

## 【臨床試験】

## ヒトにおける doripenem の薬物動態に及ぼす probenecid の影響

柴 孝也<sup>1)</sup>・中島光好<sup>2)</sup><sup>1)</sup>東京慈恵会医科大学内科学(感染制御部)\*<sup>2)</sup>株式会社浜松 CPT 研究所

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 3 月 15 日受理)

新規注射用カルバペネム系抗菌薬である doripenem( DRPM )の腎排泄機序の検討を目的として、健康成人男子志願者 8 名を対象に、DRPM ( 250 mg ) 単独使用群と probenecid 併用使用群の 2 薬剤 2 期による非盲検の cross over 単回点滴静注試験を実施した。血中濃度と尿中濃度の測定により薬物動態の違いを検討し、以下の成績を得た。

DRPM 単独使用群と probenecid 併用使用群の薬物動態パラメータの値は、 $C_{max}$  :  $15.7 \pm 2.8 \mu\text{g/mL}$ ,  $18.1 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ ,  $AUC$  :  $17.10 \pm 2.56 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ,  $29.86 \pm 2.10 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ , 血中消失半減期 :  $0.94 \pm 0.16 \text{ h}$ ,  $1.44 \pm 0.11 \text{ h}$  であった。Probenecid 併用により  $C_{max}$  および  $AUC$  の有意な増加(使用群間の変動に対してそれぞれ  $p = 0.0091$ ,  $p < 0.0001$ ) や血中消失半減期の有意な延長が認められた( $p = 0.0002$ )。また、全身クリアランス :  $14.91 \pm 2.22 \text{ L/h}$ ,  $8.41 \pm 0.58 \text{ L/h}$ , 腎クリアランス :  $12.00 \pm 2.21 \text{ L/h}$ ,  $5.52 \pm 0.71 \text{ L/h}$ , 点滴静注開始から 12 時間後までの累積尿中排泄率 :  $80.4 \pm 8.0\%$ ,  $65.8 \pm 8.6\%$  の各パラメータは、probenecid 併用使用によりいずれも有意に低下した(それぞれ  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0001$ ,  $p = 0.0017$ )。

以上のように、DRPM 単独使用群と probenecid 併用使用群における各薬物動態パラメータの平均値には有意差が認められ、ヒトでの DRPM の腎排泄機序は、腎糸球体濾過による排泄のみならず尿細管での分泌の関与が示唆された。

**Key words:** doripenem, probenecid, pharmacokinetic, healthy volunteer

Doripenem ( DRPM ) は塩野義製薬株式会社において開発された注射用カルバペネム系抗菌薬である。本薬は、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ I ( DHP-I ) に対して安定であり<sup>1)</sup>, DHP-I 阻害薬の併用を必要としない、単剤で使用できる薬剤である。

本薬は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルときわめて強い抗菌活性を示し<sup>2,3)</sup>, その抗菌作用は殺菌的である<sup>4)</sup>。中でも緑膿菌に対する抗菌活性はカルバペネム系抗菌薬の中で最も強いものである<sup>5)</sup>。

本薬の健康成人男子を対象とした第 I 相試験としては、これまでに単回点滴静注 ( 125 ~ 1,000 mg 使用 ) および反復点滴静注 ( 1 回 500 mg, 1,000 mg 1 日 2 回 6 日間使用 ) が行われている<sup>6)</sup>。単回点滴静注試験での  $C_{max}$ ,  $AUC$  は使用量にほぼ比例し、用量相関性が認められた。いずれの使用量においても、血中消失半減期は約 1 時間、未変化体の尿中排泄率は点滴静注後 24 時間で約 75% であった。反復点滴静注試験での体内動態は、単回点滴静注の場合とほぼ同じであり、蓄積傾向も認められなかった。また、血清蛋白結合率は約 9% であった。

今回、われわれは、DRPM のヒトにおける腎排泄機序を明

らかにする目的で、健康成人男子志願者 8 名を対象に、DRPM の体内動態に及ぼす probenecid の影響を cross over 単回点滴静注試験により検討したので、その成績を報告する。

## I. 対象と方法

本試験は平成 9 年 4 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準」を遵守するとともに、試験実施計画書等は、医療法人社団新風会丸山病院にて試験審査委員会の承認を得たうえで 2002 年 2 ~ 3 月に実施した。

