

腎機能低下例における ritipenem acoxil の体内動態 および尿路感染症に対する臨床的検討

齊川茂樹・蟹本雄右*・村中幸二・岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科学教室*

(主任：岡田謙一郎教授)

(*現 埼玉中央病院腎センター)

新しい経口ペネム剤である ritipenem acoxil (RIPM-AC) について尿路感染症に対する臨床効果の検討、腎障害例における体内動態の検討を行い以下の結論を得た。

1) 本剤 200 mg 単回投与後の血中、尿中濃度の推移を評価可能な腎機能低下患者 8 名 (I 群: 60 ml/min < Ccr ≤ 90 ml/min, n = 3, II 群: 30 ml/min < Ccr ≤ 60 ml/min, n = 2, III 群: Ccr ≤ 30 ml/min, n = 3) を対象に比較検討した。Tmax (I 群: 1.58 ± 0.42 時間, II 群: 3.50 時間, III 群: 2.67 ± 0.33 時間), Cmax (I 群: 2.25 ± 0.90 μg/ml, II 群: 1.32 μg/ml, III 群: 3.20 ± 0.72 μg/ml), T_{1/2} (I 群: 0.64 ± 0.02 時間, II 群: 0.91 時間, III 群: 4.26 ± 1.56 時間) であった。また尿中回収率 (0 ~ 12 時間) は I 群で 20.5 ± 9.2%, II 群で 26.0%, III 群で 11.8 ± 2.2% であった。

2) 慢性複雑性尿路感染症 10 例に 1 回 200 mg を、1 日 3 回、5 日間から 14 日間内服投与した。主治医判定で著効 4 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 3 例で、無効例は何れも緑膿菌感染であった。UTI 薬効評価基準に従って判定可能な 8 例では、著効 4 例、有効 1 例で、緑膿菌感染の 3 例では無効であった。また、投与症例すべてについて本剤に起因すると思われる自・他覚的副作用は認められず、臨床検査値の異常も認められなかった。

Key words : 経口ペネム剤, ritipenem acoxil, 腎機能低下, 体内動態, 慢性複雑性尿路感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はイタリアのファルミタリア カルロエルバ社で合成された新経口ペネム剤で、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のある RIPM として循環血中に移行するプロドラッグである¹⁾。

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、グラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、特に好気性グラム陽性菌ならびに嫌気性菌に対し、優れた抗菌力を示す²⁾。今回我々は、腎機能低下患者における本剤内服時の吸収排泄を中心とした薬物動態を検討するとともに、慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の有用性を検討した。

I. 対象および方法

1. 腎機能低下患者における薬物動態

福井医科大学付属病院泌尿器科に入院中の腎機能障害を有する細菌感染症患者で治験の同意を得た 10 例を対象とした。うち 1 例において前投薬した他の抗生剤の影響がみられたため、また、1 例において高齢のため錠剤

を粉砕して投与したことから計 2 例を除外症例とした。性別は男性 7 例、女性 1 例で、年齢は 59 歳から 85 歳、体重は 40 ~ 73 kg であった。この 8 例を 24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) により以下の I 群、II 群、III 群に分けた。

I 群: 軽度腎不全 (60 ml/min < Ccr ≤ 90 ml/min n = 3, 平均 Ccr : 73.8 ± 7.6 ml/min)

II 群: 中等度腎不全 (30 ml/min < Ccr ≤ 60 ml/min n = 2, 平均 49.1 ml/min)

III 群: 高度腎不全 (Ccr ≤ 30 ml/min n = 3, 平均 10.5 ± 2.7 ml/min)

薬剤投与方法および検体採取スケジュールは、朝食 30 分後、RIPM-AC 200 mg を単回経口投与し、経時的に採血 (投与前, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 時間後)、採尿 (0 ~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6, 6 ~ 12 時間) し、その血中・尿中濃度および尿中回収率を比較検討した。なお、血中・尿中濃度の測定は (株) 三菱油化ビーシーエルにおいて HPLC 法および Bioassay 法により行い、両者に高い相関が認められたため³⁾、HPLC 法による測定結果をもとに薬動学的パラメータを算出した。

