

Imipenem/cilastatin sodium と cefotiam hydrochloride の併用時における
体内動態および methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
(MRSA) に対する血清抗菌力の検討

齋藤 玲・三浦 敏明・多羅尾史明

北海道大学医療技術短期大学部*

白鳥 建二

萬有製薬株式会社中央研究所

(平成4年1月8日受付・平成4年4月22日受理)

Carbapenem系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) と cephem系抗生物質 cefotiam hydrochloride (CTM) の併用投与における両薬剤の体内動態への影響を検討する目的で、健康成人男子6名にIPM/CSとCTMの単独および併用投与をクロスオーバー法で実施し、血清中濃度・尿中排泄について薬動学的パラメーターを比較し、あわせて投与開始後30, 60, 120, 240分後の血清を使用し、StrattonらのSerum Bactericidal Testに準じ、MRSAに対する血清抗菌力を測定し検討した。

1. IPMの C_{max} は単独時29.2 $\mu\text{g/ml}$ 、併用時32.0 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は単独時0.98h、併用時0.96hで、6時間までのIPMの総尿中排泄率は、単独時59.9%、併用時61.0%で、ともに有意な差は認められなかった。

2. CTMの C_{max} は、単独時82.1 $\mu\text{g/ml}$ 、併用時82.9 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は、単独時0.79h、併用時0.79hで有意な差はなかった。6時間までのCTMの総尿中排泄率は、単独時68.6%、併用時74.9%で、併用時のCTMが単独時に比べ有意に高かった($P < 0.05$)。この原因は不明である。

3. MSSAに対する血清抗菌力は、投与開始30分後60分後120分後のすべてのIPM、CTM単独投与と血清、併用投与と血清ともに8~64倍の力価を認めた。

4. MRSAに対する血清抗菌力は、投与開始30分後60分後120分後のIPM、CTM単独投与と血清では、すべて1~4倍の力価であった。30分後60分後の併用投与と血清ではすべて64倍の力価を認めた。120分後では8~64倍の力価に91.7%が含まれた。MRSAに対しIPM、CTM両薬剤のsub-MICの濃度においても、併用による相乗効果を血清抗菌力で認めた。

Key words: IPM/CS, CTM, 体内動態, MRSA, Serum Bactericidal Activity,

近年の抗生物質の進歩は、めざましい発展を遂げている。その反面、細菌の耐性化も重大な問題となってきた。*Pseudomonas*属を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を持つ第三代セフェム系抗生物質の使用により、グラム陽性菌特にMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が問題となっている¹⁾。

Carbapenem系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は、MRSA に対し高い感受性を認めるが一部耐性菌も報告されている^{2,3)}。

そこでIPM/CSとセフェム系抗生物質 cefotiam hydro-

chloride (CTM) の併用の基礎的検討で、両薬剤の併用による強力な相乗効果が認められており⁴⁾、それを基に臨床試験を実施するため、併用投与による両薬剤の体内動態におよぼす影響を検討した。あわせてMRSAに対する両薬剤の単独投与および併用投与の血清を用い、血清抗菌力を検討した。

I. 材料と方法

1. 体内動態

(1) 対象

対象は、問診、理学的検査、血液検査、血液生化学

* 北海道札幌市北区北12条西5丁目

検査, 尿検査, 皮内反応テストを実施し, 医師により適格と判断された健康成人男子 6 名で, 年齢 20~22 歳 (平均 21.2 ± 0.98 歳), 身長 169~183 cm (平均 174.5 ± 5.0 cm), 体重 59.0~70.0 kg (平均 64.5 ± 5.0 kg) であった。なお, 試験にさきだち試験内容について十分な説明を受け文書による同意をした志願者であった。

試験期間は, 1990 年 8 月~9 月に実施した。

(2) 投与方法および投与量

IPM/CS の単独投与, CTM の単独投与および IPM/CS と CTM の併用投与をクロスオーバー法で実施した。投与はすべて単回投与のみ行った。

IPM/CS は, 0.5 g/0.5 g を生理食塩液 100 ml に溶解し 30 分かけて点滴静脈内注射した。CTM は, 2 g (力価) を生理食塩液 100 ml に溶解し 60 分かけて点滴静脈内注射した。併用投与は, 両薬剤を同時に投与開始した。

(3) 試験スケジュールおよび検査項目

早朝, 空腹時に投薬直前の検査を行い, その後薬剤投与を開始した。

採血時間は, 投与開始 15 分後, 30 分後, 45 分後, 1 時間後, 2 時間後, 4 時間後, 6 時間後に行い, 採尿は, 投与開始 0~1 時間後, 1~2 時間後, 2~4 時間後, 4~6 時間後に行った。

安全性確認の検査は原則として最終投与時および 1 週間後に行った。

(4) 薬剤濃度測定法

IPM および CTM の濃度測定は, 北海道大学医療技術短期大学部および萬有製薬株式会社中央研究所の両施設で, 高速液体クロマトグラフ法により実施した。

1) 血液および尿の安定化剤処理

血液は採取後, ただちに 4°C にて冷却遠心 (3,000 rpm, 10 min) 下で血清を分離し, 血清と同量の安定化剤 [1 M Morpholino-ethane sulfonate buffer (pH 6.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] を加え, 測定まで -80°C で冷凍保存した。

尿は分画採取後, 尿量を測定し, その一部に同量の安定化剤 [1 M Morphokino-propane sulfonate buffer (pH 7.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] を加え, 測定まで -80°C で冷凍保存した。

2) 高速液体クロマトグラフ装置

高速液体クロマトグラフは, 日本分光 (JASCO) 高速液体クロマトグラフ TRIROTAR-VI システム, すなわち, ポンプ; JASCO TRIROTAR-VI 型, オートサプラー; JASCO 850-AS 型, 紫外線波長可変検出

器; FASCO 875-UV 型, データ処理装置; JASCO 805-GI 型を使用した。

3) 検量線

① IPM

A. 血清

安定化剤処理血清 0.4 ml を限外濾過チューブ (ミリポア, ウルトラフリー C3 TK, 分画分子量 30,000) に入れ, 遠心分離器 (KUBOTA 1700 型) を用い, 4°C にて遠心分離 (6,500 rpm, 1 h) を行い限外濾過液を得た。得られた限外濾過液をメンブランフィルター (クラボウ, クロマトディスク 4A, $0.45 \mu\text{m}$) を通し, 通過液 10 μl を HPLC に注入し, ピーク高さによる絶対検量線法により測定した。

