

## 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 —

長沼英夫・常盤 弘・広内康邦・川原幸則  
三共株式会社・第一生産技術研究所\*

乾 賢一・谷川原祐介・安原真人・堀 了平  
京都大学医学部付属病院薬剤部

福重潤一郎・深見征治  
三共株式会社・生物研究所

桑原章吾  
東邦大学医学部微生物学教室

広田孝司・村松重基・高萩英邦  
三共株式会社・分析代謝研究所

新規カルバペネム系抗生物質, panipenem/betamipron(PAPM/BP)に配合した betamipron(BP)の腎毒性抑制効果とその作用機構について家兎を用いて検討し, 以下の成績を得た。

1) Panipenem(PAPM)の単独静注では150mg/kg以上の投与量で, 近位尿管変性壊死が観察されたが, BP (0.5~2倍量)の併用によってこれらの所見は著明に抑制された。

2) BPの併用効果は, 抗家兎GBM血清の処置によって急性糸球体腎炎を誘発したモデル動物においても正常動物と同様に認められた。

3) PAPM投与後30分における腎皮質への取り込み量は, BPの併用投与量に依存して減少し, それに伴って近位尿管変性壊死が抑制されるものと推察された。

4) 正常家兎より調製した単離尿管への<sup>14</sup>C PAPMの取り込み速度は, BPの濃度に依存して抑制された。BPによる取り込み阻害様式は非拮抗型であり, その阻害定数は40 $\mu$ Mであった。

5) BPは, cilastatin (CS)のような腎テヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)阻害作用を示さなかった。

**Key words** : Panipenem, Betamipron, 尿管変性壊死, 腎皮質移行性, DHP-I阻害作用

Panipenem (PAPM) は, 三共株式会社化学研究所において合成された $\beta$ -lactamaseに安定な新規カルバペネム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌, 嫌気性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有すが, 家兎やサルなど動物種に単回投与すると一過性の腎障害作用が認められる<sup>1)</sup>。著者らは, PAPMのもたらす腎障害作用をcefazolin (CEZ)並みに抑制し, かつ安全性の高い配合剤を指向して数多くの候補化合物をスクリーニングした結果, N-アシルアミノ酸誘導体の中にPAPMの腎障害を著明に抑制する作用があることを見出した<sup>2)</sup>。これらの中から, 腎障害抑制効果および安全性のいずれにおいても優れていたbetamipron (BP; N-benzoyl- $\beta$ -alanine)

を選び出し, PAPMとの1:1(重量比)の合剤であるpanipenem/betamipron (PAPM/BP)として開発するに至った。

本報では, BPの併用によるPAPMの腎毒性の抑制効果とその作用機序について, 主に家兎を用いた*in vivo*試験の検討成績を述べる。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 実験動物および飼育条件

日本白色種雄性家兎(体重約2.5~3.1kg)を購入し, 約2週間飼育環境へ馴化させた後実験に供した。各動物は, 室温23 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C, 湿度55 $\pm$ 5%, 午前7時から午後7時まで照明された飼育室内で個別ケージで飼育した。その間, 固形飼料(CR-3, 日本クレア)を1日150

g 与え、水道水を自由に摂取させた。腎毒性試験には、健康状態（食餌の摂取状態、下痢症状の有無など）が良好な動物を用いた。すなわち、試験の前々日に代謝ケージに移し24時間尿を採取し、尿中の蛋白および糖、潜血反応の正常な動物を無作為に選び試験に供した。

## 2. 被験薬剤および投与方法

PAPM 凍結乾燥品を注射用蒸留水で用時溶解して10% (w/v) 溶液とした。BP (N-benzoyl-β-alanine, 東京化成) は、50~60℃で加温下0.5N水酸化ナトリウム水溶液で溶解して10% (w/v) とした。実験に応じて、両者を所定の比率に混和し投与液を調製した。

対照薬剤の imipenem (IPM) は市販のチエナム®(メルク万有) より抽出精製したものを、また cephaloridine (CER, シグマ) は市販の試薬を用時溶解し用いた。各薬剤は、耳静脈内に3 ml/min の速度で投与した。<sup>14</sup>C)PAPM は、既報の体内動態試験<sup>4)</sup>と同じものを用いた。

## 3. 腎毒性試験

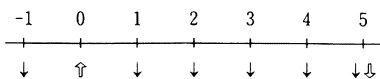
### 1) 試験構成およびスケジュール

試験の構成および投与量を Table 1 に示した。実験 A, C では腎機能が正常な家兔を、また実験 B では補体を非働化した抗家兔 GBM ヤギ血清 (株免疫生物研究所, Lot G-911) を 2 ml/kg 静注することにより誘発した急性糸球体腎炎動物を用いた<sup>3)</sup>。

Table 1. Nephrotoxicity test in rabbits after single intravenous administrations of panipenem alone or concomitant betamipron

Experiment A		
Compounds	Dose (mg/kg)	No. of animals
Panipenem	150	3
	200	5
Panipenem/betamipron	200 / 150	5
	250 / 62.5	5
	250 / 125	5
	250 / 250	15
	350 / 350	20

### Schedule :

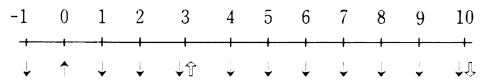


↑ : Compound administration (150mg/kg)  
↓ : Urinalysis  
⚡ : Autopsy

### Experiment B

Treatment on 0 day	Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals
Normal goat serum	Saline	-	3
Anti-rabbit GBM	Saline	-	3
Anti-rabbit GBM	Panipenem /betamipron	150	3
Anti-rabbit GBM	Panipenem	150/150	3

