

健康成人男性における tebipenem pivoxil 細粒の 薬物動態に及ぼす食事の影響

中島光好

株式会社浜松シーピーティ研究所

森田 順・高田利彦・相澤一雅

明治製菓株式会社臨床開発部

(2009年2月5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、臨床推奨用量 (250 mg : 力価) の TBPM-PI 細粒投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を確認することを目的として、健康成人男性を対象とした臨床薬理試験を実施した。

TBPM-PI 細粒 250 mg (力価) 投与時の薬物動態は、絶食下と比較して食後投与により TBPM の C_{max} は約 60% に低下するものの、 $AUC_{0-\infty}$ および尿中排泄率は同等であった。

従って、TBPM-PI 細粒投与時の TBPM の薬物動態に及ぼす食事の影響は、吸収速度の低下が生じるものの、吸収量に対しては小さく、臨床使用上の問題はないと考えられた。

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 tebipenem (TBPM) に変換される。さらにその後一部は TBPM 開環体 (LJC11,562) へと代謝される。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¹⁾。また、近年小児の感染症治療上問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌などに対しても強い抗菌力を有することから、小児患者の治療に貢献できると考えられる。

既存のセフェム系またはペネム系等の経口 β -ラ

クタム系抗菌薬は、通常食後に服用とされているが、一般的に経口用の薬剤においては、食事の有無および食事の内容により胃内容排出時間等が変化することから、薬物の吸収等に影響が生じることが知られている^{2~4)}。我々は先に TBPM-PI 細粒 200 mg 投与時の TBPM の薬物動態に及ぼす食事の影響は、吸収速度の低下が生じるものの、吸収量に対しては小さいことを報告している⁵⁾。しかし、成人における臨床推奨用量は 250 mg (力価) と考えられ、薬物動態に及ぼす食事の影響は、200 mg (力価) 投与時と同様であると推測されたが、それを再確認すべく今回の試験を実施した。

I. 対象および方法

本試験は、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、医療法人幸良会シーピーシークリニックにて実施した。

2. 被験者

被験者は健康成人男性とした。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から文書で得た。試験実施施設の責任医師または分担医師は、事前の検査結果より、試験薬剤を投与する適格な被験者を決定した。

3. 試験薬剤

1g中にTBPM-PIとして100mg(力価)を含有するTBPM-PI 10%細粒を用いた。

4. 投与方法

12名の被験者を6名ずつ2グループに分け、休薬期間を2日間とする2期クロスオーバー比較試験を実施した。投与群として以下の2群を設定した。

- ・絶食群：TBPM-PI細粒250mg(力価)を絶食下、単回経口投与
- ・食後群：TBPM-PI細粒250mg(力価)を食後30分後に単回経口投与

絶食群では、試験薬剤投与12時間前から投与4時間後まで絶食を継続した。また、両投与群とも

試験薬剤投与4時間後まで座位もしくは立位を保った。なお、食事内容は、パン、スライスチーズ、イチゴジャム、オレンジジュース、ヨーグルト、ゆで卵、オレンジで、約600kcalであった。

5. 観察、検査、調査項目

観察、検査、調査項目は、自覚症状、他覚所見、生理学的検査(血圧、脈拍数、体温、呼吸数、体重、身長、body mass index (BMI)、心電図)、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、薬物濃度測定(血漿中TBPM濃度および尿中TBPM、TBPM開環体(LJC11, 562)濃度)とした。

