

Meropenemの第Ⅰ相臨床試験

中島光好・植松俊彦・金丸光隆

浜松医科大学薬理学教室*

上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

新しく注射用カルバペネム系抗生物質として開発されたmeropenem(MEPM)の安全性、腸内細菌叢の変動ならびに薬物体内動態を検討する目的で、健康成人男子30名を対象とした第Ⅰ相臨床試験を実施した。

MEPM 0.25g, 0.5g, 1.0gの静脈内点滴投与による単回投与試験、および0.5g, 1.0gの静脈内点滴投与による1日2回5日間(計9回)の連続投与試験を行った。

安全性について、単回投与では、自・他覚症状、理学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査等において本剤によると思われる異常は認められなかった。連続投与では、0.5g 投与試験の1例において尿中 α_1 -ミクログロブリン、および β_2 -ミクログロブリン値が軽度上昇したのを除き、本剤投与によると思われる異常は認められなかった。上記検査値異常を認めた1例は、投与終了後正常値に復した。

最大投与量の1.0g連続投与において脳液に対する影響は認められなかった。

MEPMの単回投与試験では、血漿中濃度はMEPMの投与量に比例して増加した。MEPMの β 相の半減期はいずれの投与量でも約1時間で、投与後12時間までにMEPMとして59.5～64.2%が尿中に排泄された。また、連続投与の第1回目と第9回目の血漿中濃度はよく一致し、蓄積性は認められなかった。

MEPM連続投与において腸内細菌叢を検査した結果、いずれの投与群においても有意の変動を認めなかった。

以上の結果より、MEPMは安全性に問題はなく、第Ⅱ相臨床試験への移行が可能であると考えられた。

Key words: Meropenem, 第Ⅰ相臨床試験, カルバペネム

Meropenem(MEPM)は、住友製薬株式会社において開発された新しいカルバペネム系注射用抗生物質である。

本剤はカルバペネム骨格の1 β 位にmethyl基が導入された新しい骨格を有し、2位はdimethylcarbamoyl pyrrolidinで修飾されている。本剤は既存のカルバペネム系抗生物質とは異なり、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に対しimipenem(IPM)に比し約4倍安定である¹⁾。本剤はグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを示し、その作用は殺菌的である。特に緑膿菌等ブドウ糖非醗酵グラム陰性菌を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す。さらに、本剤は各種細菌由来の β -ラクタマーゼに対しても極めて安定である²⁾。

MEPMは各種動物(マウス、ラット、イヌ、サル)での体内動態試験^{3,4)}、急性毒性試験⁵⁾、3カ月亜急性毒性試験^{6,7)}、生殖試験⁸⁾および一般薬理試験⁹⁾でも異常は認められていない。カルバペネム系薬剤はその開発過程において、腎毒性和中枢系に対する作用が報告されている¹⁰⁾が、MEPMの動物実験(マウス、ラット、ウサギ、サル)において腎に対する作用は、IPM, cephaloridineより少なく、cefotaxime, ceftazidimeと同程度であり¹¹⁾、さらに中枢系に対する作用は、IPM, cefazolinに比べ格段に低い事が確認されている¹²⁾。

また、上記の動物実験より、MEPMは主として腎排泄型であり、胆汁および腸管への移行は極めて低いことが確認されている。これらの前臨床試験の結果から、本剤はヒトに使用しても安全性に特に問題はないと考

*〒431-31 浜松市半田町3600

えられ、さらに英国においても1.0gまでの第Ⅰ相臨床試験が実施されその安全性が確認されている¹³⁾。

今回我々は本邦での臨床応用の第一段階として、健康成人男子志願者に対する本剤の安全性と忍容性および体内動態について検討した。

本試験は昭和63年10月～平成元年2月の期間に社団法人新風会丸山病院(浜松市)で院内倫理委員会にて検討、承認を得た後に実施した。

I. 試験方法

1. 被験者

被験者はTable 1に示した健康成人男子30名であった。これら被験者には試験に先立ち試験薬剤、試験の目的および内容、またいつでも自由に試験への参加を取り消す権利を有することなどの説明を行い、血液学的検査、血液生化学検査、血圧、心電図、尿検査等のスクリーニング試験で異常を認めなかった者を採用し、文書による同意を得た上で実施した。

2. 投与量、投与方法および試験スケジュール

MEPMはそれぞれの投与量を生理食塩液100mlに溶解し、30分間で点滴静注した。いずれの被験者も、投与前にMEPMの皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した後に本剤の投与を行った。

またTable 2-1～2にMEPMの単回および連続投与試験スケジュールを示した。

①単回投与試験

初回投与量は、最小臨床期待用量と考えられる0.25gとした。さらに安全性を確認しながら0.5g、1.0gと順次増量した。

②連続投与試験

1回0.5gを1日2回5日間(但し投与回数は9回、以下0.5g連投群とする)と、1回1.0gを1日2回5日間(但し投与回数は9回、以下1.0g連投群とする)の2つの試験を行った。

両試験ともMEPMを投与したのはいずれも1群6名である。

3. 試験項目

実施した試験項目はTable 3に示した。なお投与終

了後異常が認められた場合は正常に復するまで観察を継続し、それ以外の症例は投与終了4週間後まで安全性に関する試験を行い、異常のないことを確認して試験を終了した。

4. 腸内細菌叢に及ぼす影響の検討

0.5g連投群および1.0g連投群で腸内細菌叢に及ぼす影響を検討するとともに、糞便中のMEPM濃度を測定した。

糞便採取は投与7日前、投与開始4日目、投与終了14および28日目の排泄便を用いた。糞便はよく攪拌して均一にし、細菌検査用には糞便1.0gを嫌気ポーターに採取し5時間以内に培養検査のための処理を完了した。細菌検査の培地および培養は上野¹⁴⁾の方法に準じて行った。*Clostridium difficile*の検索には選択培地としてCCMA培地(cycloserine-cefoxitin-manitol agar: 日水[®])を用い、D-1 toxinの検出にはC.D.チェック・D-1(三菱化成)を用いた。糞便中MEPMの濃度測定には、採取した糞便1.0gに対して倍量の0.05M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid緩衝液pH7.0(以下MOPS緩衝液)を加えてホモジナイズし、4500rpm、15min.冷却遠心分離し、その上清液を被検液とした。MEPMの濃度は*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするbioassay法により測定した。この方法による測定可能下限濃度は0.18μg/gである¹⁵⁾。

5. 血小板凝集能、出血時間、血液凝固パラメーターに及ぼす影響の検討

単回投与群では投与直前および投与24時間後、連投群では、1、3、5、7、9回目投与直前、投与終了1日目に採血し、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、アンチトロンビン-Ⅲ、フィブリノーゲン等に及ぼす影響を検討した。

6. 脳波の測定

最大投与量の1.0g連投群にて投与前日、5回目投与後および最終投与24時間後に脳波を測定した。

7. 尿検査

本剤の腎への影響を確認するために尿一般検査の他、尿中の微量酵素[(α₁-マイクログロブリン、β₂-マイ

Table 1. Background of volunteers

Study	Dose	No. of subjects	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
Single dose	0.25 g	6	27～57 (35.8)	51～64 (58.7)	160～174 (167.5)
	0.5 g	6	20～39 (32.2)	54～73 (63.5)	162～180 (171.8)
	1.0 g	6	28～45 (32.7)	52～70 (60.6)	160～176 (169.0)
Multiple dose	0.5 g × 2/day × 5 days	6	27～45 (34.0)	55～71 (64.0)	161～176 (171.7)
	1.0 g × 2/day × 5 days	6	23～40 (32.2)	63～70 (67.0)	164～174 (169.8)

クログロブリン、β-N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG)]を測定した。単回投与群では投与開始前および投与24時間後、連投群では1, 3, 5, 7, 9回目の投与前および最終投与24時間後に測定した。異常値

のみられた1例は投与後19日目まで正常に復するまで測定を継続した。

8. 血漿中および尿中MEPM濃度の測定
血漿中濃度測定検体としては、単回投与試験では、

Table 2-1. Time schedule of single administration

Item	Previous day	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>													Post
		Pre	0.25°	0.5°	0.75°	1°	1.5°	2°	3°	4°	6°	8°	12°	24°	
Symptom	○	○						○				○		○	○
Vital sign	○	○				○		○		○		○		○	○
Clinical test	○													○	○**
ECG	○*	○												○	○
Blood drawing		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Urine recovered		○	—	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

