

[¹⁴C]Meropenemのイヌ(幼若および病態)における体内動態

射場一彦・斉藤恭子・伊藤正樹・吉武 彬

住友化学工業株式会社

生物環境科学研究所*

Meropenem(MEPM)の幼若犬および腎障害モデル犬における体内動態を¹⁴C標識体を用いて検討した。

21日齢ビーグル犬に[¹⁴C]MEPM(20 mg/kg)を静脈内投与した後の、血漿中¹⁴CおよびMEPMの消失半減期はそれぞれ72 min, 53 minであった。主排泄経路は尿であり、投与¹⁴Cの54.2%がMEPMとして、22.4%が代謝物H-4295として尿中に排泄された。¹⁴Cは全身に分布したが、その濃度は脳では低く、腎臓で最も高かった。MEPMの分布容積(0.626 l/kg)は成犬(0.256 l/kg)に比べて2倍以上であったが、幼若動物における細胞外液容積が成熟動物に比べて大きいためであると考えられた。これ以外の体内動態は成犬の場合と大差なかった。

ゲンタマイシン投与により作製した腎障害モデル犬に胆管カニューレーションを施し、[¹⁴C]MEPM(20 mg/kg)を静脈内投与したところ、正常犬と比較して、血漿中¹⁴CおよびMEPMの半減期の延長、尿中¹⁴C排泄の遅延、および血漿および尿中¹⁴Cに対する代謝物H-4295の割合の増加が認められた。腎障害時の血漿中MEPMの半減期をクレアチンクリアランスから導いたモデル式を用いて予測したところ、実測値に近い値が得られた。腎障害に伴う胆汁中¹⁴C排泄の増加はわずかであり、尿中排泄の低下を代償するほどではなかった。

Key words : Meropenem, イヌ, 幼若, 腎障害

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社で開発された新規な注射用カルバペネム系抗生物質である。今回、本剤を小児および腎障害患者に適用した際の体内動態についての知見を得るため、21日齢幼若犬および腎障害モデル犬を用いた検討を行ったので報告する。

I. 実験方法

1. 使用化合物

MEPM(Lot No.SI-4)は住友製薬株式会社で合成されたものを用いた。標識化合物である[carbapenem-3-¹⁴C] MEPM ([¹⁴C] MEPM, 放射化学的純度99%以上, 比放射能3.17 GBq/g)は住友化学工業株式会社で合成されたものを用いた。投与液の調製に際しては、¹⁴C標識体を非標識体で適宜希釈して使用した。

2. 実験動物

幼若動物として雄ビーグル犬(21日齢, 体重398~602 g, 株式会社富士アニマルファーム)を用いた。

病態モデルとして、雌ビーグル犬(18ヵ月齢, Laboratory Research Enterprisekaras, Inc., U.S.A.)にゲンタマイシン(30 mg/kg/day)を1日2回(1回15 mg/

kg), 10~12日間筋肉内投与することにより作製した腎障害モデル犬(3頭)およびコントロールとして正常な2頭を用いた。各動物に胆管カニューレーションおよび膀胱カニューレーションを施し、流出する胆汁および尿を経時的に集めた。腎障害モデル犬のクレアチンクリアランス(ゲンタマイシン投与前値に対する%, 以下同じ)はそれぞれ0.5%, 12.6%および33.8%であった。

3. 投与液の調製および投与方法

[¹⁴C]MEPMに溶解補助剤として等モルの炭酸ナトリウムを加え、生理食塩液(フィシザルツ, 扶桑薬品)に溶解した。投与量は幼若犬では20 mg/kg/ml, 腎障害モデル犬では20 mg/kg/0.2 mlとし、前腕橈側皮静脈から急速投与を行なった。

4. 試料の採取

1) 血漿

幼若犬については、[¹⁴C]MEPMを静脈内投与後、15, 30 min, 1, 2, 3, 4, 6および24 hに頸静脈から経時的に血液約2 mlを採取した。

*〒554 大阪市此花区春日出中3丁目1-98号

腎障害モデルの試験では, [^{14}C]MEPMを静脈内投与後, 5, 10, 15, 30, 45 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6 および24 hに前腕橈側皮静脈から経時的に血液約2 mlを採取した。

