

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法と bioassay 法による biapenem の体内動態の解析

多羅尾史明¹⁾・三浦 敏明¹⁾・齋藤 玲¹⁾・佐藤 清²⁾

¹⁾ 北海道大学医療技術短期大学部*

²⁾ 北海道大学医学部付属病院検査部

(平成 8 年 5 月 21 日受付・平成 8 年 7 月 25 日受理)

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 300 mg または IPM/CS 500 mg/500 mg 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を HPLC 法および bioassay 法により測定し比較検討した。また、同様の方法で既実施したカルバペネム系薬剤 (IPM/CS, panipenem/betamipron (PAPM/BP), meropenem (MEPM)) の結果と比較検討も行った。BIPM および IPM の両測定法による相関係数は血漿においてそれぞれ 0.986, 0.979 であり、同様に尿においては 0.992, 0.995 であった。HPLC 法と Bioassay 法における血漿および尿中薬剤濃度の測定値は、BIPM, IPM 共に低濃度から高濃度までの広い範囲にわたって良好な相関が認められた。BIPM の最高血漿中濃度および AUC は、BIPM の投与量が 300 mg, 既存のカルバペネム 3 薬剤が 500 mg であることより、BIPM において若干低い傾向を示した。しかし、血漿中半減期については 4 薬剤共に約 0.9 h 前後であり、血漿中における消失の割合は同等と考えられた。BIPM の尿中排泄率は、IPM/CS に比べると若干低いものの、PAPM/BP と比べ高く、MEPM と同様に cilastatin のような DHP-I 阻害剤が存在しなくとも十分な尿中排泄が得られると考えられた。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。

Key words: biapenem, imipenem/cilastatin, 体内動態, bioassay 法, HPLC 法

Biapenem (BIPM; L-627) は新規カルバペネム系 β -ラクタム剤で、既存の同系薬剤と比較して、デヒドロペプチダーゼ-I (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^{1,2)}。

カルバペネム系薬剤としては、現在 imipenem/cilastatin (IPM/CS), panipenem/betamipron (PAPM/BP) および meropenem (MEPM) が上市されており今後も本系統の薬剤開発が続くものと考えられる。

そこで、すでに我々が報告した BIPM の体内動態³⁾に加え、HPLC 法による薬剤濃度測定法と bioassay 法とのデータ比較および両測定法によって求められた BIPM の体内動態の違いについて対照薬 IPM/CS を中心に検討を行ったので報告する。

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常成人男子 6 名 (年齢 20~22 歳; 平均 21 歳, 体重 57~90 kg; 平均 67.5 kg) で行った。試験にさきだち実施した健康診断および血液・尿の臨床検査においても異常は認められなかった。

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 300 mg を、D, E, F に対し IPM/CS 500 mg を各々 100 ml 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および尿サンプルは、血漿分離後あるいは採取後、ただちに等量の 0.5M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) -25% Ethyleneglycol 緩衝液 (pH 7.0) と混合した後、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°C にて保存した。

薬剤濃度の測定は、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により以下の条件で測定した。

HPLC 装置: 送液ポンプには島津 LC-9A を、カラムオープンとしては島津 CTO-6A を 35°C に設定して用い、試料導入にはレオダイン 7125 型インジェクターを使用した。分離カラムとして、血漿中 BIPM と IPM および尿中 IPM の測定には GL サイエンス社製イナートシル ODS-2 (5μ , 4.6×250 mm) を用い、尿中 BIPM の測定には東ソー社製 TSK ゲル ODS 80 TM を

使用した。また、いずれの場合もガードカラムとして、GLサイエンス社製イナートシル ODS-2 (5 μ , 4.0 \times 10 mm) を使用した。溶出成分は島津 SPD-10 AV 型紫外可視分光光度計検出器で検出し、島津クロマトパック CR-4A によりクロマトグラムを記録した。

血漿中濃度測定: 凍結保存血漿を氷水中で解凍後、約 400 μ l を限外濾過チューブ (日本ミリポア工業, ウルトラフリー C 3 TK) に移し、4 $^{\circ}$ C にて遠心分離 (3,000 g, 1 時間) して、その濾液 10 μ l を HPLC で分析した。移動相には 5% メタノール-0.05M ホウ酸緩衝液 (pH 7.2) を流速 0.8 ml/min で用い、BIPM は 300 nm, IPM は 298 nm にて検出した。この測定条件における BIPM の保持時間は 8.7 分, IPM の保持時間は 8.3 分であり、それぞれの添加回収率は 101.0% および 96.0% であった。

