

## Panipenem/betamipron の臨床第 I 相試験 ——第 1 報 単回投与試験——

中島光好・植松俊彦  
浜松医科大学薬理学教室\*

長沼英夫・久岡正史・川原幸則  
三共株式会社・第一生産技術研究所

金丸光隆  
新風会丸山病院

高萩英邦  
三共株式会社・分析代謝研究所

田島政三  
三共株式会社・医薬開発第二部

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) はカルバペネム系抗生物質 panipenem (PAPM) と有機アニオン輸送抑制剤 betamipron (BP) との配合剤である。PAPM/BP の薬物動態と耐受性を検討する目的で健康成人男子31名を対象とし、BP 250mg, 500mg, 1000mgおよび PAPM/BP125mg/125mg, 250mg/250mg, 500mg/500mg, 1000mg/1000mgについての単回投与試験を行った。BP を静注したときの最高血漿中濃度および血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は投与量に比例して増加した。尿中には投与後12時間までに投与された BP のほぼ全量が未変化体として回収された。PAPM/BP を1時間で点滴静注したとき PAPM の最高血漿中濃度および AUC は投与量に比例して増加した。PAPM/BP 500mg/500mg投与終了時の血漿濃度は PAPM として27.5 $\mu$ g/ml, BP として15.6 $\mu$ g/mlであった。PAPM および BP の消失半減期は投与量にかかわらず、それぞれ約70分と約40分であった。24時間までの尿中には、概ね PAPM として30%および  $\beta$ -ラクタム環が開裂した代謝物 R976-2として50%が回収された。

本試験において、BP および PAPM/BP に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

**Key words** : Panipenem, Panipenem/betamipron, 第 I 相試験, 体内動態, 耐受性

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社総合研究所において創製された注射用カルバペネム系抗生物質 panipenem (PAPM) と有機アニオン輸送抑制剤 betamipron (BP) との配合剤である。PAPM は *in vitro* および *in vivo* 抗菌力試験において、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する<sup>1)~4)</sup>。しかしながら、imipenem (IPM) と同様に、動物実験において軽度の腎障害がみられた<sup>5)6)</sup>。他方、BP にはこの腎障害を軽減する作用がみられたため、配合剤として PAPM/BP を開発した<sup>7)8)</sup>。本剤の動物における吸収・分布・代謝・排泄試験<sup>9)</sup>、安全性試験<sup>10)</sup>、一般薬理試験などの試験成績から、安全性の面で特に問題となるような所見は認められなかった。以上の前臨床試験成績より、ヒトにおいても本剤の有用性が期待されたこと

から健康人を対象とした臨床第 I 相試験を実施し、ヒトにおける耐受性と体内薬物動態などについて検討した。

### I. 材料と方法

#### 1. 対象

Table 1, 2に示すように対象は男子31名で年齢19~52歳、身長160.0~179.6cm, 体重54.4~76.2kgである。被験者は試験に先立ち、試験の目的、内容、治験薬の性質等につき十分な説明を受けた上で、書面により同意した志願者である。被験者はいずれも投薬前に問診、理学的検査、血液検査、血液生化学検査、尿検査、皮内反応テストを受け、治験担当医師により適格であることが確認された。試験期間は昭和62年8月~昭和63年7月であり、丸山病院倫理委員会の承認を

Table 1. Background of characteristics and allocation of 9 healthy male volunteers in a single-dose study on betamipron

Study no.	Dose betamipron	Diluent Volume	Injection	Volunteer no.	Initial	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)
I-1	250mg	saline 20ml	i. v. 5 min	1	I. K.	42	168.4	70.6
				2	S. N.	40	179.6	62.0
				3	A. S.	42	167.8	55.0
				Mean		41.3	171.9	62.5
				S.D.		1.2	6.6	7.8
I-2	500mg	saline 20ml	i. v. 5 min	4	Y. T.	50	166.2	56.5
				5	T. T.	42	168.5	68.6
				6	T. S.	39	162.2	74.7
				Mean		43.7	165.6	66.6
				S.D.		5.7	3.2	9.3
I-3	1000mg	saline 20ml	i. v. 5 min	7	H. Y.	52	172.8	63.8
				8	H. U.	40	177.0	57.2
				9	T. H.	40	177.0	65.0
				Mean		44.0	175.6	62.0
				S.D.		6.9	2.4	4.2

得て実施された。

## 2. 治験薬

使用した治験薬を Table 1, 2 に示した。

## 3. 投与量および投与方法

### 1) BP 単回投与試験

BP を 250mg, 500mg, 1000mg とし, 単回投与試験を実施した。注射用生理食塩液を用いて 20ml に調整し, それぞれ 3 名, 計 9 名の被験者に対し 5 分間静注した (Table 1)。

### 2) PAPM/BP 単回投与試験

PAPM/BP の 125mg/125mg, 250mg/250mg, 500mg/500mg および 1000mg/1000mg, 60 分単回投与試験を実施した。溶解後注射用生理食塩液にて 100ml に調整し, 計 17 名の被験者に対し, インフュージョンポンプ(テルモ®)にて点滴静注した。また, 5 名の被験者に対し 750mg/750mg を 30 分間で投与する試験を追加した (Table 2)。

### 4. 試験スケジュールおよび検査項目

Fig. 1~3 に BP および PAPM/BP の単回投与試験スケジュールを示した。また, Table 3 には試験・検査項目を示した。早朝, 空腹時に投与直前の検査を行い, 治験担当医師により本治験に適格と判定された被験者に投薬された。安全性の確認の検査は原則として投与後 22 時間および 1 週間目に行った。

### 5. 血液および尿検体の採取と薬剤濃度の測定

薬剤投与中および投与後に肘静脈より採血し, 速や

かに冷却下で遠心分離して血漿を得た。尿は尿量を計測後, 一部を採取した。血漿および尿検体は Fig. 1~3 に示す時間に採取し, 検体中の薬剤を安定化するために 1M 3-(N-morpholino)-propanesulfonic acid (MOPS, pH 7.0) 緩衝液を同量加え, 直ちに  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結し測定まで保存した。

PAPM の測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法<sup>11)</sup> および bioassay 法<sup>12)</sup> により行った。BP は HPLC 法を, また PAPM の主代謝物である R976-2 の測定はカラムスイッチング法による HPLC 法を用いて行った。なお, PAPM の HPLC 法と bioassay 法による測定値は良好な相関性を示したので, データのまとめは主として HPLC 法の値を使用した。Bioassay 法による PAPM の測定限界は  $0.02\mu\text{g/ml}$ , また HPLC 法による測定限界は, 血漿  $0.3\mu\text{g/ml}$ , 尿  $1.0\mu\text{g/ml}$ , BP の測定限界は, それぞれ  $0.2\mu\text{g/ml}$ ,  $0.5\mu\text{g/ml}$  である。

### 6. 薬物速度論的解析

薬物速度論的解析にあたって, BP と PAPM については two compartment open model を用いた。血漿中濃度の実測値を非線形最小 2 乗プログラム MULTI<sup>13)</sup> を用いて一連の薬物速度論パラメータを算出した。

## II. 成績

### 1. BP 単回投与試験 (Study no. I)

#### 1) BP の血漿中濃度および尿中排泄

250mg~1000mg の BP を静注投与した時の血漿中濃

Table 2. Background of characteristics and allocation of 22 healthy male volunteers in a single-dose study on panipenem/betamipron

Study no.	Dose panipenem/betamipron	Diluent Volume	Injection	Volunteer no.	Initial	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)
II-1	125mg/125mg	saline 100ml	d.i.v. 60min	10	T. Y.	34	169.2	70.0
				11	R. E.	40	163.0	59.5
				Mean		37.0	166.1	64.8
				S. D.		4.2	4.4	7.4
II-2	250mg/250mg	saline 100ml	d.i.v. 60min	12	K. S.	27	172.1	56.9
				13	K. T.	42	161.3	54.4
				14	H. K.	35	177.8	70.6
				15	O. O.	49	168.2	64.2
				16	F. S.	51	168.1	64.8
				Mean		40.8	169.5	62.2
S. D.		10.0	6.1	6.5				
II-3	500mg/500mg	saline 100ml	d.i.v. 60min	17	K. T.	28	166.7	61.8
				18	Y. T.	34	173.2	62.2
				19	S. A.	40	172.0	63.0
				20	K. K.	51	161.1	61.6
				21	Y. F.	44	172.6	65.2
				Mean		39.4	169.1	62.8
S. D.		8.9	5.2	1.5				
II-4	1000mg/1000mg	saline 100ml	d.i.v. 60min	22	S. S.	19	173.5	76.2
				23	K. T.	40	168.8	70.8
				24	M. O.	39	171.4	75.0
				25	M. N.	40	164.6	56.6
				26	T. I.	40	172.2	66.2
				Mean		37.2	170.1	69.0
S. D.		10.8	3.5	7.9				
III	750mg/750mg	saline 100ml	d.i.v. 30min	27	H. N.	32	169.2	61.0
				28	T. K.	28	168.6	58.8
				29	K. T.	39	172.3	65.1
				30	T. O.	30	160.0	55.4
				31	Y. I.	40	173.1	68.4
				Mean		33.8	168.6	61.7
S. D.		5.4	5.2	5.1				

度を Table 4 に、平均血漿中濃度推移を Fig. 4 に示した。投与後30~60分までは極めて速やかに減衰し、以後ゆるやかな消失となる典型的な two compartment model に従う体内動態を示した。250mg, 500mg および 1000mg を静注60分後の平均血漿中濃度は、それぞれ 1.87, 3.30, 10.20 $\mu$ g/ml であり、投与量に伴って比例的に増加した。このときの薬物速度論パラメーターを Table 5 に示した。消失半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) はいずれも約 40分であり、その他の速度定数、クリアランスなどのパラメーターも投与量によって有意な違いは認められな

かった。各試験ごとの BP の尿中濃度および累積尿中排泄率を Table 6 に示した。BP は投与後極めて速やかに、かつ定量的に尿中に排泄され、いずれの投与量とも 2 時間までに約 90% が排泄された。

## 2. PAPM/BP60分点滴投与試験 (Study no. II)

### 1) PAPM の血漿中濃度および尿中排泄

125mg/125mg~1000mg/1000mg の PAPM/BP を生理食塩水に溶解し、60分間点滴静注した時の血漿中濃度を Table 7 に、平均血漿中濃度推移を Fig. 5 に示した。点滴終了後の平均血漿中濃度は、125mg/125mg では

Item	Time after administration													
	0	5min	7min	15min	30min	1hr	2	3	4	6	8	12	24	
Drug administration		→												
Symptoms	○					○	○	○	○		○	○	○	
Percussion	○												○	
Blood pressure	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Pulse rate	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Body temperature	○					○	○	○	○		○	○	○	
Respiratory rate	○					○	○	○			○		○	
ECG	○												○	
CCr	○												○	
Coombs' test	○												○	
Skin test														
Hematology	○												○	
Blood chemistry	○												○	
Urinalysis	○												○	
Blood concentration	○		○	○	○	○	○	○	○	○				
Urinary concentration	○						○		○	○	○	○	○	

Fig. 1. Schedule of single-dose study on betamipron (Study no. I)

