

## Biapenemの基礎的・臨床的検討

今井健郎・石田裕一郎・桜井 磐・吉川晃司・進藤奈邦子・松本文夫  
 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科\*

高橋孝行

神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科

森田雅之・佐藤康信

神奈川県衛生看護専門学校付属病院薬剤科

新しい注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の抗菌力、腎機能障害患者における体内動態ならびに臨床効果を検討し、以下の成績を得た。

1) 抗菌力:臨床分離株9菌種に対する抗菌力を imipenem (IPM)および ceftazidime (CAZ)と比較検討した。最小発育阻止濃度(MIC)はグラム陽性菌では IPMが、グラム陰性菌では BIPMが優れる傾向を示した。

2) 体内動態:3例の腎機能障害患者に本剤 300mg を点滴静注した際の血中濃度と尿中回収率を測定した。クレアチンクリアランス(Ccr)が 23, 41, 49ml/min. の患者の血中濃度半減期は 2.37, 2.00, 2.04 時間であり血中濃度半減期の延長が認められた。また、血液透析患者2例について透析性の検討を行なった。血液透析患者においては透析時の血中濃度半減期が 1.04 時間、非透析時の血中濃度半減期が 4.13 時間であり透析性が認められた。

3) 臨床成績:肺炎 11 例、肺化膿症 1 例、慢性気管支炎 1 例および気管支喘息に伴う感染 1 例の計 14 例について本剤を 1 回 150~300mg, 1 日 2 回点滴静注し、臨床効果判定除外の 1 例を除いた全例で有効以上の成績が得られた。本剤による副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

**Key words:** Biapenem, 抗菌力, 体内動態, 臨床効果

新規カルバペネム系抗生物質である biapenem(BIPM)は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、かつその抗菌作用は殺菌的で強力である。また、本剤は $\beta$ -lactamase に対して極めて安定である<sup>1-3)</sup>。

本剤は腎に多く局在する腎デヒドロペプチダーゼ-1(DHP-1)に対して極めて安定であることから、DHP-1 阻害剤あるいは腎毒性低減剤を必要としないので、単剤での使用が可能となった<sup>4)</sup>。

今回我々は本剤の臨床分離株に対する抗菌力、腎機能障害時の体内動態について検討し、さらに本剤の臨床効果についても検討したので報告する。

### I. 材料ならびに研究方法

#### 1. 抗菌力測定

臨床材料から分離された Methicillin-sensitive

*Staphylococcus aureus* (MSSA), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*それぞれ 25 株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup>に準じて測定した。

同時に imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ)の MIC も合わせて測定し、本剤のそれと比較した。

#### 2. 腎機能障害時の体内動態

本試験に参加の同意の得られた腎機能障害患者 3 例に対して BIPM 300mg を 60 分点滴静注した際の血漿中濃度および尿中濃度を測定した。3 例のクレアチンクリアランス(Ccr)はそれぞれ 23, 41, 49ml/min. であった。血漿中濃度は点滴終了直後、30 分後、1 時間後、2 時

\* 〒235 神奈川県横浜市磯子区汐見台 1-6-5

間後、3時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後に測定した。また、尿中濃度は点滴終了後～2時間、2～4時間、4～6時間、6～8時間、8～12時間の間隔で蓄尿し測定した。

### 3. 血液透析時、非透析時における体内動態

本試験に参加の同意の得られた定期的に血液透析をしている慢性腎不全患者2例に対してBIPM 300mgを60分点滴静注した際の体内動態を検討した。透析時はBIPMを点滴終了後から4時間血液透析を実施した。血中濃度測定は投与終了直後、30分後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後に行った。非透析時も同様に行った。

### 4. 臨床的検討

#### 1) 対象

平成3年2月より平成4年5月の間に本院内科に入院

し、本試験に参加の同意の得られた14名を対象にBIPMを使用した。疾患の内訳は肺炎11例、肺化膿症1例、慢性気管支炎1例および気管支喘息に伴う感染1例であった。なお、肺炎の1例は後日肺結核と診断されたため効果判定から除外した。男性10例、女性4例、計14例で、年齢は30歳～82歳に分布し、平均66.6歳であった。

