

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) 静注時の Imipenem の髄液中移行に関する実験的研究

春田恒和・大倉完悦・黒木茂一・山本初実

神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕

神戸市立看護短期大学

神戸市立中央市民病院小児科

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) 静注時の imipenem の髄液中移行を *Staphylococcus aureus* 髄膜炎家兎を用いて検討した。

本剤 200 mg/kg (Imipenem として 100 mg/kg) 静注後の髄液中濃度のピークは、4羽平均で、静注後 45 分にあり、 $13.3 \pm 0.94 \mu\text{g/ml}$ 、最高濃度髄液血清比百分率は 6.68%、曲線下面積髄液血清比百分率は 2 時間までで 14.1%、半減期髄液血清比は 3.46 であった。

100 mg/kg 静注後では、5羽平均で、ピークは同じく 45 分で $6.92 \pm 0.90 \mu\text{g/ml}$ 、最高濃度髄液血清比百分率は 4.77%、2 時間までの曲線下面積髄液血清比百分率は 11.1%、半減期髄液血清比は 2.60 であった。

200 mg/kg 群と 100 mg/kg 群の間に、髄液中濃度には有意差が認められたが、曲線下面積髄液血清比百分率には有意差はなく、1/2 量にしても移行効率は変わらないと考えられた。

以上の成績から、髄液中移行に関して、本剤は β -lactam 剤のなかで良好な部に属すると考えられ、髄液中移行と抗菌力からみる限り、本剤の化膿性髄膜炎症例への試用にさしかえはなく、抗菌域からみて、本症に対する有用性の評価は是非行われるべきであろう。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社の研究所において開発された carbapenem に属する thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である¹⁾。 β -lactamase に安定で、*Xanthomonas maltophilia* 以外のはとんどすべての好気性、嫌気性菌に、グラム陽性、陰性を問わず、きわめて広い抗菌域を有し、抗菌力も強い^{1),2)}。しかし生体内で主に腎の dehydropeptidase-I によって水解不活化され、尿中回収率がきわめて低いため、同じくメルク社によって開発された dehydropeptidase-I 特異的阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) との配合が考えられた¹⁾。両剤を 1対1に配合すると、imipenem の尿中回収量が最高に達し、かつ動物実験においてみられた imipenem の腎毒性も消失することが判明した¹⁾ので、全国的組織による研究会では 1対1の配合剤が試験に供された。その基礎ならびに成人領域における臨床研究成績は、1984年12月に岡山で開催された第32回日本化学療法学会西日本支部総会において、新薬シンポジウムとして討議された³⁾。われわれもその一員として、本剤の実験的 *Staphylococcus aureus* 髄膜炎家兎における髄液中移行について検討したので、報告する。

I. 材料および方法

体重 2 kg 前後の白色健全家兎を用いた。*S. aureus* 髄膜炎作製方法は既報⁴⁾のとおりである。

家兎 4羽に imipenem/cilastatin sodium を 200 mg/kg (Imipenem として 100 mg/kg)、5羽に 100 mg/kg (Imipenem として 50 mg/kg) を 2~2.5 分かけて静注、90 分までは 15 分ごとに 6 回、以後 30 分ごとに 3 回、3 時間までに計 9 回血液、髄液を採取し、imipenem 濃度を測定、3 時間目の最終採取後、屠殺剖検して髄膜炎の存在を確認した。

検体は採取後直ちに氷冷下に保ち、25 分以内に安定化剤 [1 M Morpholino-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] を血漿 1 に対して 5 の割合に、髄液の場合は 1 対 1 の割合に加え、当日中に測定した。

Imipenem 濃度測定には、*Bacillus subtilis* ATCC12432 株を検定菌とする paper disc 法を用いた。使用培地は Müller-Hinton 寒天培地 pH 7.3 で、standard 作製には 0.05 M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (pH 7.0) を用いた。本法による測定下限は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であったが、安定剤を加えてあるので、血清は $1.2 \mu\text{g/ml}$ 。

