

## 【臨床試験】

## Doripenem の健康成人における第 I 相臨床試験

中島光好<sup>1)</sup>・尾熊隆嘉<sup>2)</sup><sup>1)</sup>株式会社浜松シーピーティー研究所\*<sup>2)</sup>塩野義製薬株式会社新薬研究所

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 3 月 28 日受理)

健康成人男子志願者計 46 名を対象に、新規注射用カルバペネム系抗菌薬 doripenem (DRPM) の安全性および薬物動態を検討するための第 I 相試験(薬物動態試験)を行った。試験内容は、1 回 125~1,000 mg の点滴静注による単回投与試験、1 回 500 mg および 1,000 mg 1 日 2 回 6 日間、計 11 回の点滴静注による反復投与試験および 1 回 500 mg 1 日 3 回 1 日間、計 3 回の点滴静注による反復投与試験であった。

## 1. 安全性

単回投与試験で副作用は認められなかった。また、全試験を通じて脳波検査および理学的検査に異常は認められなかった。反復投与試験時に、自覚所見および臨床検査値に軽度の症状や軽度の異常変動が認められたものの、臨床的に問題となるほどのものはなかった。

## 2. 薬物動態

単回投与試験において、C<sub>max</sub> および AUC は DRPM の投与量に比例して増加し、本薬の体内動態の線形性が確認された。DRPM の消失半減期はいずれの投与量においても約 1 時間で、投与後 24 時間までに DRPM の未変化体として約 75% が尿中に排泄された。

反復投与試験成績から、DRPM の体内動態は、反復投与による変化はほとんどなく、蓄積性もないことが判明した。

## 3. 血清蛋白結合率

測定時点ごとの平均値として 5.4~15.2% であった。

## 4. 腸内細菌叢

DRPM 投与による変動はわずかであった。

以上の成績から、DRPM 1,000 mg までの投与は、安全性に問題はなく、反復投与によっても体内動態は単回投与時とほとんど変化せず、蓄積性はないことが明らかとなった。

**Key words:** carbapenem, doripenem, phase I clinical study, healthy volunteer

Doripenem (DRPM) は、塩野義製薬株式会社研究所で合成された新しい注射用カルバペネム系抗菌薬である。本薬は、好気性および嫌気性のグラム陽性、陰性菌(緑膿菌を含む)に対して広範囲の抗菌スペクトルを有している。さらに、本薬は他のカルバペネム系抗菌薬と同様に *Stenotrophomonas maltophilia* 等の産生するメタロ型 β ラクタマーゼ以外の β ラクタマーゼに安定である。また、カルバペネム系抗菌薬で懸念される中枢作用が非臨床試験で認められず、各種動物の腎デヒドロペプチダーゼ I に対しても、imipenem, meropenem (MEPM) より安定であった。本薬は、各種非臨床試験で安全なことが示されたうえ、各種動物の体内動態において良好な血漿中濃度および各組織への移行が確認された。これらのことから、本薬はヒトに使用しても安全で、抗菌力に応じた治療効果を示すことが期待された。そのため、まず、健康

成人における第 I 相試験を実施した。

## I. 対象と方法

本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(薬発第 874 号平成元年 10 月 2 日、旧 GCP)」または「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生省令第 28 号平成 9 年 3 月 27 日、新 GCP)」を遵守するとともに、治験実施計画書等は、各医療機関の治験審査委員会の承認を得たうえで実施した。

## 1. 被験者

本試験の目的、試験内容、試験参加による危険性、試験参加は被験者の自由意思であること、試験の途中辞退は随時可能であること等、治験への参加の同意を得るために GCP で定める内容について十分な説明をした後に本人から文書同意を取得し、スクリーニング検査、皮内

Table 1. Design of phase 1 study in healthy volunteers after single or repetitive intravenous infusion

Administration	Dose ( mg )	Infusion time ( h )	n	Age ( yr )	Body weight ( kg )
Single dose ( dose relation )	125	0.5	6	26-45 ( 33.7 )	63.0-69.0 ( 65.9 )
	250		6	27-43 ( 30.5 )	58.5-78.0 ( 65.1 )
	500		6	28-41 ( 31.2 )	61.0-75.0 ( 67.8 )
	1,000		6	26-42 ( 32.0 )	61.5-81.0 ( 69.8 )
Repetitive	DRPM group 500 mg × 2/day 6 days, 11 times	0.5	6	24-38 ( 31.7 )	55.0-71.0 ( 62.8 )
	Control group Physiological saline		2	44, 26	65.0, 70.3
	DRPM group 1,000 mg × 2/day 6 days, 11 times	0.5	6	25-41 ( 29.7 )	57.0-67.8 ( 61.9 )
	Control group Physiological saline		2	30, 40	65.9, 63.7
	DRPM group 500 mg × 3/day 1 day, 3 times	0.5	6	21-25 ( 22.5 )	53.2-70.0 ( 61.4 )

( ) Mean

Table 2. Test items to assess safety profiles in healthy volunteers after single or repetitive intravenous infusion

Classification	Item
Subjective symptom	
Objective symptom	Anamnesis, Inspection, Auscultation, Percussion, Palpation, Tendon reflex
Physical examination	Temperature, Respiratory rate, Blood pressure, Pulse rate, Electrocardiogram <sup>a</sup> , Pulmonary function test <sup>a</sup>
Hematology	WBC counts, RBC counts, Hemoglobin content, Hematocrit, Platelet counts, WBC differential
Blood chemistry	Total protein <sup>a</sup> , Albumin <sup>a</sup> , A/G ratio <sup>a</sup> , Total cholesterol <sup>a</sup> , Triglyceride <sup>a</sup> , Uric acid <sup>a</sup> , Blood sugar <sup>a</sup> , AST, ALT, lactate dehydrogenase ( LDH ) ALP, leucine aminopeptidase, Cr, $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, Total bilirubin, BUN, Electrolyte, $\alpha$ -microglobulin <sup>a</sup> , Thymol turbidity test <sup>a</sup> , Zinc turbidity test <sup>a</sup>
Urinalysis	Protein, Glucose, pH <sup>a</sup> , Bilirubin <sup>a</sup> , Ketone body <sup>a</sup> , Occult blood <sup>a</sup> , Urobilinogen, Cr <sup>a</sup> , Electrolyte <sup>a</sup> , Sediment, $\alpha$ -microglobulin <sup>a</sup> , $\beta$ -microglobulin <sup>a</sup> , $N$ -acetyl-D-glucosaminidase <sup>a</sup>
Others	Prothrombin time <sup>a</sup> , Prothrombin activity <sup>a</sup> , Activated partial thromboplastin time <sup>a</sup> , Ccr <sup>a</sup> , Direct Coombs' test <sup>a</sup> Others ( as reported in the body )

<sup>a</sup> Not conducted where DRPM was administered at 500 mg × 3/day

反応検査を行い、その結果、被験者として適格であると判断された 46 名の男子志願者を対象とした。

実施した試験ごとの投与量、点滴時間、被験者数、年齢および体重を Table 1 に示す。なお、単回投与試験および 500 mg × 3/日反復投与試験は「非盲検、非対照、非無作為化試験」とし、500 mg × 2/日反復投与試験および 1,000 mg × 2/日反復投与試験は「単盲検試験」として実施した。

## 2. 投与量、試験方法

単回投与試験 ( 125 ~ 1,000 mg の点滴静注、被験者数 24 例、1994 年 2 ~ 4 月 )、500 mg × 2/日反復投与試験 ( 6 日間、計 11 回点滴静注、被験者数 8 例、1994 年 6 月 )、1,000 mg × 2/日反復投与試験 ( 6 日間、計 11 回点滴静注、被験者数 8 例、1997 年 4 ~ 5 月 ) および 500 mg × 3/日反

復投与試験 ( 1 日間、計 3 回点滴静注、被験者数 6 例、2000 年 12 月 ) の 4 試験を実施した。

単回投与試験および 500 mg × 2/日反復投与試験は、鷺洲クリニックで実施し、1,000 mg × 2/日反復投与試験および 500 mg × 3/日反復投与試験は、医療法人社団新風会丸山病院で実施した。

DRPM は 250 mg ( 力価 ) バイアルまたは 500 mg ( 力価 ) バイアルを用い、日局生理食塩液に溶解し規定量が 100 mL になるように調製した。投与時間は、0.5 時間とし点滴静注した。

試験実施前に皮内反応検査が陰性であることを確認した。被験者には、スクリーニング検査時から事後検査時まで、食事、飲料、他薬剤の使用、喫煙、運動等について、治験責任医師の指示に従うよう指導した。治験薬投

与前の入院時から投与終了後の退院までは治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。

### 3. 検査項目

#### 1) 安全性の項目および評価基準

4 試験に共通の検査項目は Table 2 に示す。検査時期と表記載以外の検査については各項に示した。

#### (1) 単回投与試験

自覚症状は、投与前日、投与直前、投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 2, 3, 4, 6 および 8 時間目と投与 1, 3, 7, 14, 21 日後に確認した。

他覚所見 (問診, 視診) は、投与直前、投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 2, 3, 4, 6 および 8 時間目と投与 1, 3, 7, 14, 21 日後に確認した。

他覚所見 (聴・打診, 触診, 腱反射) は、投与直前および投与 1 日後に確認した。

心電図 (12 誘導) は、投与直前および投与 1 日後に測定したほか、点滴開始時から 4 時間目までモニタリングを実施した。

肺機能は、投与直前および投与 1 日後に確認した。

体温と呼吸数は、投与直前、投与開始後 8 時間目および投与 1, 3, 7, 14, 21 日後に測定した。

血圧と脈拍数は、投与直前、投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 2, 3, 4, 6 および 8 時間目と投与 1, 3, 7, 14, 21 日後に測定した。

Table 2 に示す血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査およびその他の検査の試料採取は、投与直前および投与 1, 3, 7, 14, 21 日後に行った。なお, Ccr および直接クームス試験は、投与直前および投与 1 日後に実施した。血液凝固系試験は、投与直前、投与開始後 2 時間目および投与 1 日後に実施した。

自覚症状, 他覚所見, 理学所見および臨床検査をもとに忍容性を評価した。

#### (2) 500 mg × 2/日反復投与試験

自覚症状は、初回投与前日, 初回投与時および最終投与時の投与直前, 投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 2, 3, 4, 6, 8 時間目, 2~10 回目投与時の投与直前, 投与開始後 0.5 時間 (点滴終了時) 目および投与終了 1, 3, 7 日後に確認した。

他覚所見 (問診, 視診) は、初回投与直前, 投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 2, 3, 4, 6, 8 時間目, 2~10 回目投与時の投与直前および投与終了 1, 3, 7 日後に確認した。

他覚所見 (聴・打診, 触診, 腱反射) は、初回投与直前および投与終了 1 日後に確認した。

心電図 (12 誘導) は、初回投与直前, 初回投与 8 時間目, 5 回目投与直前および投与終了 1 日後に測定したほか、初回投与時の投与開始から 4 時間目までモニタリングを実施した。

肺機能は、初回投与直前, 5 回目投与直前および投与終

了 1 日後に確認した。

体温と呼吸数は、初回投与時~10 回目投与時の投与直前, 最終投与時の投与直前, 8 時間目および投与終了 1, 3, 7 日後に測定した。

血圧と脈拍数は、初回投与時および最終投与時の投与直前, 投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 2, 3, 4, 6, 8 時間目および 2~10 回目投与時の投与直前と投与終了 1, 3, 7 日後に測定した。

