

Panipenem/betamipron の臨床第 I 相試験 ——第 2 報 連続投与試験——

中島光好・植松俊彦
浜松医科大学薬理学教室*

田島政三
三共株式会社・医薬開発第二部

金丸光隆
新風会丸山病院

長沼英夫・市川正人・久岡正史・川原幸則
三共株式会社・第一生産技術研究所

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。本報では健康成人男子 9 名を対象とし、PAPM/BP 5 日間連続投与 (60 分点滴静注, 12 時間間隔) 時の耐受性と薬物動態を検討した。PAPM/BP を 5 名の被験者に 500mg/500mg 点滴投与した時, 終了時の平均血漿中濃度は, PAPM が 23.3~26.9 μ g/ml, BP が 11.5~16.2 μ g/ml であった。PAPM/BP を 4 名の被験者に 1000mg/1000mg 点滴投与した時, 終了時の平均血漿中濃度は, PAPM が 43.2~55.9 μ g/ml, BP が 24.3~33.2 μ g/ml であった。また, PAPM と BP の血清蛋白結合率 (点滴終了時) は, それぞれ 5.6%, 73.1% であり, 500mg/500mg 投与終了時とほぼ同等の値であった。朝に投与された PAPM/BP は 12 時間までの尿中に, PAPM として約 25~35%, BP としてほぼ 100% が回収された。PAPM の生物学的半減期 (β 相) は投与量に依存せず約 70 分であった。初回投与時と最終回投与時の薬物速度論パラメータ, 尿中排泄の推移に大きな変化はみられず, 蓄積性は認められなかった。

試験期間を通じて本剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。低用量群の 1 例に一過性の軽度の GPT 上昇 (投与前 18 IU \rightarrow 投与終了 22 時間後 40 IU) を認めたが, 13 日後には正常に復していた。

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

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は, 極めて幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する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) の配合剤である¹⁾²⁾。健康人における PAPM/BP の単回投与第 I 相試験において, PAPM は点滴投与終了時に最高血漿中濃度になり, 生物学的半減期約 70 分, 尿中回収率約 30%, BP としては 4 時間以内にはほぼ 100% が尿中に排泄されることが明らかにされた。さらに副作用は認められなかった³⁾。今回は推定臨床用量と思われる 1 回 500mg/500mg, 1 日 2 回 (Study no. IV) または 1 回 1000mg/1000mg, 1 日 2 回 (Study no. V), それぞれ 5 日間連続投与した際の健康人における耐受性と体内薬物動態について検討した。

I. 材料と方法

1. 対象

被験者は Table 1 に示す男子 9 名で年齢 26 歳~39 歳, 身長 164.8~186.0cm, 体重 57.0~82.8kg 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。被験者はいずれも事前に問診, 理学的検査, 血液検査, 血液生化学検査, 尿検査および皮内反応テストを受け, 治験担当医師により対象として適格であることが確認された。試験期間は昭和 62 年 10 月~昭和 63 年 4 月であり, 丸山病院倫理委員会の承認を得た後, 実施された。

2. 投与量および投与方法

投与量は PAPM/BP を 500mg/500mg および 1000mg/1000mg とし, 1 日 2 回 (12 時間間隔), 5 日間 (最終日 1 回), 計 9 回連続投与した。溶解液は注射用生理食塩

*〒 431-31 浜松市半田町 3600

液100mlを使用し、計9名の被験者に対し、インフュージョンポンプ（テルモ）にて60分間で点滴静注した（Table 1）。

3. 試験スケジュールおよび検査項目
Fig. 1に PAPM/BP の連続投与試験スケジュールを示した。また、Table 2には臨床検査項目を示した。

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

Study no.	Dose panipenem/betamipron	Diluent Volume	Injection	Volunteer no.	Initial	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)
IV	500mg/500mg×2 for 5 days	saline 100 ml	d.i.v. 60 min	32	Y. F.	36	164.8	65.0
				33	S. T.	35	177.0	57.0
				34	H. S.	28	186.0	82.8
				35	M. K.	27	167.1	62.0
				36	N. I.	39	173.0	66.6
				Mean		33.0	173.6	66.7
				S. D.		5.2	8.4	9.7
V	1000mg/1000mg×2 for 5 days	saline 100 ml	d. i. v. 60 min	37	T. K.	26	174.8	64.8
				38	Y. A.	31	174.3	64.0
				39	F. U.	36	176.8	68.2
				40	M. S.	29	176.1	60.1
				Mean		30.5	175.5	64.3
				S. D.		4.2	1.2	3.3

Item	Day 1																
	Time after administration (h)																
	0	0.25	0.5	1	1.25	1.5	2	3	4	5	6	7	8	12	13	14	24,0
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	○						○		○		○		○	○		○	○
Saliva concentration	○			○			○	○		○							
Fecal bacterial flora																	○

Fig. 1. Schedule of multiple-dose study on panipenem/betamipron

Item	Day 2						Day 3						Day 4								
	Time after administration (h)																				
	0	1	2	4	12	13	24,0	1	2	4	12	13	24,0	1	2	4	12	13	14	24,0	
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	○		○	○	○		○		○	○	○		○		○	○	○		○	○	
Saliva concentration		○						○													
Fecal bacterial flora	○																				

Fig. 1.-Continued. Schedule of multiple-dose study on panipenem/betamipron

Item	Day 5														
	Time after administration (h)														
	0	0.25	0.5	1	1.25	1.5	2	3	4	5	6	7	8	12	24,0
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	○						○		○		○		○	○	○
Saliva concentration				○											
Fecal bacterial flora	○														

Fig. 1.-Continued. Schedule of multiple-dose study on panipenem/betamipron

Table 2. 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, γ -GTP, CK, amylase, T-protein, albumin, A/G, BUN, creatinine, UA, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, glucose, T-cholesterol, triglyceride, T-bil, D-bil, CRP, Coombs' test
c) Urinalysis	pH, protein, glucose, urobilinogen, blood, ketones, specific gravity, sediment
d) Others	NAG, β 2-microglobulin, creatinine clearance, skin test

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与された。安全性の確認の検査は原則として初回投与後2日、4日、6日（最終投与後22時間）および追跡検査として最終投与後1週間目に行った。なお、PAPM/BPのヒト糞便内細菌叢に及ぼす影響については、大屋ら⁴⁾が検討した。

4. 血液、尿および唾液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、尿および唾液検体はFig. 1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 (pH7.0)緩衝液を等量加え、直ちに-80℃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⁵⁾およびbioassay法⁶⁾により行った。BPはHPLC法⁵⁾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、主としてHPLC法の値を使用した。HPLC法による測定限界は、PAPMは血漿、尿ともに1.0 μ g/ml、BPのそれらは0.2 μ g/ml、0.5 μ g/mlである。

5. 蛋白結合率の測定

点滴投与終了時の血清を用い、限界濾過法 (MPS-3, アミコン) によって遊離型分画を得て行った。

6. 薬動力学的解析

既報と同様に、初回および最終投与後の血漿中濃度の実測値を非線形最小2乗プログラムMULTI⁷⁾を用いてtwo compartment open modelにあてはめ一連の薬物速度論パラメータを算出した。

II. 成績

1. PAPM/BP500mg/500mg連続投与試験 (Study no.

IV)

1) PAPMの血漿中濃度および尿中排泄

PAPM/BPを生理食塩液100mlに溶解し、点滴静注 (500mg/500mg/60min, 9回) した時のPAPMの血漿中濃度をTable 3, 4, 尿中排泄をTable 5, 6に示した。

各投与終了時におけるPAPMの平均血漿中濃度は23.32~26.85 μ g/mlの値を示し、各投与で多少のバラツキはみられるものの、ほぼ類似した値であった。また、投与1回目と9回目の平均血漿中濃度推移は、投与終了後速やかに減少し、投与開始4時間後で約2 μ g/mlを示し、7時間後には概ね検出限界以下となり、投与1回目と9回目の血漿中濃度推移はほぼ同等であった。一方、投与開始から12時間までの平均累積尿中排泄率は各投与回において、24.8~35.5%の値を示した。投与4回目と6回目で低値を示したのは、夜間、室温にて12時間蓄尿を行ったため尿中で分解した可能性が考えられた。いずれの投与回においても、4時間までに排泄はほとんど終了し、4~12時間の尿中排泄率は約1.5%と低い値を示した。初回投与および最終回投与時の薬物速度論パラメータをTable 7に示した。各速度定数、生物学的半減期、AUCおよびクリアランスにはいずれも有意差 (t検定, 危険率5%) は認められなかった。

2) BPの血漿中濃度および尿中排泄

BPの血漿中濃度をTable 8, 9, 尿中排泄をTable 10, 11に示した。各投与終了時におけるBPの平均血漿中濃度は11.52~16.19 μ g/mlの値を示した。また、投与1回目と9回目の平均血漿中濃度推移は、投与終了後速やかに減少し、概ね投与開始後5時間には検出限界以下となった。また、Table 12に示すように、初回投与および最終回投与時の薬物速度論パラメータはほぼ一致しており蓄積性はみられなかった。なお、投与1回目と9回目のBPの血漿中濃度推移はほぼ同等であ

