

Panipenem/betamipron の体内動態

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は新しいカルバペネム系抗生剤の panipenem (PAPM) と有機イオン輸送抑制剤の betamipron (BP) の合剤である。本剤の体内動態を imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) と比較検討した。

6名の健康成人男子に両剤共に500mg/500mgの30分点滴静注し、クロスオーバー法で各薬剤の血中濃度および尿中排泄を測定した。

PAPM と imipenem (IPM) の血中濃度推移を比較した結果、点滴終了時の血中濃度 (C_{max}) は PAPM が $45.6\mu\text{g/ml}$ 、IPM が $34.6\mu\text{g/ml}$ を示し、PAPM の方が高値となったが、消失相の血中半減期 ($T_{1/2\beta}$) は共に約1時間となり、差は認められなかった。一方、投与6時間後までの累積尿中回収率は未変化体として PAPM が37.3%、IPM が65.6%を示し、IPM の回収率の方が高値であった。

BP と cilastatin (CS) の血中濃度推移における C_{max} は BP が $19.6\mu\text{g/ml}$ 、CS が $54.6\mu\text{g/ml}$ を示し、 $T_{1/2\beta}$ においても BP が0.59時間、CS が0.86時間となり、両薬剤の体内動態に明らかな差が認められた。6時間後までの累積尿中回収率は BP が100%の回収率を示したのに対し CS は52.2%となり、BP の1/2の回収率であった。

本試験において、薬剤投与に起因すると考えられる副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words : Panipenem/betamipron, カルバペネム, 抗菌力, 体内動態

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発されたカルバペネム系抗生剤 panipenem (PAPM) と β -ラクタム剤の取り込み抑制作用を有する、有機イオン輸送系抑制剤 betamipron (BP) を1:1 (重量比) に配合した注射用抗生剤である。

PAPM の化学名は (+) (5S, 6S) -3- [(S) -1-(acetimidoylpyrrolidin-3-yl) thio] -6- [(R) -1-hydroxyethyl] -7-oxo-1-azabicyclo [3, 2, 0] hept-2-ene-2-carboxylic acid であり、 β -lactamase に安定で、その阻害作用も強く、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* を含む嫌気性菌等に強力な抗菌活性を示す。また、PAPM は生体内の各組織に良好な移行を示し、各種病原菌による感染治療に優れた効果のあることが動物実験で証明されている¹⁾。更に、カルバペネム系抗生剤で問題となる中枢神経系への影響も弱いことが報告されている¹⁾。

BP の化学名は3-benzoylaminopropionic acid で、cilastatin (CS) と同様にカルバペネムの腎毒性発現部位への輸送を競合的に抑制する作用を有しており、それによりカルバペネムの腎毒性を低減させる¹⁾²⁾が、CS と異なり、腎デヒドロペプチターゼ-I (DHP-I) 阻害作用は有していないアミノ酸誘導体である。

以上のような特徴を有する本剤の体内動態について、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) とクロスオーバー法を用い比較検討したので報告する。

1. 試験方法

1. 被験者

被験者は Table 1 に示す6名で、年齢21~37歳、体重56~76kg、身長166~180cmの健康成人男子であり、いずれも事前に血液検査、血液生化学検査、尿検査、理学検査および問診を受け、被験者として適格であることが確認された。なお、これら被験者から試験に先立ち、試験の目的、内容、薬剤の性質等を十分説明した上で、書面により試験参加の同意を得た。

2. 使用薬剤および試験方法

*〒060 札幌市北区北12条西5丁目

Table 1. List of healthy volunteers

Volunteer no.	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)	Area of body surface (m ²)	Dose* (mg/kg)
1	21	172	70	1.8	7.1
2	22	166	56	1.6	8.9
3	22	172	59	1.7	8.5
4	21	180	70	1.9	7.1
5	24	167	56	1.6	8.9
6	37	177	76	1.9	6.6
mean ± S.D.	25 ± 4.9	172 ± 4.9	64 ± 7.4	1.8 ± 0.2	7.9 ± 2.2

* panipenem/betamipron and imipenem/cilastatin sodium (500mg/500mg)

薬剤としては PAMP/BP 500mg/500mg および同量の IPM/CS を使用した。試験はクロスオーバー法にて行い、両剤の投与間隔は 5 日間とした。薬剤の投与は点滴静注で行い、点滴時間は 30 分間とした。濃度測定のための採血は、薬剤投与開始後 15 分、30 分、35 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間、6 時間に行い、ヘパリン採血とした。血液は採血後速やかに血漿を分離し、1M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (MOPS) (pH 7.0) を 1 : 1 に加えて、測定時まで -20℃ 以下に凍結保存した。採尿は薬剤投与後、0 ~ 2 時間、2 ~ 4 時間、4 ~ 6 時間に行い、尿容量を測定した後、血漿と同様に 1M MOPS を 1 : 1 に加えて、測定時まで -20℃ 以下に保存した。

本試験中、被験者に対する薬剤の影響をみるため、投与前および投与 6 時間後の血液について、GOT, GPT, AL-P, LDH, γ -GTP, BUN, creatinine などの検査を行った。

3. 薬物濃度の測定

PAMP および imipenem (IPM) は *Bacillus subtilis* SANK76959 を検定菌とする薄層平板ディスク法で行い、培地は Heart infusion agar (栄研) を用いた。標準曲線は、血漿については血漿/1M MOPS 希釈液 (1 : 1) を、尿については 0.5M MOPS を用いて作製した。

BP および CS は久岡らの方法¹⁾による高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法にて測定した。

