

Panipenem/betamipronに関する基礎的・臨床的検討

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田基五郎・加地正伸・堀 誠治・吉田正樹・酒井 紀
東京慈恵会医科大学第二内科*

松本文夫・今井健郎
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

上田 泰
東京慈恵会医科大学

新しく開発されたカルバペネム系抗生剤である panipenem/betamipron(PAPM/BP)の基礎的・臨床的検討を行い、その成績を得た。

1) 健康成人男性6名に PAPM/BP 0.5g/0.5g を30分点滴投与した際の点滴終了時の血中濃度は panipenem(PAPM)で31.88 μ g/ml, betamipron(BP)で18.30 μ g/ml となり、以後速やかに血中から消失し、血中半減期 ($T_{1/2}$, β) はそれぞれ1.03時間, 0.75時間となった。点滴終了6時間後までの尿中回収率は PAPM が未変化体として21.5%, その代謝物である R976-2として69.4%となり, BP は91.5%が尿中に回収された。

PAPM/BP と probenecid 併用投与における PAPM の血中濃度は PAPM/BP 単独投与時と同等の推移を示した。一方, BP については BP 単独投与時, PAPM/BP 投与時および probenecid 併用投与時の PAPM/BP 投与において同等の血中濃度推移を示し, 尿中排泄についても probenecid による影響は認められなかった。

Piperacillin (PIPC) 1.0g/1.0g 30分点滴静注時の体内動態は, PIPC 単独投与時と BP 併用投与時に差は認められなかった。

2) 臨床検討は肺炎6例, 慢性気道感染症1例, 不明熱1例の計8例に1日1g/1g~2g/2g を5~28日間使用して行った。臨床効果は著効1例, 有効4例, やや有効2例, 無効1例であった。細菌学的効果は単独菌感染の *Pseudomonas aeruginosa* の2例が消失と減少, *Klebsiella pneumoniae* の1例と複数菌感染1例は不変であった。副作用, 臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : Panipenem/betamipron, PAPM/BP, カルバペネム系抗生剤, 体内動態, 臨床検討

Panipenem/betamipron(PAPM/BP)は三共株式会社が開発した新しい注射用抗生剤であり, カルバペネム系抗生物質 panipenem(PAPM)と有機アニオン輸送系の抑制剤である betamipron(BP)を重量比1:1で配合したものである。PAPMは主に腎尿管上皮細胞上の dehydropeptidase-I (DHP-I)により代謝され尿中に排泄される。今回, 私達は PAPM のヒトでの体内動態に及ぼす BP の作用機序を知る目的で probenecid 併用投与時の PAPM/BP の体内動態, さらに BP 併用投与時の piperacillin (PIPC) の体内動態について検討した。また, 内科領域感染症に対する本

剤の有効性と安全性についての臨床的検討も行ったので報告する。

I. 吸収・排泄

1. 対象と方法

健康成人男性志願者6名 (Table 1) の被験者に BP 単独投与, PAPM/BP 投与, PAPM/BP と probenecid の併用投与, BP と PIPC 併用投与および PIPC 単独投与の試験を約2週間の間隔において cross-over 法にて実施した。なお, 志願者は東京慈恵会医科大学健康医学センターにて予備検診を実施し, 既往歴, 皮内テスト, 肝, 腎機能等に何ら異常を認め

Table 1. Profile of healthy volunteers

No.	Case	Sex	Age (yrs)	H (cm)	BW (kg)
1	S.M.	Male	20	177.1	79.3
2	T.Y.	Male	20	164.0	65.0
3	H.S.	Male	21	176.0	79.0
4	F.M.	Male	21	171.0	62.4
5	A.Y.	Male	21	171.5	66.7
6	Y.K.	Male	21	177.0	67.5
Mean \pm S.E.			20.7 \pm 0.2	172.8 \pm 2.1	70.0 \pm 3.0

ない6名を選出した。

薬剤の投与はBP 0.5g, PAPM/BP 0.5g/0.5g および PIPC 1g 投与についてはいずれも生理食塩水100 ml に溶解し, 30分間の点滴静注とした。PIPC と BP の併用投与は同一溶液に溶解して投与した。Probenecid は PAPM/BP 0.5g/0.5g の投与30分前に1g を経口投与し, さらに PAPM/BP 投与終了後3時間目に再び同量を経口投与した。PAPM/BP 投与開始後, 濃度測定のため血液は15, 30, 35, 45分, 1, 1.5, 2.5, 4.5, 6.5時間に経時的に採取し, 尿は投与開始後1.5時間まで採尿し, 以後1時間ごとに6.5時間後まで採尿した。血液の処理は採血後直ちに低温遠心分離して血漿を分離し, 1M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid(MOPS)緩衝液と1:1に混合した後, ドライアイス/メタノールにて凍結し -80°C にて測定時まで保存した。尿も血漿と同様に MOPS 緩衝液と1:1に混合した後, ドライアイス/メタノールにて凍結し -80°C にて測定時まで保存した。生体試料中の薬剤濃度の測定は三共株式会社研究所において PAPM は *Bacillus subtilis* SANK 76959 を検定菌とした bioassay 法¹⁾で, PAPM の代謝物である R976-2 および BP は HPLC 法²⁾にて行った。また, PIPC は *B. subtilis* ATCC6633 を検定菌とし, nutrient agar 培地を用いた bioassay で測定した。消失相半減期 ($T_{1/2}$, β) および定常状態の分布容積(V_d , ss)の薬動学的パ

