

Biapenemの基礎的・臨床的検討

柴 孝也・前沢浩美・吉田正樹・酒井 紀
東京慈恵会医科大学第二内科*

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質である biapenem(BIPM)の基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 薬物動態:

健康成人男子志願者6名を対象に BIPM 300mg を1回点滴静脈内投与した際の血中濃度および尿中排泄の経時的推移を検討した。また、本剤の腎からの排泄機構を知る目的で probenecid 併用時ならびに非併用時の血中および尿中動態への影響を cross over 法にて検討した。

BIPM 単独投与時の最大血中濃度 (Cmax) は $26.2 \pm 6.62 \mu\text{g/ml}$ 、 β 相血中半減期 ($T_{1/2\beta}$) は $1.09 \pm 0.18\text{h}$ 、血中濃度曲線下面積 (AUC) は $33.2 \pm 5.79 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、定常状態分布容積 (Vdss) は $12.1 \pm 2.89\text{l}$ 、全身クリアランス (Clot) は $9.26 \pm 1.65\text{l/h}$ であり、尿中総排泄率は点滴開始後12時間までに $71.4 \pm 7.69\%$ であった。probenecid を併用した場合、BIPM の Cmax ($28.1 \pm 4.83 \mu\text{g/ml}$)、 $T_{1/2\beta}$ ($1.09 \pm 0.12\text{h}$)、Vdss ($10.3 \pm 2.00\text{l}$) に影響を及ぼさなかったが AUC ($39.2 \pm 6.82 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) の増大、Clot ($7.85 \pm 1.33\text{l/h}$) の減少が認められた。probenecid 併用のために尿量の増加による尿中濃度に差を認めたものの、尿中排泄率は $71.8 \pm 8.65\%$ とほぼ同様の値であった。

BIPM は良好な血中および尿中移行性を示し、また probenecid 併用時においても本剤の薬動学的パラメータの変化が少ないことから、本剤の排泄は主に糸球体濾過によることが示唆された。

2. 臨床成績:

細菌性肺炎、尿路感染症、肝膿瘍および敗血症の計4例に BIPM 1日300~600mg を4~15日間使用し、有効3例、判定不能1例の臨床成績を得た。細菌学的効果は分離し得た *Klebsiella* sp, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Serratia* sp. 各1株はいずれも除菌された。副作用および臨床検査値異常は全例何等認められなかった。

Key words Biapenem, probenecid, 体内動態, cross-over

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社において合成された新規カルバペネム系抗生物質である。本剤はカルバペネム骨格の4位にメチル基を導入することで腎デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に対する安定性を、3位にピラゾロトリアゾリウム基を導入することにより、ブドウ球菌属と緑膿菌に対する抗菌力を増強させている。既存の同系薬剤とは異なり DHP-I 阻害剤および腎毒性軽減剤等の配合剤を必要とせず、単剤での使用が可能となった¹⁾。

さらに本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌までに幅広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌活性を有している²⁾。グラム陽性菌では、メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA)、*Staphylococcus epidermidis*、*Enterococcus faecalis* 等に対しては imipenem (IPM) に次ぐ強い抗菌活性を示し、グラム陰性菌では、*Pseudomonas aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌および腸内細菌群などに対し、より強力な殺菌力を示す薬剤である。

* 〒105 東京都港区西新橋3-25-8

今回我々は BIPM の腎排泄機序を知る目的で、BIPM の体内動態に及ぼす probenecid の影響を 2 週間間隔の cross-over 法にて検討した。

I. 体内動態

1. 対象および測定方法

1992 年 5 月から同年 6 月に北里研究所バイオアトリックセンターにて本試験参加の同意が得られた健康成人男子志願者 6 名 (Table 1) を対象とした。

