

Tebipenem pivoxil の組織および耳漏移行性

馬場駿吉

名古屋市立大学名誉教授

笠原 浩・森田 順・相澤一雅

明治製菓株式会社臨床開発部

砂川慶介

北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室

(2009年2月13日受付)

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は新規の経口カルバペネム系抗菌薬であり、活性本体 tebipenem (TBPM) をプロドラッグ化して経口吸収性を高めた薬物である。今回、耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行成人患者、急性中耳炎および急性副鼻腔炎小児患者を対象に、各感染症の感染部位となる組織、耳漏への TBPM の移行性を検討した。

耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行成人患者における TBPM-PI 150 mg (力価) および 250 mg (力価) 単回経口投与後の各組織中 TBPM 濃度は、上顎洞粘膜が 0.38~1.76 $\mu\text{g/g}$ および 0.17~0.91 $\mu\text{g/g}$ 、篩骨洞粘膜が 0.26~0.94 $\mu\text{g/g}$ および 0.14~0.45 $\mu\text{g/g}$ 、口蓋扁桃組織が 0.12~0.13 $\mu\text{g/g}$ および 0.14~0.47 $\mu\text{g/g}$ で、中耳粘膜では 250 mg 投与群で 0.29 $\mu\text{g/g}$ であった。血漿中濃度に対する比率は、150 mg および 250 mg 投与群でそれぞれ、上顎洞粘膜が 14.3~61.0% および 18.4~54.6%、篩骨洞粘膜が 34.3~52.1% および 9.9~54.6%、口蓋扁桃組織が 10.3~15.0% および 6.5~17.4% であり、中耳粘膜では 250 mg 投与群で 16.8% であった。

急性中耳炎および急性副鼻腔炎小児患者における TBPM-PI 4 mg (力価)/kg \times 2回/日 および 6 mg (力価)/kg \times 2回/日投与時の耳漏中 TBPM 濃度は、それぞれ 0.03~2.00 $\mu\text{g/g}$ および 1.07, 1.18 $\mu\text{g/g}$ であり、血漿中濃度に対する比率は、0.3~86.1% および 40.5, 83.6% であった。

以上の結果より、TBPM-PI 投与時の中耳炎および副鼻腔炎の感染部位となる組織への TBPM の移行性は良好であり、TBPM-PI の良好な有効性を支持するものであった。

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、ピボキシル基を有するプロドラッグタイプの経口カルバペネム系抗菌薬であり、経口投与されると消化管から効率よく吸収され、速やかに活性本体である TBPM

に変換され、血中に認められた後、尿中に排泄される^{1,2)}。TBPM は幅広い抗菌スペクトルを有し、多くの臨床分離株に対し、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬より強く、注射用カルバペネム系抗菌

薬と同程度以上の強い抗菌力を示す³⁾。TBPM-PIは、小児の中耳炎、副鼻腔炎および肺炎を対象疾患とした抗菌薬であり、いずれの疾患に対しても優れた有効性を示す⁴⁻⁸⁾。そのため、活性本体であるTBPMは血中をはじめ各感染部位に十分に移行していると考えられるが、各感染部位にどの程度のTBPMが認められ移行しているかについては報告されていない。

そこで今回、我々はTBPM-PIの中耳炎、副鼻腔炎に対する有効性を薬物動態の側面より評価すべく、耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行成人患者、急性中耳炎および急性副鼻腔炎小児患者を対象に、各感染症の感染部位となる組織中並びに耳漏中のTBPM濃度および移行性を検討した。

I. 対象および方法

本試験は、それぞれ試験実施施設の臨床試験審査委員会の承認を得ると共に、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、平成9年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」並びに試験実施計画書を遵守して実施した。

(1) 試験実施施設

本試験は、延べ50施設において実施した。

(2) 被験者

耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行成人患者を対象とした試験（以下、成人組織移行性試験）では、被験者は、耳鼻咽喉科手術により治療上、中耳粘膜、副鼻腔粘膜（上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜）または口蓋扁桃の組織の摘出が必要な20歳以上79歳以下の患者とした。ただし、試験薬剤の組織移行に影響を及ぼす既手術症例は除外した。