Item	Time after administration (h)															
	0	0.25	0.5	1	1.25	1.5	2	3	4	5	6	7	8	12	24	
Drug administration				→												
Symptoms	○			○			○	○	○				○	○	○	
Percussion	○														○	
Blood pressure	○		○	○			○	○	○		○		○	○	○	
Pulse rate	○		○	○			○	○	○		○		○	○	○	
Body temperature	○			○			○	○	○				○	○	○	
Respiratory rate	○			○			○	○							○	
ECG	○														○	
CCr	○														○	
Coombs' test	○														○	
Skin test	○															
Hematology	○														○	
Blood chemistry	○														○	
Urinalysis	○														○	
Blood concentration	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○				
Urinary concentration	○						○		○		○		○	○	○	

Fig. 2. Schedule of single-dose study on panipenem/betamipron (Study no. II)

Item	Time after administration (h)														
	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	12	24
Drug administration			→												
Symptoms	○		○				○	○	○				○	○	○
Percussion	○														○
Blood pressure	○	○	○		○		○	○	○		○		○	○	○
Pulse rate	○	○	○		○		○	○	○		○		○	○	○
Body temperature	○		○		○		○	○	○				○	○	○
Respiratory rate	○		○		○		○	○							○
ECG	○														○
CCr	○														○
Coombs' test	○														○
Skin test	○														
Hematology	○														○
Blood chemistry	○														○
Urinalysis	○														○
Blood concentration	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○			
Urinary concentration	○						○		○		○		○	○	○

Fig. 3. Schedule of single-dose study on panipenem/betamipron (Study no. III)

Table 3. Clinical laboratory tests

Items	
1) Signs and symptoms	
2) Physical examination	: blood pressure, pulse rate, body temperature, respiratory rate, ECG
3) Laboratory tests	
a) Hematology	: RBC, hemoglobin, hematocrit, WBC and differential counts, platelets, reticulocytes, MCV, MCH, MCHC, PT, APTT, fibrinogen
b) Blood chemistry	: GOT, GPT, AL-P, LDH, LAP, $\gamma$ -GTP, CK, amylase, T-protein, albumin, A/G, BUN, creatinine, UA, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, glucose, T-chol, triglyceride, T-bil, D-bil, CRP, Coombs' test
c) Urinalysis	: pH, protein, glucose, urobilinogen, blood, ketones, specific gravity, sediment
d) Others	: NAG, $\beta$ 2-microglobulin, creatinine clearance, skin test

Table 4. Plasma concentration of betamipron after an intravenous injection of betamipron in healthy volunteers (Study no. 1)

Dose (mg)	Volunteer no.	Plasma concentration of betamipron ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		0.12h*	0.25	0.50	1.00	2.00	3.00	4.00	6.00
250	1. I. K.	26.48	9.34	4.78	2.00	0.56	0.52	0.10	0.00
	2. S. N.	20.74	9.96	4.44	1.70	0.56	0.20	0.00	0.00
	3. A. S.	24.96	11.98	4.58	1.92	0.50	0.38	0.00	0.00
	mean $\pm$ SD	24.06 2.97	10.43 1.38	4.60 0.17	1.87 0.16	0.54 0.03	0.37 0.16	0.03 0.06	0.00 0.00
500	4. Y. T.	47.58	21.28	6.96	3.62	1.06	0.48	0.20	0.00
	5. T. T.	38.90	13.46	5.62	2.54	0.82	0.28	0.12	0.00
	6. T. S.	33.22	16.44	8.20	3.74	1.20	0.42	0.20	0.00
	mean $\pm$ SD	39.90 7.23	17.06 3.95	6.93 1.29	3.30 0.66	1.03 0.19	0.39 0.10	0.17 0.05	0.00 0.00
1000	7. H. Y.	99.34	38.84	16.56	5.78	2.70	1.08	0.38	0.00
	8. H. U.	103.40	49.72	28.34	15.40	5.84	2.34	1.10	0.18
	9. T. H.	90.08	47.86	22.36	9.42	3.78	1.50	0.56	0.10
	mean $\pm$ SD	97.61 6.83	45.47 5.82	22.42 5.89	10.20 4.86	4.11 1.60	1.64 0.64	0.68 0.37	0.09 0.09

\* Time after administration

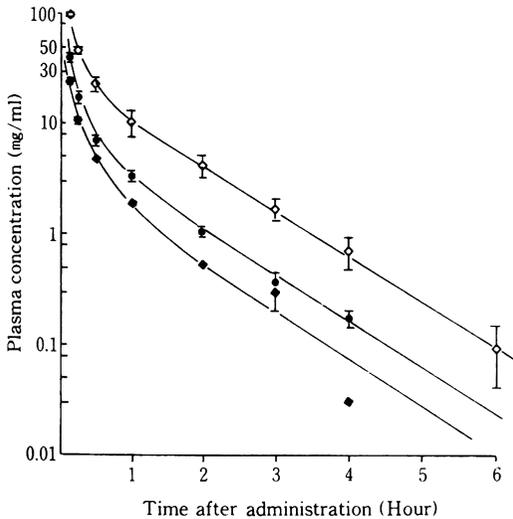


Fig. 4. Plasma concentration after an intravenous injection of 250mg (—●—), 500mg (—●—) and 1000mg (—◇—) betamipron in healthy volunteers. (Mean  $\pm$  S.D. of 3 subjects)

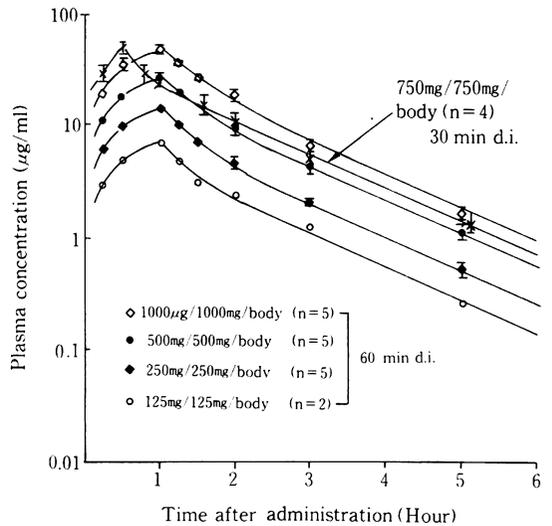


Fig. 5. Plasma concentration of panipenem during and after administration of panipenem/betamipron in healthy volunteers (Mean  $\pm$  S.D.)

Table 5. Pharmacokinetic parameters of betamipron after an intravenous injection of betamipron in healthy volunteers (Study no. I)

Dose (mg)	Volunteer no.	K <sub>12</sub> (/hr)	K <sub>21</sub> (/hr)	K <sub>el</sub> (/hr)	V <sub>c</sub> (l/body)	V <sub>d</sub> (l/body)	t <sub>1/2α</sub> (hr)	t <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC (μg·hr/ml)	Urinary Excr. (%)	Clearance (ml/min/kg)			Clearance Ratio (betamipron/Creat.)
											Plasma	Renal	Creat.	
250	1. I. K.	2.755	1.755	4.286	6.36	28.27	0.09	0.73	10.29	97.6	9.93	9.69	3.36	2.89
	2. S. N.	1.888	1.858	3.571	8.43	28.39	0.11	0.65	8.83	97.3	13.17	12.81	3.42	3.75
	3. A. S.	0.962	0.653	2.963	8.85	55.70	0.17	1.47	10.44	97.6	12.55	12.25	3.75	3.26
	mean ±SD	1.868 0.897	1.422 0.668	3.607 0.662	7.88 1.33	37.45 15.80	0.12 0.04	0.95 0.45	9.85 0.89	97.5 0.2	11.88 1.72	11.58 1.66	3.51 0.21	3.30 0.43
500	4. Y. T.	2.417	1.552	4.501	6.38	31.03	0.09	0.75	18.73	96.8	13.62	13.19	3.22	4.10
	5. T. T.	3.340	1.879	5.272	7.26	36.49	0.07	0.66	14.01	94.0	15.00	14.10	3.26	4.33
	6. T. S.	1.939	1.903	3.026	11.11	34.40	0.12	0.71	15.89	93.3	12.14	11.33	2.45	4.62
	mean ±SD	2.565 0.712	1.778 0.196	4.266 1.141	8.25 2.52	33.97 2.75	0.09 0.03	0.71 0.05	16.21 2.38	94.7 1.9	13.59 1.43	12.87 1.41	2.98 0.46	4.35 0.26
1000	7. H. Y.	2.344	2.461	2.903	6.32	20.71	0.09	0.78	37.47	105.3	12.06	12.70	3.46	3.67
	8. H. U.	3.585	1.879	5.272	7.26	36.49	0.07	0.66	57.77	95.6	8.73	8.34	3.09	2.70
	9. T. H.	1.948	1.754	3.007	7.92	26.20	0.12	0.76	44.54	102.8	9.96	10.24	3.00	3.41
	mean ±SD	2.626 0.854	2.031 0.377	3.727 1.339	7.17 0.80	27.80 8.01	0.09 0.03	0.73 0.06	46.59 10.30	101.2 5.0	10.25 1.68	10.43 2.19	3.18 0.24	3.26 0.50

Table 6. Urinary concentration and cumulative urinary excretion of betamipron after an intravenous injection of betamipron in healthy volunteers (Study no. I)

Dose (mg)	Volunteer no.	Urinary concentration of betamipron (μg/ml)						Cumulative urinary excretion of betamipron (% of dose)					
		0~2h*	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~2h	0~4	0~6	0~8	0~12	0~24
250	1. I. K.	1826	177	36.6	3.6	0.0	0.0	91.3	96.6	97.4	97.6	97.6	97.6
	2. S. N.	1316	147	26.4	7.3	2.2	0.0	84.2	95.6	96.8	97.1	97.3	97.3
	3. A. S.	1712	168	36.9	4.4	0.0	0.0	89.0	96.4	97.4	97.6	97.6	97.6
	mean ±SD	1618 268	164 15	33.3 6.0	5.1 1.9	0.7 1.3	0.0 0.0	88.2 3.6	96.2 0.5	97.2 0.3	97.4 0.3	97.5 0.2	97.5 0.2
500	4. Y. T.	4476	458	86.8	10.5	0.0	0.0	89.5	95.8	96.6	96.8	96.8	96.8
	5. T. T.	2713	157	34.7	12.0	2.7	0.0	86.8	92.9	93.7	93.9	94.0	94.0
	6. T. S.	2016	187	50.8	9.4	0.0	0.0	84.7	92.0	93.1	93.3	93.3	93.3
	mean ±SD	3068 1268	267 166	57.4 26.7	10.6 1.3	0.9 1.6	0.0 0.0	87.0 2.4	93.6 2.0	94.5 1.9	94.7 1.9	94.7 1.9	94.7 1.9
1000	7. H. Y.	3463	571	149.0	29.1	0.0	0.0	88.3	102.9	104.9	105.3	105.3	105.3
	8. H. U.	9453	1251	265.0	31.5	3.1	0.0	85.1	93.1	94.8	95.1	95.6	95.6
	9. T. H.	6316	337	132.0	30.5	2.8	0.0	94.7	101.3	102.4	102.7	102.8	102.8
	mean ±SD	6411 2996	720 475	182.0 72.4	30.4 1.2	2.0 1.7	0.0 0.0	89.4 4.9	99.1 5.3	100.7 5.3	101.0 5.3	101.2 5.0	101.2 5.0

