

Meropenemの体内動態に関する研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

Meropenem (MEPM)は新しいカルバペネム系抗生剤で、腎のdehydropeptidase-I (DHP-I)に安定で、単剤で使用し得る製剤である。本剤の体内動態についてimipenem/cilastatin (IPM/CS)と比較検討した。

6名の健常成人男子に、本剤を500mg, IPM/CSを500mg/500mgそれぞれ30分で点滴静注し、cross over法で検討した。点滴終了時の血中濃度(6例の平均)はMEPM30.4 μ g/ml, IPM38.0 μ g/mlであった。T_{1/2 β} は、それぞれ0.88h, 0.90hであった。AUCはそれぞれ33.6, 41.7h \cdot μ g/mlであった。尿中排泄率は6時間までで、MEPM64.5%, IPM64.8%であった。MEPMの代謝物H-4295の排泄量は14.0%で、合計尿中排泄率は78.5%であった。MEPMは血中濃度はIPMより若干低い傾向を示したが、腎でのDHP-Iによる代謝は少なく、活性体でよく排泄された。

本検討において、薬剤による検査値の異常は認められなかった。

Key words : Meropenem, 体内動態

Meropenem (MEPM)はカルバペネム系 β -ラクタム剤でその化学名は(4R, 5S, 6S)-3-[[[(3S, 5S)-5-Dimethylcarbamoyl pyrrolidin-3-yl] thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo [3, 2, 0] hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrateであるが、1- β 位へのmethyl基の導入、2位へのdimethyl-carbamoyl pyrrolidin修飾などによって既存の同型薬剤と比べて腎でのdehydropeptidase-I (DHP-I)による不活性化が行われ難いことから、当該酵素の阻害剤あるいは、腎毒性低減剤を用いることを要さず、単剤にて使用可能となった。

また抗菌力はグラム陽性菌、グラム陰性菌ならびに

嫌気性菌に対し幅広い活性を示し、各種感染治療実験においてceftazidime等第3世代の対照薬に比べ優れた効果を示し、imipenem (IPM)と同等ないし優れている^{2,3)}。

今回、健常成人男子における体内動態と安全性についてimipenem/cilastatin (IPM/CS)を比較対照薬としてクロスオーバー法により検討したので報告する。

I. 方 法

対象とした成人男子6名の年齢、身長、体重はTable 1に示したが、いずれも本試験参加に同意を明示し、あらかじめ健常であると確認されたものである。

試験開始にあたっては、前日夕食後は絶食し、投与

Table 1. Plasma levels of meropenem following 500 mg by 30 minutes' drip infusion

No.	Age (y)	BL (cm)	BW (kg)	Plasma level (μ g/ml)										
				Before	15'	30'	35'	45'	1°	1.5°	2°	3°	4°	6°
A	38	177	98	—	16.3	32.0	26.0	19.5	13.3	7.6	4.9	2.0	0.9	0.2
B	20	178	68	—	14.0	31.0	27.0	21.5	13.0	7.2	4.6	2.1	0.9	0.2
C	22	186	71	—	14.5	28.5	26.0	20.0	12.0	7.8	4.8	1.8	0.6	0.1
D	21	175	72	—	15.5	24.5	28.5	16.5	13.5	7.0	4.5	1.5	0.6	0.1
E	21	161	55	—	26.0	32.5	34.0	25.5	18.5	11.2	2.4	2.6	1.2	0.2
F	20	169	61	—	17.0	34.0	31.0	23.0	17.0	8.8	5.1	1.9	0.8	0.2
Mean	23.7	174.3	70.8		17.2	30.4	28.8	21.0	14.6	8.3	4.4	2.0	0.8	0.2
+	\pm	\pm	\pm		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
SD	7.1	8.5	8.3		4.4	3.4	3.2	2.6	2.6	1.6	1.1	0.4	0.2	0.6

*〒060 札幌市北区北12条西5丁目

終了後2時間以内は採食しなかった。第1回試験においてボランティアA, BおよびCに対し, MEPM500mgを, D, EおよびFに対しIPM/CS 500mg/500mgを各々100mlの生理食塩水に溶解して全量を正確に30分で点滴静脈内投与した。一週間のwash outの後, 第2回試験において各ボランティアに薬剤を変えて同一条件下に投与した。MEPMまたはIPM/CSのどちらを第1回試験で投与するかの決定はランダム割付けにて行ったが, 両群間に差は認められなかった。