B. 尿

安定化剤処理尿をそのまま, あるいは安定化剤処理コントロール・ヒト尿で適宜希釈後, 0.4 ml を血清と同様の処理し, HPLC に注入し, ピーク高さによる絶対検量線法で測定した。

② CTM

A. 血清

安定化剤処理血清をそのまま, あるいは安定化剤処理コントロール血清で適宜希釈後, 0.4 ml に内部標準物質セフメタゾール溶液 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 0.1 ml, 30% トリクロロ酢酸溶液 0.1 ml を加えよく混和した。 4°C で 30 分間清置後, 冷却 (4°C) 下, 遠心分離 (12,000 rpm, 10 min) を行い上清を得た。得られた上清をメンブランフィルター (クロマトディスク 4A, $0.45 \mu\text{m}$) を通し, 通過液 50 μl を HPLC に注入し, ピーク高比による内部標準検量線法で測定した。

B. 尿

安定化剤処理尿で適宜希釈後 0.4 ml に内部標準物質セフメタゾール溶液 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 0.1 ml, 水 0.5 ml を加えよく混和した。一部をメンブランフィルター (クロマトディスク 4A, $0.45 \mu\text{m}$) を通し, 通過液 50 μl を HPLC に注入し, ピーク高比による内部標準検量線法で測定した。

4) HPLC の測定条件

① IPM

血清分析では, カラム STR-ODS-M (島津, 長さ 25 cm, 内径 4.6 mm) を使用し, 移動相として 0.2 M ホウ酸緩衝液 (pH 7.2): MeOH = 95:5 (v/v), 流速 0.7 ml/min, カラム温度 35°C とし, 溶出液は UV 298 nm で検出した。定量限界は 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

尿分析では血清と同様のカラムを, 移動相は A 液 (0.2 M ホウ酸緩衝液 (pH 7.2): MeOH = 95:5 (v/v)

v))とB液(MeOH)を用い、溶出はlinear gradient (A:B=100:0→85:15, 10分間)で行った。流速、カラム温度は血清と同様の条件で行い、溶出液はUV 313 nmで検出した。定量限界は $2 \mu\text{g/ml}$ であった。

② CTM

血清分析にはカラムSTR-ODS-M(島津,長さ15 cm,内径4.6 mm)を使用し、移動相として1/30 Mクエン酸緩衝液(pH 5.4):MeOH=85:15 (v/v),流速1.0 ml/min,カラム温度 35°C とし、溶出液はUV 254 nmで検出した。定量限界は $0.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

尿分析では血清と同様のカラムを用い、移動相として1/30 Mクエン酸緩衝液(pH 5.6):MeOH=90:10 (v/v),流速1.0 ml/min,カラム温度 40°C とし、溶出液はUV 270 nmで検出した。定量限界は $2 \mu\text{g/ml}$ であった。

(5) 薬物動態の解析

IPMとCTMの血中濃度はモデル非依存型性薬動学的解析を行った。最高血中濃度(C_{\max}),最高濃度到達時間(t_{\max}), α 相の消失半減期($t_{1/2\alpha}$), β 相の半減期($t_{1/2\beta}$),血中濃度-時間曲線下面積(AUC),平均滞留時間(MRT),total body clearance(CL_{total}),分布容積を算出した。

尿中排泄速度の解析は、腎クリアランス(CL_r),尿中排泄速度平均滞留時間(MRT_u),尿中半減期($t_{1/2\text{urine}}$)を算出した。

(6) 統計学的処理

成績は、平均値±標準偏差をもって表わし、単独および併用投与間の比較は、対応のあるt検定によって行い、危険率5%をもって有意水準とした。

2. 血清抗菌力 (Serum Bactericidal Activity)

(1) 対象

IPMおよびCTM投与開始30分後,60分後,120分後,240分後の単独投与および併用投与と血清を用い,Stratton C WらのSerum Dilution Testに準じ^{5,6)},*Staphylococcus aureus*標準菌株およびMRSA株に対する血清抗菌力を検討した。使用した血清サンプルは,血中濃度測定用サンプルと同様に安定化剤処理し,測定まで -80°C で冷凍保存した。

(2) 方法

1) 希釈用血清

希釈用健常成人プール血清をメンブランフィルター(220 nm)濾過滅菌後冷凍保存し,使用時に 56°C 30分間加熱し非働化後使用した。また,使用菌株に抗菌力のないことを確認した。

2) 方法

希釈用プール血清にてサンプルを2倍(原血清)~64倍の2倍連続希釈し,U底マイクロプレート(FALCON #3077)に $50 \mu\text{l}$ 3穴に分注した。接種菌株は,MIC測定用感受性測定ブイオン(ニッスイ Code 05534)で18~20時間培養し,同ブイオンにて希釈後 $50 \mu\text{l}$ 接種した。培養温度は 37°C とし,また接種菌数を測定した。検定菌は,*S. aureus*標準菌株にATCC-25923を,MRSA株にBB-5918, BB-5924, BB-5957, BB-5960の臨床分離株を用いた。

3) 効果判定

血清抗菌力の判定は,Immuno Viewerを用い,透過光で肉眼にて判定した。希釈用血清,使用培地,サンプル血清に菌の発育を認めないことを確認して陰性対照とした。また接種菌株を陽性対照とした。陰性対照を-,陽性対照を#とし,その間に+と#のスコアをつけ観察した。各スコアのサンプルについて,静菌状態か死菌状態かを確認するため菌数を測定した。+のサンプルは,コロニーの発育が0か数コロニー以下であったので,-から+までをエンドポイントとした。

血清抗菌力の力価(Serum Bactericidal Activity Titer;SBAT)は,-および+で判定した。これを3回繰り返し平均を求めた。

判定時間は,24時間培養後としたが,一部のサンプルで6,24,48,72時間培養後に経時的に判定した。

II. 結 果

1. 体内動態

IPM,CTMの単独投与および併用投与の血中濃度をTables 1~4およびFig. 1に,尿中排泄をTables 5~8およびFig. 2に示す。また解析結果をTables 9,10に示す。

