

新しい carbapenem 系抗菌薬 panipenem/betamipron に関する基礎的・臨床的研究
——特に尿の着色反応について——

稲松孝思・深山牧子・増田義重
小平 誠・巨島文子
東京都老人医療センター感染症科*

島田 馨
東京大学医科学研究所感染免疫内科

安達桂子・畠山 勤・田中章子
東京都老人医療センター細菌検査室

川原幸則
三共株式会社・分析代謝研究所

新しいカルバペネム系抗生剤 panipenem/betamipron の血液由来腸球菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)、高齢者感染症16例に対する臨床効果、副作用について検討した。血液から分離された腸球菌43株の MIC は *Enterococcus faecalis* 28株, *Enterococcus casseliflavus* 3株, *Enterococcus durans* 2株ではすべて $\leq 0.05 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ であった。*Enterococcus faecium* 5株の MIC はいずれも $> 100 \mu\text{g/ml}$ であり, *Enterococcus avium* 5株中3株は $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。これらの成績は imipenem (IPM) と同様であった。

臨床効果は敗血症3例中著効2例, 有効1例, 呼吸器感染症9例中著効2例, 有効5例, やや有効2例, 腎盂腎炎1例は著効, 感染性粉瘤1例は有効で有効率は85.7%であった。自覚的副作用は, *Clostridium difficile* 腸炎が2例にみられた。検査値異常変動としては GOT, GPT の軽度上昇と, Na, Cl の一過性の低下が各1例にみられた。経過中, 尿中ウロビリノーゲンの異常高値, 蓄尿の着色がみられたが, 本剤の体外における着色崩壊物が, ウロビリノーゲン測定の色反応に影響したための偽陽性であることが判明した。同様の色反応は IPM でも観察されており, 両者の崩壊産物によると推定された。

Key words : Panipenem/betamipron, カルバペネム, 内科領域感染症, 抗菌力, ウロビリノーゲン

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生剤 panipenem (PAPM) と, 腎毒性発現部位への β -lactam 剤取り込み抑制作用を有するアミノ酸誘導体である betamipron (BP) の合剤である¹⁾。本剤の血液・髄液由来腸球菌43株に対する最小発育阻止濃度(MIC)、高齢者感染症16例に対する臨床効果、副作用について検討した。また、その過程で、尿の着色、ウロビリノーゲン定性試験の陽性化が観察されたため、この点に関して若干の基礎的検討を加えたので報告する。

I. 対象・方法

1. 血液由来腸球菌に対する抗菌力

当院で1984年以降に血液および髄液から分離された腸球菌43株について、日本化学療法学会標準法²⁾に準

ずる寒天平板法により本剤の MIC を測定した。対象薬剤は本剤のほか imipenem (IPM) などの16薬剤で、接種菌量は 10^6CFU/ml である。腸球菌の内訳は, *Enterococcus faecalis* 28株, *Enterococcus faecium* 5株 (1株は髄液由来), *Enterococcus avium* 5株, *Enterococcus casseliflavus* 3株, *Enterococcus durans* 2株である。

2. 高齢者感染症に対する臨床効果と副作用

62~86歳の高齢者にみられた感染症16例につき本剤の臨床効果、副作用、臨床検査値異常の有無について検討した。対象感染症の内訳は呼吸器感染症11例, 敗血症3例, 尿路感染症, 皮膚軟部組織感染症各1例である。効果判定は従来からの我々の効果判定基準³⁾に従い著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で評価した。

3. 尿中ウロビリノーゲンの検討

*〒173 東京都板橋区栄町 35-2

臨床例の尿中ウロビリノーゲン測定は、ユリフレット7A(京都第一化学)により半定量的に行った。本方法はアゾカップリング法によるもので、専用の吸光度計によりウロビリノーゲン量を定量できる。

また、本剤を投与した3例および imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を投与した5例の薬剤投与後2時間目の尿を採取後速やかに -80°C に凍結保存し測定用資料とした。凍結融解後、室温に0, 4, 24時間放置し、アゾカップリング法(ウロペーパーU-3, 栄研)および Ehrlich のアルデヒド法(N-マルティステイクスSG(マイルス・三共))によりウロビリノーゲンの測定を行った。

