

## Biapenemの腎障害患者における体内動態および臨床成績

青木信樹・薄田芳丸・甲田 豊・高沢哲也  
信楽園病院内科\*

若林伸人・林 静一・新田 功・小浦方洋一  
信楽園病院薬剤科

本間康夫・北村宣子・渡辺京子  
信楽園病院検査科

各種腎機能障害患者 10 例に biapenem(BIPM) 0.3g を 30 分間で点滴静注した際の血中濃度と尿中回収率を測定し、腎機能の程度で軽度障害群 (I 群: Ccr  $\geq$  50ml/min) 4 例, 中等度障害群 (II 群:  $20 \leq$  Ccr  $<$  50ml/min) 3 例, 高度障害群 (III 群: Ccr  $<$  20ml/min) 1 例, 透析導入群 (IV 群) 2 例に分類し検討した。最高血中濃度は腎機能障害の程度にかかわらず、点滴終了直後にあり、その値に大差はなかった。血中濃度の低下は腎機能障害が高度になるに伴い遅延した。血中濃度半減期がそれを裏付けており、I 群 2.02 時間, II 群 2.16 時間, III 群 3.52 時間, IV 群 5.59 時間と腎機能低下が高度になるに従い延長し、血漿濃度曲線下面積 (AUC) も I 群  $41.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , II 群  $66.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , III 群  $130.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , IV 群  $72.9 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  と腎機能低下に伴い高値となった。I 群 1 例, II 群 2 例を対象に 12 時間毎に 14 回反復投与した結果、いずれも本剤の蓄積性は認められなかった。24 時間までの累積尿中回収率は I 群 42.2%, II 群 39.3%, III 群 20.7% で III 群で明らかに低下を認めた。

呼吸器感染症 34 例, 腎盂炎 2 例に使用し、有効 31 例, 無効 4 例, 判定不能 1 例で、有効率 88.6% の結果を得た。副作用は 1 例で下痢がみられ、検査成績上 7 例の異常を認めたが、いずれも軽度のものであった。

**Key words:** Biapenem, 呼吸器感染症, 体内動態

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社により開発された注射用 carbapenem 系抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し、極めて広範囲の抗菌スペクトルを有し、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対しては imipenem (IPM) と同等の抗菌活性を示し、さらに *Pseudomonas aeruginosa* に対しては特に優れている<sup>1-3)</sup>。

今回我々は種々の腎機能障害患者 10 例に本剤を点滴静注し、単回および反復投与時の血中濃度と尿中回収率を測定し、また 36 例の感染症例に本剤を投与して臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

### I. 試験方法

1. 腎機能障害患者に対する体内動態 (Table 1~5, Fig.1~4)

試験の参画に同意の得られた軽度から高度までの種々

の程度の腎機能障害患者を対象に、平成 4 年 10 月より平成 5 年 3 月の間に行った。腎機能の障害の程度で 4 群に分類、I 群はクレアチニンクリアランス (以下 Ccr) 50ml/min 以上, II 群  $20 \leq$  Ccr  $<$  50ml/min, III 群 20ml/min 未満, IV 群透析導入例 (非透析日) とした。単回投与群を a 群, 12 時間毎に 14 回反復投与した群を b 群とし、I 群 4 例のうち I-a 群 3 例 (Ccr 各々 71.7, 68.7, 59.2 ml/min) および I-b 群 1 例 (Ccr 54.7ml/min), II 群 3 例のうち II-a 群 1 例 (Ccr 33.6ml/min) および II-b 群 2 例 (Ccr 47.7, 46.4ml/min), III 群, IV 群はいずれも単回投与で III 群 1 例 (Ccr 12.7ml/min), IV 群 2 例において、本剤 0.3g を生理食塩水 100ml に溶解し 30 分間で点滴静注した時の血中濃度と尿中濃度を測定した。また、単回投与群のみ本剤の代謝物である LJC 10, 905 および LJC 10, 906 の濃度測定も行った (IV 群では尿中濃度の測定は施行していない)。

Table 1. Background of patients studied

Group	Case No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Ccr (ml/min)	Mean value of group			Note	
						Age(y)	BW(kg)	Ccr(ml/min)		
I	a	1	74	M	45	71.7	76.5	45.5	63.6	Pulmonary emphysema Diabetic gangrene Bronchial asthma + RTI
		2	74	F	44	68.7				
		3	80	M	52	59.2				
	b	4	88	M	41	54.7				Pneumonia
II	a	5	96	F	42	33.6	82.3	46.7	42.6	Urinary tract infraction Pneumonia Pneumonia
		6	73	M	61	47.7				
		7	78	F	36	46.4				
III	a	8	62	F	42	12.7	62.0	62.0	12.7	Pneumonia
IV	a	9	64	F	54	<5	71.5	48.0	<5	CRF (off HD) CRF (off HD)
		10	79	F	42	<5				

Table 2. Plasma concentration of biapenem after 0.3g d.i.v. administration to patients with various degrees of renal function

Group	Case No.	Plasma concentration of biapenem ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		pre	0	0.5	1.5	3.5	5.5	11.5	23.5
I	1	—	22.0	14.7	7.64	2.22	0.88	0.0	0.0
	2	—	18.2	10.7	8.20	3.42	2.04	0.20	0.0
	3	—	24.0	14.1	10.2	3.22	1.68	0.22	0.0
	4	—	14.5	8.68	4.38	3.38	2.08	0.34	—
II	5	—	30.6	29.8	19.6	9.98	7.24	1.34	0.0
	6	—	16.1	8.74	4.04	2.64	1.40	0.18	—
	7	—	18.3	14.7	10.7	4.32	1.94	—	—
III	8	—	30.4	21.0	17.4	13.0	8.78	2.04	0.22
IV	9	—	28.2	24.4	14.6	4.94	2.94	1.42	0.20
	10	—	23.8	20.6	10.1	3.18	2.48	0.74	0.12

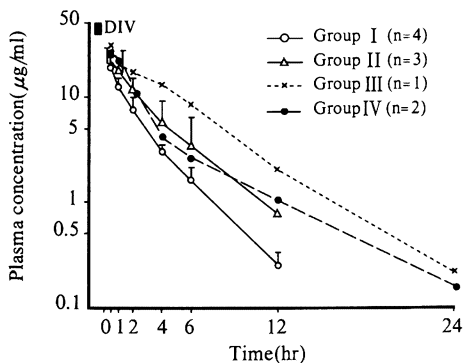


Fig. 1. Mean plasma concentration of biapenem after 0.3g d.i.v. administration to patients with various degrees of renal function

Table 3. Pharmacokinetic parameters of biapenem

Group	n	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{1/2\beta}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )
I	4	19.7 $\pm 4.2$	2.02 $\pm 0.7$	41.5 $\pm 5.3$
II	3	21.7 $\pm 7.8$	2.16 $\pm 0.4$	66.2 $\pm 44.8$
III	1	30.4	3.52	130.2
IV	2	26.0	5.59	72.9

(mean  $\pm$  S.D.)

