

Biapenem の一般薬理作用

柴 富志治・北角和浩・石川智一・谷中正男・四方義幸・伊藤真美
日本レダリー株式会社生物研究所*

Biapenem(BIPM)の一般薬理作用を検討し、以下の成績を得た。

1. BIPMは、10~1000mg/kgの静脈内投与でマウスの一般症状に何ら影響を与えず、100mg/kgの静脈内投与でマウスの自発運動量、thiopental睡眠、種々の誘発痙攣、ラットの正常体温に影響を与えず、鎮痛作用も示さなかった。また、300mg/kg静脈内投与でウサギの自発脳波および行動に何ら影響を及ぼさず、600mg/kgでマウスでのpentylentetrazole誘発痙攣増強作用を示さなかった。さらに、マウスに300 μ g/animal脳室内投与しても行動変化をきたさなかった。一方、imipenem/cilastatin sodiumは、10/10~300/300mg/kgの静脈内投与でマウス一般症状に影響を与えなかったが、150/150mg/kg以上の静脈内投与でマウス pentylentetrazole誘発痙攣を増強し、また imipenemは10 μ g/animal以上の脳室内投与でマウスに痙攣を惹起した。

2. BIPMは、麻酔犬で100mg/kg静脈内投与により軽度な血圧低下とその後の上昇、心拍数および大腿動脈血流量の増加を示したが、呼吸、心電図には影響を与えず、30mg/kgでは何ら影響を及ぼさなかった。10⁻⁴Mの濃度で、ラット摘出灌流心臓標本に対して影響を与えなかった。

3. BIPMは、10⁻⁴g/ml(2.9 \times 10⁻⁴M)の濃度でモルモット摘出回腸標本に対して影響を与えず、100mg/kgの静脈内投与でマウス小腸輸送能、麻酔モルモット気道抵抗に影響を及ぼさなかった。

4. BIPMは、100mg/kgの静脈内投与でラットでのBSP排泄を遅延させたが、尿量および尿中電解質排泄に影響を及ぼさなかった。

5. BIPMは、10⁻⁴Mの濃度でウサギの血小板凝集および血液凝固に影響を与えず、ウサギ赤血球で溶血性を示さなかった。

以上、BIPMの痙攣誘発作用は imipenem/cilastatin sodiumに比較して著しく弱く、また一部で観察された作用も大量投与でのみ発現していることから、特に問題となるような薬理作用は無いと考えられた。

Key words : Biapenem, カルバペネム系抗生物質, 一般薬理

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で合成された新規カルバペネム系抗生物質であり、好気性および嫌気性のグラム陽性からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示すことが報告されている^{1,2)}。また、BIPMはヒトおよび各種動物の腎 dehydropeptidase-Iに極めて安定^{1,3)}なことから、酵素阻害剤との併用を必要としない。

今回、BIPMの一般薬理作用を検討したので報告する。なお、本試験は1989年3月13日から1993年11月15日の間に実施した。

I. 実験材料

1. 使用動物

実験には Fischer 系雄性ラット、SD系雄性ラット、ICR系雄性マウス、Hartley系雄性モルモット(いずれも日本チャールス・リバー株式会社)、ニュージーランドホワイト雄性ウサギ(日本SLC株式会社)および雌性ビーグル犬(CSK実験動物研究所)を使用した。動物は予備飼育および試験期間を通じ、ラット、マウス、ウサギおよびモルモットでは温度23 \pm 1 $^{\circ}$ C、湿度50 \pm 5%、イヌでは温度23 \pm 5 $^{\circ}$ C、湿度50~70%のいずれも照明1日12時間サイクルに人工的に調整された無窓動物室で飼育し

た。動物は、一定期間予備飼育後試験に供した。

2. 使用薬物

BIPMは当社で合成したものを、生理食塩水に溶解して使用した。その他、次の薬物を使用した。

Imipenem/cilastatin sodium (Tienam[®], 日本メルク萬有), chlorpromazine hydrochloride (Sigma), phenobarbital sodium (和光純薬), ketoprofen (Capisten[®], キッセイ), atropine sulfate (Sigma), morphine hydrochloride (武田), furosemide (Sigma), heparin sodium (和光純薬), saponin (Sigma), pentylenetetrazole (Aldrich), strychnine nitrate (和光純薬), thiopental sodium (Ravonal[®], 田辺), acetylcholine chloride (Ovisot[®], 第一製薬), histamine dihydrochloride (Sigma), serotonin creatinine sulfate (和光純薬), barium chloride (和光純薬), bromsulphalein sodium (BSP, Hepatosulphalein[®] injection, 第一製薬), adenosine diphosphate (ADP, Sysmex), collagen (Sysmex), 乾燥酵母 (和光純薬), pentobarbital sodium (NEMBUTAL[®] Sodium Solution, Abbott), ether (和光純薬), ethylcarbamate (urethan, 東京化成), gallamine triethiodide (Sigma), sodium citrate (純正化学), Thromboplastin・C(DADE), Actin (DADE)。

II. 実験方法

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) マウスの行動および一般症状に及ぼす影響

体重 30g 前後の ICR 系雄性マウスを 1 群 3 匹として使用した。被験薬の BIPM もしくは比較対照薬の imipenem/cilastatin sodium を静脈内投与後 5 時間にわたり、行動変化、中枢神経症状、自律神経症状および中毒症状を観察した。また、投与後 3 日間の死亡状況も観察した。対照群には、溶媒 (生理食塩水、以下同様) を静脈内投与した。

2) マウスの自発運動量に及ぼす影響 (回転カゴ法)

体重 30g 前後の ICR 系雄性マウスを用いた。マウス回転カゴ運動量計 (岸本医科産業) にて 30 分間に 300~700 回転の運動量を示すマウスをあらかじめ選別し、1 群 10 匹として使用した。被験薬もしくは溶媒静脈内投与 10 分後に、また陽性対照薬の chlorpromazine hydrochloride 皮下投与 60 分後にマウスを回転カゴに入れ、60 分間の回転数を測定した。

3) マウスの thiopental 誘発睡眠に及ぼす影響

体重 30g 前後の ICR 系雄性マウスを 1 群 5 匹として使用した。被験薬もしくは溶媒静脈内投与 10 分後に、また陽性対照薬の chlorpromazine hydrochloride 皮下投与 30 分後に thiopental sodium 40mg/kg を静脈内投与し、正向反射の回復を指標に睡眠時間を測定した。

