

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——

長沼英夫・広内康邦・川原幸則
三共株式会社第一生産技術研究所*

桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室

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

新規カルバペネム系抗生物質, panipenem/betamipron の家兎における腎排泄機序について, 定型的, 非定型的腎クリアランス試験および stop-flow 試験により検討し以下の成績を得た。

1) Panipenem (PAPM) を点滴投与したときの腎クリアランス (CLr) は, 糸球体濾過量 (GFR) の 1~1.5 倍を示した。PAPM の CLr は, 高用量の betamipron (BP) の点滴により低下したが, probenecid や iodopyracet を併用した時と比較して小さかった。

2) 代表的な有機カチオンの N₁-methylnicotinamide (NMN) や tetraethylammonium (TEA) は, PAPM の CLr にほとんど影響しなかった。

3) 定常状態における BP の CLr は GFR の約 2~3 倍を示し, probenecid の併用投与によって著明に低下した。また, probenecid の CLr も BP によって低下した。

4) Stop-flow 試験によると, PAPM は近位尿細管付近にイヌリンに対するクリアランス比で約 2~2.5 の極大をもつ分泌性のフローパターンを示し, BP の前処置 (50mg/kg i.v.) によってほぼ完全に抑制された。

5) PAPM および β -ラクタム系抗生剤を家兎に単回静注 (50mg/kg) したときの血中動態と尿中排泄を薬物速度論モデルにより同時解析した。同量の BP を併用投与しても, PAPM のいずれの薬物動態パラメータに対しても変化はみられなかった。一方, cephaloridine (CER) や cephalexin (CEX) では, BP の併用によって腎排泄速度定数 (kex) だけが有意な低下を示した。

Key words: Panipenem, Betamipron, 腎クリアランス試験, Stop-flow 試験, 有機アニオン輸送系

新規カルバペネム系抗生剤 panipenem/betamipron (PAPM/BP) は, 主薬である panipenem (PAPM) と腎毒性軽減作用を有する有機アニオン輸送抑制剤の betamipron (BP; N-ベンゾイル- β -アラニン) との等量配合剤である。前報では, BP の併用効果を家兎における腎組織移行性と腎毒性との観点から検討した¹⁾。その結果, BP は PAPM をはじめ cephaloridine (CER) や imipenem (IPM) のような β -ラクタム系抗生剤の腎組織内への能動的な取り込みを選択的に抑制し, 近位尿細管の変性壊死を著明に改善することが明らかとなった¹⁾²⁾。

本報では, PAPM の腎組織移行と腎毒性に対する BP の併用効果の関連から, 家兎における PAPM および BP の腎排泄機序をクリアランス試験ならびに stop-flow 試験により検討した。

1. 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 2.5~3.1kg) を白石実験動物 (埼玉) より購入し, 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 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 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に入れて飼育した。この間, 固形飼

料 (CR-3, 日本クレア) を 1 日 150g 与え, 水道水を自由に摂取させた。

2. 被験薬剤および調製法

PAPM 投与液は 0.375w/v% のイヌリン (和光純薬) を含む生理食塩水に用時溶解 (維持量の最終濃度, 0.7mg/ml) し, 実験に供するまで氷冷した。BP (東京化成) 投与液は 50~60°C で加温下 0.5N 水酸化ナトリウム溶液にて 10% に溶解し, 生理食塩水で適宜希釈して用いた。非定型的クリアランス試験では, CER および cephalixin (CEX) (いずれもシグマ) を PAPM の対照薬剤として用いた。その他の試薬はいずれも特級品を, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の移動相には液体クロマトグラフ用 (和光純薬) を用いた。

3. 腎クリアランス試験

既報の定型的クリアランス試験法に準じて行った³⁾。ペントバルビタール (20mg/kg, i.v.) で麻酔した動物の腹部を正中切開し, 右大腿部動静脈および左右腎輸尿管にポリエチレン製のカテーテルを挿入し結紮した。4w/v% マンニトールを含む生理食塩水を耳静脈内に点滴し, 尿量がおよそ 0.5ml/min になるように注入速度を適宜調整した。尿量が安定した後被験薬剤 (PAPM, BP, probenecid) を耳静脈より負荷投与し, 引き続き維持量の持続注入を行った。薬剤投与後 5 もしくは 10 分目より, 一定時間ごとに 4~5 時点採尿し, 各採尿の中間点に大腿動脈カテーテルより採血を行い腎クリアランス (CLr) および糸球体濾過量 (GFR) を測定した (対照期)。次いで同じ家兔に Table 1 に示した併用薬 (Blockade) を負荷した後, 同様に 4~5 時点の CLr を測定した (試験期)。試験期終了

後, 速やかに薬剤の点滴を停止した。以後少なくとも 2 時点の血漿中濃度と尿中排泄速度を同様に測定し, 被験薬剤が正常に消失することを確認した (Wash-out 期)。併用剤として用いた化合物はそれぞれの全身クリアランスを勘案して, 血中濃度が被験薬剤の 5~10 倍モルとなるように用量 (負荷量および維持量) を設定した (Table 1)。

PAPM のクリアランス試験については, 蓄尿中の分解を防ぐために 1M 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid (MOPS, pH 7.0) を加えた試験管内に氷冷下で採尿した。同じ併用剤による実験は少なくとも 2 例以上の家兔について行い, いずれの実験においても再現性がみられたことから典型的な 1 個体について表示した。

非定型的腎クリアランス試験 (単回静注試験) では, 同様の処置を施した家兔 (1 群 3 匹) の耳静脈よりイヌリン (3.75mg/min) を持続注入し, PAPM, CER および CEX (いずれも 50mg/kg) をそれぞれ単独あるいは同量の BP と併用投与した。薬剤投与後 2 時間目まで血液と尿を適宜採取し, 薬剤濃度を測定した。