ラメーターは血中濃度の実測値から非線形最小二乗法プログラム MULTI²⁾を使用して, two-compartment open model にあてはめて算出した。また, モデル非依存的解析法³⁾により血漿中濃度-時間曲線下面積値(AUC), 血漿クリアランス(CL, plasma)および腎クリアランス(CL, renal)を算出した。

2. 成績

1) 血中濃度

BP 単独投与時, PAPM/BP 投与時および PAPM/BP と probenecid 併用投与時の PAPM と BP の血中濃度の実測値を Table 2 にまとめて示した。PAPM/BP を30分点滴投与時の PAPM, BP の血中濃度推移を Fig. 1 に示した。PAPM の最高血中濃度(C_{max})は $31.88 \pm 3.23 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.E.) を示し, その後速やかに減衰して点滴終了2時間後に $3.72 \pm 0.41 \mu\text{g/ml}$, 6時間後には $0.24 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ となった。PAPM の $T_{1/2}$, β および AUC はそれぞれ $1.03 \pm 0.07 \text{hr}$, $39.82 \pm 2.56 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ となった (Table 7)。一方, BP は C_{max} が $18.30 \pm 1.80 \mu\text{g/ml}$ を示し, 点滴終了後2時間後でも $0.97 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ を示したが, 4時間後には測定限界以下となり, PAPM より速やかに血中から消失した。BP の $T_{1/2}$, β および AUC はそれぞれ $0.75 \pm 0.05 \text{hr}$, $15.39 \pm 1.08 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ となった (Table 7)。

PAPM の血中濃度推移に及ぼす probenecid の影響を Fig. 2 に示した。PAPM/BP と probenecid 併用投与時における PAPM の C_{max} は $27.88 \pm 3.19 \mu\text{g/ml}$ を示し, 以後点滴終了2時間後に $4.78 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$, 6時間後には $0.39 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ となった。その際の $T_{1/2}$, β および AUC はそれぞれ $1.21 \pm 0.10 \text{hr}$, $42.70 \pm 2.43 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ となった (Table 7)。

BP の単独投与および PAPM/BP と probenecid 併用投与時の BP の血中濃度推移を Fig. 3 に示した。また, PAPM/BP 投与時の BP の血中濃度推移も比較のために併記した。BP 単独投与時, probenecid 併用投

Table 2. Plasma concentration of panipenem and betamipron after 30min drip infusion of betamipron and panipenem/betamipron to 6 healthy volunteers

Drug	Item	Time after administration (hr)								
		0.25	0.5	0.58	0.75	1.0	1.5	4.5	6.5	
betamipron 0.5g	betamipron	13.76 \pm 0.88	16.55 \pm 1.44	12.07 \pm 0.48	7.06 \pm 0.62	4.04 \pm 0.42	2.41 \pm 0.22	0.75 \pm 0.10	0.09 \pm 0.03	not detected
	panipenem/betamipron 0.5g/0.5g	panipenem	21.70 \pm 1.27	31.88 \pm 3.23	27.33 \pm 2.06	20.47 \pm 0.97	14.54 \pm 0.80	9.41 \pm 0.62	3.72 \pm 0.41	0.94 \pm 0.08
panipenem/betamipron 0.5g/0.5g + probenecid 1g \times 2	betamipron	13.71 \pm 0.99	18.30 \pm 1.80	12.98 \pm 0.83	7.68 \pm 0.63	4.52 \pm 0.54	2.65 \pm 0.31	0.97 \pm 0.09	not detected	not detected
	panipenem	13.58 \pm 1.08	27.88 \pm 3.19	21.65 \pm 1.14	19.68 \pm 1.39	14.65 \pm 1.26	9.90 \pm 0.62	4.78 \pm 0.32	1.43 \pm 0.13	0.39 \pm 0.05
	betamipron	9.58 \pm 1.07	18.62 \pm 3.13	13.30 \pm 1.11	8.62 \pm 0.86	5.67 \pm 0.57	3.07 \pm 0.33	1.26 \pm 0.13	0.17 \pm 0.04	not detected

(mean \pm S.E.)

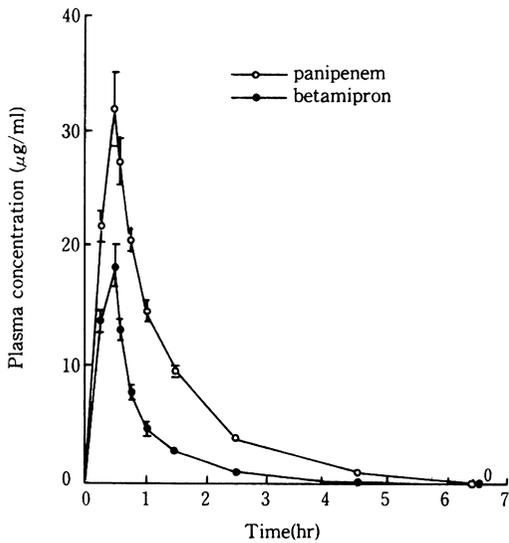


Fig. 1. Plasma concentrations of panipenem and betamipron after 30 min drip infusion of panipenem/betamipron to 6 healthy volunteers (panipenem/betamipron, 0.5g/0.5g)

