

$[^{14}\text{C}]$ Biapenem のラットにおける体内動態

山下憲昭・河島浩輔・野村和外・武内博幸・渡辺隆治・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 biapenem(BIPM)の ^{14}C 標識体を用い、ラットにおける体内動態について検討した。

ラットの血漿中 $[^{14}\text{C}]$ BIPM 濃度は投与量に比例して増加し、線形性が認められた。血漿中放射能の大部分は未変化体であったが、微量の開環体および開環体と L-シスチンの酸アミド結合体が認められた。

雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ BIPM を投与後放射能は速やかに各組織に分布し、投与5分後の放射能濃度は腎臓、膀胱、皮膚、肺、前立腺で高かった。脳内濃度は低く血漿中濃度の1.3%以下であった。いずれの組織においても消失は速やかであった。全身オートラジオグラフィ(ARG)での検討も同様の結果となった。雌ラットの組織分布に著しい性差は認められなかった。妊娠ラットの ARG では胎盤への放射能移行が認められたが、羊水、胎児への移行はほとんど認められなかった。

乳汁中放射能濃度は投与1時間後に最も高く血液中濃度の1.7倍であったが、以後漸減して投与24時間後検出限界未満となった。

投与放射能は投与24時間後までに尿中に96%排泄され、糞中は2%にすぎなかった。尿中放射能の89%は未変化体であり、8%が開環体、3%が開環体とL-シスチンの酸アミド結合体であった。

$[^{14}\text{C}]$ BIPM を10日間反復投与時の血液中濃度、組織内分布および尿・糞中排泄率は反復投与によりほとんど変化しなかった。

腎障害ラットでは血液中からの $[^{14}\text{C}]$ BIPM の消失が正常ラットに比べ遅延し、尿中排泄の減少が認められた。

Key words: Biapenem, ^{14}C , carbapenem, ラット, 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¹⁾、開発された新規静注用カルバペネム系抗菌剤である。

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^{2,3)}したが、本報では $[^{14}\text{C}]$ BIPM のラットにおける体内動態について報告する。

1. 実験材料および方法

1. 使用薬剤、試薬

BIPM, LJC 10,905, LJC 10,906 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、 $[^{14}\text{C}]$ BIPM は根本特殊化学株式会社において合成された標品を用いた。 $[^{14}\text{C}]$ BIPM の化学構造式および ^{14}C 標識部位を Fig. 1 に示す。

カーボソープ[®]およびパーマフロー[®]V はバッカード

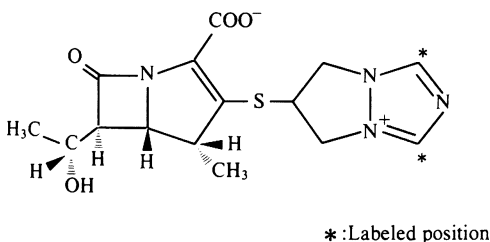


Fig. 1. Chemical structure of $[^{14}\text{C}]$ biapenem

社より、ACS IIはアマシャムジャパン社よりそれぞれ入手した。また、他の試薬は分析用試薬を用いた。

2. 実験動物

使用した実験動物は以下の通りである。

ラット: Fischer系, 雄, 体重113~202g(6~8週齢), 雌, 体重111~174g(7~8週齢)

妊娠ラット: Fischer系, 妊娠18~19日目, 体重197~247g

授乳期ラット: Fischer系, 分娩後9~10日目, 体重195~219g

腎障害ラット: Fischer系雄ラットに1日1回7日間ゲンタシン[®]注60(シェーリング・プラウ)をゲンタマイシンとして150および200mg/kg皮下投与し、腎障害を惹

起させた。

3. 投与液の調製, 投与量および投与方法

標識化合物は適宜非標識化合物で希釈し、用時注射用生理食塩液に溶解して用いた。投与量は主に10mg/kg(全身オートラジオグラフィでは20mg/kg)とし、尾静脈より投与した。

4. 検体の採取

1) 血液, 血漿

[¹⁴C]BIPMを雄ラットに5, 10, 20および50mg/kg単回静脈内投与し、各投与量につき2群の動物のうち1群は投与5, 30分, 2, 6, 24時間後、他の1群は投与15分, 1, 4, 24時間後に血液を採取した。血液はラットを背位固定後頸静脈より約0.5ml採取し、ヘパリン処理した後遠心分離により血漿を調製して200μlを測定に用いた。

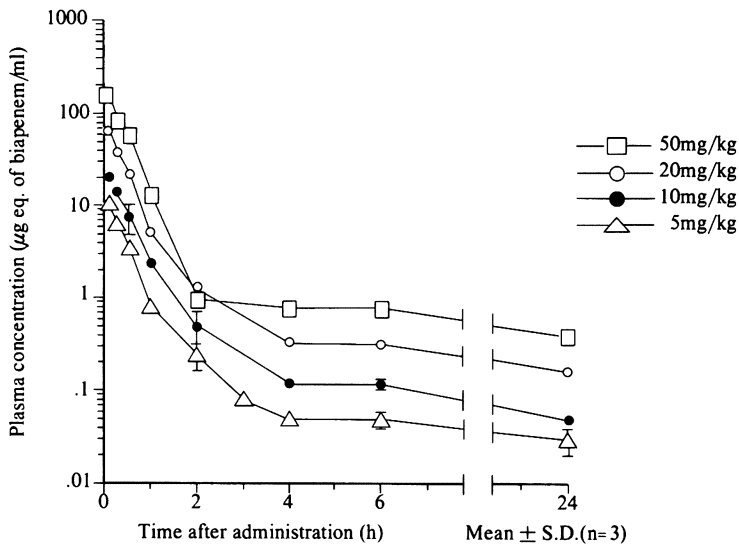


Fig. 2. Plasma concentration of radioactivity after single intravenous administration of 5, 10, 20 or 50 mg/kg of [¹⁴C] biapenem to male rats

Table 1. Pharmacokinetic parameters of [¹⁴C] biapenem intravenously administered to male rats

| Dose (mg/kg) | C ₀ (μg/ml) | T _{1/2α} (h) | T _{1/2β} (h) | AUC (μg·h/ml) |
|--------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| 5 | 11.5 | 0.3 | 13.0 | 6.6 |
| 10 | 25.3 | 0.3 | 10.3 | 14.5 |
| 20 | 68.4 | 0.3 | 17.7 | 41.8 |
| 50 | 190.4 | 0.3 | 31.1 | 108.7 |

PK parameters were calculated using mean values (n=5)

腎障害ラットでは血液の採取を投与5, 15, 30分, 1, 2, 4, 6時間後に行った。血液はラットを背位固定後頸静脈より100 μ l採取し、濾紙に吸収させて風乾後燃焼法で放射能測定用試料を調製した。

2) 尿および糞

$[^{14}\text{C}]$ BIPMを雄ラットに10 mg/kg単回静脈内投与後、代謝ケージ(株式会社夏目製作所, KN-646B)に収め、自然排泄された尿および糞を採取した。測定時間は尿では投与後4, 8, 24時間, 以降24時間毎に72時間まで、糞では投与後8, 24時間, 以降24時間毎に72時間までとした。尿は水を加えて希釈し、また、糞は水を加えて均質化してからその一部をとり測定に用いた。

腎障害ラットでは膀胱にカニューレを施し、投与後1, 2, 4, 6時間の尿を採取して100 μ lを測定に用いた。

反復投与試験では雄ラットを1匹ずつ代謝ケージにて飼育し、尿・糞の採取を投与開始から最終回投与後7日目まで24時間毎に行った。

3) 胆汁

胆管にカニューレを施したラットに $[^{14}\text{C}]$ BIPMを10 mg/kg単回静脈内投与後0~1, 1~2, 2~4, 4~6時間の胆汁を氷冷下採取し、50 μ lを測定に用いた。

4) 組織

$[^{14}\text{C}]$ BIPMをラットに10 mg/kg単回あるいは1日1回10日間反復静脈内投与し、所定の時間毎に各組織の採取を行った。血液はエーテル麻酔下、下大静脈よりヘパリンナトリウム入りベノジェクト試験管(テルモ株式会社, VT-100H)に採取し、一部を遠心分離して血漿を得た。血液は0.1 mlあるいは0.5 mlをコンバストパッド(パッカード)に吸収させ、風乾後燃焼法で放射能測定用試料を調製した。血漿は0.5 mlを測定に用いた。ラットより肝臓、脾臓、脾臓、副腎、腎臓、肺、胸腺、心臓、甲状腺、顎下腺、顎下リンパ節、膀胱、皮膚、筋肉、脂肪、眼球、脳下垂体、脳、脊髄、骨髄、胃、十二指腸、小腸、大腸を摘出し、更に雄では前立腺、精囊、精巣、雌では子宮、卵巣を摘出した。また、妊娠18~19日のラットでは主要臓器の他に胎盤、羊水、胎児、胎児脳、胎児肝臓を摘出した。摘出した組織は生理食塩液で洗浄後濾紙で水分をふき取り、一部ないし全部を精秤し、風乾後燃焼法により放射能測定用試料を調製した。

5) 乳汁

$[^{14}\text{C}]$ BIPMを分娩後9~10日のラットに10 mg/kg単

Table 2. Distribution of radioactivity into blood cells after single intravenous administration of 10 mg/kg of $[^{14}\text{C}]$ biapenem to male rats

| Time | C _B ¹⁾ (μ g eq. of biapenem/ml) | C _P ²⁾ (μ g eq. of biapenem/ml) | Ht ³⁾ (%) | RBC ⁴⁾ (%) |
|-------|---|---|-------------------------|--------------------------|
| 5 min | 19.86 \pm 3.83 | 33.64 \pm 6.65 | 44.8 \pm 1.3 | 6.6 \pm 1.7 |
| 1 h | 0.86 \pm 0.14 | 1.40 \pm 0.24 | 43.7 \pm 2.0 | 7.8 \pm 4.0 |
| 4 h | 0.11 \pm 0.02 | 0.14 \pm 0.00 | 42.6 \pm 1.3 | 29.7 \pm 8.0 |
| 24 h | 0.10 \pm 0.02 | 0.06 \pm 0.00 | 42.0 \pm 1.8 | 62.5 \pm 6.2 |

Data are expressed as the mean values \pm S.D. for five animals.