\* Time after administration

6.80 $\mu$ g/ml, 250mg/250mgでは14.26 $\mu$ g/ml, 500mg/500mgでは27.51 $\mu$ g/ml, さらに1000mg/1000mgでは49.27 $\mu$ g/mlであった。以後徐々に低下し、投与5時間目では0.3~1.6 $\mu$ g/mlとなった。このときの薬物速度論パラメータをTable 8に示した。消失半減期はいずれも約70分であり、AUCは投与量に比例して増加した。PAPMの腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの約1/2~1/3であった。各試験ごとのPAPMの尿中濃度および累積尿中排泄率をTable 9に示した。PAPM/BP点滴開始後0~2時間における平均尿中

濃度は、PAPMとして185~938 $\mu$ g/mlであった。24時間までの尿中に約30%が回収された。主代謝物R976-2の血漿中濃度ならびに尿中濃度と累積回収率は、それぞれTable 10およびTable 11に示した。血漿中濃度はPAPMと同様かやや遅れて推移し、1000mg/1000mg投与時の最高濃度は7.2 $\mu$ g/mlであり、24時間までの累積尿中回収率は、125mg/125mg群を除き概ね50%であった。

## 2) BPの血漿中濃度および尿中排泄

125mg/125mg~1000mg/1000mgのPAPM/BPを点滴

Table 7. Plasma concentration of panipenem after an intravenous drip infusion of panipenem/betamipron in healthy volunteers (Study no. II and III)

Study no.	Dose (mg)	Volunteer no.	Plasma concentration of panipenem ( $\mu$ g/ml)									
			0.25*	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50	2.00	3.00	5.00	7.00
II	125/ 125	10. T. Y.	2.54	4.28	—	6.40	4.42	3.10	2.60	1.60	0.50	0.00
		11. R. E.	3.32	5.34	—	7.20	4.80	2.78	1.92	0.82	0.00	0.00
		mean $\pm$ SD	2.93 —	4.81 —	— —	6.80 —	4.61 —	2.94 —	2.26 —	1.21 —	0.25 —	0.00 —
	250/ 250	12. K. S.	5.17	8.45	—	14.04	9.97	7.39	4.54	2.01	0.54	0.00
		13. K. T.	7.71	11.24	—	15.83	11.07	9.00	6.04	2.61	0.62	0.14
		14. H. K.	4.63	8.18	—	12.04	9.00	6.18	3.61	1.62	0.64	0.00
		15. O. O.	5.89	9.51	—	13.99	8.81	5.74	3.81	1.65	0.33	0.00
		16. F. S.	6.35	10.53	—	15.42	9.31	6.86	4.54	2.00	0.31	0.00
		mean $\pm$ SD	5.95 1.18	9.58 1.31	— —	14.26 1.49	9.63 0.92	7.03 1.27	4.51 0.95	1.98 0.40	0.49 0.16	0.03 0.06
	500/ 500	17. K. T.	11.78	21.49	—	31.82	20.89	16.72	10.48	4.82	1.35	0.00
		18. Y. T.	10.14	17.61	—	27.51	19.95	16.08	9.28	4.49	1.49	0.00
		19. S. A.	10.66	16.82	—	25.96	17.31	12.43	6.68	2.56	0.60	0.00
		20. K. K.	10.40	18.58	—	27.41	21.85	15.09	9.24	4.62	1.20	0.46
		21. Y. F.	10.35	17.50	—	24.87	16.46	11.69	6.33	2.88	0.65	0.00
		mean $\pm$ SD	10.67 0.65	18.40 1.84	— —	27.51 2.64	19.29 2.32	14.40 2.23	8.40 1.81	3.87 1.07	1.06 0.41	0.09 0.21
	1000/ 1000	22. S. S.	19.39	33.65	—	48.66	33.40	28.01	15.76	6.53	1.89	0.54
		23. K. T.	16.51	26.75	—	38.35	40.56	28.93	16.95	7.98	1.55	0.63
		24. M. O.	19.17	35.36	—	42.28	31.02	21.05	10.36	4.46	0.86	0.00
		25. M. N.	20.70	52.81	—	67.07	39.62	27.45	22.94	7.71	1.81	1.35
		26. T. I.	18.17	34.47	—	49.99	40.36	27.45	23.23	5.16	1.70	0.47
mean $\pm$ SD		18.79 1.56	36.61 9.68	— —	49.27 11.02	36.99 4.46	26.58 3.15	17.85 5.39	6.37 1.54	1.56 0.41	0.60 0.49	
III	750/ 750	27. H. N.	26.81	49.43	29.18	23.19	—	12.99	8.00	4.22	1.01	0.33
		28. T. K.	37.78	57.34	32.45	23.94	—	14.54	9.09	4.77	1.30	0.36
		30. T. O.	28.47	56.34	36.99	29.39	—	20.64	14.09	6.05	1.76	0.53
		31. Y. I.	24.80	42.46	31.32	21.53	—	12.99	8.74	4.20	1.09	0.41
		mean $\pm$ SD	29.47 5.74	51.39 6.92	32.49 3.30	24.51 3.40	— —	15.29 3.64	9.98 2.78	4.81 0.87	1.29 0.34	0.41 0.09

\* Time after administration

Table 8. Pharmacokinetic parameters of panipenem after an intravenous drip infusion of panipenem/betamipron in healthy volunteers (Study no. II and III)

Study no.	Dose (mg)	Volunteer no.	K1/2 (hr)	K21 (/hr)	Kel (/hr)	Vc (l/body)	Vd (l/body)	t <sub>1/2</sub> α (hr)	t <sub>1/2</sub> β (hr)	AUC (μg·hr/ml)	Urinary Excr. (%)	Clearance Plasma (ml/min/kg)	Clearance Renal (ml/min/kg)	Creat. Creat.	Clearance Ratio (panipenem/ Creat.)
II	125/ 125	10. T. Y.	2.132	2.166	1.218	8.35	19.22	0.14	1.31	12.70	36.5	4.05	1.48	2.79	0.53
		11. R. E.	1.141	1.546	1.777	6.64	15.99	0.19	0.94	10.74	24.2	5.64	1.36	3.89	0.35
		mean ±SD	1.637	1.856	1.498	7.50	17.61	0.17	1.13	11.72	30.4	4.85	1.42	3.34	0.44
	250	12. K. S.	0.324	1.029	1.088	10.34	18.37	0.38	1.13	22.83	22.5	5.55	1.25	3.29	0.38
		13. K. T.	3.999	3.460	1.862	4.86	12.03	0.08	0.92	28.23	38.4	4.69	1.80	3.03	0.59
		14. H. K.	0.373	0.519	1.102	11.08	35.16	0.42	1.99	20.93	33.6	4.88	1.64	3.75	0.44
		15. O. O.	1.192	1.903	1.654	7.54	15.66	0.18	0.87	20.72	30.7	5.42	1.66	4.08	0.41
		16. F. S.	2.261	3.126	1.777	6.30	12.66	0.11	0.78	23.28	30.0	4.78	1.43	2.88	0.50
		mean ±SD	1.630	2.007	1.497	8.02	18.78	0.23	1.14	23.20	31.0	5.06	1.56	3.41	0.46
	500/ 500	17. K. T.	0.564	1.309	1.161	8.38	15.38	0.29	1.10	53.00	17.20	4.40	0.76	3.10	0.24
		18. Y. T.	0.328	0.765	1.002	10.47	22.20	0.43	1.47	48.82	23.60	4.75	1.12	3.20	0.35
		19. S. A.	0.330	0.982	1.374	9.79	20.10	0.34	1.04	38.04	34.00	6.01	2.04	3.79	0.54
		20. K. K.	0.268	0.764	1.034	10.25	20.92	0.44	1.37	48.60	30.40	4.82	1.47	2.79	0.52
		21. Y. F.	0.609	1.301	1.467	9.29	18.99	0.26	0.97	37.60	37.50	5.88	2.21	3.54	0.62
		mean ±SD	0.420	1.024	1.208	9.64	19.52	0.35	1.19	45.21	28.54	5.17	1.52	3.28	0.45
	1000/ 1000	22. S. S.	0.362	0.993	1.169	10.80	20.88	0.36	1.15	81.40	24.00	4.65	1.11	2.99	0.37
23. K. T.		10.461	6.472	2.035	6.75	19.03	0.04	0.96	77.08	35.60	5.28	1.88	2.99	0.63	
24. M. O.		0.519	1.297	1.571	9.89	19.86	0.27	0.89	65.98	24.80	5.83	1.45	3.47	0.42	
25. M. N.		0.357	0.578	1.116	8.96	25.78	0.42	1.79	112.99	25.70	4.51	1.16	2.84	0.41	
26. T. I.		0.154	0.633	1.124	11.07	24.57	0.49	1.37	86.56	31.20	5.03	1.57	2.98	0.53	
mean ±SD		2.371	1.995	1.403	9.49	22.02	0.32	1.23	84.80	28.26	5.06	1.43	3.05	0.47	
III	750/ 750	27. H. N.	-	-	-	11.23	-	-	1.11	56.75	15.60	3.61	0.56	-	-
		28. T. K.	-	-	-	7.41	-	-	1.06	65.62	23.20	3.24	0.75	-	-
		30. T. O.	-	-	-	11.49	-	-	1.18	76.39	22.40	2.95	0.66	-	-
		31. Y. I.	-	-	-	13.15	-	-	1.28	55.42	32.90	3.30	1.08	-	-
		mean ±SD	-	-	-	10.82	-	-	1.16	63.55	23.53	3.28	0.76	-	-
					2.43			0.10	9.69	7.12	0.27	0.23			

Table 9. Urinary concentration and cumulative urinary excretion of panipenem after an intravenous drip infusion of panipenem/betamipron in healthy volunteers (Study no. II and III)

