

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

MK-0787, MK-0787/MK-0791 連続投与時における MK-0787 の生体内動態

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

MK-0787 あるいは MK-0787/MK-0791 10 mg/kg をラットに 1 日 1 回 6 日間連続静脈内投与し 7 日目に ^{14}C -MK-0787 あるいは ^{14}C -MK-0787/MK-0791 を静脈内投与した際の生体内動態を検討した。

血漿中および組織内の放射能濃度には単独投与時と併用投与時とで差が認められなかったものの、MK-0787 濃度は MK-0791 との併用により上昇し代謝物 I の濃度は減少した。以上の結果を単回投与時の実験結果と比べると MK-0787 の生体内動態には連続投与による影響は認められなかった。

我々は前報¹⁾でラットにおける imipenem (MK-0787) および cilastatin sodium (MK-0791) の生体内動態について報告した。また我々²⁾は ^{14}C -MK-0787 または ^{14}C -MK-0787/MK-0791 をラットに単回投与した際、MK-0791 が MK-0787 の主代謝物である代謝物 I の生成を著しく阻害することを明らかにしている。しかしながら MK-0787 の連続投与後における生体内動態に関しては未だ報告されていない。そこで今回我々は、 ^{14}C 標識体を用いて MK-0787 または MK-0787/MK-0791 連続投与後の血漿中および組織内放射能濃度、未変化 MK-0787 および代謝物 I の濃度を測定し、連続投与による生体内動態への影響について検討したのでその成績を報告する。

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 MK-0787, MK-0791 および ^{14}C -MK-0787 はいずれも MSDRL で合成され供与を受けた。 ^{14}C -MK-0787 の放射化学的純度は 98.9%、比放射能は 58 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ であった。なおその構造式および標識位置は前報¹⁾に示した。

2. 実験動物

Sprague-Dawley 系雄性ラットを 6~7 週齢にて実験に供した。実験開始日の体重は 250~300 g であった。

3. 投与液の調製および投与方法

MK-0787 および ^{14}C -MK-0787 は用時生理食塩液または先に生理食塩液に溶解した MK-0791 溶液 (5 mg/ml) に溶解した。MK-0787 あるいは MK-0787/MK-0791 (1:1, w/w) を 1 日 1 回 6 日間 10 mg/kg をラットに尾静脈内投与したのち投与第 7 日目に ^{14}C -MK-0787 あるいは ^{14}C -MK-0787/MK-0791 (1:1, w/w) 10 mg

(40 μCi)/kg を 1 回尾静脈内投与した。

4. 組織の採取

薬液投与後 5, 15, 30 分, 1, 2, 6 時間後に一群 3 匹のラットをエーテルで麻酔し、腹部大動脈よりヘパリン処理した試験管に採血した。次いで腎、肝、肺、心を採取し、約 1 g を秤量した。血液は直ちに 3,000 rpm, 4°C で 10 分間遠心し血漿を分離した。血漿は約 1 ml を MES 緩衝液 [1 M 2-(*N*-morpholino)-ethanesulfonic acid (pH 6.0) と ethyleneglycol の等容量混合溶液] にて 2 倍希釈し、ミリポアフィルター (GS タイプ, 0.22 μm) にて濾過後、濾液 200 μl を液シンバイアルにとったのち、残りの 50~200 μl を高速液体クロマトグラフ (HPLC) に注入した。組織は約 1 g に対し MOPS 緩衝液 [1 M 3-(*N*-morpholino)-propanesulfonic acid (pH 6.8) と ethyleneglycol の等容量混合溶液] を 3 ml 加え、氷冷下ポリトロンにてホモジナイズした。ホモジネートを微量遠心機 (Beckman Microfuge 12) にて 10,000 rpm, 5 分間遠心し上清をミリポアフィルター (HA タイプ, 0.45 μm) にて濾過した。濾液 200 μl を液シンバイアルにとったのち、残りの 50~200 μl を HPLC に注入した。

5. 高速液体クロマトグラフィー

カラム: $\mu\text{Bondapak C 18}$, (3.9×300 mm, Waters) または ERC-ODS-1162 (4.6×100 mm, Erma Optical Works)

ガードカラム: MPLC RP-18 SPHERI-10, 18-GU (Brownlee labs.) および Bondapak C 18/Corasil, 25 cc (Waters)

移動相: 0.2 M ホウ酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4)
検出器波長: 214 nm

Table 1 Tissue levels of total radioactivity, MK-0787 and metabolite I in rats after 7 days consecutive intravenous administration of MK-0787 (10 mg/kg)

