

Biapenem の体内動態に関する研究

齋藤 玲・三浦敏明・多羅尾史明
北海道大学医療技術短期大学部*

佐藤 清
北海道大学医学部付属病院検査部

新規カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の体内動態を、既存同系薬剤である imipenem/cilastatin (IPM/CS)を対照薬とした cross-over法で比較検討した。健常成人男子6名に BIPM 300mg または IPM/CS 500mg/500mg を30分間点滴静注にて投与し、経時的に採取した血液および尿中の各薬剤濃度から各パラメータを算出した。最大血中濃度(Cmax)は、BIPM $18.9 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$ 、IPM/CS $31.4 \pm 6.5 \mu\text{g/ml}$ 、血中濃度-時間下面積(AUC)は $27.17 \pm 3.82 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と $41.74 \pm 8.84 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。血漿中半減期($T_{1/2\beta}$)は BIPM、IPM/CS それぞれ $1.07 \pm 0.15\text{h}$ と $0.89 \pm 0.07\text{h}$ 、腎クリアランスは $6.90 \pm 0.95 \text{ l/h}$ と $8.07 \pm 1.07 \text{ l/h}$ 、総クリアランスは $11.23 \pm 1.58 \text{ l/h}$ と $12.45 \pm 2.72 \text{ l/h}$ 、12時間までの尿中排泄率は61.5%と66.2%であり、IPM/CSとほぼ同等であった。

BIPMについてはHPLC法による尿中代謝物を測定し、LJC 10,905 9.2%、LJC 10,906 10.2%が尿中排泄された。代謝物および未変化体の総尿中排泄率は80.9%であった。

以上の結果より BIPM は IPM/CS と類似した体内動態を示し、安定性に優れた薬剤であることが示唆された。

本検討を通じて、薬剤によると思われる副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words : Biapenem, IPM/CS, 体内動態, cross-over 法

Biapenem(BIPM)はカルバペネム系 β -ラクタム剤で、その化学名は(-)-6 [(4R, 5S, 6S)-2-carboxy-6-(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo [3.2.0]hept-2-ene-3-yl]thio-6,7-dihydro-5H-pyrazolo [1, 2-a] [1, 2, 4]triazol-4-ium hydroxide inner salt である。既存の同系薬剤と比較して、DHP-Iによる分解をほとんど受けないこと、および腎毒性が弱いことから、DHP

-I阻害剤、腎毒性軽減剤を配合することなく、単剤使用が可能となった製剤である¹⁻³⁾。

本剤の抗菌力はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌まで幅広い強力な殺菌力を有し、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* による感染治療実験においても、imipenem/cilastatin (IPM/CS)以上に優れていることが報告されている¹⁾。

Table 1. Background data of volunteers

Volunteers		Sex	Age (year)	Body Weight (kg)	Height (cm)
No.	Initial				
1. A	I. H.	M	22	73.0	177.0
2. B	T. S.	M	22	90.0	180.0
3. C	K. H.	M	21	57.0	167.0
4. D	Y. T.	M	20	57.0	172.0
5. E	E. T.	M	20	58.0	160.0
6. F	O. N.	M	21	70.0	172.0
mean \pm S. D.			21.0 \pm 0.9	67.5 \pm 13.1	171.3 \pm 7.1

* 〒060 北海道札幌市北区北12条西5丁目

Table 2. Plasma level of biapenem and imipenem/cilastatin (n=6, biapenem 300mg, imipenem/cilastatin 500mg 30min d. i. v.)

Drug	Volunteer	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)											
		0	0.25	0.5	0.58	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8
biapenem	I. H.	N. D	13.4	16.6	16.3	13.8	9.7	6.8	4.6	2.0	1.0	0.3	0.1
	T. S.	N. D	10.8	17.4	16.4	14.3	7.8	5.7	3.1	1.8	0.9	0.4	0.1
	K. H.	N. D	12.0	17.8	19.0	14.9	11.3	7.6	5.3	2.6	1.4	0.5	0.1
	Y. T.	N. D	15.0	20.4	16.3	14.9	12.6	9.2	6.8	2.3	1.8	0.4	0.2
	E. T.	N. D	15.7	24.3	18.6	14.2	12.5	8.8	6.2	2.3	1.5	0.2	0.2
	O. N.	N. D	11.6	16.8	14.4	11.2	9.8	6.7	4.5	1.9	1.2	0.2	0.2
	Mean \pm S. D.	N. D	13.1 \pm 2.0	18.9 \pm 3.0	16.8 \pm 1.7	13.9 \pm 1.4	10.6 \pm 1.9	7.5 \pm 1.3	5.1 \pm 1.2	2.2 \pm 0.3	1.3 \pm 0.3	0.3 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1
imipenem/ cilastatin	I. H.	N. D	21.2	25.7	24.1	17.8	16.5	10.3	4.4	2.5	1.2	0.3	0.2
	T. S.	N. D	18.3	25.4	23.9	14.6	10.7	8.4	4.2	2.0	1.1	0.4	0.2
	K. H.	N. D	21.5	30.7	26.4	22.2	14.7	11.5	6.1	2.9	1.7	0.5	0.2
	Y. T.	N. D	15.2	31.2	35.2	30.4	22.4	13.6	9.6	4.6	2.2	0.4	0.3
	E. T.	N. D	26.4	43.2	41.8	32.8	21.2	14.2	8.4	3.8	1.5	0.2	0.3
	O. N.	N. D	18.9	32.2	26.6	20.7	17.4	11.6	8.2	3.3	1.8	0.3	0.3
	Mean \pm S. D.	N. D	20.3 \pm 3.8	31.4 \pm 6.5	29.7 \pm 7.2	23.1 \pm 7.1	17.2 \pm 4.3	11.6 \pm 2.1	6.8 \pm 2.3	3.2 \pm 0.9	1.6 \pm 0.4	0.4 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1