基礎疾患および合併症としては、肺結核の1例を除いた肺炎10例では、気管支喘息が1例、多発性脳梗塞が1例、慢性気管支炎が1例認められた。

#### 2) 使用量および使用方法

使用量は本剤1回150mg～300mgを1日2回、30分かけて点滴静注した。使用日数は7～18日で平均11.9日であった。総使用量は2.1g～10.8gで平均5.5gであった。なお、効果判定に影響をおよぼす他の抗菌剤等の併用は行わなかった。

Table 1. Comparative activities of biapenem against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC Range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (25)	biapenem	0.025 ~ 0.1	0.05	0.1
	imipenem	0.013 ~ 0.025	0.013	0.025
	ceftazidime	6.25 ~ 12.5	6.25	12.5
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (25)	biapenem	6.25 ~ 25	12.5	25
	imipenem	1.56 ~ 12.5	12.5	12.5
	ceftazidime	100 ~ >100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (25)	biapenem	0.05 ~ 0.1	0.05	0.1
	imipenem	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2
	ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.1	0.39
<i>Citrobacter freundii</i> (25)	biapenem	0.05 ~ 0.1	0.05	0.1
	imipenem	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	ceftazidime	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (25)	biapenem	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39
	imipenem	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78
	ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.1	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> (25)	biapenem	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
	imipenem	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	ceftazidime	0.05 ~ 0.1	0.05	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (25)	biapenem	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	imipenem	0.78 ~ 6.25	3.13	3.13
	ceftazidime	0.78 ~ 12.5	3.13	12.5
<i>Serratia marcescens</i> (25)	biapenem	0.78 ~ 6.25	1.56	6.25
	imipenem	0.78 ~ 6.25	1.56	6.25
	ceftazidime	0.39 ~ 25	0.78	6.25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (25)	biapenem	0.1 ~ 0.2	0.1	0.2
	imipenem	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2
	ceftazidime	3.13 ~ 12.5	6.25	12.5

## 3) 効果判定基準

臨床効果の判定は、臨床症状、末梢血白血球数、血液像、血沈、胸部X線所見などを指標にその改善度により、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階で行った。細菌学的効果は菌の消長により、消失(Eradicated)、菌交代(Replaced)、部分消失(Partially eradicated)、減少(Decreased)、不変(Unchanged)と判定した。

## 4) 安全性

本剤の使用に際し、自・他覚症状による副作用を検討するとともに使用前後に可能な限り血液一般検査と生化学的検査を実施し、臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

## II. 成績

## 1. 抗菌力

各菌種に対するMICの範囲、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>をTable

1に示した。MSSAに対してはIPMより2管劣り、CAZより7管優れていた。MRSAに対してはIPMとほぼ同等あるいは1管劣り、CAZより2~3管優れていた。*E. coli*および*C. freundii*に対してはIPMおよびCAZより1~3管優れていた。*K. pneumoniae*および*S. marcescens*に対しては3剤ともほぼ同等であった。*P. mirabilis*に対してはIPMとほぼ同等であり、CAZより4~5管劣っていた。*P. aeruginosa*に対してはIPMとほぼ同等であり、CAZより1~3管優れていた。*A. calcoaceticus*に対してはIPMとほぼ同等であり、CAZより6管優れていた。

## 2. 腎機能障害時の体内動態

腎機能障害患者3例(Ccr: 23~49 ml/min.)の体内動態を検討した。BIPM 300mgを点滴静注した際の血漿中濃度の推移をTable 2に示した。点滴終了直後に20.8 ± 7.0 μg/mlを示し、以後緩徐に減少した。本剤の血漿中濃度推移について薬力学的検討を行った結果はTable 3の

Table 2. Plasma concentration of biapenem (60min. D.I.V.)

No.	Age Sex	Ccr (ml/min.)	Plasma concentration (μg/ml)								
			0hr	0.5hr	1.0hr	2.0hr	3.0hr	4.0hr	6.0hr	8.0hr	12.0hr
1	73y M	49	12.8	12.3	9.26	6.68	4.54	3.40	1.88	1.02	0.16
2	73y M	41	24.0	15.2	13.0	7.28	5.06	3.82	2.00	0.92	0.20
3	85y M	23	25.6	15.3	12.1	9.16	4.74	4.30	2.48	1.24	0.58
mean		37.7	20.8	14.3	11.5	7.71	4.78	3.84	2.12	1.06	0.31
± S. D.		13.3	7.0	1.7	1.9	1.3	0.32	0.50	0.31	0.16	0.23

Table 3. Pharmacokinetics parameters of biapenem (60min. D.I.V.)

