80
3	0.75	3.12	0.55	4.04	4.09
4	1.00	1.39	0.85	2.69	2.85
5	0.25	2.61	0.77	3.65	3.77
6	—	—	—	1.39	—
7	0.75	1.51	0.71	3.59	4.04
Mean	0.96	2.42	0.79	3.83	4.63
SE	0.24	0.31	0.06	0.59	0.65

Table 4. Urinary concentration and urinary recovery of ritipenem after administration of ritipenem acoxil (200 mg) to elderly patients

No.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)			Urinary recovery (%)			Total
	Time after administration (h)			Time after administration (h)			
	0~2	2~4	4~6	0~2	2~4	4~6	
1	79.86	219.46	161.42	4.6	11.0	5.4	21.0
2	96.80	52.84	28.27	21.2	4.9	0.7	26.8
3	248.46	46.42	4.08	24.6	4.4	0.4	29.4
4	86.73	60.17	5.50	6.9	2.1	0.4	9.4
5	82.62	61.30	19.44	11.4	2.9	0.8	15.1
6 ¹⁾	1.05	64.30	51.90	0.2	6.6	7.9	14.7
7	15.92	60.34	11.90	2.3	2.2	1.1	5.6
Mean	87.3	80.7	40.4	10.2	4.9	2.4	17.4
SE	30.3	23.2	21.1	3.6	1.2	1.1	3.3

1) : Bioassay method

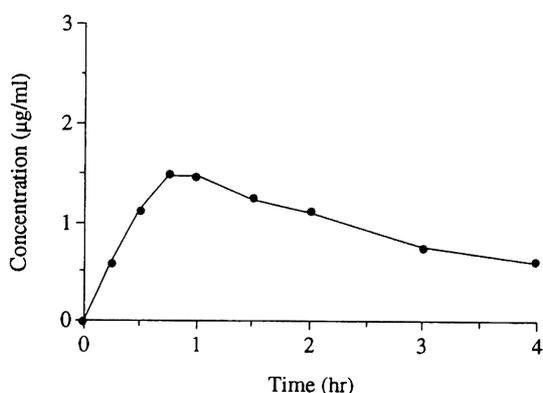


Fig.1. Blood concentration of ritipenem in elderly patients (n=7)

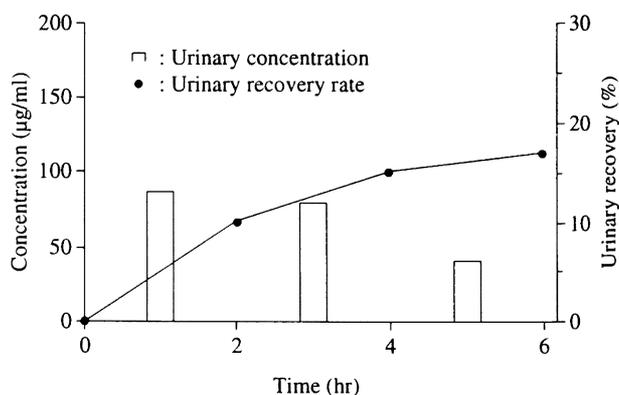


Fig.2. Urinary excretion of ritipenem in elderly patients (n=7)

2. 臨床的検討

対象となった12例をTable 5に示す。男性5例、女性7例で、年齢は44歳から86歳で、平均64.1歳(男性66.4歳、女性62.4歳)であった。呼吸器感染症の内訳は、急性気管支炎3例、急性扁桃炎1例、慢性気管支炎4例、その他慢性呼吸器疾患(気管支喘息2例、気管

支拡張症1例、慢性肺気腫1例)の2次感染4例であった。

臨床効果は、著効1例、有効8例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例で、有効率は81.8% (9/11)であった。

12例中6例において起炎菌が推定できた。いずれも単

Table 5. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

No.	Age Sex	Diagnosis underlying disease and complication	Causative organisms	Administration			Evaluation		Side effects
				daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose(g)	clinical response	bacteriological response	
1	49 M	acute bronchitis	<i>M. catarrhalis</i>	200×3	7	4.2	good	replaced	—
		pickwickian	↓ <i>S. liquefaciens</i>						
2	86 F	acute bronchitis	NF	200×3	7	4.2	good	unknown	—
		hypertension coronary insufficiency	↓ MRSA						
3	71 M	acute bronchitis	NF	200×3	7	4.2	fair	unknown	—
		lung cancer	↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>						
4	44 F	acute tonsillitis	(-)	300×3	10	9.0	excellent	unknown	—
		(-)	↓ (-)						
5	63 F	chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> (+)	200×3	7	4.2	good	decreased	—
		(-)	↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)						
6	62 F	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> (+)	200×3	7	4.2	good	unknown	—
		(-)	↓ <i>H. influenzae</i>						
7	67 F	chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i>	200×3	7	4.2	good	eradicated	—
		rheumatoid arthritis	↓ (-)						
8	75 M	chronic bronchitis	(-)	300×3	2	1.5	poor	unknown	—
		chronic pulmonary emphysema	↓ NT						
9	67 F	bronchial asthma	NF	200×3	14	8.2	good	unknown	—
		hypertension	↓ NT						
10	58 M	bronchial asthma	NF	200×3	8	4.6	good	unknown	—
		angina pectoris	↓ NF						
11	48 F	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	200×3	—	—	unknown	unknown	—
		chronic thyroiditis	↓ NT						
12	79 M	chronic pulmonary emphysema	<i>S. pneumoniae</i>	200×3	7	4.2	good	eradicated	—
		dyspnea, hypertension	↓ NT (No sputum)						