## 1. 試験薬

DRPM は 250 mg ( 力価 ) 含有バイアルを使用し、皮内反応検査薬は DRPM 300  $\mu\text{g}$  ( 力価 ) / アンプルを使用した。なお、以下の DRPM 含量表示はすべて力価で示した。

## 2. 被験者

## 1) 被験者の選定

本試験への参加同意が得られた健康成人男子志願者 ( 年齢が 20 歳以上 40 歳未満 ) 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 10 名を被験候補者とした。さらに点滴静注前日に被験候補者全員の皮内反応が陰性であることを確認後、8 名を被験者とし

Table 1. Subject profiles

Volunteer No.	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Age (yr)	Treatment (Period)	
					1	2
1	173.8	60.9	20.2	34	DRPM alone	DRPM with probenecid
2	177.6	72.5	23.0	20		
3	161.2	64.4	24.8	34		
4	162.9	54.8	20.7	38		
Mean	168.9	63.2	22.2	31.5		
SD	8.1	7.4	2.1	7.9		
5	172.0	67.9	23.0	28	DRPM with probenecid	DRPM alone
6	169.8	60.6	21.0	32		
7	166.4	56.6	20.4	21		
8	168.1	66.1	23.4	21		
Mean	169.1	62.8	22.0	25.5		
SD	2.4	5.2	1.5	5.4		

て採用した。

被験者の年齢、身長および体重はそれぞれ平均 28.5 歳(20~38 歳)、169.0 cm(161.2~177.6 cm)および 63.0 kg(54.8~72.5 kg)であった(Table 1)。

## 2) 被験者の同意

被験者は、治験責任医師または治験分担医師より、同意説明文書および他の説明文書を用いて、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、治験への参加および途中脱退は被験者の自由意思とした。

本治験における同意は、皮内反応検査の約 2 週間前のスクリーニング時にすべて本人から文書で取得した。

## 3. 投与量および投与方法

被験者 8 名を 4 名ずつの 2 群に分けて実施した。本治験は Cross over 法により、1 週間の間隔で第 1 期、第 2 期に DRPM を単独または probenecid と併用してそれぞれ単回点滴静注した。DRPM は、日局生理食塩液で用時溶解した静注液 100 mL (DRPM 250 mg 含有) を 30 分かけて点滴静注した。Probenecid は、DRPM の点滴静注開始 2 時間前に 1 g (4 錠) および点滴静注終了直後に 0.5 g (2 錠) を水 100 mL にて服用させた。

## 4. 検査項目

### 1) 自覚症状および他覚所見

第 1 期開始前から第 2 期終了後 7 日目の間に何らかの症状がみられた場合、各診察時(第 1 期、第 2 期の開始前および終了時ならびに翌日、第 2 期の終了 7 日後)までの自覚症状および他覚所見の有無を確認した。

### 2) 臨床検査

第 1 期、第 2 期の開始前および終了翌日、第 2 期の終了 7 日後に血液学的検査 (RBC, ヘモグロビン, ヘマトクリット, WBC, 白血球分画, 血小板数), 生化学的検査 (AST, ALT, 乳酸脱水素酵素, ALP, ロイシンアミノペプチダーゼ,  $\gamma$  グルタミルトランスペプチターゼ, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質 (Na, K,

Cl) ならびに尿検査「蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣 (尿蛋白が陽性の場合のみ実施)」の各項目について臨床検査を実施した。測定した検査値に異常が認められた場合は、治験薬使用開始前の状態に回復するまで、あるいは問題のないレベルに達したと判断されるまで追跡検査を行った。

### 3) 理学的検査

体温, 呼吸数, 血圧 (臥位), 脈拍数 (臥位) を第 1 期, 第 2 期の開始前および終了翌日, 第 2 期の開始前日および終了 7 日後に測定した。また, 12 誘導心電図をスクリーニング時に記録した。

### 4) 血中 DRPM 濃度

血中の DRPM 濃度測定のため, 第 1 期および第 2 期ともに点滴静注開始直前, 0.5 (点滴静注終了直前), 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に採血を行った。血液はヘパリン添加採血管を用いて 1 回 2 mL を採取後, ただちに遠心により血漿を分取し, 測定時まで -80 にて凍結保存した。

