

カルバペネム系抗菌剤 Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の
ヒト腎・前立腺移行および複雑性尿路感染症に対する有用性について

伊藤康久・武田明久・兼松 稔・坂 義人・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

松田聖士・酒井俊助

岐阜県立岐阜病院泌尿器科

藤広 茂・土井達朗

岐阜市民病院泌尿器科

齋藤 功

東京共済病院泌尿器科

新しいカルバペネム系抗生剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について、基礎的ならびに臨床的検討を加え、次の結論を得た。

1. 中等度腎機能障害例における本剤 500 mg/500 mg 30 分点滴静注時の最高血中濃度は、30 分後に得られ、MK-0787, MK-0791 がそれぞれ 33.0 $\mu\text{g/ml}$, 42.5 $\mu\text{g/ml}$ で、また血中半減期はそれぞれ 68.6 分, 77.9 分であった。6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 37.9%, 45.3% であった。
2. 4 例のヒト腎組織への移行は、本剤 500 mg/500 mg 点滴静注の 90~115 分後で皮質内濃度は 16.4~78.9 $\mu\text{g/g}$, 髄質内濃度は 14.0~102.5 $\mu\text{g/g}$ と、いずれの症例も血漿中濃度を上回っていた。
3. 前立腺肥大症 4 例における血漿濃度に対する前立腺組織内濃度の比は平均 23.8% であった。4 例の慢性前立腺炎患者における血漿濃度に対する前立腺液中濃度の比は 90 分後で約 2% であった。
4. 複雑性尿路感染症 12 例に対する本剤の総合有効率は 75% であった。
5. 複雑性尿路感染症 12 例から分離された起炎菌 16 株のうち 13 株 (81%) が消失した。
6. 自覚的副作用は 13 例のいずれにも認められなかった。13 例中 1 例に臨床検査値の悪化が見られたが、おそらく本剤の投与には関係がないと思われた。

以上の点より、本剤は尿路感染症の治療に有用かつ安全な薬剤と思われた。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は、米国メルク社で開発されたカルバペネム系抗生物質である MK-0787 と、選択的 renal dipeptidase 阻害剤である MK-0791 との合剤である。MK-0787 は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し強い抗菌力を有しており、*P. aeruginosa* および従来 of セフェム系抗生剤に抵抗性を示す *E. faecalis* に対しても強い抗菌力を示すばかりでなく、 β -lactamase に対して安定で、かつ β -lactamase 阻害活性をも有しているという特徴がある¹⁾。しかし、renal dipeptidase で分解され尿中回収率が低くなるという欠点があるため、renal dipeptidase 阻害剤である MK-0791 を配合することにより、尿中回収率を高くするとともに、腎毒性の軽減がはかられている。われわれは今回、MK-0787/MK-0791 の腎および前

立腺への組織移行と臨床的有用性の検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 腎機能障害例における吸収・排泄

Creatinine clearance (Ccr) : 30 ml/min の腎機能障害者 1 例に MK-0787/MK-0791 : 500 mg/500 mg を 30 分点滴静注し、6 時間後までの血漿中濃度と 7.5 時間後までの尿中濃度を経時的に測定した。

得られた血漿は、ただちに氷冷下で等量の安定化剤 1 M MES/EG [1 M Morpholino-ethane sulfonate buffer (pH 6.0)/Ethylene glycol (1 : 1 V/V)] と混和し、dry ice/acetone 中で凍結した。得られた尿の一部をただちに氷冷下で、等量の安定化剤 1 M MOPS/EG [1 M Morpholino-propane sulfonate buffer (pH 7.0)/Ethyl-