* Including X-p ** Immunological test after 3 weeks

Table 2-2. Time schedule of multiple administration

Item	Previous day	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>													After 24°	Post
		Pre	0.25°	0.5°	0.75°	1°	1.5°	2°	4°	6°	12°	12.5°	13°	24°		
Symptom	○	◎						○			◎			○	○	○
Vital sign	○	◎				○		◎	○	○	◎		○	○	○	○
Clinical test																
Hematology	○	○										○			○	○
Serum-biochemistry	○	◎										○			○	○
Urology	○	○										○			○	○
Coagulation	○	○										○			○	○
Immunological test	○	○										○			○	○
ECG	○*	○													○	○
Brain wave	○**	After 5th administration													○	○
Blood drawing ^{a)}		○	○	○	○	○	○	○	○	○						
Urine recovered ^{b)}		○	—	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

* Including X-p ◎ 2nd, 3rd, 4th day ** Only for multiple studies (1.0 g)

^a Only 1st, 9th; on 2nd, 3rd, 5th and 7th only pre-administration and 0.5 h after administration; 9th same as single administration

^b Only 1st, 9th; 9th same as single administration

Table 3. Observation items

Symptoms	Clinical symptoms
Vital signs	Blood pressure, body temperature, respiration rate, pulse, ECG, chest X-p (ECG)*
Hematology	RBC, WBC, platelet, Hb, Ht, MCV, MCH, MCC, differential WBC, ESR
Serum-biochemistry	Total protein, A/G ratio, total bilirubin, total cholesterol, TG, PL, glucose, s-GOT, s-GPT, ALP, γ-GPT, LAP, LDH, microglobulin, BUN, s-Cr, uric acid, Na, K, Cl, Ca, P
Coagulation	PT, APTT, AT-III, fibrinogen
Urology	pH, qualitative tests (protein, glucose, ketone bodies, occult blood, urobilinogen) quantitative tests (α ₁ -microglobulin, β ₂ -microglobulin, NAG)
Immunological test	Direct Coomb's test
Fecal microflora	For multiple studies
Pharmacokinetics	Plasma level, urinary concentration, fecal concentration

*Only for multiple studies (1.0 g) APTT: activated partial thromboplastin time
AT-III: anti thrombin III
NAG: β-N-acetyl-D-glucosaminidase

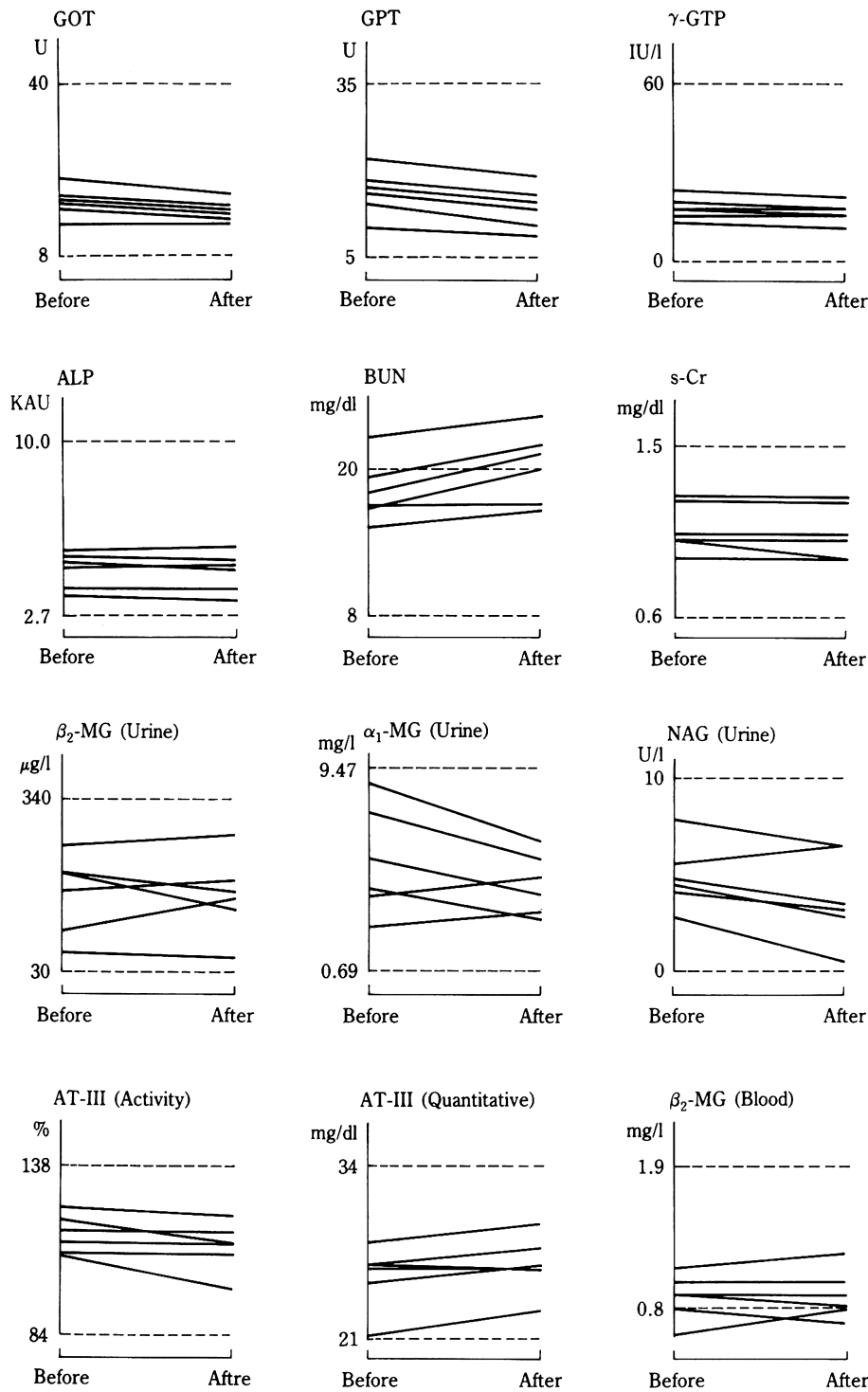


Fig. 1. Laboratory findings (0.25 g; d.i.v.).

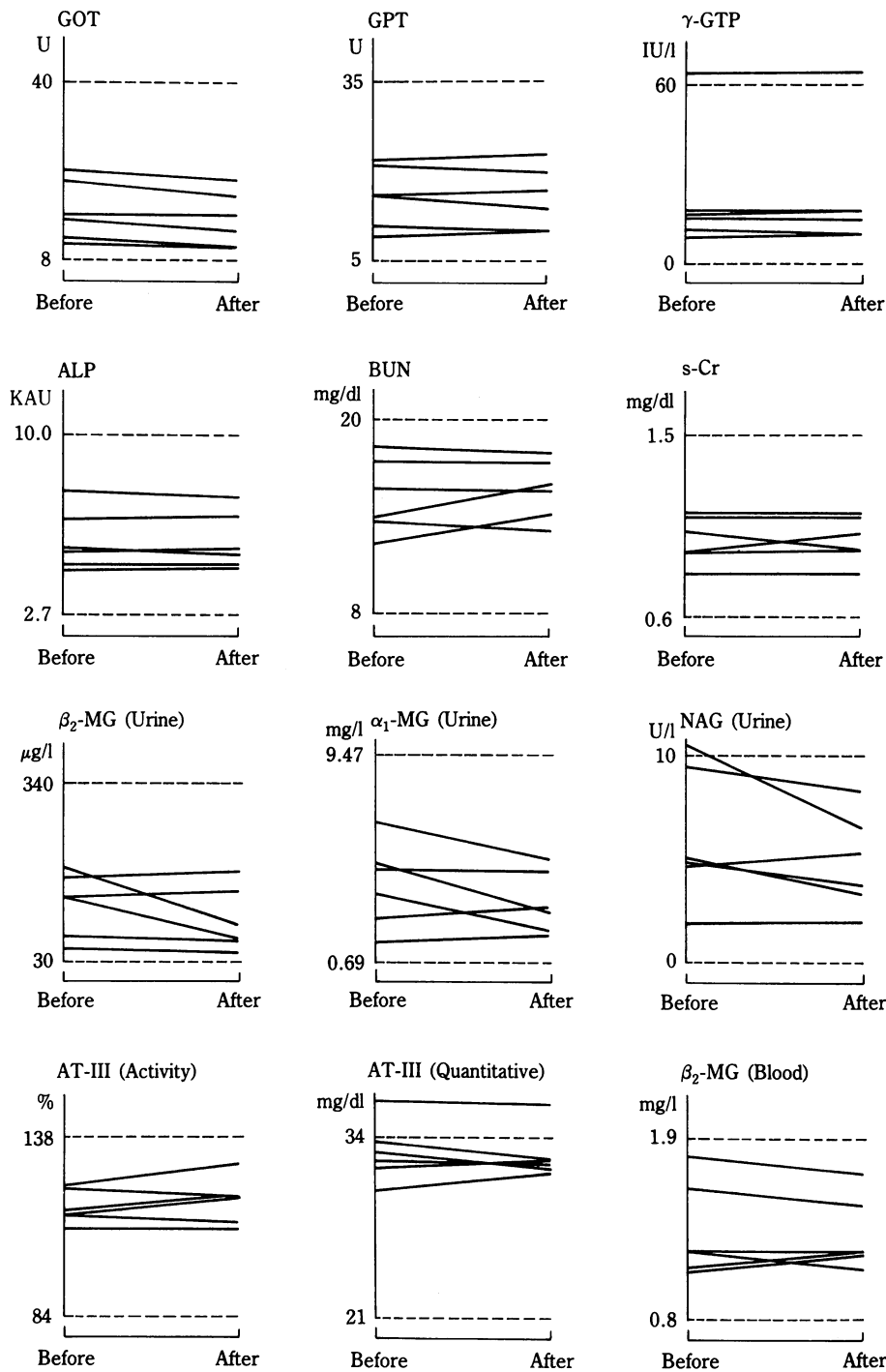


Fig. 2. Laboratory findings (0.5 g; d.i.v.).