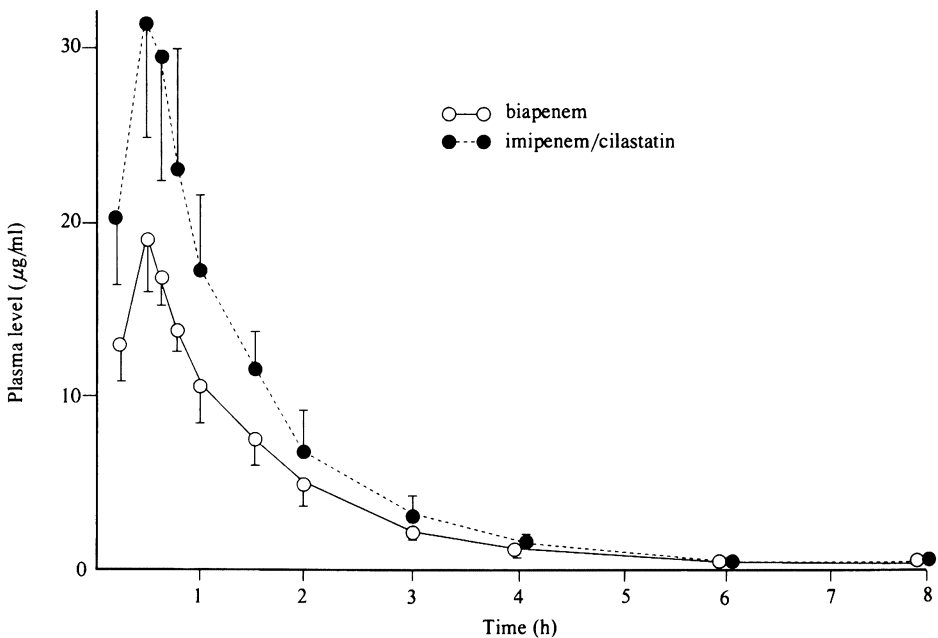


Fig 1. Plasma levels of biapenem(300mg) and imipenem/cilastatin (500mg/500mg) by 30 minutes' drip infusion.

今回、我々は健康成人男子における BIPM の体内動態を、IPM/CS を対照薬として cross-over 法による比較検討を行った。

I. 方 法

対象は、本試験への参加に文書にて同意の得られた健康成人男子 6 名である。各々の年齢、身長、体重を Table 1 に示した。

試験開始にあたりボランティアは、前日の夕食後から投与終了後 2 時間以内を絶食とした。また、試験実施中のアルコールおよびカフェイン含有飲料の摂取は禁止した。

第 1 回試験において、ボランティアを 2 群に分け、A, B, C に対し BIPM 300mg を、D, E, F に対し IPM/CS

500mg を各々 100ml の生理食塩水に溶解し、全量を正確に 30 分間で点滴静脈内投与した。1 週間の wash out の後、第 2 回試験では各群のボランティアに薬剤を変更し同一条件下にて投与した。

体内動態測定用の血漿サンプルは、投与直前 (0h)、投与中 (15min)、投与終了直後 (30 min)、35min、45min、1h、1.5h、2h、3h、4h、6h、8h にヘパリン採血し 4℃、3,000 rpm 5 分間の遠心分離により血漿を得た。いずれの投与群のサンプルも分離後、直ちに等量の 0.5M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS)、2.5% Ethylene-glycol 緩衝液 (pH7.0) を混合した後、ドライアイス・エタノール溶液で急速に凍結処理し、測定時まで -80℃ にて保存した。尿サンプルは投与前、投与開始後 0~1、1~

