

## Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0791) の同時投与による尿中 Peptide の排泄に対する影響ならびに体内動態

公文裕巳・大森弘之  
岡山大学医学部泌尿器科学教室

児玉裕敬・西村明子・小西裕子\*  
高知医科大学化学教室  
(\* 実験実習機器センター)

新しい carbapenem 系抗生物質 imipenem (MK-0787) と renal dipeptidase 阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) との 1:1 配合剤 MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を健常人 4 例に 30 分間点滴静注し, peptides の尿中排泄に対する影響, ならびに MK-0787, MK-0791 の体内動態を検討した。

### 1. 尿中 peptides に対する影響

MK-0787/MK-0791 投与後 0~2 時間の尿中に peptide 性アミノ酸が多少増加していたが, 投与後 2 時間以降では殆んど投与前の状態に復した。

薬剤もしくはその代謝物と考えられる 4 種のノンヒドリン陽性物質が薬剤投与後の尿中に検出されたが, 投与後 6 時間ではほぼ消失した。

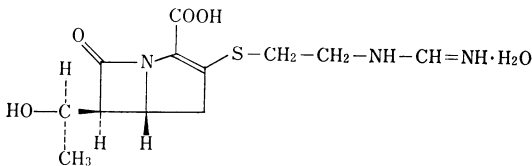
### 2. MK-0787 および MK-0791 の体内動態

MK-0787, MK-0791 の血漿中濃度はともに点滴終了時に peak がみられ, MK-0787 が  $23.4 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$ , MK-0791 が  $32.7 \pm 8.9 \mu\text{g/ml}$  であった。 $\beta$  相半減期は, MK-0787 で  $1.3 \pm 0.3 \text{ hr}$ , MK-0791 で  $0.7 \pm 0.2 \text{ hr}$  であり, AUC は MK-0787 が  $32.7 \pm 10.7 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ , MK-0791 が  $36.3 \pm 8.6 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$  であった。

尿中濃度は投与後 0~2 時間で, MK-0787 で  $2397.2 \pm 828.3 \mu\text{g/ml}$ , MK-0791 は  $2742.5 \pm 1035.6 \mu\text{g/ml}$ , 以後漸減するものの投与後 4~6 時間で MK-0787 は  $71.3 \pm 37.4 \mu\text{g/ml}$ , MK-0791 は  $52.4 \pm 40.8 \mu\text{g/ml}$  と高濃度を維持していた。累積尿中回収率は, 投与後 6 時間までで MK-0787 は  $56.9 \pm 8.2\%$ , MK-0791 で  $59.0 \pm 4.0\%$  であった。

米国メルク社により新しく開発された carbapenem 系抗生物質である imipenem (MK-0787) (Fig. 1) は *Streptomyces cattleya* より単離された thienamycin に化学的修飾を加え安定性を改善したものである。本剤は *S. faecalis* を含むグラム陽性球菌から *P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌まで広範囲のスペクトラムと強い抗菌力を有し, かつ  $\beta$ -lactamase 阻害活性

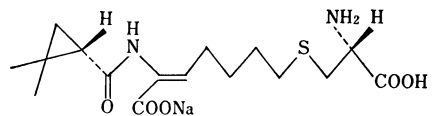
Fig. 1 Chemical structure of MK-0787



Molecular formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$   
Molecular weight: 317.36

を有するものの, 腎尿細管上皮の管腔表面に存在する renal dipeptidase (dehydropeptidase-I) によって代謝不活化され, 必ずしも良好な尿中回収率が得られなかった<sup>1)~3)</sup>。そこで, MK-0787 の腎内代謝に関与する renal dipeptidase に対して選択的阻害作用を有する cilastatin sodium (MK-0791) (Fig. 2) が開発され, MK-0787 と 1:1 で配合することにより, MK-0787

Fig. 2 Chemical structure of MK-0791



Molecular formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$   
Molecular weight: 380.43

Table 1 List of healthy volunteers administered 500mg/500mg of MK-0787/MK-0791

No.	Name	Age (y/o)	Sex	Body weight (kg)	Height (cm)	Urine volume (ml)					
						-24~-2	-2~0	0~2	2~4	4~6	hrs 6~24
1	M. K.	27	M	73	175	888	213	321	167	104	630
2	M. M.	28	M	68	174	681	69	117	71	71	510
3	K. K.	27	M	60	168	711	122	149	53	67	783
4	N. A.	26	M	64	170	972	63	107	43	54	1,060

Table 2 Contents of amino acids in the hydrolysates of urinary peptides fractions (Case 1)

