

Biapenem のイヌおよびサルにおける体内動態

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 駿
日本レダリー株式会社・生物研究所*

Biapenem(BIPM)反復投与時のイヌ血漿中濃度、半減期、AUCのいずれにおいても初回投与時と最終投与時で差は認められなかった。

幼若犬における血漿中濃度の消失相半減期は成熟犬に比較しやや長く、分布容積は成熟犬の1.4~1.8倍であった。投与後8時間までのBIPMの尿中排泄率は成熟犬に比較してやや遅い傾向が認められた。

腎障害犬ではゲンタマイシン投与によりクレアチンクリアランスの低下が認められ、それにともない血漿中からのBIPMの消失が遅延した。

[¹⁴C]BIPM単回投与時の血漿中放射能濃度推移はイヌおよびサルでラットより持続性を示した。

イヌおよびサルのいずれにおいても投与48時間後までに投与放射能の90%以上が尿中に排泄され、糞中排泄率は0.5%以下であった。

Key words: Biapenem, carbapenem, イヌ, サル, 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生剤である。

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^{2~4)}したが、本報ではBIPMのイヌおよびサルにおける体内動態について報告する。

I. 実験材料および方法

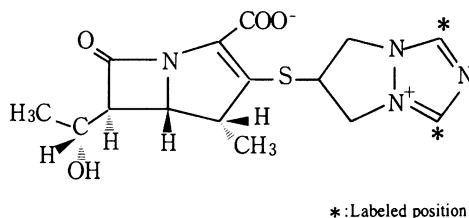
1. 使用薬剤、試薬

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、¹⁴C]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。¹⁴C]BIPMの化学構造式および¹⁴C標識部位をFig. 1に示す。

シンチレーターAは和光純薬工業株式会社より、また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

実験動物は室温23±2℃、湿度50±10%、照明1日12時間で飼育した。馴化期間は1週間以上とし、餌は1日1回の制限摂取、水は自由摂取とした。使用した実験動物は以下の通りである。



*: Labeled position

Fig. 1 Chemical structure of [¹⁴C]biapenem

成熟犬: ビーグル犬, 雄, 体重7.6~10.0kg (6~7月齢)

幼若犬: ビーグル犬, 雄, 体重0.7~1.4kg (3週齢)

腎障害モデル: 成熟ビーグル犬に1日1回9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40mg/kg皮下投与し、腎障害を惹起させた。

サル: カニクイザル, 雌, 体重2.4~2.7kg(推定3~4年齢)

3. 投与液の調製, 投与量および投与方法

BIPMは用時注射用生理食塩液に溶解して用いた。また、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とし、イヌでは橈側皮静脈、サルでは小伏在静脈よ

* 〒353 埼玉県志木市柏町1-6-34

り投与した。

4. 検体の採取

1) 血漿

BIPMあるいは $[^{14}\text{C}]$ BIPM投与後各所定時間に、成熟犬は橈側皮静脈、幼若犬は外頸静脈、サルは大腿静脈よりそれぞれヘパリン(1000単位/ml)で内面をリンスした注射筒にて採血した。血液は採血後直ちに冷却遠心し、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(pH 7.0)を加え、測定まで -80°C にて保存した。総放射能測定の場合は安定化剤を加えず、血漿を直接測定に用いた。

2) 尿および糞

成熟犬およびサルは $[^{14}\text{C}]$ BIPM投与後代謝ケージに収め所定時間内の自然排泄尿および糞を採取した。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放射能測定に用いた。代謝物測定では自然排泄尿を氷冷下、適量の1M MOPS緩衝液存在下で採取し、測定まで -80°C にて保存した。幼若犬ではステンレス製ケージ内に自然排泄された尿をスポイトを用いて採取し、速やかに1M MOPS緩衝液を加え、測定まで -80°C にて保存した。