4) マウスでの抗痙攣作用の検討

(1) Pentylenetetrazole 痙攣

体重 30g 前後の ICR 系雄性マウスを 1 群 5 匹として使用した。被験薬もしくは溶媒静脈内投与 10 分後に、また陽性対照薬の phenobarbital sodium 皮下投与 30 分後に pentylenetetrazole 120mg/kg を腹腔内投与し、間代性痙攣の発現有無、発現までに要した時間および死亡動物数を計測した。

(2) Strychnine 痙攣

体重 30g 前後の ICR 系雄性マウスを 1 群 5 匹として使用した。被験薬もしくは溶媒静脈内投与 10 分後に、また陽性対照薬の phenobarbital sodium 皮下投与 30 分後に strychnine nitrate 2mg/kg を腹腔内投与し、強直性伸展の発現有無、発現までに要した時間、死亡動物数および死亡までに要した時間を計測した。

(3) 電撃痙攣

体重 30g 前後の ICR 系雄性マウスを 1 群 5 匹として使用した。被験薬もしくは溶媒静脈内投与 10 分後に、また陽性対照薬の phenobarbital sodium 皮下投与 30 分後に電気刺激装置 (竹井機器) でマウスの両耳に交流 60V, 0.3 秒間の電撃ショックを与え、強直性伸展の発現有無、その持続時間および死亡動物数を計測した。

5) マウスでの脳室内投与による痙攣誘発作用の検討

体重 30g 前後の ICR 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。被験薬、比較対照薬の imipenem もしくは溶媒を二段ツベルクリン針 (夏目) を装着したマイクロシリッジ (Hamilton, 80201) を用いて、Haley ら⁴⁾ の方法に準じて右側側脳室内に局所投与した。投与量は 10 μ l とし、薬液は緩徐に投与した。投与後 1 時間にわたり、間代性痙攣、強直性伸展および死亡の有無を観察した。

6) マウスでの pentylenetetrazole 誘発痙攣増強作用の検討

体重 30g 前後の ICR 系雄性マウスを 1 群 15 匹として使用した。被験薬、比較対照薬の imipenem/cilastatin sodium もしくは溶媒静脈内投与 10 分後に、痙攣を発現しない最高用量である pentylenetetrazole 45mg/kg を腹腔内投与し、間代性痙攣、強直性伸展および死亡の有無を観察した。

7) ウサギの自発脳波に及ぼす影響

体重 4kg 前後のニュージーランドホホワイト雄性ウサギを使用した。Pentobarbital sodium 30mg/kg 静脈内投与による麻酔下、ウサギの頭蓋を東大脳研型脳定位固定装置 (高橋商店) に固定した。Sawyer ら⁵⁾ の脳座標図に従い、前頭葉皮質 (A: 5.0, L: 3.0) および後頭葉皮質 (P: 15.0, L: 3.0) に記録用ネジ電極を、また不関電極として小型ネジ電極を後頭骨の後部に植え込んだ。これらの電極をミニチュアソケットの接点に接続させた後、歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。手術後 penicillin G potassium 2 万

単位を静脈内投与し、少なくとも1週間以上経過した後、無麻酔下で脳波の測定を行った。脳波は、単極誘導にて増幅モジュール(Medelec, AA6)を介してペン書きレコーダー(日本光電, EEG-4113)に記録した。被験薬もしくは溶媒を10 ml/kgの投与容量、10ml/minの投与速度で耳介静脈より投与し、投与直後および5, 15, 30, 45, 60分後の自発脳波を記録するとともに、一般行動を観察した。

8) ラットの正常体温に及ぼす影響

体重110g前後のFischer系雄性ラットを1群8匹として使用した。サーミスター温度計(宝工業, D226)を用いて薬物投与前の直腸温を測定した後、被験薬、比較対照薬のimipenem/cilastatin sodiumもしくは溶媒を静脈内に、また陽性対照薬のchlorpromazine hydrochlorideは皮下に投与し、1時間おきに4時間後まで直腸温を測定した。

9) ラットでの鎮痛作用の検討(Randall-Selitto法)

体重80g前後のFischer系雄性ラットの左後肢足蹠皮下に、20%ビール酵母生理食塩水懸濁液0.1mlを注入した。注入3時間後に炎症足の疼痛閾値が低下した動物を選別し、1群10匹として使用した。被験薬および溶媒は静脈内に、また陽性対照薬のketoprofenは筋肉内に投与した。疼痛閾値は、鎮痛効力測定装置(UGO BASILE, 7350)で炎症足に連続的に圧(16g/秒)を加え、足の逃避反応を観察された時点での加重量をもって表現した。測定は薬物投与前および投与後1時間おきに4時間まで測定した。

2. 呼吸・循環器系に及ぼす影響

1) 麻酔犬の呼吸、血圧、心拍数、大腿動脈血流量および心電図に及ぼす影響

体重8kg前後の雄性ビーグル犬をpentobarbital sodium 25mg/kg静脈内投与により麻酔後、背位に固定した。麻酔深度はpentobarbital sodium 4~5mg/kg/hrの点滴静注により維持した。呼吸運動は、気管カニューレに装着した呼吸ピックアップ(日本電気三栄, 45257)を介して生体電気用増幅ユニット(日本電気三栄, I253A)を用いて測定した。また、右側大腿動脈を露出切開してheparin sodium (300~500単位/ml)を満たしたポリエチレン製カニューレを挿入し、それに接続した血圧トランスジューサー(日本電気三栄, 45363)を介して動脈圧を測定し、その圧脈波に同期させて瞬時形計数ユニット(日本電気三栄, I321)により心拍数を計測した。大腿動脈血流量は、露出した左側大腿動脈に装着した電磁血流計(日本光電, MFV-1100)のプロープを介して測定した。以上のパラメーターは、同時にペン書きオシログラフ(日本電気三栄, 8K22-L)に記録した。心電図は標準第II誘導により心電図自動解析装置(ソフトロン, ECGプロセッサ)で測定し、別に記録した。被験薬および溶媒は、右側大腿

静脈に挿入したカニューレを介して、3.3ml/kgの投与容量を2ml/minの速度で静脈内投与した。心電図は薬物投与開始後5, 10, 15, 20, 25および30分に、その他のパラメーターは30分にわたって連続的に記録した。