2. 臨床的検討

福井医科大学付属病院泌尿器科外来通院中の患者 10 例を対象に行った。患者の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎 2 例, 慢性複雑性膀胱炎 8 例であった。性別は男性 8 例, 女性 2 例で, 年齢は 63 歳から 80 歳であった。投与方法は 1 回 200 mg を 1 日 3 回, 5 日から 14 日間投与した。これらの 10 例について, 主治医による効果判定を行い, さらに UTI 薬効評価基準⁴⁾に従って判定可能であった 8 例について臨床効果を判定した。

II. 結 果

1. 腎機能低下患者における薬物動態

患者背景は Table 1 のとおりであった。血中濃度の測定結果を Table 2 に示し, また, 各群における平均値を

Fig. 1 に図示した。血中濃度のパラメータ (Table 3) は, I 群での最高血中濃度に至る時間 (Tmax) は 1.58 ± 0.42 時間で最高血中濃度 (Cmax) は $2.25 \pm 0.90 \mu\text{g/ml}$ であった。II 群では各々 3.50 時間, $1.32 \mu\text{g/ml}$ で, III 群では 2.67 ± 0.33 時間, $3.20 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ であった。さらに血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は I 群が 0.64 ± 0.02 時間であるのに比して, II 群は 0.91 時間, III 群では 4.26 ± 1.56 時間とクレアチニンクリアランスの増加に伴い延長した。また血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は腎機能の低下とともに増加した。

次に尿中濃度の測定結果を Table 4 に示した。I 群での平均尿中濃度のピークは 2~4 時間にあり, その値は $110.7 \pm 40.8 \mu\text{g/ml}$ であった。II 群では 4~6 時間で, その値は $51.1 \mu\text{g/ml}$ であり, III 群では 2~4 時間で,

Table 1. Background characteristics of patients

Group	Case No.	Sex	Age (y)	Body wt. (kg)	Ccr (ml/min)
I	1	M	64	58	89.0
	2	M	66	73	67.5
	3	M	74	48	64.9
	Mean		68.0	59.7	73.8
	SE		4.3	10.3	7.6
II	4	M	85	40	50.2
	5	M	59	62	47.9
	Mean		72.0	51.0	49.1
III	6	M	66	45	13.4
	7	M	63	60	13.0
	8	F	62	42	5.0
	Mean		63.7	49.0	10.5
	SE		1.2	5.6	2.7

Group I : Ccr > 60 ml/min Group II : 30 < Ccr ≤ 60 ml/min Group III : Ccr ≤ 30 ml/min

Table 2. Plasma concentrations of ritipenem after oral administration of 200 mg of ritipenem acoxil

Group	Case No.	Time (h)								
		0	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6
I	1	ND	0.07	—	0.96	0.77	1.07	0.26	0.11	ND
	2	ND	0.17	0.29	0.46	—	1.66	0.89	0.20	ND
	3	ND	3.44	4.02	2.82	1.41	0.68	0.27	0.14	ND
	Mean	ND	1.23	2.16	1.41	1.09	1.14	0.47	0.15	ND
	SE	ND	1.11		0.72		0.28	0.21	0.03	ND
II	4	ND	0.09	0.24	0.90	—	1.32	1.73	—	0.13
	5	ND	ND	ND	0.11	—	0.31	0.34	0.90	0.23
	Mean	ND	0.05	0.12	0.51	—	0.82	1.04	0.90	0.18
III	6	ND	0.35	0.46	0.99	—	1.30	1.77	1.41	0.78
	7	ND	0.29	0.58	1.03	—	2.45	3.77	3.27	1.88
	8	ND	0.22	0.34	1.26	3.22	4.07	3.61	3.26	2.78
	Mean	ND	0.29	0.46	1.09	3.22	2.61	3.05	2.65	1.81
	SE	ND	0.04	0.07	0.08		0.80	0.64	0.62	0.58

ND : not detected Group I : Ccr > 60 ml/min Group II : 30 < Ccr ≤ 60 ml/min Group III : Ccr ≤ 30 ml/min

Table 3. Pharmacokinetic parameters of ritipenem after oral administration of 200 mg of ritipenem acoxil