### 5) 尿中 DRPM 排泄

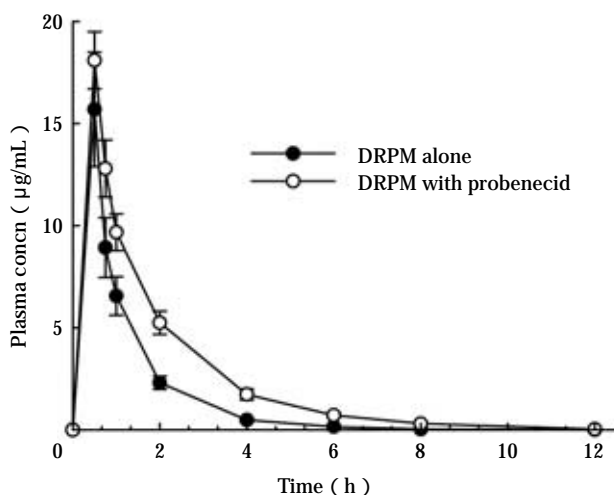
点滴静注開始直前に強制排尿させた後, 尿中 DRPM の濃度測定のため, 第 1 期および第 2 期ともに点滴静注終了後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12 時間に蓄尿を行った。尿は各時間帯ごとに冷所保存 (15 以下) し, 尿量を測定後, そのうち 2 mL を測定時まで -80 にて凍結保存した。なお, 治験薬使用開始前にも採尿し, 同様の方法で保存した。

### 5. 薬物濃度の測定方法

血中および尿中の DRPM 濃度は, Band-culture 法による Bioassay 法で測定した。検定菌として *Escherichia coli* 7437 を, 検定培地に Mueller-Hinton 寒天を用いた。この時の各検体における定量限界は血中濃度で 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 尿中濃度で 0.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。標準希釈系列は, 10.0~0.02  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度範囲で, 測定試料と同一組成の

Table 2. Plasma concentrations of DRPM after intravenous infusion of DRPM( 250 mg )with and without probenecid

Treatment	Volunteer No.	Plasma concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )								
		Before	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12
DRPM alone										
Period 1	1	N.D.	17.7	11.2	7.02	2.42	0.57	0.19	0.06	N.D.
	2	N.D.	18.7	10.1	7.67	2.85	0.56	0.18	0.07	N.D.
	3	N.D.	18.6	10.2	7.53	2.65	0.59	0.19	0.10	0.07
	4	N.D.	16.8	8.68	5.73	2.06	0.39	0.09	0.07	N.D.
Period 2	5	N.D.	12.3	7.10	5.30	1.99	0.47	0.14	N.D.	N.D.
	6	N.D.	13.6	8.47	5.70	1.98	0.47	0.20	N.D.	N.D.
	7	N.D.	15.8	8.51	7.37	2.24	0.49	0.15	N.D.	N.D.
	8	N.D.	11.8	7.19	6.13	2.28	0.39	0.12	N.D.	N.D.
	Mean		15.7	8.93	6.56	2.31	0.49	0.16	0.04	0.01
	SD		2.8	1.46	0.94	0.32	0.08	0.04	0.04	0.02
DRPM with probenecid										
Period 2	1	N.D.	16.7	11.2	10.1	4.95	2.08	0.97	0.39	0.07
	2	N.D.	18.5	11.8	9.98	4.85	1.50	0.67	0.30	0.07
	3	N.D.	16.6	13.6	7.92	4.87	1.40	0.68	0.34	N.D.
	4	N.D.	19.4	13.9	10.2	5.71	1.83	0.68	0.27	N.D.
Period 1	5	N.D.	18.7	12.7	10.1	4.71	1.47	0.63	0.24	0.06
	6	N.D.	16.6	12.6	9.38	6.37	1.89	0.78	0.33	0.07
	7	N.D.	20.2	15.3	10.8	5.53	2.09	0.77	0.35	0.08
	8	N.D.	18.3	11.4	8.94	4.98	1.66	0.60	0.26	N.D.
	Mean		18.1	12.8	9.68	5.25	1.74	0.72	0.31	0.04
	SD		1.4	1.4	0.90	0.57	0.27	0.12	0.05	0.04

N.D.: < 0.06  $\mu\text{g/mL}$ Fig. 1. Mean plasma after intravenous infusion of DRPM ( 250 mg ) with and without probenecid ( Mean  $\pm$  SD, n = 8 )