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	
						Dose g x/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI		Dr
1	73	M	C.C.C.	—	G-4	0.25/0.25 x 2	d.i.	5	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Excellent	Excellent	—
			B.P.H.													
2	66	M	C.C.C.	—	G-6	0.25/0.25 x 2	d.i.	5	+	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.78	Moderate	Good	—
			B.T.													
3	57	M	C.C.C.	—	G-4	0.5/0.5 x 2	d.i.	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Moderate	Excellent	—
			B.T.													
4	70	M	C.C.C.	—	G-4	0.5/0.5 x 2	d.i.	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	0.78	Moderate	Good	—
			B.T.													
5	68	M	C.C.C.	+ (urethra)	G-1	0.25/0.25 x 2	d.i.	5	—	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	0.39	Poor	Poor	—
			Neurogenic bladder													
6	59	F	C.C.C.	+ (ureter)	G-1	0.25/0.25 x 2	d.i.	5	+	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.2	Moderate	Good	—
			Cervical cancer (Bladder invasion)													
7	66	M	C.C.C.	—	G-6	0.5/0.5 x 2	d.i.	5	—	+	<i>E. faecalis</i> NF-GNR	10 ⁷	—	Moderate	Good	—
			B.T.													

Table 1-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	
			Underlying condition				Dose (g X /day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr		
8	76	M	C.C.C.	+	G-1	0.25/0.25 X 2	d.i.	5	-	+	10 ⁷	1.56	Poor	Good	-			
			B.P.H.						-	±						10 ³	1.56	
9	81	M	C.C.C.	-	G-2	0.5/0.5 X 2	d.i.	5	#	##	10 ⁴	3.13	Moderate	Good	-			
			B.P.H. postope.						+	#						-	-	
10	52	M	C.C.C.	-	G-6	0.5/0.5 X 2	d.i.	5	#	##	10 ⁷	0.78	Poor	Good	-			
			Rectal cancer (Bladder invasion)						-	+						<i>E. faecalis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>A. calcoaceticus</i>
																<i>E. faecalis</i>	10 ³	
11	68	M	C.C.C.	-	G-2	0.5/0.5 X 2	d.i.	5	#	##	10 ⁵		Moderate	Good	-			
			B.P.H. postope.						+	#						-	-	
12	73	M	C.C.P.	+	G-1	0.5/0.5 X 2	d.i.	5	#	+	10 ⁵	0.78	Excellent	Excellent	-			
			B.T.						-	-						-	-	
13	35	M	C.C.P.	-		0.5/0.5 X 2	d.i.	5	+	#	-			Good	-			
			Hydronephrosis						-	-						-	-	

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 NF-GNR : Non-fermentative Gram-negative rod except for *P. aeruginosa*
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 B.T. : Bladder tumor

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI
 * After treatment * Dr : Dr's evaluation

eneglycol (1:1 V/V)] と混和し, dry ice/acetone 中で凍結した。

2. 腎・前立腺組織および前立腺液中濃度

本剤 500 mg/500 mg を 30 分点滴静注し, 前立腺肥大症 4 例に恥骨上式前立腺切除術を施行して得られた前立腺組織, 慢性前立腺炎患者 4 例から得られた前立腺液および尿管腫瘍 2 例, 腎盂腫瘍, 膿腎症各 1 例に腎摘出術を施行して得られた腎皮質・腎髄質への本剤の移行を検討した。採取時間は一定していないが, 前立腺炎患者から得られた前立腺液はすべて本剤投与終了 1 時間後に前立腺マッサージを行って採取した。

得られた摘出臓器はただちに氷冷して細切し, 湿重量の 4 倍量の安定化剤 0.5 M MES/EG を加え, 氷冷下にてホモジナイズ後, 遠心分離 (3,000 rpm, 5 分, 4°C) し, 上清を dry ice/acetone 中で凍結した。前立腺液の処理は血漿と同様に行った。