PAMP および IPM については HPLC 法による濃度測定も実施したが、bioassay 法による測定値と差は認められなかったため、本試験成績では bioassay 法の結果を示す。

4. 薬動学的解析

薬動学的パラメーターは各薬剤の血中濃度の実測値を山岡ら³⁾の MULTI プログラムを用いて最小二乗法で算出した。また、モデル非依存的解析法⁴⁾により、

血漿中濃度-時間曲線下面積値 (AUC)、血漿クリアランス (CL, plasma) および腎クリアランス (CL, renal) を算出した。

II. 試験成績

1. 血中濃度

各測定薬剤の血中濃度の実測値を Table 2 ~ 5 にまとめた。各被験者の投与量は体重換算で 6.6 ~ 8.9 mg/kg であった。PAMP/BP, IPM/CS ともに投与後 30 分 (点滴終了時) にピーク値があり、最高血中濃度 (C_{max}) は PAMP が 39.1 ~ 49.9 μ g/ml で平均が 45.6 μ g/ml, BP は 14.8 ~ 22.8 μ g/ml で平均は 19.6 μ g/ml, IPM は 29.1 ~ 38.5 μ g/ml で平均は 34.6 μ g/ml, CS では 48.7 ~ 59.8 μ g/ml で平均は 54.3 μ g/ml であった。各薬剤の平均血漿中濃度推移を Fig. 1 ~ 2 に示した。PAMP と BP 血中濃度推移の比較では BP の C_{max} が PAMP の約 1/2 程度となり、消失も速やかであった。逆に、IPM と CS の血中濃度推移においては CS の方が C_{max} で約 1.5 倍高くなり、投与 2 時間後まで IPM を上回った。PAMP と IPM の血中濃度推移の比較においては PAMP の方が投与 1 時間後まで IPM を上回り、1 時間以後は同等の消失曲線を示した。BP と CS の血中濃度推移の比較では、全測定時点において CS の方が BP の 2 倍以上の高値を示した。

各薬剤の薬動学的パラメーターを Table 6 ~ 9 に示した。6 名の平均値でみると、PAMP の $T_{1/2\beta}$ は 0.96 時間、 V_d 10.86 l, AUC 50.06 hr \cdot μ g/ml であり、BP の $T_{1/2\beta}$ は 0.59 時間、 V_d 17.86 l, AUC 14.54 hr \cdot μ g/ml であった。IPM では $T_{1/2\beta}$ は 0.95 時間、 V_d 14.07 l, AUC 43.20 hr \cdot μ g/ml で、CS は $T_{1/2\beta}$ は 0.86 時間、 V_d 8.61 l, AUC 57.32 hr \cdot μ g/ml であった。PAMP の $T_{1/2\beta}$ は IPM と同等であったが、AUC は C_{max} を反映して PAMP の方が大きかった。BP の $T_{1/2\beta}$ は CS より短く、AUC も小さかった。

2. 尿中排泄

Table 2. Plasma concentration of panipenem following 500mg/500mg panipenem/betamipron 30 minutes drip infusion

(by bioassay)

No.	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)										
	Before	15'	30'	35'	45'	60'	90'	2°	4°	6°	
1	0.0	27.3	43.9	33.3	25.8	14.1	8.0	5.3	1.1	0.3	
2	0.0	32.0	49.9	46.5	30.8	15.0	10.6	6.6	1.5	0.4	
3	0.0	25.9	46.5	40.4	32.2	18.8	11.7	8.5	2.1	0.5	
4	0.0	27.4	39.1	32.9	23.2	17.3	9.5	5.0	1.1	0.2	
5	0.0	29.5	47.0	40.5	30.7	23.7	15.2	8.2	1.9	0.4	
6	0.0	30.4	47.5	30.6	24.8	18.3	12.0	7.5	1.9	0.5	
Mean	0.0	28.8	45.6	37.4	27.9	17.9	11.1	6.8	1.6	0.4	
\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
S.D.	0.0	2.2	3.7	6.1	3.7	3.4	2.5	1.5	0.5	0.2	

Table 3. Plasma concentration of betamipron following 500mg/500mg panipenem/betamipron 30 minutes drip infusion

(by HPLC)

No.	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)										
	Before	15'	30'	35'	45'	60'	90'	2°	4°	6°	
1	0.0	12.9	14.8	8.9	2.4	2.7	1.2	0.7	0.1	0.0	
2	0.0	16.6	22.6	14.9	9.0	5.2	2.7	1.4	0.1	0.0	
3	0.0	16.1	22.8	16.2	10.8	6.9	3.5	1.5	0.2	0.0	
4	0.0	16.7	20.0	14.9	6.7	3.5	1.6	0.8	0.0	0.0	
5	0.0	15.9	16.8	13.8	7.7	5.2	2.6	1.2	0.1	0.0	
6	0.0	15.0	20.3	9.9	5.4	3.6	2.1	0.8	0.1	0.0	
Mean	0.0	15.5	19.6	13.1	7.0	4.5	2.3	1.1	0.1	0.0	
\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
S.D.	0.0	1.5	3.2	2.9	2.9	1.5	1.0	0.2	0.0	0.0	

Table 4. Plasma concentration of imipenem following 500mg/500mg imipenem/cilastatin 30 minutes drip infusion

(by bioassay)