2) ラット摘出灌流心臓に及ぼす影響

体重200~250gのSD系雄性ラットを1群3匹として使用し、heparin sodium 700単位/kg腹腔内投与30分後にether麻酔下で心臓を摘出した。直ちにLangendorff灌流装置に心臓を懸垂し、Krebs-Henseleit液(29°C, 95% O₂-5% CO₂混合ガス通気)を定圧下(75 cm H₂O)で灌流した。冠灌流量は、大動脈起始部近辺に装着した電磁血流計(日本光電, MFV-1100)の観血型プロープで計測した。心収縮力は、心尖部にFDピックアップ(日本電気三栄, 45196A)に接続したセルフィン懸垂し、0.5~1gの静止張力を加えて測定した。また、拍動数は心収縮力の出力を瞬時形計数ユニット(日本電気三栄, I321)に導き計測した。被験薬はKrebs-Henseleit液に溶解し、10分間灌流することにより影響を検討した。

3. 平滑筋および自律神経系に及ぼす影響

1) モルモット摘出回腸に及ぼす影響

体重500~600gのHartley系雄性モルモットの回腸を摘出し、95% O₂-5% CO₂混合ガスを通気したTyrode液中に0.5gの負荷を加え懸垂した。回腸の運動は、等張性トランスデューサーおよび増幅用アンプを介してペンレコーダーに記録した。回腸の自動運動に対する作用(液温38°C)およびacetylcholine chloride (10⁻⁷g/ml), histamine dihydrochloride (10⁻⁷g/ml), barium chloride (10⁻⁴g/ml)およびserotonin creatinine sulfate (10⁻⁷g/ml)による収縮に対する作用(液温31°C)を検討した。被験薬もしくは溶媒は各収縮薬添加の3分前に処置した。

2) マウス小腸輸送能に及ぼす影響

体重25g前後のICR系雄性マウスを18時間絶食後1群5匹として使用した。被験薬もしくは溶媒静脈内投与10分後に、また陽性対照薬のmorphine hydrochloride皮下投与30分後に5%炭素末懸濁液(0.5% CMC溶液に懸濁)を20ml/kgの割合で経口投与した。炭素末投与30分後、胃から直腸までの消化管を摘出し、胃幽門部より盲腸入口部までの小腸全長に対する炭素末懸濁液の移動率を算出した。

3) 麻酔モルモットの気道抵抗に及ぼす影響

体重500g前後のHartley系雄性モルモットを1群5匹として使用し、Konzett-Rossler法⁶⁾に準じて気道抵抗を測定した。Urethane 1.5mg/kg皮下投与による麻酔下背位に固定し、切開した気管にカニューレを挿入して一端を人工呼吸装置(シナノ, SN-480-7)に、他端をbronchospasm transducer(UGO BASILE, 7020)に連結した。

Gallamine triethiodide 1mg/kg 静脈内投与後、1回送気量 15 ± 5 ml/kg、送気回数 70回/min、肺への負荷圧を 10 cm H₂Oに設定し、overflowする空気量を transducerを介して記録した。被験薬、溶媒もしくは陽性対照薬の acetylcholine chlorideは、頸静脈に留置したカニューレを介して静脈内に投与し、投与後 30分にわたり連続的に気道抵抗を記録した。薬物投与前と、気道完全閉塞時の気道抵抗の差を 100として、気道抵抗の変化率を算出した。

4. 肝・腎機能に及ぼす影響

1) ラットの BSP 排泄に及ぼす影響

体重 130g 前後の Fischer 系雄性ラットを 1群 5匹として使用し、浅岡ら⁷⁾の方法に準じて血漿中 BSP 濃度を測定した。被験薬もしくは溶媒静脈内投与 10分後に、BSP 50mg/kgを静脈内投与した。BSP 投与 15分後に ether 麻酔下で下大静脈より採血し、血漿中 BSP 濃度は spectrophotometer (HITACHI, 228)を用いて、血漿 0.5ml + H₂O 2.5 ml + 0.1N NaOH 3mlの吸光度を血漿 0.5 ml + H₂O 2.5ml + 0.1N HCl 3 mlをブランクとして 565nmで測定した。

2) ラットの尿量および尿中電解質に及ぼす影響

体重 100g 前後の Fischer 系雄性ラットを 18時間絶食し、1群 5匹として使用した。被験薬もしくは溶媒を静脈内投与後直ちに生理食塩水 25ml/kgを経口負荷し、個別代謝ケージに入れ 5時間後までの尿量を測定した。また、尿中 Na⁺および K⁺を flame photometer (Corning, 455)で、Cl⁻は chloridometer (Corning, 925)で測定した。

5. その他の系に及ぼす影響

1) ウサギの血小板凝集に及ぼす影響

体重 4kg 前後のニュージーランドホワイト雄性ウサギの心臓より、3.8% sodium citrate 1容量に血液 9容量の割合で採血した。血液を 4℃、1000rpmで 10分間遠心分離し上清を多血小板血漿 (PRP)とし、さらに 3000rpmで 15分間遠心分離して乏血小板血漿 (PPP)を調製した。PRP 225 μ lに被験薬もしくは溶媒を 25 μ l加え、37℃で 1分間 preincubationした後、ADP(最終濃度 5 μ M)あるいは collagen(最終濃度 50 μ g/ml)を添加し凝集を惹起した。血小板凝集は platelet aggregation analyzer (Sysmex, AA-100)で測定し、最大凝集率を算出した。

2) 血液凝固に及ぼす影響

体重 4kg 前後のニュージーランドホワイト雄性ウサギの心臓より、3.8% sodium citrate 1容量に血液 9容量の割合で採血した。血液を 3000rpmで 10分間遠心分離し、血漿を分離した。Prothrombin 時間は、血漿 0.2mlに被験薬、溶媒もしくは陽性対照薬の heparin sodium を 0.05ml 添加し 37℃で 10分間加温後、そのサンプル 20 μ lに同温度に加温した thromboplastin・C を 40 μ l 添加し、micro coagu-

lometer (Greiner)を用いて測定した。また、活性化部分 thromboplastin 時間は、上記同様血漿に薬物を添加し 37℃で 10分間加温後、そのサンプル 20 μ lに同温度に加温した Actin 20 μ lを重層し、さらに 37℃で 5分間 incubation した。その後 0.02 M 塩化カルシウム 20 μ lを添加し、micro coagulometer を用いて活性化部分 thromboplastin 時間を測定した。