Table 3. Plasma concentration of panipenem during multiple-dosing of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Dose	Volunteer no.	Plasma concentration (μg/ml)									
		0.25	0.5	1.0	1.25	1.5	2	3	4	5	7 hrs
1st	32	10.09	17.42	24.98	16.58	12.07	8.02	3.27	1.71	0.90	0.37
	33	6.95	11.94	23.03	17.95	14.89	9.45	4.51	2.67	1.25	0.00
	34	8.83	13.63	18.84	13.79	11.09	7.13	3.28	1.71	0.84	0.00
	35	9.42	16.50	26.60	19.40	15.20	9.43	4.25	2.96	1.03	0.00
	36	6.90	14.46	23.16	16.74	11.98	6.96	3.50	1.17	0.55	0.00
	Mean	8.44	14.79	23.32	16.89	13.05	8.20	3.76	2.04	0.91	0.07
	S. D.	1.45	2.20	2.90	2.07	1.87	1.20	0.58	0.74	0.26	0.17
9th	32	9.35	18.60	27.39	16.66	11.40	6.60	2.76	1.08	0.51	0.00
	33	6.72	15.13	24.43	16.67	13.79	8.56	3.39	1.86	0.91	0.00
	34	10.27	14.75	23.64	15.56	11.58	7.10	2.48	1.56	0.85	0.00
	35	11.94	20.17	29.26	21.16	14.97	9.21	3.72	1.81	0.93	0.00
	36	12.66	17.69	26.47	17.00	12.20	7.05	2.69	1.33	0.79	0.25
	Mean	10.19	17.27	26.24	17.41	12.79	7.70	3.01	1.53	0.80	0.05
	S. D.	2.34	2.31	2.27	2.17	1.54	1.12	0.52	0.33	0.17	0.11

Table 4. Plasma peak levels of panipenem after each administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Volunteer no.	Plasma peak level ($\mu\text{g/ml}$)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
32	24.98	26.80	24.57	22.78	25.87	25.18	24.16	24.39	27.39
33	23.03	28.45	24.85	24.62	23.44	25.12	23.67	24.96	24.43
34	18.84	22.31	22.17	18.82	20.60	21.35	21.47	22.37	23.64
35	26.60	30.47	29.00	27.36	27.88	26.74	27.87	27.98	29.26
36	23.16	26.21	25.61	25.19	24.94	25.19	24.86	28.18	26.47
Mean	23.32	26.85	25.24	23.75	24.55	24.72	24.41	25.58	26.24
S. D.	2.90	3.03	2.46	3.21	2.73	2.00	2.31	2.48	2.27

った。一方、投与後12時間までの平均累積尿中排泄率は各投与回において、93.2～105.2%の値を示した。いずれの投与回においても尿中へ排泄されたBPのほぼ85%以上が投与後2時間以内に排泄されており、4時間までに排泄はほとんど終了し、4～12時間の尿中排泄率は約2%と低い値を示した。

3) 唾液内濃度

口腔内組織移行性の指標として、唾液中の薬物濃度を測定した (Table 13)。PAPM, BPともに点滴投与終了時に最高濃度に達し、それぞれ0.41 $\mu\text{g/ml}$ 、0.79 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、血漿中濃度に対する移行率は2～5%と低かった。これは本治験薬の極性が高く、また生理的なpHでは解離型として存在していることによるものと考えられる。

2. PAPM/BP1000mg/1000mg連続投与試験 (Study no. V)

1) PAPMの血漿中濃度および尿中排泄

PAPM/BPを生理食塩液100mlに溶解し、点滴静注 (1000mg/1000mg/60min, 9回)した時のPAPMの血漿中濃度を Table 14, 15, 尿中排泄を Table 16, 17に示した。

各投与終了時におけるPAPMの血漿中濃度は4例平均で43.20～55.91 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、各投与で多少のバラツキがみられた。PAPM/BP 500mg/500mg投与時と同様に、点滴投与終了時に最高濃度に到達し、以後2相性の減衰を示した。血漿中濃度は、いずれの測定時点とも初回投与の方が最終回投与より高い傾向を示し、これに付随してAUCおよびクリアランスなど

Table 5-A. Urinary concentration of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV) A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	0-2	2-4	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)			8-12	12-24 hr
				4-6	6-8			
1st	32	912	239	49.5	10.8		1.8	
	33	1093	260	16.3	6.8		0.7	
	34	1204	230	74.2	20.3		2.4	
	35	792	140	23.7	14.4		2.1	
	36	277	82	35.3	12.6		2.6	
9th	Mean	856	190	39.8	13.0		1.9	
	S. D.	360	76	23.0	5.0		0.7	
	32	318	170	30.9	8.0		1.4	0.0
	33	666	164	22.7	5.5		0.9	0.0
	34	408	155	18.1	10.1		2.7	0.0
	35	529	140	77.3	6.6		1.8	0.0
	36	188	97	30.4	6.2		1.8	0.0
	Mean	422	145	35.9	7.3		1.7	0.0
	S. D.	185	29	23.8	1.8		0.7	0.0

Table 5-B. Urinary concentration of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)
B) 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8th administration

Volunteer no.	Urinary concentration (μg/ml)														
	2nd		3rd		4th	5th		6th	7th		8th dose				
	0~2	2~12	0~2	2~4	4~12	0~12	0~2	2~4	4~12	0~12	0~2	2~4	4~12	0~2	2~12hr
32	831	34.4	735	84.5	7.8	160	551	96.5	7.2	179.8	748.0	123.9	6.9	760.7	31.1
33	578	39.1	897	119.1	9.5	231	685	53.0	4.3	97.8	508.3	74.1	6.9	817.4	38.9
34	862	33.3	798	112.2	14.2	192	1199	180.4	18.4	192.6	695.4	132.3	13.3	321.8	63.9
35	460	74.0	753	37.0	12.2	227	868	113.4	10.1	234.5	650.3	117.4	8.4	868.7	63.1
36	889	17.9	307	32.2	7.1	136	379	58.4	5.0	155.1	384.5	38.5	3.5	652.3	14.4
Mean	724	39.7	698	77.0	10.2	189	736	100.3	9.0	172.0	597.3	97.2	7.8	684.2	42.3
S.D.	193	20.7	227	40.8	3.0	41	315	51.5	5.7	50.5	148.6	39.8	3.6	217.9	21.3

Table 6-A. Cumulative urinary excretion of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	% of dose excreted				
		0~2	0~4	0~6	0~8	0~24 hr
1st	32	18.8	22.3	23.3	23.6	23.7
	33	20.3	24.1	24.2	24.5	24.6
	34	36.1	41.2	43.0	43.6	43.9
	35	23.6	28.9	29.7	30.2	30.4
	36	18.3	20.8	21.5	21.7	21.8
9th	Mean	23.4	27.5	28.3	28.7	28.9
	S.D.	7.4	8.3	8.7	8.9	9.0
	32	27.3	31.9	32.8	33.0	33.1
	33	21.9	27.5	28.7	28.9	29.0
	34	36.8	44.0	45.5	46.1	46.3
	35	31.6	38.0	39.5	40.0	40.2
	36	18.3	21.2	21.8	21.9	22.0
	Mean	27.2	32.5	33.7	34.0	34.1
	S.D.	7.4	8.9	9.2	9.4	9.5

Table 6-B. Cumulative urinary excretion of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

B) 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8th administration

Volunteer no.	% of dose excreted									
	2nd 0~2	2nd 0~12	3rd 0~2	3rd 0~4	4th 0~12	5th 0~2	5th 0~4	6th 0~12	7th 0~2	8th dose 0~2 0~12 hr
32	22.4	26.6	27.2	31.8	32.8	27.7	32.5	21.9	26.3	27.4 33.4
33	28.5	32.0	23.1	29.2	30.5	28.2	32.9	5.8	22.9	33.5 37.1
34	36.0	41.0	33.7	41.9	43.2	34.8	42.5	42.4	32.3	32.2 43.2
35	30.3	38.3	29.7	31.6	33.3	34.4	42.8	29.5	33.9	35.6 43.2
36	15.6	16.7	16.7	19.6	20.4	17.4	20.6	24.2	19.0	19.6 20.7
Mean	26.6	30.9	26.1	30.8	32.0	28.5	34.3	24.8	26.9	29.7 35.5
S.D.	7.8	9.7	6.5	8.0	8.1	7.0	9.1	13.2	6.3	6.4 9.3

Table 7. Pharmacokinetic parameters of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. VI). 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	K12 (/hr)	K21 (/hr)	Kel (/hr)	Vc (l/body)	Vd (l/body)	t1/2 α (hr)	t1/2 β (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}$ /ml)	Urinary Excr. (%)	Clearance Plasma Renal Creat. (ml/min/kg)			Clearance Ratio (panipenem /Creat.)
1st	32. Y. F.	0.339	0.745	1.301	10.59	25.24	0.39	1.38	40.55	23.7	5.47	1.30	3.49	0.37
	33. S. T.	0.077	0.851	0.755	16.09	20.76	0.63	1.18	41.95	24.6	6.03	1.48	3.43	0.43
	34. H. S.	1.670	2.441	1.400	10.56	20.77	0.14	0.97	33.93	43.9	5.13	2.25	3.14	0.72
	35. M. K.	0.497	1.762	1.033	10.88	15.99	0.27	0.99	45.32	30.4	5.13	1.56	2.96	0.53
	36. N. I.	0.125	1.335	1.030	14.32	17.84	0.42	0.84	35.34	21.8	6.13	1.34	3.31	0.40
	Mean \pm S.D.	0.542 0.653	1.427 0.697	1.104 0.254	12.49 2.56	20.12 3.51	0.37 0.18	1.07 0.21	39.42 4.72	28.9 8.99	5.58 0.48	1.59 0.39	3.27 0.22	0.49 0.14
9th	32. Y. F.	0.451	1.401	1.417	9.77	17.18	0.28	0.86	37.70	33.10	5.88	1.95	3.48	0.56
	33. S. T.	0.103	0.472	0.900	14.53	33.30	0.64	1.76	40.30	29.00	6.28	1.82	3.16	0.58
	34. H. S.	0.349	0.690	1.257	10.98	28.96	0.38	1.45	36.77	46.30	4.74	2.19	3.37	0.65
	35. M. K.	0.388	1.116	1.246	8.70	16.22	0.33	1.04	46.72	40.20	4.98	2.00	2.76	0.73
	36. N. I.	0.414	0.833	1.444	8.81	22.47	0.33	1.22	39.84	22.00	5.43	1.20	3.07	0.39
	Mean \pm S.D.	0.341 0.138	0.902 0.364	1.253 0.217	10.56 2.40	23.63 7.41	0.39 0.14	1.27 0.35	40.27 3.89	34.12 9.48	5.46 0.63	1.83 0.38	3.17 0.28	0.58 0.13

