

BO-2727 のヒト涙液移行性の検討

吉野 啓・河合 佳江・藤原 隆明

杏林大学医学部眼科学教室*

(平成 8 年 4 月 11 日受付・平成 8 年 6 月 3 日受理)

新しい注射用カルバペネム系抗生物質、BO-2727 の眼科領域における体内動態試験として本剤のヒト涙液移行について検討した。健康成人志願者 9 名に本剤 500 mg を 30 分で点滴静注し、10 時間後まで経時的に血液、涙液を採取し、血漿中濃度および涙液中濃度を測定した。涙液中の BO-2727 濃度は投与終了時の 30 分でピーク値 2.70 $\mu\text{g/ml}$ であり、その時点の血漿中濃度 27.9 $\mu\text{g/ml}$ に対する移行率(涙血比)は 9.7 %であった。また、本剤投与により 1 例に軽度の静脈炎と考えられる随伴症状が出現した。

Key words: BO-2727, カルバペネム, ヒト涙液移行

BO-2727 は萬有製薬株式会社により開発された新規カルバペネム系注射用抗生物質である。カルバペネム系抗生物質は β -ラクタム抗生物質の中で卓越した強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトル、さらに β -ラクタマーゼに強い抵抗性を示すなど、抗菌活性上きわめて優れた特性を有し、臨床的にも有用性の高い抗生物質である。本剤も好気性、嫌気性を問わずグラム陽性から陰性の細菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する。特に多くの既存抗菌薬に抵抗性を示す緑膿菌に対して強い抗菌力を示すとともに各種細菌が産生する β -ラクタマーゼに対してきわめて安定である。また、ヒトおよび各種動物腎の dehydropeptitase-I に対してきわめて安定であり、体内動態試験でも良好な血中濃度曲線下面積 (AUC)、半減期 ($T_{1/2}$) および尿中回収率を示した¹⁾。

抗生物質の眼科領域における評価の際、角膜が無血管組織であることなどの解剖学的特殊性から薬剤の涙液内移行は重要な指標となる。今回、本剤の臨床治験後期第 II 相における体内動態、薬効評価の一環として健康成人を対象に本剤投与後の涙液中濃度測定試験を実施し、涙液移行につき検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 治験薬: BO-2727 (1 バイアル中 BO-2727 として 500 mg [力価] を含有) および BO-2727 皮内反応用 (1 バイアル中 BO-2727 として 300 μg [力価] を含有) は萬有製薬株式会社より提供された。

2. 被験者: 試験 2 週間以内の事前健康診断で健常と判定され、BO-2727 皮内反応試験により陰性が確認された成人で、本試験の目的、内容等について十分な説明を受け、良く理解した上でみずから試験参加に同意した志願者 9 名 (男性 6 名, 女性 3 名) を対象とした (Table 1)。被験者の平均年齢は 29.1 ± 4.6 歳, 平均身長は 168 ± 9.4 cm, 平均体重は 60.2 ± 13.6 kg であった。

3. 検体採取: 被験者を 3 名ずつ 3 群に分け、Table 1 に示すタイムスケジュールに従い、BO-2727 500 mg を生理食塩水 100 ml に溶解し 30 分で点滴静注した。投与開始時刻より 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 および 10 時間後に涙液および血液を採取した。1 測定点の検体採取は 0.5 から 6 時間までは 6 例, 8 および 10 時間は 3 例とし、被験者 1 名につき 4 測定点の検体採取を行った。血液採取は 1 回 2 ml とし、ペパリン加採血後遠心分離し、血漿 1 ml を分取した後、ただちに安定化剤 (MES: 1M 2-(N-morpholino)ethane sulfonate 緩衝液 [pH 7.0] を等量加えて混和し、薬物濃度測定まで -40°C で凍結保存した。涙液採取はマイクロピペットを用い 1 回 0.1 から 0.2 ml 採取し、あらかじめ MES 0.2 ml を入れ秤量しておいた容器に取り、ただちに混和し薬物濃度測定まで -40°C で凍結保存した。

4. 薬物濃度測定: 萬有製薬株式会社つくば研究所抗菌評価研究部に上記凍結検体を移送し、*Bacillus subtilis* ATCC12432 を検定菌とする bioassay 法にて BO-2727 濃度測定を実施した。