3) 溶血性試験

体重 4kg 前後のニュージーランドホワイト雄性ウサギの心臓より、3.8% sodium citrate 1容量に血液 9容量の割合で採血した。血液を 3000rpmで 10分間遠心分離し、赤血球を分離した。生理食塩水で赤血球を 3回洗浄後、生理食塩水で 10% 赤血球浮遊液を調製した。リン酸緩衝生理食塩水 1.8mlに被験薬、溶媒もしくは陽性対照薬の saponin 0.1mlを添加し 37℃で 5分間 preincubation した後、赤血球浮遊液 0.1mlを加えさらに 1時間 incubation した。その後直ちに 3000rpmで 10分間遠心分離し、上清の吸光度を 540nmにて測定した。リン酸緩衝生理食塩水および蒸留水を用いた場合の吸光度をそれぞれ 0 および 100% として、溶血率を算出した。

6. 統計処理

本試験においては、結果は平均値 ± 標準誤差で表わし、成績の統計解析は実験データの性質に応じて Student の t 検定あるいは Fisher の直接確率法を用いて実施した。

III. 実験結果

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) マウスの行動および一般症状に及ぼす影響

BIPM の 10~1000 mg/kg を単回静脈内投与し行動および一般症状を観察したが、中枢ならびに自律神経活性に何ら影響を及ぼさなかった。また、imipenem/cilastatin sodium 10/10~300/300mg/kg も何ら影響を及ぼさなかった。

2) マウスの自発運動量に及ぼす影響(回転カゴ法)

BIPM は、30 および 100mg/kg の静脈内投与でマウスの自発運動量に影響を及ぼさなかった。一方、chlorpromazine hydrochloride は、5mg/kg の皮下投与で自発運動量を有意に減少した (Table 1)。

3) マウスの thiopental 誘発睡眠に及ぼす影響

BIPM は、30 および 100mg/kg の静脈内投与で thiopental 誘発睡眠の睡眠時間に影響を及ぼさなかった。一方、chlorpromazine hydrochloride は、4mg/kg の皮下投与で睡眠時間を有意に延長した (Table 2)。

4) マウスでの抗痙攣作用の検討

(1) Pentylene tetrazole 痙攣

BIPM は、30 および 100mg/kg の静脈内投与で pentylenetetrazole による間代性痙攣の発現率、発現潜時および

Table 1. Effect of biapenem on spontaneous motor activity in mice (wheel cage method)

Compound	Dose (mg/kg)	Route	No. of revolutions
vehicle	0	i.v.	1417.0 ± 78.9
biapenem	30	i.v.	1228.6 ± 53.6
	100	i.v.	1295.7 ± 82.1
chlorpromazine hydrochloride	5	s.c.	0.2 ± 0.2**

Each value represents the mean ± S.E. of 10 animals.

** : Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.01$.

Table 2. Effect of biapenem on thiopental-induced hypnosis in mice

Compound	Dose (mg/kg)	Route	Sleeping time (sec)
vehicle	0	i.v.	303.8 ± 25.0
biapenem	30	i.v.	295.8 ± 42.5
	100	i.v.	354.2 ± 33.6
chlorpromazine hydrochloride	4	s.c.	5263.6 ± 387.9**

Each value represents the mean ± S.E. of 5 animals.

** : Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.01$.

Table 3. Effect of biapenem on pentylenetetrazole-induced convulsion in mice

Compound	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	Clonic convulsion / Treated	Time to clonic convulsion (sec)	Death / Treated
vehicle	0	i.v.	5	5/5	46.2 ± 3.1 ^{a)}	5/5
biapenem	30	i.v.	5	5/5	49.6 ± 6.1	5/5
	100	i.v.	5	5/5	44.0 ± 1.5	5/5
phenobarbital sodium	50	s.c.	5	0/5*	>900	0/5*

a) Each value represents the mean ± S.E.

* : Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.05$.

死亡率に影響を及ぼさなかった。一方、phenobarbital sodiumは、50 mg/kgの皮下投与で痙攣の発現を完全に阻止した (Table 3)。

(2) Strychnine 痙攣

BIPMは、30および100mg/kgの静脈内投与でstrychnineによる強直性伸展の発現率、発現潜時、死亡率および死亡までの時間に影響を及ぼさなかった。一方、phenobarbital sodiumは、50mg/kgの皮下投与で伸展の発現潜

時を有意に延長し、死亡率の低下および死亡までの時間を延長した (Table 4)。

(3) 電撃痙攣

BIPMは、30および100mg/kgの静脈内投与で電気ショックによる強直性伸展の発現率、伸展の持続時間および死亡率に影響を及ぼさなかった。一方、phenobarbital sodiumは、50mg/kgの皮下投与で強直性伸展の発現を完全に阻止した (Table 5)。

Table 4. Effect of biapenem on strychnine-induced convulsion in mice

Compound	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	Tonic extension/Treated	Time to tonic extension(sec)	Death/Treated	Time to death (sec)
vehicle	0	i.v.	5	5/5	161.8 ± 10.0 ^{a)}	5/5	178.4 ± 10.1 ^{a)}
biapenem	30	i.v.	5	5/5	200.0 ± 13.9	5/5	212.2 ± 13.6
	100	i.v.	5	5/5	193.2 ± 11.8	5/5	209.0 ± 12.8
phenobarbital sodium	50	s.c.	5	4/5	283.3 ± 36.8 ^{b)} *	2/5	665.0 ± 128.0 ^{c)}

a): Each value represents the mean ± S.E.
 b): n=4
 c): n=2
 *: Significantly different from the vehicle control group at p <0.05.

Table 5. Effect of biapenem on electroshock-induced convulsion in mice

Compound	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	Tonic extension/Treated	Duration of tonic extension (sec)	Death/Treated
vehicle	0	i.v.	5	5/5	13.4 ± 0.5 ^{a)}	1/5
biapenem	30	i.v.	5	5/5	13.2 ± 0.5	1/5
	100	i.v.	5	5/5	13.2 ± 0.4	2/5
phenobarbital sodium	50	s.c.	5	0/5 ^{**}	0 ± 0 ^{**}	0/5

a) Each value represents the mean ± S.E.
 **: Significantly different from the vehicle control group at p <0.01.

Table 6. Convulsant activity induced by intracerebroventricular administration of biapenem and imipenem in mice

Compound	Dose (µg/animal)	No. of Animals	Incidence		
			Clonic convulsion	Tonic extension	Death
vehicle	0	10	0	0	0
biapenem	100	10	0	0	0
	300	10	0	0	0
imipenem	3	10	0	0	0
	10	10	5*	2	2
	30	10	8 ^{**}	7 ^{**}	6 ^{**}

*, **: Significantly different from the vehicle control group at p <0.05 and p <0.01, respectively.

