

## Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する研究

斧 康雄・西谷 肇・野末則夫・上田雄一郎・寺田達也

小川 隆・桜井良美・田島恵子・宮下英夫

帝京大学医学部第2内科

深谷一太

横浜通信病院内科

三輪史朗

東京大学医科学研究所内科

新しいカルバペネム系の抗生剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について検討した。

本剤は、臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* などのグラム陰性桿菌に対して、CPZ や LMOX と同等か、やや優れた抗菌力を示し、*S. aureus* に対しては、はるかに優れた抗菌力を示した。

臨床的には、肺化膿症、尿路感染症、肺炎、敗血症、亜急性細菌性心内膜炎の各1例と、不明熱2例の合計7例に使用した。1回1~2gを1日2~3回、点滴静注で、3~23日間用いた。成績は、著効1例、有効3例、やや有効1例、無効2例であった。細菌学的には、菌消失3例、減少1例、菌交代1例、判定不能2例であった。

副作用としては、1例に手背、手掌に一過性の発赤と軽度の GOT, GPT の上昇を認め、1例に、血小板減少と貧血を認めたが、本剤の投与中止と血小板輸血にて改善した。また1例に GOT, GPT の軽度上昇を投与中に認めた。

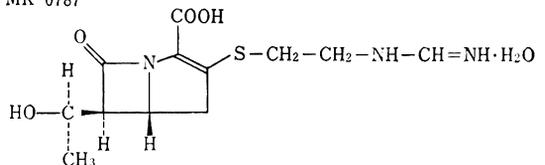
Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は、米国メルク社研究所において開発された新カルバペネム系の抗生剤である MK-0787 と、renal dipeptidase を選択的・可逆的に阻害する MK-0791 の 1 : 1 の配合剤である (Fig. 1)。MK-0787 は、広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌に強い抗菌力を示し、その作用は殺菌的で、嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有する<sup>1,2,3)</sup>。また、各種細菌が産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに対しても安定である<sup>4)</sup>。しかし、MK-0787 単独では、腎・尿管上皮の renal dipeptidase により水解不活化されるため、その酵素の特異的阻害剤である MK-0791 と配合することで、安定化され、尿中回収率は約 70% (MK-0787 単独では約 6%~38.4%) まで改善でき、腎毒性も軽減されることが明らかになった<sup>5),6)</sup>。さらに、マウス感染実験においても、*in vitro* の抗菌力を反映し、優れた治療効果を示すと報告されている<sup>7),8)</sup>。この新抗生剤について基礎的および臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 測定方法

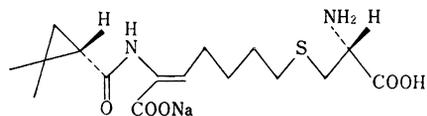
Fig. 1 Chemical structures of MK-0787 and MK-0791

MK-0787

Molecular formula:  $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ 

Molecular weight: 317.36

MK-0791

Molecular formula:  $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$ 

Molecular weight: 380.43

臨床材料から分離した *Staphylococcus aureus* 26 株、*E. coli* 26 株、*Klebsiella* 25 株、*Pseudomonas* 25 株、

Table 1 Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* to MK-0787, LMOX and CPZ

(26 strains)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100	
MK-0787	22		2		2									
LMOX								14	4	1	5	1	1	
CPZ						2	15	1	3	3		1	1	

Table 2 Sensitivity distribution of *E. coli* to MK-0787, LMOX and CPZ

(26 strains)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100	
MK-0787	6*		6	10	1	3								
LMOX	10*		8	5		2	1							
CPZ	8*		5	5	2	1	1	2	1	1				

\* *E. coli* NIH-JC-2Table 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella* to MK-0787, LMOX and CPZ

(25 strains)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100	
MK-0787	2		8	6	3	6								
LMOX	5		14	3			1			1	1			
CPZ	2		2	7	4	1	5	1	1				2	

Table 4 Sensitivity distribution of *Pseudomonas* to MK-0787, LMOX and CPZ

(25 strains)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100	
MK-0787					3	16	1	3	1	1				
LMOX								1	12	10		1	1	
CPZ							3	15	4	1	1		1	