Table 1 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of imipenem after an intravenous administration of 200mg/kg of imipenem/cilastatin sodium in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i.v. administration								
		15	30	45	60	75	90	120	150	180
1	Serum	207	139	107	94.8	57.6	30	10.6	4.86	1.36
	CSF	9.1	13.6	13.5	13.2	12.8	10.4	9.5	6.56	5.65
2	Serum	221	161	124	96	78	49.2	20.7	7.56	2.25
	CSF	6.5	9.8	13.2	12.2	11.8	10.2	7.6	4.6	3.92
3	Serum	195	147	78	50.4	34.5	16.0	4.92	2.73	1.48
	CSF	10	12.5	15.6	12.7	10.8	10.2	8.6	6.2	4.24
4	Serum	171	127	78	49.2	42.6	32.4	17.1	5.76	2.94
	CSF	4.7	11.0	11.0	9.2	8.6	8.1	6.1	5.24	4.4
Mean ±S.E.*	Serum	199 ±10.6	144 ±7.14	96.8 ±11.4	72.6 ±13.2	53.2 ±9.56	31.9 ±6.81	13.3 ±3.50	5.23 ±1.00	2.01 ±0.37
	CSF	7.58 ±1.21	11.7 ±0.83	13.3 ±0.94	11.8 ±0.90	11.0 ±0.90	9.73 ±0.54	7.95 ±0.73	5.65 ±0.45	4.55 ±0.38

* S.E. : Standard error

Table 2 The peak concentrations (C max), half-lives ($t_{1/2}$) and areas under the curve (AUC) of imipenem after an intravenous administration of 200mg/kg of imipenem/cilastatin sodium in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	C max		$t_{1/2}$		AUC (min · $\mu\text{g/ml}$)					
		$\mu\text{g/ml}$	CSF/Serum (%)	min.	CSF/Serum	15~60 min.		15~120 min.		15~180 min.	
							%		%		%
1	Serum	207	6.57	22.7	4.71	5,953.5	9.64	8,362.5	14.8	8,687.7	19.2
	CSF	13.6		107		573.75		1,241.25		1,663.95	
2	Serum	221	5.97	25.5	2.77	6,652.5	7.29	9,960	11.0	10,531.05	13.4
	CSF	13.2		70.7		485.25		1,097.25		1,408.05	
3	Serum	195	8.0	22.0	3.55	5,215.5	11.3	6,544.8	18.4	6,722.7	23.6
	CSF	15.6		78.0		591.75		1,207.5		1,586.1	
4	Serum	171	6.43	28.5	3.65	4,726.5	9.19	6,720	13.5	7,193.4	17.0
	CSF	11.0		104		434.25		906		1,220.7	
Mean	Serum	199	6.68	24.8	3.46	5,649	9.21	7,908.75	14.1	8,295.3	17.7
	CSF	13.3		85.8		520.35		1,112.025		1,468.725	

髄液は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ となる。

II. 成績

1. 200 mg/kg 静注群

4羽の家兎における各時点での血中、髄液中濃度およびその平均値と standard error を Table 1 に示した。血中濃度のピークは4羽とも静注後 15 分にあり、平均 $199 \pm 10.6 \mu\text{g/ml}$ 、以後徐々に低下し、1時間 $72.6 \pm 13.2 \mu\text{g/ml}$ 、2時間 $13.3 \pm 3.50 \mu\text{g/ml}$ 、3時間 $2.01 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ となった。一方、髄液中濃度のピーク時間は30分、45分それぞれ2羽ずつで、平均では45分がも

っとも高く、 $13.3 \pm 0.94 \mu\text{g/ml}$ 、以後2時間 $7.95 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$ 、3時間 $4.55 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ と漸減した。

Table 1 の成績から、最小二乗法によって血中、髄液中濃度半減期 ($t_{1/2}$) を計算し、また15分から60、120、180分の間の曲線下面積 (AUC) を算出、最高濃度 (C_{max}) およびその髄液血清比百分率とともに Table 2 に示した。

平均曲線における C_{max} 髄液血清比百分率は 6.68%、 $t_{1/2}$ 髄液血清比は 3.46、AUC 髄液血清比百分率は 15~60分 9.21%、15~120分 14.1%、15~180分 17.7