6. 薬物濃度の測定方法

血漿中TBPM濃度および尿中TBPM、LJC11,562濃度は、高速液体クロマトグラフィー質量分析(LC/MS/MS)法⁶⁾により測定した。

7. 薬物動態解析

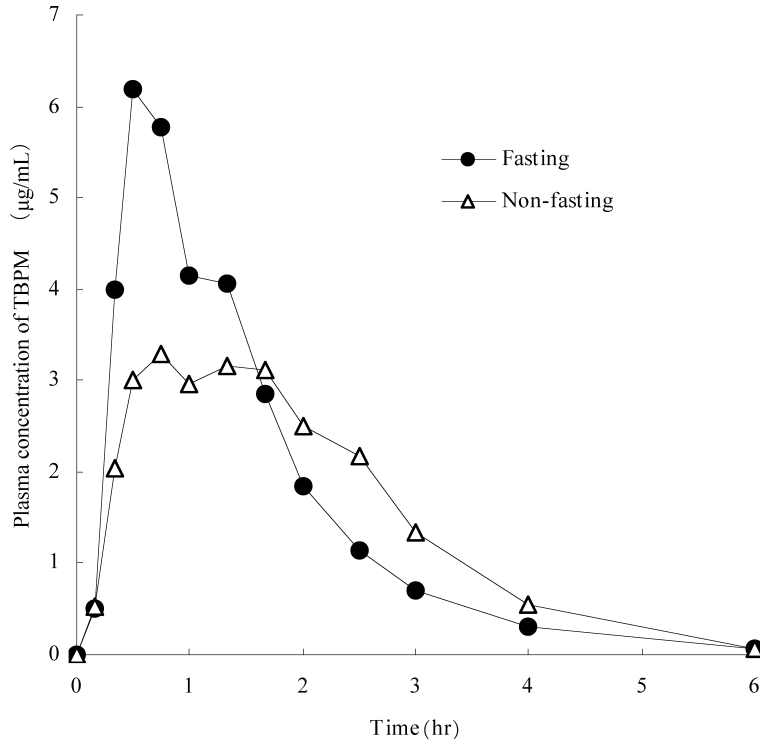
血漿中TBPMの薬物動態パラメータ(C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$ 等)をモデル非依存的に解析した。また、TBPMおよびLJC11,562(TBPM換算)の尿中排泄率を算出した。またそれぞれのパラメータを対数変換した値をもとに、グループ、時期、投与方法を固定効果因子とし、被験者を変量効果因子とする線形混合モデルから絶食群に対する食後群の比(t_{max} は差)の95%信頼区間および推定値を算出した。

8. 安全性の評価

TBPM-PI細粒投与時の被験者の健康状態を、自覚症状、他覚所見、生理学的検査並びに臨床検査により確認した。

Fig. 1. Plasma concentration of TBPM after single oral administration of TBPM-PI fine granules at 250 mg as potency in fasting and non-fasting states.

(mean, n=12)



II. 結果

1. 被験者

被験者12名の年齢, 身長, 体重およびBMIの平均値(最小値~最大値)は, それぞれ年齢22.1歳(20.0~26.0歳), 身長176.5cm(170.4~185.5cm), 体重70.2kg(56.8~87.8kg)およびBMI22.5kg/m²(19.6~26.0kg/m²)であった。

2. 薬物動態

(1) 血漿中TBPM濃度

TBPM-PI細粒250mg(力価)単回投与時の平均血漿中TBPM濃度のピーク値は, 絶食群で投与30分後に, 食後群では投与45分後に認められ, 食後群のピーク値は, 絶食群に比べ低かった。両投与群とも投与6時間後には定量限界(0.01

µg/mL)程度となった(Fig. 1)。

(2) 薬物動態パラメータ

TBPM-PI細粒250mg(力価)単回投与時の投与群別のTBPMの薬物動態パラメータを算出し, 絶食群に対する食後群の比(t_{max} は差)の95%信頼区間(LCL, UCL)および推定値を算出した(Table 1, Table 2)。絶食群と比較して食後群では, C_{max} は約60%に低下したが, $AUC_{0-\infty}$ は同等であった。

(3) TBPM, LJC11,562の尿中排泄率

TBPM-PI細粒250mg(力価)単回投与時のTBPMの尿中排泄率は, 両投与群とも投与後0~2時間が最も高かった。投与24時間後までの累積尿中排泄率(平均値±標準偏差)は, 絶食群および食後群でそれぞれ, TBPMでは, 61.0±6.2%, 62.3±6.4%, LJC11,562では, 12.7±3.5%,

Table 1. Pharmacokinetic parameters of TBPM after single oral administration of TBPM-PI fine granules at 250 mg as potency in fasting and non-fasting states.

condition	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{\max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
Fasting state	6.77 ± 2.24	0.88 ± 0.42	0.76 ± 0.13	9.45 ± 1.36
Non-fasting state	4.03 ± 1.01	1.21 ± 0.64	0.69 ± 0.11	8.91 ± 1.82

(mean \pm SD, n = 12)

Table 2. Estimate and 95% confidence interval of pharmacokinetic parameters after single oral administration of TBPM-PI fine granules at 250 mg as potency in fasting and non-fasting states.