Amino acids	Value ( $\mu$ moles/2hrs)					
	-24~-2	-2~0	0~2	2~4	4~6	6~24
Taurine	0.56	—	6.64	1.37	1.52	0.36
Aspartic acid	64.18	62.13	88.88	67.25	76.96	67.66
Threonine	20.22	22.24	24.65	13.79	16.62	22.30
Serine	23.10	27.60	32.42	14.61	17.61	23.02
Glutamic acid	62.17	61.09	80.89	36.21	32.35	46.73
Glutamine	—	—	—	—	—	—
Glycine	80.64	96.04	180.53	99.77	99.39	90.69
Alanine	20.56	34.12	33.06	19.56	20.24	26.15
Citrulline	4.66	—	4.53	—	2.18	4.17
Valine	9.77	—	12.17	6.00	6.90	10.86
Cystine	8.72	—	44.75	10.29	6.78	5.08
Methionine	2.53	—	10.08	—	—	0.76
Cystathionine	—	—	—	—	—	—
Isoleucine	7.79	11.29	7.54	3.84	3.75	6.43
Leucine	14.98	24.98	14.73	8.37	8.93	16.50
Tyrosine	5.55	3.47	6.26	3.04	3.13	4.87
Phenylalanine	6.22	11.67	8.76	2.89	3.19	8.29
$\beta$ -Alanine	2.02	—	—	2.92	1.56	0.89
$\beta$ -Aminoisobutyric acid	6.23	3.30	9.47	4.88	2.83	4.36
Ethanolamine	3.70	—	5.39	—	2.19	2.64
Ornithine	1.01	1.02	—	—	—	0.55
Lysine	32.61	34.23	22.44	11.46	12.20	23.35
Histidine	24.48	3.22	2.57	4.48	5.19	3.54
Arginine	18.70	28.37	20.45	10.42	12.31	21.73
Urine volume (ml)	888	213	321	167	104	630

Table 3 Contents of amino acids in the hydrolysates of urinary peptides fractions (Case 2)

Amino acids	Value ( $\mu$ moles/2hrs)					
	-24~-2	-2~0	0~2	2~4	4~6	6~24
Taurine	—	1.46	3.93	2.24	1.04	0.93
Aspartic acid	31.06	41.96	44.44	34.68	43.18	27.01
Threonine	9.18	16.37	9.93	12.16	16.59	9.98
Serine	8.85	14.06	10.42	11.25	15.04	9.55
Glutamic acid	23.03	47.35	43.66	37.02	40.22	20.67
Glutamine	—	—	—	—	—	—
Glycine	41.74	59.32	108.86	74.43	70.55	41.55
Alanine	10.51	13.83	16.32	11.13	11.17	8.11
Citrulline	3.03	3.80	3.72	1.06	2.59	2.28
Valine	5.57	8.60	9.70	7.88	7.79	6.73
Cystine	2.75	6.20	19.76	18.04	15.38	6.28
Methionine	—	1.04	10.58	3.56	1.87	0.74
Cystathionine	—	—	—	—	—	—
Isoleucine	2.67	3.10	5.92	3.58	2.82	2.19
Leucine	6.20	6.49	9.58	5.73	5.54	4.89
Tyrosine	2.35	3.90	3.97	5.79	7.06	2.19
Phenylalanine	2.52	3.37	4.25	1.97	2.08	2.34
$\beta$ -Alanine	—	—	—	—	—	—
$\beta$ -Aminoisobutyric acid	—	0.97	24.32	7.35	0.64	0.44
Ethanolamine	1.73	2.78	2.02	2.69	3.35	1.60
Ornithine	1.36	0.70	2.25	0.58	0.60	—
Lysine	7.70	10.33	10.95	8.71	10.27	6.78
Histidine	0.27	24.35	11.55	18.67	18.41	1.19
Arginine	6.35	6.99	7.07	6.89	7.73	6.18
Urine volume (ml)	681	69	117	71	71	510

Fig. 3 Chromatograms of urinary peptide fraction of Case 4 (2-0 hrs before the administration of MK-0787/MK-0791, (a) and the hydrolysate of (a), (b).

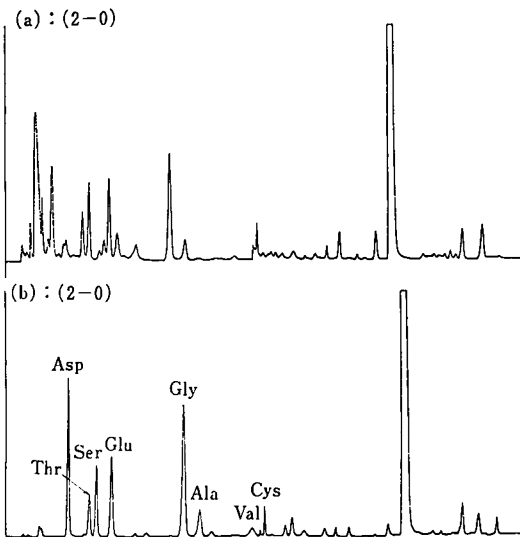


Fig. 4 Chromatograms of urinary peptide fraction of Case 4 (0-2 hrs after the administration of MK-0787/MK-0791, (c) and the hydrolysate of (c), (d).