Table 3. Pharmacokinetic parameters of biapenem in 6 normal volunteers

	A	B	C	D	E	F	Mean ± SD
α (h ⁻¹)	7.00	2.00	2.18	9.83	1.43	13.47	5.99 ± 4.96
β (h ⁻¹)	0.75	0.52	0.62	0.69	0.64	0.74	0.66 ± 0.09
A ($\mu\text{g/ml}$)	16.36	19.50	11.55	21.82	15.48	26.15	18.48 ± 5.15
B ($\mu\text{g/ml}$)	17.13	6.61	14.53	20.63	12.61	16.27	14.63 ± 4.76
Kel (h ⁻¹)	1.33	1.16	0.91	7.46	0.92	1.76	2.26 ± 2.57
Vd β (l)	15.89	25.78	16.86	13.53	15.35	16.95	17.39 ± 4.29
T _{1/2} β (h)	0.92	1.34	1.12	1.00	1.08	0.94	1.07 ± 0.15
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	25.10	22.52	28.77	32.00	30.55	24.07	27.17 ± 3.82
Cl _t (l/h)	11.95	13.32	10.43	9.38	9.82	12.46	11.23 ± 1.58
Cl _r (l/h)	7.36	8.46	6.47	5.81	6.22	7.07	6.90 ± 0.95

Table 4. Pharmacokinetic parameters of imipenem/cilastatin in 6 normal volunteers

	A	B	C	D	E	F	Mean ± SD
α (h ⁻¹)	13.88	5.22	5.00	0.95	2.78	9.56	6.23 ± 4.73
β (h ⁻¹)	0.90	0.73	0.74	0.74	0.84	0.77	0.79 ± 0.07
A ($\mu\text{g/ml}$)	43.87	35.76	30.83	11.96	28.63	29.54	30.10 ± 10.52
B ($\mu\text{g/ml}$)	28.10	17.10	24.86	28.00	35.94	30.38	27.40 ± 6.25
Kel (h ⁻¹)	2.08	1.75	1.40	0.79	1.22	1.42	1.44 ± 0.44
Vd β (l)	16.17	22.60	17.00	13.39	11.21	15.26	15.94 ± 3.87
T _{1/2} β (h)	0.77	0.95	0.94	0.94	0.82	0.89	0.89 ± 0.07
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	34.53	30.21	39.92	50.54	52.89	42.32	41.74 ± 8.84
Cl _t (l/h)	14.48	16.55	12.53	9.89	9.45	11.82	12.45 ± 2.72
Cl _r (l/h)	9.13	9.35	7.01	8.17	6.71	8.05	8.07 ± 1.07

Table 5. Urinary excretion of biapenem and imipenem/cilastatin
(n=6, biapenem 300mg, imipenem/cilastatin 500mg 30min d.i.v.)

Drug	Volunteer	0~1h		1~2h		2~4h		4~6h		6~8h		8~12h		0~12h		
		Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)	
biapenem	I.H.	193	95.5	248	45.9	75	31.9	53	7.7	17	2.7	2.5	1.0	184.7	61.6	
	T.S.	698	94.2	574	45.9	194	37.4	72	8.3	27	3.2	3.7	1.5	190.5	63.5	
	K.H.	1210	72.6	577	51.9	96	43.2	42	12.6	13	4.6	2.6	1.2	186.1	62.0	
	Y.T.	1020	96.9	984	44.3	160	32.0	66	7.6	67	3.7	6.8	1.3	185.8	61.9	
	E.T.	140	63.0	537	91.3	90	29.3	56	4.5	21	1.5	3.9	0.5	190.1	63.4	
	O.N.															
	Mean ± S.D.	599 ±449	86.1 ±14.5	559 ±242	52.7 ±19.5	128 ±47	33.9 ±5.4	53 ±16	8.0 ±2.6	26 ±21	2.9 ±1.2	3.5 ±1.9	1.1 ±0.3	184.7 ±7.5	61.5 ±2.5	
imipenem/ cilastatin	I.H.	316	183.3	1164	75.7	132	42.2	69	10.0	28	2.7	2.1	1.3	315.2	63.9	
	T.S.	1185	154.1	1076	69.9	326	44.0	93	9.3	31	4.0	4.5	1.3	282.6	56.5	
	K.H.	2120	148.4	980	68.6	98	44.6	63	13.5	22	2.9	6.0	1.9	279.9	56.0	
	Y.T.	1324	152.3	680	221.0	83	26.6	53	8.0	28	4.2	4.2	0.9	413.0	82.6	
	E.T.	1210	223.9	385	82.8	143	37.9	101	7.1	25	2.8	1.8	0.6	355.1	71.0	
	O.N.															
	Mean ± S.D.	1384 ±684	174.1 ±28.9	834 ±292	103.7 ±58.9	141 ±96	38.9 ±6.7	68 ±27	9.7 ±2.2	25 ±4.7	3.5 ±0.8	3.9 ±1.6	1.1 ±0.5	331.0 ±50.2	66.2 ±10.0	