5. 薬剤濃度の測定

生体試料中BIPMおよび代謝物の濃度は前報^{3,4)}に従い、BIPMは高速液体クロマトグラフィ(HPLC)で、

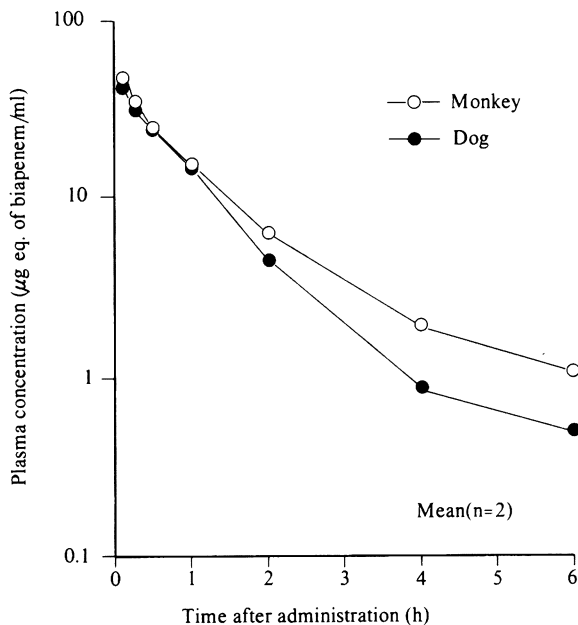


Fig. 2 Plasma concentration of radioactivity after intravenous administration of 10 mg/kg of $[^{14}\text{C}]$ biapenem to dogs and monkeys

Table 1. Pharmacokinetic parameters of $[^{14}\text{C}]$ biapenem intravenously administered to dogs and monkeys

Species	Sex	Dose (mg/kg)	C_0 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
Dog	male	10	43.7	0.6	26.2	59.8*
Monkey	female	10	48.3	0.57	9.87	62.2**

PK parameters were calculated using mean values (n=2)

* : $\text{AUC}_{0-\infty}$

** : AUC_{0-24}

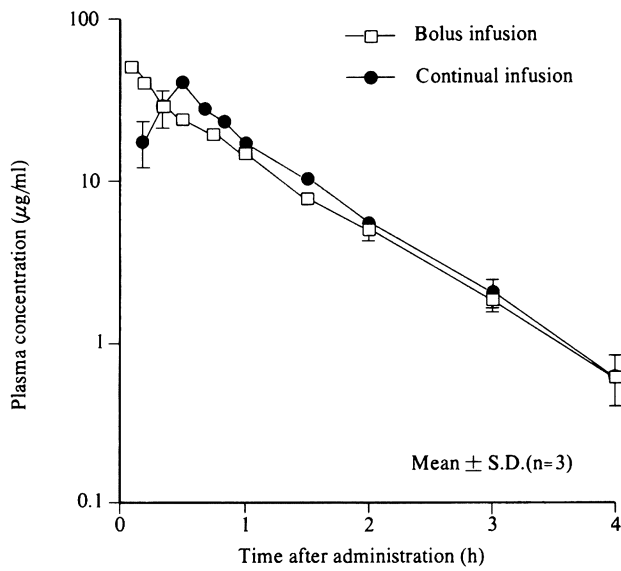


Fig. 3 Plasma concentration of biapenem following intravenous bolus or continual infusion of 10 mg/kg of biapenem to dogs

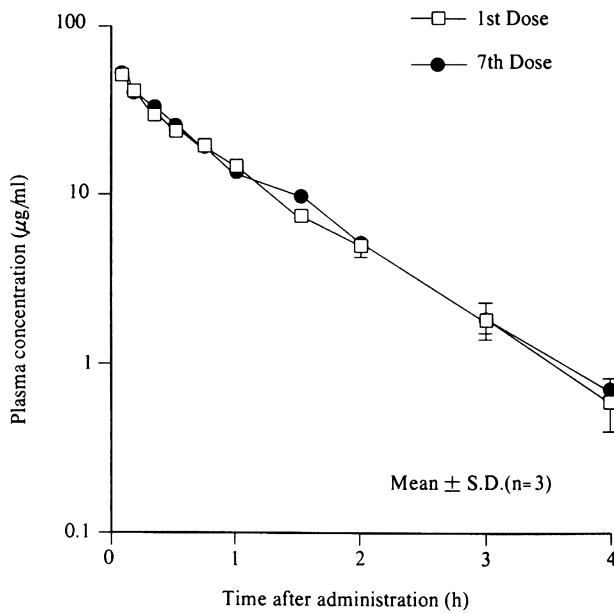


Fig. 4 Plasma concentration of biapenem following multiple intravenous administration of 10 mg/kg of biapenem to dogs