コントロール体液を用いて標準溶液を調製した。ただし、尿については0.05 Mの3( N-morpholino )propane-sulfonate 緩衝液( pH 6.0 )で10倍以上に希釈した後、同緩衝液で調製した標準希釈系列を用いた。

なお、血漿および尿中 DRPM 濃度の測定は塩野義製薬株式会社新薬研究所で実施した。

## 6. 薬物体内動態の解析

点滴静注終了直前(点滴静注開始0.5時間後)の血中 DRPM 濃度実測値を  $C_{\text{max}}$  とした。また、台形法により点滴静注開始から12時間までの AUC を得、全身クリアランス ( $CL_T$ ) を  $CL_T = \text{Dose}/\text{AUC}$  より算出した( Dose は DRPM 静注量)。さらに2コンパートメントモデルを用いた解析により、血中消失半減期 [ $T_{1/2}(\beta)$ ] を算出した。DRPM の尿中濃度データと尿量をもとに、治験薬の点滴静注開始から12時間後までの累積尿中排泄率 ( $F_e$ ) を算出し、 $F_e$  と  $CL_T$  の値から腎クリアランス ( $CL_R$ ) を算出した。上記の各パラメータについて平均値および標準偏差を算出した。

## 7. 統計処理

DRPM の薬物動態パラメータの有意差検定は、DRPM 単独使用時と probenecid 併用使用時の比較を cross over 分散分析により検定した。なお、有意水準は両側5%とした。また、本文中の値は平均値  $\pm$  SD で示し、p 値は cross over 分散分析での使用群間(単独、併用)の変動について示した。

## II. 結 果

### 1. 薬物体内動態

DRPM 単独使用時および probenecid 併用使用時ともに、血中 DRPM 濃度は点滴静注終了時(投与開始30分後)に最高濃度に達した。DRPM の平均血中濃度は、pro-

Table 3. Cumulative urinary recovery of DRPM after intravenous infusion of DRPM (250 mg) with and without probenecid

Treatment	Volunteer No.	Cumulative urinary recovery (% of dose) Time after dosing (h)					
		2	4	6	8	10	12
DRPM alone							
Period 1	1	69.9	72.9	75.3	76.1	76.3	76.4
	2	54.8	74.4	77.4	78.4	78.7	78.8
	3	64.8	78.1	80.9	82.0	82.1	82.2
	4	83.5	95.6	97.4	97.8	98.0	98.4
Period 2	5	68.5	79.7	81.7	82.2	82.4	82.5
	6	68.1	71.7	74.8	75.7	76.0	76.1
	7	64.9	68.9	71.5	72.2	72.5	72.6
	8	62.3	74.0	75.4	76.0	76.2	76.3
	Mean	67.1	76.9	79.3	80.1	80.3	80.4
	SD	8.1	8.3	8.0	7.9	7.9	8.0
DRPM with probenecid							
Period 2	1	34.1	51.1	57.4	59.6	60.4	60.8
	2	41.5	57.8	62.9	65.1	65.5	65.7
	3	39.6	45.7	47.9	49.6	50.0	50.3
	4	51.5	69.3	74.8	75.5	77.5	77.8
Period 1	5	42.2	58.5	62.7	63.4	64.1	64.4
	6	43.7	62.8	67.6	69.3	69.3	69.7
	7	36.2	53.1	58.5	61.0	61.7	62.3
	8	51.8	67.7	72.7	74.5	74.7	75.0
	Mean	42.6	58.3	63.1	64.8	65.4	65.8
	SD	6.4	8.2	8.7	8.5	8.7	8.6

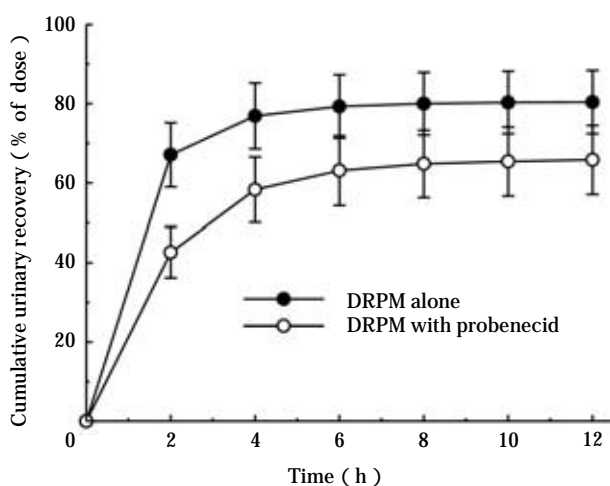


Fig. 2. Cumulative urinary recovery after intravenous infusion of DRPM (250 mg) with and without probenecid (Mean ± SD, n = 8)