(1) 血中濃度

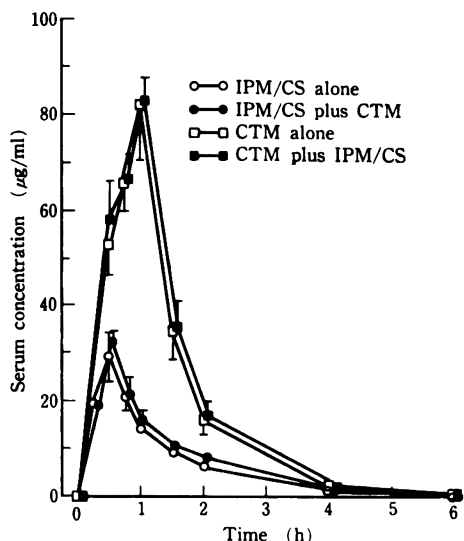
両施設で測定した血中濃度の結果は,ほぼ一致した。以下に示す測定値およびパラメーターは,萬有製薬株式会社データのデータを用いた。

1) IPM

IPMの単独投与群および併用投与群の最高血中濃度は,ともに投与終了直後(30分後)に得られその平均値は単独群 $29.2 \mu\text{g/ml}$ 併用群 $32.0 \mu\text{g/ml}$ で,以後両群とも半減期約1時間で減少し,6時間後が単独群 $0.3 \mu\text{g/ml}$ 併用群 $0.4 \mu\text{g/ml}$ であった。単独投与群と併用投与群において,統計学的に有意な差は認められなかった。

2) CTM

CTMの単独投与群および併用投与群の最高血中濃



IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium;
CTM, cefotiam hydrochloride.

Fig. 1. Serum concentrations of imipenem (○, ●) and cefotiam (□, ■) in six healthy volunteers following intravenous drip infusion of each drug alone or of a combination of both drugs. (dose: IPM/CS: 0.5 g/0.5 g in 0.5 h, CTM: 2 g in 1 h) Each point represents a mean ± SD. (n=6)

度は、ともに投与終了直後（60分後）に得られその平均値は単独群 82.1 μg/ml 併用群 82.9 μg/ml で、以後両群とも半減期 0.79 時間で時間とともに減少し、6 時間後が単独群 0.5 μg/ml 併用群 0.5 μg/ml であった。単独投与群と併用投与群において、統計学的に有意な差は認められなかった。

2. 尿中排泄

1) IPM

IPM の単独投与群および併用投与群の平均尿中排泄率は、投与開始 0~1 時間後で単独時 34.0% 併用時 32.1%、1~2 時間後が単独時 15.4% 併用時 16.7%、2~4 時間後が単独時 8.6% 併用時 9.9%、4~6 時間後が単独時 2.0% 併用時 2.3% であった。投与開始後 6 時間までに単独投与が 59.9% 併用投与が 61.0% 排泄された。

単独投与と併用投与の尿中排泄において、統計学的に有意な差は認められなかった。

2) CTM

CTM の単独投与および併用投与の平均尿中排泄率は、投与開始 0~1 時間後で単独時 30.7% 併用時 33.0%、1~2 時間後が単独時 26.0% 併用時 28.9%、2~4 時間後が単独時 10.1% 併用時 10.8%、4~6 時間後が単独時 1.8% 併用時 2.2% であった。投与開始後 6 時間までに単独投与が 68.6% 併用投与が 74.9% 排

Table 1. Serum levels of imipenem in six healthy volunteers following drip infusion of imipenem/cilastatin sodium (0.5 g/0.5 g in 0.5 h)

Time (h)	Serum Level (μg/ml)												Mean ± SD	
	#1		#2		#3		#4		#5		#6			
	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H
0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0±0.00
0.25	17.4	10.0	20.3	19.2±1.62☆
0.5	35.8	33.8	30.4	27.7	32.1	28.2	24.4	27.8	28.5	28.9	24.1	22.7	29.2±4.53	28.2±3.54
0.75	22.8	20.3	25.3	19.8	20.6	18.8	21.3±2.37
1	13.3	14.1	15.0	15.1	18.0	17.2	14.2	15.0	14.6	14.9	13.8	14.5	14.8±1.66	15.1±1.08
1.5	10.0	9.6	11.7	8.8	9.0	8.1	9.5±1.25
2	6.1	5.9	6.0	5.7	7.6	6.6	6.3	6.4	6.3	6.5	4.0	5.5	6.0±1.16	6.1±0.46
4	1.2	1.1	1.5	1.2	2.2	2.0	1.4	1.4	1.4	1.5	1.1	1.1	1.5±0.40	1.4±0.34
6	ND	0.3	0.6	0.4	0.4	0.3	0.3±0.20

ND ; <0.25 μg/ml

.....; not collected

☆ ; n=3

B ; Central Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co. LTD.

H ; College of Medical Technology, Hokkaido University

Values below the threshold of detection were considered to be "0 μg/ml" for the purpose of calculating means ± SD

Table 2. Serum levels of imipenem in six healthy volunteers following drip infusion of imipenem/cilastatin sodium (0.5 g/0.5 g in 0.5 h) with cefotiam (2 g in 1 h)

Time (h)	Serum Level ($\mu\text{g/ml}$)												Mean \pm SD	
	#1		#2		#3		#4		#5		#6			
	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H
0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0 \pm 0.00
0.25	19.5	16.3	17.1	20.8	23.2	19.5	19.4 \pm 2.47
0.5	31.2	31.0	39.2	36.9	27.5	24.7	29.7	28.4	31.2	31.3	33.1	30.6	32.0 \pm 4.01	30.5 \pm 4.00
0.75	22.9	22.3	24.5	21.0	21.7	18.1	21.8 \pm 2.14
1	17.9	17.7	16.2	15.3	18.8	17.7	16.5	15.4	16.6	17.5	13.9	12.5	16.6 \pm 1.68	16.0 \pm 2.06
1.5	10.8	10.5	12.7	10.8	10.9	8.1	10.6 \pm 1.49
2	7.1	7.2	6.6	6.3	8.3	8.0	7.7	6.8	8.1	7.6	5.4	4.8	7.2 \pm 1.11	6.8 \pm 1.14
4	1.4	1.4	1.5	1.5	2.0	1.9	1.6	1.5	1.8	1.7	1.1	1.0	1.6 \pm 0.31	1.5 \pm 0.30
6	0.3	0.4	0.5	0.4	0.4	0.3	0.4 \pm 0.08

ND ; <0.25 $\mu\text{g/ml}$

.....; not collected

B ; Central Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co. LTD.