Table 5 Sensitivity distribution of *Proteus* to MK-0787, LMOX and CPZ(*P. vulgaris* 5 strains)  
(*P. mirabilis* ( ) 8 strains)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100	
MK-0787						2 (1)	3 (4)	(3)						
LMOX	(1)		3 (5)	(1)			(1)			2				
CPZ					1 (3)	2 (5)		2						

Fig. 2 Correlogram of MIC between MK-0787 and LMOX or CPZ

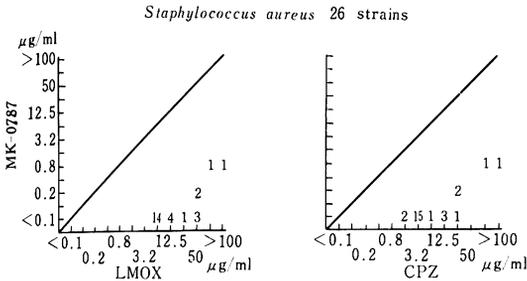


Fig. 3 Correlogram of MIC between MK-0787 and LMOX or CPZ

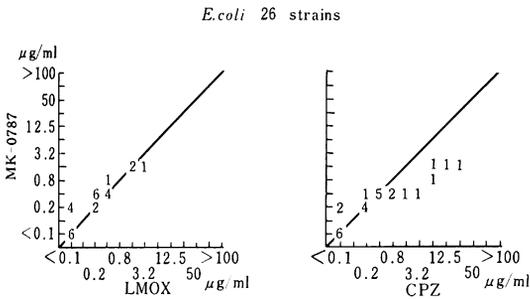


Fig. 4 Correlogram of MIC between MK-0787 and LMOX or CPZ

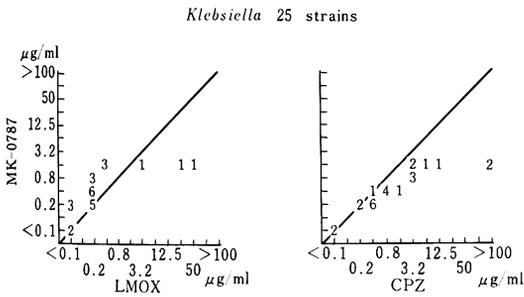
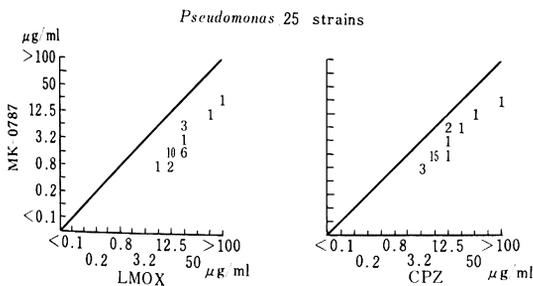
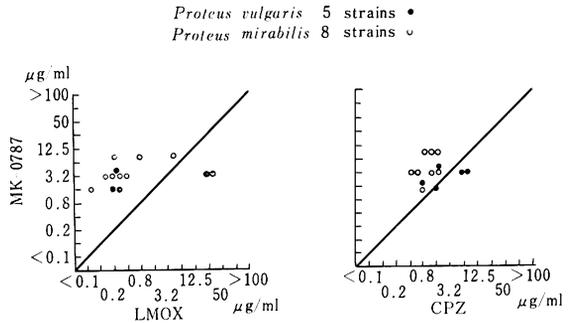


Fig. 5 Correlogram of MIC between MK-0787 and LMOX or CPZ



*P. vulgaris* 5 株, *P. mirabilis* 8 株, *Citrobacter* 6 株, *Acinetobacter* 5 株, *Enterobacter* 2 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準じて平板希釈法で測定した (接種菌数は  $10^6$

Fig. 6 Correlogram of MIC between MK-0787 and LMOX or CPZ



cells/ml で Brain Heart Infusion 寒天培地を使用)。また, 同時に cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX) の MIC をあわせて測定し, 本剤の MIC と比較した。

