

FK037 の体内動態に及ぼす probenecid の影響

柴 孝 也・酒 井 紀

東京慈恵会医科大学 第二内科*

小原 正雄・坂本 博・寺川 雅人

藤沢薬品工業株式会社

新規セフェム系抗生物質 FK037 の腎排泄機序を検討するため健常成人男子志願者 6 名に、FK037 1 g(力価)を静脈内に 1 時間 infusion 投与した時と probenecid を併用投与した時の薬物体内動態を 2-way crossover 法により比較した。

FK037 単独投与時の未変化体の血漿中濃度は、infusion 終了後 2 相性で消失し、消失半減期(±SD)は 2.10 ± 0.21 h であった。また、腎クリアランスは 91.9 ± 22.1 ml/min で、尿中には投与量の $91.0 \pm 5.4\%$ が未変化体として排泄された。Probenecid を併用投与しても FK037 の体内動態に変化はみられず、消失半減期は 2.13 ± 0.30 h、腎クリアランスは 89.0 ± 19.2 ml/min、尿中排泄率は $92.5 \pm 3.0\%$ であった。

以上の結果から、FK037 の腎排泄は主に糸球体濾過によるものと考えられた。

Key words : FK037, probenecid, 腎排泄機序, 薬物体内動態

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で創製された注射用セファロsporin 剤で、その化学構造式および化学名は Fig. 1 に示す通りである。

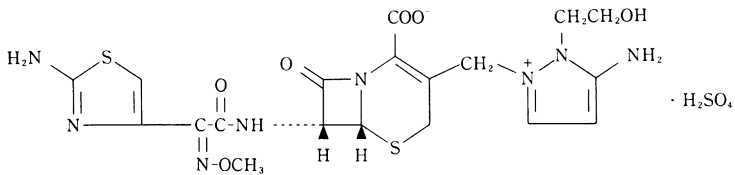
本剤は好気性および嫌気性のグラム陽性菌、陰性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し、ブドウ球菌および緑膿菌にも良好な活性を有している¹⁻³⁾。特にメチシリン高度耐性ブドウ球菌に対しては既存のセフェム剤より強い抗菌力を示し⁴⁾、さらに ceftazidime 耐性の弱毒グラム陰性桿菌に対しても活性を有する¹⁻³⁾。

本剤の第 I 相試験では 125, 250, 500, 1,000, 2,000 mg の単回投与および 2,000 mg を 1 日 2 回 5 日間(合計

9 回投与)の連続投与が行われた。本剤の体内動態は線形であり、単回投与試験の消失半減期は 2.30 h、未変化体の尿中排泄率は約 95% であることが認められている⁵⁾。

今回、我々は健常成人男子志願者 6 名を対象に 2-way crossover 法で本剤を静脈内に infusion 投与し、FK037 単独投与時と probenecid 併用投与時の薬物体内動態を比較することにより腎排泄機序について検討を行ったので、その成績を報告する。

なお、本試験の治験実施計画書は関野病院倫理委員会において審議され、承認された後、1993 年 3 月に関野病院内科で実施した。



(-) -5-amino-2-[[(6R, 7R) -7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazolium hydroxide inner salt monosulfate

Fig. 1. Chemical structure of FK037

I 試験方法

1 治験薬

FK037 は 1 g(力価) 含有バイアル(Lot No.73242 YK)を使用した。また, probenecid はプロベネミド®錠 250 mg (日本メルク萬有) を使用した。なお, 以下 FK037 の含量表示は全て力価で示した。

2. 被験者

1) 被験者の選定

健康な成人男子志願者の中から, 事前の健康診断, 臨床検査において臨床的に問題のなかった 6 名を被験者として採用した。さらに投与前日に被験者全員の皮内反応が陰性であることを確認した。被験者の年齢, 身長および体重はそれぞれ平均 23.3 歳 (20~27 歳), 169.9 cm (159.5~177.0 cm) および 59.0 kg (50.0~70.0 kg) であった (Table 1)。

2) 同意

被験者は, 本剤の非臨床試験成績, 臨床試験成績, 本治験の目的, 方法および安全性について十分な説明を受け, 文書による同意の後, 治験に参加した。なお, 治験の参加および途中脱退は被験者の自由意志とした。

3. 投与量および投与方法

被験者 6 名を体重層別化後, 無作為に 3 名ずつの 2 群に分け, Table 1 の 2-way crossover 法に従い, 1 週間の間隔で第 I 期, 第 II 期に FK037 を単独または probenecid と併用して投与した。FK037 は, 注射用生理食塩液で用時溶解した投与液 100 ml (FK037 1 g 含有) を定速注入ポンプを用い, 午前 9 時から 1 時間かけて静脈内に infusion 投与した。また, probenecid は FK037 の投与開始 2 時間前に 1 g および投与終了直後に 0.5 g 服用させた。

