

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

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
三共株式会社・分析代謝研究所*

Panipenem/betamipron(PAPM/BP)の実験動物における体内動態を¹⁴C標識化合物を用いることによって検討した。PAPM/BPはpanipenem(PAPM)とbetamipron(BP)の等量混合物であるので、¹⁴Cで標識した(¹⁴C)PAPMと(¹⁴C)BPに、それぞれ非標識のBPとPAPMを併用したPAPM/BPを用いて実験を行った。

ラットおよびイヌにこれらの化合物を静脈内投与を行ったときの血中放射能の消失はラットで速く、両化合物間では両動物ともBPの消失が速いことが示された。また、両化合物共主排泄経路は腎であった。

PAPMの血中、尿中の主代謝物はラクタム環が開裂したR976-2であった。BPの場合はほとんどが未変化体として存在し、代謝物として少量の馬尿酸が検出された。

PAPMのラットにおける体内分布は、投与直後、腎、血液、肝等に高く、時間の経過とともに消失したが、腎では投与24時間後にもわずかな放射能が検出された。BP投与後の放射能の消失は速く、残留は認められなかった。

Key words : Panipenem/betamipron, カルバペネム, 吸排、ラット、イヌ

Panipenem/betamipron(PAPM/BP)はカルバペネム系抗生物質panipenem(PAPM)と腎毒性軽減作用を有するbetamipron(BP; N-benzoyl-β-alanine)の等量配合剤である。

我々はPAPM/BPの動物における体内動態を明らかにするため、¹⁴Cで標識した(¹⁴C)PAPMと(¹⁴C)BPにそれぞれ非標識のBPとPAPMを加えたPAPM/BPを用いて、分布、代謝および排泄を検討した。また、必要に応じてこれら標識化合物の単独投与も行い、配合剤との比較も行った。

I. 実験材料および方法

1. 化合物

標識化合物(¹⁴C)PAPMおよび(¹⁴C)BPはそれぞれ第一化学薬品株式会社および根本特殊化学株式会社で合成されたものを用いた。合成時の比活性および放射化学的純度は、(¹⁴C)PAPMでは、それぞれ1.02MBq/mg、95%以上、(¹⁴C)BPでは、それぞれ1.50MBq/mg、98%以上であった。非標識のPAPM、BPは三共株式会社、第一生産技術研究所で製造されたものを用いた(ロット番号、PAPM: ZCP-102, BP: 121)。これらの化学構造式および¹⁴C標識部位はFig. 1に示した通りである。

2. 主代謝物R976-2の合成

PAPM100mgを水1mlに溶かし、等量の4N-水酸化ナトリウム液を加え、0℃で90分間反応させた。反応後、シリカゲル(10g)を用いたカラムクロマトグラフィーを行い(溶離液、水/アセトニトリル(1:1)), 主ピークを集めた。減圧下で溶媒を留去し、反応生成物64mgを得、この10mgを次の高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によってさらに精製した。

カラム: Asahipack GS-310(7.5×500mm)

移動相: 水

検出: UV(230nm)

3. (¹⁴C)PAPMのラット dehydropeptidase-I (DHP-I)による酵素分解およびアルカリ加水分解 (¹⁴C)PAPMを0.1M MES緩衝液(2-(N-morpholino)ethanesulfonate, pH 7.0)に溶かし(1mM)、その1mlにラットの腎から得た精製DHP-I(0.25U(10μl))を加え37℃で60分間インキュベートし、反応液5μlずつを高圧濾紙電気泳動(HVPE、後述)により分析した。

アルカリ加水分解反応は、1mMの(¹⁴C)PAPM水溶液1mlに50mM水酸化ナトリウム液10μlを加え、0℃で30分間反応させ、同様にHVPEによって分析した。泳動後の濾紙は画像解析装置により解析した。

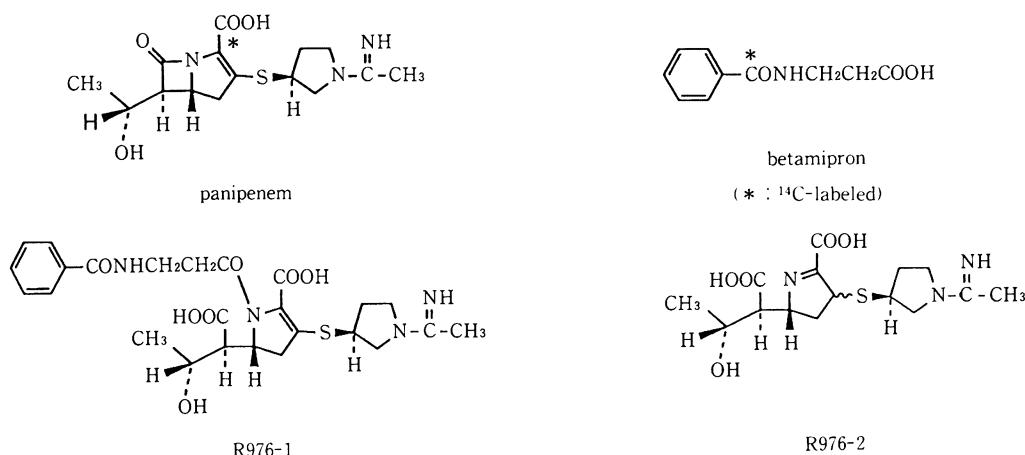


Fig. 1. Structure of panipenem, betamipron, R976-1 and R976-2

4. 実験動物

使用した実験動物は以下の通りである。

ラット：Wistar Imamichi系、雄性、体重200～250g(7～8週齢)

イヌ：Beagle系、雄性、体重10～12kg(10～12月齢)
5. 投与液の調製と投与量および投与方法

PAPM, [¹⁴C]PAPM, BP, [¹⁴C]BPは投与直前に生理食塩水に溶解し1M水酸化ナトリウム液を用いてpH 7.0に調整後、静脈内に投与した。投与量はラットにおける実験には、PAPM, BPの単独投与はいずれも50mg/kg、併用(すなわちPAPM/BP)投与は50mg/50mg/kgで行った。血中濃度の測定は各時点3匹ずつの放血による全採血法によった。

イヌにおいては、PAPM, BPの単独投与はいずれも10mg/kg、併用(PAPM/BP)投与は10mg/10mg/kgの量を前肢静脈内に投与した。血中濃度の測定は3頭による連続採血法によった。

6. 膀胱内尿の採取

ラットをエーテル麻酔後、開腹しカテーテルを施し、薬物を投与後の尿を連続して採取した。

7. 尿、糞の採取と処理

ラットにはガラス製代謝ケージ(メタボリカ、杉山元医理器製)を、イヌにはステンレス製代謝ケージを用い、尿糞を24時間間隔で分離採取した。ただし、ラットにおいては未変化体濃度測定のため、あらかじめ50mM MES緩衝液(pH7.0)を添加した容器に冷却下採尿し、投与後0～6時間、6～24時間に分割して採尿した。

採取した尿は50mM MES緩衝液(pH7.0)を用いて希釈

後、その一定量を液体シンチレーションカウンター用バイアルに採り、液体シンチレーションカウンター(LSC-1000、アロカ)により放射能を測定した。

[¹⁴C]PAPM投与後の尿は、HVPEにより、また[¹⁴C]BP投与後の尿は、薄層クロマトグラフィー(TLC)によって未変化体と代謝物の分析を行った。

糞は水を加えて一晩膨潤させた後、ミキサーを用いてホモジナイズし、その一定量をとって放射能を測定した。

8. 血液の採取と処理

全血の一部を遠心分離(10,000rpm、1分間)して、血漿を分離した。全血、血漿の一定量をとり、その放射能の測定を行った。

血漿中総放射能の薬物速度論的解析は山岡らの方法により行った²⁾。

[¹⁴C]PAPM投与後の血漿については、1/5量の0.3M MES緩衝液(pH7.0)を加えた液についてHVPEを行った。

[¹⁴C]BP投与後の血漿については、4倍量のメタノールを加えて除蛋白し、その上清についてTLCによる分析を行った。

9. ラットにおける組織内濃度の測定

ラットを麻酔し放血致死後、直ちに開腹し各種臓器(組織)を摘出した。各組織は秤量後、NCS組織溶解剤(Amersham)を用いて溶解し血液を含む臓器の過酸化ベンゾイルを用いて脱色した後、その放射能を測定した。

10. ラットを用いる全身オートラジオグラフィーと

腎臓内動態の定量化

ラットをエーテル麻酔致死後、ヘキサン／ドライアイスにて凍結させ、Ullbergの方法³⁾の変法⁴⁾に従い、クライオミクロトーム(LKB)にて、厚さ50μmの全身凍結切片を作成した。腎臓を含む切片につきイメージングプレート法^{5,6)}によりオートラジオグラムを作成した(画像解析装置BA-100、富士写真フィルム)。

11. 分析法

1) 高圧濾紙電気泳動(HVPE)による[¹⁴C]PAPMおよびその代謝物の分析

血液、尿および反応液の一定量を直接濾紙にスポットし、以下の条件によりHVPEを行った。

濾紙：電気泳動用濾紙(No.68001、20×40cm、Kamag)

溶媒：50mM MES緩衝液(pH7.0)、1800V、40分間

泳動

検出および定量：画像分析装置BA-100(富士写真フィルム)、またはX線フィルムに密着露光した。

試料スポット量：5～10μl

2) 薄層クロマトグラフィー(TLC)による[¹⁴C]BPおよびその代謝物の分析

血漿は4倍量のメタノールを加え、攪拌後遠心分離した上清を、尿はそのまま薄層板にスポットし、以下の条件でTLCを行った。

(展開条件1：R976-2単離用)

薄層板：シリカゲル 60F254(E. Merck)

展開溶媒：n-ブタノール／酢酸／水(2:1:1)

(展開条件2：ラットの血漿、尿分析用)

薄層板：展開条件1と同じ

展開溶媒：アセトン／酢酸エチル／酢酸／水(6:20:2:1)

検出および定量：1) HVPEと同じ

3) 主代謝物R976-2分離のための高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

尿をそのまま用い、以下の条件でHPLCを行った。

カラム：Shodex 1/2 C18-5C(6×150mm、昭和電工)

移動相：10mM リン酸緩衝液(pH7.0)/アセトニトリル(99:1)

流速：0.6ml/min

検出：UV(220nm)、およびラジオ検出器フローワンIC型(ラジオマチック社)により同時検出を行った。

12. 有意差検定

PAPM、BPの単独投与とPAPM/BPとして併用投与後の血中濃度および組織内濃度等の有意差検定はStudentのt検定法によって行った。

II. 結 果

1. 血液中濃度

ラットおよびイヌに[¹⁴C]PAPM、[¹⁴C]PAPM/BP、[¹⁴C]BPおよびPAPM/[¹⁴C]BPの4種類の組合せによる静脈内投与を行い、放射能により全血および血漿中濃度を求め、Fig. 2～5に示した。また、そのときの薬物速度論パラメータをTable 1に示した。ラット、イヌともに[¹⁴C]PAPMは[¹⁴C]BPより消失が遅く、全身クリアランスは[¹⁴C]BPで速い。ラットとイヌでは[¹⁴C]PAPM、[¹⁴C]BPとともにイヌがより消失が遅く、種差が見られた。イヌにおいて[¹⁴C]PAPMは単独投与と併