Table 8. Plasma concentration of betamipron during multiple-dosing of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Dose	Volunteer no.	Plasma concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)									
		0.25	0.5	1.0	1.25	1.5	2	3	4	5	7 hrs
1st	32	8.77	12.25	15.07	6.42	3.71	2.22	0.84	0.15	0.00	0.00
	33	6.63	9.99	13.45	6.92	4.68	2.22	0.51	0.36	0.00	0.00
	34	8.33	11.56	13.21	5.27	3.49	1.43	0.77	0.35	0.00	0.00
	35	9.37	12.50	16.32	7.80	4.85	3.05	0.89	0.00	0.00	0.00
	36	6.98	10.48	12.46	6.06	2.14	2.15	0.79	0.00	0.00	0.00
	Mean S.D.	8.02 1.17	11.36 1.09	14.10 1.56	6.49 0.95	3.77 1.09	2.21 0.57	0.76 0.15	0.17 0.18	0.00 0.00	0.00 0.00
9th	32	9.63	12.44	15.76	5.98	2.86	2.00	0.63	0.25	0.00	0.00
	33	7.49	11.94	15.91	7.21	5.13	2.27	0.77	0.37	0.00	0.00
	34	9.61	11.94	15.45	6.23	4.07	2.07	0.72	0.30	0.00	0.00
	35	11.88	15.71	18.96	9.25	5.73	3.05	1.14	0.46	0.18	0.00
	36	10.32	11.08	14.86	4.86	3.29	1.78	0.54	0.20	0.00	0.00
	Mean S.D.	9.79 1.58	12.62 1.79	16.19 1.60	6.71 1.65	4.22 1.21	2.23 0.49	0.76 0.23	0.32 0.10	0.04 0.08	0.00 0.00

Table 9. Plasma peak levels of betamipron after each administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Volunteer no.	Plasma peak level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
32	15.07	13.08	11.63	10.77	10.32	11.10	11.15	14.87	15.76
33	13.45	13.34	12.89	12.98	11.95	12.91	12.24	16.10	15.91
34	13.21	11.40	10.49	10.03	10.19	11.49	11.41	13.13	15.45
35	16.32	14.78	14.09	13.09	14.47	14.58	15.06	17.58	18.96
36	12.46	13.24	10.36	11.45	10.66	10.78	11.21	16.59	14.86
Mean S.D.	14.10 1.56	13.17 1.20	11.89 1.60	11.66 1.35	11.52 1.79	12.17 1.57	12.21 1.65	15.65 1.72	16.19 1.60

Table 10-A. Urinary concentration of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV) A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	0~2	2~4	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)			8~12	12~24hr
				4~6	6~8			
1st	32	4512	614	76.1	19.1		8.6	
	33	5048	476	19.7	9.3		2.7	
	34	3368	310	66.8	9.2		0.0	
	35	3112	200	12.1	5.8		0.0	
	36	1400	196	113.6	14.3		0.0	
9th	Mean	3488	359	57.7	11.5		2.3	
	S. D.	1414	182	42.0	5.2		3.7	
	32	1052	226	42.2	12.0		1.8	3.3
	33	2828	170	23.1	6.1		2.5	2.5
	34	1104	148	15.0	6.4		3.2	2.9
	35	1536	152	76.8	5.0		4.4	4.6
	36	956	147	50.7	11.9		4.6	5.2
	Mean	1495	169	41.6	8.3		3.3	3.7
	S. D.	778	33	24.4	3.4		1.2	1.2

Table 10-B. Urinary concentration of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Volunteer no.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)												8th dose		
	2nd		3rd		4th	5th		6th	7th						
	0~2	2~12	0~2	2~4	4~12	0~12	0~2	2~4	4~12	0~12	0~2	2~4			4~12
32	3072	201.2	2344	128.6	10.4	590	1748	106.7	8.8	850	2492	135.1	7.1	2800	43.4
33	1904	99.5	3288	152.9	8.9	980	2220	67.9	4.0	295	1736	78.2	5.3	2392	43.6
34	2008	90.9	2072	97.5	16.9	540	2984	158.0	14.0	1100	1948	117.7	9.4	876	119.9
35	1352	62.5	2288	28.9	14.2	640	2360	95.0	7.3	610	1756	114.0	6.7	2308	70.5
36	4960	98.5	1576	55.8	13.1	820	1976	103.0	5.5	630	1796	53.2	9.8	3140	126.3
Mean	2659	110.5	2314	92.7	12.7	714	2258	106.1	7.9	697	1946	99.6	7.7	2303	80.7
S. D.	1429	52.9	623	50.9	3.2	182	469	32.7	3.9	300	317	33.2	1.9	865	40.3

Table 11-A. Cumulative urinary excretion of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no.IV) A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	% of dose excreted				
		0~2	0~4	0~6	0~8	0~24 hr
1st	32	92.9	101.9	103.4	103.9	104.5
	33	93.9	100.8	101.0	101.4	101.7
	34	101.0	107.9	109.5	109.7	109.7
	35	92.7	100.3	100.7	100.9	100.9
	36	92.4	98.4	100.6	100.8	100.8
9th	Mean	94.6	101.9	103.0	103.3	103.5
	S. D.	3.6	3.6	3.8	3.8	3.8
	32	90.5	96.6	97.8	98.1	98.2
	33	92.8	99.3	100.5	100.8	101.1
	34	99.8	106.7	107.9	108.3	108.5
	35	91.5	98.4	99.9	100.3	100.8
	36	93.1	97.5	98.5	98.7	98.9
	Mean	93.5	99.7	100.9	101.2	101.5
	S. D.	3.7	4.0	4.0	4.1	4.1
						4.0

Table 11-B. Cumulative urinary excretion of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no.IV) B) 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8th administration

Volunteer no.	% of dose excreted									
	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	0~2	0~12	0~24 hr
32	82.9	86.7	89.1	87.7	103.7	87.7	100.8	87.7	95.1	109.2
33	94.1	84.8	92.5	91.5	79.1	78.1	98.1	78.1	84.9	102.1
34	83.9	87.4	92.8	86.5	107.8	90.4	87.6	90.4	97.3	108.2
35	89.2	90.1	102.9	93.4	76.9	91.7	94.6	91.7	100.1	103.1
36	87.3	85.7	99.4	90.9	98.3	88.7	94.2	88.7	95.5	103.5
Mean	87.5	86.9	95.3	90.0	93.2	87.3	95.1	87.3	94.9	105.2
S. D.	4.5	2.0	5.6	2.8	14.3	5.4	5.0	5.4	5.8	3.2

Table 12. Pharmacokinetic parameters of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no.IV) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	K12 (/hr)	K21 (/hr)	Kel (/hr)	Vc (l/body)	Vd (l/body)	t1/2α (hr)	t1/2β (hr)	AUC (μg · hr /ml)	Urinary Excr. (%)	Clearance Plasma (ml/min/kg)	Clearance Renal Creat. (ml/min/kg)	Clearance Ratio (betamipron /Creat.)
1st	32. Y. F.	3.445	2.700	4.387	6.47	22.17	0.07	0.54	18.13	104.5	12.24	12.79	3.49
	33. S. T.	0.829	1.379	2.249	13.23	34.47	0.19	0.80	17.48	101.7	14.47	14.71	3.43
	34. H. S.	1.118	0.998	3.295	9.27	43.75	0.15	0.99	16.52	109.7	10.54	11.57	3.14
	35. M. K.	3.080	2.587	3.587	6.91	21.66	0.09	0.61	20.43	100.9	11.38	11.49	2.96
	36. N. I.	1.654	0.976	3.536	9.31	52.91	0.13	1.11	15.94	100.8	13.58	13.69	3.31
	Mean	2.025	1.728	3.411	9.04	34.99	0.13	0.81	17.70	103.5	12.44	12.85	3.27
	±S.D.	1.175	0.852	0.769	2.68	13.60	0.05	0.24	1.74	3.8	1.60	1.38	0.22
9th	32. Y. F.	1.806	1.512	4.237	6.68	29.07	0.11	0.71	18.06	98.6	12.28	12.11	3.48
	33. S. T.	0.795	1.426	2.340	11.40	29.14	0.19	0.76	19.48	101.4	12.98	13.17	3.16
	34. H. S.	1.709	1.624	3.578	7.62	27.85	0.12	0.71	18.49	108.8	9.42	10.25	3.37
	35. M. K.	1.541	1.612	3.077	6.61	21.71	0.13	0.74	24.60	101.5	9.45	9.59	2.76
	36. N. I.	3.525	1.980	5.737	5.22	26.66	0.07	0.62	16.71	99.3	12.95	12.86	3.07
	Mean	1.875	1.631	3.794	7.51	26.89	0.12	0.71	19.47	101.9	11.42	11.60	3.17
	±S.D.	1.004	0.211	1.289	2.34	3.07	0.04	0.05	3.04	4.1	1.83	1.59	0.28

