

## Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的・臨床的検討

小山 優・飯島 福生・秋吉 龍二

川口 義明・渡辺健太郎・中川 圭一

東京共済病院内科

横沢 光博・小野 一徳・山口 景子・高橋久美子

同院微生物検査室

米国メルク社研究所において開発された新規のカルバペネム系抗生物質である imipenem (MK-0787) につき臨床分離の各種細菌に対する感受性と、本剤点滴静注時の血中濃度、および尿中排泄について検討した。更に臨床検討については MK-0787 の尿中回収率、および安全性を高めるために開発された選択的 renal dipeptidase 阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) を配合した MK-0787/MK-0791 の 1:1 配合剤にて行った。

臨床由来の *S. aureus* 28 株, *S. faecalis* 31 株, *H. influenzae* 50 株, *E. coli*, *P. vulgaris* 各 27 株, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* の各 26 株, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* の各 25 株について MK-0787 の抗菌力を LMOX, CMX, CPZ のそれと, *S. faecalis* については PCG を, *P. aeruginosa* については CFS を追加し比較検討した。*S. aureus*, *S. faecalis* に対して本剤は、他のセフェム剤よりも圧倒的に優れた抗菌力を示し、*S. faecalis* では PCG よりも 1 管程優れていた。*H. influenzae*, *E. coli* では、他のセフェム剤より若干弱い傾向にあるが、*K. pneumoniae* を含め大体同様の抗菌力を示した。*E. cloacae*, *S. marcescens* では、他のセフェム剤よりもやや強い抗菌力を示し、*P. mirabilis*, *P. vulgaris* では CPZ と同様の抗菌力であった。*P. aeruginosa* では、他のセフェム剤よりもはるかに優れ、CFS より 1~2 管優れた抗菌力を示した。

当院の入院患者 2 例を対象とし MK-0787 250 mg, 500 mg の点滴静注時の血中濃度および尿中排泄について検討した。血中濃度のピークは 250 mg, 500 mg とともに点滴終了時の 30 分で 250 mg が 39.2  $\mu\text{g/ml}$ , 500 mg が 76.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、 $t_{1/2}$  は 1.67 hr, 2.52 hr, であった。尿中濃度では、250 mg は 0-4 時間で 279  $\mu\text{g/ml}$ , 500 mg 投与例は 1-2 時間の 1866  $\mu\text{g/ml}$  の最高濃度であり、尿中回収率は 6 時間までに 20.6%, 20.8% という結果であった。

臨床治験例は 17 例で、肺炎 6 例、肺癌の二次感染 1 例、尿路感染症 6 例、敗血症 3 例、SBE 1 例である。本剤の 1 日投与量は主として 250 mg/250 mg, あるいは 500 mg/500 mg を 2 回で、投与期間は 6 日から 35 日間であった。7 例の RTI で効果判定の対象となった 6 例中、著効 1, 有効 4, やや有効 1 という結果であり、6 例の尿路感染では、著効 1, 有効 5 と全例に効果がみられ、細菌学的にも *E. coli*, *Enterococcus* sp., *K. pneumoniae* などすべてに除菌効果が得られた。敗血症の 3 例では、血中の *P. cepacia*, *K. pneumoniae* の消失の得られた 2 例は有効、および著効であった。もう 1 例は本剤使用中に *S. epidermidis* が出現、発熱も持続し無効であった。各種の抗生剤に無効であった SBE に対し、本剤はすみやかに効果がみられ 1 日 1.5 g/1.5 g の 35 日間投与にて再燃をみることはなかった。以上 17 例中効果判定対象は 16 例であり、これらの症例に対して著効 4 例、有効 10 例、やや有効 1, 無効 1 と非常に良好な臨床成績であった。

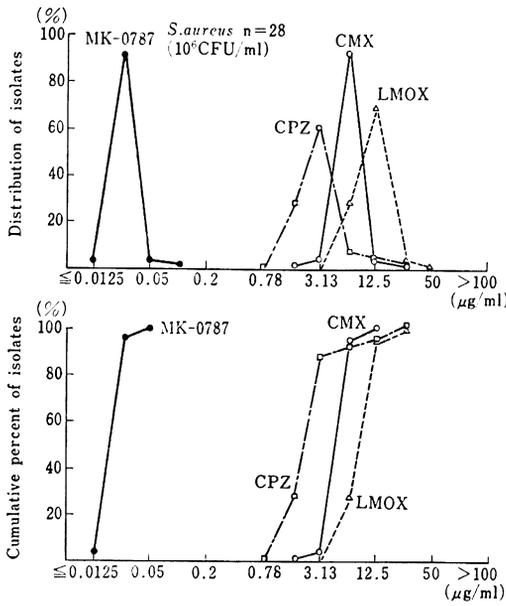
臨床的な副作用は、軽症下痢が 1 例に、臨床検査値の変動では GOT, GPT, Al-P 等の軽度上昇が 3 例に認められた。

以上の成績より、本剤は難治感染症を含む重症感染症に、比較的安全に使用出来、しかも充分にその効果を期待出来ると考えられた。

Imipenem (MK-0787) は、米国メルク社研究所において開発された新規のカルバペネム系抗生物質であり、その特徴は、グラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に

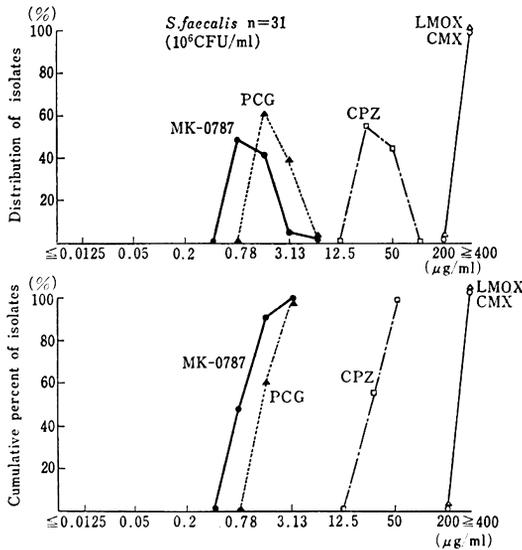
対し、強い抗菌力を示す。特に GM 耐性を含む *P. aeruginosa*, *S. faecalis* などにも強い抗菌力を示し、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定であり、各種細菌に対しての抗菌

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates



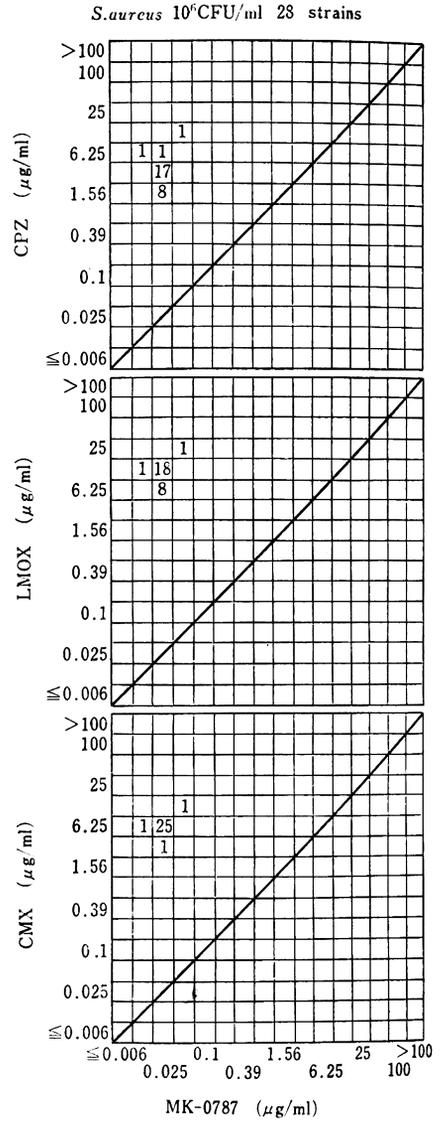
Drugs	MIC	≤0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
MK-0787		1	26	1													28
LMOX											8	19	1				28
CMX										1	26	1					28
CPZ								8	17	2	1						28

