

## 新しい経口ペネム剤, ritipenem acoxil の前立腺液移行と 尿路感染症に対する臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹・石川清仁・加藤忍  
平塚市民病院泌尿器科\*

名出頼男・柳岡正範・田中利幸  
藤田保健衛生大学泌尿器科

新しいペネム系経口抗生物質, ritipenem acoxil (RIPM-AC) について以下の知見を得た。

### 1. ヒト前立腺液への移行性

本剤 400 mg 投与後 1 時間の前立腺液内の ritipenem (活性本体) 濃度は被験した 4 検体いずれも 0.08  $\mu\text{g/ml}$  以下 (検出限界) であった。

### 2. 尿路感染症の臨床成績

複雑性尿路感染症のうち UTI 基準に合致した 17 例での効果判定では, 著効 11 例, 有効 4 例, 無効 2 例で総合有効率は 88.2% であった。細菌学的効果は除菌率が 26 株中 23 株, 88.5% であった。副作用としては胃部不快感が 1 例で認められた。臨床検査値の異常変動は全例で認められなかった。

**Key words** : 尿路感染症, 前立腺液移行, ritipenem acoxil

新しい経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) は, 活性本体である ritipenem 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たプロドラッグである。本剤の特長は各種  $\beta$ -ラクタマーゼに安定で, グラム陽性菌 (gram positive cocci, GPC), グラム陰性菌 (gram negative rods, GNR) に広範な抗菌スペクトルをもち, かつ抗菌活性が強いことである。このほかに嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を有する抗菌剤である<sup>1)</sup>。

今回われわれは, 基礎的検討として前立腺液 (human prostatic fluid, PF) への濃度移行を測定した。また, 臨床的には尿路感染症 (urinary tract infection, UTI) の治療に本剤を投与して, 有効性と安全性の検討を行った。

## I. 材料と方法

### 1. PF への移行濃度

本剤 400 mg を経口投与させた後, 1 時間後に前立腺マッサージを行い PF を採取した。同時に採血して血漿中 ritipenem 濃度を測定した。PF の検体は 4 例の慢性前立腺炎患者から採取した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 12432 を検定菌とする bioassay 法によった。

### 2. 尿路感染症の臨床成績

対象患者は 1992 年 2 月から 1993 年 3 月の間に平塚市民病院泌尿器科外来または藤田保健衛生大学病院泌尿器

科外来を受診し, UTI と診断した患者である。本治験にあたっては, GCP を遵守して行った。対象疾患の内訳は急性単純性膀胱炎 (acute uncomplicated cystitis, AUC) 2 例, 複雑性尿路感染症 (complicated UTI, C-UTI) 21 例 (複雑性腎盂腎炎 3 例, 複雑性膀胱炎 18 例) および慢性前立腺炎 1 例であった。患者の背景は性別では男性 11 例, 女性 13 例である。年齢構成は 21 歳から 88 歳で平均年齢は 62.5 歳であった。本剤の投与は 150 mg ないしは 200 mg の錠剤を 1 日 3 回毎食後に経口投与した。投与期間は 3 日間から 7 日間がほとんどであった。薬効の評価は全例に主治医による判定を行った。また, UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>2)</sup> に合致する症例は, この基準に基づいて評価した。

### 3. 安全性

安全性については, 全例に対し問診と視診により自・他覚的副作用について検討した。臨床検査値については, 末梢血, 肝・腎機能, 尿などの検査について投与前後に測定して, 本剤によると思われる異常値の有無をみた。

## II. 成 績

### 1. PF への移行濃度

PF 内濃度は 4 検体共に検出限界値 (0.08  $\mu\text{g/ml}$ ) 以下であった。血漿濃度は 0.34~1.34  $\mu\text{g/ml}$  で, 平均では 0.71  $\mu\text{g/ml}$  であった。従って, PF 内濃度と血漿濃度の比は <0.08/0.34~1.34 であった (Table 1)。

\* 神奈川県平塚市南原 1-19-1

## 2. 尿路感染症の臨床成績

AUCは1例だけが評価可能で、主治医判定では有効であった。

C-UTI 21例のうち、3例は真菌感染・投与前菌陰

性・来院せずにより評価不可能で除外し、また、1例は投与前菌数不足のためUTI薬効評価基準から逸脱したので判定から除外した (Table 2)。

従ってC-UTIに対するUTI薬効評価基準で評価し

Table 1. Concentrations in PF\* and plasma, 1 hour after administration of 400 mg p.o. of ritipenem acoxil