### Schedule :



↑ : Anti rabbit GBM goat serum (2ml/kg)

↑ : Compound administration (150mg/kg)

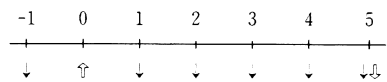
↓ : Urine and blood analysis

⚡ : Autopsy

### Experiment C

Compounds	Dose (mg/kg)	No. of animals
Imipenem	100	3
Imipenem/betamipron	150 / 150	5
Cephaloridine	100	3
Cephaloridine/betamipron	100 / 100	3
Cephaloridine/betamipron	150 / 150	3
Cephaloridine/betamipron	150 / 300	3

### Schedule :



↑ : Compound administration (150mg/kg)

↓ : Urinalysis

⚡ : Autopsy

### 2) 観察および尿検査

試験期間中毎朝（午前9時）体重を測定したのち給水および給餌を行った。また、前日からの自然排尿を24時間蓄尿し、尿量を測定した。尿は遠心分離（3000 rpm, 10分間）し、その上清を用い以下の項目について検査した。

糖：酵素法（Glucose B-Test Wako, 和光純薬）

蛋白：Kingsbury-Clark 法

潜血：N-マルチステックス（マイルス三共）

実験 B では、さらに以下の項目について検査を行っ

た。

$\gamma$ -GTP 活性：Orlowski 変法 (三共)

N-acetylglucosaminidase (NAG) 活性：MCP-NAG 法 (塩野義)

### 3) 血清生化学的検査

実験 B では、薬剤投与後毎日、耳静脈より採血した血液を室温に30分放置したのち血清を分離 (3000rpm, 10分間) し、尿素窒素 (SUN) を Fearon 法 (シグマ) にて測定した。

### 4) 肉眼的および病理組織学的所見

実験 A では薬剤投与 5 日目、また実験 B では薬剤投与 7 日目 (抗血清投与 10 日目) に全例を pentobarbital (ネンブタール<sup>®</sup>, 30mg/kg 静注) により麻酔し、放血後開腹した。次いで、腎臓の腫脹、退色および腹水の有無を観察し、左右の腎重量を測定した。腎は10%の中性ホルマリン液で固定後、ヘマトキシリン-エオジン染色および PAS 染色を施して鏡検した。尿細管変性壊死を除く病理組織学的な所見は、常法に従い I から III までの 5 段階のグレードで表した。一方、尿細管変性壊死の度合は PAMP の腎組織内取り込み量と比較する目的で以下の判定基準により分類しスコアとして表示した。

基準	スコア
正常	0
尿細管の変性壊死がネフロンのごく一部に限局	1
尿細管の変性壊死がネフロン全体のごく一部~20%に及ぶ	2
尿細管の変性壊死がネフロン全体の20~50%に及ぶ	3
尿細管の変性壊死がネフロン全体の50%以上に及ぶ	4

### 4. 腎組織分布試験

家兔に PAMP 単独あるいは BP と併用静注し、投与後 5, 15, 30 および 60 分の各時点で麻酔下放血後腎を摘出した。左腎の皮質部分 (約 500mg) を速やかに切除し、あらかじめ冷水した 5% N, N-dibenzoyl-DL-lysine を含む 1M 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid (MOPS, pH7.0) 緩衝液を加えて 20% ホモジネートとした。一部の試験では、肺も同様の手順で処理したのち測定に供した。同時に採取した血液は、冷却下 3000rpm, 10分間遠心分離し血漿を得た。生体試料中の PAMP は原則として bioassay<sup>5)</sup> により、また BP は高速液体クロマトグラフィー (HPLC)<sup>6)</sup> により定量した。

### 5. *In vitro* 単離腎尿細管への取り込み

Burg らの報告<sup>7)</sup>にしたがって調製した正常家兔の単離尿細管懸濁液 (蛋白量として約 3~4 mg/ml) 4 ml を 37°C で 3 分間プレインキュベーションした後、Krebs-Hepes 緩衝液に溶解した [<sup>14</sup>C] PAMP 溶液 0.5 ml, 各種濃度の BP あるいは probenecid 溶液 0.5 ml を順次加えて反応を開始した。 [<sup>14</sup>C] PAMP の最終濃度は、0.2mM および 0.5mM の 2 水準とした。経時変化を観察するため、反応液を一定時間ごとに 0.25ml ずつサンプリングし、予めプラスチック製の遠心管に入れた N-butyl phthalate/dinonyl phthalate (8:2) の混液 1 ml に重層した。10000rpm にて 1 分間遠心分離し、単離尿細管部分と緩衝液部分とに分離し、前者を含む部分を遠心管ごとに切断し、放射エネルギー液体シンチレーションカウンターにより測定した。尿細管への非特異的な吸着を補正するために、0°C で同様にインキュベーションし、37°C での値から差し引いた値を取り込み量とした。単離尿細管の蛋白量は、ウシ血清アルブミン (BSA) を標準として protein assay kit (Bio-Rad) により測定した。

6. デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) 活性測定  
ウィスター系雄性ラットの腎臓より精製した DHP-I を酵素源に用い、Campbell の方法<sup>8)</sup> により DHP-I 活性を測定した。BP および cilastatin (CS) の添加濃度を適宜変化させて 50% 阻害濃度 (Ki) を求めた。