被験者の選択は事前の血液一般、血液生化学検査などにより肝、腎機能が正常であることを、また BIPM の皮内反応陰性を確認したうえで採用した。

試験当日の朝食は摂取せず、投薬 4 時間以内の食事、投薬 2 時間以内の喫煙は避けた。食事は全員が同じものを

を摂取した。

被験者 6 名を 3 名ずつ probenecid 併用群、非併用群に分けて実施した。probenecid 併用群では点滴開始 2 時間前および点滴終了直後に probenecid 各 1.0g、計 2.0g を内服した。第 1 回試験、第 2 回試験では各群を入れ換えて cross-over 法にて試験を実施した。BIPM は、1 バイアル 300mg を生理食塩水 100ml に溶解し、正確に 30 分かけて点滴静注した。血漿サンプルは、投与直前 (0 分)、投与終了直後 (30 分)、35 分、45 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、7 時間にヘパリン採血し、4℃、3000rpm、5 分間の遠心分離にて血漿を得た。直ちに血漿と等量の 0.5M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS)、2.5% Ethyleneglycol 緩衝液 (pH7.0) と混合、攪拌

Table 1. Background data of healthy male volunteers

Volunteers	Age (yr)	Body Weight (kg)	Height (cm)
T. T.	22	69.0	180.6
N. O.	26	63.2	169.5
K. O.	25	50.5	170.0
H. N.	22	74.2	177.8
T. S.	23	53.3	166.0
Y. N.	23	53.2	162.5
mean ± SD	23.5 ± 1.65	60.6 ± 9.72	171.1 ± 6.91

Table 2. Plasma level of biapenem with and without probenecid in healthy volunteers (n = 6, 300mg d. i. v. 30min)

Drug	Volunteer	Plasma level (μg/ml)								
		30min	35min	45min	1h *	2h *	3h *	4h *	5h *	7h *
biapenem alone	T. T.	21.2	20.2	16.6	11.1	4.75	3.17	2.15	1.15	0.30
	N. O.	25.9	21.7	14.5	12.1	5.01	2.25	1.42	0.56	0.09
	H. O.	36.1	30.1	23.8	17.0	6.13	3.17	1.90	0.88	0.15
	H. N.	17.9	16.0	12.7	10.6	4.23	2.31	1.34	0.59	0.12
	T. S.	31.2	22.6	20.6	13.7	5.72	3.35	1.73	1.05	0.23
	Y. N.	24.7	20.2	16.8	13.5	5.62	2.74	1.62	0.75	0.14
	Mean ± SD	26.2 ± 6.62	21.8 ± 4.65	17.5 ± 4.07	13.0 ± 2.32	5.24 ± 0.70	2.83 ± 0.47	1.69 ± 0.30	0.83 ± 0.25	0.17 ± 0.08
biapenem with probenecid	T. T.	24.0	20.9	17.5	13.9	6.26	3.80	2.30	1.29	0.35
	N. O.	26.8	19.7	17.4	15.7	4.17	2.38	1.52	0.57	0.12
	K. O.	36.3	33.3	27.5	23.2	7.93	3.93	2.11	1.01	0.21
	H. N.	24.8	21.8	15.8	14.3	5.80	2.87	1.60	0.75	0.15
	T. S.	25.3	23.8	20.3	17.4	7.38	3.82	2.05	1.29	0.23
	Y. N.	31.6	26.1	25.1	18.5	8.06	3.58	2.02	1.02	0.15
	Mean ± SD	28.1 ± 4.83	24.3 ± 4.97	20.6 ± 4.71	17.2 ± 3.44	6.60 ± 1.49	3.40 ± 0.63	1.93 ± 0.31	0.99 ± 0.29	0.20 ± 0.08