代謝物は HPLC 分画法により測定した。血漿は acetonitrile で除蛋白することにより、また尿は IM MOPS 緩衝液 (pH7.0) で希釈することにより測定試料を調製した。

6. 放射能の測定

シンチレーターとしてシンチレーター A あるいは ACS II を生体試料に直接加えることにより測定試料を調製した。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。

7. 薬物速度論的解析

解析には Yamaoka ら⁵⁾ 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。薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は台形法により求めた。

II. 結 果

1. 血漿中濃度

1) [¹⁴C]BIPM 濃度

[¹⁴C]BIPM を雄イヌおよび雌サルに 10mg/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。

いずれの動物種においても二相性の消失を示した。そ

れぞれの血漿中放射能濃度を 2 コンパートメントモデルに基づいて薬物速度論的パラメーターを算出した結果、投与直後の推定血漿中放射能濃度 (C₀) は雄イヌで 43.7 μg/ml, 雌サルで 48.3 μg/ml, また、AUC は雄イヌで 59.8 μg·h/ml, 雌サルで 62.2 μg·h/ml であった。いずれの場合も分布相半減期 (T_{1/2α}) は 0.6 時間であったが、消失相半減期 (T_{1/2β}) は雄イヌで 26 時間、雌サルでは 10 時間であった。

2) BIPM 濃度

雄イヌに 10mg/kg の BIPM を投与時間 30 分で持続静脈内投与したときの血漿中濃度および急速静脈内投与後の血漿中濃度を Fig. 3 に、1 日 1 回 7 日間反復投与後の血漿中濃度を Fig. 4 に示し、それぞれの薬物速度論的パラメーターを Table 2 に示す。

投与時間 30 分で持続静脈内投与したときの C_{max} は投与終了時に得られ、その値は急速静脈内投与時に比べ低かったが、AUC および消失相半減期に差は認められなかった。7 回反復投与後の血漿中濃度は初回投与時と同様であり、C_{max}, AUC および消失相半減期に差は認められなかった。

2. 尿・糞中排泄

Table 2. Pharmacokinetic parameters of biapenem following intravenous bolus or continual infusion of 10 mg/kg of biapenem to dogs

Dose (mg/kg)	Infusion time	Dosing times	T _{max} (min)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} terminal (min)	AUC (μg·h/ml)
10	Bolus	1st	5	49.5 ± 3.7	39.5 ± 4.1	39.6 ± 1.3
10	Bolus	7th	5	50.9 ± 3.2	40.7 ± 1.6	41.0 ± 2.5
10	30min	1st	30	17.3 ± 5.3	37.7 ± 3.4	39.8 ± 2.9

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

Table 3. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C] biapenem to dogs and monkeys

Sampling Period (h)	Excretion of radioactivity (% of dose)					
	Dog (n=2)			Monkey (n=2)		
	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0 ~ 2	58.1	—	—	45.4	—	—
0 ~ 8	95.7	0.0	95.7	76.7	—	—
0 ~ 24	97.3	0.5	97.8	87.7	0.3	88.0
0 ~ 48	98.2	0.5	98.7	90.7	0.4	91.1
0 ~ 72	98.6	0.5	99.1	—	—	—

Data are expressed as the mean values

— : No sample

Table 4. Plasma concentration of biapenem and its major metabolites (LJC 10,905, LJC 10,906) after intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C] biapenem to dogs

Compound	Plasma Concentration (μg/ml)				
	5min	30min	1h	4h	24h
Total* Radioactivity	42.31 ± 0.75	22.76 ± 2.36	15.42 ± 2.09	1.94 ± 0.20	0.32 ± 0.03
biapenem	41.42 ± 0.73	21.34 ± 2.14	13.44 ± 1.35	1.25 ± 0.19	N.D.
LJC 10,905	0.53 ± 0.04	0.63 ± 0.06	0.72 ± 0.19	0.31 ± 0.03	N.D.
LJC 10,906	0.67 ± 0.09	1.39 ± 0.44	2.19 ± 0.98	0.65 ± 0.14	N.D.