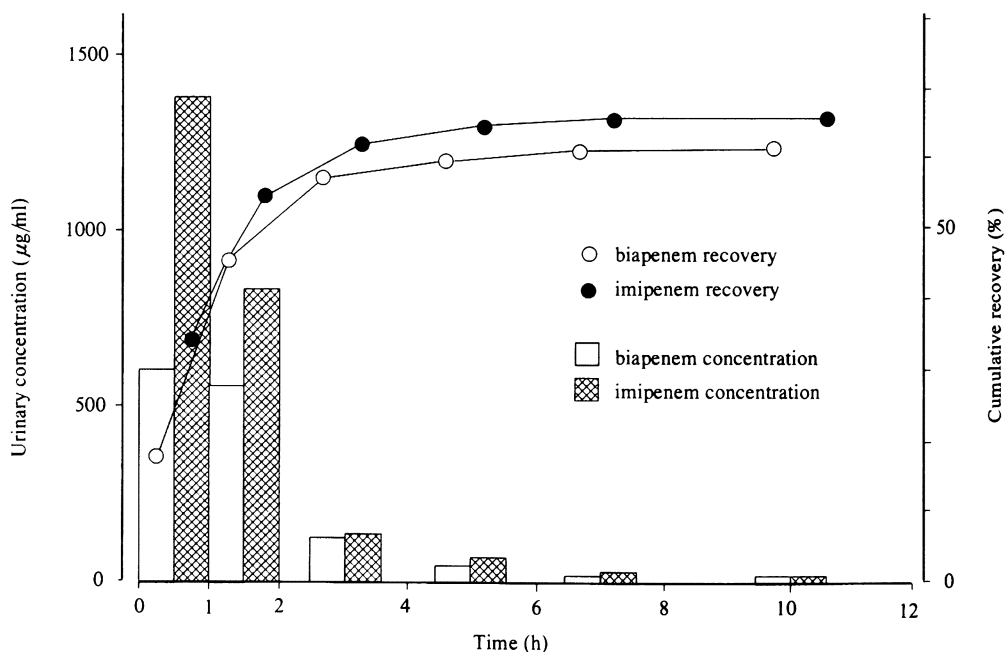


Fig 2. Urinary excretion of biapenem (300mg) and imipenem/cilastatin (500mg/500mg) by 30 minutes' drip infusion.

2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12時間の最終時に排尿させ血漿と同様の凍結処理を施行した。規定排尿時以前に尿意を催した例については、それぞれ個別に同様の処理を行い、薬物排泄量を算出した後に各時間の値に加算した。臨床検査に供した血液は、投与前、投与後4時間と投与後8時間に別途採取した。

薬剤濃度の測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とした Bioassay (ペーパーディスク)法にて行なった。また、HPLC法による測定も併せて行った。測定は TSK gel ODS 80TM カラム (4.6 × 250mm) を用いた。標準曲線はボランティアのプール血漿を、尿は MOPS 緩衝液を用いて作成した。BIPM または IPM/CS の血漿中濃度実測値から two compartment model にて薬動学的パラメータを算出した。

BIPM の尿中代謝物 LJC 10,905, LJC 10,906 については LiChrosorb NH₂ カラムを用いた HPLC 法にて測定した。本測定は日本レダリー株式会社製薬製剤研究所にて行なった。

II. 結 果

両薬剤の血漿中濃度推移を Table 2, Fig. 1 に示した。C_{max} は BIPM 18.9 ± 3.0 μg/ml に対し、IPM/CS 31.4 ± 6.5 μg/ml で、T_{1/2β} 各々 1.07 ± 0.15h (Table 3), 0.89 ± 0.07h (Table 4) で、いずれの薬剤も同様に減少した。

BIPM, IPM/CS のその他の薬動学的パラメータを比較すると、AUC 値が各々 27.17 ± 3.82 μg·h/ml, 41.74 ± 8.84 μg·h/ml と差を認めているが、Vdβ 17.39 ± 4.29 l と 15.94 ± 3.87 l, Clt 11.23 ± 1.58 l/h と 12.45 ± 2.72 l/h, Clr 6.90 ± 0.95 l/h と 8.07 ± 1.07 l/h とほぼ同等であった。

尿中排泄率を Table 5, Fig. 2 に示した。BIPM および IPM/CS とともに類似のパターンで排泄され、投与開始後 12 時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ、61.5 ± 2.5%, 66.2 ± 10.0% と同等であった。なお、Bioassay 法と HPLC 法における測定結果は良好な相関が認められた。また、BIPM については尿中代謝物を HPLC 法にて測定し、成績を Table 6 に示した。尿中より LJC 10,905 が 9.2 ± 2.8%, LJC 10,906 が 10.2 ± 3.4% の 2 種類の代謝物が検出され (Fig 3), 未変化体を含む総尿中排泄率は 80.9% であった。