血液は50 μl のヘパリンナトリウム注射液(ノボ・ヘパリン注1000, ノボインダストリーA/S)と混合後, 1000 $\times$ g, 4 $^{\circ}\text{C}$ にて10 min遠心分離し血漿を得た。

2) 尿, 糞および胆汁

幼若犬は[^{14}C]MEPMを静脈内投与後, ウサギ用代謝ケージ(日本クレア)に收容し, 自然排泄される尿および糞を0~3, 3~6, 6~24 hに分けて採取した。

腎障害モデルの試験では, カニューレから流出する尿および胆汁を容器に集め, 所定の時間毎に採取した。尿は放射能測定用のサンプリングを行なった後, MEPMおよびH-4295の分析に供するまで-70 $^{\circ}\text{C}$ で保存した。

3) 組織

投与後30 minおよび24 hにペントバルビタール麻酔下, 腋下動脈から放血することにより致死させた後, 各組織を摘出した。組織は約200 mgを秤量し, 放射能測定用試料とした。

5. 放射能の測定

血漿は約0.1 mlを秤量後, NCS^B (Amersham)を1 ml加えて溶解し, トルエンシンチレーター(Packard)を加え測定した。尿および胆汁は約0.1 mlを秤量した後, Emulsifier scintillator 299^B (Packard)を加え測定した。組織は約200 mgを秤量後, サンプルオキシダイザー(Oxidizer 306, Packard)で燃焼処理し, 放射能測定用試料とした。

試料中の放射能は液体シンチレーションスペクトロメーター(TRI-CARB 4640, Packard)を用いて測定した。

試料中の放射能濃度はMEPM相当量($\mu\text{g eq/g}$ or ml)で示した。

6. MEPMおよびH-4295の定量

血漿, 尿, 胆汁中のMEPMおよび β -ラクタム環が開環した代謝物であるH-4295の定量はHPLCを用いて, 以下の条件で行なった。

ポンプ: LC-3A(島津製作所)

カラム: SUMIPAX Hypersil ODS

6 mm id $\times$ 10 cm(3 μm)

(住化分析センター)

移動相: 10 mM Phosphate buffer

(pH 7.4)/Acetonitrile (100/6, v/v)

流速: 1 ml/min

検出: UV 300 nm (MEPM) または 220 nm (H-

4295)

MEPMのHPLC保持時間(R_T)は, 合成標品(非標識MEPM)水溶液をHPLCに供し, 溶出液の300 nmにおける吸収を検出することにより確認した。また, H-4295の R_T は, 合成標品水溶液をHPLCに供し, 溶出液の220 nmにおける吸収を検出することにより確認した。

溶出液を一定時間毎にバイアルに分取し, Emulsifier scintillator 299^B (Packard)を加え, 液体シンチレーションスペクトロメータで放射能を測定した。全溶出液の放射能に対する, MEPM(合成標品の R_T 約10 min)またはH-4295(同約2 min)に相当するピークの放射能の割合に ^{14}C 濃度を乗ずることによりそれぞれの濃度を算出した。

7. 薬物速度論的解析

MEPMおよび ^{14}C の血漿中濃度推移を1-コンパートメントモデルを用いて解析し, 薬物速度論的パラメーターを求めた。

II. 結 果

1. 幼若犬

1) 血漿中濃度推移

[^{14}C]MEPM(20 mg/kg)を静脈内投与した21日齢ビーグル犬における, 血漿中 ^{14}C , MEPMおよびH-4295濃度推移をFig.1に示した。 ^{14}C 濃度は投与後15 minに28.3 $\mu\text{g eq/ml}$ を示した後, 二相性に低下し, 投与後6 hには1.1 $\mu\text{g eq/ml}$, 投与後24 hには0.1 $\mu\text{g eq/ml}$ となった。投与後6 hまでの半減期($T_{1/2}$)は72 minであった。MEPM濃度は投与後15 minに24.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した後, $T_{1/2}$ 53 minで指数関数的に低下し, 投与後6 hには0.28 $\mu\text{g/ml}$ となった。H-4295濃度は投与後15 minに2.4 $\mu\text{g eq/ml}$ を示した後上昇し, 投与後1 hに3.4 $\mu\text{g eq/ml}$ となり, 以後低下した。 ^{14}C に対するMEPMの割合は投与後15 minでは86%であったが, 時間とともに減少し, 投与後6 hには26%となった。これとは逆に, ^{14}C に対するH-4295の割合は投与後15 minでは8%であったが, 時間とともに増加し, 投与後3 hには34%となった。幼若犬におけるファーマコキネティックパラメーターを成犬における値¹⁾と比較してTable 1に示した。幼若犬におけるMEPMの $T_{1/2}$ は成犬よりやや長く, 分布容積(V_d)は成犬の2倍以上の値を示した。