Table 2 に示す血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査およびその他の検査の試料採取は、初回投与直前, 5 回目投与直前, 最終投与直前および投与終了 1, 3, 7 日後に行った。なお, Ccr は初回投与直前, 5 回目投与直前および投与終了 1 日後に実施した。直接クームス試験は、初回投与直前および投与終了 1 日後に実施した。血液凝固系試験は、初回投与直前, 投与開始後 2 時間目および投与終了 1 日後に実施した。

Table 2 に示す項目の他に、脳波と便潜血検査を実施した。脳波は、初回投与直前, 5 回目投与終了後に測定し、便潜血検査は、初回投与前々日から初回投与直前までに 1 回, 3~4 日目に 1 回および投与終了~1 日後に 1 回の計 3 回実施した。

自覚症状, 他覚所見, 理学所見および臨床検査をもとに忍容性を評価した。

#### (3) 1,000 mg × 2/日反復投与試験

自覚症状は、初回投与直前, 投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 2, 4, 8 時間目, 2 回目投与時の投与直前, 投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 2 時間目, 3~11 回目投与時の投与直前, 投与開始後 0.5 (点滴終了時) 時間目および投与終了 1, 7 日後に確認した。

心電図 (12 誘導) は、初回投与直前, 初回投与 8 時間目, 5 回目投与直前および投与終了 1 日後に測定したほか、初回投与時の投与開始から 4 時間目までモニタリングを実施した。

肺機能は、初回投与前日, 5 回目投与 2~6 時間目および投与終了 1 日後に確認した。

体温と呼吸数は、初回投与時~10 回目投与時の投与直前, 最終投与時の投与直前, 8 時間目および投与終了 1, 7 日後に測定した。

血圧と脈拍数は、初回投与および最終投与時の投与直前, 投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 2, 3, 4, 6, 8 時間目および 2 回目投与時の投与直前, 0.5 (点滴終了時)、1, 2 時間目, 3~10 回目投与時の投与直前, 0.5 (点滴終了時) 時間目と投与終了 1, 7 日後に測定した。

Table 2 に示す血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査およびその他の検査の試料採取は、初回投与直前, 5 回目投与直前, 9 回目投与直前 (一部項目のみ測定) および投与終了 1, 7 日後に行った。なお, Ccr は初回投与直前, 5 回目投与直前および投与終了 1 日後に実施した。直接クームス試験は初回投与直前, 投与終了 1 日後に実施し

た。血液凝固系試験は初回投与直前、投与開始 2 時間目および投与終了 1 日後に実施した。

Table 2 に示す項目の他に、脳波、便潜血検査および CRP について実施した。脳波は、初回投与前日、5 回目投与時および最終投与時の投与開始後 2~6 時間目に測定した。便潜血検査は初回投与前々日~初回投与直前、5 回目投与時~9 回目投与直前(3~4 日目)、最終(11 回目)投与時~最終投与終了 1 日後の期間中で最初の排便時に実施した。CRP は初回投与直前、5 回目投与時の投与直前および投与終了 1, 7 日後に測定した。

個々の被験者における観察・検査項目に有害事象が認められた場合は、それらの内容、程度、治験薬との因果関係、発現時期、必要とした処置、転帰等を確認し、DRPM の安全性について評価した。

#### (4) 500 mg × 3/日反復投与試験

自覚所見は、朝、昼、夕それぞれの投与時の投与直前と投与終了時(0.5 時間目)ならびに夕投与の投与終了翌日および 7 日後に確認した。

体温、呼吸数、血圧および脈拍数は、朝投与の開始前および夕投与の終了翌日と 7 日後に測定した。

Table 2 に示す血液学的検査、血液生化学検査および尿検査の試料採取は、朝投与の開始前および夕投与の終了翌日と 7 日後に行った。

自覚症状、他覚所見、理学所見および臨床検査をもとに DRPM の安全性を評価した。

#### 2) 薬物動態

血漿中濃度：各項記載の時間に採血し、遠心分離(4, 3,000 rpm, 15 分間)後、血漿(抗凝固薬：ヘパリン)をただちに -70 にて凍結保存した。

尿中濃度：各項記載の時間に尿量を測定後、一部を -70 にて凍結保存した。

糞便中濃度：各項記載の時期に採便し、一部を -70 にて凍結保存した。

血清蛋白結合率：各項記載の時間に採血し、ただちに 4, 3,000 回転、15 分の条件で遠心分離した。得られた血清は測定開始まで氷冷下で保存し、測定は 37 における限外濾過により実施した。

血漿中濃度、血清蛋白結合率、尿中濃度および糞便中濃度の測定は、塩野義製薬株式会社研究所で Bioassay 法(検定菌に *Escherichia coli* 7437 を用いる Band-culture 法。ただし、単回投与試験および 500 mg × 2/日反復投与試験の血清蛋白結合率は Cosmosil 5C18-MS カラムを用い 5 mmol/L リン酸テトラブチルアンモニウムを含む 50 mmol/L リン酸緩衝液/メタノールを移動相とする HPLC 法、代謝物濃度は Develosil NH2-5 カラムを用い 50 mmol/L リン酸緩衝液/アセトニトリルを移動相とする HPLC 法)により実施した。

#### (1) 単回投与試験

血漿中濃度：投与開始前、投与開始後 0.5 (点滴終了

時)、0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 および 12 時間目に採血した。なお、1,000 mg 投与時の血漿の一部[投与開始後 0.5 (点滴終了時)、0.75, 1, 1.5, 2 および 4 時間目]を用いて、血漿中活性代謝物の検討を行った。

血清蛋白結合率：投与開始後 0.5 (点滴終了時)、2 時間目に採血した。

尿中濃度：投与前 24 時間蓄尿し、投与開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12 および 12~24 時間の蓄尿を行った。さらに、投与 3 日後、7 日後の朝に採尿した。なお、1,000 mg 投与時には、別途、一部を活性代謝物検討用の試料として採取し、分析開始まで -70 にて凍結保存した。

#### (2) 500 mg × 2/日反復投与試験

血漿中濃度：初回投与時および最終投与時の投与直前、投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 時間目および 5 回目投与時の投与直前、投与開始後 0.5 (点滴終了時)、2 時間目に採血した。

血清蛋白結合率：初回投与時および最終投与時の投与開始後 0.5 (点滴終了時)、2 時間目に採血した。

尿中濃度：投与前 24 時間蓄尿し、初回投与開始 12 時間後まで 2 時間ごとに蓄尿した。2~10 回投与時はおのおの 12 時間の蓄尿を行った。11 回(最終)投与時は投与開始後 12 時間まで 2 時間ごとに蓄尿し、引き続いて 12~36 時間後まで 12 時間ごとに蓄尿した。なお、初回投与前および最終投与前の尿試料は、直前に採尿したものをを用いた。

糞便中濃度：初回投与前々日~初回投与直前、投与 3~4 日目、投与終了~投与終了 1 日後のそれぞれの期間中に排便の一部を採取し、-70 以下で凍結保存した。

#### (3) 1,000 mg × 2/日反復投与試験

血漿中濃度：初回投与時および最終投与時の投与直前、投与開始後 0.5 (点滴終了時)、1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 時間目および 5 回目投与時の投与直前、投与開始後 0.5 (点滴終了時)、2 時間目に採血した。

血清蛋白結合率：初回投与時および最終投与時の投与開始後 0.5 (点滴終了時)、2 時間目に採血した。

尿中濃度：初回投与の投与直前、初回投与開始 12 時間後まで 2 時間ごとに蓄尿した。2~10 回投与時はおのおの 12 時間の蓄尿を行った。なお、5 回目投与の 2 時間後にも採尿した。11 回(最終)投与時は投与開始後 12 時間まで 2 時間ごとに蓄尿し、引き続いて 12~24 時間後まで蓄尿した。

糞便中濃度：初回投与前々日~初回投与直前、5 回目投与時~9 回目投与直前(3~4 日目)、最終(11 回目)投与時~最終投与終了 1 日後(6~7 日目)のそれぞれの期間中の最初の排便の一部を採取し、-70 以下で凍結保存した。

#### (4) 500 mg × 3/日反復投与試験

血漿中濃度：朝投与(1 回目投与)および夕投与(3

回目投与)時の投与直前, 投与開始 0.5(点滴終了直前), 0.75, 1, 2, 4, 6 時間目, ならびに夕投与の 12 時間後(翌日朝)に採血した。

尿中濃度: 朝投与(1 回目投与)時は投与直前, 投与開始時~6 時間後まで 2 時間ごと, 昼投与(2 回目投与)時は 2 時間ごと, 夕投与(3 回目投与)時は投与開始時~6 時間後まで 2 時間ごとおよび投与開始 6 時間後~12 時間後(翌日朝)に蓄尿した。

### 3) 腸内細菌叢

500 mg × 2/日反復投与試験では, 初回投与前々日から初回投与直前, 3~4 日目, 投与終了~1 日後および投与終了 7 日後に試料を採取した。1,000 mg × 2/日反復投与試験では, 初回投与前々日~初回投与直前, 5 回目投与时~9 回目投与直前(3~4 日目), 最終(11 回目)投与时~最終投与終了 1 日後(6~7 日目)および最終投与終了 6 日後~7 日後のそれぞれの期間中の最初の排便時に試料を採取した。

### 4) 尿中ウロビリノゲンの検討

市販のカルバペネム系抗菌薬では, 採取尿が時間の経過とともに着色し, 尿ウロビリノゲン測定が偽陽性を呈することがあると報告<sup>1)</sup>されている。DRPM においてもこの現象が発現するかを確認するために, 尿中ウロビリノゲン半定量(アゾカップリング法, Ehrlich のアルデヒド法)を実施した。

試料採取は, 1,000 mg × 2/日反復投与試験の 5 回目の投与開始後 2 時間目に実施した。

### 4. 薬物動態の解析

DRPM の血漿中濃度データから, 点滴終了時の実測値として  $C_{max}$  を, 台形法により AUC を算出した。さらに, 投与量と AUC の値から全身クリアランス ( $CL_T$ ) を算出した。また, 点滴投与 2 コンパートメントモデルを用いたあてはめ計算により消失半減期 [ $T_{1/2}(\beta)$ ] を算出した。さらに, 尿中濃度データおよび尿量から累積尿中排泄率 (Fe) を算出し, これらの結果から尿中排泄クリアランス ( $CL_R$ ) を算出した。

反復投与試験では, さらに初回投与时と最終投与时の薬物動態パラメータの比較および初回投与时の血漿中濃度データから得られたパラメータ値を用いた反復投与时の血漿中濃度シミュレーションと実測値を比較することにより蓄積性を検討した。パラメータの比較は, 初回投与时と最終投与时との間で平均値の差の検定を対応のある t 検定により行った。この時有意水準は両側 5% とした。

また, 血清蛋白結合率を求めた(500 mg × 3/日反復投与試験を除く)。単回投与試験では, 代謝物の動態についても評価した。

## II. 結 果

### 1. 安全性

DRPM 投与との関係が否定されなかった副作用(症

状・臨床検査値)は, 1,000 mg × 2/日反復投与試験の 3/6 例(7 件)および 500 mg × 3/日反復投与試験の 1/6 例(1 件)に認められた。単回投与試験および 500 mg × 2/日反復投与試験では副作用は認められなかった。また, 全試験を通じて理学的検査および脳波検査に異常は認められなかった。

副作用(症状・臨床検査値)の内容は, 1,000 mg × 2/日反復投与試験では, 口内炎, 軟便, AST 上昇, LDH 上昇が各 1 例, ALT 上昇が 3 例であり, 500 mg × 3/日反復投与試験では, 頭重(感)1 例であった。これらの所見の程度はいずれも軽度で, なんら処置することなく投与終了後に消失(正常化)した。