なお、各々の投与前における血漿、尿中薬剤濃度はいずれも検出限界以下であった。

臨床検査では、ボランティア A に BIPM を投与後、LDH の上昇が認められたが、採血時の溶血による影響と考えられた。その他に本剤投与前・後間で、薬剤によると思われる血液学的、血液生化学的 (腎機能、肝機能) および尿検査の異常は認められなかった。(Table 7, 8)

Table 6. Urine level of LJC 10,905 and LJC 10,906 (n=6, biapenem 300mg, d.i.v.)

Drug	Volunteer	Urine recovery (mg)							
		0~1h	1~2h	2~4h	4~6h	6~8h	8~10h	10~12h	0~12h (rate)
LJC 10,905	I. H.	6.4	6.6	8.5	5.5	0	0	0	27.0 (9.0%)
	T. S.	6.3	5.6	8.1	7.3	4.0	0	0	31.3 (10.4%)
	K. H.	4.8	1.3	23.3	5.9	7.5	0	0	42.8 (14.3%)
	Y. T.	5.0	6.8	8.3	2.1	0.2	0	0	22.4 (7.6%)
	E. T.	0	10.1	5.0	2.7	1.6	0.9	0.7	21.0 (7.0%)
	O. N.	4.5	4.9	6.8	1.7	0	0	0	21.5 (7.2%)
	Mean ± S. D.	4.5 ± 2.3	5.9 ± 2.9	10.0 ± 6.7	4.5 ± 2.0	2.5 ± 3.0	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	27.7 (9.2 ± 8.4 ± 2.8%)
LJC 10,906	I. H.	N.D	10.6	18.7	10.7	N.D	N.D	N.D	40.0 (13.3%)
	T. S.	N.D	7.9	16.1	2.1	N.D	N.D	N.D	26.1 (8.7%)
	K. H.	N.D	9.8	17.5	3.2	N.D	N.D	N.D	30.5 (10.2%)
	Y. T.	N.D	10.5	18.0	11.1	2.0	N.D	N.D	41.6 (13.9%)
	E. T.	N.D	12.5	13.7	3.5	1.3	N.D	N.D	31.0 (10.3%)
	O. N.	N.D	3.7	6.9	3.3	N.D	N.D	N.D	13.9 (4.6%)
	Mean ± S. D.	N.D	9.2 ± 3.1	15.2 ± 4.4	5.7 ± 4.1	0.6 ± 0.9	N.D	N.D	30.5 (10.2 ± 10.1 ± 3.4%)
Total		4.5 ± 2.3	15.1 ± 5.0	25.2 ± 9.2	10.2 ± 3.8	3.1 ± 2.6	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	58.2 (19.4 ± 13.4 ± 4.5%)