5) マウスでの脳室内投与による痙攣誘発作用の検討
 溶媒もしくはBIPMの100および300 µg/animalの脳室内投与では、何ら行動に変化は認められなかった。Imipenem 3 µg/animalでは何ら変化は認められなかったが、10 µg/animalでは10例中5例に間代性痙攣が認められ、

そのうち2例は強直性伸展を呈して死亡した。また、30 µg/animalでは10例中8例に間代性痙攣が認められ、そのうち7例に強直性伸展が認められ、6例は死亡した (Table 6)。

6) マウスでのPentylene-tetrazole 誘発痙攣増強作用

Table 7. Effects of biapenem and imipenem/cilastatin sodium on pentylenetetrazole-induced convulsive activities in mice

Compound	Dose (mg/kg)	Route	No. of Animals	Incidence		
				Clonic convulsion	Tonic extension	Death
vehicle	0	i.v.	15	0	0	0
biapenem	300	i.v.	15	0	0	0
	600	i.v.	15	0	0	0
imipenem/ cilastatin sodium	150/150	i.v.	15	3	0	0
	300/300	i.v.	15	10**	4	3

** : Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.01$.

Table 8. Effects of biapenem and imipenem/cilastatin sodium on body temperature in normal rats

Compound	Dose (mg/kg)	Route	Rectal temperature (°C)				
			Time after administration				
			Predose	1.0 hr	2.0 hr	3.0 hr	4.0 hr
vehicle	0	i.v.	36.8±0.2	36.4±0.2	36.2±0.2	36.1±0.2	36.0±0.1
biapenem	30	i.v.	36.8±0.2	36.1±0.1	36.4±0.2	36.1±0.1	35.9±0.1
	100	i.v.	36.8±0.2	36.0±0.1	36.1±0.2	36.0±0.1	36.0±0.1
imipenem/ cilastatin sodium	30/30	i.v.	36.7±0.3	36.2±0.2	36.2±0.1	36.3±0.2	36.1±0.1
	100/100	i.v.	36.8±0.2	36.3±0.1	36.1±0.2	35.9±0.1	35.9±0.1
chlorpromazine hydrochloride	5	s.c.	36.8±0.2	34.7±0.3**	34.3±0.3**	34.3±0.2**	35.0±0.1**

Each value represents the mean ± S.E. of 8 animals.

** : Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.01$.

Table 9. Effect of biapenem on the pressure-pain threshold in yeast-induced inflammation of the rat paw

Compound	Dose (mg/kg)	Route	Pressure threshold (g) (Increased % of pain threshold) ^{a)}				
			Time after compound administration				
			Predose	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr
vehicle	0	i.v.	55.2±4.0	49.3±3.2	57.6±5.9	56.0±3.6	55.3±5.8
biapenem	30	i.v.	59.6±3.9	50.8±3.5 (3.0)	50.3±6.3 (-12.7)	55.8±5.5 (-0.4)	51.1±5.0 (-7.6)
	100	i.v.	62.7±6.7	56.2±6.8 (14.0)	55.3±6.5 (-4.0)	56.6±3.7 (1.1)	53.1±6.1 (-4.0)
ketoprofen	20	i.m.	67.4±4.3	76.8±5.6** (55.8)	73.4±4.9 (27.4)	75.3±6.0* (34.5)	68.9±6.2 (24.6)

Each value represents the mean ± S.E. of 10 animals.

a) : Values of increased percentage of the pain threshold were calculated on the basis of values in the vehicle control group.

* , ** : Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

Table 10. Effect of biapenem on mean blood pressure, heart rate and femoral arterial blood flow in anesthetized beagle dogs

Compound	Dose (mg/kg,i.v.)	Time after start of administration					
		5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
<u>Mean Blood Pressure (%)</u>							
vehicle	0	-2.8±0.7	-3.2±0.9	-4.0±1.1	-5.1±0.7	-5.8±0.9	-5.8±1.3
biapenem	30	-2.7±1.4	-4.3±1.3	-5.9±0.1	-5.7±1.6	-4.6±1.3	-3.3±1.6
	100	-4.5±0.5	-5.9±1.0	-6.8±1.8	-1.8±0.9*	-0.7±0.4*	-0.4±0.9*
<u>Heart Rate (%)</u>							
vehicle	0	-1.1±1.2	-2.0±2.2	-2.1±2.7	-5.6±3.9	-7.5±2.7	-7.8±1.4
biapenem	30	1.5±2.0	3.7±1.3	1.3±2.0	0.2±1.9	0.2±1.8	-1.1±2.8
	100	6.2±1.8*	8.0±1.3*	8.0±0.4	5.8±1.4	6.7±1.3**	7.6±3.0**
<u>Femoral Arterial Blood Flow (%)</u>							
vehicle	0	3.1±6.6	6.4±7.2	2.0±4.8	-2.3±3.5	-4.6±5.6	-14.1±1.6
biapenem	30	12.1±7.8	14.6±7.6	12.9±4.7	5.0±2.6	3.6±6.1	-0.4±5.8
	100	30.7±12.4	30.6±10.0	35.8±15.0	7.7±2.8	0.8±6.2	-2.6±6.7

Saline and compound solutions were infused at a rate of 2 ml/min and a volume of 3.3 ml/kg.

Values are indicated as a % change from the initial values.

Each value represents the mean ± S.E. of 3 animals.

*, **: Significantly different from the corresponding vehicle control group at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

Table 11. Effect of biapenem on contractile responses induced by acetylcholine chloride, histamine dihydrochloride, barium chloride and serotonin creatinine sulfate in isolated guinea pig ileum

Compound	Concentration (g/ml)	Inhibition %			
		Acetylcholine chloride (10^{-7} g/ml)	Histamine dihydrochloride (10^{-7} g/ml)	Barium chloride (10^{-4} g/ml)	Serotonin creatinine sulfate (10^{-7} g/ml)
vehicle	0	-1.0±5.0	-5.1±1.9	-2.2±3.4	0.1±1.8
biapenem	10^{-4}	3.2±4.2	-4.0±2.8	0.2±4.0	-7.0±2.8

Each value represents the mean ± S.E. of 5 preparations.

Values of inhibition % were calculated on the basis of contractile responses induced by spasmogens alone.