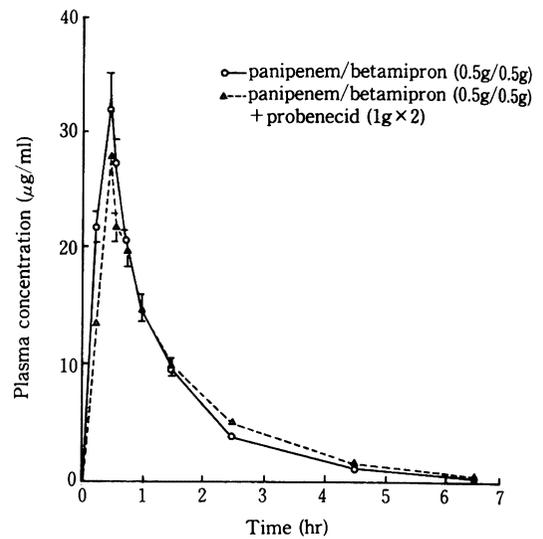


Fig. 2. Effect of probenecid on plasma concentrations of panipenem (Healthy volunteers, N=6)

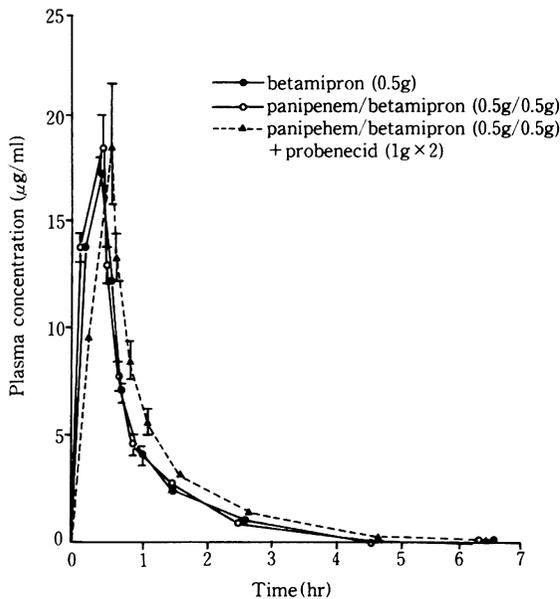


Fig. 3. Plasma concentrations of betamipron after 30 min drip infusion of betamipron and panipenem/betamipron to 6 healthy volunteers

与時の C_{max} はそれぞれ $16.55 \pm 1.44 \mu\text{g/ml}$, $18.62 \pm 3.13 \mu\text{g/ml}$ を示し、点滴終了 2 時間後に $0.75 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$, $1.26 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ となったが、6 時間後にはともに血中に検出されなかった。 $T_{1/2}$, β と AUC はそ

れぞれ $0.64 \pm 0.06 \text{hr}$, $0.85 \pm 0.04 \text{hr}$, および $14.23 \pm 0.92 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, $18.24 \pm 1.58 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ となった (Table 7)。

PIPC 単独投与および PIPC と BP 併用投与時の PIPC の血中濃度の実測値と血中濃度推移をそれぞれ Table 3, Fig. 4 に示した。PIPC 単独投与と BP 併用投与時の PIPC の C_{max} はそれぞれ $53.34 \pm 4.88 \mu\text{g/ml}$, $54.95 \pm 2.79 \mu\text{g/ml}$ を示し、ともに以後速やかに減衰し、点滴終了 4 時間後に $0.69 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$, $0.63 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ を示したが、6 時間後には測定限界以下となった。PIPC の $T_{1/2}$, β と AUC は単独投与時にそれぞれ

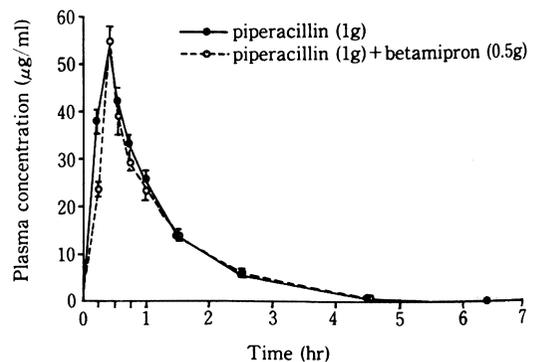


Fig. 4. Plasma concentration of piperacillin after 30 min drip infusion of piperacillin and piperacillin/betamipron to 6 healthy volunteers

Table 3. Plasma concentration of piperacillin and betamipron after 30min drip infusion of piperacillin and piperacillin/betamipron to 6 healthy volunteers ($\mu\text{g/ml}$)

Drug	Item	Time after administration (hr)								
		0.25	0.5	0.58	0.75	1.0	1.5	2.5	4.5	6.5
piperacillin 1.0g	piperacillin	37.96 \pm 2.36	53.34 \pm 4.88	41.98 \pm 2.78	33.31 \pm 2.12	25.66 \pm 2.27	13.94 \pm 1.13	5.35 \pm 0.53	0.69 \pm 0.46	not detected
piperacillin 1.0g +	piperacillin	33.79 \pm 1.46	54.95 \pm 2.79	38.95 \pm 4.85	29.45 \pm 1.81	23.24 \pm 2.79	13.93 \pm 1.53	5.95 \pm 0.94	0.63 \pm 0.40	not detected
betamipron 0.5g	betamipron	9.49 \pm 0.47	18.97 \pm 1.49	12.43 \pm 1.46	7.08 \pm 0.71	4.70 \pm 0.56	2.89 \pm 0.40	1.07 \pm 0.19	0.13 \pm 0.04	not detected

(mean \pm S.E.)