## II. 結果

### 1. 腎毒性試験

正常家兔における腎毒性試験 (実験 A) の成績を Table 2 に要約した。PAMP 単独投与群では、尿への蛋白の漏出がみられ、150mg/kg で 2/3 例、200mg/kg では 4/5 例において 100mg/ml 以上の陽性値を示した。また、尿糖についても同様の傾向がみられた。体重に対する腎重量比の変化は 150mg/kg 群ではわずかであったが、200mg/kg では正常時 (0.25~0.3) の 1.5 倍に増加した。顕微鏡学的に検索した結果、近位尿細管上皮部分の変性壊死は、150mg/kg で 2/3 例、200mg/kg では 5 例中全例において認められた (Photo 1)。

一方、PAMP に対して 1/4 倍~等量 (重量比) の BP を併用投与することにより、PAMP の単独時にみられた尿糖、尿蛋白の漏出ならびに尿細管上皮の変性壊死の発現頻度は BP の配合量を増加するにつれて減少し、PAMP 200mg/kg 投与群では 1/2 量、250mg/kg 投与群では等量の BP で尿細管変性壊死が完全に抑制された (Photo 2)。

抗家兔 GBM ヤギ血清の処置により急性糸球体腎炎を誘発させたモデル動物を作成し、PAMP を 150mg/kg 単独投与あるいは同量の BP と併用投与したときの腎

Table 2. Summary of urinalysis and autopsy findings in rabbits after single intravenous administrations of panipenem alone or concomitant betamipron

Dose(mg/kg) Panipenem Betamipron	150 0	200 0	200 100	250 62.5	250 125	250 250	350 350	
No. of rabbit	3	5	5	5	5	15	20 <sup>1)</sup>	
<Urinalysis>								
Glucose (mg/dl)	0 ~ 50	1		5	1	3	15	14
	~100	1			2			
	~250	1	1		1	1		3
	~500		3		1	1		2
	500 ~		1					
Protein (mg/dl)	0			1		1	6	6
	~ 10			2		2	5	2
	~ 30	1	1	2		1	4	7
	~100	1	2		4	1		3
	100 ~	1	2		1			1
Occult blood	-		3	4	3	5	13	16
	±		2	1	1			2
	+	2					2	
	++	1						1
	+++				1			
<Autopsy findings>								
Swelling	-	1		5	2	5	14	19
	±							
	+	2	2		2		1	
	++		3		1			
	+++							
Decolor	-	1		5	1	3	14	17
	±							
	+				3		1	2
	++	1	3		1	2		
	+++	1	2					
Ascite	-	3	4	5	4	5	14	18
	±							
	+						1	1
	++		1		1			
	+++							
Tubular necrosis	0	1		5	1	3	15	13
	1							3
	2				1	2		2
	3		1		1			1
	4	2	4		2			
Relative kidney weight <sup>2)</sup>								
Right	<sup>3)</sup> 0.33±0.03	0.43±0.01	0.30±0.02	0.39±0.03	0.30±0.01	0.28±0.01	0.28±0.00	
Left	0.34±0.04	0.43±0.01	0.30±0.02	0.40±0.03	0.31±0.01	0.29±0.01	0.29±0.00	

1): One animal was omitted due to death on 2nd day.

2): % to body weight

3): Mean ± S. E.

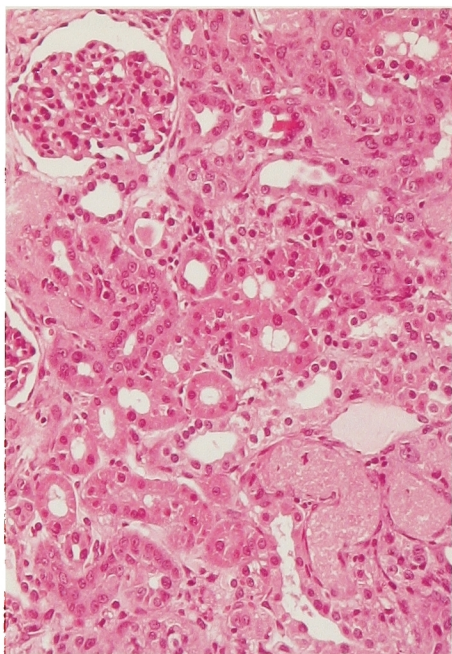


Photo 1. Histopathological finding of rabbit kidney 5 days after intravenous dose of panipenem (200mg/kg).

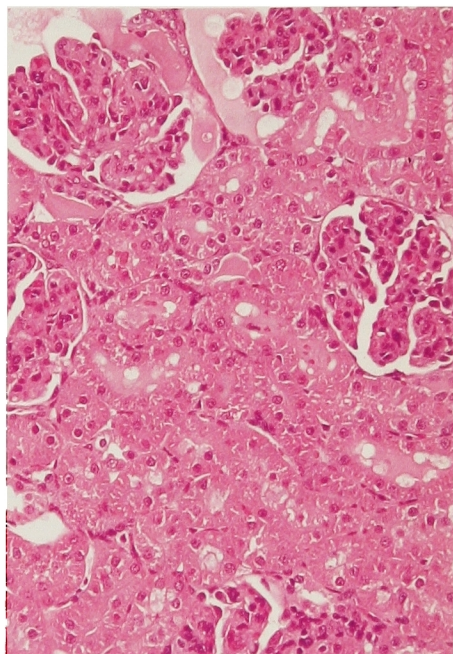


Photo 2. Histopathological finding of a rabbit kidney 5 days after concomitant intravenous dose of panipenem (250mg/kg) and betamipron (250mg/kg).