4. 本剤投与による腸内フローラの検討

本剤の投与を行った1症例において、光岡の方法に準じて、経過中の腸内フローラを検討した。

II. 成績

1. 血液由来腸球菌に対する抗菌力

E. faecalis 28株に対して本剤を含む17薬剤のMIC検討成績をTable 1に示した。本剤の抗菌活性を有する成分であるPAPMに対するMICは $\leq 0.05\sim 6.3\mu\text{g/ml}$ でMIC₅₀は $1.6\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は $3.1\mu\text{g/ml}$ であり耐性株はみられなかった。*E. faecalis*以外の腸球菌に対するMICはTable 2に示した。*E. faecium* 5株のPAPMに対するMICはいずれも $>100\mu\text{g/ml}$ であった。*E. avium* 5株中2株は $0.8\sim 3.1\mu\text{g/ml}$, 3株は $\geq 100\mu\text{g/ml}$ であった。*E. casseliflavus* 3株, *E. durans* 2株では $0.4\sim 3.1\mu\text{g/ml}$ であった。これらの成績はIPMと同様であった。

2. 高齢者感染症に対する臨床効果と副作用

本剤投与症例の一覧をTable 3に示した。臨床効果

Table 1. Susceptibility of 28 strains of *Enterococcus faecalis* to 17 antibiotics

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem	2				3	17	4	2					
Imipenem	1	1			12	12	1	1					
Ampicillin				1	9	16	1	1					
Piperacillin							13	12	2	1			
Cefazolin							2			10	11	3	2
Cefmetazole										1	1		26
Cefuzonam										1	10		4
Flomoxef								1		1		5	21
Erythromycin	2			1	6	8				1			10
Rifampicin					3	10	7	3	2		2		1
Clindamycin			1					4	3	9			11
Gentamicin							1	2		17			8
Chloramphenicol								17	10		1		
Minocycline		3	3						1	19	1	1	
Vancomycin				2	19	7							
Ofloxacin						7	18					3	
Tosufloxacin			4	15	6					2	1		

Table 2. Susceptibility of 15 strains of *Enterococcus* other than *Enterococcus faecalis* to 17 antibiotics isolated from blood and liquor*

	Panipenem	Ampicillin	Cefazolin	Cefuzonam	Erythromycin	Clindamycin	Chloramphenicol	Vancomycin	Tosufloxacin								
	Imipenem	Piperacillin	Cefmetazole	Flomoxef	Rifampicin	Gentamicin	Minocycline	Ofloxacin									
<i>Enterococcus faecium</i> 1)	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	1.6	>100	6.3	6.3	12.5	0.4	25	3.1		
2)	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	1.6	>100	6.3	6.3	25	0.4	3.1	1.6		
3)	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	6.3	6.3	25	0.8	25	12.5		
4)	>100	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	>100	6.3	25	0.8	25		
5)*	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	1.6	12.5	0.1	>100	6.3	12.5	0.8	6.3	3.1
<i>Enterococcus avium</i> 1)	3.1	3.1	1.6	50	100	50	6.3	25	0.1	1.6	0.1	6.3	6.3	1.6	0.8	3.1	0.8
2)	>100	>100	50	>100	>100	>100	100	50	0.8	>100	12.5	6.3	3.1	0.8	3.1	0.4	
3)	0.8	0.8	0.8	25	12.5	25	3.1	6.3	0.2	0.8	0.8	3.1	6.3	12.5	0.4	3.1	0.8
4)	100	100	25	>100	>100	>100	>100	50	0.1	1.6	0.8	6.3	50	3.1	0.8	3.1	0.2
5)	100	100	25	>100	>100	>100	>100	50	>100	1.6	>100	6.3	6.3	6.3	0.8	3.1	0.2
<i>Enterococcus casseliflavus</i> 1)	0.4	0.8	0.4	6.3	12.5	50	50	12.5	1.6	3.1	6.3	6.3	0.1	3.1	3.1	0.4	
2)	0.4	0.8	0.4	6.3	12.5	50	50	12.5	3.1	3.1	6.3	12.5	12.5	0.1	6.3	6.3	1.6
3)	0.8	0.8	0.8	12.5	12.5	50	50	25	1.6	3.1	6.3	6.3	6.3	0.1	0.4	6.3	1.6
<i>Enterococcus durans</i> 1)	3.1	3.1	1.6	25	100	50	>100	25	0.1	≤ 0.05	12.5	6.3	6.3	0.1	0.4	0.8	0.2
2)	3.1	3.1	0.8	12.5	100	50	>100	25	≤ 0.05	≤ 0.05	12.5	3.1	6.3	0.1	0.4	0.8	0.2