1.12 \pm 0.16hr, 65.86 \pm 5.13 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となり, BP 併用投与時にはそれぞれ0.97 \pm 0.12hr, 60.45 \pm 5.44 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となった (Table 8)。BP の血中濃度は C_{max} が 18.97 \pm 1.49 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後速やかに減衰し, 点滴終了4時間後に0.13 \pm 0.04 $\mu\text{g/ml}$ を示したが, 6時間後には測定限界以下となった。BP の $T_{1/2}$, β と AUC はそれぞれ0.88 \pm 0.15hr, 15.76 \pm 1.33 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となった (Table 8)。

2) 尿中排泄

PAPM/BP 投与時およびPAPM/BP と probenecid 併用投与時のPAPMとR976-2の尿中濃度の実測値をTable 4に, また, BP 単独投与時, PAPM/BP 投与時およびPAPM/BP と probenecid 併用投与時のBPの尿中濃度の実測値をTable 5に示した。

PAPM/BP 投与時におけるPAPM, BP の累積尿中回収率をFig. 5に示した。PAPM の点滴終了6時間後

Table 4. Urinary excretion of panipenem and R976-2 after 30min drip infusion of panipenem/betamipron to 6 healthy volunteers

Drug	Item	0~1.5hr		1.5~2.5hr		2.5~3.5hr		3.5~4.5hr		4.5~5.5hr		5.5~6.5hr	
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)
panipenem/ betamipron 0.5g/0.5g	panipenem	757.0 \pm 71.8	78.0 \pm 10.3	285.0 \pm 32.6	14.1 \pm 1.9	106.0 \pm 17.0	6.9 \pm 0.6	25.2 \pm 8.7	4.7 \pm 0.5	16.3 \pm 2.9	2.1 \pm 0.2	7.6 \pm 2.0	1.4 \pm 0.1
	R976-2	2474.2 \pm 354.2	240.8 \pm 17.9	1002.3 \pm 152.0	46.9 \pm 2.8	467.0 \pm 93.4	29.6 \pm 2.3	71.8 \pm 16.5	15.3 \pm 1.1	61.7 \pm 4.7	8.9 \pm 1.3	33.2 \pm 12.9	5.6 \pm 0.7
panipenem/ betamipron 0.5g/0.5g +	panipenem	400.2 \pm 57.6	58.7 \pm 7.9	192.7 \pm 23.0	12.2 \pm 2.1	65.1 \pm 10.9	5.9 \pm 1.1	16.5 \pm 3.4	4.7 \pm 0.8	26.1 \pm 2.3	2.0 \pm 0.3	7.7 \pm 1.6	1.6 \pm 0.3
	R976-2	1451.3 \pm 207.2	209.8 \pm 16.4	1031.7 \pm 173.9	59.9 \pm 2.2	476.2 \pm 150.9	35.0 \pm 2.3	87.3 \pm 23.3	23.8 \pm 4.3	264.0 \pm 32.0	19.2 \pm 1.0	92.4 \pm 29.4	17.3 \pm 3.4

(mean \pm S.E.)

Table 5. Urinary excretion of betamipron after 30min drip infusion of betamipron and panipenem/betamipron to 6 healthy volunteers

Drug	0~1.5hr		1.5~2.5hr		2.5~3.5hr		3.5~4.5hr		4.5~5.5hr		5.5~6.5hr	
	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)
betamipron 0.5g	4258.2 \pm 295.3	430.3 \pm 7.8	557.5 \pm 126.0	38.7 \pm 7.4	147.6 \pm 47.8	11.0 \pm 1.0	25.8 \pm 7.1	5.3 \pm 0.4	24.9 \pm 4.4	1.3 \pm 0.2	9.8 \pm 2.0	1.1 \pm 0.1
panipenem/betamipron 0.5g/0.5g	4129.7 \pm 408.7	407.0 \pm 7.5	593.0 \pm 63.2	28.5 \pm 2.2	183.7 \pm 27.8	11.9 \pm 1.2	30.7 \pm 8.0	6.5 \pm 0.7	16.8 \pm 2.5	2.5 \pm 0.6	6.8 \pm 1.6	1.3 \pm 0.2
panipenem/betamipron 0.5g/0.5g +	2824.7 \pm 296.9	411.0 \pm 7.1	612.3 \pm 62.4	36.8 \pm 1.5	169.7 \pm 42.8	13.4 \pm 1.0	27.9 \pm 5.3	7.9 \pm 0.8	35.3 \pm 2.3	2.7 \pm 0.2	9.5 \pm 1.5	1.9 \pm 0.1

(mean \pm S.E.)

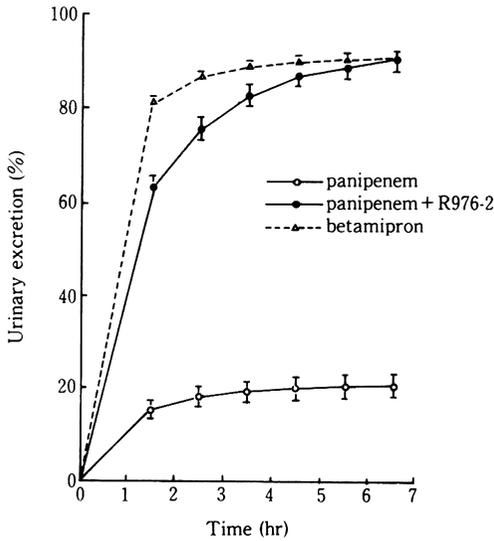


Fig. 5. Urinary excretion of panipenem and betamipron after 30 min drip infusion of panipenem/betamipron to 6 healthy volunteers (panipenem/betamipron, 0.5g/0.5g)

までの累積尿中回収率は未変化体として $21.5 \pm 2.6\%$ となり, PAMPの代謝物であるR976-2は $69.4 \pm 4.8\%$ が尿中に回収された。BPは未変化体として $91.5 \pm 1.4\%$ が尿中に回収された。

PAMPの累積尿中回収率に及ぼすprobenecidの影響をFig. 6に示した。PAMP/BPとprobenecid併用投与時のPAMPの未変化体の投与終了6時間後までの累積尿中回収率は $17.0 \pm 2.4\%$ となり, 代謝物R976-2は $73.0 \pm 4.9\%$ が尿中に回収された。