No.	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)										
	Before	15'	30'	35'	45'	60'	90'	2°	4°	6°	
1	0.0	21.1	38.5	29.7	20.6	16.9	10.6	5.9	1.3	0.3	
2	0.0	25.8	36.9	35.7	28.6	19.3	12.7	7.8	1.9	0.5	
3	0.0	23.5	38.5	29.6	21.8	17.4	11.6	7.4	1.8	0.4	
4	0.0	18.2	31.7	27.1	19.9	14.5	9.8	5.1	1.1	0.2	
5	0.0	17.4	33.0	27.2	21.2	17.0	10.2	8.1	1.5	0.4	
6	0.0	20.5	29.1	25.9	18.9	13.0	10.7	6.0	1.6	0.5	
Mean	0.0	21.1	34.6	29.2	21.8	16.3	10.9	6.7	1.5	0.4	
\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
S.D.	0.0	3.2	3.9	3.4	3.4	2.2	1.0	1.2	0.2	0.0	

Table 5. Plasma concentration of cilastatin following 500mg/500mg imipenem/cilastatin 30 minutes drip infusion

(by HPLC)

No.	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)										
	Before	15'	30'	35'	45'	60'	90'	2°	4°	6°	
1	0.0	33.6	59.8	43.7	29.4	20.0	10.6	5.1	1.0	0.0	
2	0.0	39.6	58.8	53.2	38.8	26.5	15.9	8.9	2.2	0.0	
3	0.0	39.5	55.6	49.3	35.0	28.0	17.8	7.6	2.0	0.0	
4	0.0	30.0	48.7	40.0	27.8	17.3	10.8	8.0	2.5	0.0	
5	0.0	30.5	51.9	41.2	30.8	20.1	11.0	7.3	0.5	0.0	
6	0.0	34.1	51.1	38.0	29.7	19.1	11.4	6.9	1.3	0.0	
Mean	0.0	34.6	54.3	44.2	31.9	21.8	12.9	7.3	1.6	0.0	
\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
S.D.	0.0	4.2	4.4	5.9	4.2	4.4	3.2	1.2	0.7	0.0	

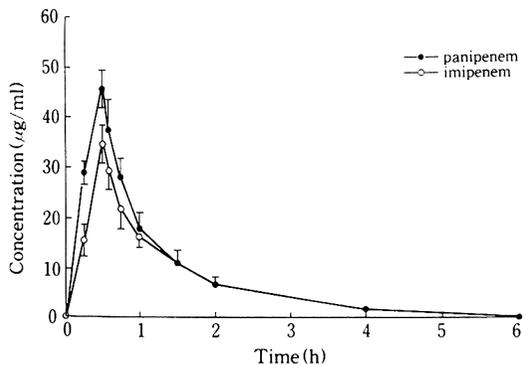


Fig. 1. Plasma concentrations of panipenem and imipenem (cross-over study, 500mg, mean \pm S.D., n=6)

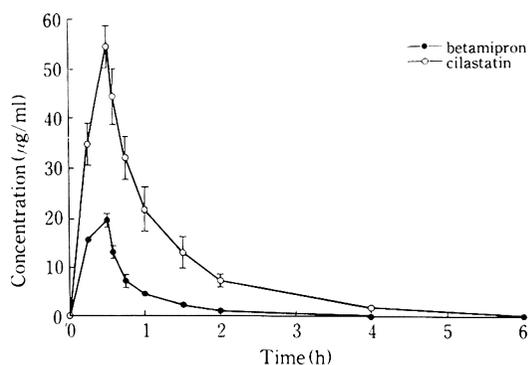


Fig. 2. Plasma concentrations of betamipron and cilastatin sodium (cross-over study 500mg, mean \pm S.D., n=6)

Table 6. Pharmacokinetic parameter of panipenem in 6 healthy volunteers

Parameter	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.D.
A ($\mu\text{g ml}$)	59.34	75.77	45.20	40.25	38.39	75.12	55.68 \pm 16.98
B ($\mu\text{g ml}$)	16.63	21.57	26.46	19.00	32.64	27.96	24.04 \pm 6.03
α (hr^{-1})	3.41	3.97	3.20	2.64	2.93	7.08	3.87 \pm 1.64
β (hr^{-1})	0.71	0.70	0.69	0.77	0.77	0.71	0.72 \pm 0.04
Kel (hr^{-1})	1.86	1.95	1.36	1.49	1.28	2.06	1.67 \pm 0.33
K ₁₂ (hr^{-1})	0.96	1.30	0.91	0.55	0.66	3.29	1.28 \pm 1.02
K ₂₁ (hr^{-1})	1.30	1.42	1.61	1.37	1.76	2.44	1.65 \pm 0.42
T _{1/2α} (hr)	0.20	0.17	0.22	0.26	0.24	0.10	0.20 \pm 0.06
T _{1/2β} (hr)	0.98	0.99	1.01	0.90	0.91	0.98	0.96 \pm 0.05
V ₁ (l)	6.58	5.14	6.98	8.44	7.04	4.85	6.51 \pm 1.33
V ₂ (l)	4.89	4.68	3.93	3.40	2.64	6.56	4.35 \pm 1.36
V _d (l)	11.47	9.82	10.91	11.84	9.68	11.41	10.86 \pm 0.91
Cl-plasma (ml min kg)	2.81	2.89	2.57	2.88	2.56	2.13	2.64 \pm 0.29
Cl-renal (ml min kg)	1.17	0.66	0.68	1.44	1.36	0.64	0.99 \pm 0.37
AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g ml}$)	42.50	51.66	54.91	41.46	58.10	51.71	50.06 \pm 6.70