各試料中の MK-0787 と MK-0791 の濃度は, 日本メルク 萬有研究所もしくは相互生物医学研究所にて測定したが, その方法は以下のごとくである。

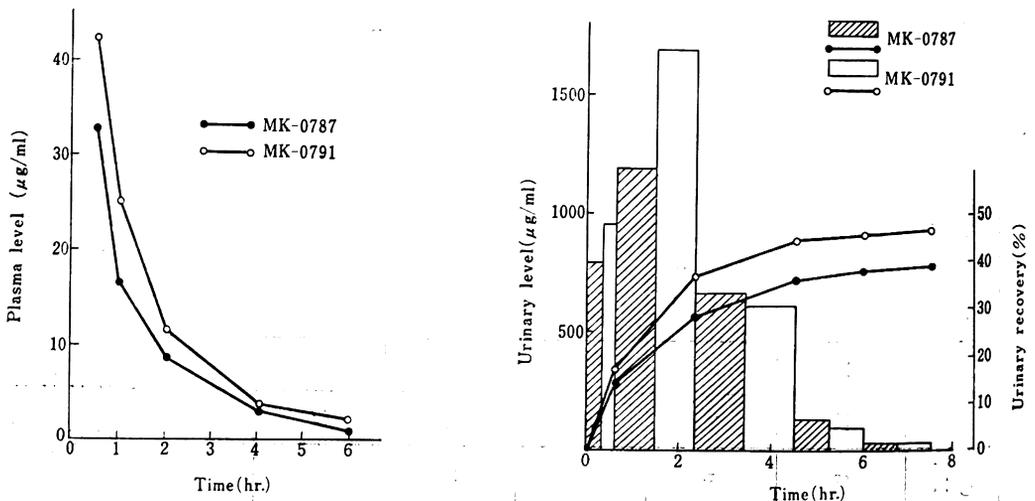
MK-0787 の体液内濃度および組織内濃度の測定は, *B. subtilis* ATCC 12432 を検定菌とする薄層ディスク法で行った。また MK-0791 の体液内濃度の測定は HP

Table 2 Plasma and urinary concentration of MK-0787/MK-0791 in patient with renal dysfunction (MK-0787/MK-0791 500mg/500mg, 30min., D.I.) Ccr : 30ml/min.

Plasma	Collection time (hr.)				
	0.5	1	2	4	6
MK-0787 Level ($\mu\text{g/ml}$)	33.0	16.8	8.8	2.6	1.1
MK-0791 Level ($\mu\text{g/ml}$)	42.5	25.3	11.6	3.1	2.4

Urine	Collection time (hr.)				
	0~2/3	2/3~2 ¹ /3	2 ¹ /3~4.5	4.5~6	6~7.5
Level ($\mu\text{g/ml}$)	795.0	1188.0	660.0	133.5	37.5
MK-0787 Cumulative recovery (%)	(14.3)	(28.1)	(36.0)	(37.9)	(38.9)
Level ($\mu\text{g/ml}$)	945.7	1688.6	612.5	96.4	38.1
MK-0791 Cumulative recovery (%)	(17.0)	(36.6)	(44.0)	(45.3)	(46.3)

Fig. 1 Plasma and urinary concentration of MK-0787/MK-0791 in patient with renal dysfunction (MK-0787/MK-0791 : 500mg/500mg, 30min., D. I.) Ccr : 30ml/min.



LC 法で行った²⁾。

3. 臨床的検討

対象は昭和 58 年 8 月から昭和 59 年 8 月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科、岐阜県立岐阜病院泌尿器科および岐阜市民病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症患者 13 例で、各症例の詳細は Table 1 に一覧した。投与方法は MK-0787/MK-0791 : 500 mg/500 mg あるいは 250 mg/250 mg を 100 ml の生理食塩水に溶解して、1 日 2 回、朝夕、5 日間点滴静注した。臨床効果の判定は、主治医による判定と、UTI 薬効評価基準²⁾に従って判定を行った。

II. 結 果

1. 腎機能障害例における吸収・排泄

腎機能障害例 (Ccr : 30 ml/min) における本剤の血漿中濃度は、点滴終了直後 (点滴開始から 30 分後) で MK-0787 が 33.0 $\mu\text{g/ml}$ 、MK-0791 が 42.5 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、血中半減期は、MK-0787 が 68.6 分、MK-0791 が 77.9 分であった。またこの場合の尿中濃度は、投与後 40 分～2 時間 20 分尿で MK-0787 が 1188 $\mu\text{g/ml}$ 、MK-0791 が 1689 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示し、7.5 時間後でも MK-0787 が 37.5 $\mu\text{g/ml}$ 、MK-0791 が 38.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。尿中回収率は、7.5 時間後までで MK-0787 が 38.9%、MK-0791 が 46.3% であった (Table 2, Fig. 1)。