No.	Age Sex	Ccr (ml/min.)	T <sub>1/2</sub> α (hr)	T <sub>1/2</sub> β (hr)	V <sub>dss</sub> (l)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	AUC (μg·hr/ml)	Cl <sub>tot</sub> (ml/min.)	Cl <sub>ren</sub> (ml/min.)
1	73y M	49	2.00	2.04	19.07	13.33	46.19	6.50	2.92
2	73y M	41	0.38	2.00	12.14	23.77	61.20	4.90	1.64
3	85y M	23	0.33	2.37	12.62	25.39	67.54	4.44	1.34
mean		37.7	0.90	2.14	14.61	20.83	58.31	5.28	1.97
± S. D.		13.3	0.95	0.20	3.87	6.55	10.97	1.18	0.84

ごとくで、 $C_{cr} 37.7 \pm 13.3 \text{ ml/min.}$ における血中濃度半減期は  $2.14 \pm 0.20$  時間であった。AUC は  $58.31 \pm 10.97 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。尿中濃度は点滴静注終了後 0~2 時間で  $336 \pm 106 \mu\text{g/ml}$  を示し、以後漸次減少した (Table 4)。尿中回収率は 0~2 時間で  $16.2 \pm 7.84\%$  であり、0~12 時間で  $36.3 \pm 7.72\%$  が回収された。

### 3. 血液透析時、非透析時における体内動態

定期的に血液透析を実施している患者の血液透析時、非透析時の体内動態を検討した。血液透析時および非透析時の血漿中濃度を Table 5 に、薬動学的パラメー

ターを Table 6 に示した。血液非透析時の血漿中濃度は点滴静注終了直後に  $29.0 \mu\text{g/ml}$  を示し、12 時間後でも  $3.04 \mu\text{g/ml}$  であった。血中濃度半減期は 4.13 時間、AUC は  $144.34 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。

一方、血液透析時は点滴終了直後に  $16.6 \mu\text{g/ml}$ 、12 時間後は  $0.46 \mu\text{g/ml}$  であった。血中濃度半減期は 1.04 時間と短く、AUC は  $31.51 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であって、BIPM は血液透析により比較的良く除去され、透析性が良好と考えられた。

Table 4. Urinary concentration and Urinary recovery rate of biapenem (60min. D.I.V.)

No.	Age Sex	Ccr (ml/min.)	Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					Urinary recovery rate (%)					
			0~2hr	2~4hr	4~6hr	6~8hr	8~12hr	0~2hr	2~4hr	4~6hr	6~8hr	8~12hr	0~12hr
1	73y M	49	340	292	264	137	29.8	19.3	1.2	19.4	2.7	2.5	45.0
2	73y M	41	440	402	90.0	38.0	14.9	7.3	13.4	6.6	3.2	3.0	33.5
3	85y M	23	228	272	226	95.2	27.4	22.1	3.4	2.0	1.6	1.3	30.3
mean		37.7	336	322	193	90.1	24.0	16.2	6.0	9.3	2.5	2.3	36.3
± S. D.		13.3	106	70.2	91.6	50.0	8.00	7.84	6.5	9.0	0.8	0.9	7.72

Table 5. Plasma concentration of biapenem in hemodialysis and nonhemodialysis (60min. D.I.V.)

No.	HD or non HD	Plasma concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		0hr	0.5hr	1.0hr	2.0hr	3.0hr	4.0hr	6.0hr	8.0hr	12.0hr
1	non HD	29.0	18.9	18.4	16.8	11.2	10.3	3.63	5.06	3.04
2	HD	16.6	12.5	5.72	3.68	2.60	1.82	1.72	1.10	0.46

HD : hemodialysis

Table 6. Pharmacokinetics parameters of biapenem in hemodialysis and nonhemodialysis (60min. D.I.V.)