BP単独投与時, PAMP/BP投与時およびPAMP/BPとprobenecid併用投与時のBPの累積尿中回収率をFig. 7に示した。血中濃度推移と同様にPAMP/BP投与時のBPの累積尿中回収率も併記した。BPの単独投与時およびPAMP/BPとprobenecid併用投与時における未変化体の投与終了6時間後までの累積尿中回収率はそれぞれ $97.6 \pm 3.0\%$, $94.7 \pm 1.1\%$ となった。

PIPC単独投与時およびPIPCとBP併用投与時の尿中濃度の実測値をTable 6に, PIPCの累積尿中回収率をFig. 8に示した。PIPC単独投与時およびPIPCとBP併用投与時の投与終了6時間後までの累積尿中回収率はそれぞれ $48.7 \pm 3.1\%$, $56.0 \pm 3.6\%$ となった。なお, BPの累積尿中回収率は $94.4 \pm 0.8\%$ となった。

II. 臨床成績

1. 対象および方法

昭和63年11月から平成元年6月までに東京慈恵会医

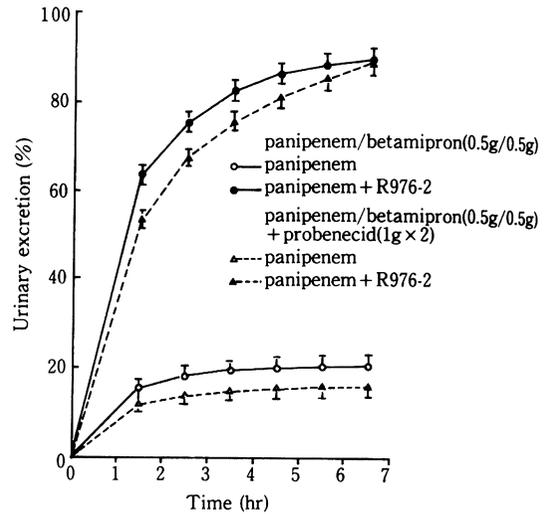


Fig. 6. Effect of probenecid on urinary excretion of panipenem (Healthy volunteers, N=6)

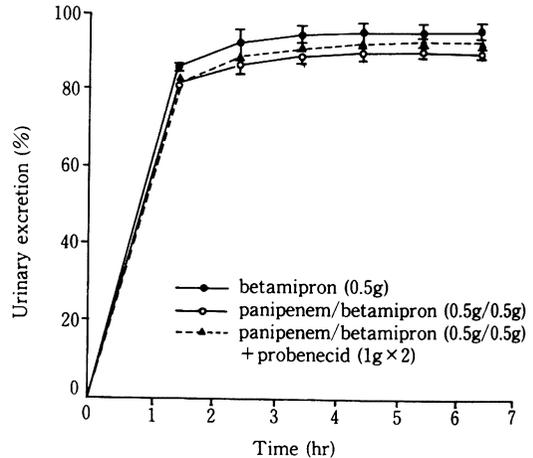


Fig. 7. Urinary excretion of betamipron after 30 min drip infusion of betamipron and panipenem/betamipron to 6 healthy volunteers

科大学および神奈川県衛生看護専門学校付属病院に入院した内科領域感染症の8例を対象とした。感染症の内訳は肺炎6例, 慢性気道感染症1例, 不明熱1例の計8例であった。年齢は39~83歳に分布し, 性別は男性7例, 女性1例であった。本剤の投与方法は1回0.5g/0.5g~1.0g/1.0gを1日2回30分点滴静注した。なお, 不明熱に対しては1.0g/1.0gを1日1回30分点滴静注した。投与期間は5~28日間であった。

2. 効果判定基準

臨床効果は熱型, 自・他覚症状および臨床検査値の

Table 6. Urinary excretion of piperacillin and betamipron after 30min drip infusion of piperacillin and piperacillin/betamipron to 6 healthy volunteers

Drug	Item	0~1.5hr		1.5~2.5hr		2.5~3.5hr		3.5~4.5hr		4.5~5.5hr		5.5~6.5hr	
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)
piperacillin 1g	piperacillin	4730.8 ± 869.4	340.0 ± 40.6	2276.8 ± 283.3	70.6 ± 17.4	755.0 ± 216.6	32.1 ± 1.9	142.5 ± 48.8	26.3 ± 2.1	142.0 ± 23.2	10.0 ± 1.0	48.8 ± 7.5	7.8 ± 0.5
piperacillin 1g + betamipron 0.5g	piperacillin	3264.2 ± 527.2	418.7 ± 30.4	1232.8 ± 253.4	63.4 ± 6.6	193.0 ± 49.1	36.8 ± 2.2	87.2 ± 11.6	23.7 ± 1.1	113.7 ± 10.2	10.0 ± 0.3	44.6 ± 7.4	8.1 ± 1.1
	betamipron	3311.9 ± 557.2	421.7 ± 5.5	565.4 ± 124.5	28.1 ± 2.0	69.9 ± 16.9	13.2 ± 1.3	20.6 ± 2.3	5.7 ± 0.3	23.5 ± 3.8	2.1 ± 0.3	6.7 ± 0.9	1.3 ± 0.3

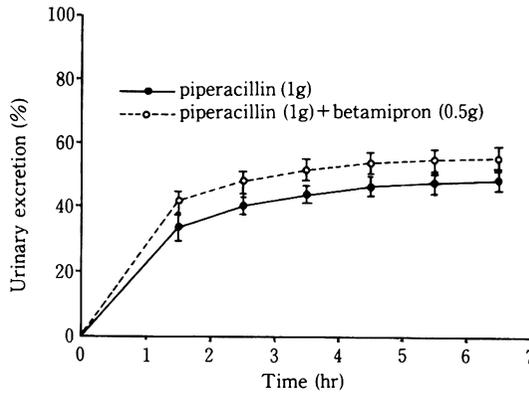
(mean \pm S.E.)