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

N.D. : Not detected.

* : μg eq. of biapenem/ml

Table 5. Cumulative excretion of biapenem and its major metabolites (LJC 10,905, LJC 10,906) in urine after intravenous administration of 10 mg/kg of [¹⁴C] biapenem to dogs

Compound	Cumulative Excretion (% of dose)		
	0~2h	0~8h	0~24h
Total Radioactivity	49.6 ± 14.4	75.1 ± 36.0	99.3 ± 2.3
biapenem	45.5 ± 12.6	62.8 ± 26.9	76.9 ± 5.2
LJC 10,905	2.8 ± 1.2	6.9 ± 5.1	13.7 ± 6.0
LJC 10,906	1.3 ± 1.0	5.3 ± 4.4	8.6 ± 1.2

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

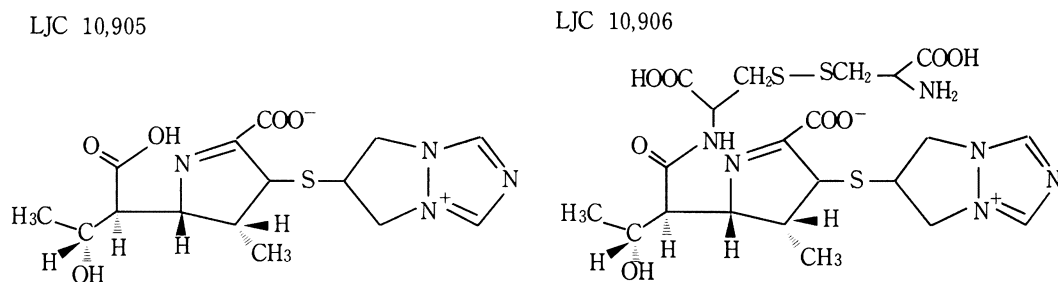


Fig. 5 Chemical structures of LJC 10,905 and LJC 10,906

[¹⁴C]BIPM を雄イヌおよび雌サルに 10mg/kg 単回静脈内投与後の尿・糞中排泄を Table 3 に示す。

いずれの場合も投与放射能の大部分は速やかに尿中に排泄され、投与 24 時間後までの尿中排泄率は 87.7~97.3% であった。雄イヌでは投与 72 時間後までの尿中排泄率は 98.6%、糞中排泄率は 0.5%、総排泄率は 99.1%、雌サルでは投与 48 時間後までの尿中排泄率は 90.7%、糞

中排泄率は 0.4%、総排泄率は 91.1% であった。

3. 代謝物

雄イヌに [¹⁴C]BIPM を 10mg/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 4 に、BIPM および代謝物の尿中排泄率を Table 5 に示す。

イヌ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

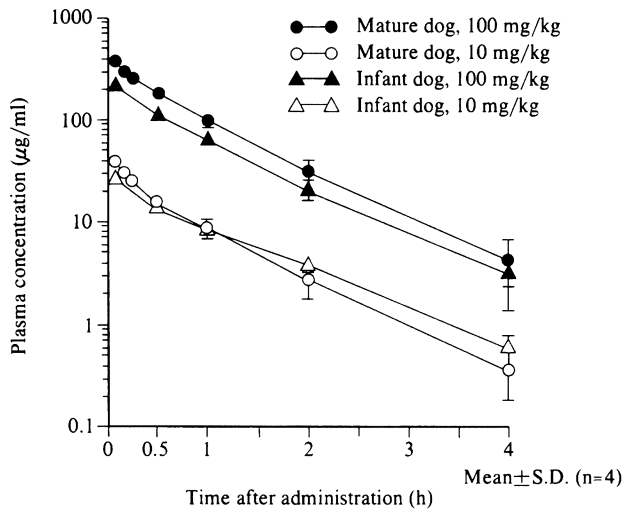


Fig. 6 Plasma concentration of biapenem after intravenous administration of 10 or 100 mg/kg of biapenem to mature and infant dogs

Table 6. Pharmacokinetic parameters of biapenem after intravenously administered to infant and mature dogs.