Group	Case No.	Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	T _{1/2} (h)	AUC ₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	AUC _∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
I	1	2.00	1.07	0.61	2.13	2.14
	2	2.00	1.66	0.66	3.27	3.30
	3	0.75	4.02	0.66	5.05	5.06
	Mean	1.58	2.25	0.64	3.48	3.50
	SE	0.42	0.90	0.02	0.85	0.85
II	4	3.00	1.73	0.80*	5.63	5.78
	5	4.00	0.90	1.02*	2.30	2.64
	Mean	3.50	1.32	0.91	3.97	4.21
III	6	3.00	1.77	2.51	6.83	9.68
	7	3.00	3.77	2.91	13.90	21.94
	8	2.00	4.07	7.37	16.58	45.80
	Mean	2.67	3.20	4.26	12.44	25.81
	SE	0.33	0.72	1.56	2.91	10.60

Group I : Ccr>60 ml/min Group II : 30<Ccr≤60 ml/min Group III : Ccr≤30 ml/min

* : Calculated from 2 points of eradicated phase

Table 4. Urinary excretion of ritipenem after oral administration of 200 mg of ritipenem acoxil

Group	Case No.	Ccr (ml/min)	Concentration recovery ($\mu\text{g/ml}$)	Time (h)				
				0-2	2-4	4-6	6-12	0-12
I	1	89.0	($\mu\text{g/ml}$)	84.5	47.9	3.2	ND	
			cumulative(%)	4.3	6.6	7.0	7.0	7.0
	2	67.5	($\mu\text{g/ml}$)	33.6	187.3	16.7	ND	
			cumulative(%)	8.4	31.8	38.1	38.1	38.1
	3	64.9	($\mu\text{g/ml}$)	137.0	97.0	34.3	—	
cumulative(%)			12.0	14.4	16.5	16.5	16.5	
Mean	73.8	($\mu\text{g/ml}$)	85.0	110.7	18.1	ND		
SE	7.6	($\mu\text{g/ml}$)	29.9	40.8	9.0	—		
II	4	50.2	($\mu\text{g/ml}$)	24.5	56.0	41.5	23.4	
			cumulative(%)	2.3	9.3	19.2	30.6	30.6
	5	47.9	($\mu\text{g/ml}$)	3.2	37.7	60.7	7.2	
			cumulative(%)	2.2	6.9	18.3	21.4	21.4
	Mean	49.1	($\mu\text{g/ml}$)	13.9	46.9	51.1	15.3	
		cumulative(%)	2.3	8.1	18.8	26.0	26.0	
III	6	13.4	($\mu\text{g/ml}$)	8.0	20.6	19.7	4.7	
			cumulative(%)	1.0	3.4	5.3	7.8	7.8
	7	13.0	($\mu\text{g/ml}$)	36.0	54.6	45.9	16.1	
			cumulative(%)	1.3	6.1	10.3	12.4	12.4
	8	5.0	($\mu\text{g/ml}$)	12.3	60.6	29.0	8.0	
cumulative(%)			0.8	8.3	14.7	15.3	15.3	
Mean	10.5	($\mu\text{g/ml}$)	18.8	45.3	31.5	9.6		
SE	2.7	($\mu\text{g/ml}$)	8.7	12.5	7.7	3.4		
		cumulative(%)	0.1	1.4	2.7	2.2	2.2	

ND : not detected Group I : Ccr>60 ml/min Group II : 30<Ccr≤60 ml/min Group III : Ccr≤30 ml/min

その値は $45.3 \pm 12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率については 0~12 時間で I 群 $20.5 \pm 9.2\%$ 、II 群 26.0% 、III 群 $11.8 \pm 2.2\%$ であった (Fig. 2)。

2. 臨床的検討 (Table 5)

UTI 薬効評価基準を満たす 8 例のうち 4 例は細菌尿、膿尿が消失し著効であった。1 例は膿尿は消失した

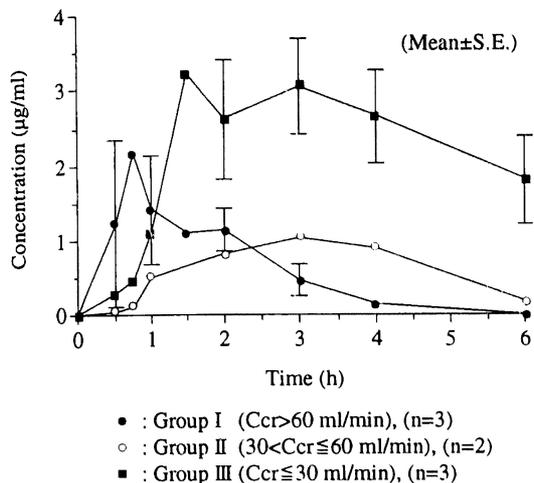


Fig. 1. Mean plasma concentration after oral administration of 200 mg of ritipenem acoxil