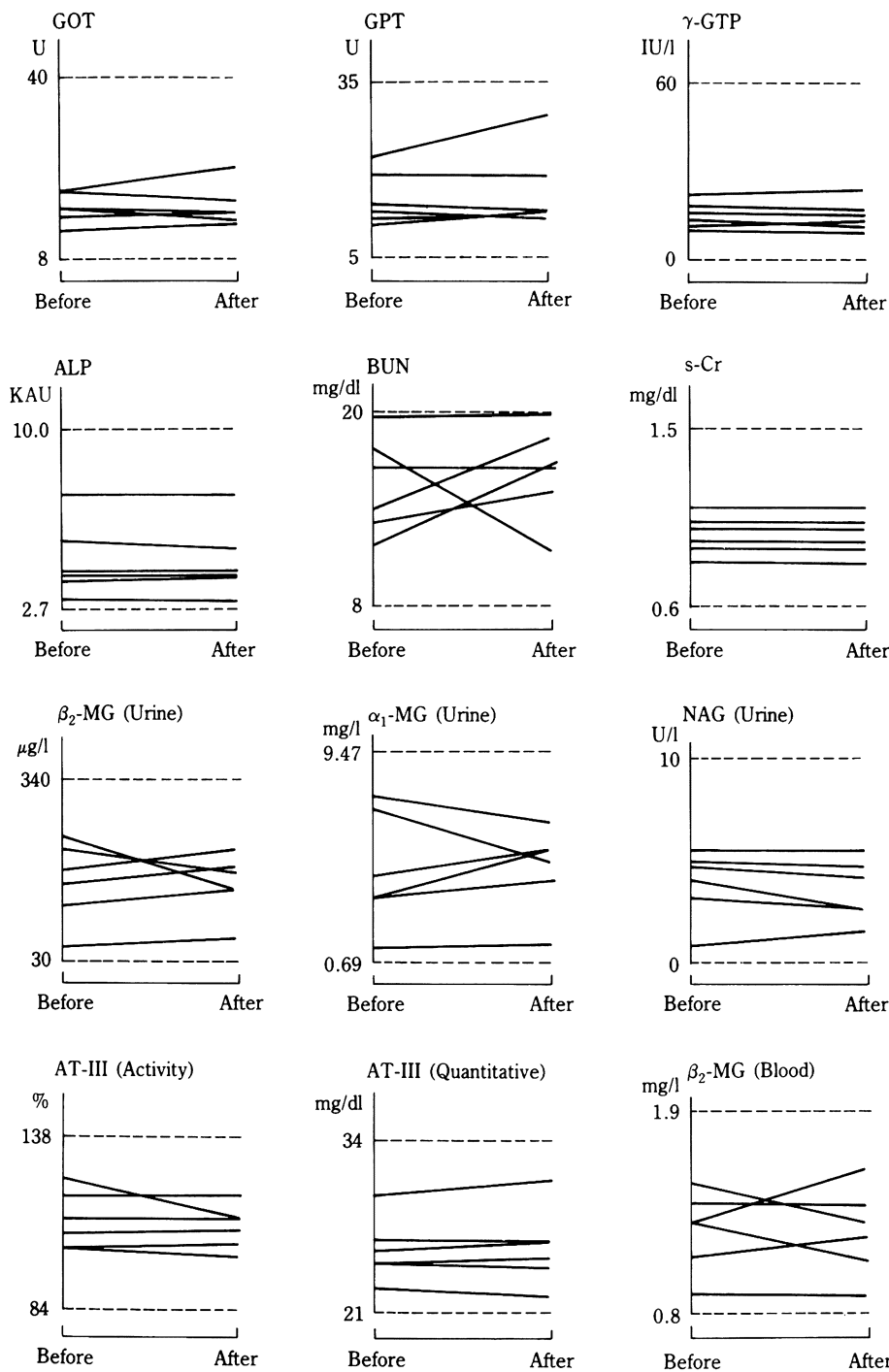


Fig. 3. Laboratory findings (1.0 g; d.i.v.).

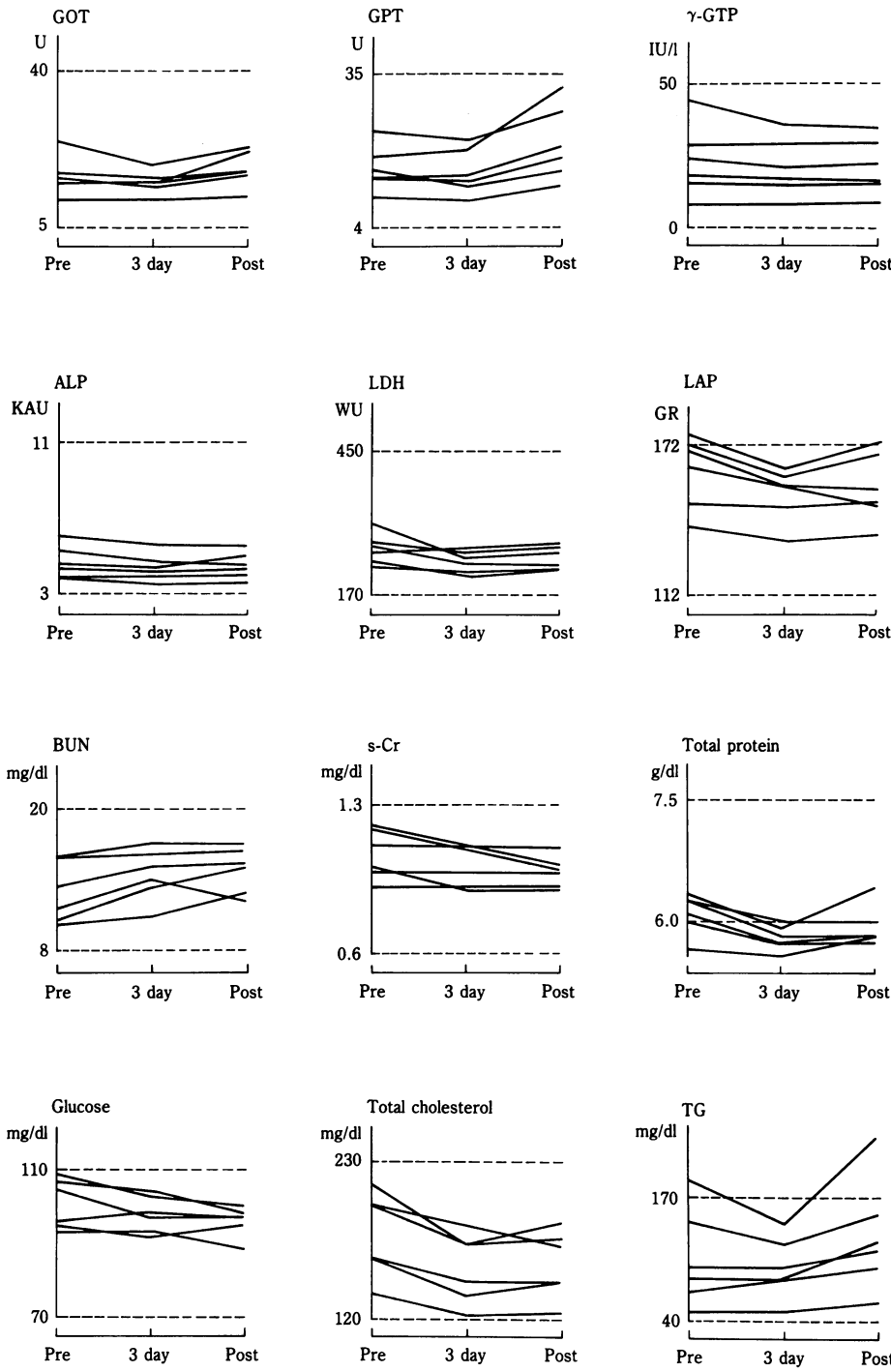


Fig. 4-1. Laboratory findings (0.5 g × 2/day × 5 days d.i.v.).

