

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) にかんする研究

斎藤 篤・嶋田甚五郎・柴 孝也・山路武久・北條敏夫
加地正伸・奥田新一郎・南雲久美子・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科

松本文夫
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

上田 泰
東京慈恵会医科大学

Carbapenem 系抗生剤の imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について、抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床成績を検討し、以下の結果をえた。

1. 抗菌力

CEZ 耐性菌に対する MK-0787 の MIC は、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* では $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり、比較対照薬の CMZ, CTM, CPZ, CTX, LMOX より極めてすぐれた成績であった。*P. mirabilis* に対する本剤の MIC は $\leq 0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、LMOX よりやや劣ったものの CTX とはほぼ同等、CMZ, CTM, CPZ よりすぐれたものであった。

2. 吸収・排泄

健康成人に MK-0787/MK-0791 を 500 mg/500 mg, 30 分点滴静注したときの血漿中濃度は、点滴終了時に MK-0787 で $35.6 \mu\text{g/ml}$, MK-0791 で $31.7 \mu\text{g/ml}$ の最高値をとったのち、前者で 0.9 時間、後者で 0.7 時間の血中半減期 (β 相) をもって、両剤類似の推移をとりながら血中から消退した。この際の 8 時間尿中回収率は、MK-0787 で 69.4%, MK-0791 で 60.0% であった。

PIPC 2 g の 30 分点滴静注では、点滴終了時の最高血漿中濃度 $98.3 \mu\text{g/ml}$, 血中半減期 (β 相) 0.8 時間、8 時間尿中回収率 75.1% であった。

MK-0787/MK-0791 の血漿中濃度および尿中排泄におよぼす probenecid の影響を検討した結果、MK-0791 において血漿中濃度の高値、血中半減期 (β 相) の延長、血漿中濃度曲線下面積の増大ならびに尿中回収率の低下が有意に認められた。

3. 臨床成績

呼吸器感染症 5 例、胆道感染症 2 例、尿路感染症 2 例の計 9 例に MK-0787/MK-0791 を使用し、臨床効果を判定しえた 8 例中、著効 1 例、有効 6 例、無効 1 例の結果をえた。

副作用として発熱、悪心が各 1 例にみられたが、臨床検査値の異常変動は経験されなかった。

Imipenem (MK-0787) は *Streptomyces cattleya* よりえられた carbapenem 系抗生剤 thienamycin の N-formimidoyl 誘導体である。本剤は細菌の β -lactamase に対して極めて安定であるが、体内では腎臓の近位尿管に存在する dehydropeptidase-I (DHP-I) により加水分解を受けて不活化される。そこで DHP-I 阻害剤の cilastatin sodium (MK-0791) が開発され、以後は両剤の併用による検討が進められてきた。

今回われわれは MK-0787/MK-0791 について若干の検討を行なったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 抗菌力

1. 測定方法

Cefazolin (CEZ) に高度耐性を示す新鮮臨床分離の *S. aureus* 5 株, *E. coli* 7 株, *K. pneumoniae* 8 株, *P. mirabilis* 13 株に対する MK-0787 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法により測定した。培地には pH 7.2 の Müller-Hinton 寒天培地を用い、接種菌量は 10^6 cfu/ml の 1 白金耳接種とし、 37°C , 24 時間培養後に各菌種が完全に発育阻止された最低濃度をもって MIC とした。また同時に cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), cefoperazone

Table 1 Antibacterial activity of new β -lactams against CEZ-resistant strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$								
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>S. aureus</i> 5 strains									
MK-0787	5								
CMZ						5			
CTM					1	2		1	1
CPZ									5
CTX							3		2
LMOX							1	4	
<i>E. coli</i> 7 strains									
MK-0787	7								
CMZ		1	3	1				2	
CTM	1	1		2		1		2	
CPZ	1		1		1		2		2
CTX	1	2	1	1	2				
LMOX	4	2	1						
<i>K. pneumoniae</i> 8 strains									
MK-0787	8								
CMZ	2	1						4	1
CTM			1			2			5
CPZ							4	1	3
CTX	3		5						
LMOX	3		1	3	1				
<i>P. mirabilis</i> 13 strains									
MK-0787	8								
CMZ	5	2	3		4		3	1	
CTM	2	2	1			2			6
CPZ		4	4	3	2				
CTX	9	3		1					
LMOX	13								

Table 2 Profile of healthy volunteers

No.	Case	Sex	Age (yrs)	H (cm)	BW (kg)	Ccr (ml/min)
1	T.O.	male	21	165	63	81.7
2	M.A.	male	20	172	68	119
3	T.S.	male	20	167	60	146.7
4	H.S.	male	21	170.5	61	120
5	N.S.	male	21	169.6	65.5	116
6	M.T.	male	20	165.7	56.8	100
	Mean		20.5	168.3	62.4	113.9
	\pm SD		± 0.5	± 2.8	± 4.0	± 21.8

(CPZ), cefotaxime (CTX), latamoxef (LMOX) の MIC も併せて測定し、本剤のそれと比較した。

2. 成績

CEZ 耐性諸菌種に対する MK-0787 の抗菌力は Table 1 のとおりである。

S. aureus, *E. coli*, *K. pneumoniae* は、それぞれ全株

が MK-0787 の $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、またはそれ以下で発育阻止され、比較対照薬にくらべて極めてすぐれた MIC 分布を示した。*P. mirabilis* に対する本剤の MIC は $\leq 0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、LMOX よりやや劣ったものの CTX とはほぼ同等、CMZ, CTM, CPZ よりすぐれた成績であった。

II. 吸収・排泄

1. 測定方法

健康成人男子志願者6名を対象 (Table 2) に, MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, probenecid 1 g 内服 30 分後に MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg ならびに piperacillin (PIPC) 2 g を, いずれも 30 分間で点滴静注したときの血漿中濃度を cross over 法により測定した。

採血時間は点滴開始後 30, 45 分, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 時間である。また各剤点滴静注開始後 0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間尿の尿中濃度を測定し, これに尿量乗じて尿中排泄量を算出して使用量との比から, それぞれの 8 時間尿中回収率を求めた。

濃度測定は paper disc を用いた薄層寒天平板法により, 検定菌として MK-0787 では *Bacillus subtilis* ATCC 12432 (MB 32) 株, PIPC では *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用いた。

標準曲線は MK-0787 では血漿中濃度, 尿中濃度ともに 0.05 M Morpholino-propane sulfonate buffer (pH 7.0), PIPC では血漿中濃度測定にヒトプール血漿, 尿中濃度測定に M/15 phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

2. 成績

1) MK-0787/MK-0791 の血漿中濃度, 尿中排泄 MK-0787/MK-0791 500mg/500mg を 30 分間で点滴

静注した際の両剤の血漿中濃度および尿中排泄は Table 3, 4, Fig. 1, 2 のとおりである。

MK-0787 は点滴終了時に 35.6 $\mu\text{g/ml}$ の血漿中濃度をとったのち, 点滴終了後 30 分 (点滴開始後 1 時間), 1 時間 (点滴開始後 1.5 時間) で, それぞれ 20.1 $\mu\text{g/ml}$, 13.1 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し, 7.5 時間後 (点滴開始後 8 時間) には測定限界値以下となった。一方, MK-0791 の血漿中濃度は点滴終了時に 31.7 $\mu\text{g/ml}$ となり, 以後は順に点滴終了後 30 分値 15.1 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値 9.3 $\mu\text{g/ml}$, 5.5 時間 (点滴開始後 6 時間) 以降は測定限界値以下であった。

