

## ラットにおける Imipenem (MK-0787) および Cilastatin sodium (MK-0791) の生体内動態 (I)

原 健一・柴田雅彦・小林速雄・濱島健二・早瀬 清  
日本メルク萬有株式会社研究所

澁谷正興・佐々木洋明  
鳥居薬品株式会社研究所

ラットにおける imipenem (MK-0787) および cilastatin sodium (MK-0791) の単独あるいは併用投与時の生体内動態について  $^{35}\text{S}$  または  $^{14}\text{C}$  標識化合物を用いて検討した。

### 1. MK-0787

MK-0787 を単独で投与した時と MK-0791 を併用して投与した時の MK-0787 の体内動態にはほとんど差が認められなかった。 $^{35}\text{S}$ -MK-0787 または  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 を静脈内投与した時、大部分の放射能は尿中に排泄され糞または胆汁中への排泄はほとんど認められなかった。血液中放射能は速やかに消失し、半減期は 15 分であり用量依存性があった。放射能の組織内分布は腎が最も高く、血漿中放射能濃度の 5~16 倍であった。肝は他の組織に比べやや消失が遅く、投与後 1 時間以降、血漿中濃度を上回っていた。胎仔への移行は認められなかったが乳汁中には血液中濃度とほぼ同程度かやや下回る放射能濃度が認められた。

### 2. MK-0791

$^{14}\text{C}$ -MK-0791 を投与した際、放射能は尿中に約 65%、糞中に約 25% が排泄されるが、胆汁中排泄は 40~50% であり、その約 1/3 は再吸収され、腸肝循環が認められた。血液中放射能の消失は MK-0787 よりも更に速く、その半減期は約 10 分であった。放射能の組織内分布は、腎、肝、小腸に高いが他の組織は概して血漿中濃度を下回っていた。また MK-0787 同様、胎仔への移行は認められなかったが乳汁中への移行が認められた。

Imipenem (MK-0787) は、Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (MSDRL) で合成された新規のカルバペネム系抗生物質であり、Fig. 1 の構造式を有する。本薬物は、広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示し、かつ  $\beta$ -lactamase に対し極めて安定であるが、体内では、主として腎において dehydropeptidase-I (renal dipeptidase) により水解不活化される<sup>1)~3)</sup>。そこでこの酵素の特異的阻害剤として同じく MSDRL において Fig. 1 の構造を有する cilastatin sodium (MK-0791) が開発された。MK-0791 は、さらに MK-0787 の腎毒性を軽減することが知られており<sup>4)</sup>、临床上、MK-0787 は MK-0791 との合剤 (配合比 1:1) として用いられる。

今回、著者らは、放射性標識化合物を用いて MK-0787 および MK-0791 のそれぞれ単独投与時あるいは併用投与時のラットにおける体内挙動について検討を行ったので報告する。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 被験薬物および標識化合物

本実験に用いた  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 (73.7  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ )、 $^{14}\text{C}$ -

MK-0787 (119.8  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ , 9.17  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ )、および  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 (72.5  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ , 9.98  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ) の化学構造と標識位置を Fig. 1 に示した。放射化学的純度は高速液体クロマトグラフィーで確認した結果  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 99% 以上、 $^{14}\text{C}$ -MK-0787 96% 以上、および  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 97% 以上であった。これらの標識化合物および非標識 MK-0787、MK-0791 は MSDRL より供与された。

#### 2. 実験動物

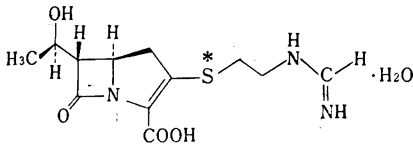
実験には、Sprague-Dawley 系 6~8 週齢の雄性ラット、同系の妊娠 19 日目および分娩後 14 日前後の雌性ラットを使用した。

#### 3. 投与液の調製および投与方法

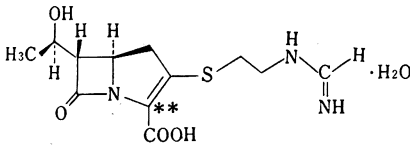
標識化合物は、適宜非標識化合物で希釈し、いずれも用時生理食塩液に溶解し、尾静脈あるいは後肢背中足静脈より、特に断らない限り 5 mg/kg (2 ml/kg) を投与した。投与放射能は 10~40  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  としたが、全身オートラジオグラフィー実験では 160~200  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  とした。

MK-0787 と MK-0791 の併用投与時 ( $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791、 $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791、 $^{14}\text{C}$ -MK-0791/

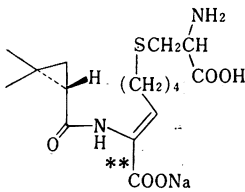
Fig.1 Chemical structure and labeled position of MK-0787 and MK-0791



<sup>35</sup>S-MK-0787



<sup>14</sup>C-MK-0787



<sup>14</sup>C-MK-0791

\* <sup>35</sup>S Labeled position

\*\* <sup>14</sup>C Labeled position

MK-0787) には、それぞれ対応する非標識 MK-0791 あるいは MK-0787 を等量加え、単独投与時と同様に調製し投与した。

#### 4. 血液中濃度

筒井ら<sup>9)</sup>の方法によってペントバルビタール麻酔下、頸静脈にシリコン製チューブを挿入したラットに <sup>35</sup>S-MK-0787, <sup>35</sup>S-MK-0787/MK-0791 および <sup>14</sup>C-MK-

0791 それぞれについて 5, 20 および 40 mg/kg をチューブを通して投与した。投与後、所定の時刻に同じチューブから血液を 50 μl または 100 μl 採取した。

#### 5. 尿・糞中排泄

シリコンチューブ付ペニスキャップを装着したラットに <sup>35</sup>S-MK-0787, <sup>35</sup>S-MK-0787/MK-0791 および <sup>14</sup>C-MK-0791 を投与し、投与後 72 時間まで経時的に尿、糞を採取した。投与後 24 時間まではボールマンケージに固定し、所定の時間ごとにエーテルを吸入させ、強制的に排尿させた。投与後 24 時間以降は代謝ケージに移し、自然排尿させた。

#### 6. 胆汁中排泄

エーテル麻酔下、ラットの総胆管にポリエチレン製チューブを挿入し、麻酔から覚醒後、<sup>35</sup>S-MK-0787, <sup>35</sup>S-MK-0787/MK-0791, <sup>14</sup>C-MK-0791 および <sup>14</sup>C-MK-0791/MK-0787 を投与したのちボールマンケージに固定し、所定の時間ごとに尿、糞および胆汁を採取した。

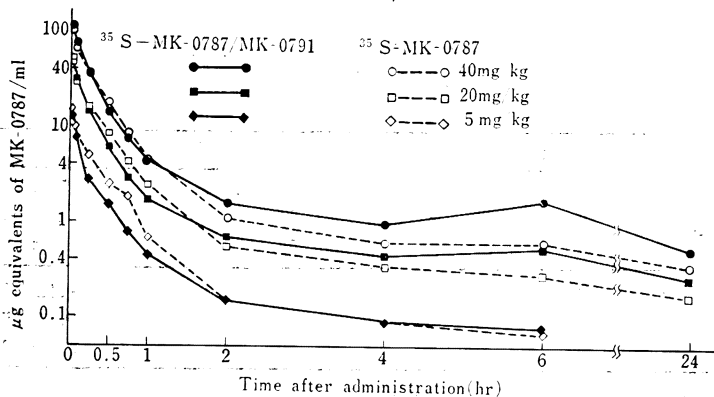
#### 7. 胆汁中排泄物の再吸収

3 匹のラットに <sup>14</sup>C-MK-0791/MK-0787 を投与して 2 時間までの胆汁を採取し、プールした。その 0.4 ml (約 1 μCi) を胆管カニューレションを施した別のラットの十二指腸内に投与し、ボールマンケージに固定して所定の時刻に胆汁、尿、糞を採取した。

#### 8. 組織内分布

<sup>35</sup>S-MK-0787, <sup>35</sup>S-MK-0787/MK-0791 および <sup>14</sup>C-MK-0791 を投与後、ラットを所定の時間ごとにエーテル麻酔し、腹部大動脈よりヘパリン処理した試験管に採血した。血液は、全血中放射能測定のために 100 μl を取った後、3,000 rpm 20 分間遠心分離し、血漿を得た。続いて、舌下腺、リンパ節、甲状腺、気管、胸腺、心、肺、肝、脾、膵、腎、副腎、胃、小腸、盲腸、直腸および結腸、脂肪、前立腺、睾丸、筋肉、皮膚、脳、脳下垂体、