2. 腎・前立腺組織および前立腺液中濃度

MK-0787 の腎組織内濃度は、90～115 分後で腎皮質内濃度が 16.4～78.9 $\mu\text{g/g}$ 、腎髄質内濃度は 14.0～102.5 $\mu\text{g/g}$ であった (Table 3)。

MK-0787 の前立腺組織内濃度は、採取時間が 55～165 分と多少ばらつきがあるが、1.2～9.8 $\mu\text{g/g}$ で血漿中濃度の 20～30% であった。前立腺液は 4 例とも 90 分後に採取したが、薬剤濃度は <0.2～0.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、血漿中濃度の 2% 前後であった (Table 4)。

3. 臨床成績

複雑性尿路感染症 13 例に本剤を投与したが、1 例 (Table 1 の No. 13) は投与前の分離菌が陰性であったため、UTI 薬効評価基準に該当する症例は 12 例であった。まず主治医による臨床効果の判定では、著効 3 例、有効 9 例、無効 1 例で、総合有効率は 92% ときわめてすぐれていた。また UTI 薬効評価基準による 12 例の判定では、著効 2 例、有効 7 例、無効 3 例で、総合有効率は 75% とこれもすぐれた成績であった (Table 5)。膿尿および細菌尿に対する効果は、膿尿が正常化したものの 3 例、改善したものの 1 例であるのに対し、細菌尿は陰性化 8 例、菌交代 1 例、不変 3 例と陰性化が多くみられた。疾患病態群別の有効率は、単独感染の 9 例では 78% (7/9 例)、混合感染の 3 例では 67% (2/3 例) であった。留置カテーテルの有無別にみると、留置例の有効率

Table 3 MK-0787 concentration in the kidney
(MK-0787/MK-0791 : 500mg/500mg, 30min., D.I.)

Case	Age	Sex	Disease	Collection time (min.)	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue level ($\mu\text{g/g}$)	
						Cortex	Medulla
1	70	M	Ureter tumor	90	26.6	78.9	102.5
2	54	F	Pyonephrosis	90	20.2	56.7	29.1
3	57	M	Ureter tumor	115	10.8	16.4	14.0
4	64	M	Renal pelvic tumor	115	8.0	33.5	29.0

Table 4 MK-0787 concentration in prostatic tissue and prostatic fluid
(MK-0787/MK-0791 : 500mg/500mg, 30min., D.I.)

	Case	Age	Collection time (min.)	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)	Prostatic tissue or fluid level ($\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$)	Prostatic tissue or fluid/plasma ratio (%)
Prostatic tissue	1	71	55	24.3	6.4	26
	2	76	60	52.4	9.8	19
	3	64	70	12.6	3.7	29
	4	66	165	5.8	1.2	21
Prostatic fluid	1	34	90	5.8	<0.2	< 3
	2	54	90	13.8	0.3	2
	3	41	90	13.0	0.2	2
	4	38	90	15.0	<0.2	< 1

Table 5 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I.

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2		6	8 (67%)
Decreased				
Replaced	1			1 (8%)
Unchanged		1	2	3 (25%)
Effect on pyuria	3 (25%)	1 (8%)	8 (67%)	Patient total 12
Excellent		2 (17%)	Overall effectiveness rate 9/12 (75%)	
Moderate		7		
Poor (including failure)		3		

Table 6 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 classified by the type of infection

Group		No. of (Percent) patients (total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (33%)	1	1	2	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (17%)		2		100%
	3rd group (Upper UTI)	(%)				%
	4th group (Lower UTI)	3 (25%)	1	2		100%
	Sub total	9 (75%)	2	5	2	78%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	(%)				%
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (25%)		2	1	67%
	Sub total	3 (25%)		2	1	67%
Total		12 (100%)	2	7	3	75%

Table 7 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791 in complicated UTI

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted*	Strains* appearing after treatment
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)		
<i>E. faecalis</i>	2	1 (50%)	1	
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50%)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	5	4 (80%)	1	
<i>X. mallophilia</i>				1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)		
NF-GNR	1	1 (100%)		1
Total	16	13 (81%)	3	2