N. D. : not detected

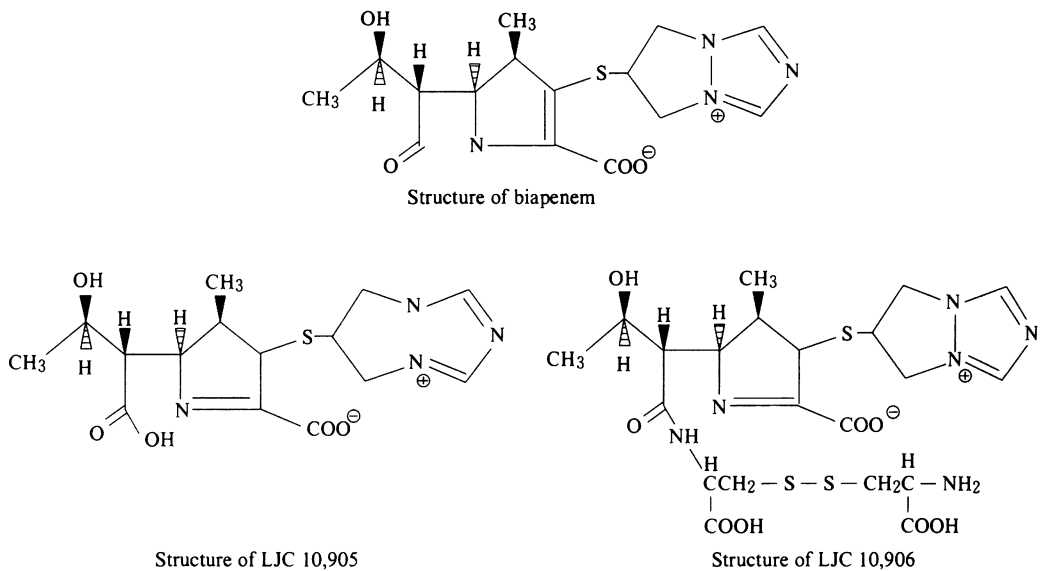


Fig. 3. Chemical structures of biapenem, LJC 10,905 and LJC 10,906

III. 考 察

カルバペネム系抗生物質は広範な抗菌スペクトルと強力な抗菌力を示すことから、近年開発が進んでいる。現在、臨床使用が可能な imipenem/cilastatin (IPM/CS) あるいは panipenem/betamipron (PAPM/BP) は、活性本体である IPM が DHP-I による分解を受け易く、また cefazolin (CEZ) と同等ながら腎毒性を有することから CS または BP の配合により DHP-I による代謝の抑制または腎毒性を軽減している。

日本レダリー株式会社で新規に開発された BIPM は、IPM/CS、PAPM/BP、meropenem (MEPM) に次ぐカルバペネム系抗生物質である。その特長として、1) DHP-I に対して極めて安定であり本酵素による分解をほとんど受けない、2) 腎毒性が少ない、などから単剤使用が可能となった製剤である。さらに本剤は、3) 中枢神経系へ及ぼす影響が極めて弱い、4) グラム陰性菌、特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力が強い、5) 強力な抗菌力と良好な体液・組織移行性を示すことから他の同系薬剤より少ない投与量で効果が期待できる、などの特長を有している。

我々は既に、前述したカルバペネム系抗生物質 3 薬剤の体内動態を報告しており⁴⁻⁶⁾、BIPM の製剤的特長に興味を持ち、本検討を実施した。

血漿中濃度推移では BIPM、IPM/CS とともに点滴終了

直後にピーク値を示した。C_{max} は IPM/CS 31.4 μg/ml に対し、BIPM 18.9 μg/ml、AUC は IPM/CS 41.74 μg·h/ml に対し、BIPM 27.17 μg·h/ml と差を認めた。T_{1/2β} は BIPM 1.07 ± 0.15h、IPM/CS 0.89 ± 0.07h とほぼ同等であった。

尿中濃度推移では BIPM、IPM/CS それぞれ投与開始後 0～1 時間までに 599 ± 449 μg/ml と 1384 ± 684 μg/ml、1～2 時間までに 559 ± 242 μg/ml と 834 ± 292 μg/ml と尿中濃度に差を認めるものの、4 時間以降の尿中濃度は IPM/CS とほぼ同様の濃度で減衰していった。Bioassay 法による本測定結果は、HPLC 法による測定結果と良好な相関が認められた。

BIPM については尿中代謝物の測定を実施し β-ラクタム環が開環した LJC 10,905 および LJC 10,905 に L-システインが結合した LJC 10,906 の 2 種類の代謝物が検出された。代謝物/未変化体比の経時的推移は投与開始後 0～1h が 5.2%、1～2h が 28.6%、2～4h が 74.2%、4～6h が 127.6%、6～8h が 105.9%、8～12h が 25.0% と投与後 6 時間以降は両代謝物量が未変化体量を越えていた。

すなわち、C_{max}、AUC および尿中濃度に認めた差は両薬剤の投与量 BIPM 300mg、IPM/CS 500mg の違いに依存した結果であると推察した。T_{1/2β}、Cl_t、Cl_r、V_d および尿中累積排泄率は同等であることから、今回の結果は BIPM が IPM/CS と非常に類似した体内動態を示

Table 7. Laboratory findings before and after treatment of biapenem(300mg) by drip infusion