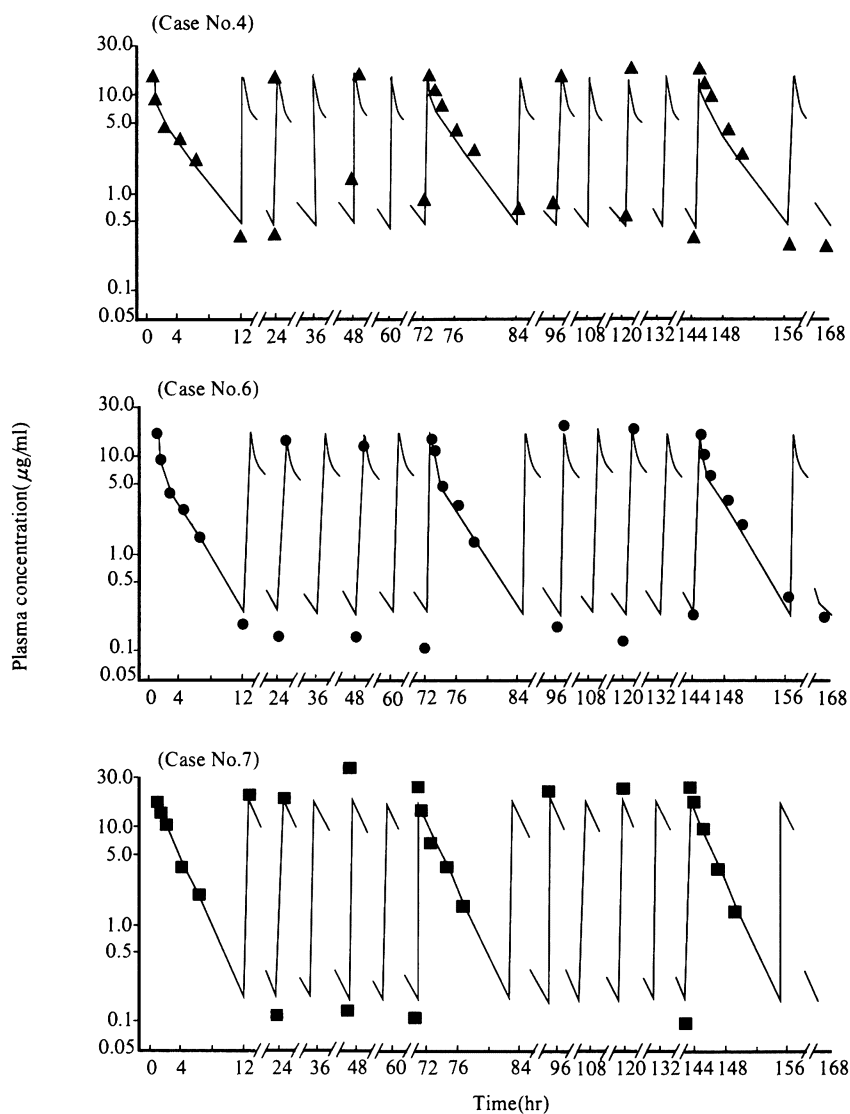


Fig. 2. Plasma concentration of biapenem after repeated intravenous infusion(0.3g d.i.v./12hr × 14 times)

採血は投与前, 点滴終了時, 点滴終了後0.5時間, 1.5時間, 3.5時間, 5.5時間, 11.5時間と単回投与は23.5時間後, 反復投与は初日(1日後), 4日後, 7日後に同様の採血とそれ以外には投与前, 点滴終了時にヘパリン採血を行い, 採血後直ちに低速遠心して血漿を分離し, 等量の1M(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS)を添加した。その後ドライアイス/メタノールにて凍結し,

−80℃にて測定時まで保存した。採尿は点滴開始から2時間(0~2), 2~4時間, 4~6時間(反復投与は2~6), 6~12時間と単回投与は12~24時間, 反復投与は12時間毎に168時間まで行い, 尿量を測定後血漿と同様の処理をした。BIPMの濃度測定は *Staphylococcus aureus* IFO 14607を検定菌とするペーパーディスク法, LJC 10, 905およびLJC 10, 906はHPLC法で行い, 各症例の血中濃

Table 4. Plasma concentration of biapenem after 0.3g d.i.v./12hr × 14times administration to patients with various degrees of renal function

Group	Case No.	Days	Plasma concentration of biapenem(μg/ml)						
			pre	0	0.5	1.5	3.5	5.5	11.5
I	4	Day1	—	14.5	8.68	4.38	3.38	2.08	0.34
		Day2	0.38	14.4					
		Day3	1.32	15.5					
		Day4	0.80	16.0	11.4	6.98	4.18	2.72	0.68
		Day5	0.82	16.3					
		Day6	0.58	17.8					
		Day7	0.32	18.0	12.0	8.68	4.00	2.36	0.28
		Day8	0.30						
II	6	Day1	—	16.1	8.74	4.04	2.64	1.40	0.18
		Day2	0.14	14.0					
		Day3	0.14	12.7					
		Day4	0.10	14.3	10.3	4.50	2.84	1.20	0.0
		Day5	0.16	20.8					
		Day6	0.12	18.4					
		Day7	0.22	14.6	9.78	5.56	3.08	1.82	0.34
		Day8	0.20						
	7	Day1	—	18.3	14.7	10.7	4.32	1.94	22.8*
		Day2	0.12	20.4					
		Day3	0.14	35.6					
		Day4	0.12	30.4	16.0	7.24	4.00	1.64	0.0
		Day5	0.0	24.4					
		Day6	0.0	29.6					
		Day7	0.10	27.6	19.8	11.0	3.88	1.52	0.0
Day8	0.0								

\*: 12hr

度をもとに two compartment model に従い本剤の薬動学的定数を算出した。

## 2. 臨床成績 (Table 6~8)

### 1) 対象

平成3年9月より平成4年10月までの間に信楽園病院において入院治療を行い本治験参加に同意の得られた36例(男性24例, 女性12例, 21歳~93歳まで平均71.8歳), 呼吸器感染症34例, 腎盂炎2例に使用した。呼吸器感染症の内訳は肺炎20例, 肺化膿症1例, 気管支拡張症4例, 感染を伴った気管支喘息2例, 肺気腫の二次感染1例, 陳旧性肺結核症に感染をきたしたものの5例, 肺癌の二次感染1例である。