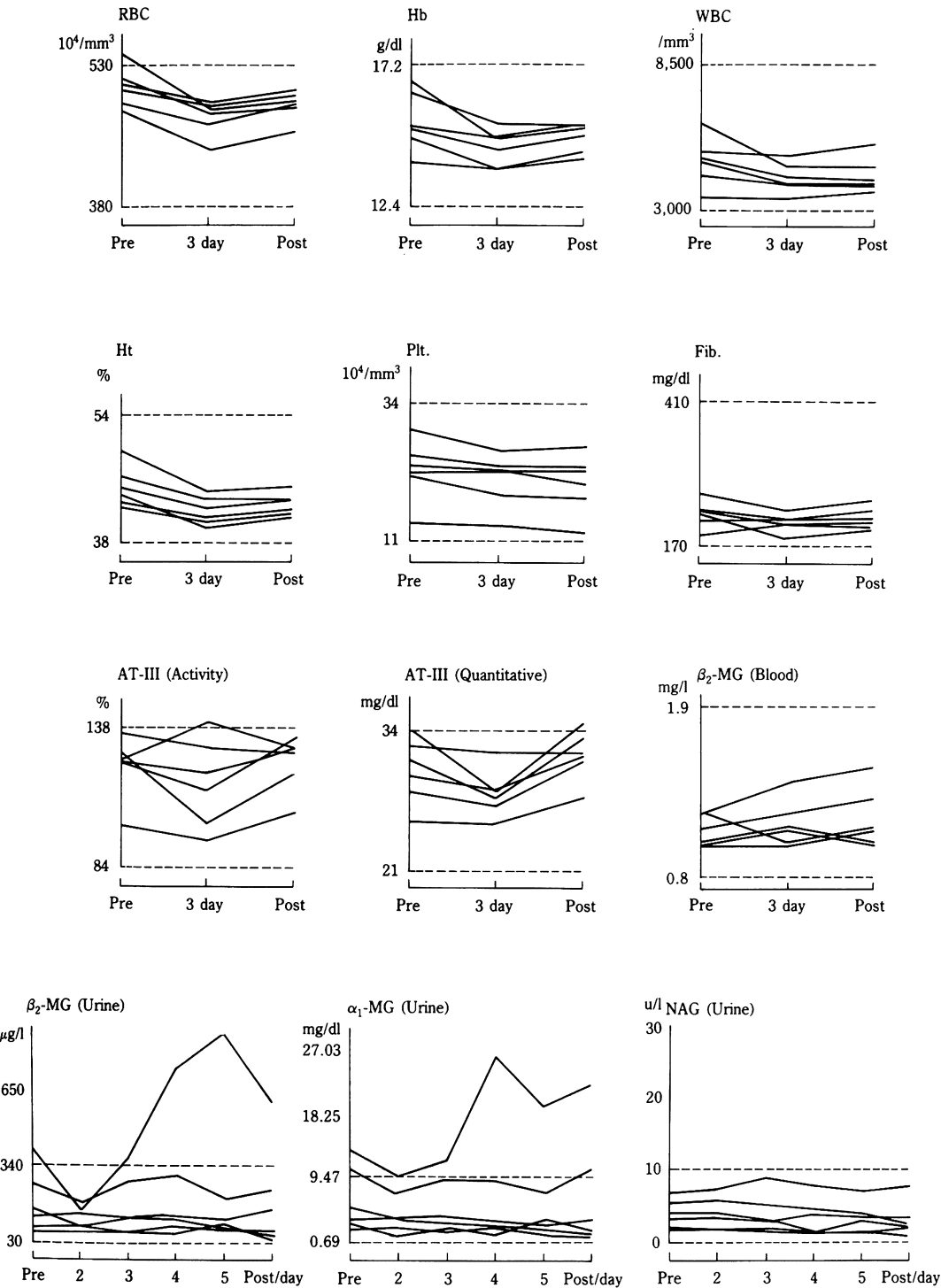


Fig. 4-2. Laboratory findings (0.5 × 2/day × 5 days d.i.v.).

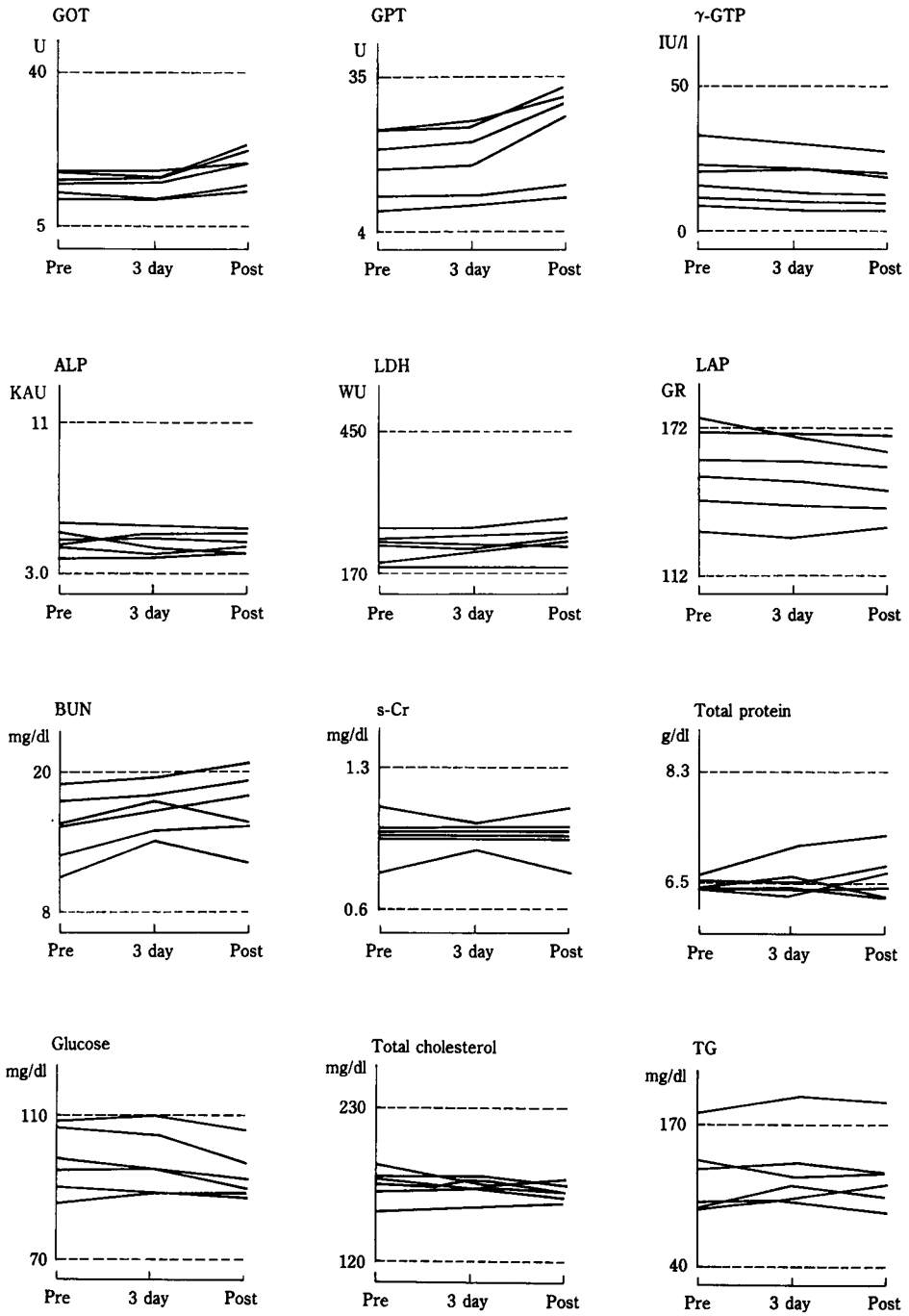
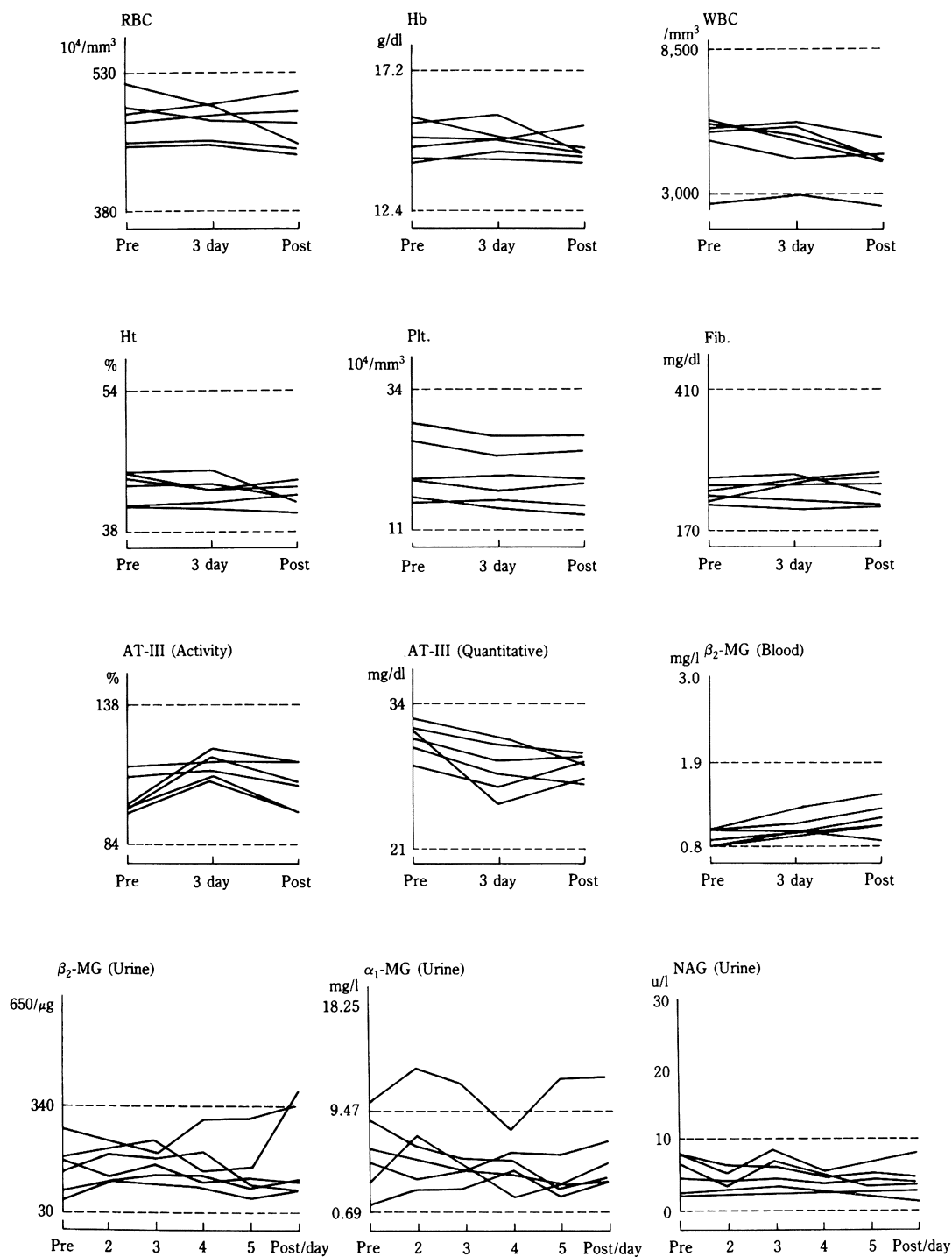