4. Stop-flow 試験⁴⁾⁵⁾

家兔に 20w/v% マンニトールを含む生理食塩水を点滴して高張利尿状態とする以外, 前項のクリアランス試験と同様の操作で被験薬剤 (PAPM, BP) を持続注入した。尿管を結紮する前 5 分間隔で 3 時点採血および採尿を行い, フリーフローにおける CLr を求めた。その後尿管カテーテルを鉗子で挟み尿の流れを停止した。6 分後に鉗子を外し, 流出する尿を一定量 (0.2~0.4ml) ずつ計 20 点~40 点採取した。尿の流れを再開する直前に phenolsulfonphthalein を静注し, 終末点のマーカースとした。一部の PAPM の実験では, BP (50mg/kg i.v.) を, また BP の実験では probenecid (30mg/kg i.v.) を前処置したのちに行った。

5. 分析方法

1) PAPM

血漿試料は, 等量のメタノール/アセトニトリル混液 (1:1) を加えて冷却下で遠心除蛋白し, その上清の一部を HPLC に注入し定量した。尿は, 5 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) にて 10~20 倍に希釈し, 同様に定量した。HPLC の条件を以下に示した。

カラム: YMC-PAK A-312 ODS (6 φ×150mm, 山村化学)
 移動相: CH₃CN/CH₃OH/CH₃COONH₄ (pH 5)/PICB₇ (1:6:92:1)
 流速: 1.5ml/min
 検出: UV 290nm

Table 1. Loading and maintenance doses of drugs used for constant renal clearance test in rabbit

	Compound	Loading (mg/kg)	Maintenance (mg/min)
Monitored	Panipenem	2.5	0.56
	Betamipron	2.5	0.64
	Probenecid	5	0.40
Blockade	Betamipron (for panipenem)	40	8.8
	(for probenecid)	30	6.4
	Probenecid (for panipenem)	90	1.7
	(for betamipron)	40	2.0
	p-Aminohippurate	90	1.7
	Iodopyracet	200	15
	N-methylnicotinamide	10	0.24
Tetraethylammonium	40	0.80	
Cilastatin	10	0.92	

感 度：0.01 AUFS

2) BP

既報⁶⁾のヒト生体試料中の定量法に準じて測定した。

3) Probenecid

0.5mlの蒸留水を入れた試験管に血漿あるいは尿(0.1ml)、内部標準の flurbiprofen (10 μ g/ml, 0.1ml) および2N 塩酸 (0.2ml) を順次加え、3mlのベンゼンで抽出した。

別の試験管に有機相を分取し、窒素気流下で蒸発乾燥した。次いで、ジアゾメタンのエーテル溶液(0.2ml) を添加して室温で15分間反応させた。反応物 (probenecid メチルエステル) をメタノールに溶解し、その一部を取り HPLC により定量した。HPLC の条件を以下に示した。

カラム： μ -Bondapak C₁₈ (4.6 ϕ ×250mm, ミリポアジャパン)

移動性：CH₃CN/H₂O/CH₃COOH (55：45：1)

流 速：1.5ml/min

検 出：UV 254nm

感 度：0.02 AUFS

4) CER

血漿、希釈尿 (20倍) のそれぞれ0.2mlに等量の N-benzoyl-L-alanine (半井化学, 100 μ g/ml, 10%トリクロル酢酸水溶液) を加え、室温で遠心除蛋白し、その上清の一部を HPLC に注入し定量した。HPLC の条件を以下に示した。

カラム：YMC-PAK A-312 ODS (6 ϕ ×150mm, 山村化学)

移動相：CH₃CN/H₂O/CH₃COOH (20：80：1)

流 速：1.2ml/min

検 出：UV 240nm

感 度：0.01 AUFS

5) CEX

血漿、希釈尿とも既報⁷⁾の HPLC 法によって定量した。

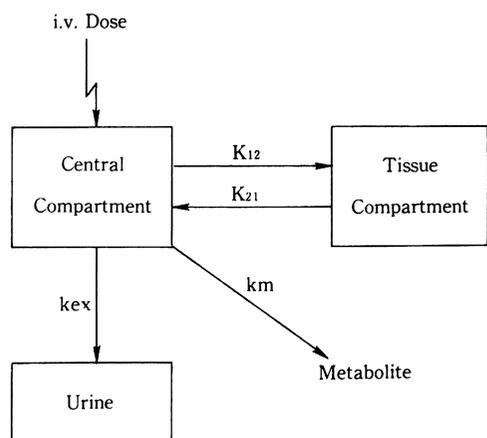
6) イヌリン

Dische らの方法⁸⁾に準拠して行い、microplate で比色定量した。

6. 薬物速度論的解析

PAPM, CER および CEX の非定型的腎クリアランス試験より得られた血漿中濃度および尿中排泄の経時推移を Fig. 1 に示す 2-コンパートメントモデルにより同時解析した。あてはめには非線形最小二乗プログラム MULTI⁹⁾を用い、データの重みは等誤差重みとした。

BP と probenecid 併用による各薬物速度論パラメータへの影響は、t-検定により単独投与時との有意差の有無を検定した。



K_{12}, K_{21} : Inter-compartment transfer rate constants
 k_{ex} : Urinary excretion rate constant
 k_m : Non-renal elimination rate constant
 V_c : Volume of distribution
 α, β : Hybrid rate constants

$$\text{Plasma conc. : } C_p = \frac{\text{Dose}(\alpha - K_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{\text{Dose}(K_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

$$\text{Urinary excretion rate : } \frac{k_{ex} \cdot \text{Dose}}{\alpha - \beta} \left\{ (\alpha - K_{21}) e^{-\alpha t} + (K_{21} - \beta) e^{-\beta t} \right\}$$

Fig. 1. Pharmacokinetic model for simultaneous analysis of the renal handling of β -lactam antibiotics in rabbit