尿中濃度測定: 凍結保存尿を氷水中で解凍後、その試料中薬剤濃度に応じて精製水で 1~20 倍希釈した。BIPM の場合には、この希釈尿 40 μ l を内部標準溶液 (2-ニトロアセトリド, 120 μ g/ml) 200 μ l と混和し、IPM の場合には、希釈尿をさらに精製水で 6 倍希釈し、それぞれ、その 20 μ l を HPLC で分析した。移動相として、BIPM の測定には 29 mM 1-オクタンスルホン酸-アセトニトリル-メタノール-酢酸の混液 (480: 110: 12: 3) を流速 1.1 ml/min で用い、IPM の測定には 2.5% メタノール-0.05M ホウ酸緩衝液 (pH 7.2) を流速 1.0 ml/min で使用した。また、BIPM は 310 nm, IPM は 313 nm にて検出した。この測定条件における BIPM の保持時間は 11.5 分 (内部標準は 20 分), IPM の保持時間は 8.5 分であった。

また、Bioassay (ペーパーディスク) 法による測定もあわせて実施した。

測定培地として、BIPM は Nutrient agar を、IPM は Brain Heart Infusion agar を用いた。各々の培地に、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を 1~2 \times 10⁶ cells/ml になるように調製し用いた。標準曲線

は、血漿についてはボランティアブル血漿を、尿については検体の安定化に用いた MOPS 緩衝液を用い作成した。また、尿検体は MOPS 緩衝液で 1~100 倍に適宜希釈し測定した。各検体は、1 ポイントあたり 4 枚のペーパーディスクを用い、その測定値より濃度を算出した。

BIPM または IPM/CS の血漿中濃度実測値から two compartment model にて薬力学的パラメーターを算出した。BIPM の尿中代謝物 LJC-10905, LJC-10906 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った。

II. 結 果

両薬剤の HPLC 法と Bioassay 法における濃度相関を Figs. 1, 2 に示した。

BIPM および IPM の相関係数は血漿においてそれぞれ 0.986, 0.979 であり、同様に尿においては 0.992, 0.995 であった。

HPLC 法と Bioassay 法における血漿および尿中薬剤濃度の測定値は、BIPM, IPM 共に低濃度から高濃度までの広い範囲にわたって良好な相関が認められた。

また、両薬剤の血漿中濃度推移を Table 1 に示した。HPLC 法と Bioassay 法によって求められた BIPM の C_{max} は、それぞれ 19.0 \pm 2.9 μ g/ml, 18.9 \pm 3.0 μ g/ml であり、IPM は同様に 29.2 \pm 5.8 μ g/ml, 31.4 \pm 6.5 μ g/ml であった。HPLC 法においては、両薬剤共に投与後 8 時間で検出限界以下の濃度に達した。

尿中濃度推移は、投与後 1 時間までに最高濃度を示し、HPLC 法および bioassay 法によって求められた BIPM の濃度は、それぞれ 633.7 \pm 536.4 μ g/ml, 598.5 \pm 449.1 μ g/ml であり、IPM は同様に 1,493.2 \pm 732.1 μ g/ml, 1,384.2 \pm 684.5 μ g/ml であった。12 時間目までの尿中排泄量は BIPM で約 60%, IPM で約 70% であった。また、投与後 6 時間目までは尿中薬剤濃度、薬剤排泄量ともに IPM のほうが高かったが、8~