Study no.	Dose (mg)	Volunteer no.	Urinary concentration of panipenem ( $\mu\text{g/ml}$ )						Cumulative urinary excretion of panipenem (% of dose)					
			0~2h*	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~2h	0~4	0~6	0~8	0~12	0~24
II	125/ 125	10. T. Y.	333	93	35.0	7.5	0.4	0.0	26.9	34.2	35.8	36.4	36.5	36.5
		11. R. E.	36	27	10.6	7.6	0.0	0.0	18.2	23.0	23.6	24.2	24.2	24.2
		mean $\pm$ SD	185 —	60 —	22.8 —	7.6 —	0.2 —	0.0 —	22.6 —	28.6 —	29.7 —	30.3 —	30.4 —	30.4 —
	250/ 250	12. K. S.	249	84	22.3	9.7	0.0	0.0	16.7	21.8	22.2	22.5	22.5	22.5
		13. K. T.	246	146	75.0	21.3	3.3	0.0	28.6	35.5	37.5	38.1	38.4	38.4
		14. H. K.	376	75	23.8	7.6	0.5	0.0	26.3	31.9	33.2	33.5	33.6	33.6
		15. O. O.	504	200	45.3	11.1	0.6	0.0	22.2	29.4	30.4	30.7	30.7	30.7
		16. F. S.	431	164	18.5	3.2	0.5	0.0	21.7	28.3	29.6	29.9	30.0	30.0
		mean $\pm$ SD	361 113	134 53	37.0 23.7	10.6 6.7	1.0 1.3	0.0 0.0	23.1 4.6	29.4 5.1	30.6 5.6	30.9 5.7	31.0 5.8	31.0 5.8
	500/ 500	17. K. T.	793	278	75.3	18.3	0.6	0.0	12.7	15.9	16.8	17.1	17.2	17.2
		18. Y. T.	556	323	103.3	21.2	5.3	0.0	15.6	21.1	22.7	23.2	23.6	23.6
		19. S. A.	492	130	40.4	5.3	0.5	0.0	27.5	32.8	33.8	34.0	34.0	34.0
		20. K. K.	669	286	94.4	26.2	3.1	0.0	24.7	29.0	30.0	30.3	30.4	30.4
		21. Y. F.	575	198	84.3	13.7	1.6	0.0	28.7	35.8	37.1	37.4	37.5	37.5
		mean $\pm$ SD	617 117	243 78	79.5 24.3	16.9 7.9	2.2 2.0	0.0 0.0	21.8 7.2	26.9 8.3	28.1 8.3	28.4 8.2	28.5 8.2	28.5 8.2
	1000/ 1000	23. S. S.	1230	405	86.0	31.4	3.5	0.0	18.5	23.1	23.6	23.9	24.0	24.0
		24. K. T.	826	360	215.0	53.6	7.8	0.0	25.6	33.2	34.9	35.4	35.6	35.6
		25. M. O.	1107	466	77.0	21.1	1.9	0.0	19.9	23.9	24.6	24.8	24.8	24.8
26. M. N.		776	330	145.0	52.6	6.4	0.0	19.4	24.4	25.2	25.6	25.7	25.7	
27. T. I.		752	361	134.0	31.5	6.1	0.0	21.8	28.3	29.7	31.1	31.2	31.2	
mean $\pm$ SD		938 216	384 53	131.4 55.2	38.0 14.4	5.1 2.4	0.0 0.0	21.0 2.8	26.6 4.2	27.6 4.7	28.2 4.9	28.3 5.0	28.3 5.0	
III	750/ 750	27. H. N.	922	300	69.8	19.1	3.0	0.2	11.8	14.6	15.3	15.5	15.6	15.6
		28. T. K.	1425	417	147.2	17.7	2.2	0.2	17.7	21.5	22.7	23.1	23.2	23.2
		30. T. O.	1096	452	139.9	30.5	5.1	0.1	18.0	21.1	22.1	22.3	22.4	22.4
		31. Y. I.	693	108	87.0	22.2	4.7	0.2	26.8	31.1	32.4	32.7	32.8	32.8
	mean $\pm$ SD	1034 309	319 155	111.0 38.4	22.4 5.7	3.8 1.4	0.2 0.1	18.6 6.2	22.1 6.8	23.1 7.0	23.4 7.1	23.5 7.1	23.5 7.1	

\* Time after administration

Table 10. Plasma concentration of R976-2 during and after an intravenous drip infusion of panipenem/betamipron in healthy volunteer (Study no. II)

Dose (mg)	Volunteer no.	Plasma concentration of R976-2 ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		0.25h*	0.50	1.00	1.25	1.50	2.00	3.00	5.00	7.00
500/ 500	17. K. T.	0.6	5.0	8.2	4.9	3.9	3.5	2.6	0.5	0.0
	18. Y. T.	1.2	3.9	5.6	6.6	3.2	4.3	3.3	2.3	0.0
	19. S. A.	1.3	3.8	2.8	4.3	1.7	1.7	0.0	0.0	0.0
	20. K. K.	1.3	4.9	8.9	7.2	8.1	5.7	2.0	0.8	0.0
	21. Y. F.	0.0	3.8	6.4	4.6	4.4	2.9	0.5	0.0	0.0
	mean $\pm$ SD		0.9 0.6	4.3 0.6	6.4 2.4	5.5 1.3	4.3 2.4	3.6 1.5	1.7 1.4	0.7 0.9
1000/ 1000	22. S. S.	1.4	4.3	7.1	6.3	5.4	4.0	2.4	1.4	0.0
	23. K. T.	1.3	2.7	6.4	6.1	6.1	4.2	2.8	2.5	0.0
	24. M. O.	0.0	3.3	5.5	4.7	3.4	3.8	2.4	0.0	0.0
	25. M. N.	1.2	5.9	10.4	9.3	9.7	7.8	4.6	1.7	0.0
	26. T. I.	1.0	4.6	6.6	5.2	6.2	5.9	3.3	0.0	0.0
	mean $\pm$ SD		1.0 0.6	4.2 1.2	7.2 1.9	6.3 1.8	6.2 2.3	5.1 1.7	3.1 0.9	1.1 1.1

\* Time after administration

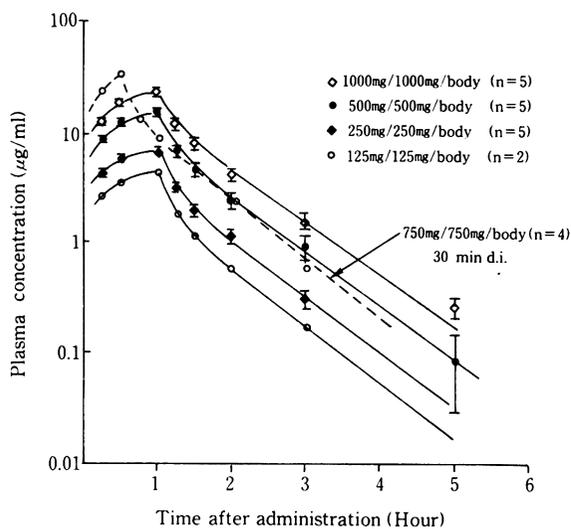
Fig. 6. Plasma concentration of betamipron during and after administration of panipenem/betamipron in healthy volunteers (Mean  $\pm$  S.D.)

Table 11. Urinary concentration and cumulative urinary excretion of R976-2 after an intravenous drip infusion of panipenem/betamipron in healthy volunteers (Study no. II and III)

Dose (mg)	Volunteer no.	Urinary concentration of R976-2 ( $\mu\text{g/ml}$ )						Cumulative urinary excretion of R976-2(% of dose)					
		0~2h*	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~2h*	0~4	0~6	0~8	0~12	0~24
125/ 125	10. T. Y.	452	203	121	28.6	2.2	0.0	36.5	52.4	57.8	60.0	60.8	60.8
	11. R. E.	116	92	136	21.9	4.5	0.0	59.5	76.0	83.6	85.3	86.0	86.0
	mean $\pm$ SD	284 —	148 —	129 —	25.3 —	3.4 —	0.0 —	48.0 —	64.2 —	70.7 —	72.7 —	73.4 —	73.4 —
250/ 250	12. K. S.	497	280	142	84.6	0.0	0.0	33.4	50.4	52.9	55.1	55.1	55.1
	13. K. T.	216	248	200	70.0	0.0	0.0	25.0	36.8	42.0	44.1	44.1	44.1
	14. H. K.	527	191	84	48.2	0.0	0.0	36.9	51.0	55.7	57.9	57.9	57.9
	15. O. O.	773	397	232	72.0	20.0	0.0	34.0	48.3	53.6	55.5	56.9	56.9
	16. F. S.	675	343	71	26.7	0.0	0.0	34.0	47.7	52.7	55.1	55.1	55.1
	mean $\pm$ SD	538 212	292 80	146 70	60.3 22.9	4.0 8.9	0.0 0.0	32.7 4.5	46.8 5.8	51.4 5.4	53.5 5.4	53.8 5.6	53.8 5.6
500/ 500	17. K. T.	2650	825	460	118.4	0.0	0.0	42.4	51.8	57.5	59.3	59.3	59.3
	18. Y. T.	704	552	146	93.5	0.0	0.0	19.7	29.2	31.5	33.8	33.8	33.8
	19. S. A.	486	244	164	50.0	0.0	0.0	27.2	37.2	41.4	42.9	42.9	42.9
	20. K. K.	922	704	548	174.6	64.2	0.0	34.1	44.8	50.5	52.7	54.6	54.6
	21. Y. F.	728	339	307	59.8	0.0	0.0	36.4	48.6	53.2	54.3	54.3	54.3
	mean $\pm$ SD	1098 881	533 243	325 178	99.3 50.1	12.8 28.7	0.0 0.0	32.0 8.8	42.3 9.1	46.8 10.4	48.6 10.2	49.0 10.4	49.0 10.4
1000/ 1000	22. S. S.	2173	681	411	175.0	78.3	0.0	32.6	40.3	42.6	44.0	45.8	45.8
	23. K. T.	684	512	787	277.0	91.7	0.0	21.2	32.0	38.3	41.1	43.3	43.3
	24. M. O.	1900	1558	372	181.0	0.0	0.0	34.2	47.6	50.8	52.7	52.7	52.7
	25. M. N.	1240	816	965	294.0	87.0	0.0	31.0	43.4	48.9	50.9	52.9	52.9
	26. T. I.	507	444	365	125.0	187.1	0.0	14.7	22.7	26.5	28.0	30.9	30.9
	mean $\pm$ SD	1301 730	802 447	580 278	210.4 72.2	88.8 66.5	0.0 0.0	26.7 8.4	37.2 9.9	41.4 9.7	43.3 9.8	45.1 9.0	45.1 9.0

\* Time after administration

静注した時の血漿中濃度を Table 12に、平均血漿中濃度推移を Fig. 6に示した。点滴終了時の平均血漿中濃度は、125mg/125mgでは4.47 $\mu\text{g/ml}$ 、250mg/250mgでは7.25 $\mu\text{g/ml}$ 、500mg/500mgでは15.59 $\mu\text{g/ml}$ 、さらに1000mg/1000mgでは23.68 $\mu\text{g/ml}$ であり、投与量の増加に伴って比例的に増加した。このときの薬物速度論パラメータを Table 13に示した。BP 単独投与と同様に、消失半減期はいずれも約40分であり、その他の速度定数、クリアランスなどのパラメータも投与量による有意な違いは認められなかった。各試験ごとのBPの尿中濃度および累積尿中排泄率を Table 14に示した。BPは投与後極めて速やかに、かつ定量的に尿中に排泄され、いずれの投与量においても24時間までにほぼ全量が排泄された。

### 3. PAPM/BP30分点滴投与試験 (Study no. III)

Table 2に示す被験者5名に対して、750mg/750mgのPAPM/BPを30分点滴静注した。被験者No. 29については、治験薬が一部血管外にもれたため薬物動態の集計からは除外した。PAPMの血漿中濃度を Table 7に、尿中排泄を Table 9に示した。PAPMの4例の平均血漿中濃度は投与終了時に最高濃度51.39 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1000mg/1000mg、60分点滴投与時の値よりやや高い値を示した。累積尿中排泄率は0~12時間で23.5%であった。BPの血漿中濃度は Table 12に示したように投与終了時に35.05 $\mu\text{g/ml}$ と最高濃度を示し、5時間後には検出限界以下となった。尿中には投与2時間までに93.3%が排泄された。体内動態の線形性は Fig. 7に示すように、PAPM/BPの投与量の増加に比例してAUCならびに尿中回収量が増加することからも明瞭であった。

Table 12. Plasma concentration of betamipron after an intravenous drip infusion of panipenem/betamipron in healthy volunteers (Study no. II and III)