Fig.2 Blood levels of radioactivity in rats after intravenous administration of <sup>35</sup>S-MK-0787 or <sup>35</sup>S-MK-0787/MK-0791



眼および骨を採取した。胃、小腸、盲腸と直腸および結腸の内容物は、50 ml 試験管に生理食塩液で洗い出した。100 mg 以上の組織は、約 100 mg を、それ以下の組織は全組織を採取した。

### 9. 乳汁中移行

$^{14}\text{C}$ -MK-0787,  $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791,  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 あるいは  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 をラットに投与後 1, 4, 8, 24, 48 時間に、エーテル軽度麻醉下、乳頭からキャピラリーで乳汁を 50  $\mu\text{l}$  採取した。母獣には各採乳 1 時間前にオキシトシン (帝国臓器製薬, フトニソ<sup>®</sup>) を 0.5 U/kg の割合で腹腔内投与した。採乳と同時に尾の先端を切断し、血液 89  $\mu\text{l}$  を採取した。なお乳仔は各採乳時点前 1 時間は母獣から隔離した。

### 10. 放射能の測定

試料の放射能は全て液体シンチレーションカウンター (Packard 社, 3255 型および Aloka 社, LSC-651 型) にて測定し、クエンチングの補正は外部線源法により行った。結果は全て MK-0787 および MK-0791 に換算した。血液、血漿および組織は Soluene-350 (Packard 社) にて可溶化し、必要な場合は  $\text{H}_2\text{O}_2$  で脱色後、Aquasol-2 (NEN 社) および 0.5 N HCl を加えて測定した。ただし骨および気管については  $\text{H}_2\text{O}_2$  および  $\text{HClO}_4$  で可溶化後、Aquasol-2 を加えた。水で希釈した尿、胆汁および腸内容物は、直接 Aquasol-2 またはシンチゾール 500 (ドータイト社) を加えて測定した。糞は水を加えてホモジナイズし、その一部をサンプルオキシダイザー (Packard 社, 306 型) にて処理するか、Soluene-350 で可溶化後  $\text{H}_2\text{O}_2$  で脱色し、Aquasol-2 および 0.5 N HCl を加えて測定した。また乳汁中移行実験における血液および乳汁試料はサンプルオキシダイザーにて処理したのち測定に供した。

### 11. 全身オートラジオグラフィ

$^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791 あるいは  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 をラットに投与し 5 分後および 24 時間後において

エーテル麻醉死させ、8% カルボキシメチルセルロース溶液中に包埋し、ドライアイス-アセトン中で凍結した。常法に従って 40  $\mu\text{m}$  の全身切片を作成したのち、X線フィルム (フジ工業用 X線フィルム No. 150) と密着させ冷暗所にて 3 週間露出しオートラジオグラムを得た。放射能の分布はオートラジオグラム上の黒化度から推定した。

## II. 結果

### 1. 血液中濃度

(1)  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 または  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 投与

5, 20 および 40 mg/kg を投与したのちの血液中放射能濃度は単独、併用投与時とも最高値は投与後 2 分に見られ、40 mg/kg の投与量では単独投与時 91.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、併用投与時 107.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった (Fig. 2)。

血液中からの放射能の消失はいずれの投与時においても速く、投与後 2 時間では最高値の約 1/100 となった。また第一相の半減期は約 15 分であった (Table 1)。

AUC は単独投与時、5, 20 および 40 mg/kg の投与量でそれぞれ 4.9, 17.8 および 37.0  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$  であり併用投与時では 4.0, 20.4 および 51.2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$  であった (Table 1)。AUC と投与量の間には両投与時とも相関が見られた。

### (2) $^{14}\text{C}$ -MK-0791 投与

5, 20 および 40 mg/kg の投与量において血液中の放射能は投与後 2 時間までは、指数関数的に減少したが、投与後 2 時間から 6 時間にかけて上昇する傾向が認められた (Fig. 3)。放射能の最高値は投与後 2 分に見られ、5, 20 および 40 mg/kg でそれぞれ 12.8, 48.0 および 90.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、AUC は 4.8, 15.5 および 25.4  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$  であった (Table 1)。また投与量と AUC の間には良好な相関が見られた。MK-0791 の第一相の半減期は約 10 分であった。

### 2. 尿、糞中排泄

Table 1 Pharmacokinetic parameters of radioactivity in blood following intravenous administration of  $^{35}\text{S}$ -MK-0787,  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 or  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 to rats

	Dose (mg/kg)	$^{35}\text{S}$ -MK-0787	$^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791	$^{14}\text{C}$ -MK-0791
(AUC) <sub>0.033</sub> <sup>24</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	5	4.85 $\pm$ 0.08	3.96 $\pm$ 0.10	4.79 $\pm$ 0.46
	20	17.75 $\pm$ 1.42	20.37 $\pm$ 0.48	15.46 $\pm$ 0.28
	40	37.02 $\pm$ 0.68	51.23 $\pm$ 5.06	25.37 $\pm$ 0.88
t <sub>1/2</sub> (min)	5	15.8 $\pm$ 0.7	15.6 $\pm$ 0.4	9.4 $\pm$ 0.6
	20	16.4 $\pm$ 0.6	14.6 $\pm$ 0.1	10.0 $\pm$ 0.5
	40	15.4 $\pm$ 0.3	15.1 $\pm$ 0.3	8.9 $\pm$ 0.3

Values are expressed as mean  $\pm$  S.E. of three rats.

Fig. 3 Blood levels of radioactivity in rats after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -MK-0791

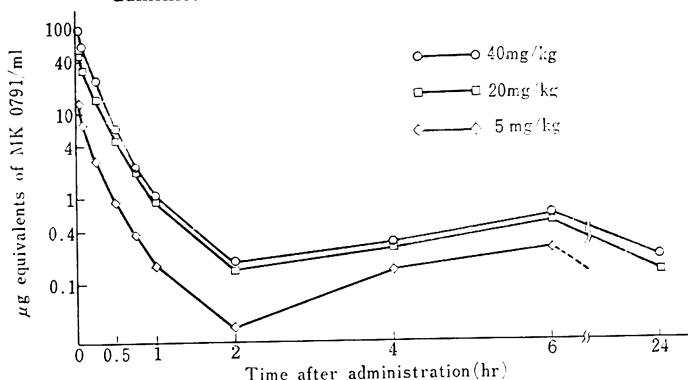


Table 2 Urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 or  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 to rats (5 mg/kg)

Time (hr)	Radioactivity in excreta (% of dose)*					
	$^{35}\text{S}$ -MK-0787			$^{35}\text{S}$ -MK-0787 /MK-0791		
	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0-0.5	56.49±7.08			71.75±5.04		
0.5-1	23.85±4.71			10.46±4.23		
1-2	11.48±2.33			4.67±2.50		
2-4	3.28±0.71			1.24±0.65		
4-6	0.77±0.09			0.65**		
6-24	1.09±0.08	0.65±0.04		1.38±0.17	0.73±0.04	
24-48	0.22±0.03	0.25±0.19		0.35±0.08	1.21±0.90	
48-72	0.11±0.01	0.03±0.00		0.14±0.01	0.07±0.04	
0-72	97.28±2.25	0.93±0.22	98.21±2.46	90.42±0.49	2.00±0.90	92.42±0.87

\* : Values are expressed as mean ± S.E. of three rats.

\*\* : Mean of two rats.

Table 3 Urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 to rats (5 mg/kg)

Time (hr)	Radioactivity in excreta (% of dose)*		
	Urine	Feces	Total
0-0.5	36.14±0.90		
0.5-1	9.05±0.74		
1-2	3.68±0.78		
2-4	2.12±0.79		
4-6	2.86±0.79		
6-24	10.77±1.93	22.53±1.07	
24-48	0.53±0.15	1.76±0.68	
48-72	0.03±0.00	0.14±0.05	
0-72	65.18±1.53	24.43±0.62	89.61±1.55

\* : Values are expressed as mean ± S.E. of four rats.