尿中濃度は MK-0787/MK-0791 ともに点滴開始 0~1 時間尿において最も高く, その値は MK-0787 で 4337.1 $\mu\text{g/ml}$, MK-0791 で 4107.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, 以後は 1~2 時間尿で 1510.3 $\mu\text{g/ml}$ と 1199.4 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間尿で 273.8 $\mu\text{g/ml}$ と 152.3 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間尿で 59.8 $\mu\text{g/ml}$ と 48.1 $\mu\text{g/ml}$, 6~8 時間尿で 9.6 $\mu\text{g/ml}$ と 4.1 $\mu\text{g/ml}$ と漸減し, 8 時間尿中回収率は前者で 69.4%, 後者で 60.0% であった。

2) 吸収・排泄におよぼす probenecid の影響

Probenecid 1 g 前投与後の MK-0787/MK-0791 の血漿中濃度は, 点滴終了時に MK-0787 で 34.0 $\mu\text{g/ml}$, MK-0791 で 45.3 $\mu\text{g/ml}$ の値をとったのち, 点滴終了後 30 分, 1 時間では, それぞれ 16.5 $\mu\text{g/ml}$ と 24.9 $\mu\text{g/ml}$, 10.6 $\mu\text{g/ml}$ と 18.7 $\mu\text{g/ml}$ となり, 5.5 時間後には

Table 3 Plasma levels of MK-0787 and MK-0791 (30 min. D.I.)
Healthy volunteers, cross over (N=6)

Drug	Case	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		1/2	3/4	1	1:2	2	4	6	8hrs.*
MK-0787/MK-0791 500mg/500mg	T. O.	34.63	21.60	16.51	14.54	7.53	1.68	0.34	N.D.
	M. A.	33.58	21.12	15.06	11.78	6.13	1.37	0.34	N.D.
	T. S.	35.76	27.17	24.37	13.85	8.84	1.53	0.28	N.D.
	H. S.	37.44	26.55	21.73	13.85	9.75	1.50	0.25	N.D.
	N. S.	32.82	27.15	24.37	12.44	7.03	1.96	0.35	N.D.
	M. T.	39.43	23.68	18.51	12.10	7.53	1.76	0.38	N.D.
	Mean ±	35.61	24.55	20.09	13.09	7.80	1.63	0.32	-
	S.D.	2.48	2.79	4.00	1.13	1.30	0.21	0.05	-
MK-0787/MK-0791 500mg/500mg	T. O.	28.08	22.25	17.80	15.05	7.62	2.65	N.D.	N.D.
	M. A.	35.33	22.47	14.16	7.69	3.76	0.77	N.D.	N.D.
	T. S.	31.19	19.62	13.91	7.89	3.62	N.D.	N.D.	N.D.
	H. S.	31.36	23.22	12.55	8.67	4.22	N.D.	N.D.	N.D.
	N. S.	26.28	20.96	14.65	6.62	3.04	N.D.	N.D.	N.D.
	M. T.	37.85	25.69	17.66	9.60	3.72	N.D.	N.D.	N.D.
	Mean ±	31.68	22.37	15.12	9.25	4.33	1.71	-	-
	S.D.	4.33	2.06	2.14	3.00	1.66	1.34	-	-

* Hours after start of infusion

Table 4 Urinary excretion of MK-0787 and MK-0791 (30 min. D.I.)
Healthy volunteers, cross over (N=6)

Drug	Case	0-1 h		1-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)										
MK 0787/MK 0791 500mg/500mg	T.O.	2,644.20	185.09	1,014.56	105.51	196.38	18.66	77.85	8.17	5.58	0.56	317.99	63.60
	M.A.	2,610.40	187.95	1,238.23	91.63	176.85	51.82	22.49	1.64	12.10	2.84	335.88	67.18
	T.S.	6,165.12	197.28	2,533.92	76.02	543.30	21.73	78.31	7.67	11.04	1.17	303.87	60.77
	H.S.	4,568.48	219.29	2,231.20	87.02	207.60	55.22	56.83	11.99	8.99	2.33	375.85	75.17
	N.S.	4,923.60	216.64	844.64	106.42	361.89	47.41	94.71	12.12	14.54	2.12	384.71	76.94
	M.T.	5,110.56	255.53	1,199.36	67.16	156.76	33.08	28.44	7.59	5.40	1.47	364.83	72.97
	Mean	4,337.06	210.30	1,510.33	88.96	273.80	37.99	59.77	8.20	9.61	1.75	347.19	69.44
	\pm												
	S.D.	1,427.22	26.35	696.71	15.70	150.91	15.74	29.23	3.83	3.66	0.84	32.85	6.57
MK 0787/MK 0791 500mg/500mg	T.O.	1,503.30	105.23	647.80	67.37	108.55	10.31	60.00	6.30	3.59	0.36	189.57	37.91
	M.A.	4,831.90	347.90	839.41	62.12	88.40	25.90	89.18	6.51	2.29	0.54	442.96	88.59
	T.S.	6,466.00	206.91	1,790.57	53.72	232.18	9.29	40.79	4.00	2.53	0.27	274.18	54.84
	H.S.	3,866.00	185.57	1,855.85	72.38	119.47	31.78	22.22	4.69	1.98	0.51	296.10	59.22
	N.S.	4,510.09	198.44	551.48	69.49	239.00	31.31	56.05	7.17	4.42	0.65	307.06	61.41
	M.T.	3,467.76	173.39	1,481.14	82.94	126.30	26.65	20.53	5.48	10.05	2.73	291.20	58.24
	Mean	4,107.51	202.91	1,199.38	68.20	152.32	22.54	48.13	5.69	4.14	0.84	300.18	60.04
	\pm												
	S.D.	1,643.09	79.71	592.24	9.95	65.80	10.15	25.98	1.19	3.03	0.93	81.78	16.36

Fig. 1 Plasma levels of MK-0787 and MK-0791 (30 min. D.I.) Healthy volunteers, cross over (N=6)

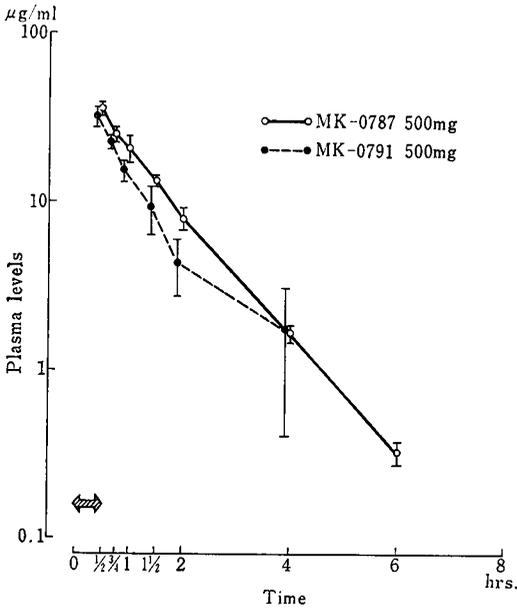


Fig. 3 Plasma levels of MK-0787 (30 min. D.I.) Healthy volunteers, cross over (N=6)