Table 3. Clinical efficacy of panipenem/betamipron

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose × duration	Organism	Clinical effect	Adverse effect
1 T. H.	84 F	Pneumonia	Pulmonary fibrosis	1g/1g × 9days 0.5g/0.5g × 1day	<i>Haemophilus influenzae</i> ↓ (-)	Excellent	Na ↓, Cl ↓
2 K. K.	62 M	Aspiration pneumonia	Spinal injury	1g/1g × 14days	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Lactobacillus</i> spp. ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Xanthomonas maltophilia</i>	Good	Diarrhea (<i>Clostridium difficile</i> (+)) (Urobilinogen ↑)
3 K. K.	67 M	Aspiration pneumonia	Parkinson's syndrome	1g/1g × 10days	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ (-)	Good	(-)
4 S. N.	83 M	Pneumonia	Old lung tuberculosis	1g/1g × 7days	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ↓ (-)	Excellent	(-)
5 K. K.	80 F	Aspiration pneumonia	Parkinson's syndrome	1g/1g × 10days	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ (-)	Fair	(-) (Urobilinogen ↑)
6 S. U.	82 F	Pneumonia	Old lung tuberculosis	1.5g/1.5g × 13days	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ No data	Good	(-) (Urobilinogen ↑)
7 M. Y.	86 F	Pneumonia	Lung cancer	1.5g/1.5g × 11days		Good	(-)
8 N. H.	78 F	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		1g/1g × 13days		Unknown	(-)
9 T. H.	77 F	Bronchiectasis		1g/1g × 12days 0.5g/0.5g × 1day	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Acinetobacter</i> spp. ↓ <i>Proteus mirabilis</i>	Good	(-) (Urobilinogen ↑)
10 T. T.	77 M	Chronic bronchitis		1g/1g × 2days 0.5g/0.5g × 2days	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Fair	GOT ↑, GPT ↑ (Urobilinogen ↑)
11 K. N.	80 F	Chronic bronchitis	Chronic obstructive pulmonary disease	0.5g/0.5g × 1day 1g/1g × 3days	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ (-)	Unknown	(-)
12 T. K.	67 M	Acute pyelonephritis	Neurogenic bladder	1g/1g × 8days		Excellent	(-) (Urobilinogen ↑)
13 K. Y.	78 M	Infected atheroma	Heart failure	1g/1g × 8days	<i>Streptococcus</i> spp. ↓ (-)	Good	(-)
14 T. K.	72 M	Sepsis Cholangitis	Cholangio-carcinoma	1g 1g × 10days	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ (-)	Excellent	(-)
15 K. N.	80 F	Sepsis (Infected IV catheter)	Gastric cancer Chronic bronchitis	1.5g 1.5g × 12days 1g 1g × 2days	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ↓ (-)	Good	Diarrhea (<i>Clostridium difficile</i> (+))
16 S. I.	80 F	Sepsis Pyelonephritis	Diabetes millitus	1g 1g × 14days	<i>Escherichia coli</i> ↓ (-)	Excellent	(-) (Urobilinogen ↑)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 4. Laboratory findings before and after panipenem/betamipron treatment