(1)  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 または  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 投与

$^{35}\text{S}$ -MK-0787 単独あるいは  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 併用投与時のいずれにおいても投与量の約 90% が投与後 4 時間までに尿中に排泄された。さらに投与後 72 時間までには、単独投与時 97%、併用投与時 90% が尿中に排泄されたが、糞中への排泄はいずれの投与時とも投与量の 2% 以下であった (Table 2)。

(2)  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 投与

$^{14}\text{C}$ -MK-0791 をラットに投与したのちの放射能は投与後 72 時間までに尿中に投与量の 65% が排泄され、糞中には投与量の 24% が排泄された (Table 3)。投与量のほとんどは投与後 24 時間までに排泄された。

3. 胆汁中排泄

(1)  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 または  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 投与

胆管カニューレを施したラットに、 $^{35}\text{S}$ -MK-0787 あるいは  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 を投与した際、胆汁への排泄はほとんど認められず、24 時間までに胆

Table 4 Biliary, urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 or  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 to bile duct-cannulated rats (5 mg/kg)

Time (hr)	Radioactivity in excreta (% of dose)*							
	$^{35}\text{S}$ -MK-0787				$^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791			
	Urine	Bile	Feces	Total	Urine	Bile	Feces	Total
0-0.25		0.07±0.03				0.15±0.01		
0.25-0.5	53.60±6.24	0.09±0.03			50.60±5.62	0.20±0.00		
0.5-1	20.64±11.87	0.14±0.03			20.42**	0.22±0.00		
1-2	2.62**	0.09±0.00			13.47±5.51	0.15±0.03		
2-4	4.18**	0.07±0.02			5.84**	0.12±0.01		
4-6	1.33**	0.04±0.01			3.25±1.47	0.06±0.00		
6-24	9.06±7.48	0.07±0.03	0.22±0.10		2.67±0.70	0.17±0.02	0.20±0.09	
0-24	88.72±2.84	0.57±0.14	0.22±0.10	89.51±2.85	86.93±4.51	1.07±0.04	0.20±0.09	88.20±4.43

\* : Values are expressed as mean ± S.E. of three rats.

\*\* : Mean of two rats.

Table 5 Biliary, urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous of  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 or  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 to bile duct-cannulated rats (5 mg/kg)

Time (hr)	Radioactivity in excreta (% of dose)*							
	$^{14}\text{C}$ -MK-0791				$^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787			
	Urine	Bile	Feces	Total	Urine	Bile	Feces	Total
0-0.25		11.65±3.14				10.04±4.89		
0.25-0.5	28.71±5.79	19.38±1.66				12.15±3.78		
0.5-1	13.57**	12.90±3.04			39.32±5.27	9.47±2.01		
1-2	9.99±4.07	4.35±1.37			9.97±3.57	4.64±1.23		
2-4	1.14**	0.39±0.22			2.49±1.43	0.78±0.29		
4-6	1.14±0.83	0.05±0.01			3.14±1.21	0.07±0.02	0.08±0.07	
6-24	0.64±0.24	0.04±0.02	0.05±0.02		0.95±0.34	0.05±0.02	0.18±0.13	
0-24	50.28±5.24	48.76±2.95	0.05±0.02	99.09±2.50	55.87±8.87	37.20±8.91	0.26±0.13	93.33±3.77

\* : Values are expressed as mean ± S.E. ( $^{14}\text{C}$ -MK-0791 : n=3,  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 : n=5)

\*\* : Mean of two rats.

Table 6 Biliary, urinary and fecal excretion of radioactivity after intraduodenal application of radioactive biliary excreta to bile duct-cannulated rats

Time (hr)	Radioactivity in excreta (% of dose)*			
	Urine	Bile	Feces	Total
0-0.5	0.47±0.47	1.31±1.00		
0.5-1	0.10±0.04	2.20±1.64		
1-2	0.48±0.45	1.52±0.63		
2-4	0.33±0.17	0.97±0.30		
4-6	0.86±0.34	1.01±0.14	0.10±0.08	
6-24	12.42±3.25	7.82±0.66	34.96±9.51	
24-48	1.94±0.58	0.73±0.32	9.96±2.89	
0-24	14.67±3.25	14.83±3.65	35.07±9.57	64.57±5.36
0-48	16.62±3.64	15.57±3.96	45.03±8.74	77.20±3.66

\* : The data represent the mean ± S.E. of five animals.

The radioactive biliary excreta obtained from rats after intravenous injection of  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 were intraduodenally administered to the other rats at a dose of 0.4ml/body.

Table 7 Tissue levels of radioactivity after intravenous administration of  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 to rats (5mg/kg)

Tissue	Concentration ( $\mu\text{g}$ equivalents of MK-0787/g or ml)*							
	5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	24 hr
Whole blood	11.36 ± 0.48	7.53 ± 0.58	3.31 ± 0.54	0.87 ± 0.15	0.17 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.00
Plasma	18.85 ± 0.47	10.62 ± 0.60	5.56 ± 1.00	1.37 ± 0.25	0.26 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.05 ± 0.00
Kidney	107.05 ± 11.75	54.86 ± 5.02	31.31 ± 8.04	11.62 ± 1.73	4.08 ± 0.21	1.36 ± 0.05	1.02 ± 0.06	0.66 ± 0.05
Adrenal	3.06 ± 0.19	2.04 ± 0.11	0.77 ± 0.38	0.36 ± 0.06	0.16 ± 0.01	0.13 ± 0.00	0.13 ± 0.02	0.13 ± 0.00
Liver	3.10 ± 0.31	2.93 ± 0.16	1.83 ± 0.71	1.76 ± 0.04	1.50 ± 0.03	1.40 ± 0.11	1.32 ± 0.04	0.44 ± 0.02
Lung	6.86 ± 0.90	4.05 ± 0.24	2.35 ± 0.35	0.83 ± 0.11	0.33 ± 0.03	0.22 ± 0.01	0.18 ± 0.02	0.19 ± 0.01
Heart	3.21 ± 0.08	2.31 ± 0.17	1.21 ± 0.27	0.38 ± 0.05	0.13 ± 0.00	0.11 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.11 ± 0.00
Spleen	2.36 ± 0.15	1.32 ± 0.02	1.53 ± 0.64	0.35 ± 0.04	0.20 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.18 ± 0.01
Brain	0.29 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.05 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	N.D.
Testis	2.07 ± 0.12	1.45 ± 0.18	1.50 ± 0.46	0.25 ± 0.06	0.09 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.04 ± 0.00	0.03 ± 0.00
Stomach	4.99 ± 0.46	3.11 ± 0.18	1.64 ± 0.21	0.43 ± 0.06	0.17 ± 0.02	0.12 ± 0.00	0.11 ± 0.02	0.13 ± 0.01
Sm. intestine <sup>a)</sup>	1.98 ± 0.53	1.88 ± 0.35	1.17 ± 0.23	0.51 ± 0.03	0.29 ± 0.05	0.23 ± 0.00	0.27 ± 0.08	0.16 ± 0.02
Caecum	3.89 ± 0.17	2.37 ± 0.24	1.14 ± 0.17	0.52 ± 0.08	0.42 ± 0.18	0.30 ± 0.04	0.22 ± 0.03	0.18 ± 0.06
Colon & rectum	4.95 ± 0.55	3.67 ± 0.98	1.59 ± 0.19	0.44 ± 0.01	0.27 ± 0.07	0.16 ± 0.01	0.26 ± 0.06	0.20 ± 0.06
Submax. gl <sup>b)</sup>	5.20 ± 0.34	2.83 ± 0.23	1.57 ± 0.33	0.48 ± 0.08	0.20 ± 0.01	0.15 ± 0.00	0.12 ± 0.01	0.09 ± 0.00
Lymph node	6.43 ± 0.34	3.07 ± 0.37	1.63 ± 0.25	0.51 ± 0.09	0.23 ± 0.01	0.16 ± 0.16	0.14 ± 0.01	0.12 ± 0.00
Thyroid	4.28 ± 0.32	3.63 ± 1.02	11.19 ± 9.37	0.45 ± 0.12	0.43 ± 0.20	0.14 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.01
Trachea	6.93 ± 0.38	4.25 ± 0.14	8.20 ± 5.65	0.43 ± 0.09	0.29 ± 0.09	0.14 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.00
Thymus	1.66 ± 0.04	1.29 ± 0.19	0.80 ± 0.19	0.27 ± 0.04	0.13 ± 0.00	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.10 ± 0.00
Pancreas	3.18 ± 0.24	1.97 ± 0.24	1.18 ± 0.19	0.43 ± 0.08	0.24 ± 0.02	0.17 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.08 ± 0.00
Fat	1.84 ± 0.24	1.44 ± 0.42	0.81 ± 0.41	0.16 ± 0.06	0.08 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.01
Prostate	11.19 ± 5.49	2.13 ± 0.37	0.98 ± 0.11	1.46 ± 0.34	1.48 ± 1.10	0.29 ± 0.14	0.16 ± 0.05	0.08 ± 0.02
Muscle	2.14 ± 0.20	1.45 ± 0.18	0.64 ± 0.05	0.22 ± 0.05	0.10 ± 0.02	0.05 ± 0.00	0.04 ± 0.00	0.05 ± 0.01
Skin	10.82 ± 1.97	5.82 ± 0.46	3.31 ± 0.79	0.75 ± 0.14	0.26 ± 0.04	0.13 ± 0.01	0.12 ± 0.00	0.09 ± 0.01
Hypophysis	2.81 ± 0.12	2.84 ± 1.51	1.15 ± 0.19	0.37 ± 0.08	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Eye	2.27 ± 0.20	1.67 ± 0.08	1.10 ± 0.29	0.38 ± 0.03	0.14 ± 0.03	0.12 ± 0.05	0.05 ± 0.00	0.04 ± 0.00
Bone	2.75 ± 0.13	1.95 ± 0.09	1.09 ± 0.24	0.60 ± 0.08	0.31 ± 0.03	0.20 ± 0.01	0.17 ± 0.03	0.09 ± 0.01