Study no.	Dose (mg)	Volunteer no.	Plasma concentration of betamipron ( $\mu\text{g/ml}$ )									
			0.25h*	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50	2.00	3.00	5.00	7.00
II	125/ 125	10. T. Y.	2.67	4.07	—	5.13	2.15	1.43	0.80	0.34	0.00	0.00
		11. R. E.	2.64	3.15	—	3.80	1.37	0.79	0.37	0.00	0.00	0.00
		mean $\pm$ SD	2.66 —	3.61 —	— —	4.47 —	1.76 —	1.11 —	0.59 —	0.17 —	0.00 —	0.00 —
	250/ 250	12. K. S.	3.95	5.61	—	7.61	4.01	2.65	1.46	0.39	0.10	0.00
		13. K. T.	5.72	7.46	—	8.01	4.01	2.44	1.58	0.51	0.00	0.00
		14. H. K.	3.29	4.49	—	5.61	2.58	1.55	0.77	0.18	0.00	0.00
		15. O. O.	3.98	5.74	—	6.73	2.51	1.21	0.78	0.19	0.00	0.00
		16. F. S.	4.91	6.46	—	8.28	3.17	1.79	1.06	0.26	0.00	0.00
	mean $\pm$ SD	4.37 0.95	5.95 1.10	— —	7.25 1.09	3.26 0.73	1.93 0.60	1.13 0.38	0.31 0.14	0.02 0.04	0.00 0.00	
	500/ 500	17. K. T.	11.02	16.57	—	18.85	8.05	5.50	2.65	1.13	0.14	0.00
		18. Y. T.	9.45	13.90	—	17.89	9.12	6.93	3.68	1.61	0.29	0.00
		19. S. A.	8.13	10.63	—	12.62	5.11	3.21	1.53	0.47	0.00	0.00
		20. K. K.	8.17	11.96	—	15.56	7.79	4.62	2.89	0.91	0.00	0.00
		21. Y. F.	8.14	10.79	—	13.04	4.70	3.00	1.38	0.46	0.00	0.00
	mean $\pm$ SD	8.98 1.27	12.77 2.49	— —	15.59 2.79	6.95 1.94	4.65 1.64	2.43 0.97	0.92 0.48	0.09 0.13	0.00 0.00	
	1000/ 1000	22. S. S.	11.91	16.44	—	20.48	11.11	7.52	4.28	1.53	0.23	0.00
		23. K. T.	13.16	19.32	—	25.51	15.91	10.83	4.71	2.09	0.31	0.00
		24. M. O.	10.47	15.03	—	16.32	6.43	3.91	2.01	0.73	0.12	0.00
25. M. N.		15.29	23.10	—	29.45	12.89	8.93	4.84	1.97	0.42	0.00	
26. T. I.		13.75	21.08	—	26.62	14.63	9.38	4.66	1.52	0.21	0.00	
mean $\pm$ SD	12.92 1.83	18.99 3.30	— —	23.68 5.24	12.19 3.70	8.11 2.63	4.10 1.19	1.57 0.53	0.26 0.11	0.00 0.00		
III	750/ 750	27. H. N.	23.40	33.92	12.81	7.71	—	3.94	2.05	0.00	0.00	0.00
		28. T. K.	23.71	33.62	10.57	6.71	—	3.91	1.85	0.00	0.00	0.00
		30. T. O.	27.90	38.42	15.44	9.52	—	5.09	2.87	1.08	0.00	0.00
		31. Y. I.	22.81	34.24	16.08	9.32	—	5.99	3.61	1.16	0.00	0.00
	mean $\pm$ SD	24.46 2.33	35.05 2.26	13.73 2.53	8.32 1.34	— —	4.73 1.00	2.60 0.81	0.56 0.65	0.00 0.00	0.00 0.00	

\* Time after administration

#### 4. 耐容性

本治験薬に起因すると思われる副作用は認められなかった。投与前後に行った臨床検査値を Table 15~17 に示した。BP1000mg投与群において白血球の上昇が1例 (Volunteer no.7, WBC 8000/mm<sup>3</sup>→10300/mm<sup>3</sup>) に認められた。本剤との因果関係は不明であるが血液像をみると若干の左方移動がみられ、感染症の偶発の可能性が高い。

#### III. 考 察

PAPM/BPは多岐にわたる前臨床試験において有効性と安全性が確認されたカルバペネム系抗生物質である<sup>21)10)</sup>。PAPM/BPには主薬であるPAPMに加えて、腎におけるPAPMの能動的な取り込みとそれに伴う不必要な蓄積、ひいては副作用を抑制する目的で、N-アシルアミノ酸誘導体BPを佐薬として配合されている。今回、健常人における臨床第I相試験を実施

Table 13. Pharmacokinetic parameters of betamipron after an intravenous drip infusion of panipenem/betamipron in healthy volunteers (Study no. II and III)

Study no.	Dose (mg)	Volunteer no.	K12 (/hr)	K21 (/hr)	Kel (/hr)	Vc (l/body)	Vd (l/body)	t <sub>1/2</sub> $\alpha$ (hr)	t <sub>1/2</sub> $\beta$ (hr)	AUC ( $\mu$ g·hr/ml)	Urinary Excr. (%)	Clearance Plasma (ml/min/kg)	Clearance Renal Creat. (ml/min/kg)	Clearance Ratio (betamipron/Creat.)		
II	125/ 125	10. T. Y.	1.694	1.490	3.033	6.63	23.94	0.13	0.82	6.37	105.9	8.09	8.57	2.79	3.07	
		11. R. E.	2.538	2.459	5.194	5.64	20.01	0.08	0.47	4.25	106.7	14.25	15.21	3.89	3.91	
			mean $\pm$ SD	2.116	1.975	4.114	6.14	21.98	0.11	0.65	5.31	106.3	11.17	11.89	3.34	3.49
			12. K. S.	0.402	0.891	2.001	12.98	8.06	0.27	1.02	9.87	100.0	12.84	12.84	3.29	3.90
			13. K. T.	3.201	2.154	4.080	5.53	21.55	0.08	0.66	11.08	105.3	11.96	12.60	3.03	4.16
			14. H. K.	2.335	2.886	3.694	10.31	26.77	0.09	0.49	6.63	106.9	15.40	16.46	3.75	4.39
		250/ 250	15. O. O.	1.822	1.921	4.449	7.64	27.68	0.10	0.56	7.59	100.6	14.80	14.89	4.08	3.65
			16. F. S.	2.555	2.340	4.458	6.13	21.11	0.09	0.54	9.34	85.6	11.90	10.19	2.88	3.53
			mean $\pm$ SD	2.063	2.038	3.736	8.52	21.03	0.13	0.65	8.90	99.7	13.38	13.40	3.41	3.93
				1.052	0.734	1.020	3.10	7.84	0.08	0.21	1.79	8.4	1.63	2.39	0.50	0.35
			17. K. T.	1.852	1.746	3.438	6.22	21.53	0.11	0.70	24.08	92.4	9.69	8.95	3.10	2.89
			18. Y. T.	1.809	1.812	2.470	8.30	23.99	0.13	0.81	24.97	101.0	9.28	9.38	3.20	2.93
			19. S. A.	2.017	2.061	4.073	8.22	27.70	0.10	0.57	15.00	92.8	15.25	14.15	3.79	3.74
		500/ 500	20. K. K.	1.935	2.185	2.923	8.92	24.39	0.12	0.65	19.52	89.2	11.99	10.70	2.79	3.83
			21. Y. F.	1.572	1.693	4.072	8.34	30.68	0.11	0.63	14.91	90.8	14.82	13.46	3.54	3.81
			mean $\pm$ SD	1.837	1.899	3.395	8.00	25.66	0.11	0.67	19.70	93.2	12.21	11.33	3.28	3.44
			0.168	0.213	0.707	1.03	3.56	0.01	0.09	4.80	4.6	2.79	2.36	0.39	0.49	
III	1000/ 1000	22. S. S.	1.985	2.070	2.730	13.10	36.78	0.12	0.71	28.39	97.0	13.33	12.93	2.99	4.33	
		23. K. T.	0.775	1.525	2.015	14.23	31.86	0.20	0.77	35.46	98.1	11.48	11.27	2.99	3.77	
			24. M. O.	1.488	1.417	3.799	13.22	53.87	0.12	0.74	20.30	98.1	18.94	18.58	3.47	5.35
			25. M. N.	1.417	1.385	2.747	9.98	34.20	0.15	0.87	37.63	100.0	13.54	13.54	2.84	4.77
			26. T. I.	0.845	1.649	2.310	12.73	29.35	0.18	0.69	34.69	83.9	12.55	10.53	2.98	3.53
			mean $\pm$ SD	1.302	1.609	2.720	12.65	37.21	0.15	0.76	31.29	95.4	13.97	13.37	3.05	4.35
				0.500	0.278	0.676	1.59	9.71	0.04	0.07	7.04	6.5	2.89	3.16	0.24	0.74
			27. H. N.	-	-	-	8.37	-	-	0.55	24.53	103.9	8.35	8.68	-	-
			28. T. K.	-	-	-	6.33	-	-	0.54	23.35	102.8	9.10	9.36	-	-
		750/ 750	30. T. O.	-	-	-	7.64	-	-	0.67	30.30	101.1	7.45	7.53	-	-
		31. Y. I.	-	-	-	9.25	-	-	0.66	29.17	106.7	6.26	6.68	-	-	
		mean $\pm$ SD	-	-	-	7.90	-	-	0.61	26.84	103.6	7.79	8.06	-	-	
			-	-	-	1.24	-	-	0.07	3.41	2.4	1.22	1.19	-	-	

Table 14. Urinary concentration and cumulative urinary excretion of betamipron after an intravenous drip infusion of panipenem/betamipron in healthy volunteers (Study no. II and III)