Case no.	Before After	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Ht (%)	PLT (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1 T. H.	B	350	32.3	40.2	7,000	0	8	3	138	22	0.6
	A	312	28.5	52.3	16,400	0	8	5	130	8	0.6
2 T. S.	B	348	31.5	46.1	11,300	0	7	2	163	10	0.6
	A	327	29.0	33.4	8,500	1	9	5	146	7	0.6
3 K. K.	B	398	34.1	44.8	8,900	0	8	2	100	5	0.7
	A	404	34.8	33.5	6,600	2	15	7	114	13	0.9
4 S. N.	B	209	17.0	44.9	18,800	0	23	12	132	49	1.1
	A	352	30.5	35.2	5,300	6	10	6	124	19	1.3
5 K. K.	B	305	29.2	12.9	7,400	0	19	7	118	14	0.5
	A	254	25.0	17.8	6,200	0	13	10	129	15	0.8
6 S. U.	B	338	33.3	25.4	14,500	0	3	4	140	14	0.6
	A	330	32.2	33.6	7,300	5	6	2	131	10	0.8
7 M. Y.	B	383	28.0	30.8	16,500	1	22	9	172	40	1.5
	A	382	27.4	53.7	9,800	1	10	3	190	16	1.1
8 N. H.	B	409	38.7	19.5	4,900	—	42	27	120	10	0.7
	A	410	38.7	31.2	5,200	4	14	9	126	16	0.8
9 T. H.	B	296	28.1	13.0	4,900	3	11	9	163	22	0.8
	A	322	30.1	11.7	4,400	3	20	12	190	16	0.7
10 T. T.	B	423	36.1	35.8	9,100	1	29	24	206	25	0.9
	A	377	32.4	—	7,200	6	53	38	181	17	0.8
11 K. N.	B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	A	349	28.4	28.3	9,700	0	9	5	169	—	—
12 T. K.	B	362	34.5	17.5	10,700	0	8	4	124	7	0.6
	A	341	32.4	34.0	5,300	0	13	9	—	6	0.6
13 K. Y.	B	396	38.0	22.3	7,400	5	10	7	192	18	0.9
	A	354	33.4	22.0	6,100	5	11	8	146	20	1.0
14 T. K.	B	307	31.0	11.9	14,600	0	13	5	162	12	0.8
	A	297	30.7	—	4,500	3	15	4	165	14	0.9
15 K. N.	B	202	20.8	29.8	19,600	0	12	12	174	20	0.7
	A	241	22.9	69.0	9,400	0	10	10	133	19	0.7
16 S. I.	B	338	29.3	27.9	18,800	0	18	7	249	27	1.7
	A	368	31.6	—	11,500	1	20	8	287	30	1.9

B: Before treatment A: After treatment

は敗血症3例中著効2例、有効1例、肺炎7例中著効2例、有効4例、やや有効1例、気道感染2例中有効1例、やや有効1例、腎盂腎炎1例著効、感染性粉瘤1例有効であった。後に *Mycoplasma pneumoniae* 感染と判明した症例8と、投薬経過中に偽痛風を発症し indomethacin を併用した症例11は臨床効果判定から除外した。自他覚的副作用としては2例に下痢がみられ、いずれも糞便中に、*Clostridium difficile* が検出され、vancomycin (VCM) 1 g/日の経口投与で速やかに軽快した。検査値異常変動としては GOT, GPT の

軽度上昇が1例に、Na, Clの一過性の低下が1例に見られた。経過中、7症例で尿中ウロビリノーゲンの異常高値に気付かれた。2例で蓄尿中の尿が暗赤褐色に着色していることに気付かれた。

3. 尿の着色反応に関する検討

本剤投与を行い、経過中ウロビリノーゲンの異常高値に気付かれた症例の、経過中の尿中ウロビリノーゲン測定結果を Fig. 1 に示した。縦軸は Ehrlich 単位 (EU) で示してあるが、4症例では10 EU 以上という通常経験されない異常高値を示した。本剤開始直前に