H ; College of Medical Technology, Hokkaido University

Values below the threshold of detection were considered to be "0 $\mu\text{g/ml}$ " for the purpose of calculating means \pm SD

Table 3. Serum levels of cefotiam in six healthy volunteers following drip infusion of cefotiam (2 g in 1 h)

Time (h)	Serum Level ($\mu\text{g/ml}$)												Mean \pm SD	
	#1		#2		#3		#4		#5		#6			
	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H
0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0 \pm 0.00
0.5	55.7	48.7	56.6	53.5	63.1	55.6	44.7	41.4	46.1	41.2	54.5	47.5	53.5 \pm 6.93	48.0 \pm 5.98
0.75	67.2	63.8	77.8	62.2	62.8	61.3	65.8 \pm 6.20
1	99.5	88.4	83.5	77.0	92.4	78.1	68.6	77.6	78.5	70.0	70.1	76.1	82.1 \pm 12.23	77.9 \pm 5.95
1.5	35.3	35.1	43.5	32.6	33.6	25.6	34.3 \pm 5.75
2	15.4	13.9	16.2	15.0	20.2	18.8	17.2	15.9	17.6	15.1	11.8	9.9	16.4 \pm 2.76	14.8 \pm 2.90
4	1.7	1.7	2.3	2.2	2.7	2.6	2.7	2.6	2.7	2.7	1.3	1.2	2.2 \pm 0.61	2.2 \pm 0.60
6	0.4	0.6	0.8	0.5	0.6	ND	0.5 \pm 0.28

ND ; <0.35 $\mu\text{g/ml}$

.....; not collected

B ; Central Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co. LTD.

H ; College of Medical Technology, Hokkaido University

Values below the threshold of detection were considered to be "0 $\mu\text{g/ml}$ " for the purpose of calculating means \pm SD

泄された。

単独投与と併用投与の尿中排泄において、各時間の尿中排泄率に統計学的に有意な差は認められなかったが、6時間までの総尿中排泄率において併用投与の方が単独投与に比し有意に高かった ($P < 0.05$)。

3. 血清抗菌力

MRSA 4株と標準菌1株の methicillin (DMPPC), IPM, CTM の Minimum inhibitory concentration (MIC) 値と β -lactamase activity を Table 11 に示す。MRSA 4株は両薬剤に対し高度耐

Table 4. Serum levels of cefotiam in six healthy volunteers following drip infusion of cefotiam (2 g in 1 h) with imipenem/cilastatin sodium (0.5 g/0.5 g in 0.5 h)

Time (h)	Serum Level ($\mu\text{g/ml}$)												Mean \pm SD	
	#1		#2		#3		#4		#5		#6		B	H
	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H	B	H		
0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0 \pm 0.00
0.5	56.1	49.4	71.5	64.3	47.8	42.7	58.1	47.4	53.1	47.7	61.6	52.6	58.0 \pm 8.08	50.7 \pm 7.41
0.75	72.8	69.3	64.8	58.8	68.4	65.4	66.6 \pm 4.78
1	89.5	90.5	83.3	90.5	84.4	83.2	83.5	64.6	81.9	68.7	75.0	63.7	82.9 \pm 4.67	76.9 \pm 12.67
1.5	37.1	34.3	37.5	38.9	35.9	23.9	34.6 \pm 5.47
2	17.0	15.8	16.3	15.6	18.2	17.6	19.4	16.6	19.9	18.3	11.2	9.8	17.0 \pm 3.15	15.6 \pm 3.03
4	1.7	1.6	2.4	2.4	2.7	2.5	2.4	2.5	3.0	3.4	1.4	1.3	2.3 \pm 0.62	2.3 \pm 0.75
6	0.4	0.6	0.5	0.6	0.6	0.4	0.5 \pm 0.10

ND ; $< 0.35 \mu\text{g/ml}$

.....; not collected

B ; Central Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co. LTD.

H ; College of Medical Technology, Hokkaido University

Values below the threshold of detection were considered to be "0 $\mu\text{g/ml}$ " for the purpose of calculating means \pm SD

Table 5. Urinary excretion of imipenem in six healthy volunteers following drip infusion of imipenem/cilastatin sodium (0.5 g/0.5 g in 0.5 h)

Time (h)		Urinary Excretion						Mean \pm SD
		#1	#2	#3	#4	#5	#6	
0-1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	429.0	1,166.1	1,868.9	2,059.5	848.9	1,296.7	34.0 \pm 3.26
	Urine Volume (ml)	435.0	140.0	75.0	85.0	210.0	135.0	
	Urinary excretion (mg)	186.6	163.3	140.2	175.1	178.3	175.1	
	% of dose	37.3	32.7	28.0	35.0	35.7	35.0	
1-2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,361.9	1,855.7	1,382.1	1,474.6	597.5	703.5	15.4 \pm 0.94
	Urine Volume (ml)	60.0	40.0	50.0	55.0	130.0	110.0	
	Urinary excretion (mg)	81.7	74.2	69.1	81.1	77.7	77.4	
	% of dose	16.3	14.9	13.8	16.2	15.5	15.5	
2-4	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	500.2	577.0	413.7	553.0	176.6	248.0	8.6 \pm 0.64
	Urine Volume (ml)	77.0	70.0	110.0	85.0	250.0	170.0	
	Urinary excretion (mg)	38.5	40.0	45.5	47.0	44.1	42.2	
	% of dose	7.7	8.1	9.1	9.4	8.8	8.4	
4-6	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	101.3	90.3	58.7	32.8	21.8	31.3	2.0 \pm 0.48
	Urine Volume (ml)	85.0	100.0	230.0	330.0	515.0	210.0	
	Urinary excretion (mg)	8.6	9.0	13.5	10.8	11.3	6.6	
	% of dose	1.7	1.8	2.7	2.2	2.3	1.3	
0-6	Urinary excretion (mg)	315.4	286.9	268.3	314.0	311.4	301.3	59.9 \pm 3.73
	% of dose	63.0	57.5	53.6	62.8	62.3	60.2	

Table 6. Urinary excretion of imipenem in six healthy volunteers following drip infusion of imipenem/cilastatin sodium (0.5 g/0.5 g in 0.5 h) with cefotiam (2 g in 1 h)