急性中耳炎および急性副鼻腔炎小児患者を対象

とした試験（以下、小児中耳炎および副鼻腔炎試験）では、被験者は、急性中耳炎または急性副鼻腔炎と診断された、生後6ヶ月以上16歳未満の患児とした。

(3) 被験者の同意

試験実施施設の責任医師または分担医師は、被験者が本試験に参加する前に、同意説明文書を用いて十分に説明した後、自由意思による本試験参加の同意を本人（被験者が小児の場合は代諾者）から文書で得た。

(4) 試験薬剤

成人組織移行性試験では、1錠中にTBPM-PIとして100または150 mg（力価）を含有するTBPM-PI錠を用いた。

小児中耳炎および副鼻腔炎試験では、1 g中にTBPM-PIとして100 mg（力価）を含有するTBPM-PI細粒を用いた。

(5) 投与方法

成人組織移行性試験では、TBPM-PI 150 mg錠1錠（150 mg投与群）、あるいはTBPM-PI 100 mg錠および150 mg錠各1錠、計2錠（250 mg投与群）を組織摘出術施行前に単回経口投与した。

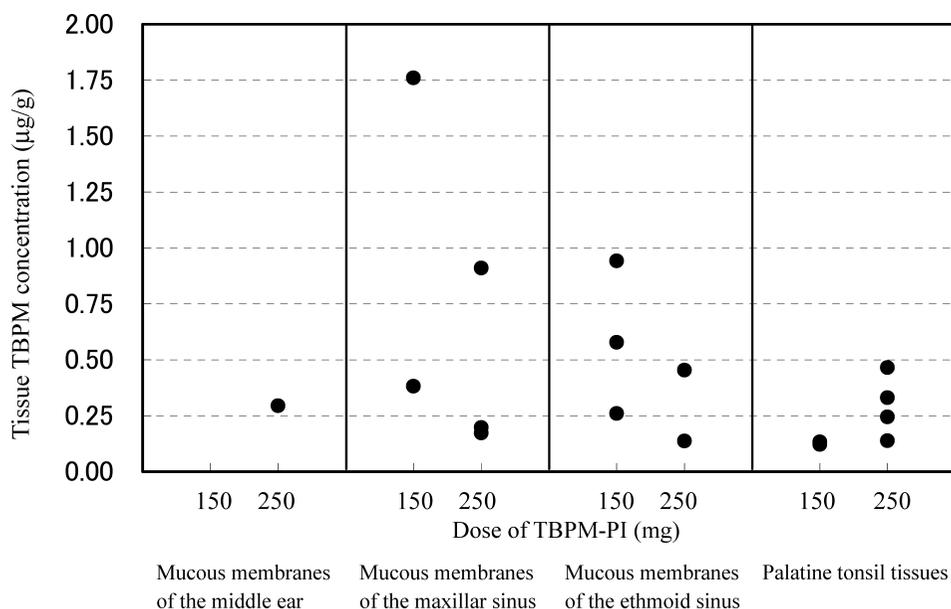
小児中耳炎および副鼻腔炎試験では、TBPM-PI細粒を1回4（3.5以上4.5未満）mg（力価）/kgまたは1回6（5.5以上6.5未満）mg（力価）/kgを1日2回、原則、朝夕食後、7日間（または延べ8日間）経口投与した。

(6) 薬物濃度の測定方法

成人組織移行性試験では、血漿中および組織中TBPM濃度を、小児中耳炎および副鼻腔炎試験では、血漿中および耳漏中TBPM濃度を測定した。各TBPM濃度は、高速液体クロマトグラフィー質量分析(LC/MS/MS)法⁹⁾により測定した。

Fig. 1. Tissue TBPM concentrations in adult patients after single oral administration of TBPM-PI tablets.

150 mg (n=8), 250 mg (n=10)



(7) 検体採取

成人組織移行性試験では、試験薬剤投与1または2時間後に中耳粘膜、副鼻腔粘膜（上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜）、口蓋扁桃組織のいずれかの組織を採取した。また、組織摘出時点で採血した。

小児中耳炎および副鼻腔炎試験では、実施可能な症例において、血液を試験薬剤投与30分後から3時間後の間に1回から5回採取し、耳漏を試験薬剤投与前および投与開始後から投与1日後の間の試験薬剤投与30分後から4時間後の間に吸引管を用いて採取した。