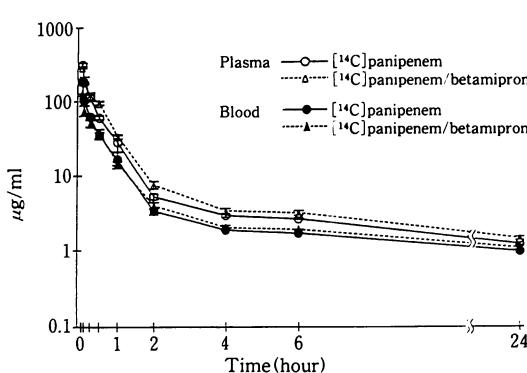


Fig. 2. Blood and plasma level of radioactivity after intravenous administration of [¹⁴C]panipenem or [¹⁴C]panipenem/betamipron to rats (50mg or 50mg/50mg/kg, n=3)

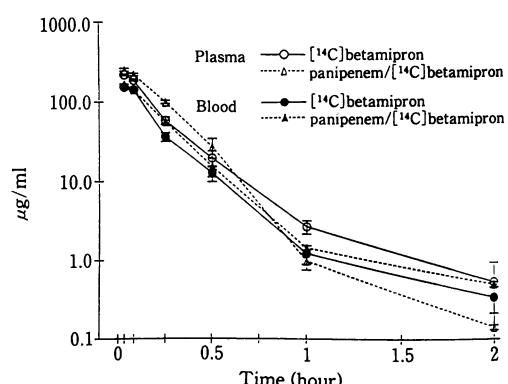


Fig. 3. Blood and plasma level of radioactivity after intravenous administration of [¹⁴C]betamipron or panipenem/[¹⁴C]betamipron to rats (50mg or 50mg/50mg/kg, n=3)

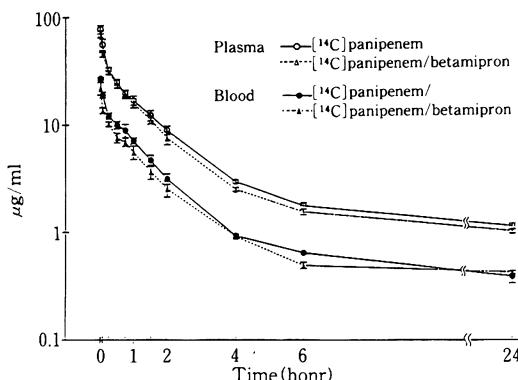


Fig. 4. Blood and plasma level of radioactivity after intravenous administration of [¹⁴C]panipenem or [¹⁴C]panipenem/betamipron to dogs
(10mg or 10mg/10mg/kg, n=3)

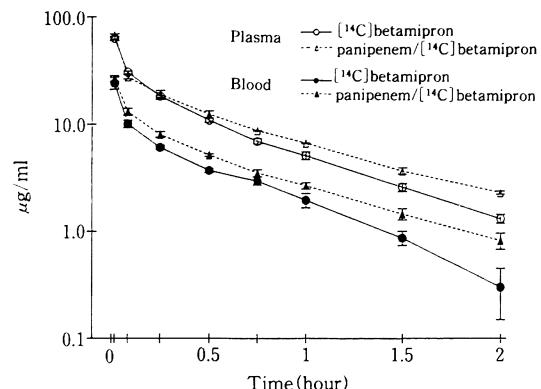


Fig. 5. Blood and plasma level of radioactivity after intravenous administration of [¹⁴C]betamipron or panipenem/[¹⁴C]betamipron to dogs
(10mg or 10mg/10mg/kg, n=3)

Table 1. Pharmacokinetic parameters of radioactivity in plasma after intravenous administration of [¹⁴C]panipenem, [¹⁴C]panipenem/betamipron, [¹⁴C]betamipron or panipenem/[¹⁴C]betamipron to rats and dogs
(mean ± S.E., n=3)

drug	Rats				Dogs			
	[¹⁴ C]panipenem	[¹⁴ C]panipenem/[¹⁴ C]betamipron	panipenem/[¹⁴ C]betamipron	[¹⁴ C]panipenem/[¹⁴ C]betamipron	[¹⁴ C]panipenem	[¹⁴ C]panipenem/[¹⁴ C]betamipron	panipenem/[¹⁴ C]betamipron	[¹⁴ C]panipenem/[¹⁴ C]betamipron
dose (mg/kg)	50	50/50	50	50/50	10	10/10	10	10/10
<i>C₀</i> (μ g/ml)	594	462	277	305	84.8 ± 7.3	113.0 ± 40.6	81.2 ± 5.3	98.3 ± 4.2
T(1/2) (hr)	0.39	0.47	0.13	0.16	1.08 ± 0.06	0.85 ± 0.13	0.45 ± 0.02	0.57 ± 0.06
[AUC] ²⁴ (μ g·hr/ml)	107	132	50.0	69.6	56.3 ± 4.6	47.3 ± 5.4	18.4 ± 0.61	21.8 ± 0.37
CL plasma (ml/min/kg)	7.78	6.28	16.8	12.0	3.00 ± 0.25	3.62 ± 0.38	9.05 ± 0.30	7.67 ± 0.13

Statistical t-test was not examined in rats, since plasma concentration was determined by using 3 individual rats in each time. T(1/2, β) for [¹⁴C]betamipron and [¹⁴C]betamipron/panipenem in rats were calculated based on (0~2) h plasma concentration.

Significantly different
* P<0.05
** P<0.01

用投与群の間に有意差は認められなかったが、[¹⁴C]BPはPAPMとの併用によりやや消失が遅くなる傾向が見られた。全血中と血漿中濃度比からみて、両化合物とも血球への移行性は見られなかった⁷⁾。

2. 尿糞中排泄

ラットとイヌに[¹⁴C]PAPMと[¹⁴C]BPを単独、およびPAPM/BPとして投与したときの尿糞中排泄率をTable 2に示した。ラット、イヌともに両化合物のほとんどが尿に排泄され、種差は見られなかった。糞中に

排泄された放射能は[¹⁴C]PAPMの場合、ラットで約5%，イヌで約2%であり、[¹⁴C]BPの場合はラットで2~3%，イヌで1.5~3%であった。また、両化合物とも単独投与、PAPM/BP投与群間に有意差は認められなかった。

3. 代謝物の同定および定量

1) PAPM

カルバペネム系抗生物質は、DHP-Iの良い基質として知られており⁸⁾、生体内においてもDHP-Iにより代

Table 2. Urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of [¹⁴C]panipenem, [¹⁴C]panipenem/betamipron, [¹⁴C]betamipron or panipenem/[¹⁴C]betamipron to rats and dogs (% of dose, mean ± S.E., n = 3)

drug	dose (mg/kg)	Rats			Dogs		
		[¹⁴ C]panipenem 50	[¹⁴ C]panipenem/ betamipron 50/50	[¹⁴ C]betamipron 50	[¹⁴ C]panipenem [¹⁴ C]betamipron 50/50	[¹⁴ C]panipenem 10	[¹⁴ C]panipenem/ betamipron 10/10
urine					urine		
0~	6hr	66.9 ± 10.8	87.0 ± 1.2	79.2 ± 1.4	73.3 ± 9.6	90.3 ± 2.6	95.4 ± 2.8
6~	24hr	26.8 ± 8.2	7.3 ± 1.5	16.7 ± 2.0	19.8 ± 8.6	0~ 24hr	95.1 ± 1.3
24~	48hr	1.6 ± 0.6	1.1 ± 0.1	0.4 ± 0.1	1.0 ± 0.4	24~ 48hr	1.6 ± 0.2
48~	72hr	0.5 ± 0.02	0.7 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.6 ± 0.3	48~ 72hr	0.6 ± 0.1
72~	96hr	0.4 ± 0.03	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.1	0.9 ± 0.6	72~ 120hr	0.5 ± 0.1
96~168hr	96 ± 0.02	0.9 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.8 ± 0.1	120~ 144hr	0.1 ± 0.1	
total	96.8 ± 2.7	97.8 ± 0.9	96.7 ± 0.4	96.4 ± 0.6	total	93.1 ± 2.3	96.6 ± 2.7
feces					feces		
0~	24hr	4.1 ± 0.5	3.5 ± 1.6	2.8 ± 1.0	1.7 ± 0.3	0~ 24hr	1.6 ± 0.6
24~	48hr	1.6 ± 0.9	0.5 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.02	24~ 48hr	0.7 ± 0.3
48~	72hr	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.03	0.02 ± 0.01	48~ 72hr	0.1 ± 0.1
72~	96hr	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	72~ 120hr	0.0 ± 0.0
96~168hr	0.1 ± 0.03	0.1 ± 0.01	0.01 ± 0.0	0.01 ± 0.0	120~ 144hr	0.0 ± 0.0	
total	6.0 ± 1.4	4.2 ± 1.5	3.1 ± 1.0	1.8 ± 0.3	total	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.5
grand total	102.8 ± 1.9	102.0 ± 2.0	99.8 ± 1.4	98.3 ± 0.3	grand total	95.3 ± 1.7	95.4 ± 1.0
						98.1 ± 2.7	99.9 ± 1.8

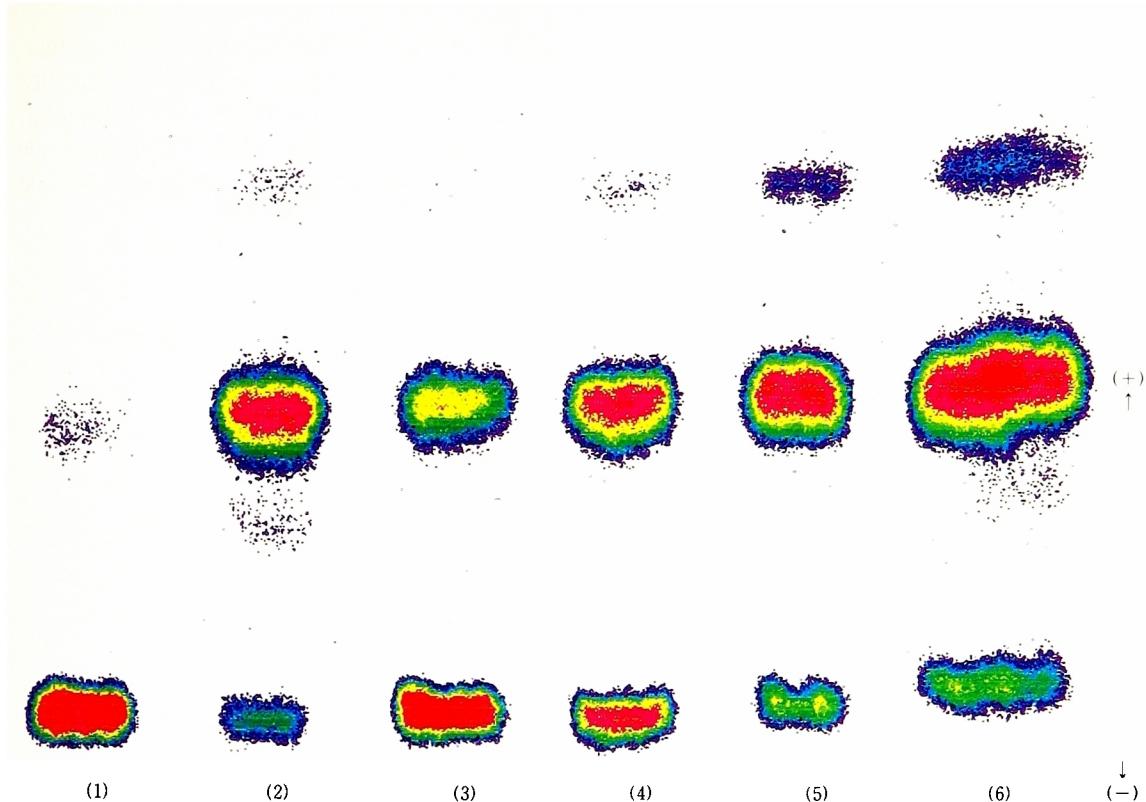


Fig. 6. Electrophorogram of [^{14}C] panipenem metabolites in urine, hydrolyzed products by DHP-I and NaOH *in vitro*