Fig. 5-1. Laboratory findings (1.0 g × 2/day × 5 days d.i.v.).

Fig. 5-2. Laboratory findings (1.0 g \times 2/day \times 5 days d.i.v.).

投与前(0), 投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間に採血した。連投群では初回投与は投与前(0), 投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6時間, および投与2回目, 3回目, 5回目, 7回目の投与開始0.5時間前に採血し最終投与時は単回投与と同様に採血した。

尿中濃度の測定検体としては, 単回投与時には投与前(0), 投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間に分割蓄尿した。連投時には初回投与時に投与前(0), 投与後0~2, 2~4, 4~12時間に分割蓄尿し, 最終投与時は単回投与と同様に分割蓄尿した。

血液試料は採血後すみやかに遠心分離した血漿を, 尿は尿量を計測後の一部をドライアイス中で急速凍結させた後, -80°C に保存し, 1週間以内に測定した。

MEPMの血漿中および尿中濃度は, *E. coli* NIHJを検定菌としたbioassay法および高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)により測定した¹⁵⁾。Bioassay法における検量線は, 血漿中濃度および尿中濃度とも0.05M MOPS緩衝液を用いて作成し, 希釈には同緩衝液を用いた。血漿および尿中濃度測定可能下限はbioassay法で, ともに $0.06\mu\text{g/ml}$, HPLC法でそれぞれ $0.06\mu\text{g/ml}$ および $1\mu\text{g/ml}$ である。

9. 薬動学的解析

血漿中の濃度推移は山岡ら¹⁶⁾による薬動学的解析プログラムに一部修正を加え, Two-compartment

open modelにて解析を行い, 薬動学的パラメーターを求めた。また, 連投時には初回投与データの解析より求められたパラメーターを用い, 連投時の血漿中濃度をシュミレートして, これらの値と実測値との比較を行った。

II. 試験成績

1. 安全性および忍容性

1) 自覚症状, 他覚所見, 一般症状および臨床検査値

①単回投与時(0.25, 0.5, 1.0g)

単回投与群の血液学的および血液生化学検査値をFig. 1~3に示した。単回投与試験では, MEPMによると考えられる自・他覚症状, 血圧, 体温, 呼吸数, 心拍数等の一般症状, 心電図, ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

②連続投与時(0.5, 1.0g)

連投群の血液学的および血液生化学検査値をFig. 4~5に示した。

0.5g連投群の1例において尿中 α_1 -ミクログロブリンおよび β_2 -ミクログロブリン値が上昇したのを除き, MEPMによると思われる自・他覚的症状, 血圧, 体温, 呼吸数, 心拍数等の一般症状, 心電図などには異常変動はなく, 1.0g連投群にて実施した脳波でも薬剤によると思われる変動は認められなかった。なお尿中酵素の異常を示した症例では, 尿中NAGは正常,

S.N. (M, 45 y, 55 kg, 161cm)

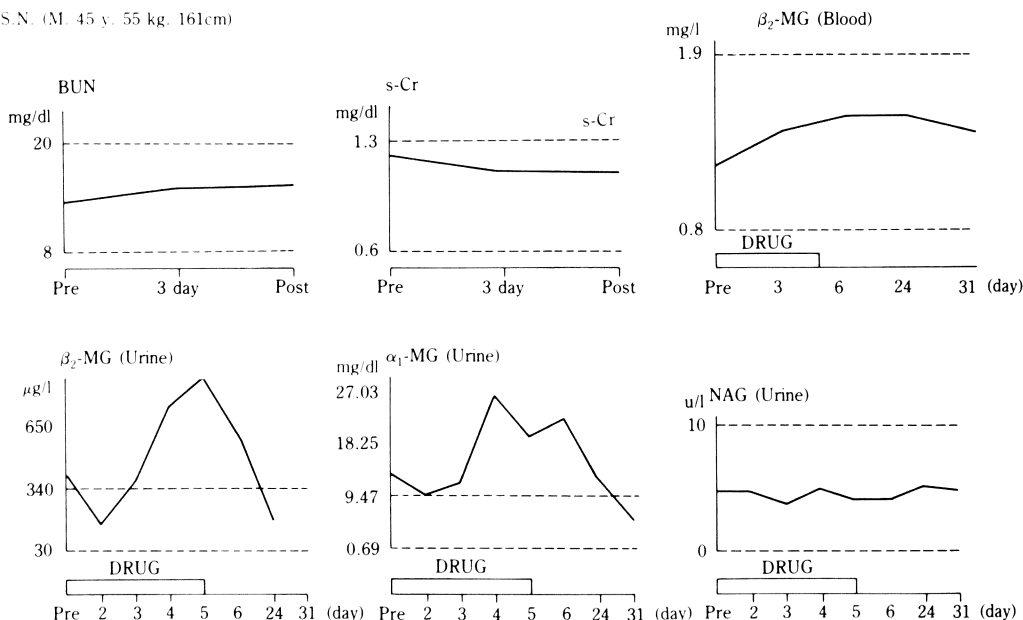


Fig. 6. (45 y, male, 55 kg, 161 cm; 0.5 g \times 2/day \times 5 days).