毒性試験 (実験B) の成績を Fig. 1 および Table 3 に示した。

抗血清で処置した家兎 (B~D群) では、正常ヤギ血清で処置した対照群に比べて約7日目より尿蛋白および $\gamma$ -GTP活性の有意な上昇がみられ、急性糸球体腎炎 (馬杉腎炎) が誘発していると示唆された。この中で、抗血清処置後3日目にPAPMを単独投与した動物群 (D群) では、4日目よりPAPM自身の作用による尿糖および $\gamma$ -GTP活性の顕著な上昇、またやや遅延して発現する尿中NAG活性および血清UNの増加を認めた。一方、BPの併用群 (C群) では、対照群 (B群) とほぼ同様の変化しかみられなかった。10日目の解剖所見からも、B~D群の糸球体には富核やメサンギウム細胞の肥厚など典型的な腎炎の徴候が認められたものの、尿細管の変性壊死はPAPM単独投与群 (D群) にもみ観察された。これらの尿検査および解剖所見からみれば、PAPMの腎障害作用に対するBPの軽減効果は、糸球体腎炎家兎と正常家兎でほぼ同様であるものと推察された。

次に、100mg/kg以上の投与量で家兎の近位尿細管に変性壊死を誘発するIPMおよびCERの腎障害作用

に対するBPの併用効果を検討した (Table 4)。IPM 100mg/kg単独投与群では、3例中2例に中~高度の尿細管変性壊死が観察されたが、BPを併用することによって腎毒性はほぼ完全に改善された。BP併用効果は、CER 100mg/kg群でも同様に認められた。

## 2. 腎組織分布試験

PAPM, BPをそれぞれ100mg/kg単独静注および両者を併用静注したときの腎皮質中薬剤濃度の時間推移を Fig. 2 に示した。BPを併用投与することによって、PAPMの腎組織中濃度はおよそ1/3に低下した。一方、BPの腎組織への移行量は、PAPMの有無にかかわらずほとんど影響されなかった。PAPMに対するBPの配合比率を0~2倍の範囲 (重量比) で変えたとき、投与後30分目における腎皮質内のPAPM濃度を Fig. 3A に示した。PAPMの投与量がいずれの場合にも、腎皮質への取り込み量はBPの配合比率に依存して著明に減少し、PAPMの用量に対して等量以上のBPを配合することによりほぼ一定の抑制効果が得られた。また、この傾向は近位尿細管変性壊死 (スコアの平均) の抑制効果 (Fig. 3B) と極めて良く対応しており、これらの結果から十分な抑制効果を得るための