起炎菌は18例で判明14例が単独菌感染, 4例が複数菌感染であった。単独菌として *S. aureus* が1例, *Streptococcus milleri* が1例, *Streptococcus pneumoniae* が5例, *Haemophilus influenzae* が1例, *Klebsiella pneumoniae* が2例, *Pseudomonas aeruginosa* が4例検出され, 複数菌として *S. aureus* + *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* + *Haemophilus parahaemolyticus*, *P. aeruginosa* + *Pseudomonas cepacia*, *S.*

*pneumoniae* + *S. aureus* + *H. influenzae* がそれぞれ1例から分離された。

### 2) 使用法, 使用量

全例点滴静注で使用し, 0.15g, 0.3g, 0.45g ないし 0.6g を1日2回使用した。0.3g 2回使用したものの24例, 0.45g 2回4例, 0.6g 2回7例, 0.15g から0.3g に増量したものの1例で, 使用期間は症例7の4日が最短, 症例5の15日が最長, 使用量は症例7の2.1g が最少, 症例14, 21, 25の16.8g が最多であった。

### 3) 効果判定基準, 副作用の検討

臨床効果の判定は臨床症状, 検査成績, 胸部レントゲン所見の改善度, 起炎菌の消長などをもとに総合的に行い, 著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の4段階評価および判定不能(Undetermined)とした。起炎性が考えられる菌を膿性痰から多数(2+、3+)認められた場合を起炎菌とし, その消長によって細菌学的効果を消失(Eradicated), 減少(部分消失を含む)(Decreased), 不変(Persisted), 交代(Replaced)の4段階評価および不明(Unknown)とした。副作用については使用

Table 5. Urinary excretion of biapenem and its metabolite (LJC 10, 905, LJC 10, 906) after 0.3g d.i.v. administration to patients with various degrees of renal function

Group	Case No.	Urinary excretion of biapenem(%)					
		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 12	12 ~ 24	0 ~ 12
I	1	27.5	14.4	10.9	3.4	0.3	56.2
	2	4.4	10.7	3.3	4.0	9.8	22.4
	3	19.2	11.9	1.6	4.3	0.8	37.0
	4	15.3	11.9		6.9	—	34.1
II	5	17.9	7.5	6.6	5.0	2.3	37.0
	6	14.2	26.9		5.7	—	46.8
	7	12.6	22.6		10.1	—	45.3
III	8	5.8	4.9	4.4	3.6	2.0	18.7

Group	Case No.	Urinary excretion of LJC 10, 905 (%)					
		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 12	12 ~ 24	0 ~ 24
I	1	3.4	2.8	2.7	1.6	0	10.5
	2	0	1.1	0.9	1.9	9.2	13.1
	3	3.2	3.2	0.6	8.5	0	15.5
II	5	2.8	2.4	2.9	5.4	6.0	19.5
III	8	0.5	1.1	1.2	3.1	4.3	10.2

Group	Case No.	Urinary excretion of LJC 10, 906 (%)					
		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 12	12 ~ 24	0 ~ 24
I	1	1.0	2.1	3.4	0.7	0	7.2
	2	0	0	1.3	2.4	12.3	16.0
	3	3.3	5.2	0.6	6.4	0	15.5
II	5	0	2.3	3.0	5.6	5.1	16.0
III	8	0	1.9	3.4	8.9	11.4	25.6

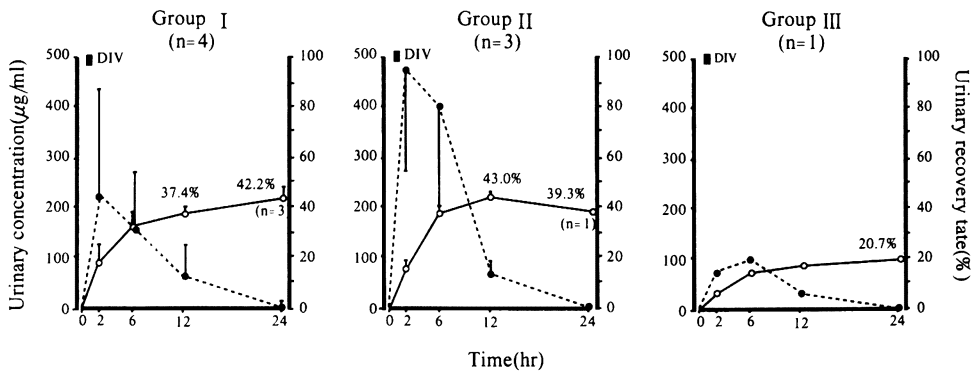


Fig. 3. Mean urinary excretion of biapenem after 0.3g d.i.v. administration to patients with various degrees of renal function.