BUNおよび血中クレアチニンにも変動はなく、上記検査値も投与終了後正常値に復した(Fig. 6)。

2) 腸内細菌叢におよぼす影響の検討

0.5g連投群および1.0g連投群の腸内細菌叢の変動をTable 4、5に示した。いずれの投与群においても有意

な変動は認めなかった。*C. difficile*および*C. difficile* toxinはいずれの投与群でも検出されず、また下痢は一例も認められなかった。

2. 血漿中濃度および尿中回収率

MEPMの血漿中濃度および尿中濃度はbioassay法と

Table 4. Movement of fecal microflora (0.5 g × 2/day × 5 days)

		Log ₁₀ (CFU/g)							
		Before 1 week		4th day		After 2 weeks		After 4 weeks	
Aerobes		n		n		n		n	
<i>Enterobacteriaceae</i>	6	7.5 ± 1.01		5	5.7 ± 2.48	6	7.5 ± 0.96	6	6.9 ± 1.30
<i>Streptococcus</i>	6	7.2 ± 1.57		6	8.7 ± 1.13	6	7.2 ± 0.99	6	7.6 ± 1.25
<i>Staphylococcus</i>	2	3.5 ± 1.63		2	3.0 ± 1.04	2	2.8 ± 0.64	0	
<i>C. albicans</i>	3	3.4 ± 1.07		2	4.9 ± 1.12	2	3.4 ± 0.86	2	4.5 ± 0.61
<i>Corynebacterium</i>	2	2.5 ± 0.21		0		2	3.3 ± 1.35	1	2.6
<i>Bacillus</i>	1	2.9		3	3.5 ± 0.45	1	6.0	2	7.7 ± 1.54
<i>P. aeruginosa</i>	2	2.8 ± 0.21		2	2.8 ± 0.76	0		1	3.8
<i>Lactobacillus</i>	6	5.1 ± 1.31		5	5.2 ± 0.47	6	5.6 ± 1.32	6	5.2 ± 1.38
Total Aerobes	6	7.9 ± 1.11		6	8.7 ± 1.13	6	7.9 ± 0.77	6	8.3 ± 0.93
Anaerobes		n		n		n		n	
<i>Bifidobacterium</i>	6	10.2 ± 0.35		6	10.0 ± 0.60	6	10.2 ± 0.37	6	9.9 ± 0.70
<i>Eubacterium</i>	6	10.4 ± 0.30		6	9.7 ± 0.45	6	10.1 ± 0.65	6	10.0 ± 0.67
<i>B. fragilis</i> group	6	10.0 ± 0.56		6	9.7 ± 0.58	6	9.3 ± 0.46	6	9.7 ± 0.57
<i>Fusobacterium</i>	3	6.8 ± 1.74		1	7.5	3	6.7 ± 0.76	2	8.6 ± 1.08
<i>M. hypermegas</i>	3	8.8 ± 0.50		0		1	9.3	1	8.8
<i>Mitsuokella</i>	1	8.3		1	8.3	0		1	9.3
<i>Peptostreptococcus</i>	6	9.0 ± 1.39		4	7.3 ± 2.97	5	9.3 ± 0.59	6	9.5 ± 0.84
<i>C. perfringens</i>	3	5.7 ± 1.25		2	4.9 ± 0.79	6	4.6 ± 1.19	3	4.1 ± 0.89
<i>Clostridia</i> others	6	9.5 ± 1.13		6	9.8 ± 0.35	6	9.6 ± 0.34	6	9.6 ± 0.51
<i>Veillonella</i>	4	5.7 ± 1.36		2	3.5 ± 1.08	5	4.3 ± 0.58	3	5.3 ± 0.88
<i>Megasphaera</i>	3	8.6 ± 0.43		4	6.3 ± 2.70	1	9.0	2	8.5 ± 0.06
Total Anaerobes	6	11.0 ± 0.18		6	10.7 ± 0.39	6	10.8 ± 0.20	6	10.7 ± 0.47
Total	6	11.0 ± 0.19		6	10.7 ± 0.40	6	10.8 ± 0.20	6	10.8 ± 0.36

Detection of *C. difficile* and *C. difficile* toxin

No.	<i>C. difficile</i> Enterotoxin	Before 1 week	4th day	After 2 weeks	After 4 weeks
19	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—*	—	—	—
20	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—
21	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—
22	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—
23	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—
24	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—

*Not detected

HPLC法で測定した。両法で得られたMEPMの測定値は良好な相関関係を示したのでbioassay法での測定結果のみ示した。

1) 単回投与
MEPM 0.25, 0.5, 1.0g点滴投与直後の血漿中濃度

は各々15.8, 26.9および53.1 μ g/mlであり, dose responseが認められた。
血漿中MEPMの半減期は全ての投与群で約1時間であった。24時間での平均尿中回収率は, 全試験において大きな差はなく59.6~64.2%であった(Fig. 7~

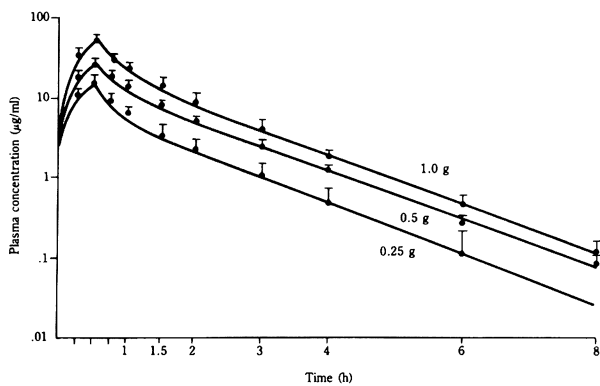
Table 5. Movement of fecal microflora (1.0 g \times 2/day \times 5 days)

		Before 1 week		4th day		After 2 weeks		After 4 weeks	
		n		n		n		n	
Aerobes									
<i>Enterobacteriaceae</i>		5	6.9 \pm 1.01	4	4.8 \pm 2.20	6	6.8 \pm 1.54	6	6.3 \pm 1.01
<i>Streptococcus</i>		6	6.5 \pm 1.07	6	9.3 \pm 1.15	6	7.8 \pm 0.74	6	7.0 \pm 0.79
<i>Staphylococcus</i>		0		4	3.0 \pm 0.54	2	3.5 \pm 0.71	1	2.3
<i>C. albicans</i>		3	3.2 \pm 0.44	2	3.2 \pm 0.55	3	3.4 \pm 0.72	3	4.2 \pm 0.81
<i>Corynebacterium</i>		2	2.7 \pm 0.07	1	2.9	0		0	
<i>Bacillus</i>		3	7.2 \pm 2.51	4	5.8 \pm 1.97	4	8.0 \pm 0.43	3	5.0 \pm 1.15
<i>P. aeruginosa</i>		1	2.6	1	4.6	2	4.7 \pm 0.55	1	3.6
<i>Lactobacillus</i>		6	5.1 \pm 2.37	5	4.3 \pm 1.34	5	5.4 \pm 2.04	6	4.7 \pm 2.77
Total Aerobes		6	7.8 \pm 1.12	6	9.4 \pm 0.98	6	8.3 \pm 0.62	6	7.8 \pm 0.94
Anaerobes		n		n		n		n	
<i>Bifidobacterium</i>		6	9.8 \pm 1.11	6	9.6 \pm 1.26	6	10.2 \pm 0.41	6	10.2 \pm 0.46
<i>Eubacterium</i>		6	10.0 \pm 0.72	6	7.6 \pm 3.53	6	10.0 \pm 0.66	6	10.1 \pm 1.07
<i>B. fragilis</i> group		6	10.0 \pm 0.43	6	9.4 \pm 1.40	6	9.9 \pm 0.22	6	9.3 \pm 0.73
<i>Fusobacterium</i>		1	5.6	2	3.0 \pm 1.00	0		1	4.3
<i>M. hypermegas</i>		0		0		1	8.9	1	9.0
<i>Mitsuokella</i>		1	7.3	0		0		0	
<i>Peptostreptococcus</i>		5	9.0 \pm 1.33	4	9.6 \pm 0.33	6	8.8 \pm 1.42	5	9.6 \pm 0.59
<i>C. perfringens</i>		4	4.1 \pm 0.91	2	3.1 \pm 0.74	3	5.7 \pm 1.01	6	5.0 \pm 1.79
<i>Clostridia</i> others		6	9.4 \pm 0.92	6	9.4 \pm 0.64	6	9.2 \pm 1.30	6	9.2 \pm 0.62
<i>Veillonella</i>		5	4.0 \pm 1.06	2	4.1 \pm 1.46	6	6.0 \pm 1.52	4	5.6 \pm 0.59
<i>Megasphaera</i>		1	8.2	1	8.9	0		0	
Total Anaerobes		6	10.9 \pm 0.19	6	10.7 \pm 0.40	6	10.9 \pm 0.21	6	10.9 \pm 0.24
Total		6	10.9 \pm 0.19	6	10.8 \pm 0.32	6	10.9 \pm 0.21	6	10.9 \pm 0.23