Table 3 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of imipenem after an intravenous administration of 100mg/kg of imipenem/cilastatin sodium in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i.v. administration								
		15	30	45	60	75	90	120	150	180
1	Serum	96	48	20.1	17.7	4.86	4.44	4.14	1.36	0.78
	CSF	4.52	5.22	5.4	4.11	3.8	2.8	1.98	0.78	0.65
2	Serum	180	144	117	87	45.9	30.6	20.7	5.91	3.78
	CSF	2.74	5.2	6.1	5.8	4.8	3.88	3.76	2.04	1.68
3	Serum	168	102	65.7	33.7	13.4	11.7	3.96	2.25	1.11
	CSF	5.78	9.6	10.0	9.2	7.5	7.5	5.0	4.0	3.12
4	Serum	159	120	75	50.4	37.5	26.7	11.1	6.54	2.64
	CSF	5.16	6.24	7.9	6.8	5.56	4.78	4.0	2.64	2.22
5	Serum	120	63.6	30.3	24.3	13.8	11.4	2.76	2.46	0.48
	CSF	4.0	4.7	5.22	4.12	3.66	3.4	2.04	1.54	1.28
Mean ±S.E.*	Serum	145 ±15.8	95.5 ±17.7	61.6 ±17.3	42.6 ±12.4	23.1 ±7.88	17.0 ±4.98	8.53 ±3.38	3.70 ±1.05	1.76 ±0.63
	CSF	4.44 ±0.52	6.19 ±0.89	6.92 ±0.90	6.01 ±0.95	5.06 ±0.70	4.47 ±0.82	3.36 ±0.59	2.20 ±0.54	1.79 ±0.42

* S.E. : Standard error

Table 4 The peak concentrations (C max), half-lives ($t_{1/2}$) and areas under the curve (AUC) of imipenem after an intravenous administration of 100mg/kg of imipenem/cilastatin sodium in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	C max		$t_{1/2}$		AUC (min · $\mu\text{g/ml}$)					
		$\mu\text{g/ml}$	CSF/Serum (%)	min.	CSF/Serum	15~60 min.		15~120 min.		15~180 min.	
							%		%		%
1	Serum	96	5.63	25.0	1.67	1,874.25	12.0	2,241.9	18.0	2,356.5	19.8
	CSF	5.4		41.8		224.025		404.55		467.4	
2	Serum	180	3.39	28.0	2.50	5,917.5	3.95	8,257.5	5.97	8,802	7.22
	CSF	6.1		69.9		233.55		492.75		635.55	
3	Serum	168	5.95	22.2	3.51	4,028.25	10.1	4,804.65	17.3	4,948.2	21.7
	CSF	10.0		78.0		406.35		831.6		1,073.4	
4	Serum	159	4.97	28.1	2.60	4,495.5	6.71	6,203.25	9.73	6,605.55	11.8
	CSF	7.9		73.0		301.8		603.75		776.25	
5	Serum	120	4.35	22.3	2.90	2,490.75	8.42	3,177.9	12.7	3,300.3	15.1
	CSF	5.22		64.6		209.7		402.6		498.6	
Mean	Serum	145	4.77	25.9	2.60	3,763.5	7.31	4,939.95	11.1	5,205.3	13.3
	CSF	6.92		67.3		275.025		546.975		690.225	

%であった。

2. 100 mg/kg 静注群

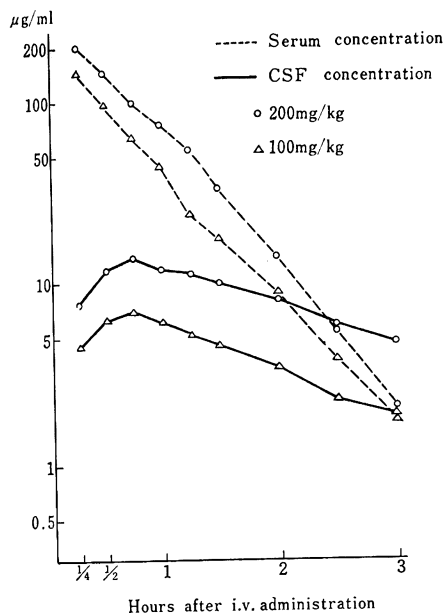
5羽の家兎における各時点での血中、髄液中濃度およびその平均値と standard error を Table 3 に示した。

血中濃度のピークは5羽とも静注後 15 分にあり、平均 $145 \pm 15.8 \mu\text{g/ml}$ 、以後漸減し、1時間 $42.6 \pm 12.4 \mu\text{g/ml}$ 、2時間 $8.53 \pm 3.38 \mu\text{g/ml}$ 、3時間 1.76 ± 0.63

$\mu\text{g/ml}$ となった。髄液中濃度のピークは5羽とも 45 分にあり、平均 $6.92 \pm 0.90 \mu\text{g/ml}$ 、以後1時間 $6.01 \pm 0.95 \mu\text{g/ml}$ 、2時間 $3.36 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ 、3時間 $1.79 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ と徐々に低下した。