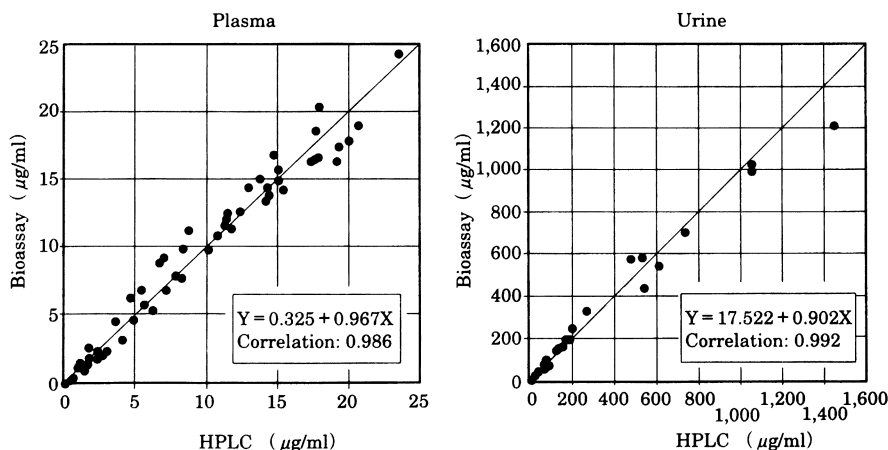


Fig. 1. Correlation between bioassay and HPLC assay of biapenem.

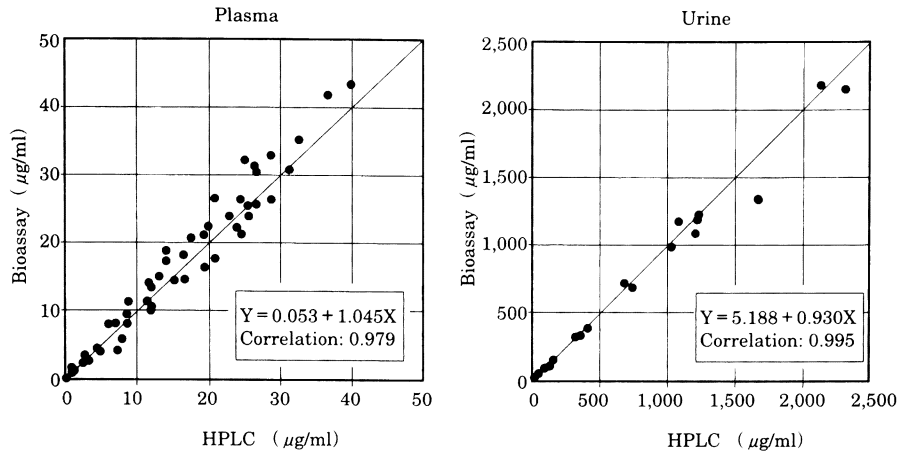


Fig. 2. Correlation between bioassay and HPLC assay of imipenem.

Table 1. Plasma levels of biapenem and imipenem/cilastatin

(N=6)

Drug	Assay method	Administration time											
		15 min	30 min	35 min	45 min	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	
Biapenem (µg/ml)	HPLC	12.8 ±1.8	19.0 ±2.9	17.6 ±2.6	13.9 ±2.5	10.4 ±1.9	6.8 ±1.1	4.8 ±0.9	2.4 ±0.5	1.3 ±0.3	0.6 ±0.1	ND	
	bioassay	13.1 ±2.0	18.9 ±3.0	16.8 ±1.7	13.9 ±1.4	10.6 ±1.9	7.5 ±1.3	5.1 ±1.3	2.2 ±0.3	1.3 ±0.3	0.3 ±0.1	0.2 ±0.1	
Imipenem /cilastatin (µg/ml)	HPLC	19.6 ±5.6	29.2 ±5.8	28.0 ±6.1	22.2 ±5.2	17.0 ±3.2	10.8 ±1.6	7.0 ±1.4	2.9 ±0.8	1.3 ±0.4	0.3 ±0.1	ND	
	bioassay	20.3 ±3.8	31.4 ±6.5	29.7 ±7.2	23.1 ±7.1	17.2 ±4.3	11.6 ±2.1	6.8 ±2.3	3.2 ±0.9	1.6 ±0.4	0.4 ±0.1	0.3 ±0.1	

ND: not detected

12 時間目においては、BIPM の尿中薬剤濃度、薬剤排泄量共に IPM の濃度を上回っていた (Tables 2, 3)。

また、BIPM については、投与後 12 時間目までに尿中より LJC-10,905 が $9.2 \pm 2.8\%$ 、LJC-10,906 が $10.2 \pm 3.4\%$ の 2 種類の代謝物が検出され³⁾、未変化体を含む総尿中排泄率は 79.4% であった。