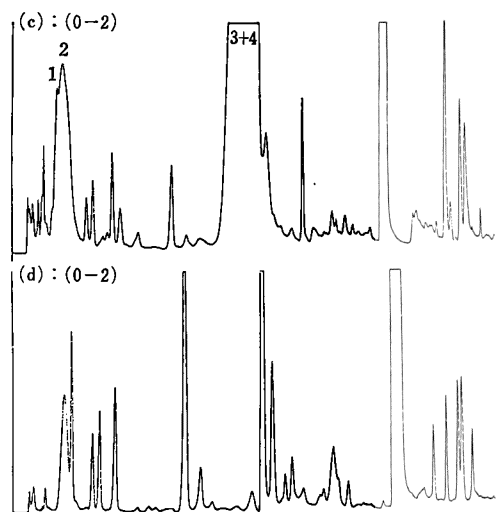
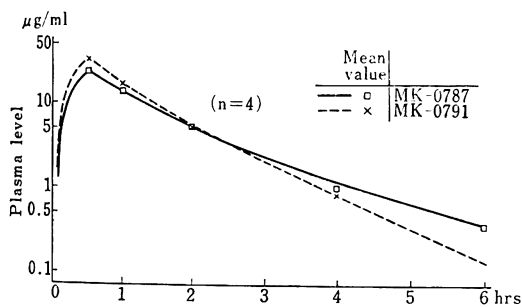


Table 4 Contents of amino acids in the hydrolysates of urinary peptides fractions (Case 3)

Amino acids	Value ( $\mu$ moles/2hrs)					
	-24~-2	-2~0	0~2	2~4	4~6	6~24
Taurine	0.43	—	7.05	0.65	1.72	0.44
Aspartic acid	47.90	66.55	60.52	34.41	55.38	66.55
Threonine	8.70	13.55	13.02	7.99	9.53	20.90
Serine	10.41	12.32	16.39	9.23	13.01	24.26
Glutamic acid	22.45	41.70	52.27	25.11	23.38	25.95
Glutamine	—	—	—	—	—	—
Glycine	48.92	75.13	121.30	54.32	64.25	81.18
Alanine	11.82	14.90	26.54	15.06	15.27	16.45
Citrulline	1.73	—	—	—	—	2.14
Valine	5.04	7.10	7.70	4.03	5.23	8.81
Cystine	4.36	6.21	23.85	10.84	6.87	4.48
Methionine	—	—	21.52	10.34	—	—
Cystathionine	—	—	—	—	—	—
Isoleucine	2.09	2.75	11.47	1.59	2.53	3.86
Leucine	4.96	5.70	12.78	3.78	4.31	7.34
Tyrosine	1.38	1.81	3.53	1.65	1.43	2.46
Phenylalanine	2.32	2.09	—	1.84	1.89	2.73
$\beta$ -Alanine	3.34	2.49	—	6.25	1.26	3.01
$\beta$ -Aminoisobutyric acid	—	—	0.51	3.51	1.56	—
Ethanolamine	1.33	9.20	6.81	1.01	2.33	0.57
Ornithine	3.01	4.81	11.43	0.86	0.86	0.60
Lysine	7.79	11.46	12.19	7.96	9.31	9.45
Histidine	4.10	10.58	8.30	6.65	3.06	5.38
Arginine	6.37	7.80	9.71	3.43	5.85	6.26
Urine volume (ml)	711	122	149	53	67	783

Fig. 5 Mean plasma levels and simulation curve of MK-0787 and MK-0791



の尿中回収率が改善され、また、MK-0787 による腎毒性が軽減されることも明らかにされている<sup>1)</sup>。しかし、MK-0791 の併用投与により、いかなる renal dipeptidase が阻害され、また、尿中 dipeptide の排泄に変化が起こり、いかなる dipeptide が、どの程度排泄されるかについてはまったく報告されていない。先天的代謝病で prolidase が欠損しているために、その尿中に多量の iminodipeptide (Gly-Pro など) を排泄している患者 (iminodipeptiduria) が報告されており<sup>4)-6)</sup>、MK-

0791 の併用投与により、腎の dipeptidase が阻害され、その尿中に dipeptide が多量に排泄される可能性も否定できない。今回、本配合剤の投与にともなう peptide の尿中排泄に対する影響を調べるとともに、MK-0787 および MK-0791 の体内動態を検討した。

## I. 試験方法

### 1. 対象

対象は健康な成人男性志願者 4 例であり、Table 1 に示したように、年齢 26~28 歳、体重 60~73 kg であった。

### 2. 投与量、投与方法

MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を 100 ml の生理食塩液に溶解し、30 分間の点滴にて静脈内に 1 回投与した。

### 3. 検体採取

尿中 peptide 測定用の検体は本剤投与前 24~2、2~0 時間および投与後 0~2、2~4、4~6、6~24 時間に分割採取し、6N 塩酸を尿 100 ml に対して 2 ml 加え、直ちに凍結後 -20°C で保存し、測定に供した。なお、蓄尿中の検体は常時氷冷下に保存した。

Table 5 Contents of amino acids in the hydrolysates of urinary peptides fractions (Case 4)