Study no.	Dose (mg)	Volunteer no.	Urinary concentration of betamipron ( $\mu\text{g/ml}$ )						Cumulative urinary excretion of betamipron (% of dose)					
			0~2h*	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~2h*	0~4	0~6	0~8	0~12	0~24
II	125/ 125	10. T. Y.	1112	153	62.0	9.6	1.0	0.0	90.0	102.0	104.8	105.5	105.9	105.9
		11. R. E.	169	99	23.0	8.8	2.5	0.0	86.6	104.3	105.6	106.3	106.7	106.7
		mean $\pm$ SD	641 —	126 —	42.5 —	9.2 —	1.8 —	0.0 —	88.3 —	103.2 —	105.2 —	105.9 —	106.3 —	106.3 —
	250/ 250	12. K. S.	1300	192	35.0	12.0	0.0	0.0	87.4	99.1	99.7	100.0	100.0	100.0
		13. K. T.	764	276	108.2	21.5	2.5	0.0	88.6	101.7	104.5	105.1	105.3	105.3
		14. H. K.	1370	127	24.3	5.0	0.0	0.0	95.9	105.3	106.7	106.9	106.9	106.9
		15. O. O.	2010	268	68.0	11.6	9.6	0.0	88.4	98.0	99.6	99.9	100.6	100.6
		16. F. S.	990	527	154.3	26.9	6.0	1.9	49.9	71.0	81.9	84.3	85.0	85.6
	mean $\pm$ SD	1287 472	278 152	78.0 53.8	15.4 8.7	3.6 4.1	0.4 0.8	82.0 18.3	95.0 13.7	98.5 9.8	99.2 8.9	99.6 8.7	99.7 8.4	
	500/ 500	17. K. T.	4532	1566	135.2	13.7	0.0	0.0	72.5	90.3	92.0	92.4	92.4	92.4
		18. Y. T.	2468	1624	217.1	26.4	0.0	0.0	69.1	97.0	100.4	101.0	101.0	101.0
		19. S. A.	1444	268	33.3	3.3	0.0	0.0	80.9	91.9	92.7	92.8	92.8	92.8
		20. K. K.	1976	908	164.5	36.2	6.8	0.0	73.1	86.9	88.6	89.0	89.2	89.2
		21. Y. F.	1452	462	86.9	12.6	2.0	0.0	72.6	89.2	90.5	90.7	90.8	90.8
	mean $\pm$ SD	2374 1279	966 620	127.4 70.7	18.4 12.9	1.8 2.9	0.0 0.0	73.6 4.4	91.1 3.8	92.8 4.5	93.2 4.6	93.2 4.6	93.2 4.6	
	1000/ 1000	22. S. S.	5675	938	144.0	47.3	5.2	0.0	85.1	95.7	96.5	96.9	97.0	97.0
		23. K. T.	2730	535	232.0	43.3	4.0	0.0	84.6	95.9	97.7	98.1	98.1	98.1
		24. M. O.	5000	775	127.0	21.3	2.3	0.0	90.0	96.7	97.8	98.0	98.1	98.1
		25. M. N.	3555	583	281.0	61.1	6.8	0.0	88.9	97.8	99.4	99.8	100.0	100.0
		26. T. I.	2505	523	142.0	27.5	6.7	0.0	72.6	82.0	83.5	83.8	83.9	83.9
	mean $\pm$ SD	3893 1396	671 180	185.2 67.7	40.1 15.9	5.0 1.9	0.0 0.0	84.2 6.9	93.6 6.5	95.0 6.5	95.3 6.5	95.4 6.5	95.4 6.5	
III	750/ 750	27. H. N.	7074	1250	127.3	16.9	3.1	0.0	90.6	102.3	103.7	103.9	104.0	104.0
		28. T. K.	7724	635	127.1	8.1	1.4	0.0	95.8	101.6	102.6	102.8	102.9	102.9
		30. T. O.	5669	944	178.8	27.9	6.4	0.0	93.0	99.5	100.8	101.0	101.1	101.1
		31. Y. I.	2419	272	120.3	25.8	4.8	0.0	93.6	104.3	106.1	106.5	106.7	106.7
		mean $\pm$ SD	5722 2363	775 419	138.4 27.1	19.7 9.1	3.9 2.2	0.0 0.0	93.3 2.1	101.9 2.0	103.3 2.2	103.6 2.3	103.7 2.3	103.7 2.3

\* Time after administration

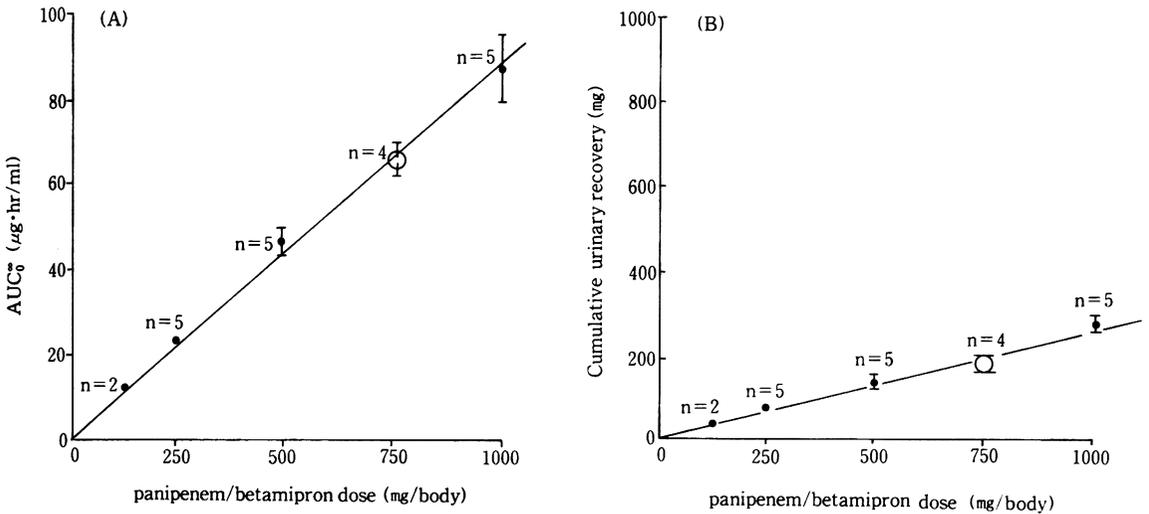


Fig. 7. Dose-AUC(A) and dose-urinary recovery(B) relationships of panipenem after administration of panipenem/betamipron (Mean±S.D.)

した。

まず、BP (Study no. I), PAPM/BP (Study no. II) の順に実施したが臨床第II相試験開始後に、点滴時間を30分とした試験 (Study no. III) を追加した。

BPを250~1000mgを単回静注後の血漿中濃度は、極めて速やかな2相性の減衰を示し、尿中には短時間の内にはほぼ定量的に回収をされた。動物実験によって、BPは腎尿細管に局在する典型的なアニオン輸送機構を介して能動的に分泌されることが明らかにされている<sup>7)</sup>。本実験では、BPの腎クリアランスが糸球体濾過速度の指標である内因性クレアチンクリアランスの約3~4倍を示したことから、ヒトにおいてBPが高い尿細管分泌性を示すことが判明した。次いで実施されたPAPM/BPの単回投与試験の初回投与量は、類似するカルバペネム系剤 imipenem/cilastatin (IPM/CS) の臨床第I相試験成績<sup>14)</sup>および急性毒性の点で最も感受性が高いラットにおけるPAPMのLD<sub>50</sub>を勘案して、その約1/600量に相当する125mg/125mgを初回投与量と設定し、以後臨床所見および臨床検査値の変動などを慎重に観察し、推定臨床用量(1回500mg/500

mg)の2倍量まで漸次投与量が増加された。500mg/500mg点滴投与したときのPAPMの血漿中濃度は、点滴終了時約25~30μg/mlに達し、投与終了後4時間目でも1μg/mlが検出された。PAPMの血中薬物動態は、等量のIPM/CSを同一の速度で点滴静注した時とほぼ一致していた<sup>14)</sup>。PAPMの尿中回収率は投与後24時間までに約30%、PAPMから生成する主代謝物R976-2が約50%であり、両者併せて約80%が尿中より回収された。PAPMの回収率(約30%)は、dehydropeptidase-I (DHP-I) に対して著しい阻害作用を有する cilastatin (CS) を配合したIPMの回収率(約60~70%)の半分程度であった。しかしながら、PAPMの排泄経路は主に腎であり、生体のDHP-Iによって一部が不活性化されたとしても、投与後6~8時間の尿中にはなお高濃度のPAPMが存在していたことから、多くの尿路感染症に対してもIPM/CSと遜色ない治療効果が期待される。以上の薬物動態の成績およびPAPM/BPに起因する副作用が認められず、各種臨床検査においても重篤な異常変動が認められなかったことから、連続投与試験への移行が可能と考えられた。

Table 15. Clinical laboratory findings in single-dose study on betamipron (Study no. 1)

Volunteer no. Parameter	Study no. 1-1 250mg				Study no. 1-2 500mg				Study no. 1-3 1000mg				No.9					
	No.1 Bef	No.1 Aft	No.2 Bef	No.2 Aft	No.3 Bef	No.3 Aft	No.4 Bef	No.4 Aft	No.5 Bef	No.5 Aft	No.6 Bef	No.6 Aft	No.7 Bef	No.7 Aft	No.8 Bef	No.8 Aft		
RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	462	480	444	474	462	464	436	429	489	455	534	529	489	506	434	419	432	453
HGB (g/dl)	14.4	14.8	13.6	14.6	14.8	14.7	14.5	14.3	14.7	13.8	15.8	15.6	15.7	16.1	14.8	14.3	14.3	15.0
WBC ( $/\text{mm}^3$ )	7500	7700	6800	7100	6300	6000	4500	4800	5700	4600	6100	6700	8000	10300	5500	4800	5400	5800
HCT (%)	41.1	42.4	39.0	41.7	42.3	42.1	42.0	40.9	42.2	39.5	44.2	45.0	44.8	46.2	42.8	41.7	40.9	42.8
Platelets ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	21.1	23.1	23.1	23.3	19.2	19.2	20.8	21.2	30.9	27.7	24.3	24.9	26.4	27.0	17.5	15.1	23.7	23.9
Reticulocytes (%)	5	6	5	5	15	13	12	12	10	8	6	5	8	7	5	5	11	9
Eos (%)	1	1	7	3	4	2	1	1	1	1	3	2	4	2	3	4	5	4
Baso (%)	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	2	4	0	0	3	1	1	2
Stab (%)	5	7	3	5	3	6	6	4	11	13	6	4	5	18	3	5	4	5
Seg (%)	48	44	51	51	47	49	51	46	55	58	30	39	38	42	41	39	39	46
Lymph (%)	44	46	31	36	43	39	39	41	29	23	56	49	46	30	45	46	47	35
Mono (%)	2	2	7	5	2	4	2	7	4	5	3	2	7	8	5	5	4	8
PT (sec.)	12.4	12.3	12.7	12.7	12.3	12.2	12.3	12.2	12.2	12.1	11.9	12.2	12.5	12.4	12.7	12.6	11.9	11.8
APTT (sec.)	32.7	34.8	29.9	28.7	27.1	27.0	28.3	28.0	28.0	27.5	30.2	30.2	28.7	26.8	30.0	28.2	28.5	28.5
Fibrinogen (mg/dl)	231	242	216	212	210	214	231	238	250	258	206	204	226	246	263	258	223	242
pH	5.6	5.4	5.8	5.4	6.2	5.6	5.4	5.4	6.4	5.6	5.4	5.4	7.0	5.2	5.4	5.4	5.8	6.8
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Spec. gravity	1.030	1.029	1.025	1.017	1.031	1.020	1.034	1.032	1.025	1.024	1.025	1.021	1.028	1.018	1.028	1.028	1.034	1.025
RBC	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S
WBC	1-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/F	1-2/S	0-1/F	0-1/F	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/F	0-1/F
Epithelium	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S
NAG (U/l)	3.6	2.6	2.8	1.7	4.2	2.9	4.3	4.4	4.2	4.9	4.0	2.4	4.6	4.2	4.0	3.9	8.1	5.3
$\beta$ -microglobulin <sup>a)</sup>	110	28	89	30	180	83	90	77	150	73	62	52	150	32	70	68	360	220
GOT (IU/l)	16	14	16	15	16	13	20	21	18	22	23	22	15	14	15	13	22	22
GPT (IU/l)	13	13	10	8	11	8	13	14	16	24	21	20	16	16	12	11	25	25
ALP (IU/l)	7.1	7.5	5.1	5.2	6.2	6.1	6.6	6.8	4.3	4.5	6.0	6.1	5.0	5.2	4.9	4.6	5.7	5.9
LDH (IU/l)	248	240	217	205	284	269	283	281	246	238	265	241	194	184	268	238	225	235
LAP (IU/l)	123	121	127	126	140	139	156	156	145	145	146	145	121	123	158	154	188	192
$\gamma$ -GTP (IU/l)	21	21	11	9	13	12	29	30	25	24	32	31	25	25	15	15	35	38
CK (IU/l)	63	49	58	54	104	78	87	71	77	57	73	57	51	42	59	52	80	89
Amylase (g/dl)	78	85	97	104	177	198	119	130	146	167	71	69	104	116	102	120	97	112
TP (g/dl)	7.3	7.5	7.5	7.8	7.4	7.3	7.1	7.3	7.2	7.0	6.7	6.9	6.8	7.0	7.8	7.2	6.4	6.5
Albumin	4.2	4.3	4.3	4.4	4.2	4.2	4.1	4.2	4.2	4.1	4.1	4.1	3.9	4.1	4.5	4.3	3.7	3.8
A/G	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.6	1.5	1.3	1.4	1.4	1.5	1.4	1.4

a)  $\mu\text{g/l}$ 

Bef: before administration

Aft: 22 hours after administration

Table 15. Continued. Clinical laboratory findings in single-dose study on betamipron (Study no. I)