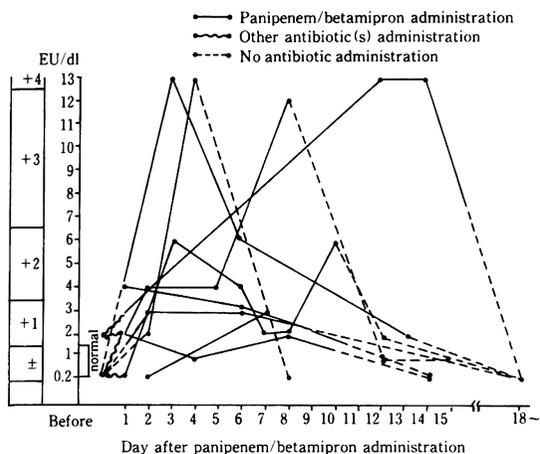


Fig. 1. Urine urobilinogen level before and after panipenem/betamipron administration

他の抗菌薬を投与されていた4例中, cefoperazone (CPZ) 投与の1例, cefpiramide 投与の2例で2 EUとわずかな上昇がみられたが, ofloxacin 投与例では正常であった。これらの例は本剤投与後高値を示していた。投与終了後は全例速やかに正常化していた。

本剤の糞便内フローラに及ぼす影響を検討した成績を Fig. 2に示した。本例では, PAPM/BP 投与以前に ceftazidime (CAZ), CPZ の投与が行われているが, CAZ 投与中止直後, 総菌数は $10^{7.16}$ CFU/g と減少していた。CPZ を PAPM/BP に変更して3日目の検査では, 総菌数 $10^{9.05}$ CFU/g に減少し, *Candida* の増加がみられている。PAPM/BP 中止直後 (CPZ 中止10日目) では総菌数は $10^{9.95}$ CFU/g に回復し *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* (腸球菌?) の回復が著しかった。抗菌薬投与をすべて中止した1週間後では総菌数は $10^{9.87}$ CFU/g で菌種構成はほぼ正常化していた。この間の尿中ウロビリノーゲンは PAPM/BP 投与中のみ異常高値が観察され, フローラ抑制時のウロビリノーゲンは最高2 EUであった。この例ではむしろ前投与薬の CPZ によりフローラの強い抑制がみられ, この成績からは本剤はむしろ胆汁移行が少ないために腸内フローラへの影響の少ない成績であった。