benecid 併用使用時が DRPM 単独使用時より高濃度で推移し, probenecid 併用使用時では点滴静注開始後 12 時間目, DRPM 単独使用時の場合 8 時間目で検出限界付近 (ともに平均  $0.04 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) まで減少した (Table 2, Fig. 1).

点滴静注開始からの累積尿中排泄率は, DRPM 単独使用時が probenecid 併用使用時より高い値を示した。DRPM 単独使用および probenecid 併用使用ともに尿中排泄の多くは, 点滴静注開始後 6 時間までになされ, その後はわずかであった。点滴静注開始後 12 時間での使用量に対する累積尿中排泄率は, DRPM 単独使用時で約 65%, probenecid 併用使用時では約 80% であった (Table 3, Fig. 2)。

DRPM 単独使用群と probenecid 併用使用群の血中の各薬物動態パラメータを比較すると,  $C_{\text{max}}$  は  $15.7 \pm 2.8 \mu\text{g}/\text{mL}$  から  $18.1 \pm 1.4 \mu\text{g}/\text{mL}$  ( $C_{\text{max}}$  比: 1.15) に,  $AUC$  は  $17.10 \pm 2.56 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  から  $29.86 \pm 2.10 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  ( $AUC$  比: 1.75),  $T_{1/2}(\beta)$  が  $0.94 \pm 0.16 \text{ h}$  から  $1.44 \pm 0.11 \text{ h}$  ( $T_{1/2}(\beta)$  比: 1.53) となった。Probenecid 併用によりいずれのパラメータにおいても増加や延長が認められた。また  $CL_T$  は  $14.91 \pm 2.22 \text{ L}/\text{h}$  から  $8.41 \pm 0.58 \text{ L}/\text{h}$  ( $CL_T$  比: 0.56) に,  $CL_R$  は  $12.00 \pm 2.21 \text{ L}/\text{h}$  から  $5.52 \pm 0.71 \text{ L}/\text{h}$  ( $CL_R$  比: 0.46),  $Fe$  は  $80.4 \pm 8.0\%$  から  $65.8 \pm 8.6\%$  ( $Fe$  比: 0.82) となり, いずれのパラメータも probenecid 併用使用により減少した。Cross over 分散分析の結果, すべての薬物動態パラメータにおいて, DRPM 単独使用時と probenecid 併用使用時の間で有意差が認められた (Table 4)。

Table 4. Pharmacokinetic parameters of DRPM after intravenous infusion of DRPM (250 mg) with and without probenecid

Treatment	Volunteer No.	Cmax <sup>a</sup> (μg/mL)	AUC <sup>b</sup> (μg·h/mL)	CL <sub>T</sub> <sup>c</sup> (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Fe <sup>d</sup> (%)	CL <sub>R</sub> <sup>e</sup> (L/h)
DRPM alone							
Period 1	1	17.7	19.16	13.05	1.12	76.4	9.97
	2	18.7	20.30	12.32	0.87	78.8	9.71
	3	18.6	20.21	12.37	1.02	82.2	10.17
	4	16.8	16.31	15.33	0.87	98.4	15.08
Period 2	5	12.3	13.91	17.97	0.97	82.5	14.83
	6	13.6	15.09	16.57	1.17	76.1	12.61
	7	15.8	17.30	14.45	0.73	72.6	10.49
	8	11.8	14.49	17.25	0.78	76.3	13.16
	Mean	15.7	17.10	14.91	0.94	80.4	12.00
	SD	2.8	2.56	2.22	0.16	8.0	2.21
DRPM with probenecid							
Period 2	1	16.7	30.21	8.28	1.64	60.8	5.03
	2	18.5	28.78	8.69	1.38	65.7	5.71
	3	16.6	27.06	9.24	1.51	50.3	4.65
	4	19.4	31.52	7.93	1.33	77.8	6.17
Period 1	5	18.7	28.61	8.74	1.41	64.4	5.63
	6	16.6	31.26	8.00	1.39	69.7	5.58
	7	20.2	33.38	7.49	1.53	62.3	4.67
	8	18.3	28.07	8.91	1.32	75.0	6.68
	Mean	18.1	29.86	8.41	1.44	65.8	5.52
	SD	1.4	2.10	0.58	0.11	8.6	0.71
	Ratio <sup>f</sup>	1.15	1.75	0.56	1.53	0.82	0.46
	p	0.0091	0.0000	0.0000	0.0002	0.0017	0.0001