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



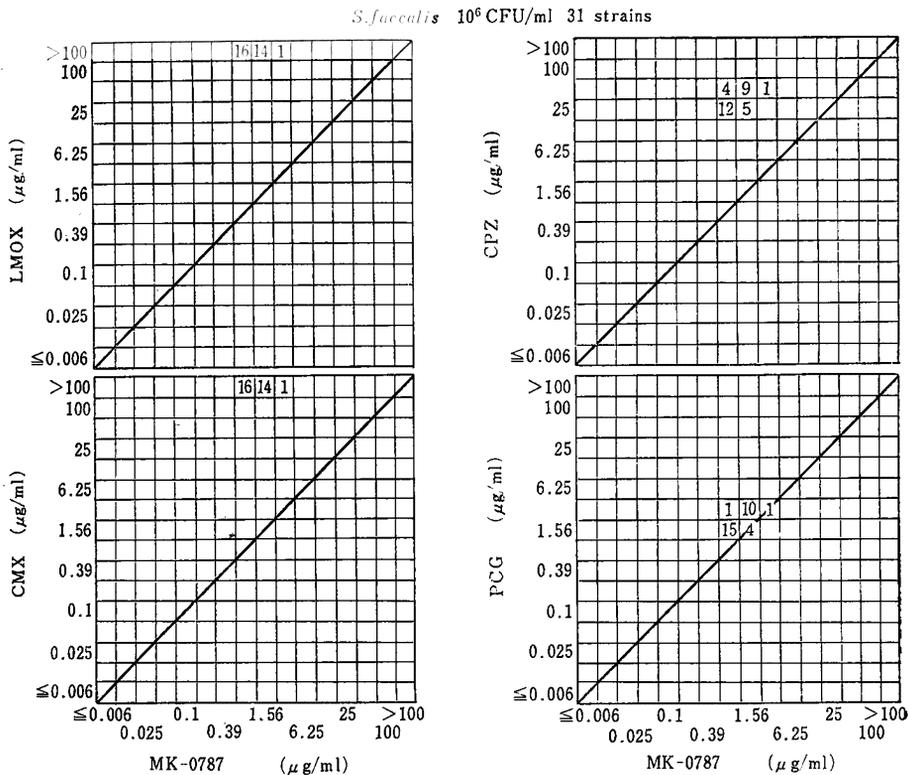
Drugs	MIC	≤0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥400	Total
MK-0787								16	14	1								31
LMOX																		31
CMX																		31
CPZ												17	14					31
PCG								19	12									31

Fig. 2 Correlogram between MK-0787 and CPZ, LMOX CMX



力は殺菌的である。反面、腎尿管上皮の renal dipeptidase で分解され、動物実験で CER より弱い腎毒性を認めた。このため新しくメルク社において開発された renal dipeptidase の選択的、可逆的な阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) を MK-0787 と 1対1 で配合し、MK-0787 の尿中回収率を高くし、腎毒性を軽減して、その安全性を高めることに成功した<sup>1)</sup>。われわれはこの MK-0787 に若干の基礎的検討を加え、配合剤である MK-0787/MK-0791 を 17 例の呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症、SBE に使用したので、それらの成績について報告する。

Fig. 4 Correllogram between MK-0787 and LMOX, CPZ, CMX, PCG



## I. 抗 菌 力

### 1) 測定方法

われわれの病院で臨床材料から分離した各種細菌に対する MK-0787 の MIC を日本化学療法学会標準法に従い測定した<sup>2)</sup>。接種菌量は、over night culture の 100 倍希釈液を用いた。

### 2) 実験成績

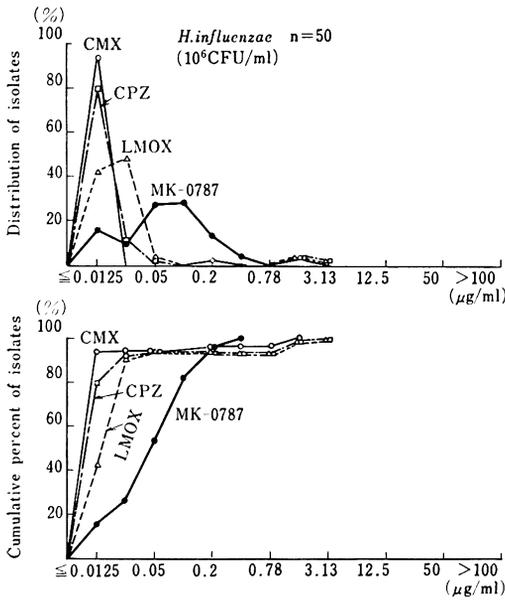
臨床材料より分離した *S. aureus* 28 株, *S. faecalis* 31 株, *H. influenzae* 50 株, *E. coli*, *P. vulgaris* 各 27 株, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* の各 26 株, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* の各 25 株について MK-0787 の MIC を LMOX, CMX, CPZ のそれと, *S. faecalis* については PCG を, *P. aeruginosa* については CFS を追加し比較した。

*S. aureus* においては Fig. 1, 2 に示すように MK-0787 の MIC は殆んどどの株が 0.025  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にあり強い抗菌活性を示し, 他のセフェム剤よりはるかに優れた MIC であった。*S. faecalis* においては, 比較薬剤に PCG を加えて検討した。Fig. 3, 4 に示すように MK-0787 の MIC は 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  がピークで, 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で全株発育阻止され, 他の3剤のセフェム剤と比較して披

群の MIC を示し, PCG よりも 1 管程優れた成績であった。

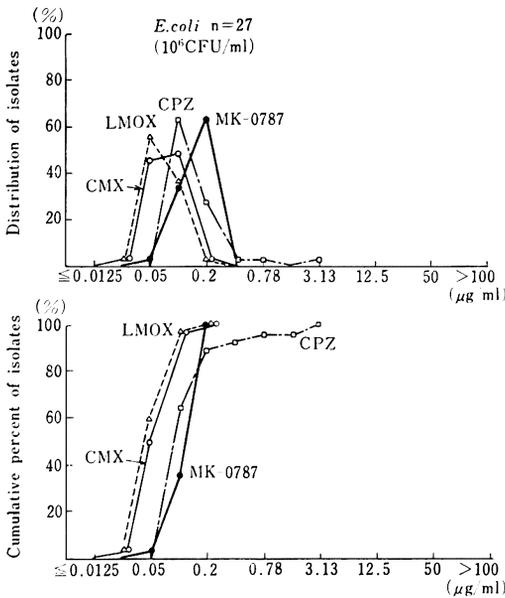
*H. influenzae* においては Fig. 5, 6 に示すように, MK-0787 の MIC ピークは 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にあり, 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  までですべての株が発育阻止されている。CMX, CPZ が優れていた。*E. coli* においては Fig. 7, 8 に示すように, MK-0787 の MIC は 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で全株発育阻止され, CPZ がやや弱いが, 他のセフェム剤と大体同様な成績を示した。*K. pneumoniae* においては, Fig. 9, 10 に示すように MK-0787 の MIC は 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  がピークで 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で全株が発育阻止され, 他のセフェム剤と大体同様な成績であった。*E. cloacae* においては Fig. 11, 12 に示すように MK-0787 の MIC ピークは 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にあり, 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で全株発育阻止されている。他のセフェム剤は, だたらと 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , あるいは 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上へと平坦な MIC 分布を示し, MK-0787 が一番優れていた。*S. marcescens* においては, Fig. 13, 14 に示すように MK-0787 の MIC はピークが 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にみられ 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で全株発育阻止され, 他のセフェム剤では, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  あるいは 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上へとだたらとした MIC 分布を示し,