平均曲線での C_{max} 髄液血清比百分率は 4.77%、 $t_{1/2}$ 髄液血清比は 2.60、15~60分、15~120分、15~180分の AUC 髄液血清比百分率はそれぞれ 7.31、

Fig. 1 Mean concentrations of imipenem in serum and CSF of rabbits with staphylococcal meningitis after an intravenous administration of imipenem/cilastatin sodium



11.1, 13.3%であった (Table 4)。

両実験の平均血中、髄液中濃度の推移曲線を Fig. 1 に図示した。血中濃度は個体によるばらつきが大きいため、両実験の差は有意とはいえないが、髄液中濃度には 1% 以下の危険率で有意差が認められた。

AUC 髄液血清比百分率 (15~60 分, 15~120 分, 15~180 分) および $t_{1/2}$ とその髄液血清比 (Table 5) には有意差は認められなかった。すなわち髄液中濃度は用量依存性を示すが、移行効率は 1/2 量にしても変わらないと考えられた。ただし C_{max} 髄液血清比百分率 (Table 5) には、5% 以下の危険率では有意差がみられたので、大量投与をする方が髄液中最高濃度を一過性により高めやすいという若干の可能性は残された。

III. 考 按

化膿性髄膜炎の化学療法は第三世代 cephem 剤の登場によって著しく強化されたが、その弱点は *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* にある⁵⁾。本剤はこれらの菌種にも、髄膜炎主要起炎菌種⁶⁾ とともに、すぐれた抗菌力を示す²⁾から、本剤の髄液中移行が良好で、髄膜炎に奏効し、安全性も保証されるならば、菌判明前の第一次選択剤の第一候補となろう。その意味で本剤の髄膜炎に対する有用性の評価はきわめて重要な意義を持つ。

今回の成績を主な β -lactam 剤と比較すると (Table 5)⁶⁾、200 mg/kg 静注群の値では、 C_{max} において lammoxef (LMOX) について第 2 位、その髄液血清比百分率では ceftazidime (CAZ), LMOX, ceftriaxone (CTRX) について第 4 位、2 時間までの AUC 髄液血清比百分率では LMOX, ampicillin (ABPC), CAZ について第 4 位、髄液中濃度 $t_{1/2}$ は CTRX, CAZ, ceftizoxime (CZX) について第 4 位、その髄液血清比では CZX について第 2 位となる。100 mg/kg 静注群の値で

Table 5 Pharmacokinetic parameters of various β -lactams in rabbits with staphylococcal meningitis after an i.v. administration

Antibiotic	Dosage (mg/kg)	C max		AUC CSF/Serum (%)				$t_{1/2}$		
		CSF (μ g/ml)**	CSF/Serum (%)	15~60 min.	15~120 min.	15~180 min.	15~240 min.	Serum (min.)	CSF (min.)	CSF/Serum
MK-0787	200*	13.3 (45)	6.68	9.21	14.1	17.7	—	24.8	85.8	3.46
MK-0787	100*	6.92(45)	4.77	7.31	11.1	13.3	—	25.9	67.3	2.60
CTRX	100	9.10(75)	7.78	9.13	13.8	16.7	18.7	71.7	188	2.62
CAZ	100	10.4 (45)	9.72	11.7	16.2	19.4	—	49.6	138	2.78
CTX	100	6.09(30)	5.31	9.2	11.7	12.9	—	29.2	47.6	1.63
CZX	100	6.42(30)	3.57	5.8	8.9	11.4	—	29.4	122.3	4.16
CMX	100	3.7 (30)	3.03	5.09	7.78	9.45	—	22.2	70.2	3.16
LMOX	100	20.8 (45)	9.41	12.4	18.7	21.9	—	35.3	70.9	2.01
ABPC	100	4.45(30)	6.15	11.4	16.8	—	—	25	52	2.08
PCG	100	2.19(15)	1.4	2.8	3.7	4.0	—	23.7	37.8	1.59