- (1) Std.
- (2) hydrolyzed by NaOH
- (3) rat urine
- (4) dog urine
- (5) hydrolyzed by DHP-I
- (6) (2)+(5)

謝を受けることが推定された。そこで、 $[^{14}\text{C}]$ PAPMを、ラットの腎臓から単離したDHP-I¹¹と反応させ、 $[^{14}\text{C}]$ PAPMのアルカリ加水分解物とともにHVPEによって分析した。

その結果はFig. 6に示した通り、DHP-Iによる生成物はアルカリ加水分解物に一致し、Kuwanoら⁹によつて同定されたR976-2(Fig. 1)であることが確認された。ラットおよびイヌに $[^{14}\text{C}]$ PAPMを静脈内投与した尿試料についてもHVPEによる分析をしたところ、Fig. 6に示したようにR976-2に相当する單一代謝物として分離され、主代謝物はR976-2であることが判った。

なお、R976-2は分析法3)のHPLCにより分析すると、4本のピークに分離することが出来る(Fig. 7)。ラットに $[^{14}\text{C}]$ PAPMを投与し、その尿を同じHPLCにより分離を行ったとき、R976-2に対応する4本のピークが得られ、HPLCによっても主代謝物がR976-2であること

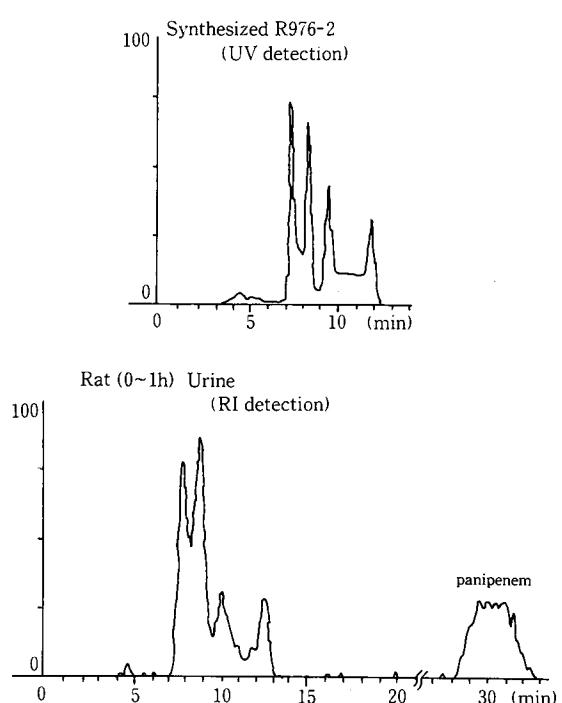


Fig. 7. Identification of the urinary metabolite, R976-2 after intravenous administration of [^{14}C] panipenem to rats (50mg/kg)

が確認された。

生体内で生ずるR976-2の濃度を知るため、膀胱内カテーテルを施したラットに^{[14]C}PAPMの静脈内投与を行い、連続採血、採尿を行った試料につき、HVPEによりPAPMとR976-2の定量を行った。同時に血漿、尿中の総放射能による濃度を測定し、その結果をFig. 8、9に示した。血漿中濃度、尿中回収率とも未変化のPAPMと代謝物R976-2の和は、総放射能による濃度とほぼ一致し、血漿、尿中とも代謝物のはほとんどはR976-2であることが示された。ラット尿中のPAPMとR976-2をHVPEで分離後画像解析法により定量し、Table 3に示した。

2) BP

^{[14]C}BPおよびPAPM/^{[14]C}BP投与後のラットの尿をTLC(展開条件1)により分析すると、未変化体の^[14]

C)BPの他にわずかな代謝物が検出された(Fig. 10)。この代謝物の構造を決めるため、新たにラットに^{[14]C}BP(50mg/kg)およびPAPM/^{[14]C}BP(50/50mg/kg)を静脈内投与し、6時間尿を集めTLCで単離した。単離した代謝物を質量分析法により構造解析を行った結

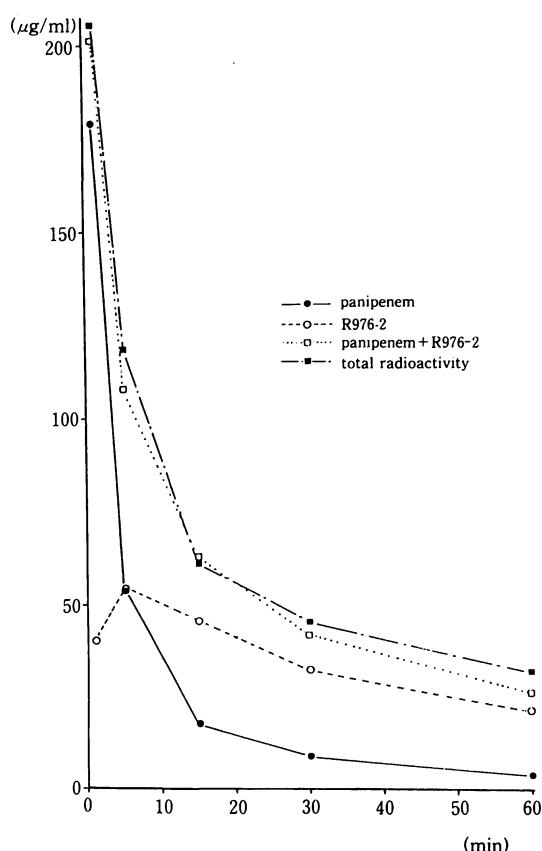


Fig. 8. Plasma level of ^{[14]C}panipenem and R976-2 after intravenous administration to bladder fistula rats (50mg/kg, n=2)

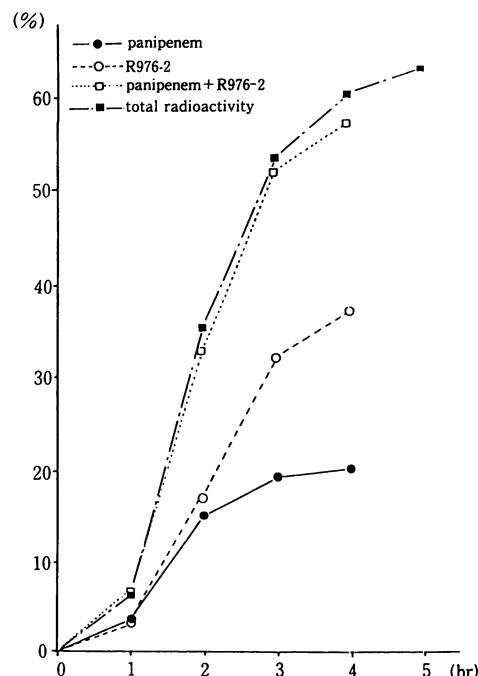


Fig. 9. Cumulative urinary excretion of total radioactivity, ^{[14]C}panipenem and R976-2 of after intravenous administration ^{[14]C}panipenem to bladder fistula rats (50mg/kg, n=2)

Table 3. Urinary recovery of panipenem and R976-2 in rats after intravenous administration of ^{[14]C}panipenem

drug dose (mg/kg)	^{[14]C} panipenem		^{[14]C} panipenem betamipron 50/50	
	panipenem	R976-2	panipenem	R976-2
0~6hr	29.9 ± 5.2	37.1 ± 5.6	41.5 ± 1.6	45.3 ± 1.5
6~24hr	11.6 ± 3.3	15.2 ± 4.9	3.0 ± 0.6	4.3 ± 1.0
total	41.5 ± 1.9	52.3 ± 1.4	44.7 ± 1.7	49.6 ± 0.7

* : Not significant different ($p < 0.01$)

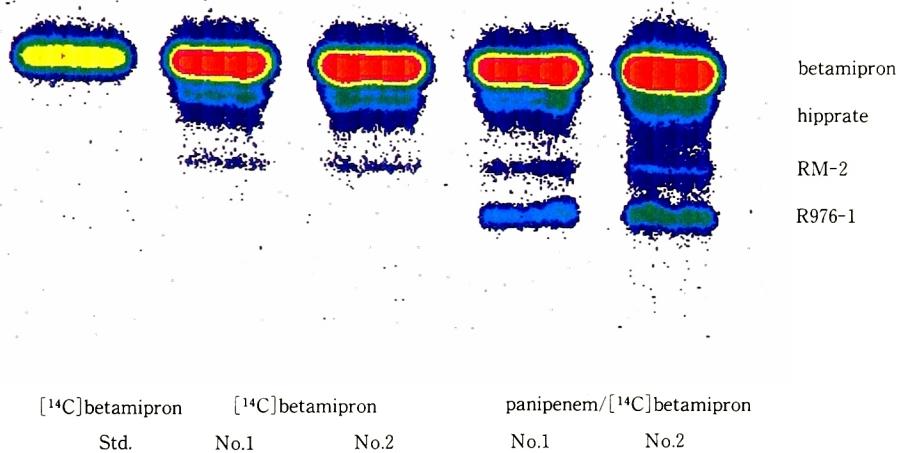


Fig. 10. A thin layer chromatogram of betamipron and its metabolites in urine after intravenous administration of [¹⁴C]betamipron or panipenem/[¹⁴C]betamipron to rats

果、馬尿酸およびPAPMとBPが反応したR976-1および構造不明の代謝物(RM-2)が見い出された。BPおよびこれら3つの代謝物をTLC/画像解析法により定量し、その結果をTable 4に示した。次いで、ラットに投与後の血漿中未変化体と代謝物、馬尿酸の定量をTLC/画像処理法によって行った結果をTable 5に、その時のクロマトグラムの一例をFig. 11に示した。尿中、血漿中とも95%以上は未変化体のBPであり、BPはほとんど代謝を受けることなく排泄されることが示された。

Table 4. Urinary betamipron and its metabolites after intravenous administration of panipenem/[¹⁴C]betamipron to rats

(50mg/50mg/kg, n = 2)
(% composition)

	No. 1	No. 2	Mean
betamipron	96.3	96.1	96.2
hippurate	1.9	1.6	1.8
RM-2	0.3	0.6	0.5
R976-1	1.4	1.8	1.6

Table 5. Plasma concentration of betamipron and hippurate by TLC/imaging analyzer after intravenous administration of [¹⁴C]betamipron or panipenem/[¹⁴C]betamipron to rats (n=3)

drug dose (mg/kg)	betamipron			panipenem/betamipron		
	50	50	50/50	50/50	50/50	50/50
time (min)	betamipron	hippurate	origin	betamipron	hippurate	origin
2	219.8 ± 5.0	2.1 ± 0.4	0	251.7 ± 10.1	2.4 ± 0.1	1.6 ± 0.0
15	58.0 ± 6.7	0.8 ± 0.0	0	99.4 ± 5.0	1.5 ± 0.2	0.9 ± 0.2
30	19.5 ± 4.4	0.3 ± 0.1	0	27.2 ± 7.6	0.4 ± 0.0	0.02 ± 0.02
60	2.6 ± 0.5	0.02 ± 0.02	0	1.0 ± 0.2	0	0
120	0.03 ± 0.03	0	0	0.04 ± 0.04	0	0