<sup>a</sup> Cmax: observed at 0.5 h

<sup>b</sup> AUC: calculated by trapezoidal method

<sup>c</sup> CL<sub>T</sub>: calculated by dose/AUC

<sup>d</sup> Fe: urinary recovery from 0 to 12 h

<sup>e</sup> CL<sub>R</sub>: urinary (renal) clearance estimated by CL<sub>T</sub> × Fe/100

<sup>f</sup> Ratio: calculated by mean DRPM with probenecid/mean DRPM alone

## 2. 安全性

DRPM 単独使用時に 8 例中 1 例に、咳、倦怠(感)、熱感の 3 件が認められ、probenecid 併用使用時には 8 例中 1 例に、嘔気、食欲減退、頭痛の 3 件が認められた。また、臨床検査値においては、DRPM 単独使用時に 8 例中 1 例に、白血球増多、好中球増多、リンパ球減少が認められた。この 3 件はすべて同一症例であり、いずれの有害事象も程度は「軽度」、因果関係は「関連なし」であり、無処置にて回復した。また、血圧、呼吸数、脈拍数、体温および心電図等の理学的所見において異常所見は認められなかった。

## III. 考察

カルバペネム系抗菌薬の体外への排泄経路は主として腎臓であり、この腎排泄機序を知る方法の一つとして probenecid を併用使用した健康成人における臨床試験が実施されている<sup>7-10)</sup>。

Probenecid は腎尿細管上皮細胞へのアニオン系物質の輸送を阻害する化合物であり<sup>11)</sup>、アニオン系抗菌薬の

腎からの排泄を抑制し、血中半減期を延長することが報告されている<sup>12)</sup>。これらより probenecid を併用使用した場合の薬剤の血中濃度、尿中排泄量および T<sub>1/2</sub>(β)などを測定することにより、糸球体濾過、尿細管分泌および尿細管再吸収などの腎排泄機序が類推される<sup>13)</sup>。この腎排泄機序類推のために各薬剤において検討された臨床試験の成績は、臨床の場での正しい薬剤の使用方法を知ろうと、有益な示唆を与えている。

今回、われわれは DRPM の腎排泄機序を検討するにあたり、比較検討の精度を高めるため健康成人男子志願者 8 名を対象に、2 群 2 期での Cross over 法を用いて体内動態の検討を行った。DRPM 単独使用時に得られた各薬物動態パラメータの値は、過去に実施された第 I 相試験<sup>6)</sup>における 250 mg、点滴静注(30 分)時の Cmax 18.1 ± 1.9 μg/mL、AUC 20.26 ± 3.48 μg·h/mL、T<sub>1/2</sub>(β) 0.90 ± 0.08 h と同程度の値であり、再現性のある結果であった。

DRPM 単独使用に比べて、probenecid を併用使用した時の DRPM の腎排泄は遅延する傾向がみられた。Pro-

benecid の併用により，本薬の薬物動態パラメータは，AUC は 175% に増大， $T_{1/2}(\beta)$  は 153% への延長が認められた。また， $CL_T$  (56%)， $CL_R$  (46%) および  $Fe$  (82%) の各パラメータの低下が認められた。DRPM 単独使用群と probenecid 併用使用群における各薬物動態パラメータの平均値には有意差が認められた。これらの変化は，DRPM の尿細管分泌が probenecid の併用使用により抑制されたためと考えられた。