Detection of *C. difficile* and *C. difficile* toxin

No.	<i>C. difficile</i> Enterotoxim	Before 1 week	4th day	After 2 weeks	After 4 weeks
25	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—*	—	—	—
		—	—	—	—
26	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—
		—	—	—	—
27	<i>C. difficile</i> D-t toxin	—	—	—	—
		—	—	—	—
28	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—
		—	—	—	—
29	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—
		—	—	—	—
30	<i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—
		—	—	—	—

*Not detected

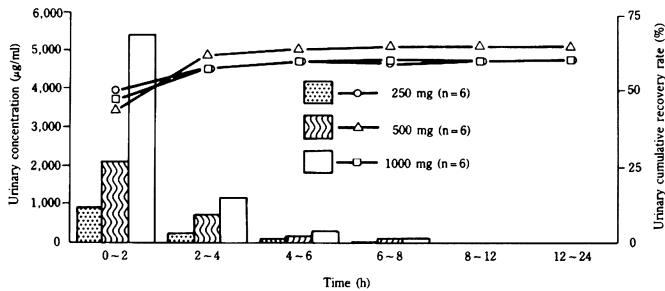


Pharmacokinetic parameters of single administration

	Cmax (0.5 h) (μg/ml)	β (h ⁻¹)	Vdβ (l)	t _{1/2} β (h)	AUC∞ (h·μg/ml)	CLt (l/h)	CLr (l/h)
0.25 g (n=6)	15.78 ± 3.92	0.735 ± 0.158	22.48 ± 5.35	0.98 ± 0.20	16.26 ± 4.50	16.27 ± 3.98	9.60 ± 2.45
0.5 g (n=6)	26.90 ± 3.91	0.684 ± 0.093	22.00 ± 2.98	1.03 ± 0.13	33.90 ± 3.42	14.88 ± 1.54	9.44 ± 1.21
1.0 g (n=6)	53.14 ± 6.24	0.687 ± 0.081	25.59 ± 3.45	1.02 ± 0.12	57.96 ± 6.54	17.46 ± 2.17	10.50 ± 1.47

(Mean ± SD)

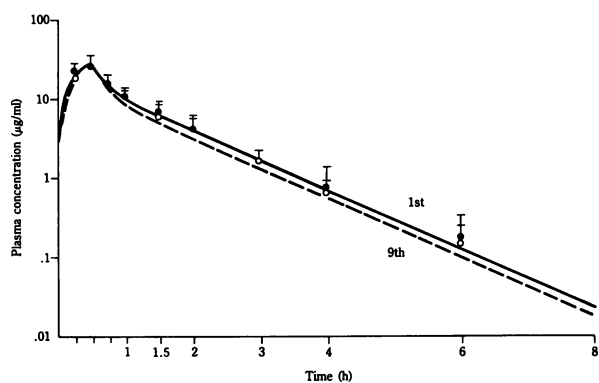
Fig. 7. Plasma concentration (single dose).



Time after administration (h)		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12	12 ~ 24
0.25 g (n=6)	Concentration (μg/ml)	837 ± 371	196 ± 87	65 ± 53	17 ± 18	—	—
	Cumulative recovery rate (%)	48.4 ± 5.8	57.1 ± 7.4	58.9 ± 8.0	59.4 ± 8.2	59.5 ± 8.3	59.5 ± 8.3
0.5 g (n=6)	Concentration (μg/ml)	2098 ± 679	716 ± 675	128 ± 61	46 ± 16	7 ± 5	—
	Cumulative recovery rate (%)	43.9 ± 15.0	60.9 ± 6.7	62.9 ± 6.7	63.9 ± 6.9	64.2 ± 7.0	64.2 ± 7.0
1.0 g (n=6)	Concentration (μg/ml)	5390 ± 1822	1151 ± 426	286 ± 88	52 ± 24	7 ± 4	1 0
	Cumulative recovery rate (%)	46.2 ± 3.4	57.0 ± 2.3	59.3 ± 2.4	59.8 ± 2.4	60.0 ± 2.4	60.1 ± 2.4

(Mean ± SD)

Fig. 8. Urinary excretion (single dose).

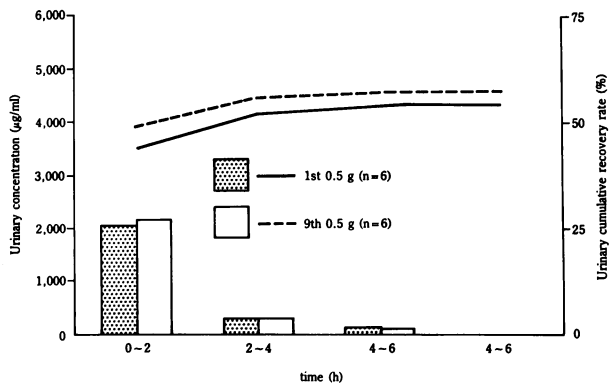


Pharmacokinetic parameters of multiple administration

	Cmax (0.5 h) (µg/ml)	β (h ⁻¹)	Vd β (l)	t _{1/2} β (h)	AUC ∞ (h·µg/ml)	CLt (l/h)	CLr (l/h)
0.5 g 1st (n=6)	28.47 ± 6.25	0.866 ± 0.121	20.64 ± 3.12	0.82 ± 0.13	29.49 ± 9.02	18.07 ± 4.54	9.80 ± 2.77
0.5 g 9th (n=6)	24.77 ± 2.63	0.852 ± 0.147	23.93 ± 3.48	0.88 ± 0.19	26.67 ± 5.68	19.42 ± 3.87	11.29 ± 2.90

(Mean ± SD)

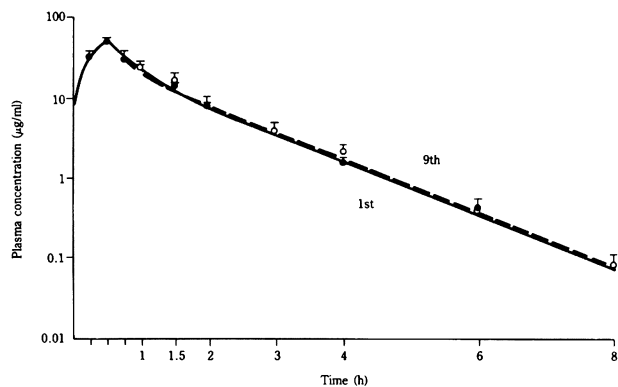
Fig. 9. Plasma concentration (multiple dose 0.5 g × 2/day × 5 days).



Time after administration (h)		0~2	2~4	4~6	6~12		
0.5 g 1st (n=6)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2046 ± 171	288 ± 149	77 ± 48	8 ± 5		
	Cumulative recovery rate (%)	43.4 ± 5.6	51.7 ± 4.5	53.7 ± 4.5	54.3 ± 4.7		
Time after administration (h)		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
0.5 g 9th (n=6)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2152 ± 378	274 ± 127	55 ± 19	11 ± 6	3 ± 3	— —
	Cumulative recovery rate (%)	48.8 ± 6.3	55.9 ± 6.6	57.5 ± 6.5	57.8 ± 6.5	58.0 ± 6.6	58.0 ± 6.6

(Mean ± SD)

Fig. 10. Urinary excretion (multiple dose 0.5 g × 2/day × 5 days).

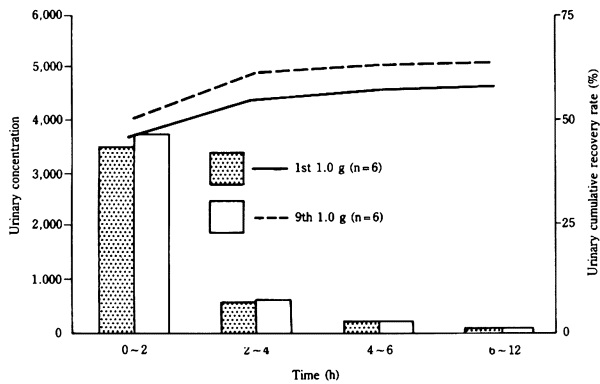


Pharmacokinetic parameters of multiple administration

	Cmax (0.5 h) (μg/ml)	β (h ⁻¹)	Vdβ (l)	t _{1/2} β (h)	AUC _∞ (h·μg/ml)	Cl _t (l/h)	Cl _r (l/h)
1.0 g 1st (n = 6)	52.27 ± 5.74	0.775 ± 0.078	20.90 ± 4.57	0.90 ± 0.09	56.73 ± 3.90	16.31 ± 4.06	9.36 ± 2.34
1.0 g 9th (n = 6)	53.20 ± 3.51	0.772 ± 0.071	22.43 ± 2.08	0.90 ± 0.09	58.49 ± 6.96	17.29 ± 1.91	10.92 ± 1.13

(Mean ± SD)

Fig. 11. Plasma concentration (multiple dose 1.0 g × 2/day × 5 days).