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



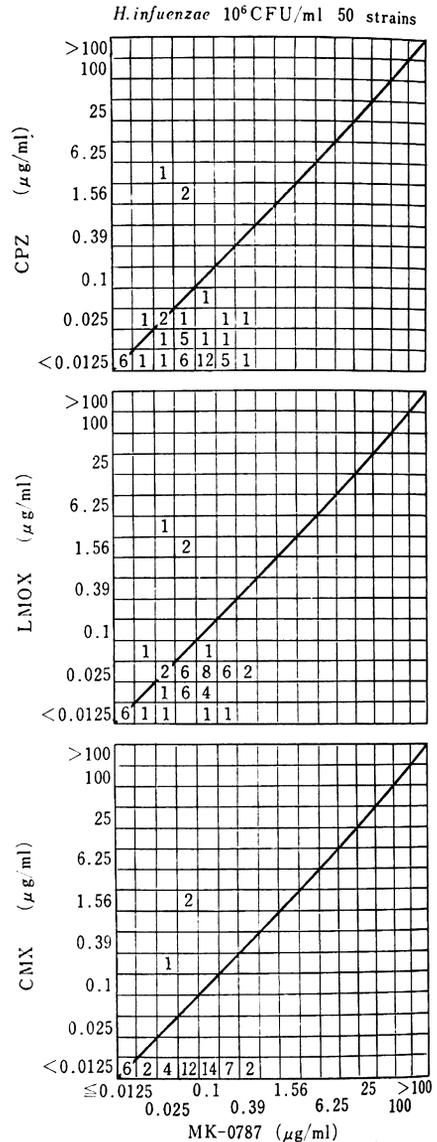
Drugs	MIC	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
MK 0787		8	5	14	14	7	2										50
LMOX		21	24	2					2	1							50
CMX		47			1				2								50
CPZ		40	6	1					2	1							50

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates



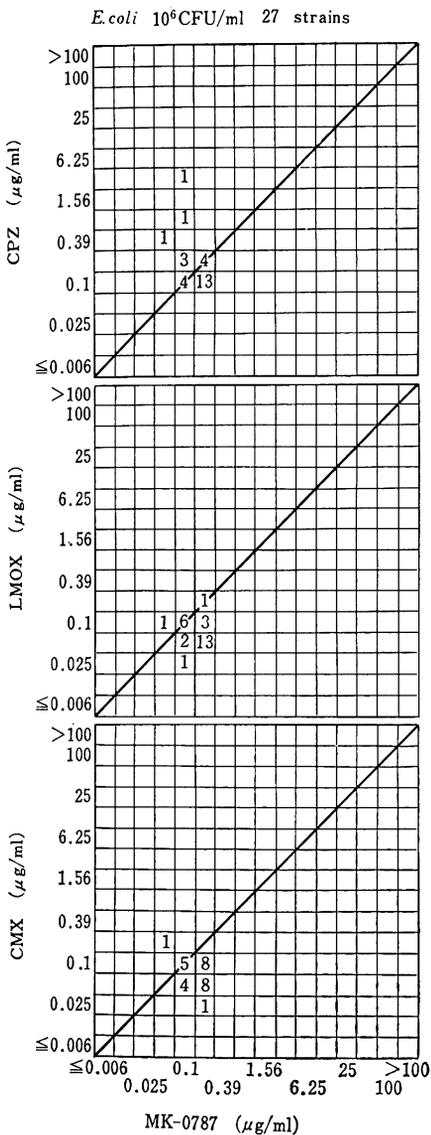
Drugs	MIC	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
MK 0787			1	9	17												27
LMOX			1	15	10	1											27
CMX			1	12	13	1											27
CPZ					17	7	1	1	1								27

Fig. 6 Correlogram between MK-0787 and CPZ, LMOX, CMX



MK-0787 が一番優れていた。P. mirabilis においては Fig. 15, 16 に示すように MK-0787 の MIC は、CPZ と大体同様の MIC を示し 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下で全株発育阻止されている。CMX, LMOX が優れていた。P. vulgaris においては、Fig. 17, 18 に示すように MK-0787 の MIC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  がピークで 0.2  $\mu\text{g/ml}$  から 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の分布であり CPZ に近い抗菌力を示し、LMOX, CMX よりも劣っていた。P. aeruginosa においては、比較薬剤に CFS を加えて検討した。MK-0787 の

Fig. 8 Correlogram between MK-0787 and CPZ, LMOX, CMX



MIC は Fig. 19, 20 に示すように 84% の株が 6.25 μg/ml 以下で発育阻止され、他のセフェム剤と比較して一番優れていた。

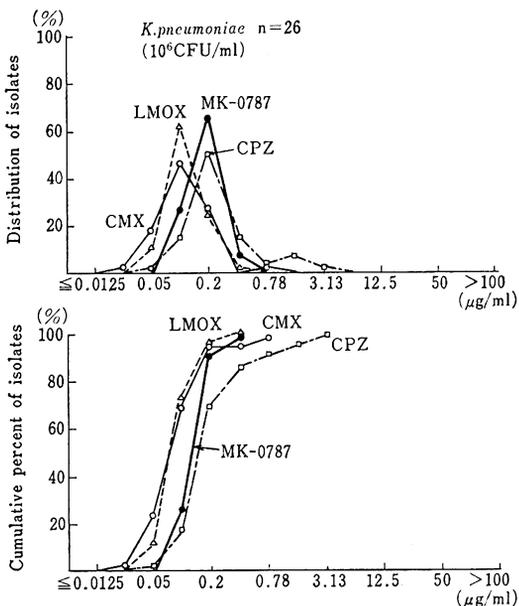
II. 吸収および排泄

1) MK-0787 濃度測定法

MK-0787 投与後の血漿中濃度、尿中排泄について測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 12432 を検定菌とする薄層平板ディスク法で、培地は Mueller-Hinton (MH) 寒天を用いた (Table 1)。

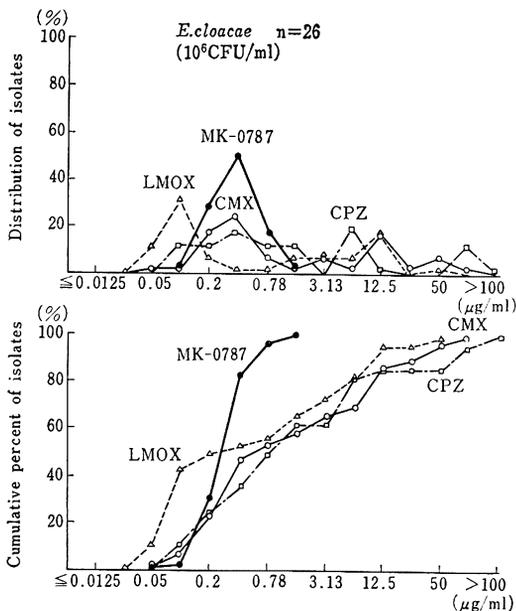
2) 実験成績

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates



Drugs	MIC ≤ 0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
MK-0787				7	17	2										26
LMOX		3	16	6	1											26
CMX	1	5	12	7	1											26
CPZ	1	4	13	4	1	2	1									26

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates



Drugs	MIC ≤ 0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
MK-0787				1	7	13	4	1								26
LMOX		3	8	2	1	1	2	2	2	4			1			26
CMX	1	1	4	6	2	1	2	1	4	1	2	1				26
CPZ		3	3	4	3	3			5	1				3	1	26