Tissue	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)*		
		Total**	MK-0787	Metabolite I
Plasma	5	30.39 \pm 5.98	14.62 \pm 5.72	15.67 \pm 0.29
	15	16.10 \pm 2.36	2.83 \pm 0.28	13.53 \pm 2.13
	30	7.81 \pm 0.87	0.38 \pm 0.11	7.62 \pm 0.82
	60	3.29 \pm 1.16	N.D.†	3.37 \pm 1.22
	120	0.45 \pm 0.14	N.D.	0.42 \pm 0.14
	360	0.14 \pm 0.02	Not Tested	Not Tested
Kidney	5	155.83 \pm 25.62	97.13 \pm 27.16	54.09 \pm 3.85
	15	53.00 \pm 5.82	9.71 \pm 1.64	43.78 \pm 4.05
	30	32.31 \pm 5.82	1.12 \pm 0.02	32.00 \pm 5.99
	60	24.54 \pm 7.29	0.37 \pm 0.05	25.08 \pm 7.58
	120	6.58 \pm 1.77	N.D.	6.72 \pm 1.94
	360	1.12 \pm 0.22	N.D.	1.05 \pm 0.20
Liver	5	4.73 \pm 0.56	1.92 \pm 0.29	2.48 \pm 0.29
	15	4.12 \pm 0.22	1.27 \pm 0.18	2.70 \pm 0.21
	30	2.85 \pm 0.15	0.47 \pm 0.10	2.34 \pm 0.12
	60	2.43 \pm 0.42	N.D.	2.37 \pm 0.39
	120	1.79 \pm 0.32	N.D.	1.76 \pm 0.28
	360	1.14 \pm 0.15	N.D.	1.09 \pm 0.11
Lung	5	12.35 \pm 2.53	0.49 \pm 0.03	12.40 \pm 2.66
	15	6.91 \pm 0.94	0.11 \pm 0.19	7.00 \pm 0.89
	30	3.22 \pm 0.33	N.D.	3.25 \pm 0.35
	60	1.57 \pm 0.47	N.D.	1.56 \pm 0.51
	120	0.49 \pm 0.08	Not Tested	Not Tested
	360	0.13 \pm 0.02	Not Tested	Not Tested
Heart	5	5.28 \pm 1.26	1.53 \pm 0.96	3.66 \pm 0.20
	15	3.15 \pm 0.54	0.48 \pm 0.18	2.72 \pm 0.47
	30	1.58 \pm 0.24	N.D.	1.52 \pm 0.20
	60	0.64 \pm 0.32	N.D.	0.58 \pm 0.33
	120	0.12 \pm 0.05	Not Tested	Not Tested
	360	N.D.	Not Tested	Not Tested

Animals were administered with non-labeled MK-0787 for 6 days and

^{14}C -MK-0787 at the seventh day.

* Mean \pm S.D. of three rats

** Total radioactivity in tissues (μg equivalents of MK-0787)

† Not detectable

流速: 1.5~1.6 ml/min (μ Bondapak C 18 使用時)

0.8~1.0 ml/min (ERC-ODS-1162 使用時)

HPLC よりの溶出液は Redirac 型フラクションコレクター (LKB 社, 2112 型) にて 0.8 ml ずつ 25 分画に分取した。

6. 放射能の測定

血漿, 組織ホモジネート上清の濾液および HPLC よりの溶出液には Atomlight (NEN 社) 3 ml を加え液体シンチレーションカウンター (Packard 社, 3255 型) に

て測定した。

II. 結 果

MK-0787 あるいは MK-0787/MK-0791 を 1 日 1 回 6 日間連続投与処置後 ^{14}C -MK-0787 あるいは ^{14}C -MK-0787/MK-0791 を投与したラットの血漿中および組織内放射能, MK-0787, 代謝物 I 濃度を Table 1, 2 に, また血漿の HPLC による測定の一部を Fig. 1 に示した。

1. ^{14}C -MK-0787 投与

Table 2 Tissue levels of total radioactivity, MK-0787 and metabolite I in rats after 7 days consecutive intravenous administration of MK-0787 coadministered with MK-0791 (10 mg/kg)