(TLC condition : see text) (μg/ml, ±S.E)

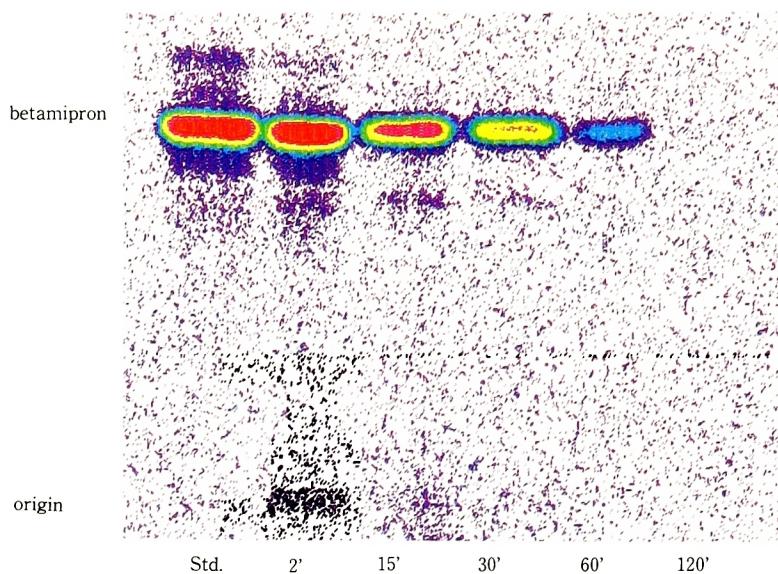


Fig. 11. A thin layer chromatogram of betamipron and its metabolite in plasma after intravenous administration of panipenem/[¹⁴C]betamipron to a rat

4. 組織内濃度

ラットに[¹⁴C]PAPMまたは[¹⁴C]BPの静脈内投与し、組織摘出法と全身オートラジオグラフィー(MAR)により体内分布を検討した。

1) [¹⁴C]PAPMおよび[¹⁴C]PAPM/BP投与

[¹⁴C]PAPMをラットに単独投与したとき、血漿中の放射能の消失は速く、投与4時間後には、投与5分後の濃度の約1/50に減少した。臓器別の分布は、全時点とも主排泄臓器である腎臓において最も高く、脳で最も低い分布を示した。また、肝臓でやや緩徐な消失を示した他は各臓器とも血漿に比例した減衰を示した。このような分布は、[¹⁴C]PAPM/BPを投与したときも共通して観察されたが、腎臓における分布は、3)に後述するようにBPの同時投与により、やや移行の遅延が観察された(Table 6, 7)。

[¹⁴C]PAPM、[¹⁴C]PAPM/BP投与後のマクロオートラジオグラフィー(MAR)では、[¹⁴C]PAPMは投与1分後に全身に広く分布し、その濃度は腎、血液、肺に高く、時間の経過とともに消失した(Fig. 12, 13)。投与24時間後では、腎と消化管の1部にわずかな放射能が認められたが、他の組織からは消失した。BP同時投与による[¹⁴C]PAPMの分布に及ぼす影響は、後述するように腎に見られたが、他の組織においてはほとん

ど観察されなかった。

2) [¹⁴C]BPおよびPAPM/[¹⁴C]BP投与

[¹⁴C]BPおよびPAPM/[¹⁴C]BP投与後の血漿からの放射能の消失は極めて速く、投与2時間以降はいずれも1μg/ml以下の濃度に低下した(Table 8, 9)。臓器別では腎で最も高い分布を示し、[¹⁴C]BPの単独投与で、投与15分後に最高値を示したのち消失した。

[¹⁴C]BPの分布は腎を除いて単独、同時投与で差は認められず、また[¹⁴C]PAPMと似た分布を示したが、いずれの組織においても、[¹⁴C]PAPMより速やかに消失することが示された。MARによっても同様であった(Fig. 14, 15)。

3) 腎内分布におけるBPの影響

[¹⁴C]PAPMと[¹⁴C]BPの単独および併用投与後の腎内濃度のうち、投与1時間後までの濃度をグラフ表示し、Fig. 16に示した。また、Fig. 12, 13に示したMARのうち腎の部分を拡大し、デンシトメトリーの結果とともにFig. 17に示した。組織内濃度、MARの結果とも、[¹⁴C]PAPM投与後の腎皮質における放射能濃度の分布は、BPを同時投与することにより遅延していることがわかった。

Table 6. Tissue distribution of radioactivity after intravenous administration of [¹⁴C]panipenem

(mean ± S.E., n = 3)

Tissue	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)							
	5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	24 hr
Blood	103.24 ± 1.86	62.03 ± 4.30	35.28 ± 3.93	16.87 ± 4.13	3.31 ± 0.36	1.83 ± 0.02	1.67 ± 0.02	0.98 ± 0.04
Plasma	177.78 ± 5.67	113.17 ± 10.95	61.01 ± 3.50	28.41 ± 6.89	5.24 ± 0.49	2.84 ± 0.11	2.59 ± 0.08	1.22 ± 0.03
Brain	2.45 ± 0.22	1.88 ± 0.10	1.28 ± 0.10	0.79 ± 0.07	0.32 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.18 ± 0.03	0.06 ± 0.01
Eyeball	17.58 ± 3.85	11.35 ± 2.09	8.09 ± 0.90	4.80 ± 0.10	1.48 ± 0.14	1.50 ± 0.73	0.86 ± 0.10	0.58 ± 0.22
Submaxillary Glands	33.09 ± 1.94	22.80 ± 0.87	15.73 ± 0.18	6.97 ± 0.65	2.62 ± 0.06	1.86 ± 0.13	1.79 ± 0.17	0.74 ± 0.09
Thyroid Glands	34.82 ± 4.70	22.81 ± 5.48	13.53 ± 1.06	6.63 ± 0.86	4.30 ± 1.57	3.27 ± 0.04	9.02 ± 4.14	1.02 ± 0.22
Heart	27.90 ± 0.77	18.27 ± 1.93	11.26 ± 0.62	5.70 ± 1.20	1.97 ± 0.06	1.37 ± 0.06	1.27 ± 0.04	0.76 ± 0.03
Thymus	12.93 ± 0.80	8.61 ± 0.55	5.89 ± 0.20	3.45 ± 0.23	1.64 ± 0.06	1.17 ± 0.06	0.93 ± 0.06	0.39 ± 0.02
Trachea	35.31 ± 7.71	19.94 ± 4.80	13.73 ± 1.74	6.13 ± 1.58	4.01 ± 1.40	1.32 ± 0.45	2.72 ± 0.79	1.41 ± 0.26
Lung	54.23 ± 3.32	34.58 ± 1.28	23.43 ± 1.03	10.32 ± 1.21	3.66 ± 0.45	2.36 ± 0.40	1.79 ± 0.13	0.87 ± 0.03
Liver	28.77 ± 1.35	22.50 ± 2.29	18.68 ± 0.16	15.44 ± 1.07	9.91 ± 0.44	8.85 ± 0.37	7.31 ± 0.14	1.54 ± 0.15
Pancreas	20.29 ± 1.65	14.29 ± 1.97	9.17 ± 0.64	4.38 ± 0.64	1.58 ± 0.17	1.25 ± 0.14	1.05 ± 0.02	0.45 ± 0.01
Spleen	17.29 ± 1.37	13.18 ± 1.11	8.51 ± 0.56	5.42 ± 0.59	2.63 ± 0.05	2.77 ± 0.44	1.90 ± 0.02	1.16 ± 0.04
Stomach	37.99 ± 3.17	22.62 ± 2.47	12.70 ± 0.74	6.36 ± 1.50	1.62 ± 0.11	1.10 ± 0.11	0.97 ± 0.03	0.59 ± 0.08
Small Intestine	23.73 ± 1.52	19.40 ± 3.06	10.59 ± 0.87	6.16 ± 0.61	2.50 ± 0.14	1.84 ± 0.30	1.23 ± 0.05	0.55 ± 0.04
Large Intestine	31.13 ± 4.00	20.07 ± 4.39	10.90 ± 1.44	6.38 ± 1.79	2.24 ± 0.80	2.40 ± 0.98	1.04 ± 0.03	0.71 ± 0.16
Kidney	753.12 ± 26.00	573.22 ± 83.20	344.89 ± 64.86	190.65 ± 48.55	47.77 ± 3.52	30.85 ± 1.16	27.00 ± 1.96	15.42 ± 0.61
Adrenal	24.18 ± 1.76	12.89 ± 1.52	10.83 ± 1.18	4.47 ± 0.54	13.31 ± 11.20	1.75 ± 0.40	9.01 ± 5.60	4.54 ± 3.27
White Fat	9.31 ± 0.32	5.25 ± 0.32	5.98 ± 1.69	1.81 ± 0.32	0.56 ± 0.05	1.86 ± 1.46	1.02 ± 0.48	0.19 ± 0.01
Testis	14.63 ± 1.87	17.39 ± 5.22	8.50 ± 0.71	3.96 ± 0.26	1.79 ± 0.68	0.77 ± 0.08	0.65 ± 0.04	0.40 ± 0.02
Skeletal Muscle	21.82 ± 3.58	12.32 ± 0.78	6.66 ± 0.27	2.97 ± 0.72	0.93 ± 0.27	0.54 ± 0.18	0.50 ± 0.01	0.26 ± 0.02
Bone	17.15 ± 2.46	13.11 ± 0.59	8.09 ± 0.57	2.87 ± 1.08	2.47 ± 0.22	2.62 ± 1.60	0.94 ± 0.05	1.67 ± 1.17
Skin	50.67 ± 1.75	47.16 ± 3.08	26.43 ± 1.13	12.74 ± 1.09	2.62 ± 0.21	1.92 ± 0.18	1.98 ± 0.37	1.02 ± 0.06
Lymph node	22.94 ± 5.42	15.78 ± 2.12	10.59 ± 1.19	5.59 ± 0.40	2.43 ± 0.42	4.94 ± 1.50	3.34 ± 0.44	2.06 ± 1.24
Hypophysis	19.33 ± 0.62	13.91 ± 1.56	10.74 ± 0.76	3.66 ± 0.31	1.79 ± 0.34	2.22 ± 1.39	1.60 ± 0.44	1.47 ± 0.44
Prostate Gland	35.37 ± 9.40	46.36 ± 26.30	12.90 ± 2.69	8.31 ± 4.95	10.19 ± 5.58	0.82 ± 0.03	0.83 ± 0.09	0.44 ± 0.04

Table 7. Tissue distribution of radioactivity after intravenous administration of [¹⁴C]panipenem/betamipron

(mean ± S.E., n = 3)