なお, 投与の前夜 22 時から FK037 投与開始後 (以下, 投与後と略す) 4 時間の各種検査終了時までには絶食とした。また, 投与前日の夕食, 投与日の朝食および夕食の内容は第 I, II 期ともに同一とし, 朝食は投与後 4 時間, 夕食は投与後 10 時間にとらせた。

4 検査項目

Fig. 2 に示した試験スケジュールに従って, 以下の検査項目を検討した。

1) 自覚症状

投与前から投与後 24 時間までに何らかの症状がみられた場合, 被験者各自に症状の内容, 程度, 出現日時および消失日時を自覚症状記録表に記録させた。

2) 問診および聴打診

投与前, 投与後 1, 4, 24 時間に実施した。

3) 臨床検査

投与前, 投与後 24 時間の空腹時に Table 2 に示した項目について臨床検査を実施し, 検査値に異常が認められた場合は正常に戻るまで追跡検査を行った。さらに Ccr は投与後 0~24 時間の尿中クレアチニン量を投与後 0, 24 時間の血清クレアチニン濃度の平均値で除して算出した。

4) 理学的検査

血圧, 脈拍数を投与前, 投与後 1.5, 4, 24 時間に, 体温を投与前, 投与後 24 時間に測定した。また, 標準 12 誘導心電図を投与前, 投与後 24 時間に記録した。

5) 血漿中 FK037 濃度

血漿中 FK037 濃度測定のため, 投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1 (投与終了直前), 1.08 (1 時間 5 分), 1.25, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間に採血を行った。血液はヘパリン添加の真空採血管を用いて肘静脈より 7 ml 採取し, 速やかに冷却遠心によって血漿 2.5 ml

Table 1. Background characteristics and allocation of 6 healthy male subjects

Group	Subject no.	Age (yr)	Body height (cm)	Body weight (kg)	Treatment	
					Period I	Period II
1	1	23	175.0	63.0	FK037 with probenecid	FK037 alone
	2	24	159.5	50.0		
	3	22	165.5	53.5		
	Mean ±SD	23.0 1.0	166.7 7.8	55.5 6.7		
2	4	27	177.0	70.0	FK037 alone	FK037 with probenecid
	5	24	174.5	57.5		
	6	20	168.0	60.0		
	Mean ±SD	23.7 3.5	173.2 4.6	62.5 6.6		
Mean (n=6) ±SD		23.3 2.3	169.9 6.8	59.0 7.1		

	Day 1													Day 2	
	Time after dosing (h)														
	-2	0	0.25	0.5	1	1.08	1.25	1.5	2	4	6	8	10	12	24
FK037 administration	-----														
Probenecid administration	○				○										
Meal										○			○	○	
Body height and body weight	○														
Subjective symptoms	-----														
Interview, auscultation and percussion	○				○					○				○	
Clinical laboratory test	○													○	
Blood pressure and pulse rate	○							○		○				○	
ECG	○													○	
Body temperature	○													○	
Plasma FK037 concentration		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Plasma probenecid concentration	○	○			○			○	○	○	○	○	○	○	
Urinary FK037 concentration		-----													

Fig 2. Study schedule

Table 2. Parameters of clinical laboratory tests

Hematology	RBC, Hb, Ht, WBC, WBC differential, Platelets
Blood chemistry	GOT, GPT, ALP, LDH, γ -GTP, LAP, T. bilirubin, Triglyceride, T. cholesterol, T. protein, Albumin, A/G ratio, Creatinine, BUN, Glucose
Urinalysis	Protein, Glucose, Urobilinogen

以上を分取し、測定時まで凍結保存した。また、各血漿検体について蛋白結合率も併せて測定した。

6) 血漿中 probenecid 濃度

血漿中 probenecid 濃度測定のため、FK037 投与前 2 時間 (probenecid 投与直前)、投与後 0, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間に採血を行った。血液はヘパリン添加の真空採血管を用いて肘静脈より 3 ml 採取し、速やかに冷却遠心によって血漿 1 ml 以上を分取し、測定時まで凍結保存した。

7) 尿中 FK037 排泄

尿中 FK037 濃度測定のため、投与後 0 ~ 1, 1

~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6, 6 ~ 8, 8 ~ 12, 12 ~ 24 時間に蓄尿を行った。なお、蓄尿中の尿は冷蔵保存し、尿量を測定後、約 10 ml を尿中濃度測定時まで凍結保存した。