II. 結 果

1. 定型的クリアランス試験

PAPMの定型的クリアランス試験の成績をFig. 2, Fig. 3およびTable 2に示した。維持量として0.56 $\mu\text{g}/\text{min}$ の速度で点滴することにより、定常状態で約20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿中濃度を示した。PAPMを単独点滴中(対照期)のCLrは、GFRの1~1.5倍の値に相当した(Fig. 2B)。次いで同じ個体にBPを負荷静注しPAPMの15倍に相当する維持量の点滴注入を開始(試験期)したところ、PAPMの血漿中濃度は対照期に比べて約10%ほど上昇した。一方、尿中排泄速度にはほとんど変化がみられなかった(Fig. 2A)。これに伴いPAPMのCLrは対照期の80%にまで有意に低下した(Table 2)。アニオン分泌阻害剤のprobenecid(Fig. 3A)やiodopyracet(Fig. 3B)を併用したときにも、対照期と比べて血漿中濃度の上昇ならびに尿中排泄速度の低下がみられたが、CLrの変化の割合は、BPを併用したときよりも大きかった(Table 2)。

しかしながら、同じ有機アニオンのp-aminohippurate (PAH)の併用では、PAPMの血漿中濃度や尿中排泄がわずかに変化するものの、対照期との有意差は認められなかった(Fig. 3C, Table 2)。

一方、有機カチオンのN₁-methylnicotinamide (NMN, Fig. 3D)やtetraethylammonium (TEA, Fig. 3E)を併用投与しても、PAPMのCLrにはほとんど影響しなかった。また、dehydropeptidase-I (DHP-I)阻害作用のあるcilastatin(Fig. 3F)は、併用によってPAPMの代謝が阻害されるため血漿中濃度と尿中排泄速度がいずれも増加した。しかしながら、後者の変化のほうが著しいために、試験期のCLrは有意な増加を示した(Table 2)。

BPを被験薬剤として行った定常状態におけるクリアランス試験の成績をFig. 4に示した。対照期におけるBPのCLrは、約25ml/minであり、GFRの2~3倍に相当した。

家兎におけるBPの血清蛋白結合率は他の実験動物種に比べて高く、95%以上が結合型として存在する²⁾。従って、BPの大部分は尿細管からの能動的な分泌によって排泄されていることが示唆された。

同様に、probenecidのクリアランス試験の成績をFig. 5に示した。Probenecidは、PAPMと比べて蛋白結合率が高く、またBPとは異なり多くは肝臓で酸化代謝を受け、さらに抱合体となって尿中に排泄されるため¹⁰⁾、未変化体のCLrは単独投与時でもGFRの約1/10と低い値を示した。しかしながら、BPを併用することにより尿中排泄速度がさらに低下し、試験期

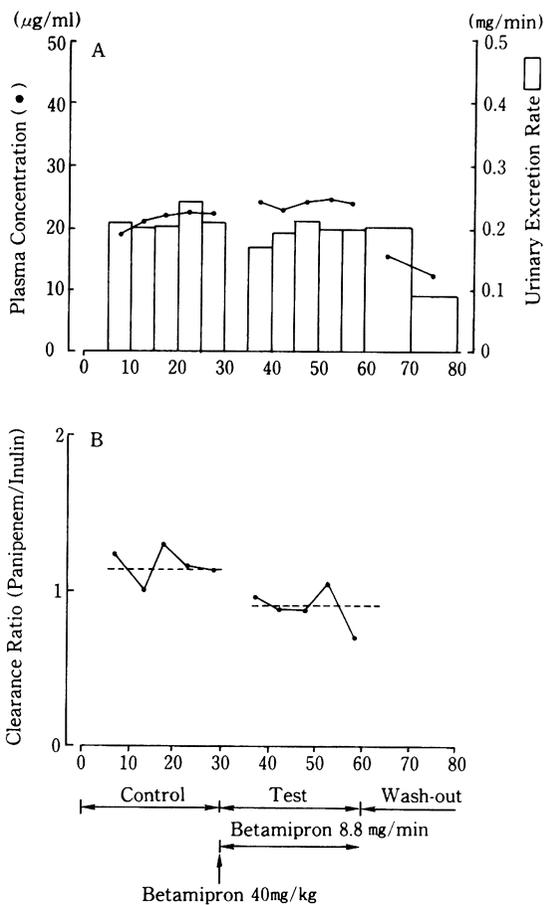


Fig. 2. Renal clearance test of panipenem before and after treatment of betamipron in rabbit
A. Plasma level (●) and urinary excretion rate (□)
B. Clearance ratio of betamipron to GFR

におけるGFRとの比は1~2%を示した。

PAPMの分泌はprobenecidの併用によって完全に抑制されるもの³⁾として、PAPMの腎排泄過程の定量的な物質収支を求めた(Fig. 6)。PAPMの尿細管からの分泌量は、糸球体濾過の62%、また、見掛けの再吸収量(腎における代謝も含む)は31%であった。

2. Stop-flow 試験

家兎におけるPAPMのstop-flow試験の成績をFig. 7に示した。PAPMはGFRに対するクリアランス比として約2~2.5の極大をもつ分泌性のフローパターンを示した(Fig. 7左)。別途行ったPAHのフローパターン(データ省略)と終末点マーカの出現位置から判断して、PAPMを積極的に分泌する部位は、