カルバペネム系抗菌薬の腎排泄機序は，imipenem<sup>7)</sup> や panipenem<sup>8)</sup> および meropenem<sup>9)</sup> にみられる糸球体濾過と尿細管分泌との混合型と糸球体濾過のみとされる biapenem<sup>10)</sup> の糸球体濾過型に大別される。DRPM の腎排泄機序は，尿細管分泌の関与が示唆されたことから，糸球体濾過と尿細管分泌との混合型であると考えられた。また，probenecid 併用使用時の  $CL_R$  は，DRPM 単独使用時の約 50% に減少し，probenecid が DRPM の尿細管からの分泌をほとんど阻害したと仮定すると，DRPM の  $CL_R$  に関する糸球体濾過と尿細管分泌の寄与の割合は同程度であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Mori M, Hikida M, Nishihara T, et al: Comparative stability of carbapenem and penem antibiotics to human recombinant dehydropeptidase-I. *J Antimicrob Chemother* 37: 1034 ~ 1036, 1996
- 2) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000 年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力。日治療会誌 51: 179 ~ 208, 2003
- 3) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000 年分離グラム陰性菌に対する抗菌力。日治療会誌 51: 209 ~ 232, 2003
- 4) 藤村享滋, 木村美司, 吉田 勇, 他: Doripenem の *in vitro* 抗菌力。日治療会誌 53(Suppl 1) 57 ~ 70, 2005
- 5) Tsuji M, Ishii Y, Ohno A, et al: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 94 ~ 99, 1998
- 6) 中島光好, 尾熊隆嘉: Doripenem の健康成人における第 I 相臨床試験。日治療会誌 53(Suppl 1) 104 ~ 123, 2005
- 7) 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 柴 孝也, 他: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) にかんする研究。Chemotherapy 33(Suppl 4) 484 ~ 501, 1985
- 8) 柴 孝也, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 他: Panipenem/betamipron に関する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(Suppl 3) 362 ~ 371, 1991
- 9) 吉田正樹, 柴 孝也, 堀 誠治, 他: Meropenem の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 40(Suppl 1) 326 ~ 333, 1992
- 10) 柴 孝也, 前沢浩美, 吉田正樹, 他: Biapenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 42(Suppl 4) 322 ~ 328, 1994
- 11) 堀 了平: 生物薬剤学。p. 192, 南江堂, 東京, 1980
- 12) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 他: 広域合成 penicillin T-1220 に関する臨床的検討。Chemotherapy 25: 1001 ~ 1012, 1977
- 13) 柴 孝也: 化学療法と腎臓。p. 156 ~ 167, 東京医学社, 東京, 1992

## Effect of probenecid on pharmacokinetics of doripenem in healthy male volunteers

Kohya Shiba<sup>1)</sup> and Mitsuyoshi Nakashima<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine ( Department of Infection Control ) Jikei University,  
3 25 8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology & Therapeutics

To determine the effects of probenecid on the renal excretion of doripenem ( DRPM ) a new carbapenem antibiotic for injection, we conducted an open-label, crossover ( two-drug, two-period ), single-dose study of DRPM in eight healthy male volunteers. DRPM was administered intravenously at a dose of 250 mg with or without probenecid. Concentrations in plasma and urine were determined to evaluate differences in pharmacokinetic profiles between two groups-one in which only DRPM was administered ( DRPM group ) and one in which DRPM was administered in combination with probenecid ( DRPM/probenecid group )

Pharmacokinetic parameters in the DRPM group were as follows: C<sub>max</sub>, 15.7 ± 2.8 μg/mL; AUC, 17.10 ± 2.56 μg · h/mL; and half-life ( t<sub>1/2</sub> ), 0.94 ± 0.16 h. Pharmacokinetic parameters in the DRPM/probenecid group were as follows: C<sub>max</sub>, 18.1 ± 1.4 μg/mL; AUC, 29.86 ± 2.10 μg · h/mL; and t<sub>1/2</sub>, 1.44 ± 0.11 h. The DRPM/probenecid group showed significant increases in C<sub>max</sub> and AUC ( p = 0.0091, p < 0.0001 ), significant prolongation of t<sub>1/2</sub> ( p = 0.0002 ), and a significant decrease in the following parameters: systemic clearance, 8.41 ± 0.58 L/h versus 14.91 ± 2.22 L/h in the DRPM group ( p < 0.0001 ); renal clearance, 5.52 ± 0.71 L/h versus 12.00 ± 2.21 L/h in the DRPM group ( p = 0.0001 ); and cumulative urinary excretion ( 0-12h ), 65.8 ± 8.6% versus 80.4 ± 8.0% in the DRPM group ( p = 0.0017 )

These significant pharmacokinetic differences suggest that DRPM is excreted both by glomerular filtration and tubular secretion.