NF : normal flora

独菌感染で、その起炎菌の内訳は、*Streptococcus pneumoniae* 2株、*Klebsiella pneumoniae* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Haemophilus influenzae* 1株、*Moraxella catarrhalis* 1株であった。*H. influenzae* 感染例1例および*S. pneumoniae* 感染例(症例No. 6) 1例を除く4例における細菌学的効果は、消失(陰性化) 2例、減少1例、菌交代1例であった。減少の1例は、*P. aeruginosa* 感染例であった。なお、*H. influenzae* 感染例については、菌の推移が追跡できず、*S. pneumoniae* 感染例(症例No. 6) については、投与後菌検査を実施し、*H. influenzae* が検出されたが、投与終了後7日目の検査であり、投与後のデータと

して信頼性に欠けるため除外した。副作用および臨床検査値異常変動は全例に認められなかった(Table 6)。

III. 考 察

高齢患者のRIPM-ACの薬動学的パラメータについて臨床第I相試験の結果(Cmax : 2.10 ± 0.38 μg/ml, Tmax : 0.69 ± 0.13 hr, T_{1/2} : 0.65 ± 0.12 hr, AUC_{0-4h} : 2.01 ± 0.26 μg · hr/ml)⁶⁾と比較すると、今回の試験におけるCmaxとT_{1/2}は、臨床第I相試験時のそれらのそれぞれ1.15, 1.21倍と大差なかったが、AUC_{0-4h}は1.91倍と高めの値を示した。本試験の被験者の、臨床第I相試験の被験者に対する平均体重

Table 6. Laboratory findings before and after administration of ritipenem acoxil

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KAU)	T. Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	
1	B	649	19.9	59.9	5,100	6	—	15	19	140	0.7	10.0	1.0	0.29	3
	A	682	20.9	63.2	5,200	1	—	19	27	140	0.8	14.3	1.0	<0.19	0
2	B	380	11.2	33.3	5,900	6	10.5	15	7	340	0.5	19.7	0.5	<0.19	20
	A	389	12.3	37.7	5,600	9	24.9	—	—	—	—	—	—	0.19	—
3	B	374	12.2	36.4	3,900	4	16.6	26	13	142	0.5	9.5	0.6	<0.19	40
	A	376	13.4	40.6	4,400	2	17.2	—	—	—	—	—	—	<0.19	43
4	B	412	12.6	37.9	8,400	2	20.1	13	19	78	0.4	11.3	0.6	2.58	140
	A	399	12.1	37.0	6,400	0	27.9	11	9	70	0.4	11.7	0.5	0.30	26
5	B	432	13.0	39.1	16,300	2	—	—	—	—	—	—	—	1.46	100
	A	437	13.3	40.1	14,300	4	—	—	—	—	—	—	—	1.04	97
6	B	477	15.3	46.5	10,400	1	20.8	11	5	339	0.5	23.4	0.7	0.21	30
	A	502	15.9	48.7	9,400	0	21.6	12	6	246	0.5	18.6	0.6	0.35	—
7	B	282	7.2	23.6	7,600	9	47.4	15	10	185	0.2	26.9	0.5	16.50	160
	A	292	7.7	24.3	6,900	2	56.8	13	8	183	0.2	17.2	0.4	12.88	165
8	B	338	9.4	31.5	4,800	2	22.5	27	21	207	1.2	11.9	0.6	6.1	6
	A	345	9.7	32.6	6,800	0	23.6	24	20	186	1.1	22.5	0.9	—	—
9	B	487	14.9	44.0	6,100	2	20.4	88	41	65	0.5	17	0.9	5.4	—
	A	435	12.9	40.0	7,200	2	33.3	17	19	78	0.5	13	0.6	0.0	13
10	B	495	16.7	49.0	6,700	0	17.0	32	38	84	0.9	12	1.1	4.5	19
	A	452	15.3	44.3	6,300	2	22.0	28	37	73	0.5	8	0.7	0.3	22
11	B	446	12.6	38.0	6,300	1	17.7	21	8	74	0.2	8	0.7	1.3	61
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	B	520	15.9	48.6	10,100	3	29.6	19	12	113	0.7	13	0.7	7.7	—
	A	535	16.2	49.9	8,200	5	29.6	19	12	112	0.5	13	0.6	0.3	8