PK parameter	Infant Dog		Mature Dog	
	10mg/kg	100mg/kg	10mg/kg	100mg/kg
C _{max} (5min.)	27.2 ± 3.8	214.1 ± 26.1	38.0 ± 0.8	377.5 ± 24.7
C ₀	34.2 ± 4.4	254.0 ± 39.3	48.8 ± 1.8	530.1 ± 75.6
V _c	0.30 ± 0.03	0.40 ± 0.06	0.21 ± 0.01	0.19 ± 0.03
V _{dss}	0.40 ± 0.04	0.50 ± 0.06	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.01
T _{1/2 α}	6.5 ± 2.8	14.4 ± 10.6	7.1 ± 0.5	4.5 ± 1.2
T _{1/2 β}	46.8 ± 5.2	50.1 ± 17.7	36.2 ± 5.3	36.5 ± 5.6
CL _{tot}	0.37 ± 0.02	0.54 ± 0.07	0.37 ± 0.06	0.34 ± 0.05
AUC _{0~8}	27 ± 2	190 ± 24	28 ± 4	297 ± 48

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

V_c: Distribution volume of central compartment

V_{dss}: Distribution volume at steady state

The units of these values are as follows;

C_{max} (5min): µg/ml, C₀: µg/ml, V_c: l/kg, V_{dss}: l/kg

T_{1/2 α}: min, T_{1/2 β}: min, CL_{tot}: l/kg, AUC_{0~∞}: µg·h/ml

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. 5 に示す。投与 5 分後の血漿中濃度は BIPM が 41.42 µg/ml であったのに対し、LJC 10,905 が 0.53 µg/ml、LJC 10,906 が 0.67 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 76.9%、13.7%、8.6% であり、尿中放射能の大部分が未変化体由来であった。

4. 幼若犬の体内動態

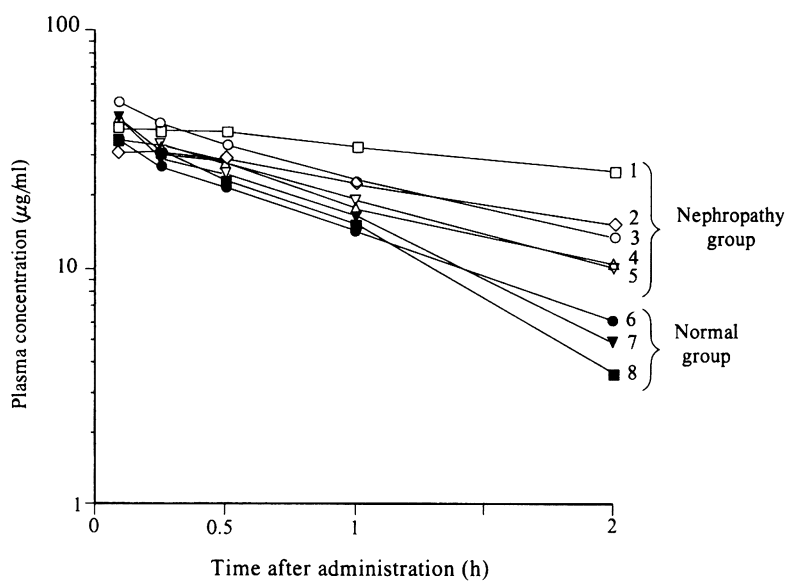
幼若犬に 10mg/kg あるいは 100mg/kg の BIPM を単回静

Table 7. Cumulative urinary excretion of biapenem after intravenous administration of 10 or 100 mg/kg of biapenem to infant and mature dogs