### 2. 薬物動態

#### 1) 血漿中 DRPM 濃度の経時的推移

##### (1) 単回投与試験

DRPM 125, 250, 500 および 1,000 mg 投与时の点滴終了時の血漿中濃度( $C_{max}$  に相当)の平均値は, それぞれ 8.09, 18.1, 33.1 および 63.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり(Table 3), AUC はそれぞれの投与量で 8.71, 20.26, 34.38 および 75.52  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  であった(Table 4)。また,  $T_{1/2}(\beta)$  の平均値は 0.85~0.98 時間であり, 投与量に関係なくほぼ一定の値を示し, 約 1 時間であった(Table 4)。各投与量における血漿中濃度の平均値に対してモデル解析した結果は実測値とよく一致していた(Fig. 1)。

##### (2) 500 mg × 2/日反復投与試験

DRPM 1 回 500 mg, 1 日 2 回, 6 日間計 11 回 30 分点滴静注時の初回投与时および最終回投与时の血漿中濃度は, 投与終了とともに速やかに減少し, 12 時間目には定量下限値以下(N.D.)となった(Table 5)。初回投与时に比べて最終回投与时はやや低値を示したが平均血漿中濃度推移はほぼ同じであった(Fig. 2)。薬物動態パラメータ [ $C_{max}$ , AUC,  $CL_T$ ,  $T_{1/2}(\beta)$ , Fe,  $CL_R$ ] について, 対応のある t 検定により初回投与时と最終回投与时との間で平均値の差の検定を行った結果,  $C_{max}$  と Fe 以外のパラメータに有意な差が認められた。最終回投与时の値は初回投与时との比較において, AUC は小さく,  $CL_T$ ,  $T_{1/2}(\beta)$ ,  $CL_R$  は大きくなった(p 値はそれぞれ 0.0251, 0.0200, 0.0141, 0.0002, Table 6)。

また, 初回投与时の 6 例の平均血漿中濃度を用いてモデル解析し, 得られたパラメータに基づきシミュレートした 11 回目投与までの理論曲線は 5 回目, 11 回目投与时の実測値とよく一致した(Fig. 3)。

##### (3) 1,000 mg × 2/日反復投与試験

DRPM 1 回 1,000 mg, 1 日 2 回, 6 日間計 11 回 30 分点滴静注時の初回投与时および最終回投与时の血漿中濃度は, 投与終了とともに速やかに減少したが, 500 mg, 1 日 2 回の反復投与时と異なり, 初回投与时は 12 時間目でも N.D.とはならなかった(Table 7)。しかし, 初回投与时および最終回投与时の平均血漿中濃度推移は, ほとんど

Table 3. Plasma concentration of DRPM in healthy volunteers after single intravenous infusion

Dose (mg)	Volunteer No.	Plasma concentration ( µg/mL )									
		Before	0.5 h	0.75 h	1 h	1.5 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h
125	1	N.D.	8.28	5.37	4.14	2.58	1.76	0.37	0.10	N.D.	N.D.
	2	N.D.	9.25	5.39	3.94	2.45	1.58	0.37	0.09	N.D.	N.D.
	3	N.D.	9.03	4.53	3.00	1.69	1.04	0.18	N.D.	N.D.	N.D.
	4	N.D.	8.34	4.50	3.15	1.60	1.05	0.20	N.D.	N.D.	N.D.
	5	N.D.	6.93	4.58	3.14	1.96	1.17	0.24	N.D.	N.D.	N.D.
	6	N.D.	6.72	4.23	3.21	1.76	1.13	0.20	N.D.	N.D.	N.D.
	Mean SD			8.09 1.05	4.77 0.49	3.43 0.48	2.01 0.41	1.29 0.30	0.26 0.09	0.03 0.05	
250	1	N.D.	18.1	10.7	8.29	4.50	2.95	0.65	0.18	N.D.	N.D.
	2	N.D.	18.1	9.40	7.04	4.22	2.60	0.54	0.14	N.D.	N.D.
	3	N.D.	15.9	9.87	7.47	4.53	2.98	0.59	0.13	N.D.	N.D.
	4	N.D.	16.2	9.50	6.74	4.06	2.43	0.60	0.18	N.D.	N.D.
	5	N.D.	19.3	10.9	7.27	4.32	2.75	0.42	0.17	N.D.	N.D.
	6	N.D.	20.9	13.4	10.5	6.51	4.62	1.00	0.31	0.12	N.D.
	Mean SD			18.1 1.9	10.6 1.5	7.89 1.38	4.69 0.91	3.06 0.79	0.63 0.20	0.19 0.06	0.02 0.05
500	1	N.D.	38.2	18.1	12.5	7.22	4.12	1.02	0.18	N.D.	N.D.
	2	N.D.	25.7	17.1	13.5	8.72	5.42	1.22	0.27	0.08	N.D.
	3	N.D.	31.6	16.2	11.3	7.22	4.28	0.85	0.18	N.D.	N.D.
	4	N.D.	35.8	17.6	11.3	7.23	4.40	0.92	0.22	N.D.	N.D.
	5	N.D.	29.9	21.3	14.6	8.83	5.57	1.05	0.26	0.08	N.D.
	6	N.D.	37.1	20.5	13.6	8.40	5.30	0.99	0.22	N.D.	N.D.
	Mean SD			33.1 4.8	18.5 2.0	12.8 1.3	7.94 0.79	4.85 0.65	1.01 0.13	0.22 0.04	0.03 0.04
1,000	1	N.D.	53.6	41.3	31.7	18.2	12.4	2.64	0.68	0.22	N.D.
	2	N.D.	60.4	40.8	28.9	16.4	11.9	2.34	0.58	0.21	N.D.
	3	N.D.	65.2	35.8	26.1	14.5	9.57	2.08	0.50	0.13	N.D.
	4	N.D.	66.7	43.6	34.4	19.7	14.0	3.31	0.91	0.32	N.D.
	5	N.D.	65.5	40.5	30.1	17.3	12.3	2.92	0.79	0.21	N.D.
	6	N.D.	66.4	42.1	28.9	16.4	11.3	2.16	0.46	0.10	N.D.
	Mean SD			63.0 5.1	40.7 2.6	30.0 2.8	17.1 1.8	11.9 1.5	2.58 0.48	0.65 0.17	0.20 0.08

N.D.: < 0.06 µg/mL N.D. data was treated as 0.

: Not calculated

同じであった (Fig. 4)。薬物動態パラメータ (Cmax, AUC, CL<sub>T</sub>, T<sub>1/2</sub>(β), Fe, CL<sub>R</sub>) について, 対応のある t 検定により初回投与時と最終回投与時との間で平均値の差の検定を行った結果, Cmax, AUC, CL<sub>T</sub>, Fe, CL<sub>R</sub> に有意な差は認められなかった。一方, T<sub>1/2</sub>(β) については有意な差がみられ (p = 0.0104), 最終回投与時の平均値 (0.94 h) は初回投与時の平均値 (1.11 h) と比べてやや短かった (Table 8)。

初回投与時の各時刻での 6 例の血漿中濃度の平均値を用いてモデル解析した結果から, 最終回投与までの血漿中濃度推移をシミュレートした理論曲線は 5 回目投与時, 最終回投与時の実測値とほぼ一致した (Fig. 5)。

#### (4) 500 mg × 3/日反復投与試験

朝投与時および夕投与時の被験者ごとの血漿中濃度データのうち, 夕投与 12 時間後の血漿中濃度はすべての被験者において N.D. であった (Table 9)。朝投与時および

夕投与時の平均血漿中濃度推移は, ほとんど同じであった (Fig. 6)。

被験者ごとの朝投与時および夕投与時の薬物動態パラメータ [Cmax, AUC, CL<sub>T</sub>, T<sub>1/2</sub>(β), Fe, CL<sub>R</sub>] について, 対応のある t 検定により朝投与時と夕投与時との間で平均値の差の検定を行った結果, T<sub>1/2</sub>(β) は夕投与時の値が朝投与時の値に比べて有意に小さくなった (p = 0.006) が, その差は約 10% と小さかった。その他のパラメータ (Cmax, AUC, CL<sub>T</sub>, Fe, CL<sub>R</sub>) はいずれも朝投与時と夕投与時とで有意な差は認められなかった (Table 10)。

朝投与時の被験者ごとの血漿中濃度データおよび平均値に対し, 点滴投与 2 コンパートメントモデルを用いたあてはめ計算で得られたパラメータ値を用いてシミュレートした理論曲線は反復投与期間中の実測値と一致した (Fig. 7)。

Table 4. Pharmacokinetic profiles of DRPM in healthy volunteers after single intravenous infusion

Dose (mg)	Volunteer No.	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (μg/mL)	AUC <sup>b</sup> (μg·h/mL)	CL <sub>T</sub> <sup>c</sup> (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Fe <sup>d</sup> (%)	CL <sub>R</sub> <sup>e</sup> (L/h)
125	1	8.28	10.43	11.98	0.92	72.0	8.63
	2	9.25	10.41	12.01	0.93	79.9	9.60
	3	9.03	8.15	15.34	0.76	79.9	12.26
	4	8.34	7.95	15.72	0.83	75.6	11.88
	5	6.93	7.84	15.94	0.86	73.2	11.67
	6	6.72	7.47	16.73	0.79	79.3	13.27
	Mean		8.09	8.71	14.62	0.85	76.7
SD		1.05	1.34	2.08	0.07	3.5	1.75
250	1	18.1	20.17	12.39	0.93	70.5	8.73
	2	18.1	18.50	13.51	0.84	75.3	10.17
	3	15.9	18.66	13.40	0.85	73.4	9.84
	4	16.2	17.61	14.20	0.98	77.7	11.03
	5	19.3	19.47	12.84	0.81	69.4	8.91
	6	20.9	27.14	9.21	0.99	80.6	7.42
	Mean		18.1	20.26	12.59	0.90	74.5
SD		1.9	3.48	1.77	0.08	4.3	1.27
500	1	38.2	34.70	14.41	0.84	67.4	9.71
	2	25.7	33.33	15.00	0.89	69.1	10.37
	3	31.6	31.16	16.05	0.82	76.6	12.29
	4	35.8	33.46	14.94	0.87	79.2	11.83
	5	29.9	36.25	13.79	0.92	76.9	10.60
	6	37.1	37.38	13.38	0.84	77.7	10.40
	Mean		33.1	34.38	14.60	0.86	74.5
SD		4.8	2.23	0.95	0.04	4.9	0.98
1,000	1	53.6	74.21	13.48	1.12	76.9	10.37
	2	60.4	73.23	13.66	0.95	68.4	9.34
	3	65.2	67.95	14.72	0.91	79.5	11.70
	4	66.7	85.56	11.69	1.03	75.2	8.79
	5	65.5	78.05	12.81	1.01	70.6	9.04
	6	66.4	74.13	13.49	0.88	78.9	10.64
	Mean		63.0	75.52	13.31	0.98	74.9
SD		5.1	5.89	1.00	0.09	4.5	1.12

<sup>a</sup> C<sub>max</sub>: observed at 0.5 h, <sup>b</sup> AUC: calculated by trapezoidal method

<sup>c</sup> CL<sub>T</sub>: calculated by dose/AUC, <sup>d</sup> Fe: urinary recovery from 0 to 24 hours

<sup>e</sup> CL<sub>R</sub>: urinary (renal) clearance estimated by CL<sub>T</sub> × Fe/100