2) 尿糞中排泄

[^{14}C]MEPM(20 mg/kg)を21日齢ビーグル犬に静脈内投与した時の尿糞中への累積 ^{14}C 排泄率をTable 2に示した。投与後24 hまでに投与 ^{14}C の87.2%が尿および糞中に排泄されたが, 尿中排泄(85.1%)が主要な排

排泄経路であった。尿中への¹⁴C, MEPMおよびH-4295の排泄率をFig.2に示した。投与後24 hまでに投与¹⁴Cの85.1%が尿中に排泄されたが、投与¹⁴Cの54.2%がMEPMとして、22.4%がH-4295として排泄された。

3) 体内分布

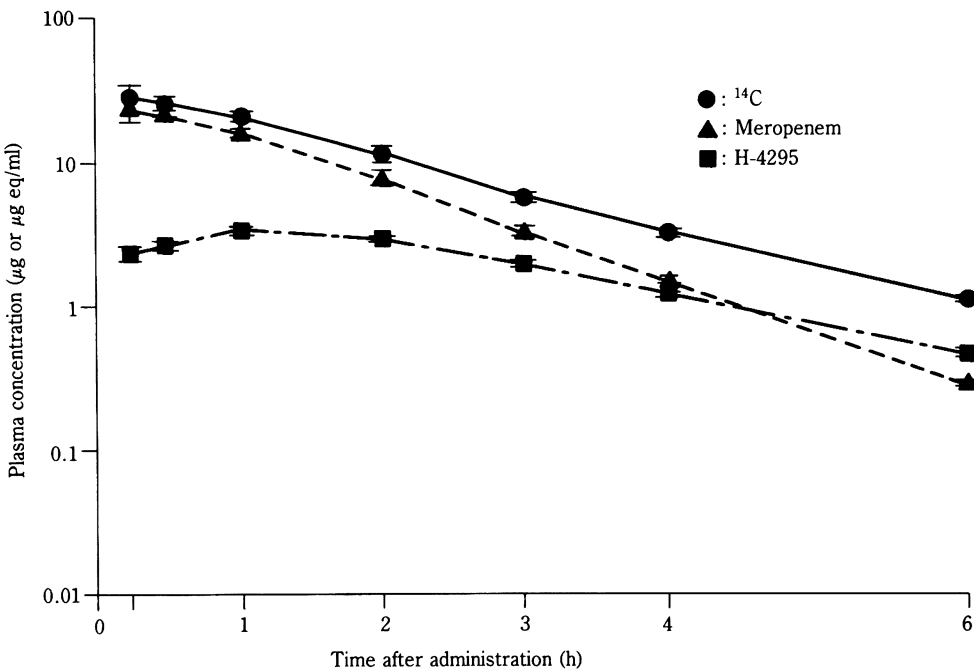
[¹⁴C]MEPM(20 mg/kg)を21日齢ビーグル犬に静脈内投与後30 minおよび24 hにおける組織中¹⁴C濃度をTable 3に示した。

投与後30 minにおいて¹⁴Cは全身に広く分布したが、脳中¹⁴C濃度は低かった。投与後30 minにおける¹⁴C濃

度は腎髄質(54.7 μg eq/g), 腎盂(51.4 μg eq/g), 腎皮質(37.6 μg eq/g)において高かったが、他の組織ではすべて血漿中濃度(28.3 μg eq/ml)に比べて低かった。腎臓に次いで膀胱および皮膚において¹⁴C濃度が高かった。