Tissue	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)*		
		Total**	MK-0787	Metabolite I
Plasma	5	33.68 \pm 2.84	29.25 \pm 1.94	2.91 \pm 0.33
	15	13.72 \pm 0.60	10.84 \pm 0.33	2.44 \pm 0.27
	30	6.12 \pm 1.91	3.96 \pm 1.42	2.03 \pm 0.49
	60	1.78 \pm 0.29	0.54 \pm 0.08	1.20 \pm 0.21
	120	0.41 \pm 0.00	N.D.†	0.35 \pm 0.00
	360	0.19 \pm 0.02	Not Tested	Not Tested
Kidney	5	162.38 \pm 36.17	135.56 \pm 25.49	12.06 \pm 4.14
	15	66.44 \pm 15.29	47.73 \pm 10.00	14.01 \pm 3.36
	30	43.83 \pm 19.64	24.43 \pm 13.55	16.83 \pm 4.46
	60	15.38 \pm 2.38	2.73 \pm 0.62	12.62 \pm 1.84
	120	5.99 \pm 0.89	0.27 \pm 0.27	5.77 \pm 0.75
	360	1.76 \pm 0.33	N.D.	1.64 \pm 0.36
Liver	5	4.93 \pm 0.39	3.74 \pm 0.48	0.71 \pm 0.21
	15	5.39 \pm 0.32	3.34 \pm 0.21	1.72 \pm 0.09
	30	4.44 \pm 0.76	1.75 \pm 0.36	2.36 \pm 0.34
	60	4.06 \pm 0.63	0.57 \pm 0.13	3.44 \pm 0.51
	120	2.85 \pm 0.71	N.D.	2.80 \pm 0.70
	360	1.80 \pm 0.12	N.D.	1.76 \pm 0.11
Lung	5	13.55 \pm 0.58	10.60 \pm 0.61	1.84 \pm 0.53
	15	6.00 \pm 0.15	4.09 \pm 0.23	1.50 \pm 0.06
	30	2.89 \pm 0.80	1.29 \pm 0.29	1.34 \pm 0.35
	60	1.15 \pm 0.04	0.19 \pm 0.16	0.82 \pm 0.02
	120	0.37 \pm 0.02	Not Tested	Not Tested
	360	0.13 \pm 0.06	Not Tested	Not Tested
Heart	5	8.20 \pm 1.47	6.85 \pm 1.38	0.78 \pm 0.10
	15	2.81 \pm 0.12	1.99 \pm 0.20	0.56 \pm 0.03
	30	1.32 \pm 0.38	0.73 \pm 0.30	0.46 \pm 0.09
	60	0.39 \pm 0.08	Not Tested	Not Tested
	120	0.10 \pm 0.01	Not Tested	Not Tested
	360	N.D.	Not Tested	Not Tested

Animals were administered with non-labeled MK-0787/MK-0791 for 6 days and ^{14}C -MK-0787/MK-0791 at the seventh day.

* Mean \pm S.D. of three rats

** Total radioactivity in tissues (μg equivalents of MK-0787)

† Not detectable

Fig. 1 に示したように血漿中放射能の大部分は MK-0787 および代謝物 I で占められていた。投与後 5 分の血漿中には放射能の約 1/2 が MK-0787 として存在したが、投与後 30 分では大部分が代謝物 I で占められていた。また Table 1 に示したように投与後 5 分の組織内放射能濃度をみると腎が最も高く血漿の 5 倍であり、以下血漿、肺、心、肝の順であった。この時点における MK-0787 濃度は腎に最も高く、次いで血漿、肝、心、肺の順であった。各組織内の代謝物 I 濃度はほとんどの時点で

MK-0787 濃度を上回っており、特に肺では投与後 5 分においても放射能の大部分が代謝物 I で占められていた。また血漿および組織内の放射能、MK-0787、代謝物 I 濃度の経時的推移をそれぞれ Fig. 2, 3, 4 に示した。組織内放射能濃度の経時的推移は血漿のそれとほぼ同じであったが、肝のみは消失がやや遅かった。また代謝物 I の消失は全般に MK-0787 よりも遅いことが認められた。

今回得た結果を前回我々²⁾ の行った単回投与の結果と

Fig. 1 HPLC elution profiles of plasma after administration of ¹⁴C-MK-0787 or ¹⁴C-MK-0787/MK-0791 to rats

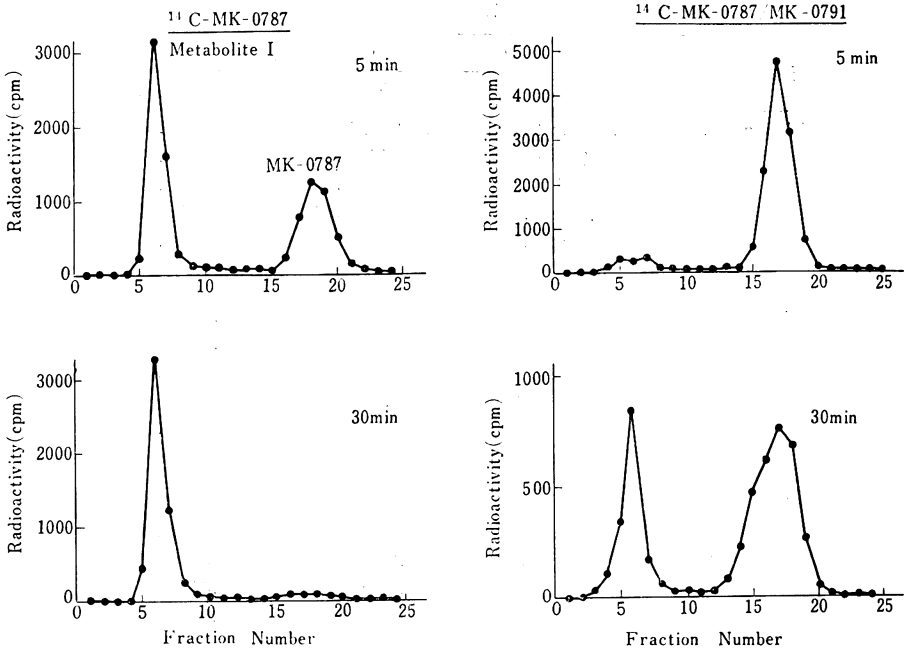


Fig. 2 Tissue levels of total radioactivity in rats after single or 7 days consecutive intravenous administration of MK-0787 (10mg/kg)
 Single dose : Animals were administered with ¹⁴C-MK-0787.
 Multiple dose : Animals were administered with non-labeled MK-0787 for 6 days and ¹⁴C-MK-0787 at the seventh day.