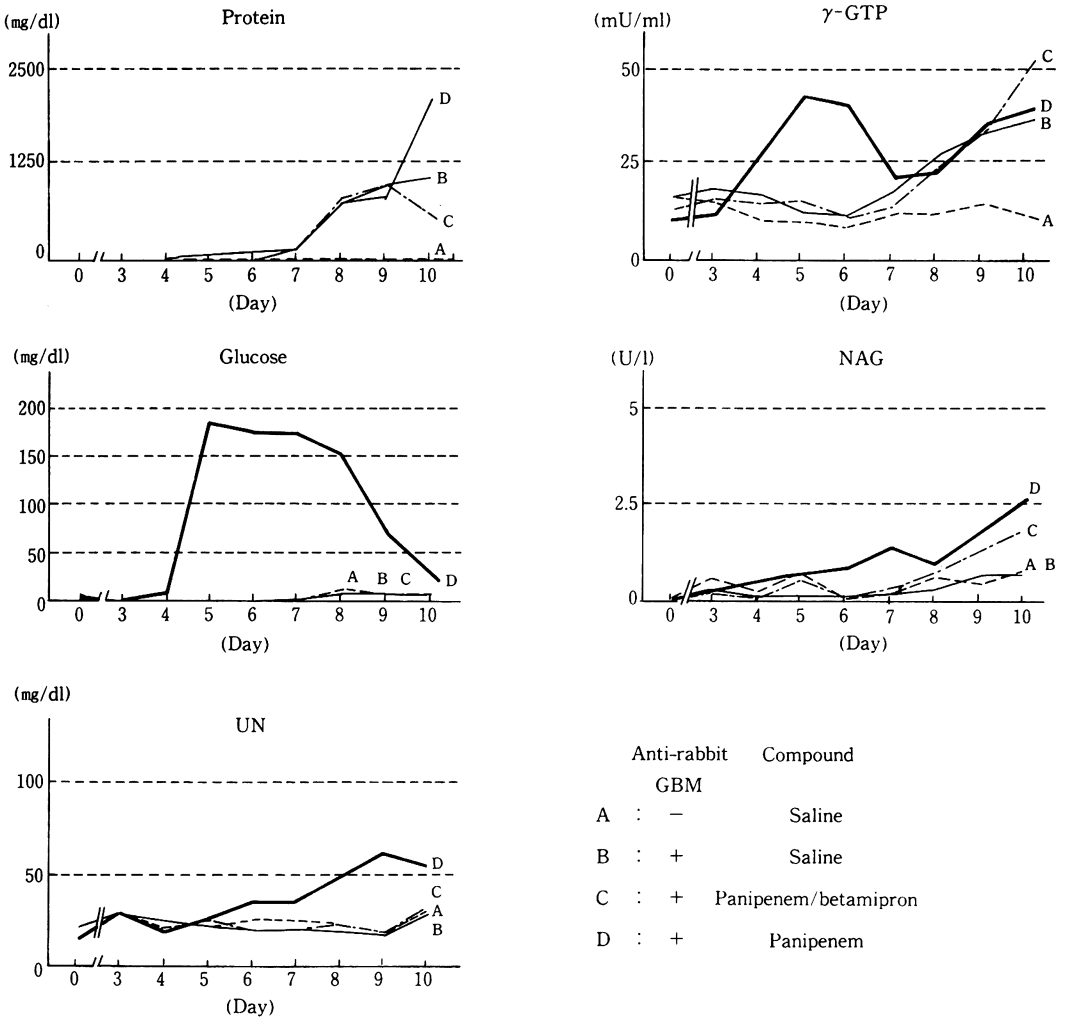


Fig. 1. Summary of enzymuria and serum biochemistry in rabbits with acute glomerular nephritis after single intravenous administrations of panipenem alone or concomitant betamipron

最適な配合比率は、重量比として1 : 1であると判断した。

PAPMを100mg/kg単独および同量のBPと併用投与し、30分後における腎皮質、肺および血漿中のPAPM濃度を測定した (Fig. 4)。腎皮質中のPAPM濃度はBPの併用によって約1/8にまで低下 ( $p < 0.05$ ) したが、肺中濃度および血漿中濃度には差はみられず、BPの作用が腎臓に選択的であることが示された。

3. *In vitro* 単離腎尿管への取り込み

正常家兔の腎臓より得た単離尿管標本を用いて、

*in vitro* における0.2mM [ $^{14}$ C] PAPMの取り込みを検討した (Fig. 5)。放射活性の取り込み速度は、添加したBP濃度の増加に伴って低下した。Dixonプロットによる解析の結果、BPの阻害様式は非拮抗型、阻害定数 ( $K_i$  値) は40 $\mu$ Mであった (Fig. 6)。代表的なアニオン輸送系抑制剤のprobenecidもPAPMの取り込み抑制効果を示したが、その阻害活性 ( $K_i$  値=15 $\mu$ M) はBPに比べて約3倍強かった。

4. ラット腎DHP-I活性に対するBPの作用

ラットの腎臓より精製したDHP-Iに対するBPの作用について検討した (Table 5)。

Table 3. Summary of urinalysis and autopsy findings in rabbits with acute glomerular nephritis after single intravenous administrations of panipenem alone or concomitant betamipron

Treatment on 0 day		Normal goat serum	Anti-rabbit GBM goat serum		
Dose (mg/kg)	Panipenem Betamipron	0 0	0 0	150 150	150 0
No. of rabbit		3	3	3	3
Swelling	—	2			
	±	1			
	+		1		1
	++		1	3	2
	+++				
Decolor	—	1			
	±	2			
	+		3		
	++			2	
	+++			1	3
Ascite	—	3	2	1	1
	±		1		
	+			1	
	++				2
	+++			1	
<Glomerular> Proliferation	—	3			
	±				
	+				
	++		1		1
	+++		2	3	2
Basement membrane	—	3			1
	±		2	1	
	+		1	2	2
	++				
	+++				
Fibrin	—	3			
	±				1
	+		1	1	
	++		1	2	
	+++		1		2
<Tubular> Necrosis	—	3	3	3	
	±				1
	+				1
	++				1
	+++				
Regeneration	0	3	3	2	
	1			1	
	2				
	3				3
	4				
Relative kidney weight <sup>1)</sup>					
	Right	0.34 ± 0.03 <sup>2)</sup>	0.35 ± 0.01	0.44 ± 0.04	0.46 ± 0.05
	Left	0.34 ± 0.03	0.36 ± 0.02	0.47 ± 0.04	0.46 ± 0.06

1): % to body weight 2): Mean ± S. E.

Table 4. Summary of urinalysis and autopsy findings in rabbits after single intravenous administrations of antibiotics (imipenem, cephaloridine) alone or concomitant betamipron

Dose (mg/kg)	Imipenem	100	150	—	—	—	—
	Cephaloridine	—	—	100	100	150	150
	Betamipron	—	150	—	100	150	300
No. of rabbit		3	5	3	3	3	3
<b>&lt;Urinalysis&gt;</b>							
Glucose (mg/dl)	0~ 50	1	5		3	3	3
	~100			1			
	~250						
	~500	1					
	500~	1		2			
Protein (mg/dl)	0	1	1		3		1
	~ 10		4			1	1
	~ 30					1	1
	~100	1		2			
	100~	1		1		1	
Occult blood	—	1	5	1	3	2	2
	±	1		2			1
	+	1				1	
	++						
	+++						
<b>&lt;Autopsy findings&gt;</b>							
Swelling	—		5	1	2	2	2
	±						
	+	2		1	1		1
	++	1				1	
	+++			1			
Decolor	—	1	3		3	1	3
	±		1				
	+		1			1	
	++	1		1			
	+++	1		2		1	
Ascite	—	3	5	2	3	3	3
	±						
	+						
	++			1			
	+++						
Tubular necrosis	0	1	5		3		3
	1					1	
	2					1	
	3	1		1			
	4	1		2		1	
Relative kidney weight <sup>1)</sup>							
	Right	0.35±0.03	0.26±0.02	0.34±0.03	0.28±0.03	0.34±0.04	0.29±0.02
	Left	0.35±0.03	0.27±0.03	0.35±0.04	0.29±0.04	0.34±0.04	0.30±0.02

1): % to body weight

2): Mean ± S. E.