II. 結果

(1) 被験者背景

成人組織移行性試験において、組織中TBPM濃度が測定できた18名の年齢の平均値（最小値～最大値）は、43歳（21～79歳）であった。

小児中耳炎および副鼻腔炎試験において、耳漏

中TBPM濃度を測定した42名の年齢の平均値（最小値～最大値）は、5.3歳（0.8～11.3歳）であった。

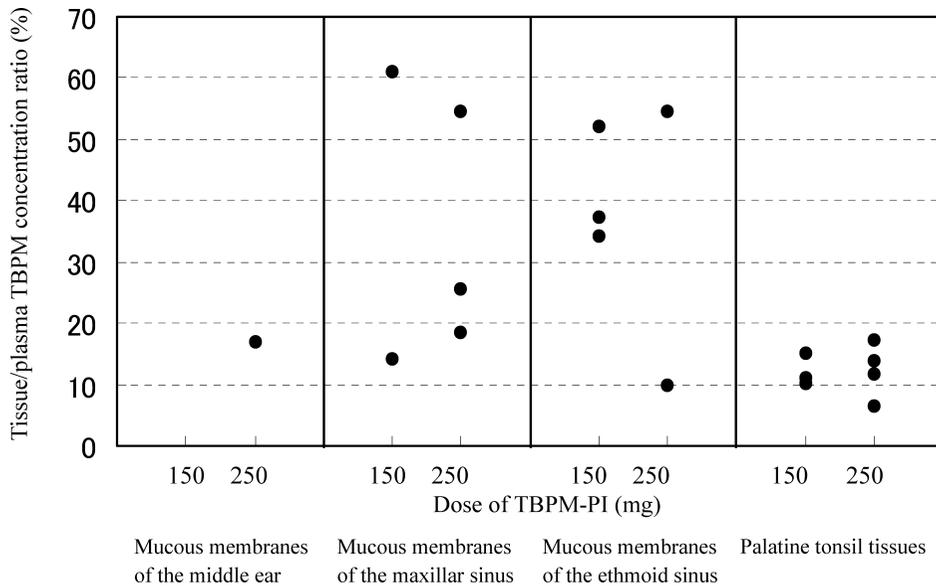
(2) 組織中および耳漏TBPM濃度と血漿中TBPM濃度との比

成人組織移行性試験において、組織中TBPM濃度が測定できた18名における摘出組織別の組織中のTBPM濃度は、150 mgおよび250 mg投与群のそれぞれで、上顎洞粘膜が0.38～1.76 µg/gおよび0.17～0.91 µg/g、篩骨洞粘膜が0.26～0.94 µg/gおよび0.14～0.45 µg/g、口蓋扁桃組織が0.12～0.13 µg/gおよび0.14～0.47 µg/gで、中耳粘膜では、250 mg投与群の1名で0.29 µg/gであった（Fig. 1）。

TBPMの各摘出組織中濃度と血漿中濃度との比（組織中濃度/血漿中濃度）は、150 mgおよび250 mg投与群でそれぞれ、上顎洞粘膜が14.3～61.0%および18.4～54.6%、篩骨洞粘膜が34.3～52.1%

Fig. 2. Tissue/plasma TBPM concentration ratios in adult patients after single oral administration of TBPM-PI tablets.

150 mg (n=8), 250 mg (n=10)



および9.9~54.6%，口蓋扁桃組織が10.3~15.0% および6.5~17.4%であり，中耳粘膜では250 mg 投与群で16.8%であった (Fig. 2)。

小児中耳炎および副鼻腔炎試験において，4 mg/kg×2回/日および6 mg/kg×2回/日投与で耳漏中TBPM濃度は35名で測定できた。耳漏はTBPM-PI投与0.5~3.1時間後に採取され，4 mg/kg×2回/日および6 mg/kg×2回/日投与時の耳漏中TBPM濃度は，それぞれの用量で0.03~2.00 μg/gおよび1.07, 1.18 μg/gであり，定量限界未満の症例はそれぞれの用量で4および2名認められた。4 mg/kg×2回/日および6 mg/kg×2回/日それぞれの用量で，血漿中TBPM濃度に対する耳漏への移行率は0.3~86.1%および40.5, 83.6%であった (Fig. 3, Fig. 4)。なお，1名が2 mg/kg×2回/日投与となり，TBPM-PI投与1.3時間後に採取された耳漏中のTBPM濃度は0.48 μg/gであり，血漿中TBPM濃度に対する耳漏への移行率は40.6%であった。