No	Time	Hematology										Biochemistry														
		RBC		Hb	Ht	WBC	Blood figure					Plt	GOT	GPT	AL-P	T-Bil	D-Bil	γ-GTP	LDH	LAP	BUN	S-Cr	NAG	Na	K	Cl
		($\times 10^3/mm^3$)	(g/dl)				(%)	BAS	EOS	ST	SEG															
1	0hr	509	15.4	48.6	5800	0	2	0	40	52	6	29.3	15	16	6.9	0.6	0.3	16	312	124	15.8	1.0	6.0	138	4.6	101
	2hr	504	15.3	47.9	4900	1	2	0	42	50	5	31.6	19	16	6.6	0.6	0.3	16	404	129	13.7	0.9	1.4	142	5.1	97
	8hr	504	15.3	48.1	5900	0	3	0	52	39	6	28.9	49	15	5.8	0.6	0.1	11	1310	120	19.1	1.0	0.5	141	7.4	101
2	0hr	575	18.1	55.0	5900	0	1	0	50	45	4	20.4	49	36	7.1	0.7	0.3	69	371	202	11.2	1.1	1.8	144	5.1	98
	2hr	551	17.5	52.5	5400	0	1	0	51	43	5	20.7	47	35	6.7	0.8	0.4	68	366	197	10.8	1.0	2.6	143	5.4	97
	8hr	528	16.7	50.1	4800	0	1	0	53	40	6	20.7	45	34	6.6	0.7	0.5	63	480	180	13.7	1.0	3.0	141	4.3	103
3	0hr	517	15.2	47.1	6400	1	2	0	50	39	9	21.8	13	10	6.3	0.7	0.3	7	303	113	12.1	1.0	1.0	142	5.1	97
	2hr	477	14.0	43.1	5400	1	2	0	55	33	9	20.2	13	9	5.9	0.8	0.3	6	251	101	11.0	1.0	0.5	141	4.8	96
	8hr	503	14.8	45.8	6200	0	2	0	61	31	6	22.4	12	9	6.4	0.7	0.4	8	322	113	13.5	0.9	0.5	143	4.6	97
4	0hr	525	15.4	46.9	6500	0	3	0	50	41	6	24.2	14	9	7.9	1.0	0.5	11	286	144	15.6	1.0	2.7	143	4.9	101
	2hr	505	14.7	45.1	5000	0	4	0	45	46	5	22.0	14	7	7.1	1.0	0.5	10	318	134	15.5	0.8	1.3	141	4.1	101
	8hr	495	14.6	43.8	4800	1	3	0	51	38	7	22.9	13	6	7.1	0.8	0.3	11	273	125	15.9	0.8	1.2	145	4.8	104
5	0hr	510	15.4	45.6	7100	1	3	0	51	39	6	31.1	15	19	7.2	0.8	0.4	35	255	173	12.9	1.0	1.5	143	4.7	101
	2hr	510	15.3	45.6	6400	0	3	0	55	37	5	29.7	17	19	7.2	0.9	0.5	35	364	168	12.0	1.0	1.2	144	5.0	102
	8hr	521	15.7	46.4	6200	1	2	0	56	33	8	31.7	15	20	7.9	0.7	0.5	36	355	181	12.5	0.9	0.9	147	4.9	105
6	0hr	503	14.4	43.0	7400	1	3	0	58	33	5	22.4	10	9	9.1	0.0	0.3	13	273	134	14.1	1.0	2.7	144	4.5	103
	2hr	478	13.8	40.6	6000	1	4	0	51	35	9	20.9	12	7	6.4	1.0	0.3	12	274	124	13.0	1.0	1.5	144	4.1	103
	8hr	498	14.3	42.3	5000	1	3	0	54	33	9	22.7	13	9	9.0	1.0	0.5	11	377	131	14.8	1.0	1.0	146	5.0	105

Table 8. Laboratory findings before and after treatment of imipenem/cilastatin(500mg/500mg) by drip infusion

No	Time	Hematology										Biochemistry														
		RBC		Hb	Ht	WBC	Blood figure					Plt	GOT	GPT	AL-P	T-Bil	D-Bil	γ-GTP	LDH	LAP	BUN	S-Cr	NAG	Na	K	Cl
		($\times 10^3/mm^3$)	(g/dl)				(%)	BAS	EOS	ST	SEG															
1	0hr	505	15.4	47.4	7000	0	0	0	46	52	2	28.7	21	15	6.5	0.9	0.7	19	396	129	16.8	1.0	1.0	144	5.1	101
	2hr	484	15.0	45.2	4300	1	4	0	35	54	6	27.8	15	14	6.0	1.1	0.5	14	303	122	14.4	1.0	1.0	143	4.6	102
	8hr	493	15.1	46.0	4100	0	3	0	39	51	7	27.1	16	13	6.3	1.0	0.5	15	314	119	15.0	1.0	1.0	142	5.3	102
2	0hr	572	18.1	53.2	6400	0	1	0	51	39	9	21.9	49	47	6.9	0.9	0.5	85	405	204	15.7	1.1	1.1	144	4.6	100
	2hr	526	16.8	48.9	5400	0	1	0	55	37	7	21.0	46	43	6.2	0.9	0.5	75	406	190	14.6	1.0	1.0	143	4.4	103
	8hr	523	16.7	48.5	4900	0	0	0	53	41	6	21.9	40	41	6.2	0.9	0.5	73	434	196	14.5	1.1	1.1	143	4.8	103
3	0hr	503	15.0	44.3	7100	0	2	0	52	41	5	22.4	12	7	6.2	0.7	0.4	8	291	113	12.7	1.0	1.0	144	4.6	100
	2hr	476	13.9	42.0	4900	1	2	0	55	33	9	20.6	12	8	5.6	0.8	0.4	6	250	101	11.9	1.0	1.0	142	4.4	101
	8hr	501	14.9	44.0	4500	1	2	0	56	33	8	22.0	14	7	6.3	0.8	0.4	8	309	107	13.5	1.1	1.1	144	5.0	103
4	0hr	512	15.0	47.5	5800	1	2	0	42	47	7	17.8	13	7	7.5	0.6	0.3	10	273	145	18.7	1.0	0.5	142	5.2	97
	2hr	520	15.0	47.6	5600	1	2	0	51	39	7	20.0	11	8	6.9	0.8	0.4	10	278	129	17.6	1.0	0.5	141	4.7	98
	8hr	523	15.2	47.9	5100	0	2	0	60	31	7	21.6	12	8	7.4	0.5	0.3	11	304	132	17.9	1.0	0.5	142	4.6	98
5	0hr	555	16.4	51.0	7500	1	2	0	48	41	8	29.1	16	27	8.0	0.6	0.4	40	302	190	12.8	0.9	1.8	141	4.9	101
	2hr	552	16.2	50.6	7200	1	4	0	61	26	8	25.7	24	24	7.7	0.8	0.6	40	493	188	11.9	0.9	0.5	141	5.5	103
	8hr	550	16.2	50.3	8200	0	1	0	68	24	7	30.4	20	26	8.5	0.5	0.3	44	371	204	13.3	0.9	0.7	144	4.6	98
6	0hr	543	15.5	47.9	7300	1	3	0	50	38	8	19.7	16	15	10.5	0.6	0.3	13	315	140	15.5	1.0	3.4	141	4.9	101
	2hr	513	14.7	45.0	5900	1	4	0	54	33	8	19.0	13	14	9.3	0.7	0.3	11	292	126	15.4	1.0	0.8	142	5.1	98
	8hr	511	14.7	44.4	6200	1	2	0	70	21	6	19.6	14	14	9.8	0.6	0.2	12	312	134	16.3	0.9	0.5	143	4.6	99