Sampling Period (h)	Cumulative Urinary Excretion (% of Dose)			
	Infant Dog		Mature Dog	
	10mg/kg	100mg/kg	10mg/kg	100mg/kg
0 ~ 2	—	—	52.4 ± 2.3	62.1 ± 11.2
0 ~ 4	47.4 ± 4.8	46.9 ± 16.5	—	—
0 ~ 8	54.0 ± 5.4	48.0 ± 15.8	64.1 ± 3.1	72.8 ± 4.3

Data are expressed as the mean values ± S.D. (Infant dog n=4, Mature dog n=3)

— : No sample



No. of dogs		Ccr (ml/min)	T _{1/2} β (h)	AUC 0~2 (µg·h/ml)
Nephropathy group	1	0.22	2.83	64.3
	2	10.00	1.65	46.0
	3	11.37	1.08	52.1
	4	12.54	1.07	40.8
	5	13.27	1.01	41.4
Normal group	6	18.66	0.81	32.0
	7	14.31	0.71	35.5
	8	16.56	0.59	33.7

Fig.7 Plasma concentration of biapenem after intravenous administration of 10 mg/kg of biapenem in gentamicin-treated dogs

脈内投与後の血漿中濃度を Fig. 6に、薬物速度論的パラメーターを Table 6に、尿中排泄率を Table 7に示す。

幼若犬における消失半減期は成熟犬に比較しやや長く、また、分布容積は成熟犬の1.4~1.8倍を示した。AUCは10mg/kg投与時には差がなかったが、100mg/kg投与時には成熟犬の約60%であった。

投与8時間後までの尿中排泄率は48~54%であり、成熟犬に比較してBIPMの尿中排泄がやや遅い傾向が認められた。

5. 腎障害犬の体内動態

腎障害犬にBIPMを10mg/kg単回静脈内投与後の血漿中濃度を Fig. 7に示す。

正常犬のクレアチニンクリアランスは14.31~18.66ml/min、腎障害犬で0.22~13.27 ml/minであった。投与2時間後までの血漿中濃度より算出した消失半減期($T_{1/2\beta}$)およびAUCは正常犬で $T_{1/2\beta}$ が0.59~0.81時間、AUCが32.0~35.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であったのに対し、腎障害犬では $T_{1/2\beta}$ が1.01~2.83時間、AUCが40.8~64.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり、クレアチニンクリアランスの低下の程度にしたがい血漿中からのBIPMの消失が遅延した。

III. 考 察

BIPMのイヌおよびサルにおける体内動態について検討した。BIPMの投与量は同種薬剤の動物試験における投与量および臨床投与量とBIPMの各種実験動物を用いた体内動態試験²⁻⁴⁾における投与量を考慮し10mg/kgに設定した。

[¹⁴C]BIPMを雄イヌあるいは雌サルに単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度は類似した濃度推移を示したが、いずれもラット⁴⁾より長い半減期であった。BIPM投与後の血漿中濃度³⁾と同様に、小型動物に比べ大型動物の半減期が長くなる傾向があり、血漿中放射能濃度推移に種差が認められた。

7日間反復投与時のBIPM血漿中濃度は初回投与に比べ変化が認められなかった。ラットにおける [¹⁴C]BIPM反復投与⁴⁾では反復投与による放射能濃度の著しい増加はなく、BIPM反復投与による代謝酵素系への影響も認められていない。イヌにおいてもBIPMの体内動態は反復投与によりに影響を受けないものと考えられる。

[¹⁴C]BIPM投与時のラットと同様、イヌおよびサルのいずれも投与放射能の大部分は速やかに尿中に排泄され、これらの動物種間で排泄率に種差は認められなかった。

イヌ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、それぞれ投与放射能の

13.7%、8.6%であり、大部分が(76.9%)が未変化体であった。ラット⁴⁾でも同様の結果が得られていることから、BIPMの代謝にはイヌとラットで種差がほとんどないものと考えられる。ヒト⁶⁾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イヌとほぼ同程度であることが報告されている。

