

## Biapenem の各種実験動物における体内動態

山下憲昭・河島浩輔・野村和外・武内博幸・疋田宗生・成毛 駿  
日本レダリー株式会社・生物研究所\*

新規静注用カルバペネム系抗菌剤である biapenem(BIPM)のマウス、ラット、イヌおよびサルにおける体内動態について検討した。

イヌ、サルにおける血漿中 BIPM 濃度はマウス、ラットより持続性を示し、10mg/kg 単回静脈内投与時の  $T_{1/2}$  はマウス、ラット、イヌおよびサルでそれぞれ 8.5 分、12.8 分、36.2 分、37.0 分であった。100mg/kg 投与時においても 10mg/kg 投与時とほぼ同等の  $T_{1/2}$  を示し、AUC も用量にほぼ比例して増加し、体内動態に線形性が認められた。また、ラットにおいて性差について検討したが、血漿中 BIPM 濃度およびその推移に雌雄差は認められなかった。

遠心限外濾過法を用いた BIPM の血清蛋白結合率は、1, 10, 100  $\mu\text{g/ml}$  の濃度においてヒトで 3.7~10.2%、マウス、ラット、ウサギ、イヌでは 6% 以下と低値であった。また、BIPM はヒト血清アルブミン-ビリルビン結合部位への結合性を示さなかった。

ヒト、サル、ブタ、ラットおよびマウス腎臓由来の部分精製 DHP-I に対し、BIPM はいずれの動物種においても imipenem に比較し、高い安定性を示した。

10mg/kg 投与時のマウス、ラット、イヌ、サルにおける BIPM の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 71.9, 76.0, 64.7, 63.2% であり、そのうちの大部分は投与 8 時間までに排泄されており、BIPM の尿中排泄は速やかであった。100mg/kg 投与時でも尿中排泄率は 10mg/kg 投与時とほぼ同程度であった。

**Key words** : Biapenem, carbapenem, 実験動物体内動態

Biapenem(BIPM), (–)-6- [(4*R*, 5*S*, 6*S*)-2-carboxy-6- [(*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo [3, 2, 0]hept-2-ene-3-yl]thio-6, 7-dihydro-5*H*-pyrazolo [1, 2-*a*] [1, 2, 4] triazol-4-ium hydroxide は、日本レダリー株式会社によって合成<sup>1)</sup>、開発された新規静注用カルバペネム系抗生剤である。

BIPM は好気性、嫌気性のグラム陽性、陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し、各種  $\beta$ -lactamase に極めて安定である<sup>2)</sup>。また、カルバペネム系抗生剤は一般に腎皮質の dehydropeptidase-I (DHP-I) により加水分解され不活化されるが、BIPM は DHP-I にも安定<sup>3,4)</sup> で、DHP-I 阻害剤等と併用せずに単剤での臨床使用が期待され、中枢神経毒性も極めて弱いことが報告されている<sup>5,6)</sup>。

BIPM の各種実験動物の体内動態については、すでに一部報告<sup>7)</sup> したが、本報では BIPM のマウス、ラット、イヌおよびサルにおける血漿中濃度、血清蛋白結合率、DHP-I に対する安定性、尿中排泄率等に関する成績について報告する。

## I. 実験材料および方法

## 1. 使用薬剤・試薬

Biapenem(BIPM) は日本レダリー株式会社製薬製剤研究所において合成された標品を、imipenem は市販の imipenem/cilastatin 製剤(萬有製薬)より同研究所にて分離精製し用いた。

Sulfisoxazole (Sigma), phenylbutazone (Sigma), cefoperazone sodium (富山化学), cefazolin sodium (藤沢薬品), sodium salicylate (純正化学), ヒト血清アルブミン(脂肪酸 free, Sigma), horseradish peroxidase (Type I, Sigma) はそれぞれ市販品を用いた。

## 2. 実験動物

使用した実験動物は以下の通りである。

マウス: ICR 系, 雄, 体重 23.5~32.0g (5~6 週齢), 日本チャールスリバー

ラット: Fischer 系, 雄・雌, 体重 169~207g (8~9 週齢), 日本チャールスリバー

イヌ: ビーグル犬, 雄, 体重 10.5~12.0 kg (1~1.5 年齢), ヘーゼルトン-LRE

\* 〒353 埼玉県志木市柏町 1-6-34

サル: カニクイザル, 雄, 体重 2.8~5.0 kg

### 3. 投与液の調製, 投与量および投与方法

BIPM は注射用生理食塩液で用時溶解し用いた。投与量は, マウスで 10mg/kg, ラット, イヌ, サルでは 10mg/kg および 100mg/kg の 2 用量とした。マウス, ラットは尾静脈, イヌは橈側皮静脈, サルは小伏在静脈よりそれぞれ単回静脈内投与した。