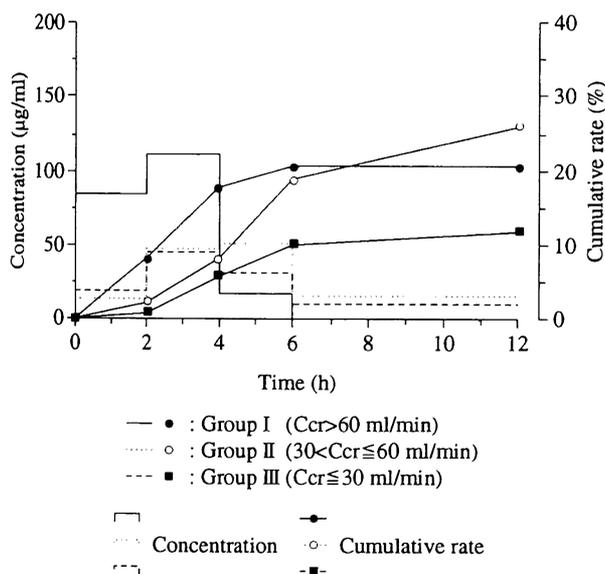


Fig. 2. Urinary excretion of ritipenem after oral administration of 200 mg of ritipenem acoxil

が細菌尿は菌交代がみられたため有効とされた。3例は膿尿の改善もなく、細菌尿も存続したため無効とした。疾患病態群別臨床効果は、単独菌感染の4例ではすべて著効であった。複数菌感染の4例では有効1例の他3例は無効であり、感染菌には全例 *Pseudomonas aeruginosa* が含まれていた。症例2は投与後14日目の判定のためUTI薬効評価基準から除外されたが膿尿が消失したため主治医判定ではやや有効とした。症例10は投与前の尿中細菌数が 10^3 CFU/ml以下のためUTI薬効評価基準から除外されたが、膿尿、細菌尿ともに陰性化

したため主治医判定で有効とした。

細菌学的効果は12菌種17株が分離され、このうち11株が消失した。存続したうち3株は *P. aeruginosa* であった。投与後出現菌としては *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *E. aerogenes* の各1株を認めた。

自・他覚的副作用は全例において認められなかった。また3例において好酸球、好中球などの臨床検査値の異常変動を認めたが、本剤に起因すると思われるものはなかった。

III. 考 察

RIPMはグラム陽性菌、陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、特に、腸球菌並びに嫌気性菌に対し、優れた抗菌力を示す²⁾。体内動態に関しては、健康成人に対する200mg単回投与においてTmaxは0.69時間、Cmaxは2.10 µg/ml、T_{1/2}は0.65時間、AUCは2.01 µg·h/ml、累積尿中回収率は11.9%と報告⁵⁾されており、経口投与後、速やかな吸収と排泄がみられた。本剤は他のβ-ラクタム系抗生剤と同様腎排泄型であるため、腎機能障害時においてはCmaxの増大、T_{1/2}の延長、AUCの増加が予想され、これらにより副作用の可能性も考えられる。

今回我々は、腎機能低下患者に対してRIPM-AC 200mgを単回経口投与し、血中濃度および尿中排泄について検討した。これを前述の健康成人の体内動態と比較すると、I群とII群の軽度から中等度の腎機能低下例では健康者との大きな差はなかったが、III群の高度腎機能低下例においてはTmax、T_{1/2}の延長、Cmaxの上昇、AUCの増加が認められた。このことより腎機能が著しく低下した患者に対して本剤を投与する際には過剰の蓄積を防止するために投与量の軽減または投与間隔の延長が必要と思われた。

一方、平均尿中濃度のピークは腎機能の低下とともに減少したが、累積排泄率は軽度～中等度腎機能低下群に比べて高度腎機能低下群で低下したものの健康成人との大きな差はなかった。腎機能が著しく低下した患者でも尿中排泄の面からは比較的安全に投与できると思われた。