* : Significantly differences between with and without probenecid at p < 0.05

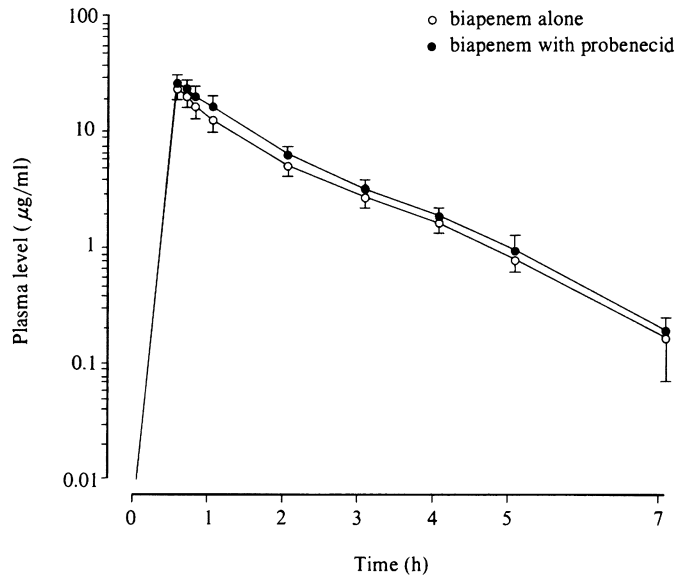


Fig. 1. Plasma level of biapenem with and without probenecid in healthy male volunteers. (n=6) 0.3g d.i.v. 30min

した後、直ちにドライアイス・エタノールにて急速に凍結処理した。尿中サンプルは投与前、0~2、2~4、4~6、6~8、8~10、10~12時間の各最終時に採尿し、血漿と同様の方法にて処理した。なお、規定時間以外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々の時間値に加算した。

また、副作用の発現に注意して観察を行うとともに、投与前後の臨床検査値の変動を見た。

体液中濃度測定は *S. aureus* IFO14607 を検定菌とする bioassay 法にて測定した (測定限界: 0.03 µg/ml)。なお、BIPM の血漿中濃度実測値をもとに、two-compartment model にて薬動学的パラメータを求めた。統計的解析は対応のある t-検定によって行った。

2. 成績

血漿中濃度推移は Table 2, Fig. 1 に示すごとくである。点滴静注終了直後の血漿中濃度 (Cmax) は、probenecid 非併用群 26.2 ± 6.62 µg/ml, 併用群 28.1 ± 4.83 µg/ml とほとんど差を認めなかった。しかしながら、投与開始 1 時間後では非併用群と併用群それぞれ 13.0 ± 2.32 µg/ml と 17.2 ± 3.44 µg/ml ($p=0.0004$), 4 時間後では 1.69 ± 0.30 µg/ml と 1.93 ± 0.31 µg/ml ($p=0.0031$), 7 時間後では $0.17 \pm$

0.08 µg/ml と 0.20 ± 0.08 µg/ml ($p=0.0234$) と各時間における血漿中濃度に有意差を認めた。これらの実測値より求めた薬動学的パラメータを Table 3 に示した。また、12 時間までの尿中排泄量の推移を Table 4, Fig. 2 に示した。probenecid の併用により、投与開始後 4 時間までの尿中濃度に差を認めるが、尿中排泄量は非併用時のそれと比べ、ほぼ同様の傾向を示した。投与開始後 12 時間までの尿中総回収率は、probenecid 非併用群が $71.4 \pm 7.69\%$ 、併用群が $71.8 \pm 8.65\%$ と有意差を認めなかった。また、副作用、臨床検査値の異常変動は認めなかった。

II. 臨床成績

1. 対象

1991 年 7 月より 1992 年 5 月までに東京慈恵会医科大学第二内科にて加療中で、試験参加の同意が得られ、BIPM 皮内反応陰性を確認した内科領域感染症 4 例を対象に、BIPM の臨床的検討を行った。症例の内訳は Table 5 に示すように細菌性肺炎、尿路感染症、肝膿瘍および敗血症各 1 例の計 4 例である。年齢分布は 53 歳から 75 歳 (平均 64 歳) の男性 3 例および女性 1 例であった。BIPM を 1 回 150mg または 300mg を、1 日 2 回 30 分間かけて点滴静注した。使用期間は 4 日から 15 日間 (平均 9 日間)、総使用量は 3.0g から 8.4g (平均 4.2g) であった。分

Table 3. Pharmacokinetic parameters of biapenem with and without probenecid in healthy volunteers (n = 6, 300mg d.i.v. 30min)