### 4. 検体の採取

4-1) 血漿: BIPM 投与後各所定時間に, マウスは下大静脈, ラットは頸静脈(カニューレ挿入), イヌは橈側皮静脈, サルは大腿静脈よりそれぞれヘパリン処理した注射筒にて採血した。血液を採血後直ちに冷却速心し, 血漿を得, 安定化剤として等容量の 1M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) 緩衝液 (pH7.0) を加え測定まで -80℃ にて保存した。

4-2) 尿: いずれの実験動物も BIPM 投与後代謝ケージに入れ, 所定時間内の自然排尿を氷冷下, 適量の 1M MOPS 緩衝液存在下で採取した。なお, ケージ洗液は尿に合せ, 測定まで -80℃ にて保存した。

### 5. 血清蛋白結合率

マウス, ラット, ウサギ(日本白色在来種, 北山ラベス) およびイヌ血清は個々の実験動物から, ヒト血清は健康成人男子志願者より得, 使用時まで -80℃ にて保存した。ヒト血清アルブミンは 1/15M リン酸緩衝生理食塩液 (pH7.4) に溶解し, 濃度 4.44% とした。各種血清 450μl に, 1/15M リン酸緩衝生理食塩液 (pH7.4) に溶解した BIPM, imipenem 溶液 50μl を加え, 最終濃度 1, 10, 100μg/ml とした。

37℃ で 5 分間インキュベート後, Ultrafree-C3-LGC (分画分子量 10,000, 日本ミリポア) を用いて 3500 × g, 20 分間遠心限外濾過を行なった。濾液に等容量の 1M MOPS 緩衝液 (pH7.0) を加え, HPLC を用い濾液中の BIPM, imipenem 濃度を測定した。血清のかわりに同容量の 1/15M リン酸緩衝生理食塩液 (pH7.4) に薬剤を添加し対照とした。

薬物の蛋白結合率は次式により求めた。

$$\text{蛋白結合率(\%)} = \frac{Y - X}{Y} \times 100$$

X: 試料の遊離薬物濃度

Y: 対照の遊離薬物濃度

### 6. アルブミン-ビリルビン結合に及ぼす影響

BIPM および対照薬のアルブミン-ビリルビン結合に対する影響を, Brodersen<sup>8)</sup> の方法に従い, 薬剤共存下で遊離するビリルビンを horseradish peroxidase 法により測

定し, アルブミン-ビリルビン結合部位に対する各薬剤の結合定数 (Kd) を求め比較した。BIPM および対照薬はすべて 2/15M リン酸緩衝液 (pH7.4) に溶解して使用した。その他, 試薬の調製, 操作および解析法はすべて先の Brodersen の方法に従って行った。

### 7. 各種動物腎臓由来 DHP-I に対する安定性

DHP-I はマウス (ddY 系), ラット (SD 系), ブタ (埼玉県経済連畜産部東松山食肉センター), サル (カニクイ), ヒトの腎臓より Campbell<sup>9)</sup> および Mitsuhashi<sup>10)</sup> の方法に従い, 部分精製して使用した。DHP-I 活性の 1 unit は 0.05M リン酸緩衝液 (pH7.0) 中, 35℃ で 1 分間に 1μmol の合成基質, glycyldehydrophenylalanine を加水分解する DHP-I 活性とした。

DHP-I に対する BIPM, imipenem の安定性は 0.05M リン酸緩衝液 (pH7.0) 中, 基質濃度 100 μM, DHP-I, 1.2~15.1 units/ml とし, 35℃ 所定時間インキュベートし, bioassay により残存活性を求めて評価した。Bioassay は *Staphylococcus aureus* (約 10<sup>6</sup> cells/ml), ハートインフュージョン寒天培地 (ニッスイ) を用い, ペーパーディスク法により行った。Bioassay には各所定時間に酵素反応液に等容量の methanol を添加除蛋白後, 上清 60μl をスポットしたペーパーディスク (直径 8mm, 東洋濾紙) を風乾し用いた。37℃ で 1 晩培養し, 阻止円の直径を標準希釈液での阻止円の直径と比較し, 薬剤の濃度を求めた。なお, 反応中の BIPM, imipenem の非酵素的分解量を DHP-I 非添加群より求め補正した。