投与後24 hにおける¹⁴C濃度は、血漿(0.09 μg eq/ml)に比べて腎皮質(5.64 μg eq/g), 腎盂(0.52 μg eq/g), 腎髄質(0.39 μg eq/g), 肝臓(0.32 μg eq/g)などの組織で高い値を示した。

2. 腎障害モデル



Each point and vertical line represents the mean ± SE of 3 dogs.
Fig. 1. Plasma concentrations of ¹⁴C, meropenem and H-4295 after intravenous administration of [¹⁴C] meropenem (20 mg/kg) to 21-day-old dogs.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of meropenem after intravenous administration of [¹⁴C] meropenem (20 mg/kg) to 21-day-old and adult dogs

	C _{15min} ^{a)} (μg/ml)	T _{1/2} (min)	Vd (l/kg)
21-day-old	24.3 ± 3.7 ^{b)}	53	0.626
Adult	68.5 ± 10.7 ^{c)}	40	0.256

a) Plasma concentrations at 15 min after administration
b) Mean ± SE of 3 dogs c) Mean ± SE of 4 dogs

Table 2. Urinary and fecal excretion of ¹⁴C within 24 h after intravenous administration of [¹⁴C] meropenem (20 mg/kg) to 21-day-old dogs

	Urine	Feces	Total
Excretion (% of dose)	85.1 ± 2.8	2.1 ± 0.9	87.2 ± 3.6

Each value represents the mean ± SE of 3 dogs.

1) 血漿中濃度推移

^{14}C MEPM(20 mg/kg)を正常および腎障害モデル犬に静脈内投与した後の血漿中 ^{14}C , MEPMおよびH-4295濃度推移をFig.3に示した。クレアチニンクリアランスが低い動物ほど ^{14}C の半減期は長く、それにともない ^{14}C に対するH-4295の割合が高くなった。クレアチニンクリアランス0.5%のイヌ(無尿)においては、血漿中 ^{14}C 濃度もほとんど低下せず、代謝の進行によって投与後24 hでは血漿中 ^{14}C のほとんど(84%)がH-4295に変換されていた。

2) 尿糞中排泄

^{14}C MEPM(20 mg/kg)を正常および腎障害モデル犬に静脈内投与した後の尿中 ^{14}C , MEPM, H-4295排泄率をFig.4に示した。正常犬においては投与 ^{14}C の94.7%が投与後6 h以内に尿中へ排泄された。このとき投与量の70.0%がMEPMとして、11.6%がH-4295として排泄された。腎障害モデルではクレアチニンクリアランスが低い動物ほど、 ^{14}C の尿中排泄速度は遅くなり、投与後6 hまでの尿中 ^{14}C 排泄率も低下した。

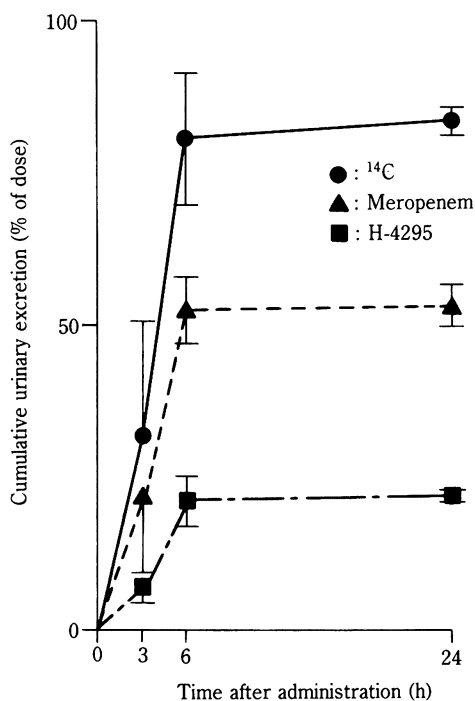
このときMEPMの尿中 ^{14}C に占める割合は減少し、逆にH-4295は増加した。