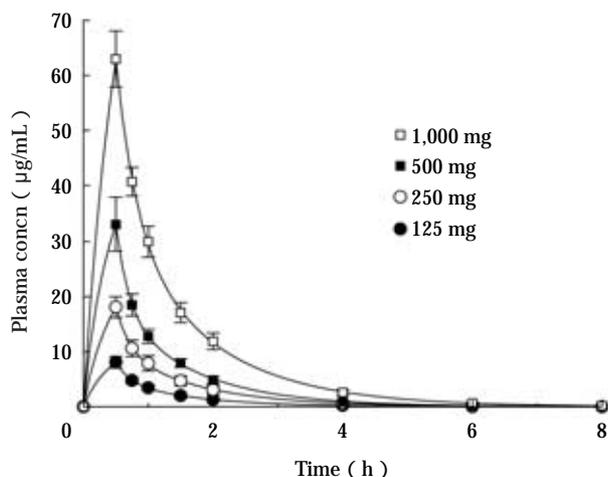


Fig. 1. Plasma concentration of DRPM in healthy volunteers after single intravenous infusion (Mean ± SD, n = 6)

## 2) 尿中 DRPM 濃度

### (1) 単回投与試験

DRPM 各投与量群の投与後 24 時間目までの未変化体の累積尿中排泄率の平均値は、125 mg 投与で 76.7%、250 mg 投与で 74.5%、500 mg 投与で 74.5%、1,000 mg 投与で 74.9% であり、投与量に関係なく約 75% とほぼ一定であった (Table 11, Fig. 8)

### (2) 500 mg × 2/日反復投与試験

投与開始後 12 時間目までの平均累積尿中排泄率は、初回投与時で 73.3%、最終回投与時で 79.1% であり (Table 12)、初回投与と最終回投与との間に有意差は認められなかった (p = 0.0771)

また、各回投与ごとの尿中排泄率もおおむね 70% 前後であり (Figs. 9, 10)、11 回反復投与に対する総排泄率の

Table 5. Plasma concentration of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion 500 mg × 2/day repetitive administration study

Dosing	Time (h)	Plasma concentration (µg/mL)						Mean	SD
		Volunteer No.							
		1	2	3	4	6	8		
1st	0.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	0.5	36.2	28.0	37.0	38.6	40.4	29.7	35.0	5.0
	1.0	11.7	11.4	17.8	17.9	16.4	14.2	14.9	2.9
	1.5	5.80	6.83	9.80	8.57	10.5	9.60	8.52	1.84
	2.0	4.35	4.98	7.04	6.40	6.89	5.84	5.92	1.08
	4.0	0.68	1.12	1.47	1.33	1.56	1.58	1.29	0.34
	6.0	0.21	0.31	0.37	0.33	0.45	0.43	0.35	0.09
	8.0	N.D.	0.10	0.14	0.11	0.13	0.14	0.10	0.05
5th	0.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	0.5	29.5	30.1	34.3	39.4	37.5	33.1	34.0	3.9
	2.0	3.44	4.68	5.58	6.19	5.64	4.88	5.07	0.97
11th	0.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	0.5	31.2	31.4	30.1	34.0	34.8	30.3	32.0	2.0
	1.0	10.9	12.9	14.9	12.8	14.0	13.2	13.1	1.3
	1.5	6.04	6.78	7.70	7.47	7.27	8.00	7.21	0.71
	2.0	3.52	4.13	5.11	5.25	5.23	5.09	4.72	0.72
	4.0	0.72	0.90	1.17	1.31	1.19	1.22	1.09	0.23
	6.0	0.24	0.30	0.29	0.37	0.40	0.38	0.33	0.06
	8.0	N.D.	0.10	0.10	0.15	0.15	0.15	0.11	0.06
12.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.			

N.D.: &lt; 0.06 mg/mL N.D. data was treated as 0.

: Not calculated

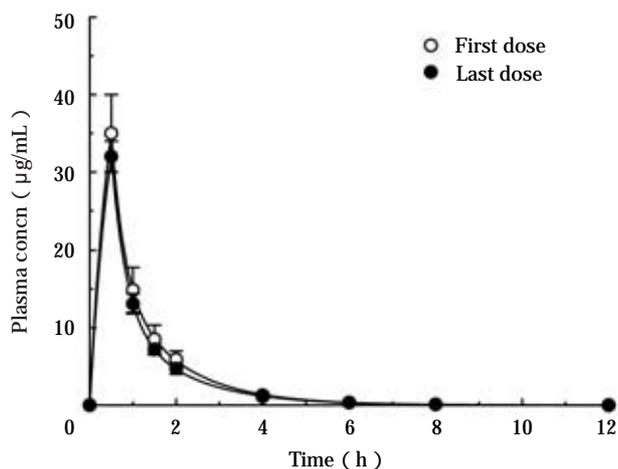


Fig. 2. Plasma concentration of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion. 500 mg × 2/day repetitive administration study (Mean ± SD, n = 6)

平均でも 70.3% であった。

## (3) 1,000 mg × 2/日反復投与試験

投与開始後 12 時間目までの平均累積尿中排泄率は、初回投与時で 72.1%，最終回投与時で 74.2% であった (Table 13)。最終回投与時における 12 ~ 24 時間での排泄

率は、いずれの被験者においても 0.1% 以下であり、12 時間目までにほとんどが排泄されたと考えられた。

初回投与から最終回投与までのいずれの投与においても、投与開始から 12 時間後までの累積尿中排泄率は 70% 前後であり (Table 13, Fig. 11)，初回投与時と最終回投与時とで累積尿中排泄率に有意な差はなかった ( $p = 0.2141$ )

## (4) 500 mg × 3/日反復投与試験

各投与後の被験者ごとの投与後 6 時間までの累積尿中排泄率は初回投与時 (朝投与時)，2 回目投与時，3 回目投与時 (夕投与時) すべて約 70% でほぼ一定であった (Table 14, Fig. 12)

## 3) 血清蛋白結合率

単回投与試験での平均血清蛋白結合率は、被験者間でばらつきがみられたが、平均値は 5.65 ~ 10.3% と低かった (Table 15)

500 mg × 2/日反復投与試験時の血清蛋白結合率について初回投与時と最終回投与時で平均値の差を対応のある t 検定により検定したが、投与開始後 0.5 時間 (点滴終了時) および 2 時間の血清蛋白結合率はともに初回投与時と最終回投与時とで有意差は認められず ( $p = 0.6233$ ,  $p = 0.3150$ , Table 16) 血清蛋白結合率に対する反復投与の影響はないと考えられる。被験者ごとの血清蛋白結合

Table 6. Pharmacokinetic profiles of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion 500 mg × 2/day repetitive administration study

Dosing	Volunteer No.	Cmax <sup>a</sup> (μg/mL)	AUC <sup>b</sup> (μg · h/mL)	CL <sub>T</sub> <sup>c</sup> (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Fe <sup>d</sup> (%)	CL <sub>R</sub> <sup>e</sup> (L/h)
1st	1	36.2	34.07	14.68	0.87	77.9	11.44
	2	28.0	32.50	15.38	1.01	61.6	9.47
	3	37.0	45.20	11.06	0.99	76.8	8.49
	4	38.6	44.19	11.31	1.03	75.7	8.56
	6	40.4	46.67	10.71	0.97	71.6	7.67
	8	29.7	38.49	12.99	1.05	75.9	9.86
	Mean	35.0	40.19	12.69	0.99	73.3	9.25
	SD	5.0	6.04	1.99	0.06	6.1	1.32
11th	1	31.2	30.39	16.45	0.92	83.0	13.65
	2	31.4	33.40	14.97	1.09	79.7	11.93
	3	30.1	35.96	13.90	1.08	76.3	10.61
	4	34.0	37.51	13.33	1.07	81.7	10.89
	6	34.8	38.20	13.09	1.11	75.6	9.90
	8	30.3	35.76	13.98	1.06	78.2	10.93
	Mean	32.0	35.20	14.29	1.06	79.1	11.32
	SD	2.0	2.88	1.24	0.07	2.9	1.32
p (paired t-test)		0.1285	0.0251	0.0200	0.0141	0.0771	0.0002
		N.S.	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	N.S.	P < 0.05

N.S.: not significant

<sup>a</sup> Cmax: observed at 0.5 h, <sup>b</sup> AUC: calculated by trapezoidal method<sup>c</sup> CL<sub>T</sub>: calculated by dose/AUC, <sup>d</sup> Fe: urinary recovery from 0 to 12 hours<sup>e</sup> CL<sub>R</sub>: urinary (renal) clearance estimated by CL<sub>T</sub> × Fe/100

率は、3.55～12.7%とややばらつきがみられたが、いずれの採血時間においても大きな違いはなく、平均で約9%であった。

1,000 mg × 2/日反復投与試験時のそれぞれの血液採取時刻における蛋白結合率の差を対応のある t 検定により検定したところ、点滴終了時点 (0.5 h) での結合率は、初回投与時での値に比べて、最終回投与時での値が有意に高かった (p = 0.0040) が、投与開始 2 時間後の結合率には、初回投与時と最終回投与時とで有意な差はなかった (p = 0.8935, Table 17)。500 mg × 2/日反復投与試験時ではいずれの採血時間においても有意差が認められなかったのに対し、1,000 mg × 2/日反復投与試験時では点滴終了時点での結合率に有意差が認められた。その原因は不明であるが、蛋白非結合型分率として考えた場合、平均値としては初回投与時で 94.6%、最終回投与時で 84.8% で、その差は 10% と小さく、投与 2 時間後では差がないことから変化は、一過性であり、全体の血漿中濃度推移には影響を及ぼさないものと考えられる。なお、蛋白結合率には被験者間でばらつき (1.5～23.8%) はあるものの、その値は小さかった (平均値として 5.4～15.2%)。

#### 4) 血漿および尿中代謝物の検討

単回投与試験時の血漿および尿中に活性代謝物は認め

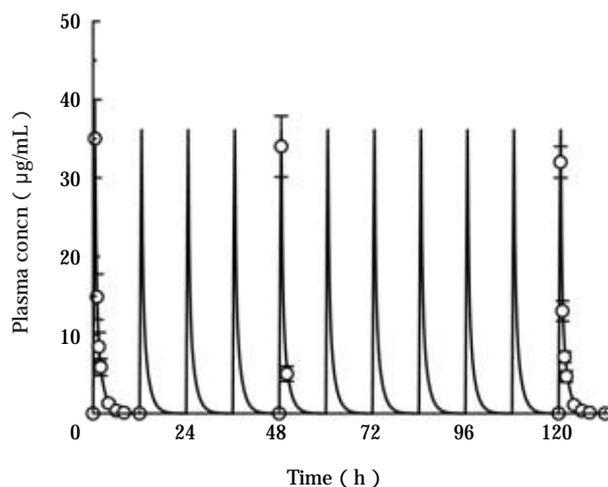


Fig. 3. Plasma curve simulation and observed DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion. 500 mg × 2/day repetitive administration study (Mean ± SD, n = 6)

られなかった。血漿および尿中の代謝物の主なものは DRPM-DC (β ラクタム環開裂体であるジカルボン酸体) であり、DRPM-DC 濃度を HPLC 法で測定した。

血漿中の DRPM-DC 濃度は、投与量にほぼ比例して増

Table 7. Plasma concentration of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion 1,000 mg × 2/day repetitive administration study