1): Blood concentration of radioactivity

2): Plasma concentration of radioactivity

3): Hematocrit value

4): Distribution ratio of radioactivity into blood cell: $\text{RBC} = \{1 - (\text{C}_P/\text{C}_B) \times (100 - \text{Ht})/100\} \times 100$

Table 3. Binding of radioactive substances to plasma protein after single intravenous administration of 10 mg/kg of $[^{14}\text{C}]$ biapenem to male rats

| Time | Plasma concentration of radioactivity (μ g eq. of biapenem/ml) | Binding ratio (%) |
|-------|--|----------------------|
| 5 min | 33.64 \pm 6.65 | 3.6 \pm 2.9 |
| 1 h | 1.40 \pm 0.24 | 14.2 \pm 2.9 |
| 4 h | 0.14 \pm 0.00 | — |
| 24 h | 0.06 \pm 0.00 | — |

Data are expressed as the mean values \pm S.D. for five animals.

—: Not applicable

回静脈内投与し、投与5分、1、4、8、24時間後に乳汁と血液の採取を行った。

母獣は薬液投与1時間前にあらかじめ乳児と離し、乳汁採取1時間前に日局オキシトシン(帝國臓器製薬株式会社)を0.5 unit/kg腹腔内に投与した。指先で乳腺を圧迫して乳汁採取を行い、50 μ lの乳汁を採取する一方、尾静脈より100 μ lの血液を得た。乳汁および血液はコンバストパッドに吸収させ、風乾後燃焼法で放射能測定用試料を調製した。

5. 代謝物

測定に用いた血漿は採取時安定化剤として等容量の1M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) 緩衝液(pH 7.0)を加え、また、尿は氷冷下、適量の1M MOPS緩衝液存在下で採取し、測定まで-80 $^{\circ}$ Cにて保存した。測定試料の調製はBIPM測定法³⁾に準じた。

測定試料中代謝物(LJC 10,905およびLJC 10,906)の定量はHPLC分画法を用い、BIPMおよび代謝物画分の放射能を測定することにより行った。HPLCの条件を以下に示す。

カラム: CAPCELL PAK NH₂ (4.6 x 250 mm, Shiseido)
移動相: 0.05 M ammonium bicarbonate buffer (pH 6.8):
acetonitrile = 400 : 600

流速: 1.0 ml/min

検出: UV 217 nm

6. 蛋白結合および血球への分配

[¹⁴C]BIPMを雄ラットに10 mg/kg単回静脈内投与し、所定時間後の血液、血漿中放射能濃度およびヘマトクリット値を測定して放射能の血球への分配率を算出した。また、血漿中放射能の蛋白結合率を遠心限外濾過法により測定した。

7. 全身オートラジオグラフィ

雄および妊娠ラットに [¹⁴C]BIPMを20 mg/kg単回静脈内投与し、投与5分、1、24時間後にエーテル麻酔死させてから5%カルボキシメチルセルロースに包埋し、ドライアイス・アセトン中で凍結した。クライオミクロトーム(LKB2250, PMV型)を用いて全身凍結切片を作製し、凍結乾燥後X線フィルムと密着させてオートラジオグラムを得た。

8. 放射能の測定

燃焼法による測定試料調製はサンプルオキシダイザー(パッカード, model 306)を用いた。また、放射能の測定は液体シンチレーションカウンター(アロカ, LSC-1000)を用い、外部標準線源チャンネル比法によりクエンチングを補正した。

Table 4. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after single intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C] biapenem to male rats

| Collection period (h) | Excretion of radioactivity (% of dose) | | |
|-----------------------|--|---------------|-----------------|
| | Urine | Feces | Total |
| 0 ~ 2 | 87.5 \pm 3.9 | — | — |
| 0 ~ 8 | 94.3 \pm 4.6 | 0.2 \pm 0.2 | 94.5 \pm 4.5 |
| 0 ~ 24 | 96.4 \pm 4.3 | 2.2 \pm 0.5 | 98.6 \pm 3.9 |
| 0 ~ 48 | 96.9 \pm 4.2 | 2.6 \pm 0.7 | 99.5 \pm 3.7 |
| 0 ~ 72 | 97.2 \pm 4.2 | 2.8 \pm 0.7 | 100.0 \pm 3.6 |

Data are expressed as the mean values \pm S.D. for five animals.
— : No sample

Table 5. Biliary excretion of radioactivity after single intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C] biapenem to male rats

| Collection period (h) | Excretion (% of Dose) | Concentration of radioactivity (μ g eq. of biapenem/ml) |
|-----------------------|-----------------------|--|
| 0 ~ 1 | 0.35 \pm | 12.84 \pm 4.89 |
| 1 ~ 2 | 0.20 \pm | 6.35 \pm 2.98 |
| 2 ~ 4 | 0.16 \pm | 2.54 \pm 0.87 |
| 4 ~ 6 | 0.07 \pm | 1.15 \pm 0.65 |
| Total | 0.77 \pm 0.43 | |

Data are expressed as the mean values \pm S.D. for five animals.

Table 6. Plasma concentration of biapenem and its major metabolites (LJC 10,905, LJC 10,906) after single intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C] biapenem to male rats

| Compound | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | | | | |
|----------------------|------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 5min | 30min | 1h | 4h | 24h |
| Total* Radioactivity | 36.84 \pm 2.63 | 11.75 \pm 0.74 | 4.13 \pm 0.42 | 0.18 \pm 0.03 | 0.08 \pm 0.00 |
| biapenem | 35.18 \pm 2.71 | 10.26 \pm 0.77 | 3.26 \pm 0.29 | N.D. | N.D. |
| LJC 10,905 | 0.97 \pm 0.11 | 1.08 \pm 0.11 | 0.63 \pm 0.07 | N.D. | N.D. |
| LJC 10,906 | 1.25 \pm 0.27 | 0.78 \pm 0.20 | 0.46 \pm 0.11 | N.D. | N.D. |

Data are expressed as the mean values \pm S.D. for five animals.

N.D. : Not detected.

*: μg eq. of biapenem/ml

Table 7. Cumulative excretion of biapenem and its major metabolites (LJC 10,905, LJC 10,906) in urine after single intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C] biapenem to male rats

| Compound | Cumulative excretion (% of dose) | | | |
|------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 0~2h | 0~4h | 0~8h | 0~24h |
| Total | 81.6 \pm 6.1 | 83.6 \pm 5.0 | 84.8 \pm 4.1 | 87.1 \pm 2.6 |
| biapenem | 74.6 \pm 6.1 | 76.0 \pm 5.2 | 76.7 \pm 4.4 | 77.3 \pm 3.4 |
| LJC 10,905 | 5.3 \pm 0.2 | 5.7 \pm 0.3 | 6.0 \pm 0.4 | 6.9 \pm 2.0 |
| LJC 10,906 | 1.6 \pm 0.1 | 1.9 \pm 0.2 | 2.2 \pm 0.3 | 2.3 \pm 0.4 |

Data are expressed as the mean values \pm S.D. for five animals.