Tissue	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)							
	5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	24 hr
Blood	75.77 ± 11.97	51.05 ± 5.33	37.78 ± 5.25	14.95 ± 0.81	3.95 ± 0.40	1.98 ± 0.16	1.87 ± 0.02	1.09 ± 0.06
Plasma	193.01 ± 22.75	120.01 ± 13.31	96.40 ± 5.87	34.37 ± 2.26	7.59 ± 0.98	3.32 ± 0.28	3.13 ± 0.24	1.45 ± 0.07
Brain	2.65 ± 0.34	2.02 ± 0.19	1.88 ± 0.10	0.84 ± 0.15	0.44 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.05 ± 0.00
Eyeball	14.85 ± 2.17	13.83 ± 2.51	12.56 ± 2.14	5.70 ± 1.04	2.07 ± 0.07	1.15 ± 0.10	0.99 ± 0.08	0.54 ± 0.14
Submaxillary Glands	39.51 ± 3.96	21.56 ± 3.29	19.56 ± 1.17	8.43 ± 0.46	3.73 ± 0.14	2.79 ± 0.35	2.11 ± 0.13	0.98 ± 0.23
Thyroid Glands	39.48 ± 1.50	24.22 ± 3.48	20.40 ± 0.65	7.38 ± 0.53	4.75 ± 0.63	3.14 ± 1.18	5.82 ± 3.96	1.08 ± 0.20
Heart	30.35 ± 3.30	20.53 ± 1.94	16.26 ± 1.06	6.52 ± 0.53	3.02 ± 0.11	1.80 ± 0.01	1.43 ± 0.05	0.85 ± 0.05
Thymus	15.79 ± 1.90	10.22 ± 0.89	9.30 ± 0.27	5.20 ± 0.81	2.48 ± 0.08	1.39 ± 0.04	1.27 ± 0.07	0.48 ± 0.01
Trachea	42.50 ± 2.86	34.22 ± 9.67	14.65 ± 1.79	5.92 ± 1.76	4.73 ± 0.52	2.67 ± 0.14	1.54 ± 0.07	1.41 ± 0.33
Lung	64.38 ± 6.66	43.31 ± 5.57	33.85 ± 1.57	12.46 ± 1.57	5.43 ± 0.52	2.40 ± 0.08	1.97 ± 0.05	1.04 ± 0.01
Liver	32.14 ± 3.24	21.34 ± 2.84	22.51 ± 1.31	17.88 ± 1.77	13.20 ± 0.59	8.44 ± 0.38	7.29 ± 0.66	1.53 ± 0.03
Pancreas	24.97 ± 2.71	16.39 ± 1.80	12.95 ± 1.87	5.69 ± 0.74	2.33 ± 0.05	1.42 ± 0.09	1.39 ± 0.12	0.55 ± 0.05
Spleen	18.42 ± 4.97	15.50 ± 1.52	13.98 ± 1.45	6.71 ± 0.62	3.84 ± 0.31	1.80 ± 0.45	2.31 ± 0.27	1.22 ± 0.04
Stomach	38.34 ± 3.86	24.85 ± 1.61	21.61 ± 1.82	9.66 ± 0.70	2.38 ± 0.16	1.24 ± 0.07	1.17 ± 0.09	0.64 ± 0.01
Small Intestine (contents)	23.69 ± 2.88	19.09 ± 2.23	17.65 ± 2.01	8.35 ± 0.92	3.39 ± 0.02	1.84 ± 0.16	1.57 ± 0.10	0.72 ± 0.11
Large Intestine (contents)	23.30 ± 2.58	18.04 ± 2.89	15.38 ± 1.71	7.05 ± 0.82	2.57 ± 0.09	1.74 ± 0.15	2.10 ± 0.17	1.07 ± 0.12
Kidney	568.20 ± 77.25	613.03 ± 5.89	798.76 ± 114.35	332.09 ± 44.73	73.33 ± 4.35	41.50 ± 2.68	30.41 ± 1.16	19.42 ± 2.41
Adrenal	36.86 ± 10.38	18.73 ± 2.47	13.85 ± 1.41	7.87 ± 1.27	9.73 ± 2.05	2.91 ± 0.74	1.66 ± 0.06	2.28 ± 0.53
White Fat	8.78 ± 0.84	4.52 ± 0.73	4.90 ± 0.15	2.48 ± 0.64	0.61 ± 0.02	0.44 ± 0.06	0.24 ± 0.02	0.16 ± 0.01
Testis	15.30 ± 0.75	13.14 ± 0.76	13.30 ± 0.63	4.87 ± 0.20	1.75 ± 0.08	0.93 ± 0.07	0.77 ± 0.03	0.41 ± 0.01
Skeletal Muscle	20.19 ± 2.32	11.41 ± 1.46	11.72 ± 0.76	3.79 ± 0.20	1.18 ± 0.12	0.69 ± 0.05	0.64 ± 0.13	0.27 ± 0.01
Bone	18.14 ± 3.62	12.62 ± 2.68	9.99 ± 0.49	4.73 ± 0.52	5.07 ± 2.70	1.39 ± 0.11	1.16 ± 0.07	0.67 ± 0.04
Skin	40.25 ± 3.80	43.27 ± 1.59	41.35 ± 3.05	16.69 ± 1.12	15.58 ± 6.09	2.08 ± 0.17	1.88 ± 0.08	1.24 ± 0.06
Lympho node	33.30 ± 6.27	19.78 ± 2.53	17.65 ± 0.74	8.77 ± 0.39	3.86 ± 0.37	2.74 ± 0.33	3.01 ± 0.89	1.10 ± 0.11
Hypophysis	30.05 ± 1.49	24.12 ± 10.67	15.08 ± 0.47	4.92 ± 1.10	1.69 ± 0.67	1.50 ± 0.46	1.10 ± 0.09	0.52 ± 0.24
Prostate Gland	22.48 ± 3.45	12.84 ± 0.60	13.36 ± 0.68	4.73 ± 0.60	1.91 ± 0.22	1.79 ± 0.40	1.01 ± 0.09	0.72 ± 0.21

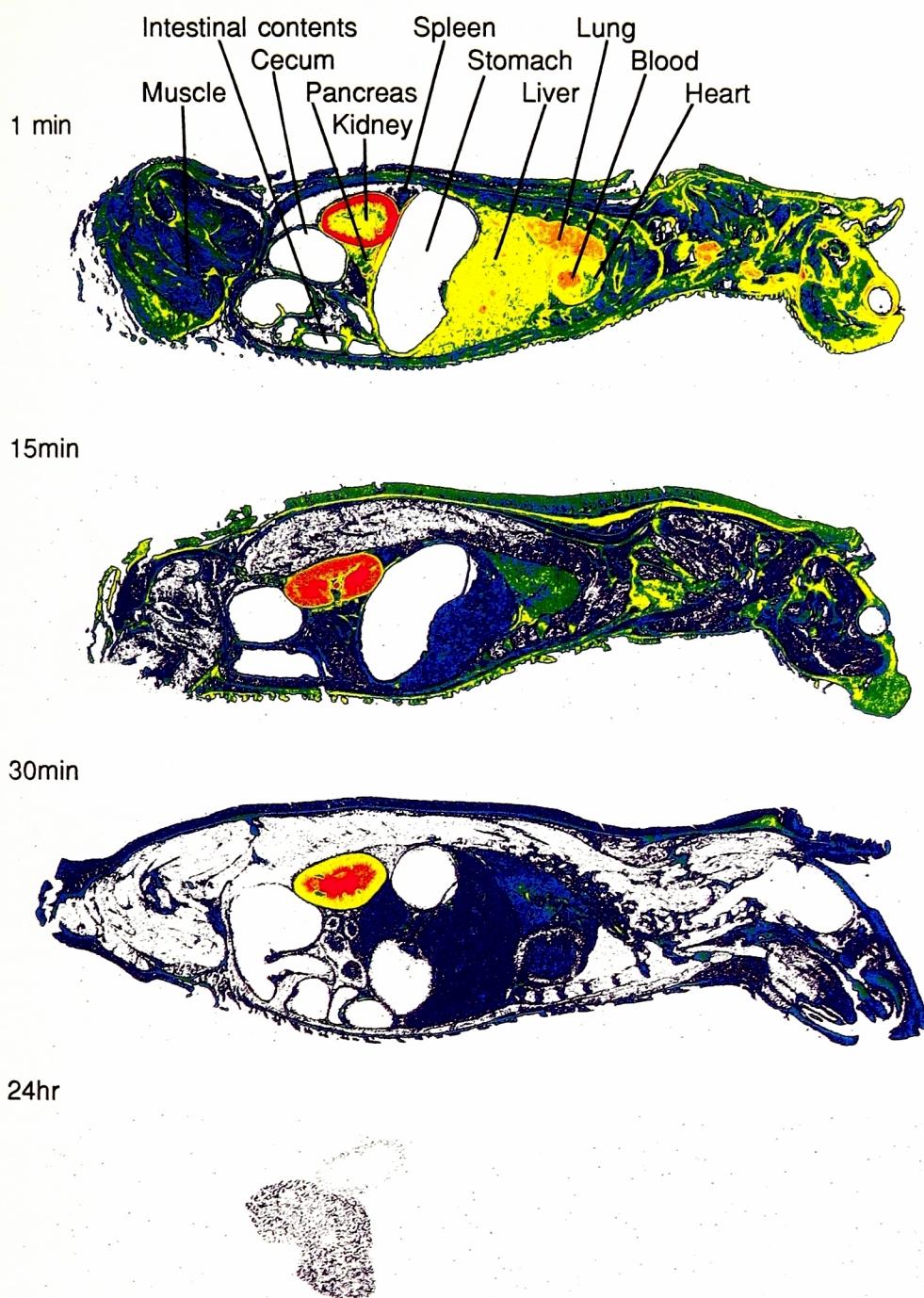


Fig. 12. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after intravenous administration of [^{14}C]panipenem to rats
(50mg/kg)