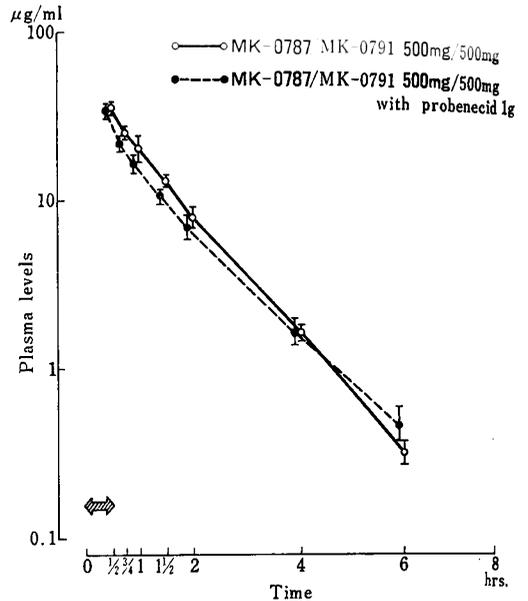


Fig. 2 Urinary excretion of MK-0787 and MK-0791 Healthy volunteers, cross over (N=6)

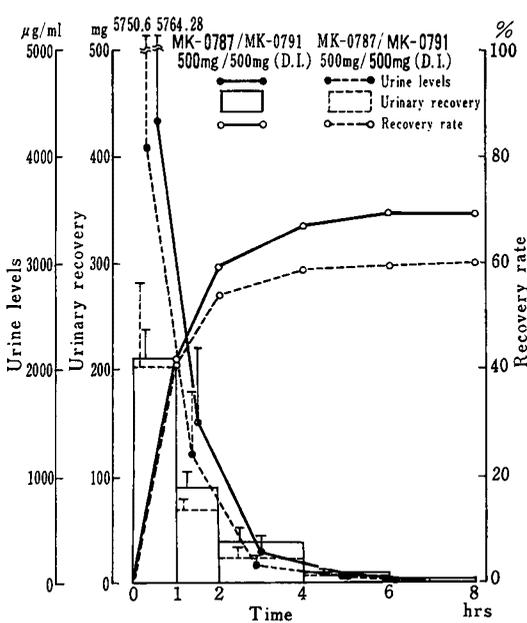
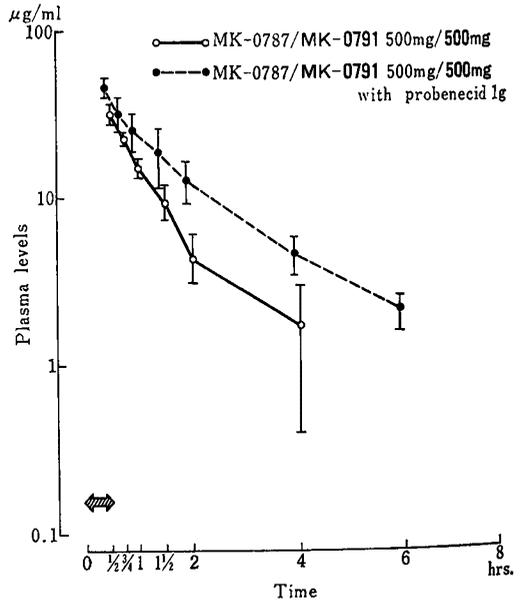


Fig. 4 Plasma levels of MK-0791 (30 min. D.I.) Healthy volunteers, cross over (N=6)



前者で 0.5 µg/ml, 後者で 2.2 µg/ml に低下した (Table 5, 6, Fig. 3, 4).

この際の各時間帯における MK-0787/MK-0791 の尿中濃度および尿中排泄量は Table 7, 8, Fig. 5, 6 のとおりである。すなわち, MK-0787 では 0~1 時間尿で

1941.2 µg/ml, 1~2 時間尿で 751.5 µg/ml, 2~4 時間尿で 200.3 µg/ml, 4~6 時間尿で 53.6 µg/ml, 6~8 時間尿で 15.1 µg/ml, MK-0791 では, それぞれ 1341.8 µg/ml, 573.7 µg/ml, 153.0 µg/ml, 85.5 µg/ml, 27.9 µg/ml で, 8 時間までに前者では 66.5%, 後者では 50.7% が尿中に回収された。

Table 5 Plasma levels of MK-0787 (30 min. D.I.)
Healthy volunteers, cross over (N= 6)

Drug	Case	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		1/2	3/4	1	1 1/2	2	4	6	8hrs.*
MK-0787 /MK-0791 500mg 500mg	T. O.	34.63	21.60	16.51	14.54	7.53	1.68	0.34	N.D.
	M. A.	33.58	21.12	15.06	11.78	6.13	1.37	0.34	N.D.
	T. S.	35.76	27.17	24.37	13.85	8.84	1.53	0.28	N.D.
	H. S.	37.44	26.55	21.73	13.85	9.75	1.50	0.25	N.D.
	N. S.	32.82	27.15	24.37	12.44	7.03	1.96	0.35	N.D.
	M. T.	39.43	23.68	18.51	12.10	7.53	1.76	0.38	N.D.
	Mean \pm S.D.	35.61 2.48	24.55 2.79	20.09 4.00	13.09 1.13	7.80 1.30	1.63 0.21	0.32 0.05	—
	Probenecid 1g + MK-0787 MK-0791 500mg 500mg	T. O.	35.16	21.88	15.06	11.30	5.47	1.34	0.35
M. A.		31.35	19.27	13.75	9.85	5.85	1.22	0.36	N.D.
T. S.		37.66	26.42	18.51	9.85	7.03	1.84	0.42	N.D.
H. S.		35.16	19.64	16.14	9.41	7.03	1.37	0.38	N.D.
N. S.		30.28	21.14	17.16	11.56	7.19	2.02	0.59	N.D.
M. T.		34.63	21.12	18.51	11.83	9.05	2.06	0.64	N.D.
Mean \pm S.D.		34.04 2.73	21.58 2.57	16.52 1.91	10.63 1.04	6.94 1.26	1.64 0.13	0.46 0.13	—

* Hours after start of infusion

Table 6 Plasma levels of MK-0791 (30 min. D.I.)
Healthy volunteers, cross over (N= 6)

Drug	Case	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		1/2	3/4	1	1 1/2	2	4	6	8hrs.*
MK-0787/MK-0791 500mg/500mg	T. O.	28.08	22.25	17.80	15.05	7.62	2.65	N.D.	N.D.
	M. A.	35.33	22.47	14.16	7.69	3.76	0.77	N.D.	N.D.
	T. S.	31.19	19.62	13.91	7.89	3.62	N.D.	N.D.	N.D.
	H. S.	31.36	23.22	12.55	8.67	4.22	N.D.	N.D.	N.D.
	N. S.	26.28	20.76	14.65	6.62	3.04	N.D.	N.D.	N.D.
	M. T.	37.85	25.69	17.66	9.60	3.72	N.D.	N.D.	N.D.
	Mean \pm S.D.	31.68 4.33	22.37 2.06	15.12 2.14	9.25 3.00	4.33 1.66	1.71 1.34	—	—
	Probenecid 1g + MK-0787/MK-0791 500mg/500mg	T. O.	53.69	38.47	31.17	29.84	18.35	5.94	2.46
M. A.		47.26	22.27	18.08	12.38	9.05	3.67	1.59	N.D.
T. S.		49.77	35.46	27.29	19.74	14.69	4.95	N.D.	N.D.
H. S.		40.03	23.97	18.08	11.06	9.18	2.75	N.D.	N.D.
N. S.		37.03	31.68	22.40	15.44	11.98	4.68	1.91	N.D.
M. T.		43.84	38.76	32.32	23.50	14.04	5.82	2.81	0.960
Mean \pm S.D.		45.27 6.20	31.77 7.19	24.89 6.31	18.66 7.17	12.88 3.57	4.64 1.24	2.19 0.55	0.960