### 8. 薬剤濃度測定法

生体試料中および *in vitro* 系における BIPM, imipenem の濃度は次に示す条件に準じ, HPLC にて測定した。

血漿には適量の acetonitrile および chloroform を加え除蛋白後上清を, 蛋白結合率測定用限外濾過液は直接, 尿はエキクロディスク 13 (0.45 μm, GL Science) により濾過し, 濾液をそれぞれ HPLC 用試料とした。

#### 8-1) BIPM

測定機器: LC Module 1 (Waters)

分析カラム: Inertsil ODS-2 (4.6 × 150 あるいは 250 mm, GL Science)

移動相: ① 0.05M ammonium acetate buffer (pH5.5): methanol: 1M sodium 1-octanesulfonate = 500: 15: 2 (血漿), 495: 35: 5 (尿)  
② 0.05M ammonium acetate buffer (pH5.5): methanol = 100: 3 (蛋白結合試験)

流速: 0.9 ml/min

検出: UV295 nm (血漿, 蛋白結合試験)  
300 nm (尿)

#### 8-2) Imipenem

測定機器：LC-6A (島津製作所)

分析カラム：Inertsil ODS-2 (4.6 × 250 mm, GL Science)

移動相：0.1M phosphate buffer (pH7.0) : methanol = 100 : 1

流速：1.0 ml/min

検出：UV=298 nm

9. 薬物速度論的解析

血漿中BIPM濃度一時間曲線は、ラット、イヌ、サルにおいてはtwo-compartment open model, マウスにおいて

はone-compartment open modelに従って解析した。解析にはYamaoka<sup>11)</sup>のプログラムMULTIを用いて非線形最小二乗法により薬物速度論的パラメーターを算出した。AUCは台形法により求めた。

II. 結 果

1. 各種動物における血漿中濃度

BIPMをマウス、ラット、イヌ、サルに10mg/kgあるいは100mg/kg単回静脈内投与した時の血漿中BIPM濃度推移をFig.1に、one-(マウス)あるいはtwo-compartment open model (ラット、イヌ、サル)により解析した

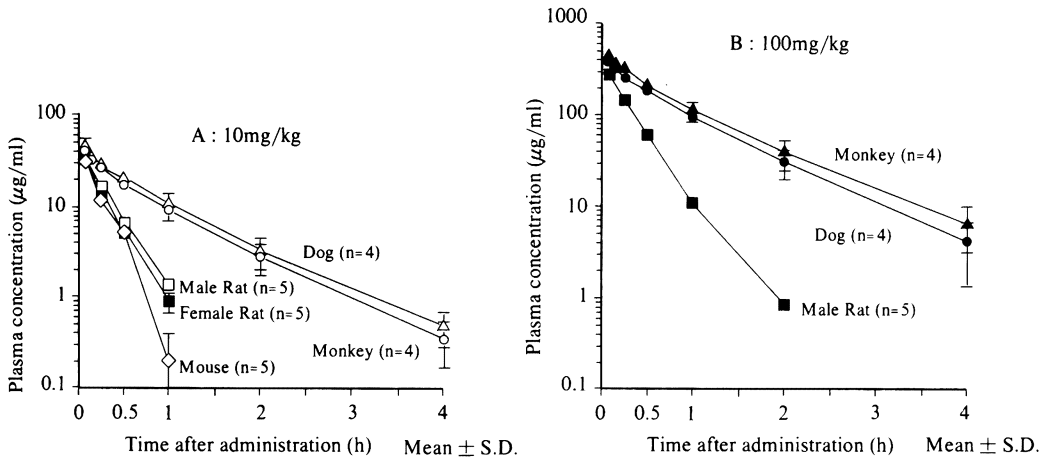


Fig 1. Plasma concentration of biapenem after a single intravenous administration of 10 or 100 mg/kg to various experimental animals

Table 1. Pharmacokinetic parameters of biapenem intravenously administrated to various experimental animals