血中濃度測定のために投与前(0h), 投与中(15min), 投与終了直後(30min), 35min, 45min, 1h, 1.5h, 2h, 3h, 4h, 6hにヘパリン下に5ml採血を行い3000rpm 5分にて遠心分離し血漿を分離した。MEPM群においてはそのまま血漿を, またIPM/CS群においては安定化剤として血漿と同量の0.05M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) 緩衝液(pH7.0)⁹⁾を混合して直ちに凍結保存した。一方, 尿については投与前と投与後0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8時間の最後に排尿させて直ちに尿量測定後5mlを分取して同量のMOPS緩衝液を混合して凍結保存した。2時間毎の規定の時間以前に排尿申し出のあった例においては, それぞれ別個に同様の処理を行い, 薬物排泄量を算出した後, 2時間毎の値に加えた。臨床検査のために, 前述した濃度測定時点の0, 1, 4時間に約10mlずつを各スピッツに採血した。

薬剤濃度の測定はBioassay法にて行い, MEPMは検定菌*Escherichia coli* NIHJ, 培地はNutrient agarを用いた。IPMは検定菌*Bacillus subtilis* ATCC 12482, 培地はBrain heart infusion agarを用いた。

標準曲線は, 血漿はボランティアのプール血清を用い, 尿はMOPS 緩衝液 (pH 7.0)を用いて作成した。尿は同じ緩衝液を用いて10~100倍に希釈して測定した。全ての測定は試験当日約4時間後より開始した。

Kineticの解析はtwo compartment open modelにて行った。

なお, MEPMについては, HPLC法でも測定を行った。特に主代謝物の β -ラクタム環の開裂したH-4295を測定した。本測定は住友製薬研究所にて行った。

II. 結 果

血漿中濃度の推移 (Table 1, 2, Fig. 1)からMEPMにおいては C_{max} 30.4 \pm 3.4 μ g/ml (投与終了直後, 30 min.), IPM/CSにおいては, 38.0 \pm 6.6 μ g/ml (投与終了直後, 30 min.)で, その後, $T_{1/2\beta}$ は各々0.88 \pm 0.08h (Table 3), 0.90 \pm 0.08h (Table 4)でほぼ同様に漸減した。AUCはそれぞれ33.6 \pm 5.1h \cdot μ g/ml, 41.7 \pm 6.3h \cdot μ g/mlであった。

尿中排泄率 (Table 5, Fig. 2)はMEPMおよびIPM/CSともに類似のパターンで排泄され, 6時間の累積排泄率はそれぞれ, 64.5 \pm 3.9%, 64.8 \pm 7.6%であった。

主代謝物であるH-4295の尿中排泄 (Table 6)は6時間の累積で14.0 \pm 5.9%で未変化体との合計は78.5 \pm 3.8%であった。

臨床検査では, 血液学的全項目, 血液生化学(腎機能, 肝機能)および尿検査において薬剤による影響は認められなかった (Table 7, 8)。

III. 考 察

カルバペネム系 β -ラクタム剤は抗菌スペクトルが広く, 作用が優れていることから, 最近開発が進んでいる。住友製薬株式会社で開発されたMEPMは抗菌力に優れ, 化合物の安定性が比較的向上するなどの改良がなされたがなかでも, 腎DHP-Iに対する安定剤または腎毒性低減剤を用いない単剤として臨床使用可能となった。我々はこれまでIPM/CSおよびpanipenem/betamipronのkinetic^{4,5)}について検討を行ってきたが, 今回, MEPMの製剤的特徴に興味をもったので健康成人男子ボランティアを対象に本試験を行った。

Table 2. Plasma levels of imipenem/cilastatin following 500 mg/500 mg by 30 minutes' drip infusion