Amino acids	Value ( $\mu$ moles/2hrs)					
	-24~-2	-2~0	0~2	2~4	4~6	6~24
Taurine	—	—	16.16	1.94	1.26	2.03
Aspartic acid	43.09	40.64	102.81	60.97	15.08	75.11
Threonine	14.06	13.02	43.60	20.93	4.88	25.83
Serine	15.76	14.69	40.86	23.27	5.85	34.85
Glutamic acid	35.06	31.05	97.04	52.10	5.01	31.61
Glutamine	—	—	—	—	—	—
Glycine	57.94	61.82	316.54	118.77	25.01	116.52
Alanine	15.61	13.31	42.82	19.75	7.58	39.37
Citrulline	2.16	3.24	6.96	3.03	—	5.24
Valine	7.29	5.93	26.33	9.15	3.04	11.38
Cystine	3.67	5.03	—	2.76	2.92	11.84
Methionine	—	0.36	132.08	3.90	—	—
Cystathionine	—	—	—	—	—	—
Isoleucine	4.41	3.40	29.99	6.18	1.86	6.28
Leucine	8.14	6.45	47.09	11.27	3.65	15.74
Tyrosine	2.47	2.58	27.63	3.76	1.19	5.74
Phenylalanine	4.21	3.21	7.95	3.82	0.98	4.79
$\beta$ -Alanine	2.33	2.26	163.31	32.18	1.02	3.55
$\beta$ -Aminoisobutyric acid	1.76	3.50	34.71	9.09	1.72	4.22
Ethanolamine	2.75	3.49	3.23	8.36	1.61	6.02
Ornithine	0.77	0.89	43.44	3.19	0.58	5.16
Lysine	16.35	11.91	57.30	21.57	8.81	40.65
Histidine	8.65	—	74.55	23.53	2.76	17.24
Arginine	6.12	6.64	25.48	10.74	3.47	13.83
Urine volume (ml)	972	63	107	43	54	1,060

MK-0787 および MK-0791 濃度測定用の検体は、血液については投与開始後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間にヘパリン加採血管にて採取し、直ちに遠沈し、得られた血漿を等量の [1 M Morpholino-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] を加え、dry ice/acetone にて急速冷凍後  $-80^{\circ}\text{C}$  にて保存した。尿検体は前述の peptide 測定用検体のうち投与後 0~2, 2~4, 4~6 時間の尿の一部を分取し、直ちに等量の [1 M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (pH 7.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] を加え、血漿と同様急速冷凍し、 $-80^{\circ}\text{C}$  にて保存した。

#### 4. 測定方法

##### i) 尿中 peptides

尿中 peptide の分離には Chelex-100 (Na 型, mesh 100~200 Bio-Rad, Calif) を用いた。Chelex-100 (5 ml) をカラムにつめ、水洗し飽和の硫酸銅を流し、一夜放置し、水洗した後、0.01 M ホウ酸緩衝液 (pH 11) で平衡化した。尿 3 ml を 1 N 苛性ソーダで pH 11 に調整し、カラムにかけ、0.01 M ホウ酸緩衝液 (pH 11) の 30 ml で溶出した。尿の流出液と 0.01 M のホウ酸緩衝

液の溶出液とを一緒にして、減圧乾固し、peptide を含む残渣を水に溶解し、2 N 塩酸で弱酸性とし、ろ過した。そのろ液をダイヤイオン SK-1 (H 型, 5 ml) のカラムにかけ、50 ml の水で洗い、2 N アンモニアで溶出し、溶出液を減圧乾固した。残渣の一定量 (原尿を半分濃縮したもの) をアミノ酸分析器で分析し、その残りは 6 N 塩酸で加水分解し、減圧乾固後、一定量をアミノ酸分析器で定量した。加水分解で得られたアミノ酸量から加水分解前の遊離のアミノ酸を差し引いたものを peptide 性アミノ酸とした。

##### ii) MK-0787

MK-0787 の血漿中および尿中濃度ともに *B. subtilis* を検定菌とする paper disc 法により測定した。標準曲線の作成には 0.05 M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

##### iii) MK-0791

血漿については、10 ml の試験管に検体 2 ml を分取し、内部標準物質としての S-(p-メチルベンジル)-L-システイン水溶液 0.1 ml (2.0  $\mu\text{g}$ /0.1 ml または 4.0  $\mu\text{g}$ /0.1 ml) を加え搅拌した。次にメタノール 3 ml を加

Table 6 Ninhydrin positive unknown compounds in urinary peptides fractions  
(Case 3)

Samples	Value ( $\mu$ moles/2hrs, as glycine)			
	Compound I	Compound II	Compound III	Compound IV
-24~-2	3.38	—	0.47	0.17
-2~0	4.40	0.07	0.63	0.33
0~2	5.75	22.11	204.44	8.70
2~4	2.50	2.21	17.89	0.05
4~6	2.97	0.05	4.88	0.09
6~24	3.75	—	0.56	0.63

(Case 1)

Samples	Value ( $\mu$ moles/2hrs, as glycine)			
	Compound I	Compound II	Compound III	Compound IV
-24~-2	3.46	—	0.75	0.27
-2~0	2.68	—	0.53	0.36
0~2	7.80	19.68	160.40	6.90
2~4	7.55	0.10	12.04	0.08
4~6	5.19	0.08	1.32	0.25
6~24	3.88	—	0.46	0.34