* : Regardless of bacterial count

NF-GNR : Non-fermentative Gram-negative rod except for *P. aeruginosa*

Table 8 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation									
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved	
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal			
RBC	13 (100%)									13 (100%)	
Hb	13 (100%)								1		12 (92%)
Ht	13 (100%)										13 (100%)
Thrombocyte	13 (100%)										13 (100%)
WBC	13 (100%)										10 (77%)
S-GOT	12 (100%)										12 (100%)
S-GPT	12 (100%)										12 (100%)
AI-P	12 (100%)										12 (100%)
BUN	11 (100%)										10 (91%)
S-Cr	11 (100%)										11 (100%)
No. of patients with aggravated laboratory test results		0				1				/	

は 50% (2/4 例), 非留置例の有効率は 88% (7/8 例) と非留置例に対する効果がよりすぐれ, 高い有効率が得られた (Table 6)。

細菌は, 8 菌種 16 株が分離されたが, このうち 13 株 (81%) が消失し, 3 株が存続した。存続した 3 株の菌種は, *P. aeruginosa* 5 株中の 1 株と, *E. faecalis* および *S. marcescens* 2 株中の各 1 株であった。投与後出現菌は, NF-GNR, *X. maltophilia* が各 1 株であった (Table 7)。

本剤を投与した 13 例に関して自覚的副作用は 1 例も認められなかった。血液生化学的検査値の変動は, 1 例 (1 件) に hemoglobin に関する悪化 (14.3 g/dl→12.7 g/dl) が見られたが, この患者は放射線治療施行中の患者であり, 薬剤による変化と断定できず, むしろ本剤には関係がないものと思われた (Table 8)。

III. 考 按

近年すぐれた抗菌力を有し, broad spectrum で β -lactamase にも安定な抗菌剤が次々と開発され, 臨床に広く用いられているが, 本剤は今までにないまったく新しいタイプの抗菌剤である。

MK-0787 は腎の dehydropeptidase による分解を受けるという欠点を有していたが, これは dehydropeptidase の inhibitor である MK-0791 を配合することにより解決され, 本剤の尿中移行が良好となったため尿路感染症に対しても大いに期待が持たれていた。

今回は尿路性器臓器への本剤の移行の程度と, 実際に尿路感染症例に用いた場合の効果, 副作用などを検討したものであるが, 満足できる成績が得られた。

本剤のヒト腎移行は良好で, 尿管腫瘍患者に MK-0787/MK-0791 : 500 mg/500 mg を 30 分で点滴静注した場合, MK-0787 は点滴開始後 90 分で腎皮質 78.9 μ g/g, 腎髄質 102.5 μ g/g の濃度が得られている。また膿腎症例は, 腎実質が約 1.2 cm とやや非薄化しており, 腎組織内濃度の低下がみられたが, それでも腎皮質で 56.7 μ g/g, 腎髄質で 29.1 μ g/g の濃度が得られた。尿管腫瘍と腎盂腫瘍各 1 例における約 2 時間後の腎組織内濃度も 14~33.5 μ g/g と必ずしもきわめて高い濃度とはいえない。しかし本剤の抗菌力からみてこの程度の濃度が得られれば腎盂腎炎に対して治療効果が期待できるものと思われる。

本剤の前立腺組織への移行は, MK-0787/MK-0791 : 500 mg/500 mg を 30 分点滴静注した場合, 約 1 時間後で 3.7~9.8 μ g/g, 165 分後で 1.2 μ g/g であり, 血漿中濃度の 19~29%, 平均 23.8% と腎組織への移行に比べ前立腺組織への移行は低かった。

β -ラクタム剤の前立腺液 (Prostatic fluid : PF) への移行は, 鈴木ら⁴⁾によれば PF/血清濃度が, CMX 2%, CPZ 3%, CZX 4%, LMOX 4%, CEX 5%, CTX 12% と概してあまり良好とはいえないが, 4 例の慢性前立腺炎患者に対する本剤の PF への移行は <0.2~0.3 μ g/ml で, 血漿濃度の 2% 程度であった。この値は, 細菌性前立腺炎の主要起炎菌である *E. coli* をはじめとするグラム陰性菌に対する本剤の抗菌力からみて, 良好な治療効果を得るには若干低いと思われるが, 他の β -ラクタム剤と同程度の効果は期待できるものと思われる。