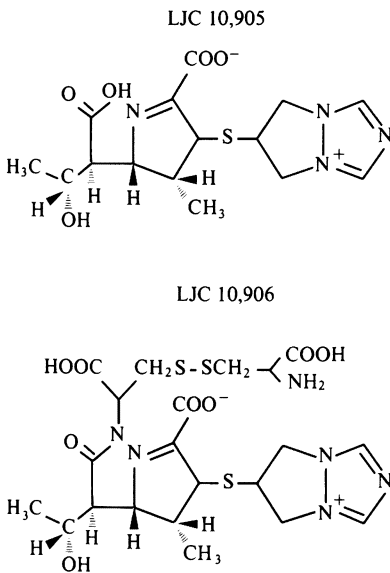


Fig. 3 Chemical structures of LJC 10,905 and LJC 10,906

9. 酵素誘導

雌ラットを用い、BIPMの10および100 mg/kg 14日間連続静脈内投与群、生理食塩液14日間連続静脈内投与群、phenobarbital 100 mg/kg 3日間連続腹腔内投与群のそれぞれについて肝ミクロソームを調製し、薬物代謝酵素系の測定を行なった。ミクロソームは最終投与24時間後に肝を摘出し、常法⁴⁾により調製した。肝ミクロソーム蛋白量は、牛血清アルブミンを標準物質とし、Lowryらの方法⁵⁾により測定した。cytochrome P-450含量およびcytochrome bs含量はOmura & Satoの方法⁶⁾により、NADPH-cytochrome c reductase活性はPhillips & Langdonの方法⁷⁾に準拠し測定した。アニリンp-水酸化活性はImaiらの方法⁸⁾により、アミノピリンN-脱メチル化活性は生成するホルムアルデヒドをNashらの方法⁹⁾により、エトキシマリンO-脱エチル化活性はAitioらの方法¹⁰⁾により測定した。

10. 薬物速度論的解析

解析にはYamaokaら¹¹⁾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。

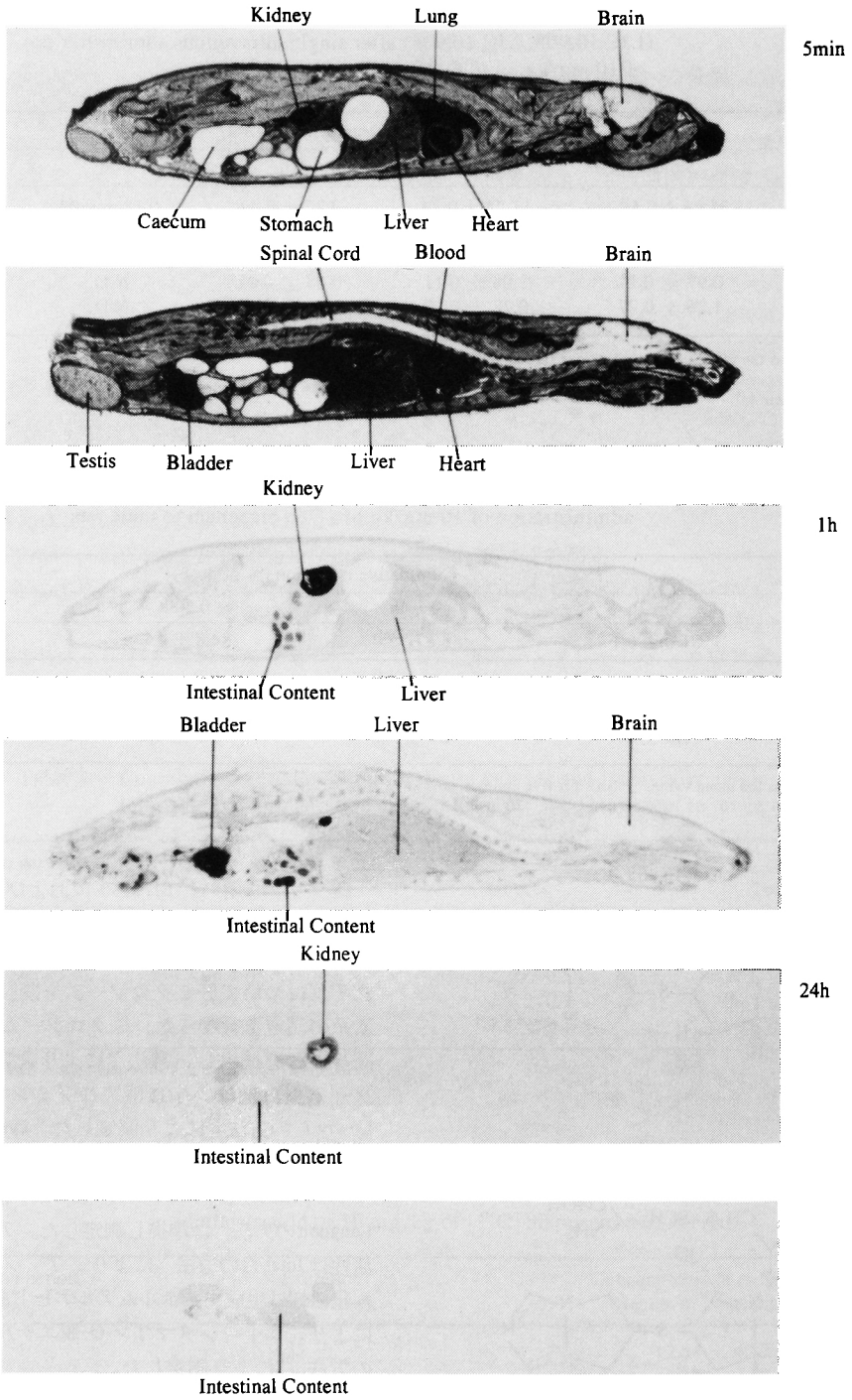


Fig.4 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in male rat after single intravenous administration of 20 mg/kg of [¹⁴C]biapenem

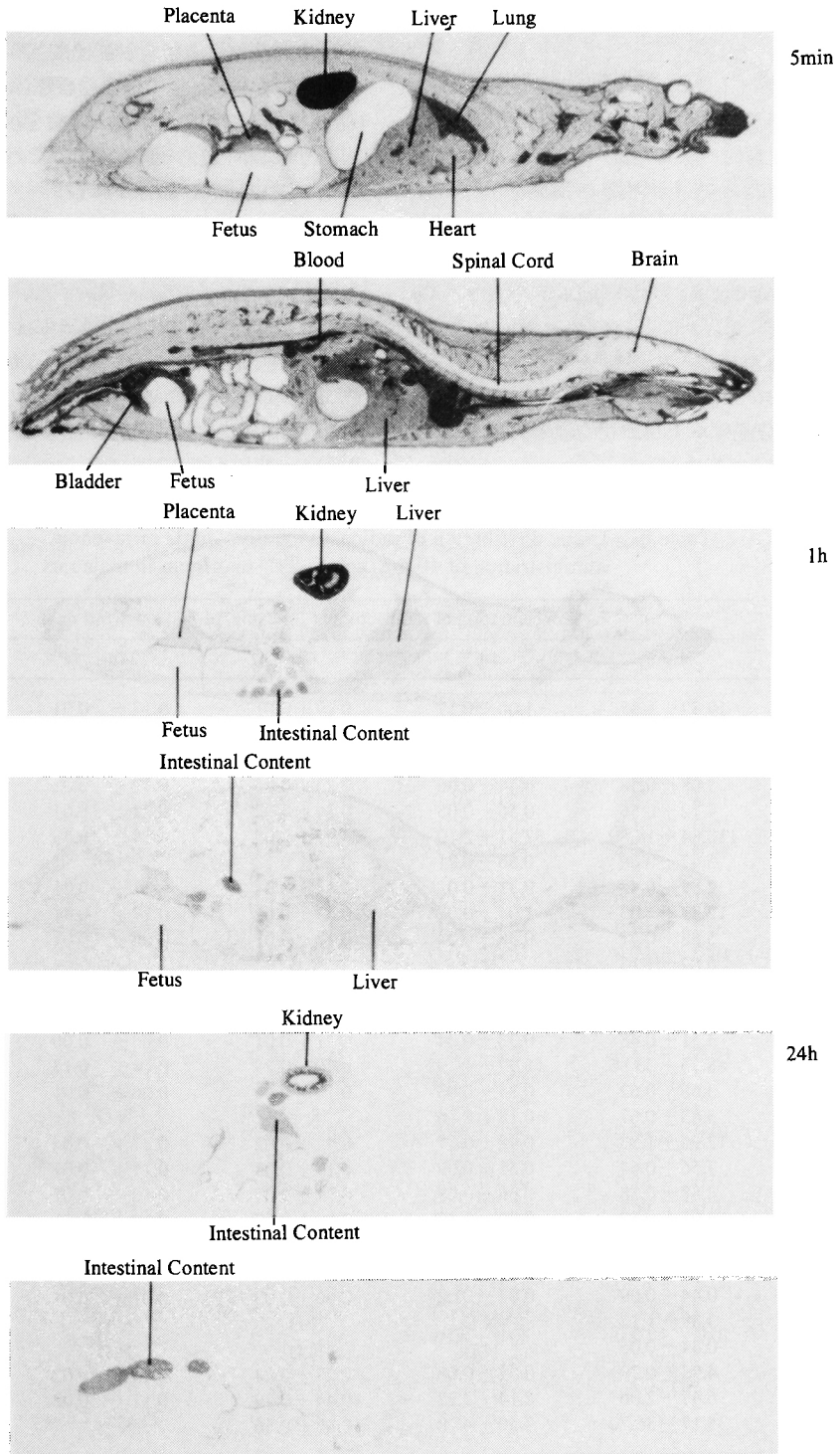


Fig.5 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in pregnant rat (on day 18 of pregnancy) after single intravenous administration of 20 mg/kg of [¹⁴C] biapenem