II. 結 果

健康成人に BO-2727 500 mg を点滴静注後、経時的に血漿および涙液を採取し薬物濃度を測定した。各被験者の血漿および涙液中 BO-2727 濃度実測値および各測定点の平均値を Tables 2, 3 に示す。血漿中濃度、涙液中濃度ともに投与終了時である 0.5 時間後にピークがあり、それぞれ平均 27.9 $\mu\text{g/ml}$, 2.70 $\mu\text{g/ml}$ であり、この時の涙血比は 9.7 %であった。以後両者ともに漸減し涙液中濃度は 6 時間以降は検出限界以下、血漿中濃度も 10 時間では検出限界以下であった (Fig. 1)。1 名 (30 歳・男性) に本剤点滴投与中より点滴刺入部を中心に静脈走行に沿う形で痺れが生じた (本人の申告が点滴終了後であったため薬物投与は予定通り完

Table 1. Schedule for obtaining tear and plasma samples from healthy volunteers

Volunteer no.	Sex	Age (y)	Body weight (Kg)	Height (cm)	Sampling times (h)							
					0.5	1	2	4	6	8	10	
1	M	30	78	175	○	○	○					○
2	M	33	76	176	○	○	○					○
3	F	32	45	154	○	○	○					○
4	M	21	67	172		○		○	○	○		
5	F	36	53	164		○		○	○	○		
6	M	29	52	164		○		○	○	○		
7	M	24	74	178	○		○	○	○			
8	F	30	43	153	○		○	○	○			
9	M	27	54	173	○		○	○	○			
Mean		29.1	60.2	168	6	6	6	6	6	3	3	
±SD		±4.6	±13.6	±9.4	No. of specimens							

Table 2. Plasma level of BO-2727 following a 30 minute drip infusion of 500 mg

Case no.	Plasma level (μ g/ml)						
	0.5	1	2	4	6	8	10
1	22.2	12.7	5.10				—
2	24.8	12.2	6.38				0.02
3	32.8	19.7	11.6				—
4		16.1		2.16	0.58	0.10	
5		15.9		1.78	0.86	0.16	
6		16.6		1.90	0.60	0.16	
7	28.6		5.00	1.30	0.34		
8	32.0		9.32	2.26	0.48		
9	26.8		6.30	1.56	0.40		
Mean	27.9	15.5	7.28	1.83	0.54	0.14	—
±SD	±4.11	±2.76	±2.63	±0.36	±0.18	±0.03	

—: Not detected

Table 3. Tear level of BO-2727 following a 30 minute drip infusion of 500 mg

Case no.	Tear level (μ g/ml)						
	0.5	1	2	4	6	8	10
1	1.61	1.26	0.48				—
2	5.74	3.44	1.10				0.02
3	2.21	0.52	0.12				—
4		2.66		0.25	0.02	—	
5		0.74		0.04	—	—	
6		0.68		0.03	—	—	
7	3.43		0.17	0.05	—		
8	2.69		0.64	0.10	0.02		
9	0.51		0.02	—	—		
Mean	2.70	1.55	0.42	0.09			
±SD	±1.79	±1.21	±0.41	±0.09			

—: Not detected

了)。点滴終了後も血管に沿って軽度の圧痛を認めた。点滴液の血管外漏出を示唆する所見は認められなかった。特別な処置なしに数時間後に症状は消失したが、軽度の静脈炎を起こしたものと思われた。その他に薬物投与による随伴症状はなく、本試験終了後に行われた検査における臨床検査値の異常変動も認められな

った。

III. 考 按

ペネム系、カルバペネム系抗生物質は化学合成の困難さや体内における安定性の問題からペニシリン系やセフェム系の薬剤に比べて開発が遅れていたが、近年になり徐々にそれらの問題点が解決されつつある。広

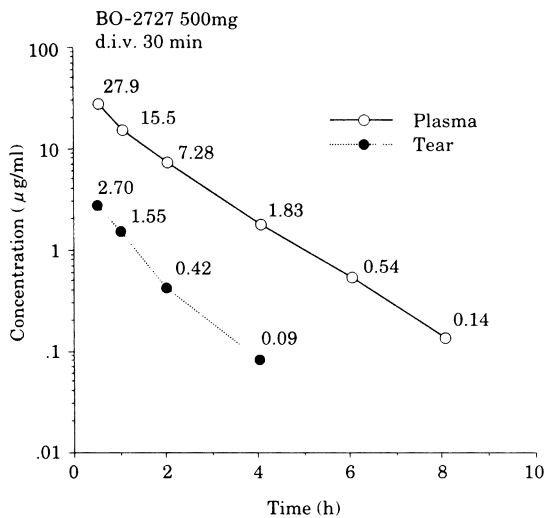


Fig. 1. Tear and plasma levels of BO-2727 in human volunteers.