Dosing	Time (h)	Plasma concentration (µg/mL)							
		Volunteer No.						Mean	SD
		1	2	3	4	6	8		
1st	0.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	0.5	74.6	82.0	50.7	70.9	59.9	67.9	67.7	11.1
	1.0	35.0	27.3	26.3	28.7	28.5	30.0	29.3	3.1
	1.5	19.3	14.2	14.1	14.4	14.9	17.4	15.7	2.1
	2.0	10.4	8.10	9.60	8.40	9.70	9.90	9.35	0.90
	4.0	2.17	1.95	2.72	1.64	2.38	2.42	2.21	0.38
	6.0	0.65	0.56	0.83	0.43	0.57	0.50	0.59	0.14
	8.0	0.21	0.15	0.25	0.14	0.19	0.16	0.18	0.04
	12.0	0.14	0.09	0.13	0.08	0.09	0.06	0.10	0.03
5th	0.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	0.5	77.1	77.1	51.1	73.6	70.3	68.8	69.7	9.7
	2.0	11.7	10.1	10.0	8.10	9.60	11.1	10.1	1.3
11th	0.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	0.5	71.0	92.4	66.9	76.4	68.8	72.1	74.6	9.3
	1.0	33.9	34.3	29.0	27.5	28.4	31.4	30.8	2.9
	1.5	17.7	16.3	17.1	15.6	16.2	17.1	16.7	0.8
	2.0	11.1	9.90	10.5	9.60	9.90	10.5	10.3	0.6
	4.0	2.48	1.95	2.06	1.50	1.87	2.08	1.99	0.32
	6.0	0.59	0.55	0.63	0.51	0.53	0.44	0.54	0.07
	8.0	0.21	0.21	0.21	0.18	0.20	0.13	0.19	0.03
	12.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		

N.D.: &lt; 0.06 µg/mL

: Not calculated

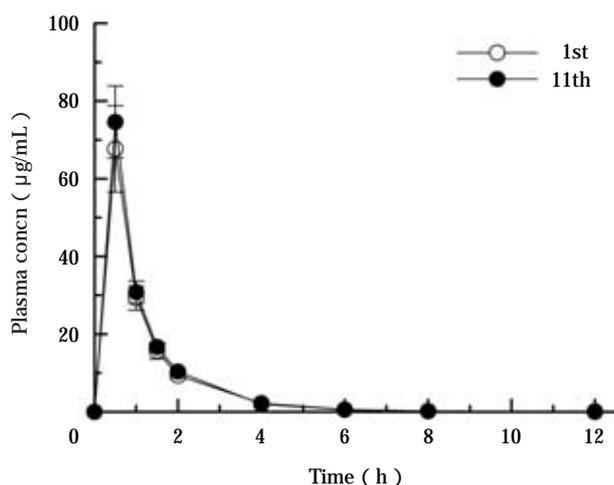


Fig. 4. Plasma concentration of DRPM in healthy volunteers after first and last (11th) intravenous infusion. 1,000 mg × 2/day repetitive administration study (Mean ± SD, n = 6)

加したが、その値は低いものであった。一方、尿中への24時間までのDRPM-DCの累積排泄率(平均)は、12.1~17.2%であった。DRPM-DCのCmax(0.242~2.437 µg/mL)、AUC(0.116~5.181 µg·h/mL)(Table 18)、DRPMのそれらと比べてそれぞれ5%以下、8%以下とわずかであった。また、未変化体とDRPM-DCを合わせた累積尿中排泄率は各投与量の平均値で87.5~91.6%であった。

#### 5) 糞便中濃度

500 mg × 2/日反復投与試験および1,000 mg × 2/日反復投与試験で糞便中のDRPM濃度を測定したが、いずれの採取時点においても検出限界(0.15 µg/g)以下であった。

#### 3. 腸内細菌叢

500 mg × 2/日反復投与試験時の腸内細菌叢は、DRPMの反復投与により一過性に *Enterobacteriaceae*、*Lactobacillus*、*Streptococcus* が減少し、*Enterococcus* が増加したが、投与終了後7日目までには投与前の菌数にほぼ回復した(Table 19, Fig. 13)。*Clostridium difficile* はDRPM投与群に投与前の検体からすでに検出されていた1例を含む合計4例から検出された。ただし、全糞便検体ともに肉眼的観察において下痢などの異常所見は認められなかった。なお、好気性菌および嫌気性菌の総菌数ではいずれも投与期間中および投与終了後を通じて大

Table 8. Pharmacokinetic profiles of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion 1,000 mg  $\times$  2/day repetitive administration study

Dosing	Volunteer No.	Cmax <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sup>b</sup> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	CL <sub>T</sub> <sup>c</sup> (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Fe <sup>d</sup> (%)	CL <sub>R</sub> <sup>e</sup> (L/h)
1st	1	74.6	84.00	11.90	1.25	76.2	9.07
	2	82.0	77.53	12.90	1.03	71.5	9.22
	3	50.7	65.66	15.23	1.27	64.4	9.81
	4	70.9	72.22	13.85	0.99	74.5	10.32
	6	59.9	70.43	14.20	1.10	71.2	10.11
	8	67.9	76.46	13.08	0.99	74.8	9.78
	Mean	67.7	74.38	13.53	1.11	72.1	9.72
	SD	11.1	6.37	1.16	0.13	4.3	0.49
11th	1	71.0	81.94	12.20	1.06	77.2	9.42
	2	92.4	89.51	11.17	1.00	71.6	8.00
	3	66.9	75.64	13.22	0.94	72.9	9.64
	4	76.4	76.31	13.10	0.82	72.8	9.54
	6	68.8	74.48	13.43	0.91	74.6	10.02
	8	72.1	78.85	12.68	0.90	75.9	9.62
	Mean	74.6	79.46	12.63	0.94	74.2	9.37
	SD	9.3	5.60	0.84	0.08	2.1	0.70
p (paired-t test)	0.0514	0.0602	0.0506	0.0104	0.2141	0.1916	
	N.S.	N.S.	N.S.	p < 0.05	N.S.	N.S.	

N.S.: Not significant

<sup>a</sup>Cmax: observed at 0.5 h

<sup>b</sup>AUC: calculated by trapezoidal method

<sup>c</sup>CL<sub>T</sub>: calculated by dose/AUC

<sup>d</sup>Fe: urinary recovery from 0 to 12 hours

<sup>e</sup>CL<sub>R</sub>: urinary (renal) clearance estimated by CL<sub>T</sub>  $\times$  Fe/100

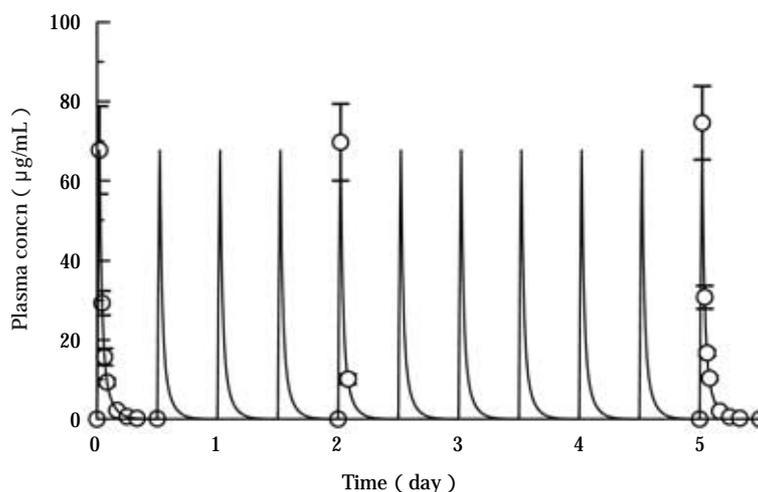


Fig. 5. Plasma curve simulation and observed DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion. 1,000 mg  $\times$  2/day repetitive administration study (Mean  $\pm$  SD, n = 6)

きな変動は認められなかった (Tables 19, 20)。1,000 mg  $\times$  2/日反復投与試験時にもほぼ同様の成績であったが、*C. difficile* については、いずれの検体からも検出されず、下痢のような異常所見も認められなかった。

#### 4. 尿中ウロビリノゲンの検討

アゾカップリング法では、凍結保存尿融解後 24 時間放

置した場合にのみ、DRPM 投与 6 例中 2 例が「陽性」を呈した。一方、Ehrlich のアルデヒド法では、いずれの時間においても「陽性」を呈した症例は認められなかった (Table 21)。

### III. 考 察

単回投与試験に副作用は認められなかった。反復投与

Table 9. Plasma concentration of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion 500 mg × 3/day repetitive administration study

Dosing	Time (h)	Plasma concentration ( µg/mL )						Mean	SD
		Volunteer No.							
		1	4	5	6	8	9		
1st	0.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	0.5	31.4	22.3	25.6	31.5	30.3	30.5	28.60	3.78
	0.75	21.9	11.9	17.0	17.4	18.6	20.0	17.80	3.40
	1.0	14.9	7.88	12.0	12.4	13.1	13.6	12.31	2.40
	2.0	5.58	2.70	3.50	5.36	5.49	5.17	4.633	1.222
	4.0	1.55	0.59	0.84	1.36	1.19	1.37	1.150	0.364
	6.0	0.59	0.14	0.19	0.27	0.41	0.46	0.343	0.173
3rd	0.0	0.37	0.16	0.18	0.25	0.21	0.43	0.27	0.11
	0.5	27.9	21.2	25.9	32.8	28.3	28.1	27.37	3.78
	0.75	18.7	14.1	16.5	18.1	17.9	19.6	17.48	1.95
	1.0	15.3	9.54	11.8	13.0	11.1	14.5	12.54	2.16
	2.0	5.49	3.24	4.15	4.91	4.39	5.87	4.675	0.955
	4.0	1.87	0.57	0.93	0.99	0.72	1.40	1.080	0.479
	6.0	0.53	0.12	0.22	0.27	0.19	0.41	0.290	0.152
	12.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		

N.D.: &lt; 0.06 µg/mL

: Not calculated

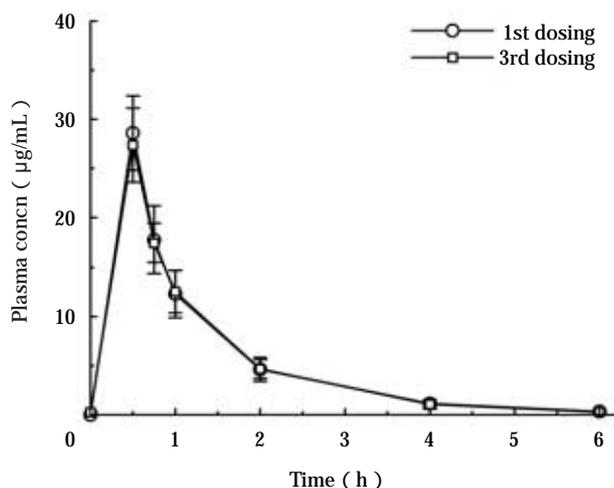


Fig. 6. Plasma concentration of DRPM in healthy volunteers after morning ( 1st ) and evening ( 3rd ) intravenous infusion.