II. 結 果

1. 血漿中濃度

[¹⁴C]BIPMを雄ラットに5, 10, 20および50 mg/kg単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度をBIPMに換算してFig. 2に、薬物速度論的パラメーターをTable 1に示す。

いずれの投与量においても二相性の消失を示し、各投与量における血漿中放射能濃度半減期は $T_{1/2\alpha}$ が0.3時間、 $T_{1/2\beta}$ は10.3~31.1時間であった。Coは11.5~190.4 μg/ml, また、AUCは6.6~108.7 μg·h/mlとなり、CoおよびAUCとも投与量に対し比例関係にあった。

2. 蛋白結合および血球への分配

ラットに [¹⁴C]BIPMを10 mg/kg単回静脈内投与後の血球への放射能の分配率をTable 2に、血漿中放射能の蛋白結合率をTable 3に示す。

血球への放射能の分配率は経時的に上昇したが、投与24時間後の血液中放射能濃度は0.1 μg/mlと低値であった。血漿中放射能の蛋白結合率は投与5分後で3.6%, 1時間後で14.2%と高くなる傾向を示したが、投与4時間以後は血漿中放射能濃度が低いため測定できなかった。

3. 尿・糞中排泄, 胆汁中排泄

ラットに [¹⁴C]BIPMを10 mg/kg単回静脈内投与後の尿・糞中排泄率をTable 4に、胆汁中排泄率をTable 5に示す。

投与72時間後までの尿中排泄率は97.2%, 糞中排泄率は2.8%, 総排泄率は100.0%であった。投与2時間後までの尿中排泄率は87.5%であり、投与放射能の大部分は速やかに尿中に排泄された。投与6時間後までの胆汁中排泄率は投与量の0.77%であった。

Table 8. Tissue distribution of radioactivity after single intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C]biapenem to male rats

| Tissue | Concentration of radioactivity (μg equiv. of biapenem/ml or g) | | | | |
|--------------------|--|---------------|--------------|-------------|-------------|
| | 5min | 1h | 4h | 24h | 168h |
| Blood | 19.57 ± 1.87 | 1.00 ± 0.17 | 0.17 ± 0.01 | 0.12 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 |
| Plasma | 34.76 ± 3.41 | 1.61 ± 0.26 | 0.20 ± 0.01 | 0.09 ± 0.01 | N.D. |
| Liver | 4.32 ± 0.30 | 1.25 ± 0.13 | 0.62 ± 0.03 | 0.30 ± 0.03 | 0.05 ± 0.00 |
| Pancreas | 3.08 ± 0.58 | 0.44 ± 0.06 | 0.23 ± 0.02 | 0.12 ± 0.02 | N.D. |
| Spleen | 4.12 ± 0.56 | 0.56 ± 0.05 | 0.34 ± 0.02 | 0.22 ± 0.01 | 0.04 ± 0.00 |
| Kidney | 118.84 ± 14.80 | 37.51 ± 2.10 | 24.97 ± 2.04 | 4.51 ± 0.43 | 0.50 ± 0.07 |
| Adrenal | 5.47 ± 0.66 | 0.66 ± 0.21 | 0.20 ± 0.18 | N.D. | N.D. |
| Thymus | 2.89 ± 0.42 | 0.31 ± 0.02 | 0.17 ± 0.01 | 0.11 ± 0.01 | N.D. |
| Lung | 12.34 ± 1.03 | 1.04 ± 0.07 | 0.33 ± 0.02 | 0.17 ± 0.01 | 0.03 ± 0.01 |
| Heart | 5.88 ± 0.47 | 0.38 ± 0.04 | 0.12 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 |
| Thyroid | 6.87 ± 1.13 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| Submaxillary gland | 5.63 ± 0.68 | 0.46 ± 0.04 | 0.17 ± 0.01 | 0.09 ± 0.01 | N.D. |
| Subm. lymph node | 6.81 ± 1.10 | 0.66 ± 0.08 | 0.31 ± 0.02 | N.D. | N.D. |
| Testis | 3.51 ± 0.48 | 0.33 ± 0.04 | 0.11 ± 0.01 | 0.05 ± 0.00 | N.D. |
| Bladder | 68.15 ± 33.86 | 15.97 ± 14.92 | 0.70 ± 0.23 | 0.14 ± 0.13 | N.D. |
| Muscle | 3.68 ± 0.62 | 0.24 ± 0.03 | 0.10 ± 0.00 | 0.06 ± 0.01 | 0.03 ± 0.02 |
| Fat | 3.83 ± 0.67 | 0.18 ± 0.16 | N.D. | N.D. | N.D. |
| Skin | 12.96 ± 1.33 | 0.98 ± 0.17 | 0.42 ± 0.02 | 0.27 ± 0.04 | 0.10 ± 0.01 |
| Stomach | 7.56 ± 0.64 | 0.55 ± 0.09 | 0.19 ± 0.03 | 0.11 ± 0.01 | 0.04 ± 0.00 |
| Duodenum | 4.68 ± 0.58 | 0.66 ± 0.08 | 0.31 ± 0.05 | 0.10 ± 0.01 | N.D. |
| Small intestine | 4.01 ± 0.82 | 0.80 ± 0.30 | 0.34 ± 0.07 | 0.11 ± 0.02 | N.D. |
| Large intestine | 6.89 ± 0.84 | 0.53 ± 0.06 | 0.24 ± 0.02 | 0.15 ± 0.02 | N.D. |
| Eye ball | 6.14 ± 2.13 | 0.68 ± 0.08 | 0.20 ± 0.01 | 0.05 ± 0.03 | N.D. |
| Brain | 0.44 ± 0.09 | 0.08 ± 0.02 | 0.06 ± 0.03 | 0.01 ± 0.01 | N.D. |
| Hypophysis | 3.39 ± 1.12 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| Spinal cord | 0.44 ± 0.05 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| Bone marrow | 4.93 ± 0.79 | 0.51 ± 0.08 | 0.27 ± 0.04 | 0.10 ± 0.02 | N.D. |
| Seminal vesicle | 6.47 ± 2.06 | 2.14 ± 2.22 | 0.44 ± 0.29 | 0.11 ± 0.02 | N.D. |
| Prostate | 35.17 ± 36.70 | 7.50 ± 4.78 | 0.47 ± 0.56 | N.D. | N.D. |

Data are expressed as the mean values ± S.D. for five animals.

N. D. : Not detected.

4. 代謝物

ラットに [¹⁴C]BIPM を 10 mg/kg 単回静脈内投与後の血漿中 BIPM および代謝物の濃度を Table 6 に、BIPM および代謝物の尿中排泄率を Table 7 に示す。

ラット血漿中および尿中には代謝物として BIPM の開環体 LJC 10,905 と、LJC 10,905 と L-シスチンの酸アミド結合体である LJC 10,906 が検出された。LJC 10,905 および LJC 10,906 の化学構造式を Fig. 3 に示す。投与 5 分後の血漿中濃度は BIPM が 35.18 μg/ml であったのに対し、LJC 10,905 が 0.97 μg/ml、LJC 10,906 が 1.25 μg/ml であり、以後も低値のまま推移して投与 4 時間以後は BIPM、代謝物ともに検出限界未満となった。投与 24 時間後までの BIPM および LJC 10,905、LJC 10,906 の尿中排泄率はそれぞれ投与放射能の 77.3%、6.9%、2.3% であり、尿中放

射能の大部分が未変化体由来であった。

5. 全身オートラジオグラフィ

雄ラットおよび妊娠 18 日ラットに [¹⁴C]BIPM を 20 mg/kg 単回静脈内投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 4～Fig. 5 に示す。

雄ラットでは放射能は投与後速やかに全身に分布し、投与 5 分後では腎臓、血液および肺、肝臓で高く、脳には放射能が認められなかった。消失は速やかで、投与 24 時間後では放射能は全身から消失した。妊娠ラットにおいても雄ラットと同様な分布を示した。投与 5 分後では胎盤への高濃度の放射能移行が認められたが、羊水、胎児への移行は認められなかった。