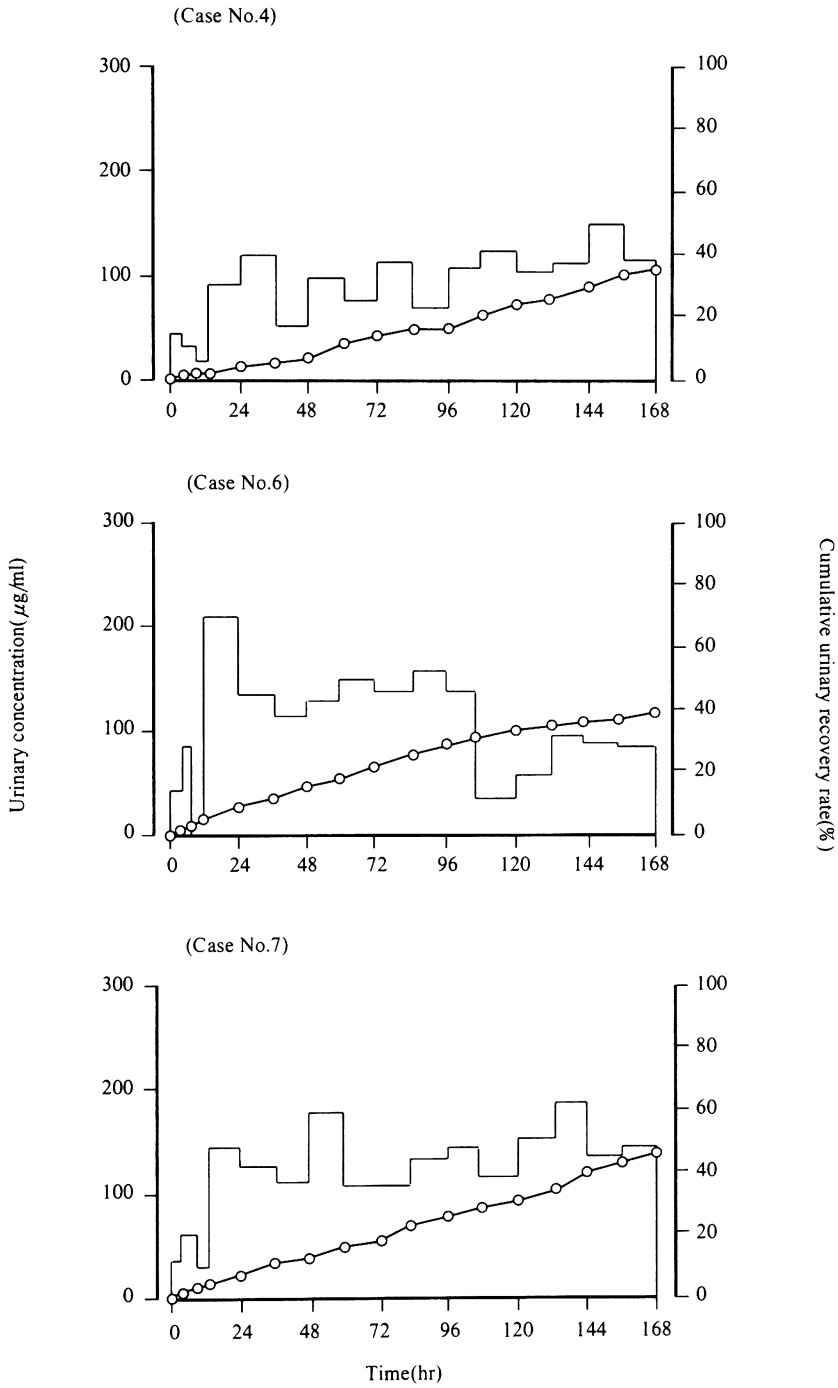


Fig. 4. Urinary excretion of biapenem after repeated intravenous infusion(0.3g d.i.v./12hr  $\times$  14 times)

Table 6-1. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated* organism (MIC: µg/ml)	Invalid preceding therapy	Administration			BT (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks
							Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)					Total dose(g)	Bacteriological	
1	21	F	56	Pneumonia (-)	Normal flora Normal flora	(-)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.7 <37.0	55 7	3+ -	6700 5000	Unknown Good	Good Eosino ↑
2	48	M	52	Pneumonia Alcoholic hepatitis	Normal flora Normal flora	(-)	0.3 × 2	IVD	14	8.4	39.6 <37.0	75 8	5+ -	6200 4800	Unknown Good	Good
3	74	M	52	Pneumonia IP, DM	Not done Not done	CAZ	0.3 × 2	IVD	6	3.6	37.3 37.9	12 33	3+ 6+	10300 13800	Unknown Unknown	Poor
4	81	M	32	Pneumonia Old tbc	Not done <i>X. maltophilia</i>	E-1077	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.1 37.0	80 25	6+ 5+	13200 7900	Unknown Good	Good
5	80	M	55	Pneumonia Heart failure&Old tbc	Normal flora Normal flora	(-)	0.3 × 2	IVD	15	8.4	37.2 <37.0	60 46	6+ 2+	11200 7200	Unknown Unknown	Good Good
6	79	M	49	Pneumonia Senile dementia	© <i>S. milleri</i> <i>Bacillus</i> Normal flora	(-)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	38.1 37.3	118 142	6+ 6+	14400 7500	Eradicated Good	Good
7	85	M	39	Pneumonia Old tbc	Normal flora <i>S. aureus</i> (#+)	(-)	0.3 × 2	IVD	4	2.1	37.2 <37.0	30 -	2+ ±	3900 4500	Unknown Unknown	Good Diarrhea
8	78	M	56	Pneumonia (-)	Normal flora Not detected	OFLX	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.4 <37.0	17 19	6+ ±	5400 6300	Unknown Unknown	Good Good
9	80	F	53	Pneumonia Hypertension	<i>S. pneumoniae</i> Not detected	(-)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	38.8 <37.0	4 21	5+ -	11100 5700	Eradicated Good	Good

\* : before treatment  
 after treatment  
 © : causative organisms

IP : interstitial pneumonia DM : diabetes mellitus tbc : tuberculosis  
 CAZ : ceftazidime OFLX : ofloxacin

Table 6-2. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis		Isolated* organism (MIC: µg/ml)	Invalid preceding therapy	Administration			BT (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks	
				Underlying disease & complication	Underlying disease & complication			Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)					Total dose(g)	Bacteriological		Clinical
10	93	F	43	Pneumonia (-)	Pneumonia (-)	⊙ <i>S. pneumoniae</i> Normal flora	(-)	0.45 × 2	IVD	8	6.75	37.8 <37.0	72 110	6+ 2+	10600 4700	Eradicated	Good	P.T.act ↓
11	86	M	?	Pneumonia (-)	Pneumonia (-)	⊙ <i>K. pneumoniae</i> ⊙ <i>P. cepacia</i>	(-)	0.3 × 2	IVD	5	3.0	37.6 37.2	12 53	± 6+	10900 9500	Undetermined	Undetermined	
12	62	F	52	Pneumonia Br. asthma	Pneumonia (-)	Normal flora Normal flora	(-)	0.6 × 2	IVD	7	8.4	37.6 <37.0	115 77	5+ 3+	12900 12100	Unknown	Good	
13	79	M	43	Pneumonia Lung cancer & Old tbc	Pneumonia (-)	Normal flora Normal flora	FMOX	0.6 × 2	IVD	9	9.6	37.3 <37.0	50 18	5+ 2+	7200 7600	Unknown	Good	
14	31	M	68	Pneumonia Chr. hepatitis	Pneumonia (-)	Normal flora Not detected	TFLX	0.6 × 2	IVD	14	16.8	37.5 <37.0	20 8	4+ ±	5100 4400	Unknown	Good	Eosino ↑
15	67	F	38	Pneumonia Alzheimer disease	Pneumonia (-)	⊙ <i>S. pneumoniae</i> ⊙ <i>S. aureus</i> ⊙ <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i>	(-)	0.45 × 2	IVD	14	12.2	38.1 37.0	140 104	6+ +	12500 5700	Decreased	Good	
16	78	F	45	Pneumonia (-)	Pneumonia (-)	Normal flora Normal flora	S-1108 (DBT)	0.45 × 2	IVD	14	12.6	37.0 <37.0	117 22	5+ 4+	13000 9500	Unknown	Good	
17	78	F	36	Pneumonia Hypertension Chr. hepatitis Chr. bronchitis	Pneumonia (-)	Normal flora Normal flora	(-)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.6 37.0	176 130	6+ 2+	10200 4500	Unknown	Good	
18	88	M	41	Pneumonia Lung cancer	Pneumonia (-)	⊙ <i>P. aeruginosa</i> ⊙ <i>P. cepacia</i> <i>P. aeruginosa</i>	(-)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	38.2 37.0	30 17	6+ 3+	13800 4800	Decreased	Good	