5. 血漿蛋白結合率の測定法

血漿蛋白結合率の測定は遠心限外濾過法により行った。すなわち、血漿 0.4 ml をウルトラフリー C3LGC (ミリポア社) に入れ、遠心により約 0.1 ml の限外濾液を得た。血漿蛋白結合率は限外濾液中の非結合型 FK037 濃度 (Cf) と血漿中 FK037 濃度 (Ct) とから、血漿蛋白結合率 (%) = $(1 - Cf/Ct) \times 100$ の式で算出

した。

6. 薬物濃度の測定法

血漿中、尿中および限外濾液中の FK037 濃度は濾紙ディスク (8 mm 直径, アドバンテック, トーヨー社) を用いる寒天平板拡散法 (ペーパー・ディスク法) により bioassay 法で測定した。検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633, 培地はクエン酸ナトリウム培地 (クエン酸ナトリウム 1.0%, ポリペプトン 0.5%, 肉エキス 0.3%, 寒天末 1.0%) を用いた。この時の測定限界は $0.25 \mu\text{g/ml}$ であった。血漿, 限外濾液および尿検体は原液または 0.067 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で適宜希釈したものを試料とした。標準液は血漿中濃度の測定では新鮮ヒト血漿および 0.067 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で希釈したヒト血漿で調製し, 尿および限外濾液中濃度の測定では 0.067 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で調製した。また, 血漿中 probenecid 濃度は Van Gulpen らの方法⁶⁾ に準じて HPLC 法で測定し, その測定限界は $3 \mu\text{g/ml}$ であった。なお, 血漿および尿中 FK037 濃度の測定は藤沢薬品工業株式会社研究所で, また血漿中 probenecid 濃度の測定は株式会社三菱油化ビーシーエルで実施した。

7. 薬物体内動態の解析

血漿中 FK037 濃度の測定値のうち最高濃度を C_{max} とした。 $T_{1/2}$ は投与後 4 時間以降の血漿中濃度を対数変換し, 線形最小二乗法により得られた勾配 (β) を用いて $\ln 2/\beta$ で算出した。AUC については, 投与後 24 時間までの AUC ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) を台形公式で算出し, 投与後無限大時間までの AUC ($\text{AUC}_{0-\infty}$) は常法により台形公式と β を用いた外挿法で算出した。全身クリアランス (CL_T) は投与量を $\text{AUC}_{0-\infty}$ で除して算出し, 腎クリアランス (CL_R) は投与後 24 時間までの尿中排泄量を $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ で除して算出した。また, 定常状態の分布容量 (V_{ss}) については平均滞留時間と CL_T の積として求めた⁷⁾。

8. 統計処理

FK037 の薬物速度論的パラメータの有意差検定は分散分析で行い, 有意水準は 5% とした。また, 本文中の値は平均値 \pm SD で示した。

II. 結 果

1. 安全性

FK037 単独投与時および probenecid 併用投与時ともいずれの被験者にも自覚症状の訴えはなく, 問診, 聴打診においても異常所見は認められなかった。また, 臨床検査結果 (Table 3) および血圧, 脈拍数, 体温, 心電図等の理学的所見においても異常変動は認められなかった。

2. 薬物体内動態

FK037 単独投与時および probenecid 併用投与時の各被験者での血漿中 FK037 濃度の測定値を Table 4 に, probenecid 併用投与時の血漿中 probenecid 濃度の測定値を Table 5 に示した。また, FK037 および probenecid の平均血漿中濃度推移を Fig. 3 に示した。FK037 単独投与時および probenecid 併用投与時とも, infusion 終了後に血漿中 FK037 濃度は最高濃度に達した後, 見かけ上 2 相性で消失した。FK037 の薬物速度論的パラメータを Table 6 に示したが, FK037 単独投与時の $T_{1/2}$ は $2.10 \pm 0.21 \text{ h}$ であり, probenecid 併用投与時の $2.13 \pm 0.30 \text{ h}$ と有意な差はみられなかった。FK037 単独投与時における C_{max} は $67.5 \pm 11.5 \mu\text{g/ml}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $170 \pm 42 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, CL_T は $103 \pm 23 \text{ ml/min}$, V_{ss} は $16.9 \pm 2.7 \text{ l}$, また probenecid 併用投与時では C_{max} は $66.9 \pm 8.5 \mu\text{g/ml}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $176 \pm 33 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, CL_T は $97.5 \pm 18.9 \text{ ml/min}$, V_{ss} は $16.9 \pm 2.3 \text{ l}$ であり, いずれも有意な差はみられなかった。血漿蛋白結合率は FK037 の濃度に依存せず, 血漿中濃度 $0.49 \sim 84.75 \mu\text{g/ml}$ の範囲にわたってほぼ一定であり, その平均値は FK037 単独投与時で $14.0 \pm 3.0\%$, また probenecid 併用投与時では $15.6 \pm 1.9\%$ であり (Table 6), 有意な差はみられなかった。