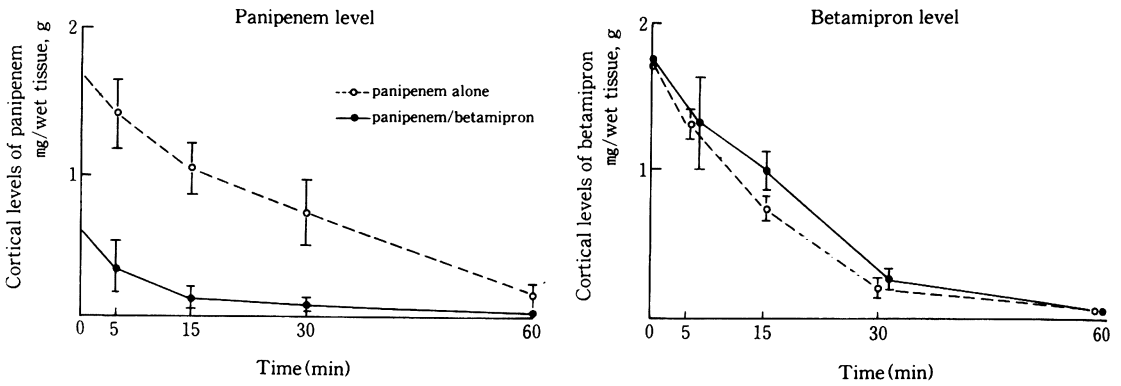


Fig. 2. Time course of renal cortical accumulation of panipenem and betamipron in rabbits after single intravenous administrations of panipenem alone or concomitant betamipron (100mg/kg, Mean  $\pm$  S.E. of 3 animals)

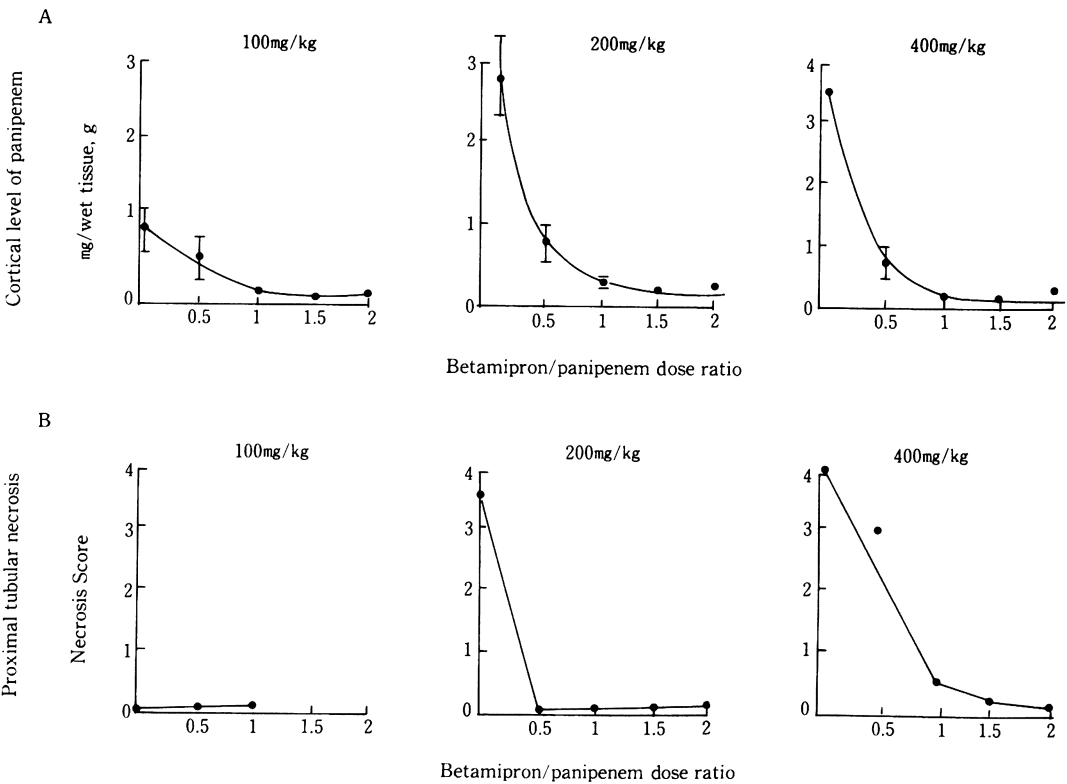


Fig. 3. Effect of betamipron on renal cortical accumulation of panipenem (A) and nephrotoxicity (B) in rabbits