Table 12. Effect of biapenem on intestinal propulsion of charcoal meal in mice

Compound	Dose (mg/kg)	Route	Propulsion (%)
vehicle	0	i.v.	44.6 ± 3.5
biapenem	30	i.v.	45.8 ± 4.5
morphine	100	i.v.	44.4 ± 5.2
hydrochloride	10	s.c.	16.5 ± 1.9**

Each value represents the mean ± S. E. of 5 animals

** : Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.01$.

の検討

溶媒もしくは BIPM の 300 および 600 mg/kg の静脈内投与では、痙攣を発現しない最高用量の pentylenetetrazole と併用投与しても痙攣および死亡は観察されなかった。一方、imipenem/cilastatin sodium は、150/150mg/kg の静脈内投与で 15 例中 3 例に間代性痙攣を惹起した。さらに、300/300mg/kg では 15 例中 10 例に間代性痙攣を惹起し、このうち 4 例は強直性伸展を起こし、3 例が死亡した (Table 7)。

7) ウサギ自発脳波に及ぼす影響

BIPM は、300mg/kg の静脈内投与でウサギの自発脳波

および行動に何ら影響を及ぼさなかった。

8) ラットの正常体温に及ぼす影響

BIPM は、30 および 100mg/kg の静脈内投与で何ら影響を及ぼさなかった。Imipenem/cilastatin sodium も 30/30 および 100/100mg/kg で影響を及ぼさなかった。一方、chlorpromazine hydrochloride は、5mg/kg の皮下投与で有意な体温下降作用を示した (Table 8)。

9) ラットでの鎮痛作用の検討 (Randall-Selitto 法)

BIPM は、30 および 100mg/kg の静脈内投与で炎症足の疼痛閾値に有意な影響を及ぼさなかった。一方、ketoprofen は、20mg/kg の筋肉内投与で疼痛閾値を有意に上

Table 13. Effect of biapenem on airway resistance in anesthetized guinea pigs

Compound	Dose (mg/kg)	Route	Increase in respiratory overflow volume (%)								
			Time after administration								
			0.3min	1 min	2 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
vehicle	0	i.v.	-1.3±0.3	-0.7±0.6	-0.8±0.8	0.8±0.5	0.5±0.6	2.1±0.5	2.8±0.6	2.8±0.7	3.9±0.8
biapenem	30	i.v.	-2.0±0.7	-3.0±0.9	-0.7±0.8	0.2±0.7	0.8±1.2	0.7±0.6	1.9±0.7	2.8±1.0	3.3±1.1
	100	i.v.	-2.3±0.5	-0.9±0.5	-1.5±0.5	0.5±0.5	2.6±1.1	0.6±0.9	1.8±0.5	2.8±0.9	3.8±0.6
acetylcholine chloride	0.03	i.v.	76.2±1.9**	34.1±2.5**	24.0±1.6**	10.8±1.2**	6.0±1.6*	3.8±1.2	5.5±1.3	5.8±1.5	5.7±0.7

Each value represents the mean ± S. E. of 5 animals

*, **: Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

Table 14. Effect of biapenem on bromsulphalein (BSP) excretion in rats

Compound	Dose (mg/kg)	Route	Plasma concentration of BSP ($\mu\text{g/ml}$)
vehicle	0	i.v.	10.8 ± 0.8
biapenem	30	i.v.	12.6 ± 1.0
	100	i.v.	22.0 ± 3.5*

Each value represents the mean ± S. E. of 5 animals

*: Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.05$.

Table 15. Effect of biapenem on urinary volume and excretion of electrolytes in saline-loaded rats

Compound	Dose (mg/kg)	Route	Urine volume (ml/100g/5hr)	Na ⁺ excretion ($\mu\text{Eq}/100\text{g}/5\text{hr}$)	K ⁺ excretion ($\mu\text{Eq}/100\text{g}/5\text{hr}$)	Cl ⁻ excretion ($\mu\text{Eq}/100\text{g}/5\text{hr}$)
vehicle	0	i.v.	1.8 ± 0.2	248.0 ± 11.7	228.8 ± 10.1	301.8 ± 13.7
biapenem	30	i.v.	1.6 ± 0.2	229.3 ± 26.4	209.2 ± 25.2	275.4 ± 24.9
	100	i.v.	2.1 ± 0.3	254.1 ± 38.4	257.5 ± 24.9	319.1 ± 36.6

Each value represents the mean ± S. E. of 5 animals.

昇させた (Table 9)。

2. 呼吸・循環器系に及ぼす影響

1) 麻醉犬の呼吸, 血圧, 心拍数, 大腿動脈血流量および心電図に及ぼす影響

BIPM 100mg/kg を静脈内投与すると, 軽度な血圧低下とその後の上昇, 心拍数と大腿動脈血流量の増加が観察されたが, 呼吸および心電図には影響が認められず, 30mg/kg では何ら影響は認められなかった (Table 10)。

2) ラット摘出灌流心臓に及ぼす影響

BIPM は, 10^{-4} M の濃度で心筋収縮力, 拍動数および冠灌流量に何ら影響を及ぼさなかった。

3. 平滑筋および自律神経系に及ぼす影響

1) モルモット摘出回腸に及ぼす影響

BIPM は, 10^{-4} g/ml (約 2.9×10^{-4} M) の濃度で回腸の自動運動に何ら影響を及ぼさなかった。一方, atropine sulfate は, 10^{-6} g/ml の濃度で自動運動を完全に抑制した。

また, BIPM は, 10^{-4} g/ml の濃度で acetylcholine chloride (10^{-7} g/ml), histamine dihydrochloride (10^{-7} g/ml), barium chloride (10^{-4} g/ml) および serotonin creatinine sulfate (10^{-7} g/ml) による回腸の収縮反応に対し影響を及ぼさなかった (Table 11)。

2) マウスの小腸輸送能に及ぼす影響

BIPM は, 30 および 100mg/kg の静脈内投与でマウス小腸の炭末輸送能に影響を及ぼさなかった。一方, morphine hydrochloride は, 10mg/kg の皮下投与で小腸輸送能

Table 16. Effect of biapenem on rabbit platelet aggregation induced by ADP and collagen *in vitro*

Compound	Concentration (M)	Platelet aggregation (%)	
		ADP (5 μ M)	Collagen (50 μ g/ml)
vehicle	0	56.2 \pm 1.4	57.2 \pm 0.6
biapenem	10^{-4}	57.2 \pm 1.8	55.5 \pm 3.5

Each value represents the mean \pm S. E. of 6 experiments.

Table 17. Effect of biapenem on prothrombin time and active partial thromboplastin time of rabbit plasma

Compound	Concentration	Prothrombin time (sec)	Active partial thromboplastin time (sec)
vehicle	0	7.2 \pm 0.1	18.6 \pm 0.6
biapenem	10^{-4} M	6.9 \pm 0.1	18.5 \pm 0.2
heparin sodium	10 U/ml	11.3 \pm 0.2**	> 120

Each value represents the mean \pm S. E. of 5 experiments.

** : Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.01$.

Table 18. Effect of biapenem on the hemolysis test *in vitro* in rabbit erythrocytes

Compound	Concentration	Hemolysis (%)
vehicle	0	0.8 \pm 0.4
biapenem	10^{-4} M	0.2 \pm 0.1
saponin	0.1 mg/ml	95.2 \pm 1.3**

Each value represents the mean \pm S. E. of 5 experiments.

** : Significantly different from the vehicle control group at $p < 0.01$.

を有意に抑制した (Table 12)。

3) 麻酔モルモットの気道抵抗に及ぼす影響

BIPMは、30および100mg/kgの静脈内投与でモルモットの気道抵抗に影響を及ぼさなかった。一方、acetylcholine chlorideの0.03 mg/kg静脈内投与により、気道抵抗は投与0.3分後に最大となり、10分後まで持続する有意な増加を示した (Table 13)。

4. 肝・腎機能に及ぼす影響

1) ラットのBSP排泄に及ぼす影響

BIPMは、100mg/kgの静脈内投与でラット血漿中からのBSP消失を有意に遅延させたが、30mg/kgでは影響を及ぼさなかった (Table 14)。

2) ラットの尿量および尿中電解質に及ぼす影響

BIPMは、30および100mg/kgの静脈内投与で尿量および尿中電解質 (Na^+ 、 K^+ および Cl^-) 排泄に影響を及ぼさなかった (Table 15)。

5. その他の系に及ぼす影響

1) ウサギの血小板凝集に及ぼす影響

BIPMは、 10^{-4} Mの濃度でADP ($5\mu\text{M}$) およびcollagen ($50\mu\text{g/ml}$) によるウサギ血小板凝集に影響を及ぼさなかった (Table 16)。

2) 血液凝固に及ぼす影響

BIPMは、 10^{-4} Mの濃度でウサギ血漿のprothrombin時間および活性化部分thromboplastin時間に影響を及ぼさなかった。一方、heparin sodiumは、10U/mlの濃度で著明に延長した (Table 17)。

3) 溶血性試験

BIPM 10^{-4} Mの濃度では、ウサギ赤血球で溶血性は認められなかった。一方、saponin 0.1mg/mlでは有意な溶血作用が認められた (Table 18)。

IV. 考 察

BIPMは、1000mg/kgを静脈内投与してもマウス一般症状に変化を及ぼさず、100 mg/kgでマウスの自発運動量、thiopental誘発睡眠および各種痙攣に対し影響を及ぼさなかった。また、ウサギ慢性自発脳波においても、300mg/kg静脈内投与で何ら影響を示さなかったことより、BIPMは中枢抑制作用を有していないと考えられる。

カルバペネム系 β -ラクタム剤である imipenem/cilastatin sodiumは、ウサギに静脈内投与⁸⁾あるいはマウスに脳室内投与⁹⁾すると脳波および行動上に痙攣を惹起することが報告されており、その痙攣誘発作用は臨床でも問題点として取り上げられている¹⁰⁾。Kameiら¹¹⁾は、BIPMの痙攣誘発作用を imipenem/cilastatin sodium (あるいは imipenem 単独) と比較検討し、imipenem/cilastatin sodiumはウサギに300/300mg/kgあるいはラットに500/500mg/kg静脈内投与すると脳波および行動上に著明な

痙攣症状を惹起したが、BIPMは同投与量で何ら影響を及ぼさず、またラットに脳室内投与すると、imipenemは $10\mu\text{g}/\text{animal}$ で5例全例に脳波および行動上に痙攣症状を誘発したが、BIPMは $320\mu\text{g}/\text{animal}$ で5例中1例に痙攣症状を誘発したと報告している。今回、我々が実施した試験においても、BIPMは300mg/kg静脈内投与でウサギ慢性自発脳波に影響を与えず、 $300\mu\text{g}/\text{animal}$ 脳室内投与でマウスの行動に何ら変化を及ぼさなかった。さらに、BIPMは600mg/kg静脈内投与でマウス pentylenetetrazole 誘発痙攣に対して増強作用を示さなかった。一方、imipenemは $10\mu\text{g}/\text{animal}$ 以上の脳室内投与でマウスに痙攣を惹起し、また imipenem/cilastatin sodiumは150/150mg/kg以上の静脈内投与でマウス pentylenetetrazole 誘発痙攣増強作用を示した。これらの成績より、BIPMの痙攣誘発および痙攣増強作用は、imipenem/cilastatin sodiumに比較して明らかに弱いと考えられる。

BIPMは、正常体温に影響を及ぼさず、鎮痛作用も示さなかった。

呼吸・循環器系に対し、BIPMは麻酔犬に100mg/kg静脈内投与により軽度な血圧低下とその後の上昇、心拍数および大腿動脈血流量の増加作用を示したが、呼吸および心電図には変化を示さず、30mg/kgでは全てのパラメーターに影響を及ぼさなかった。また、BIPMはラット摘出灌流心臓標本での心筋収縮力、拍動数および冠灌流量に対し何ら作用を示さなかった。以上より、BIPMの呼吸・循環器系に対する作用は少ないと考えられる。

BIPMは、モルモット摘出回腸標本での自動運動およびacetylcholine, histamine, serotonin, barium chlorideによる収縮反応に影響を及ぼさなかった。また、BIPMは静脈内投与によりマウスの小腸輸送能および麻酔モルモットの気道抵抗に対しても作用を示さなかったことより、平滑筋および自律神経系に対する作用は無いと考えられる。

BIPMは、100mg/kg静脈内投与でラットBSP排泄を遅延させたが、30mg/kgでは作用を示さず、ラットの尿量および尿中電解質排泄には影響を及ぼさなかった。

その他、BIPMは血液凝固に影響を及ぼさず、血小板凝集抑制作用および溶血作用も示さなかった。

以上、BIPMの一般薬理作用を検討した結果100mg/kg静脈内投与で軽度な犬循環器系への影響とラットBSP排泄遅延作用が認められた。犬およびラットに100mg/kg静脈内投与した際の最高血漿中BIPM濃度 (C_{max}) は各々 377.5 ± 24.7 (n=4) および 269.6 ± 27.6 (n=5) $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、また血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC) は各々 297 ± 48 および $93 \pm 10\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ と報告されている¹²⁾。これらの値は、ヒトに臨床用量である300mgを静脈内投与した際の C_{max}