— : not tested B : before A : after

比（本試験における平均体重／臨床第Ⅰ相試験における平均体重）は0.79であり、その結果体重1kgあたりの投与量が臨床第Ⅰ相試験に比し高かった。それに伴い、 AUC_{0-4h} も高めになっていることが考えられた。そのため、 AUC_{0-4h} を平均体重比を掛けることにより補正したところ、 AUC_{0-4h} は臨床第Ⅰ相試験の値に比し1.51倍に低下したが、両者間に有意差は認められなかった。Cmaxについても同様に補正したところ、0.93倍と臨床第Ⅰ相試験の値よりむしろ低値を示した。また、尿中回収率を臨床第Ⅰ相試験の結果（尿中回収率：11.4±1.9%）⁶⁾と比較した。尿中回収率は高齢患者の方が1.53倍と高い値を示した。以上より、健常人に比べて高齢患者の方が血中濃度推移は若干高値を示すものの、被験者の体重で補正すると、特に加齢がRIPMの血中動態に大きく影響することはないものと考えられた。

本剤を呼吸器感染症患者12例に投与した時の臨床効果は、有効率81.8%（9/11）と良好な成績を得た。細菌学的効果は、起炎菌の推移を評価できた単独菌感染4例のうち、本剤に感受性を示さない*P. aeruginosa* 1株を除く、その他の菌は全て消失し、良好な成績であっ

た。また、本剤に起因する副作用または臨床検査値異常変動は認められず、安全性の面からも臨床的に期待できる薬剤であると考えられた。

以上の結果より、RIPM-ACは、体内動態において加齢が大きく影響することはないものと考えられ、また、臨床的有用性の高い薬剤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) Harold C. Neu, Nai Xun Chin, Pornpen Labthavikul : The *in-vitro* activity of novel penem FCE22891 compared to other β -lactam antibiotics. J. Antibiot 16 : 305~313, 1985
- 3) 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。日本化学療法学会雑誌 43 (S-3) : 91~96, 1995
- 4) 武田勝男，矢野 茂，平野直光，松下忠弘，大橋元明，山口東太郎：Ritipenem acoxil の

- bioassay 法による体液内濃度測定法。日本化学療法学会雑誌 43(S-3) : 97~102, 1995
- 5) 日本化学療法学会 : 抗菌力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。Chemotherapy 39 : 687~689, 1991
- 6) 熊澤浄一, 浦江明憲, 天本敏明, 入江伸 : 新ペネム系抗生物質, Ritipenem acoxil の臨床第 I 相試験 (第 2 報) (日本化学療法学会雑誌 投稿予定)

Ritipenem acoxil : A basic and clinical study

Kenzo Takagi and Kenichi Yamaki

Second Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

Yoshiaki Watanabe and Hitoshi Tanaka

Department of Internal Medicine, Kouseiren Kamo Hospital

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) is a new penem antibiotic developed for oral administration. We examined the pharmacokinetic properties and clinical efficacy of RIPM-AC in respiratory infections in elderly patients.

RIPM-AC (200 mg) was administered to 7 elderly subjects, 60 to 81 years of age, to assess its pharmacokinetic properties. The peak blood concentration (C_{max}) of RIPM was $2.42 \mu\text{g/ml}$, which was reached 0.96 hours after administration. The half-life of blood concentration ($T_{1/2}$) of RIPM was 0.79 hours. The area under the blood level-time curve up to 4 hours after administration (AUC_{0-4h}) was $3.83 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$. The urinary recovery rate of RIPM was 17.4%. The subjects' age seemed not to have adversely affected the pharmacokinetic properties of RIPM.

RIPM-AC was administered to 12 patients with respiratory infections to assess the clinical efficacy of the new antibiotic in these infections. A dose of 200 mg to 300 mg of the test antibiotic was orally administered to the study patients 3 times a day after meals. This group consisted of 3 patients with acute bronchitis, 1 with acute tonsillitis, 4 with chronic bronchitis, and 4 with secondary infections of chronic respiratory diseases (2 with bronchial asthma, 1 with bronchiectasis, and 1 with pulmonary emphysema). The efficacy rate was 81.8% (9/11). There were 4 patients in whom a single causative organism was confirmed by serial bacterial cultures to be responsible for the infection. These 4 patients were analyzed with regard to the bacteriologic effect of RIPM-AC.

One strain of *Streptococcus pneumoniae*, 1 of *Klebsiella pneumoniae*, 1 of *Pseudomonas aeruginosa*, and 1 of *Moraxella catarrhalis* were isolated from the bacterial cultures of clinical specimens obtained from these 4 patients. In 3 cases, the causative organism was eradicated.

No adverse clinical or laboratory events were noted.

Our findings showed that age does not markedly alter the pharmacokinetics of RIPM-AC. Thus, RIPM-AC may be clinically useful in the treatment of respiratory infections in elderly patients.