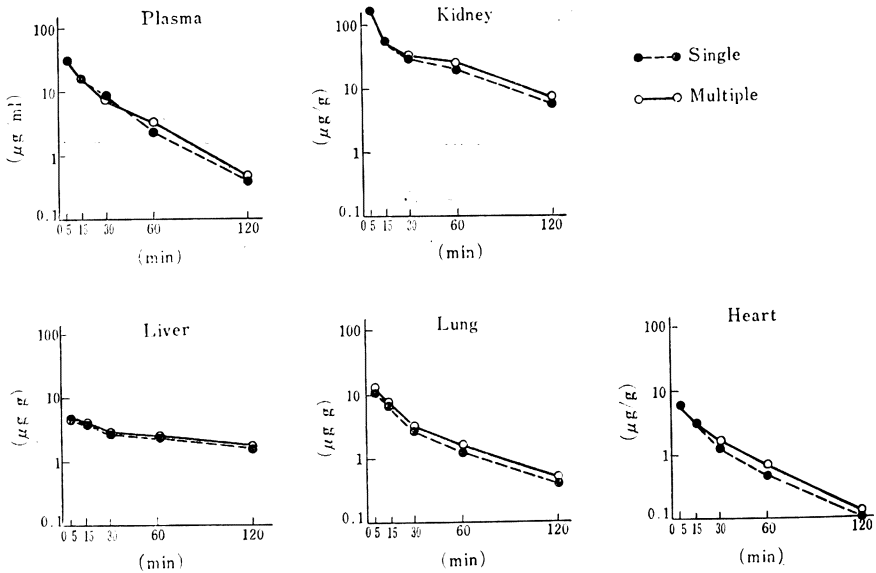


Fig. 3 Tissue levels of MK-0787 in rats after single or 7 days consecutive intravenous administration of MK-0787 (10mg/kg)

Single dose : Animals were administered with ¹⁴C-MK-0787.

Multiple dose : Animals were administered with non-labeled MK-0787 for 6 days and ¹⁴C-MK-0787 at the seventh day.

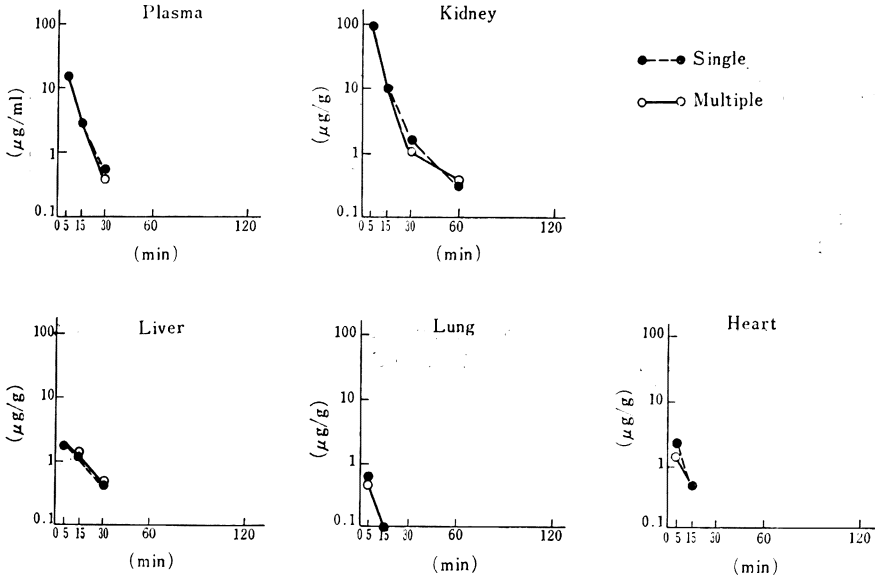


Fig. 4 Tissue levels of metabolite I in rats after single or 7 days consecutive intravenous administration of MK-0787 (10mg/kg)

Single dose : Animals were administered with ¹⁴C-MK-0787.

Multiple dose : Animals were administered with non-labeled MK-0787 for 6 days and ¹⁴C-MK-0787 at the seventh day.