Fig. 10 Correlogram between MK-0787 and CPZ, LMOX, CMX

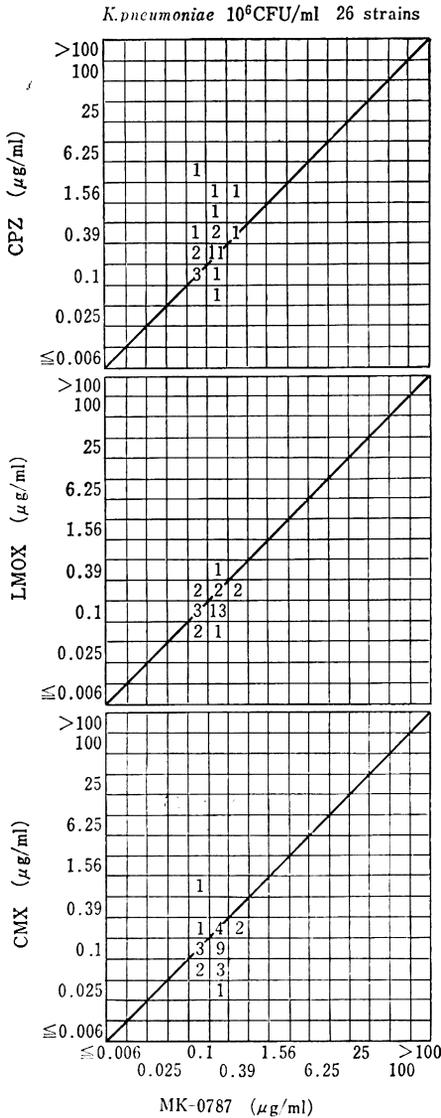
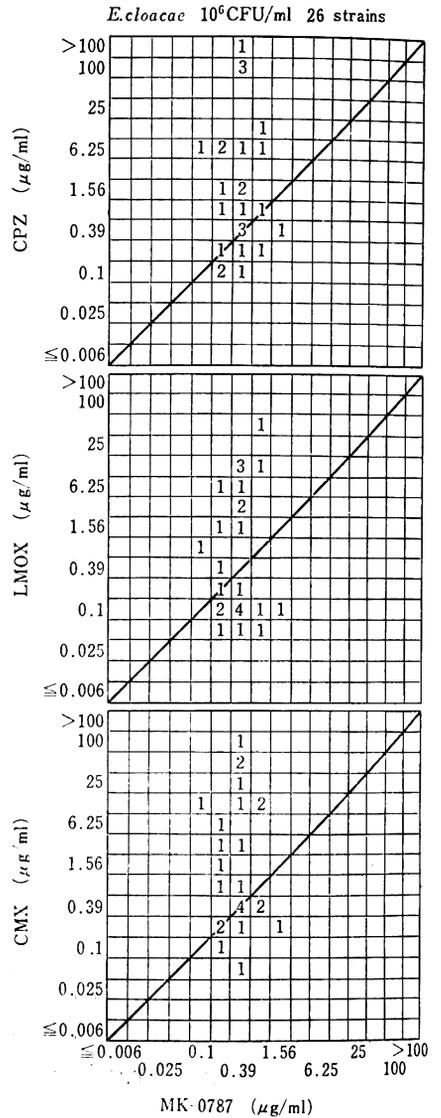


Fig. 12 Correlogram between MK-0787 and CPZ, LMOX, CMX



入院患者 2 例を対象として MK-0787 を 1 回投与し、血漿中濃度および尿中排泄について検討した。

症例 I は、肺気腫と陳旧性肺結核に肺炎を合併した 84 歳の男性である。症例の II は、脳梗塞でカテーテル留置例の 63 歳の女性である。症例 I には MK-0787 の 250 mg、症例の II には 500 mg の投与を行った (Table 1)。

投与方法は、症例 I、II とも 100 ml の生理食塩液で溶解した MK-0787 を 30 分で点滴静注した。

採血は点滴開始後 30 分、1、2、4、6 時間の 5 回行

い、検体は採血直後血漿に分離し、等量のバッファーを加え、ドライアイス、アセトン中にて凍結し濃度測定直前まで、ディープフリーザーにて保存した。

上記方法にて得られた血漿中濃度より、それぞれ two compartment open model を用いて作成した simulation curve は、Fig. 21 に示すように実測値と極めてよく一致していた。250 mg の点滴時の最高血中濃度は、点滴終了時の 30 分で 39.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、 $t_{1/2}$  は 1.67 hr、AUC は 57.3907  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$  であった。500 mg の点滴では、最高血中濃度は点滴終了時の 30 分で 76.2  $\mu\text{g/ml}$

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates

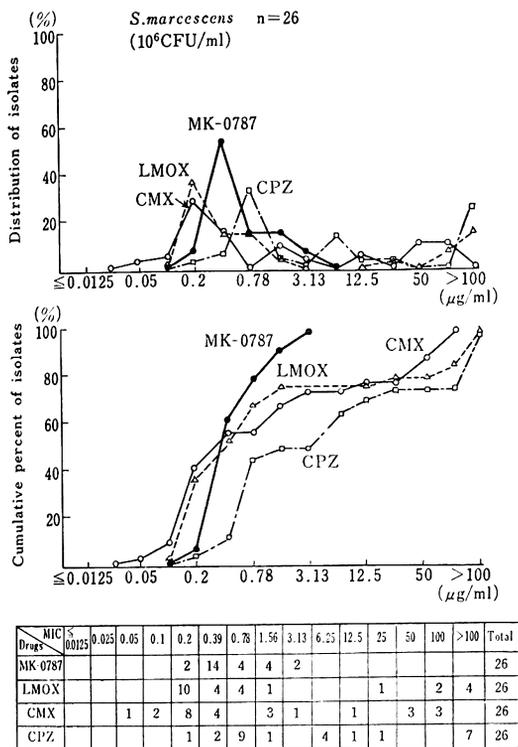


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates

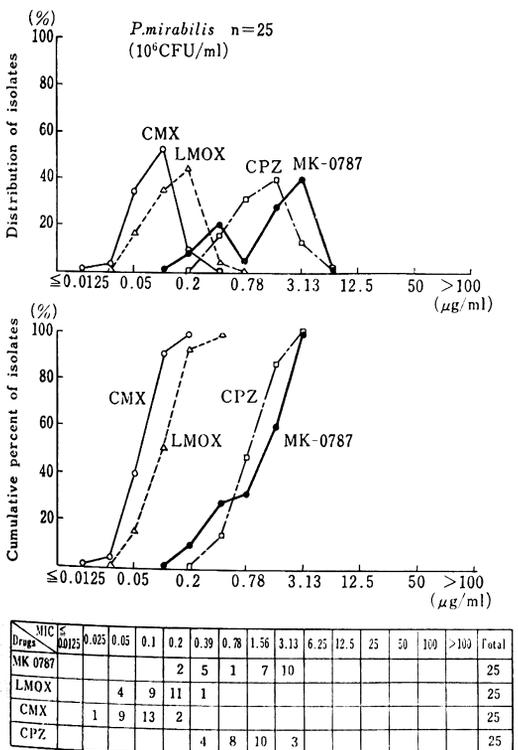
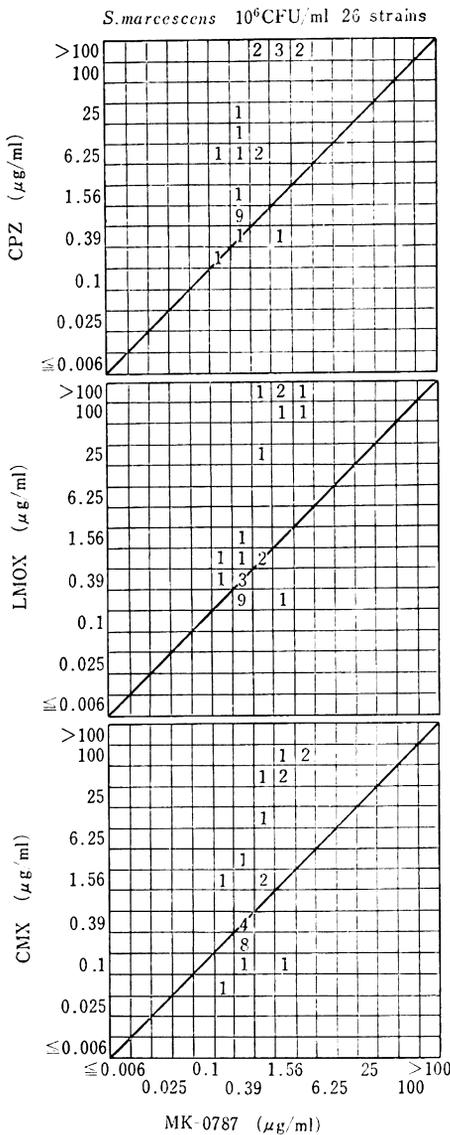