HPLC 法による測定値から算出した BIPM (Table 4) および IPM/CS (Table 5) の薬動学的パラメーターは、血漿中半減期 $T_{1/2\beta}$ 各々 0.99 ± 0.15 h, 0.91 ± 0.10 h, 腎クリアランス Cl_r (l/h) 各々 6.84 ± 0.70 , 8.92 ± 1.51 , 総クリアランス Cl_t (l/h) 各々 11.58 ± 1.49 , 12.78 ± 2.42 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 26.24 ± 3.19 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, 40.24 ± 7.00 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と差を認めた。これらのパラメーターは、Bioassay 法によって求められたパラメーターと良く一致した。

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。

カルバペネム系抗生物質は、その強力な抗菌力により近年さらに開発が進んでいる。

現在、臨床使用が可能なカルバペネム系抗生物質は、imipenem/cilastatin (IPM/CS), panipenem/betamipron (PAPM/BP) および meropenem (MEPM) がある。

我々はすでに、既存の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 による結果とあわせて検討を行った。

最高血漿中濃度は、BIPM, IPM/CS, PAPM/BP, MEPM の順に 19.0, 29.2, 45.6, 30.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。AUC は同様に 27.2, 40.0, 50.1, 33.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。

血漿中半減期 $T_{1/2\beta}$ は 4 薬剤ともに約 0.9 h であった。

尿中排泄率は、BIPM, IPM/CS, PAPM/BP, MEPM の順に 61.6, 76.7, 37.3, 64.5% であった。

また、蛋白結合率も 4 薬剤ともに低い値を示した (Table 6)。

III. 考 察

新規に開発された BIPM は、IPM/CS, PAPM/BP および 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、DHP-I に対してきわめて安定であり本

Table 2. Urinary excretion of biapenem and imipenem/cilastatin

Drug	Volunteer	Assay method	0~1 h		1~2 h		2~4 h		4~6 h		6~8 h		8~12 h		0~12 h		
			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	A	HPLC	186	92.1	200	37.0	61	25.9	53	7.7	12	1.9	3.1	1.2	165.8	55.3	
		bioassay	193	95.5	248	45.9	75	31.9	53	7.7	17	2.7	2.5	1.0	184.7	61.6	
	B	HPLC	735	99.2	481	38.5	168	32.8	72	8.3	26	3.1	4.1	1.6	183.5	61.2	
		bioassay	698	94.2	574	75.9	194	37.4	72	8.3	27	3.2	3.7	1.5	190.5	63.5	
	C	HPLC	1,447	86.8	533	48.0	73	32.9	34	10.2	11	3.9	3.2	1.5	183.3	61.1	
		bioassay	1,210	72.6	577	51.9	96	43.2	42	12.6	13	4.6	2.6	1.2	186.1	62.0	
	D	HPLC	1,045	99.3	1,054	47.4	153	30.6	84	9.7	59	3.2	9.4	1.7	191.9	64.0	
		bioassay	1,020	96.9	984	44.3	160	32.0	66	7.6	67	3.7	6.8	1.3	185.8	61.9	
	E	HPLC	119	53.6	616	104.7	68	22.1	71	5.7	21	1.5	6.2	0.9	188.5	62.8	
		bioassay	140	63.0	537	91.3	90	29.3	56	4.5	21	1.5	3.9	0.5	190.1	63.4	
	F	HPLC	270	77.0	542	46.1	132	25.7	28	7.1	15	1.8	1.2	1.0	158.7	52.9	
		bioassay	330	94.1	434	36.9	151	29.4	28	7.1	13	1.6	1.2	1.0	170.1	56.7	
	Imipenem/ cilastatin	A	HPLC	320	185.6	1,092	71.0	134	42.9	84	12.2	30	2.9	0.5	0.3	314.9	63.0
			bioassay	316	183.3	1,164	75.7	132	42.2	69	10.0	28	2.7	2.1	1.3	315.2	63.0
		B	HPLC	1,236	160.7	1,222	79.4	357	48.2	101	10.1	34	4.4	2.6	0.7	303.5	60.7
			bioassay	1,185	154.1	1,076	69.9	326	44.0	93	9.3	31	4.0	4.5	1.3	282.6	56.5
		C	HPLC	2,330	163.1	1,034	72.4	96	43.7	77	16.6	29	3.8	3.8	1.2	300.8	60.2
			bioassay	2,120	148.4	980	68.6	98	44.6	63	13.5	22	2.9	6.0	1.9	279.9	56.0
D		HPLC	1,681	193.3	745	242.1	79	25.3	47	7.1	25	3.8	2.3	0.5	472.1	94.4	
		bioassay	1,324	152.3	680	221.0	83	26.6	53	8.0	28	4.2	4.2	0.9	413.0	82.6	
E		HPLC	1,238	229.0	409	87.9	162	42.9	118	8.3	16	1.8	1.0	0.3	370.2	74.0	
		bioassay	1,210	223.9	385	82.8	143	37.9	101	7.1	25	2.8	1.8	0.6	355.1	71.0	
F		HPLC	2,154	183.1	683	99.0	64	39.0	23	9.3	9	2.2	2.4	0.4	333.0	66.6	
		bioassay	2,150	182.8	720	104.4	62	37.8	26	10.5	18	4.4	4.5	0.8	340.7	68.1	