No.	HD or non HD	$T_{1/2}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$V_{dss}$ (l)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	Cl (ml/min.)
1	non HD	4.13	29.0	11.72	144.34	2.08
2	HD	1.04	15.4	14.23	31.51	9.52

HD : hemodialysis

Table 7. Clinical summary of biapenem treatment

No.	Age Sex	Diagnosis	Isolated organism before after	Daily dose (mg)	Duration (days)	CRP	WBC	Effect		Remarks
		Underlying disease				before after	before after	Bacteriological	Clinical	
1	73 M	Pneumonia	NF	600	18	27.16	15500	Unknown	Good	—
		—	NF			0.20	6600			
2	62 M	Pulmonary suppuration	<i>S. aureus</i> (MSSA)	600	15	13.87	8100	Eradicated	Good	—
		—	NF			0.50	4400			
3	77 M	Tuberculosis	—	600	9	36.70	29800	Unknown	Un- evaluable	—
		—	—			13.50	16500			
4	66 M	Pneumonia	—	300	12	10.80	9000	Unknown	Good	—
		—	—			3.74	9300			
5	51 M	Pneumonia	<i>S. aureus</i> (MRSA)	600	10	9.60	8500	Eradicated	Good	—
		Bronchial asthma	NF			0.60	7300			
6	78 M	Pneumonia	—	300	8	12.34	13500	Unknown	Good	—
		—	—			1.45	4900			
7	82 F	Pneumonia	<i>S. aureus</i> (MRSA)	300	14	1.31	7300	Persisted	Good	—
		—	<i>S. aureus</i> (MRSA)			0.33	4300			
8	80 M	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	300	16	15.76	10800	Replaced	Good	—
		Multiple cerebral infarction	<i>E. faecalis</i>			1.80	4500			
9	72 M	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	600	8	11.80	20400	Eradicated	Good	—
		—	NF			0.42	11300			
10	67 F	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	600	14	30.78	23000	Eradicated	Excellent	—
		—	NF			0.58	5400			
11	30 M	Bronchial asthma + infection	<i>S. aureus</i> (MSSA)	300	7	16.08	24000	Eradicated	Good	—
		—	NF			0.22	11300			
12	81 M	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	300	11	—	7100	Eradicated	Good	—
		Chronic bronchitis	NF			0.54	2600			
13	57 F	Chronic bronchitis	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i>	300	3	4.41	6600	Partially eradicated	Good	—
		—	<i>S. aureus</i>	600	10	0.31	3900			
14	57 F	Pneumonia	NF	600	11	8.39	11000	Unknown	Good	—
		—	NF			0.55	5300			

NF: normal flora

## 4. 臨床試験成績

本剤の臨床効果を Table 7 に、臨床検査値の推移を Table 8 に示した。肺炎 10 例では著効 1 例、有効 9 例であった。肺化膿症 1 例、気管支喘息に伴う感染 1 例、慢性気管支炎 1 例はいずれも有効と判定され、臨床効果を判定し得た 13 例ではいずれも有効以上の成績が得られた。

細菌学的効果については、喀痰からの分離菌の中で起炎菌と判定、もしくは推定された細菌は *Staphylococcus aureus* 5 株、*Streptococcus pneumoniae* 1 株、*Klebsiella pneumoniae* 1 株、*Escherichia coli* 1 株、*Enterobacter cloacae* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株の 11 株であり、このうち *K. pneumoniae* と *E. coli* および *S. aureus* と *E. cloacae* は複数菌感染であった。本剤使用により、*S.*