2. 成績

本剤の MIC の分布は, *S. aureus* 26 株では, 0.1 以下~0.8  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり, そのほとんどが 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下にあり, CPZ, LMOX と比較してみると, 6~7 段階低い MIC を示した (Fig. 2, Table 1)。

*E. coli* 26 株に対する MIC は, 0.1 以下~1.6  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, ピークは 0.4  $\mu\text{g/ml}$  にあり, CPZ, LMOX の MIC と比較して, ほぼ同等の抗菌力を示した (Fig. 3, Table 2)。

*Klebsiella* 25 株に対する本剤の MIC は, 0.1 以下~1.6  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, ピークは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  で, LMOX よりやや劣るが, CPZ よりやや優れた抗菌力を示した (Fig. 4, Table 3)。

*Pseudomonas* 25 株に対する MIC は, 0.8~25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に分布し, ピークは 1.6  $\mu\text{g/ml}$  にあり LMOX と比較して 3~4 段階, CPZ よりは 2 段階低い MIC を示した (Fig. 5, Table 4)。

*P. vulgaris* 5 株, *P. mirabilis* 8 株に対する MIC は, 1.6~6.3  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, ピークは 3.2  $\mu\text{g/ml}$  にあり, LMOX よりは 3~4 段階高い MIC を示し, CPZ と比較して同等か, やや劣る抗菌力を示した (Fig. 6, Table 5)。

少数例であるが, *Enterobacter* 2 株, *Citrobacter* 6 株, *Acinetobacter* 5 株に対する本剤の MIC 分布は, 0.1 以下~3.2  $\mu\text{g/ml}$  で, ピークは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  前後にあり, *Enterobacter*, *Citrobacter* に対しては, LMOX, CPZ とほぼ同等の抗菌力を示し, *Acinetobacter* に対しては, LMOX, CPZ より, やや優れた抗菌力を示した (Fig. 7, Table 6)。

II. 臨床的検討

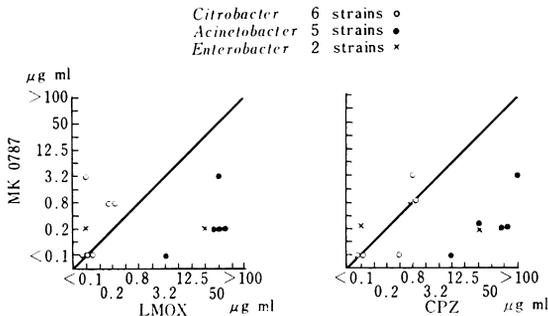
1. 対象および方法

Table 6 Sensitivity distribution of *Citrobacter*, *Acinetobacter* and *Enterobacter* to MK-0787, LMOX and CPZ

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
MK-0787	3 (1)		(3) 2*		2		1 (1)						
LMOX	4 1*		2				(1)			1*	(4)		
CPZ	2 1*			1	3				(1)	(1) 1*		(2)	(1)

(*Citrobacter* 6 strains)  
(*Acinetobacter* ( ) 5 strains)  
(*Enterobacter* • 2 strains)

Fig. 7 Correllogram of MIC between MK-0787 and LMOX or CPZ



対象とした患者は、尿路感染症、肺化膿症、肺炎、敗血症、亜急性細菌性心内膜炎の各1例と不明熱の2例の合計7例である。年齢は、48~87歳(平均66.6歳)で男性5例、女性2例である。

投与方法は、本剤を1回1g(500mg/500mg)~2g(1000mg/1000mg)を1日2~3回点滴静注法により、3~23日間使用した。

効果判定は起炎菌の明らかな症例では、細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と、自覚症状の改善度、諸検査成績などをもとに総合的に行なった。起炎菌不明の症例では、自覚的所見の改善度、細菌学的検査以外の検査成績から判定した。臨床的效果については、主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて判定した。

## 2. 成績

臨床的には著効1例、有効3例、やや有効1例、無効2例の成績であった。そのうち除菌できたのは3例であった。各症例の概要はTable 7に示したが、各症例について詳細に説明する。