* Dosage of imipenem/cilastatin sodium

** Numbers in parentheses indicate the time (min.) when C max were obtained

みると順位は少し落ちるが、いずれにしても本剤の髄液中移行は良好な部に属すると考えられる。

PATAMASUCON & McCracken⁷⁾は imipenem 単独投与時の髄液中移行を検討し、25 mg/kg 静注後、正常家兎では 0.1 µg/ml の髄液中濃度しか得られなかったが、*Escherichia coli* 髄膜炎家兎では 45 分後に 2.5 µg/ml のピーク濃度が得られ、また 25 mg/kg 静注後さらに 1 時間当り同量を 9 時間点滴静注した場合は平均 8.3 µg/ml に達したと報告している。CROW ら⁹⁾は正常家兎に imipenem を 40 mg/kg 6 時間ごとに 3 回静注後の髄液中濃度を測定し、静注後 1/2, 1, 2 時間の順に、imipenem 単独投与では 0.23±0.02, 0.19±0.05, 0.11±0.01 µg/ml であったが、cilastatin sodium の 40 mg/kg との併用時ではそれぞれ 0.43±0.15, 0.53±0.12, 0.17±0.01 µg/ml と上昇し、正常家兎での値でも多くの重要な髄膜炎起炎菌に対する MIC₉₀ を越えていたと述べている。しかし WASHBURN ら⁹⁾の正常および *Haemophilus influenzae* type b 髄膜炎家兎を用いた imipenem の 50 mg/kg 単独静注時と cilastatin sodium との併用時の髄液中移行の比較では、imipenem の C_{max} は、正常家兎では単独時 0.6±0.06 µg/ml、併用時 0.8±0.04 µg/ml、髄膜炎家兎ではそれぞれ 3.2±1.5, 3.7±1.0 µg/ml、AUC 髄液血清比百分率は、上記の順に、3±0.3, 3±0.4, 14±1.9, 15±2.8% で、cilastatin sodium 併用の有無による有意差はなかったが、いずれにしても彼らが以前に検討した LMOX, cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX) の成績と類似で、本剤の髄膜炎に対する有用性を推測させるに足るとし、同様な結論は幼若ラットの *Streptococcus agalactiae* 髄膜炎・敗血症モデルを用いた KIM の研究でも得られている¹⁰⁾。SAKATA および McCracken ら^{11),12)}は、ampicillin および chloramphenicol 耐性 *H. influenzae* type b および penicillin 耐性 *Streptococcus pneumoniae* 髄膜炎家兎を用いて他剤との比較実験を行い、髄液の bactericidal titer, 菌の減少率からみた本剤の効果は、前者では CTRX, CAZ におよび、後者では CTRX よりすぐれていたが、25 mg/kg 1 回投与では本剤の髄液中濃度は両剤より低かったと報告している。ただし cilastatin sodium との併用は行われていない。

実験方法、条件などが異なるので、これら諸報告およびわれわれの成績を相互に直接比較することは困難であるが、本剤が臨床的に髄膜炎に有効であろうと推測させる動物実験成績であるという点では、すべて一致している。最終的な臨床的有用性の評価は当然臨床例で行われなければならないが、これらの動物実験モデルがその前段階として必要かつ有用であることは認められてお

り^{13),14)}、以上の成績は本剤の臨床例への試用がさしかえないことを示すものである。

臨床例への使用報告は新薬シンポジウム³⁾において著効の 1 例がみられるが、詳細は不明である。検索し得た限りでは、それ以外の報告例はなく、またヒトの髄液中濃度の測定成績もない。いままでの第三世代 cephem 剤では、100 mg/kg 静注の動物実験成績を参考にして、臨床例への試用に当っては、1 回 50 mg/kg の静注を行い、予期の効果が得られ、問題も生じなかった。本剤については、成人領域での治験段階で中枢神経障害が副作用として疑われた³⁾ので、imipenem として 50 mg/kg 静注の実験も行ってみた。その結果用量依存性はあるが、移行効率は変化しないとの成績が得られ、この値でも本剤の抗菌力からみれば臨床的有効性が期待できるのではないと思われる。したがって臨床例への試用に際して、1 回静注量を 25 mg/kg (配合剤として 50 mg/kg) と設定できるかも知れない。しかし化膿性髄膜炎は重篤な疾患であって、治療失敗は死亡や重大な後遺症につながる危険が高いから、試用にはあくまで慎重でなければならない。その意味で、本剤単独で髄膜炎を治療するに先立って、先ず他剤にて治療中の症例に本剤を挿入して髄液中濃度を測定し、投与量設定の参考とすることが望ましい。