500 mg × 3/day repetitive administration study ( Mean ± SD, n = 6 )

試験で認められた自覚所見と一部の臨床検査項目における副作用は、いずれも軽度で処置を必要とするものもなく、投与終了後に消失（正常化）した。また、既存のカルバペネム系抗菌薬で痙攣の誘発が認められているが、今回実施した脳波検査に異常は認められなかった。以上のことから、DRPM の臨床使用に問題はないものと判断した。

単回投与時の  $C_{max}$  および AUC はおおむね投与量に比例し、1,000 mg までの線形性が示唆された。 $T_{1/2}(\beta)$  は

約 1 時間、24 時間までの未変化体としての累積尿中排泄率は約 75% であった。反復投与時の薬物動態パラメータで、3 試験に共通して有意差が認められた項目は  $T_{1/2}(\beta)$  であったが、一定の傾向は示さなかった [ 500 mg × 2/日反復投与試験 (  $p = 0.0141$  ) は延長、1,000 mg × 2/日反復投与試験 (  $p = 0.0104$  ) および 500 mg × 3/日反復投与試験 (  $p = 0.006$  ) は短縮 ]。いずれの場合においても、初回投与時と最終回投与時の  $T_{1/2}(\beta)$  の値は単回投与と同様約 1 時間であり、初回と最終回の差はわずかであった。500 mg × 2/日反復投与試験では AUC、 $CL_T$ 、 $CL_R$  にも有意差が認められた (それぞれ  $p = 0.0251$ 、 $p = 0.0200$ 、 $p = 0.0002$ ) が、3 試験とも初回投与時のパラメータに基づく理論曲線と最終回投与時の実測値はよく一致し、尿中排泄率に明らかな差はなかった。これらのことから反復投与による体内動態の変化はなく、蓄積性もないものと判断した。

DRPM の通常用量と考えられる 250、500 mg における薬物動態パラメータを MEPM の成績と比較<sup>2)</sup>すると、DRPM の尿中回収率が MEPM を上回った他は、ほぼ同程度の値を示した。

血清蛋白結合率は 5.4 ~ 15.2% 程度で結合率は低かった。糞便中の DRPM 濃度は検出限界以下であった。

血漿および尿中に活性代謝物は検出されなかったが、ジカルボン酸体である DRPM-DC が検出された。血漿中での DRPM-DC の  $C_{max}$ 、AUC は DRPM のそれに比べてそれぞれ 5% 以下、8% 以下とわずかであった。一方、DRPM-DC の累積尿中排泄率は各投与量の平均で 12.1 ~ 17.2% であり、未変化体 (DRPM) と DRPM-DC を合わせ

Table 10. Pharmacokinetic profiles of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion 500 mg  $\times$  3/day repetitive administration study

Dosing	Volunteer No.	Cmax <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sup>b</sup> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	CL <sub>T</sub> <sup>c</sup> ( L/h )	T <sub>1/2</sub> ( ) ( h )	Fe <sup>d</sup> ( % )	CL <sub>R</sub> <sup>e</sup> ( L/h )
1st	1	31.4	38.62	12.95	1.33	74.7	9.67
	4	22.3	21.63	23.12	0.91	70.4	16.28
	5	25.6	28.47	17.56	1.08	64.6	11.34
	6	31.5	34.94	14.31	0.95	68.3	9.77
	8	30.3	35.23	14.19	0.98	66.3	9.41
	9	30.5	35.89	13.93	1.16	76.8	10.70
	Mean	28.60	32.463	16.010	1.068	70.18	11.196
SD	3.78	6.273	3.817	0.157	4.78	2.593	
3rd	1	27.9	37.30	13.40	1.15	71.7	9.61
	4	21.2	23.60	21.19	0.88	83.3	17.65
	5	25.9	29.56	16.91	0.93	75.3	12.73
	6	32.8	34.63	14.44	0.89	56.6	8.17
	8	28.3	30.29	16.51	0.87	62.7	10.35
	9	28.1	36.62	13.65	1.06	64.3	8.78
	Mean	27.37	32.000	16.017	0.963	68.98	11.216
SD	3.78	5.211	2.924	0.115	9.66	3.529	
p ( paired t-test )		0.151	0.665	0.991	0.006	0.797	0.975
		N.S.	N.S.	N.S.	p < 0.05	N.S.	N.S.

N.S.: not significant

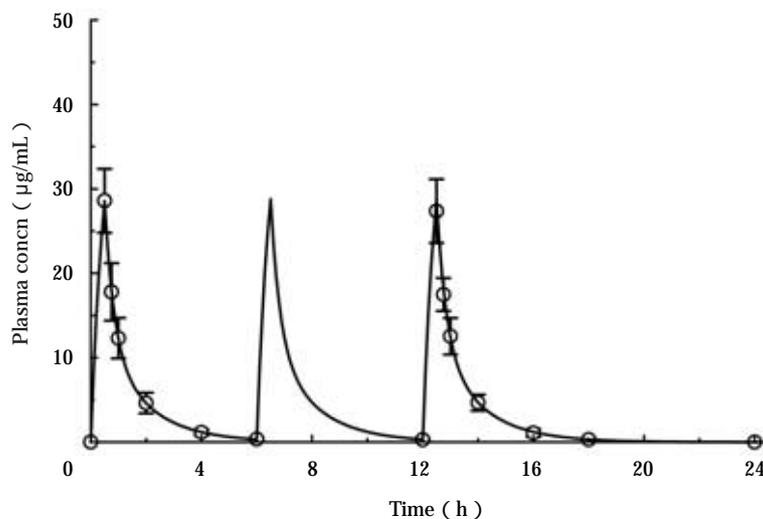
<sup>a</sup> Cmax: observed at 0.5 h<sup>b</sup> AUC: by trapezoidal method<sup>c</sup> CL<sub>T</sub>: total clearance estimated by dose/AUC<sup>d</sup> CL<sub>R</sub>: urinary ( renal ) clearance estimated by CL<sub>T</sub>  $\times$  Fe/100<sup>e</sup> Fe: urinary recovery from 0 to 6 hoursFig. 7. Plasma curve simulation and observed DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion. 500 mg  $\times$  3/day repetitive administration study ( Mean  $\pm$  SD, n = 6 )

Table 11. Cumulative urinary recovery of DRPM in healthy volunteers after single intravenous infusion

Dose (mg)	Volunteer No.	Cumulative urinary recovery (% of Dose)						
		2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h
125	1	58.0	64.2	70.6	71.6	71.9	72.0	72.0
	2	65.2	75.0	78.7	79.6	79.8	79.9	79.9
	3	69.6	77.7	79.3	79.7	79.8	79.9	79.9
	4	66.2	71.8	75.0	75.4	75.5	75.6	75.6
	5	60.9	69.0	71.7	72.9	73.1	73.2	73.2
	6	68.5	76.1	78.7	79.2	79.3	79.3	79.3
	Mean SD	64.7 4.5	72.3 5.1	75.7 3.8	76.4 3.6	76.6 3.6	76.7 3.5	76.7 3.5
250	1	58.1	66.9	69.5	70.0	70.3	70.4	70.5
	2	62.3	71.4	74.3	74.9	75.1	75.2	75.3
	3	58.4	69.1	72.4	72.9	73.3	73.4	73.4
	4	59.5	73.5	76.2	76.9	77.4	77.5	77.7
	5	57.9	65.5	67.9	68.8	69.2	69.3	69.4
	6	62.3	73.8	78.6	79.8	80.3	80.5	80.6
	Mean SD	59.8 2.1	70.0 3.4	73.2 4.0	73.9 4.2	74.3 4.2	74.4 4.3	74.5 4.3
500	1	56.2	64.6	66.7	67.2	67.3	67.4	67.4
	2	56.4	65.1	67.8	68.7	68.9	69.0	69.1
	3	64.7	73.4	75.7	76.3	76.5	76.6	76.6
	4	66.5	75.8	78.2	78.9	79.1	79.2	79.2
	5	64.5	73.9	75.9	76.6	76.8	76.9	76.9
	6	65.6	74.7	76.8	77.4	77.6	77.7	77.7
	Mean SD	62.3 4.7	71.3 5.0	73.5 4.9	74.2 4.9	74.4 5.0	74.5 5.0	74.5 4.9
1,000	1	61.4	71.9	75.4	76.4	76.7	76.8	76.9
	2	55.5	64.4	67.2	68.0	68.2	68.3	68.4
	3	65.9	75.7	78.6	79.1	79.3	79.4	79.5
	4	58.3	69.5	73.3	74.4	74.8	75.0	75.2
	5	56.1	65.1	69.1	70.1	70.4	70.5	70.6
	6	65.2	74.5	78.0	78.6	78.8	78.9	78.9
	Mean SD	60.4 4.5	70.2 4.7	73.6 4.7	74.4 4.5	74.7 4.5	74.8 4.5	74.9 4.5

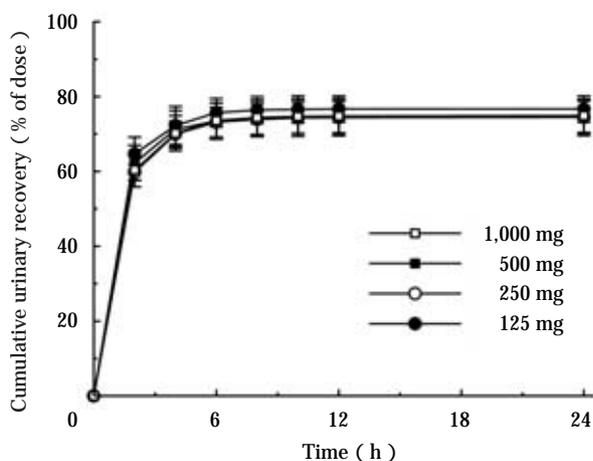
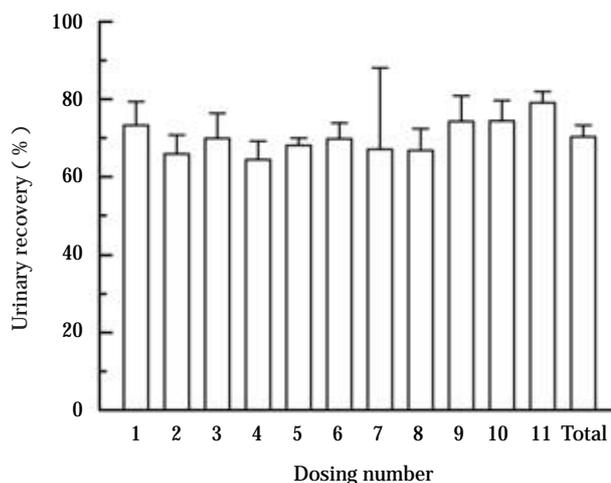
Fig. 8. Cumulative urinary recovery of DRPM in healthy volunteers after single intravenous infusion ( Mean  $\pm$  SD, n = 6 ).Fig. 9. Urinary recovery of DRPM after dosing in healthy volunteers. 500 mg  $\times$  2/day repetitive administration study ( Mean  $\pm$  SD, n = 6 ).