域スペクトルで特にグラム陰性菌に対する抗菌力が優れており、各種感染症の原因菌の変遷とも相まって今後の開発、発展が期待されている新しい系統の抗生物質である。当科では以前より各種抗生物質の涙液移行につき検討を行ってきているがペネム系抗生物質については本剤が2剤目である。以前に涙液移行につき検討したのは biapenem (BIPM)²⁾のみであるが、BIPMの場合は BIPM 300 mg を30分で点滴静注して、点滴開始後15分で涙液内濃度のピークがあり2.25 µg/ml、4時間後には0.31 µg/mlとなり6時間後には検出限界以下であった。涙血比は15分時点で14.2%という結果であった。本剤は点滴開始後30分でピーク値27.9 µg/ml、涙血比9.7%であり、直接の比較は困難であるが大方近似した傾向を示した。この値は本剤の臨床分離株 *Staphylococcus aureus* に対する MIC₉₀ 値あるいは *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC₅₀ 値でもある0.39 µg/ml³⁾を上回るものであった。また涙血比について検討してみるとキノロン系抗菌薬は10%程度のもことから60%以上の移行率を示すものまで様々であ

るが、セフェム系抗生物質はおよそ10%前後の移行率であることが多い。まだ検討例が少ないので明言はできないが、ペネム系抗生物質も涙血比10%前後でセフェム系抗生物質に似た涙液移行動態を示していると思われる。

本試験で静脈炎と思われる1例が発生したが、海外における本剤の治験では、のべ51人の健常人に投与した結果、静注炎が12例、下痢、発疹が各5例、腹部痙攣、めまい、腹痛が各2例、腹部膨満感、腹部不快感、胃痛、発熱が各1例、またS-GOTの上昇が5例、S-GPTが7例に認められたと報告されている。静脈炎については留置針による複数回の投与が原因と考察されていたが、今回単回投与でも発生しており、やはり薬剤自体との関連が考えられる。本邦においては、臨床治験第Ⅱ相までの1,153例の投与で他に静脈炎の報告は1例しかないとのことであるが、S-GOT・S-GPTの上昇などの臨床検査異常が高率に発生しており、結局、本剤の開発は臨床治験第Ⅱ相で中止となった。優れた抗菌力を持つだけに残念ではあるがさらに安全性の高い薬剤の開発が望まれる。ペネム系抗生物質の研究、開発はまだ発展途上であり、前述の通り眼科領域で涙液移行が検討されたものもまだ少ない。本試験結果が今後の検討の資料となることを望むものである。

文 献

- 1) Nakashima M, et al.: Pharmacokinetics and safety of BO-2727, a new injectable 1-β-methyl carbapenem antibiotic, and its effect on the faecal microflora in healthy male volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 33: 987~998, 1994
- 2) 大石正夫, 藤原隆明, 吉野 啓, 他: 眼科領域における biapenem の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 42 (S-4): 650~661, 1994
- 3) Nakagawa S, et al.: In vitro activity of a new carbapenem antibiotic, BO-2727, with potent antipseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2756~2759, 1993
- 4) 萬有製薬社内報告書

Clinical study of BO-2727 penetration into human tears

Kei Yoshino, Yoshie Kawai and Takaaki Fujiwara

Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine,
6-20-2 Shinkawa, Mitakasi, Tokyo 181, Japan

We investigated the penetration of BO-2727, a new parenteral carbapenem antibiotic, into human tears. A peak tear concentration of 2.70 µg/ml was observed 30 min after the initiation of a 30-min drip infusion of BO-2727 (500mg) in human volunteers (n=9). The tear to blood penetration rate was 9.7%. With respect side effects, mild phlebitis occurred in one patient.