3) 胆汁中排泄

^{14}C MEPM(20 mg/kg)を正常および腎障害モデル犬に静脈内投与した後の胆汁中 ^{14}C , MEPM, H-4295排泄率をTable 4に示した。正常犬においては投与 ^{14}C の0.27%が投与後24 h以内に胆汁中へ排泄された。腎障害モデルではクレアチニンクリアランスが低い動物ほど、 ^{14}C の胆汁中排泄率が増加する傾向が認められたが、胆汁中 ^{14}C 排泄率が最大であったクレアチニンクリアランス12.6%のイヌにおいても、胆汁への排泄率は投与 ^{14}C の1.8%にすぎなかった。このことは腎機能が障害された場合においても、胆汁への排泄は尿への排泄を代償するほどには増加しないことを示している。胆汁中 ^{14}C に占めるMEPMの割合には群間に大きな差は認められなかった。

4) 組織中 ^{14}C 濃度

投与後24 hにおける ^{14}C の組織分布をTable 5に示した。いずれの組織においてもクレアチニンクリアラン



Each point and vertical line represents the mean $\pm$ SE of 3 dogs.

Fig. 2. Cumulative urinary excretion of ^{14}C , meropenem and H-4295 after intravenous administration of ^{14}C meropenem (20 mg/kg) to 21-day-old dogs.

スが低い動物ほど、組織中¹⁴C濃度は増加した。脳、脊髄液などの中枢への移行も増加する傾向が認められたが、濃度は他の組織に比べて低かった。

5) 腎障害時におけるMEPM血漿中半減期の予測

腎障害により薬物の尿中排泄が障害されたときの血漿中薬物濃度の半減期は次のモデル式から推定できることが知られている²⁾。

$$T_{1/2(r)} = \frac{T_{1/2}}{1-f \cdot \left(1 - \frac{CL_{(r)}}{CL}\right)}$$

$T_{1/2(r)}$: 腎障害時の半減期

$T_{1/2}$: 正常時の半減期

f : 尿中排泄率

$CL_{(r)}$: 腎障害時のクレアチニークリアランス

CL : 正常時のクレアチニークリアランス

今回の結果をこのモデル式にあてはめ、実測値と比較した結果をTable 6に示した。腎機能が著しく低下した場合を除いて、予測値は実測値に近い値を示した。このことは、腎障害時における本薬物の半減期がクレアチニークリアランスを用いて予測できることを示している。

Table 3. Tissue concentrations of ¹⁴C after intravenous administration of [¹⁴C] meropenem (20 mg/kg) to 21-day-old dogs

Tissue	Concentration (μg eq/g or ml) ^{a)}	
	30 min ^{b)}	24 h
Plasma	28.3 ± 3.69	0.09 ± 0.002
Blood	17.3 ± 0.98	0.08 ± 0.007
Cerebrospinal fluid	0.88 ± 0.09 ^{c)}	0.05 ± 0.01
Brain	0.25 ± 0.03	0.04 ± 0.006
Pituitary gland	7.91 ± 2.54 ^{c)}	ND ^{d)}
Spinal cord	1.46 ± 0.30	0.05 ± 0.006
Eye	2.19 ± 0.35	0.23 ± 0.05
Tongue	6.16 ± 0.79	0.06 ± 0.005
Thyroid	3.87 ± 1.42	0.09 ± 0.03
Salivary gland	4.45 ± 0.81	0.09 ± 0.009
Thymus	2.06 ± 0.26	0.08 ± 0.007
Heart	3.71 ± 0.35	0.05 ± 0.004
Lung	6.57 ± 0.97	0.12 ± 0.008
Liver	5.18 ± 0.89	0.32 ± 0.01
Spleen	2.58 ± 0.34	0.14 ± 0.01
Pancreas	3.13 ± 0.56	0.07 ± 0.005
Adrenal	4.02 ± 0.46	0.10 ± 0.02
Kidney (cortex)	37.6 ± 6.90	5.64 ± 0.77
Kidney (medulla)	54.7 ± 15.6	0.39 ± 0.11
Renal pelvis	51.4 ± 9.04	0.52 ± 0.07
Bladder	23.2 ± 6.25	0.17 ± 0.02
Testes	6.16 ± 1.86	ND
Stomach	8.74 ± 1.01	0.12 ± 0.01
Small intestine	4.40 ± 0.84	0.09 ± 0.004
Large intestine	5.31 ± 0.69	0.09 ± 0.0007
Fat	5.95 ± 2.00	0.07 ± 0.004
Muscle	5.21 ± 0.63	0.04 ± 0.005
Skin	11.2 ± 2.38	0.12 ± 0.01
Intestinal contents	9.22 ± 2.17	0.09 ± 0.02
Urine in bladder	3670 ± 1326	2.89 ± 0.47 ^{c)}
Bile	7.82 ± 1.40	0.24 ± 0.13