No.	Age (y)	BL (cm)	BW (kg)	Plasma level (μ g/ml)										
				Before	15'	30'	35'	45'	1°	1.5°	2°	3°	4°	6°
A	38	177	78	—	29.6	50.6	33.0	24.2	16.5	9.2	6.8	2.7	1.7	0.3
B	20	178	68	—	25.2	33.6	34.0	24.6	15.5	8.0	6.1	3.1	1.7	0.4
C	22	186	71	—	24.6	38.0	34.4	25.0	14.0	7.4	5.4	1.9	0.9	0.2
D	21	175	72	—	14.4	32.6	30.0	25.6	13.2	7.8	5.8	2.5	1.1	0.2
E	21	161	55	—	27.6	38.4	35.5	29.6	18.5	13.3	9.8	4.2	1.9	0.4
F	20	169	61	—	18.4	34.8	32.6	24.4	16.2	9.4	7.3	2.4	1.1	0.2
Mean	23.7	174.3	70.8		23.3	38.0	33.3	25.6	15.7	9.2	6.9	2.8	1.4	0.3
+	\pm	\pm	\pm		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
SD	7.1	8.5	8.3		5.8	6.6	1.9	2.2	1.9	2.2	1.6	0.8	0.4	0.1

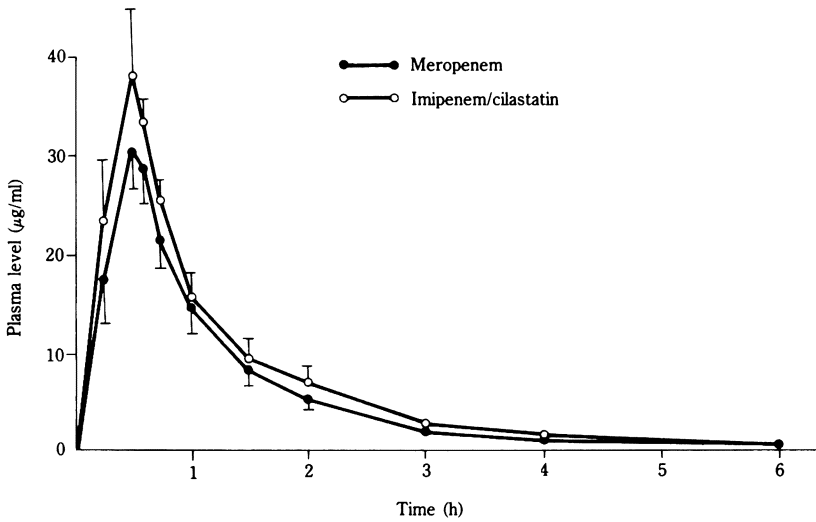


Fig. 1. Plasma levels of meropenem 500 mg and imipenem/cilastatin 500 mg/500 mg by 30 minutes' drip infusion.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of meropenem in 6 normal volunteers

	A	B	C	D	E	F	Mean \pm SD
α (h^{-1})	2.35	1.93	1.62	1.78	3.21	1.73	2.10 \pm 0.60
β (h^{-1})	0.75	0.68	0.80	0.87	0.86	0.80	0.79 \pm 0.07
A ($\mu\text{g/ml}$)	27.2	27.1	23.6	22.5	26.0	29.4	26.0 \pm 2.5
B ($\mu\text{g/ml}$)	15.6	11.9	12.4	14.3	30.1	15.0	16.6 \pm 6.8
Kel (h^{-1})	1.32	1.24	1.20	1.26	1.30	1.24	1.26 \pm 0.04
Vd β (l)	20.6	23.3	20.8	19.8	13.5	17.4	19.2 \pm 3.4
$t_{1/2\beta}$ (h)	0.92	1.02	0.87	0.80	0.80	0.86	0.88 \pm 0.08
AUC $_{0}^{\infty}$ ($\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$)	32.3	31.5	30.0	29.2	43.0	35.7	33.6 \pm 5.1
Cl t (l/h)	15.5	15.9	16.7	17.1	11.6	14.0	15.1 \pm 2.0
Cl r (l/h)	9.5	10.7	12.0	11.5	7.4	9.0	10.0 \pm 1.7

(500 mg by 30 minutes drip infusion)

Table 4. Pharmacokinetic parameters of imipenem/cilastatin in 6 normal volunteers