6. 組織内分布

雌雄ラットに [¹⁴C]BIPM を 10 mg/kg 単回静脈内投与

Table 9. Tissue distribution of radioactivity after single intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C]biapenem to female rats

| Tissue | Concentration of radioactivity (μg equiv. of biapenem/ml or g) | | | | |
|--------------------|--|--------------|--------------|-------------|-------------|
| | 5min | 1h | 4h | 24h | 168h |
| Blood | 20.28 ± 2.57 | 0.69 ± 0.11 | 0.13 ± 0.02 | 0.07 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 |
| Plasma | 34.17 ± 5.23 | 1.18 ± 0.23 | 0.17 ± 0.03 | 0.05 ± 0.00 | N.D. |
| Liver | 3.67 ± 0.47 | 0.84 ± 0.05 | 0.55 ± 0.02 | 0.23 ± 0.02 | 0.05 ± 0.01 |
| Pancreas | 2.98 ± 0.21 | 0.54 ± 0.33* | 0.30 ± 0.27 | 0.09 ± 0.01 | N.D. |
| Spleen | 3.87 ± 0.35 | 0.43 ± 0.02 | 0.28 ± 0.02 | 0.16 ± 0.03 | 0.03 ± 0.02 |
| Kidney | 98.29 ± 26.55 | 30.59 ± 1.22 | 23.84 ± 0.75 | 4.40 ± 0.58 | 0.60 ± 0.09 |
| Adrenal | 4.62 ± 0.37 | 0.74 ± 0.58* | N.D. | N.D. | N.D. |
| Thymus | 2.49 ± 0.45 | 0.25 ± 0.02 | 0.15 ± 0.02 | 0.07 ± 0.01 | N.D. |
| Lung | 11.30 ± 1.14 | 0.91 ± 0.11 | 0.32 ± 0.04 | 0.15 ± 0.02 | 0.05 ± 0.00 |
| Heart | 5.75 ± 0.48 | 0.29 ± 0.03 | 0.09 ± 0.01 | 0.05 ± 0.01 | N.D. |
| Thyroid | 6.97 ± 0.75 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| Submaxillary gland | 5.95 ± 1.05 | 0.47 ± 0.18 | 0.19 ± 0.09 | 0.09 ± 0.02 | N.D. |
| Subm. lymph node | 6.54 ± 1.83 | 0.77 ± 0.57 | 0.37 ± 0.49 | N.D. | N.D. |
| Uterus | 15.20 ± 2.96 | 0.88 ± 0.18 | 0.43 ± 0.27 | 0.17 ± 0.03 | N.D. |
| Ovary | 10.06 ± 2.23 | 0.67 ± 0.16 | 0.31 ± 0.21 | N.D. | N.D. |
| Bladder | 94.39 ± 91.22 | 10.19 ± 8.24 | 0.99 ± 0.97* | N.D. | N.D. |
| Muscle | 2.35 ± 0.87 | 0.19 ± 0.04 | 0.08 ± 0.04 | 0.04 ± 0.01 | N.D. |
| Fat | 4.10 ± 0.76 | 0.32 ± 0.05 | 0.60 ± 0.50 | N.D. | N.D. |
| Skin | 10.83 ± 1.03 | 2.16 ± 1.85 | 1.05 ± 1.19 | 0.24 ± 0.03 | 0.10 ± 0.01 |
| Stomach | 7.45 ± 2.12 | 0.80 ± 0.27* | 0.20 ± 0.09 | 0.09 ± 0.02 | 0.03 ± 0.00 |
| Duodenum | 4.99 ± 1.21 | 1.27 ± 0.63* | 0.32 ± 0.10 | 0.10 ± 0.01 | N.D. |
| Small intestine | 3.73 ± 1.05 | 0.72 ± 0.33* | 0.38 ± 0.17 | 0.13 ± 0.03 | N.D. |
| Large intestine | 6.86 ± 3.00 | 0.94 ± 0.67* | 0.30 ± 0.18 | 0.16 ± 0.08 | N.D. |
| Eye ball | 3.16 ± 0.44 | 0.59 ± 0.08 | 0.19 ± 0.03 | N.D. | N.D. |
| Brain | 0.54 ± 0.14 | 0.10 ± 0.06 | 0.08 ± 0.06 | 0.02 ± 0.02 | N.D. |
| Hypophysis | 3.29 ± 0.23 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| Spinal cord | 0.74 ± 0.17 | 0.19 ± 0.04 | N.D. | N.D. | N.D. |
| Bone marrow | 5.21 ± 1.40 | 0.88 ± 0.51 | N.D. | N.D. | N.D. |

Dara are expressed as the mean values ± S.D. for five animals. (*: n=4) N. D. : Not detected

後の組織内放射能濃度を Table 8～Table 9 に示す。

雄ラットでは放射能は速やかに各組織に分布し、投与5分後にいずれの組織においても最高濃度を示した。投与5分後の組織内放射能濃度は腎臓>膀胱>前立腺>血漿>皮膚>肺の順に高い分布を示した。他の組織の放射能濃度は10 $\mu\text{g/g}$ 以下で、脳、脊髄内濃度は0.5 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。組織からの放射能の消失は速やかで、血漿からの消失とはほぼ同程度の速さであった。

雌ラットでも雄ラットと同様に放射能は速やかに各組織に分布し、投与5分後の組織内放射能濃度は腎臓>膀胱>血漿>子宮>肺>皮膚の順に高く、組織内分布に著しい性差は認められなかった。

7. 胎児移行

妊娠18～19日のラットに [^{14}C]BIPMを10 mg/kg単回静脈内投与後の母獣組織、胎児組織内放射能濃度を Table 10 に示す。

胎盤中放射能濃度は投与5分後で最高濃度を示し、血漿中放射能濃度の約20%程度であった。胎盤中放射能の消失は血漿中よりやや緩やかであり、投与24時間後では血漿中濃度より高かった。胎児内放射能濃度は投

与5分後と比較して1時間後で高かったが、1時間後でも0.45 $\mu\text{g/g}$ と低値であった。羊水、胎児の脳および肝臓中放射能は検出限界未満であった。

8. 乳汁移行

分娩後9～10日の授乳中ラットに [^{14}C]BIPMを10 mg/kg単回静脈内投与後の乳汁中放射能濃度を Table 11 に示す。

乳汁中放射能濃度は投与1時間後に最高濃度3.82 $\mu\text{g/ml}$ を示した後漸減し、投与24時間後は検出限界未満であった。

9. 反復投与

1) 血漿中濃度

[^{14}C]BIPMをラットに10 mg/kg、1日1回10日間反復静脈内投与後の血漿中放射能濃度を、単回投与後の血漿中濃度との同時あてはめより求めたシミュレーションカーブおよび実測値とともに Fig. 6 に示す。

単回投与時と反復投与時の放射能消失速度に変化はなく、単回投与および反復投与のシミュレーションカーブも実測値とよく一致した。

2) 尿・糞中排泄

Table 10. Tissue distribution of radioactivity after single intravenous administration of 10 mg/kg of [^{14}C] biapenem to pregnant rats

| Tissue | Concentration of radioactivity (μg equiv. of biapenem/ml or g) | | |
|----------------|--|------------------|-----------------|
| | 5min | 1h | 24h |
| Blood | 33.22 \pm 2.84 | 3.32 \pm 0.52 | 0.09 \pm 0.02 |
| Plasma | 54.12 \pm 4.20 | 4.53 \pm 1.42 | 0.07 \pm 0.01 |
| Brain | 0.60 \pm 0.07 | 0.12 \pm 0.02 | 0.04 \pm 0.02 |
| Eye ball | 3.27 \pm 0.34 | 1.31 \pm 0.30 | 0.05 \pm 0.03 |
| Thymus | 5.46 \pm 0.72 | 0.90 \pm 0.24 | 0.14 \pm 0.02 |
| Heart | 7.14 \pm 0.70 | 0.89 \pm 0.14 | 0.07 \pm 0.01 |
| Lung | 16.70 \pm 1.90 | 2.58 \pm 0.29 | 0.21 \pm 0.03 |
| Liver | 4.45 \pm 0.13 | 1.55 \pm 0.15 | 0.30 \pm 0.03 |
| Kidney | 154.33 \pm 25.33 | 52.97 \pm 4.77 | 9.15 \pm 0.82 |
| Adrenal | 6.60 \pm 0.77 | 1.57 \pm 0.42 | 0.19 \pm 0.10 |
| Spleen | 5.65 \pm 0.69* | 1.29 \pm 0.16 | 0.36 \pm 0.04 |
| Muscle | 3.10 \pm 0.72 | 0.66 \pm 0.14 | 0.07 \pm 0.04 |
| Fat | 6.34 \pm 1.56 | 1.04 \pm 0.57 | N.D. |
| Skin | 8.67 \pm 1.06 | 2.38 \pm 1.15 | 0.19 \pm 0.01 |
| Uterus | 8.76 \pm 1.47 | 3.37 \pm 0.78* | 0.40 \pm 0.07 |
| Ovary | 12.19 \pm 1.21 | 1.90 \pm 0.53 | 0.14 \pm 0.02 |
| Placenta | 11.29 \pm 0.53 | 2.58 \pm 0.16 | 0.31 \pm 0.02 |
| Amniotic fluid | N.D. | N.D. | 0.12 \pm 0.05 |
| Fetus | 0.26 \pm 0.04 | 0.45 \pm 0.05 | 0.08 \pm 0.01 |
| Fetal brain | N.D. | N.D. | N.D. |
| Fetal liver | N.D. | N.D. | N.D. |

Dara are expressed as the mean values \pm S.D. for five animals. (*:n=4) N. D. : Not detected