a) Mean ± SE of 3 dogs

b) Time after administration

c) Mean ± SE of 2 dogs

d) Not detectable (<0.3 μg eq/g)

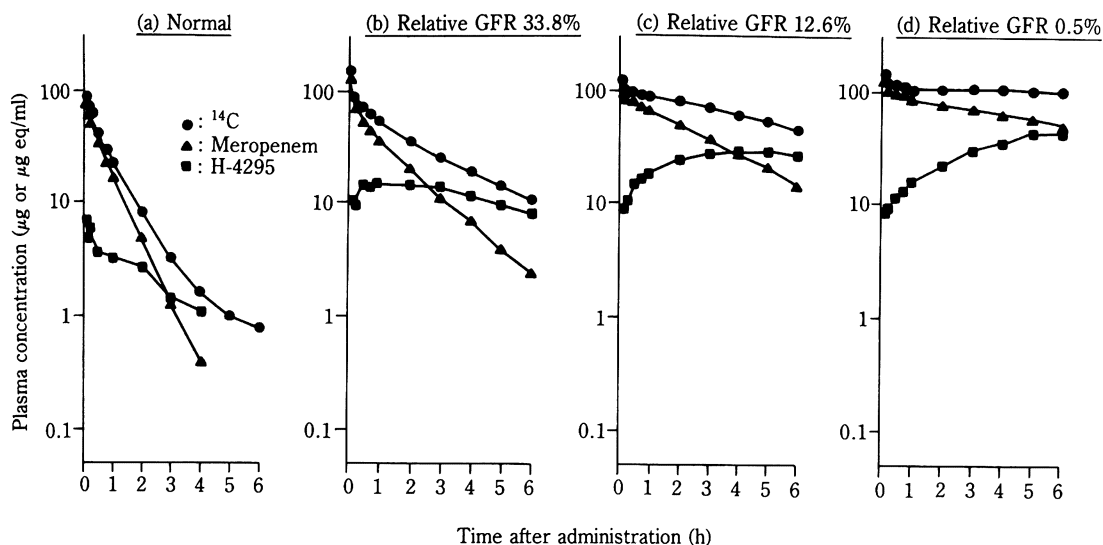


Fig. 3. Plasma concentrations of ^{14}C , meropenem and H-4295 after intravenous administration of $[^{14}\text{C}]$ meropenem (20 mg/kg) to dogs with renal failure.