次に、複雑性尿路感染症10例にRIPM-ACを1回200mg、1日3回、5日から7日間投与してその有用性を検討したが、主治医判定では10例中著効4例、有効2例、やや有効1例、無効3例であり、また、UTI基準を満たした8例では著効4例、有効1例、無効3例であった。これは無効例がいずれも *P. aeruginosa* 感染であったことを考え合わせると良好な成績と思われた。また自・他覚的副作用、本剤投与によると思われる臨床検査値の異常変動を認めた症例はなく、安全性の高い薬剤と思われた。

Table 5. Clinical summary of UTI cases treated with RIPM-AC (complicated UTI)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria before after	Bacteriuria (Before/After)			Evaluation*		Side effects
						dose (mg×times)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC (μ g/ml) 10 ⁶ cfu/ml	UTI	doctor	
1	77	F	CCP bladder tumor	-	G-6	200×3	7	# -	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.78 0.78 1.56 3.13 50 6.25	moderate	good	-
2	77	M	CCP bladder tumor	+	/	200×3	14	± -	<i>P. vulgaris</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>F. odoratum</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>S. oralis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷ 10 ⁷	6.25 3.13 >400 12.5 1.56 0.78 >400 50	/	fair	-
3	74	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200×3	5	# -	<i>S. marcescens</i> -	10 ⁷ 0	0.78 -	excellent	excellent	-
4	63	M	CCC ureteral stricture neurogenic bladder	-	G-4	200×3	5	± -	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁷ 0	0.05 -	excellent	excellent	-
5	64	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200×3	5	± -	<i>C. freundii</i> -	10 ⁷ 0	1.56 -	excellent	excellent	-
6	69	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200×3	5	± -	<i>S. haemolyticus</i> -	10 ⁷ 0	≤0.025 -	excellent	excellent	-
7	80	F	CCC retroperitoneal fibrosis	-	G-6	200×3	7	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁶ 10 ⁵	50 25 0.2 50 3.13	poor	poor	-
8	74	M	CCC prostatic cancer	-	G-6	200×3	7	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	50 1.56 50	poor	poor	-
9	65	M	CCC neurogenic bladder	+	G-5	200×3	5	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i> <i>F. indologenes</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i> <i>F. indologenes</i> <i>Enterococcus sp.</i>	10 ⁷ 10 ⁷	100 25 12.5 0.78 100 25 12.5 0.78	poor	poor	-
10	68	M	CCC neurogenic bladder	-	/	200×3	7	+ -	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> -	<10 ⁶ 0	0.1 0.05 -	/	good	-

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

* UTI : criteria proposed by Japanese UTI Committee

doctor : doctor's evaluation

文 献

1) Franceschi G, Foglio M, Alpegiani M, Battistini C, Bedeschi A, Perrone E, Zarini F, Arcamone F, Bruna C, Sanfilippo A : Synthesis and biological properties of sodium (5R, 6S, 8R)-6 α -hydroxyethyl-2-carbamoyloxymethyl-2-penam-3-carboxylate

(FCE22101) and its orally absorbed esters FCE22553 and FCE22891. J antibio 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) 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) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34 : 409~441, 1986
- 5) 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

Clinical efficacy in urinary tract infections and pharmacokinetics in impaired renal function of ritipenem acoxil

Shigeki Saikawa, Yusuke Kanimoto, Kouji Muranaka and Kenichiro Okada
Department of Urology, Fukui Medical School, Fukui
23-3 Shimoaizuki, Matsuoka, Yoshida-gun, Fukui 910-11, Japan

We studied ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem, for its clinical efficacy in complicated urinary tract infection and its pharmacokinetics in patients with impaired renal function. The results were as follows.

1. In 10 patients with impaired renal function, blood levels and urinary excretion after oral administration were investigated. Clear differences were observed between patients with severely impaired renal function and healthy volunteers.

2. Ten patients with complicated urinary tract infection were treated with 600 mg per day of RIPM-AC for 5 to 14 days. According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the clinical efficacy of RIPM-AC was excellent in 4, moderate in 1 and poor in 2. Neither clinical adverse effects nor abnormal laboratory findings associated with RIPM-AC treatment were observed.