* Hours after start of infusion

Table 7 Urinary excretion of MK-0787 (30 min. D.I.)
Healthy volunteers, cross over (N=6)

Drug	Case	0-1 h		1-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)										
MK-0787/MK-0791 500mg/500mg	T.O.	2,644.20	185.09	1,014.56	105.51	196.38	18.06	77.85	8.17	5.58	0.56	317.99	63.60
	M.A.	2,610.40	187.95	1,238.28	91.63	176.85	51.82	22.49	1.64	12.10	2.84	335.88	67.18
	T.S.	6,165.12	197.28	2,533.92	76.02	543.30	21.73	78.31	7.67	11.04	1.17	303.87	60.77
	H.S.	4,568.48	219.29	2,231.20	87.02	207.60	55.22	56.83	11.99	8.99	2.33	375.85	75.17
	N.S.	4,923.60	216.64	844.64	106.42	361.89	47.41	94.71	12.12	14.54	2.12	384.71	76.94
	M.T.	5,110.56	255.53	1,199.36	67.16	156.76	33.08	28.44	7.59	5.40	1.47	364.83	72.97
	Mean \pm S.D.	4,337.06 1,427.22	210.15 26.50	1,510.33 696.71	88.96 15.70	273.80 150.91	37.99 15.74	59.77 29.23	8.20 3.83	9.61 3.66	1.75 0.84	347.19 32.85	69.44 6.57
Probenecid 1 g + MK-0787/MK-0791 500mg/500mg	T.O.	3,273.20	245.49	712.50	92.63	229.08	35.28	56.38	11.78	22.91	3.76	388.94	77.79
	M.A.	855.00	244.53	449.76	86.80	179.46	42.53	36.78	3.46	10.56	0.64	377.96	75.59
	T.S.	1,985.28	178.68	526.80	70.59	183.88	40.64	52.61	15.68	12.35	3.95	309.53	61.91
	H.S.	1,209.84	157.28	806.56	64.52	104.58	23.43	31.67	9.82	6.34	1.86	256.91	51.38
	N.S.	968.80	155.98	324.18	88.83	251.24	54.52	74.36	17.85	17.78	5.14	322.31	64.46
	M.T.	3,355.20	171.12	1,689.28	92.91	253.62	54.27	69.84	15.71	20.85	4.73	338.74	67.75
	Mean \pm S.D.	1,941.22 1,134.53	192.18 41.80	751.51 491.55	82.71 12.12	200.31 56.80	41.78 11.82	53.61 17.13	12.38 5.26	15.13 6.42	3.35 1.74	332.40 48.24	66.48 9.65

Table 8 Urinary excretion of MK-0791 (30 min. D.I.)
Healthy volunteers, cross over (N=6)

Drug	Case	0-1 h		1-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)										
MK-0787/MK-0791 500mg/500mg	T.O.	1,503.30	105.23	647.80	67.37	108.55	10.31	60.00	6.30	3.59	0.36	188.57	37.91
	M.A.	4,831.90	347.90	839.41	62.12	88.40	25.90	89.18	6.51	2.29	0.54	442.96	88.59
	T.S.	6,466.00	206.91	1,790.57	53.72	232.18	9.29	40.79	4.00	2.53	0.27	274.18	54.84
	H.S.	3,866.00	185.57	1,885.85	73.55	119.47	31.78	22.22	4.69	1.98	0.51	296.10	59.22
	N.S.	4,510.09	198.44	551.48	69.49	239.00	31.31	56.05	7.17	4.42	0.65	307.06	61.41
	M.T.	3,467.76	173.39	1,481.14	82.94	126.30	26.65	20.53	5.48	10.05	2.73	291.20	58.24
	Mean \pm S.D.	4,107.51	202.91	1,199.38	68.20	152.32	22.54	48.13	5.69	4.14	0.84	300.18	60.04
Probenecid 1 g + MK-0787/MK-0791 500mg/500mg	T.O.	1,005.40	75.41	464.45	60.38	246.10	37.90	142.89	29.86	51.42	8.93	212.47	42.5
	M.A.	405.15	115.87	218.82	42.23	117.15	27.77	38.82	3.65	14.51	0.89	190.41	38.1
	T.S.	2,053.56	184.82	320.33	42.92	144.20	31.87	78.14	23.29	19.78	6.33	289.23	57.8
	H.S.	957.25	124.44	870.78	69.66	37.65	8.43	38.50	11.94	7.01	2.05	216.53	43.3
	N.S.	1,345.80	216.67	207.20	56.77	136.60	29.64	111.35	26.72	21.88	7.19	337.00	67.4
	M.T.	2,283.71	116.47	1,360.45	74.83	236.60	50.55	103.53	23.30	46.98	10.66	275.80	55.2
	Mean \pm S.D.	1,341.81	138.95	573.67	57.80	152.98	31.03	85.54	19.79	27.91	6.01	253.57	50.72
		711.64	51.83	456.86	13.43	78.14	13.80	41.78	9.96	18.75	3.84	56.17	11.23

Fig. 5 Urinary excretion of MK-0787
Healthy volunteers, cross over (N=6)

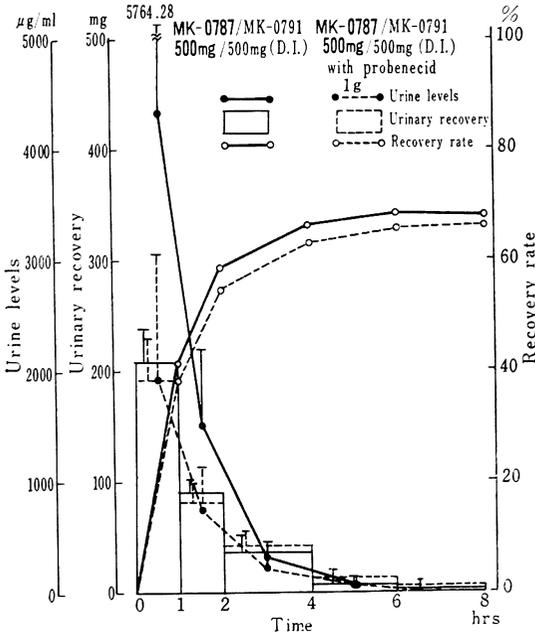


Fig. 6 Urinary excretion of MK-0791
Healthy volunteers, cross over (N=6)