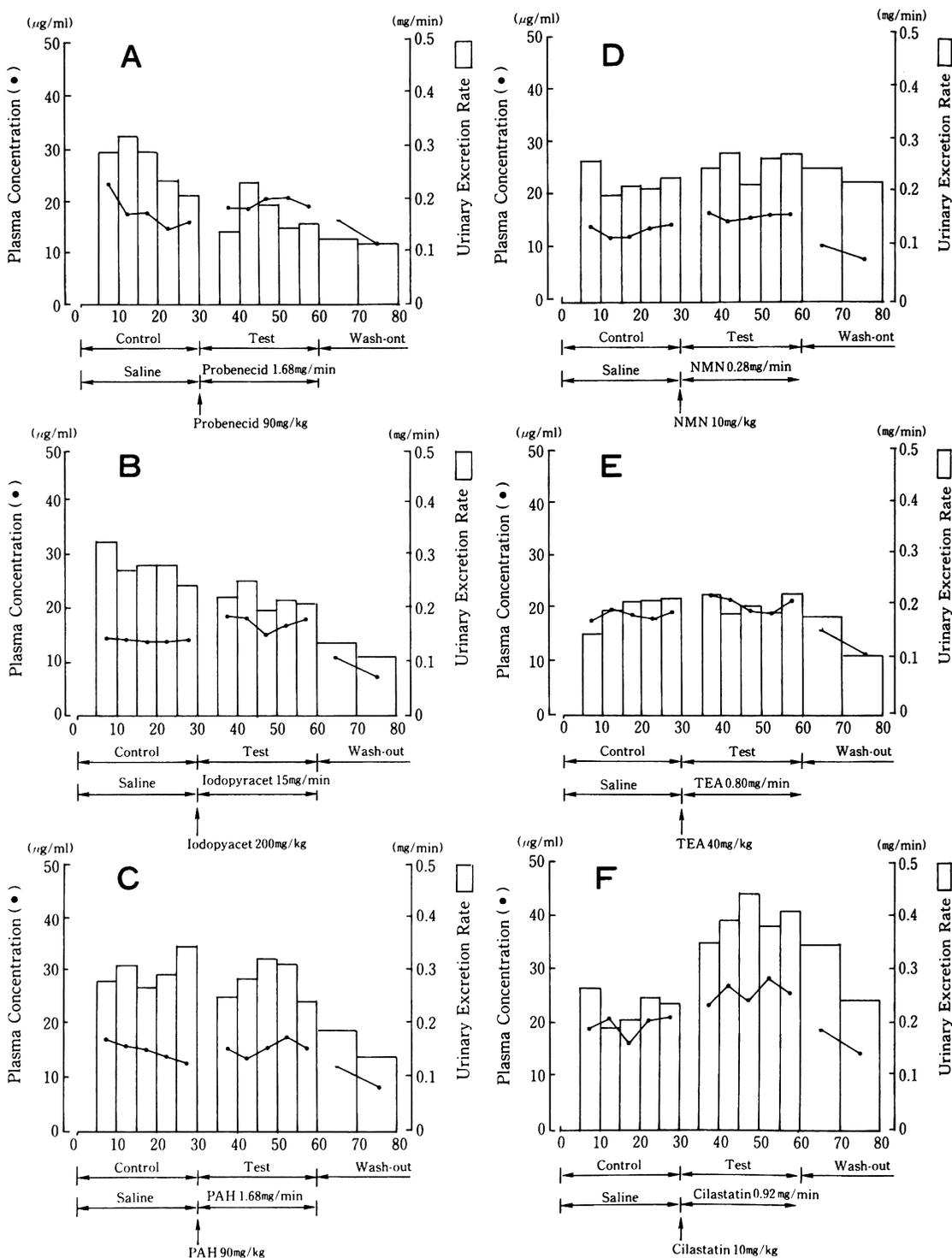


Fig. 3. Effect of some blockades on renal clearance of panipenem in rabbit

- Blockade : A. Probenecid
 B. Iodopyracet
 C. P- Aminohippurate (PAH)
 D. Ni- Methylnicotinamide (NMN)
 E. Tetraethylammonium (TEA)
 F. Cilastatin

Table 2. Steady state renal clearance of panipenem before and after administration of some blockades in rabbit

Mean ± S.D. of 4 or 5 clearance periods

Monitored	Compound Blockade	Renal clearance (ml/min)		Statistical significance
		Control	Test	
Panipenem	Betamipron	9.9 ± 0.8	8.1 ± 0.7	p < 0.01 ↓
	Probenecid	16.2 ± 2.2	9.0 ± 2.3	p < 0.01 ↓
	p-Aminohippuric acid	20.8 ± 4.4	18.5 ± 2.5	n.s. *
	Iodopyracet	19.9 ± 2.2	13.3 ± 1.0	p < 0.01 ↓
	N-methylnicotinamide	17.5 ± 1.5	16.7 ± 1.4	n.s.
	Tetraethylammonium	10.7 ± 1.4	9.0 ± 2.1	n.s.
	Cilastatin	11.9 ± 0.2	15.4 ± 0.2	p < 0.01 ↑
Betamipron	Probenecid	28.5 ± 1.7	6.5 ± 0.3	p < 0.01 ↓
Probenecid	Betamipron	1.30 ± 0.34	0.12 ± 0.05	p < 0.01 ↓

* : Significant difference was not found at the risk of probability of 5%.

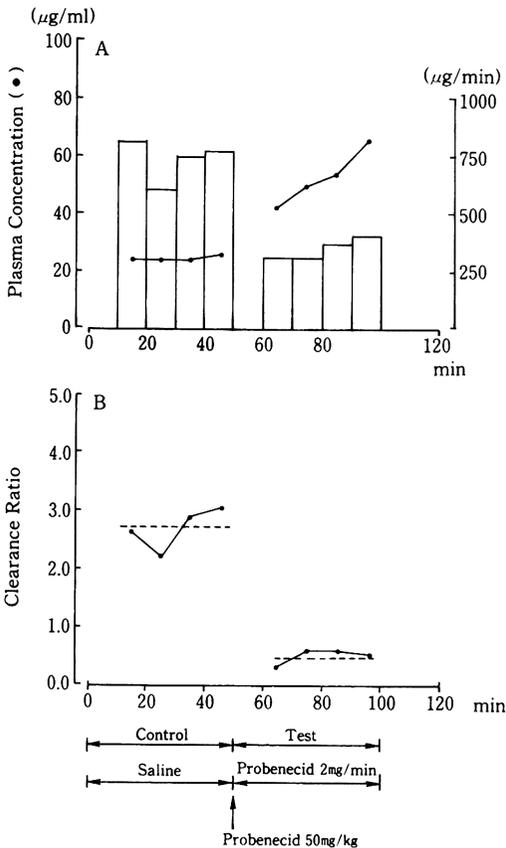


Fig. 4. Renal clearance test of betamipron before and after treatment of probenecid in rabbit