\* : before treatment, ⊙ : causative organisms  
 after treatment

tbc : tuberculosis FMOX : fomoxef TFLX : tosufoxacina



Table 6-3. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis		Isolated* organism (MIC: µg/ml)	Invalid preceding therapy	Administration			BT (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks	
				Underlying disease & complication	Diagnosis			Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)					Total dose(g)	Bacteriological		Clinical
19	73	F	61	Pneumonia Coaxarthrits		⊙ <i>S. aureus</i> ○ <i>X. maltophilia</i>	(-)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.8 37.8	16 41	4+ 6+	10800 15600	Replaced	Poor	
20	86	F	39	Pneumonia & Sepsis Nephrosclerosis & CVD		⊙ <i>S. aureus</i> ⊙ <i>P. aeruginosa</i> ○ <i>S. aureus</i> ○ <i>P. aeruginosa</i>	(-)	0.15 × 2 0.3 × 2	IVD	4 3	3.0	38.6	120	+	1700	Persisted	Poor	P.T.act ↓
21	50	M	79	Pulm. abscess (-)		⊙ <i>K. pneumoniae</i> Normal flora	FMOX	0.6 × 2	IVD	14	16.8	39.0 <37.0	86 40	5+ ±	10700 7100	Eradicated	Good	GOT, GPT ↑
22	81	F	32	Bronchiectasis + RTI (-)		⊙ <i>P. aeruginosa</i> ○ <i>P. aeruginosa</i>	(-)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.6 <37.0	158 163	6+ 2+	7400 6600	Persisted	Good	
23	76	M	35	Bronchiectasis + RTI Hypertension		⊙ <i>S. pneumoniae</i> Normal flora	SCE-2787 (DBT)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	38.5 <37.0	24 67	3+ 4+	5000 11300	Eradicated	Good	
24	80	M	62	Bronchiectasis + RTI Hypertension		⊙ <i>K. pneumoniae</i> ○ <i>E. aerogenes</i> ○ <i>X. maltophilia</i>	(-)	0.6 × 2	IVD	7	8.4	38.2 <37.0	11 8	4+ 2+	9500 6500	Eradicated	Good	
25	56	M	73	Bronchiectasis + RTI DM		⊙ <i>S. pneumoniae</i> Normal flora	(-)	0.6 × 2	IVD	14	16.8	37.8 <37.0	120 24	6+ 2+	7000 6300	Eradicated	Good	
26	66	M	41	Br. asthma + RTI CVD & Chr. hepatitis		Normal flora Normal flora	E-1077	0.3 × 2	IVD	14	8.4	38.2 37.1	34 26	6+ ±	13600 8100	Unknown	Good	
27	75	M	49	Br. asthma + RTI (-)		⊙ <i>H. influenzae</i> Normal flora	(-)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.2 <37.0	16 5	2+ -	7100 5200	Eradicated	Good	

\* : before treatment, after treatment  
 ⊙ : causative organisms, ○ : replaced organisms

CVD : cardiovascular disease RTI : respiratory tract infection DM : diabetes mellitus FMOX : flomoxef

Table 6-4. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated* organism (MIC: µg/ml)	Invalid preceding therapy	Administration			BT (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks	
						Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)					Total dose(g)	Bacteriological		Clinical
28	76 M	47	Pulm. emphysema + RTI CVD	⊙ <i>S. pneumoniae</i> ⊙ <i>H. parahaemolyticus</i> <i>E. faecalis</i>	(-)	0.3 × 2	IVD	14	8.4	38.3 37.0	25 21	4+ -	5500 2700	Eradicated	Good	WBC ↓
29	63 M	60	Old tbc + RTI (-)	Normal flora Normal flora	E-1077	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.0 <37.0	74 15	3+ +	4700 5000	Unknown	Good	
30	87 M	44	Old tbc + RTI Myocardial infraction	⊙ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓	RXM	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.0 <37.0	75 31	2+ +	7300 5500	Decreased	Good	
31	59 M	55	Old tbc + RTI (-)	Normal flora Normal flora	(-)	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.8 <37.0	146 84	3+ +	6200 4500	Unknown	Good	
32	66 M	39	Old tbc + RTI (-)	Normal flora Not detected	AM-1155	0.6 × 2	IVD	7	8.4	38.0 <37.0	54 3	5+ +	5400 4100	Unknown	Good	
33	66 M	37	Old tbc + RTI (-)	⊙ <i>S. pneumoniae</i> Normal flora	(-)	0.45 × 2	IVD	14	6.3	37.2 <37.0	30 9	5+ -	4200 4400	Eradicated	Good	
34	90 M	48	Lung cancer + RTI (-)	Normal flora Normal flora	E-1077	0.3 × 2	IVD	7	4.2	37.8 37.5	102 115	5+ 5+	7000 6900	Unknown	Poor	BUN ↑
35	70 F	48	Act pyelitis Heart failure & RA	⊙ <i>P. aeruginosa</i> Normal flora	(-)	0.3 × 2	IVD	14	8.4	38.9 37.2	142 78	5+ 4+	12700 12000	Eradicated	Good	
36	78 F	47	Act pyelitis DM	⊙ <i>P. aeruginosa</i> Normal flora	(-)	0.3 × 2	IVD	11	6.6	39.4 <37.0	30 6	6+ 2+	20900 4900	Eradicated	Good	

\* : before treatment, ○ : causative organisms  
after treatment, ⊙ : causative organismsRTI : respiratory tract infection CVD : cardiovascular disease tbc : tuberculosis  
RA : rheumatoid arthritis RXM : roxithromycin

Table 7. Overall clinical efficacy of biapenem

Infection		No. of cases	Global judgement					Overall effectiveness (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	Undetermined	
RTI	Pneumonia	19		16		2	1	85.0(17/20)
	Pneumonia & Sepsis	1			1			
	Pulm. abscess	1		1				
	Bronchiectasis + RTI	4		4				100.0(12/12) ( 0/1 )
	Br. asthm + RTI	2		2				
	Pulm. emphysema + RTI	1		1				
Old tbc + RTI	5		5					
Other	1				1			
Sub-total		34		29		4	1	87.9(29/33)
Act pyelitis		2		2				100.0( 2/2 )
Total		36		31		4	1	88.6(31/35)

RTI : respiratory tract infection

期間中の発熱、発疹、悪心、嘔吐、下痢、下血、めまい、けいれんなどの発現に留意し、本剤使用前後における腎機能(BUN, クレアチニン:Cr), 肝機能(GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ:ALP, 総ビリルビン:T. Bil), 骨髄機能(末梢血ヘマトクリット:Ht, 血小板数:Platelet, WBC, 好中球百分比:Neutro.), 末梢血好酸球百分比:Eosino., 直接クームス試験:Direct Coombs, プロトロンビン活性度:PT actの変動について検討した。