Drug	Volunteer	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC* ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Vdss (l)	Cl _{tot} * (l/h)	Cl _{ren} (l/h)
biapenem alone	T. T.	21.2	1.42	31.8	15.1	9.44	5.90
	N. O.	25.9	0.91	30.9	10.9	9.71	6.74
	H. O.	36.1	1.05	42.0	8.29	7.14	5.91
	H. N.	17.9	1.05	25.0	15.9	12.0	7.68
	T. S.	31.2	1.14	37.1	10.6	8.09	6.19
	Y. N.	24.7	0.98	32.5	11.7	9.22	6.73
	Mean \pm SD	26.2 \pm 6.62	1.09 \pm 0.18	33.2 \pm 5.79	12.1 \pm 2.89	9.26 \pm 1.65	6.52 \pm 0.68
biapenem with probenecid	T. T.	24.0	1.28	36.7	13.0	8.18	6.42
	N. O.	26.8	1.12	31.0	11.4	9.67	6.96
	H. O.	36.3	1.10	49.6	7.41	6.04	4.95
	H. N.	24.8	0.94	33.8	11.0	8.87	5.79
	T. S.	25.3	1.12	40.3	10.6	7.44	4.34
	Y. N.	31.6	0.97	43.7	8.67	6.87	5.13
	Mean \pm SD	28.1 \pm 4.83	1.09 \pm 0.12	39.2 \pm 6.82	10.3 \pm 2.00	7.85 \pm 1.33	5.60 \pm 0.98

* : Significantly differences between with and without probenecid at p < 0.05

Table 4. Urinary excretion of biapenem with and without probenecid in healthy volunteers (n = 6, 300mg d.i.v. 30min)

Drug	Volunteer	0~2h		2~4h		4~6h		6~8h		8~10h		10~12h		0~12h
		Concn ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Concn* ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Concn ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Concn ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Concn ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Concn ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Rate (%)
biapenem alone	T. T.	1550	114.7	709	48.9	76.9	16.0	13.8	5.04	11.1	2.12	7.11	0.78	62.5
	N. O.	329	167.1	176	28.7	64.3	9.84	10.5	1.91	4.78	0.45	1.65	0.22	69.4
	H. O.	791	193.8	501	42.1	144	10.2	36.7	1.87	4.76	0.06	1.73	0.28	82.8
	H. N.	412	135.1	326	37.8	128	15.1	14.7	2.45	11.7	1.25	4.78	0.48	64.1
	T. S.	776	176.9	286	33.7	120	14.6	13.5	3.29	4.26	0.90	1.36	0.31	76.6
	Y. N.	700	177.8	288	33.7	54.6	4.64	15.0	1.88	6.88	0.73	0.68	0.18	73.0
	Mean \pm SD	760 \pm 433	160.9 \pm 29.9	381 \pm 192	37.4 \pm 7.17	98.0 \pm 37.3	11.7 \pm 4.34	17.4 \pm 9.60	2.74 \pm 1.25	7.25 \pm 3.35	0.92 \pm 0.71	2.89 \pm 2.51	0.38 \pm 0.22	71.4 \pm 7.69
biapenem with probenecid	T. T.	1100	162.8	318	46.1	47.6	18.9	19.5	5.18	8.76	1.95	3.86	0.64	78.5
	N. O.	350	164.4	143	39.7	20.9	9.38	4.15	1.65	4.12	0.52	3.04	0.31	72.0
	K. O.	3600	187.2	195	41.4	182	12.7	28.0	2.83	8.70	0.81	1.40	0.50	81.8
	H. N.	186	139.9	117	41.4	37.1	10.8	10.9	2.43	8.45	1.04	3.27	0.36	65.3
	T. S.	1270	130.8	267	32.0	38.3	8.00	11.5	2.86	2.51	1.01	1.11	0.39	58.4
	Y. N.	1450	178.4	203	36.5	20.7	5.84	6.86	1.83	4.60	0.58	1.25	0.25	74.5
	Mean \pm SD	1326 \pm 1224	160.6 \pm 21.7	207.2 \pm 75.2	39.5 \pm 4.82	57.8 \pm 61.8	10.9 \pm 4.55	13.5 \pm 8.81	2.80 \pm 1.27	6.19 \pm 2.77	0.99 \pm 0.52	2.32 \pm 1.20	0.41 \pm 0.14	71.8 \pm 8.65