17.3 ± 2.2 (n=5) μg/ml および AUC 29.2 ± 4.8 μg·hr/ml¹³⁾ に比較して高いことより、臨床上これらの作用が発現する可能性は低いと考えられる。さらに、BIPM の痙攣誘発作用は imipenem/cilastatin sodium に比較して著しく弱いことから、一般薬理上特に問題となる作用は無いと考えられた。

文 献

- 1) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic with high stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agent Chemother* 34: 994 ~ 1000, 1990
- 2) 疋田宗生, 森 眞彦, 橘田多美: L-627 (Biapenem) の *in vitro* 評価. *Chemotherapy* 42(S-4): 91 ~ 101, 1994
- 3) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa F, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 481 ~ 483, 1992
- 4) Haley L J and McCormic WG: Pharmacological effects produced by intracerebral injection of drugs in the conscious mouse. *Brit J Pharmacol* 12: 12 ~ 15, 1957
- 5) Sawyer C H, Everett J W and Green J D: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J comp Neurol* 101: 801 ~ 824, 1954
- 6) Konzett H and Rössler R: Versuchsanordnung zu untersuchungen an der bronchialmuskulatur. *Naunyn - Schmiedeberg's Arch Exp Path Pharmacol* 195: 71 ~ 74, 1940
- 7) 浅岡宏康, 八巻芳夫, 井沢正典, 杉山史郎, 柴崎義明, 柴田右一, 武田植人, 小枝武美: Amfenac sodium (AHR-5850) の一般薬理作用 (第2報), 摘出平滑筋および消化器系などに及ぼす影響. *応用薬理* 25: 775 ~ 795, 1983
- 8) 牧 栄二, 大村一平, 成瀬友裕, 池田宜二, 浅見照美: 新しい β-ラクタム系抗生物質 Imipenem (MK-0787) と Dehydropeptidase - I の特異的阻害剤 Cilastatin Sodium (MK-0791) の併用時における一般薬理作用. *Chemotherapy* 33 (S-4): 329 ~ 356, 1985
- 9) 大野行弘, 広瀬 彰, 辻 良三, 加藤照文, 中村三孝, Edwards JR, Patel JB: 新規カルバペネム系抗生物質 Meropenem の中枢作用に関する行動薬理学的および脳波学的検索. *Chemotherapy* 40 (S-1): 175 ~ 181, 1992
- 10) Calandra GB, Brown BK, Grad LC, Ahonkhai V, Wang C and Aziz MA: Review of adverse experiences and tolerability in the first 2,516 patients treated with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 78 (Suppl. 6A): 73 ~ 78, 1985
- 11) Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative study of certain antibiotics on epileptogenic property, including (1Rpi, 5S, 6S) - 2 - [(6, 7 - dihydro - 5H - pyrazolo [1, 2 - a] [1, 2, 4] triazolium - 6 - yl)]thio - 6 - [(R) - 1 - hydroxyethyl] - 1 - methyl - carbapenem - 3 - carboxylate (LJC 10,627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J Pharmacobio - Dyn* 14: 509 ~ 517, 1991
- 12) 山下憲昭, 河島浩輔, 野村和外, 武内博幸, 疋田宗生, 成毛 駿: L-627 (Biapenem) の各種実験動物における体内動態. *Chemotherapy* 42(S-4): 243 ~ 250, 1994
- 13) 中島光好, 他: 新規静注用抗生剤 L-627 (Biapenem) の臨床第 I 相試験 - L-627 およびその代謝物の体内動態と安全性の検討 - . *薬理と治療* 22: 1879 ~ 1895, 1994

General pharmacological studies on Biapenem

Toshiharu Shiba, Kazuhiro Kitazumi, Tomokazu Ishikawa,
Masao Yanaka, Yoshiyuki Shikata and Mami Ito
Biological Research Laboratories, Lederle (Japan) Ltd.
1-6-34, Kashiwa-cho, Shiki, Saitama 353, Japan

General pharmacological properties of biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, were studied and the following results were obtained.

1. BIPM at doses of 10 ~ 1000mg/kg i.v. caused no influences on the gross behavior of mice. Neither 30 nor 100 mg/kg i.v. of BIPM affected the spontaneous motor activity, thiopental-induced hypnosis and pentylenetetrazole-, strychnine- and electroshock- induced convulsive reactions in mice. Furthermore, the same doses of BIPM showed no effects on normal body temperature and pressure - pain threshold in the inflamed paw of rats. BIPM at a dose of 300 mg/kg i.v. had no influences on the spontaneous EEG pattern in rabbits and at doses up to 600 mg/kg i.v. had no potentiation of pentylenetetrazole - induced convulsive activity in mice. In addition, intracerebroventricular injection of BIPM at doses up to 300 $\mu\text{g}/\text{animal}$ did not produce behavioral changes in mice. By contrast, imipenem/cilastatin sodium at a dose of 150/150 mg/kg i.v. and above potentiated the pentylenetetrazole - induced convulsive activity and imipenem injected intracerebroventricularly at a dose of 10 $\mu\text{g}/\text{animal}$ and above elicited convulsive behaviors in mice.
2. BIPM at a dose of 100 mg/kg i.v. slightly caused a decrease followed by a increase in blood pressure and increases in heart rate and femoral arterial blood flow without any changes in ECG and respiratory movement in anesthetized dogs, whereas this compound at a dose of 30 mg/kg i.v. elicited no effects on parameters. BIPM at a concentration of 10^{-4}M exerted no influences on contractile force, beating rate and coronary flow of isolated perfused rat hearts.
3. BIPM at a concentration of $10^{-4}\text{g}/\text{ml}$ ($2.9 \times 10^{-4}\text{M}$) did not influence the spontaneous motility and the contractile responses induced by acetylcholine, histamine, serotonin and barium chloride of isolated guinea pig ileums. Furthermore, BIPM at doses up to 100 mg/kg i.v. showed no effects on propulsion of gastrointestinal tract in mice and on airway resistance in anesthetized guinea pigs.
4. BIPM at doses up to 100 mg/kg i.v. showed no influences on urine volume and Na^+ , K^+ and Cl^- excretion in rats. A delay of BSP excretion in rats were observed at 100 mg/kg i.v. of BIPM, but not at 30 mg/kg i.v.
5. BIPM at a concentration of 10^{-4}M did not influence the platelet aggregation by ADP and collagen, the plasma coagulation and the hemolysis test in rabbits.

These findings suggest that BIPM seems to be much less potent than imipenem/cilastatin sodium in inducing proconvulsive activity and has no remarkable adverse actions regarding this general pharmacological study.