Table 7. Pharmacokinetic parameter of betamipron in 6 healthy volunteers

Parameter	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.D.
A ($\mu\text{g ml}$)	81.78	51.56	33.72	54.39	42.50	73.87	56.30 \pm 18.35
B ($\mu\text{g ml}$)	4.08	13.56	10.47	7.39	12.40	7.90	9.30 \pm 3.52
α (hr^{-1})	13.62	8.27	4.16	6.73	8.49	11.53	8.80 \pm 3.37
β (hr^{-1})	0.99	1.31	1.06	1.27	1.30	1.19	1.19 \pm 0.13
Kel (hr^{-1})	8.48	3.93	2.46	4.45	3.77	6.28	4.90 \pm 2.15
K ₁₂ (hr^{-1})	4.53	2.89	0.96	1.63	3.10	4.25	2.89 \pm 1.41
K ₂₁ (hr^{-1})	1.59	2.76	1.80	1.93	2.92	2.19	2.20 \pm 0.54
T _{1/2α} (hr)	0.05	0.08	0.17	0.10	0.08	0.06	0.09 \pm 0.04
T _{1/2β} (hr)	0.70	0.53	0.65	0.54	0.53	0.58	0.59 \pm 0.07
V ₁ (l)	5.82	7.68	11.32	8.09	9.11	6.11	8.02 \pm 2.03
V ₂ (l)	16.57	8.03	6.05	6.84	9.65	11.87	9.84 \pm 3.90
V _d (l)	22.39	15.71	17.37	14.93	18.76	17.98	17.86 \pm 2.64
Cl-plasma (ml min kg)	11.93	8.84	7.57	8.71	9.91	8.40	9.23 \pm 1.52
Cl-renal (ml min kg)	12.40	9.38	7.40	9.25	10.51	8.05	9.50 \pm 1.79
AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g ml}$)	9.97	16.86	18.68	13.66	15.02	13.05	14.54 \pm 3.05

Table 8. Pharmacokinetic parameter of imipenem in 6 healthy volunteers

Parameter	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.D.
A ($\mu\text{g ml}$)	32.53	34.29	45.30	23.77	25.46	35.98	32.89 \pm 7.80
B ($\mu\text{g ml}$)	23.23	24.84	28.41	22.89	18.47	19.84	22.95 \pm 3.56
α (hr^{-1})	3.39	2.64	6.66	3.21	3.15	4.74	3.97 \pm 1.50
β (hr^{-1})	0.76	0.68	0.74	0.82	0.73	0.65	0.73 \pm 0.06
Kel (hr^{-1})	1.39	1.20	1.64	1.33	1.08	1.47	1.35 \pm 0.20
K ₁₂ (hr^{-1})	0.91	0.62	2.75	0.71	0.67	1.82	1.25 \pm 0.86
K ₂₁ (hr^{-1})	1.86	1.50	3.02	1.99	2.13	2.11	2.10 \pm 0.51
T _{1/2α} (hr)	0.20	0.26	0.10	0.22	0.22	0.15	0.19 \pm 0.06
T _{1/2β} (hr)	0.91	1.02	0.93	0.84	0.95	1.06	0.95 \pm 0.08
V ₁ (l)	8.97	8.46	6.78	10.72	11.38	8.96	9.21 \pm 1.65
V ₂ (l)	4.37	3.48	6.17	3.83	3.56	7.74	4.86 \pm 1.73
V _d (l)	13.34	11.94	12.95	14.55	14.94	16.70	14.07 \pm 1.69
Cl-plasma (ml min kg)	2.83	2.89	3.02	3.24	3.45	2.79	3.04 \pm 0.26
Cl-renal (ml min kg)	1.60	1.74	1.77	2.49	2.47	1.96	2.01 \pm 0.39
AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g ml}$)	41.97	51.38	46.62	36.70	43.19	39.33	43.20 \pm 5.24

Table 9. Pharmacokinetic parameter of cilastatin in 6 healthy volunteers

Parameter	1	2	3	4	5	6	Mean ± S.D.
A (μg/ml)	70.61	67.60	62.39	66.40	53.12	64.83	64.16 ± 6.06
B (μg/ml)	19.65	28.91	56.96	20.45	39.93	31.52	32.90 ± 13.98
α (hr ⁻¹)	2.85	2.71	9.14	3.78	7.89	4.75	5.19 ± 2.71
β (hr ⁻¹)	0.80	0.69	1.01	0.56	1.24	0.85	0.86 ± 0.24
Ke1 (hr ⁻¹)	1.83	1.44	1.89	1.61	1.94	1.91	1.77 ± 0.20
K ₁₂ (hr ⁻¹)	0.58	0.66	3.37	1.41	2.15	1.57	1.62 ± 1.04
K ₂₁ (hr ⁻¹)	1.25	1.30	4.89	1.32	5.04	2.13	2.66 ± 1.82
T _{1/2α} (hr)	0.24	0.26	0.08	0.18	0.09	0.15	0.17 ± 0.07
T _{1/2β} (hr)	0.87	1.00	0.68	1.24	0.56	0.81	0.86 ± 0.24
V ₁ (l)	5.54	5.18	4.19	5.76	5.37	5.19	5.21 ± 0.54
V ₂ (l)	2.57	2.65	2.88	6.18	2.30	3.82	3.40 ± 1.46
V _d (l)	8.11	7.83	7.07	11.94	7.67	9.01	8.61 ± 1.75
Cl-plasma (ml/min/kg)	2.31	2.17	2.15	2.17	2.92	2.11	2.31 ± 0.31
Cl-renal (ml/min/kg)	1.20	1.17	1.14	1.20	1.35	1.12	1.20 ± 0.08
AUC (hr·μg/ml)	51.33	68.80	65.43	55.23	50.87	52.25	57.32 ± 7.81