		Estimate	95% LCL	95% UCL
C_{\max}	Non-fasting / Fasting state (%)	61.0	46.8	79.4
$AUC_{0-\infty}$	Non-fasting / Fasting state (%)	93.3	86.8	100.4
t_{\max}	Non-fasting - Fasting state (hr)	0.333	-0.131	0.798
$t_{1/2}$	Non-fasting / Fasting state (%)	90.6	83.9	97.7
TBPM urinary excretion	Non-fasting / Fasting state (%)	102.1	95.7	108.8
LJC11,562 urinary excretion	Non-fasting / Fasting state (%)	96.0	89.8	102.7
TBPM+ LJC11,562 urinary excretion	Non-fasting / Fasting state (%)	101.0	95.3	107.0

$12.1 \pm 2.6\%$, TBPM+LJC11,562 では, $73.8 \pm 7.5\%$, $74.4 \pm 6.2\%$ であり, 両投与群のTBPMおよびLJC11,562の累積尿中排泄率は同等であった (Fig. 2).

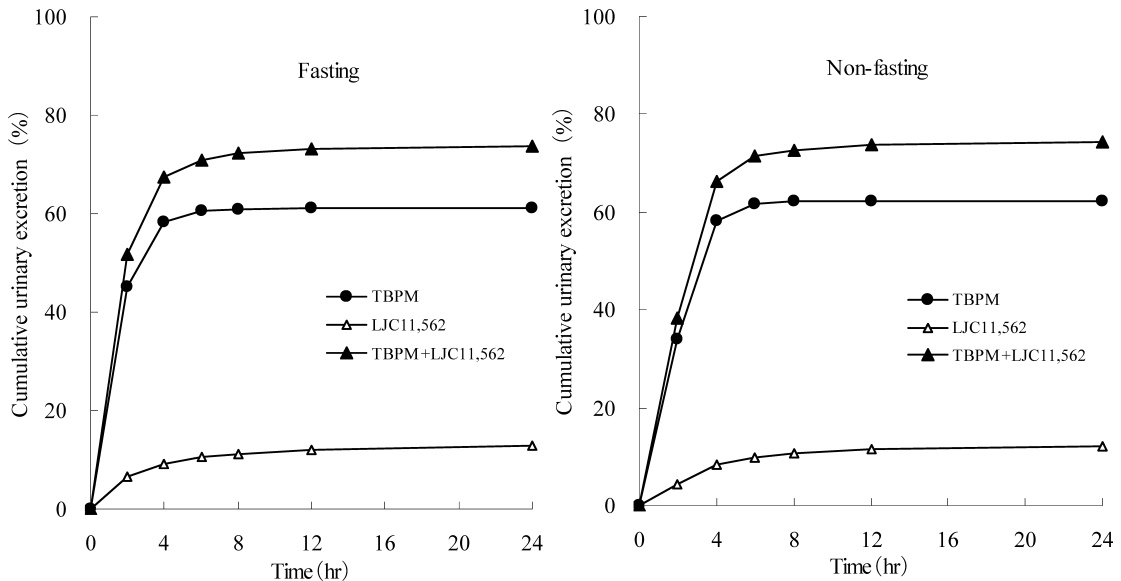
3. 安全性

本試験において有害事象は認められず, 安全性に問題はなかった。

考察

我々は先にTBPM-PI細粒200mg投与時のTBPMの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果, 食事により吸収速度の低下が生じるものの, 吸収量に対しては影響が小さいことを確認している⁵⁾。そこで, 今回, 成人における臨床推奨用量である250mg (力価) 投与時のTBPM-PI細粒の薬物動態に及ぼす食事の影響を, 健康成人男性を対象として検討した。

Fig. 2. Cumulative urinary excretion of TBPM, LJC11,562 and TBPM + LJC11,562 after single oral administration of TBPM-PI fine granules at 250 mg as potency in fasting and non-fasting states. (mean, n=12)



TBPM-PI細粒250mg(力価)投与時の薬物動態は、絶食群と比較して食後群では、TBPMの C_{max} は約60%に低下したが、 $AUC_{0-\infty}$ 、TBPMおよびLJC11,562の累積尿中排泄率は同等であった。これらの結果は、先に我々が報告した結果⁵⁾と同様であった。

一方、TBPM-PI錠剤250mg(力価)投与時の薬物動態は、絶食群と比較して食後群では、TBPMの C_{max} は約80%、 $AUC_{0-\infty}$ および累積尿中排泄率は同程度であり、薬物動態に及ぼす食事の影響は、TBPM-PI細粒投与時と比較し小さかった⁷⁾。