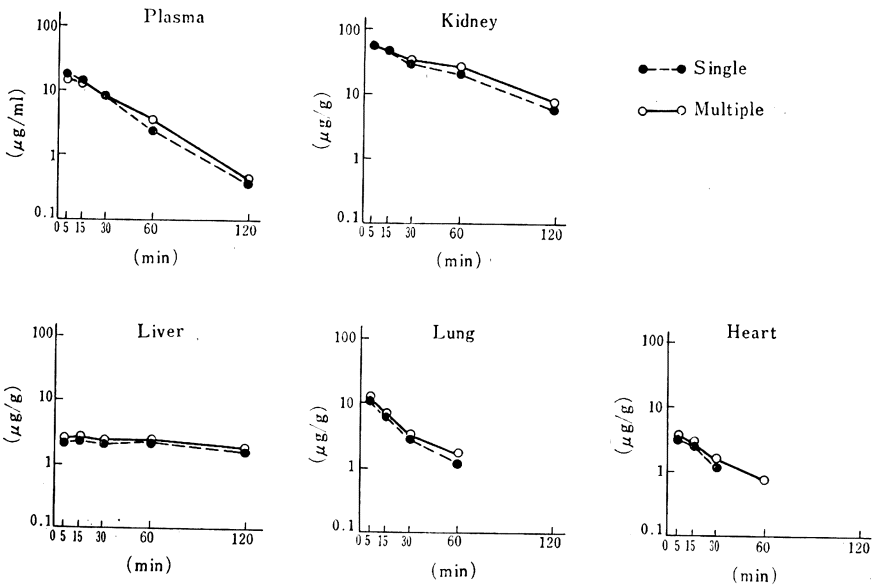


Table 3 Pharmacokinetic parameters of total radioactivity, MK-0787 and metabolite I in plasma following single or 7 days consecutive intravenous administration of MK-0787 alone or combined with MK-0791 to rats (10 mg/kg)

Treatment	Dosing	Total radioactivity		MK-0787		Metabolite I	
		[AUC] _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	T 1/2 (min)	[AUC] _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	T 1/2 (min)	[AUC] _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	T 1/2 (min)
MK-0787	Single	12.26	18.4	1.98	5.1	10.12	20.1
	Multiple	12.70	19.7	1.95	4.8	10.56	21.8
MK-0787/MK-0791	Single	10.68	18.3	6.30	8.5	3.61	34.9
	Multiple	10.71	19.0	6.59	8.8	3.29	37.6

Single dose : Animals were administered with ^{14}C -MK-0787 or ^{14}C -MK-0787/MK-0791.

Multiple dose : Animals were administered with non-labeled MK-0787 or MK-0787/MK-0791 for 6 days and ^{14}C -MK-0787 or ^{14}C -MK-0787/MK-0791 at the seventh day.

Table 4 Comparison of tissue to plasma concentration ratios of total radioactivity, MK-0787 and metabolite I between single and multiple dosing of MK-0787 alone

Tissue	Time (min)	Total radioactivity		MK-0787		Metabolite I	
		Single	Multiple	Single	Multiple	Single	Multiple
Kidney	5	4.63	5.15	5.73	6.82	3.07	3.45
	15	3.18	3.34	3.69	3.46	3.02	3.30
	30	3.82	4.16	3.81	3.17	3.80	4.27
	60	7.88	7.74	—	—	7.89	7.72
	120	13.98	14.79	—	—	15.12	16.26
	360	6.06	8.24	—	—	—	—
Liver	5	0.14	0.16	0.13	0.14	0.12	0.16
	15	0.24	0.26	0.43	0.45	0.17	0.20
	30	0.34	0.37	1.14	1.28	0.28	0.31
	60	1.00	0.79	—	—	0.95	0.75
	120	4.32	4.21	—	—	4.63	4.55
	360	6.85	8.51	—	—	—	—
Lung	5	0.34	0.41	0.04	0.04	0.64	0.79
	15	0.38	0.43	—	—	0.44	0.52
	30	0.33	0.41	—	—	0.34	0.43
	60	0.50	0.49	—	—	0.47	0.47
	120	0.98	1.12	—	—	—	—
	360	0.59	0.98	—	—	—	—
Heart	5	0.17	0.17	0.15	0.10	0.18	0.23
	15	0.19	0.20	0.19	0.17	0.18	0.20
	30	0.15	0.20	—	—	0.14	0.20
	60	0.19	0.19	—	—	—	0.16
	120	0.25	0.26	—	—	—	—
	360	—	—	—	—	—	—

比較すると血漿中 MK-0787 の半減期は単回投与時の 5.1 分に対し 4.8 分、代謝物 I のそれは単回投与時の 20.1 分に対して 21.8 分であり、これらの AUC の単回投与時に対する比は放射能で 1.04、MK-0787 および代謝物 I でそれぞれ 0.98 および 1.04 とほぼ一致した

(Table 3)。また血漿および組織内放射能、MK-0787、代謝物 I 濃度のいずれもその経時的推移は単回投与時と等しく (Fig. 2~4)、組織/血漿濃度比にも単回投与時と大きな差異は認められなかった (Table 4)。

2. ^{14}C -MK-0787/MK-0791 投与

Fig. 5 Tissue levels of total radioactivity in rats after single or 7 days consecutive intravenous administration of MK-0787 combined with MK-0791 (10mg/kg)
 Single dose : Animals were administered with ^{14}C -MK-0787/MK-0791.
 Multiple dose : Animals were administered with non-labeled MK-0787/MK-0791 for 6 days and ^{14}C -MK-0787/MK-0791 at the seventh day.