Case	Age / Weight (kg)	Concentration of ritipenem	
		plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	PF ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	62 / 53	0.48	<0.08
2	60 / 57	0.34	<0.08
3	51 / 62	0.66	<0.08
4	66 / 56	1.34	<0.08
Range		0.34~1.34	<0.08
Average		0.71 $\pm$ 0.44	

\* : prostatic fluid

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with ritipenem acoxil

No.	Age (yr) / Sex	Diagnosis / underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
					dose mg $\times$ times	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr.		
1	60 F	CCP	-	G-3	150 $\times$ 3	7	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.78	excellent	excellent	-	
		renal stone						-	0					
2	65 F	CCC	-	G-4	150 $\times$ 3	7	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.78	excellent	excellent	-	
		NGB						-	0					
3	88 F	CCC	-	G-4	150 $\times$ 3	7	#	<i>E. faecium</i>	10 <sup>6</sup>	25	excellent	excellent	-	
		bladder cancer						-	0					
4	49 F	CCC	-	G-4	200 $\times$ 3	5	#	<i>Micrococcus sp.</i>	10 <sup>6</sup>	NT	excellent	excellent	-	
		NGB						-	0					
5	82 M	CCC	-	G-4	200 $\times$ 3	7	#	<i>M. morgani</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	excellent	excellent	-	
		BPH						-	0					
6	23 F	CCC	-	G-4	150 $\times$ 3	14	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	NT	moderate	fair	-	
		NGB						-	10 <sup>4</sup>	NT				
								-	NT	NT				
7	82 M	CCC	-	G-4	200 $\times$ 3	4	#	<i>E. faecalis</i>	>10 <sup>7</sup>	1.56	moderate	good	-	
		BPH						-	0					
8	65 M	CCC	-	G-4	200 $\times$ 3	5	#	<i>E. cloacae</i>	>10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-	
		NGB						-	<10 <sup>3</sup>					
9	62 M	CCC	-	G-4	200 $\times$ 3	6	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	100	excellent	excellent	-	
		NGB						-	0					

CCP : chronic complicated pyelonephritis

CCC : chronic complicated cystitis

NGB : neurogenic bladder

BPH : benign prostatic hypertrophy

\* : before treatment  
after treatment

NT : not tested

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with ritipenem acoxil

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Re- marks
					dose mg×times	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr.		
10	64 M	CCP	+	G-5	200×3	5	+	<i>S. aureus</i>	10 <sup>7</sup>	400	poor	poor	-	
		bladder cancer					+	<i>E. faecalis</i>		3.13				
11	70 M	CCC	-	G-6	150×3	6	#	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	6.25	excellent	excellent	-	
		NGB					-	<i>E. faecalis</i>		3.13				
12	71 F	CCC	-	G-6	150×3	7	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	1.56	moderate	good	-	
		NGB					-	<i>E. faecalis</i>		1.56				
13	68 F	CCC	-	G-6	200×3	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	excellent	excellent	-	
		urethral stricture					-	<i>E. coli</i>		0.39				
14	41 F	CCP	-	G-6	200×3	7	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	NT	excellent	excellent	-	
		urinary calculus					-	<i>E. faecalis</i>		NT				
15	51 F	CCC	-	G-6	200×3	14	#	<i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	moderate	good	-	
		NGB					+	<i>E. faecalis</i>		1.56				
16	81 M	CCC	-	G-6	150×3	14	#	<i>E. faecium</i>	10 <sup>5</sup>	>400	poor	poor	-	
		prostatic cancer					#	<i>P. aeruginosa</i>		50				
17	53 F	CCC	-	G-6	150×3	5	+	<i>C. diversus</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	excellent	excellent	-	
		NGB					-	<i>S. agalactiae</i>		0.2				
18	70 F	CCC	-	-	200×3	3	+	<i>Staphylococcus sp.</i>	<10 <sup>2</sup>	0.1	/	good	-	
		urethral stricture					+	-						
19	61 M	CCC	-	-	200×3	14	#	YLO	10 <sup>7</sup>	-	/	poor	-	
		NGB					#	YLO						
20	63 M	CCC	-	-	200×3	5	#	-	0	-	/	non- evaluable	-	
		prostatic cancer					#	-						
21	78 M	CCC	-	-	150×3	7	+	<i>E. faecium</i>	NT	NT	/	non- evaluable	-	
		bladder neck contracture					NT	-						
22	21 F	AUC	-	-	200×3	3	+	<i>E. coli</i>	<10 <sup>3</sup>	0.39	/	good	-	symptom + → -
							-	-						
23	76 F	AUC	-	-	150×3	2	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	/	non- evaluable	-	symptom # → -
							#	-						