Species (n)	Sex *	Dose (mg/kg)	C <sub>5min</sub> (µg/ml)	T <sub>1/2</sub> (min)	V <sub>d</sub> (l/kg)	Cl <sub>tot</sub> (l/kg/h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/ml)
Mouse (5) **	M	10	29.7 ± 1.1	8.5	0.23	1.23	8
Rat (5)	M	10	30.6 ± 2.3	12.8 ± 0.2	0.24 ± 0.03	0.98 ± 0.04	10 ± 0
	F	10	30.5 ± 1.4	11.8 ± 1.0	0.23 ± 0.03	1.12 ± 0.13	9 ± 1
	M	100	269.6 ± 27.6	13.9 ± 0.8	0.28 ± 0.03	1.09 ± 0.12	93 ± 10
Dog (4)	M	10	38.0 ± 0.8	36.2 ± 5.3	0.28 ± 0.01	0.37 ± 0.06	28 ± 4
	M	100	377.5 ± 24.7	36.5 ± 5.6	0.28 ± 0.01	0.34 ± 0.05	297 ± 48
Monkey (4)	M	10	44.3 ± 9.2	37.0 ± 7.9	0.23 ± 0.03	0.32 ± 0.07	32 ± 6
	M	100	428.7 ± 58.3	45.2 ± 2.2	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.06	355 ± 71

Values are expressed as mean ± S.D.

\* M:Male, F:Female \*\* :Each parameter is calculated from mean plasma concentration.

薬物速度論的パラメーターを Table 1 に示す。

イヌ、サルはほぼ同等の血漿中 BIPM 濃度および持続性を示し、 $T_{1/2}$  は 10mg/kg 投与時でそれぞれ 36.2 分、37.0 分、100mg/kg 投与時で 36.5 分、45.2 分であった。マウス、ラットの血漿中 BIPM 濃度の減衰はイヌ、サルより速く、 $T_{1/2}$  は 10mg/kg 投与時でそれぞれ 8.5 分、12.8 分、100 mg/kg 投与時のラットの  $T_{1/2}$  は 13.9 分であった。

BIPM をラット、イヌ、サルに 10mg/kg あるいは 100mg/kg 単回静脈内投与時の投与 5 分後濃度 (C5min)、AUC は、いずれの動物種においても投与量にほぼ比例して増加し、 $T_{1/2}$  には投与量間で差が認められず、これらの動物種において投与量 10~100mg/kg の間で BIPM の体内動態に線形性が認められた。

雌雄ラットに 10mg/kg の BIPM を単回静脈内投与時の血漿中 BIPM 濃度およびその推移に性差は認められなかった。

## 2. 血清蛋白結合率

BIPM および imipenem のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト血清蛋白およびヒト血清アルブミン (4% HSA) との遠心限外濾過法による蛋白結合率を Table 2 に示した。

BIPM の各種動物における血清蛋白結合率は、1, 10, 100  $\mu\text{g/ml}$  のいずれの濃度においても imipenem 同様低値を示し、6% 以下であった。また、ヒト血清蛋白との結合率も低く、3.7~10.2%、ヒト血清アルブミンとの結合率も 0.9~4.3% であった。

### 3. アルブミン-ビリルビン結合に及ぼす影響

BIPM および対照薬のアルブミン-ビリルビン結合部位への結合定数 ( $K_D$ ) を Table 3 に示した。

Sulfisoxazole は被験薬剤中最も高い結合性を示し  $K_D$  は  $1.7 \times 10^4 \text{M}^{-1}$  であり、次いで phenylbutazone, cefoperazone, salicylic acid, cefazolin の順に高い  $K_D$  を示した。BIPM, imipenem はいずれも  $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{M}$  の添加濃度で全くビリルビン遊離作用を示さなかった。

Table 2. Protein binding of biapenem and imipenem to human, dog, rabbit, rat and mouse sera *in vitro* (Ultrafiltration method)

Test Substance	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Binding(%)					
		Human	Dog	Rabbit	Rat	Mouse	4% HSA
biapenem	1	10.2	5.7	2.4	4.3	1.9	4.3
	10	3.7	2.4	1.5	3.8	3.8	0.9
	100	7.6	2.3	5.2	0.4	-0.4	3.3
imipenem	1	10.0	9.5	8.2	10.2	11.7	2.5
	10	7.7	5.4	7.2	5.1	8.0	3.9
	100	6.5	4.7	7.0	3.5	8.7	7.6