し、単剤投与でも十分に安定な薬剤であることが示唆された。

以上の成績から IPM/CS に匹敵する BIPM の良好な体液移行性と強力な抗菌力は、臨床使用において十分な効果が期待できる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J and Testa R T : *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase I Antimicrob. Agents Chemother 35: 203~207, 1991
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Kazuaki K, Nishizawa N, and Kuwano S: Renal dehydropeptidase I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. Antimicrob Agents and Chemother 36 : 481~483, 1992
- 3) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M, and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of LJC 10627, a new carbapenem antibiotic with high stability to dehydropeptidase I Antimicrob. Agents and Chemother 34 : 994~1000, 1990
- 4) 齋藤 玲, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: Imipenem/Cilastatin (MK-0787/MK-0791) に関する研究。Chemotherapy 33 (S-4): 379~391, 1985
- 5) 齋藤 玲: Panipenem/betamipron の体内動態。Chemotherapy 39 (S-3): 227~235, 1991
- 6) 齋藤 玲: Meropenem の体内動態に関する研究。Chemotherapy 40 (S-1): 276~282, 1992

Pharmacokinetic study on biapenem

Akira Saito, Toshiaki Miura and Fumiaki Tarao

College of Medical Technology, Hokkaido University

Kita-12-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Kiyoshi Sato

Clinical laboratories, Hokkaido University

We studied the pharmacokinetics of biapenem (BIPM), a new carbapenem antibiotic, and compared to imipenem/cilastatin (IPM/CS) by cross-over method.

300mg of BIPM and 500mg/500mg of IPM/CS administered to six healthy volunteers by intravenous drip infusion, and the plasma and urine concentration were measured.

After 30 minutes infusion, the maximum plasma concentration (C_{max}) of BIPM was $18.9 \pm 3.0 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ and IPM/CS was $31.4 \pm 6.5 \mu\text{g}/\text{m}\ell$, and the area under the curve (AUC) were $27.17 \pm 3.82 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{m}\ell$ and $41.74 \pm 8.84 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{m}\ell$.

The plasma half-life beta phase ($T_{1/2\beta}$) were $1.07 \pm 0.15 \text{ hr}$ and $0.89 \pm 0.07 \text{ hr}$, renal clearance were $6.90 \pm 0.95 \ell/\text{h}$ and $8.07 \pm 1.07 \ell/\text{h}$, total clearance were $11.23 \pm 1.58 \ell/\text{h}$ and $12.45 \pm 2.72 \ell/\text{h}$, the urine excretion rate up to 12 hours were 61.5% and 66.2%, these parameter of BIPM was nearly same as that of IPM/CS. The metabolite of BIPM urine was detected by high performance liquid chromatography (HPLC), 9.2% of LJC 10,905 and 10.2% of LJC 10,906. Total urine excretion rate, metabolites and unchanged BIPM was 80.9%.

These results suggest that the pharmacokinetics and stability of BIPM was nearly the same as that of IPM/CS.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed in this examination.