Table 13. Salivary concentration of panipenem(A) and betamipron(B) after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

(A) Panipenem (μg/ml)

Volunteer no.	1st administration Time (hr) *					3rd administration
	Before	1	2	3	5	1
32	0.00	0.55	0.16	0.00	0.00	0.41
33	0.00	0.25	0.21	0.00	0.00	0.30
34	0.00	0.30	0.13	0.00	0.00	0.32
35	0.00	0.47	0.11	0.00	0.00	0.61
36	0.00	0.46	0.10	0.00	0.00	0.55
Mean	0.00	0.41	0.14	0.00	0.00	0.44
S.D.	0.00	0.13	0.04	0.00	0.00	0.14

(B) Betamipron (μg/ml)

Volunteer no.	1st administration Time (hr) *					3rd administration
	Before	1	2	3	5	1
32	0.00	0.56	0.00	0.00	0.00	0.79
33	0.00	0.57	0.00	0.00	0.00	0.43
34	0.00	0.70	0.00	0.00	0.00	0.00
35	0.00	0.62	0.00	0.00	0.00	0.64
36	0.00	1.49	0.00	0.00	0.00	0.54
Mean	0.00	0.79	0.00	0.00	0.00	0.48
S.D.	0.00	0.40	0.00	0.00	0.00	0.30

* Hours after administration

Table 14. Plasma concentration of panipenem during multiple-dosing of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

Dose	Volunteer no.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.25	0.5	1.0	1.25	1.5	2	3	4	5	7 hrs
1st	37	18.20	32.15	50.53	32.64	28.10	15.69	7.99	3.69	1.78	0.50
	38	21.02	36.90	58.48	36.98	29.83	20.40	8.50	4.34	2.11	0.48
	39	17.02	26.97	48.05	37.22	28.69	18.50	8.45	4.29	2.51	0.77
	40	12.54	25.39	42.96	39.41	31.76	18.77	8.60	4.09	2.48	0.72
	Mean	17.20	30.35	50.01	36.56	29.60	18.34	8.39	4.10	2.22	0.62
	S.D.	3.53	5.23	6.47	2.83	1.61	1.96	0.27	0.30	0.35	0.15
9th	37	19.03	32.58	44.50	28.95	22.09	12.79	5.04	2.25	1.07	0.29
	38	18.47	29.95	47.11	33.30	24.59	14.46	5.17	2.36	1.05	0.40
	39	12.38	24.78	43.34	32.86	23.66	14.77	6.59	3.31	1.51	0.63
	40	11.08	24.06	43.35	34.83	25.76	15.51	6.58	3.32	1.47	0.57
	Mean	15.24	27.84	44.58	32.49	24.03	14.38	5.85	2.81	1.27	0.47
	S.D.	4.09	4.11	1.78	2.50	1.55	1.15	0.86	0.58	0.25	0.16

Table 15. Plasma peak levels of panipenem after each administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

Volunteer no.	Plasma peak level ($\mu\text{g/ml}$)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
37	50.53	55.74	52.87	41.28	45.54	44.54	42.31	47.95	44.50
38	58.48	55.88	54.96	45.83	48.39	45.60	48.86	47.24	47.11
39	48.05	57.83	56.59	42.15	44.87	40.98	40.95	44.74	43.34
40	42.96	54.19	53.22	43.54	44.80	43.04	45.69	46.29	43.35
Mean	50.01	55.91	54.41	43.20	45.90	43.54	44.45	46.56	44.58
S.D.	6.47	1.49	1.72	1.99	1.69	2.00	3.55	1.39	1.78

の薬物速度論パラメータ (Table 18) に有意差が検出 (t 検定) された。しかしながら、移行速度や生物学的半減期には差が認められなかった。中間投与の結果 (Table 15) から、この原因は連続投与による薬物動態の変化ではなく、むしろ実験操作や測定操作自体に起因したものと思われる。平均血漿中濃度推移は、投与終了後速やかに減少し、投与開始 4 時間後で $4.1\mu\text{g/ml}$ 以下を示し、7 時間後には $0.47\sim 0.62\mu\text{g/ml}$ となった。夜間 12 時間蓄尿を行った投与 4 回目と 6 回目を除き、投与開始から 12 時間までの平均累積尿中排泄率は、 $23.5\sim 30.6\%$ の値を示した。いずれの投与回においても投与後 2 時間以内に大部分 (約 80%) が排泄された。

2) BP の血漿中濃度および尿中排泄

BP の血漿中濃度を Table 19, 20, 尿中排泄を Table 21, 22 に示した。また、薬物速度論パラメータを Table 23 に示した。PAPM と同様に初回投与に比

べ最終投与の血漿中濃度がやや低い濃度で推移していたものの、速度定数や消失半減期などパラメータに変化はみられず単回投与の成績³⁾ともよく一致していた。各投与終了時における BP の血漿中濃度は 4 例平均で $24.31\sim 33.23\mu\text{g/ml}$ の値を示した。投与後 12 時間までの平均累積尿中排泄率は各投与回において、 $92.3\sim 107.3\%$ の値を示し、ほぼ 85% が投与後 2 時間以内に排泄されており、4 時間までに排泄はほとんど終了した。

3. 蛋白結合率

PAPM/BP500mg/500mg 連続投与試験 (Study no. IV) の 9 回目投与終了時および 1000mg/1000mg 連続投与試験 (Study no. V) の第 1 回投与終了時に採取した血清検体を用いて *in vivo* における蛋白結合率を測定した。PAPM の血清蛋白結合率 (Table 24) は $6\sim 7\%$ と低く血清および病巣組織の間質液中で大部分が遊

Table 16-A. Urinary concentration of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	Urinary concentration (μg/ml)					
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24hr
1st	37	1359	529	192	43.3	4.9	
	38	1581	590	186	43.0	4.5	
	39	1345	465	175	61.6	8.8	
	40	838	396	191	65.2	6.8	
9th	Mean	1281	495	186.1	53.3	6.3	
	S. D.	314	83	7.9	11.8	2.0	
	37	447	133	66	14.1	4.4	0.0
	38	1917	471	106	16.4	3.1	0.0
9th	39	1293	565	182	34.9	5.9	0.0
	40	727	265	106	29.0	3.0	0.0
Mean		1096	359	115.2	23.6	4.1	0.0
	S. D.	651	196	48.5	10.0	1.4	0.0

Table 16-B. Urinary concentration of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000 Study no. V)

B) 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8th administration

Volunteer no.	Urinary concentration (μg/ml)									
	2nd		3rd		4th		5th		6th	8th dose
	0~2	2~12	0~2	2~4	0~12	4~12	0~2	2~4	0~12	0~2 2~12hr
37	2092	59.0	1375	171.3	294	10.1	1039	178	307.1	1573 52.8
38	1274	61.4	1812	432.4	252	19.7	1420	332	320.7	1853 53.9
39	1945	53.0	2101	551.2	395	41.3	1653	449	381.4	1884 97.8
40	900	120.5	1227	272.1	284	22.0	1014	175	261.6	1386 50.3
Mean	1553	73.5	1629	356.8	306.2	23.3	1282	283.5	317.7	1674 63.7
S. D.	562	31.5	401	168.4	61.8	13.1	310	132.3	49.4	238 22.8

Table 17-A. Cumulative urinary excretion of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no.V)

A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	% of dose excreted				
		0~2	0~4	0~6	0~8	0~24hr
1st	37	19.7	23.4	24.5	24.8	24.9
	38	16.9	20.3	21.5	21.8	21.9
	39	19.5	23.1	24.4	24.9	25.1
	40	19.1	22.6	23.6	23.9	24.0
9th	Mean	18.8	22.4	23.5	23.9	24.0
	S. D.	1.3	1.4	1.4	1.4	1.5
	37	24.2	26.8	27.9	28.1	28.2
	38	18.6	22.2	23.3	23.6	23.7
	39	22.8	27.5	29.1	29.5	29.7
	40	21.8	25.9	27.2	27.5	27.6
	Mean	21.9	25.6	26.9	27.2	27.3
	S. D.	2.4	2.4	2.5	2.5	2.6

Table 17-B. Cumulative urinary excretion of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no.V)