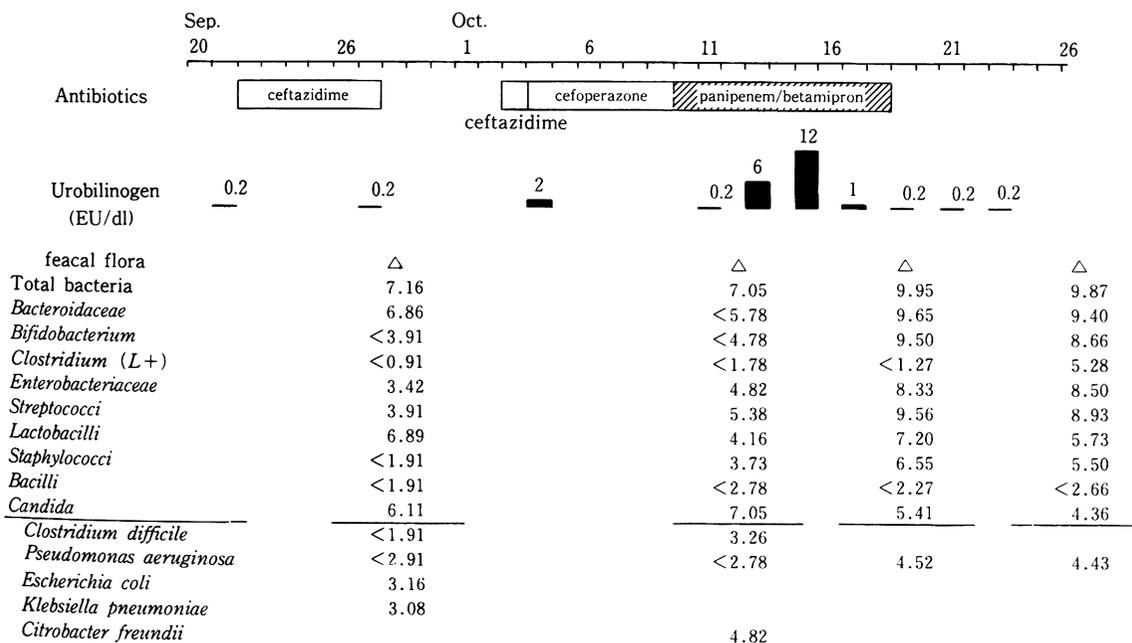


Fig. 2. Urine urobilinogen level and faecal flora

4. 室温放置時のウロビリノーゲン測定値

PAPM/BP および IPM/CS 投与後 2 時間目に採取した患者尿を採取直後に -80°C に凍結保存した。融解直後、4 時間後、24 時間後にアゾカップリング法およびアルデヒド法でウロビリノーゲンを測定した成績を Table 5 に示した。室温放置の時間とともにウロビリノーゲン測定値は上昇し、24 時間目には全例で異常高値を示した。

後に担当の臨床検査技師に検査手順を聞いたところ、作業手順の都合で時に尿検査が午後には回されることがあり、室温に半日放置されることがあったとのことであった。

III. 考 察

カルバペネム系抗菌薬は β -lactam 剤のみならず従来からの各種抗菌薬に比べて抗菌スペクトラムが著しく広く、抗菌力を示さない菌種としては、*E. faecium*、*Xanthomonas maltophilia* などのごく限られた菌種と、IPM/CS の使用とともに出現した一部のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、緑膿菌に限られる。このため、IPM の開発以来多くのカルバペネムの開発が試みられてきたが、本剤はその第 2 弾ともいえる薬剤である。その抗菌薬としての位置づけを中心に今回の

検討を行った。

当院で血液培養から検出された腸球菌について抗菌力を検討したところ、ほぼ IPM と同様の成績であった。*E. faecalis* 28 株に対してはすべて $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、VCM よりは 1 管程度高いが、ampicillin、IPM に比べて遜色なく臨床効果も期待できる。臨床例についてみると今回たまたま本剤投与前に腸球菌の検出された症例はなかったが、セフェム剤投与後にしばしば出現する腸球菌検出例が今回の検討では 1 例もみられず、評価すべき点と思われる。*E. faecalis* 以外の腸球菌に対しては *E. faecium* には全く抗菌力を示さず、*E. avium* 5 株中 3 株にも耐性であったが、*E. casseriiflavus*、*E. durans* には感受性を示した。本系薬剤の共通の特徴として留意されるべきであろう。

臨床効果についてみると、効果判定可能であった 14 例中著効 5 例、有効 7 例で併せて 12 例で有効以上の成績であり、有効率は 85.7% であった。やや有効にとどまった症例はいずれも MRSA の分離された症例であり、近年 MRSA に対する本系薬剤の耐性化が進んでいる現状ではやむを得ない成績といえよう。副作用としては 2 症例に下痢がみられた。2 例とも *C. difficile* が検出されたが、VCM の経口投与により軽快した。

臨床検査値の異常としては 1 例で GOT、GPT の上昇がみられたが、軽度のものであり臨床症状はみられず、投与中止後速やかに正常化している。1 例で、Na、Cl の低下がみられたが、本剤投与との因果関係は明瞭でない。むしろ不適切な輸液の影響も否定できない。

本剤経過中、蓄尿されていた尿が暗赤褐色に着色したり、尿中ウロビリノーゲンが異常な高値を呈する症例が目された。前述の成績から、今回のウロビリノーゲン高値は、腸内フローラの抑制によるものではなく、本剤の体外における有色崩壊産物がウロビリノーゲン測定の色反応に影響したための偽陽性であることが判明した。同様の呈色反応が IPM でも観察されており、両者の崩壊産物によると推定された。新鮮尿中には本剤の主要な代謝産物であり、 β -lactam 環開裂物質である R976-2 が多量に含まれているが、このみでは呈色はせず、尿の着色は、室温放置下でさらに崩壊した物質によるものと思われる。IPM の安全試験報告で、腎に色素沈着がみられることが報告されており⁴⁾、臨床例でも蓄尿の暗赤褐色の着色に気付かれていたが、詳細な検討は従来なされておらず、今回の検討でその概略が明らかにされた。なお、尿着色と関連した臨床徴候はなく、臨床的には無害な反応と思われ