Table 12. Cumulative urinary recovery of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion  
500 mg × 2/day repetitive administration study

Dosing day	Time (h)	Cumulative urinary recovery (% of dose)							
		Volunteer No.						Mean	SD
		1	2	3	4	6	8		
1	2	67.3	50.2	62.9	59.5	56.3	41.7	56.3	9.2
	4	75.0	58.3	72.7	71.7	66.3	69.9	69.0	6.0
	6	76.9	60.7	75.5	74.4	69.8	74.1	71.9	6.0
	8	77.6	61.3	76.4	75.3	71.0	75.3	72.8	6.1
	10	77.8	61.5	76.7	75.6	71.4	75.7	73.1	6.1
	12	77.9	61.6	76.8	75.7	71.6	75.9	73.3	6.1
	12-24	63.1	59.8	63.3	65.8	71.4	72.2	65.9	4.9
2	12	77.5	58.8	69.6	74.0	72.1	67.3	69.9	6.5
	12-24	66.1	63.3	56.4	64.9	71.1	64.6	64.4	4.8
3	12	68.0	67.6	71.0	65.7	69.5	67.0	68.1	1.9
	12-24	75.7	67.8	69.2	64.3	73.3	68.6	69.8	4.1
4	12	76.3	71.7	78.9	77.3	24.6	73.6	67.1	21.0
	12-24	67.8	61.2	64.7	70.8	75.3	61.0	66.8	5.6
5	12	76.4	62.4	79.6	79.1	77.2	71.3	74.3	6.6
	12-24	82.1	66.2	76.9	75.6	71.6	74.2	74.4	5.3
6	2	72.7	68.3	63.0	68.4	62.6	62.0	66.2	4.3
	4	80.2	75.9	72.6	77.9	71.9	73.7	75.4	3.2
	6	81.8	78.6	75.1	80.0	74.1	75.1	77.5	3.1
	8	82.7	79.3	75.9	81.2	75.0	77.6	78.6	3.0
	10	82.9	79.6	76.2	81.5	75.4	78.0	78.9	3.0
	12	83.0	79.7	76.3	81.7	75.6	78.2	79.1	2.9
	24	83.1	79.8	76.4	81.8	75.8	78.3	79.2	2.9
36	83.1	79.8	76.4	81.8	75.8	78.3	79.2	2.9	

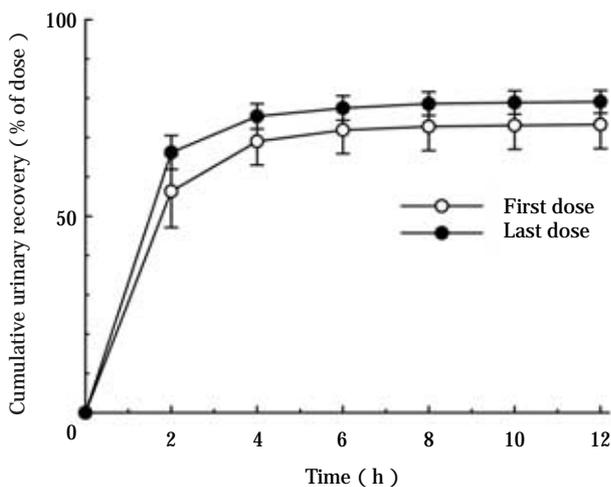
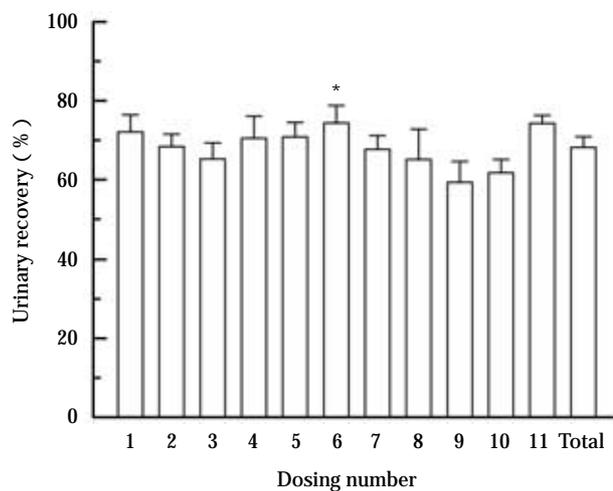


Fig. 10. Cumulative urinary recovery of DRPM in healthy volunteers after first and last (11th) intravenous infusion. 500 mg × 2/day repetitive administration study (Mean ± SD, n = 6)



\*Urinary recovery data on volunteer No.2 was missing and excluded for mean and SD calculation.

Fig. 11. Urinary recovery of DRPM after dosing intervals in healthy volunteers. 1,000 mg × 2/day repetitive administration study (Mean ± SD, n = 6)

Table 13. Cumulative urinary recovery of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion  
1,000 mg × 2/day repetitive administration study

Volunteer No.	Cumulative urinary recovery (% of dose)											Total <sup>a</sup>
	Dosing number											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1	76.2	72.7	68.1	73.1	74.8	72.7	72.6	58.2	60.6	66.2	77.2	70.2
2	71.5	69.9	65.9	67.5	65.3	<sup>b</sup>	70.8	61.9	64.8	62.6	71.6	<sup>b</sup>
3	64.4	63.3	58.5	72.4	67.1	74.2	66.8	67.7	55.4	59.2	72.9	65.6
4	74.5	68.4	68.5	79.1	72.5	81.6	65.3	79.2	63.7	62.8	72.8	71.7
6	71.2	68.4	68.3	67.6	72.9	73.8	67.2	63.9	60.7	56.4	74.6	67.7
8	74.8	67.6	62.0	63.1	72.3	69.5	63.3	59.6	50.8	63.1	75.9	65.6
Mean	72.1	68.4	65.2	70.5	70.8	74.4	67.7	65.1	59.3	61.7	74.2	68.2
SD	4.3	3.1	4.1	5.6	3.7	4.4	3.5	7.7	5.3	3.4	2.1	2.7

Urinary recovery for 12 hours

<sup>a</sup> Estimated by total recovery divided by total dose.

<sup>b</sup> Not presented because of inappropriate urine collection. Excluded for calculation of mean and SD.

Table 14. Cumulative urinary recovery of DRPM in healthy volunteers after repetitive intravenous infusion  
500 mg × 3/day repetitive administration study

Dosing	Time (h)	Cumulative urinary recovery (% of dose)							
		Volunteer No.						Mean	SD
		1	4	5	6	8	9		
1st	2	59.8	58.0	51.0	54.8	56.4	59.8	56.63	3.38
	4	71.2	68.5	62.1	65.7	63.4	73.2	67.35	4.39
	6	74.7	70.4	64.6	68.3	66.3	76.8	70.18	4.78
2nd	2	56.5	75.1	62.1	56.6	30.6	56.5	56.23	14.48
	4	69.8	89.1	74.2	65.2	39.7	62.0	66.67	16.25
	6	70.8	91.7	76.0	66.2	40.8	65.8	68.55	16.61
3rd	2	55.1	69.8	61.2	43.4	51.3	47.7	54.75	9.58
	4	69.2	81.2	72.6	54.6	60.6	60.8	66.50	9.69
	6	71.7	83.3	75.3	56.6	62.7	64.3	68.98	9.66
	12	73.4	83.9	76.2	57.4	63.3	65.7	69.98	9.65

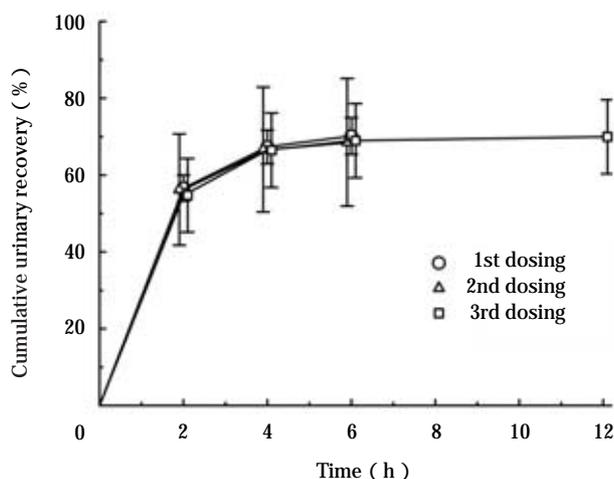


Fig. 12. Time course of cumulative urinary recovery of DRPM in healthy volunteers after dosing.  
500 mg × 3/day repetitive administration study (Mean ± SD, n = 6)

Table 15. Serum protein binding ratio of DRPM in healthy volunteers after single intravenous infusion (Mean ± SD, n = 6)

Dose (mg)	Serum protein binding ratio (%) (h after dosing)	
	0.5	2
125	10.3 ± 0.60	
250	5.84 ± 0.92	5.65 ± 1.90
500	7.89 ± 0.86	7.92 ± 0.39
1,000	8.76 ± 0.54	7.28 ± 1.04

Table 16. Serum protein binding ratio of DRPM in healthy volunteers after 1st and last (11th) intravenous infusion  
500 mg × 2/day repetitive administration study (Mean ± SD, n = 6)

	Serum protein binding ratio (%) (h after dosing)	
	0.5	2
1st dosing	8.33 ± 2.71	9.79 ± 2.03
Last (11th) dosing	8.64 ± 2.26	8.99 ± 1.54
p (t-test)	0.6233	0.3150

Table 17. Serum protein binding ratio of DRPM in healthy volunteers after 1st and last (11th) intravenous infusion  
1,000 mg × 2/day repetitive administration study (Mean ± SD, n = 6)

	Serum protein binding ratio (%) (h after dosing)	
	0.5	2
1st dosing	5.4 ± 1.3	6.2 ± 3.3
Last (11th) dosing	15.2 ± 4.3	5.8 ± 3.2
p (t-test)	0.0040	0.8935

Table 18. Pharmacokinetic profiles of metabolite (DRPM-DC) in healthy volunteers after single intravenous infusion

Dose (mg)	n = 6	Cmax (µg/mL)	AUC <sup>a</sup> (µg · h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	Fe <sub>DRPM-DC</sub> <sup>b</sup> (%)	Fe <sub>DRPM</sub> <sup>c</sup> (%)	Total Fe <sup>d</sup> (%)
125	Mean	0.242	0.116		12.7	76.9	89.6
	SD	0.023	0.079		1.3	4.1	4.6
250	Mean	0.479	0.816	2.13	12.1	75.4	87.5
	SD	0.064	0.149	0.82	2.1	1.0	2.5
500	Mean	0.932	2.163	2.16	15.5	76.1	91.6
	SD	0.137	0.255	0.34	1.7	2.3	1.4
1,000	Mean	2.437	5.181	2.45	17.2	73.3	90.4
	SD	0.502	0.550	0.25	2.4	3.4	2.3

<sup>a</sup> AUC: area under the curve from 0 to 4 hours by trapezoidal method

<sup>b</sup> Fe<sub>DRPM-DC</sub>: urinary recovery (%) of DRPM-DC (metabolite) from 0 to 24 hours

<sup>c</sup> Fe<sub>DRPM</sub>: urinary recovery (%) of DRPM (unchanged) from 0 to 24 hours

<sup>d</sup> Total Fe: Fe<sub>DRPM</sub> + Fe<sub>DRPM-DC</sub>

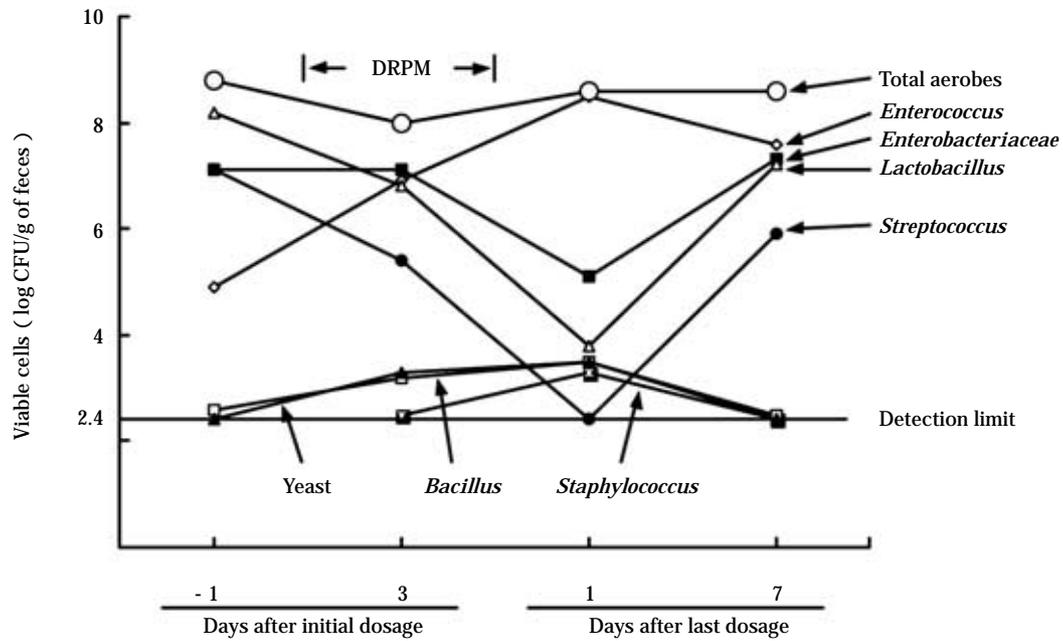
Table 19. Changes in intestinal bacterial flora of healthy volunteers after repetitive intravenous infusion of DRPM  
500 mg × 2/day repetitive administration study (n = 6)