Table 8. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

No.	Age Sex		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	AL-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	73 M	B	364	12.6	15500	0	34.1	20	8	5.0	20.8	1.27	27.16
		A	338	11.7	6600	2	47.8	19	6	6.0	23.3	1.20	0.20
2	62 M	B	368	11.9	8100	2	41.5	45	48	4.1	20.5	1.25	13.87
		A	375	12.1	4400	2	29.4	32	49	5.3	13.4	1.14	0.50
3	77 M	B	395	13.0	29800	0	9.7	38	48	11.4	40.4	0.93	36.7
		A	350	11.9	16500	0	38.0	42	28	8.2	8.4	0.80	13.5
4	66 M	B	387	11.9	9000	1	52.8	23	22	5.1	19.3	1.02	10.8
		A	420	12.9	9300	2	41.9	17	16	—	18.7	1.00	3.74
5	51 F	B	434	11.6	8500	1	26.5	79	108	8.3	—	—	9.6
		A	431	11.3	7300	4	40.6	17	28	6.3	8.8	0.8	0.6
6	78 M	B	375	12.2	13500	0	29.5	24	15	5.7	16.2	1.2	12.34
		A	316	10.9	4900	4	34.6	30	28	4.2	13.5	0.72	1.45
7	82 F	B	350	11.3	7300	1	19.3	15	5	5.3	12.4	0.64	1.31
		A	327	10.9	4300	3	17.2	13	5	4.6	11.4	0.62	0.33
8	80 M	B	328	10.5	10800	0	18.8	13	8	4.8	14.2	0.62	15.76
		A	350	11.4	4500	2	52.5	17	12	6.4	17.1	0.50	1.80
9	72 M	B	461	13.9	20400	5	19.1	23	10	5.2	19.1	0.82	11.8
		A	447	13.3	11300	5	14.2	17	15	5.6	14.2	0.67	0.42
10	67 F	B	419	12.6	23000	0	31.1	133	54	14.6	14.6	0.54	30.78
		A	383	11.5	5400	5	31.9	37	32	6.8	19.9	0.52	0.58
11	30 M	B	475	15.3	24000	2	31.9	28	32	188*	14.1	0.66	16.08
		A	487	15.5	11300	3	41.0	34	40	131*	13.0	0.58	0.22
12	81 M	B	411	14.9	7100	8	15.3	30	27	89*	15.1	0.60	—
		A	360	13.0	2600	9	22.4	36	27	84*	17.1	0.58	0.54
13	57 F	B	471	14.4	6600	—	28.2	22	19	228*	10.3	0.6	4.41
		A	414	12.8	3900	6	47.7	14	9	231*	13.0	0.52	0.31
14	57 F	B	478	13.9	11000	0	36.6	18	18	168*	10.5	0.63	8.39
		A	434	12.5	5300	4	39.2	16	11	115*	13.9	0.48	0.55

B: before A: after \*: international unit (IU)

*aureus* 3株, *S. pneumoniae* 1株, *K. pneumoniae* 1株, *E. coli* 1株, *E. cloacae* 1株および *P. aeruginosa* の2株は消失した。なお, 本剤使用後に *Enterococcus faecalis* が交代菌として出現した。

本剤使用による自・他覚的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。

### III. 考 察

臨床分離菌株に対する BIPM の MIC<sub>90</sub> は, MSSA 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , MRSA 25  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , *C. freundii* 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *P. aeruginosa* 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *A. calcoaceticus* 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であり, グラム陽性菌では IPM よ

りやや劣り, グラム陰性菌では IPM より優れた成績が得られた。

腎機能障害時の体内動態を検討したところ Ccr が 37.7  $\pm$  13.3 ml/min. における血中濃度半減期は 2.14  $\pm$  0.20 時間と延長し, 尿中回収率は 36.3  $\pm$  7.72% にとどまった。臨床第 I 相試験における健康成人に 300mg を使用した際の半減期が 1.03  $\pm$  0.10 時間, 12 時間後までの尿中回収率が 63.4  $\pm$  4.5% であることから<sup>6)</sup>, 血中濃度半減期は 2 倍程度に延長し, 尿中回収率は 1/2 に低下することが確認された。今回の BIPM における検討症例と同程度の Ccr を示す腎機能障害患者における体内動態を同系統の panipenem/betamipron (PAPM/BP) および meropenem (MEPM)

と比較すると、PAPM/BPでは、健康成人の血中濃度半減期は  $1.19 \pm 0.10$  時間、Ccr  $33.6 \sim 56.4$  ml/min. の患者のそれは  $1.91 \pm 0.19$  時間であり、尿中回収率は健康成人で  $28.9 \pm 4.0\%$ 、腎機能障害例では  $29.6 \pm 10.1\%$  であったと報告されている<sup>7)</sup>。また、MEPMでは健康成人の血中濃度半減期は  $1.03 \pm 0.13$  時間、Ccr  $30 \sim 50$  ml/min. の患者では  $2.64 \pm 0.70$  時間、尿中回収率は健康成人で  $64.2 \pm 7.0\%$ 、患者で  $33.4\%$  であることが報告されている<sup>8)</sup>。PAPM/BPの尿中回収率において健康成人と腎機能障害者との間に大差がみられなかった以外はBIPM、PAPM/BPおよびMEPMはほぼ同様の動態を示した。なお、腎排泄に及ぼすprobenecidの影響を検討した柴らの報告によれば、本剤の腎排泄機序はほとんどが糸球体濾過によるものと考えられている<sup>9)</sup>。