	A	B	C	D	E	F	Mean \pm SD
α (h^{-1})	4.88	3.38	3.03	2.72	5.99	2.51	3.75 \pm 1.38
β (h^{-1})	0.76	0.66	0.78	0.81	0.78	0.85	0.77 \pm 0.06
A ($\mu\text{g/ml}$)	67.5	46.2	49.1	19.3	40.0	21.9	40.7 \pm 18.1
B ($\mu\text{g/ml}$)	24.0	18.3	16.9	22.0	35.1	25.8	23.7 \pm 6.5
Kel (h^{-1})	2.01	1.55	1.74	1.21	1.44	1.22	1.53 \pm 0.31
Vd β (l)	14.5	18.3	17.0	18.0	12.4	15.1	15.9 \pm 2.3
$t_{1/2\beta}$ (h)	0.92	1.05	0.89	0.85	0.89	0.82	0.90 \pm 0.08
AUC $_{0}^{\infty}$ ($\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$)	45.6	41.5	37.9	34.1	51.8	39.2	41.7 \pm 6.3
Cl t (l/h)	11.0	12.0	13.2	14.7	9.7	12.8	12.2 \pm 1.8
Cl r (l/h)	7.4	7.3	8.7	10.3	6.9	8.9	8.3 \pm 1.3

(500 mg/500 mg by 30 minutes drip infusion)

Table 5. Urinary excretion of meropenem and imipenem

Recovery (%)		0~1 (h)	1~2 (h)	2~4 (h)	4~6 (h)	0~6 (h) cumulative
Meropenem	A	32.6 (1170)	14.2 (1180)	9.6 (137)	2.1 (46)	58.5
	B	40.0 (1080)	12.4 (968)	10.2 (261)	1.8 (55)	64.4
	C	44.8 (927)	15.1 (1060)	9.2 (165)	1.7 (14)	70.8
	D	38.4 (357)	17.4 (713)	8.4 (67)	1.1 (9)	65.2
	E	34.5 (2340)	18.3 (1270)	9.8 (172)	1.6 (103)	64.2
	F	34.4 (307)	19.2 (452)	8.6 (170)	1.4 (28)	63.6
Mean ± SD		37.5 ± 4.5	16.1 ± 2.6	9.3 ± 0.7	1.6 ± 0.3	64.5 ± 3.9
Imipenem	A	30.2 (2740)	13.7 (507)	12.3 (103)	3.0 (28)	59.2
	B	29.1 (3170)	11.3 (2350)	9.4 (853)	2.1 (156)	51.9
	C	41.4 (657)	15.7 (353)	10.2 (82)	1.4 (26)	68.7
	D	40.0 (556)	17.8 (655)	11.5 (91)	2.2 (15)	71.5
	E	32.6 (960)	22.2 (1290)	12.5 (162)	1.8 (60)	69.1
	F	41.2 (904)	14.7 (613)	10.6 (125)	2.0 (39)	68.5
Mean ± SD		35.8 ± 5.7	15.9 ± 3.8	11.1 ± 1.2	2.1 ± 0.5	64.8 ± 7.6

(): concentration (µg/ml)

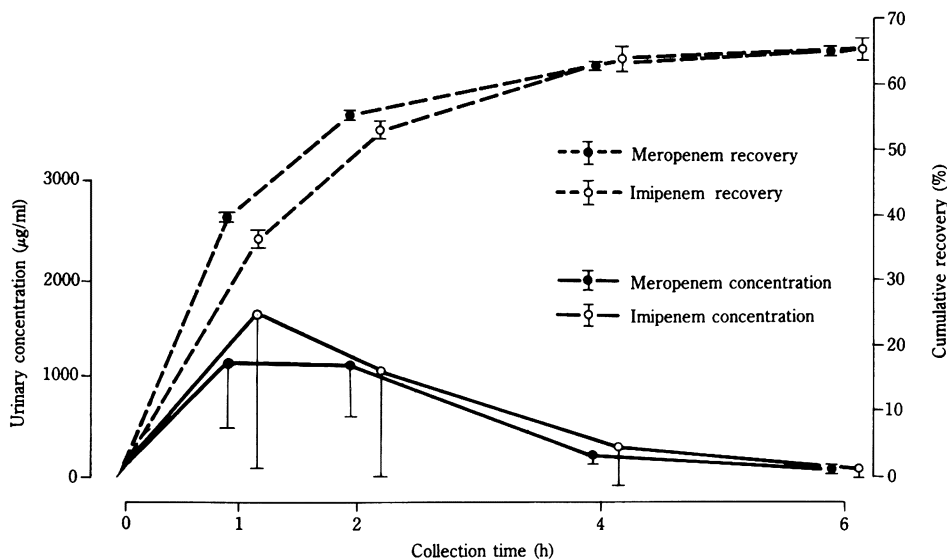


Fig. 2. Urinary excretion of meropenem (500 mg) and imipenem/cilastatin (500 mg/500 mg) by 30 minutes' drip infusion.