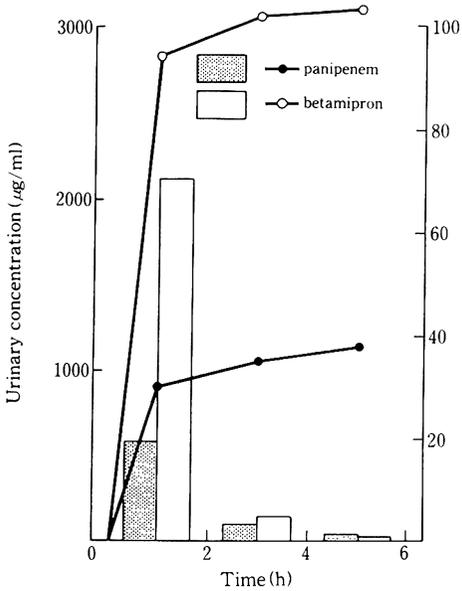


Fig. 3. Urinary excretion of panipenem/betamipron (500mg/500mg, n=6)

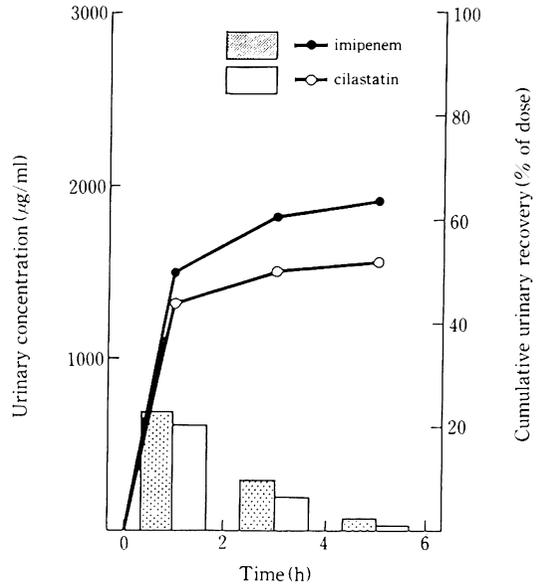


Fig. 4. Urinary excretion of imipenem/cilastatin (500mg/500mg, n=6)

各薬剤の尿中排泄を Fig. 3~4 および Table 10~13 にまとめて示した。

PAPM の尿中濃度は 0~2 時間で 317.8~1140.0 μg/ml, 平均 580.6 μg/ml であり, 排泄率は 17.9~43.9%, 平均 30.7% であった。6 時間までの総排泄率は 22.8~53.0%, 平均 37.3% を示し, 投与後 2 時間までに全排泄量の 80% 以上が回収された。

BP の尿中濃度は 0~2 時間で 733.6~4797.0 μg/ml, 平均 2133.6 μg/ml であり, 排泄率は 86.3~101.2%, 平均 95.5% を示し, 投与量の大部分が排泄された。

IPM の尿中濃度は 0~2 時間で 428.0~1130.0 μg/

ml, 平均 688.5 μg/ml であり, 排泄率は 44.7~65.2%, 平均 52.6% であった。投与 6 時間後までの総排泄率は 56.3~76.9%, 平均 65.6% を示し, 投与 2 時間後までに全排泄量の約 80% が排泄された。

CS の尿中濃度は 0~2 時間で 373.3~1105.0 μg/ml, 平均 597.1 μg/ml であり, 排泄率は 39.9~49.0%, 平均 44.8% であった。投与 6 時間後までの総排泄率は 46.2~55.2%, 平均 52.2% を示し, IPM と同様に投与 2 時間後までに全排泄量の約 80% が排泄された。PAPM の 0~2 時間の尿中濃度は IPM より低く, 投与 6 時間後までの総尿中排泄率は IPM の約 1/2 であ

った。一方、BPの投与6時間後までの総尿中排泄率は約100%と定量的に回収されたのに対し、CSは50%以下であった。

3. 臨床検査

PAPM/BPおよびIPM/CSの投与前後の臨床生化学的検査の成績をFig. 5に示した。測定値が若干変動しているものもあったが、いずれも正常範囲であり、本剤によると思われる異常は認められなかった。

III. 考察

カルバペネム系抗生剤はペニシリン系、セフェム系

抗生剤に続く新しい β -ラクタム剤であり、現在医療用として使用できるものはIPM/CS 1剤のみである。カルバペネム系抗生剤の特長は 1) グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有する、2) 各種 β -lactamaseに高い安定性を示すと同時に、 β -lactamaseに対し強い阻害作用を示す、3) 他の β -ラクタム系抗生剤との間に交差耐性が認められていない等である。一方、セファロリジンと同等ながら腎毒性がみられる等の問題点もある。IPM/CSは、DHP-Iの特異的阻害剤CSを配合し、

Table 10. Urinary excretion of panipenem following 500mg/500mg panipenem/betamipron 30 minutes drip infusion (by bioassay)