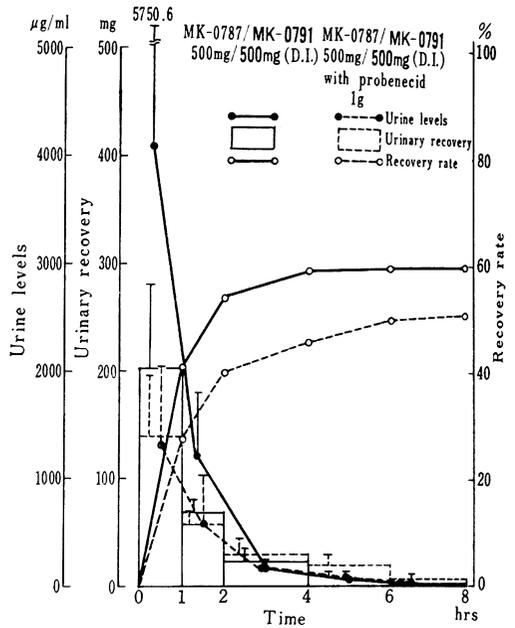
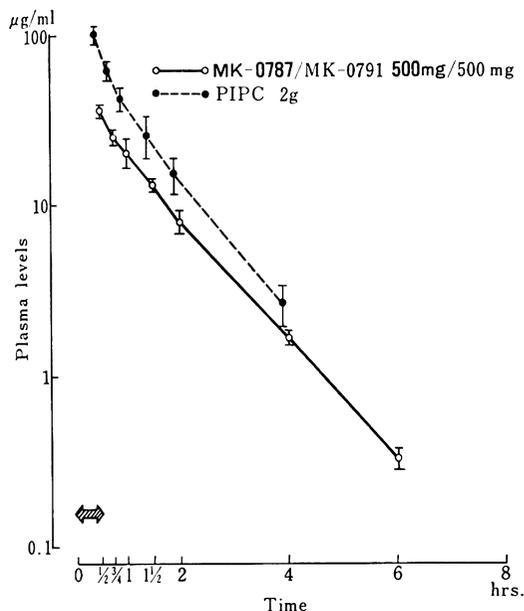


Table 9 Plasma levels of MK-0787 and PIPC (30 min. D.I.)
Healthy volunteers, cross over (N=6)

Drug	Case	Plasma levels (µg/ml)							
		1/2	3/4	1	1 1/2	2	4	6	8hrs.*
MK-0787/MK-0791 500mg/500mg	T. O.	34.63	21.60	16.51	14.54	7.53	1.68	0.34	N.D.
	M. A.	33.58	21.12	15.06	11.78	6.13	1.37	0.34	N.D.
	T. S.	35.76	27.17	24.37	13.85	8.84	1.53	0.28	N.D.
	H. S.	37.44	26.55	21.73	13.85	9.75	1.50	0.25	N.D.
	N. S.	32.82	27.15	24.37	12.44	7.03	1.96	0.35	N.D.
	M. T.	39.43	23.68	18.51	12.10	7.53	1.76	0.38	N.D.
	Mean ± S.D.	35.61 2.48	24.55 2.79	20.09 4.00	13.09 1.13	7.80 1.30	1.63 0.21	0.32 0.05	—
PIPC 2 g	T. O.	89.75	50.51	38.67	20.53	12.89	2.24	N.D.	N.D.
	M. A.	79.27	52.64	32.77	21.40	12.53	2.44	N.D.	N.D.
	T. S.	119.92	60.85	42.01	24.23	13.72	1.94	N.D.	N.D.
	H. S.	103.74	58.38	35.60	18.51	12.37	2.24	N.D.	N.D.
	N. S.	95.50	63.42	45.63	35.17	19.10	3.26	N.D.	N.D.
	M. T.	101.62	76.40	51.67	31.71	20.32	3.76	N.D.	N.D.
	Mean ± S.D.	98.30 13.79	60.37 9.25	41.06 6.91	25.26 6.69	15.16 3.58	2.65 0.71	—	—

* Hours after start of infusion

Fig. 7 Plasma levels of MK-0787 and PIPC (30 min. D.I.)
Healthy volunteers, cross over (N=6)



3) MK-0787 および piperacillin の血漿中濃度, 尿中排泄

MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を 30 分間で点滴静注した際の MK-0787 の血漿中濃度は, 点滴終了時に 35.6 $\mu\text{g/ml}$ で, 以後は点滴終了後 30 分で 20.1 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 13.1 $\mu\text{g/ml}$, 5.5 時間で 0.3 $\mu\text{g/ml}$ となり, 7.5 時間後には測定限界値以下に低下した。一方, PIPC 2g を 30 分間で点滴静注したときの血漿中濃度は, 点滴終了時に 98.3 $\mu\text{g/ml}$ の最高値をとったのち, 点滴終了後 30 分で 41.1 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 25.3 $\mu\text{g/ml}$, 5.5 時間では測定限界以下に低下した (Table 9, Fig. 7)。

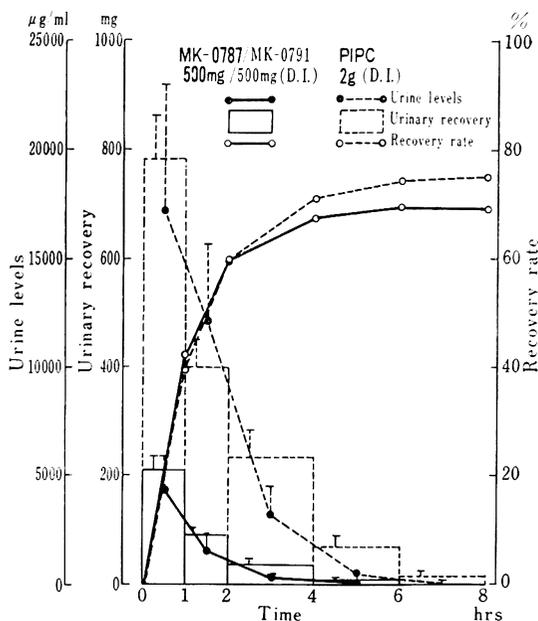
尿中濃度および尿中排泄量は MK-0787, PIPC のいずれにおいても 0~1 時間尿で最も高く, その値はそれぞれ 4337.1 $\mu\text{g/ml}$, 17221.3 $\mu\text{g/ml}$ であり, 以後は経時的に低下して 8 時間尿中回収率は順に 69.4%, 75.1% であった (Table 10, Fig. 8)。以上, MK-0787/MK-0791, probenecid 前投与後の MK-0787 および MK-0791 ならびに PIPC の各血漿中濃度値をもとに, それぞれの pharmacokinetic parameter を two compartment open model を用いて computer 解析した結果を Table 11 に示す。

III. 臨床成績

1. 対象および使用方法

対象は内科領域諸感染症のうち, 呼吸器感染症 5 例,

Fig. 8 Urinary excretion of MK-0787 and PIPC
Healthy volunteers, cross over (N=6)



胆道感染症, 尿路感染症各 2 例の計 9 例である。年齢は 22~82 歳 (平均 60.6 歳) に分布し, 性別は男性 7 例, 女性 2 例である。

MK-0787/MK-0791 の 1 回 250~1000 mg (MK-0787 として) を 1 日 2 回, 添付溶解液 100 ml に溶解して 20~60 分間で点滴静注した。使用期間は 4~20 日間である。

臨床効果の判定は, 臨床症状および臨床検査所見の改善度をもとにした主治医判定によった。

2. 成績

各症例に対する MK-0787/MK-0791 使用の結果は Table 12 のとおりである。

呼吸器感染症では腺窩性扁桃炎, 肺炎膿症, 慢性気管支炎の各 1 例はいずれも有効, 肺炎 2 例中 1 例が有効であった。胆道感染症では 1 例に有効の結果をえたが, 他の 1 例は自・他覚的に炎症所見に乏しく, 臨床効果は不明と判定された。尿路感染症 2 例では著効, 有効が各 1 例にみられた。

細菌学的効果は, 呼吸器感染症の *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, 尿路感染症の *E. coli* は除菌されたが, 胆道感染症の *Enterobacter* 属は 1 例で減少にとどまり, 他の 2 例では本療法終了後の細菌学的検索が未施行のため判定不能とされた。