症例1 T.O., 52歳, 男性, 肺化膿症

発熱, 咳嗽, 血性膿性痰を主訴として来院し, 胸部X線上, 右上葉に浸潤影と鏡面像を伴う空洞を指摘され,

肺化膿症と診断された。喀痰培養にて  $\alpha$ -*Streptococcus*, *Neisseria*, *S. epidermidis* が検出され, 本剤1gを1日2回点滴静注したところ, 速やかに下熱傾向がみられ, 咳嗽, 喀痰などの自覚症状は軽減し, 白血球数の減少, CRP, 血沈などの炎症所見の改善がみられた。胸部X線上, 入院時みられた右上葉の浸潤影は, 小さな空洞を残して消失し, 起炎菌は完全に除菌できなかったが減少した。本剤の臨床効果は著効とされた。本症例の治療前後の胸部X線を(Fig. 8~9)に示した。

症例2 K.O., 48歳, 男性, 急性肺炎

入院10日前より全身倦怠感, 40°Cの発熱, 軽度の咳嗽・喀痰あり, 胸部X線上, 右下肺野に浸潤影を認め急性肺炎と診断された。喀痰培養では, 常在菌しか検出されず, 本剤使用前には, すでに下熱していたが, 本剤2gを1日2回点滴静注したところCRP(1+)-(-)となり, 胸部X線上, 陰影の消失傾向がみられ, 臨床的には有効であった。

症例3 K.K., 67歳, 男性, 尿路感染症

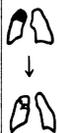
脳梗塞, 心房細動にて尿道カテーテル留置されている患者が, 入院中に38°Cの発熱あり, 尿培養にて *S. aureus* 10<sup>8</sup>/ml, *P. mirabilis* 10<sup>7</sup>/ml 検出され, 尿路感染症と診断された。本剤1gを1日2回, 6日間投与したところ, 尿中の細菌は除菌できたが, 発熱は持続し, 白血球数, CRPなどの炎症所見は不変であった。本症例の臨床効果は, 主治医判定でやや有効であった。

症例4 M.O., 87歳, 男性, 敗血症

肝硬変に右胸水を有する患者が, 39°Cの発熱あり, 投与中の血液培養にて *Klebsiella* が検出され, 敗血症と診断された。菌の侵入門戸は不明であり, 本剤1gを1日2回投与したが, 下熱傾向がみられず, 臨床症状および炎症所見も不変で, 臨床効果は主治医判定で無効であった。

症例5 M.O., 52歳, 女性, 亜急性細菌性心内膜炎

Table 7 Result of clinical trial with MK-0787 MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diseases	Isolated organisms before ↓ after	Treatment		Course				Effect		Adverse effect
			Underlying diseases		Dose* (g day)	Duration (days)	WBC	ESR (1hr)	CRP	Chest X-P	Clinical	Bacteriological	
1	52	M	Pulmonary suppuration Renal cyst Liver dysfunction	<i>α-Streptococcus</i> (##) <i>Neisseria</i> (##) <i>S.epidermidis</i> (+) ↓ <i>P.aeruginosa</i> (+) <i>S.epidermidis</i> (+) <i>Haemophilus</i> (+)	1.0×2 d.i.	23	10900 ↓ 5500	127 ↓ 22	6+ ↓ -		Excellent	Decreased	(-)
2	48	M	Pneumonia	Normal flora ↓ N.T.	2.0×2 d.i.	11	6900 ↓ 6200 ↓ N.T.	14 ↓ 6 ↓ N.T.	+ ↓ - ↓ N.T.		Good	Unevaluable	GOT, GPT slightly elevated
3	67	M	U.T.I. Atrial fibrillation Cerebral infarction	<i>S.aureus</i> 10 <sup>6</sup> ml <i>P.mirabilis</i> 10 <sup>7</sup> ml ↓ (-)	1.0×2 d.i.	6	10000 ↓ 13900	88 ↓ 103	- ↓ +		Fair	Eradicated	Redness GOT,GPT slightly elevated
4	87	M	Sepsis Pleural effusion Liver cirrhosis	N.T. ↓ <i>Klebsiella</i> ↓ N.T.	1.0×2 d.i.	6	N.T. ↓ 11800 ↓ 9100	N.T. ↓ 26 ↓ 9	N.T. ↓ 6+ ↓ 5+		Poor	Unevaluable	Thrombocytopenia Anemia
5	52	F	Subacute bacterial endocarditis Mitral insufficiency	<i>α-Streptococcus</i> ↓ (-)	1.0×3 d.i.	14	9600 ↓ 7000	100 ↓ 49	4+ ↓ +		Good	Eradicated	(-)
6	82	M	Fever of unknown origin Liver cirrhosis Benign prostatic hypertrophy Congestive heart failure Atrial fibrillation	<i>S.faecalis</i> ) 10 <sup>7</sup> ml <i>P.aeruginosa</i> ) ml ↓ (Urine) Y.L.O. 10 <sup>5</sup> ml	1.0×2 d.i.	3	14200 ↓ 10800	36 ↓ N.T.	5+ ↓ N.T.		Poor	Replaced	(-)
7	78	F	Fever of unknown origin (Pneumonia susp. Pylonephritis susp.)	<i>S.epidermidis</i> 10 <sup>7</sup> ml, Urine) ↓ (-)	1.0×2 d.i.	6	8600 ↓ 5100	16 ↓ 16	- ↓ -		Good	Eradicated	(-)

