

カルバペネム薬 biapenem の *in vivo* postantibiotic effect に関する検討

戸塚恭一・柴田雄介・菊地 賢・清水喜八郎  
東京女子医科大学内科・臨床中央検査部\*

新規カルバペネム系薬 biapenem (BIPM) について白血球減少マウス大腿感染モデルを使用した *in vivo* の postantibiotic effect について検討した。 *Staphylococcus aureus* Smith に対して BIPM, imipenem/cilastatin (IPM/CS) および cefazolin (CEZ) の 50mg/kg を背部皮下に投与すると PAE はそれぞれ 3.0 時間, 2.7 時間, 0.8 時間であった。 *Klebsiella pneumoniae* BK に対して BIPM および IPM/CS の 50mg/kg を投与した際の PAE はそれぞれ 1.7 時間と 0.5 時間であった。 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 に対して BIPM と ceftazidime の 50mg/kg を投与した場合にはそれぞれ -1.5 時間, -0.8 時間であった。

BIPM の PAE は *K. pneumoniae* や *P. aeruginosa* と比較して *S. aureus* で長い傾向が見られた。*K. pneumoniae* に対しては IPM/CS に比較して長い傾向が認められた。

**Key words** : Biapenem, PAE, ERT, Time above MIC

Biapenem(BIPM)は新たに開発されたカルバペネム系薬であり,グラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有している。本剤は dehydropeptidase-I に対して安定であることから単剤にて投与される。

Postantibiotic effect (PAE)は抗菌薬の投与計画の設定に重要であり,蛋白合成阻害薬や核酸合成阻害薬に認められている。 $\beta$ -ラクタム系薬はグラム陽性菌に対して PAE を有するが,グラム陰性菌に対して PAE を有さないことが示されている<sup>1)</sup>。しかし, imipenem/cilastatin (IPM/CS)を初めとするカルバペネム系薬ではグラム陰性菌に対しても PAE を有することが報告されている<sup>1~3)</sup>。カルバペネム系薬 BIPM について白血球減少マウス大腿感染モデルを用いた *in vivo* の PAE や effective regrowth time (ERT) について検討した。

## I. 方 法

### 1. 使用菌株

*Staphylococcus aureus* Smith, *Klebsiella pneumoniae* BK, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 を使用した。

### 2. 使用薬剤

BIPM(日本レダリー), imipenem/cilastatin (IPM/CS, 萬有製薬), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefazolin (CEZ, 藤沢薬品)のいずれも力価の明らかなものを使用した。

### 3. MIC の測定

MIC は化学療法学会標準法に基づいた液体希釈法に行なった。

### 4. 血中濃度の測定

ICR 雌マウスにおける BIPM, IPM/CS, CEZ の血中濃度を測定した。BIPM は 25mg/kg, 50mg/kg を背部皮下に投与した。IPM/CS は 25mg/25mg/kg, 50mg/50mg/kg, CEZ は 50mg/kg, 100mg/kg について検討した。薬剤投与後 15 分, 30 分, 45 分, 60 分, 90 分, (120 分) にヘパリン採血 (N=5) し, 血漿を分離して -80°C に保存し, HPLC (LC Module 1: Waters) にて測定した。検出限界は 0.3  $\mu$ g/ml であった。なお, one-compartment model による解析を行い, 薬動学的パラメーターを求めた。

### 5. *In vivo* PAE の測定

雌 ICR マウス (25~27g) に cyclophosphamide 150mg/kg, 100mg/kg を細菌接種の 4 日前, 1 日前に 0.5ml を腹腔内に投与して白血球数を減少させた。前夜より液体培地にて培養した対数増殖期の細菌約  $10^5 \sim 10^6$  CFU を両大腿に接種して 2 時間後に 0.2ml に調整した薬剤を背部皮下に投与した。1 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間, 12 時間, 16 時間後に 2 匹のマウスを屠殺し, 両大腿を除去して 9ml の生理食塩水に加えてホモジネートとし, 10 倍希釈系列を作成し, 各 10  $\mu$ l を寒天平板に塗布して 37°C で培養してコロニー数を算定した。

薬剤投与後から生菌数が最も減少した時点までの生菌数減少を最大殺菌値とした。*In vivo* の PAE は抗菌薬の血中濃度が MIC 以下に低下した時点の生菌数から 1 log 増殖する時間よりコントロールの細菌が 1 log 増殖する時間を差し引いた値とした。薬剤投与直前の生菌数に回復するまでの時間を effective regrowth time (ERT) とし