CCP : chronic complicated pyelonephritis      . : before treatment  
 CCC : chronic complicated cystitis            after treatment  
 AUC : acute uncomplicated cystitis  
 NGB : neurogenic bladder

得たのは17例で、その総合臨床成績は、著効11例、有効4例で有効率は88.2%であった (Table 3)。病態群別の有効率は単独菌感染症9例では100%で、複数菌感染症では8例中6例75.0%であった。カテーテルの有無別の成績では「無」の有効率は93.8%であった (Table 4)。

細菌学的検討ではGPC 11株中10株、GNR 15株中13株が除菌され、全体の除菌率は88.5%であった。投与後出現菌は3例の患者から5菌種 (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, gram positive rod, *Pseudomonas aeruginosa*, yeast-like organism 各1菌株) が検出された (Table 5)。

Table 3. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	11	2		13 (76.5%)
Decreased				
Replaced	1	1		2 (11.8%)
Unchanged			2	2 (11.8%)
Effect on pyuria	12 (70.6%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)	patient total 17
Excellent	11 (64.7%)		overall effectiveness rate 15/17 (88.2%)	
Moderate	4			
Poor	2			

Table 4. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil classified by the type of infection

Group		No. of (percent patients of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (catheter indwelling)	0 ( 0 % )	0	0	0	0/0
	2nd group (post prostatectomy)	0 ( 0 % )	0	0	0	0/0
	3rd group (upper UTI)	1 ( 5.9% )	1	0	0	1/1
	4th group (lower UTI)	8 ( 47.1% )	6	2	0	8/8
	Sub-total	9 ( 52.9% )	7	2	0	9/9
Polymicrobial infection	5th group (catheter indwelling)	1 ( 5.9% )	0	0	1	0/1
	6th group (catheter not indwelling)	7 ( 41.2% )	4	2	1	6/7
	Sub-total	8 ( 47.1% )	4	2	2	6/8
Total		17 ( 100 % )	11	4	2	15/17 (88.2)

Indwelling catheter	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Yes	1	0	0	1	0/1
No	16	11	4	1	15/16 (93.8)
Total	17	11	4	2	15/17 (88.2)

MICと除菌率の関係をみると、MICが $25 \mu\text{g/ml}$ 以下であった17菌株は100%が除菌されたが、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌株は5株中2株、40%と劣った。なお、1例(55歳、男)の*Escherichia coli*による慢性前立腺炎は450mg、20日間の投与で除菌されず無効であった。

### 3. 安全性

自覚的副作用としては胃部不快感が前立腺炎の1例で投与13日目に認められた。臨床検査値の変動では本剤に関係すると思われるのは検査施行例(22例)の全例に認められなかった。

### III. 考 察

今回、慢性前立腺炎患者での前立腺液への移行性を検討したが、測定した4検体共に検出限界以下( $0.08 \mu\text{g/ml}$ 以下)であった。これまでの経口 $\beta$ -ラクタム剤の検討では、本剤と同様にPFへの移行濃度は低く<sup>3)</sup>、ほとんどが測定限界以下であり、本剤も例外ではないものと思われる。一般に $\beta$ -ラクタム剤はキノロン系薬剤に比べると水溶性が極めて高いので脂肪に富んだ前立腺組織への移行は低いといわれており、移行性が低かった要因の1つはこれに基づくものと思われる。本剤のPFへの移行は移行濃度が低いので、類縁剤と同様に、治療での有効性は低いものと予想される。

Table 5. Bacteriological response to ritipenem acoxil in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. agalactiae</i>	1	1		
<i>E. faecalis</i>	6	6		1
<i>E. faecium</i>	2	1	1	1
<i>Micrococcus</i> sp. GPR	1	1		1
<i>E. coli</i>	6	6		
<i>C. freundii</i>	1	1		
<i>C. diversus</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	2	2		
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>M. morgani</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2	1
YLO				1
Total	26	23 (88.5%)	3	5
No. of patients in whom strains appeared				3/17
Total No. of patients evaluated				

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to ritipenem acoxil treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^8\text{cfu/ml}$													Not done	Total
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<		
<i>S. aureus</i>												1/1			1/1
<i>S. agalactiae</i>	1/1														1/1
<i>Micrococcus</i> sp.														1/1	1/1
<i>E. faecalis</i>				3/3	2/2									1/1	6/6
<i>E. faecium</i>								1/1					0/1		1/2
<i>E. coli</i>		1/1	2/2	1/1										2/2	6/6
<i>C. freundii</i>					1/1										1/1
<i>C. diversus</i>				1/1											1/1
<i>E. cloacae</i>		1/1				1/1									2/2
<i>P. mirabilis</i>			1/1												1/1
<i>M. morgani</i>					1/1										1/1
<i>P. aeruginosa</i>									0/1	1/1	0/1				1/3
Total	1/1	2/2	3/3	5/5	4/4	1/1		1/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1	4/4	23/26 (88.5%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