* : Significant difference between with and without probenecid at p < 0.05

離した原因菌としては、*Klebsiella* sp., *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Serratia* sp. 各1株が認められた。

2. 効果判定基準

BIPMの臨床効果は、自・他覚所見および臨床検査値の改善度をもとにした主治医判定に従い、細菌学的効果は本剤使用前後での消長によって判定した。

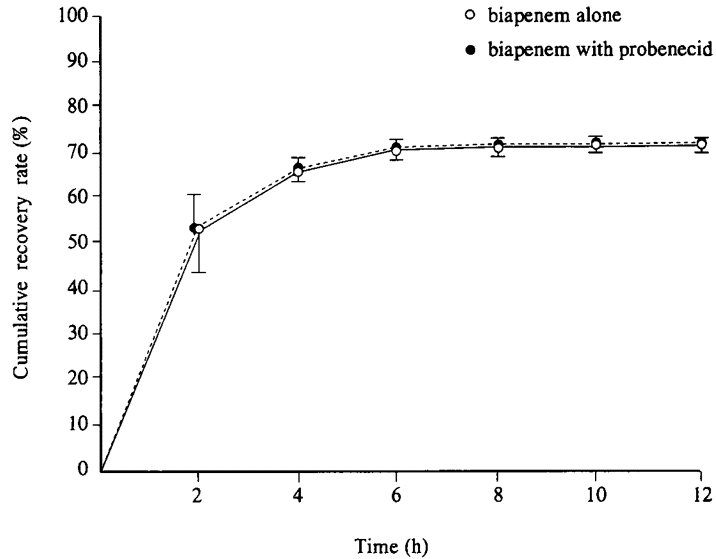


Fig. 2. Urinary recovery of biapenem with and without probenecid in healthy volunteers (n = 6) 0.3g d.i. v.

Table 5. Clinical results of biapenem

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Causative organism before after	Daily dose (mg) duration (days)	ESR (mm/h) before after	CRP (mg/dl) before after	WBC (/mm ³) before after	Evaluation		Adverse reaction	
		Underlying disease						Bacteriological	Clinical		
1	72 M	Pneumonia	<i>Klebsiella</i> sp.	150 × 2	11	86	3.3	11800	Eradicated	Good	—
		Renal insufficiency cardiac insufficiency	Normal flora	24		0.5	8400				
2	75 M	Urinary tract infection	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Serratia</i> sp.	300 × 2	6	60	5.2	7500	Eradicated	Good	—
		Amyotrophic lateral sclerosis	—	60		1.0	9100				
3	56 M	Hepatic abscess	Not tested	300 × 2	4	92	24.8	7000	Unknown	Unknown	—
		—	Not tested	93		15.5	7800				
4	53 F	Sepsis, Pneumonia	Not tested	300 × 2	15	129	27.8	39800	Unknown	Good	—
		Periarteritis nodosa Pure red cell aplasia	Not tested	76		2.6	14200				

Table 6. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.	Age (y) Sex		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Eosi. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (B)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	72 M	B	289	9.8	28.6	0	39.5	34	28	2.2	488	39	0.7
		A	279	9.5	28.8	0	35.9	18	19	1.9	326	21	0.6
2	75 M	B	312	9.2	27.1	—	33.0	21	12	2.2	352	18	0.8
		A	301	8.8	26.3	—	35.3	11	6	1.5	288	14	0.6
3	56 M	B	418	13.6	40.5	0	19.5	132	140	5.5	618	18	1.0
		A	377	12.0	36.0	—	41.9	170	259	11.5	491	12	0.8
4	53 F	B	171	4.8	14.1	4	19.4	103	25	2.0	1371	26	1.9
		A	298	8.7	26.1	—	36.4	21	44	2.0	288	22	0.9