酵素による分解をほとんど受けない、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。また、BIPMはその強力な抗菌力と良好な組織移行性により1回投与量を300 mgとして開発中である。

この新規開発中のBIPMについて、IPM/CSとのクロスオーバー法による体内動態の検討結果および同様の試験による既存のカルバペネム系薬剤との比較結果について以下に考察を加える。

まず、IPM/CSとのクロスオーバー法による体内動態の検討結果よりHPLC法とbioassay法によって測定されたBIPMの濃度相関は、血漿および尿共に良好であった。しかし、本実験で利用した吸光検出HPLC法では検出不可能であった血漿中低濃度域のBIPMとIPMがbioassay法では測定可能であった。また、比較的高濃度域の尿中薬剤濃度の測定値については、HPLC法に比べbioassay法が低い値を示す傾向が認められた。これは、bioassay法が拡散の原理にもとづいており、高濃度域において測定限界を越えたものと考えられた。

Bioassay法は、その測定において十分なキャリブレーションが必要であり、HPLC法に比べ条件が複雑とも思える。しかしながら、適正条件下ではHPLC法と同等以上の感度を得られるといえる。

また、投与2時間および8時間後に実施した臨床検査においてBIPMおよびIPM共に有意な異常変動は認められず³⁾、比較的短時間に認められる肝機能障害についても発現せず本剤の安全性が示唆された。

さらに、既存のカルバペネム系薬剤の各種パラメーターとの比較を行ったところ、BIPMの最高血漿中濃度およびAUCは、他の3薬剤と比べ若干低い傾向を示した。これは、BIPMの投与量が300 mg、他の3薬剤が500 mgであることに起因すると考えられ、投与薬剤量の比とパラメーターの比がほぼ同一であることにより裏づけられた。

しかし、血漿中半減期については4薬剤共に約0.9 h前後であり、血漿中における消失の割合は同等と考えられた。

BIPMの尿中排泄率はIPM/CSに比べると若干低い

Table 3. Urinary excretion of biapenem and imipenem/cilastatin

(N = 6)