FK037 単独投与時および probenecid 併用投与時の尿中 FK037 濃度, 投与後 24 時間までの尿中排泄率 ($X_{u-24\text{h}}$) を Table 6, 7, 8 および Fig. 4 に示した。FK037 単独投与時において, 投与量の $91.0 \pm 5.4\%$, probenecid 併用投与時では $92.5 \pm 3.0\%$ が 24 時間までの尿中に排泄され, 両投与間に有意な差はみられなかった。また, FK037 単独投与時での CL_R は $91.9 \pm 22.1 \text{ ml/min}$, Ccr は $118 \pm 24 \text{ ml/min}$ であり, probenecid 併用投与時では CL_R $89.0 \pm 19.2 \text{ ml/min}$, Ccr は $109 \pm 20 \text{ ml/min}$ となり (Table 6), 両投与間に有意な差はみられなかった。

III. 考 察

FK037 の第 I 相試験において今回と同用量の 1 g を 1 時間 infusion 投与されており, その時の C_{max} は $60.0 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $163 \pm 24 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $T_{1/2}$ は $2.27 \pm 0.20 \text{ h}$ であった⁵⁾。今回得られたパラメータ値もほぼ同程度の値であり (Table 6), 再現性のある結果が得られた。

今回, 我々は FK037 の腎排泄機序を精度よく比較検討するため, 2-way crossover 法で FK037 を単独あるいは probenecid と併用投与した。その結果, 血漿中 FK037 濃度は FK037 単独投与時および probenecid

Table 3-1. Clinical laboratory findings

Parameter	Subject no.	1						2						3					
		Period I		Period II		Period I		Period II		Period I		Period II		Period I		Period II			
		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)			
Hematology	Normal range	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24		
		RBC	507	511	494	490	513	485	505	502	522	555	↑	536	523				
		Hb	15.9	15.8	15.3	15.2	15.6	14.6	15.4	15.2	15.2	16.3	↑	15.3	15.0				
		Ht	46.5	46.7	45.2	44.7	44.7	42.1	43.6	43.2	44.7	47.3	↑	45.3	44.5				
		WBC	6900	5300	6600	5000	5600	4700	5700	4100	2900	↓	3500	↓	3000	↓			
		Neutrophils(Stab)	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0			
		Neutrophils(Seg)	43	50	34	42	32	35	28	38	37	68	24	↓	47				
		Lymphocytes	46	40	52	46	57	55	52	53	53	25	68	↑	43				
		Monocytes	1	1	2	4	4	3	4	1	4	4	3	5					
		Eosinophils	9	8	9	7	7	4	14	↑	7	6	1	5	4				
		Basophils	1	1	1	0	0	2	2	1	0	1	0	1	1				
		Platelets	31.0	32.6	32.1	31.5	38.1	↑	33.5	35.3	↑	33.1	25.1	23.7	26.4	27.8			
		GOT	15	13	12	13	18	15	16	14	19	17	18	18					
		GPT	21	19	14	13	12	11	13	11	10	10	12	10					
		ALP	77	76	75	73	102	93	96	95	80	90	83	82					
LDH	204	204	207	203	240	227	226	224	265	272	254	241							
γ-GTP	16	16	15	14	14	13	15	15	16	15	14	13							
LAP	55	56	53	53	60	58	59	60	63	66	54	55							
T. bilirubin	1.0	1.1	0.9	1.2	0.7	0.8	0.7	0.8	0.5	0.7	0.3	0.5							
Triglyceride	100	72	99	106	149	↑	140	157	↑	158	↑	51	53	54					
T. cholesterol	193	189	171	182	233	221	237	↑	236	↑	283	↑	202	212					
T. protein	6.7	7.0	6.5	6.9	6.8	6.5	6.8	7.0	7.2	7.6	6.9	7.0							
Albumin	4.5	4.5	4.4	4.6	4.3	4.2	↓	4.3	4.5	4.4	4.5	4.3	4.3						
A/G ratio	2.05	1.80	2.10	2.00	1.72	1.83	1.72	1.80	1.57	1.45	1.65	1.59							
Creatinine	0.92	0.86	0.84	0.76	0.92	0.86	0.80	0.76	1.06	1.09	1.00	0.97							
BUN	18.8	15.3	15.0	14.7	16.8	15.3	17.7	14.4	19.9	19.3	20.2	20.4							
Glucose	80	88	81	86	92	96	89	94	85	88	83	88							
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(+)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)						