Urinary excretion		Case number						Mean \pm S.D.
		1	2	3	4	5	6	
0 2 hr	Urine volume (ml)	315	160	90	690	400	325	330 \pm 210.7
	Concentration (μ g/ml)	580.0	560.0	1140.0	317.8	518.0	367.5	580.6 \pm 293.9
	Recovery (mg)	182.7	89.6	102.6	219.3	207.2	119.4	153.5 \pm 56.3
	Recovery rate (% of Dose)	36.5	17.9	20.5	43.9	41.4	23.9	30.7 \pm 11.3
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	36.5	17.9	20.5	43.9	41.4	23.9	30.7 \pm 11.3
2 4 hr	Urine volume (ml)	345	455	125	375	375	350	338 \pm 110.2
	Concentration (μ g/ml)	57.5	42.4	201.0	63.5	128.8	71.6	94.1 \pm 60.3
	Recovery (mg)	19.8	19.3	25.1	23.8	48.3	25.1	26.9 \pm 10.8
	Recovery rate (% of Dose)	4.0	3.9	5.0	4.8	9.7	5.0	5.4 \pm 2.2
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	40.5	21.8	25.5	48.6	51.1	28.9	36.1 \pm 12.5
4 6 hr	Urine volume (ml)	105	315	200	189	330	175	219 \pm 85.7
	Concentration (μ g/ml)	56.8	16.2	23.3	30.9	28.2	34.6	31.7 \pm 14.0
	Recovery (mg)	6.0	5.1	4.7	5.8	9.3	6.1	6.2 \pm 1.7
	Recovery rate (% of Dose)	1.2	1.0	0.9	1.2	1.9	1.2	1.2 \pm 0.2
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	41.7	22.8	26.5	49.8	53.0	30.1	37.3 \pm 12.7

Table 11. Urinary excretion of betamipron following 500mg/500mg imipenem/cilastatin 30minutes drip infusion (by bioassay)

Urinary excretion		Case number						Mean \pm S.D.
		1	2	3	4	5	6	
0 2 hr	Urine volume (ml)	315	160	90	690	400	325	330 \pm 210.7
	Concentration (μ g/ml)	1556.0	3102.0	4797.0	733.6	1221.0	1392.0	2133.6 \pm 1530.2
	Recovery (mg)	490.1	496.3	431.7	506.2	488.4	452.4	477.5 \pm 28.9
	Recovery rate (% of Dose)	98.0	99.3	86.3	101.2	97.7	90.5	95.5 \pm 5.9
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	98.0	99.3	86.3	101.2	97.7	90.5	95.5 \pm 5.9
2 4 hr	Urine volume (ml)	345	455	125	375	375	350	338 \pm 110.2
	Concentration (μ g/ml)	80.0	66.4	401.9	73.6	98.3	67.8	131.3 \pm 133.0
	Recovery (mg)	27.6	30.2	50.2	27.6	36.9	23.7	32.7 \pm 9.6
	Recovery rate (% of Dose)	5.5	6.0	10.0	5.5	7.4	4.7	6.5 \pm 2.0
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	103.5	105.3	96.4	106.8	105.1	95.2	102.0 \pm 4.9
4 6 hr	Urine volume (ml)	105	315	200	189	330	175	219 \pm 85.7
	Concentration (μ g/ml)	23.0	11.2	29.5	24.3	13.2	19.8	20.2 \pm 6.9
	Recovery (mg)	2.4	3.5	5.9	4.6	4.4	3.5	4.0 \pm 1.2
	Recovery rate (% of Dose)	0.5	0.7	1.2	0.9	0.9	0.7	0.8 \pm 0.2
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	104.0	106.0	97.6	107.7	105.9	95.9	102.9 \pm 4.9

IPM の体内での不活化および腎毒性を軽減している
とされている⁶⁾。

PAPM/BP はカルバペネム系抗生剤 PAPM と有機イオン輸送抑制剤である BP の重量比 1 : 1 の配合剤である。PAPM は IPM とほぼ同等の抗菌スペクトルおよび抗菌力を有している。一方、BP は CS と異なり、腎毒性の軽減作用のみを有し、DHP-I の阻害作用等の一般薬理作用を示さないとされている。

これらカルバペネム系抗生剤 2 剤の体内動態をクロソーパー法にて比較検討した。

血中濃度推移では、PAPM と BP は同様に投与後 30 分にピーク値を示したが、BP の C_{max} は PAPM の約 1/2 であり、 $T_{1/2\beta}$ も短く、体内からの消失は速やかであった。これは IPM と CS がほぼ同様な濃度推移を示すのと対照的な結果であった。PAPM と IPM の血中濃度推移の比較では $T_{1/2\beta}$ に差は認められなかったものの、 C_{max} は PAPM の方が IPM より高い値を示した。一方、betamipron と CS の比較では、 C_{max} 、AUC とも BP が CS より小さく、 $T_{1/2\beta}$ も短かった。

尿中排泄については未変化体の回収率において

Table 12. Urinary excretion of imipenem following 500mg/500mg imipenem/cilastatin 30minutes drip infusion (by bioassay)