N.T.: Not tested \* : Dose = MK-0787 · MK-0791

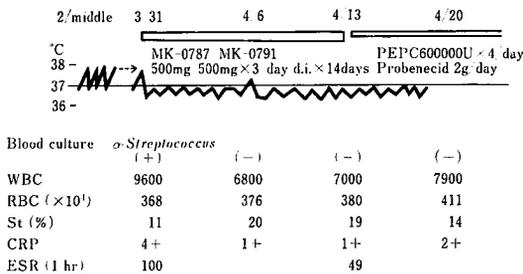
Fig. 8 Photo.1 Chest X-ray of case 1. Pulmonary suppuration.  
(Before administration of MK-0787/MK-0791)



Fig. 9 Photo.2 Chest X-ray of case 1. Pulmonary suppuration.  
(After administration of MK-0787/MK-0791)



Fig. 10 M. O. 52 yr F Subacute bacterial endocarditis (Mitral insufficiency)



僧帽弁閉鎖不全を有する患者が発熱を主訴に入院し、血液培養にて *α-Streptococcus* 検出され、亜急性細菌性心内膜炎と診断された。本剤 1g を 1日3回、14日間点滴静注した結果、発熱は速やかに下降し、菌も陰性となり、炎症所見も改善した。本症例の臨床効果は有効であり、本剤使用終了後約3週間、PEPCとプロベネッドが追加され良好な経過をとった (Fig. 10)。

症例 6 Y. S., 82 歳, 男性, 不明熱

肝硬変と心不全、心房細動が基礎疾患にあり、前立腺肥大のため留置カテーテルが置かれている患者に原因不明の発熱を認め、本剤 1g を 1日2回、3日間点滴静注したが下熱せず無効とされた。ただし、カテ尿中より検出された *P. aeruginosa* 10<sup>7</sup>/ml, *S. faecalis* 10<sup>7</sup>/ml は消失し、酵母菌 10<sup>5</sup>/ml へ菌交代した。

症例 7 F. I., 78 歳, 女性, 不明熱

入院2日前より発熱、頭痛、めまいなどが出現し、胸部X線上、軽度の異常陰影あるも咳嗽・咯痰などはなく、また、中間尿培養にて *S. epidermidis* 10<sup>8</sup>/ml 検出

された。軽症肺炎、腎盂腎炎などを疑い本剤 1g を、1日2回、6日間使用したところ、肺の陰影減少や下熱がみられ有効とされた。また、入院時に中間尿培養より検出された *S. epidermidis* は消失した。