## II. 成績

### 1. 腎機能障害患者に対する体内動態

BIPMの血中濃度のpeak値は全例点滴終了直後に得られ、腎機能の程度による差はみられず、平均値でI群19.7 µg/ml, II群21.7 µg/ml, III群30.4 µg/ml, IV群26.0 µg/mlであった。T<sub>1/2 β</sub>は平均値でI群2.02時間, II群2.16時間, III群3.52時間, IV群5.59時間と腎機能低下が高度になるに従い延長し、血漿濃度曲線下面積(AUC)も平均値でI群41.5 µg·hr/ml, II群66.2 µg·hr/ml, III群130.2 µg·hr/ml, IV群72.9 µg·hr/mlと腎機能低下に伴い高値となった。I群1例, II群2例を対象に12時間毎に14回反復投与した結果、いずれも本剤の蓄積性は認められなかった。24時間までの尿中回収率はI群42.2%, II群39.3%, III群20.7%で、I群, II群においては差がなかったが、III群で明らかに回収率の低下を認めた。LJC 10, 905 およびLJC10, 906を合算した代謝物として17.7%~35.8%が尿中より排泄された。また、反復投与における総投与量に対する累積尿中排泄率はそれぞれ34.3%, 39.4% および47.6%であった。

### 2. 臨床効果

全対象36例において有効31例, 無効4例, 判定不能1例で、有効率88.6%であった。

症例1から症例19までは肺炎例で、有効16例, 無効

2例, 判定不能1例で88.9%の有効率であった。判定不能とした1例は治療2日目に痰による気道閉塞のため心呼吸停止をきたし、病態が重篤となったため5日間で投与を中止した。無効の2例のうち症例3は間質性肺炎、糖尿病にて外来通院中であったが、発熱、膿性痰があり次第に呼吸困難が強度になり、ceftazidime(CAZ)を投与するも効果が得られず本剤を投与したが、胸部X線所見の改善がみられず、他剤に再度変更した。症例19は両側下肺野に浸潤影を認め本剤を使用したところ、一時胸部X線所見は改善し、喀痰から分離された*S. aureus*の消失をみたが、交代菌として*Xanthomonas maltophilia*が出現、再度発熱、CRPが悪化したため無効とした。他の16例はすべて有効であった。分離された*S. aureus* 2株, *S. pneumoniae* 3株, *S. milleri* 1株, *H. influenzae* 1株, *P. aeruginosa* 1株, *P. cepacia* 1株のうち*S. aureus*, *P. aeruginosa*の各1株を除き、いずれも除菌された。症例20は肺炎と敗血症を合併した例で、本剤0.15g 1日2回を使用するも臨床症状、胸部X線所見の改善が認められないため、0.3g 1日2回に変更したが無効であった。

症例21は本剤0.6g 1日2回の使用で2日目には解熱、起炎菌である*K. pneumoniae*は消失し、その他臨床症状、左下肺陰影の改善がみられ有効と判定した。

症例22~25の4例は気管支拡張症例で起炎菌が判明した*S. pneumoniae* 1株, *K. pneumoniae* 2株は消失したが、*P. aeruginosa* 1株は不変であった。

症例26, 27は感染を伴った気管支喘息例であり2例とも有効であった。

症例28は肺気腫二次感染例で喀痰からは*S. pneumoniae* + *H. parahaemolyticus*が検出されたが消失、臨床症状、胸部X線所見の改善、CRPの陰性化が認められ有効と

Table 8-1. Laboratory findings before and after biapenem treatment

No.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T. Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Neuro. (%)	Eosino. (%)	Direct Coombs	P.T.act. (%)
1	4.2	B	13	0.6	21	42	157	0.6	32.7	22.7	6700	73	8	(-)	>100
		A	13	0.5	11	14	132	0.5	36.1	35.0	5000	35	19	(-)	>100
2	8.4	B	14	0.7	106	184	416	0.4	40.8	32.4	6200	87	0	(-)	>100
		A	14	0.6	64	144	269	0.3	43.8	27.8	4800	45	4	(-)	>100
3	3.6	B	19	0.8	14	7	167	0.4	34.5	35.1	10300	80	2	(-)	>100
		A	16	0.7	19	7	205	0.4	32.8	32.6	13800	86	0	(-)	100
4	4.2	B	28	1.1	20	28	197	0.6	27.2	21.7	13200	97	0	(-)	>100
		A	26	0.9	20	16	193	0.6	26.8	16.4	7900	93	0	(-)	>100
5	8.4	B	71	1.6	208	599	326	0.5	35.7	15.1	11200	87	0	(-)	64
		A	25	0.5	20	19	273	0.5	32.5	35.6	7200	79	3	(-)	>100
6	4.2	B	55	1.4	9	7	93	0.4	45.4	33.0	14400	92	0	(-)	>100
		A	23	0.7	29	23	104	0.6	33.6	26.8	7500	90	0	(-)	>100
7	2.1	B	36	1.2	17	8	209	0.2	30.2	19.6	3900	70	4	(-)	>100
		A	26	1.2	15	8	203	0.2	30.1	16.8	4500	37	7	(-)	>100
8	4.2	B	26	1.1	116	68	196	0.5	41.5	18.7	5400	74	2	(-)	>100
		A	27	0.8	35	37	174	0.3	38.8	33.9	6300	70	2	(-)	>100
9	4.2	B	24	0.9	21	12	186	1.1	44.9	32.9	11100	89	0	(-)	>100
		A	13	0.6	22	15	166	0.6	39.0	36.7	5700	56	5	(-)	>100
10	6.75	B	38	1.4	63	27	217	0.6	40.7	11.3	10600	94	0	(-)	>100
		A	13	0.8	23	15	194	0.3	34.8	38.7	4700	60	3	(-)	60
11	3.0	B	22	1.1	21	20	146	0.8	39.4	19.8	10900	93	0	(-)	80
		A	65	4.6	64	114	199	0.5	34.8	12.3	9500	87	1	(-)	48
12	8.4	B	13	0.6	15	7	242	0.3	38.2	30.7	12900	73	12	(-)	>100
		A	10	0.5	9	7	217	0.2	33.8	38.7	12100	65	15	(-)	>100
13	9.6	B	10	0.7	32	18	144	0.4	30.4	18.4	7200	82	0	(-)	82.5
		A	15	0.7	31	26	178	0.4	32.3	36.1	7600	82	3	(-)	>100
14	16.8	B	9	0.6	30	37	219	0.2	46.4	19.6	5100	52	3	(-)	53.8
		A	8	0.6	45	51	252	0.4	47.0	18.9	4400	39	11	(-)	62
15	12.2	B	41	0.6	26	28	248	0.6	41.9	30.9	12500	48	2	(-)	56.9
		A	13	0.4	16	11	325	0.5	37.5	29.7	5700	73	3	(-)	>100
16	12.6	B	13	0.5	18	12	170	0.5	41.2	35.3	13000	67	4	(-)	66
		A	12	0.5	20	11	172	0.5	41.6	35.2	9500	64	2	(-)	70
17	4.2	B	23	0.7	13	5	1336	0.6	36.9	27.2	10200	87	0	(-)	>100
		A	7	0.5	18	5	735	0.2	30.2	25.7	4500	74	1	(-)	>100
18	4.2	B	19	1.0	13	9	215	0.9	29.3	24.4	13800	83	0	(-)	
		A	9	0.5	19	13	222	0.4	29.1	22.7	4800	80	1	(-)	