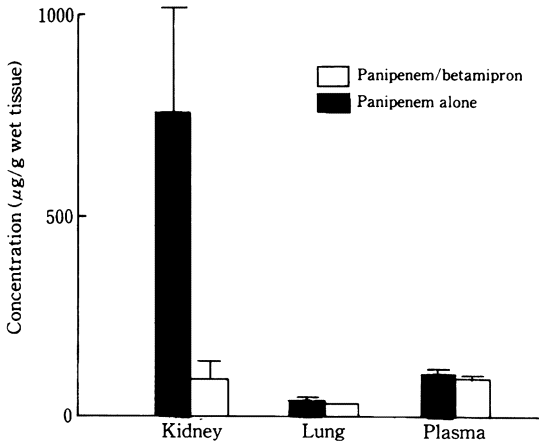


Fig. 4. Tissue distribution of panipenem in rabbit after single intravenous administrations of panipenem alone or concomitant betamipron (100mg/kg, Mean ± S.E. of 3 animals)

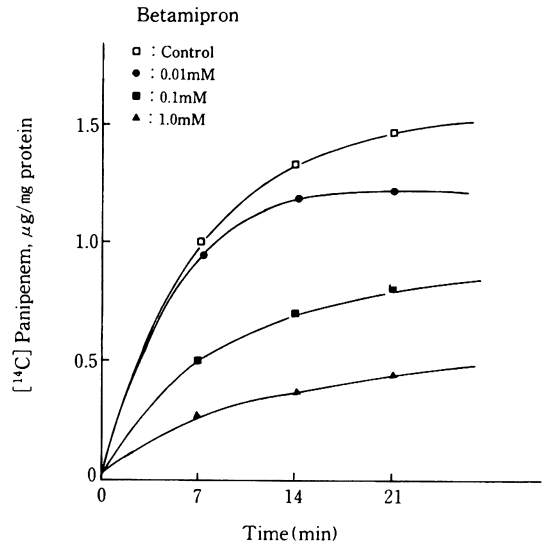


Fig. 5. Effect of betamipron on accumulation of [<sup>14</sup>C]panipenem into isolated rabbit renal tubules

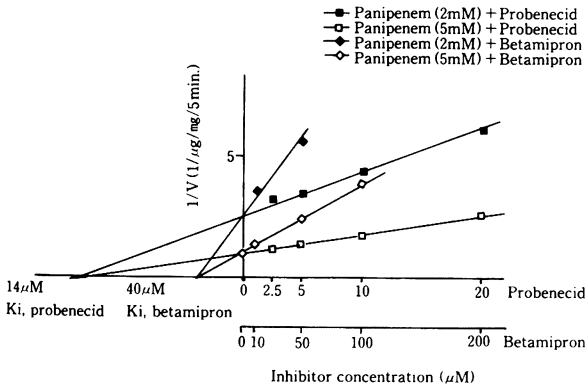


Fig. 6. Inhibitory activity of betamipron and probenecid on accumulation of [<sup>14</sup>C]panipenem into isolated rabbit renal tubules (Dixon plots)

Table 5. Inhibitory activity of betamipron and cilastatin for rat renal DHP-I

Compound	Ki (M)
Betamipron	$3.88 \times 10^{-3}$
Cilastatin	$1.70 \times 10^{-7}$

IPM 製剤に配合されているCSは、DHP-I 活性を強く阻害し、そのKi 値は0.17µ Mであった。

一方、DHP-I に対するBP の阻害作用は極めて弱く、Ki 値から判断する限りBP を実際に生体内に適用したとしても、体内動態への影響は全くみられないものと思われた。

III. 考 察

新規カルバペネム系抗生剤PAPMは、優れた抗菌力を有する反面、サルや家兎に臨床用量の10~20倍投与したときに一過性の腎障害作用が認められる<sup>9)</sup>。従って、臨床特に高齢者や重症感染症などの腎機能が低下した患者への適用を考慮すると、PAPM 自身の安全性をより向上する必要があり、このような観点から本研究を実施した。

家兎に高用量のCER を投与することによって誘発される近位尿細管の変性壊死は、probenecid のような有機アニオン剤の併用によって抑制されることが知られている<sup>9)</sup>。このとき、probenecid 併用投与群では、対照群に比べて腎皮質へのCER の移行量が著しく減少した<sup>10)</sup>。従って、カルバペネム系抗生剤についても尿細管基底膜や刷子縁膜のイオン輸送機構を介した能動的な取り込みが起こり、細胞内への薬剤の蓄積、ひいては腎毒性を惹起している可能性が示唆された。我々は、腎尿細管での能動的な物質輸送機構を十分に考慮した上で、PAPM の腎組織への貯留だけを選択的に抑制し、直接的な腎障害作用を軽減する安全性の高い配合

劑を指向して数多くの化合物をスクリーニングした。その結果、N-アシルアミノ酸誘導体の中にPAPMの腎組織への取り込みを著明に抑制する作用があることを見出した<sup>2)</sup>。これらの中から、安全性が高く、またPAPMと配合しても抗菌力が損なわれない安定な化合物としてBPが選定された。

BPは、PAPMの家兎の腎組織への取り込みおよび尿管変性壊死の発現を配合比率に依存して抑制した。これらの結果から、両薬剤の最適な配合比率として1:1(重量比)が選定された。BPの作用は、ヒトの糸球体腎炎の動物モデルとして知られる馬杉腎炎を誘発した家兎においても正常動物と同様に認められた。また、BPは腎臓におけるPAPMの輸送機構に選択的に作用し、血中動態や他の組織への分布には影響を及ぼさなかった。別途行った薬物速度論的な検討<sup>11)</sup>では、BPを併用してもPAPM自体の尿中排泄には変化がみられなかったことから、BPの併用による腎組織への取り込みが抑えられたPAPMは、extra-renalな代謝や分解によって代償されているものと推察している。詳細な腎排泄機構については別途報告する<sup>12)</sup>。