Table 6. Urinary excretion of H-4295

No.	Recovery (%)	0~1	1~2	2~4	4~6	0~6 (h)
	A		11.80	6.50	6.10	0.97
B		9.37	3.08	2.75	0.98	16.2
C		7.23	2.47	ND	ND	9.70
D		3.29	2.58	1.89	ND	7.76
E		4.51	3.52	1.53	0.39	9.91
F		6.30	4.95	3.77	ND	15.0
Total		7.08 ± 2.86	3.85 ± 1.44	2.67 ± 1.92	0.38 ± 0.44	14.0 ± 5.9

ND: not detected by HPLC assay

Table 7. Laboratory findings before and after imipenem/cilastatin (500 mg/500 mg) by drip infusion

No.	Hematology											Biochemistry											Urimalysis							
	WBC (/mm ³)	RBC ($\times 10^3$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Blood figure						Plts. ($\times 10^4$ /mm ³)	UA (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	ALP (KA) (U)	GOT (U)	GPT (U)	LDH (U)	LAP (U)	γ -GTP (U)	U-Cr (mg/dl)	Direct Coomb's test	NAG (U)	Microglobulin			Urobilinogen	U-p	U- glu	Ketone body
					ST. SEG. (%)	EOS. (%)	MON. (%)	LYM. (%)	BAS. (%)	* β_1 (μ g/l)														** β_2 (μ g/l)	* β_2 (μ g/l)					
0	4400	478	13.7	41.2	2	67	3	3	25	0	19.8	5.2	14.7	0.9	6.2	14	18	344	44	8	283.0	-	19.9	7.2	1.1	204.5	±	-	-	-
1	4000	458	13.3	39.2	3	63	3	4	27	0	16.5	4.8	13.4	0.8	5.5	13	15	321	42	8	144.2	-	6.6	1.9	0.9	97.2	±	-	-	-
6	5000	452	13.6	36.9	2	70	3	3	22	0	19.7	5.2	13.4	0.8	6.1	17	16	350	41	8	66.3	-	2.0	0.7	0.9	75.6	±	-	-	-
0	4400	520	16.1	46.0	2	69	0	3	26	0	23.4	4.8	12.9	0.9	8.0	10	5	277	49	6	195.0	-	4.8	2.2	0.9	168.5	±	-	-	-
1	4700	491	15.0	42.6	2	68	0	5	25	0	19.3	4.5	11.5	0.8	6.7	12	5	266	44	6	99.5	-	2.0	0.8	0.9	114.3	±	-	-	-
6	5100	484	14.8	42.4	1	69	0	4	26	0	23.9	4.7	11.5	0.8	7.6	15	7	375	43	6	87.0	-	1.9	1.1	0.9	90.2	±	-	-	-
0	6300	547	15.8	46.6	3	72	3	2	20	0	29.3	5.1	9.7	0.9	6.0	11	10	282	44	10	278.0	-	5.3	3.4	1.1	136.9	±	-	-	-
1	5800	523	15.1	44.0	2	75	4	2	17	0	26.4	5.0	9.0	0.9	5.6	12	9	245	41	10	80.1	-	1.6	0.6	0.9	72.3	±	-	-	-
6	6100	533	15.7	44.9	2	77	4	2	15	0	28.7	5.3	9.3	0.7	6.1	16	11	357	43	10	26.8	-	0.4	<0.6	0.9	<50.0	±	-	-	-
0	7000	571	16.3	49.4	2	40	0	5	53	0	18.3	5.4	10.5	0.9	6.2	13	12	220	43	11	260.0	-	5.8	4.3	1.3	151.9	±	-	-	-
1	5700	561	16.2	46.2	2	48	1	1	46	0	17.0	5.4	9.1	0.9	6.3	13	11	226	44	11	43.0	-	0.8	<0.6	1.3	<50.0	±	-	-	-
6	6300	578	16.7	49.6	3	47	0	3	47	0	17.8	5.3	7.7	0.9	7.2	8	5	338	46	12	27.5	-	0.4	<0.6	1.1	<50.0	±	-	-	-
0	4900	480	14.8	42.4	2	55	0	3	40	0	30.7	3.2	14.4	1.0	7.9	16	12	255	47	11	374.0	-	7.6	5.1	0.9	154.8	±	±	-	-
1	4800	496	15.1	43.3	1	57	1	1	40	0	34.6	3.0	13.3	0.9	8.2	16	13	290	49	12	71.0	-	2.2	3.8	0.6	174.1	±	-	-	-
6	5900	476	14.4	41.4	1	52	1	4	42	0	34.8	3.0	12.2	0.9	8.9	8	5	414	47	10	173.8	-	2.4	3.5	0.8	148.4	±	-	-	-
0	5200	452	13.8	39.7	2	52	3	0	43	0	28.6	6.6	12.5	0.8	3.4	12	5	196	37	6	203.0	-	5.4	2.0	0.8	164.2	±	-	-	-
1	5200	461	14.1	40.2	1	55	1	1	42	0	30.3	6.5	10.5	0.8	3.4	13	7	210	39	7	33.0	-	0.8	<0.6	0.8	<50.0	±	-	-	-
6	5400	457	14.0	39.6	1	51	1	3	44	0	28.4	6.3	8.7	0.8	3.8	26	24	218	37	6	56.1	-	1.1	<0.6	0.8	86.4	±	-	-	-