A. Plasma level (●) and urinary excretion rate (□)
 B. Clearance ratio of betamipron to GFR

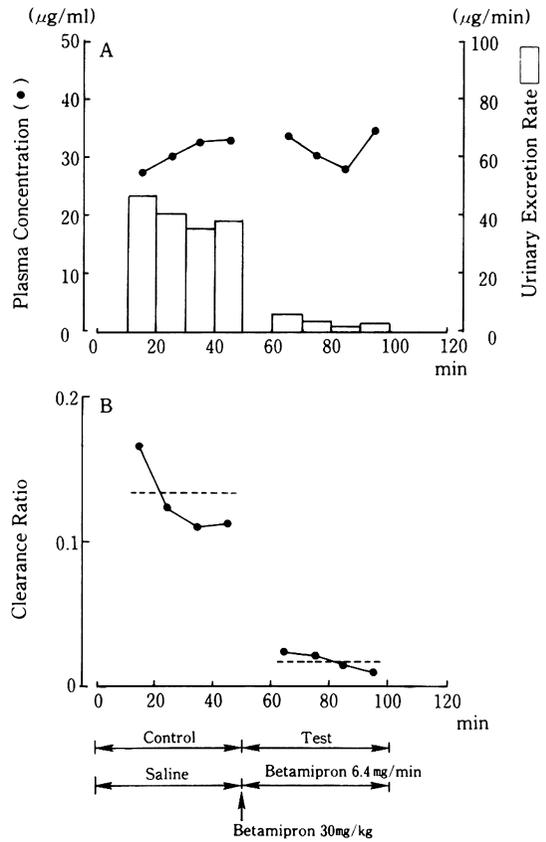


Fig. 5. Renal clearance test of probenecid before and after treatment of betamipron in rabbit

A. Plasma level (●) and urinary excretion rate (□)
 B. Clearance ratio of probenecid to GFR

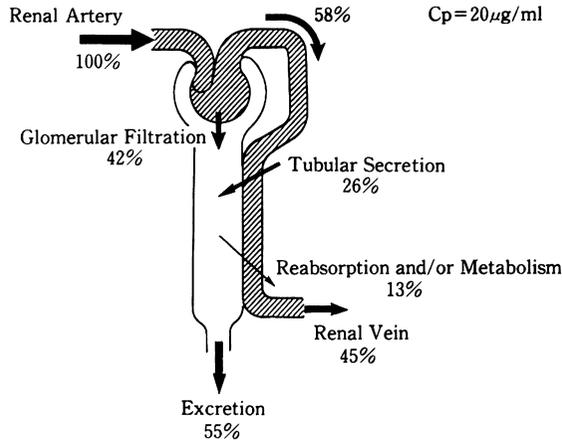


Fig. 6. Quantitative renal handling of panipenem in rabbit

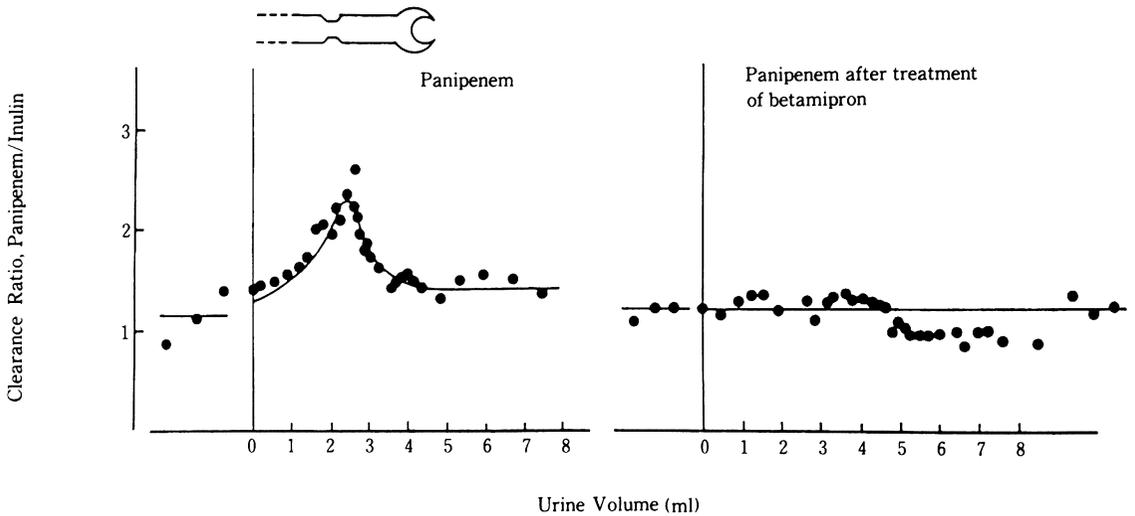


Fig. 7. Stop-flow concentration patterns for panipenem before (left panel) and after (right panel) treatment of betamipron

近位尿細管からヘンレの係蹄に至る部分であるものと思われた。一方、BP (50mg/kg i. v.) を処置した後同様の検討を行ったところ、PAPM 単独時でみられた分泌ピークはほぼ完全に消失し、クリアランス比はほぼ1となった (Fig. 7右)。