B: before treatment A: after treatment

3. 成績

本剤の臨床効果は、Table 5に示した通り、有効3例および判定不能1例であった。疾患別臨床効果では、細菌性肺炎、尿路感染症、敗血症の各1例が有効、肝膿瘍1例が判定不能であった。細菌学的効果としては、起炎菌検出例の *Klebsiella* sp., *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Serratia* sp. 各1株は全て消失した。

症例1は細菌性肺炎で喀痰中より *Klebsiella* sp. が検出された。本剤投与3日目で喀痰の減少、臨床症状および諸検査値の改善を認めため、有効と判定した。

症例2は *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Serratia* sp. を起炎菌とした尿路感染症で本剤投与2日目でCRPは改善し、投与終了時には細菌尿の消失を認めため有効と判定した。

症例3は救急入院時の発熱および検査所見より呼吸器感染症を疑い本剤投与を開始したが、その後の諸検査成績から肝膿瘍であることが判明し投与を中止した。臨床評価には不適切な症例と判定した。

症例4はDIC、肺炎を合併した重篤な敗血症の症例でショック、DICに対する治療と並行して本剤を使用した。投与3日目で速やかな解熱、炎症症状の改善を認めため、有効と判定した。

本剤投与における副作用は認められなかった。臨床検査成績はTable 6に示す通りであり、異常変動は1例も認められなかった。

III. 考 察

BIPMは優れた抗菌力を有するとともに抗菌スペクトラムが幅広い。さらにヒト生体内に分布するDHP-Iに対して極めて安定であることから単剤での投与が可能となった製剤である。

今回、BIPMのヒトでの体内動態および排泄機構について検討を行った。300mgを点滴静注した場合の $T_{1/2\beta}$ は $1.09 \pm 0.18\text{hr}$ であり、点滴静注終了直後の血漿中濃度は $26.2 \pm 6.62 \mu\text{g/ml}$ と良好な値を示した。投与量は異なるが、既に検討した同系薬剤の *imipenem/cilastatin*(IPM/CS)³⁾, *panipenem/betamipron*(PAPM/BP)⁴⁾ および *meropenem*(MEPM)⁵⁾ と同様の体内動態を示した。

BIPMの腎排泄機序を明らかにするため、血漿中濃度および尿中排泄に及ぼす *probenecid* の影響を検討した。本剤の血中濃度推移からその薬動学的パラメータを算出した。*probenecid* の併用は、 $T_{1/2\beta}$ ($1.09 \pm 0.18\text{h}$ から $1.09 \pm 0.12\text{h}$)、 C_{max} ($26.2 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$ から $28.1 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$)、 V_{dss} ($12.1 \pm 2.89\text{l}$ から $10.3 \pm 2.00\text{l}$)、尿中排泄率 ($71.4 \pm 7.69\%$ から $71.8 \pm 8.65\%$) に影響を与えず、AUCの増加 ($33.2 \pm 5.79 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ から $39.2 \pm 6.82 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$: $p = 0.0152$)、 Cl_{tot} の減少 ($9.26 \pm 1.65\text{l/h}$ から $7.85 \pm 1.33\text{l/h}$: $p = 0.0276$) が有意差を持って認められた。また、 Cl_{ren} ($6.53 \pm 0.68\text{l/h}$ から $5.60 \pm 0.98\text{l/h}$) には有意差を認めなかった。

我々は既にIPM/CSにおける同様の検討成績を報告した⁵⁾。*probenecid* の併用によりIPMの血漿中濃度、血漿中半減期等はほとんど変化しなかったが、CSは血漿中濃度の上昇、 $T_{1/2\beta}$ の延長並びにAUCの増大を認めた。DHP-Iの阻害および腎毒性軽減の目的で配合してあるCSが *probenecid* 様効果を示すため、IPMは表面上、糸球体濾過の腎排泄様式をとるものと推察した⁶⁾。