III. 考察

近年，小児感染症における原因菌の薬剤耐性化傾向は顕著であり，抗菌薬投与にもかかわらず改善しない難治例や感染を繰り返す反復例が治療上の問題となっている。特に，ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) およびマクロライド耐性 *Streptococcus pneumoniae* 並びにβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* (BLNAR) を原因菌とする細菌感染症において良好な臨床効果を発揮するためには，これら耐性菌に対する強い抗菌活性および感染病巣への良好な移行性を有する薬剤が求められる。

TBPM-PIの活性本体であるTBPMは，非臨床において，好気性及び嫌気性の標準菌株に対して広い抗菌スペクトルを示し，特に呼吸器感染症で検出頻度が高い *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の臨床分離株に対するMIC₉₀値は，それぞれ0.063 μg/mL¹⁰⁾, 0.5 μg/mL¹¹⁾であり，強い抗菌活

Fig. 3. TBPM concentrations in aural discharge of pediatric patients with acute otitis media or acute sinusitis after oral administration of TBPM-PI fine granules.

■: 2 mg/kg (n=1), ●: 4 mg/kg (n=33), ▲: 6 mg/kg (n=2)

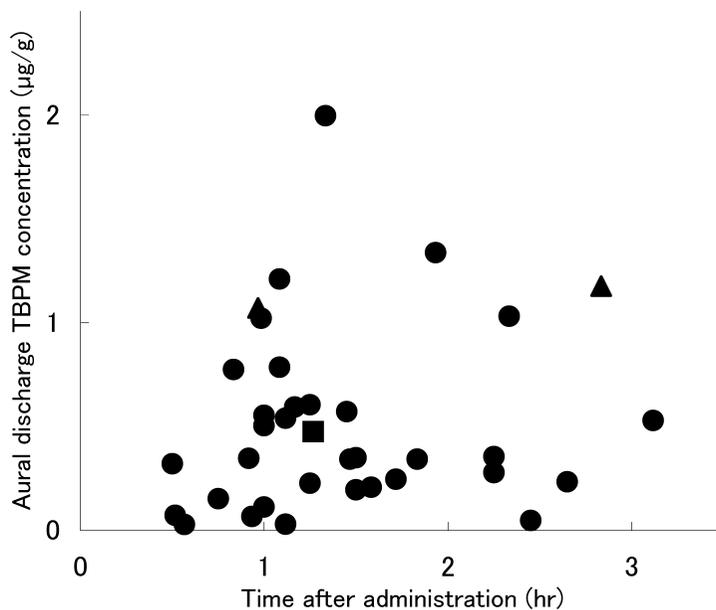
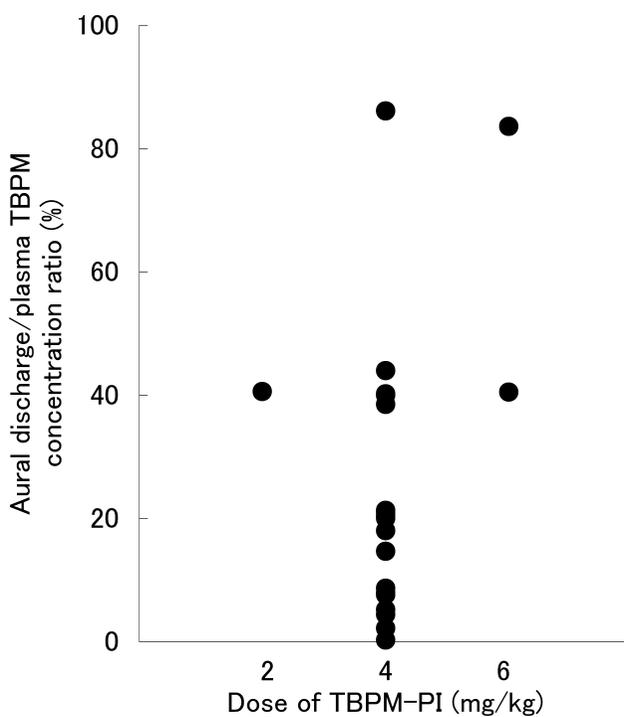


Fig. 4. Aural discharge/plasma TBPM concentration ratios in pediatric patients with acute otitis media or acute sinusitis after oral administration of TBPM-PI fine granules.