\* 〒162 東京都新宿区河田町 8-1

た。

## II. 結 果

### 1. MICの測定

*S. aureus* Smith に対する MIC は BIPM が 0.05  $\mu\text{g/ml}$ ,

IPM が 0.025  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ が 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。*K. pneumoniae* BK に対しては BIPM, IPM でそれぞれ 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 0.2  $\mu\text{g/ml}$  で、*P. aeruginosa* ATCC27853 に対しては BIPM が 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , CAZ が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。

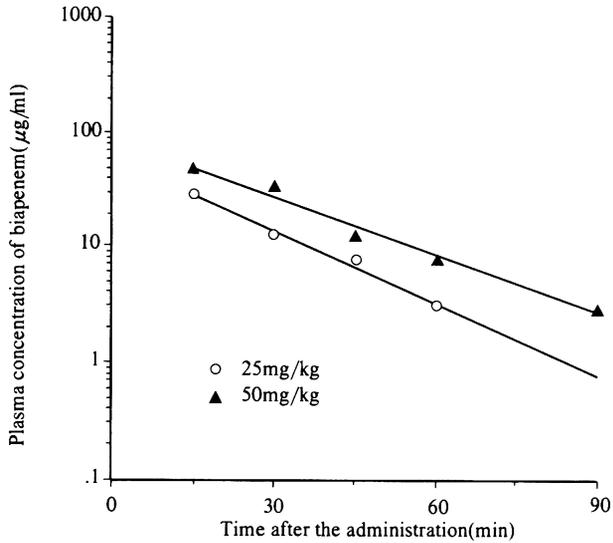


Fig. 1. Plasma concentration of parent compound after single subcutaneous administration of biapenem to female mice (Mean, Fitted line,  $n=4$  or  $5$ )

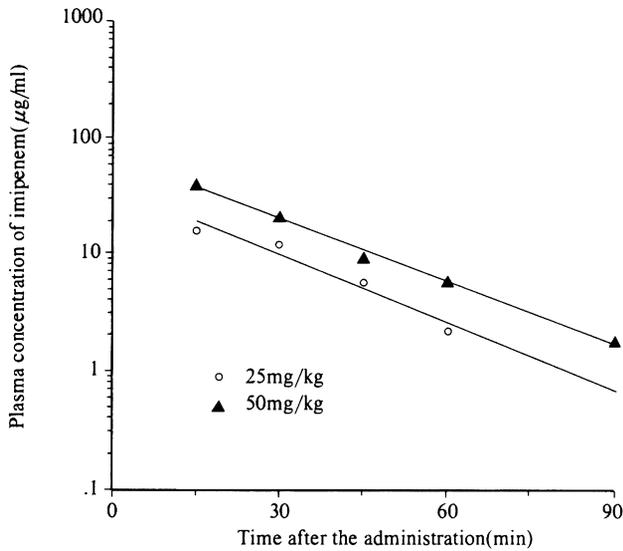


Fig. 2. Plasma concentration of imipenem after single subcutaneous administration of imipenem/cilastatin to female mice (Mean, Fitted line,  $n=5$ )

