

## 泌尿器科領域感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

阿部貴之・田中元章\*・河村信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室\*

(\*現 練馬総合病院泌尿器科)

中村 薫\*\*

伊勢原協同病院泌尿器科

(\*\*現 慶應義塾大学医学部泌尿器科)

中島 登

清水市立病院泌尿器科

経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) を尿路感染症に投与し、臨床的有効性と安全性について検討した。投与法は1回100~300 mgを1日3回毎食後服用とし、3~5日間投与した。症例の内訳は、急性単純性尿路感染症12例、複雑性尿路感染症19例、急性細菌性前立腺炎1例であり、UTI薬効評価基準に従って効果判定を行った。UTI薬効評価基準に合致する症例では、急性単純性尿路感染症5例中著効4例、有効1例で、複雑性尿路感染症では12例中著効6例、有効5例、無効1例であった。副作用は複雑性尿路感染症の1例において下痢が認められた。臨床検査値の異常は1例も認められなかった。

**Key words** : ritipenem acoxil, 経口ペネム, 尿路感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はファルミタリアカルロエルバ(株)(現ファルマシア(株))と田辺製薬(株)の両社により共同開発が進められている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3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化 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>。この RIPM は各種  $\beta$ -lactamase に対して安定であり、グラム陽性菌および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て優れた抗菌力を有することが特徴とされている<sup>1)2)</sup>。

今回我々は、尿路感染症患者31症例、急性細菌性前立腺炎1症例に本剤を投与し、その有効性、安全性および有用性について検討したので報告する。

対象は、1992年2月より1993年5月までに東海大学医学部附属病院、伊勢原協同病院および清水市立病院を受診し、本治験参加の同意を得られた患者で、内訳は急性単純性膀胱炎9例、急性単純性腎盂腎炎3例、複雑性膀胱炎14例、複雑性腎盂腎炎5例、急性細菌性前立腺炎1例の計32例である。それぞれに対し、本剤1回100~300 mgを1日3回、副作用発現により1日間投与で中止した1例を除く31例は3~5日間経口投与した。

臨床効果判定はUTI薬効評価基準<sup>3)</sup>に適合する症例では同基準に従い判定し、さらに主治医判定も行った。また全例について自・他覚的副作用の有無と、検査可能であった症例については臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

急性単純性尿路感染症の臨床効果成績をTable 1に示した。UTI薬効評価基準に合致した症例5例の臨床効果は、Table 2に示すごとく著効4例、有効1例であった。主治医判定では、投与後の来院までに期間が開いた等の理由による判定不能3例と、急性細菌性前立腺炎1例の併用薬違反による判定不能を除く9例では、著効6例、有効1例、やや有効2例であった。細菌学的検討では、UTI薬効評価基準合致例においてTable 3に示すごとく、*Escherichia coli* 4株、*Proteus mirabilis* 1株の計5株が分離されいずれも除菌された。

複雑性尿路感染症19例の臨床効果成績をTable 4に示した。このうちUTI薬効評価基準に合致した症例は12例で、これらの総合臨床効果をTable 5に示す。膿尿に対する効果は正常化6例、改善2例、不変4例で、細菌尿に対する効果は陰性化11例、不変1例であり総合臨床効果としては、著効6例、有効5例、無効1例であった。疾患病態群別の総合臨床効果をTable 6に示した。3群の3例では著効1例、有効2例、4群の7例では著効5例、有効2例、6群の2例では有効および無

\*神奈川県伊勢原市望星台

Table 1. Clinical summary of acute uncomplicated UTI cases treated with ritipenem acoxil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom before after	Pyuria before after	Bacteriuria (before/after)			Evaluation		Side effects
			dose (mg×times)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC(μg/ml) 10 <sup>6</sup> cfu/ml	UTI	doctor	
1	21 F	AUC	100×3	3	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	(-)
2	28 F	AUC	100×3	3	(+) (-)	(#) (+)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	0.39	moderate	excellent	(-)
3	41 F	AUC	100×3	3	(#) (-)	(#) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	(-)
4	26 F	AUC	150×3	5	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	0.78	/	good	(-)
5	65 F	AUC	150×3	5	(#) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.39 0.39 0.1	/	fair	(-)
6	70 F	AUC	150×3	3	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>4</sup>	ND	excellent	excellent	(-)
7	21 F	AUC	200×3	3	(+) (-)	(#) (-)	<i>P. mirabilis</i> (-)	10 <sup>6</sup>	0.78	excellent	excellent	(-)
8	63 F	AUC	150×3	5	(+) /	(±) /	<i>E. coli</i> ND	10 <sup>7</sup> /	ND	/	unknown	(-)
9	30 F	AUC	200×3	3	(-) /	(#) /	<i>E. coli</i> ND	10 <sup>4</sup> /	0.39	/	unknown	(-)
10	60 F	AUP	300×3	5	(-) (-)	(+) (-)	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. avium</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.39 0.39 50	/	fair	(-)
11	34 F	AUP	200×3	5	(#) (-)	(#) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	0.39	/	excellent	(-)
12	19 F	AUP	200×3	3	(#) (-)	(#) (-)	(-) (-)	—	—	/	unknown	(-)

UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee    AUC : acute uncomplicated cystitis  
AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

Table 2. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	4	1								5
	replaced										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		5									patient total 5
Effect on pyuria		4			1						
Excellent					4			overall effectiveness rate 5/5			
Moderate					1						
Poor (including failure)											

Table 3. Bacteriological response to ritipenem acoxil in acute uncomplicated cystitis

Isolate	Bacteriological response		
	No. of strains	eradicated	persisted*
<i>E. coli</i>	4	4	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
Total	5	5	

\*: Regardless of bacterial count

効が各1例ずつであった。UTI 薬効評価基準合致例の細菌学的効果を Table 7 に示した。12 菌種 17 株が治療前に分離され、*Pseudomonas aeruginosa* および *Enterococcus* sp. の各1株は存続したが、その他の菌種はすべて除菌された。投与後出現菌は全例において認められなかった。主治医判定による臨床効果は、投与開始1日後に副作用と思われる下痢出現により、1日で投与中止した1例を含む判定不能5例を除いた14例では

Table 4-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with ritipenem acoxil

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 (μg/ml) 10 <sup>6</sup> cfu/ml	UTI	doctor	
1	30 F	CCP lt. renal stone	(-)	G-3	150×3	5	(+) (+)	<i>S. saprophyticus</i> (-)	10 <sup>6</sup>	0.39	moderate	good	(-)
2	65 F	CCP rt. renal stone	(-)	G-3	200×3	5	(#) (#)	<i>P. mirabilis</i> (-)	10 <sup>6</sup>	0.78	moderate	good	(-)
3	61 F	CCP renal stone	(-)	G-3	200×3	1	(#) (#)	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> ND	10 <sup>4</sup>	3.13 400	/	unknown	diarrhea
4	51 F	CCP rt. renal stone	(-)	G-3	200×3	5	(#) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	0.78	excellent	excellent	(-)
5	72 M	CCC BPH neurogenic bladder	(-)	G-4	200×3	5	(#) (-)	<i>E. aerogenes</i> (-)	10 <sup>7</sup>	6.25	excellent	good	(-)
6	60 F	CCC neurogenic bladder	(-)	G-4	200×3	5	(#) (-)	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. carnis</i> (-)	10 <sup>5</sup>	0.78 0.02	excellent	excellent	(-)
7	67 M	CCC neurogenic bladder	(-)	G-4	200×3	5	(+) (-)	<i>E. coli</i> <i>P. putida</i> <i>A. baumannii</i> (-)	10 <sup>6</sup>	0.78 50 1.56	excellent	excellent	(-)
8	82 M	CCC BPH	(-)	G-4	200×3	5	(#) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	0.78	excellent	excellent	(-)
9	57 M	CCC BPH	(-)	G-4	200×3	5	(#) (+)	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 <sup>6</sup>	0.78	moderate	good	(-)
10	69 F	CCC ureter stone	(-)	G-4	300×3	5	(#) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>4</sup>	0.78	excellent	excellent	(-)
11	61 F	CCP lt. renal stone	(-)	G-6	150×3	5	(+) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp.	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	ND ND	poor	poor	(-)
12	74 M	CCC bladder tumor	(-)	G-4	150×3	5	(#) (+)	<i>E. faecalis</i> (-)	10 <sup>5</sup>	3.13	moderate	good	(-)
13	76 F	CCC neurogenic bladder	(-)	G-6	150×3	5	(#) (±)	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> (-)	10 <sup>5</sup>	0.39 50	moderate	good	(-)
14	80 M	CCC bladder stone, rt. renal stone	(-)	/	200×3	5	(#) (+)	(-) (-)			/	good	(-)
15	69 F	CCC rt. renal stone	(-)	/	300×3	5	(+) (±)	(-) (-)			/	good	(-)

CCC : chronic complicated cystitis CCP : chronic complicated pyelonephritis BPH : benign prostatic hypertrophy  
UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Table 4-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with ritipenem acoxil

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 (μg/ml) 10 <sup>8</sup> cfu/ml	UTI	doctor	
16	81 M	CCC BPH	(-)	/	150×3	5	(-) (-)	(-) ND	—	—	/	unknown	(-)
17	72 M	CCC BPH	(-)	/	200×3	5	(#) (+)	(-) ND	—	—	/	unknown	(-)
18	63 M	CCC prostatic cancer	(-)	G-4	150×3	5	(#) (+)	<i>K. pneumoniae</i> ND	10 <sup>2</sup>	0.39	/	unknown	(-)
19	80 M	CCC urethrostenosis	(-)	/	200×3	5	(#) (+)	Yeast like organism (-)	10 <sup>3</sup>	—	/	unknown	(-)

CCC : chronic complicated cystitis CCP : chronic complicated pyelonephritis BPH : benign prostatic hypertrophy

UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Table 5. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	6	2	3	11
Decreased				
Replaced				
Unchanged			1	1
Effect on pyuria	6	2	4	patient total 12
Excellent	6		overall efficacy rate 11/12	
Moderate	5			
Poor (including failure)	1			