2 mg/kg (n=1), 4 mg/kg (n=20), 6 mg/kg (n=2)



性を示した。また、TBPM-PIを投与した時、活性本体であるTBPMが血漿中に速やかに認められることから、TBPM-PIは小児患者における中耳炎、副鼻腔炎および肺炎に対する治療に貢献できると考えられる。このような優れた有効性を踏まえ、TBPM-PIの小児領域での臨床開発が行われた。

今回、TBPM-PIの有効性を薬物動態の側面より評価すべく、各感染症の感染部位となる組織中、耳漏中のTBPM濃度および移行性を成人または小児にて検討した。

成人組織移行性試験において、組織中TBPM濃度が測定できた18名の血漿中TBPM濃度は、150 mg投与群で $0.76\sim 2.89\ \mu\text{g/mL}$ ($n=8$)、250 mg投与群で $0.32\sim 3.58\ \mu\text{g/mL}$ ($n=10$)であった。

症例および組織によって幅が認められたものの、TBPMの各組織中濃度と血漿中濃度との比（組織中濃度/血漿中濃度）はいずれの投与量においても7~60%程度であった。この結果は、既存の経口セフェム系および注射用カルバペネム系抗菌薬の耳鼻咽喉科領域の各組織中への移行率である約10~40%（対血漿比）^{12~17}と同程度の組織移行性であり、TBPM-PIの耳鼻咽喉科領域感染症に対する優れた有効性¹⁸を示す一因と考えられた。

小児中耳炎および副鼻腔炎試験において、耳漏中TBPM濃度と血漿中TBPM濃度が共に測定できた症例は23名であり、血漿中TBPM濃度は、 $2\ \text{mg/kg}\times 2$ 回/日投与時で $1.17\ \mu\text{g/mL}$ ($n=1$)、 $4\ \text{mg/kg}\times 2$ 回/日投与時で $0.60\sim 8.44\ \mu\text{g/mL}$ ($n=20$)、 $6\ \text{mg/kg}\times 2$ 回/日投与時で $1.28, 2.91\ \mu\text{g/mL}$ ($n=2$)であった。

症例によって幅が認められたものの、耳漏中TBPM濃度は $0.5\sim 1.0\ \mu\text{g/g}$ 程度、TBPMの耳漏中濃度と血漿中濃度との比（耳漏中濃度/血漿中濃度）はいずれの投与量においても10~40%程度であった。この結果は、上述のように既存の経口セフェム系および注射用カルバペネム系抗菌薬の耳

鼻咽喉科領域の各組織中への移行率と同程度であり、小児中耳炎および副鼻腔炎試験での良好な臨床効果94.7%（196名/207名）および細菌学的効果99.2%（132株/133株）⁷を支持するものであると考えられた。

また、TBPM-PI 4 mg/kgまたは6 mg/kg投与約2時間後の耳漏中濃度は $0.28\sim 0.36\ \mu\text{g/g}$ であり、成人組織移行性試験で得られたTBPM-PI 250 mg投与約2時間後の中耳粘膜濃度 $0.29\ \mu\text{g/g}$ とよく一致していた。

これらの結果より、成人と小児でTBPMの組織移行性に大きな違いはなく、小児の中耳炎、副鼻腔炎の各々の感染部位における組織中濃度も、成人での検討結果と同様であると考えられた。TBPM-PI投与時の中耳炎および副鼻腔炎の感染部位となる組織へのTBPMの移行性は良好であり、TBPM-PIの良好な有効性を支持するものであった。

謝辞

本試験の実施に際し、多大なご協力賜りました下記施設の先生方（所属は試験実施当時）に深謝致します。

成人組織移行性試験

東京慈恵会医科大学附属病院（耳鼻咽喉科）：春名眞一、藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院（耳鼻咽喉科）：鈴木賢二、和歌山県立医科大学附属病院（耳鼻咽喉科）：田村真司、独立行政法人労働者健康福祉機構 和歌山労災病院（耳鼻咽喉科）：横山道明

小児中耳炎および副鼻腔炎試験

橋本耳鼻咽喉科医院：橋本紘治、上埜耳鼻咽喉科：上埜光紀、北海道社会保険病院（耳鼻咽喉科）：金谷健史、医療法人溪仁会 手稲溪仁会病院（耳鼻咽喉科）：堂坂善弘、医療法人社団 佐野耳鼻咽喉科：佐野宏行、医療法人社団 根