(Case 2)

Samples	Value ( $\mu$ moles/2hrs, as glycine)			
	Compound I	Compound II	Compound III	Compound IV
-24~-2	2.02	0.04	—	0.37
-2~0	2.52	0.05	—	0.46
0~2	8.26	31.88	120.97	128.58
2~4	4.47	4.51	35.12	3.07
4~6	3.48	0.11	3.42	4.62
6~24	1.47	—	0.39	0.54

(Case 4)

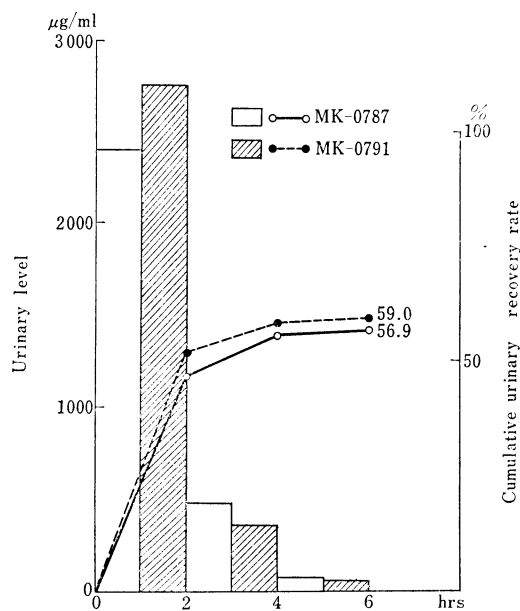
Samples	Value ( $\mu$ moles/2hrs, as glycine)			
	Compound I	Compound II	Compound III	Compound IV
-24~-2	2.52	0.06	—	0.22
-2~0	1.98	0.04	—	0.29
0~2	10.19	33.52	153.40	125.49
2~4	2.50	7.15	—	22.54
4~6	0.78	—	—	1.43
6~24	2.44	—	—	0.26

Table 7 Plasma levels of MK-0787 and MK-0791

Volunteer No.	Drug	Plasma levels ( $\mu\text{g/ml}$ )				
		1/2	1	2	4	6 hrs
1	MK-0787	15.5	10.2	3.2	0.7	0.2
	MK-0791	26.2	14.1	4.0	0.5	N.D.*
2	MK-0787	33.6	17.1	4.4	1.0	0.3
	MK-0791	36.7	17.0	6.3	N.D.*	N.D.*
3	MK-0787	15.0	11.7	4.3	0.9	0.3
	MK-0791	24.4	14.1	4.4	0.7	N.D.*
4	MK-0787	29.5	15.6	8.9	1.3	0.6
	MK-0791	43.3	22.1	5.0	1.2	N.D.*
Mean $\pm$ S.D.	MK-0787	23.4 $\pm$ 9.6	13.7 $\pm$ 3.2	5.2 $\pm$ 2.5	1.0 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.2
	MK-0791	32.7 $\pm$ 8.9	16.8 $\pm$ 3.8	4.9 $\pm$ 1.0	0.8 $\pm$ 0.4	—

N.D.: Not detected \* :  $<0.24\mu\text{g/ml}$

Fig. 6 Mean urinary levels and cumulative urinary recovery rates of MK-0787 and MK-0791



え1分間攪拌し、4°Cで15分間遠心分離(3,000 rpm)後、上清を別の10 ml試験管に移し、50°Cの水浴中で窒素気流下、約0.5 mlまで濃縮した。よく攪拌したのち、再び4°Cで15分間遠心分離(3,000 rpm)し、上清をフィルター(口過孔径0.45  $\mu\text{m}$ )で口過後、その口液をオートマチックサンプルプロセッサ用マイクロバイアルに移し、その50  $\mu\text{l}$ をHPLCに供した。

尿検体については、2 mlの検体を10 mlの試験管にと

り、内部標準物質としてS-ベンジル-L-システイン水溶液0.1 ml(6.0  $\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$ )を加え攪拌した。次にSEP-PAK C<sub>18</sub>カートリッジに注入し、0.2 M炭酸緩衝液(pH 9)10 mlを2回通し、さらに水1 mlを通したのち、窒素気流下でSEP-PAK内の水を除去した。SEP-PAKにメタノール6 mlを通し、口液を別の10 ml試験管にとり、40°Cの水浴中で窒素気流下、約1.5 mlまで濃縮し、よく攪拌したのち、試料溶液をオートマチックサンプルプロセッサ用バイアルに移し、その50  $\mu\text{l}$ をHPLCに供した。

### 5. 薬動力学的解析

Two compartment open modelに従い、各種 parameterを算出し、simulation curveを作成した。

## II. 結果と考察

### 1. 尿中 peptides に対する影響

MK-0787/MK-0791投与前および投与後の分割尿中のpeptide fractionを加水分解した時に得られた単位時間あたりのアミノ酸含量をTable 2~5に示した。