*Urine **Blood

Table 8. Laboratory findings before and after meropenem (500 mg) by drip infusion

No.	Time (h)	Hematology											Biochemistry											Urinanalysis						
		WBC (/mm ³)	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Blood figure					Plts. (×10 ⁴ /mm ³)	UA (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	ALP (KA) (U)	GOT (U)	GPT (U)	LDH (IU)	LAP (IU)	γ-GTP (IU)	U-Cr (mg/dl)	Direct Coomb's test	NAG (U)	Microglobulin			Urobilinogen	U-p glu	Ketone body	
						ST. SEG. (%)	EOS. (%)	MON. (%)	LYM. (%)	BAS. (%)														*α ₁ (mg/l)	**β ₂ (mg/l)	*β ₂ (mg/l)				
1	0	4600	498	14.4	42.9	1	53	0	2	44	0	23.8	5.8	12.9	1.0	6.1	17	24	353	46	9	349.0	-	18.9	7.8	1.2	171.0	±	±	-
	1	4300	453	12.8	39.1	2	53	2	41	0	20.9	5.6	12.8	1.0	5.5	19	21	381	42	8	259.0	-	10.0	4.5	1.2	132.0	±	±	-	
	6	4900	478	14.0	41.0	3	48	3	46	0	21.2	5.7	11.1	0.9	6.3	8	8	341	43	9	24.2	-	0.8	<0.6	1.0	<50.0	±	±	-	
2	0	4900	504	15.3	44.2	2	51	0	3	44	0	26.2	4.7	11.5	1.0	7.0	13	6	243	47	6	474.0	-	9.3	3.2	1.1	400.0	±	±	-
	1	3800	493	15.3	43.2	1	54	0	41	0	23.6	4.7	11.7	0.9	6.8	12	6	243	45	6	338.0	-	4.7	2.0	1.1	233.7	±	±	-	
	6	4800	473	14.6	40.9	2	50	0	1	47	0	24.7	4.7	11.4	0.9	7.9	1.1	5	276	45	6	199.1	-	3.3	1.6	0.7	162.3	++	-	-
3	0	5400	524	15.2	44.3	2	47	4	1	46	0	29.7	5.5	12.9	0.9	5.9	13	16	237	41	9	337.0	-	7.4	3.9	1.1	159.7	±	±	-
	1	5300	527	15.2	44.5	2	46	2	2	48	0	29.2	5.4	11.7	0.8	6.0	14	15	261	41	10	66.0	-	1.3	<0.6	1.1	55.6	±	±	-
	6	6200	548	15.7	45.7	1	49	2	2	46	0	34.0	5.4	10.2	0.8	6.6	15	16	249	46	11	53.9	-	1.1	0.6	0.8	<50.0	±	±	-
4	0	6500	568	16.2	49.4	2	59	2	5	32	0	18.4	4.5	9.5	0.9	6.7	15	13	283	43	10	66.0	-	1.2	0.9	1.0	78.1	±	±	-
	1	5400	555	15.9	47.5	4	62	1	3	30	0	15.5	4.5	8.1	0.9	6.1	13	12	223	44	11	36.9	-	0.6	<0.6	1.0	84.6	±	±	-
	6	5800	573	16.5	49.2	2	59	1	2	36	0	17.5	4.8	8.4	0.8	6.7	16	12	289	45	11	23.5	-	0.6	<0.6	1.0	69.4	±	±	-
5	0	6500	508	15.7	44.9	4	54	0	3	39	0	32.4	3.3	13.0	1.0	8.5	18	14	339	51	12	388.5	-	11.3	9.0		143.5	±	±	-
	1	5500	474	14.6	41.4	1	64	2	3	30	0	31.6	3.2	11.7	0.9	7.7	16	12	30.9	49	11	92.1	-	1.9	2.5	0.9	103.7	±	±	-
	6	5600	465	14.4	40.6	2	65	1	3	29	0	30.9	3.3	10.7	0.9	8.1	17	13	300	46	10	91.2	-	1.4	2.2	0.9	143.5	±	±	-
6	0	4200	478	14.6	42.2	2	68	1	4	24	1	28.8	6.6	15.6	0.7	3.4	10	6	235	38	6	121.1	-	4.3	1.9	0.7	118.5	±	±	-
	1	4100	445	13.8	38.9	1	65	1	2	30	1	28.0	6.4	12.9	0.7	3.2	9	5	201	37	6	26.6	-	0.5	0.6	1.2	72.9	±	±	-
	6	6100	446	13.8	38.9	3	63	1	3	30	0	21.0	6.6	12.0	0.7	3.5	10	5	284	38	6	53.2	-	1.0	<0.6	0.9	98.1	±	±	-