### III. 副作用

本剤投与前後の臨床検査成績を Table 8 に示した。症例 3 において、本剤投与 1 日目に両手背、手掌に発赤出現し、本剤を継続投与したが 4 日目に消失した。また本症例では本剤投与後に一過性に軽度の GOT, GPT の上昇 (GOT 24→48, GPT 23→79) を認めたが、その後正常化した。症例 4 においては、本剤投与後、徐々に血小板数が減少 (Plt 6 万→3.6 万)、また貧血の進行 (Hb 12.3→11.2 g/dl) がみられた。本剤の臨床効果無効のため 6 日目に投与中止し、さらに、血小板輸血をすることで、血小板数は改善し、貧血も徐々に改善した。本症例は肝硬変を有しており、それに随伴する脾機能亢進症も考えられるが、本剤との関係も否定できないと思われる。その他、症例 2 において本剤投与中に軽度の GOT, GPT の上昇を認めたが、それ以外の例では、本剤によると考えられる臨床症状、検査値の異常変動は認められなかった。

### IV. 考案

新しいカルバペネム系の抗生剤である MK-0787 は、thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体であり、グラム陽性およびグラム陰性の広範囲の菌種に対して優れた抗菌力を有し、グラム陰性菌に対する抗菌力は、第 3 世代のセフェム剤とほぼ同等であるが、グラム陽性菌や、嫌気性菌に対する抗菌力は、第 3 世代のセフェム剤よりは

Table 8 Laboratory findings before and after treatment with MK-0787/MK-0791

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	Plt ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-p (KA)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	457	12.5	42.3	10900	0	50.6	62	75	23.6	7.7	1.0
	A	488	13.7	44.1	5500	13	14.2	28	22	8.0	9.5	0.9
2	B	461	13.5	41.9	6900	1	52.2	28	18	5.0	9.2	0.7
	D	482	14.5	44.7	6200	5	27.9	35	35	6.1	13.5	0.8
3	B	523	14.0	47.1	10000	4	30.8	24	23	6.7	27.7	0.6
	A	528	15.9	45.4	13900	2	16.9	48	79	6.3	38.5	1.0
4	D	392	12.3	37.2	11800	0	6.0	36	26	22.8	18.7	1.0
	A	388	11.2	36.6	9100	0	3.6	24	13	18.8	17.8	1.0
5	B	368	10.3	33	9600	0	51.4	16	7	5.8	10	0.6
	A	380	10.5	32.5	7000	1	35.2	11	3	5.7	11.5	0.6
6	B	469	14.5	45	14200	0	23.4	36	19	17.6	17.8	1.5
	A	420	12.5	42	10800	1	14.8	31	14	14.3	18.8	1.5
7	B	384	12.0	36.5	8600	0	19.6	18	12	5.7	10.8	0.7
	A	387	11.4	34.5	5100	4	25.6	21	13	4.8	11.4	0.7

B : Before treatment A : After treatment D : During treatment

るかに優れていると報告されている<sup>1-5)</sup>。我々の検索でも、臨床材料より分離した種々のグラム陰性桿菌に対する MK-0787 の抗菌力は、LMOX や CPZ と比較して同等か、やや優れた抗菌力を示し、*S. aureus* に対しては、はるかに優れた抗菌力を示した。

また、*P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は、CFS, CPZ, LMOX, CTX などより優れ、GM 耐性の *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を有すると報告されている<sup>2,3,10)</sup>。

さらに、MK-0787 は、各種細菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに対しても安定で、かつ、不活化作用を有すると報告されている<sup>3-5)</sup>。しかし、腎尿細管上皮に存在する renal dipeptidase により代謝・分解され、また、わずかながら腎毒性を有することが認められている。そこで、renal dipeptidase に対して選択的阻害効果を有する MK-0791 との配合剤とすることで、尿中回収率の改善が得られ、同時に腎毒性も軽減されたことが本剤の特徴である<sup>6,7)</sup>。

マウスの種々のグラム陽性菌、グラム陰性菌による実験感染症における本剤の治療効果は、他の  $\beta$ -ラクタム剤と比較して優れており<sup>9)</sup>、モルモットの *P. aeruginosa* による実験的肺感染においても、アミノ配糖体と同程度の優れた治療効果を示すと報告されている<sup>9)</sup>。