自・他覚的な副作用としては, 症例 9 で本剤使用開始 3 日目より 38°C 前後の発熱, 症例 5 で 10 日目より悪

Table 10 Urinary excretion of MK-0787 and PIPC (30 min. D.I.)
Healthy volunteers, cross over (N=6)

Drug	Case	0-1 h		1-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)										
MK-0787/MK 0791 500mg/500mg	T. O.	2,644.20	185.09	1,014.56	105.51	196.38	18.66	77.85	8.17	5.58	0.56	317.99	63.60
	M. A.	2,610.40	187.95	1,238.28	91.63	176.85	51.82	22.49	1.64	12.10	2.84	335.88	67.18
	T. S.	6,165.12	197.28	2,533.92	76.02	543.30	21.73	78.31	7.67	11.04	1.17	303.87	60.77
	H. S.	4,568.48	219.29	2,231.20	87.02	207.60	55.22	56.83	11.99	8.99	2.33	375.85	75.17
	N. S.	4,923.60	216.64	844.64	106.42	361.89	47.41	94.71	12.12	14.54	2.12	384.71	76.94
	M. T.	5,110.56	255.53	1,199.36	67.16	156.76	33.08	28.44	7.59	5.40	1.47	364.83	72.97
	Mean \pm S.D.	4,337.06 1,427.22	210.15 26.50	1,510.33 696.71	88.96 15.70	273.80 150.91	37.99 15.74	59.77 29.23	8.20 3.83	9.61 3.66	1.75 0.84	347.19 32.85	69.44 6.57
PIPC 2 g	T. O.	9,450.90	756.07	6,175.60	401.41	3,384.40	260.60	413.57	55.83	74.37	13.76	1,487.67	74.38
	M. A.	12,011.60	768.74	10,193.90	428.14	2,059.04	148.25	320.30	76.87	48.53	17.42	1,439.42	71.97
	T. S.	25,337.40	785.46	15,193.50	349.45	2,788.80	211.95	310.23	43.43	25.32	4.05	1,395.94	69.72
	H. S.	19,197.80	863.90	13,653.40	409.60	2,998.25	278.84	526.05	73.12	77.89	22.90	1,648.36	82.42
	N. S.	16,427.10	870.63	11,173.12	469.27	2,556.20	270.96	682.67	86.70	159.34	21.83	1,719.39	85.97
	M. T.	20,903.10	648.00	16,028.40	352.62	5,651.40	231.71	727.55	66.21	148.73	19.63	1,318.17	65.91
	Mean \pm S.D.	17,221.32 5,856.35	782.13 81.71	12,869.65 3,660.61	401.75 45.75	3,239.68 1,261.74	233.72 48.84	496.73 179.74	67.03 15.52	89.03 53.94	16.60 6.96	1,501.23 153.74	75.06 7.69

Table 11-1 Pharmacokinetic parameters of MK-0787/MK-0791 and PIPC
Healthy volunteers, cross over (N = 6)

Drug	Case	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	$t_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	Vd (l)	Ciplasma (ml/min.)	Cirenal (ml/min.)	AUC (hr· μ g/ml)	Urinary	
										Recovery (mg)	Rate (%)
MK-0787	T. O.	7.793	0.774	0.089	0.895	18.93	190.9	122.4	43.6460	317.996	63.6
	M. A.	4.500	0.752	0.154	0.921	20.39	213.5	143.8	39.0398	335.885	67.2
	T. S.	4.807	0.867	0.144	0.799	14.88	172.7	105.2	48.2667	303.878	60.8
	H. S.	—	0.892	—	0.777	—	171.4	128.8	48.6195	375.845	75.2
	N. S.	1.984	0.750	0.349	0.924	16.55	179.3	138.6	46.4860	384.717	76.9
	M. T.	4.502	0.760	0.151	0.912	17.31	182.2	133.9	45.7298	364.830	73.0
MK-0787	Mean ± S.D.	4.171 2.063	0.799 0.063	0.178 0.039	0.871 0.066	17.61 2.13	185.0 15.6	128.8 13.7	45.2980 3.5591	347.192 32.853	69.4 6.6
	Probenecid + MK-0787	T. O.	3.073	0.687	0.226	1.008	21.01	212.7	165.0	39.1764	388.933
M. A.		5.093	0.731	0.136	0.948	22.66	232.5	177.9	35.8399	377.967	75.6
T. S.		2.811	0.699	0.247	0.992	17.51	186.9	115.8	41.5790	309.533	61.9
H. S.		7.694	0.746	0.090	0.929	20.96	211.5	109.3	39.4059	256.906	51.4
N. S.		4.696	0.667	0.148	1.040	20.68	199.2	129.1	41.8277	322.305	64.5
M. T.		11.274	0.673	0.061	1.030	19.63	180.9	123.4	46.0559	338.747	67.7
MK-0787	Mean ± S.D.	5.774 3.214	0.700 0.032	0.151 0.073	0.991 0.044	20.41 1.72	204.0 18.9	136.9 28.2	41.1475 3.7794	332.398 48.243	66.5 9.6

Table 11-2 Pharmacokinetic parameters of MK-0787/MK-0791 and PIP
Healthy volunteers, cross over (N = 6)

Drug	Case	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	$t_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	Vd (l)	Ciplasma (ml/min.)	Crenal (ml/min.)	AUC (hr· μ g/ml)	Urinary		
										Recovery (mg)	Rate (%)	
MK-0791	T.O.	1.672	0.529	0.414	1.311	21.57	178.8	73.3	46.6104	189.573	37.9	
	M.A.	2.406	0.795	0.288	0.871	19.16	247.3	222.0	33.6932	442.963	88.6	
	T.S.	—	1.346	—	0.515	—	—	286.6	29.0770	274.181	54.8	
	H.S.	1.522	1.091	0.455	0.635	16.24	—	266.0	31.3310	296.098	59.2	
	N.S.	—	1.574	—	0.440	—	—	317.9	26.2112	307.060	61.4	
	M.T.	—	1.558	—	0.445	—	—	238.6	34.9238	291.197	58.2	
	Mean ± S.D.	1.867 0.473	1.149 0.424	0.386 0.087	0.703 0.339	18.99 2.67	255.9 47.4	155.4 50.3	33.6411 7.0883	300.179 81.782	60.0 16.4	
	Probenecid + MK-0791	T.O.	4.121	0.502	0.168	1.380	12.16	87.0	37.3	95.7630	212.471	42.5
M.A.		7.420	0.473	0.093	1.464	21.03	142.1	57.1	58.6451	190.406	38.1	
T.S.		4.675	0.550	0.148	1.259	13.25	106.6	62.6	78.1557	289.231	57.8	
H.S.		3.956	0.570	0.175	1.216	19.48	—	163.1	73.0	51.0898	216.527	43.3
N.S.		2.765	0.464	0.251	1.494	17.69	—	124.9	87.8	66.6989	337.004	67.4
M.T.		—	0.451	—	1.538	—	—	95.6	54.0	87.2000	275.800	55.2
	Mean ± S.D.	4.587 1.730	0.502 0.049	0.167 0.057	1.392 0.131	16.72 3.87	119.9 29.1	62.0 17.2	72.9254 17.1591	253.573 56.175	50.7 11.2	

Table 11-3 Pharmacokinetic parameters of MK-0787/MK-0791 and PIPC
Healthy volunteers, cross over (N = 6)