文 献

- 1) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOR & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 1~35, 1983
- 2) NEU, H. C. & P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity of *N*-formimidoyl thienamycin against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic species and its β -lactamase stability. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 180~187, 1982
- 3) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム II. MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984
- 4) MORIKAWA, Y.: Comparative pharmacokinetics of ampicillin and carbenicillin in the cerebrospinal fluid of rabbits with staphylococcal meningitis with reference to half-lives and areas under the curve. *Jpn. J. Antibiot.* 34: 211~218, 1981
- 5) 小林 裕: 化膿性髄膜炎, *最新医学* 38: 1769~1775, 1983
- 6) 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 小林 裕: Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する基礎的研究—抗菌力ならびに実験的家兎髄膜炎における髄液中移行について—。 *Chemotherapy* 32 (Suppl. 7): 126~135, 1984
- 7) PATAMASUCON, P. & G. H. MCCracken, Jr.:

- Pharmacokinetics and bacteriological efficacy of *N*-formimidoyl thienamycin in experimental *Escherichia coli* meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21 : 390~392, 1982
- 8) CHOW, A. W.; K. R. FINLAY, H. G. STIVER & C. L. CARLSON : Intrathecal penetration of *N*-formimidoyl thienamycin in normal rabbits : potentiation by coadministration of renal dipeptidase enzyme inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 : 634~636, 1983
- 9) WASHBURN, D. E.; J. R. PERFECT & D. T. DURACK : Pharmacokinetics of *N*-formimidoyl thienamycin and influence of a renal dipeptidase inhibitor in experimental meningitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 : 39~45, 1983
- 10) KIM, K. S. : Efficacy of imipenem in experimental group B streptococcal bacteremia and meningitis. *Chemotherapy (Basel)* in press (Personal communication)
- 11) SAKATA, Y.; G. H. MCCracken, Jr., M. L. THOMAS & K. D. OLSEN : Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of imipenem, ceftazidime, and ceftriaxone in experimental meningitis due to an ampicillin- and chloramphenicol-resistant strain of *Haemophilus influenzae* type b. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 29~32, 1984
- 12) MCCracken, G. H., Jr. & Y. SAKATA : Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* strains with different susceptibilities to penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27 : 141~145, 1985
- 13) MCCracken, G. H., Jr. : Pharmacokinetic and bacteriological correlations between antimicrobial therapy of experimental meningitis in rabbits and meningitis in humans : a review. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D) : 97~108, 1983
- 14) TÄUBER, M. G. & M. A. SANDE : Principles in the treatment of bacterial meningitis. *Am. J. Med.* 76(5 A) : 224~230, 1984

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PENETRATION INTO THE CSF OF IMPENEM WHEN IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IS ADMINISTERED BY I. V. INJECTION

TSUNEKAZU HARUTA, KAN-ETSU OKURA, SHIGEKAZU KUROKI and HATSUMI YAMAMOTO
Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

YUTAKA KOBAYASHI

Kobe City College of Nursing

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

Penetration of imipenem into the CSF after a single intravenous injection of imipenem/cilastatin sodium was determined in rabbits with experimental meningitis due to *Staphylococcus aureus*.

After an intravenous injection of 200 mg/kg of this drug (100 mg/kg as imipenem), the average peak level in the CSF in 4 rabbits was $13.3 \pm 0.94 \mu\text{g/ml}$ at 45 minutes after injection. The CSF/serum ratio based on peak levels was 6.68%, the AUC CSF/serum ratio up to 2 hours was 14.1%, and that of the $t_{1/2}$ was 3.46.

After an intravenous injection of 100 mg/kg of this drug (50 mg/kg as imipenem), the average peak CSF level in 5 rabbits was $6.92 \pm 0.90 \mu\text{g/ml}$ at 45 minutes after injection. The CSF/serum ratio at peak levels was 4.77%, that of the AUC up to 2 hours was 11.1% and that of $t_{1/2}$ was 2.60.

A statistical difference was observed between the CSF levels at the 200 mg/kg dose group and those at the 100 mg/kg dose. However, it was not observed in a CSF/serum AUC ratio, suggesting that the efficiency of penetration does not change when the dose is decreased by 50%.

These results indicate that this drug belongs to the group of β -lactams which have good penetration into the CSF. Based on its penetration into CSF and its anti-bacterial activity, it is suggested that this drug can be tested in the treatment of bacterial meningitis and in view of its broad spectrum, the evaluation of its usefulness should be performed.