B) 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8th administration

Volunteer no.	% of dose excreted									
	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	0~2	0~12	0~24hr
37	0~2	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~12
	18.8	20.8	19.9	24.4	25.1	13.8	22.1	26.6	27.3	15.4
	22.8	24.9	20.7	26.5	27.2	12.6	23.4	28.3	29.3	17.6
	24.3	26.3	29.6	36.8	38.2	19.7	27.8	33.8	34.8	24.0
38	0~2	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~12
	18.0	22.0	17.5	23.3	24.7	20.5	19.9	24.2	25.3	17.8
	21.0	23.5	21.9	27.8	28.8	16.7	23.3	28.2	29.2	18.7
	3.1	2.5	5.3	6.2	6.4	4.0	3.3	4.1	4.1	3.7
39	0~2	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~12
	18.8	20.8	19.9	24.4	25.1	13.8	22.1	26.6	27.3	15.4
	22.8	24.9	20.7	26.5	27.2	12.6	23.4	28.3	29.3	17.6
	24.3	26.3	29.6	36.8	38.2	19.7	27.8	33.8	34.8	24.0
40	0~2	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~12
	18.0	22.0	17.5	23.3	24.7	20.5	19.9	24.2	25.3	17.8
	21.0	23.5	21.9	27.8	28.8	16.7	23.3	28.2	29.2	18.7
	3.1	2.5	5.3	6.2	6.4	4.0	3.3	4.1	4.1	3.7
Mean	0~2	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~12
	18.8	20.8	19.9	24.4	25.1	13.8	22.1	26.6	27.3	15.4
	22.8	24.9	20.7	26.5	27.2	12.6	23.4	28.3	29.3	17.6
	24.3	26.3	29.6	36.8	38.2	19.7	27.8	33.8	34.8	24.0
S. D.	0~2	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~12
	18.0	22.0	17.5	23.3	24.7	20.5	19.9	24.2	25.3	17.8
	21.0	23.5	21.9	27.8	28.8	16.7	23.3	28.2	29.2	18.7
	3.1	2.5	5.3	6.2	6.4	4.0	3.3	4.1	4.1	3.7

Table 18. Pharmacokinetic parameters of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	K12 (/hr)	K21 (/hr)	Kel (/hr)	Vc (l/body)	Vd (l/body)	t1/2α (hr)	t1/2β (hr)	AUC (μg·hr/ml)	Urinary Excr. (%)	Clearance Plasma (ml/min/kg)	Clearance Renal (ml/min/kg)	Clearance Creat. (ml/min/kg)	Clearance Ratio (panipenem/Creat.)
1st	37. T.K.	0.464	1.367	1.129	11.15	18.64	0.30	1.03	81.61	24.9	5.45	1.36	3.08	0.44
	38. Y.A.	0.764	1.945	1.187	9.25	15.07	0.22	0.95	93.90	21.9	4.80	1.05	3.18	0.33
	39. F.U.	0.189	0.850	0.893	13.39	21.82	0.50	1.26	85.01	25.1	4.97	1.25	2.80	0.45
	40. M.S.	0.078	0.794	0.776	16.16	21.86	0.65	1.21	82.99	24.0	5.78	1.39	2.43	0.57
	Mean ±SD	0.374 0.307	1.239 0.537	0.996 0.194	12.49 2.98	19.35 3.23	0.42 0.19	1.11 0.15	85.88 5.53	24.0 1.5	5.25 0.45	1.26 0.15	2.87 0.34	0.45 0.10
9th	37. T.K.	0.390	1.088	1.375	10.85	21.54	0.32	1.00	68.38	28.2	6.51	1.83	2.96	0.62
	38. Y.A.	0.133	0.508	1.140	12.31	32.06	0.52	1.58	72.32	23.7	6.23	1.48	3.11	0.47
	39. F.U.	0.114	0.533	0.891	16.28	33.94	0.62	1.62	72.43	29.7	5.84	1.73	3.03	0.57
	40. M.S.	0.019	0.633	0.842	17.56	25.12	0.77	1.18	71.16	27.6	6.74	1.86	2.31	0.81
	Mean ±SD	0.164 0.159	0.691 0.270	1.062 0.246	14.25 3.18	28.17 5.82	0.56 0.19	1.35 0.30	71.07* 1.88	27.3* 2.6	6.33* 0.39	1.73* 0.17	2.85 0.37	0.62* 0.14

* : p<0.05

Table 19. Plasma concentration of betamipron during multiple-dosing of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

Dose	Volunteer no.	Plasma concentration (μg/ml)									
		0.25	0.5	1.0	1.25	1.5	2	3	4	5	7 hrs
1st	37	17.01	24.24	32.11	14.01	9.86	4.11	2.18	0.73	0.00	0.00
	38	21.72	33.92	40.18	15.73	11.23	6.20	2.81	1.12	0.00	0.00
	39	15.85	21.75	29.95	16.65	11.33	5.78	2.23	0.96	0.40	0.00
	40	11.66	21.76	30.68	17.07	11.30	5.54	2.29	0.74	0.00	0.00
	Mean S.D.	16.56 4.14	25.42 5.79	33.23 4.72	15.87 1.36	10.93 0.71	5.41 0.91	2.38 0.29	0.89 0.19	0.10 0.20	0.00 0.00
9th	37	14.67	21.12	25.37	10.78	6.86	3.87	1.35	0.56	0.00	0.00
	38	15.69	20.98	29.11	14.36	9.74	5.27	1.89	0.73	0.00	0.00
	39	11.91	20.46	25.86	13.87	8.51	4.93	2.04	0.86	0.46	0.00
	40	9.98	15.34	22.43	12.69	8.04	4.39	1.69	0.71	0.00	0.00
	Mean S.D.	13.06 2.60	19.48 2.77	25.69 2.74	12.93 1.59	8.29 1.19	4.62 0.61	1.74 0.30	0.72 0.12	0.12 0.23	0.00 0.00

Table 20. Plasma peak levels of betamipron after each administration of panipenem betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

Volunteer no.	Plasma peak level (μg/ml)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
37	32.11	32.29	26.26	25.99	26.07	27.45	25.97	26.53	25.37
38	40.18	32.02	26.72	27.14	26.75	27.20	26.18	26.28	29.11
39	29.95	27.74	25.38	22.64	22.15	21.76	21.32	22.68	25.86
40	30.68	26.55	24.54	23.04	22.48	22.85	23.76	22.34	22.43
Mean S.D.	33.23 4.72	29.65 2.94	25.73 0.97	24.70 2.21	24.36 2.38	24.82 2.93	24.31 2.27	24.46 2.26	25.69 2.74

Table 21-A. Urinary concentration of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	Urinary concentration (μg/ml)				
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12 12~24 hr
1st	37	6200	1324	381	50.9	9.1
	38	8970	1898	408	65.1	3.7
	39	6060	1226	372	59.3	6.8
	40	4360	892	379	69.1	6.4
9th	Mean	6398	1335	385	61.1	6.5
	S. D.	1908	418	15.8	7.9	2.2
	37	2040	378	122	16.2	7.4
	38	7980	1188	214	18.8	3.3
	39	4630	978	261	40.1	4.9
	40	2830	510	160	27.1	2.6
	Mean	4370	764	189	25.6	4.6
	S. D.	2639	383	60.9	10.8	2.1

Table 21-B. Urinary concentration of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

B) 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8th administration

Volunteer no.	Urinary level (μg/ml)									
	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	dose		
	0~2 2~12	0~2 2~4	0~12 4~12	0~2 2~4 4~12	0~12	0~2 2~4 4~12	0~2 2~12 hr	0~2	2~12 hr	
37	8650 367	6230 344	2140 66.0	4410 352	2220 57.0	4570 450	5850 182	5850	5850	182
38	4440 416	7050 656	2090 67.0	5160 598	1960 60.0	5680 546	6580 263	6580	6580	263
39	6980 282	5800 658	95.0 2060	5060 608	1840 66.0	5190 412	5650 191	5650	5650	191
40	3730 283	5340 504	65.0 1410	4270 286	1390 71.0	5360 684	5480 97	5480	5480	97
Mean	5950 337	6105 541	73.3 1925	4725 461	1853 63.5	5200 523	5890 183	5890	5890	183
S. D.	2277 66	727 150	14.5 345	450 166	347 6.2	467 121	484 68	467	484	68

Table 22-A. Cumulative urinary excretion of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V) A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	% of dose excreted				
		0~2	0~4	0~6	0~8	0~24 hr
1st	37	89.9	99.2	101.3	101.6	101.7
	38	95.9	106.7	109.4	109.9	110.0
	39	87.9	97.3	100.0	100.5	100.7
	40	99.4	107.3	109.3	109.7	109.8
Mean		93.3	102.6	105.0	105.4	105.6
S. D.		5.3	5.1	5.1	5.1	5.0
9th	37	111.4	118.8	120.8	121.0	121.1
	38	77.4	86.5	88.8	89.1	89.2
	39	81.5	89.6	91.9	92.3	92.6
	40	84.9	92.8	94.7	95.0	95.1
Mean		88.8	96.9	99.1	99.4	99.5
S. D.		15.4	14.8	14.7	14.6	14.6

Table 22-B. Cumulative urinary excretion of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V) B) 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8th administration

Volunteer no.	% of dose excreted										
	2nd		3rd	4th	5th	6th	7th	8th dose			
	0-2	0-12	0-2	0-12	0-2	0-12	0-2	0-12			
37	77.8	90.3	90.3	104.2	93.9	102.8	111.0	86.8	100.0	84.8	95.7
38	79.5	94.0	80.4	91.5	85.1	93.9	96.4	107.8	97.0	100.0	93.8
39	87.2	97.6	81.8	93.5	85.0	93.1	95.7	115.9	89.7	93.2	103.7
40	74.6	87.4	76.4	91.4	83.7	90.7	93.7	94.5	101.3	105.9	81.1
Mean	79.8	92.3	82.2	95.2	86.9	95.1	97.8	107.3	96.5	99.8	93.6
S. D.	5.4	4.4	5.8	6.1	4.7	5.3	5.1	9.2	2.4	5.2	9.4