Fig. 8. Urinary excretion of piperacillin after 30 min drip infusion of piperacillin and piperacillin/betamipron to 6 healthy volunteers

Table 7. Pharmacokinetic parameters of panipenem and betamipron (N=6)

Drug	Item	$T_{1/2, \beta}$ (hr)	Vd, ss (l/body)	$(AUC)_0^\infty$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	Urinary excretion (%)	CL, plasma (l/hr)	CL, renal (l/hr)
betamipron 0.5g	betamipron	0.64 \pm 0.06	20.9 \pm 1.2	14.23 \pm 0.92	97.6 \pm 3.0	35.8 \pm 2.1	35.0 \pm 2.5
panipenem/betamipron 0.5g/0.5g	panipenem	1.03 \pm 0.07	13.9 \pm 0.8	39.82 \pm 2.56	21.5 \pm 2.6	12.8 \pm 0.8	2.8 \pm 0.5
	betamipron	0.75 \pm 0.05	22.7 \pm 2.2	15.39 \pm 1.08	91.5 \pm 1.4	33.3 \pm 2.3	30.4 \pm 2.2
panipenem/betamipron 0.5g/0.5g + probenecid 1g \times 2	panipenem	1.21 \pm 0.10	16.2 \pm 0.9	42.70 \pm 2.43	17.0 \pm 2.4	11.9 \pm 0.6	2.1 \pm 0.4
	betamipron	0.85 \pm 0.04	22.8 \pm 1.8	18.24 \pm 1.58	94.8 \pm 1.1	28.3 \pm 2.1	26.8 \pm 2.0

(mean \pm S.E.)

Table 8. Pharmacokinetic parameters of piperacillin and betamipron (N=6)

Drug	Item	T _{1/2, β} (hr)	Vd, ss (l/body)	(AUC) ₀₋₈ (μg·hr/ml)	Urinary excretion (%)	CL, plasma (l/hr)	CL, renal (l/hr)
piperacillin 1.0g	piperacillin	1.12 ± 0.16	17.0 ± 1.2	65.86 ± 5.13	49.0 ± 3.1	15.6 ± 1.1	7.5 ± 0.4
piperacillin 1.0g + betamipron 0.5g	piperacillin	0.97 ± 0.12	18.0 ± 0.6	60.45 ± 5.44	56.1 ± 3.6	17.1 ± 1.3	9.6 ± 1.0
	betamipron	0.88 ± 0.15	24.7 ± 1.2	15.76 ± 1.33	94.4 ± 0.8	32.9 ± 2.8	31.1 ± 2.8

(mean ± S.E.)

改善度より判定し、細菌学的効果は本剤の投与前後における起炎菌の消長により判定した。

3. 成績

症例ごとの年齢、性別、診断名、基礎疾患、分離菌、用法用量、臨床効果、細菌学的効果、副作用を Table 9 に示した。本剤の臨床効果は肺炎 6 例中 3 例が有効、2 例がやや有効、1 例が無効であり、慢性気道感染症 1 例は著効、不明熱 1 例は有効と判定した。無効であった症例（症例 6）はレ線に肺炎の陰影を認め、咳嗽、喀痰、呼吸困難が出現し、急性の肺炎と診断され入院した症例であり、基礎疾患は有していなかった。肺炎

の起炎菌は不明であったが、本剤投与後も解熱せず、また咳嗽、喀痰、呼吸困難も消失しなかったため無効と判定されシプロフロキサシンに投薬を変更された。シプロフロキサシンは約 2 ヶ月間投与し、効果はやや有効であった。細菌学的検討は全例で実施したが、肺炎 3 例と慢性気道感染症 1 例の計 4 例に 5 菌種 6 株が検出された。細菌学的効果は単独菌感染の *Pseudomonas aeruginosa* 検出例 2 例が消失と減少、*Klebsiella pneumoniae* 検出例 1 例と複数菌感染の 1 例はともに不変であった。不変であった 2 例の臨床効果は有効とやや有効であった。

Table 9. Clinical results with panipenem/betamipron

Case No.	Sex	Age Weight	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose	Duration (days)	Isolated organism	Effect		Side effect
							Clin.	Bact.	
1	M	40 68.4	Pneumonia	1.0g/1.0g × 2 0.5g/0.5g × 2	5 6	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria</i> Gram-positive rod ↓ <i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria</i> Gram-positive rod	Good	Unchanged	(-)
2	M	69 54	Pneumonia (Nonhodgikin lymphoma)	0.5g/0.5g × 2	28	not detected	Good	Unknown	(-)
3	M	78 60	Pneumonia (Amyotrophic lateral sclerosis)	0.5g/0.5g × 2	9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Good	Decreased	(-)
4	M	83 -	Pneumonia (Diabetes mellitus Old pulmonary tuberculosis)	0.5g/0.5g × 2	26	normal flora	Fair	Unknown	(-)
5	M	39 73	Pneumonia	0.5g/0.5g × 2	7	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fair	Unchanged	(-)
6	F	59 42	Pneumonia	0.5g/0.5g × 2	11	normal flora	Poor	Unknown	(-)
7	M	57 57.4	Acute exacerbation (Pneumoconiosis)	0.5g/0.5g × 2	9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	(-)
8	M	46 57	Fever of unknown origin (Malignant lymphoma)	1.0g/1.0g × 2	5	not detected	Good	Unknown	(-)