Table 3. Binding constants of various substances to the high-affinity bilirubin-binding site of human serum albumin in sodium phosphate buffer (at pH 7.4, 37 °C)

Test Substance	$K_D(\text{M}^{-1})$
biapenem	N.D.
imipenem	N.D.
cefazolin	$2.7 \times 10^3$
cefoperazone	$7.6 \times 10^3$
salicylic acid	$5.2 \times 10^3$
phenylbutazone	$1.2 \times 10^4$
sulfisoxazole	$1.7 \times 10^4$

N.D. : Not detected at  $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$

## 4. DHP- I に対する安定性

ヒトおよび各種動物腎臓より部分精製した DHP- I を用い、BIPM の DHP- I に対する安定性を imipenem と比較し Table 4 に示した。

ヒト、サル、ブタ、ラット、マウスの DHP- I と BIPM を 35℃ で 3 時間インキュベートした時の BIPM の残存抗菌活性百分率はそれぞれ約 100, 70, 100, 40, 80% であった。それに対し、imipenem ではサルにおいて 35% の残存活性が認められたものの、他の種ではほとんど認められず、ヒトおよびいずれの動物種の DHP- I に対しても BIPM は imipenem より高い安定性を示した。

## 5. 各種動物における尿中排泄

BIPM をマウス、ラット、イヌおよびサルに 10mg/kg あるいは 100mg/kg 単回静脈内投与した時の尿中排泄率を Table 5 に示した。

BIPM, 10mg/kg 投与時の尿中排泄率はマウス、ラットでそれぞれ投与量の 71.9%, 76.0% であり、イヌ、サ

ルではやや低く 64.7%, 63.2% であった。100mg/kg 投与時には、ラット、イヌ、サルでそれぞれ 75.5%, 72.9%, 56.7% であった。BIPM の尿中排泄は速く、投与後 8 時間までに大部分が排泄され、投与後 8 時間以降マウス、ラットでは尿中に BIPM は検出されず、イヌ、サルにおいても微量であった。

## III. 考 察

BIPM, 10mg/kg をマウス、ラット、イヌおよびサルに単回静脈内投与時の BIPM の血漿中濃度半減期はそれぞれ 8.5 分, 12.8 分, 36.2 分, 37.0 分とイヌ、サルはマウス、ラットより持続性を示した。100mg/kg 投与時でも BIPM の血漿中濃度半減期は 10mg/kg 投与時とほぼ同等の半減期を示した。また、ラット、イヌおよびサルにおける投与 5 分後の血漿中 BIPM 濃度、AUC はいずれの動物においても 10mg/kg と 100mg/kg 投与時ではほぼ用量に比例した増加が認められた。また、BIPM の尿中排泄率は、ラット、イヌ、サルで 10mg/kg 投与時それぞれ

Table 4. Stability of biapenem against human and animal DHP- Is<sup>a)</sup>

Species	Residual % of carbapenem <sup>b)</sup>											
	biapenem						imipenem					
	0	30min	60min	90min	120min	180min	0	30min	60min	90min	120min	180min
Human	100	100	100	100	100	100	100	60	37	22	12	2
Swine	100	100	100	100	100	99	100	64	25	15	4	3
Monkey	100	98	93	86	78	66	100	68	58	51	45	35
Rat	100	70	61	53	48	35	100	6	2	0.5	0	0
Mouse	100	100	100	99	89	78	100	29	10	4	2	0

a) Renal DHP- Is purified from human and animals were used.

b) The test compound (at a final concentration of 100 μM) was incubated with each DHP- I in 0.05M phosphate buffer (pH 7.0) at 35 °C for 0.5, 1, 1.5, 2 and 3 hours. Residual percent is expressed as the percentage of initial concentration of each compound.