↑ / ↓ : above/below normal range

Table 3-2. Clinical laboratory findings

Parameter	Subject no.	4			5			6							
		Period I			Period II			Period I			Period II				
		Time after dosing (h)			Time after dosing (h)			Time after dosing (h)			Time after dosing (h)				
Hematology	RBC	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24
	Hb	509	533	516	498	470	486	479	464	465	491	447	442	442	442
	Ht	15.3	15.7	15.4	14.8	14.1	14.3	14.0	13.8	14.9	15.3	14.2	13.9	13.9	13.9
	WBC	43.6	45.4	43.7	41.8	41.6	43.1	42.0	41.1	43.2	45.5	41.4	40.7	40.7	40.7
	Neutrophils(Stab)	5200	5500	5300	5000	6100	5700	6500	5800	7300	7200	8200	6900	6900	6900
	Neutrophils(Seg)	0	2	1	1	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0
	Lymphocytes	32	43	33	49	33	31	33	55	53	66	56	66	66	66
	Monocytes	55	45	42	36	58	56	56	37	40	29	41	31	31	31
	Eosinophils	3	1	4	3	2	4	2	2	2	4	1	3	3	3
	Basophils	9	8	18	9	6	7	9	5	2	0	0	0	0	0
Blood chemistry	Platelets	1	1	2	2	1	1	0	1	2	1	0	0	0	0
	GOT	21.7	23.4	25.1	23.5	25.7	25.2	28.6	25.5	30.4	31.5	29.6	31.5	31.5	31.5
	GPT	15	13	16	17	12	13	13	12	15	15	14	13	13	13
	ALP	13	14	18	18	17	17	16	14	12	13	13	12	12	12
	LDH	50	57	55	52	74	75	73	72	90	94	95	100	100	100
	γ -GTP	231	251	258	241	176	185	173	176	181	187	180	184	184	184
	LAP	21	23	23	22	14	13	14	13	18	17	16	15	15	15
	T. bilirubin	47	54	50	49	51	54	50	50	60	64	56	60	60	60
	Triglyceride	0.4	0.9	0.4	0.8	0.7	0.8	0.5	0.8	0.5	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6
	T. cholesterol	65	83	83	70	43	43	39	52	68	86	45	53	53	53
Urinanalysis	T. protein	152	181	156	156	109	109	107	102	177	188	149	151	151	151
	Albumin	6.4	7.5	6.7	6.6	6.6	7.0	6.5	6.7	7.1	7.8	6.9	7.5	7.5	7.5
	A/G ratio	4.2	4.7	4.3	4.3	4.2	4.4	4.2	4.3	4.3	4.6	4.3	4.5	4.5	4.5
	Creatinine	1.91	1.68	1.79	1.87	1.75	1.69	1.83	1.79	1.54	1.44	1.65	1.50	1.50	1.50
	BUN	0.94	0.77	0.90	0.72	0.88	0.79	0.82	0.84	0.82	0.77	0.73	0.80	0.80	0.80
	Glucose	10.7	9.7	9.1	9.6	9.8	8.4	9.8	10.8	10.9	11.4	11.2	11.6	11.6	11.6
	Protein	91	101	94	93	87	91	85	87	79	90	82	86	86	86
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Urobilinogen	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)

↑ / ↓ : above/below normal range

Table 4. Plasma concentrations of FK037 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 1g with and without probenecid