Table 10. Laboratory findings

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	CRP (mg/dl)	GOT (U)	GPT (U)	AL-P (BL U/l)	BUN (mg/dl)	S-Creat (mg/dl)
1	B	447	13.5	41.4	9,200	27.2	13.8	30	36	2.5	8	1.1
	A	492	15.4	45.5	9,000	33.9	<0.3	15	8	2.1	12	1.1
2	B	212	6.3	19.4	5,100	8.5	39.9	77	55	11.7	19	0.9
	A	273	8.9	27.8	4,000	10.7	1.5	30	17	10.5	8	0.7
3	B	365	12.9	38.5	12,800	33.1	+3	22	43	3.1	6	0.4
	A	341	12.2	34.9	9,300	29.7	+2	20	30	2.5	9	0.2
4	B	313	10.2	29.9	8,800	12.6	19.6	31	23	3.5	17	0.6
	A	212	6.8	20.5	12,600	23.0	9.7	10	8	3.8	22	0.9
5	B	457	14.0	42.9	7,200	18.9	9.2	23	18	3.9	11.2	1.15
	A	461	13.8	43.1	9,400	35.4	3.8	18	21	5.6	7.9	1.05
6	B	414	12.7	38.3	10,100	52.3	8.2	18	11	10.9	12.8	0.55
	A	387	11.4	35.4	8,900	44.9	5.5	16	5	7.6	10.7	0.67
7	B	507	15.4	46.1	7,400	31.3	0.6	11	6	2.9	14	0.8
	A	508	15.2	46.2	6,100	32.6	0.4	15	7	3.0	15	1.1
8	B	248	8.0	23.5	1,300	6.7	+	19	46	2.3	14	1.1
	A	206	6.7	19.8	5,500	43.4	-	29	74	2.3	14	0.9

B: Before A: After

本剤使用による自他覚的副作用は全例に認められなかった。また、本剤使用前後の臨床検査値にも本剤による異常変動は全例に認められなかった(Table 10)。

III. 考 案

1. 吸収・排泄

PAPM/BPは新しいカルバペネム系抗生剤であるPAPMと β -ラクタム剤の細胞中への取り込み抑制作用を有する有機アニオン輸送抑制剤のBPとの1:1の配合剤である。PAPMはウサギに高用量を投与した時に腎毒性が出現し、その程度はcephaloridineより弱いことが報告されている¹⁾。BPはPAPMでみられた腎毒性を低減させるために開発されたアミノ酸誘導体(N-ベンゾイル- β -アラニン)であり、DHP-I阻害作用や一般薬理作用を有していない化合物である。BPの作用機序はPAPMの腎尿管細胞への取り込みを抑制することによると報告されている¹⁴⁾。BPは同系統の配合薬剤であるimipenem/cilastatin(IPM/CS)のcilastatin(CS)とは β -ラクタム剤の腎細胞中への取り込みを抑制し、腎毒性を低減させる点では同じ作用機序をもっていると考えられるが、BPにはカルバペネム系薬剤の分解酵素であるDHP-I活性の阻害作用を有していない点でCSと違いがある。

今回、私達はヒトにおけるBPの作用機序を知る目的でPAPMとBPの体内動態とそれに対するprobenecidの影響およびBPのPIPCの体内動態へ

の影響を検討した。

PAPM/BPを投与した際のPAPMは C_{\max} が31.88 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、1.03hrの血中半減期をもって血中から消失し、BPは C_{\max} が18.30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、PAPMより短い血中半減期(0.75hr)で血中から消失した。この結果は中島ら⁵⁾によって報告された臨床第I相試験の結果と類似していた。PAPMの尿中回収率は未変化体として21.5%が回収され、代謝物R976-2と併せて約90%が尿中に排泄された。Kroppら⁶⁾はカルバペネム、ペネム系抗生剤の代謝は腎のDHP-I活性に関連すると報告している。DHP-Iの局在性については谷村ら⁷⁾により種差と臓器差のあることが各種動物実験で証明されており、ヒトにおけるDHP-I活性は腎で最も高いと報告している。今回の試験においてPAPMのCL, plasmaに対するCL, renalの比率は未変化体とR976-2の合計に対する未変化体の比率と一致していることから、PAPMの代謝は主に腎尿管からの排泄過程で行われていると考えられ、R976-2との合計が約90%であることはPAPMが腎排泄型の薬剤であることを示唆したものである。また、PAPMの未変化体の尿中回収率は低かったが、点滴終了後5.5~6.5時間尿においてもその尿中濃度が7.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示しており、これは*Escherichia coli*等の尿路感染症の多くの原因菌に対するMIC₈₀の数倍¹⁾であり十分臨床効果の期待できる濃度と考えられる。BPは約90%が未変化体として尿

中に回収され、CL, renal と CL, plasma に差がないことから、体内での代謝はほとんど受けず、PAPMと同様に腎排泄型の薬剤であるといえる。また、BPの尿中排泄速度がPAPMとR976-2の合計より大きいのはBPの腎排泄に尿管分泌の寄与がPAPMの場合に比して大きいと考えられる。