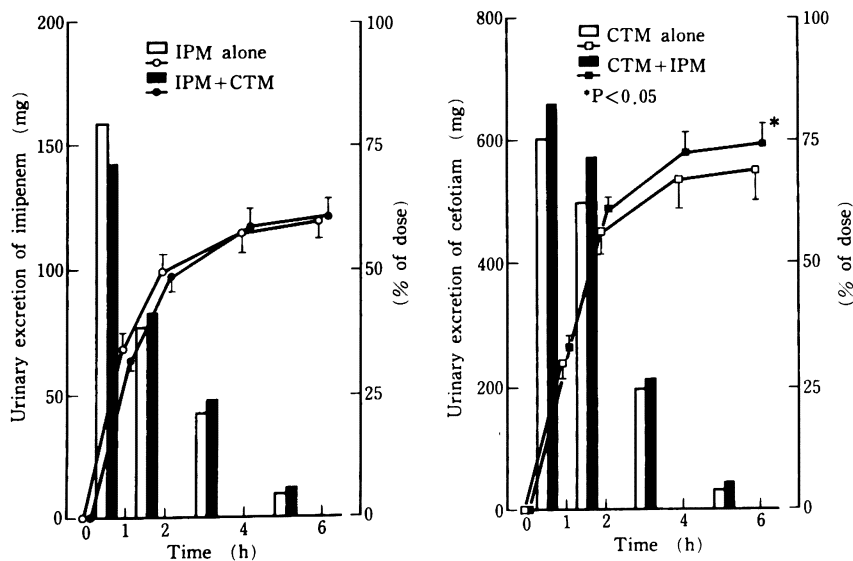
Time (h)	Urinary Excretion						Mean \pm SD	
	#1	#2	#3	#4	#5	#6		
0-1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	714.3	1,395.5	343.3	2,012.1	1,769.9	1,272.0	
	Urine Volume (ml)	240.0	105.0	460.0	80.0	90.0	130.0	
	Urinary excretion (mg)	171.4	146.5	157.9	161.0	159.3	165.4	
	% of dose	34.3	29.3	31.6	32.2	31.9	33.1	32.1 \pm 1.67
1-2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	451.1	1,082.6	526.9	1,745.7	556.0	669.6	
	Urine Volume (ml)	210.0	75.0	160.0	55.0	140.0	100.0	
	Urinary excretion (mg)	94.7	81.2	84.3	96.0	77.8	67.0	
	% of dose	19.0	16.2	16.9	19.2	15.6	13.4	16.7 \pm 2.18
2-4	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	177.5	226.5	271.9	313.2	105.6	219.6	
	Urine Volume (ml)	335.0	195.0	210.0	125.0	560.0	170.0	
	Urinary excretion (mg)	59.5	44.2	57.1	39.2	59.2	37.3	
	% of dose	11.9	8.8	11.4	7.8	11.8	7.5	9.9 \pm 2.07
4-6	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	24.0	33.3	35.1	43.4	35.1	53.3	
	Urine Volume (ml)	430.0	320.0	420.0	370.0	320.0	135.0	
	Urinary excretion (mg)	10.3	10.7	14.7	16.1	11.2	7.2	
	% of dose	2.1	2.1	3.0	3.2	2.2	1.4	2.3 \pm 0.64
0-6	Urinary excretion (mg)	335.9	282.6	314.0	312.3	307.5	276.9	
	% of dose	67.3	56.4	62.9	62.4	61.5	55.4	61.0 \pm 4.38

Table 7. Urinary excretion of cefotiam in six healthy volunteers following drip infusion of cefotiam (2 g in 1 h)

Time (h)	Urinary Excretion						Mean \pm SD	
	#1	#2	#3	#4	#5	#6		
0-1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,421.1	3,975.8	5,235.0	1,507.8	4,980.2	4,564.4	
	Urine Volume (ml)	455.0	160.0	120.0	340.0	115.0	150.0	
	Urinary excretion (mg)	646.6	636.1	628.2	512.7	572.7	684.7	
	% of dose	32.3	31.8	31.4	25.6	28.6	34.2	30.7 \pm 3.06
1-2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,180.8	6,832.3	5,400.2	5,929.4	5,741.2	5,203.6	
	Urine Volume (ml)	275.0	80.0	105.0	80.0	85.0	85.0	
	Urinary excretion (mg)	599.7	546.6	567.0	474.4	488.0	442.3	
	% of dose	30.0	27.3	28.4	23.7	24.4	22.1	26.0 \pm 3.03
2-4	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	616.0	1,766.0	1,082.2	686.8	919.5	981.1	
	Urine Volume (ml)	360.0	125.0	220.0	290.0	205.0	145.0	
	Urinary excretion (mg)	221.8	220.8	238.1	199.2	188.5	142.3	
	% of dose	11.1	11.0	11.9	10.0	9.4	7.1	10.1 \pm 1.70
4-6	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	125.1	274.6	337.1	222.6	174.5	109.9	
	Urine Volume (ml)	260.0	135.0	135.0	155.0	230.0	230.0	
	Urinary excretion (mg)	32.5	37.1	45.5	34.5	40.1	25.3	
	% of dose	1.6	1.9	2.3	1.7	2.0	1.3	1.8 \pm 0.34
0-6	Urinary excretion (mg)	1,500.6	1,440.6	1,478.8	1,220.8	1,289.3	1,294.6	
	% of dose	75.0	72.0	74.0	61.0	64.4	64.7	68.6 \pm 5.85

Table 8. Urinary excretion of cefotiam in six healthy volunteers following drip infusion of cefotiam (2 g in 1 h) with imipenem/cilastatin sodium (0.5 g/0.5 g in 0.5 h)