Fig. 14 Correlogram between MK-0787 and CPZ, LMOX, CMX



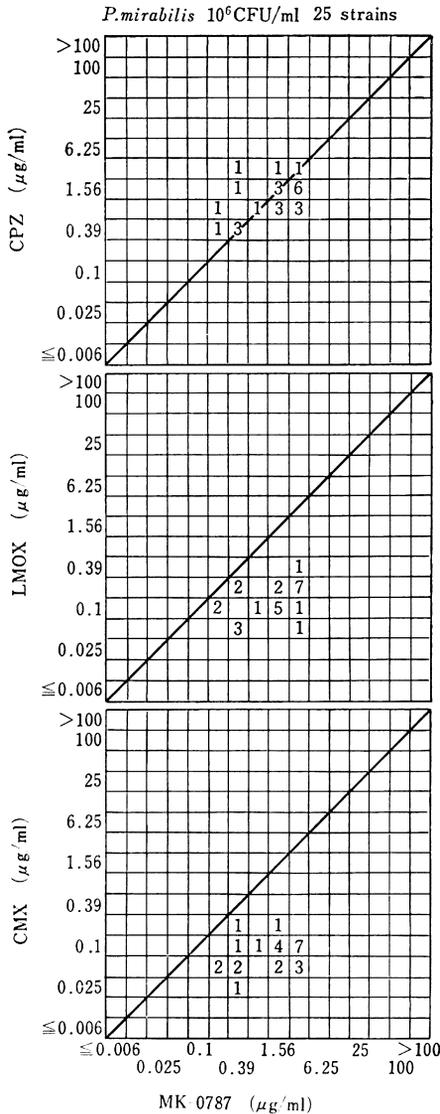
ml であり、 $t_{1/2}$  は 2.52 hr, AUC は 141.1350  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$  であった。

尿中濃度および回収率は Fig. 22 に示すように、症例の I では、点滴開始後 4 時間目まで排尿がなく、0~4 時間の濃度が 279  $\mu\text{g/ml}$  で、4 時間までの回収率は 20.6% であった。症例の II では、1~2 時間が最高濃度の 1866  $\mu\text{g/ml}$  で、6 時間までの回収率は 20.8% であった。

III. 臨床成績

臨床治験例は Table 2 に示すように 17 例であり、R

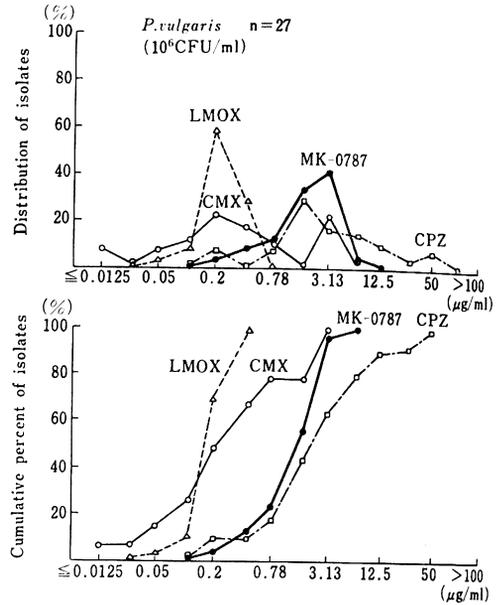
Fig. 16 Correlogram between MK-0787 and CPZ, LMOX, CMX



TI 7 例, UTI 6 例, 敗血症 3 例, SBE 1 例で, すべて当院入院患者である。これら症例に対しての MK-0787/MK-0791 の投与量は, MK-0787 量として, 主として 1 回 250 mg または 500 mg (以下 MK-0787 量として表示) の 1 日 2 回点滴で, 投与期間は 6~35 日間であり, 総投与量は 3~51.5 g であった。

肺炎 6 例に対して本剤投与により, 著効 1, 有効 3, やや有効 1 で, 残りの 1 例はマイコプラズマ肺炎であり, 臨床経過は非常に良好に改善されたが, 本剤の効果は判定不能とした。これら肺炎に対して, 本剤の投与量

Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates



Drugs	MIC	≤0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
MK-0787						1	2	3	9	11	1						27
LMOX			1	2	16	8											27
CMX		2	2	3	6	5	3		6								27
CPZ						2	2	8	5	4	3	1	2				27

は 1 日 1000 mg が 4 例, 500 mg が 2 例である。症例 3 は AZT vs CPZ の比較試験薬剤で治療を開始したが症状悪化し, 本剤に変更した。本剤投与にて 3 日で解熱し, 著効が得られた。症例 5 は臨床症状の改善がみられ胸 X-P で, 陰影の軽度消退がみられたが臨床検査値の改善がなく総合的にやや有効とした。他の例は本剤の投与により総じて臨床症状, 胸 X-P 検査所見ともすみやかに改善された。

症例 7 は, 肺癌に二次感染を起した症例である。左のほぼ全肺野に肺炎を起していたが, 本剤の 500 mg を 1 日 2 回の 14 日間で, 左肺野の陰影はかなり消失し, 自覚症状, 白血球数, CRP の改善もみられ有効であった。血沈, CRP の改善が不完全なのは原疾患によるものと思われる。

尿路感染症は 6 例である。これら尿路感染症はいずれも合併症を持ち, 脳血管障害が 4 例と対麻痺の神経因性膀胱の 1 例は, 留置カテーテルを使用している。残り 1 例は無菌性髄膜炎で入院, ステロイドにて加療中に腎盂腎炎を合併した。本剤の投与量は 250 mg の 1 日 2 回が 5 例, 500 mg の 1 日 2 回が 1 例であった。効果判定は, 投与 5 日または 7 日目の尿培養, 膿尿, 臨床症状を参考として行なった。本剤はこれら尿路感染症に著効 1, 有効 5 と全例に効果が得られた。尿培養にて分離検出され