BP の stop-flow 試験の成績を Fig. 8 に示した。PAPM と同様の分泌性のフローパターンを示したが、ピークにおけるイヌリンとのクリアランス比は5以上となった (Fig. 8左)。また、probenecid の前処置によって分泌ピークは低下したが、PAPM とは異なり完全

な消失には至らなかった (Fig. 8右)。

3. 非定型的クリアランス試験

PAPM および CER, CEX を単独投与、あるいは等量の BP と併用投与 (50mg/kg i. v.) したときの尿中排泄速度を Fig. 9 に、血漿中濃度推移との同時解析により求めた薬物速度論パラメータを Table 3 に示した。PAPM では、BP を併用してもいずれのパラメータにも変化はみられなかったが、血中濃度曲線下面積 (AUC) は増加する傾向を示した。

一方、CER と CEX を投与した場合には、BP によっ

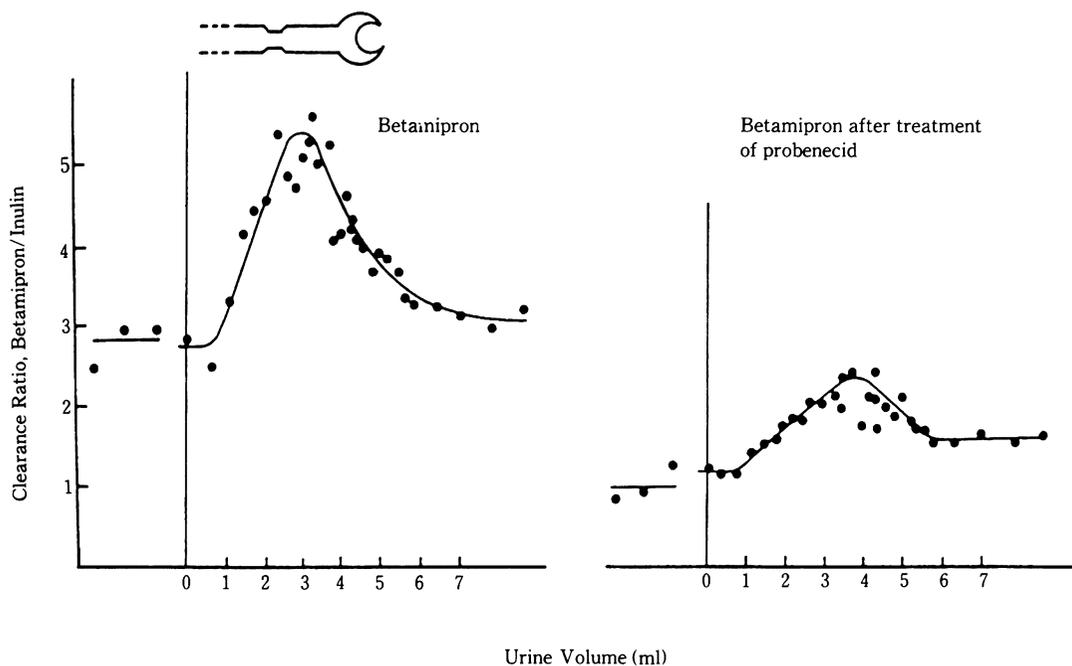


Fig. 8. Stop-flow concentration patterns for betamipron before (left panel) and after (right panel) treatment of probenecid

Table 3. Pharmacokinetic parameters of panipenem and β -lactam antibiotics in rabbits

Antibiotics	Betamipron	K12 (hr ⁻¹)	K21 (hr ⁻¹)	kex (hr ⁻¹)	km (hr ⁻¹)	Vd β (ml/kg)	AUC (μ g·hr/ml)	Ae(∞) (% dose)
Panipenem	-	4.81	4.36	3.16	3.05	308	84.6	51.5
		\pm 0.63	0.66	0.22	0.55	49	8.0	5.6
Panipenem	+	4.78	3.82	3.60	2.88	250	109.4	55.7
		\pm 0.45	0.20	0.32	0.33	25	10.2	4.0
Cephaloridine	-	7.27	5.93	3.03	1.26	388	91.0	74.2
		\pm 3.44	2.99	0.03	0.62	58	2.0	12.4
Cephaloridine	+	6.74	7.32	1.43**	2.19	371	103.7	39.6
		\pm 3.22	3.31	0.28	0.46	112	12.1	3.9
Cephalexin	-	7.87	6.91	7.90	0.76	240	79.1	91.4
		\pm 1.45	1.16	0.84	0.25	62	7.7	2.5
Cephalexin	+	5.40	5.92	4.76*	0.81	230	106.1	85.7
		\pm 1.95	2.04	0.34	0.41	39	11.7	7.3