症例1(Table 2)では投与後0~2時間でAsp, Glu, Cys, Metが増加していたが、その後は正常であった。

症例2(Table 3)では投与後0~2時間の間にGly, Ala, Cys, Valおよび $\beta$ -Aminoisobutyric acidのアミノ酸の増加が認められた。しかし投与後2時間以後は殆んどすべてのアミノ酸は正常であった。

症例3(Table 4)では投与後0~2時間でGlu, Gly, Ala, Cys, Met, Ileu, Leu, Ornなどの増加を認めた。しかし投与後2時間以後は正常であった。

症例4(Table 5)では投与後0~2時間でAsp, Thr, Ser, Glu, Gly, Ala, Val, Met, Ileu, Leu, Tyr,  $\beta$ -Ala,  $\beta$ -Aminoisobutyric acid, Orn, Lys, Hisなど多量のpeptide性アミノ酸の増加が認められた。投与後2~4時間ではAsp, Thr, Ser, Glu, Gly,  $\beta$ -Alaなどのアミノ酸の増加が認められたが、0~2時間と比較すると非常に減少していた。投与後4時間以後のアミノ酸は正常となった。

この成績からみると、renal dipeptidaseの特異的阻害物質であるMK-0791の尿中peptideの排泄に対する影響については、投与後2時間以内に多少尿中peptideの排泄を増加させるにとどまるものといえる。

次に、症例4のpeptide fractionのアミノ酸分析の結果をFig. 3, 4に示した。Fig. 3は投与前2~0時間のもの、Fig. 4は投与後0~2時間のもので、それぞれ上段に加水分解前、下段に加水分解後のものを示した。投与前には少量の遊離アミノ酸と少量のpeptideが検出されていたが、投与後0~2時間の尿中には少量のアミノ酸の他に数種の多量のノンヒドリン陽性物質が排泄され

Table 8 Pharmacokinetic parameters of MK-0787 and MK-0791

Volunteer No.	Drug	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	A ( $\mu\text{g/ml}$ )	B ( $\mu\text{g/ml}$ )	C <sub>0</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	K <sub>12</sub> (hr <sup>-1</sup> )	K <sub>21</sub> (hr <sup>-1</sup> )	K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	V <sub>1</sub> (l)	V <sub>2</sub> (l)	V <sub>d</sub> (l)	t <sub>1/2</sub> ( $\alpha$ ) (hr)	t <sub>1/2</sub> ( $\beta$ ) (hr)	Plasma cr. (ml/min/kg)	Renal cr. (ml/min/kg)	AUC (hr· $\mu\text{g/ml}$ )
1	MK-0787	1.002	0.752	5.490	10.010	15.500	0.016	0.913	0.825	32.26	0.55	32.81	0.692	0.921	5.22	3.56	21.8774
	MK-0791	1.891	1.040	7.173	19.027	26.200	0.087	1.658	1.186	19.08	1.00	20.08	0.366	0.667	3.87	2.25	29.5222
2	MK-0787	2.106	0.580	28.279	7.756	36.035	0.433	0.908	1.344	13.88	6.62	20.49	0.329	1.196	3.14	1.78	39.0048
	MK-0791	--	1.149	--	33.944	--	--	--	--	--	--	--	--	0.603	3.20	2.04	38.2375
3	MK-0787	1.122	0.498	9.748	5.252	15.000	0.124	0.716	0.780	33.33	5.76	39.10	0.617	1.392	5.45	2.67	25.4935
	MK-0791	1.630	0.919	6.933	17.467	24.400	0.072	1.428	1.049	20.49	1.03	21.52	0.425	0.754	4.67	2.56	29.7621
4	MK-0787	1.542	0.411	23.934	5.566	29.500	0.314	0.625	1.015	16.95	8.51	25.46	0.449	1.685	2.94	1.71	44.3303
	MK-0791	1.763	0.714	28.718	14.582	43.300	0.231	1.067	1.179	11.55	2.50	14.04	0.393	0.971	2.73	1.65	47.7321
Mean ±S.D.	MK-0787	1.443 ±0.499	0.560 ±0.145	16.863 ±10.959	7.146 ±2.211	24.009 ±10.462	0.222 ±0.187	0.791 ±0.144	0.991 ±0.257	24.10 ±10.12	5.36 ±3.41	29.47 ±8.18	0.522 ±0.164	1.299 ±0.322	4.19 ±1.33	2.43 ±0.87	32.6765 ±10.7094
	MK-0791	1.761 ±0.131	0.955 ±0.186	14.275 ±12.509	21.255 ±8.657	31.300 ±10.431	0.130 ±0.088	1.384 ±0.298	1.138 ±0.077	17.04 ±4.81	1.51 ±0.85	18.55 ±3.97	0.395 ±0.029	0.749 ±0.161	3.62 ±0.84	2.12 ±0.38	36.3135 ±8.6212