Table 23. Pharmacokinetic parameters of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	K12 (/hr)	K21 (/hr)	Kel (/hr)	Vc (l/body)	Vd (l/body)	t1/2 α (hr)	t1/2 β (hr)	AUC (μ g \cdot hr/ml)	Urinary Excr. (%)	Clearance Plasma (ml/min/kg)	Renal Creat. (ml/min/kg)	Clearance Ratio (betamipron /Creat.)
1st	37. T. K.	1.180	1.394	2.808	9.31	30.18	0.15	0.80	39.05	101.7	11.39	11.59	3.08
	38. Y. A.	2.222	1.594	3.466	5.87	23.67	0.11	0.81	50.68	110.0	8.89	9.78	3.18
	39. F. U.	0.989	1.529	2.169	11.61	28.98	0.18	0.80	39.95	100.7	10.58	10.66	2.80
	40. M. S.	0.654	1.710	1.837	14.69	27.73	0.21	0.71	38.66	109.8	12.41	13.62	2.43
	Mean \pm SD	1.261 \pm 0.676	1.557 \pm 0.132	2.570 \pm 0.721	10.37 \pm 3.72	27.64 \pm 2.83	0.16 \pm 0.04	0.78 \pm 0.05	42.09 \pm 5.76	105.6 \pm 5.0	10.82 \pm 1.49	11.41 \pm 1.65	2.87 \pm 0.34
9th	37. T. K.	1.807	1.668	3.405	9.49	33.68	0.12	0.72	31.48	121.1	14.13	17.12	2.96
	38. Y. A.	1.746	1.998	2.717	10.09	27.63	0.13	0.70	36.89	89.2	12.21	10.89	3.11
	39. F. U.	0.908	1.255	2.132	14.01	39.53	0.20	0.92	34.44	92.5	12.28	11.35	3.03
	40. M. S.	0.789	1.478	1.941	18.09	41.06	0.21	0.81	29.01	95.1	16.53	15.72	2.31
	Mean \pm SD	1.313 \pm 0.539	1.600 \pm 0.315	2.549 \pm 0.659	12.92 \pm 3.99	35.48 \pm 6.12	0.17 \pm 0.05	0.79 \pm 0.10	32.96 \pm 3.44	99.5 \pm 14.6	13.79 \pm 2.03	13.77 \pm 3.12	2.85 \pm 0.37

Table 24. *In vivo* serum protein binding of panipenem

Dose	Volunteer no.	μ g/ml		%
		Total	Free	
500mg/500mg Study no. IV *	32	19.7	19.1	3.0
	33	19.8	16.9	14.6
	34	19.5	18.6	4.6
	35	22.5	20.8	7.6
	36	20.3	19.2	5.4
	Mean	20.4	18.9	7.0
1000mg/1000mg Study no. V **	S.D.	1.2	1.4	4.5
	37	52.6	49.8	5.3
	38	57.3	52.0	9.2
	39	48.5	47.5	2.1
	40	46.7	44.1	5.6
	Mean	51.3	48.4	5.6
	S.D.	4.7	3.4	2.9

* : One hour after 9th administration
** : One hour after 1st administration

Table 25. *In vivo* serum protein binding of betamipron*

Dose	Volunteer no.	μ g/ml		%
		Total	Free	
1000mg/1000mg Study no. V	37	23.6	6.8	71.2
	38	28.7	7.9	72.5
	39	25.4	6.7	73.6
	40	21.9	5.5	74.9
	Mean	24.9	6.7	73.1
	S.D.	2.9	1.0	1.6

* One hour after 9th administration

れなかった。Table 26と Table 27には、投与前、投与開始後2日目、4日目および最終投与後22時間目に行った臨床検査成績を示した。PAPM/BP500mg/500mg投与試験 (Study no. IV) において、一過性のGPT上昇 (4日目22IU→最終投与22時間後40IU) が1例に認められたが、投与終了後13日目には正常に復していた。このような異常は高投与群では認められなかった。

III. 考察

PAPM/BPは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り、ヒトにおける単回投与試験では1000mg/1000mgまでの耐容性が確認されている¹³⁾。PAPM/BPを125mg/125mg～1000mg/1000mg単回点滴静注後の血漿中濃度は、投与終了時に最高濃度を示し、500mg/500mg投与時ではPAPMとして27.5 μ g/ml、BPとして15.6 μ g/mlであ

離型として存在することが明らかになった。また、投与量の違いによる濃度依存性はみられなかった。この結果は *in vitro* 添加実験の成績 (約4%) とよく一致していた。一方、BPの蛋白結合率は73%と比較的高く、PAPMと同様に *in vitro* 添加実験とはほぼ同等の値を示した (Table 25)。

4. 安全性

PAPM/BPに起因すると思われる副作用は認めら

Table 26-A. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Volunteer No. 32 Y. F.									
Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft	Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	494	486	502	480	GOT (IU/l)	11	11	13	12
HGB (g/dl)	15.0	14.8	15.3	14.7	GPT (IU/l)	6	7	10	10
WBC (/mm ³)	7300	7100	7400	7400	ALP (IU/l)	4.7	4.7	4.9	4.9
HCT (%)	43.0	42.4	43.8	42.0	LDH (IU/l)	202	198	184	194
Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	18.9	20.8	21.3	20.4	LAP (IU/l)	126	126	127	127
Reticulocytes (%)	5	6	5	5	γ-GTP (IU/l)	25	23	22	21
Eos (%)	1	3	5	7	CK (IU/l)	56	52	69	51
Baso (%)	1	1	0	0	Amylase (IU/l)	71	73	75	79
Stab (%)	9	6	4	7	TP (g/dl)	6.3	6.2	6.7	6.6
Seg (%)	40	38	44	47	Albumin (g/dl)	4.0	4.0	4.2	4.2
Lymph (%)	46	48	45	36	A/G	1.7	1.8	1.7	1.8
Mono (%)	3	4	2	3	BUN (mg/dl)	14.1	12.5	15.1	15.0
PT (sec.)	11.5	11.6	11.6	11.4	Creatinine (mg/dl)	1.0	1.0	1.0	1.0
APTT (sec.)	27.8	27.9	27.5	27.9	UA (mg/dl)	4.2	3.8	3.7	3.8
Fibrinogen (mg/dl)	223	211	213	200	β ₂ microglobulin ^{a)}	1.0	1.1	1.2	1.1
pH	5.6	5.6	5.4	5.4	Na (mEq/l)	140	141	140	140
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	K (mEq/l)	4.6	4.7	4.8	4.7
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl (mEq/l)	105	106	105	105
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	Ca (mg/dl)	4.3	4.2	4.4	4.3
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	P (mg/dl)	2.3	2.5	2.4	2.8
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg (mg/dl)	2.0	1.9	2.1	1.9
Spec. gravity	1.029	1.018	1.020	1.022	Glucose (mg/dl)	95	97	85	89
RBC	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF	1-2/SF	T-chol (mg/dl)	210	201	211	213
WBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	1-2/SF	TG (mg/dl)	115	119	173	89
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil (mg/dl)	0.8	0.6	0.5	0.5
NAG (U/l)	7.4	4.3	2.9	7.3	D-bil (mg/dl)	0.4	0.2	0.2	0.2
β ₂ microglobulin ^{a)}	140	67	69	200	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine					CRP	(-)	(-)	(-)	(-)

Bef : before administration a) μg/l
Aft : 22 hours after 9th administration b) mg/l