	Subject no.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)												
		Time after dosing (h)												
		0	0.25	0.5	1	1.08	1.25	1.5	2	4	6	8	12	24
FK037 alone	1	—	29.31	43.91	60.37	55.78	50.16	41.62	28.03	10.97	5.89	2.79	0.84	—
	2	—	39.04	53.40	78.64	68.05	63.13	46.76	39.37	17.91	8.14	3.68	1.12	—
	3	—	33.41	54.95	84.75	74.22	65.32	53.45	43.47	17.78	9.38	5.43	1.91	—
	4	—	27.02	32.67	55.59	48.85	44.15	34.79	24.74	8.81	4.42	1.89	0.52	—
	5	—	23.58	36.14	63.02	57.99	48.46	38.26	28.67	13.74	6.80	3.30	0.91	—
	6	—	25.69	41.62	62.40	50.16	47.57	31.79	23.58	9.06	4.21	2.00	0.54	—
	Mean \pm SD	—	29.68 5.69	43.78 8.99	67.46 11.49	59.18 10.06	53.13 8.84	41.11 7.99	31.31 8.17	13.05 4.12	6.47 2.05	3.18 1.31	0.97 0.51	—
FK037 with probenecid	1	—	29.31	38.40	65.32	55.77	50.98	42.75	34.48	13.99	5.32	3.33	1.20	—
	2	—	32.02	47.15	80.60	71.39	59.65	54.89	38.23	18.43	8.28	4.46	0.88	—
	3	—	27.76	49.42	68.45	65.32	60.37	50.16	39.45	17.44	9.47	5.45	1.87	—
	4	—	18.06	33.38	56.28	50.98	41.06	32.67	27.02	9.74	4.65	2.37	0.57	—
	5	—	17.70	40.52	70.36	58.01	50.16	42.75	31.16	14.38	8.89	4.58	1.35	—
	6	—	24.23	34.48	60.37	57.27	47.57	37.29	30.50	10.32	5.52	2.40	0.49	—
	Mean \pm SD	—	24.85 5.96	40.56 6.56	66.90 8.49	59.79 7.33	51.63 7.37	43.42 8.14	33.47 4.80	14.05 3.56	7.02 2.09	3.77 1.26	1.06 0.52	—

— : below assay limit of $0.25\mu\text{g/ml}$

Table 5. Plasma concentrations of probenecid in 6 subjects after oral administration of probenecid 1g, 2 hours before and 0.5g, just after the end of FK037 infusion

Subject no.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	Time after dosing of FK037 (h)									
	-2	0	1	1.5	2	4	6	8	12	24
1	—	87.2	81.0	103.3	136.6	129.1	107.4	84.7	51.8	13.5
2	—	62.2	65.6	82.8	148.3	143.0	119.7	100.2	69.8	30.4
3	—	117.7	94.1	126.1	116.2	140.1	123.2	115.1	72.5	30.8
4	—	83.2	68.6	74.4	83.7	85.5	84.1	72.5	48.9	17.2
5	—	100.3	80.4	131.5	152.8	129.1	109.3	80.9	58.6	22.6
6	—	88.3	89.2	100.8	134.3	126.0	106.9	87.1	57.1	14.9
Mean \pm SD	—	89.8 18.5	79.8 11.2	103.2 22.7	128.7 25.5	125.5 20.7	108.4 13.7	90.1 15.2	59.8 9.5	21.6 7.7

— : below assay limit of $3.0\mu\text{g/ml}$

併用投与時とも類似した推移を示し、 C_{max} 、AUC、 $T_{1/2}$ 、 CL_T 、 V_{SS} および血漿蛋白結合率において有意差は認められなかった。また、尿中排泄においても両投与間で $X_{\text{U}0-24\text{h}}$ 、 CL_R および C_{Cr} に有意差は認められなかった。我々は probenecid の投与方法として FK037 投与 2 時間前に probenecid 1g を投与し、さらに FK037 投与終了直後に 0.5g を追加投与する方法⁹⁾を用いた。Howard らは cefmetazole (CMZ) の血漿中濃度に及ぼす probenecid の影響を検討し、CMZ 投与 1 時間前に probenecid 1g を投与し、その後の

probenecid の追加投与なしで血漿 CMZ 濃度は probenecid により明らかに差がみられることを報告している⁹⁾。従って、今回用いた probenecid の投与量は FK037 の腎排泄機序を検討する上で十分な量であったと考えられるが、結果として FK037 の体内動態は probenecid 併用投与による影響が認められなかった。

FK037 の体内動態に及ぼす probenecid の影響についてウサギを用いて検討された結果では、FK037 の血漿中濃度は probenecid 併用による差がみられず、腎

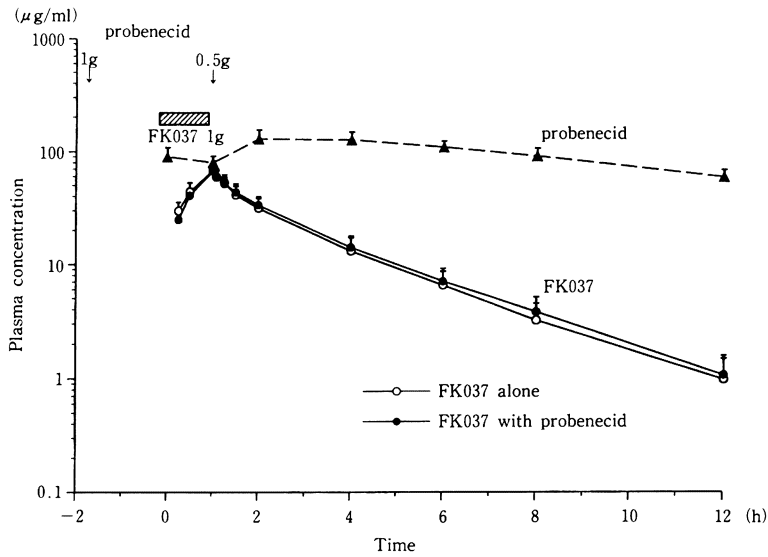


Fig. 3. Mean (\pm SD) plasma concentrations of FK037 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 1g with and without probenecid, along with plasma concentrations of probenecid after oral administration of probenecid 1g, 2 hours before and 0.5g, just after the end of FK037 infusion