Table 9 Urinary excretion of MK-0787/MK-0791

Volunteer No.	Drug	Urinary excretion								
		0-2			2-4			4-6 hrs		
		Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Excretion (mg)	Rate (%)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Excretion (mg)	Rate (%)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Excretion (mg)	Rate (%)
1	MK-0787	1,423.4	280.9	56.2	245.4	48.4	65.9	43.5	8.6	67.6
	MK-0791	1,313.9	259.3	51.9	135.6	26.8	57.2	21.7	4.3	58.1
2	MK-0787	2,541.1	219.4	43.9	592.2	51.1	54.1	109.4	9.4	56.0
	MK-0791	3,152.9	272.2	54.4	480.5	41.5	62.7	102.2	8.8	64.5
3	MK-0787	2,201.7	197.4	39.5	363.5	32.6	46.0	97.1	8.7	47.7
	MK-0791	2,756.8	247.2	49.4	228.0	20.4	53.5	69.3	6.2	54.8
4	MK-0787	3,422.4	232.7	46.5	682.9	46.4	55.8	35.3	2.4	56.3
	MK-0791	3,746.4	254.8	51.0	546.0	37.1	58.4	16.5	1.1	58.6
Mean $\pm$ S.D.	MK-0787	2,397.2 $\pm$ 828.3	232.6 $\pm$ 35.3	46.5 $\pm$ 7.1	471.0 $\pm$ 201.7	44.6 $\pm$ 8.3	55.4 $\pm$ 8.2	71.3 $\pm$ 37.4	7.3 $\pm$ 3.3	56.9 $\pm$ 8.2
	MK-0791	2,742.5 $\pm$ 1,035.6	258.4 $\pm$ 10.5	51.7 $\pm$ 2.1	347.5 $\pm$ 196.9	31.5 $\pm$ 9.6	57.9 $\pm$ 3.8	52.4 $\pm$ 40.8	5.1 $\pm$ 3.2	59.0 $\pm$ 4.0

ていることが判明した。これらが普通のアミノ酸からなる peptide であればその peptide fraction を加水分解することによって、それに相当する多量の遊離アミノ酸が検出されるはずである。しかし、Fig. 4 下段に示すように一般の peptide に含まれる遊離アミノ酸としては Gly 以外にはあまり増加は認められず、一般的な peptide に含まれていないアミノ基を持つ物質が数種類、多量に排泄されていることが認められた。

このことは MK-0787/MK-0791 投与後 0~2 時間で多量に排泄されているのは、一般的なアミノ酸を含む peptide でなく、ふたつの薬剤の構造から推定しておそらく、MK-0791 またはその代謝産物が尿中に排泄されているものと考えられる。この物質を compound I, II, III, IV として投与前後の尿中排泄の結果を Table 6 に示した。Compound I は投与前に排泄されている物質と重なっていると考えられるが、compound II, III, IV は薬剤投与後の尿に新たに出現したものと考えられる。しかしこれらの compound I, II, III, IV はともに投与後 6 時間で殆ど投与前の状態にもどっており、6 時間以内に体内から尿中に排泄されるものと考えられる。

## 2. MK-0787 および MK-0791 の体内動態

MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を 30 分間で点滴静注した時の血漿中濃度を Table 7 に、また薬動学的解析の結果を Table 8 に示した。MK-0787, MK-0791 ともに点滴終了時に peak を示し、その値は MK-0787 で  $23.4 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$ , MK-0791 で  $32.7 \pm 8.9 \mu\text{g/ml}$  であった。以後血漿中濃度は両剤とも急速に低下し、MK-

0787 では投与後 4 時間で  $1.0 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ , 6 時間  $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  となり、また MK-0791 では投与後 4 時間で  $0.8 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$  であったが、6 時間では検出限を下まわっていた。 $\beta$  相半減期は MK-0787 で 1.3 0.3 hr, MK-0791 で  $0.7 \pm 0.2$  hr と MK-0791 の方約 1/2 であった。しかし、AUC では MK-0787 が  $32 \pm 10.7 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ , MK-0791 が  $36.3 \pm 8.6 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$  差がみられなかった。MK-0787 および MK-0791 の漿中濃度の平均値をもとに two compartment model に従い作成した simulation curve を Fig. 5 に示した。実測値の平均をプロットしたがきわめて近似し結果が得られた。

尿中排泄については MK-0787/MK-0791 投与後 6 間まで 2 時間ごとに 3 分割した尿中の MK-0787, MK-0791 の濃度、尿中排泄量および累積尿中回収率 Table 9 に、また尿中濃度と累積尿中回収率の平均値 Fig. 6 に図示した。

MK-0787, MK-0791 ともに投与後 0~2 時間の尿濃度が最も高く、MK-0787 で  $2397.2 \pm 828.3 \mu\text{g/ml}$ , MK-0791 は  $2742.5 \pm 1035.6 \mu\text{g/ml}$  であった。以後両とも急速に低下するものの投与後 4~6 時間で MK-0787 は  $71.3 \pm 37.4 \mu\text{g/ml}$ , MK-0791 は  $52.4 \pm 40 \mu\text{g/ml}$  と比較的高濃度を維持していた。投与後 6 時間での累積尿中回収率は MK-0787 で  $56.9 \pm 8.2\%$ , MK-0791 で  $59.0 \pm 4.0\%$  と差はみられなかった。