UTI の成績では、臨床的効果と細菌の感受性との成績をみると、C-UTI に対して 26 株中 23 株、88.5% と高い除菌率を示した。基礎のデータに示されたように臨床的にも本剤は GNR とともに GPC にも優れた強い抗菌活性を示した。実際に *E. faecalis* に対する効果をみると、C-UTI での 6 株がいずれも消失しており *in vitro* の成績を明確に反映しているものと考えられた。一方、GNR に対しては *P. aeruginosa* を除くと全ての

菌が除菌されており、本剤は GPC, GNR 共に優れた細菌学的効果を示した。UTI 薬効評価基準で評価した総合臨床成績は有効率は 88.2% と経口剤としては高い。また、カテーテル留置例を除くと有効率 93.8% となる。カテーテル非留置例で、中等度以下の基礎疾患を有する C-UTI に対しては優れた治療効果を示すものと思われた。

これらの成績から本剤の位置づけについての評価を試

みたい。経口ペネム系抗生剤としての RIPM-AC は、fropenem (FRPM) に続いて本邦で臨床的開発されたものである。RIPM-AC は FRPM に比べて抗菌スペクトルと抗菌活性はほぼ同等であるが、本剤は若干尿中排泄が高く、それだけ UTI に対しては有効性が高いと考えられる<sup>4)</sup>。今回の成績はこれを裏付けたものと思われ、先に検討した FRPM のわれわれの成績を上回ったものと評価できる<sup>5)</sup>。

セフェム系とペネム系との差は MIC に大きな差はなくても、ペネム系薬剤の殺菌効果が優るものといわれている<sup>1)</sup>。この点については今回の臨床成績では明らかではなかった。セフェム系、キノロン系が繁用されている今日、ペネム系抗生剤がどのような位置付けになるかは今後注目すべき点である。しかし、セフェム系に比べて本剤の切れ味の良さが感じられることが一つの大きな利点であろうと思われる。

安全性に関しては 1 例で胃部不快感が認められたが、軽度なもので数日内に正常化しており、忍容性に特に問題はないと思われた。従って UTI の治療に有用性が高いものと評価できた。

## 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，東京，1994
- 2) UTI 研究会（代表；大越正秋）：UTI 薬効評価基準（第 3 版）。Chemotherapy 34：408～441，1986
- 3) 鈴木恵三，玉井秀亀，名出頼男，藤田民夫，小川 忠，柳岡正範：新しい経口 cephem 系抗生物質 cefixime (CFIX) の尿路感染症に対する基礎と臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6) 606～637，1985
- 4) 齋藤 篤，國井乙彦：第 41 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。SY5555，東京，1993
- 5) 鈴木恵三，堀場優樹，加藤 忍，藤岡俊夫，石黒幸一，青木清一，名出頼男，柳岡正範，石川清仁，田中利幸：新しいペネム系抗生物質 SY5555 の尿路感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 42 (S-1) 445～453，1994

## Ritipenem acoxil, a new oral penem antibiotic, in urogenital infection

Keizo Suzuki, Masaki Horiba, Kiyohito Ishikawa and Shinobu Katoh  
Department of Urology, Hiratsuka City Hospital  
1-19-1 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

Yorio Naide, Masanori Yanaoka and Toshiyuki Tanaka  
Department of Urology, Fujita Health University, School of Medicine

The following results were obtained for a new oral penem antibiotic, ritipenem acoxil (RIPM-AC).

### 1. Diffusion into human prostatic fluid

The concentration of ritipenem (RIPM) in the prostatic fluid at 1 hour after administration of 400 mg RIPM-AC was less than 0.08  $\mu$ g/ml in all of 4 human prostatic fluid specimens tested.

### 2. Clinical study on UTI

The drug was given at daily doses of 450-600 mg divided into 3 times, for a period of 3-7 days in 24 patients with UTI.

According to the Japanese UTI Committee's criteria, the efficacy on 17 patients with chronic complicated urinary tract infection was excellent in 11 patients, moderate in 4 and poor in 2, thus, a response rate being 88.2%. As for side effect, stomach discomfort was found in one patient. There were no particular significant abnormal laboratory values.