a) : Small intestine

b) Submaxillary gland

\* : Values are expressed as mean ± S.E. of three rats.

N.D. : Not detected

Table 8 Tissue levels of radioactivity after intravenous administration of <sup>35</sup>S-MK-0787/MK-0791 to rats (5mg/kg)

Tissue	Concentration ( $\mu\text{g}$ equivalents of MK-0787/g or ml)*									
	5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	24 hr		
Whole blood	12.10 ± 0.74	5.09 ± 0.22	2.28 ± 0.05	0.77 ± 0.09	0.17 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.09 ± 0.00	0.06 ± 0.01		
Plasma	19.96 ± 1.01	8.65 ± 0.08	3.68 ± 0.14	1.06 ± 0.06	0.26 ± 0.01	0.21 ± 0.04	0.13 ± 0.01	0.08 ± 0.01		
Kidney	98.69 ± 7.45	41.92 ± 9.12	21.93 ± 2.71	10.98 ± 1.08	4.24 ± 0.98	2.35 ± 0.50	1.77 ± 0.20	0.90 ± 0.10		
Adrenal	3.10 ± 0.29	1.56 ± 0.07	0.76 ± 0.06	0.32 ± 0.03	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.17 ± 0.01		
Liver	4.15 ± 0.18	3.70 ± 0.28	3.74 ± 0.14	2.78 ± 0.37	2.12 ± 0.22	2.17 ± 0.11	1.81 ± 0.04	0.76 ± 0.19		
Lung	6.42 ± 0.62	2.78 ± 0.15	1.65 ± 0.12	0.68 ± 0.02	0.34 ± 0.04	0.24 ± 0.01	0.19 ± 0.06	0.24 ± 0.03		
Heart	3.56 ± 0.13	1.69 ± 0.15	0.84 ± 0.03	0.28 ± 0.00	0.11 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.09 ± 0.00	0.15 ± 0.03		
Spleen	2.56 ± 0.22	1.26 ± 0.10	0.68 ± 0.01	0.36 ± 0.02	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.17 ± 0.01	0.25 ± 0.05		
Brain	0.35 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00		
Testis	1.81 ± 0.30	1.24 ± 0.17	0.65 ± 0.12	0.19 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.00	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01		
Stomach	5.21 ± 0.47	2.62 ± 0.38	1.53 ± 0.38	0.41 ± 0.03	0.19 ± 0.01	0.16 ± 0.04	0.13 ± 0.03	0.24 ± 0.09		
Sm. intestine <sup>a)</sup>	4.25 ± 0.83	1.70 ± 0.11	2.00 ± 0.28	0.63 ± 0.12	0.71 ± 0.45	0.32 ± 0.06	0.23 ± 0.06	0.28 ± 0.11		
Caecum	3.81 ± 0.57	1.84 ± 0.40	1.33 ± 0.16	0.44 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.39 ± 0.09	0.52 ± 0.05	0.77 ± 0.58		
Colon & rectum	6.32 ± 2.34	2.24 ± 0.06	1.44 ± 0.28	0.46 ± 0.08	0.26 ± 0.05	0.28 ± 0.07	0.15 ± 0.01	0.24 ± 0.05		
Submax. gl <sup>b)</sup>	5.95 ± 0.48	6.01 ± 3.86	1.01 ± 0.05	0.42 ± 0.02	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.14 ± 0.03		
Lymph node	5.81 ± 0.56	2.34 ± 0.07	1.17 ± 0.14	0.47 ± 0.01	0.21 ± 0.03	0.17 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.16 ± 0.02		
Thyroid	16.67 ± 10.60	1.99 ± 0.19	1.03 ± 0.09	0.38 ± 0.05	0.19 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.22 ± 0.09		
Trachea	8.53 ± 0.94	4.00 ± 0.45	1.64 ± 0.34	0.53 ± 0.02	0.20 ± 0.01	0.19 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.13 ± 0.03		
Thymus	2.06 ± 0.18	0.99 ± 0.05	0.58 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.15 ± 0.00	0.13 ± 0.01	0.10 ± 0.00	0.14 ± 0.03		
Pancreas	3.34 ± 0.16	1.75 ± 0.24	0.91 ± 0.12	0.44 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.13 ± 0.00	0.10 ± 0.02		
Fat	1.83 ± 0.31	0.65 ± 0.07	0.49 ± 0.13	0.29 ± 0.08	0.03 ± 0.00	0.12 ± 0.06	0.03 ± 0.01	N.D.		
Prostate	6.22 ± 2.60	3.95 ± 2.68	0.95 ± 0.41	0.42 ± 0.05	1.38 ± 1.06	0.49 ± 0.13	0.10 ± 0.01	0.07 ± 0.00		
Muscle	2.34 ± 0.12	1.39 ± 0.20	0.39 ± 0.06	0.19 ± 0.01	0.05 ± 0.00	0.08 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.06 ± 0.00		
Skin	10.83 ± 0.53	4.64 ± 0.30	2.11 ± 0.16	0.70 ± 0.03	0.25 ± 0.04	0.23 ± 0.00	0.16 ± 0.00	0.16 ± 0.01		
Hypophysis	3.08 ± 0.51	1.13 ± 0.37	0.58 ± 0.01	0.26 ± 0.04	N.D.	N.D.	N.D.	0.05 ± 0.05		
Eye	3.08 ± 0.22	1.50 ± 0.19	1.04 ± 0.19	0.40 ± 0.03	0.13 ± 0.01	0.08 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.06 ± 0.02		
Bone	3.07 ± 0.28	1.12 ± 0.08	0.86 ± 0.09	0.59 ± 0.10	0.32 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.18 ± 0.01	0.16 ± 0.02		

a) : Small intestine; b) Submaxillary gland

\* : Values are expressed as mean ± S.E. of three rats.