Table 26-B. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Volunteer No. 33 S. T.									
Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft	Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft
RBC	447	444	446	451	GOT	11	10	11	16
HGB	14.2	14.1	14.2	14.4	GPT	5	6	8	12
WBC	6600	5700	6000	6200	ALP	5.8	6	5.7	6
HCT	40.6	40.4	40.6	41.3	LDH	190	182	178	196
Platelets	25.4	23.6	21.7	22.1	LAP	133	137	135	148
Reticulocytes	8	9	8	10	γ-GTP	11	12	12	12
Eos	1	0	1	2	CK	56	54	147	93
Baso	1	3	0	1	Amylase	89	102	97	100
Stab	3	6	5	3	TP	6.5	6.6	6.7	6.9
Seg	34	35	46	42	Albumin	4.1	4.1	4.1	4.3
Lymph	59	51	46	49	A/G	1.7	1.6	1.6	1.7
M Mono	2	5	2	3	BUN	9.6	8.5	10.4	9.2
PT	12.3	12.1	12.0	11.6	Creatinine	0.8	0.9	0.9	0.9
APTT	34.3	33.0	32.1	29.9	UA	4.5	4.4	3.9	4.0
Fibrinogen	223	208	213	213	β ₂ microglobulin	1.3	1.2	1.2	1.2
pH	6.4	6.8	5.6	6.8	Na	141	141	141	140
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	K	5.2	4.8	4.8	4.7
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	105	105	105	105
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	Ca	4.5	4.5	4.4	4.3
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	P	3.3	3.3	3.0	3.5
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	1.8	1.8	1.9	1.8
Spec. gravity	1.022	1.012	1.027	1.017	Glucose	94	97	86	89
RBC	0-1 SF	0-1 SF	1-2 SF	0-1 SF	T-chol	151	143	145	157
WBC	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	TG	62	45	74	101
Epithelium	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	T-bil	1.8	1.2	0.9	0.8
NAG	3.8	1.8	4.1	1.3	D-bil	0.8	0.5	0.4	0.4
β ₂ microglobulin	120	43	140	46	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine					CRP	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 26-C. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Parameter	Volunteer No. 34 H. S.				Parameter				
	Bef	Day2	Day4	Aft		Bef	Day2	Day4	Aft
RBC	487	492	483	469	GOT	16	17	18	27
HGB	14.9	15.1	14.8	14.4	GPT	18	21	22	40
WBC	4700	6000	4600	4700	AL-P	6.4	6.6	6.8	6.5
HCT	42.7	43.1	42.4	41.3	LDH	234	243	231	236
Platelets	22.8	22.8	22.7	21.8	LAP	145	151	152	154
Reticulocytes	11	9	10	9	γ -GTP	25	26	29	29
Eos	1	3	1	2	CK	85	79	98	73
Baso	2	3	2	0	Amylase	86	90	89	91
Stab	7	6	7	4	TP	7.4	7.4	7.6	7.0
Seg	35	46	41	44	Albumin	4.1	4.2	4.1	3.9
Lymph	49	36	47	46	A/G	1.2	1.3	1.2	1.3
Mono	6	6	2	4	BUN	14.9	14.1	15.3	14.7
PT	11.4	11.3	11.4	11.2	Creatinine	1.0	1.1	1.1	1.1
APTT	29.9	29.9	31.0	29.8	UA	5.4	5.2	5.2	5.3
Fibrinogen	309	309	309	264	β 2microglobulin	1.3	1.4	1.6	1.5
pH	5.4	5.4	5.4	5.2	Na	141	140	140	140
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	K	4.1	4.1	4.3	4.2
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	105	105	105	105
Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	Ca	4.5	4.4	4.5	4.4
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	P	2.3	2.5	2.3	2.5
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	2.0	2.1	2.3	2.0
Spec. gravity	1.014	1.016	1.018	1.020	Glucose	104	105	95	94
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-chol	158	160	165	148
WBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	TG	107	74	86	83
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil	0.7	0.6	0.6	0.6
NAG	3.7	2.7	3.5	4.2	D-bil	0.3	0.2	0.3	0.2
β 2microglobulin	41	36	43	37	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine					CRP	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 26-D. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Parameter	Volunteer No. 35 M. K.				Parameter				
	Bef	Day2	Day4	Aft		Bef	Day2	Day4	Aft
RBC	451	441	463	456	GOT	16	18	19	20
HGB	13.9	13.5	14.2	14.1	GPT	12	16	18	21
WBC	5600	5500	6000	5000	AL-P	4	4.2	4.2	4.3
HCT	39.8	38.8	40.6	40.3	LDH	227	238	232	228
Platelets	19.5	19.8	19.0	19.6	LAP	132	136	139	145
Reticulocytes	9	8	11	8	γ -GTP	13	13	15	15
Eos	3	1	2	2	CK	46	46	64	41
Baso	2	1	1	1	Amylase	104	110	104	109
Stab	2	4	7	3	TP	6.6	6.7	6.9	6.9
Seg	37	41	47	40	Albumin	3.9	4.0	4.1	4.2
Lymph	55	48	40	51	A G	1.4	1.5	1.5	1.6
Mono	1	5	3	3	BUN	13.6	12.5	13.3	13.7
PT	11.6	11.5	11.6	11.4	Creatinine	1.0	1.1	1.1	1.1
APTT	27.3	28.1	28.5	27.3	UA	5.4	5.3	5.8	5.5
Fibrinogen	198	211	218	206	β 2microglobulin	1.1	1.1	1.1	1.0
pH	5.6	5.4	5.2	5.8	Na	141	140	141	140
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	K	3.9	4.0	4.0	4.2
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	106	106	106	106
Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	Ca	4.4	4.3	4.4	4.4
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	P	3.0	3.5	2.8	3.6
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	1.9	1.8	2.0	1.9
Spec. gravity	1.015	1.020	1.021	1.018	Glucose	93	93	85	84
RBC	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	T-chol	150	153	160	153
WBC	0-1 SF	0-1 SF	1-2 SF	0-1 SF	TG	110	80	75	106
Epithelium	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	T-bil	0.8	0.5	0.6	0.4
NAG	2.5	2.0	3.1	1.9	D-bil	0.4	0.2	0.3	0.2
β 2microglobulin	42	62	36	64	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine					CRP	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 26-E. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (500mg/500mg Study no. IV)

Volunteer No. 36 N. I.									
Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft	Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft
RBC	484	454	442	459	GOT	18	18	19	21
HGB	14.7	13.8	13.5	13.9	GPT	9	8	11	15
WBC	5400	6000	5800	5500	AL-P	6.0	6.0	6.2	6.0
HCT	42.1	39.6	38.6	39.9	LDH	289	237	238	220
Platelets	20.2	19.3	18.2	19.2	LAP	125	122	123	119
Reticulocytes	5	7	7	9	γ-GTP	13	11	12	9
Eos	0	3	4	1	CK	102	74	76	56
Baso	1	0	1	1	Amylase	119	132	157	144
Stab	10	14	12	9	TP	7.5	7.0	7.4	7.0
Seg	46	41	43	40	Albumin	4.4	4.2	4.4	4.2
Lymph	41	35	35	46	A/G	1.4	1.5	1.5	1.5
Mono	2	7	5	3	BUN	10.6	11.2	10.5	11.3
PT	11.5	11.5	11.5	11.4	Creatinine	0.9	1.0	1.0	1.0
APTT	29.2	28.6	30.5	30.4	UA	6.2	6.3	5.7	6.5
Fibrinogen	234	248	264	231	β2microglobulin	1.1	1.0	1.0	1.0
pH	5.4	5.2	5.4	5.2	Na	139	141	10	140
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	K	4.4	4.4	4.6	4.5
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	105	106	15	105
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	Ca	4.6	4.5	4.4	4.3
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	P	2.5	2.5	2.4	2.8
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	1.8	1.9	2.0	1.9
Spec. gravity	1.028	1.028	1.023	1.027	Glucose	100	96	94	89
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-chol	132	124	134	122
WBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	TG	121	84	86	95
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil	1.1	0.9	0.6	0.6
NAG	5.6	5.4	4.7	5.3	D-bil	0.5	0.4	0.3	0.3
β2microglobulin	43.0	56.0	<25	46.0	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine					CRP	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 27-A. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

Volunteer No. 37 T. K.									
Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft	Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft
RBC	476	444	441	456	GOT	16	13	14	17
HGB	14.5	13.7	13.4	13.9	GPT	14	11	10	16
WBC	5100	5200	5000	5600	AL-P	3.6	3.6	3.6	3.6
HCT	42.8	39.9	39.8	41.0	LDH	232	211	213	230
Platelets	21.2	23.1	21.8	22.6	LAP	124	124	122	126
Reticulocytes	7	5	8	6	γ-GTP	14	14	13	14
Eos	12	9	6	11	CK	92	64	58	47
Baso	1	2	0	1	Amylase	134	131	129	145
Stab	2	2	2	2	TP	6.1	6.0	6.0	6.2
Seg	41	38	41	40	Albumin	4.0	3.8	3.9	4.0
Lymph	40	44	45	43	A/G	1.9	1.7	1.9	1.8
Mono	4	5	6	3	BUN	17.6	13.6	14.1	17.4
PT	12.4	12.4	12.2	12.8	Creatinine	1.0	1.0	1.0	1.1
APTT	32.5	31.1	30.8	30.7	UA	4.9	4.4	4.3	4.4
Fibrinogen	229	202	177	174	β2microglobulin	0.9	0.9	1.0	1.0
pH	5.2	5.2	5.6	5.2	Na	141	141	141	142
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	K	4.3	4.1	4.5	4.5
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	105	106	105	106
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	Ca	4.5	4.3	4.5	4.5
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	P	3.3	2.7	3.0	3.3
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	1.8	1.9	1.9	1.9
Spec. gravity	1.031	1.028	1.028	1.032	Glucose	92	94	91	95
RBC	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	T-chol	190	180	182	178
WBC	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	TG	70	82	73	100
Epithelium	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	0-1 SF	T-bil	1.5	1.4	1.0	0.9
NAG	4.9	7.3	6.4	9.4	D-bil	0.7	0.6	0.4	0.4
β2microglobulin	91	77	96	110	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine					CRP	(-)	(-)	(-)	(-)

Bef.: before administration

Table 27-B. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

Volunteer No. 38 Y. A.									
Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft	Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft
RBC	500	497	470	479	GOT	18	16	17	19
HGB	14.5	13.9	13.8	13.6	GPT	15	14	14	16
WBC	4800	5600	5900	5300	AL-P	3.6	3.8	3.6	3.8
HCT	42.5	42.1	40.0	40.8	LDH	235	229	225	230
Platelets	16.1	19.2	19.1	19.3	LAP	139	145	138	139
Reticulocytes	5	7	7	6	γ -GTP	12	13	12	12
Eos	4	2	9	3	CK	115	88	101	65
Baso	0	2	1	3	Amylase	119	123	136	141
Stab	3	2	2	3	TP	6.2	6.6	6.5	6.5
Seg	35	33	27	34	Albumin	3.9	4.1	4.0	4.1
Lymph	54	58	58	54	A/G	1.7	1.6	1.6	1.7
Mono	4	3	3	3	BUN	16.6	15.3	14.9	14.7
PT	12.3	12.0	11.9	12.5	Creatinine	1.1	1.1	1.1	1.2
APTT	29.3	29.6	29.0	29.2	UA	6.1	5.6	5.2	5.3
Fibrinogen	236	231	208	239	β 2microglobulin	1.6	1.6	1.6	1.5
pH	5.2	5.2	5.4	5.2	Na	140	1	140	140
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	K	4.4	4.5	4.7	4.9
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	106	1	106	106
Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	Ca	4.3	4.3	4.5	4.6
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	P	3.4	3.0	3.3	3.2
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	2.0	2.0	2.1	2.0
Spec. gravity	1.029	1.029	1.031	1.029	Glucose	82	84	80	91
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	1-2/SF	T-chol	139	143	141	148
WBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	TG	61	82	66	100
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil	0.9	1.0	0.7	0.5
NAG	3.2	7.3	6.8	6.2	D-bil	0.4	0.4	0.3	0.2
β 2microglobulin	110	69	130	85	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine					CRP	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 27-C. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