*Urine **Blood

血漿中濃度はIPMより若干Cmaxの低い傾向はみられるが、総合的に考えて両者の体内動態は同一であると認められる。また排泄については尿量の違いによる尿中濃度の若干の違いは認められたものの6時間累積排泄率はIPMと同一であった。すなわち人において本薬のMIC²⁾を越えた血中濃度が得られたことであって、単剤で臨床試用して十分効果が得られると考える。なかでも *Pseudomonas aeruginosa* の感染症に対する除菌効果が期待できることからMEPMは極めて有意義な薬剤と考える。

文 献

- 1) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukasawa M, Okuda T, Kamidono S: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: Renal dehydropeptidase- I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 1987
- 2) Okuda T, Fukasawa M, Tanio T, Sumita Y, Tada E, Yukimatsu T: SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 757, 1987
- 3) Tanio T, Yukimatsu T, Fukasawa M, Okuda T: Efficacy of SM-7338, a parenteral carbapenem against experimental infection in guinea pigs. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 234, 1989
- 4) 齋藤 玲, 加藤康通, 石川清文, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 福原育夫, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清, 吉田玲子: Imipenem/Cilastatin sodiumに関する研究. *Chemotherapy* 33 (S-4): 379~392, 1985
- 5) 齋藤 玲: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(I)。CS-976, 岐阜, 1990

PHARMACOKINETIC STUDY ON MEROPENEM

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University,
Kita-12-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

I investigated the pharmacokinetics of meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, in comparison with imipenem/cilastatin (IPM/CS).

500 mg MEPM and 500 mg/500 mg IPM/CS were administered to six healthy male volunteers by drip infusion in a crossover study.

After intravenous administration the mean plasma concentration of MEPM obtained by bioassay was 30.4 $\mu\text{g/ml}$; that of IPM was 38.0 $\mu\text{g/ml}$. The mean values of $T_{1/2\beta}$ were 0.88 h and 0.90 h, and the AUCs were 33.6 h $\cdot\mu\text{g/ml}$ and 41.7 h $\cdot\mu\text{g/ml}$ for MEPM and IPM, respectively. The urinary excretion rates within 6 h were 64.5% and 64.8%, respectively. H-4295, the main metabolite of MEPM, was detected at a rate of 14.0%. Therefore, the pharmacokinetics of MEPM were nearly the same as those of IPM/CS.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed in this examination.