[¹⁴C]BIPMをラットに 10 mg/kg, 1日1回10日間反復静脈内投与し, 尿・糞中放射能排泄率を毎回投与後24時間間隔で測定した結果を Fig. 7 に示す。

反復投与中, 投与放射能は尿・糞に一定の割合で排泄され, 最終投与終了1日後に総投与放射能の94.08%が尿中に, 2.95%が糞中に排泄された。最終投与終了7日後の尿中排泄率は94.85%, 糞中排泄率は3.16%, 総排泄率は98.01%であった。

3) 組織内分布

[¹⁴C]BIPMをラットに 10 mg/kg, 1日1回10日間反復静脈内投与時の組織内放射能濃度を Table 12 に示す。

組織内放射能濃度は反復投与により著しい増加を示さず, 濃度の最も高い腎臓で初回投与30分後40.55 μg/g, 10回投与30分後で62.55 μg/gであった。最終投与24時間後では腎臓を除き, いずれの組織においても約1 μg/g

以下の濃度であり, 特定の組織への蓄積性は認められなかった。

10. 酵素誘導

BIPMを10および100 mg/kg 14日間連続静脈内投与したときの雌ラット肝薬物代謝酵素系への影響を Table 13 に示す。

BIPM投与により肝ミクロソーム蛋白量(10 mg/kg), cytochrome bs含量(100 mg/kg)のみがコントロール群に比べてわずかに変動したが, 他のパラメーターには変化が認められなかった。

11. 腎障害ラットの体内動態

腎障害ラットに [¹⁴C]BIPMを10 mg/kg単回静脈内投与後の血液中放射能濃度を Fig. 8 に, 尿中排泄率を Fig. 9 に示す。

正常ラットのクレアチニンクリアランスは1.01 ml/min,

Table 11. Concentration of radioactivity in milk and blood after single intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C] biapenem to lactating rats

| Time | Concentration of radioactivity (μg equiv. of biapenem/ml) | |
|-------|---|--------------|
| | Milk | Blood |
| 5 min | 0.53 ± 0.13 | 17.51 ± 0.53 |
| 1 h | 3.82 ± 1.29 | 2.30 ± 0.67 |
| 4 h | 2.03 ± 0.66 | 0.12 ± 0.01 |
| 8 h | 0.76 ± 0.46 | 0.11 ± 0.01 |
| 24 h | N.D. | 0.09 ± 0.01 |

Data are expressed as the mean values ± S.D. for five animals.
N. D. : Not detected.

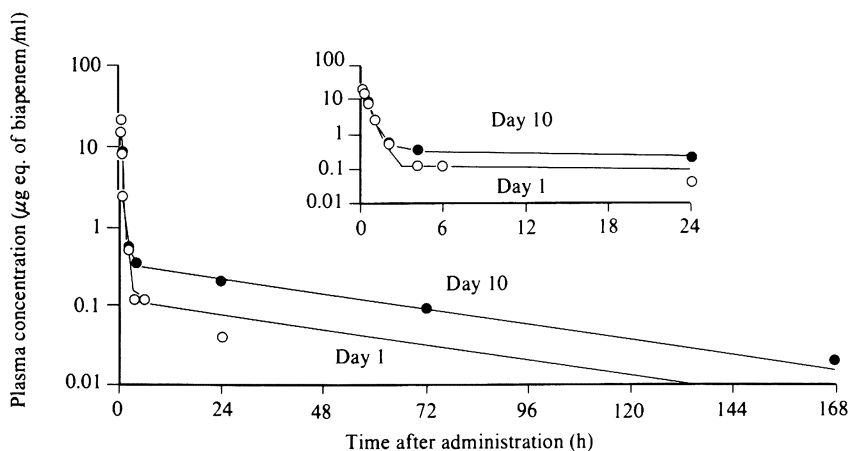


Fig. 6 Plasma concentration of radioactivity and simulation curve after single and the 10th administration of [¹⁴C] biapenem to male rats

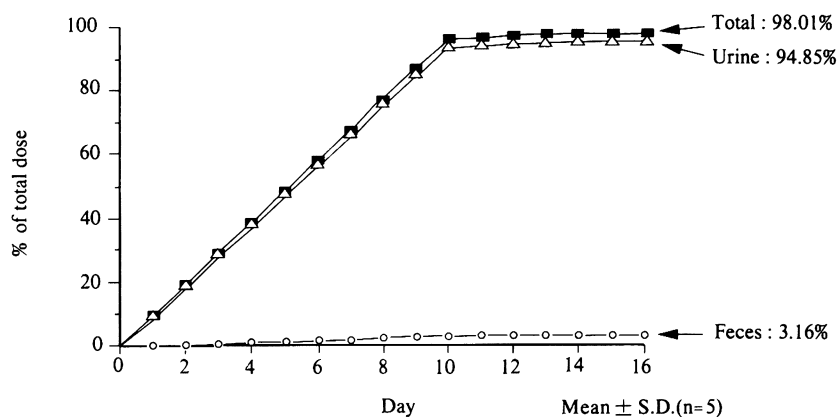


Fig. 7. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces during and after multiple intravenous administration of 10 mg/kg/day of [14 C] biapenem for 10 days to male rats

Table 12. Tissue distribution of radioactivity during and after multiple intravenous administration of 10 mg/kg/day of [14 C] biapenem for 10 days to male rats

| Tissue | Concentration of radioactivity (μ g equiv. of biapenem/ml or g) | | | | | | | |
|--------------------|--|-------------|-------------|------------|------------|------------|-----------|------------|
| | Day1~0.5h | Day5~0.5h | Day10~0.5h | Day10~2h | Day10~4h | Day10~24h | Day10~72h | Day10~168h |
| Blood | 4.72±0.40 | 4.90±0.95 | 6.18±0.54 | 1.03±0.06 | 0.89±0.07 | 0.77±0.05 | 0.60±0.04 | 0.39±0.05 |
| Plasma | 7.24±1.01 | 7.66±1.32 | 8.63±0.86 | 0.53±0.02 | 0.35±0.02 | 0.20±0.02 | 0.09±0.01 | 0.02±0.01 |
| Brain | 0.12±0.01 | 0.12±0.02 | 0.17±0.02 | 0.08±0.01 | 0.09±0.01 | 0.05±0.00 | 0.04±0.00 | 0.01±0.01 |
| Hypophysis | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| Eye ball | 1.05±0.12 | 1.01±0.26 | 1.34±0.17 | 0.45±0.03 | 0.39±0.02 | 0.19±0.01 | 0.17±0.01 | 0.14±0.01 |
| Submaxillary gland | 0.81±0.24 | 0.99±0.47 | 1.19±0.20 | 0.45±0.03 | 0.52±0.02 | 0.34±0.03 | 0.25±0.01 | 0.15±0.02 |
| Subm. lymph node | 0.71±0.43 | 0.69±0.08 | 1.48±0.72 | 0.64±0.03 | 0.79±0.15 | 0.36±0.20 | N.D. | N.D. |
| Thyroid | N.D. | N.D. | 0.32±0.72 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| Thymus | 0.47±0.12 | 0.53±0.11 | 0.77±0.10 | 0.38±0.03 | 0.41±0.01 | 0.28±0.02 | 0.17±0.01 | 0.08±0.01 |
| Heart | 0.95±0.25 | 0.92±0.19 | 1.32±0.18 | 0.34±0.04 | 0.36±0.04 | 0.27±0.02 | 0.21±0.00 | 0.13±0.01 |
| Lung | 2.38±0.70 | 2.37±0.50 | 3.49±0.24 | 0.94±0.06 | 0.93±0.06 | 0.63±0.04 | 0.43±0.02 | 0.26±0.03 |
| Liver | 1.83±0.29 | 2.14±0.25 | 2.75±0.31 | 1.81±0.14 | 1.79±0.01 | 0.98±0.10 | 0.54±0.03 | 0.27±0.02 |
| Kidney | 40.55±5.15 | 46.66±7.26 | 62.55±3.13 | 38.54±1.71 | 35.53±3.04 | 11.18±0.96 | 5.45±0.21 | 2.82±0.18 |
| Adrenal | 1.45±0.51 | 1.48±0.43 | 1.48±0.13 | 0.77±0.17 | 0.72±0.07 | 0.44±0.07 | N.D. | N.D. |
| Spleen | 0.83±0.20 | 1.19±0.23 | 1.65±0.16 | 0.93±0.03 | 0.95±0.04 | 0.66±0.04 | 0.43±0.06 | 0.22±0.02 |
| Pancreas | 0.81±0.27 | 0.92±0.30 | 1.15±0.19 | 0.49±0.04 | 0.53±0.04 | 0.32±0.03 | 0.21±0.01 | 0.13±0.02 |
| Testis | 1.01±0.32 | 1.27±0.24 | 1.37±0.17 | 0.37±0.05 | 0.35±0.05 | 0.23±0.07 | 0.18±0.02 | 0.09±0.01 |
| Stomach | 1.04±0.46 | 1.12±0.42 | 2.05±0.44 | 0.63±0.08 | 0.67±0.21 | 0.48±0.02 | 0.37±0.02 | 0.23±0.02 |
| Duodenum | 0.62±0.08 | 1.10±0.42 | 1.50±0.48 | 0.57±0.05 | 0.62±0.06 | 0.36±0.01 | 0.27±0.02 | 0.16±0.01 |
| Small intestine | 0.66±0.19 | 1.16±0.37 | 1.37±0.34 | 0.46±0.05 | 1.00±0.69 | 0.27±0.03 | 0.15±0.02 | 0.07±0.01 |
| Large intestine | 0.67±0.19 | 1.06±0.36 | 1.47±0.37 | 0.56±0.05 | 0.67±0.05 | 0.44±0.09 | 0.28±0.02 | 0.17±0.01 |
| Muscle | 0.48±0.15 | 0.44±0.11 | 0.82±0.10 | 0.24±0.02 | 0.31±0.02 | 0.23±0.02 | 0.20±0.02 | 0.14±0.02 |
| Fat | 0.02±0.04 | N.D. | 0.05±0.12 | N.D. | N.D. | 0.06±0.13 | N.D. | N.D. |
| Skin | 3.41±1.06 | 4.98±2.30 | 5.06±0.64 | 1.63±0.19 | 1.61±0.29 | 1.36±0.17 | 0.98±0.14 | 0.57±0.08 |
| Spinal cord | 0.09±0.07 | 0.08±0.10 | 0.16±0.09 | 0.16±0.17 | 0.49±0.93 | 0.03±0.05 | N.D. | N.D. |
| Bladder | 14.33±15.43 | 19.10±34.68 | 16.48±11.42 | 1.91±1.13 | 1.61±0.44 | 0.75±0.22 | 0.66±0.08 | 0.42±0.04 |