Time (h)	Urinary Excretion						Mean \pm SD	
	#1	#2	#3	#4	#5	#6		
0-1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,939.2	6,328.8	1,318.6	7,620.7	7,360.2	5,472.6	
	Urine Volume (ml)	240.0	105.0	460.0	80.0	90.0	130.0	
	Urinary excretion (mg)	705.4	664.5	606.6	609.7	662.4	711.4	
	% of dose	35.3	33.2	30.0	30.5	33.1	35.6	33.0 \pm 2.25
1-2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,717.4	8,514.2	3,781.0	11,529.5	3,941.9	4,613.5	
	Urine Volume (ml)	210.0	75.0	160.0	55.0	140.0	100.0	
	Urinary excretion (mg)	570.7	638.6	605.0	634.1	551.9	461.4	
	% of dose	28.5	31.9	30.3	31.7	27.6	23.1	28.9 \pm 3.31
2-4	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	713.2	1,320.0	1,177.4	1,391.0	411.8	895.9	
	Urine Volume (ml)	335.0	195.0	210.0	125.0	560.0	170.0	
	Urinary excretion (mg)	238.9	257.4	247.3	173.9	230.6	152.3	
	% of dose	12.0	12.9	12.4	8.7	11.5	7.6	10.8 \pm 2.15
4-6	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	75.0	164.5	107.5	144.2	144.2	231.2	
	Urine Volume (ml)	430.0	320.0	420.0	370.0	320.0	135.0	
	Urinary excretion (mg)	32.2	52.6	45.1	53.3	46.1	31.2	
	% of dose	1.6	2.6	2.3	2.7	2.3	1.6	2.2 \pm 0.48
0-6	Urinary excretion (mg)	1,547.2	1,613.1	1,504.0	1,471.0	1,491.0	1,356.3	
	% of dose	77.4	80.6	75.3	73.6	74.5	67.9	74.9 \pm 4.27



IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium; CTM, cefotiam hydrochloride.

Fig. 2. Urinary excretion of imipenem (\circ , \bullet) and cefotiam (\square , \blacksquare) in six healthy volunteers following an intravenous drip infusion of each drug alone or of a combination of both drugs. (dose: IPM/CS: 0.5 g/0.5 g in 0.5 h, CTM: 2 g in 1 h) Each point represents a mean \pm SD. (n=6)

Table 9. Model-independent pharmacokinetic parameters of imipenem in healthy volunteers following drip infusion of imipenem/cilastatin sodium with or without cefotiam

Parameter	IPM alone	IPM+CTM
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	29.2 \pm 4.53	32.0 \pm 4.01
t_{max} (h)	0.5 \pm 0.00	0.5 \pm 0.00
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.54 \pm 0.11	0.58 \pm 0.19
$t_{1/2\beta}$ (h)	0.98 \pm 0.08	0.96 \pm 0.04
MRT (h)	1.45 \pm 0.10	1.45 \pm 0.09
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	37.95 \pm 5.08	42.07 \pm 3.33
CL_{total} (ml/min/kg)	3.46 \pm 0.42	3.10 \pm 0.26
Vd_{ss} (l/kg)	0.248 \pm 0.027	0.223 \pm 0.021
X_u (0-6 h) (mg)	299.5 \pm 18.66	304.8 \pm 21.89
% of dose (0-6 h)	59.9 \pm 3.73	61.0 \pm 4.38
CL_R (ml/min/kg)	2.10 \pm 0.35	1.91 \pm 0.24
MRT _u (h)	1.33 \pm 0.11	1.42 \pm 0.10
$t_{1/2}$ urine (h)	0.88 \pm 0.08	0.93 \pm 0.07

Each value represents a mean \pm SD (n=6)

Parameter;

$t_{1/2\alpha, \beta}$: distribution and elimination half-life

MRT : mean residence time

AUC : area under the concentration-time curve

CL_{total} : total body clearance (Dose/AUC)

Vd_{ss} : volume of distribution at steady state

X_u : the amount of the drug excreted unchanged in the urine

CL_R : renal clearance (X_u /AUC)

MRT_u : mean residence time of the drug from the urinary data

$t_{1/2}$ urine: elimination half-life of the drug from the urinary data

IPM, imipenem; CTM, cefotiam.

性株で、IPMは25~50 $\mu\text{g/ml}$ にCTMは100~400 $\mu\text{g/ml}$ に分布している。結果はSBATの希釈倍率 \times 1, \times 2, \times 4, \times 8, \times 16, \times 32, \times 64でTable 12に示す。また表中の“*”は、SBAT以下の希釈途中のサンプルで一部若干菌の発育が認められたものに付けた。

IPM/CSは0.5g/0.5gを30分間で点滴静注し、CTMは2gを60分間で点滴静注し、同時に投与を開始した。今回の実験に用いた併用血清サンプルの平均濃度は、投与30分後では、IPMが32 $\mu\text{g/ml}$ 、CTMが58 $\mu\text{g/ml}$ (IPM/CTM=1.8)で、投与60分後では、IPMが16.6 $\mu\text{g/ml}$ 、CTMが82.9 $\mu\text{g/ml}$ (IPM/CTM=5.0)で、120分後では、IPMが7.2 $\mu\text{g/ml}$ 、CTMが17.0 $\mu\text{g/ml}$ (IPM/CTM=2.4)であった。ほぼMRSAのMIC値より低い濃度であった。

標準菌株のATCC 25923株に対し、30, 60, 120分後の単独投与血清は、IPMが8~16倍のSBATをCTMが16~64倍のSBATを認めた。併用投与血清はすべてが64倍のSBATを認めた。

MRSA 4株に対し、単独投与血清は、IPMが2~4倍のSBATをCTMが1~4倍のSBATを認めた。30, 60分後の併用投与血清は、すべてが64倍のSBATを認め、120分後の12サンプルでは2倍が1サンプルで他の11サンプルは8~64倍のSBATを認めた。

240分後の血清サンプルの平均濃度は、IPMが1.5, 2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、CTMが1.6, 2.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、薬剤濃度が低くSBATは2~4倍であった。

症例4, 5, 6の血清サンプルは、検体量が少なく、また保存状態が悪く汚染されたサンプルがあり測定できなかったが、一部測定できたサンプルでも同様の結

Table 10. Model-independent pharmacokinetic parameters of cefotiam in healthy volunteers following drip infusion of cefotiam with or without imipenem/cilastatin sodium

Parameter	CTM alone	IPM+CTM
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	82.1 \pm 12.23	82.9 \pm 4.67
t_{max} (h)	1.0 \pm 0.00	1.0 \pm 0.00
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.43 \pm 0.05	0.44 \pm 0.05
$t_{1/2\beta}$ (h)	0.79 \pm 0.09	0.79 \pm 0.03
MRT (h)	1.31 \pm 0.09	1.30 \pm 0.08
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	110.43 \pm 13.43	113.64 \pm 8.31
CL_{total} (ml/min/kg)	4.75 \pm 0.54	4.58 \pm 0.35
Vd_{ss} (l/kg)	0.230 \pm 0.035	0.219 \pm 0.025
X_u (0-6 h) (mg)	1,370.8 \pm 116.94	1,497.1 \pm 85.51*
% of dose (0-6 h)	68.6 \pm 5.85	74.9 \pm 4.27*
CL_R (ml/min/kg)	3.25 \pm 0.29	3.44 \pm 0.22
MRT _u (h)	1.39 \pm 0.09	1.41 \pm 0.09
$t_{1/2}$ urine (h)	0.72 \pm 0.04	0.74 \pm 0.04