Table 5. Cumulative urinary excretion of biapenem intravenously administrated to various experimental animals

Collection period (h)	Cumulative urinary excretion (% of dose) *							
	Mouse (5)		Rat (5)		Dog (3)		Monkey (4)	
	10mg/kg	100mg/kg	10mg/kg	100mg/kg	10mg/kg	100mg/kg	10mg/kg	100mg/kg
0~2	63.7 ± 7.0	74.8 ± 5.4	69.5 ± 11.2	52.4 ± 2.3	62.1 ± 11.2	42.3 ± 9.1	46.5 ± 7.1	
0~8	71.9 ± 7.4	76.0 ± 3.4	75.5 ± 3.7	64.1 ± 3.2	72.8 ± 4.3	54.3 ± 6.3	55.0 ± 4.7	
0~24	71.9 ± 7.4	76.0 ± 3.4	75.5 ± 3.7	64.3 ± 3.3	72.9 ± 4.2	59.0 ± 8.4	56.1 ± 5.1	
0~48	—	—	—	64.7 ± 3.4	72.9 ± 4.2	63.2 ± 11.3	56.7 ± 5.4	

\* : Values are expressed as mean ± S.D.

— : Samples were not collected.

れ 76.0%, 64.7%, 63.2%, 100mg/kg 投与時 75.5%, 72.9%, 56.7% といずれの動物においても用量間に著しい差は認められなかった。

これらの血漿中濃度, 尿中排泄の結果から 10~100 mg/kg の用量範囲では BIPM の体内動態はほぼ線形性を示し, 分布, 代謝, 排泄に用量間で著しい差はないものと推察される。また, BIPM はストップフロー法により糸球体濾過により尿細管に排泄され, 近位および遠位尿細管からは分泌されることが明らかにされている<sup>12)</sup> ことから, 動物種間で認められた BIPM の血漿中濃度推移の差は主に糸球体濾過速度の差によるものと推察される。

カルバペネム系抗生物質, imipenem<sup>13)</sup>, panipenem<sup>14)</sup>, meropenem<sup>15)</sup> は主に腎の DHP-I により  $\beta$ -lactam 環が加水分解され, 抗菌力を失なうことが知られており, BIPM もラット<sup>16)</sup>, イヌ<sup>17)</sup>, ヒト<sup>18)</sup> 血漿あるいは尿中より加水分解体が検出されている。しかし, BIPM はヒト, サル, ブタ, ラット, マウスの腎臓由来のいずれの DHP-I に対しても imipenem より安定であり, またブタ, ヒトの腎臓由来の DHP-I に対しては meropenem より安定であることが報告<sup>4)</sup> されており, BIPM は meropenem 同様 imipenem, panipenem のような DHP-I 阻害剤あるいは腎への取込み阻害剤と併用せずに単独で臨床応用が可能と推察される。

BIPM の蛋白結合率はマウス, ラット, ウサギ, イヌ, ヒト血清およびヒト血清アルブミンいずれにおいても約 10% 以下と imipenem 同様に低かった。また, ヒト血清アルブミン-ビリルビン結合に対して BIPM は競合結合性を示さず, ビリルビン遊離作用を示さなかった。したがって, BIPM によりビリルビン血症が惹起される恐れはほとんどないものと推察される。さらに他剤と BIPM が併用された場合でも, BIPM が他剤の血清蛋白結合に影響を及ぼし, 他剤の血清中遊離薬物濃度を著しく増加させ, 思わぬ副作用を惹起する恐れは少ないものと考えられる。逆に, 蛋白結合率の高い薬剤と BIPM が併用された場合においても, 遊離 BIPM の著しい増加の可能性はほとんどないと考えられる。

#### 文 献

- Nagao Y, Nagase Y, Kumagai T, Matsunaga H, Abe T, Shimada O, Hayashi T and Inoue Y:  $\beta$ -Lactams 3. Asymmetric total synthesis of new non-natural 1 $\beta$ -methylcarbapenems exhibiting strong antimicrobial activities and stability against human renal dehydropeptidase - I. *J Org Chem* 57: 4243 ~ 4249, 1992
- 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 Agents Chemother* 34: 994 ~ 1000, 1990
- Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I, and Kuwao S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 481 ~ 483, 1992
- Hikida M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother* 30: 129 ~ 134, 1992
- Hikida M, Masukawa Y, Kitazumi K, Kawashima K, Naruke T, Nishiki K, Furukawa Y, Kamei C and Tasaka T: Benign neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 $\beta$ -methyl carbapenem antibiotic. 30th, ICAAC, Atlanta. Abstract no. 901, 1990
- 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
- Yamashita N, Hirai T, Nakazawa T, Watanabe T, Kuroda T, Kawashima K, Hikida M, Furukawa Y and Honda T: Pharmacokinetics of LJC 10,627, a novel 1 $\beta$ -methyl carbapenem antibiotic in laboratory animals. 29th ICAAC, Houston, Abstract no. 223, 1989
- Brodersen R: Competitive binding of bilirubin and drugs to human serum albumin studied by enzymatic oxidation. *J Clin Invest*, 54: 1353 ~ 1664, 1974
- Campbell B.J.: Renal dipeptidase. *Methods in Enzymology*, 19: 722 ~ 729, 1970
- Mitsuhashi S, Fuse A, Mikami H, Saino Y and Inoue M: Purification and characterization of human renal dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 587 ~ 588, 1988
- Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T and Uno T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharmacobio - Dyn* 4: 879 ~ 885, 1981
- 増田達樹, 山下憲昭, 山崎佳之, 河島浩輔, 原田 寧, 成毛 駿: Biapenem のイヌにおける腎排泄機序. *Chemotherapy (S-4)*: 210 ~ 215, 1994