複雑性尿路感染症に対する臨床効果は, 症例数が 12

例と少ないが、有効率は単独感染例、混合感染例でそれぞれ 78%、67% であり、総合有効率は 75% と優れた成績であった。複雑性尿路感染症 303 例の本剤の全国集計⁵⁾と比較しても、全国集計の総合有効率 78% とほぼ同じであり、この有効率は、いわゆる第Ⅲ世代と称せられる cephem 系抗生剤の有効率⁶⁾ (CPZ 60%, CTX 63%, CZX 67%, CMX 65%, LMOX 71%, CTT 59%) を上回るものである。これは本剤が、これらの各種薬剤に比し、*P. aeruginosa*, *E. faecalis* に対し、より強い抗菌力を有していることが 1 つの大きな理由と考えられる。すなわち、今回の細菌学的検討で、*P. aeruginosa* は 5 株分離されたが 4 株が消失していた。*E. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の各 1 株に存続がみられたが、このうち 2 株は、1 回投与量が 250 mg/250 mg と低投与量であったことにも問題があると思われた。

自覚的副作用は、13 例いずれの症例にも認められず、1 例の臨床検査値軽度低下例も本剤とは関係がないと思われた。したがって MK-0787/MK-0791 は、複雑性尿

路感染症の治療に対してきわめて有用であり、また安全な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 三橋 進：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 (抗菌力)，岡山，1984
- 2) 齊藤 玲：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 (吸収・分布・代謝・排泄)，岡山，1984
- 3) UTI 研究会 (代表：大越正秋)：UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28：321~341, 1980
- 4) 大越正秋編：尿性器感染症—最近の臨床—4，感染臓器別各論 (河村信夫，岡田敬司，鈴木恵三) 4，性器，94~102 頁，医典社，1982
- 5) 西浦常雄：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 (臨床：泌尿器科)，岡山，1984
- 6) 西浦常雄：セフェム系 (第Ⅲ世代) 抗生物質の進歩。臨床泌尿器科 39：803~813, 1982

CLINICAL STUDIES OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM
IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS AND
DRUG CONCENTRATIONS IN HUMAN KIDNEY AND PROSTATE

YASUHISA ITO, AKIHISA TAKEDA, MINORU KANEMATSU,

YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

SEIJI MATSUDA and SHUNSUKE SAKAI

Department of Urology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

SHIGERU FUJIHRO and TATSUO DOI

Department of Urology, Gifu Municipal Hospital

ISAO SAITOH

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem antibiotic, was evaluated clinically in urinary tract infections (UTI) and concentrations in human kidney and prostate were determined.

1) The peak plasma concentrations of MK-0787 and MK-0791 after drip infusion of 500 mg/500 mg of MK-0787/MK-0791 in a patient with renal dysfunction (creatinine clearance : 30 ml/min.) were 33.0 $\mu\text{g/ml}$ and 42.5 $\mu\text{g/ml}$, respectively, at 30 minutes. The half life of MK-0787 was calculated as 68.6 minutes, and that of MK-0791 was calculated as 77.9 minutes.

2) The concentration of MK-0787 in human kidney, 90-115 min. after administration of 500 mg/500 mg to 4 patients with ureteral tumor, renal pelvic tumor or pyonephrosis, was 16.4-78.9 $\mu\text{g/g}$ in the renal cortex, and 14.0-102.5 $\mu\text{g/g}$ in the renal medulla. The concentration in kidney was higher than that in plasma in all cases.

3) The average prostatic tissue level/plasma level ratio was 23.8% as determined in 4 patients with benign prostatic hypertrophy. The average prostatic fluid level/plasma level ratio was about 2% 90 min. after administration of 500 mg/500 mg to 4 patients with chronic prostatitis.

4) The overall clinical efficacy rate in 12 patients with chronic complicated UTI was 75%.

5) The eradication rate for 16 isolates from those patients was 81%.

6) No side effects were observed in 13 patients. Deterioration in laboratory test results was found in 1 of 13 patients, but probably was not attributable to the drug.

In conclusion, MK-0787/MK-0791 is suggested to be a useful and safe drug for complicated UTI.