Volunteer No. 39 F. U.									
Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft	Parameter	Bef	Day2	Day4	Aft
RBC	495	487	463	458	GOT	14	13	15	17
HGB	15.8	15.1	14.4	14.3	GPT	11	10	10	13
WBC	3500	3600	3400	3500	AL-P	3.8	3.9	3.7	3.7
HCT	45.1	44.1	42.0	41.5	LDH	223	211	209	203
Platelets	17.4	19.7	17.8	18.9	LAP	158	155	150	151
Reticulocytes	5	5	6	5	γ -GTP	24	24	22	21
Eos	2	1	0	3	CK	62	45	52	40
Baso	5	0	1	0	Amylase	163	170	178	182
Stab	5	3	3	2	TP	6.7	6.7	6.6	6.7
Seg	35	34	34	37	Albumin	4.0	4.0	3.9	4.0
Lymph	49	56	58	54	A/G	1.5	1.5	1.4	1.5
Mono	4	6	4	4	BUN	16.7	16.4	15.0	14.6
PT	12.4	12.1	12.4	13.2	Creatinine	1.2	1.3	1.2	1.3
APTT	32.0	32.5	32.0	32.3	UA	5.4	5.2	4.8	4.7
Fibrinogen	201	220	195	218	β 2microglobulin	1.0	1.1	1.1	1.1
pH	5.0	5.2	5.6	5.6	Na	141	141	142	142
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	K	4.4	4.0	4.2	4.2
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	104	105	106	107
Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	Ca	4.5	4.3	4.4	4.5
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	P	3.6	3.4	3.0	2.8
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	1.9	2.0	2.0	2.0
Spec. gravity	1.024	1.022	1.027	1.019	Glucose	91	92	88	89
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-chol	162	160	155	146
WBC	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	TG	59	60	75	66
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil	1.1	1.1	1.2	0.8
NAG	1.3	6.8	4.8	3.4	D-bil	0.5	0.5	0.5	0.4
β 2microglobulin	36	35	100	57	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine					CRP	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 27-D. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (1000mg/1000mg Study no. V)

Parameter	Volunteer No. 40 M. S.				Parameter				
	Bef	Day2	Day4	Aft		Bef	Day2	Day4	Aft
RBC	487	486	496	479	GOT	12	11	14	16
HGB	15.0	14.8	14.8	14.6	GPT	9	8	9	12
WBC	4200	3900	4000	3900	AL-P	3.5	3.4	3.3	3.4
HCT	43.8	43.8	44.4	42.9	LDH	223	209	223	227
Platelets	15.1	15.4	16.3	16.5	LAP	98	94	96	95
Reticulocytes	7	6	7	5	γ -GTP	12	12	12	11
Eos	3	5	8	3	CK	61	49	53	43
Baso	2	0	0	1	Amylase	147	145	157	179
Stab	3	5	5	8	TP	6.6	6.5	6.9	6.6
Seg	51	42	43	39	Albumin	4.1	4.0	4.2	4.1
Lymph	34	43	43	44	A/G	1.6	1.6	1.6	1.6
Mono	7	5	2	5	UN	12.2	11.6	16.5	13.7
PT	12.2	12.2	12.3	12.7	Creatinine	1.1	1.1	1.2	1.2
APTT	29.2	29.3	30.2	30.2	BUN	4.7	4.7	4.7	4.5
Fibrinogen	236	227	234	225	β 2microglobulin	0.8	0.9	0.9	0.9
pH	6.0	5.6	5.6	5.8	Na	141	142	141	141
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	K	4.0	3.7	3.8	4.1
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	105	106	105	105
Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	Ca	4.3	4.2	4.4	4.5
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	P	3.1	2.9	3.3	2.8
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	2.2	2.2	2.3	2.2
Spec. gravity	1.016	1.017	1.020	1.018	Glucose	80	78	77	80
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-chol	188	183	185	182
WBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	TG	89	79	94	84
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil	0.8	0.7	1.0	0.6
NAG	11.7	4.7	3.3	3.1	D-bil	0.4	0.3	0.4	0.3
β 2microglobulin	37	45	61	59	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine					CRP	(-)	(-)	(-)	(-)

り，尿中回収率は28.5%，93.2%であった。生物学的半減期($t_{1/2\beta}$)は，投与量にかかわらず PAPM が約70分，BP が約40分であった。PAPM/BP の臨床第II相試験開始に先立ち，健康成人男子志願者を対象に本剤の連続投与時の耐容性と体内動態を検討した。500mg/500mg投与試験において，初回投与時と最終投与時の PAPM または BP の血漿中濃度推移から求められる薬物速度論パラメータは，いずれもほぼ一致していた。1000mg/1000mg連続点滴投与したときの PAPM の血漿中濃度は，点滴終了時43.20～55.91 μ g/mlに達し，投与開始7時間でも0.47～0.62 μ g/mlが検出された。PAPM の血漿中濃度推移は，等量の imipenem/cilastatin (IPM/CS) を同速度で点滴静注した時の imipenem (IPM) とほぼ一致していた⁸⁾。薬物速度論パラメータを比較すると， $t_{1/2\beta}$ においては PAPM は IPM よりやや長く，AUCは両者がほぼ等しく，plasma clearanceは PAPM の方が高い値を示している。一方，PAPM の尿中回収率は投与後12時間までに30%弱であり，IPM の回収率(62%)の約1/2であった。IPM/CS に比較し，PAPM の回収率が低いのは主として腎の dehydropeptidase-I (DHP-I) によって

分解されるためと考えている。特に4回目および6回目で低値を示した(Table 17-B)理由は，夜間室温にて12時間蓄尿を行ったためと考えられる。しかしながら，PAPM が生体において DHP-I により一部が不活化されても，投与後8～12時間の尿中にはなお4.1～6.3 μ g/mlの PAPM が存在していたことから，1日2回の投与で尿路感染症の多くの起炎菌に対して強力な細菌学的効果を発揮するものと思われ，IPM/CS と遜色のない臨床効果が期待される。PAPM/BP 投与終了時に得た血清について調べた PAPM の蛋白結合率は，6～7%であり， β -ラクタム剤 (penicillins, cephalosporins, cephamycins) の中では相対的に低い方であった。唾液中濃度は，PAPM/BP500mg/500mg点滴終了時で0.41～0.44 μ g/mlと血漿中濃度の2%以下であった。

試験中に PAPM/BP に起因すると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値では低用量群の1例で一過性の軽度の GPT の上昇を認めたが高用量群では認められていない。したがって，本剤による影響を完全に否定し得ないがカロリーの摂取量と消費量とのアンバランス⁹⁾によるものと考えられ，本剤との因果

関係は不明である。

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、臨床応用が可能であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 田島政三, 長沼英夫, 久岡正史, 川原幸則, 高萩英邦: Panipenem/betamipron の臨床第 I 相試験—第1報 単回投与試験—。Chemotherapy 39 (S-3): 242~264, 1991
- 4) 大屋 哲, 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 (S-3): 310~317, 1991

- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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 1 相試験。Chemotherapy 33 (S-4): 357~378, 1985
- 9) 金丸光隆, 長嶋 悟, 中島光好: 7 日間の長期入院拘束が健康人の生化学検査結果に与える影響。臨床薬理 203: 493~503, 1989

PHASE I STUDY OF PANIPEMEM/BETAMIPRON II —MULTIPLE DOSE STUDY—

Mitsuyoshi Nakashima¹⁾, Toshihiko Uematsu¹⁾, Mitsutaka Kanamaru²⁾,
Masazo Tajima³⁾, Hideo Naganuma⁴⁾, Masato Ichikawa⁴⁾,
Masafumi Hisaoka⁴⁾ and Yukinori Kawahara⁴⁾

¹⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
3600 Handa-cho, Hamamatsu-shi, Shizuoka 431-31, Japan

²⁾Shinpuikai Maruyama Hospital

³⁾New Drug Development Department, Sankyo Co., Ltd.

⁴⁾Product Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

Nine healthy male volunteers received 500mg/500mg or 1000mg/1000mg panipenem/betamipron (PAPM/BP) by constant intravenous infusion for 60 min every 12h for 5 days. Maximum plasma levels of panipenem (PAPM) were observed at the end of the infusion, and their levels showed dose-dependence. The half-life was about 1 hour. Mean maximal plasma concentration, as PAPM, at the end of infusion of 500mg/500mg PAPM/BP (day 1) was $23.32 \pm 2.90 \mu\text{g/ml}$, with a decrease to $2.04 \pm 0.74 \mu\text{g/ml}$ after 4 h. Urinary recovery during this period was $27.5 \pm 8.3\%$ of dosage. The serum protein binding of PAPM and betamipron (BP) were 6 to 7% and 73%, respectively. The saliva concentration of PAPM was less than 2% of plasma concentration. No changes in the pharmacokinetic parameters were observed during the two 5-day study.

No drug-related side effects were observed. In laboratory findings transient elevation of GPT (18 IU → 40 IU) was observed in 500mg/500mg study. No consistent changes in renal function indices were noted. Urinalysis showed no change in renal function in either the 500mg/500mg or 1000mg/1000mg studies. We conclude that daily 2000mg/2000mg PAPM/BP were well tolerated and safe.