Time after administration (h)		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 12		
1.0 g 1st (n = 6)	Concentration (μg/ml)	3477 ± 1485	541 ± 204	176 ± 78	23 ± 11		
	Cumulative recovery rate (%)	45.8 ± 3.3	54.3 ± 3.2	56.7 ± 3.3	57.5 ± 3.2		
Time after administration (h)		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12	12 ~ 24
1.0 g 9th (n = 6)	Concentration (μg/ml)	3745 ± 1923	556 ± 162	163 ± 29	37 ± 20	6 ± 2	—
	Cumulative recovery rate (%)	49.7 ± 1.9	60.3 ± 1.7	62.5 ± 1.5	63.0 ± 1.4	63.2 ± 1.4	63.2 ± 1.4

(Mean ± SD)

Fig. 12. Urinary excretion (multiple dose 1.0 g ± 2/day × 5 days).

8)。

2) 連続投与

初回投与のデータから求めた薬動学的パラメーターを用いて連続投与した時のシュミレート血漿中濃度に実測血漿中濃度はよく一致しており、蓄積性も認められなかった。(Fig. 9~12)。

3. 腸内細菌叢の変動と糞便中のMEPM濃度

0.5, 1.0gの連続投与試験時に検討した腸内細菌叢に有意な変動は認められず、濃度測定の結果は、いずれも検出限界以下であった。

Ⅲ. 考 察

MEPMは国外にてすでに健康人に対する1.0g投与の安全性が確認されており、今回は推定臨床用量と考えられる0.25, 0.5, 1.0gの日本人での第Ⅰ相臨床試験を行った。カルバペネム系薬剤では腎毒性と中枢系に対する作用が問題とされているが、MEPMは動物試験においてこれらの作用が極めて低いことが確認されており、ヒトでの本試験の結果でも、0.5g連投群の1例において尿中 α_1 -マイクログロブリン、および β_2 -マイクログロブリン値が上昇したのを除き、MEPMによると思われる異常は認められなかった。本症例は投与終了後正常値に復した。本症例は尿中NAGは正常、BUN、血清クレアチニンも正常であった。また、1.0g連投群では異常変動を示した例はなかったことより、本剤との因果関係は薄いと判断した。

MEPMの薬動学的パラメーターを他のカルバペネム系抗生物質の同投与量(0.5g)と比較すると、CmaxはMEPM(30分点滴静注：以下同様)では26.9 μ g/ml, IPM/CS(30分点滴静注時のIPM, 以下同様)¹⁰⁾では36.09 μ g/ml, panipenem/betamipron (PAPM/BP:CS-976, 30分点滴静注のPAPM, 以下同様)¹²⁾では38.30 μ g/ml, であった。 $t_{1/2\beta}$ はMEPMでは1.03h, IPM/CSでは0.97hであり、PAPM/BPでは0.95hと同様の半減期を示した。AUCはMEPMは33.9h \cdot μ g/ml, IPM/CSでは41.37h \cdot μ g/ml, PAPM/BPでは43.84h \cdot μ g/mlであった。投与後12時間までの尿中回収率を比較すると、MEPMは64.2%, IPM/CSでは76.14%, PAPM/BPでは27.0%であった。

これらの他剤は、体内動態の改善や腎毒性の低減等を目的としたDHP-I阻害剤や、腎毒性発現部位への取り込み抑制剤との配合剤であるが、MEPMは単剤でこれらの薬剤とはほぼ同等ないし優れた成績であり、副作用も認められなかった。

腸内細菌叢の変動は極めて少なく、また副作用としての下痢も認められなかったことより、本剤の連続投与による下痢は起こり難いものと思われる。

以上の結果より、MEPMは0.25, 0.5, 1.0gの単回投与、さらに0.5gおよび1.0gの連続投与において、健康成人における安全性に問題はなく、良好な血中濃度の推移および尿中排泄を示すことより、静注用抗生物質としての臨床応用が可能と考えられた。

文 献

- 1) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukasawa M, Okuda T, Kamidono S: carbapenem antibiotic: renal dehydropeptidase-I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 229, 1987
- 2) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338, Eur J Microbiol Infect Dis 8: 908~916, 1989
- 3) Goto S, Miyazaki S, Kaneko Y: The *in vitro* activity of SM-7338 and assessment of its clinical usefulness. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 227, 138, 1989
- 4) Harrison M. P, Moss S. R, Featherstone A, Fowkes A. G, Sanders A. M: The disposition and metabolism of meropenem in laboratory animals and man. J. Antimicrob Chemother 24 Suppl. A: 265~277, 1989
- 5) 甲田 彰, 三崎義則, 花井幸次, 井上 薫, 加藤輝成, 山田宏彦: Meropenemのラット、マウスおよびイスにおける急性毒性試験。Chemotherapy 40 (S-1): 182~191, 1992
- 6) 木村 重紀, Russel A W, Topham J C: Meropenemのラットにおける3カ月間静脈内投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 40 (S-1): 192~206, 1992
- 7) 花井 幸次, Berent C D, Topham J C: Meropenemのイスにおける3カ月間静脈内投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 40 (S-1): 207~221, 1992
- 8) 川村 聡, Russel A W, Freeman S J, Siddall R A: Meropenemのラットにおける生殖発生毒性試験。Chemotherapy 40 (S-1): 238~250, 1992
- 9) 深澤万左友, 杉本真一, 宮岸 明, Edwards J R, Grindley A J: Meropenemの一般薬理作用-呼吸, 循環器系およびその他に対する作用-。Chemotherapy 40 (S-1): 163~174, 1992
- 10) 真下啓明: 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MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984
- 11) Topham J, Murgatroyd L B, Jones D V, Goonetilleke V R, Wright J: Safety evaluation of meropenem in animals: studies on the kidney. *J. Antimicrob. Chemother.* 23 Suppl. A: 287~306, 1989
- 12) Sunagawa M, Matsumura H, Ohno Y, Nakamura M, Fukasawa M: Meropenem, a novel 1 β -methyl carbapenem with low neurotoxic side-effects: structure-activity relationship for convulsive liability. 31st ICAAC, Chicago. Abstract no. 167, 1991
- 13) Bastain W, Bax R P, Featherstone A, Wilkinson D: The pharmacokinetics in volunteers of SM-7338 a new, broad spectrum, DHP-stable, carbapenem 28th ICAAC, Los Angeles. Abstract no. 607, 215, 1988
- 14) 上野一恵, 光岡知足: 嫌気性菌の分離と同定法, 細菌学技術叢書3(日本細菌学会教育委員会編), p.94~103, 菜根出版, 東京, 1982
- 15) 富尾貞治, 納田浩司, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万佐友: Meropenemのヒト体液および組織内濃度測定法. *Chemotherapy* 40 (S-1): 114~122, 1992
- 16) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer, *J. Pharm. Dyn.* 4: 879~885, 1981
- 17) 島田 馨: 第38回化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。CS-976, 岐阜, 1990

CLINICAL PHASE I STUDY OF MEROPENEM

Mitsuyoshi Nakashima, Toshihiko Uematsu and Mitsutaka Kanamaru

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine,
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

Kazue Ueno

Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University

Meropenem (MEPM) is a new carbapenem antibiotic synthesized by Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd., Japan, which is stable to human renal DHP- I. A single dosing study (0.25, 0.5, and 1.0 g) and multiple dosing study (0.5 and 1.0 g, 9 times every 12 hours) were performed in a total of 30 volunteers (6/group). Each was administered MEPM intravenously during 30 minutes.

The drug concentrations in plasma and urine were determined by HPLC and bioassay methods. There was a good correlation between the two methods. Plasma levels immediately after i.v. infusion were 15.8, 26.9 and 53.1 $\mu\text{g/ml}$ at doses of 0.25, 0.5 and 1.0 g, respectively, and the $t_{1/2}$ for elimination from plasma was about 1 hour. The urinary recoveries of the drug were 54.3 to 64.2% of the doses. No abnormal accumulation or change in urinary recovery of the drug was found in the single dosing study.

No abnormal laboratory findings or symptoms were observed except for slight increases in α_1 -microglobulin and β_2 -microglobulin (urine) in a volunteer at 0.5 g multiple dosing. These increases returned to normal after the administration period.

No changes in dominant the bacterial species of Enterobacteriaceae in stool were found after multiple dosing.

From the above results, it is concluded that MEPM was well tolerated and exhibited pharmacokinetic properties comparable to those of imipenem with coadministration of cilastatin, a DHP- I inhibitor.