Volunteer no. Parameter	Study no. I-1 250mg				Study no. I-2 500mg				Study no. I-3 1000mg									
	No.1		No.2		No.3		No.4		No.5		No.6		No.7		No.8		No.9	
	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft
BUN (mg/dl)	19.9	17.2	16.8	11.4	16.8	12.4	20.6	16.3	18.9	16.0	18.8	15.9	16.9	14.5	17.5	19.4	19.5	15.5
Creatinine (mg/dl)	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0	1.1	1.0	1.0
UA (mg/dl)	5.6	5.4	5.7	5.1	5.2	4.6	3.7	3.2	5.8	5.4	5.9	5.6	4.4	4.3	6.1	5.6	4.1	3.6
$\alpha$ -microglobulin <sup>b</sup>	1.1	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	1.0	1.0	1.0	1.2	1.0	1.1	1.1	1.1	1.2	1.3	1.2	1.2
Na (mEq/l)	141	140	139	140	141	141	140	140	138	140	140	140	139	138	141	141	139	139
K (mEq/l)	4.3	4.6	4.2	3.9	4.0	4.0	4.2	4.1	4.1	4.2	4.2	4.3	4.2	4.0	5.0	4.6	4.2	4.2
Cl (mEq/l)	106	106	105	106	106	105	105	105	104	105	105	106	105	104	107	107	105	105
Ca (mg/dl)	4.2	4.2	4.5	4.4	4.5	4.4	4.3	4.3	4.4	4.3	4.3	4.3	4.1	4.2	4.3	4.3	4.1	4.1
P (mg/dl)	2.3	2.7	2.0	2.1	2.4	3.0	2.3	2.5	2.2	2.6	2.2	2.5	2.5	2.6	2.4	2.8	2.6	2.9
Mg (mg/dl)	2.2	2.3	1.9	2.0	2.2	2.0	2.0	2.0	2.1	2.0	2.1	2.2	2.3	2.3	2.4	2.3	2.3	2.3
Glucose (mg/dl)	116	120	102	106	105	110	101	103	97	105	122	128	94	101	107	98	112	114
T-chole (mg/dl)	223	236	207	218	280	281	232	235	284	268	195	203	229	230	201	190	192	194
TG (mg/dl)	265	207	122	109	107	96	112	131	220	234	162	138	125	150	71	70	80	107
T-bil (mg/dl)	1.1	1.1	1.9	1.3	0.9	0.6	0.8	0.4	0.7	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7	1.3	1.1	0.7	0.6
D-bil (mg/dl)	0.5	0.5	0.8	0.6	0.4	0.3	0.4	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6	0.5	0.3	0.3
Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CRP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

<sup>b</sup>mg/l

Table 16-1. Clinical laboratory findings in single-dose study on panipenem/betamipron (Study no. II)

Volunteer no. Parameter	Study no. II-1 125mg/125mg				Study no. II-2 250mg/250mg				Study no. II-3 250mg/250mg					
	No.10		No.11		No.12		No.13		No.14		No.15		No.16	
	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft
RBC	502	519	514	515	450	474	404	408	433	448	425	438	476	494
HGB	15.4	16.0	15.5	15.7	14.0	14.8	13.9	14.1	13.4	13.8	13.6	13.9	15.7	16.0
WBC	6400	7400	6200	6600	5400	6100	9000	7500	4500	6700	5500	6700	4900	4800
HCT	44.4	45.9	45.2	45.1	40.1	42.5	39.7	40.3	38.3	39.4	40.1	41.3	44.8	46.2
Platelets	26.7	25.5	21.7	20.3	19.0	18.6	30.9	31.9	28.2	28.2	24.6	24.6	26.2	25.7
Reticulocytes	7	6	6	5	6	5	10	8	6	7	7	10	5	8
Eos	5	3	3	2	3	3	2	2	4	4	2	6	3	3
Baso	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0
Stab	4	2	14	16	1	5	5	4	1	3	18	13	4	4
Seg	40	37	44	48	40	39	61	46	50	46	29	31	27	46
Lymph	47	53	36	29	49	47	28	44	42	42	44	45	60	39
Mono	3	4	2	5	6	6	4	4	2	6	2	4	5	8
PT	12.8	12.3	12.2	11.9	13.1	12.7	11.8	11.5	12.8	12.5	12.3	12.1	12.5	12.4
APTT	33.2	30.7	29.8	28.6	30.5	32.2	27.0	27.4	31.4	31.8	27.0	27.3	28.9	28.3
Fibrinogen	208	204	258	254	228	219	267	293	238	263	223	228	210	214

Bef.: before administration

Aft.: 22 hours after administration



Table 16-2. Clinical laboratory findings in single-dose study on panipenem/betamipron (Study no. II)

Volunteer no. Parameter	Study no. II-3 0.5g/0.5g									
	No. 17		No. 18		No. 19		No. 20		No. 21	
	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft
RBC	471	458	525	522	438	458	481	471	429	457
HGB	14.8	14.4	15.6	15.4	14.6	15.2	15.5	15.2	13.8	14.3
WBC	6300	5600	6000	5200	5500	5500	5300	7000	7100	6300
HCT	42.4	41.2	44.6	44.1	41.8	43.4	44.4	43.4	39.4	41.6
Platelets	20.1	21.1	16.2	16.5	16.9	17.5	20.8	20.8	23.9	26.2
Reticulocytes	11	8	8	5	7	5	7	5	6	6
Eos	6	4	1	0	9	8	2	5	1	0
Baso	3	2	1	1	1	2	2	2	2	0
Stab	2	6	5	7	2	2	10	7	2	4
Seg	35	43	50	47	33	44	31	50	37	35
Lymph	49	39	37	40	52	41	51	32	55	56
Mono	5	6	6	5	3	3	4	4	3	5
PT	12.4	12.0	12.1	11.8	12.3	11.7	11.9	11.5	12.8	12.1
APTT	32.4	31.6	27.3	26.7	27.3	28.2	27.0	27.2	28.4	29.5
Fibrinogen	200	160	209	201	214	218	225	216	302	302
pH	5.4	5.4	5.6	5.6	7	6.2	7	5.6	7	5.4
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Spec. gravity	1.026	1.021	1.033	1.019	1.023	1.016	1.025	1.018	1.016	1.021
RBC	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF
WBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/F	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF
NAG	2.8	3.1	4.3	3.3	2.2	2.4	1.8	3.0	0.5	3.8
αmicroglobulin	99	65	270	110	160	120	190	84	44	62
GOT	16	15	11	11	16	17	23	20	20	21
GPT	12	10	8	8	21	23	18	17	21	23
AL-P	5.8	5.3	4.9	4.8	5.9	6.0	6.0	5.7	7.0	7.0
LDH	279	229	221	196	205	186	295	195	322	288
LAP	132	127	117	116	135	137	140	137	154	156
γGTP	10	10	6	6	21	22	28	27	52	54
CK	101	69	54	48	40	37	49	38	105	75
Amylase	88	89	201	190	127	131	213	211	102	98
TP	6.9	6.3	6.9	6.8	6.8	7.0	7.4	6.9	7.7	7.7
Albumin	4.4	4.1	4.2	4.2	4.2	4.3	4.2	4.0	4.6	4.5
A/G	1.8	1.9	1.6	1.6	1.6	1.6	1.3	1.4	1.5	1.4
BUN	12.4	10.5	19.8	16.3	14.7	12.4	14.8	12.5	15.6	15.7
Creatinine	1.0	1.1	1.0	1.1	0.9	0.9	1.1	1.1	0.9	1.0
UA	7.4	6.6	6.1	5.4	2.9	2.5	5.3	4.8	3.7	3.6
βmicroglobulin	1.4	1.2	1.6	1.8	0.9	0.9	1.3	1.3	1.0	1.2
Na	142	141	141	141	141	141	140	139	139	137
K	4.1	3.8	4.2	4.8	4.1	4.2	4.8	4.2	4	4.2
Cl	106	106	106	106	107	106	105	105	105	103
Ca	4.2	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.4	4.2	4.3	4.3
P	3.0	3.0	2.8	3.0	2.0	2.1	2.7	2.6	2.5	2.7
Mg	2.4	2.1	2.0	2.0	2.2	2.0	2.1	2.0	1.9	2.0
Glucose	91	91	96	90	100	102	93	97	119	113
T-chol	199	184	197	193	178	182	244	235	249	251
TG	212	166	290	156	78	80	185	160	85	109
T-bil	0.6	0.6	0.6	0.8	0.7	0.8	0.6	0.7	0.6	0.7
D-bil	0.3	0.2	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CRP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Bef : before administration

Aft : 22 hours after administration

Table 16-3 Clinical laboratory findings in single-dose study on panipenem/betamipron (Study no. II)