Table 6. Pharmacokinetic parameters and creatinine clearance of FK037 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 1g with and without probenecid

	Subject no.	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	CL_T (ml/min)	V_{ss} (l)	Protein binding (%)	Xu_{0-24h} (%)	CL_R (ml/min)	Ccr (ml/min)
FK037 alone	1	60.4	156	2.14	107	17.5	9.79	90.0	94.8	140
	2	78.6	210	2.01	79.6	13.4	15.5	92.3	72.2	99.8
	3	84.8	232	2.51	71.8	13.7	11.5	95.5	67.2	86.6
	4	55.6	129	1.95	129	19.6	13.4	93.0	119	145
	5	63.0	161	2.04	104	18.3	18.1	80.6	82.1	105
	6	62.4	133	1.97	125	18.7	15.8	94.4	117	133
	Mean \pm SD		67.5 11.5	170 42	2.10 0.21	103 23	16.9 2.7	14.0 3.0	91.0 5.4	91.9 22.1
FK037 with probenecid	1	65.3	172	2.35	96.8	16.9	16.9	88.8	84.2	122
	2	80.6	210	1.84	79.4	13.5	17.4	92.0	72.1	86.5
	3	68.5	215	2.50	77.6	15.5	12.4	89.4	67.9	83.7
	4	56.3	133	1.96	125	20.1	14.3	95.4	118	115
	5	70.4	180	2.31	92.4	18.0	16.5	95.9	86.9	111
	6	60.4	147	1.80	113	17.6	16.0	93.6	105	135
	Mean \pm SD		66.9 8.5	176 33	2.13 0.30	97.5 18.9	16.9 2.3	15.6 1.9	92.5 3.0	89.0 19.2

Above pharmacokinetic parameters and creatinine clearance were not statistically significant.

クリアランスは糸球体濾過速度にほぼ等しかったことから、FK037は主として糸球体濾過により排泄されることが報告されている¹⁰⁾。今回のヒトでの成績でも、probenecidはFK037の体内動態にほとんど影響を及

ぼさなかったことから、FK037は主として糸球体濾過により腎から排泄され、尿管分泌の関与はほとんどないものと考えられた。

Table 7. Urinary concentrations of FK037 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 1g with and without probenecid

	Subject no.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
		Time after dosing (h)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
FK037 alone	1	4470	1730	440	1170	444	142	56.8
	2	5940	6780	3000	1880	462	193	112
	3	836	917	781	1080	821	343	117
	4	396	951	458	487	354	117	28.7
	5	2160	1150	679	1040	216	144	87.7
	6	4440	506	564	324	223	61.2	29.9
	Mean \pm SD	3040 2240	2000 2370	986 993	997 552	420 223	167 97	72.0 39.4
FK037 with probenecid	1	1890	703	540	258	250	231	88.7
	2	3520	3450	648	543	549	208	86.3
	3	3120	925	237	281	311	346	121
	4	660	1010	570	419	496	175	35.3
	5	1300	1580	802	667	388	223	70.7
	6	1070	932	490	376	310	147	34.1
	Mean \pm SD	1930 1160	1440 1030	548 187	424 157	384 117	222 69	72.7 33.6

Table 8. Urinary recovery of FK037 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 1g with and without probenecid

	Subject no.	Urinary recovery (% of dose)						
		Time after dosing (h)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
FK037 alone	1	25.50	24.51	16.07	12.37	4.79	4.67	2.04
	2	21.99	24.42	20.97	12.38	5.91	4.52	2.13
	3	21.33	26.15	19.13	13.01	6.90	5.66	3.33
	4	23.38	30.42	19.68	9.25	5.13	3.51	1.64
	5	25.91	22.91	8.14	11.47	6.81	2.88	2.50
	6	28.86	26.83	18.04	11.32	5.12	2.88	1.35
	Mean \pm SD	24.49 2.81	25.87 2.62	17.01 4.64	11.64 1.33	5.78 0.91	4.02 1.12	2.16 0.70
FK037 with probenecid	1	24.57	23.19	19.99	9.80	4.74	4.26	2.22
	2	28.19	24.18	17.49	13.03	5.49	1.76	1.86
	3	21.85	22.20	17.51	13.47	6.07	5.54	2.72
	4	26.73	29.93	18.24	11.10	4.76	3.60	1.04
	5	20.76	22.94	20.06	15.33	7.38	6.34	3.08
	6	25.23	26.57	15.93	13.74	6.19	4.12	1.77
	Mean \pm SD	24.56 2.83	24.83 2.92	18.20 1.60	12.74 1.98	5.77 1.00	4.27 1.59	2.11 0.73