Data are expressed as the mean values \pm S.D. for five animals. N. D. : Not detected

腎障害ラットではゲンタマイシン 150 mg/kg 投与群で 0.36 ml/min, 200 mg/kg 投与群で 0.09 ml/min であった。投与 2 時間後までの血液中放射能濃度より算出した消失半減期および AUC は正常ラットで 0.38 時間, 11.2 μg·h/ml, ゲンタマイシン 150 mg/kg 投与群で 2.64 時間, 34.0 μg·h/ml, 200 mg/kg 投与群では 4.58 時間, 43.0 μg·h/ml であり、腎障害ラットではクレアチニンクリアランスの低下の程度にしたがい血液中からの放射能の消失が遅延した。尿中排泄も腎障害により遅延, 減少が認められた。

III. 考 察

雄ラットに 5~50 mg/kg の [¹⁴C]BIPM を単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度は二相性の消失を示した。各投与量における T_{1/2α} は同値であり、C₀ および AUC のいずれも投与量に対し比例関係にあることから、5 mg/kg から 50 mg/kg の範囲において、[¹⁴C]BIPM のラットにおける体内動態には良好な線形性が認められた。[¹⁴C]BIPM の血球への分配率は経時的に上昇し、血球中放射能の消失が血漿中放射能の消失よりもやや遅かったが、投与 24 時間後の血液中放射能濃度は投与 5 分後の約 1/200 に過ぎず、0.1 μg/ml と低値であった。

[¹⁴C]BIPM は速やかに雄ラットの全身に分布し、投与 5 分後では腎臓、膀胱、皮膚、肺、前立腺で高かったが、脳と脊髄の放射能濃度は血漿中濃度の 1.3% 以下であり、中枢神経系への薬物移行は非常に低いものと考えられる。雌ラットでは雄ラットの場合と同様に腎臓、膀胱が高く、脳と脊髄で低かった。子宮、卵巣の濃度はいずれも高い濃度であったが、他の組織での放射能分布に著しい性差は認められなかった。排泄臓器である腎臓を除けばいずれの組織も血液、血漿と同様な濃度推移を示し、放射能は速やかに低下して投与 168 時間後には雄ラットで 29 組織中 20 組織が、雌ラットでは 28 組織中 21 組織が検出限界未満となった。組織からの放射能の消失においても性差は認められなかった。

雄ラットの全身オートラジオグラムでは腎臓に高い放射能が認められたが、脳、脊髄といった中枢神経系に放射能がほとんど認められなかった。組織からの放射能の消失は速やかであり、投与 24 時間後では放射能が腎皮質と腸内容物にわずかに認められただけであった。これらの結果からラットでは [¹⁴C]BIPM の残留性はほとんどないものと考えられる。

妊娠ラットにおける各種臓器内放射能濃度は非妊娠

Table 13. Effect on hepatic drug metabolizing enzyme system following multiple intravenous administration of biapenem to female rats

| | Drug /Group | | | |
|---|--------------|------------------|-------------------|----------------|
| | Control | biapenem 10mg/kg | biapenem 100mg/kg | Phenobarbital |
| Body weight (g) | 141.6 ± 6.25 | 142.9 ± 5.88 | 135.6 ± 5.74 | 147.7 ± 5.47 |
| Liver to body weight (%) | 2.78 ± 0.10 | 2.75 ± 0.08 | 2.81 ± 0.07 | 3.49 ± 0.16*** |
| Protein concentration (mg protein/g liver) | 11.33 ± 0.37 | 10.09 ± 1.11* | 12.66 ± 1.19* | 1.09*** |
| Cytochrome P-450 content (n mol/mg protein) | 0.82 ± 0.04 | 0.78 ± 0.06 | 0.67 ± 0.16 | 0.16*** |
| Cytochrome b5 content (n mol/mg protein) | 0.60 ± 0.03 | 0.61 ± 0.07 | 0.50 ± 0.04** | 0.03 |
| NADPH-Cytochrome c reductase activity (n mol/mg protein/min) | 297.3 ± 29.7 | 327.6 ± 31.9 | 288.9 ± 22.4 | 12.9** |
| Aniline p-hydroxylase activity (n mol/mg protein/min) | 1.93 ± 0.33 | 2.01 ± 0.18 | 1.78 ± 0.12 | 0.18 |
| Aminopyrine N-demethylase activity (n mol/mg protein/min) | 9.52 ± 1.38 | 10.11 ± 2.62 | 8.05 ± 0.82 | 2.07*** |
| 7-Ethoxycoumarin O-deethylase activity (n mol/mg protein/min) | 2.32 ± 0.13 | 2.39 ± 0.39 | 2.08 ± 0.32 | 0.41*** |

*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001

Dara are expressed as the mean values ± S.D. for five animals.

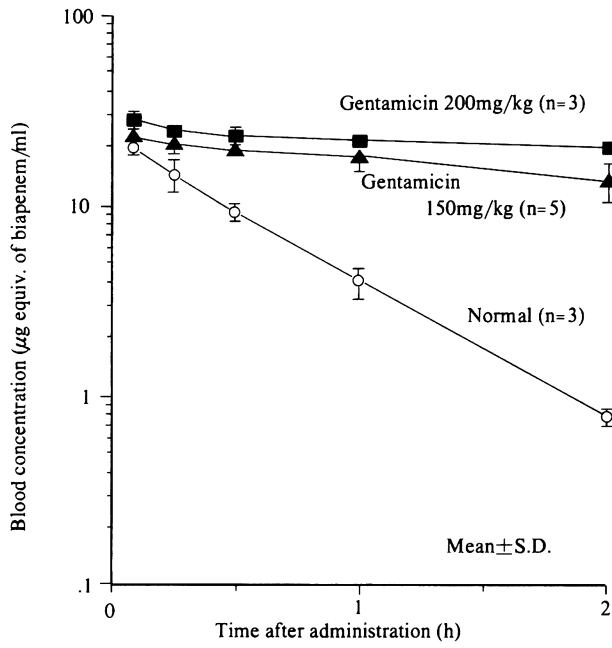


Fig. 8. Blood concentration of radioactivity after single intravenous administration of 10 mg/kg of [^{14}C] biapenem in Gentamicin-treated rats

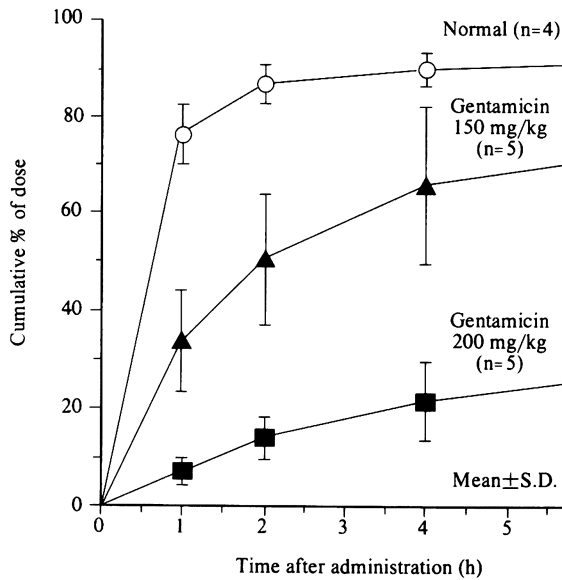


Fig. 9. Urinary excretion of radioactivity after single intravenous administration of 10 mg/kg of [^{14}C] biapenem to Gentamicin-treated rats