Table 6. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	1st group (indwelling catheter)					
	2nd group (post prostatectomy)					
	3rd group (upper UTI)	3	1	2		
	4th group (lower UTI)	7	5	2		
	sub-total	10	6	4		10/10
Polymicrobial infection	5th group (indwelling catheter)					
	6th group (no catheter indwelling)	2		1	1	
	sub-total	2		1	1	1/2
Total		12	6	5	1	11/12

Table 7. Bacteriological response to ritipenem acoxil in complicated UTI

Isolate	Bacteriological response		
	No. of strains	eradicated	persisted*
<i>S. saprophyticus</i>	1	1	
<i>S. carnis</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	1	1	
<i>Enterococcus</i> sp.	1		1
<i>E. coli</i>	4	4	
<i>K. pneumoniae</i>	3	3	
<i>E. aerogenes</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
<i>P. putida</i>	1	1	
<i>A. baumannii</i>	1	1	
Total	17	15	2

\*: Regardless of bacterial count

著効 5 例, 有効 8 例, 無効 1 例で有効率は 92.9% であった。

RIPM-AC は新しいエステル型ペネム系抗生物質で, *P. aeruginosa* に対しては抗菌力は弱い, 好気性ならびに嫌気性のグラム陽性, 陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する。特に, 第 3 世代セフェム系抗生物質で効果を期待しにくい *Staphylococcus epidermidis* や *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性の弱毒菌に対して, 比較的抗菌力を有することや, 各種  $\beta$ -lactamase に安定で, 本酵素産生株に対しても良好な抗菌作用を示すことなどが特徴であると報告されている<sup>2)</sup>。

一方, 本剤の尿中排泄率は投与 12 時間後で約 10% と従来の経口抗菌剤と比較し低い部類に属するが, 尿中濃度は 200 mg 投与例においては投与 0 ~ 2 時間後で約

230  $\mu$ g/ml であり<sup>4)</sup>, これまでに報告されている抗菌力の検討結果より, 軽~中等度の尿路感染症に対し, 本剤は有用性が期待できると考えられる。

今回我々の検討において, UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性尿路感染症 5 例は全例有効で, 複雑性尿路感染症 12 例では, 本剤の抗菌力が弱い *P. aeruginosa* と *Enterococcus* sp. が起炎菌であった 1 例は無効であったが, その有効率は 91.7% (11/12) と優れた効果を認め, 本剤の抗菌力を反映した結果であった。安全性については, 複雑性尿路感染症患者 1 例において 600 mg/日 (分 3) で投与開始 1 日後に下痢症状が発現したが, 重篤な症状ではなく, 投与中止 3 日後には改善した。また, 本剤使用前後の臨床検査値の測定は 27 例で実施し, 本剤に起因すると思われる異常値を示したものは認められなかった。

以上の結果より, 本剤は軽~中等度の尿路感染症に対する経口剤として有効で安全な薬剤の 1 つと示唆された。

## 文 献

- 1) Neu H C, Chin N X, Labthavikul P: The *in-vitro* activity of a novel penem FCE22101 compared to other  $\beta$ -lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 16: 305~313, 1985
- 2) 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
- 3) UTI 研究会 (代表大越正秋), UTI 薬効評価基準 (第 3 版追補), Chemotherapy 34: 408~441, 1989
- 4) 熊澤浄一, 浦江明憲, 天本敏明, 入江 伸: Ritipenem acoxil の臨床第 1 相試験 (第 1 報)。 (日本化学療法学会雑誌 投稿予定)

## Clinical studies on ritipenem acoxil in urinary tract infections

Takayuki Abe, Motoaki Tanaka<sup>1)</sup>, Nobuo Kawamura  
Department of Urology, School of Medicine, Tokai University  
Bouseidai Isehara-shi 259-11, Japan

Kaoru Nakamura<sup>2)</sup>  
Department of Urology, Isehara Kyoudo Hospital

Noboru Nakajima  
Department of Urology, Shimizu City Hospital  
<sup>1)</sup> Department of Urology, Nerima General Hospital  
<sup>2)</sup> Department of Urology, School of Medicine, Keio University

We administered ritipenem acoxil (RIPM-AC), an oral penem-derived antibiotic, to patients with urinary tract infection (UTI) and evaluated its clinical efficacy and safety. RIPM-AC was administered after meals at a dose of 100-300 mg 3 times daily for 3 to 5 days to 12 patients with acute uncomplicated UTI, 19 patients with complicated UTI and 1 with acute bacterial prostatitis. The clinical efficacy of RIPM-AC was evaluated according to the Japanese UTI criteria. In 5 patients who fulfilled the UTI criteria for acute uncomplicated UTI, clinical efficacy was excellent in 4 and moderate in 1. In 12 patients who fulfilled the UTI criteria for complicated UTI, clinical efficacy was excellent in 6, moderate in 5 and poor in 1. As side effects, diarrhea was observed in 1 patient with complicated UTI. Laboratory examinations showed no abnormal values in any patient.