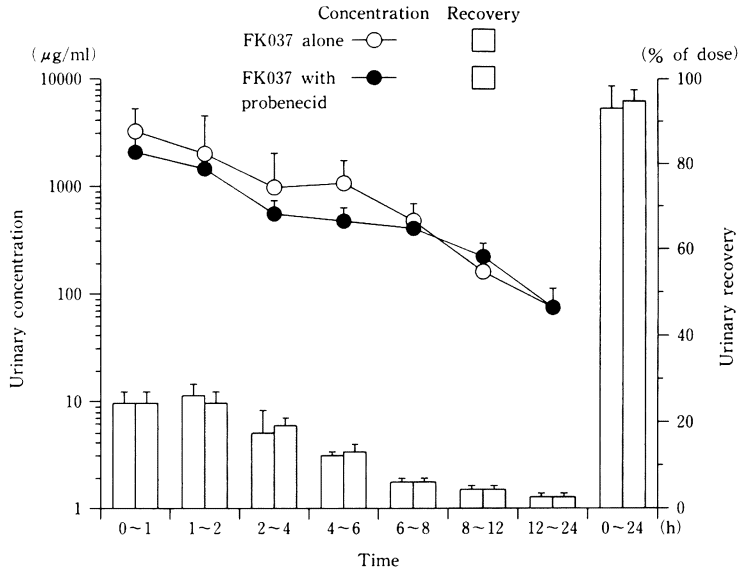


Fig. 4. Mean (\pm SD) urinary concentrations and recoveries of FK037 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 1g with and without probenecid

文 献

- Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 71~87, 1993
- 東 康之, 宮崎修一, 金子康子, 山口恵三, 五島瑳智子: 新しい注射用セフェム剤FK037の細菌学的評価。 *Chemotherapy* 41: 841~858, 1993
- Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993
- Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. *J Antibiot* 46: 99~119, 1993
- 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小原正雄, 坂本 博, 寺川雅人: FK037の第I相臨床試験。 *Chemotherapy* 42(S-3): 72~113, 1994
- Van Gulpen C, Brokerhof A W, Van Der Kaay M: Determination of benzylpenicillin and probenecid in human body fluids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatography* 381: 365~372, 1986
- Gibaldi M, Perrier D: *Pharmacokinetics*. Ed 2. New York and Basel, Marcel Dekker Inc, 1982
- 嶋田甚五郎, 他: Cefclidinに関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 40(S-4): 298~307, 1992
- Howard K, Cathcart K S, Griffith D L, Peters G R, Adams W J: Pharmacokinetics of intravenously administered cefmetazole and ceftioxin and effects of probenecid on cefmetazole elimination. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 356~361, 1989
- Sakamoto H, Hatano K, Higashi Y, Mine Y, Nakamoto S, Tawara S, Kamimura T: Animal pharmacokinetics of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 120~130, 1993

Effect of probenecid on pharmacokinetics of FK037 in healthy volunteers

Kohya Shiba and Osamu Sakai

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
3-19-18, Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, JapanMasao Obara, Hiroshi Sakamoto and Masato Terakawa
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

The mechanisms of the renal excretion of FK037, a new cephalosporin antibiotic, were studied in a 2-way crossover design with or without probenecid in 6 healthy volunteers. Single 1 g doses of FK037 were given intravenously as a 60-minute infusion.

Plasma concentrations of FK037 decreased in a biexponential manner after the end of infusion. The elimination half-life of FK037 without probenecid was 2.10 ± 0.21 h, renal clearance was 91.9 ± 22.1 ml/min, and as much as 91.0 ± 5.4 % of the dose was excreted unchanged in the urine. Concomitant administration with probenecid did not affect the pharmacokinetic profile, i.e., the elimination half-life was 2.13 ± 0.30 h, renal clearance was 89.0 ± 19.2 ml/min, and urinary excretion was 92.5 ± 3.0 %. These findings demonstrate that FK037 is eliminated by glomerular filtration.