雌ラットと同様に腎臓、子宮、卵巣等が高かったが、脳の濃度は低く、中枢神経系への薬物移行は非常に低いものと考えられる。また、胎盤は子宮、卵巣等と同様に放射能濃度が高かったが、胎児および羊水中放射能濃度は脳と同程度の低い濃度であることから、胎盤から胎児への放射能の移行は極めて少ないものと考えられる。

妊娠ラットの全身オートラジオグラムでは生殖器および胎児を除いた放射能臓器分布は雄ラットにおける組織内分布および全身オートラジオグラフィの結果と同様の傾向を示しており、主要臓器の放射能分布は妊娠ラットにおいても変らないものと考えられる。生殖器では投与5分後に胎盤で高い放射能が認められたものの羊水、胎児への移行はほとんど認められなかった。以上より妊娠ラットでは [¹⁴C]BIPMの胎盤通過はほとんどないものと考えられる。

投与1時間後の乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度より高くなったが、 [¹⁴C]BIPMの血液中からの消失は速やかであり、また、乳汁中放射能濃度は緩やかに減少して投与24時間後には検出限界以下となったことから、BIPMの乳汁中への移行は少ないものと考えられる。他のカルバペネム系抗生物質^{12,13)}でも乳汁中薬物濃度が血液中薬物濃度より高くなることが報告されており、BIPMの乳汁移行は他のカルバペネムと同様の傾向を示すものと推察される。

[¹⁴C]BIPMの投与放射能の大部分は速やかに尿中に排泄され、本薬剤が腎排泄型であることが示唆された。投与72時間後までの総排泄率は100.0%であったことから、呼吸への排泄はないものと考えられ、また、ラット体内への残留性も非常に低いものと考えられる。投与6時間後までの胆汁中排泄率は投与量の0.77%にすぎず、 [¹⁴C]BIPMの腸肝循環の可能性は低いものと考えられる。

血漿中代謝物は開環体と開環体とL-シスチンの酸アミド結合体が検出されたが、BIPMに比較して低値であった。尿中でも開環体と開環体とL-シスチンの酸アミド結合体が検出されたが、それぞれ尿中放射能の8%および3%であり、大部分(89%)が未変化体であった。本剤と同じカルバペネム系抗生物質である imipenem¹²⁾、meropenem¹³⁾、panipenem¹⁴⁾単剤に比較し、BIPMではラット尿中未変化体の割合が高く、本剤がラット生体内で安定であることが示唆された。ヒト¹⁵⁾では血漿中で代謝物が検出されていないが、尿中代謝物の割合はラットとほぼ同程度であることが報告されている。

[¹⁴C]BIPMを10日間反復投与時の血液中濃度、組織内分布および尿・糞中排泄率は反復投与により著しい変

化を示さず、また、BIPM反復投与による代謝酵素系への影響も認められないことから、ラットにおけるBIPMの体内動態は反復投与により影響を受けないものと考えられる。

ゲンタマイシンの反復投与による腎障害ラットではクレアチンクリアランスの低下の程度にしたがい血液中からのBIPMの消失が遅延し、尿中排泄でも腎障害により遅延、減少が認められた。これは本剤の主要排泄経路である腎臓からの排泄がゲンタマイシンにより惹起された急性腎不全により障害されたためと考えられる。腎障害動物では正常動物と異なった体内動態を示すことが示唆されたことから、臨床における腎障害患者への本剤の使用には腎障害による体内動態の変化の可能性に十分な配慮が必要と考えられる。

本試験に際しご協力頂きました富山医科薬科大学医学部放射線基礎医学講座前田正敏博士に深謝致します。また、本試験の遂行にあたり、終始ご指導を賜り、ご校閲を頂いた同講座教授本田昂先生に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Nagao Y, Nagase Y, Kumagai T, Matunaga H, Abe T, Shimada O, Hayashi T and Inoue Y: β -Lactams 3. Asymmetric total synthesis of new non-natural 1β -methylcarbapenems exhibiting strong antimicrobial activities and stability against human renal dehydropeptidase-I. *J Org Chem* 57: 4243~4249, 1992
- 2) 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 1β -methyl carbapenem antibiotic in laboratory animals. 29th ICAAC, Houston, Abstract no. 223, 1989
- 3) 山下憲昭, 河島浩輔, 野村和外, 武内博幸, 疋田宗生, 成毛 驍: L-627 (Biapenem)の各種実験動物における体内動態. *Chemotherapy (s-4)*: 243~250, 1994
- 4) Mazel P: General principles and procedures for drug metabolism *in vitro*. In *Fundamentals of drug metabolism and drug disposition* (La Du B N, Mandel H G, Way E L ed.), p.527~545, Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md. 1971
- 5) Lowry O H, Rosenbrough N J, Farr A L and Randall R J: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265~275, 1951
- 6) Omura T and Sato R: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. *J Biol Chem* 239: 2370~2378, 1964

- 7) Phillips A H and Langdon R G : Hepatic Triphosphopyridine nucleotide - cytochrome c reductase. *J Biol Chem* 237: 2652~2660, 1962
- 8) Imai Y, Ito A and Sato R : Evidence for biochemically different types of vesicles in the hepatic microsomal fraction. *J Biol Chem* 60 : 417~428, 1966
- 9) Nash T: The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the Hantzsch reaction. *Biochem J* 55: 416~421, 1953
- 10) Aitio A : A simple and sensitive assay of 7-ethoxy coumarin deethylation. *Anal Biochem* 85: 488~491, 1978
- 11) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T and Uno T
A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharmacobio-Dyn* 4: 879~885, 1981
- 12) 原 健一, 柴田雅彦, 小林速雄, 濱島健二, 早瀬 清, 澁谷正興, 佐々木洋明: ラットにおける Imipenem (MK-0787) および Cilastatin sodium (MK-0791) の生体内動態 (I). *Chemotherapy* 33 (s-4): 290~304, 1985
- 13) 射場一彦, 吉武 彬, Harrison H, Hutchison M: [¹⁴C] Meropenem のラットにおける体内動態. *Chemotherapy* 40 (s-1): 132~144, 1992
- 14) 高萩英邦, 松下洋子, 広田孝司, 重田明美, 松村重基, 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
- 15) 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1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 $[^{14}\text{C}]$ biapenem in rats

Noriaki Yamashita, Kosuke Kawashima, Kazuto Nomura,
Hiroyuki Takeuchi, Takaharu Watanabe and Takeshi Naruke

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

The pharmacokinetics of biapenem(BIPM), a new parenteral antibiotic, following single or multiple intravenous administration was studied in rats using $[^{14}\text{C}]$ BIPM.

Plasma concentration of radioactivity intravenously administered decreased in the biexponential pattern. C_0 and AUC values increased proportionally to administered doses, and $T_{1/2\alpha}$ values (0.3 hr) were equal irrespective of doses of 5 to 50 mg/kg. These results suggest that the plasma concentration of $[^{14}\text{C}]$ BIPM shows a linear pharmacokinetic nature in rats.

$[^{14}\text{C}]$ BIPM was rapidly distributed to diverse tissues. The higher levels of tissue radioactivity were observed in kidney and urinary bladder, and brain and spinal cord were very low. Immediately after the i.v. injection of $[^{14}\text{C}]$ BIPM, the radioactivity declined rapidly in all tissues except for kidney as an excretory organ. Tissue distribution of $[^{14}\text{C}]$ BIPM in female rats showed similarity to that in main tissues of male rats. The autoradiogram showed that the radioactivity was rapidly distributed to the whole body but no radioactivity was detected in the brain and spinal cord.

After administration of $[^{14}\text{C}]$ BIPM to pregnant rats, high levels of radioactivities were observed in uterus and placenta, whereas very low levels in fetus and amniotic fluid. These distribution patterns in pregnant rats were compatible with the autoradiograms of pregnant rats.

Milk concentration of radioactivity showed relatively higher levels than that in blood at 1 hour and later after administration. Twenty-four hours after administration, however, the milk levels of the radioactivity became below the detection limit.

$[^{14}\text{C}]$ BIPM was rapidly eliminated mainly through the kidney and slightly through the hepatic (biliary) route. Approximately 94% of the administered radioactivity was excreted into urine, and the fecal excretion was below 0.2% of the dose during the first 8 hours in rats.

The amount of metabolites after administration of $[^{14}\text{C}]$ BIPM was small, and two major metabolites were detected in rat plasma and urine.

The concentration of radioactivity in each organ after 10th administration slightly increased, but none of accumulation was specified in any organs. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces was 98% of total dose by 7 days after 10th administration and 95% of radioactivity was excreted in the urine.

In renal dysfunction rats, the decreasing rate of the plasma concentration of radioactivity was delayed and urinary excretion was lowered in parallel with lowering of creatinine clearance (Ccr).