	Urinary excretion	Case number						Mean \pm S.D.
		1	2	3	4	5	6	
0 2 hr	Urine volume (ml)	205	540	380	490	335	598	425 \pm 144.5
	Concentration (μ g/ml)	1130.0	428.0	588.0	665.0	848.0	472.0	688.5 \pm 263.1
	Recovery (mg)	231.7	231.1	223.4	325.9	284.1	282.3	263.1 \pm 40.9
	Recovery rate (% of Dose)	46.3	46.2	44.7	65.2	56.8	56.5	52.6 \pm 8.1
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	46.3	46.2	44.7	65.2	56.8	56.5	52.6 \pm 8.1
2 4 hr	Urine volume (ml)	85	105	250	205	538	480	277 \pm 197.1
	Concentration (μ g/ml)	472.5	554.4	226.5	250.5	106.5	116.4	287.8 \pm 185.7
	Recovery (mg)	40.2	58.2	56.6	51.4	57.3	55.9	53.3 \pm 6.9
	Recovery rate (% of Dose)	8.0	11.6	11.3	10.3	11.5	11.2	10.7 \pm 1.5
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	54.4	57.9	56.0	75.4	68.3	67.6	63.3 \pm 8.3
4 6 hr	Urine volume (ml)	120	135	410	395	270	125	243 \pm 137.2
	Concentration (μ g/ml)	82.0	93.6	31.2	17.9	58.4	101.5	64.1 \pm 34.3
	Recovery (mg)	9.8	12.6	12.8	7.1	15.8	12.7	11.8 \pm 2.9
	Recovery rate (% of Dose)	2.0	2.5	2.6	1.4	3.2	2.5	2.4 \pm 0.5
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	56.3	60.4	58.6	76.9	71.4	70.2	65.6 \pm 8.3

Table 13. Urinary excretion of cilastatin following 500mg/500mg imipenem/cilastatin 30minutes drip in fusion (by HPLC)

	Urinary excretion	Case number						Mean \pm S.D.
		1	2	3	4	5	6	
0 2 hr	Urine volume (ml)	205	540	380	490	335	598	425 \pm 144.5
	Concentration (μ g/ml)	1105.0	415.0	592.8	500.1	596.2	373.3	597.1 \pm 264.8
	Recovery (mg)	226.5	224.1	225.3	245.0	199.7	223.2	224.0 \pm 14.5
	Recovery rate (% of Dose)	45.3	44.8	45.1	49.0	39.9	44.6	44.8 \pm 2.9
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	45.3	44.8	45.1	49.0	39.9	44.6	44.8 \pm 2.9
2 4 hr	Urine volume (ml)	85	105	250	205	538	480	277 \pm 191.1
	Concentration (μ g/ml)	345.4	374.5	140.5	135.0	48.5	75.7	186.6 \pm 139.1
	Recovery (mg)	29.4	39.3	35.1	27.7	26.1	36.3	32.3 \pm 5.4
	Recovery rate (% of Dose)	5.9	7.9	7.0	5.5	5.2	7.3	6.5 \pm 1.0
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	51.2	52.7	52.1	54.5	45.2	51.9	51.3 \pm 3.2
4 6 hr	Urine volume (ml)	120	135	410	395	270	125	243 \pm 137.2
	Concentration (μ g/ml)	29.3	36.8	12.2	8.3	20.0	44.6	25.2 \pm 14.2
	Recovery (mg)	3.5	5.0	5.0	3.3	5.4	5.6	4.6 \pm 1.0
	Recovery rate (% of Dose)	0.7	1.0	1.0	0.7	1.1	1.1	0.9 \pm 0.2
	Cumulative recovery rate (% of Dose)	51.9	53.7	53.1	55.2	46.2	53.0	52.2 \pm 3.2

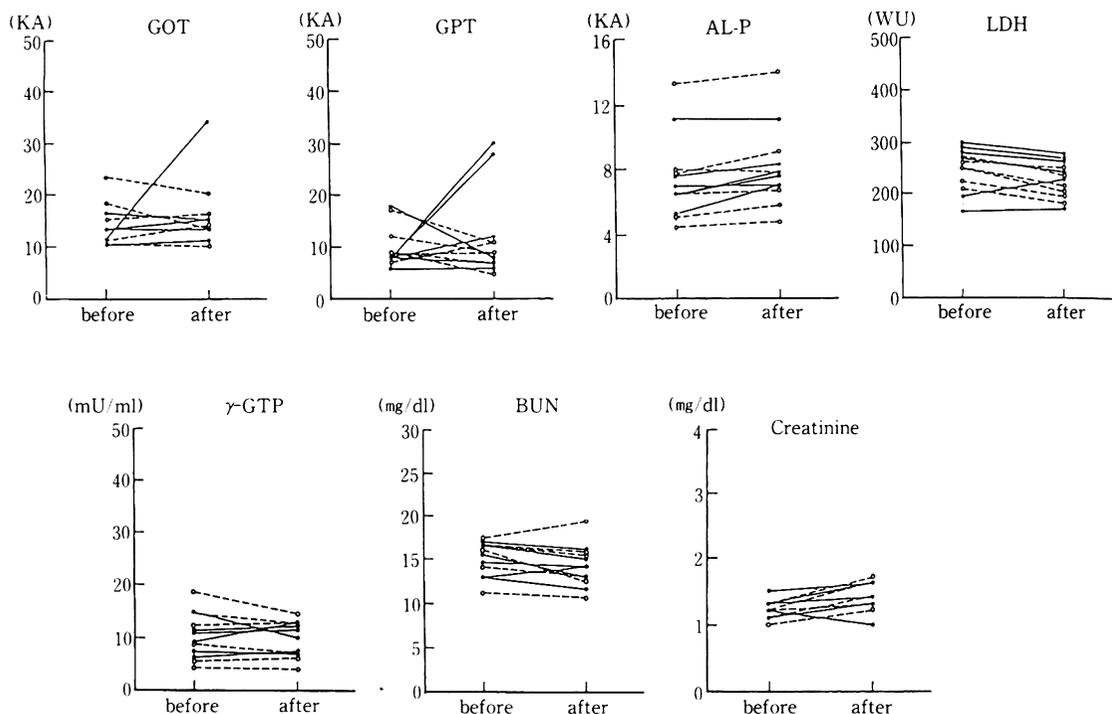


Fig. 5. Laboratory findings in 6 healthy volunteers

(●—● : panipenem/betamipron, ○---○ : imipenem/cilastatin)