Drug	Assay method	Collection time (h)						Total		
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~12			
Biapenem	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	HPLC	633.7 ± 536.4	571.0 ± 276.9	109.2 ± 47.4	57.0 ± 22.5	24.0 ± 18.1	4.5 ± 2.9	—	
		bioassay	598.5 ± 449.1	559.5 ± 242.5	127.3 ± 46.7	52.8 ± 16.0	26.3 ± 20.6	3.5 ± 1.9	—	
	recovery (%)	HPLC	28.2 ± 5.8	17.9 ± 8.5	9.4 ± 1.5	2.7 ± 0.6	0.9 ± 0.3	0.4 ± 0.1	60.0 ± 4.4	
		bioassay	28.7 ± 4.8	17.6 ± 6.5	11.3 ± 1.8	2.7 ± 0.9	1.0 ± 0.4	0.4 ± 0.1	61.6 ± 2.5	
	Imipenem /cilastatin	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	HPLC	1,493.2 ± 732.1	864.1 ± 304.3	148.9 ± 108.3	75.0 ± 34.9	23.9 ± 9.5	2.1 ± 1.2	—
			bioassay	1,384.2 ± 684.5	834.2 ± 292.3	140.7 ± 95.7	67.5 ± 27.3	25.3 ± 4.7	3.9 ± 1.6	—
recovery (%)		HPLC	37.2 ± 8.3	21.7 ± 22.1	8.1 ± 2.6	2.1 ± 1.1	0.6 ± 0.3	0.1 ± 0.1	69.8 ± 21.8	
		bioassay	34.8 ± 9.6	20.7 ± 19.6	7.8 ± 2.2	1.9 ± 0.7	0.7 ± 0.3	0.2 ± 0.2	66.2 ± 16.7	

Table 4. Pharmacokinetic parameters of biapenem

	Assay method	α (h^{-1})	β (h^{-1})	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	Kel (h^{-1})	Vd β (l)	$t_{1/2} \beta$ (h)	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	Cl _t (l/h)	Cl _r (l/h)
A	HPLC	6.54	0.71	17.64	18.06	1.27	15.02	0.98	28.12	10.67	5.98
	bioassay	7.00	0.75	16.36	17.13	1.33	15.89	0.92	25.10	11.95	7.36
B	HPLC	2.16	0.55	19.65	8.40	1.16	22.32	1.25	24.26	12.36	7.60
	bioassay	2.00	0.52	19.50	6.61	1.16	25.78	1.34	22.52	13.32	8.46
C	HPLC	2.61	0.72	8.74	18.95	0.93	14.04	0.96	29.66	10.11	6.12
	bioassay	2.18	0.62	11.55	14.53	0.91	16.86	1.12	28.77	10.43	6.47
D	HPLC	10.82	0.75	14.99	20.51	1.23	13.92	0.93	28.85	10.40	6.67
	bioassay	9.83	0.69	21.82	20.63	7.46	13.53	1.00	32.00	9.38	5.81
E	HPLC	2.09	0.89	16.54	15.31	1.27	13.44	0.78	25.18	11.92	7.18
	bioassay	1.43	0.64	15.48	12.61	0.92	15.35	1.08	30.55	9.82	6.22
F	HPLC	12.15	0.68	29.64	12.89	1.99	20.61	1.02	21.37	14.04	7.50
	bioassay	13.47	0.74	26.15	16.27	1.76	16.95	0.94	24.07	12.46	7.07
Mean \pm SD	HPLC	6.06 ± 4.54	0.72 ± 0.11	17.87 ± 6.86	15.69 ± 4.49	1.31 ± 0.36	16.56 ± 3.87	0.99 ± 0.15	26.24 ± 3.19	11.58 ± 1.49	6.84 ± 0.70
	bioassay	5.99 ± 4.96	0.66 ± 0.09	18.48 ± 5.15	14.63 ± 4.76	2.26 ± 2.57	17.39 ± 4.29	1.07 ± 0.15	27.17 ± 3.82	11.23 ± 1.58	6.90 ± 0.95