Fig. 18 Correlogram between MK0787 and CPZ, LMOX, CMX

*P.vulgalis* 10<sup>6</sup>CFU/ml 27 strains

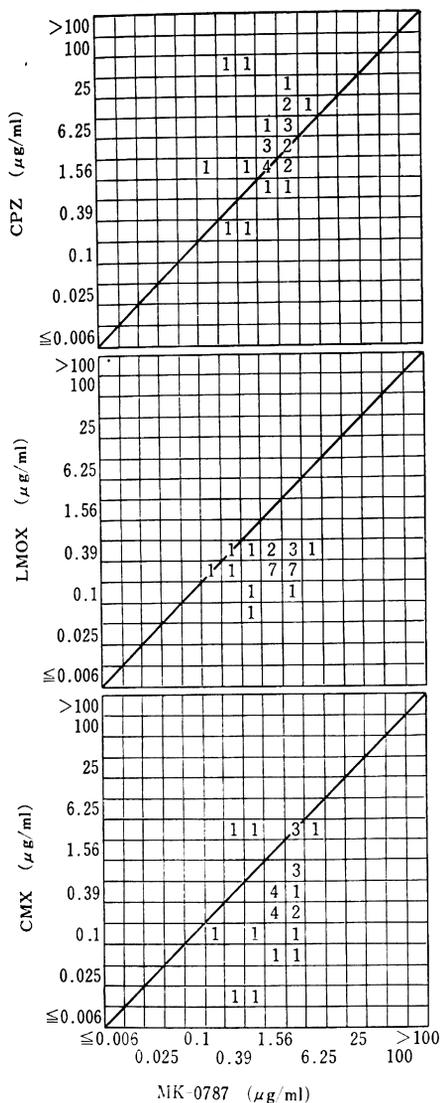
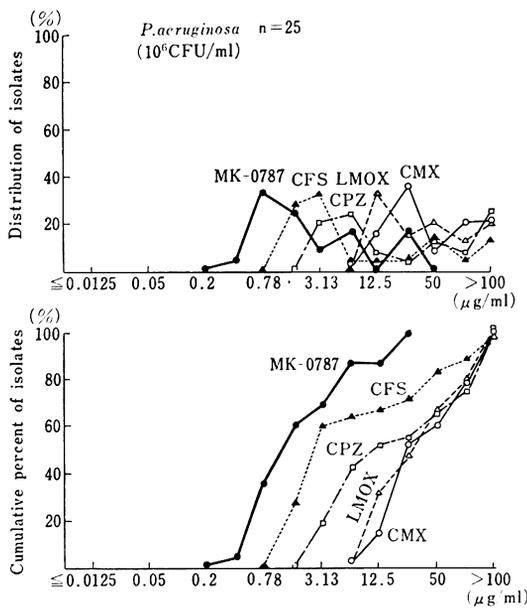


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates



Drugs	MIC	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
MK-0787						1	8	6	2	4		4					25
LMOX											8	4	5	3	5		25
CMX											4	9	2	5	5		25
CPZ									5	6	2	1	3	2	6		25
CFS							7	8	1	1	1	3	1	3			25

た起炎菌の *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterococcus* sp. の各2例は、いずれも本剤投与により消失した。

症例 14~16 は敗血症である。症例 14 は肝硬変症、顆粒球減少症が基礎疾患にあり、発熱と痙攣発作にて入院する。PIPC と predonine にて治療を行い、経過は比較的良好であったが、11 日頃から再び発熱、血液培養にて GNR が検出され本剤に変更した。本剤に変更後 3 日目に平熱となり、全身状態も改善した。試験前に同定された *P.cepacia* は、その後消失していた。症例 15 は重症のパーキンソン氏病で誤嚥性肺炎より敗血症を合併したと考えられる症例である。本剤投与中、多少解熱傾

向はあるが白血球数不変で、血液培養で、*S.epidermidis* が検出され本剤無効として他剤に変更した。症例 16 はコントロールの悪い糖尿病を持ち、左大腿骨髄炎より敗血症を合併し、CMZ, MINO, LMOX にて効果が得られず AMK に変更しても解熱せず 4 日目より本剤の併用を行う。局所のドレナージも同時に行っているが、AMK, MK-0787/MK-0791 併用にてはじめて解熱傾向出現し、白血球数, CRP の改善、血中 *K.pneumoniae* も消失し著効と考えられた。

症例 17 は、歯科治療中に発病した SBE である。CZX, FOM, MINO, DKB, CBPC などで加療を受けているが、いずれも一時的な効果しかなく、当院へ転院して来る。入院時発熱、心雑音、血液所見、UCG にて僧帽弁の vegetation を確認、SBE として本剤 500 mg の 1 日 3 回で治療を開始した。本剤の投与後 5 日目には平熱となり、次第に貧血等の血液所見も改善し、僧帽弁の vegetation の縮小もみられ、35 日間の長期投与となったが、本剤の投与終了後に再燃なく、他剤に無効であった本例に著効が得られた。

副作用は臨床的には軽度の下痢(症例 3)がみられたが、整腸剤の内服にて継続投与可能であった。投与前後の検査値異常としては、Table 3 に示すように GOT,

Fig. 20 Correlogram between MK-0787 and LMOX, CPZ, CMX, CFS

*P.aeruginosa* 10<sup>6</sup>CFU/ml 25 strains

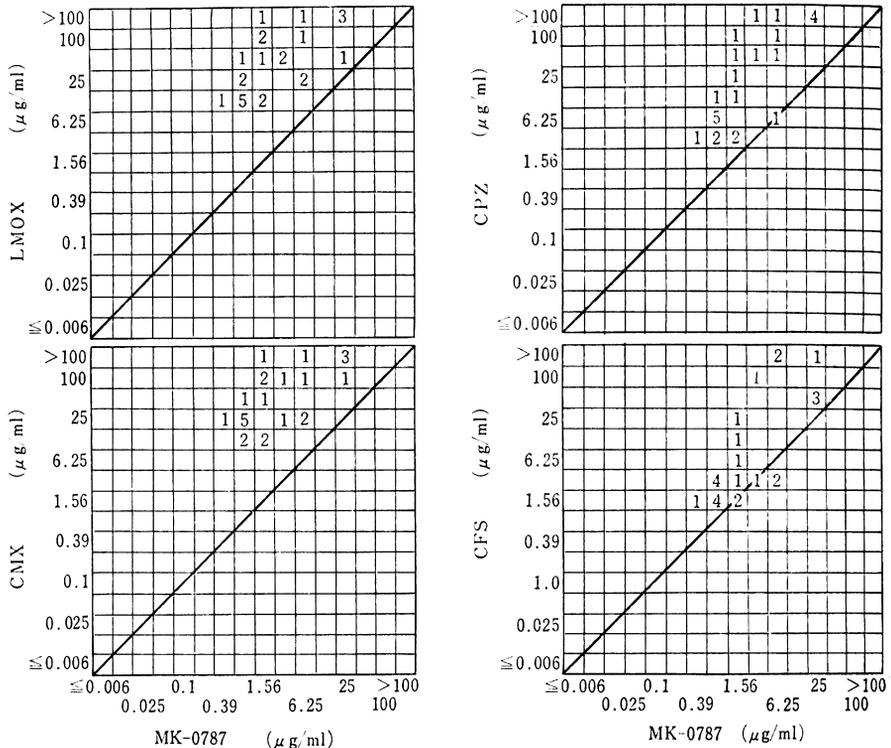
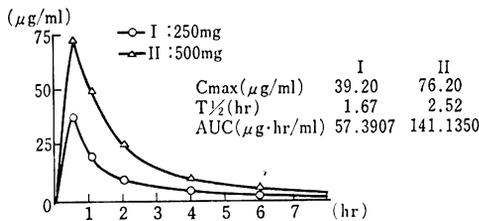


Table 1 Characteristics of patients

Case	Age	Sex	Weight (kg)	Dose	Renal function	
					BUN	S-Creatinine
I	84	M	41	250mg	19.3	1.0
II	63	F	34	500mg	26.6	1.0

Method of concentration measurement  
 Method : Thin-layer disk method.  
 Test fungus : *Bacillus subtilis* ATCC 12432  
 Culture ground : Mueller-Hinton (MH) agar