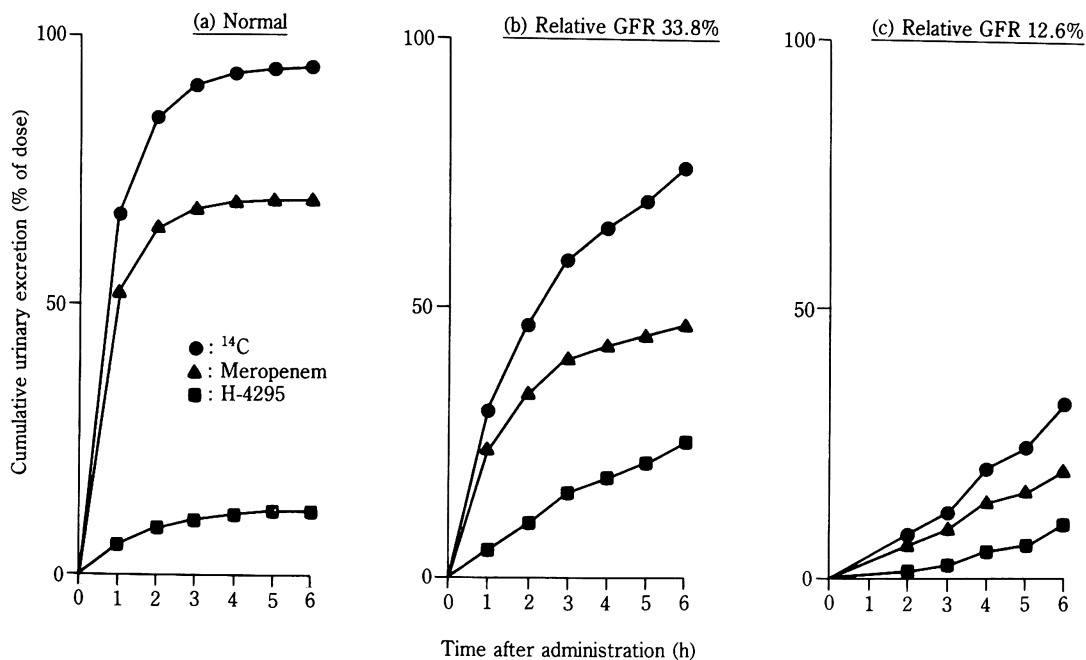


Fig. 4. Cumulative urinary excretion of ^{14}C , meropenem and H-4295 after intravenous administration of $[^{14}\text{C}]$ meropenem (20 mg/kg) to dogs with renal failure.

Table 4. Biliary excretion of ^{14}C , meropenem and H-4295 after intravenous administration of [^{14}C] meropenem (20 mg/kg) to dogs with renal failure(1) ^{14}C

Dog	Relative GFR (%)	(% of dose)		
		0~3	0~6	0~24 ^{a)}
Normal	100	0.22	0.26	0.27
Renal failure	33.8	0.47	0.62	0.64
	12.6	0.70	1.6	1.8
	0.5	0.44	0.87	1.4

(2) Meropenem

Dog	Relative GFR (%)	(% of dose)		
		0~3	0~6	0~24 ^{a)}
Normal	100	0.07	0.07	0.07
Renal failure	33.8	0.12	0.17	0.17
	12.6	0.20	0.36	0.36
	0.5	0.14	0.27	0.34

(3) H-4295

Dog	Relative GFR (%)	(% of dose)		
		0~3	0~6	0~24 ^{a)}
Normal	100	0.09	0.11	0.11
Renal failure	33.8	0.15	0.35	0.37
	12.6	0.27	0.89	1.01
	0.5	0.11	0.34	0.75

a) Time after administration (h)

Table 5. Tissue concentrations of ^{14}C after intravenous administration of [^{14}C] meropenem (20 mg/kg) to dogs with renal failure

Tissue	Concentration ($\mu\text{g eq/g}$ or ml) ^{a)}			
	Normal	Renal failure		
		33.8% ^{b)}	12.6%	0.5%
Kidney (cortex)	6.8	48.5	38.1	63.5
Kidney (medulla)	0.56	17.6	27.9	58.9
Kidney (renal pelvis)	0.31	7.4	6.0	25.1
Liver	0.82	3.2	14.0	35.0
Duodenum	0.14	0.61	3.3	24.0
Small intestine	0.16	0.51	4.1	25.9
Cerebrospinal fluid	ND ^{c)}	0.13	0.74	2.8
Brain	0.01	0.09	0.26	1.5
Plasma	0.71	1.2	12.8	99.8

a) 24 h after administration

b) Relative GFR (%)

c) Not detectable ($<0.2 \mu\text{g eq/g}$)

Table 6. Prediction of plasma half-life of meropenem in dogs with renal failure

Dog	Relative GFR (%)	Plasma half-life (min)	
		Observed	Predicted
Normal	100	40	—
Renal failure	33.8	70	75
	12.6	150	105
	0.5	260	130

Ⅲ. 考 察

21日齢ビーグル犬に[¹⁴C]MEPMを20 mg/kg静脈内投与し、体内動態を検討した。21日齢犬における投与後15 minのMEPMの血漿中濃度は成犬より低く、体重当りのMEPMの分布容積は成犬の2倍以上であった。一般に幼若動物は細胞外液容積の割合が成熟動物より大きいために体重当りの分布容積が大きくなることが、多くの水溶性化合物について知られている³⁾。MEPMは水に対する溶解度が比較的高く、有機溶媒にはほとんど溶解しないことからわかるように親水性の高い薬物であり、この物理化学的性質のために21日齢犬において大きな分布容積を示したものと推定される。同様の傾向は本剤と同じカルバペネム系抗生物質であるimipenemや⁴⁾、種々のβ-ラクタム抗生物質について知られている。