BPの作用は、単離尿管細管を用いた*in vitro*の取り込み実験系においても観察することができた(Fig. 5)。酵素速度論的な解析の結果、BPはprobenecidよりやや弱いものの、これと類似した取り込み阻害作用があることが証明された(Fig. 6)。Probenecidは、かつてペニシリン系抗生物質の腎排泄阻害剤として経口的に適用された経緯があるものの、全身的に作用し、かつ、毒性も強いことから現在では痛風治療薬以外の目的ではまれに使用されているにすぎない。一方、BPには一般薬理作用は認められず<sup>13)</sup>、腎に選択的に作用してβ-ラクタム系抗生剤の組織内貯留を著明に抑制するものと推察され、これらの薬剤に起因する腎障害を軽減するには適切な配合剤であると思われる。

## 文 献

- 1) 木村邦男, 戸塚繁夫, 齊藤有司, 森 昌弘: Panipenem/batamipronの安全性に関する研究—ラットに対する単回静脈内投与による毒性試験—。Chemotherapy 39 (S-3):140~143, 1991
- 2) 塩刈 隆, 上田省吾, 岩田正之, 川原幸則: 日本公

- 開特許公報62-174015号, 昭和62年7月30日
- 3) Germuch F G, Rodriguez E, Shah H J, Lorelle K, McGee S, Milano L, and Wise O: Mechanism of glomerular injury in an accelerated model of Masugi nephritis. Laboratory Invest 39: 421~429, 1978
- 4) 高萩英邦, 松下洋子, 広田孝司, 重田明美, 村松重基, 中島栄一, 川原幸則: Panipenem/betamipronの実験動物における体内動態—ラットおよびイヌにおけるpanipenem/betamipronの分布, 代謝および排泄—。Chemotherapy 39 (S-3):206~226, 1991
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Burg M, Grantham J, Abramow M, and Orloff J: Preparation and study of fragment of single rabbit nephrons. Am J Physiol 210: 1293~1298, 1966
- 8) Campbell B J, Lin Y C, Davis R V, and Ballew E: The purification and properties of a particular renal dipeptidase. Biochem Biophys Acta 118: 371~386, 1966
- 9) Tune B M: Effect of organic acid transport inhibitors on renal cortical uptake and proximal tubular toxicity of cephaloridine. J Pharmacol Exp Ther 181: 250~256, 1972
- 10) Tune B M: Relationship between the transport and toxicity of cephalosporins in the kidney. J Infect Dis 132: 189~194, 1975
- 11) 長沼英夫, 広内康邦, 川原幸則, 乾 賢一, 谷川原祐介, 安原真人, 堀 了平, 桑原章吾: Betamipronの腎毒性軽減作用とその作用機序(2)—腎排泄挙動との関連—。Chemotherapy 39 (S-3):178~189, 1991
- 12) Naganuma H et al: Physiological pharmacokinetic analysis on renal metabolism and excretion of panipenem/betamipron, a new carbapenem antibiotic. J Pharmacobio Dyn 投稿準備中
- 13) 小林和雄, 他: Panipenem/betamipronの一般薬理試験。(未発表)

NEPHROPROTECTIVE EFFECT AND ITS MECHANISM  
OF BETAMIPRON (1)  
—RELATIONSHIPS OF RENAL TRANSPORT—

Hideo Naganuma<sup>1)</sup>, Hiroshi Tokiwa<sup>1)</sup>, Yasukuni Hirouchi<sup>1)</sup>, Yukinori Kawahara<sup>1)</sup>,  
Jun-ichiro Fukushige<sup>2)</sup>, Masaharu Fukami<sup>1)</sup>, Koji Hirota<sup>3)</sup>, Shigeki Muramatsu<sup>3)</sup>,  
Hidekuni Takahagi<sup>3)</sup>, Ken-ichi Inui<sup>4)</sup>, Yusuke Tanigawara<sup>4)</sup>, Masato Yasuhara<sup>4)</sup>,  
Ryohei Hori<sup>4)</sup>, and Shogo Kuwahara<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Product Development Laboratories, Sankyo Co. Ltd.

1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan

<sup>2)</sup>Biological Research Laboratories, Sankyo Co. Ltd.

<sup>3)</sup>Analytical and Metabolic Research Laboratories, Sankyo Co. Ltd.

<sup>4)</sup>Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital

<sup>5)</sup>Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

Nephroprotective effect of betamipron (BP) and its mechanism were investigated in view of renal transport of panipenem (PAPM), a new carbapenem antibiotic, in rabbits. Concomitant intravenous dose of BP (0.5~2 folds to PAPM) decreased dose-dependently the frequency of renal tubular necrosis caused by more than 150mg/kg of antibiotic administration. The decrement of nephrotoxicity was well correlated with the inhibitory activity of the renal cortical accumulation of PAPM. The optimal dose ratio of BP was equivalent to PAPM as weight. Such nephroprotective effect of BP was also observed in rabbits with acute glomerular nephritis. Both of BP and probenecid, an organic anion transport inhibitor, were practically prevented the (<sup>14</sup>C) PAPM uptake in isolated renal tubule. BP hardly inhibited the rat renal dehydropeptidase-I activity unlike cilastatin. Nontoxic and nephroselective properties of BP might be full of promise to clinical use as a desirable nephroprotective agent for PAPM.