B : before treatment

A : after treatment

Table 8-2. Laboratory findings before and after biapenem treatment

No.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T. Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Neuro. (%)	Eosino. (%)	Direct Coombs	P.T.act. (%)
19	4.2	B	22	0.7	21	18	507	0.4	37.0	33.7	10800	69	6	(-)	
		A	22	0.6	21	10	322	0.7	33.9	25.4	15600	81	0	(-)	88.3
20	3.0	B	127	1.6	26	29	544	0.7	30.3	9.7	1700	53	5	(-)	>100
		A	134	1.6	28	23	258	0.6	24.8	4.6	6500	92	0	(-)	59
21	16.8	B	15	0.8	18	23	208	0.5	37.1	22.6	10700	85	4	(-)	59.5
		A	18	0.8	50	107	284	0.4	41.4	22.4	7100	58	7	(-)	100
22	4.2	B	28	1.0	12	4	151	0.4	34.5	30.9	7400	73	2	(+)	>100
		A	28	0.8	15	5	170	0.2	34.6	25.1	6600	75	7	(-)	>100
23	4.2	B	24	0.8	21	8	265	0.2	35.3	19.4	5000	72	1	(-)	>100
		A	16	0.5	24	12	228	0.3	37.5	21.6	11300	82	0	(-)	>100
24	8.4	B	14	0.8	20	25	146	0.6	40.1	14.3	9500	83	1	(-)	
		A	16	0.7	16	23	153	0.4	36.1	21.3	6500	73	1	(-)	>100
25	16.8	B	14	0.7	13	12	261	0.4	39.7	24.7	7000	59	3	(-)	>100
		A	13	0.7	23	35	266	0.6	37.7	20.7	6300	56	2	(-)	91.5
26	8.4	B	37	1.2	72	108	1107	0.7	37.9	16.0	13600	88	1	(-)	>100
		A	35	1.0	58	69	463	0.9	44.2	15.7	8100	72	0	(-)	>100
27	4.2	B	21	0.7	27	27	206	0.2	40.1	19.6	7100	92	1	(-)	>100
		A	15	0.6	25	23	204	0.3	39.4	21.3	5200	63	3	(-)	>100
28	8.4	B	28	0.9	20	16	171	0.6	37.6	16.5	5500	92	0	(-)	>100
		A	19	0.7	15	14	163	0.3	32.2	19.4	2700	59	7	(-)	100
29	4.2	B	13	0.8	16	11	250	1.0	43.0	22.7	4700	68	2	(-)	>100
		A	15	0.7	16	11	252	1.0	42.5	24.5	5000	67	1	(-)	>100
30	4.2	B	21	0.7	19	20	150	0.3	33.8	28.8	7300	84	1	(-)	>100
		A	16	0.7	24	26	128	0.4	35.6	25.2	5500	79	6	(-)	>100
31	4.2	B	12	0.7	22	16	267	0.3	38.0	15.5	6200	66	2	(-)	>100
		A	12	0.6	19	14	235	0.2	34.1	13.9	4500	48	8	(-)	>100
32	8.4	B	7	0.6	23	10	151	0.3	36.0	24.3	5400	78	2	(-)	>100
		A	9	0.6	28	9	158	0.3	37.0	30.7	4100	73	2	(-)	100
33	6.3	B	33	0.8	24	7	172	0.2	38.6	26.7	4200	77	0	(-)	>100
		A	10	0.6	30	8	169	0.4	37.2	30.3	4400	72	3	(-)	87.7
34	4.2	B	18	1.1	28	37	233	0.2	28.5	25.8	7000	81	3	(-)	>100
		A	39	1.0	45	40	256	0.3	27.6	27.7	6900	71	1	(-)	>100
35	8.4	B	61	1.2	495	360	975	2.4	32.1	46.6	12700	98	0	(-)	
		A	16	0.7	39	26	586	1.3	28.8	47.6	12000	82	0	(-)	
36	6.6	B	31	1.5	17	18	237	1.0	27.1	21.1	20900	92	1	(-)	51.1
		A	6	0.4	15	22	230	0.6	29.5	30.7	4900	66	1	(-)	76.3

した。

症例 29～33 の陳旧性肺結核症二次感染例 5 例はすべて有効であった。

症例 34 は右上葉の扁平上皮癌の患者で、発熱、咳嗽喀痰が持続するため E-1077 を使用するも無効で本剤 0.3g 1 日 2 回の治療に変更したが、改善が得られなかった。

症例 35, 36 の 2 例は腎盂炎で、中間尿よりいずれも *P. aeruginosa* が検出され、その消失とともに臨床効果、尿所見の改善がみられ有効と判定した (Table 6-1, 2, 3, 4)。

疾患別に効果をみると Table 7 のごとく肺炎・肺化膿症で 20 例中 17 例 (85.0%)、慢性気道感染症では 12 例全例が有効以上であり、全体の有効率は 88.6% (31/35) の高い結果を得た。

起炎菌が判明した 18 例の細菌学的効果は消失 12 例、菌交代 1 例、減少または部分消失 3 例、不変 2 例で除菌率は 76.4% であった。菌株ごとにみると *S. milleri* 1 株 (症例 6)、*S. pneumoniae* 7 株 (症例 9, 10, 15, 23, 25, 28, 33)、*H. influenzae* 2 株 (症例 15, 27)、*P. cepacia* 1 株 (症例 18)、*K. pneumoniae* 2 株 (症例 21, 24)、*H. parahaemolyticus* 1 株 (症例 28) はいずれも消失をみたが、*S. aureus* 3 株中 1 株 (症例 19) 消失、2 株 (症例 15, 20) 不変、*P. aeruginosa* 6 株中 2 株 (症例 35, 36) 消失、1 株 (症例 30) 減少、3 株 (症例 18, 20, 22) 不変であった。

### 3. 副作用

臨床的には 1 例 (症例 7) で治療 2 日目に水様性の下痢がみられ 4 日目に投与中止、Lopemin<sup>®</sup> を使用し中止 3 日後に下痢は改善した。