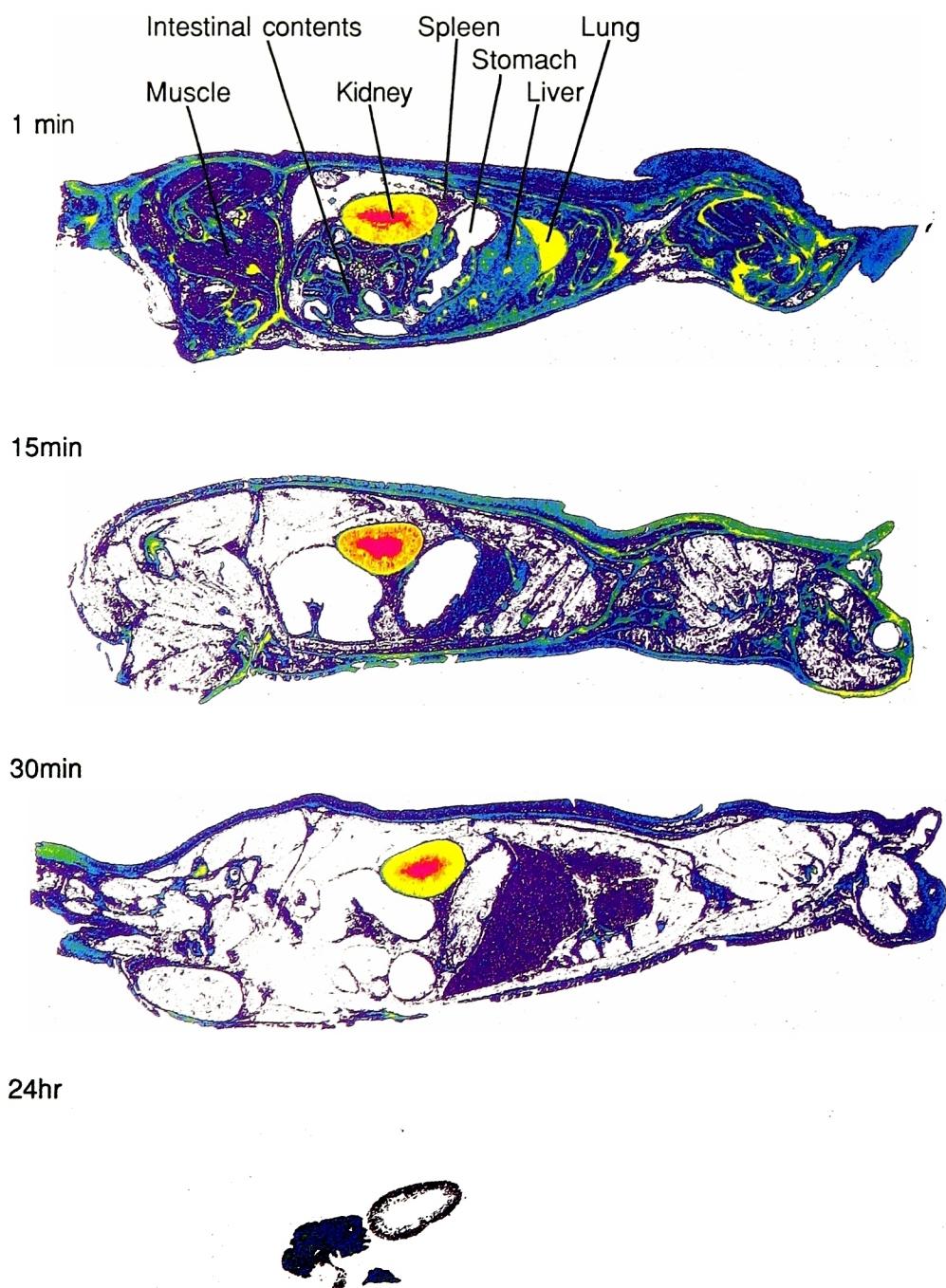


Fig. 13. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after intravenous administration of [^{14}C]panipenem/ betamipron to rats
(50/50mg/kg)

Table 8. Tissue distribution of radioactivity after intravenous administration of [¹⁴C]betamipron

(mean ± S.E., n=3)

Tissue	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g) ^{a)}							
	5min	15min	30min	1hr	2hr	4hr	6hr	24hr
Blood	142.75 ± 1.99	36.80 ± 4.88	12.91 ± 2.87	1.21 ± 0.32	0.33 ± 0.12	0.17 ± 0.02	0.10 ± 0.04	0.03 ± 0.01
Plasma	187.77 ± 2.55	58.74 ± 6.69	19.77 ± 4.48	2.65 ± 0.51	0.52 ± 0.39	0.11 ± 0.03	0.07 ± 0.03	< 0.01
Brain	4.34 ± 0.21	1.92 ± 0.22	0.92 ± 0.14	0.56 ± 0.36	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00
Eyeball	13.77 ± 1.37	4.04 ± 0.35	2.01 ± 0.53	1.21 ± 0.23	0.75 ± 0.34	0.09 ± 0.08	0.24 ± 0.16	0.08 ± 0.04
Submaxillary Glands	42.20 ± 3.00	9.12 ± 1.39	3.30 ± 0.65	0.29 ± 0.07	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.04 ± 0.03	< 0.01
Thyroid Glands	32.96 ± 6.47	10.54 ± 1.21	3.48 ± 1.31	0.26 ± 0.26	0.11 ± 0.03	0.02 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.07 ± 0.06
Heart	43.01 ± 4.46	11.11 ± 1.46	3.97 ± 0.78	0.34 ± 0.10	0.07 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.03 ± 0.01
Thymus	29.48 ± 2.43	5.95 ± 1.04	2.01 ± 0.44	0.22 ± 0.06	0.05 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.00
Trachea	49.07 ± 11.81	7.78 ± 1.57	4.40 ± 1.57	2.20 ± 1.65	0.18 ± 0.04	0.13 ± 0.04	0.12 ± 0.07	0.14 ± 0.06
Lung	59.57 ± 2.82	13.88 ± 2.04	4.90 ± 1.00	0.55 ± 0.17	0.18 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.14 ± 0.06	0.11 ± 0.04
Liver	49.67 ± 2.77	11.56 ± 1.77	4.51 ± 0.89	0.61 ± 0.13	0.18 ± 0.02	0.12 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.04 ± 0.01
Pancreas	37.49 ± 0.75	8.87 ± 0.66	3.75 ± 1.38	0.33 ± 0.04	0.08 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.02
Spleen	39.87 ± 1.43	8.80 ± 1.46	2.78 ± 0.61	0.32 ± 0.07	0.20 ± 0.03	0.15 ± 0.04	0.21 ± 0.04	0.16 ± 0.01
Stomach	36.17 ± 1.11	8.04 ± 0.87	2.91 ± 0.72	0.40 ± 0.15	1.17 ± 0.66	0.16 ± 0.08	0.14 ± 0.09	0.03 ± 0.02
Small Intestine (contents)	41.62 ± 0.73	11.34 ± 1.75	3.71 ± 0.81	0.49 ± 0.18	0.21 ± 0.11	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.04	0.03 ± 0.01
Large Intestine (contents)	34.46 ± 1.76	8.65 ± 1.42	3.20 ± 0.61	0.51 ± 0.16	0.24 ± 0.09	0.17 ± 0.06	0.15 ± 0.07	0.06 ± 0.04
Kidney	691.98 ± 161.11	488.91 ± 52.01	287.61 ± 53.45	32.34 ± 14.35	7.94 ± 2.6	0.00 ± 0.68	1.47 ± 0.68	0.38 ± 0.02
Adrenal	45.91 ± 11.61	14.20 ± 5.45	4.21 ± 1.00	0.45 ± 0.22	0.28 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.16 ± 0.07	0.14 ± 0.05
White Fat	10.03 ± 0.57	4.94 ± 0.91	1.80 ± 0.27	0.19 ± 0.04	0.06 ± 0.02	0.03 ± 0.00	0.04 ± 0.02	0.12 ± 0.03
Testis	10.40 ± 0.26	7.23 ± 0.41	4.06 ± 0.39	1.30 ± 0.14	0.66 ± 0.07	0.28 ± 0.02	0.16 ± 0.01	< 0.01
Skeletal Muscle	25.21 ± 2.07	6.69 ± 1.36	2.58 ± 0.74	0.24 ± 0.08	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.03	0.01 ± 0.01	< 0.01
Bone	27.44 ± 1.13	9.26 ± 3.95	3.78 ± 1.43	0.87 ± 0.53	0.22 ± 0.02	0.96 ± 0.61	0.16 ± 0.04	0.30 ± 0.15
Skin	41.46 ± 1.94	16.83 ± 1.36	6.21 ± 1.63	5.18 ± 4.30	0.22 ± 0.05	0.11 ± 0.05	0.11 ± 0.02	0.08 ± 0.07
Lympho node	39.16 ± 4.84	8.70 ± 3.28	7.90 ± 1.11	1.11 ± 0.41	0.33 ± 0.12	0.58 ± 0.09	0.42 ± 0.21	0.68 ± 0.47
Hypophysis	41.87 ± 5.89	10.37 ± 1.25	5.68 ± 2.02	0.88 ± 0.40	0.76 ± 0.22	1.47 ± 0.69	1.17 ± 0.28	0.00 ± 0.25
Prostate Gland	25.20 ± 0.80	6.89 ± 1.19	4.29 ± 0.89	0.36 ± 0.10	0.19 ± 0.13	0.20 ± 0.09	0.13 ± 0.10	< 0.01

Table 9. Tissue distribution of radioactivity after intravenous administration of panipenem/[¹⁴C]betamipron

(mean ± S.E., n=3)

Tissue	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)							
	5min	15min	30min	1hr	2hr	4hr	6hr	24hr
Blood	143.66 ± 2.68	56.64 ± 3.37	15.55 ± 4.14	1.42 ± 0.09	0.48 ± 0.04	0.33 ± 0.06	0.35 ± 0.17	0.42 ± 0.11
Plasma	223.23 ± 7.92	101.67 ± 5.05	27.60 ± 7.71	0.97 ± 0.23	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.11 ± 0.03
Brain	5.09 ± 0.45	4.45 ± 1.72	0.99 ± 0.24	0.14 ± 0.02	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.00
Eyeball	18.20 ± 1.43	8.03 ± 1.35	2.60 ± 0.56	0.55 ± 0.10	0.24 ± 0.05	0.18 ± 0.04	0.46 ± 0.27	0.16 ± 0.02
Submaxillary Glands	47.78 ± 1.87	14.55 ± 1.75	4.50 ± 1.34	0.30 ± 0.06	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.08 ± 0.03
Thyroid Glands	40.67 ± 9.78	17.51 ± 2.67	9.75 ± 2.41	1.64 ± 0.69	1.32 ± 0.46	3.17 ± 2.16	0.61 ± 0.32	1.86 ± 1.39
Heart	54.24 ± 2.28	21.78 ± 1.08	5.15 ± 1.34	0.31 ± 0.06	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.01
Thymus	38.14 ± 1.25	13.86 ± 1.39	2.97 ± 0.88	0.32 ± 0.19	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01	<0.01	0.02 ± 0.02
Trachea	39.01 ± 6.09	13.06 ± 4.79	6.28 ± 1.26	0.86 ± 0.25	0.47 ± 0.13	0.59 ± 0.28	1.25 ± 1.18	0.27 ± 0.02
Lung	67.70 ± 0.57	28.13 ± 1.36	6.94 ± 1.58	0.39 ± 0.05	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.13 ± 0.02	0.16 ± 0.02
Liver	60.22 ± 1.34	22.08 ± 0.86	5.83 ± 1.43	0.83 ± 0.28	0.23 ± 0.09	0.45 ± 0.29	0.15 ± 0.01	0.10 ± 0.01
Pancreas	44.98 ± 4.48	16.24 ± 1.65	4.64 ± 1.24	0.30 ± 0.10	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.07 ± 0.02
Spleen	46.11 ± 4.54	14.41 ± 1.54	4.18 ± 1.14	0.48 ± 0.07	0.31 ± 0.07	0.25 ± 0.04	0.43 ± 0.03	0.48 ± 0.03
Stomach	46.68 ± 1.46	18.98 ± 1.99	4.24 ± 1.18	0.59 ± 0.22	0.20 ± 0.08	0.09 ± 0.03	0.13 ± 0.07	0.52 ± 0.20
Small Intestine (contents)	51.56 ± 6.19	29.24 ± 7.28	10.50 ± 5.79	0.39 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.11 ± 0.09
Large Intestine (contents)	47.13 ± 1.15	17.80 ± 1.69	6.89 ± 1.45	4.23 ± 3.23	0.35 ± 0.06	0.39 ± 0.13	0.24 ± 0.08	0.18 ± 0.09
Kidney	465.79 ± 48.65	825.03 ± 43.26	369.07 ± 67.58	22.01 ± 8.79	4.03 ± 0.89	1.63 ± 0.45	2.39 ± 1.20	0.52 ± 0.12
Adrenal	42.52 ± 2.07	19.68 ± 2.07	6.84 ± 1.72	1.11 ± 0.11	1.09 ± 0.32	1.11 ± 0.24	1.05 ± 0.48	0.86 ± 0.06
White Fat	11.20 ± 1.32	5.66 ± 0.62	1.84 ± 0.40	0.19 ± 0.02	0.17 ± 0.06	0.07 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.69 ± 0.36
Testis	13.51 ± 0.64	11.06 ± 0.91	5.41 ± 0.68	1.71 ± 0.14	0.57 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.11 ± 0.02	0.03 ± 0.01
Skeletal Muscle	27.88 ± 0.34	11.37 ± 1.35	2.58 ± 0.73	0.62 ± 0.47	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.07 ± 0.02	1.51 ± 1.42
Bone	31.12 ± 1.26	9.58 ± 0.88	2.61 ± 0.54	0.34 ± 0.04	1.78 ± 0.43	0.18 ± 0.07	0.12 ± 0.01	0.28 ± 0.16
Skin	51.50 ± 9.39	27.35 ± 2.92	8.52 ± 1.96	0.63 ± 0.28	0.15 ± 0.03	0.15 ± 0.01	0.12 ± 0.02	0.11 ± 0.03
Lymph node	44.34 ± 8.47	18.69 ± 6.81	11.73 ± 4.88	1.32 ± 0.41	0.96 ± 0.06	0.53 ± 0.07	0.26 ± 0.13	0.63 ± 0.17
Hypophysis	46.92 ± 3.61	28.00 ± 15.87	8.47 ± 3.71	3.33 ± 0.47	2.19 ± 1.07	2.35 ± 1.07	1.76 ± 0.08	1.09 ± 0.56
Prostate Gland	26.76 ± 1.32	10.60 ± 0.80	3.49 ± 0.81	4.39 ± 2.07	0.31 ± 0.24	0.99 ± 0.50	0.05 ± 0.01	0.29 ± 0.21