Vd β : volume of distribution during β phase

AUC : Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity

Ae(∞) : Amount of unchanged antibiotics excreted into urine in infinite time

<Statistical significance>

* : p<0.05

** : p<0.01

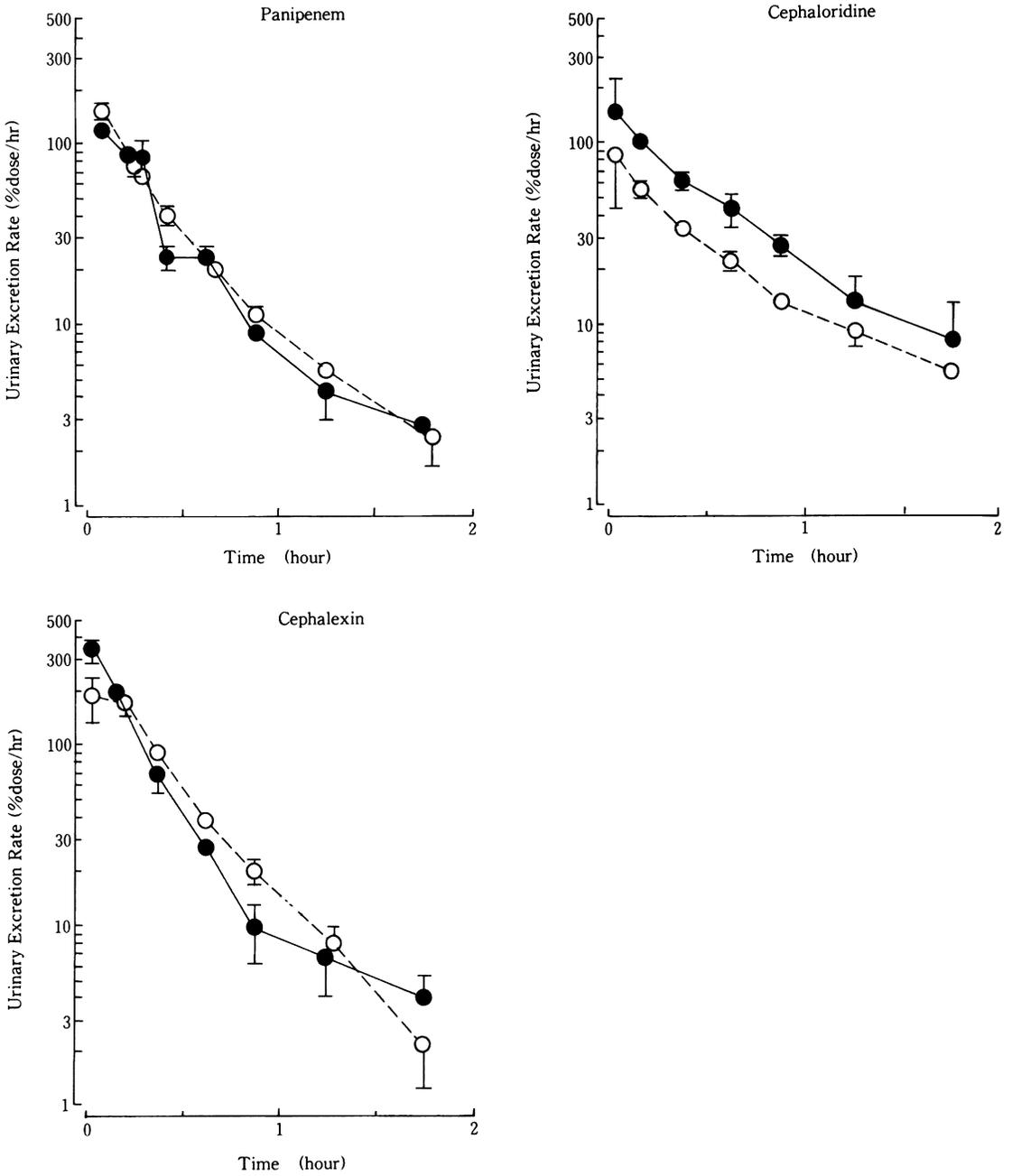


Fig. 9. Urinary excretion rate after intravenous administrations of antibiotics alone (●) and concomitant betamipron (○) in rabbit

て腎排泄速度 (kex) が有意に低下した。CER では累積尿中回収率 (Ae (∞)) の低下傾向、CEX では AUC の増加傾向がみられたが、有意差はみられなかった。

III. 考 察

腎臓を構成している1つ1つのネフロンは、部位によって異なる生理機能を有することが知られている。従って、薬物を含めて腎の物質輸送には、大きく分けて糸球体濾過、尿管管における分泌および再吸収の3つの過程が寄与し、結果として尿中排泄が決定される¹¹⁾。近年、薬物の有効性と安全性を生体内における物の動きと関連づけて論じる手法、すなわち pharmacokinetics による薬理作用の解析が広く普及し、多くの薬物の作用機序の解明に貢献している¹²⁾。

著者らは、PAPM の腎毒性と BP の併用による抑制効果を明らかにする目的で、これらを家兎に投与したときの血中濃度と尿中排泄を指標としたクリアランス試験および stopflow 試験を行った。PAPM は、血清蛋白との結合率が小さいために²⁾、腎排泄の大部分は糸球体濾過によっているものと考えられる。しかしながら、PAPM の CL_r は GFR を 1~1.5倍ほど上回り、また PAH と同様に凸型の stop-flow パターンを示したことから、一部は近位尿管を通して能動的に分泌されることが明らかとなった。一方、BP の CL_r は GFR の 3~4 倍を示し、代表的な有機アニオン輸送系阻害剤 probenecid の併用によって分泌が著明に抑制された。また、probenecid の尿中排泄も BP の併用によって著しく減少したことから、両者は尿管の同じ輸送系を介して分泌され、お互いに拮抗的に作用するものと考えられる。

一般に、尿管管細胞を通して物質が移行する過程は、毛細管側の側底膜 (BLM) と尿管管側の刷子縁膜 (BBM) の極性が異なる2つの細胞膜によって支配されている。たとえば、みかけ尿管管からの分泌は、BLM における細胞内への取り込み (influx) と BBM における細胞外への汲み出し (efflux) とが、それぞれ逆方向への移行過程 (再吸収) に比べて相対的に大きい場合に観察される現象である¹³⁾。膜小胞を用いた *in vitro* の実験により、それぞれの膜には物質の構造や荷電を認識して一定方向への能動的な輸送を司るいくつかの担体の存在が明らかにされている^{13,14)}。今回の実験では、PAPM の CL_r は BP, probenecid や iodopyracet などの有機アニオンの処置によって有意に抑制されたが、NMN や TEA の併用ではほとんど変化がみられなかった。従って、PAPM 単独投与時にみられた腎組織への能動的な取り込みには、ペニシリン類や CER と同様 BLM のアニオン輸送系が関与しており、