本耳鼻咽喉科クリニック：根本聰彦，医療法人社団 ていね耳鼻咽喉科クリニック：國分武彦，石狩湾耳鼻科：間口四郎，医療法人アパンド みみ・はな・のど横浜クリニック：横浜優樹，医療法人社団 すがぬま耳鼻科クリニック：菅沼俊哉，独立行政法人労働者健康福祉機構 東北労災病院（耳鼻咽喉科）：大山健二，医療法人社団 芝恵会 東浦和耳鼻咽喉科：芝 恵美子，みなみ耳鼻咽喉科医院：南 定，医療法人社団栄文会 坂口耳鼻咽喉科：坂口文雄，医療法人社団西野会 西野耳鼻咽喉科：西野裕仁，医療法人社団 星川耳鼻咽喉科：星川智英，医療法人社団菅野会 菅野耳鼻咽喉科：菅野澄雄，菊名耳鼻咽喉科医院：澤木誠司，医療法人餘薫会 おたに耳鼻咽喉科：尾谷良博，酒井耳鼻咽喉科医院：酒井正喜，医療法人徳寿会 徳田耳鼻咽喉科：徳田寿一，耳鼻咽喉科 きしもとクリニック：岸本厚，黒部市民病院（耳鼻咽喉科）：丸山裕美子，国立大学法人 金沢大学医学部附属病院（耳鼻咽喉科）：伊藤真人，小森耳鼻咽喉科医院：小森貴，公立松任石川中央病院（耳鼻咽喉科）：八木清香，ほりかわクリニック：堀川 勲，独立行政法人労働者健康福祉機構 和歌山労災病院（耳鼻咽喉科）：横山道明，和歌山県立医科大学附属病院（耳鼻咽喉科）：藤原啓次，医療法人佑々会 しらさぎ台耳鼻咽喉科：林 泰弘，社会保険 紀南病院（耳鼻咽喉科）：寒川高男，医療法人おだうじ会 小田病院（耳鼻咽喉科）：小田幸江，医療法人社団 宇野耳鼻咽喉科クリニック：宇野芳史，医療法人社団 平田耳鼻咽喉科：平田賢三，国立大学法人 山口大学医学部附属病院（耳鼻咽喉科）：山下裕司，耳鼻咽喉科しみず医院：清水敏昭，医療法人社団立英会 耳鼻咽喉科クリニック厚南：井上英輝，医療法人社団 坂本耳鼻咽喉科：坂本邦彦，おがたクリニック耳鼻咽喉科・眼科：緒方正彦，医療法人すみれ会 ひよしくりニック：日吉正明，医療法人 平田耳鼻咽喉科医

院：平田昭二，福岡大学病院（耳鼻咽喉科）：山野貴史，今村耳鼻咽喉科医院：今村信秀，医療法人 野上耳鼻咽喉科医院：野上兼一郎，医療法人 井上耳鼻咽喉科クリニック：井上朝登，たけすえ耳鼻科クリニック：武末 淳

文献

- 1) 中島光好，森田 順，相澤一雅：健康成人男性における tebipenem pivoxil 錠の薬物動態および安全性の検討。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 82~89, 2009
- 2) 中島光好，森田 順，相澤一雅：健康成人男性における tebipenem pivoxil 細粒の薬物動態および安全性の検討。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 90~94, 2009
- 3) MIYAZAKI, S.; T. HOSOYAMA, N. FURUYA, *et al.*: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of L-084, a novel oral carbapenem, against causative organisms of respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 203~207, 2001
- 4) 砂川慶介，山中 昇，岩田 敏，他：Tebipenem pivoxil 細粒の小児における急性中耳炎および上気道感染症を対象とした非盲検非対照臨床試験（第II相試験）。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 115~124, 2009
- 5) 山中 昇，岩田 敏，戸塚恭一，他：Tebipenem pivoxil 細粒の小児耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした非盲検非対照臨床試験（第II相試験）。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 125~136, 2009
- 6) 岩田 敏，尾内一信，岩井直一，他：Tebipenem pivoxil 細粒の小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験（第II/第III相試験）。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 137~150, 2009
- 7) 馬場駿吉，鈴木賢二，戸塚恭一，他：Tebipenem pivoxil 細粒の小児急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎を対象とした非盲検非対照臨床試験（第III相試験）。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 151~166, 2009
- 8) 鈴木賢二，馬場駿吉，戸塚恭一，他：Tebipenem pivoxil 細粒の小児急性中耳炎に対する cefditoren pivoxil 高用量対照ランダム