Each value represents a mean \pm SD (n=6)

*Significantly different at $p < 0.05$ from administration alone

Parameter;

$t_{1/2\alpha, \beta}$: distribution and elimination half-life

MRT : mean residence time

AUC : area under the concentration-time curve

CL_{total} : total body clearance (Dose/AUC)

Vd_{ss} : volume of distribution at steady state

X_u : the amount of the drug excreted unchanged in the urine

CL_R : renal clearance (X_u/AUC)

MRT_u : mean residence time of the drug from the urinary data

$t_{1/2}$ urine: elimination half-life of the drug from the urinary data

IPM, imipenem; CTM, cefotiam.

Table 11. Bactericidal activity of imipenem, cefotiam and methicillin against MRSA, MSSA and β -lactamase activity

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			β -lactamase activity
	DMPPC	IPM	CTM	
BB 5918	800	25	100	<0.5
BB 5924	400	50	400	3.67 (c)
BB 5957	800	25	400	<0.5
BB 5960	800	25	200	5.12 (i)
ATCC 25923	0.78	≤ 0.025	0.39	

Mueller-Hinton medium, 37°C, 24 h

i: inducible, c: constitutive

DMPPC, methicillin; IPM, imipenem; CTM, cefotiam.

Table 12. Serum bactericidal activity titers of imipenem, cefotiam and imipenem+cefotiam against MRSA and MSSA

A. 30 min after administration

Strain	BB 5918			BB 5924			BB 5957			BB 5960			ATCC 25923		
	I	C	IC	I	C	IC	I	C	IC	I	C	IC	I	C	IC
No. 1	2	2	64*	1	2	64*	2	2	64	2	4	64	16	64	64
No. 2	2	2	64*	2	2	64*	2	2	64	2	4	64	8	64	64
No. 3	2	2	64*	2	2	64*	2	2	64	2	4	64	8	32	64

B. 60 min after administration

Strain	BB 5918			BB 5924			BB 5957			BB 5960			ATCC 25923		
	I	C	IC	I	C	IC	I	C	IC	I	C	IC	I	C	IC
No. 1	2	2	64*	2	2	64*	2	2	64	2	4	64	16	64	64
No. 2	2	2	64*	2	2	64*	2	4	64	2	4	64	16	64	64
No. 3	2	2	64*	2	2	64*	2	4	64	2	4	64	16	64	64

C. 120 min after administration

Strain	BB 5918			BB 5924			BB 5957			BB 5960			ATCC 25923		
	I	C	IC	I	C	IC	I	C	IC	I	C	IC	I	C	IC
No. 1	2	2	64*	4	2	32*	4	2	8	4	4	32	8	16	64
No. 2	2	2	64*	2	1	2	4	4	8	4	4	32	16	16	64
No. 3	2	2	64*	2	1	32*	4	2	8	4	4	32	16	16	64

Drug: I: IPM, C: CTM, IC: IPM+CTM

*Bacterial growth was barely detected in a few serum samples in which the concentrations of IPM and CTM were less than the SBA titer.

IPM, imipenem; CTM, cefotiam.

果が認められた。

併用投与と血清については、6, 24, 48, 72 時間培養後に経時的に判定した。標準菌株に対しては、30, 60, 120 分後の血清すべてが 72 時間判定においても 16 倍以上の SBAT を認めた。MRSA 4 株に対しては、24 時間判定までは上述のごとくであったが、48 時間判定では 8 倍以上の SBAT を認めたのが 30 分後の血清では 10 サンプル (10/12)、60 分後の血清では 7 サンプル (7/12)、120 分後の血清では 3 サンプル (3/12) であった。72 時間判定では 8 倍以上の SBAT を認めたのが、30 分後の血清では 5 サンプル (5/12)、60 分後の血清では 3 サンプル (3/12)、120 分後の血清ではすべて 2~4 倍の SBAT であった。

III. 考 察

重症・難治性感染症に対する治療の一つとして、い

ろいろな抗生剤の併用療法が報告されている^{7,8)}。しかし併用による両薬剤の体内動態への影響は検討されていなかった。

MRSA に対する併用療法が報告されているが、そのひとつである IPM/CS と CTM の併用療法を実施するに当たり、両薬物間の併用による体内動態への影響を検討した。

IPM の血中動態は、単独投与群および併用投与群において有意な差は認められなかった。尿中排泄においても同様であり、併用投与による相互作用は認められなかった。

CTM の血中動態は、単独投与群および併用投与群において有意な差は認められなかった。尿中排泄において、各時間の排泄率に有意な差は認められなかったが、6 時間までの総排泄率において併用投与群が有意

Table 13. Serum bactericidal activity titers of imipenem+cefotiam against MRSA and MSSA

A. 30 min after administration

Strain	BB 5918				BB 5924				BB 5957				BB 5960				ATCC 25923			
	6	24	48	72	6	24	48	72	6	24	48	72	6	24	48	72	6	24	48	72
No. 1	64	64*	32*	4	64	64	32	4	64	64	8	8	64	64	8	8	64	64	64	32
No. 2	64	64*	32*	2	64	64	32	4	64	64	8	8	64	64	16	16	64	64	64	64
No. 3	64	64*	2	2	64	64	2	2	64	64	8	4	64	64	16	8	64	64	64	32

B. 60 min after administration

Strain	BB 5918				BB 5924				BB 5957				BB 5960				ATCC 25923			
	6	24	48	72	6	24	48	72	6	24	48	72	6	24	48	72	6	24	48	72
No. 1	64	64*	2	2	64	64*	4	2	64	64	4	4	64	64	16	16	64	64	64	32
No. 2	64	64*	2	2	64	64*	32*	2	64	64	8	4	64	64	16	8	64	64	64	64
No. 3	64	64*	1	1	64	64*	32*	2	64	64	16	2	64	64	16	8	64	64	64	64

C. 120 min administration

Strain	BB 5918				BB 5924				BB 5957				BB 5960				ATCC 25923			
	6	24	48	72	6	24	48	72	6	24	48	72	6	24	48	72	6	24	48	72
No. 1	64	64*	2	2	64	32*	2	2	64	8	4	4	64	32	8	4	64	64	32	16
No. 2	64	64*	2	2	64	2	2	2	64	8	4	4	64	32	8	4	64	64	32	16
No. 3	64	64*	2	2	64	32*	2	2	64	8	4	4	64	32	8	4	64	64	32	16

Drug: I: IPM, C: CTM, IC: IPM+CTM

*Bacterial growth was barely detected in a few serum samples in which the concentrations of IPM and CTM were less than the SBA titer.