Table 5. Pharmacokinetic parameters of imipenem/cilastatin

	Assay method	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	A (μ g/ml)	B (μ g/ml)	Kel (h ⁻¹)	Vd β (l)	t _{1/2} β (h)	AUC ₀₋₈ (μ g · h/ml)	Cl _t (l/h)	Cl _r (l/h)
A	HPLC	11.63	0.78	37.68	29.93	1.63	15.41	0.89	41.57	12.03	7.72
	bioassay	13.88	0.90	43.87	28.10	2.08	16.17	0.77	34.53	14.48	9.13
B	HPLC	6.05	0.82	25.90	21.91	1.55	19.65	0.84	30.84	16.21	9.79
	bioassay	5.22	0.73	35.76	17.10	1.75	22.60	0.95	30.21	16.55	9.35
C	HPLC	5.34	0.78	29.15	29.11	1.36	14.96	0.89	42.74	11.70	7.02
	bioassay	5.00	0.74	30.83	24.86	1.40	17.00	0.94	39.92	12.53	7.01
D	HPLC	0.93	0.73	10.03	26.13	0.77	14.71	0.95	46.71	10.70	10.50
	bioassay	0.95	0.74	11.96	28.00	0.79	13.39	0.94	50.54	9.89	8.17
E	HPLC	1.96	0.64	42.68	16.07	1.25	16.72	1.09	47.06	10.62	8.04
	bioassay	2.78	0.84	28.63	35.94	1.22	11.21	0.82	52.89	9.45	6.71
F	HPLC	10.77	0.85	16.34	26.31	1.31	18.12	0.82	32.49	15.39	10.43
	bioassay	9.56	0.77	29.54	30.38	1.42	15.26	0.89	42.32	11.82	8.05
Mean ±SD	HPLC	6.11 ±4.40	0.77 ±0.07	26.96 ±12.39	24.91 ±5.17	1.31 ±0.30	16.60 ±1.96	0.91 ±0.10	40.24 ±7.00	12.78 ±2.42	8.92 ±1.51
	bioassay	6.23 ±4.73	0.79 ±0.07	30.10 ±10.52	27.40 ±6.25	1.44 ±0.44	15.94 ±3.87	0.89 ±0.07	41.74 ±8.84	12.45 ±2.72	8.07 ±1.07

Table 6. Pharmacokinetic parameters of biapenem and other carbapenems

	C _{max} (μ g/ml)	T _{1/2} β (h)	AUC (h · μ g/ml)	Urinary recovery (%)	Serum protein binding (%)	Reference no.
Biapenem	31.4	1.07	27.2	61.6	3.7	10)
Imipenem (cilastatin)	33.5	0.79	40.0	76.7	0.8	4,7)
Panipenem (betamipron)	45.6	0.96	50.1	37.3	4.2	5,8)
Meropenem	30.4	0.88	33.6	64.5	2.4	6,9)

ものの PAMP/BP と比べ高く、MEPM と同様に cilastatin のような DHP-I 阻害剤が存在しなくとも十分な尿中排泄が得られると考えられた。

以上の成績から BIPM は IPM/CS とほぼ同様な体内動態を示し、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。

文 献

- 1) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J, 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) Hidaka M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Kazuaki K, Nishizawa N, Kuwao S: Renal dehy-

dropeptidase I stability of LJC-10627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 36: 481~483, 1992

- 3) 齋藤 玲, 三浦敏明, 多羅尾史明, 佐藤 清: Biapenem の体内動態に関する研究。 *Chemotherapy* 42 (S-4): 277~284, 1994
- 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
- 7) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984

- 8) 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム。CS-976, 岐阜, 1990
- 9) 第 39 回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム。
- Meropenem, 東京, 1991
- 10) 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

Pharmacokinetic study of biapenem

Fumiaki Tarao¹⁾, Toshiaki Miura¹⁾, Akira Saito¹⁾
and Kiyoshi Sato²⁾

¹⁾College of Medical Technology, Hokkaido University, Kita-12-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

²⁾Clinical Laboratories, Hokkaido University

We studied the pharmacokinetics of biapenem (BIPM), a new carbapenem antibiotic, for comparison with imipenem/cilastatin (IPM/CS) by the cross-over method. A BIPM dose of 300 mg and 500 mg/500 mg of IPM/CS were administered to six healthy volunteers by intravenous drip infusion. The plasma and urine concentrations were measured by HPLC assay together with a bioassay. The correlations of BIPM and IPM plasma were 0.986 and 0.979; urine 0.992 and 0.995. There was a high correlation between bioassay and HPLC measurement in this study. The plasma concentrations (C_{max}) of IPM/CS, panipnem/betamipron (PAPM/BP) and meropenem (MEPM) were found to be higher than that of BIPM, but there was no difference in the plasma half-life beta phase ($T_{1/2\beta}$) in the terms of elimination phase between the 4 drugs. The urinary excretion rates for BIPM, IPM/CS, PAPM/BP and MEPM were 60.0%, 69.8%, 37.3% and 64.5%, respectively. These results suggest that the pharmacokinetics and stability of BIPM are nearly the same as that of IPM/CS. No side effects or abnormal laboratory findings were observed in this investigation.