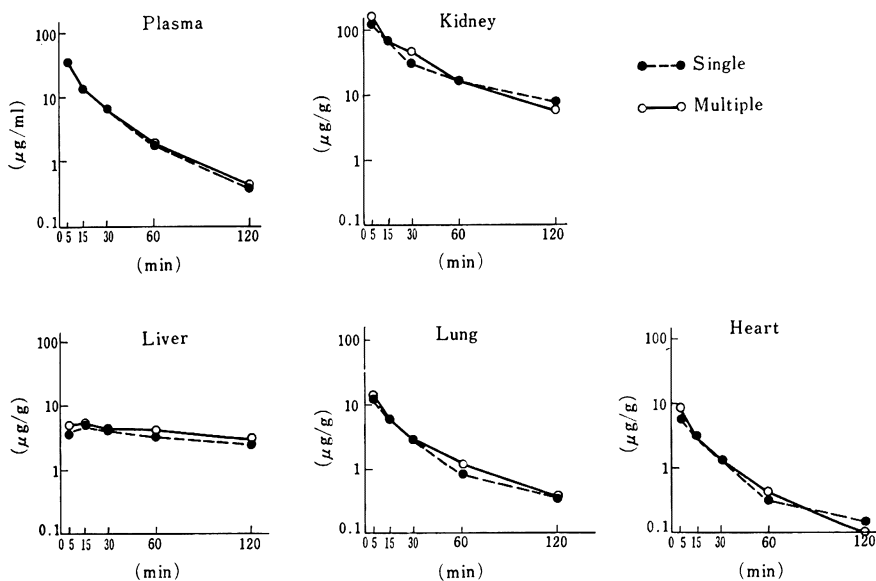


Fig. 6 Tissue levels of MK-0787 in rats after single or 7 days consecutive intravenous administration of MK-0787 combined with MK-0791 (10mg/kg)
 Single dose : Animals were administered with ^{14}C -MK-0787/MK-0791.
 Multiple dose : Animals were administered with non-labeled MK-0787/MK-0791 for 6 days and ^{14}C -MK-0787/MK-0791 at the seventh day.

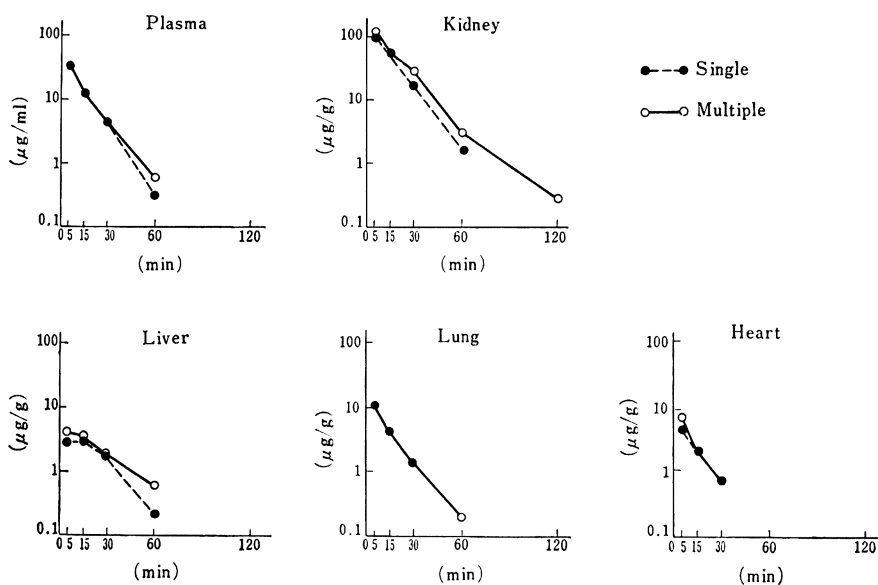
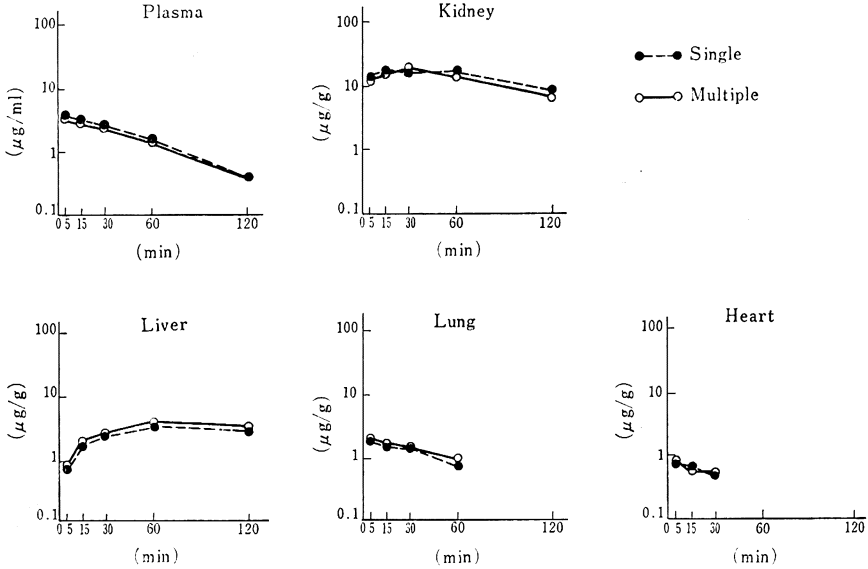