BIPMにおいては、その製剤の特長により単剤で使用できるため、配合剤による影響を受けていない。従って、本検討結果からではBIPMの腎排泄が尿管分泌の関与を完全には否定できないものの、大部分が糸球体

濾過により排泄されることを示唆する結果であった。

臨床的検討では、本剤を内科領域感染症4例に使用した。除外症例1例を除く3例全例が有効の成績であった。細菌学的効果について判定し得た2例より分離された *Klebsiella* sp., *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Serratia* sp. の計5株は全て消失していた。自・他覚症状としての副作用および臨床検査値の異常変動は全例に認められなかった。本剤の優れた抗菌力、体内動態は臨床効果に良く反映していると考えられた。

以上の成績から、BIPMは内科領域感染症に対して有用性の期待できる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Hidaka M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S : Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal complex. *J Antimicrob Chemother* 30 : 129~134, 1992
- 2) Ubukata K, Hidaka 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
- 3) 齊藤 篤, 島田甚五郎, 柴 孝也, 山路武久, 北條敏夫, 加地正伸, 奥田新一郎, 南雲久美子, 松本文夫, 上田 泰 : Imipenem/Cilastatin(MK-0787/MK-0791)に関する研究。 *Chemotherapy* 33 (S-4) : 484~501, 1985
- 4) 柴 孝也, 齊藤 篤, 島田甚五郎, 加地正伸, 掘 誠治, 吉田正樹, 酒井 紀, 松本文夫, 今井健郎, 上田 泰 : Panipenem/Betamipronに関する基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 39 (S-3) : 362~371, 1991
- 5) 吉田正樹, 柴 孝也, 掘 誠治, 島田甚五郎, 齊藤 篤, 酒井 紀 : Meropenemに関する基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 40(S-1) : 326~333, 1992
- 6) 柴 孝也 : 腎臓からみた薬物の関与 : 化学療法と腎臓。東京医学社, 1992, p162

Basic and clinical studies of biapenem

Kohya Shiba, Hiromi Maezawa, Masaki Yoshida and Osamu Sakai

Department of Internal Medicine II, Jikei University School of Medicine

3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

Atsushi Saito

Department of Internal Medicine, Kashiwa Hospital of Jikei University School of Medicine

We studied the pharmacokinetics and clinical efficacy of biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, and obtained the following results.

1. Pharmacokinetics: BIPM was administered to six healthy male volunteers by intravenous drip infusion at a dose of 300mg with or without probenecid, and the pharmacokinetics was studied by a cross-over method.

After 30 minutes infusion, the maximum plasma concentration (C_{max}) was $26.2 \pm 6.62 \mu\text{g/ml}$, serum half life for the beta-phase ($T_{1/2\beta}$) was $1.09 \pm 0.18\text{h}$, steady state distribution volume (V_{dss}) was $12.1 \pm 2.89 \text{ l}$, and the urinary recovery rate up to 12 hours was $71.4 \pm 7.69\%$.

Co-administration of probenecid did not affect the following pharmacokinetic parameters of BIPM : C_{max} ($28.1 \pm 4.83 \mu\text{g/ml}$), $T_{1/2\beta}$ ($1.09 \pm 0.12\text{h}$), V_{dss} ($10.3 \pm 2.00 \text{ l}$), urinary recovery rate up to 12 hours ($71.8 \pm 8.65\%$); whereas, the area under the curve (AUC) increased by 33.2 ± 5.79 to $39.2 \pm 6.82 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and the total clearance (Cl_{tot}) decreased by 9.26 ± 1.65 to $7.85 \pm 1.33 \text{ l/h}$.

These results suggest that the main renal excretion route of BIPM is glomerular filtration.

2. Clinical results: BIPM was administered to 4 patients (one each with bacterial pneumonia, urinary tract infection, hepatic abscess and sepsis) by intravenous drip infusion at a dose of 0.3~0.6g per day. Clinical efficacy was evaluated as good in 3 and unknown in 1.

There were no adverse reaction or abnormal laboratory findings.