検査成績上、GOT、GPT の上昇を 1 例 (症例 21)、BUN の上昇を 1 例 (症例 34)、プロトロンビン活性度の低下を 2 例 (症例 10, 20)、好酸球増多 2 例 (症例 1, 14)、白血球減少を 1 例 (症例 28) で認めたがいずれも軽度のものであった (Table 8-1, 2)。

## III. 考 按

BIPM を腎機能正常者に 1 時間で点滴静注した際の 12 時間後までの累積尿中回収率は 63% 前後であり<sup>1)</sup>、本剤の主たる排泄経路は腎と考えられる。種々の腎機能障害患者に本剤 0.3g を 30 分かけて点滴静注して測定した我々の血中濃度推移、尿中回収率の成績はそれを裏付けるものである。最高血中濃度は有意な差を認めなかったが、腎機能高度障害例、血液透析導入例 (非透析日) では、腎機能軽度障害例に比し血中濃度の低下は極めて緩徐で、血中濃度半減期も著しく延長し、AUC も極めて大きな値となった。投与後 24 時間までの尿中排泄率は腎機能低下が高度になるに従って減少する傾向にあった。これらの成績は本剤が腎機能低下に伴い腎からの排泄を障害され、血液中に滞ることを示しており、

従って臨床使用の際に使用量、使用間隔の考慮が必要となる。すなわち、Ccr が 20ml/min 未満の患者、透析導入患者においては 0.3g を 24 時間毎に使用することにより感染症には対応できると考えられ、Ccr が 30ml/min 以上の患者であれば通常の間隔での使用が可能と思われる。我々は以前、同じ carbapenem 系抗生物質である panipenem (PAPM)<sup>4)</sup>、meropenem (MEPM)<sup>5)</sup> について同様の検討を行い、腎機能の悪化について血中半減期が延長し Ccr が 30ml/min を境に投与間隔の考慮が必要になると報告したが、本剤においても指標としての Ccr を考慮した投与計画が必要であろう。また、I 群、II 群の 3 例を対象に本剤の蓄積性について検討したが、初回投与時の血中濃度推移とほぼ同様の推移を示し、薬剤の蓄積性は認められなかった。24 時間までの尿中回収率は、I 群、II 群においては差がなかったが、III 群で明らかに回収率の低下を認めた。また本剤の代謝物として 2 種類の物質が被験者の尿中より検出され、BIPM の  $\beta$ -ラクタム環が開環した構造を有する LJC 10, 905 とそれに L-シスチンが酸アミド結合した LJC 10, 906 で、BIPM を含めると 56.5%～74.2% が尿中より排泄された。なお、これらの代謝物の抗菌活性は認められていない。

呼吸器感染症 34 例、腎盂炎 2 例の計 36 例に使用した結果は有効 31 例、無効 4 例、判定不能 1 例で全体の有効率は 88.9% であり、特に慢性気道感染症においては 12 例全例が有効で 100% の有効率を得た。細菌学的効果は消失 12 例、菌交代 1 例、減少または部分消失 3 例、不変 2 例で除菌率は 76.4% であった。下気道感染症の主たる原因菌である *S. pneumoniae*、*S. aureus*、*H. influenzae*、*Branhamella catarrhalis*、*P. aeruginosa* のいずれに対しても本剤は強い抗菌活性を示し、喀痰中への移行も他のカルバペネム剤と比較して同等ないし優れていること<sup>1)</sup> から妥当な結果といえよう。

副作用として下痢が 1 例にみられ、検査成績上 7 例で異常を認めたが、いずれも軽度のもので重篤なもののみみられず、安全に使用できる薬剤であると考えられる。

## 文 献

- 1) 新薬シンポジウム、L-627。第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会、神戸、1993
- 2) Ubukata K, Hikida M, Yoshida K, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhahi S: In vitro Activity of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic with High Stability to Dehydropeptidase I. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*: 34 (6), 994～1000 (1992)
- 3) Neu HC, Jian-Wei GU, Wei Fang and Nai-Xun Chin: In Vitro Activity and  $\beta$ -Lactamase Stability of

- LJC10, 627. Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 36 (7), 1418 ~ 1423 (1992)
- 4) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 高沢哲也, 若林伸人, 林 清一, 新田 功, 本田千鶴子: Panipenem/betamipronの体内動態および臨床成績。Chemotherapy 39 (S-3): 372 ~ 384, 1991
- 5) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 高沢哲也, 若林伸人, 林 清一, 新田 功, 本田千鶴子: Meropenemの腎障害患者における体内動態および呼吸器感染症に対する臨床成績。Chemotherapy 40 (S-1): 366 ~ 382

### Clinical pharmacology and efficacy of biapenem

Nobuki Aoki, Yoshimaru Usuda, Yutaka Koda and Tetsuya Takasawa  
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital  
1 - 27 Nishiariake-cho, Niigata 950 - 21, Japan

Nobuto Wakabayashi, Seiichi Hayashi, Isao Nitta and Yoichi Kourakata  
Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

Yasuo Honma, Nobuko Kitamura and Kyoko Watanabe  
Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied a newly developed carbapenem, biapenem(BIPM), and obtained the following results.

1) Clinical pharmacological studies of BIPM were conducted in 10 patients with renal dysfunction. The drug was injected intravenously at a dose of 0.3g by drip infusion for 30 minutes, and its concentrations in plasma and urine were determined by bioassay. The concentrations of its metabolite (LJC 10,905, LJC 10,906) were determined by high - performance liquid chromatography. The patients were classified according to creatinine clearance (Ccr) values into group I (n=4, Ccr  $\geq$  50ml/min), group II (n=3,  $20 \leq Cc < 50$ ml/min), group III (n=1, Ccr < 20ml/min), group IV (n=2, uremic patients). The peak plasma levels of BIPM did not differ greatly among the four groups.  $T_{1/2\beta}$  of BIPM was 2.02 hour in group I, 2.16 hour in group II, 3.52 hour in group III, 5.59 hour in group IV. Thus, in plasma concentration decreased more slowly in patients with severely impaired renal function, than in those with slight or moderate renal dysfunction. The urinary recovery rate was 42.2% in group I and 39.3% in group II, but in patients with severely impaired renal function (group III), it was 20.7%. No discernible accumulation of the drug in plasma was observed.

2) BIPM was used to treat 34 patients with respiratory tract infections and 2 with acute pyelitis. Clinical response was good in 31, poor in 4, undetermined in 1. As an adverse reaction, diarrhea was observed in 1 case. Laboratory tests revealed an elevation of GOT and GPT, an elevation of BUN, a decrease of WBC in 1 case, and a decline in prothrombin activity and eosinophilia in 2 cases. However, these findings were slight and no severe side effects caused by drug were observed.