BP はこの過程を選択的に抑制するものと推定される。しかしながら、近位尿管の BBM には尿管管側のモノカルボン酸と Na⁺ イオンを細胞内に能動的に取り込む共輸送系の存在も知られている¹³⁾。そこで、PAPM の腎組織移行に関与する特殊輸送系についてより明らかにするために、家兎の腎臓から単離した BLM および BBM の膜小胞を用いて、¹⁴C) PAPM の *in vitro* での取り込み活性を予備的に検討した。その結果、PAPM の BLM への取り込みは BP で阻害されるが、BBM への取り込みは阻害されなかった。このことは BP は PAPM の BLM における細胞内への輸送系をより選択的に抑制しているものと思われる (未発表)。一方、¹⁴C) CER について同様の検討を行ったところ、BP はいずれの膜小胞への放射能の取り込みに対しても抑制的な作用を示した¹⁵⁾。従って、CER はアミノ配糖体¹⁶⁾のように BBM を介しても輸送され、BP はここにも作用している可能性も示唆される。ペプチドやジカルボン酸など異なる担体を介する特殊輸送系や Na⁺, K⁺-ATPase のようなイオンポンプとの関連性を含めて今後の検討課題である。

今回の検討により、BP は、1:1 の配合比では PAPM の腎組織への取り込みを抑制する以外には体内動態にほとんど影響を及ぼさないことが明らかとなった。

この理由として、BP によって腎組織への移行抑制された PAPM は、腎クリアランスより大きな比重を占める extra-renal な代謝クリアランスによって代償的に消失していることが考えられる。このことは、代謝の寄与が小さい CER や CEX の体内動態に対しては、BP が腎排泄速度 (kex) だけを有意に低下させたことから推察できる。

以上、PAPM はカルバペネム系抗生剤に限らず腎障害が懸念される β -ラクタム系抗生剤の配合剤としても有用性が高いものと期待される。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Arita T, Hori R, Owada E, and Takahashi K: Transformation and excretion of drugs in biological systems (I). Renal excretion mechanisms of sulfonamides. *Chem Pharm Bull* 17:

- 2526~2531, 1969
- 4) Malvin R L, Wilde W S, and Sullivan L P : Localization of nephron transport by stop-flow analysis. *Am J Physiol* 194 : 135~142, 1958
 - 5) Child K J, and Dodds M G : Nephron transport and renal tubular effects of cephaloridine in animals. *Br J Pharmacol Chemotherapy* 30 : 354~370, 1967
 - 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* (1991) 39(S:3) : 197~205, 1991
 - 7) Hori R, Ishikawa Y, Takano M, Okano T, Kitazawa S, and Inui K : The interaction of cephalosporin antibiotics with renal cortex of rats. Accumulation to cortical slices and binding to purified plasma membranes. *Biochem Pharmacol* 31 : 2267~2272, 1982
 - 8) Dische Z, and Borenfreund E : A new spectrometric method for the detection and determination of keto sugars and trioses. *J Biol Chem*, 192 : 583~587, 1951
 - 9) 山岡 清, 谷川原祐介 : マイコンによる薬物動態入門, 南江堂, 東京, 1983
 - 10) Melethil S, and Conway W D : Urinary excretion of probenecid and its metabolites in human as a function of dose. *J Pharm Sci* 65 : 861~865, 1976
 - 11) Hewitt W R, and Hook J B : The renal excretion of drugs. *In Progress in Drug Metabolism*, vol. 7 (Bridges J W, and Chasseaud L F ed.), p. 11~55, John Wiley & Sons, 1983
 - 12) 杉山 信, 森野 昭 : 薬物体内動態/薬効の速度論. 医薬品の開発第19巻, 薬動学 (小泉 保編) p. 229~320, 広川書店, 東京, 1990
 - 13) Ross C R, and Holohan P D : Transport of organic anions and cations in isolated renal plasma membranes. *Ann Rev Toxicol* 23 : 65~85, 1983
 - 14) Burckhardt G, and Ullrich K J : Organic anion transport across the contraluminal membrane : Dependence on sodium. *Kidney Int* 36 : 370~377, 1989
 - 15) 大岡 康, 他 : 薬物の臓器移行性と薬効 (73), 腎尿細管上皮細胞膜におけるセファロリジンの輸送特性. 日本薬学会第111年会講演要旨集(4) p. 72, 東京, 1991
 - 16) Silverblatt F J, and Kuehn C : Autoradiography of gentamicin uptake by the rat proximal tubules cell. *Kidney Int* 15 : 335~345, 1979

NEPHROPROTECTIVE EFFECT AND ITS MECHANISM OF
BETAMIPRON (2)
—RELATIONSHIPS OF RENAL EXCRETION—

Hideo Naganuma¹⁾, Yasukuni Hirouchi¹⁾, Yukinori Kawahara¹⁾,
Ken-ichi Inui²⁾, Yusuke Tanigawara²⁾, Masato Yasuhara²⁾, Ryohei Hori²⁾,
and Shogo Kuwahara³⁾

¹⁾Product Development Laboratories, Sankyo Co. Ltd.

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

²⁾Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital

³⁾Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

Renal excretion mechanisms of panipenem (PAPM) and betamipron (BP) in rabbit were investigated by clearance techniques *in vivo*. The renal clearance (CL_r) of PAPM under steady state exhibited 1 to 1.5-fold of glomerular filtration rate (GFR) and significantly decreased by the concomitant dose of BP. Similar decrement of CL_r was found after treatment of some organic anions, probenecid or iodopyracet, but not p-aminohippuric acid. Organic cations such as N₁-methylnicotinamide and tetraethylammonium did not affect on the renal excretion of PAPM. BP and probenecid remarkably inhibited their CL_r each other. Stop-flow analysis confirmed that both PAPM and BP were predominately secreted from renal proximal tubule. Concomitant intravenous dose of BP decreased the urinary excretion rate constant of cephaloridine (CER) and cephalexin (CEX) without any change of other pharmacokinetic parameters.