- 13) Kropp H, Sundelof L 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, 1983
- 14) 高萩英邦, 広田孝司, 松下洋子, 村松重基, 田中実, 松尾英一: デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)の組織分布の種差と panipenemの代謝に及ぼす影響. Chemotherapy 39(S-3): 236~241, 1991
- 15) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemの各種実験動物における体内動態. Chemotherapy 40 (S-1): 123~131, 1992
- 16) 山下憲昭, 河島浩輔, 野村和外, 武内博幸, 渡辺隆治, 成毛 驍: [ $^{14}\text{C}$ ] Biapenemのラットにおける体内動態. Chemotherapy (S-4): 251~267, 1994
- 17) 山下憲昭, 河島浩輔, 野村和外, 黒田豊志, 武内博幸, 中沢 俊, 成毛 驍: Biapenemのイヌおよびサルにおける体内動態. Chemotherapy (S-4): 251, 1994
- 18) 中島光好, 植松俊彦, 上野一恵, 渡辺邦友, 長嶋 悟, 稲葉 宏, 中野真子, 小菅和仁, 山川征雄, 北村正孝: 新規静注用抗生剤 L-627 (Biapenem)の臨床第I相試験-L-627及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

## Pharmacokinetics of biapenem in laboratory animals

Noriaki Yamashita, Kosuke Kawashima, Kazuto Nomura, Hiroyuki Takeuchi,  
Muneo Hikida and Takeshi Naruke

Biological Research Laboratories, Lederle (Japan), Ltd.  
1-6-34, Kashiwa-cho, Shiki-shi, Saitama 353, Japan

The disposition of biapenem(BIPM), a new parenteral carbapenem antibiotic, was studied in mice, rats, dogs and monkeys. The plasma half-lives in dogs and monkeys were longer than those in mice and rats; the plasma half-lives of BIPM intravenously administered at a dose of 10mg/kg were 8.5 min in mice, 12.8 min in rats, 36.2 min in dogs and 37.0 min in monkeys. At a dose of 100mg/kg, the plasma half-lives of the animals were almost the same values as those at a 10mg/kg. The AUCs were dose-proportional to doses of 10 and 100mg/kg. These results suggest that the pharmacokinetics of BIPM undergoes on the linearity. Sex-difference was not observed in rat plasma levels of BIPM. The serum protein binding ratios *in vitro* were found to be as low as 3.7~10.2% in humans and lower than 6% in mice, rats, rabbits and dogs by the centrifugal ultra-filtration method at BIPM concentrations of 1, 10 and 100  $\mu\text{g/ml}$ . In the presence of  $10^{-5} \sim 10^{-4}\text{M}$  of BIPM *in vitro*, bilirubin was not splitted out of its binding site on human serum albumin, being measured by the method of enzymatic oxidation of free bilirubin. It seems unlikely to augment free bilirubin in the presence of BIPM *in vivo*. BIPM was more stable than imipenem against partially purified renal dehydropeptidase-I obtained from mice, rats, swines, monkeys and humans. The urinary excretions of BIPM intravenously administered at a dose of 10mg/kg were 71.9% of dose in mice, 76.0% in rats, 64.7% in dogs and 63.2% in monkeys within 24 or 48 hours after dosing. The most portion of excreted amount was detected within the first 8 hours. At a 100mg/kg of dose, the percentage of urinary excretion attained to levels almost equal to those at a 10mg/kg.