Probenecidは腎尿管上皮細胞へのアニオン系物質の輸送を阻害する化合物であり⁹⁾、アニオン系抗生剤の腎からの排泄を抑制し、血中半減期を延長すると報告されている⁹⁾。しかし、probenecidによるPAPMの体内動態に対する影響については、薬動学的パラメーター (Table 7) に明らかな変動が認められず、その影響は少ないものと思われた。斎藤ら¹⁰⁾はIPM/CSの体内動態についてIPMがCSのprobenecid様効果によって糸球体濾過のみの腎排泄様式をとりprobenecidの影響を受けなかったと報告している。PAPMの今回の成績についても同様の原因によるものと推察される。また、BPの薬動学的パラメーターについてもPAPMおよびprobenecidによる明らかな影響は認められなかった。従って、ヒトにおけるBPの作用機序はprobenecidと同じくアニオン輸送系の抑制と考えられるが、その抑制機構に多様性のあることが推察された。また、PIPCの体内動態にBPの影響がみられなかったのは、probenecidよりBPはアニオン輸送系の抑制作用が弱いためと考えられた (Table 8)。

2. 臨床成績

8例の内科領域感染症についてPAPM/BPの臨床的有効性と安全性を検討し、著効1例、有効4例、やや有効2例、無効1例の成績を得た。

本剤の全国集計による呼吸器感染症に対する有効率が77.8%であることからすると、今回の私達の検討結果はほぼ同等の成績であった。PAPMの血中濃度推移の持続性とグラム陽性菌、グラム陰性菌等に対する抗菌力、特に methicillin-resistant *Staphylococcus aur-*

us (MRSA) や *P. aeruginosa* などのセフェム系抗生剤に耐性を獲得し易い菌に対しても抗菌力が及んでいることを考えると、本剤は内科領域感染症に対して十分期待できる薬剤と考える。

文 献

- 1) 上野一恵, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(1). CS-976, 岐阜, 1990
- 2) 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
- 3) Yamaoka K, Nakagawa T, and Uno T: Statistical moments in pharmacokinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 6: 547-558 1978
- 4) Naganuma N, Hirouchi Y, Tokiwa H, Kawahara Y, Okada R, and Kuwahara S: Protective effect of a N-acylamino acid (CS-443) on carbapenem nephrotoxicity. 30th. ICAAC (Abstract) p. 236, Atlanta, 1990
- 5) Nakashima M, Uematsu T, and Kanamaru M: Phase I study of CS-976 (CS-533/CS-443), a new injectable carbapenem antibiotic agent. 30th. ICAAC (Abstract) p. 235, Atlanta, 1990
- 6) Kropp H, Sundelof J G, Hajdu R, and Kahan H M: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase: Dehydropeptidase-I, *Antimicrob Agent Chemother* 22: 62-70, 1982
- 7) Tanimura H, Ochiai M, Takahagi H, and Hirota T: Location of dehydropeptidase-I (enzyme of hydrolyzing carbapenems) in human tissues. 30th. ICAAC (Abstract) p. 236, Atlanta, 1990
- 8) 堀 了平: 生物薬剤学, p. 192, 南江堂, 東京, 1980
- 9) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久: 広域合成 penicillin T-1220に関する臨床的検討. *Chemotherapy* 25: 1001-1012, 1977
- 10) 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 柴 孝也, 山路武久, 北條敏夫, 加地正伸, 奥田新一郎, 南雲久美子, 宮原 正: Imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する研究. *Chemotherapy* 33 (S-4): 484-500, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON

Kohya Shiba¹⁾, Atsushi Saito¹⁾, Jingoro Shimada¹⁾, Masanobu Kaji¹⁾,
Seiji Hori¹⁾, Masaki Yoshida¹⁾, Osamu Sakai¹⁾, Fumio Matsumoto²⁾,
Takeo Imai²⁾, and Yasushi Ueda³⁾

¹⁾The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University
School of Medicine

3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

²⁾Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

³⁾The Jikei University School of Medicine

Fundamental and clinical studies on panipenem/betamipron (PAPM/BP), a newly-developed carbapenem antibiotic, were performed, and the following results were obtained :

1) When PAPM/BP was administered to 6 healthy male volunteers at 0.5g/0.5g through intravenous drip infusion over a period of 30 minutes, plasma concentrations of panipenem (PAPM) and betamipron (BP) were respectively measured to be 31.88 and 18.30 μ g/ml at the termination of administration, and were gradually eliminated from the blood thereafter. Their blood half-life times ($T_{1/2, \beta}$) were respectively determined to be 1.03 and 0.75 hours. Urinary recovery ratios up to 6 hours after the administration were found to be 21.5% and 69.4% in the forms of intact PAPM and metabolites (R976-2) of PAPM, respectively, and 91.5% as for BP.

When PAPM/BP was administered in combination with probenecid, PAPM showed the same changing pattern of plasma concentration as that seen in the single administration of PAPM/BP. On the other hand, BP always showed the same changing pattern and urinary excretion without any influence of probenecid, regardless of the administration of BP alone, in the form of PAPM/BP, or in combination with probenecid.

There were no differences in pharmacodynamics of piperacillin (PIPC) at the time of intravenous drip infusion at 1g over a period of 30 minutes between the single administration of PIPC and the combination with BP.

2) The clinical study was carried out using the total of 8 patients (6 with pneumonia 1 with chronic respiratory tract infection and 1 with fever of undetermined origin), who were given PAPM/BP in a dose of 1g/1g~2g/2g/day for 5~28 days. The clinical efficacy was evaluated to be excellent in 1 patient, good in 4, fair in 2, and poor in 1.

The bacteriological efficacy was assessed to be eradicated and decreased in 1 each of 2 patients infected with *Pseudomonas aeruginosa* alone, respectively, and to be unchanged in one patient infected with *Klebsiella pneumoniae* and another with multiple infection. Side effects or abnormal laboratory findings were observed in none of the patients.