Fig. 7 Tissue levels of metabolite I in rats after single or 7 days consecutive intravenous administration of MK-0787 combined with MK-0791 (10mg/kg)
 Single dose: Animals were administered with ^{14}C -MK-0787/MK-0791.
 Multiple dose: Animals were administered with non-labeled MK-0787/MK-0791 for 6 days and ^{14}C -MK-0787/MK-0791 at the seventh day.



血漿、組織内の放射能は Fig. 1, Table 2 に示すようにその大部分が MK-0787 および代謝物 I で占められていた。投与後 5 分の血漿中放射能の大部分は MK-0787 で占められており、投与後 30 分では放射能の約 2/3 が MK-0787 として存在した。投与後 5 分の組織内放射能濃度は腎に最も高く血漿の 5 倍であったが、他の組織ではいずれも血漿より低く、その濃度順位は肺、心、肝であった。この時点における MK-0787 濃度は腎に最も高く血漿の約 5 倍であり、次いで血漿、肺、心、肝の順であったが、 ^{14}C -MK-0787 投与時と比べると血漿で約 2 倍、腎、肝、心で 1.4~4.5 倍高く、特に肺では 22 倍高い値を示した。代謝物 I 濃度は腎、血漿、肺、心、肝の順であったが、 ^{14}C -MK-0787 投与時と比べるといずれも 1/4~1/7 低い値であった。血漿および組織内放射能濃度の経時的推移は Fig. 5 に示したように ^{14}C -MK-0787 投与時とほぼ同様であった。MK-0787 および代謝物 I 濃度の経時的推移は肝を除いて、血漿と同様な推移を示したが、その消失は ^{14}C -MK-0787 投与時より遅かった。肝では投与後代謝物 I 濃度は徐々に増加し、投与後 60 分で最大値を示したのち漸減した (Fig. 6, 7)。

我々²⁾の単回投与の結果と比較すると血漿中 MK-0787 の半減期は単回投与時の 8.5 分に対し 8.8 分、代謝物 I のそれは単回投与時の 34.9 分に対し 37.6 分とほぼ等しく、これらの AUC の単回投与時に対する比も

0.91~1.05 とほぼ等しかった (Table 3)。また血漿および組織内の総放射能、MK-0787、代謝物 I 濃度のいずれもその経時的推移は単回投与時と等しく (Fig. 5~7)、組織/血漿濃度比にも単回投与時と大きな差は認められなかった (Table 5)。

III. 考 察

MK-0787 あるいは MK-0787/MK-0791 各 10 mg/kg を 6 日間連続投与し、7 日目に ^{14}C -MK-0787 あるいは ^{14}C -MK-0787/MK-0791 を投与した際の血漿中および組織内の放射能濃度ならびに未変化の MK-0787 および代謝物 I の濃度を測定し、連続投与時における MK-0787 の生体内動態について検討した。 ^{14}C -MK-0787 および ^{14}C -MK-0787/MK-0791 いずれの投与時においても組織内放射能濃度は腎に際立って高く、次いで血漿>肺>心>肝の順であり、放射能の生体内動態には単回投与時と併用投与時の間に差異は認められなかった。このことは前報¹⁾の単回投与結果と一致している。しかしながら未変化の MK-0787 と代謝物 I の体内動態には単回投与時と併用投与時とで大きな差異が認められた。 ^{14}C -MK-0787/MK-0791 を投与した時の血漿中 MK-0787 濃度は、 ^{14}C -MK-0787 投与時の 2~10 倍高い値を示し、さらにその消失は ^{14}C -MK-0787 投与時よりも遅く MK-0787 濃度の持続効果が認められた。また投与後 1 時間までの血漿中代謝物 I 濃度は MK-0791 との併用に

Table 5 Comparison of tissue to plasma concentration ratios of total radioactivity, MK-0787 and metabolite I between single and multiple dosing of MK-0787 combined with MK-0791