PAPM と IPM に差が認められ、投与 6 時間後までの尿中回収率は PAPM が 37.3%、IPM が 65.6% であった。PAPM の尿中回収率が IPM に比べ低かった理由としては、両剤の配合剤の性質、すなわち BP が CS と異なり DHP-I の阻害作用を示さないことが影響しているものと考えられる。しかし、PAPM の未変化体の尿中濃度は尿路感染症の分離菌に対する抗菌力¹⁾からは十分な量であると考えられ、すでに、泌尿器科領域で行われた IPM/CS を対照薬とした用量検索試験においても、臨床的、細菌学的に IPM/CS と同等の効果が得られている¹⁾。一方、BP の尿中回収率は約 100% を示し、投与後 0~2 時間の比較的早い時期に投与量の大部分が排泄されていた。一方、CS の回収率は約 50% で、BP の半分であった。

PAPM は IPM より高い血中濃度推移を示し、IPM と同等の血中半減期をもって血中から消失し、尿中に排泄される。尿中の PAPM の代謝物については測定しなかったが、柴らの健康人における検討⁵⁾で約 60% が尿中に代謝物として回収されることから PAPM は BP と同様に腎排泄型の薬剤と考えられた。一方、IPM は DHP-I 阻害作用を有する CS との合剤でありなが

ら尿中に約 65% が回収されたに過ぎず、また PAPM と $T_{1/2\beta}$ に差がみられていないことから腎以外の排泄経路の存在が示唆された。有機イオン抑制剤においても PAPM と IPM 同様体内動態に差がみられ、BP の方が速やかに尿中に定量的に回収されたのに対し、CS は IPM 同様約 60% のみが回収されたに過ぎず、BP より長い体内貯留性あるいは腎以外の排泄経路の存在があるものと推察された。有機イオン抑制剤のカルバペネム腎毒性低減に対する役割はカルバペネムが投与終了直後の非常に高濃度に腎に移行した際に輸送系の阻害により取り込みを抑制し腎毒性を低減させることであり、この目的を達成させた後、すみやかに排泄されることが望ましく、BP はこのような条件を満たす優れた配合剤であると考えられる。

以上の PAPM/BP の体内動態の成績は健康成人男子に対する Phase I⁶⁾での結果とほぼ同等であり、IPM/CS の成績についても、これまでの報告^{7,8)}と同等であった。

以上、PAPM/BP の体内動態を IPM/CS と比較検討した。PAPM は優れた体内動態を示し、その強力な抗菌力から優れた臨床効果が期待できると考えられる。

また、BPについても、その体内動態からより安全性の高い配合剤であると考えられ、PAPM/BPは今後さらなる基礎的、臨床的検討に値する薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 上野一恵, 島田 馨: 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(1)。CS-976, 岐阜, 1990
- 2) Naganuma N, Hirouchi Y, Tokiwa H, Kawahara Y, Okada R and Kuwahara S: Protective effect of a N-acylamino acid (CS-443) on carbapenem nephrotoxicity. 30th. ICAAC(Abstract) p. 236, Atlanta, 1990
- 3) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門, 南山堂, 1983
- 4) Yamaoka K, Nakagawa T and Ueno T: Statistical moments in pharmacokinetics. J Pharmacokin Biopharm 6: 547~558, 1978
- 5) 柴 孝也, 他: Panipenem/betamipronに関する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-3): 362~371
- 6) Nakashima M, Uematsu T and Kanamaru M: Phase I study of CS-976 (CS-533/CS-443), a new injectable carbapenem antibiotic agent. 30th ICAAC (Abstract) p. 235, Atlanta, 1990
- 7) 高瀬善次郎, 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
- 8) 齋藤 玲, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する研究。Chemotherapy 33 (S-4): 379~391, 1985

PHARMACOKINETICS OF PANIPENEM/BETAMIPRON

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University

Nishi 5-chome, Kita 12-jo, Kika-ku, Sapporo 060, Japan

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) is a combination drug of panipenem (PAPM), a new carbapenem antibiotic, and betamipron (BP), an inhibitor of organic ion transport. The pharmacokinetic parameter of this drug was compared with that of imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS).

A cross-over study was carried out to compare blood concentrations and urinary excretion rates between these drugs using 6 healthy male adults, who were given one of the 2 drugs at 500mg/500 mg by intravenous drip infusion over a period of 30 minutes.

The blood concentration (C_{max}) of PAPM (45.6 μ g/ml) at the termination of drip infusion was found to be higher than that of imipenem (IPM) (34.5 μ g/ml), but there was no difference in blood half-life time ($T_{1/2\beta}$) in the elimination phase between the 2 drugs; namely, about 1 hour for both drugs. However, IPM showed a higher cumulative urinary recovery rate up to 6 hours after the administration (65.6%) in terms of intact compound than PAPM (37.3%).

There were marked differences in pharmacokinetics between BP and cilastatin (CS): namely, C_{max} values of BP and CS were respectively found to be 19.6 and 54.6 μ g/ml, and $T_{1/2\beta}$ values were respectively found to be 0.59 and 0.86 hour. Furthermore, cumulative urinary recovery rates up to 6 hours after the administration also differed between BP (100%) and CS (52.2%). In other words, the recovery rate of CS was only 1/2 that of BP.

In this study, side effects or abnormal laboratory findings thought to be related to the treatment with the drug were observed in none of the subjects.