Volunteer no. Parameter	Study no. II-4 1000mg/1000mg									
	No. 22		No. 23		No. 24		No. 25		No. 26 <sup>1</sup>	
	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft
RBC	529	547	465	470	519	506	456	455	454	445
HGB	16.1	16.6	13.7	14.0	16.0	15.6	15.0	15.0	14.4	14.2
WBC	5800	6200	7000	5600	5400	4800	6300	5300	3800	4200
HCT	46.1	47.6	39.7	40.0	45.8	44.7	43.0	42.9	41.2	40.6
Platelets	23.1	25.4	18.7	19.6	19.7	20.8	19.0	19.0	25.8	22.0
Reticulocytes	7	8	5	5	12	13	7	8	7	6
Eos	4	3	3	3	3	2	3	1	1	3
Baso	2	0	0	1	1	0	1	1	1	2
Stab	4	5	3	6	6	4	16	17	12	9
Seg	36	44	48	48	33	42	36	44	26	42
Lymph	47	44	42	39	53	49	42	31	58	42
Mono	7	4	4	3	4	3	2	6	2	2
PT	12.3	12.8	12.2	12.6	11.8	12.2	12.3	12.6	11.9	12.2
APTT	31.3	30.1	32.5	30.1	28.5	28.5	27.0	26.9	26.0	26.0
Fibrinogen	196	214	231	238	251	242	218	218	285	285
pH	5.8	6.2	6.4	5.4	5.4	5.4	5.8	5.4	6.2	5.2
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Spec. gravity	1.026	1.018	1.025	1.016	1.031	1.025	1.017	1.022	1.028	1.026
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	1-2/SF	0-1/SF
WBC	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF							
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF
NAG	3.1	6.5	2.8	2.3	6.0	3.1	1.6	3.4	3.3	2.5
β <sub>2</sub> microglobulin	59	44	220	55	150	54	52	45	100	35
GOT	17	15	16	14	20	20	20	18	18	18
GPT	16	14	9	10	39	37	15	15	16	16
AL-P	5.0	5.2	5.7	5.5	7.4	7.2	4.7	4.5	4.1	4.0
LDH	225	234	253	253	235	234	198	187	285	271
LAP	164	166	149	152	144	143	123	122	135	134
γGTP	44	43	14	16	22	22	30	28	20	20
CK	64	57	42	36	91	129	48	42	71	69
Amylase	159	186	143	172	84	98	119	133	106	131
TP	6.5	6.6	6.8	6.9	7.0	7.1	7.1	7.0	6.7	6.6
Albumin	4.1	4.2	3.8	3.8	4.3	4.3	4.0	4.0	4.0	4.0
A/G	1.7	1.8	1.3	1.2	1.6	1.5	1.3	1.3	1.5	1.5
BUN	14.1	11.7	17.7	14.1	12.4	12.7	11.9	14.1	14.7	16.0
Creatinine	1.2	1.2	1.0	1.0	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2	1.1
UA	5.6	5.2	5.9	5.5	4.9	4.6	7.8	7.8	3.2	3.4
β <sub>2</sub> microglobulin	1.0	1.0	1.4	1.6	0.9	1.0	1.1	1.3	1.2	1.3
Na	141	139	142	141	141	140	142	141	140	139
K	4.6	4.0	4.1	4.3	4.1	4.0	4.7	4.5	4.1	4.3
Cl	105	104	107	106	105	105	107	105	105	105
Ca	4.3	4.2	4.0	4.0	4.2	4.2	4.4	4.3	4.2	4.2
P	3.1	2.9	2.9	2.8	2.5	2.4	2.9	3.0	2.0	2.2
Mg	2.0	1.8	2.0	2.1	1.8	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8
Glucose	100	95	102	104	106	106	100	96	110	101
T-chol	195	197	176	180	223	210	170	166	191	185
TG	63	112	102	104	75	103	84	113	75	85
T-bil	0.8	0.9	0.5	0.8	0.7	0.8	0.8	0.7	1.2	1.1
D-bil	0.3	0.4	0.2	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.5	0.5
Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CRP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Bef : before administration

Aft : 22 hours after administration

Table 17. Clinical laboratory findings in single-dose study on panipenem/betamipron (Study no. III)

Volunteer no. Parameter	Study no. III 750mg/750mg									
	No. 27		No. 28		No. 29		No. 30		No. 31	
	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft	Bef	Aft
RBC	482	483	487	488	497	496	471	455	495	504
HGB	14.7	14.8	14.8	15.1	14.4	14.5	14.5	14.4	14.5	15.0
WBC	4800	5400	5900	6100	4400	4400	5000	5700	3600	4100
HCT	42.4	42.5	43.5	43.2	43.8	43.5	43.5	42.1	42.4	43.3
Platelets	21.8	21.5	24.0	24.0	19.7	20.8	17.5	19.1	19.1	19.8
Reticulocytes	8	9	7	7	6	8	6	5	6	6
Eos	4	8	0	3	0	1	1	3	3	7
Baso	1	0	2	3	3	2	0	4	2	4
Stab	4	2	2	1	6	5	11	11	3	4
Seg	44	44	36	41	31	39	33	39	42	35
Lymph	41	38	57	49	58	48	51	40	46	48
Mono	6	8	3	3	2	5	4	3	4	2
PT	12.6	12.0	12.4	12.3	12.0	12.2	12.0	12.0	11.7	11.8
APTT	30.9	30.1	31.3	29.6	28.3	30.7	29.8	31.9	30.2	29.4
Fibrinogen	201	237	188	162	234	286	150	220	230	219
pH	5.6	5.6	6.6	5.6	6.4	5.8	5.6	5.6	5.4	5.2
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Spec. gravity	1.031	1.024	1.028	1.025	1.028	1.031	1.031	1.032	1.021	1.029
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	1-2/SF	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF
WBC	0-1/SF	1-3/F	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	1-3/F	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF
NAG	3.7	1.4	2.8	1.7	4.4	3.4	3.5	1.5	4.7	2.2
β <sub>2</sub> microglobulin	160	120	100	100	160	230	94	130	97	58
Creatinine	230	186	171	166	143	220	202	214	100	217
GOT	16	16	15	14	18	18	19	19	12	11
GPT	15	16	14	14	10	10	23	23	12	12
AL-P	4.0	4.1	4.6	4.7	5.2	5.1	4.3	4.1	4.9	5.0
LDH	251	249	221	214	245	232	249	295	260	249
LAP	142	145	137	137	167	171	133	132	144	146
γGTP	23	24	12	13	20	23	26	26	21	23
CK	121	105	81	73	74	69	116	100	78	70
Amylase	97	108	129	141	189	196	108	118	108	146
TP	6.8	7.0	7.0	7.1	7.5	7.5	6.8	6.9	6.8	7.0
Albumin	4.3	4.4	4.3	4.3	4.5	4.5	4.1	4.1	4.0	4.2
A/G	1.7	1.7	1.6	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.4	1.5
BUN	13.8	11.8	19.2	14.6	19.4	19.4	17.5	17.4	12.5	14.2
Creatinine	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0
UA	6.0	5.5	5.4	5.3	5.0	4.6	7.5	7.4	3.1	3.5
β <sub>2</sub> microglobulin	0.9	0.9	1.0	1.1	1.0	1.1	1.2	1.2	0.9	1.1
Na	140	140	140	141	141	141	142	141	139	138
K	4.2	4.1	4.3	4.5	4.4	4.3	4.4	4.9	4.4	4.4
Cl	105	105	105	106	106	106	106	105	105	104
Ca	4.7	4.6	4.8	4.8	4.7	4.7	4.5	4.5	4.5	4.5
P	3.3	3.6	3.4	3.2	3.1	2.8	3.9	3.4	3.4	2.9
Mg	2.2	2.1	2.1	2.1	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2	2.0
Glucose	103	94	105	97	90	93	82	82	94	85
T-chol	185	191	176	173	208	208	206	204	216	228
TG	83	149	115	117	154	123	162	121	101	131
T-bil	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	1.0	0.6	0.6	0.5	0.7
D-bil	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3
Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CRP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Bef : before administration

## 文 献

- 1) Sugawara S, Miyadera T, Sugimura Y, Goto S, and Kuwahara S : RS-533, a new carbapenem compound. *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity. Proceedings of 22nd ICAAC (Miami Beach) : 4~6, 1982
- 2) 宇津井幸男, 他 : Panipenem/betamipron に関する細菌学的評価 (第1報) *In vitro* 抗菌作用. Chemotherapy 39 (S-3) : 83~101, 1991
- 3) 大屋 哲, 他 : Panipenem/betamipron に関する細菌学的評価 (第2報) panipenemの抗菌機作. Chemotherapy 39 (S-3) : 102~110, 1991
- 4) 成田輝夫, 他 : Panipenem/betamipron に関する細菌学的評価 (第3報) *In vivo* 抗菌作用. Chemotherapy 39 (S-3) : 111~123, 1991
- 5) Birnbaum J, Kahan M F, Kropp H, and Macdonald J S : Carbapenem, A new class of  $\beta$ -lactam antibiotics. American J Med 78 (6A) : 3~21, 1985
- 6) 真鍋 淳, 木村邦男, 戸塚繁夫, 松本悦嗣, 松沼尚史, 増田 裕 : Panipenemの90日間連続静脈内投与によるラットに対する亜急性毒性試験. Chemotherapy 39 (S-3) : 144~156, 1991
- 7) 長沼英夫, 他 : Betamipronの腎毒性軽減作用とその作用機序(1)—腎組織輸送との関連—. Chemotherapy 39 (S-3) : 166~177, 1991
- 8) 長沼英夫, 広内康邦, 川原幸則, 乾 賢一, 谷川原祐介, 安原真人, 堀 了平, 桑原章吾 : Betamipronの腎毒性軽減作用とその作用機序(2)—腎排泄挙動との関連—. Chemotherapy 39 (S-3) : 178~189, 1991
- 9) 高萩英邦, 松下洋子, 広田孝司, 重田明美, 松村重基, 中島栄一, 川原幸則 : Panipenem/betamipronの実験動物における体内動態ラットおよびイヌにおける panipenem/betamipron の分布, 代謝および排泄. Chemotherapy 39 (S-3) : 206~226, 1991
- 10) 真鍋 淳, 木村邦男, 松本悦嗣, 矢本 敬, 松沼尚史, 増田 裕 : Panipenem/betamipronの90日間連続静脈内投与によるラットに対する亜急性毒性試験. Chemotherapy 39 (S-3) : 157~165, 1991
- 11) 久岡正史, 長沼英夫, 山崎泰志, 高萩英邦, 川原幸則 : Panipenem/betamipronの高速度液体クロマトグラフィー(HPLC)による体液内濃度測定法に関する検討. Chemotherapy 39 (S-3) : 197~205, 1991
- 12) 久岡正史, 市川正人, 寺尾俊雄 : Panipenemのbioassay法による体液内濃度測定法に関する検討. Chemotherapy 39 (S-3) : 190~196, 1991
- 13) 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, 東京, 1983
- 14) 中川圭一, 小山 優, 早瀬 清, 今朝洞忠孝 : Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0791), MK-0787/MK-0791 臨床第 I 相試験. Chemotherapy 33 (S-4) : 357~378, 1985

## PHASE I STUDY OF PANIPENEM/BETAMIPRON I —SINGLE DOSE STUDY—

Mitsuyoshi Nakashima<sup>1)</sup>, Toshihiko Uematsu<sup>1)</sup>, Mitsutaka Kanamaru<sup>2)</sup>,  
Masazo Tajima<sup>3)</sup>, Hideo Naganuma<sup>4)</sup>, Masafumi Hisaoka<sup>4)</sup>,  
Yukinori Kawahara<sup>5)</sup>, and Hideki Takahagi<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine  
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

<sup>2)</sup>Shinpuikai Maruyama Hospital

<sup>3)</sup>New Drug Development Department, Sankyo Co., Ltd.

<sup>4)</sup>Product development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

<sup>5)</sup>Analytical and Metabolic Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

The tolerability and pharmacokinetics of panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new injectable carbapenem derivative, were examined in 31 healthy male volunteers in single-dose study. In the single-dose study of betamipron(BP), 9 subjects were given a dose of 250, 500 or 1000mg of BP and 22 subjects were given a dose of 125/125, 250/250, 500/500, 750/750 or 1000mg/1000mg of PAPM/BP in a fastings state. Both BP and PAPM/BP were well tolerated by all subjects. Adverse effect was not observed. The maximum plasma levels of panipenem (PAPM) were observed at the end of the injection and their levels showed dose-dependence. The half-life was about 70 min. Urinary recovery of PAPM was approximately 30%. On the other hand, BP was 100%.