近位尿細管障害による急性腎不全を起こすことが知られているゲンタマイシンを連続投与することによって腎障害モデル動物を作製し、MEPMの体内動態に及ぼす腎機能低下の影響を検討した。この腎障害モデルにおいてはコントロールと比べて、血漿中¹⁴C濃度の上昇および排泄の遅延が認められた。この変化は、MEPMの主要排泄経路である腎臓からの排泄が障害さ

れ、しかも胆汁中排泄がほとんど増加しなかったために生じたと考えられる。

腎障害モデルではコントロールと比較して、血漿中および尿中の¹⁴Cに対するMEPMの比率の低下および代謝物H-4295の比率の上昇が認められた。これは、腎機能低下による排泄の遅延のために、MEPMの体内滞留時間が延長し、その間にβ-ラクタム環の開環にともなう代謝が進んだためと考えられる。

以上、幼若および腎障害モデル動物における体内動態には、正常成熟動物と異なった点が認められた。本剤の小児および腎障害患者に対する投与計画は、これらの点を考慮に入れて設定する必要があると考えられる。

謝 辞

本研究に際し、助言およびご協力いただきました中塚巖博士、中野実、松村喜子各氏に深謝致します。

文 献

- 1) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemの各種実験動物における体内動態。Chemotherapy40(S-1): 123~131, 1992
- 2) 高田寛治: 薬物動態学。p237~248, 薬業時報社, 東京, 1987
- 3) Tsuji A, Terasaki T, Imaeda N, Nishide K and Tamai I: Age-Related Change in Tissue-to-Plasma Partition Coefficient of Cefazolin for Noneliminating Organs in the rat. J Pharm Sci 78: 535~540, 1989
- 4) 濱島健二, 小林速雄, 亀井啓介, 柴田雅彦, 堀越純子, 早瀬清: イヌおよびウサギにおける Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0791)の血漿中濃度および尿中排泄。Chemotherapy 33: 315~322, 1985

PHARMACOKINETICS OF [^{14}C]MEROPENEM IN JUVENILE DOGS AND DOGS WITH RENAL FAILURE

Kazuhiko Iba, Kyoko Saito, Masaki Ito and Akira Yoshitake
Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co. Ltd.
1-98 Kasugade-naka, 3-chome, Osaka 554, Japan

The metabolism and disposition of meropenem (MEPM) were studied in juvenile dogs and a canine model of renal failure.

Juvenile beagle dogs (21-day-old) were dosed intravenously with [^{14}C]MEPM at 20 mg/kg. The plasma concentrations of total radioactivity and MEPM declined with an initial half-life of 72 min and 53 min, respectively. The major route of elimination of radioactivity was via urine. Fifty four point two percent of the dose was excreted unchanged, and 22.4% as the metabolite H-4295 in urine within 24 h after administration. Total radioactivity was extensively distributed in tissues other than the brain, and the highest level was observed in the kidney.

The metabolism and disposition of MEPM in juvenile dogs were similar to those in adult dogs, except that distribution volume of MEPM was larger in juvenile dogs (0.626 l/kg) than in adult dogs (0.256 l/kg), presumably reflecting the difference in the extracellular fluid volume in the body.

Dogs with gentamicin-induced renal failure and cannulated bile ducts received a single intravenous dose of [^{14}C]MEPM at 20 mg/kg. In dogs with renal failure, prolonged plasma half-lives of ^{14}C and MEPM were observed. The plasma half-life of MEPM in dogs with renal failure can be estimated from the model equation using creatinine clearance values. Urinary excretion of ^{14}C was slower and the ratios of H-4295 to ^{14}C in both plasma and urine were higher than those in normal dogs. The increase in the biliary excretion of ^{14}C was slight, not compensating for reduced urinary excretion.