Table 5. Urobilinogen value in urine which were collected during 2 hours after intravenous dose of carbapenem antibiotics, refrigerated and then resoluted

Patient No.	Carbapenem	Dose (g)	Method	Hours after the resolution		
				0	4	24
1.	Panipenem/ betamipron	1.0/1.0	AZO	normal	1 ¹⁾	4
			ALD	1	2	2
2.	Panipenem/ betamipron	0.5/0.5	AZO	1	4	8
			ALD	1	8	8
3.	Panipenem/ betamipron	0.5/0.5	AZO	1	4	8
			ALD	2	8	8
4.	Imipenem/ cilastatin	0.5/0.5	AZO	normal	1	4
			ALD	1	2	8
5.	Imipenem/ cilastatin	0.5/0.5	AZO	normal	4	8
			ALD	1	8	8
6.	Imipenem/ cilastatin	0.5/0.5	AZO	normal	4	4
			ALD	1	8	8
7.	Imipenem/ cilastatin	0.5/0.5	AZO	normal	8	8
			ALD	2	8	8
8.	Imipenem/ cilastatin	0.5/0.5	AZO	1	4	8
			ALD	1	4	8

AZO : indicate Azo coupling method;

ALD : indicate Aldehyde method by Ehrlich

1) : Ehrlich Unit

た。

文 献

- 1) 上野一恵, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(1)。CS-976, 岐阜, 1990
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 20: 76~79, 1981
- 3) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefaclor の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27 (S7): 259~263, 1979
- 4) 臼居敏仁, 久野博司, 松井恭子, 花見正幸, 田中浩二: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の安全性に関する研究 (第2報) ラットにおける静脈内または皮下投与による亜急性ならびに慢性毒性試験, Chemotherapy 33 (S-4): 129~180, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF PANIPENEM/ BETAMIPRON, A NEW CARBAPENEM ANTIBIOTIC —FOCUSING ON URINARY COLORING REACTION—

Takashi Inamatsu¹⁾, Makiko Fukayama¹⁾, Yoshishige Masuda¹⁾, Makoto Kodaira¹⁾, Fumiko Ooshima¹⁾, Keiko Adachi²⁾, Tsutomu Hatakeyama²⁾, Akiko Tanaka²⁾, Kaoru Shimada³⁾, and Yukinori Kawahara⁴⁾

¹⁾Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

²⁾Bacteriological Laboratories, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

³⁾Department of Infectious Diseases and Applied Immunology Institute
of Medical Science, University of Tokyo

⁴⁾Analytical and Metabolic Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of panipenem/betamipron, a new carbapenem antibiotic, against blood-derived enterococci and the clinical efficacy and side effects of this drug given to 16 elderly patients with infection were determined. As for MICs against 43 strains of enterococci isolated from blood, MICs against 28 strains of *Enterococcus faecalis*, 3 of *Enterococcus casseliflavus*, and 2 of *Enterococcus durans* were all found to be in a range from ≤ 0.05 to $6.3 \mu\text{g/ml}$, while MICs against 5 strains of *Enterococcus faecium* were $> 100 \mu\text{g/ml}$, and those against 3 of 5 strains of *Enterococcus avium* were $> 100 \mu\text{g/ml}$. These results were equal to those of imipenem (IPM).

As for clinical efficacy, 2 and 1 of 3 patients with sepsis respectively showed excellent and good responses, 2, 5 and 2 of 9 patients with respiratory tract infection respectively showed excellent, good and fair responses, 1 patient with pyelonephritis showed excellent response, and 1 patient with infected atheroma showed good response, disclosing an 85.7% efficacy rate. As for subjective and objective side effects, *Clostridium difficile*-induced colitis occurred in 2 patients. Abnormal changes in laboratory findings were slight increases in GOT and GPT in 1 and transient reduce in Na and Cl in 1 patient. Although abnormally high urinary urobilinogen and coloring of pooled urine were observed during the clinical course, these findings were determined to be artificial false positive due to coloration during urine strage, which was also observed in IPM treatment, and was assumed to be caused by degradation of both drugs.