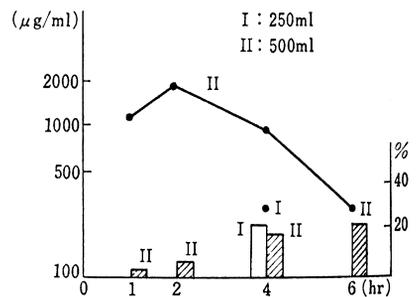
Fig. 21 Plasma levels of MK-0787



Plasma levels of MK-0787(μg/ml)

Time(hr.)	0	0.5	1	2	4	6
Case I	<0.13	39.2	19.6	8.48	3.56	1.62
Case II	<0.13	76.2	46.8	25.4	7.56	4.36

Fig. 22 Urinary levels and cumulative urinary recovery rate of MK-0787



Case	Time(hr.)	0-1	1-2	2-4	4-6
I	MK-0787 Urinary level(μg/ml)			279 (0-4)	
	Cumulative urinary recovery rate(%)			20.6 (0-4)	
	MK-0787 Urinary level(μg/ml)	1105	1866	929	279
II	Cumulative urinary recovery rate(%)	2.4	5.7	16.9	20.8

GPT, AI-P の変化が症例 1, 7, 14 にみられた。症例の I は GOT 8→29 U/l, GPT 6→20 U/l と軽度の上昇がみられ、終了後の検査は行っていない。症例 7 は, GOT

Table 2 Clinical results of MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose* (mg)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated Organism	Effect		Side effect	Remarks
									Clinical	Bacteriological		
1	T.F.	71	F	Pneumonia (D.M.)	500 × 2	16	15.5	N.F. → N.F.	Good	Unevaluable	—	GOT ↑ GPT
2	S.U.	37	F	Mycoplasma pneumonia	250 × 2	14	7	N.D.	Unevaluable	Unevaluable	—	
3	R.M.	70	M	Pneumonia	500 × 2	15	15	<i>S. epidermidis</i> → <i>S. epidermidis</i> (+)	Excellent	Persisted	Diarrhea	
4	C.H.	81	M	Pneumonia (Pulmonary emphysema)	500 × 2	14	14	N.D.	Good	Unevaluable	—	
5	K.M.	56	M	Pneumonia	500 × 2	14	14	N.F. → N.F.	Fair	Unevaluable	—	
6	K.T.	80	F	Bronchopneumonia	250 × 2	11	5.5	N.D.	Good	Unevaluable	—	
7	R.Y.	78	M	Secondary infection (Lung cancer, D.M.)	500 × 2	14	14	N.F. → <i>K. pneumoniae</i>	Good	Replaced	—	GOT ↑
8	Y.B.	62	F	U.T.I. (Cerebral infarction, D.M.)	250 × 2	12	6	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> → (—)	Good	Eradicated	—	
9	Y.N.	80	M	U.T.I. (Neurogenic Bladder)	250 × 2	9	4.5	<i>K. pneumoniae</i> → (—)	Good	Eradicated	—	
10	J.K.	33	F	U.T.I. (Aseptic Meningitis)	250 × 2	6	3	(—) → (—)	Good	Unevaluable	—	
11	I.E.	86	F	U.T.I. (Cerebrovascular disorder)	250 × 2	8	3.5	(—) → (—)	Good	Unevaluable	—	
12	S.S.	83	F	U.T.I. (Encephalomalacia)	250 × 2	8	3.75	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> → (—)	Excellent	Eradicated	—	
13	A.E.	80	M	U.T.I. (Cerebral Infarction)	500 × 2	6	6	<i>Enterococcus</i> → (—)	Good	Eradicated	—	
14	K.W.	81	M	Sepsis (Granulocytopenia) (Liver cirrhosis)	1000 × 2	9	17	<i>P. cepacia</i> → (—)	Good	Eradicated	—	GOT Al P ↑ LDH
15	A.M.	54	F	Sepsis	500 × 2	12	12	N.D. → <i>S. epidermidis</i>	Poor	Unevaluable	—	
16	T.S.	47	M	Sepsis (D.M. Osteomyelitis)	500 × 3 500 × 2	34	40	<i>K. pneumoniae</i> → (—)	Excellent	Eradicated	—	
17	Y.S.	19	F	Subacute bacterial endocarditis (Atrial septal defect)	500 × 3	35	51.5	(—)	Excellent	Unevaluable	—	

N.F.: Normal flora N.D.: Not done (—): Negative \* : dose of MK-0787

Table 3 Laboratory findings before and after administration of MK-0787/MK-0791

Case No.	Haematology												Hepatic function						Renal function									
	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ( $\times 10^6$ mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Differential				GOT (I.U.)		GPT (I.U.)		A-I-P (K.A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)							
	B	A	B	A	B	A	B	A	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Eosino. (%)	Baso. (%)	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A					
1	8.8	8.9	27.0	28.0	335	342	15,600	6,400	92	65	8	32	0	1	0	2	0	0	8	29	6	20	5.6	6.6	27.8	24.7	1.1	1.2
2	13.1	11.1	39.0	33.0	431	361	11,600	3,700	94	53	4	37	2	5	0	1	0	4	18	39	25	46	25.0	10.8	14.5	13.2	0.7	0.7
3	11.4	11.7	33.8	35.9	358	370	9,200	4,500	85	39	12	55	3	5	0	0	1	137	92	52	42	5.9	6.9	34.7	12.6	0.9	0.9	
4	10.3	11.8	31.7	36.4	340	382	6,600	4,000	90	60	8	26	2	6	0	7	0	1	21	13	18	4	4.8	6.8	16.3	16.8	1.2	1.1
5	13.4	13.5	40.6	40.4	447	454	9,400	8,400	66	69	7	14	7	7	0	9	1	18	15	17	8	19.2	13.0	18.8	14.1	1.0	1.0	
6	9.0	9.4	28.7	30.3	376	396	5,400	6,400	66	66	23	21	6	6	4	7	1	0	17	16	4	3	10.4	10.8	18.2	17.0	0.6	0.7
7	14.2	15.0	41.4	43.0	456	488	12,300	7,500	84	78	12	15	4	6	0	0	1	10	39	6	10	8.5	8.1	26.3	10.1	0.8	0.9	
8	11.9	9.7	35.0	28.5	421	289	11,300	3,200	34	52	55	44	3	0	7	3	1	1	26	24	11	10	8.0	8.4	17.7	13.8	1.0	0.8
9	13.6	11.1	38.0	31.5	407	335	8,300	8,200	85	78	10	14	4	4	1	3	0	1	87	22	76	24	8.8	8.8	19.5	10.1	1.0	0.7
10	15.2	14.6	43.0	41.5	457	439	8,800	10,100	70	60	18	30	4	7	1	1	2											
11	12.9	12.3	38.5	38.0	389	382	20,600	5,800	82	61	10	31	8	7	0	1	0	0	37	19	26	13	8.7	7.7	20.5	16.2	1.3	1.0
12	9.3	9.3	29.5	27.5	314	293	10,900	7,700	91	76	7	20	2	2	0	2	0	0	8	19	4	19	8.0	7.7	30.0	25.2	1.1	0.8
13	15.1	14.6	44.9	44.3	460	454	11,300	11,190	80	68	16	23	4	6	0	2	0	1	20	16	12	7	4.9	4.6	22.8	19.2	1.2	1.0
14	6.8	9.5	21.7	27.7	241	300	1,600	900	68	49	15	48	7	1	1	0	0	1	23	70	8	21	7.1	18.5		17.5		0.7
15	13.3	13.1	39.8	37.9	415	409	14,100	11,600	83	85	15	7	2	6	0	1	0	1	10	14	6	13	6.0	6.4	18.2	16.1	0.6	0.6
16	12.7	11.9	37.8	36.1	413	383	16,100	7,600	85	60	10	36	5	3	0	1	0	0	21	8	11	5	10.6	11.1	15.2	7.2	0.6	0.6
17	8.9	11.1	27.0	34.5	312	410	4,800	4,400	60	51	38	40	2	6	0	2	0	1	35	11	20	9	13.1	6.3	12.2	14.6	0.7	0.9