N.D. : Not detected

汁中に排泄された放射能は単独、併用投与時とも投与量の1%以下であった。尿中へは24時間までに単独、併用投与時それぞれ投与量の89%および87%が排泄され、また糞中への排泄は痕跡程度であった(Table 4)。

(2)  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 または  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 投与

胆管カニューレションを施したラットに、 $^{14}\text{C}$ -MK-0791 あるいは  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 を投与後24時間までの尿中排泄は単独投与時で投与量の50%、併用投与時56%であり、胆汁中排泄は単独、併用投与時それぞれ49%および37%であった。投与後の放射能の排泄は速やかであり、投与後2時間までにその大部分が排泄された。また糞中排泄は両投与時とも投与量の0.3%以下であった(Table 5)。

#### 4. 胆汁排泄物の再吸収

$^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 を投与して投与後2時間までに得たラットの胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した際の胆汁、尿および糞中への放射能の排泄結果をTable 6に示した。投与後48時間までに胆汁中に投与放射能の16%が、尿中に17%が排泄され、糞中へは45%が排泄された。

#### 5. 組織内分布

(1)  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 または  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 投与

$^{35}\text{S}$ -MK-0787 を単独あるいはMK-0791と併用してラットに静脈内投与した際、両投与時とも投与後5分の放射能濃度は、腎に最も高く、次いで血漿>血液>皮膚、気管、肺、リンパ節、舌下腺>甲状腺の順であったが肝および心の放射能濃度は低く血漿中濃度の1/5以下であり、脳は1/50以下であった(Table 7, 8)。腎では全ての時点において血漿中濃度の、~16倍高い値を示し

たが、放射能の消失は速く投与後24時間では投与後5分の1/100以下に消失した。他の組織からの消失は血漿とほぼ同程度であったが肝のみは血漿と比べやや消失が遅い傾向が見られた。またいずれの時点においても胸腺、小腸、脂肪、骨、筋肉および眼における放射能は低く、脳にはほとんど放射能は認められなかった。さらに消化管内容物中には投与量の2%以下の放射能しか認められなかった(Table 9)。

(2)  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 投与

$^{14}\text{C}$ -MK-0791 を静脈内投与した際、投与後5分では特に腎で高い放射能が認められ、組織内放射能濃度は腎>肝>血漿>小腸、肺および皮膚の順であった(Table 10)。これら組織内からの消失は速くいずれの時点においてもリンパ節、副腎、眼、胸腺、筋肉、脾および甲状腺には低く、気管、脂肪、骨および脳にはほとんど放射能は認められなかった。胃内容物中の放射能は全ての時点で投与量の1%以下であったが、小腸内容物中には投与後1時間で投与量の44%、盲腸内容物中では投与後4時間で投与量の35%の放射能が認められた(Table 11)。

#### 6. 全身オートラジオグラフィ

(1)  $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791 投与

雄性ラットに $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791 を静脈内投与した際のオートラジオグラムをPhoto 1に示した。投与後5分では、全身に広く分布し、特に腎に高かった。次いで肺>皮膚>消化管壁、肝、脂肪、消化管内容物の順に低下した。脳内での放射能は、ほとんど認められなかった。投与後24時間ではほぼ全身から消失し、わずかに腎、消化管内容物に認められるだけであった。

(2)  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 投与

雄性ラットに $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 を静脈内投与

Table 9 Radioactivity in the gastrointestinal tract after administration of  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 or  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 (5mg/kg) to rats

Time after dosing	Radioactivity (% of dose)*							
	$^{35}\text{S}$ -MK-0787				$^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791			
	Stomach	Small intestine	Caecum	Colon & rectum	Stomach	Small intestine	Caecum	Colon & rectum
5 min	0.05±0.01	0.39±0.06	0.11±0.01	0.06±0.02	0.01±0.00	0.33±0.08	0.08±0.02	0.07±0.01
15 min	0.02±0.01	0.03±0.11	0.08±0.02	0.08±0.05	0.02±0.01	0.43±0.01	0.04±0.00	0.02±0.00
30 min	0.01±0.00	0.40±0.03	0.05±0.01	0.02±0.00	0.03±0.03	0.48±0.07	0.03±0.00	0.01±0.01
1 hr	0.00±0.00	0.61±0.02	0.03±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00	0.54±0.30	0.02±0.00	0.01±0.00
2 hr	0.01±0.01	1.31±0.49	0.06±0.01	0.01±0.00	0.05±0.04	1.64±0.44	0.05±0.02	0.00±0.00
4 hr	0.00±0.00	0.68±0.31	0.45±0.04	0.04±0.03	0.00±0.00	0.30±0.11	0.85±0.18	0.05±0.02
6 hr	0.02±0.02	0.20±0.03	0.65±0.09	0.15±0.04	0.02±0.02	0.28±0.13	1.36±0.15	0.25±0.21
24 hr	0.00±0.00	0.05±0.01	0.14±0.08	0.24±0.12	0.13±0.13	0.57±0.53	1.23±1.04	0.31±0.12

\* : Values are expressed as mean ± S.E. of three rats.



Table 10 Tissue levels of radioactivity after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 to rats (5mg/kg)

Tissue	Concentrations ( $\mu\text{g}$ equivalents of MK-0791/g or ml)*									
	5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	24 hr		
Whole blood	8.90±0.86	3.54±0.36	1.43±0.41	0.13±0.05	0.11**	0.12±0.02	0.20±0.01	0.06±0.01		
Plasma	20.77**	6.10±0.62	2.69±0.94	0.19±0.08	0.14±0.06	0.19±0.02	0.35±0.01	0.11±0.01		
Kidney	99.81±3.78	68.75±4.01	39.20±5.15	3.88±0.95	4.32±1.43	1.52±0.14	1.94±0.10	0.49±0.06		
Adrenal	2.36±0.55	1.08±0.07	0.48±0.12	0.05±0.03	0.03±0.03	0.04±0.02	0.08±0.02	0.07±0.01		
Liver	16.00±0.55	12.53±1.05	6.53±0.96	0.73±0.25	0.63±0.37	0.25±0.02	0.32±0.03	0.20±0.08		
Lung	5.45±0.50	2.44±0.25	1.55±0.26	0.34±0.14	0.33±0.17	0.09±0.01	0.15±0.00	0.07±0.01		
Heart	3.02±0.34	1.07±0.16	0.62±0.28	0.05±0.02	0.04±0.01	0.04±0.00	0.08±0.00	0.05±0.01		
Spleen	1.85±0.28	0.66±0.08	0.33±0.08	0.06±0.02	0.04±0.02	0.04±0.00	0.05±0.00	0.05±0.00		
Brain	0.23±0.04	0.09±0.00	0.05±0.01	N.D.	0.03±0.02	N.D.	0.01±0.01	N.D.		
Testis	1.53±0.25	0.90±0.16	0.51±0.06	0.12±0.01	0.06±0.01	0.05±0.02	0.05±0.01	0.02±0.00		
Stomach	3.67±0.39	1.51±0.15	0.64±0.11	0.09±0.03	0.08±0.03	0.04±0.01	0.06±0.01	0.31±0.27		
Sm. intestine <sup>a)</sup>	7.65±3.92	10.81±8.18	4.05±1.02	0.46±0.23	0.45±0.32	0.09±0.03	0.17±0.04	0.14±0.04		
Caecum	3.85±0.29	1.60±0.53	0.60±0.14	0.11±0.06	0.64±0.51	14.66±4.88	12.36±3.75	0.65±0.38		
Colon & rectum	3.42±0.20	1.02±0.11	1.04±0.32	0.09±0.04	0.07±0.04	0.09±0.03	3.53±1.43	0.96±0.76		
Submax. gl <sup>b)</sup>	3.53±0.16	1.27±0.08	0.70±0.15	0.10±0.04	0.10±0.04	0.05±0.01	0.09±0.01	0.05±0.01		
Lymph node	4.48±0.02	1.37±0.15	0.56±0.12	0.05±0.03	0.02±0.01	0.03±0.00	0.06±0.00	0.05±0.01		
Thyroid	3.38±0.92	1.26±0.18	0.44±0.17	0.04±0.04	N.D.	N.D.	N.D.	0.06±0.06		
Trachea	0.61±0.22	0.29±0.11	0.12±0.05	0.01±0.01	0.01±0.01	0.03±0.03	N.D.	N.D.		
Thymus	1.43±0.14	0.52±0.04	0.28±0.09	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01±0.01	0.02±0.01	0.04±0.01		
Pancreas	2.64±0.40	0.96±0.04	0.58±0.07	0.11±0.04	0.10±0.05	0.05±0.01	0.08±0.01	0.05±0.01		
Fat	0.20±0.08	0.22±0.10	0.16±0.06	0.01±0.01	0.05±0.04	N.D.	N.D.	N.D.		
Prostate	1.83±0.33	0.72±0.06	0.40±0.05	0.10±0.04	0.07±0.02	0.12±0.07	0.06±0.01	0.04±0.01		
Muscle	1.68±0.11	0.45±0.01	0.23±0.04	0.03±0.01	0.02±0.00	0.04±0.03	0.07±0.04	N.D.		
Skin	6.79±0.53	2.43±0.26	1.08±0.22	0.12±0.04	0.08±0.03	0.04±0.00	0.08±0.01	0.04±0.01		
Hypophysis	2.79±0.13	0.79±0.13	0.49±0.11	0.72±0.72	0.08±0.08	0.09±0.09	N.D.	N.D.		
Eye	1.78±0.21	0.69±0.11	0.39±0.06	0.08±0.02	0.05±0.02	0.01±0.01	0.02±0.00	0.01±0.01		
Bone	0.35±0.02	0.11±0.05	0.07±0.04	0.01±0.01	N.D.	0.02±0.01	0.01±0.01	0.01±0.01		

a) : Small intestine

b) Submaxillary gland

\* : Values are expressed as mean  $\pm$  S.E. of three rats.