IPM, imipenem; CTM, cefotiam.

に高かった ($P < 0.05$)。Tables 5~8 に示したようにサンプルの CTM 濃度が非常に高いため測定用サンプルを作成する際の希釈による誤差なのか、糸球体濾過における相互作用のための再吸収抑制なのか、IPM/CS の cilastatin sodium による影響なのか、その他の作用によるものなのかは不明である。

この結果より IPM/CS と CTM の併用投与による体内動態への影響は、特に問題となるものは認められなかった。

血清抗菌力 (Serum Bactericidal Activity) について海外では Klustersky J らをはじめ各種の抗生剤について検討されているが⁹⁻¹¹⁾、国内ではまだ報告が少ない。本実験は、MRSA に対する IPM/CS と CTM の併用効果を本方法を用いて検討を加えた。

8~16 倍以上の SBAT で菌の発育を抑制すると臨床においても有効であると言われており、120 分後の

血清が MRSA の MIC 値に比しかなり低い濃度であるにもかかわらず 12 サンプル中 11 サンプルが 8 倍以上の SBAT を認めたことは、IPM/CS と CTM の併用による相乗効果が治療中の濃度においても認められることを意味するであろう。

以上の結果より、IPM/CS と CTM の併用投与の安全性を確認し、あわせて MRSA に対する IPM と CTM の併用相乗効果を血清抗菌力の面からも認め、今後の臨床試験の優れた成績を期待する。

謝 辞

健康成人プール血清を分与して下さった札幌簡易保険総合検診センター生化学分析室 向山泰英先生、大給臨床検査所 三上通英先生に深謝致します。

文 献

- 堀内 篤, 他 (10 施設): 造血管疾患にともなう細菌感染症の実態。感染症学雑誌 64: 299~309, 1990

- 2) 猪狩 淳, 小栗豊子: 臨床材料分離株のイミペネムに対する感受性 (第二報)。Chemotherapy 39: 529, 1991
- 3) Matsuda K, Asahi Y, Sanada M, Nakagawa S, Tanaka N, Inoue M: Invitro-activity of imipenem combined with β -lactam antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Antimicrob. Chemotherapy 27: 809~815, 1991
- 4) Shimada K, Oka S, Goto M, Inoue M, Matsuda K, Sanada M: Synergistic effect of new combination (Imipenem and Cefotiam) against MRSA demonstrated by in vitro pharmacokinetic system. ICCAC 878, 1991
- 5) Stratton C W: Serum bactericidal test. Clin. Microbiol. Rev. 1: 19~26, 1988
- 6) Stratton C W, Reller L B: Serum dilution test for bactericidal activity. J. Infect. dis. 136: 187~195, 1977
- 7) 伊藤 章, 小田切繁樹, 松本文夫, 井上松久: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対する Cefazolin と Imipenem 併用療法の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39: 174~184, 1991
- 8) 上寺祐之, 佐藤富良, 栗根康行, 山崎悦子, 水口國雄, 横田 健: 外科術後 MRSA 感染症に対する併用化学療法 of 臨床的および細菌学的研究。Chemotherapy 39: 883~893, 1991
- 9) Van der Auwera P, Klustersky J, Lagast H, Husson M: Serum bactericidal activity and killing rate for volunteers receiving Imipenem plus Amikacin and Ceftazidime plus Amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 30: 122~126, 1986
- 10) Machka K: Bactericidal activity of Imipenem in serum. Eur. J. Microbiol. 3: 495~497, 1984
- 11) Klustersky J, Daneau D, Swings G, Weerts D: Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. J. Infect. Diseases 129: 187~193, 1974

Combination of imipenem/cilastatin sodium and cefotiam: pharmacokinetics
and serum bactericidal activity against methicillin-resistant
Staphylococcus aureus

Akira Saito, Toshiaki Miura and Fumiaki Tarao

College of Medical Technology, Hokkaido University, Kita 12-jou Nishi 5-chome,
Kita-ku, Sapporo-city, Hokkaido, Japan

Kenji Shiratori

Central Research Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

The pharmacokinetics of combined administration of imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) and cefotiam hydrochloride (CTM) was investigated in 6 healthy male volunteers in a crossover trial. The antimicrobial activity of IPM/CS plus CTM against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was evaluated using the serum bactericidal activity (SBA) test described by Stratton et al.

1. There was no significant difference between the maximum plasma level (C_{max}), half-life ($T_{1/2}$) and urinary excretion of IPM within 6 hours after simultaneous intravenous drip infusion of IPM/CS (0.5 g/0.5 g) and CTM (2 g) and after administration of IPM/CS (0.5 g/0.5 g) alone.

2. There was no significant difference between the C_{max} and $T_{1/2}$ of CTM after concomitant administration of CTM (2 g) and IPM/CS (0.5 g/0.5 g) and after administration of CTM (2 g) alone. Urinary excretion of CTM within 6 hours after concomitant administration of CTM (2 g) and IPM/CS (0.5 g/0.5 g) was significantly higher than after CTM (2 g) alone (74.9% versus 68.6%; $p < 0.05$).

3. The SBA of IPM/CS (0.5 g/0.5 g) plus CTM (2 g) against MRSA was 1: 64 30 and 60 min after administration, and 91.7% of the SBA titers for the species tested were 1: 8–64 120 min after administration. The SBA of both IPM and CTM was only 1: 4 at 30, 60 and 120 min after being administered separately.

A synergistic effect of IPM/CS plus CTM was observed against MRSA, even when their concentrations were less than the MIC of each drug acting alone.