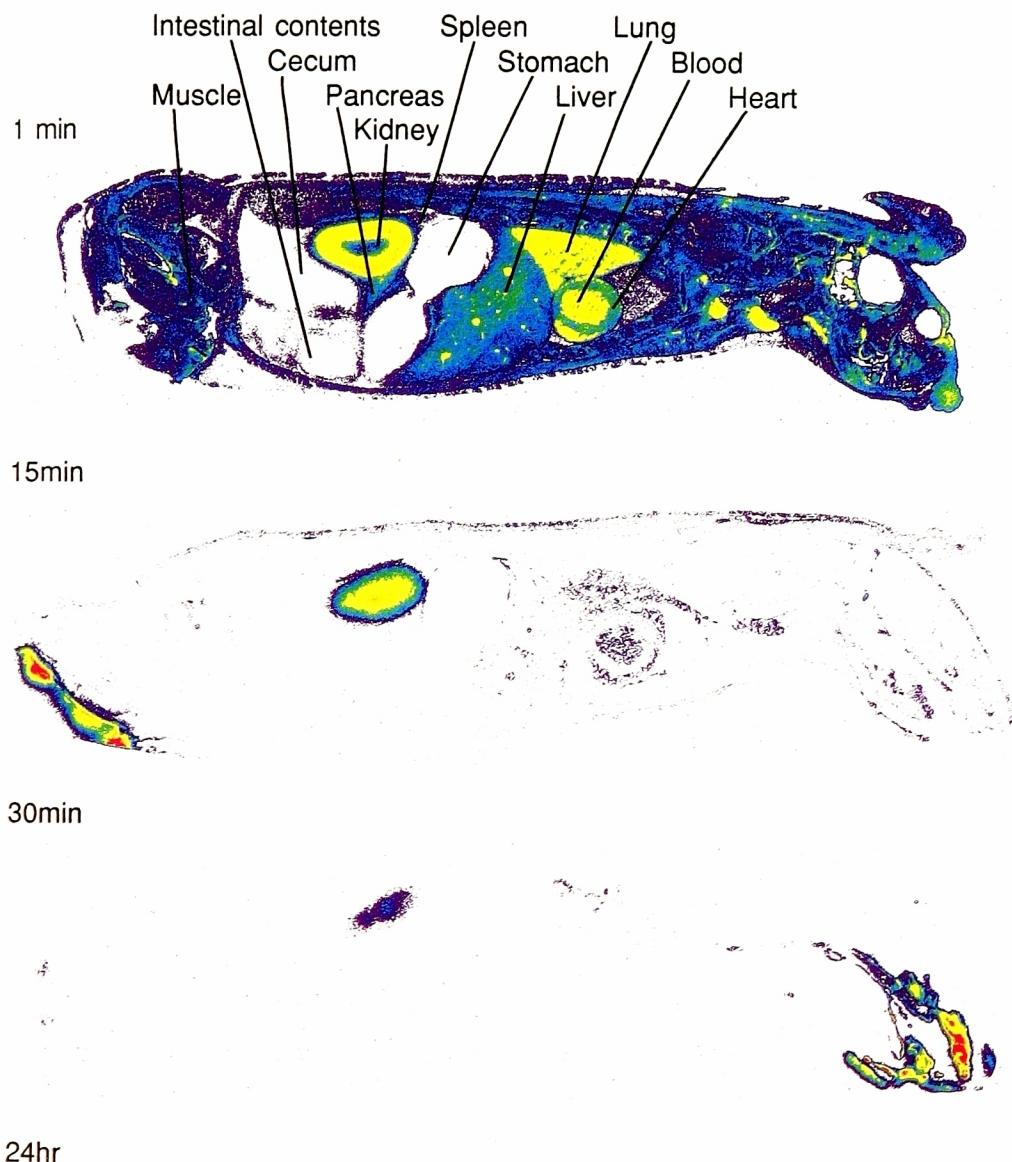


Fig. 14. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after intravenous administration of [^{14}C]betamipron to rats (50mg/kg)

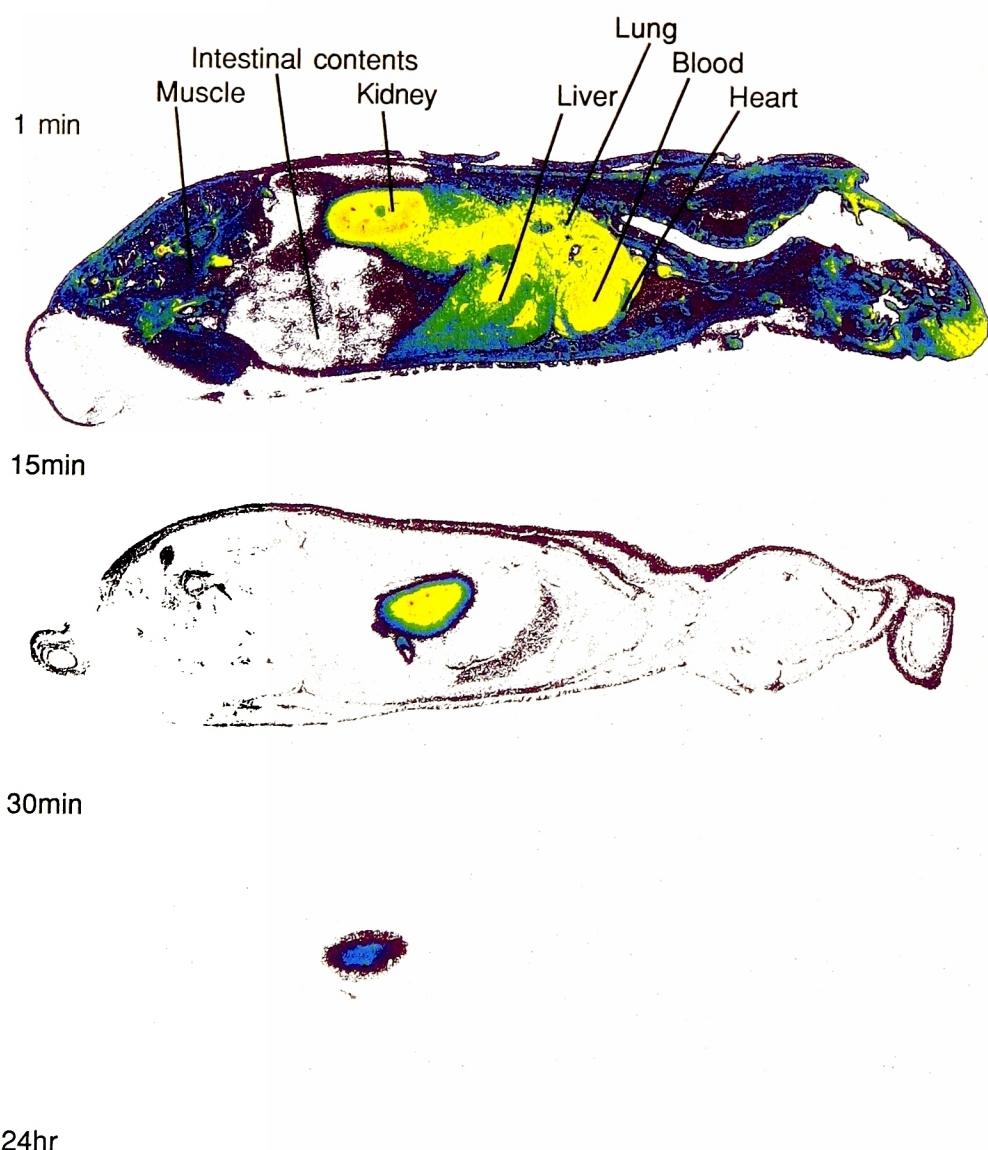


Fig. 15. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after intravenous administration of panipenem/[¹⁴C]betamipron to rats
(50/50mg/kg)

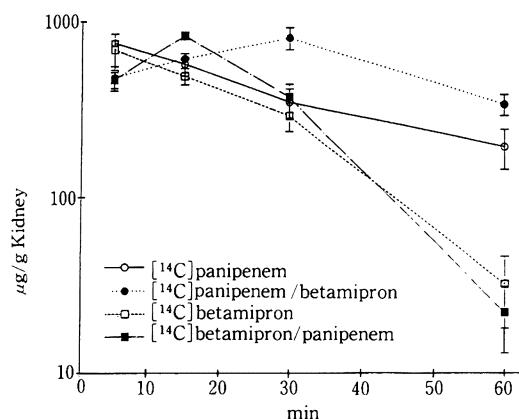


Fig. 16 Kidney distribution of radioactivity after intravenous administration of [¹⁴C]panipenem, [¹⁴C]panipenem/betamipron, [¹⁴C]betamipron or panipenem/[¹⁴C]betamipron to rats (50 or 50/50mg/kg, n=3)

III. 考 察

PAPM/BPの実験動物における体内動態の検討を¹⁴Cで標識した[¹⁴C]PAPMと[¹⁴C]BPを用いて行った。標識体投与による実験は[¹⁴C]PAPM/BP, PAPM/[¹⁴C]BPの他、それぞれの単独投与も行い比較検討した。

ラットおよびイヌに[¹⁴C]PAPMを静脈内投与したときの血中総放射能の半減期はラットでイヌの約2倍速く、これに非標識のBPを併用したときも消失半減期に差は見られなかった。一方、[¹⁴C]BPはラット、イヌとも[¹⁴C]PAPMに比べさらに速く消失した。これにPAPMを併用したとき、[¹⁴C]BPの消失半減期はラットでやや速く、イヌで遅い傾向を示したが差は認められなかった。両薬物とも放射能は、そのほとんどが尿に排泄された。