\*\* : Mean of two rats

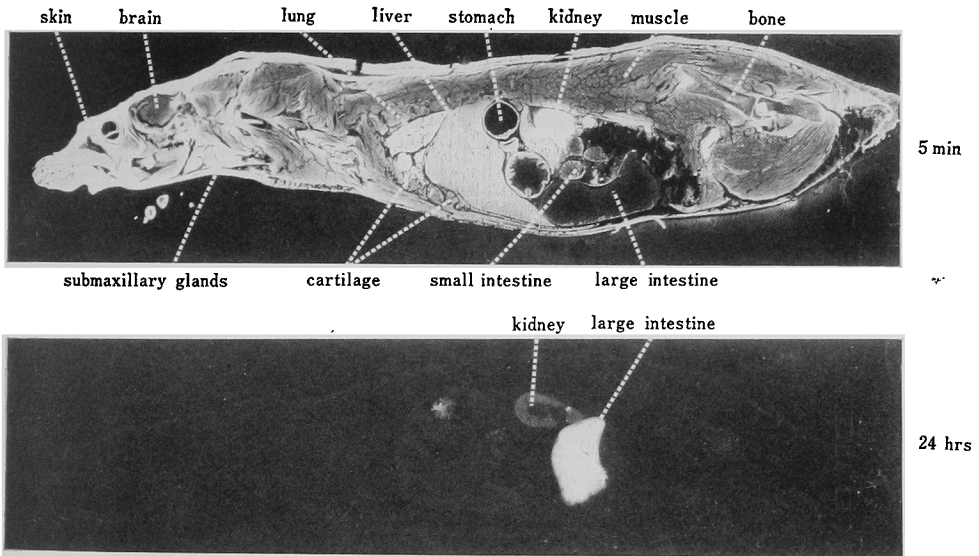
N.D. : Not detected

Table 11 Radioactivity in the gastrointestinal tract after administration of  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 (5mg/kg) to rats

Time after dosing	Radioactivity (% of dose)*			
	Stomach	Small Intestine	Caecum	Colon & rectum
5 min	0.01±0.00	1.02±0.63	0.10±0.01	0.06±0.01
15 min	0.15±0.12	14.59±0.92	0.09±0.02	0.03±0.01
30 min	0.00±0.00	25.56±5.04	0.02±0.00	N.D.
1 hr	0.01±0.00	44.19±3.41	0.05±0.02	0.01±0.00
2 hr	0.02±0.00	43.01±3.35	0.11±0.07	N.D.
4 hr	N.D.	1.56±0.16	35.18±5.18	0.70±0.66
6 hr	N.D.	0.39±0.04	22.04±1.34	7.59±0.43
24 hr	0.22±0.22	0.48±0.12	2.31±1.04	3.19±1.29

\* : Values are expressed as mean ± S.E. of three rats.

Photo 1 Autoradiograms of male rat after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -MK-0787 (5mg/kg) in combination with MK-0791 (5mg/kg)



した際のオートラジオグラムを Photo 2 に示した。投与後 5 分では、全身に広く分布し特に腎で高く、次いで肝>肺>皮膚>消化管壁、消化管内容物の順に低下した。中枢神経系内での放射能はほとんど認められなかった。投与後 24 時間では、消化管内容物になお高い放射能が認められた。また、腎にはわずかな放射能が見られたもの他の組織には認められなかった。

#### 7. 胎仔移行

##### (1) $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791 投与

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791 を静脈内投与した際のオートラジオグラムを Photo 3 に示した。投与後 5 分のオートラジオグラムより胎盤に血液と同程度の放射能が認められた。子宮には放射能がわずかに認めら

れたが、羊水および胎仔には認められなかった。投与後 24 時間では、子宮に痕跡程度の放射能が認められたが、胎盤、羊水、胎仔には認められなかった。その他の各組織における放射能の分布は雄性ラットと比較してほとんど差が見られなかった。

##### (2) $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 投与

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 を静脈内投与した際のオートラジオグラムを Photo 4 に示した。投与後 5 分では、胎盤、子宮に心臓内血液より低い放射能が認められたが、羊水および胎仔には認められなかった。投与後 24 時間では子宮に痕跡程度の放射能が見られたが、羊水、胎仔には認められず、その他の各組織における放射能の分布は雄性ラットと比較してほとんど差が見

Photo 2 Autoradiograms of male rat after intravenous administration of <sup>14</sup>C-MK-0791 (5mg/kg) in combination with MK-0787 (5mg/kg)

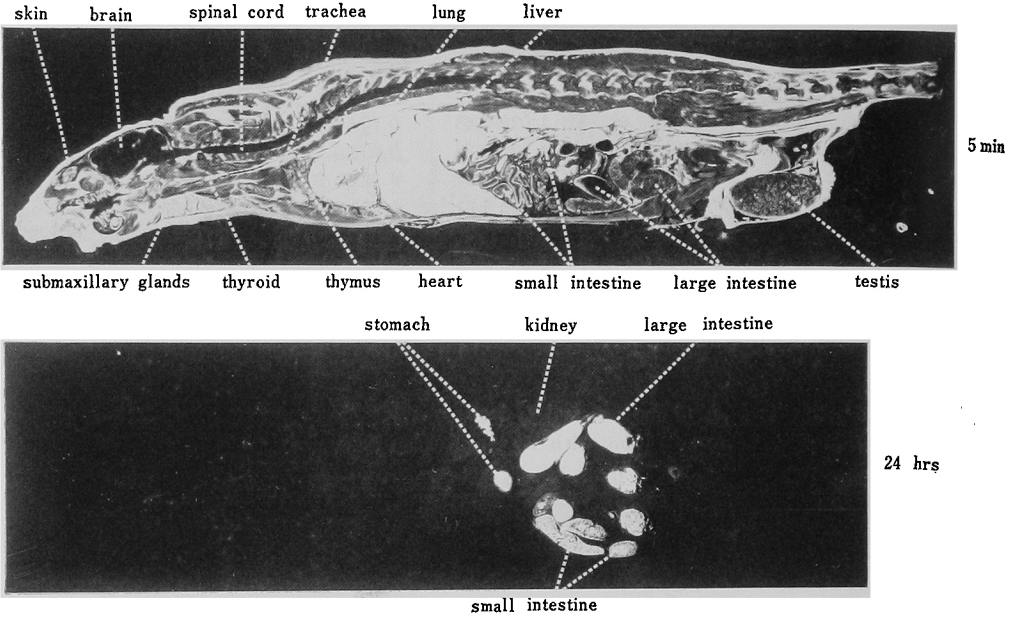


Photo 3 Autoradiograms of pregnant rat after intravenous administration of <sup>14</sup>C-MK-0787 (5mg/kg) in combination with MK-0791 (5mg/kg)