Isolate	No. of bacteria (log CFU/g of feces)			
	Before dose	During dose (Day 3)	After dose (Day 1)	After dose (Day 7)
<i>Enterobacteriaceae</i>	7.1	7.1	5.1	7.3
GNF-GNR <sup>a</sup>	N.D. <sup>b</sup>	1.7	N.D.	N.D.
<i>Streptococcus</i>	7.1	5.4	N.D.	5.9
<i>Enterococcus</i>	4.9	6.9	8.5	7.6
<i>Staphylococcus</i>	1.7	2.5	3.3	2.2
<i>Bacillus</i>	2.6	3.2	3.5	2.5
Yeast	1.5	3.3	3.5	2.2
<i>Lactobacillus</i>	8.2	6.8	3.8	7.2
Total aerobes	8.8	8.0	8.6	8.6
<i>Bacteroides</i>	10.1	9.5	8.9	9.5
<i>Fusobacterium</i>	8.9	7.3	7.6	8.0
<i>Bifidobacterium</i>	10.3	9.7	9.5	9.8
<i>Eubacterium</i>	9.6	9.3	8.3	8.4
<i>Lactobacillus</i>	8.7	4.1	N.D.	6.8
<i>Clostridium</i>	8.0	7.2	5.9	6.5
<i>Peptococcaceae</i>	9.0	8.4	7.3	7.5
<i>Veillonellaceae</i>	1.2	1.1	1.1	2.0
Total anaerobes	10.7	10.2	9.9	10.4

<sup>a</sup> Glucose nonfermenting gram-negative rod

<sup>b</sup> Not detected

## (1) Aerobes



## (2) Anaerobes

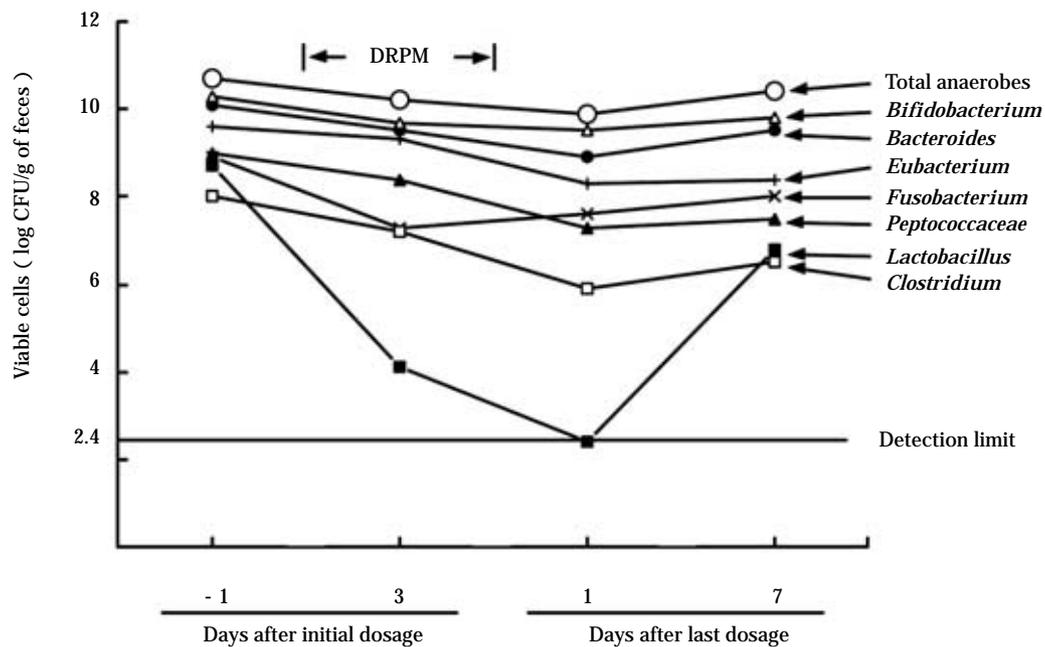


Fig. 13. Changes in intestinal bacterial flora of healthy volunteers after repetitive intravenous infusion of DRPM.

500 mg  $\times$  2/day repetitive administration study (n = 6)

た累積尿中排泄率は各投与量の平均で 87.5 ~ 91.6% となり、ほとんどが尿から排泄されることが示唆された。

腸内細菌叢は、DRPM 投与によっても生菌数にあまり変動は認められず、投与期間を通じた総菌数の変動もほとんど認められなかった。したがって DRPM は類薬<sup>2-5)</sup>同様、腸内細菌叢への大きな影響はないと考えられる。

このことから、抗菌薬投与による腸内細菌叢の乱れが誘因となる偽膜性腸炎発現の可能性は、類薬と同程度と考えられる。

DRPM においても、市販のカルバペネム系抗菌薬同様、ウロビリノゲン検査で偽陽性を呈する場合のあることが明らかになった。この「陽性反応」については、原

Table 20. Time course in intestinal bacterial flora of healthy volunteers after repetitive intravenous infusion of physiological saline 500 mg × 2/day repetitive administration study (n = 2)

Isolate	No. of bacteria (log CFU/g of feces)			
	Before dose	During dose (Day 3)	After dose (Day 1)	After dose (Day 7)
<i>Enterobacteriaceae</i>	6.9	7.0	6.8	6.8
GNF-GNR <sup>a</sup>	N.D. <sup>b</sup>	N.D.	1.2	5.2
<i>Streptococcus</i>	6.8	7.3	6.8	5.6
<i>Enterococcus</i>	3.4	3.9	4.1	4.8
<i>Staphylococcus</i>	1.5	2.9	2.6	1.7
<i>Bacillus</i>	1.7	3.2	3.5	3.6
Yeast	2.1	3.2	3.0	1.2
<i>Lactobacillus</i>	7.9	5.9	6.9	5.1
Total aerobes	8.8	7.6	7.6	7.1
<i>Bacteroides</i>	10.6	10.8	10.4	10.3
<i>Fusobacterium</i>	9.3	9.4	8.5	9.0
<i>Bifidobacterium</i>	9.7	9.5	9.6	9.5
<i>Eubacterium</i>	9.8	10.1	10.0	9.9
<i>Lactobacillus</i>	8.4	7.4	7.0	8.3
<i>Clostridium</i>	8.2	8.1	6.2	5.1
<i>Peptococcaceae</i>	9.3	9.9	9.6	9.0
<i>Veillonellaceae</i>	N.D.	2.2	N.D.	4.6
Total anaerobes	10.8	11.0	10.7	10.5

<sup>a</sup> Glucose nonfermenting gram-negative rods

<sup>b</sup> Not detected

Table 21. Change of urinary urobilinogen by 2 assays in healthy volunteers after intravenous infusion of DRPM At 5th dose of 1,000 mg × 2/day repetitive administration study

Group	Volunteer No.	Azocoupling			Ehrlich's aldehyde		
		After thaw (h)			After thaw (h)		
		0	4	24	0	4	24
DRPM	1	±	±	+	±	±	±
	2	+	+	3+*	±	+	+
	3	±	+	+	±	±	±
	4	±	±	±	±	±	±
	6	+	+	3+*	±	±	±
	8	±	±	±	±	±	±
Control	7	±	±	±	±	±	±
	9	±	±	±	±	±	±

Normal range: 「±」 ~ 「+」

\* Abnormal

因の究明にはいたっていないが、市販のカルバペネム系抗菌薬で報告<sup>1)</sup>されているように本薬の分解物の関与が大きいと推察した。

以上の成績から、DRPMの1,000 mgまでを投与した場合には、その血漿中濃度から有効性が期待でき、安全性にも問題はないと考えられる。

謝辞

本研究の遂行にあたり、ご尽力いただいた浜松医科大学薬理学教室 梅村和夫先生および医療法人社団新風会

丸山病院 瀬底正吾先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 稲松孝思, 深山牧子, 増田義重, 他: 新しいカルバペネム系抗菌薬 Meropenem に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 40 (Suppl 1) 340~346, 1992
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 他: Meropenem の第 I 相臨床試験. *Chemotherapy* 40 (Suppl 1) 258~275, 1992
- 3) 今朝洞忠孝, 渡辺邦友, 朝日良成, 他: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) のヒト腸内細

- 菌叢に及ぼす影響。Chemotherapy 34: 504 ~ 510, 1986
- 4) 大屋 哲, 土門春樹, 勝田光大, 他: 健康成人の腸内細菌叢に及ぼす panipenem/betamipron 連続投与の影響。Chemotherapy 39 ( Suppl 3 ) 310 ~ 317, 1991
- 5) 関野久之, 中道 昇, 仁井田義人, 他: Biapenem (BIPM) 600 mg 反復投与時における安全性・体内動態の検討。基礎と臨床 30: 3265 ~ 3282, 1996

## Phase I study of doripenem, a new carbapenem antibiotic for injection in healthy volunteers

Mitsuyoshi Nakashima<sup>1)</sup> and Takayoshi Oguma<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology & Therapeutics, 40-3 Sukenobu-cho, Hamamatsu, Shizuoka, Japan

<sup>2)</sup>Developmental Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

To evaluate the safety and pharmacokinetic profiles of doripenem ( DRPM ), a new carbapenem antibiotic for injection, we conducted a phase I study in 46 healthy male volunteers. DRPM was administered as follows: 1 ) a single infusion at a dose of 125-1,000 mg, 2 ) an infusion of 500 mg twice a day ( 1,000 mg/day ) for 6 days ( 11 repeated infusions ), 3 ) an infusion of 1,000 mg twice a day ( 2,000 mg/day ) for 6 days ( 11 repeated infusions ), and 4 ) an infusion of 500 mg 3 times a day ( 1,500 mg/day ) for 1 day ( 3 repeated infusions )

In terms of safety, no abnormalities were found in the single-dose study. No abnormalities were found in electroencephalography or physical examination. In repeated dose studies, mild subjective symptoms/objective observations and slight changes in laboratory values were observed, although none were clinically relevant.

In the single-dose study, C<sub>max</sub> and AUC of DRPM increased in proportion to the dose, showing linearity between pharmacokinetic profiles and the DRPM dose. The plasma half-life of DRPM was approximately 1 hour at any dose. Within 24 hours of administration, approximately 75% of DRPM was excreted unchanged in urine. Results from the repeated-dose study showed that DRPM pharmacokinetic profiles were not affected by a repeated dose. In addition, DRPM was found not to be accumulated.

The mean serum protein binding ratio was 5.4-15.2%. Intestinal flora was slightly affected by DRPM administration.

This study showed that DRPM administration is safe up to a dose of 1,000 mg, and pharmacokinetic profiles are not affected by a repeated dose, with no DRPM accumulation.