一般に、食事の摂取により薬剤(製剤)の胃内容排出時間、溶解性等が変化し、 C_{max} およびAUC等が影響を受けることが知られている。

TBPMの薬物動態に及ぼす食事の影響は、 C_{max} で認められ、細粒では錠剤より大きく認められた。この結果は、TBPM-PIの製剤に起因していると考えられる。TBPM-PI細粒は小児患者の服用を目的として開発された製剤であり、苦味をマスクす

る製剤設計を行っていることから、pH6.5および6.8における溶出速度が錠剤と比較して遅く⁸⁾、この溶出性の違いが食事の影響の程度の違いの一因と推察された。

また、TBPM-PI細粒200mg(力価)と胃内pHを上昇させる薬物の併用により、TBPMの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ および尿中排泄率の低下、 t_{max} の遅延、 $t_{1/2}$ の延長といった薬物動態への影響が認められ、その原因として、胃内pHの上昇によりTBPM-PI細粒の溶出速度が低下し、TBPM-PIの薬物動態が影響を受けたと考えられている⁹⁾。

なお、TBPM-PI細粒の小児感染症患者を対象とした臨床試験において、食後投与により十分な有効性が認められ、また、安全性に大きな問題は認められなかった^{10~15)}ことより、薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は臨床上問題ないと考えられた。

以上より、臨床推奨用量(250mg:力価)のTBPM-PI細粒投与時のTBPMの薬物動態に及ぼす食事の影響は、胃内容排出時間の延長に伴う吸

収速度の遅延をもたらすものの、TBPM-PIの吸収量に対してはほとんど影響せず、臨床使用上の問題は無いと考えられた。

謝辞

本試験の実施に際し、試験実施施設の責任医師として多大な御尽力を賜りました医療法人幸良会シーピーシークリニック院長 深瀬広幸先生に深謝致します。

引用文献

- 1) 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
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 尾熊隆嘉, 他: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108の第I相臨床試験。 *Chemotherapy* 41(S-1): 109~125, 1993
- 3) 島田 馨, 松元 隆, 小宮 泉, 他: 新規口セフェム剤, ME1207の臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 40(S-2): 105~119, 1992
- 4) 中島光好, 植松俊彦, 吉長孝二, 他: 新規ペネム系経口抗生物質 SY5555の第I相臨床試験。 *Chemotherapy* 41: 1277~1292, 1993
- 5) 中島光好, 森田 順, 相澤一雅: 健康成人男性における tebipenem pivoxil 細粒の薬物動態に及ぼす食事および乳製品の影響。 *日本化学療法学会雑誌* 57(S-1): 95~98, 2009
- 6) 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
- 7) 中島光好, 森田 順, 相澤一雅: 健康成人男性における tebipenem pivoxil 錠の薬物動態に及ぼすプロベネシドおよび食事の影響。 *日本化学療法学会雑誌* 57(S-1): 103~108, 2009
- 8) 小松千記: ME1211 細粒の製剤設計。明治製菓株式会社社内資料, 2007
- 9) 中島光好, 森田 順, 相澤一雅: 健康成人男性における tebipenem pivoxil 細粒の胃内 pH を上昇させる薬物併用時の薬物動態。 *日本化学療法学会雑誌* 57(S-1): 99~102, 2009
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 堀 誠治, 砂川慶介: Tebipenem pivoxil 細粒の小児臨床試験における安全性の検討。 *日本化学療法学会雑誌* 57(S-1): 192~204, 2009

Effect of diet on the pharmacokinetics of tebipenem pivoxil fine granules in healthy male volunteers

MITSUYOSHI NAKASHIMA

Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology & Therapeutics

JUN MORITA, TOSHIHIKO TAKATA and KAZUMASA AIZAWA

Clinical Research Department, Meiji Seika Kaisha, LTD.

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI), a novel oral carbapenem antibiotic, is a prodrug of tebipenem (TBPM). We assessed the pharmacokinetics of TBPM-PI fine granules at 250 mg as potency in healthy male volunteers in fasting and non-fasting states.

C_{\max} of TBPM in the non-fasting state was lowered to approximately 60% of that in the fasting state, however $AUC_{0-\infty}$ and urinary excretion of TBPM in the non-fasting state were almost equivalent to those in the fasting state when TBPM-PI fine granules were administered.

In conclusion, the absorption rate of TBPM-PI was reduced in the non-fasting state after the administration of TBPM-PI fine granules, but intake of food had little influence on the absorption amount of TBPM. Thus the effect of diets on the pharmacokinetics of TBPM-PI would raise no problem in clinical use of TBPM-PI.