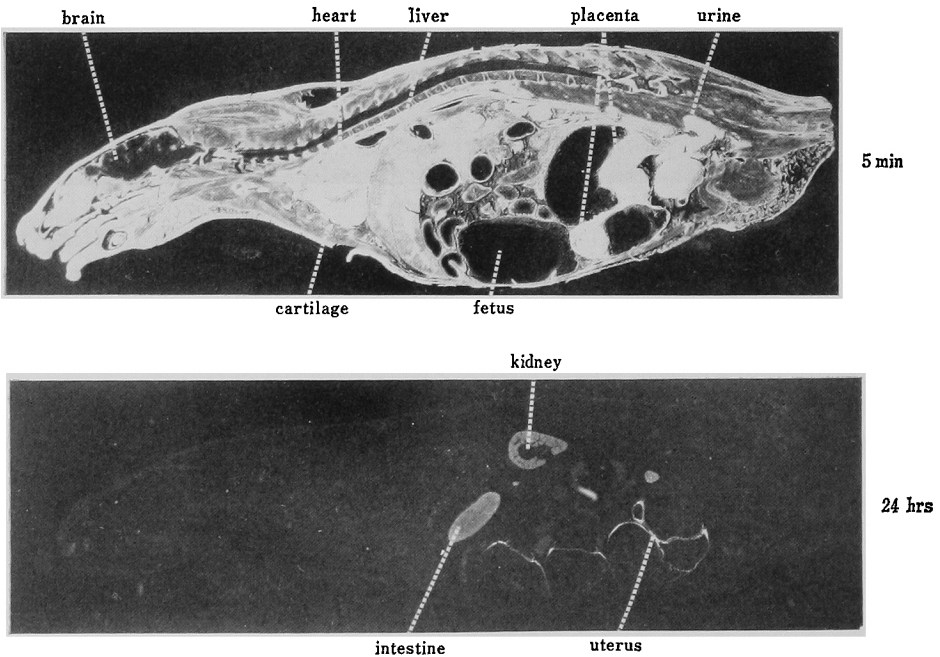


Photo 4 Autoradiograms of pregnant rat after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 (5mg/kg) in combination with MK-0787 (5mg/kg)

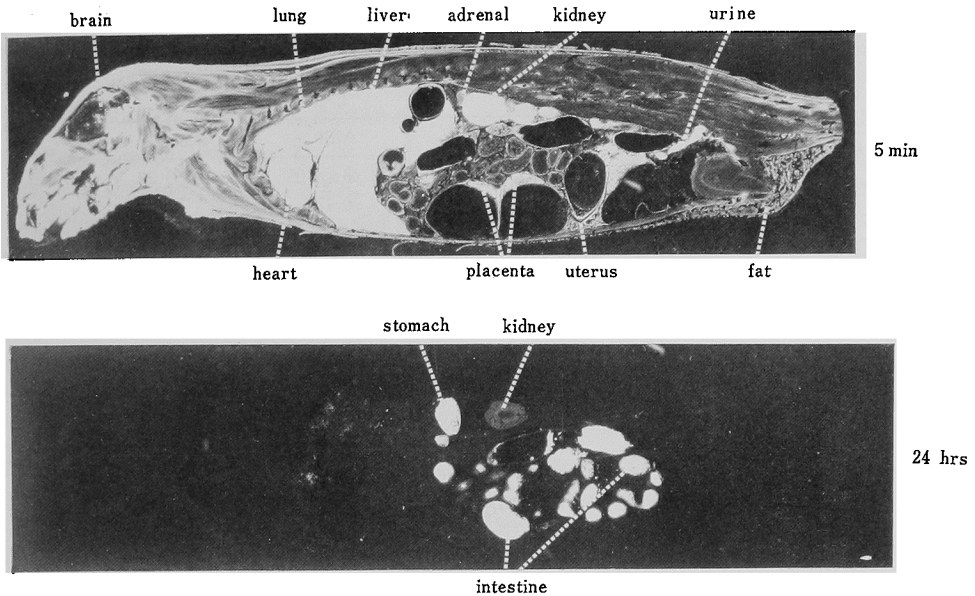


Table 12 Concentration of radioactivity in milk and blood after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -MK-0787 alone or  $^{14}\text{C}$ -MK-0787 combined with an equal amount of MK-0791 (5mg/kg) to lactating rats

Time (hr)	Concentration ( $\mu\text{g}$ equivalents of MK-0787/ml)			
	$^{14}\text{C}$ -MK-0787		$^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791	
	Milk	Blood	Milk	Blood
1	0.37 $\pm$ 0.03 (0.65*)	0.57 $\pm$ 0.04	0.45 $\pm$ 0.05 (0.82)	0.55 $\pm$ 0.04
4	0.17 $\pm$ 0.01 (2.83)	0.06 $\pm$ 0.00	0.21 $\pm$ 0.02 (2.63)	0.08 $\pm$ 0.00
8	0.08 $\pm$ 0.01 (1.60)	0.05 $\pm$ 0.00	0.10 $\pm$ 0.02 (1.67)	0.06 $\pm$ 0.00
24	0.01 $\pm$ 0.00 (0.50)	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00 (0.33)	0.03 $\pm$ 0.00
48	0.02 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.02 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01 (0.50)	0.02 $\pm$ 0.00

Values represent the mean  $\pm$  S.E. of five animals.

\*: The value in parenthesis represents the ratio of concentration in milk to in blood.

られなかった。

#### 8. 乳汁移行

(1)  $^{14}\text{C}$ -MK-0787 および  $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791 投与

出産後 14 日後のラットに  $^{14}\text{C}$ -MK-0787 または

$^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791 を投与した際の乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間ではそれぞれ 0.37, 0.45  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、その後漸減し、24 時間ではいずれも 0.01  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった (Table 12)。

乳汁中濃度は血液中濃度に比べて、いずれの投与時に

Table 13 Concentration of radioactivity in milk and blood after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 alone or  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 combined with an equal amount of MK-0787 (5mg/kg) to lactating rats

Time (hr)	Concentration ( $\mu\text{g}$ equivalents of MK-0791/ml)			
	$^{14}\text{C}$ -MK-0791		$^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787	
	Milk	Blood	Milk	Blood
1	0.21 $\pm$ 0.06 (0.91*)	0.23 $\pm$ 0.02	0.28 $\pm$ 0.05 (0.48)	0.58 $\pm$ 0.20
4	0.13 $\pm$ 0.01 (1.30)	0.10 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.02 (0.89)	0.18 $\pm$ 0.07
8	0.34 $\pm$ 0.03 (1.42)	0.24 $\pm$ 0.02	0.31 $\pm$ 0.02 (1.35)	0.23 $\pm$ 0.02
24	0.09 $\pm$ 0.02	N.D.	0.04 $\pm$ 0.01	N.D.
48	0.01 $\pm$ 0.00	N.D.	0.01 $\pm$ 0.00	N.D.

Values represent the mean  $\pm$  S.E. of five animals.

\*: The value in parenthesis represents the ratio of concentration in milk to in blood.

N.D.: Not detected

においても1時間ではやや低く、その消失は遅いが、24時間以降では血液中濃度とほぼ同程度になった。

(2)  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 および  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 投与

出産後14日前後のラットに  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 または  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 を投与した際の放射能の乳汁中濃度は投与後1時間では、それぞれ0.21, 0.28  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、4時間まで減少した。その後乳汁中濃度は上昇し、8時間で単独投与時0.34  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、併用投与時0.31  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、48時間後ではいずれの投与時においても極めて低かった (Table 13)。

乳汁中濃度を血液中濃度と比較すると、いずれの投与時においてもほぼ同程度であり、その経時的推移もほぼ同様であった。

### III. 考 察

MK-0787 および MK-0791 のそれぞれ単独あるいは併用投与時のラットにおける生体内動態を  $^{35}\text{S}$  または  $^{14}\text{C}$  標識化合物を用いて検討した。 $^{35}\text{S}$ -MK-0787 あるいは  $^{35}\text{S}$ -MK-0787/MK-0791 のいずれを投与した時も、全血中の放射能の消失は極めて速く、投与後2時間における血中濃度は投与後2分での濃度の1/80から1/100に減少した。また、投与量とAUCの間には5, 20および40 mg/kgで相関が認められ用量依存性のあることが判った。尿、糞中への排泄は速く、投与後24時間までに投与した放射能の92~98%が排泄されたが、その大部分は尿中へ排泄され、糞中への排泄は極めて少ないことが明らかとなった。また、胆汁中への放射能の排泄率

は投与量の1%でありMK-0787の主要排泄経路は腎を介していると考えられる。この事実はウサギ、サルおよびヒトにおいても認められている<sup>6)</sup>。 $^{35}\text{S}$ -MK-0787の組織への移行は、単独投与時、併用投与時のいずれも速やかであり、かつ消失も速かったが、血中からの消失に比べるとやや遅れる傾向が見られた。組織内の放射能濃度は、概して血漿よりも低かったが、腎のみは例外で測定した全ての時点において血漿中濃度の5~16倍高い値を示した。この事実は、MK-0787由来の放射能の排泄が主に腎を介して行われていることを強く示唆しており、尿、糞中への排泄結果とも一致している。一方、肝からの放射能の消失は他の組織と比べてやや緩慢であり、投与後30分から1時間以降は血漿中濃度を上回った。これらの点に関しては  $^{14}\text{C}$ -MK-0787 を用いた全身オートラジオグラフィにおいてもほぼ同様の知見が得られている。投与後24時間のオートラジオグラムにおいて胃および腸内容物中に放射能が認められたが、MK-0787の胆汁への移行がほとんどなく、組織内分布実験でも胃内容物中の放射能は投与量の1%以下であったことから、これらのオートラジオグラム上における放射能は極めてわずかなものと考えられる。