幼若犬(3週齢)におけるBIPMの体内動態は成熟犬に比較し、血漿中消失半減期がやや長くなる傾向が見られ、同時に尿中排泄がやや遅くなる傾向が認められた。また、最高血漿中濃度(C_{5min})がやや低い値を示し、分布容積が成熟犬の1.4~1.8倍となった。一般に、水溶性化合物の分布容積は成熟動物に比べ幼若動物で大きくなること知られており⁷⁾、本剤と同じカルバペネム系抗生物質であるimipenem⁸⁾やmeropenem⁹⁾でも幼若犬の分布容積が大きくなることが報告されている。

ゲンタマイシンの反復投与による腎障害犬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漿中からのBIPMの消失が遅延した。腎障害ラット⁴⁾の場合と同様にBIPM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。

幼若犬および腎障害犬は正常な成熟犬と異なった体内動態を示すことが示唆されたことから、臨床における小児あるいは腎障害患者への本剤の使用にはこれら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。

文 献

- 1) Nagao Y, Nagase Y, Kumagai T, Matsunaga 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, 正田宗生, 成毛 驥: Biapenemの各種実験動物における体内動態. *Chemotherapy* 42(S-4) 243~250 1994
- 4) 山下憲昭, 河島浩輔, 野村和外, 武内博幸, 渡辺隆治, 成毛 驥: [¹⁴C]Biapenemのラットにおける体内動態. *Chemotherapy* 42(S-4):251~267,

- 1994
- 5) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T and Uno T : A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharmacobio-Dyn* 4 : 879 ~ 885, 1981
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 上野一恵, 渡辺邦友, 長鳴 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
- 7) Tsuji A, Terasaki T, Imaeda N, Nishide K and Tamai I : Age-related change in tissue-to-plasma partition coefficient of cefazoline for noneliminating organs in the rat. *J Pharm Sci* 78 : 535 ~ 540, 1989
- 8) 濱島健二, 小林速雄, 亀井啓介, 柴田雅彦, 堀越純子, 早瀬 清 : イヌおよびウサギにおける Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0791) の血漿中濃度および尿中排泄。 *Chemotherapy* 33 (s-4) : 315 ~ 322, 1985
- 9) 射場一彦, 斉藤恭子, 伊藤正樹, 吉武 彬 : [¹⁴C]Meropenem のイヌ (幼若および病態) における体内動態。 *Chemotherapy* 40 (s-1) : 154 ~ 162, 1992

Pharmacokinetics of biapenem in dogs and monkeys

Noriaki Yamashita, Kosuke Kawashima, Kazuto Nomura, Toyoshi Kuroda,
Hiroyuki Takeuchi, Takashi Nakazawa 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, were studied in dogs and monkeys.

Plasma concentration of radioactivity after single administration of [¹⁴C]BIPM (10mg/kg) decreased in the biexponential pattern, of which $T_{1/2\alpha}$ in dogs and monkeys were 0.6 and 0.54 hours, respectively.

Lower C_{max} values following the continuous infusion were observed at the end of infusion compared with the bolus injection. No significant difference was observed in AUC and $T_{1/2}$ terminal following the continuous infusion compared with the bolus injection.

Regardless of the dosing repetition, no significant difference was observed in plasma concentration of BIPM. No significant difference was shown in AUC and $T_{1/2}$ terminal following the 7th injection as compared with those following the 1st one.

Over 90% of radioactivity was excreted in the urine during 48 hours post dose of [¹⁴C]BIPM in dogs and monkeys. Only trace amounts of radioactivity (0.4 ~ 0.5% of dose) were found in feces of each species.

The amount of metabolites after administration of [¹⁴C]BIPM was small, and two major metabolites were detected in dog plasma and urine.

Pharmacokinetic parameters of infant dogs were different from those of mature dogs, especially that the distribution volume of BIPM was larger in infant dogs. These results were presumed to reflect the different volume of the extracellular fluid in the whole body.

In renal dysfunction dogs, the decreasing rate of the plasma concentration of BIPM was delayed in parallel with lowering of creatinine clearance (Ccr).