本剤のような腎排泄型の薬剤は腎機能障害の程度により薬物動態に影響を及ぼすことが知られている。特に血液透析患者の場合には、体内蓄積から透析性の良否は問題となる。一般的に透析性は血清蛋白結合率が低く、分布容量が小さく、分子量が小さく、糸球体濾過によって排泄されるものほど良好であるとされており<sup>10)</sup>、BIPMは以上の点から比較的透析性の良いことが推察されたが、今回の検討では透析時の血中濃度半減期は  $1.04$  時間であり、透析性が良好であることが確認された。

14例の内科領域感染症に対してBIPMの臨床的有効性と安全性を検討したところ、判定不能の1例を除いて全例有効以上の成績が得られ、本剤のすぐれた抗菌力と有効性を発揮するに足る体内濃度がその要因と考えられた。また、目下のところ重大な副作用がみられていないことから、本剤は内科領域においては十分有効性が期待できる薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) Halord C N, Jian-Wei G, Wei F and Nai-Xun C: *In vitro* activity and  $\beta$  lactamase stability of LJC 10,627. *Antibiotic. Antimicrob. Agents Chemother.*, 36: 1418~1423, 1992
- 3) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur. J. Clin. Microbial. Infect. Dis.*, 9: 625~629, 1990
- 4) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao I: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36: 481~483, 1992
- 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) Nakashima M, Uematsu T, Ueno K, Nagashima S, Inaba H, Nakano M, Kosuge K, Kitamura M and Sakai T: Phase I study of L-627, Biapenem a new parenteral carbapenem antibiotic. *Intern. J. Clin. Pharmacol., Therapy and Toxicol.* 31, 70~76, 1993
- 7) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 高沢哲也, 若林伸人, 林 静一, 新田 功, 本間千鶴子, 渡辺京子: Panipenem/betamipronの体内動態および臨床成績. *Chemotherapy* 39(S-4): 372~384, 1991
- 8) 第39回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム. Meropenem (SM-7338), 浦安, 1991
- 9) 第41回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム. L-627, 神戸, 1993
- 10) 上田 泰, 齊藤 篤: 化学療法と腎臓, 東京医学社, 東京, 1992

## Basic and clinical study on biapenem

Takeo Imai, Yuichiro Ishida, Iwao Sakurai, Koji Yoshikawa,  
Nahoko Shindo and Fumio Matsumoto  
Department of Internal Medicine,  
Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital  
1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

Takayuki Takahashi  
Central Laboratory, Kanagawa Prefecture  
Midwives and Nurses Training School Hospital

Masayuki Morita and Yasunobu Sato  
Pharmacy, Kanagawa Prefecture Midwives  
and Nurses Training School Hospital

Fundamental and clinical evaluation of biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, was studied, yielding the following results.

## 1) Antibacterial activities

Antibacterial activities of BIPM were studied against clinical isolates such as methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*.

The MIC<sub>90</sub> of BIPM was 0.1 µg/ml for MSSA, 25 µg/ml for MRSA, 0.1 µg/ml for *E. coli*, 0.1 µg/ml for *C. freundii*, 0.39 µg/ml for *K. pneumoniae*, 3.13 µg/ml for *P. mirabilis*, 3.13 µg/ml for *P. aeruginosa*, 6.25 µg/ml for *S. marcescens* and 0.2 µg/ml for *A. calcoaceticus*.

## 2) Absorption and excretion

When BIPM was administered to 3 patients with various degrees of renal impairment by intravenous drip infusion, the serum levels reached 20.8 µg/ml at the time when the infusion was over and a-half life was 2.14 hours.

Urinary recovery rate in the first 12 hours was about 36.3% after drip infusion of 300mg of BIPM.

In hemodialysis-patients, the half life was shortened from 4.13 hours to 1.04 hours.

## 3) Clinical results

14 patients with respiratory tract infection were given 150 to 300mg of BIPM twice a day by intravenous drip infusion. The clinical response was excellent in 1 case, good in 12 cases and unevaluable in 1 case.

No side effect and abnormal laboratory findings were observed.