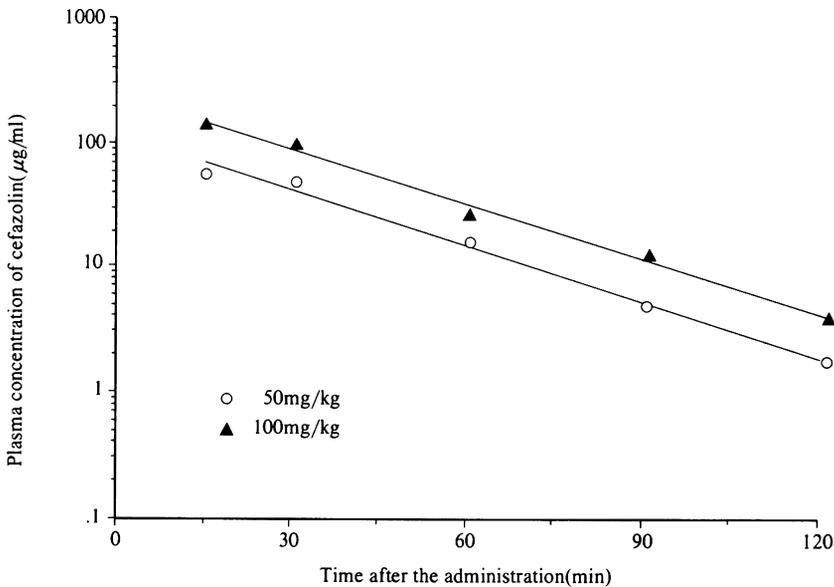


Fig. 3. Plasma concentration of parent compound after single subcutaneous administration of cefazolin to female mice (Mean, Fitted line, n=5)

## 2. 血中濃度の測定

BIPMの25mg/kg, 50mg/kgの血中動態をFig.1に示した。C<sub>max</sub>はそれぞれ28.33 µg/ml, 48.53 µg/mlであり, T<sub>1/2</sub>はそれぞれ14.4分, 18.0分で, AUCはそれぞれ13.63 µg·hr/ml, 28.64 µg·hr/mlであった。IPM/CSを25mg/25mg/kg, 50mg/50mg/kg投与した際のIPMの血中動態はFig. 2に示した。C<sub>max</sub>はそれぞれ16.46 µg/ml, 40.49 µg/mlであり, T<sub>1/2</sub>はそれぞれ15.6分, 16.8分で, AUCはそれぞれ9.94 µg·hr/ml, 20.90 µg·hr/mlであった。CEZの50mg/kgの血中動態はFig. 3に示したように, C<sub>max</sub>は55.10 µg/mlであり, T<sub>1/2</sub>は19.8分で, AUCは42.16 µg·hr/mlであった。また, CAZについては既の実施したデータを用いて検討した<sup>2)</sup>。

## 3. In vivo PAEの測定

*S. aureus* Smith に対して BIPM, IPM/CS, および CEZ の50mg/kgを投与した場合の最大殺菌値(Δ log<sub>10</sub>)は-2.2, -2.5, -1.35, PAEはそれぞれ3.0時間, 2.7時間, 0.8時間, ERTは10.2時間, 9.5時間, 6.0時間であった(Table 1, Fig. 4)。

*K. pneumoniae* BK に対して BIPM および IPM/CS の50mg/kgを投与した場合の最大殺菌値はそれぞれ-1.6と-1.35であり, PAEはそれぞれ1.7時間, 0.5時間, ERTはそれぞれ6.2時間, 4.9時間であった(Table 2, Fig. 5)。

*P. aeruginosa* ATCC27853 に対して BIPM, CAZ の

50mg/kgを投与した場合の最大殺菌値は-2.57, -0.85で, PAEは-1.5時間, -0.8時間, ERTは9.1時間, 2.9時間であった(Table 3, Fig. 6)。

## III. 考 察

抗菌薬のファルマコキネティックパラメータと効果との関係を検討すると, β-ラクタム薬の効果は薬剤の有効濃度以上の濃度持続時間と関連することが示されている<sup>4)</sup>。その関連性の一つの原因としては抗菌薬の持つPAEがあると考えられる。多くのβ-ラクタム系薬はグラム陽性菌にはPAEを有するが, グラム陰性桿菌にはPAEを示さない。従ってグラム陰性桿菌感染症において最大の効果を発揮させるためには有効濃度を維持

Table 1. Antibacterial activities of biapenem, imipenem/cilastatin, cefazolin against *Staphylococcus aureus* Smith in neutropenic mice.

Agent	Maximum Killing (Δ log <sub>10</sub> )	(dose : 50mg/kg)	
		PAE (h)	ERT (h)
biapenem	-2.2	3.0	10.2
imipenem/cilastatin	-2.5	2.7	9.5
cefazolin	-1.35	0.8	6.0