10→39 U/l と上昇したが、終了後 2 週目には正常に戻った。症例 14 は、肝硬変が基礎疾患にあり GOT 23→70 U/l, GPT 8→21 U/l, Al-P が 7.1→18.5 と上昇した。以上の検査値異常は本剤による影響と考えられた。

#### IV. 考 察

カルバペネム系抗生物質である MK-0787 は、*S. aureus* より *P. aeruginosa* まで平均した強い抗菌力を示し、各種  $\beta$ -lactamase を強く不活化するので耐性菌の心配がない。しかし renal dipeptidase で分解され、尿中排泄率が低く、家兎への大量投与時において腎毒性が認められた。そこで新しく開発された renal dipeptidase の選択的、可逆的な阻害剤である MK-0791 との配合剤にて尿中回収率は増加させるとともに腎毒性を軽減することに成功した。

今回我々は、MK-0787 の抗菌力を当院臨床由来の各種菌にて検討を行ったが、大体において第 32 回、日本化学療法学会西日本支部総会における成績<sup>1)</sup>と同様に、*S. aureus*, *S. faecalis* に対して、本剤は他のセフェム剤よりも圧倒的に優れた抗菌力を示し、*P. aeruginosa* でも CFS より優れ、その他の各種グラム陰性菌に対しても他のセフェム剤に優るとも劣らない安定した抗菌力を示した。

MK-0787 単独の 250 mg, 500 mg 点滴静注を 2 例の入院患者において、血中濃度および尿中排泄について検討した。血中濃度のピークは 250 mg が、点滴終了時の 30 分で 39.2  $\mu$ g/ml, 500 mg では 76.2  $\mu$ g/ml であり、血中半減期および AUC 値は、本院において行った健康成人男子による臨床第 1 相試験の結果より延長および増加していた。これらの 2 症例には、腎機能障害、血液生化学的異常はなく、血中半減期の延長および、AUC の増加については、年齢が 84 歳と高齢であったこと、また体重が、34 kg と少なかったことが原因ではないかと思われる。尿中濃度および回収率では、6 時間までに 20.6% と 20.8% で、健康成人とほとんど差はみられなかった。MK-0787/MK-0791 の 1 対 1 配合剤での MK-0787 の尿中回収率は 70%<sup>1)</sup> 以上と認められており、MK-0791 による MK-0787 の安定作用が顕著に証明されている。

臨床治験例は 17 例で、RTI 7 例、UTI 6 例、Sepsis 3 例、SBE 1 例と、いずれも中等度以上の、むしろ重症感染症を多く含んでいた。しかも他剤無効の 5 例にすべて効果が得られ、起炎菌と考えられた病巣分離の *E. coli* 2 株、*Enterococcus* sp. 2 株、*K. pneumoniae* 3 株、*P. cepacia* 1 株のすべてが除菌された。各種の薬剤で無効であった SBE の 1 例に、本剤 1 日 1.5 g の 35 日間長期投与を慎重に行い、僧帽弁尖の疣贅の消退と、

安全性が確認された。大腿骨髄炎より併発した敗血症例は、AMK との併用ではあったが、AMK 単独では解熱されず途中から本剤を併用し、局所のドレナージ効果もあるとは思われるが、順調に改善され、*K. pneumoniae* 消失して著効が得られた。

効果判定対象症例の 16 例中、有効以上が 14 例の有効率 88% と、対象疾患に問題の多い症例が多かったにもかかわらず優れた成績であった。

副作用は、軽度下痢が 1 例、臨床検査値の変動では、GOT, GPT, Al-P 等の上昇が 3 例にみられ、2 例は軽度の変化であり、1 例は肝硬変が基礎疾患にある症例であった。

以上の結果より、安全性についても心配された腎機能障害はみられず、難治感染症に対しても、セフェム剤と遜色なく高い治療効果の期待出来る、有用性のある薬剤であると言えよう。

#### V. ま と め

1) カルバペネム系抗生剤である MK-0787 の抗菌力を、当院臨床由来菌にて検討した。本剤は、*S. aureus*, *S. faecalis* に対し他のセフェム剤よりも圧倒的に優れ、*P. aeruginosa* に対しても、CFS より優れており、グラム陰性から陽性にかけて安定した強い抗菌力を示した。

2) MK-0787 単独の 250 mg, 500 mg 点滴静注を、2 例の入院患者に行なった。血中濃度のピークは健康成人の結果と同様であったが、血中半減期、AUC は、高齢者と、体重が 34 kg と少なかったことが原因か、延長し、増加した。尿中回収率は約 20% であり、健康成人と差はなかった。

3) 臨床治験例は 17 例で、効果判定の行なえたものは 16 例である。症例は、肺炎 5 例、肺癌の二次感染 1 例、尿路感染症 6 例、敗血症 3 例、SBE 1 例と、中等度以上の難治感染症を多数含んでいたが、有効以上の有効率 88% と良好な成績であった。

4) 副作用は軽度の下痢が 1 例、臨床検査値の変動では、GOT, GPT, Al-P 等の上昇が 3 例に認められた。

5) 本剤は、安全性について、今回の我々の治験例で特別問題になったものはなく、難治感染症に対しても、高い治療効果を期待出来る有用性ある薬剤と言えよう。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法、Chemotherapy 23: 1~2, 1975

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF MK-0787/MK-0791

MASARU KOYAMA, FUKUO IJIMA, RYUJI AKIYOSHI, YOSHIAKI KAWAGUCHI

KENTARO WATANABE and KEIICHI NAKAGAWA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA, KAZUNORI ONO

KEIKO YAMAGUCHI and KUMIKO TAKAHASHI

Department of Microbiology, Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

We measured the antibacterial activity of MK-0787 against clinical isolates of *S. aureus*, *S. faecalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa*.

MK-0787 showed much better antibacterial activity than cepheids against Gram-positive bacteria, and antibacterial activity similar to that of cepheids against Gram-negative bacteria. Especially against *P. aeruginosa*, the antibacterial activity of MK-0787 was much superior to that of cepheids and superior to that of CFS.

Plasma levels and urinary levels of MK-0787 were determined after intravenous drip infusion of 250 mg or 500 mg. Peak plasma levels at the end of the 30-minute infusion were 39.2  $\mu\text{g/ml}$  after 250 mg and 76.2  $\mu\text{g/ml}$  after 500 mg, and the half-life was 1.67 hr. and 2.52 hr., respectively. Maximum urinary levels were 279  $\mu\text{g/ml}$  at 2~4 hr. after 250 mg and 1866  $\mu\text{g/ml}$  at 1~2 hr. after 500 mg. Urinary recovery up to 6 hr. was 20.6% and 20.8%, respectively.

MK-0787/MK-0791 was administered to 17 patients. An effective clinical response was observed in 5 out of 6 patients with respiratory tract infections (excluding one unevaluable patient), in all patients with urinary tract infections and in 2 out of 3 patients with sepsis. One patient with SBE was evaluated as excellent. In 16 evaluable patients out of 17, clinical efficacy was excellent in 4, good in 10, fair in 1 and poor in 1.

Mild diarrhea in one patient was the only adverse effect observed.

Slight elevations of S-GOT, S-GPT and Al-P observed in 3 patients were the only laboratory abnormalities noted.