MK-0787の胎仔移行性に関しては、 $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791を妊娠ラットに投与し、全身オートラジオグラフィで検討した。投与後5分のオートラジオグラムでは、胎盤に血液とほぼ同程度の放射能が認められたが、羊水および胎仔には放射能が認められなかったことからMK-0787の胎仔移行性はないと考えられる。乳汁

中への移行に関しては、 $^{14}\text{C}$ -MK-0787 あるいは  $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791 投与いずれにおいても認められ、投与後 4 時間の乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度の 2~3 倍を示したが、投与後 24 時間以降ではほとんど認められなかった。 $^{14}\text{C}$ -MK-0787 の血液中からの消失は極めて速い ( $t_{1/2}$  約 15 分) ことから MK-0787 の乳汁中への移行は極めて少ないと考えられる。

一方 MK-0787 は生体内で著しく代謝され、その主代謝物は renal dipeptidase により  $\beta$ -ラクタム環が開裂した代謝物 I であることが Kropp ら<sup>7)</sup>によって報告されている。今回の実験では MK-0787 と MK-0787/MK-0791 投与時の総放射能の生体内挙動にはほとんど差が認められなかった。しかしながら MSDRL との共同実験<sup>8)</sup>では  $^{14}\text{C}$ -MK-0787 または  $^{14}\text{C}$ -MK-0787/MK-0791 をラットに静脈内投与した際、血中、主要組織および尿中放射能のほとんどは未変化の MK-0787 と代謝物 I であること、また総放射能の挙動は MK-0791 の存在により影響されないが MK-0791 との併用投与 (1:1) により代謝物 I の生成が顕著に阻害されることが判明している。

$^{14}\text{C}$ -MK-0791 をラットに静脈内投与した際、血液中の放射能は  $^{35}\text{S}$ -MK-0787 投与時よりもさらに速く、約 10 分の半減期で消失した。また MK-0787 同様、投与量と AUC の間には良好な相関性が認められた。しかしながら  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 を投与した際の血中濃度推移は投与後 2 時間から 6 時間にかけてやや上昇する傾向を示し、また胆管カニューレション処置を行なったラットの尿中回収率が無処置のラットに比べて減少することから腸肝循環の存在が示唆された。そこで、 $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 を投与したラットの胆汁中排泄物の再吸収実験を行なったところ約 1/3 が再吸収されたことから、MK-0791 はラットにおいて腸肝循環されることが確認された。

一方、ウサギ、サルおよびヒトにおいては  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 または  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 (1:1) を投与した際、いずれも投与量の 90% 以上が尿中に排泄され、糞中への排泄は 1~5% であることが報告されている<sup>9)</sup>。今回のラットを用いた実験では 37~49% の胆汁中排泄が認められたことからラットではこれらの動物と排泄経路に差異があると考えられる。MK-0791 の組織内分布に関しては、 $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 を投与したラットの全身オートラジオグラフィおよび  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 投与後の組織内濃度の測定により検討した。その結果、全身オートラジオグラフィと組織内濃度の測定はほぼ同様な傾向を示した。ラットに投与した  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 の放射能は、腎、肝および小腸内容物に高く、MK-0791

の排泄が尿および胆汁中であることとよく一致していた。

MK-0791 の胎仔移行性に関しては MK-0787 同様、胎盤への移行は認められたものの羊水および胎仔への移行は認められなかった。出産後 14 日後の雌性ラットに  $^{14}\text{C}$ -MK-0791 あるいは  $^{14}\text{C}$ -MK-0791/MK-0787 を投与した際、いずれの場合もほぼ同様の MK-0791 の乳汁移行を示した。また乳汁中濃度は血液中濃度とほぼ同程度であり、投与後 4 時間から 8 時間にかけて上昇する傾向を示したが、これは腸肝循環によるものと考えられる。

一方 MSDRL との共同実験<sup>8)</sup>でラット、イヌ、ウサギおよびサルにおいて MK-0791 は著しく代謝され、その主代謝物は *N*-アセチル体であることを明らかにした。またウサギおよびサルで *N*-アセチル体以外に 10 種以上の代謝物が存在するが、ヒトでは代謝されにくく投与量の約 80% が未変化体として、約 10% が *N*-アセチル体として尿中に排泄され、これらの動物およびヒトにおいては、MK-0791 の代謝に対する MK-0787 の影響は少ないことも明らかにした。今回のラットを用いた実験では、MK-0787 は主として尿中に排泄され、胆汁中への排泄はほとんど認められないが、MK-0791 は尿および胆汁中に排泄され、腸肝循環すること、また MK-0787、MK-0791 のいずれについても胎仔移行性はないことが明らかとなった。

## 文 献

- 1) KROPP, H.; J. G. SUNDELÖF, J. S. KAHAN, F. M. KAHAN & J. BIRNBAUM: MK 0787 (*N*-formimidoyl thienamycin): evaluation of in vitro and in vivo activities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 993~1000, 1980
- 2) TODA, M.; K. SATO, H. NAKAZAWA, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Effect of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) on  $\beta$ -lactamase and activity against  $\beta$ -lactamase-producing strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 837~838, 1980
- 3) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELÖF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 1~35, 1983
- 4) 白井敏仁, 久野博司, 来原兄忠, 小林速雄: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の安全性に関する研究 (第 5 報)—MK-0787 の腎毒性に及ぼす MK-0791 の防禦効果—*Chemotherapy* 33 (S-4): 217~226, 1985
- 5) 筒井浩一郎, 福嶋正孝, 荒瀬高一, 坂田利家: 無拘束、無麻酔下における小動物の長期連続採血および薬物投与方法。医学のあゆみ 117: 33~36, 1981
- 6) ZACHEL, A. G.; J. S. MACDONALD, L. L. WEIN-

DER, J. D. ROGERS & K. HAYASE : Preclinical disposition, metabolism and safety assessment of imipenem and cilastatin. (to be submitted)

7) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, R. HAJDU & F. M.

KAHAN : Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22 : 62~70, 1982

## PHYSIOLOGICAL DISPOSITION OF IMIPENEM AND CILASTATIN SODIUM IN RATS ( I )

KEN-ICHI HARA, MASAHIKO SHIBATA, HAYAO KOBAYASHI, KENJI HAMAJIMA  
and KIYOSHI HAYASE

Research Laboratories, Nippon Merck-Banyu Co., Ltd

MASAOKI SHIBUYA, YŌMEI SASAKI

Research Laboratories, Torii & Co., Ltd.

The disposition of imipenem (MK-0787) and cilastatin sodium (MK-0791), administered separately or in combination, has been studied in rats.

### 1. MK-0787

No significant difference in disposition was found when MK-0787 was administered alone or in combination with MK-0791 ; rats given <sup>35</sup>S-MK-0787 or <sup>35</sup>S-MK-0787/MK-0791 intravenously excreted most of the radioactivity in the urine without significant excretion in the feces or bile. Levels of radioactivity in blood decreased rapidly, with a half-life of about 15 min, and were dose-related in the range between 5 and 40 mg MK-0787/kg. Radioactivity in the tissues was found to be highest in the kidney, which was 5~16 times higher than that in the plasma. Radioactivity in the liver decreased more slowly than in the other tissues, The radioactivity in the liver was higher than that in the plasma from 1 hr after dosing. Although no placental transfer was observed, the levels of radioactivity in milk were the same as those in the blood.

### 2. MK-0791

Following intravenous administration of <sup>14</sup>C-MK-0791, radioactivity was excreted in the urine (~65%) and feces (~25%). Biliary excretion amounted to 40~50% of the dose and about 1/3 of biliary radioactivity was reabsorbed. These data show that enterohepatic circulation of MK-0791 occurred. Blood levels of radioactivity decreased more rapidly than those of MK-0787, with a half-life of about 10 min. Tissue levels of radioactivity were high in the kidney, liver and small intestine, but those in the other tissues were lower than that in the plasma. As with MK-0787, no placental transfer of MK-0791 was observed, but transfer into milk was detected.