Drug	Case	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	$t_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	Vd (l)	Ciplasma (ml/min.)	Clrenal (ml/min.)	AUC (hr· μ g/ml)	Urinary	
										Recovery (mg)	Rate (%)
PIPC	T. O.	6.649	0.927	0.104	0.748	30.92	377.8	275.4	88.2378	1,487.675	74.4
	M. A.	6.068	0.854	0.114	0.811	34.03	396.8	276.3	84.0013	1,439.431	72.0
	T. S.	7.159	1.018	0.097	0.681	24.49	318.1	218.2	104.7771	1,395.941	69.8
	H. S.	4.284	0.847	0.162	0.818	29.41	356.2	284.5	93.5915	1,648.361	82.4
	N. S.	5.641	0.884	0.123	0.784	25.36	295.7	246.2	112.7456	1,719.393	86.0
	M. T.	3.798	0.844	0.182	0.821	23.23	274.1	175.3	121.6062	1,318.167	65.9
	Mean ± S.D.	5.600 1.321	0.896 0.068	0.130 0.034	0.777 0.055	27.91 4.22	336.4 48.2	246.0 42.5	100.8266 14.7199	1,501.495 153.521	75.1 7.7

心が認められた。両症例ともに本剤使用終了後まもなく正常に復した。また MK-0787/MK-0791 使用前後での臨床検査値には、本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった (Table 13)。

IV. 考 案

MK-0787 は *Streptomyces cattleya* より産生される thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体であり, carba-penem 系抗生剤に属する新しい β -lactam 剤である。本剤は *S. faecalis* を含むグラム陽性菌および *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌 spectrum を有し, β -lactamase に安定であるが, 主として腎臓の近位尿管細胞内の brush border に存在する DHP-I により加水分解を受けて不活化されるという欠点を有していた。そこで DHP-I 阻害剤の MK-0791 が開発され, これを MK-0787 と 1:1 の割合で配合することにより, MK-0787 の欠点が解消されることが確認された²⁾。

今回, われわれは MK-0787/MK-0791 について若干の基礎的, 臨床的検討を行った。

1. 抗菌力

MK-0787 は従来の penicillin 剤や cephem 剤と交叉耐性を示さないのが特徴とされている^{3),4),5)}。

CEZ 耐性菌に対する MK-0787 の抗菌力を測定したわれわれの成績でも, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* はいずれも MK-0787 の 0.39 μ g/ml, またはそれ以下で発育阻止され, 本剤は比較薬剤の CMZ, CTM, CPZ, CTX, LMOX などより極めてすぐれた抗菌力を示すことが確認された。*P. mirabilis* に対しても本剤の MIC は $\leq 0.39 \sim 1.56 \mu$ g/ml にあり, LMOX よりやや劣ったものの, CTX を除く他剤より小さな MIC 分布を示した。

以上のごとく, CEZ 耐性の *S. aureus* にも MK-0787 はグラム陰性桿菌に対すると同様にすぐれた抗菌力を発揮することから, 本剤はグラム陽性菌, 陰性菌に幅広く臨床使用しうる価値ある薬剤と推察される。

2. 吸収・排泄

MK-0787 は DHP-I により不活化されるために尿中排泄は少ない。また家兎を用いた実験的検討では, 本剤の腎毒性は cephaloridine に匹敵するという¹⁾。DHP-I 阻害剤の MK-0791 を MK-0787 と併用すると, MK-0787 の尿中回収率を増加させると同時に近位尿管壊死も招来しないことが確認されている。MK-0787 と MK-0791 は, 両剤の配合比が 1:1 のときに最適であり, わが国でも 1:1 の配合比で基礎的および臨床的検討が実施された⁶⁾。

健康成人男子志願者を対象に MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を 30 分間で点滴静注したときの血漿中

Table 12 Clinical results with MK-0787/MK-0791

No.	Case	Age/Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	MK-0787/MK-0791		Response		Side effects	Remarks
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical	Bacteriological		
1	T.K.	22/F	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	500/500 × 2 D.I.	7	Good	Eradicated	—	CEZ ineffective
2	K.O.	68/M	Pneumonia	NF	500/500 × 2 D.I.	4	Poor	Inevaluable	—	
3	H.K.	38/M	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	500/500 × 2 D.I.	10	Good	Eradicated	—	
4	Y.S.	52/M	Pulmonary abscess	NF	500 × 500 × 2 D.I.	20	Good	Inevaluable	—	VSD
5	Y.A.	72/F	Chronic bronchitis	—	500/500 × 2 D.I.	12	Good	Inevaluable	nausea	
6	H.Y.	75/M	Cholecystitis	<i>Enterobacter</i> spp.	500/500 × 2 D.I.	15	Inevaluable	Decreased	—	CVD
7	S.K.	64/M	Cholecystitis	<i>Enterobacter</i> spp.	1,000/1,000 × 2 D.I.	18	Good	Inevaluable	—	Cholelithiasis
8	Z.K.	72/M	UTI	<i>E. coli</i>	250/250 × 2 D.I.	8	Excellent	Eradicated	—	Gastric cancer CVD
9	S.T.	82/M	UTI	<i>E. cloacae</i>	500/500 × 2 D.I.	5	Good	Inevaluable	fever	CVD Indwelling catheter

Table 13 Laboratory findings before and after MK-0787/MK-0791 administration

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PI ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (BLU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	T.K. B	444	11.4	34.3	31.6	13	7	4.7*	8.2	0.5
	A	441	11.1	33.9	37.6	20	18	5.1*	9.0	0.7
2	K.O. B	429	12.7	37.1	41.8	22	16	1.8	17.0	1.2
	A	365	10.5	31.5	70.4	16	21	1.9	9.0	0.9
3	H.K. B	466	13.6	41.3	45.9	36	73	12.0*	9.9	0.9
	A	500	14.6	43.7		18	38	8.8*	13.9	0.8
4	Y.S. B	398	12.3	36.3	26.1	20	42	1.9	11.0	0.8
	A	457	14.2	41.0	17.5	21	28	1.1	15.0	1.0
5	Y.A. B	316	9.2	27.9	21.8	11	7	6.1*	11.6	0.9
	A	319	9.7	28.1	19.8	11	6	6.9*	15.9	0.9
6	H.Y. B	511	15.2	44.1	19.5	20	20	2.4	18.0	1.1
	A									
7	S.K. B	525	18.8	58.5	17.1	382	216	4.6	14.0	0.8
	A	540	16.4	50.1	31.3	24	25	2.6	19.0	1.1
8	Z.K. B	260	6.9	20.8	40.3	25	21		22.0	1.7
	A	272	7.6	22.8	34.9	34	18		25.0	1.8
9	S.T. B	447	14.8	44.6	12.7	131	102	2.9	15.0	0.8
	A	320	10.9	31.9	10.2	41	22		7.0	0.5

*: ALP: U/dl

濃度は、点滴終了時に MK-0787 で 35.6 $\mu\text{g/ml}$, MK-0791 で 31.7 $\mu\text{g/ml}$ の最高値をとったのち、前者で 0.9 時間、後で 0.7 時間の β 相での血中半減期 [$t_{1/2}(\beta)$] をもって、両剤類似の推移をとりながら血中から消退した。

DRUSANO⁷⁾ らは、MK-0787/MK-0791 1000 mg/1000 mg を 30 分間で点滴静注した際の血漿中濃度を測定した結果、点滴終了時の最高濃度は MK-0787 で 52.1 $\mu\text{g/ml}$, MK-0791 で 65.0 $\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2}(\beta)$ は前者で 0.9 時間、後で 0.8 時間と、血漿中濃度において使用量に応じた高値をとったものの、 $t_{1/2}(\beta)$ はわれわれの結果とほぼ等しい成績を報告している。