Tissue	Time (min)	Total radioactivity		MK-0787		Metabolite I	
		Single	Multiple	Single	Multiple	Single	Multiple
Kidney	5	3.87	4.79	3.79	4.61	3.67	4.09
	15	4.86	4.82	4.13	4.39	5.79	5.70
	30	4.76	6.95	3.63	5.82	6.46	8.30
	60	9.55	8.66	5.18	4.99	10.43	10.59
	120	21.35	14.63	—	—	22.64	16.68
	360	7.29	9.26	—	—	—	—
Liver	5	0.11	0.15	0.10	0.13	0.19	0.25
	15	0.35	0.39	0.25	0.31	0.54	0.71
	30	0.64	0.75	0.40	0.46	0.94	1.19
	60	2.05	2.29	—	1.04	2.18	2.88
	120	6.69	6.95	—	—	7.25	8.06
	360	9.89	9.51	—	—	—	—
Lung	5	0.35	0.40	0.35	0.36	0.45	0.62
	15	0.39	0.44	0.37	0.38	0.46	0.62
	30	0.43	0.48	0.35	0.34	0.55	0.66
	60	0.49	0.66	—	—	0.47	0.70
	120	0.97	0.90	—	—	—	—
	360	0.94	0.70	—	—	—	—
Heart	5	0.17	0.24	0.16	0.23	0.21	0.27
	15	0.20	0.20	0.19	0.18	0.22	0.23
	30	0.20	0.22	0.20	0.18	0.19	0.23
	60	0.18	0.22	—	—	—	—
	120	0.38	0.24	—	—	—	—
	360	—	—	—	—	—	—

より約 1/3 以下に減少していた。組織内 MK-0787 および代謝物 I 濃度についても血漿とほぼ同様なことが言えるが、肺においては MK-0791 による代謝物 I 生成阻害効果は特に顕著であった。今回得られたこれらの事実は我々²⁾のラットに ¹⁴C-MK-0787 あるいは ¹⁴C-MK-0787/MK-0791 を単回投与した時の結果と血漿中、組織内放射能、MK-0787、代謝物 I いずれの挙動についてもほぼ一致しており連続投与により MK-0787 の生体内動態は変化しないと考えられる。以上のことから MK-0787 の連続投与時においても単回投与時同様 MK-0791 の有益な効果が立証され、臨床上 MK-0791 を MK-0787 と併用することの有用性が確認された。

また、ラットにおける慢性毒性試験³⁾で MK-0787/MK-0791, 320/320 mg/kg を6か月間投与しても毒性発現は認められておらず、臨床第一相試験⁴⁾でも MK-0787 および MK-0791 の蓄積性は認められないことが報告されている。さらにラットはヒトに比べて MK-0787 の血中からの消失ならびに尿中排泄が速いこと^{1,2)}を考慮するとラットにおいても蓄積性はほとんどないと

推察される。

文 献

- 1) 原 健一, 柴田雅彦, 小林遠雄, 濱島健二, 早瀬清, 澁谷正興, 佐々木洋明: ラットにおける Imipenem (MK-0787) および Cilastatin sodium (MK-0791) の生体内動態 (I)。Chemotherapy 33 (S-4): 290~304, 1985
- 2) ZACCHEI, A. G.; J. S. MACDONALD, L. L. WEINDER, J. D. ROGERS & K. HAYASE: Preclinical disposition, metabolism and safety assessment of imipenem and cilastatin. (to be submitted)
- 3) 白居敏仁, 久野博司, 松井恭子, 花見正幸, 田中浩二, J. S. MACDONALD, D. L. BOKELMAN & C. A. STONE: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の安全性に関する研究 (第2報) —MK-0787/MK-0791 のラットにおける静脈内または皮下投与による亜急性ならびに慢性毒性試験—Chemotherapy 33 (S-4): 129~180, 1985
- 4) 中川圭一, 小山 優, 早瀬 清, 今朝洞忠孝: MK-0787, MK-0791, MK-0787/MK-0791 臨床第一相試験 Chemotherapy 33 (S-4): 357~378, 1985

PHYSIOLOGICAL DISPOSITION OF IMPENEM AND
CILASTATIN SODIUM IN RATS (II)

DISPOSITION OF MK-0787 FOLLOWING CONSECUTIVE
ADMINISTRATION OF MK-0787 OR MK-0787/MK-0791

KEN-ICHI HARA, MASAHIKO SHIBATA, YASUYUKI ISHII, KENJI HAMAJIMA
and KIYOSHI HAYASE

Research Laboratories, Nippon Merck-Banyu Co., Ltd.

^{14}C -MK-0787 or ^{14}C -MK-0787/MK-0791 was given to rats pretreated with MK-0787 or MK-0787/MK-0791 respectively, for 6 days at a daily intravenous dose of 10 mg/kg, and their physiological disposition was studied.

No significant differences were observed in tissue or plasma levels of radioactivity when ^{14}C -MK-0787 was administered alone or combined with MK-0791; however, clear differences in disposition of MK-0787 were observed between ^{14}C -MK-0787 and ^{14}C -MK-0787/MK-0791 dosing, after separation of unchanged MK-0787 and its metabolite I. Plasma and tissue levels of MK-0787 were increased while those of metabolite I were decreased when ^{14}C -MK-0787 was administered concomitantly with MK-0791. No significant effects resulting from consecutive administration of MK-0787 or MK-0787/MK-0791 were observed.