- 化二重盲検比較臨床試験（第III相試験）。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 167~185, 2009
- 9) SATO, N.; K. KIJIMA, T. KORESAWA, *et al.*: Population pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 23: 434~446, 2008
- 10) 生方公子, 千葉菜穂子, 諸角美由紀, 他: Tebipenem pivoxil の小児臨床試験における肺炎球菌のPCR法による耐性遺伝子解析と抗菌薬感受性。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 58~66, 2009
- 11) 岸井こずゑ, 千葉菜穂子, 諸角美由紀, 他: Tebipenem pivoxil の小児臨床試験におけるインフルエンザ菌のPCR法による耐性遺伝子解析と抗菌薬感受性。日本化学療法学会雑誌 57(S-1): 67~75, 2009
- 12) 西園浩文, 内園昭裕, 島 哲也, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症におけるME1207の基礎的臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 40(S-2): 643~650, 1992
- 13) 宮本直哉, 小林武弘, 山本真一郎, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症におけるME1207の基礎的・臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 40(S-2): 636~642, 1992
- 14) 島田純一郎, 馬場駿吉, 木下治二, 他: 耳鼻咽喉科領域におけるCefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 34(S-5): 1056~1060, 1986
- 15) 宮本直哉, 山本真一郎, 小林武弘, 他: Meropenem の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 40(S-1): 710~718, 1992
- 16) 原田康夫, 夜陣紘治, 田頭宣治, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症におけるMeropenemの組織内濃度と臨床効果。日本化学療法学会雑誌 40(S-1): 719~724, 1992
- 17) 松崎 勉, 原口兼明, 宮崎康博, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症におけるbiapenemの基礎的・臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 42(S-4): 643~649, 1994
- 18) 馬場駿吉, 山中 昇, 鈴木賢二, 他: Tebipenem pivoxil の成人耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床試験における有効性・安全性およびPK-PD解析。Jpn. J. Antibiotics 62: 155~177, 2009

Tissue and aural discharge distribution of tebipenem pivoxil

SHUNKICHI BABA

Nagoya City University Medical School

HIROSHI KASAHARA, JUN MORITA and KAZUMASA AIZAWA

Clinical Research Department, Meiji Seika Kaisha, LTD.

KEISUKE SUNAKAWA

Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control

Sciences, Kitasato University

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) is a novel oral carbapenem antibiotic. It has been developed as a pro-drug of tebipenem (TBPM), to increase absorption. We assessed the distribution of TBPM to aural discharge and tissues after administration of TBPM-PI to adult patients who underwent otolaryngological surgical tissue resection and pediatric patients with acute otitis media or acute sinusitis.

Following the administration of single oral doses of 150 and 250 mg (potency) of TBPM-PI to adult patients who underwent otolaryngological surgical tissue resection, tissue TBPM concentrations for the

respective doses were 0.38 to 1.76 $\mu\text{g/g}$ and 0.17 to 0.91 $\mu\text{g/g}$ in mucous membranes of the maxillary sinus, 0.26 to 0.94 $\mu\text{g/g}$ and 0.14 to 0.45 $\mu\text{g/g}$ in mucous membranes of the ethmoid sinus, and 0.12 to 0.13 $\mu\text{g/g}$ and 0.14 to 0.47 $\mu\text{g/g}$ in palatine tonsil tissues, as well as 0.29 $\mu\text{g/g}$ in mucous membranes of the middle ear for the dose of 250 mg. The percentages of these tissue concentrations to plasma concentrations for the respective doses were 14.3% to 61.0% and 18.4% to 54.6% in mucous membranes of the maxillary sinus, 34.3% to 52.1% and 9.9% to 54.6% in mucous membranes of the ethmoid sinus, and 10.3% to 15.0% and 6.5% to 17.4% in palatine tonsil tissues, as well as 16.8% in mucous membranes of the middle ear for the dose of 250 mg.

Following the administration of TBPM-PI at doses of 4 mg (potency) /kg and 6 mg (potency) /kg twice daily to pediatric patients with acute otitis media or acute sinusitis, TBPM concentrations in the aural discharge for these doses were 0.03 to 2.00 $\mu\text{g/g}$ and 1.07 or 1.18 $\mu\text{g/g}$, respectively. The percentage of aural discharge concentrations to plasma concentrations for these doses was 0.3% to 86.1% and 40.5% or 83.6%, respectively.

These results indicate a favorable distribution profile of TBPM to tissues affected by otitis media or sinusitis after the administration of TBPM-PI and can support the high efficacy of TBPM-PI.