PAPMは生体内あるいは試験管内で加水分解を受けると同一の生成物、R976-2を与えることが示された。また、ラットの腎より精製したDHP-IによってもR976-2が生成した。R976-2がHPLCによって4本のピークに分離されるのは、本化合物がFig. 1に示すように1位のアセトイミドイル基に由来する2つの異性体と、ラクタム環の開裂によりピロリン環内の二重結合が転移し新たに生じた不斉炭素に基づく2つの異性体の合計4つの異性体から成る⁹ことにより説明することが出来る。なお、HVPEにより[¹⁴C]PAPM投与後の尿や血漿を分離すると、R976-2の他にもわずかな代謝物(SM-2)が見られた。しかしながら、一度HVPEを行った後同一条件下泳動方向を90°回転させた2次元電気泳動を行ったところ、SM-2は1次元、2次元方向の両方には

ば同一のスポットとして見い出され(Fig. 18)、SM-2は泳動中に生ずるいわゆるspontaneousな分解物と解釈された。

BPをラットおよびイヌに静脈内投与したとき、尿中にはほとんどが未変化体として排泄され、微量代謝物として馬尿酸とR976-1が検出された。馬尿酸の生成は次のように考えることが出来る。BPは一部が加水分解を受けて安息香酸を生成し、さらにこれがグリシン抱合を受け馬尿酸になり¹⁰、尿中に排泄されたものである。一方、R976-1はPAPMとBPの反応生成物である。R976-1の生成を試験管内で検討した結果、R976-1は弱酸性域で生成し、中性域ではほとんど生成しないことが判明した¹¹)。Table 5に示したPAPM/[¹⁴C]BP投与後の血漿中の原点物質はR976-1と推察される。

[¹⁴C]PAPMおよび[¹⁴C]BPを単独に、あるいは非標識のBP、PAPMを併用投与して、ラットにおける組織内濃度を臓器摘出法とマクロオートラジオグラフィー(MAR)により検討した。

その結果、血漿、肝、肺、腎、脾、脳など、いずれの組織においても[¹⁴C]BPの消失は[¹⁴C]PAPMとくらべ速やかであった。また組織内濃度も投与後1時間以後1/10以下の濃度となつた。

[¹⁴C]PAPMの組織内濃度は単独投与群とBPとの併用投与群間で、腎を除き分布の差は認められなかつた。腎においては、投与1時間以降では単独、併用投与両群に差は認められなかつたものの、投与初期において単独投与群と併用投与群に分布の差が認められた。この現象はMARでも同様に観察され、これを定量的MAR

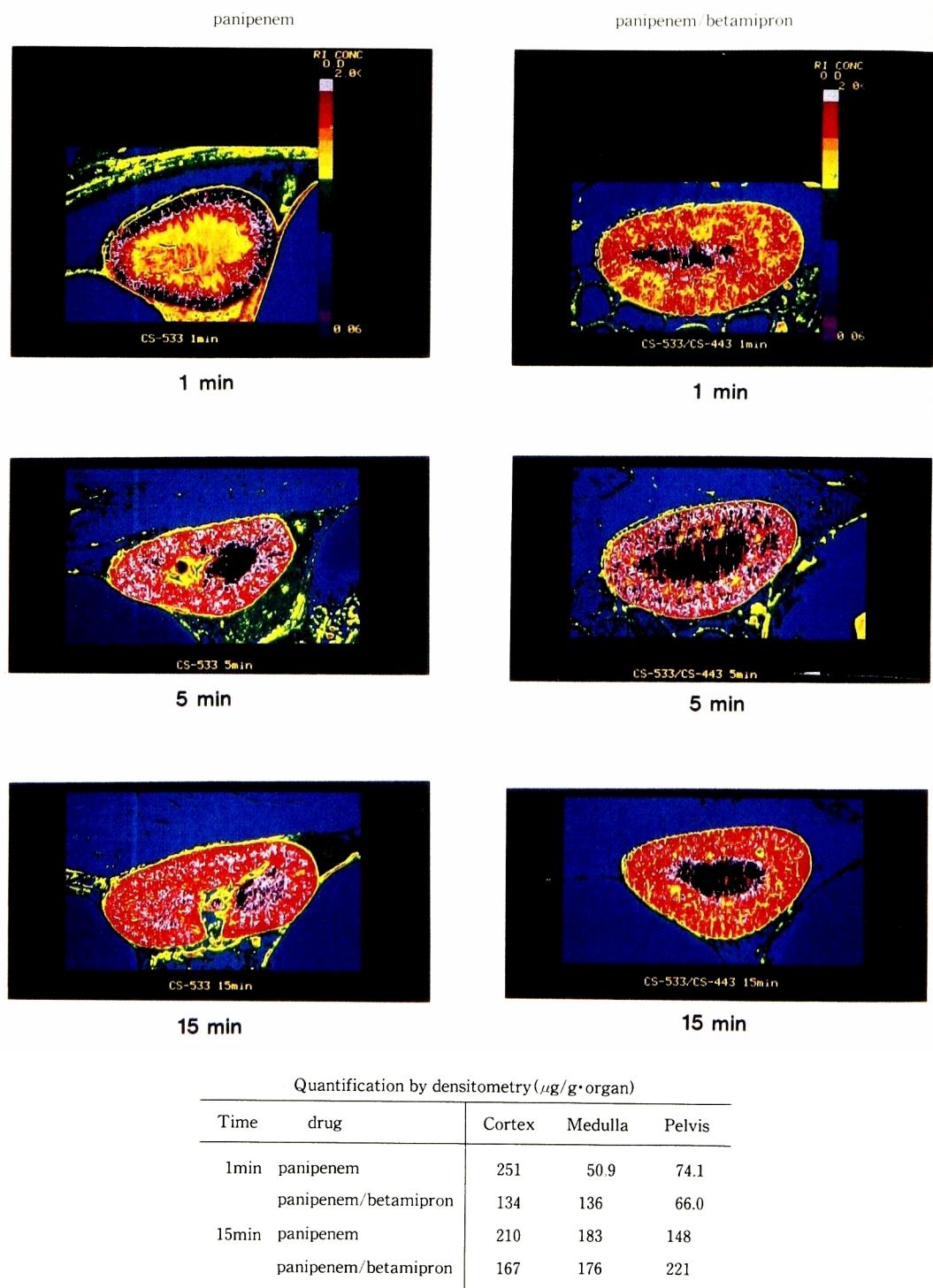


Fig. 17. Distribution of radioactivity in rat kidneys after intravenous administration of [^{14}C]panipenem or [^{14}C]panipenem/betamipron (50 or 50/50mg/kg)

文 献

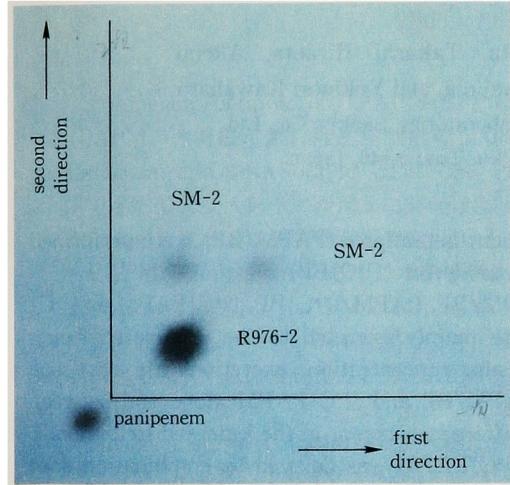


Fig. 18. A two dimensional electrophorogram of [¹⁴C]panipenem metabolite after *in vitro* incubation with DHP-I

法にて解析した結果、BP併用投与時、PAPMは投与初期において腎皮質への移行が抑制されることが示された。

[¹⁴C]BPの分布も、PAPMと同時投与することにより T_{max} が5分から15分へと遅延した。これは腎細胞におけるPAPMの分布(取り込み)がBPにより競合的に抑制されていることを示唆しているものと思われる。

- 1) Hirota T, Nishikawa Y, Takahagi H, Igarashi T, and Kitagawa H : Simultaneous purification and properties of dehydropeptidase-I and aminopeptidase-M from rat kidney. Res Commun Chem Pathol 49 : 435~445, 1985
- 2) 山岡 清, 谷川原祐介 : マイコンによる薬物速度論入門, p.159~178, 南江堂, 1983
- 3) Ullberg S : Studies on the distribution and fate of ³⁵S-labelled benzylpenicillin in the body. Acta Radiol Suppl, 118 : 1~108, 1954
- 4) 進藤英世, 中島栄一 : オートラジオグラフィー肉眼から顕微鏡まで。IVマクロオートラジオグラフィー(水平敏知編), p.27~71, 医歯薬出版, 1979
- 5) Kawai K, Nakajima E, and Komai T : Application of imaging plate method for quantitative autoradiography in drug metabolism studies. Ann Rep Sankyo Res Lab 40 : 101~107, 1988
- 6) 中島栄一, 安川勝衛, 篠崎速雄, 松原行雄, 藤下繁人, 岡野伸一 : 全身オートラジオグラフィーの定量化およびFO-1561のラット組織分布測定への応用。薬物動態 3 : 747~769, 1988
- 7) 下村優子, 他 : CS-976の代謝研究(第6報)三共株式会社, 分析代謝研究所, 未発表
- 8) Kropp H, Sundelof J G, Hajdu R, and Kahan F M : Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. Antimicrob Agents Chemother 22 : 62~70, 1982
- 9) Kuwano H, Haruyama H, Nakamura T, Kinoshita T, Muramatsu S, Shiozawa S, and Yamamoto N : Studies on the ¹H-and ¹³C-NMR spectra of CS-533, a carbapenem antibiotic and related compounds. Ann Rep Sankyo Res Lab 41 : 63~86, 1989
- 10) Caldwell J : Conjugation of xenobiotic carboxylic acids in metabolic basis of detoxication (Jakoby B J, Bend J R, and Caldwell J ed.) p.271~290, Academic Press, 1982
- 11) 松下洋子, 重田明美, 高萩英邦 : CS-976の代謝研究(第12報)三共株式会社, 分析代謝研究所, 未発表

METABOLIC STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF PANIPENEM/BETAMIPRON IN RATS AND DOGS

Hidekuni Takahagi, Yoko Matsushita, Takashi Hiraota, Akemi Shigeta, Shigeki Muramatsu, Eiichi Nakajima, and Yukinori Kawahara

Analytical and Metabolic Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.
2-58 Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan.

Drug metabolism and disposition studies on panipenem/betamipron(PAPM/BP) were performed by using ^{14}C -labeled panipenem ($(^{14}\text{C})\text{PAPM}$) and betamipron ($(^{14}\text{C})\text{BP}$).

Drugs were administered intravenously as $(^{14}\text{C})\text{PAPM}/\text{BP}$, $\text{PAPM}/(^{14}\text{C})\text{BP}$, $(^{14}\text{C})\text{PAPM}$ or $(^{14}\text{C})\text{BP}$ in rats and dogs. $(^{14}\text{C})\text{PAPM}$ and $(^{14}\text{C})\text{BP}$ were mainly excreted to the urine after being distributed to the kidney, liver, lung or blood. Plasma concentration, excretion rate or tissue distribution of radioactivity in rats between $(^{14}\text{C})\text{PAPM}/\text{BP}$ and $(^{14}\text{C})\text{PAPM}$ alone and between $\text{PAPM}/(^{14}\text{C})\text{BP}$ and $(^{14}\text{C})\text{BP}$ alone gave almost no differences except in the kidney distribution.

In the kidney, the maximum distribution time of $(^{14}\text{C})\text{PAPM}$ was delayed by combination dose with BP.