尿中への排泄は、われわれの検討では点滴開始後 8 時間までに MK-0787 で 69.4%, MK-0791 で 60.0% が回収された。また MK-0787 の尿中濃度は、6~8 時間尿の最低値でも 5.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、これは多くの尿路感染の原因菌に対する MIC₉₀ の 2.5~40 倍に相当する⁸⁾。

MK-0787 は probenecid との併用により僅かながらも $t_{1/2}(\beta)$ は延長し、血漿中濃度曲線下面積 (AUC) も増大することから、本剤は腎排泄のうちの約 20% が尿細管分泌であろうと考えられている²⁾。われわれは

MK-0787/MK-0791 に probenecid を併用したところ、MK-0787 の血漿中濃度は probenecid 非併用時のそれと有意差は認められなかった。この事実は、今回の検討が MK-0787 単独ではなく、MK-0787/MK-0791 として用いたために、MK-0791 の probenecid 様効果によって MK-0787 は糸球体濾過のみの腎排泄様式をとったものと推察される。一方、MK-0791 の血漿中濃度は、probenecid 併用により有意に高値を示し、 $t_{1/2}(\beta)$ の延長、AUC の増大が認められた。なお、この際の MK-0791 と probenecid の相互作用については、今後さらに検討の要があろう。

MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を 30 分間で点滴静注した際の MK-0787 の血漿中濃度を PIPC 2 g, 30 分点滴静注時のそれと cross over 法により検討したところ、点滴終了時の値は MK-0787 で 35.6 $\mu\text{g/ml}$, PIPC で 98.3 $\mu\text{g/ml}$ と、使用量に応じた最高値をとったのち、MK-0787 は PIPC の $t_{1/2}(\beta)$ (0.8 時間) よりやや長い 0.9 時間をもって血中から消退した。この際の 8 時間尿中回収率も MK-0787 では 69.4% と PIPC の 75.1% に比してやや低率であり、両剤の腎 clearance に応じた尿中排泄動態を示した。

3. 臨床成績

内科系諸感染症9例に MK-0787/MK-0791 を使用し、臨床効果判定可能な8例中7例に著効ないし有効の結果をえた。また本剤使用前後で細菌学的検討がなされた呼吸器感染症の *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, 尿路感染症の *E. coli* は除菌され、胆道感染症の *Enterobacter* 属は減少にとどまった。

以上のごとく、MK-0787/MK-0791 はグラム陽性および陰性菌に対して臨床的、細菌学的に期待どおりの成果を挙げえたことは、抗菌 spectrum および抗菌力からみて当然のことといえる。

WINSTON ら⁸⁾は *P. aeruginosa* を含む諸菌種による感染症 38 例に MK-0787/MK-0791 を臨床使用し、34 例(89%) に治癒ないし改善を認め、複数菌感染にも本剤だけで治療が可能であると結論している。この点は、わが国における新薬シンポジウム⁹⁾でもグラム陽性菌感染、グラム陰性菌感染にそれぞれ 79%, 77%, 複数菌感染に 72% の臨床効果がえられていることから明らかであろう。しかし、その一方で WINSTON ら⁸⁾は *P. aeruginosa* 感染において、本剤耐性菌が出現したことから、とくに重症の *P. aeruginosa* 感染には aminoglycoside 剤との併用を推奨している。

今回の検討では、副作用として発熱および悪心が各1例にみられた。

悪心をきたした1例は、MK-0787 として 500 mg を添付溶解液 100 ml に溶解して 60 分間で点滴静注したところ、10 日目に発現したもので、処置を講ずることなく継続使用が可能であった 72 歳、女性の症例である。悪心、嘔吐などの消化器症状は使用量、注入速度に関連があるとの報告⁹⁾がみられるが、本例の場合はこれとは関係なく、使用量、注入速度以外の催吐因子も考慮する必要があろう。

いずれにせよ本剤が carbapenem 系抗生剤に属する

最初の薬剤であることから、 β -lactam 剤に共通の副作用はもとより、他の adverse reaction についても、今後十分な監視が望まれる。

文 献

- 1) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12(Suppl. D): 1~35, 1983
- 2) NORRBY, S. R.; et al: Urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) as affected by coadministration of *N*-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 300~307, 1983
- 3) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAH: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 4) MUJTJENA, H. L. & J. R. REPE: Comparative activities of 13 β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 925~934, 1982
- 5) ACAR, J. F.; F. W. GOLDSTEIN, M. D. KITZIS & L. GUTMANN: Activity of imipenem on aerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 37~45, 1983
- 6) 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
- 7) DRUSANO, G. L.; H. C. STANDIFORD, C. BUSTAMANTE, A. FORREST, G. RIVERA, J. LESLIE, B. TATEM, D. DELAPORTAS, R. R. MACGREGOR & S. C. SCHIMPF: Multiple-dose pharmacokinetics of imipenem-cilastatin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26: 715~721, 1984
- 8) WINSTON, D. J.; M. A. MCGRATTAN & R. W. BUSUTTIL: Imipenem therapy of *Pseudomonas aeruginosa* and other serious bacterial infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26: 673~677, 1984

CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJO
MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA, KUMIKO NAGUMO and TADASHI MIYAHARA
The Second Department of Internal medicine, Jikei University School of Medicine

FUMIO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine,

Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

YASUSHI UEDA

Jikei University School of Medicine

The antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical effects of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) a carbapenem antibiotic, were studied and the following results were obtained :

1. Antibacterial activity

MIC_s of MK-0787 against CEZ-resistant bacteria, *S. aureus*, *E. coli*, and *K. pneumoniae*, were 0.39 µg/ml or less, and its antibacterial activity was much superior to that of comparative drugs ; CMX, CTM, CPZ, CTX and LMOX. The MIC of this drug against *P. mirabilis* ranged from ≤0.39 to 1.56 µg/ml, with antibacterial activity a little inferior to that of LMOX, similar to that of CTX and superior to that of CMZ, CTM, CPZ.

2. Pharmacokinetics

When MK-0787/MK-0791 was administered to healthy adult male volunteers by a 30-minute intravenous drip infusion in a dose of 500 mg/500 mg, the mean maximum plasma concentration at the end of the infusion was 35.6 µg/ml for MK-0787 and 31.7 µg/ml for MK-0791. The mean β-phase half life was 0.9 hour and 0.7 hour, respectively, and the two compounds had similar disappearance curves. The mean urinary recovery up to 8 hours was 69.4% for MK-0787 and 60.0% for MK-0791.

When 2 g of PIPC was administered by a 30-minute intravenous infusion, the maximum plasma level was 98.3 µg/ml at the end of the infusion, the β-phase half life was 0.8 hour and the urinary recovery up to 8 hours was 75.1%.

The influence of probenecid on plasma and urinary levels of MK-0787/MK-0791 was examined. The following significant results were observed with MK-0791 : increased plasma concentration, prolonged β-phase half life, increased AUC and decreased urinary recovery rate.

3. Clinical effects

MK-0787/MK-0791 was administered to 5 patients with respiratory tract infections, 2 with biliary tract infections and 2 with urinary tract infections. Out of 8 patients who were judged to be evaluable, clinical results were excellent in 1, good in 6 and poor in 1.

Either fever or nausea was observed in 2 patients as adverse effects, however, no abnormality in laboratory findings was observed.