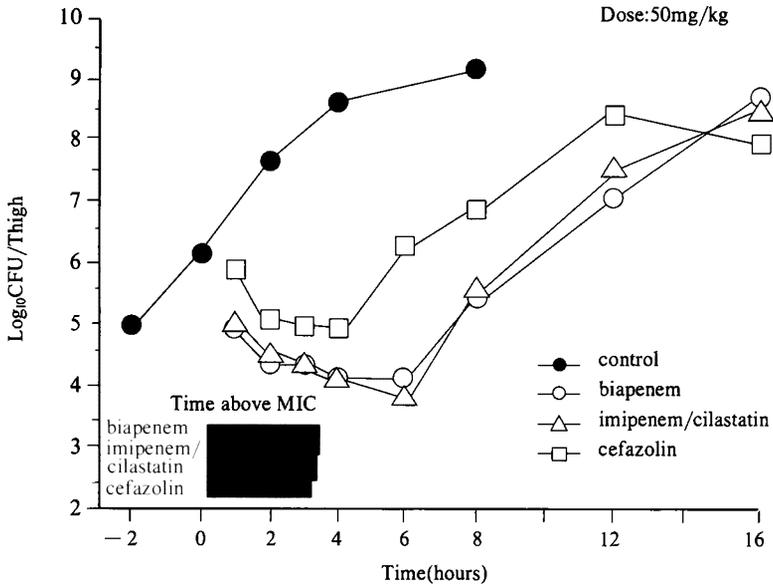


Fig.4 *In vivo* postantibiotic effect of biapenem, imipenem/cilastatin and cefazolin against *Staphylococcus aureus* Smith in neutropenic mice.

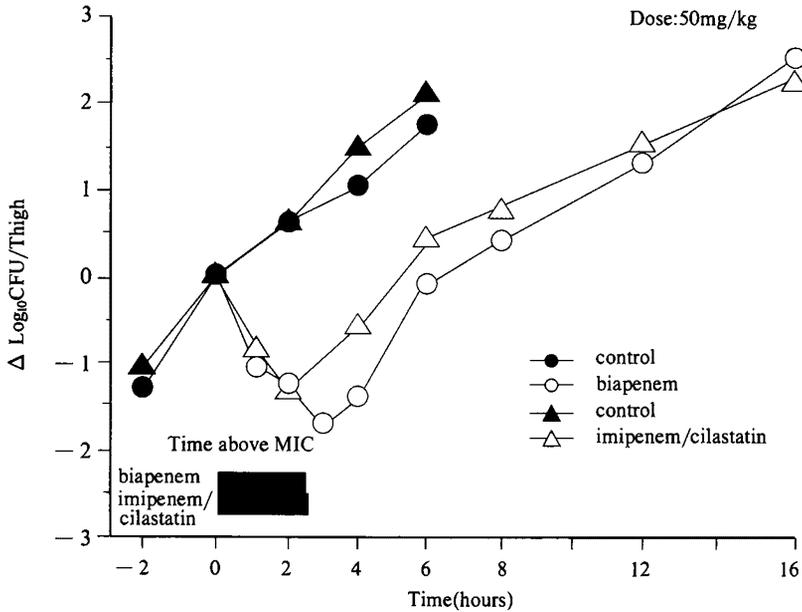


Fig.5 *In vivo* postantibiotic effect of biapenem and imipenem/cilastatin against *Klebsiella pneumoniae* BK in neutropenic mice.

Table 2. Antibacterial activities of biapenem and imipenem/cilastatin against *Klebsiella pneumoniae* BK in neutropenic mice.

(dose : 50mg/kg)			
Agent	Maximum Killing ( $\Delta \log_{10}$ )	PAE (h)	ERT (h)
biapenem	-1.6	1.7	6.2
imipenem/cilastatin	-1.35	0.5	4.9

Table 3. Antibacterial activities of biapenem and ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 in neutropenic mice.

(dose : 50mg/kg)			
Agent	Maximum Killing ( $\Delta \log_{10}$ )	PAE (h)	ERT (h)
biapenem	-2.6	-1.5	9.1
ceftazidime	-0.8	-0.8	2.9