臨床的には、本剤を 7 例の患者に使用し、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例という結果を得た。細菌学的効果は、菌消失が 3 例にみられ、減少 1 例、判

定不能 2 例であった。

無効例 2 例について検討してみると、両症例とも 80 歳以上の高齢者であり、感染巣が不明の重症例で、肝硬変などを基礎疾患に有していたため、本剤の投与量や投与回数を増やすことができなかったことが、治療効果を十分あげられなかった一因とも考えられた。

副作用については、症例 3 において、本剤使用初日に、手背手掌の発赤が一過性にみられ、同時に GOT, GPT の軽度の上昇が認められた。さらに、症例 4 において、本剤使用中に、血小板減少と貧血の進行がみられ、基礎疾患（肝硬変）に伴う可能性もあるが、本剤との関係が疑われた。また、症例 2 において本剤使用中に GOT, GPT の軽度上昇が認められた。したがって、今後の本剤の使用に際しては、上記のような副作用に十分注意を払いながら慎重に使用することが必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) KAHAN, J. S.; F. M. KAHAN & R. GOEGELMAN et al.: Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic. I. Discovery, Taxonomy, Isolation and Physical properties. *J. Antibiotics* 32 : 1-12, 1978
- 2) MK-0787/MK-0791 臨床第 2 相試験第 1 回研究会記録。会社資料 : 1984
- 3) 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  $\beta$ -Lactamase Stability. *Antimicrobial Agents*

- and Chemotherapy 21 : 180~187, 1982
- 4) TODA, M.; K. SATO, H. NAKAZAWA, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Effect of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) on  $\beta$ -Lactamases and Activity Against  $\beta$ -Lactamase-Producing Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 18 : 837~838, 1980
  - 5) 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
  - 6) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG et al.: Pharmacokinetics and Tolerance of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) in Humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 23 : 293~299, 1983
  - 7) NORRBY, R. S.; K. ALESTIG et al.: Urinary Recovery of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) as affected by Coadministration of *N*-formimidoyl Thienamycin Dehydropeptidase Inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 23 : 300~307, 1983
  - 8) PENNINGTON, J. E.; C. E. JOHNSON: Comparative Activities of *N*-formimidoyl Thienamycin, Ticarcillin, and Tobramycin Against Experimental *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 22 : 406~408, 1982
  - 9) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF et al.: MK-0787 (*N*-formimidoyl Thienamycin): Evaluation of *in vitro* and *in vivo* Activities. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 17 : 993~1000, 1980
  - 10) MICHAEL, P. R.; R. H. ALFOLD et al.: Superior Activity of *N*-formimidoyl Thienamycin Against Gentamicin-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 20 : 702~704, 1981

## STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

YASUO ONO, HAJIME NISHIYA, NORIO NOZUE, YUICHIRO UEDA, TATUYA TERADA  
TAKASHI OGAWA, YOSHIMI SAKURAI, KEIKO TAJIMA and HIDEO MIYASHITA  
Second Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

KAZUFUTO FUKAYA  
Yokohama Teishin Hospital

SHIRO MIWA  
Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Laboratory and clinical studies were performed on a new carbapenem antibiotic, imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791).

A sensitivity test using clinical isolates showed that the antibacterial activities of MK-0787 were similar or slightly superior to those of cefoperazone and latamoxef against *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*; further superior against *S. aureus*.

MK-0787/MK-0791 was administered to one case of pulmonary suppuration, urinary tract infection, pneumonia, sepsis, subacute bacterial endocarditis, and two cases of F. U. O.

The drug was given 1 to 2 g drip infusion twice or three times a day for 3 to 23 days.

The clinical efficacy was excellent in 1 case, good in 3 cases, fair in 1 case, poor in 2 cases.

The causative organisms were eradicated in 3 cases, decreased in 1 case, replaced in 1 case, unevaluable in 2 cases.

Transient redness on the hands and a slight elevation of S-GOT and S-GPT were observed in one patient. Thrombocytopenia and anemia were observed in another patient. And a slight elevation of S-GOT, S-GPT were observed in one patient.