本配合剤の体内動態について、MK-0787, MK-07 ともに血漿中濃度の  $\beta$  相半減期が約 1 時間、投与後

時間までの累積尿中回収率は約 70% と報告されている<sup>1)</sup>。我々の成績では MK-0787 の  $\beta$  相半減期で約 20 分延長がみられ、MK-0787 の累積尿中回収率で約 10% の低下が認められた。しかし、MK-0787 単剤を投与した場合の投与後 24 時間までの累積尿中回収率約 30% という成績<sup>1)</sup>をはるかに上まわる回収率であり、MK-0791 併用投与の効果が明らかであった。したがって、MK-0787 と MK-0791 の併用は尿路感染症治療の目的に合致したものといえる。また、今回使用した MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg では、MK-0787 の血漿中  $\beta$  相半減期が 1.3 hr と比較的短いものの投与後 4 ~ 6 時間の尿中濃度からみて 1 日 2 回投与で十分量といえよう。

なお、MK-0787 濃度は相互生物医学研究所で、また MK-0791 濃度は日本メルク萬有研究所で測定した。

#### 文 献

- 1) 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 II。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984
- 2) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAHI: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 3) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, F. M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP & M. A. P. MEISINGER: Enhanced urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) on administering an inhibitor of the renal dipeptidase responsible for antibiotic metabolism. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 743~745, 1982
- 4) GOODMAN, S. I.; C. C. SOLOMONS, F. MUSCHENHEIM, C. A. MCLNTYRE, B. MILES & D. BRIEN: A syndrome resembling lathyrism associated with iminopeptiduria. *Am. J. Med.* 45: 152~159, 1968
- 5) POWELL, G. F.; M. A. RASCO & R. M. MANISCALCO: A prolidase deficiency in man with iminopeptiduria. *Metabolism* 23: 505~513, 1974
- 6) KODAMA, H.; S. UMEMURA, M. SHIMOMURA, S. MIZUHARA, J. ARATA, Y. YAMAMOTO, A. YASUTAKE & N. IZUMIYA: Studies on a patient with iminopeptiduria. I. Identification of urinary iminopeptides. *Physiol. Chem. Phys.* 8: 463~473, 1976
- 7) ISEMURA, M.; T. HANYU, F. GEJYO, R. NAKAZAWA, R. IGARASHI, S. MATSUO, K. IKEDA & Y. SATO: Prolidase deficiency with iminopeptiduria. A familial case with and without clinical symptoms. *Clin. Chim. Acta* 93: 401~407, 1979
- 8) UMEMURA, S.; Studies on a patient with iminopeptiduria. II. Lack of prolidase in blood cells. *Physiol. Chem. Phys.* 10: 279~283, 1978

## THE EFFECTS OF IMPENEM AND CILASTATIN SODIUM ON THE URINARY PEPTIDES EXCRETION AND PHARMACOKINETICS OF TWO AGENTS

HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School

HIROYUKI KODAMA, AKIKO NISHIMURA and YUKO KONISHI\*

Department of Chemistry, Kochi Medical School

(\* Medical Research Laboratory)

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a combination (1:1) of a new carbapenem antibiotic (MK-0787) with an inhibitor of renal dipeptidase (MK-0791), was administered to four healthy volunteers in a dose of 500 mg/500 mg by a 30-minute intravenous drip infusion to study the effects on the urinary peptides excretion and the pharmacokinetics of MK-0787 and MK-0791.

### 1. Effects on the urinary excretion of peptides

Amino acids derived from peptides were increased to some extent in urine excreted 0~2 hours after MK-0787/MK-0791 administration. However, 2 hours after administration, they were restored to pre-administration levels. Four kinds of ninhydrin-positive substances, which are suspected to be the drugs or its metabolites, were detected in the urine after drug administration. They had disappeared 6 hours after administration.

### 2. Pharmacokinetics of MK-0787 and MK-0791

Peak plasma levels of MK-0787 and MK-0791 at the end of the infusion were  $23.4 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$  and  $32.7 \pm 8.9 \mu\text{g/ml}$ , respectively. The  $\beta$ -phase half life was  $1.3 \pm 0.3$  hour for MK-0787 and  $0.7 \pm 0.2$  hour for MK-0791. AUC's were  $32.7 \pm 10.7 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$  for MK-0787 and  $36.3 \pm 8.6 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$  for MK-0791.

Mean urinary levels of MK-0787 and MK-0791 were  $2397.2 \pm 828.3 \mu\text{g/ml}$  and  $2742.5 \pm 1035.6 \mu\text{g/ml}$ , during the 0~2 hour period after administration respectively. After that, the levels decreased gradually, but 4~6 hours after administration significant concentrations were still present:  $71.3 \pm 37.4 \mu\text{g/ml}$  for MK-0787 and  $52.4 \pm 40.8 \mu\text{g/ml}$  for MK-0791. Cumulative urinary recovery rates within 6 hours after administration were  $56.9 \pm 8.2\%$  for MK-0787 and  $59.0 \pm 4.0\%$  for MK-0791.