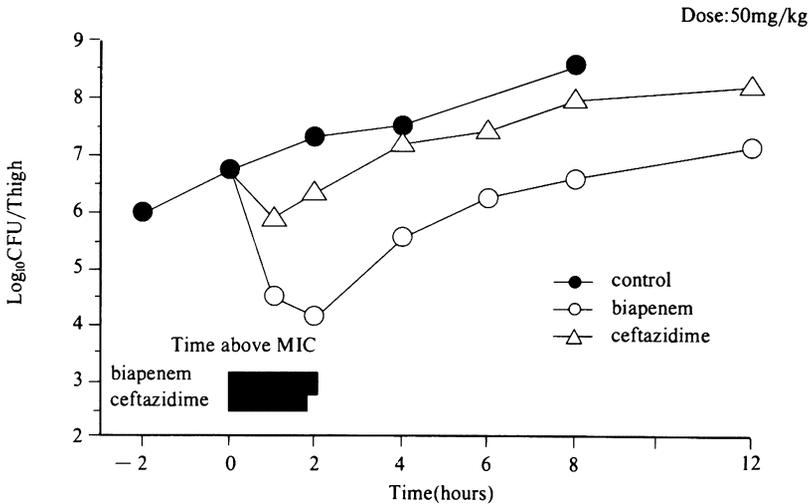


Fig. 6 *In vivo* postantibiotic effect of biapenem and ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 in neutropenic mice.

持できる投与間隔の設定が重要である。

カルバペネム系薬は広い抗菌スペクトルと強い殺菌作用に加えて、グラム陰性桿菌に対してもPAEを有することが示されている。カルバペネムではグラム陰性桿菌の penicillin binding protein 2 (PBP2) に結合親和性があることがPAEを示す一つの原因とも考えられている。

今回の検討は *in vivo* のみであるが、IPM/CS、BIPMともグラム陽性菌の *S. aureus* に対してPAEで約3時間、ERTで約10時間を示した。一方グラム陰性桿菌の *K. pneumoniae* に対してはBIPM、IPM/CSのPAEで0.5~1.7時間、ERTで5~6時間、*P. aeruginosa* に対してBIPMのPAEが-1.5時間で、ERTが9時間と、グラム陽性菌と比較して早期に再増殖が起きることが示唆された。また *S. aureus* に対してCEZではPAEが0.8時間、ERTが6時間、*P. aeruginosa* に対してCAZのERTが3時間前後と

両菌種に対してカルバペネム薬と比較して殺菌作用が少なく、再増殖が早く開始される傾向が認められた。従ってBIPMを初めとするカルバペネム薬では他の $\beta$ -ラクタム薬と比較して有効性を示せる投与間隔により多くの幅があると考えられる。今回の検討でもBIPMは *in vivo* においては *P. aeruginosa* ATCC27853 に対してPAEを認められなかった。既に報告したpanipenemの成績では *in vitro* で認められたPAEが *in vivo* の50mg/kg投与では認められず、100mg/kg投与で1時間弱のPAEを認めただけであった<sup>2)</sup>。 *In vivo* に於てPAEの出にくい原因については菌株によるものと考えられるが、現在のところ明らかではなく、更に検討が必要である。今回検討した限りではBIPMとIPM/CSとの間にPAE、ERTとも大きな差は認められなかった。

## 文 献

- 1) 戸塚恭一、清水喜八郎: 抗菌薬の PAE。感染症 19: 283~288, 1989.
- 2) 戸塚恭一、菊地 賢、柴田雄介、長谷川裕美、片平潤一、清水喜八郎: カルバペネム系薬 panipenem/betamipron の postantibiotic effect (PAE) についての検討。Chemotherapy 39(S-3): 78~82, 1991
- 3) 戸塚恭一、菊地 賢、柴田雄介、清水喜八郎、木野博至: カルバペネム薬 Meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(S-1): 334~339, 1992
- 4) 戸塚恭一、長谷川裕美、菊地 賢、深田智子、清水喜八郎: 抗菌薬療法の再検討—ファルマコキネティクパラメーターからの検討。化学療法の領域. 5: 1056~1062, 1989

Study on *in vivo* postantibiotic effect of biapenem, a carbapenem antibiotic

Kyoichi Totsuka, Yusuke Shibata, Ken Kikuchi and Kihachiro Shimizu

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

*In vivo* postantibiotic effect (PAE) of biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, was investigated.

When an antibiotic was administered at a dose 50mg/kg to thigh infection model of mice with neutropenia, *in vivo* PAE on *Staphylococcus aureus* Smith was determined to be 3.0 hours for BIPM, 2.7 hours for imipenem/cilastatin (IPM/CS), and 0.8 hour for cefazolin(CEZ).

The PAE at 50mg/kg on *Klebsiella pneumoniae* BK was determined to be 1.7 hours for BIPM, and 0.5 hour for IPM/CS.

On *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, that was determined to be -1.5 hours for BIPM, and -0.8 hour for ceftazidime.