

Tebipenem pivoxil の耳鼻咽喉科領域感染症成人患者における薬物動態

木島功嗣¹⁾・佐藤信雄¹⁾・是澤友和¹⁾・森田 順²⁾・林 宏行¹⁾・
芝崎茂樹¹⁾・黒沢 亨¹⁾・戸塚恭一³⁾

¹⁾ 明治製菓株式会社 医薬総合研究所 応用薬理研究所 薬物動態研究室

²⁾ 明治製菓株式会社 臨床開発部

³⁾ 東京女子医科大学 感染対策部感染症科

(2009年2月20日受付)

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) の耳鼻咽喉科領域感染症成人患者を対象とした後期臨床第II相試験(用法用量確認試験, 450 mg投与群: 150 mg×3回/日, 500 mg投与群: 250 mg×2回/日, 900 mg投与群: 300 mg×3回/日)において測定された活性本体TBPMの血漿中濃度を用い, ベイズ法により一次薬物動態パラメータ(k_a , k_{el} , V_d/F および $Tlag$)を推定し, 二次薬物動態パラメータ(t_{max} , C_{max} , $t_{1/2}$ および AUC)を算出した。また, ベイズ法で適切な一次薬物動態パラメータを推定できなかった症例については, 血漿中TBPM濃度および台形法により二次薬物動態パラメータを算出した。ベイズ法により得られた450 mg投与群, 500 mg投与群および900 mg投与群における一次薬物動態パラメータは, それぞれ, k_a が 5.64 ± 2.76 , 5.11 ± 3.06 および $2.51 \pm 1.13 \text{ hr}^{-1}$, k_{el} が 1.75 ± 0.25 , 2.03 ± 0.10 および $1.34 \pm 0.27 \text{ hr}^{-1}$, V_d/F が 17.62 ± 5.09 , 15.83 ± 6.14 および $19.34 \pm 8.80 \text{ L}$, $Tlag$ が 0.48 ± 0.11 , 0.38 ± 0.03 および $0.39 \pm 0.26 \text{ hr}$ であった。ベイズ法および台形法により得られた二次薬物動態パラメータは, それぞれ, t_{max} が 0.85 ± 0.29 , 0.81 ± 0.33 および $1.18 \pm 1.53 \text{ hr}$, C_{max} が 5.08 ± 2.05 , 7.92 ± 4.02 および $8.69 \pm 4.01 \mu\text{g/ml}$, $t_{1/2}$ が 0.40 ± 0.06 , 0.34 ± 0.01 および $0.54 \pm 0.10 \text{ hr}$, 1回投与分の AUC (AUC_{0-8h} あるいは AUC_{0-12h})が 5.22 ± 1.90 , 7.93 ± 4.04 および $13.62 \pm 6.29 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, AUC_{0-24h} は 15.65 ± 5.70 , 15.85 ± 8.08 および $40.87 \pm 18.87 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。

以上より, C_{max} および1回投与分の AUC は, 1回投与量が増加するほど, AUC_{0-24h} は1日投与量が増加するほど増加する傾向を示した。また, いずれの用法用量においても t_{max} は約0.8~1.2 hr, $t_{1/2}$ は約0.3~0.5 hrとほぼ一定であり, 用法用量の違いによる薬物動態特性の変動は認められなかった。また, 耳鼻咽喉科領域感染症成人患者におけるTBPM-PIの薬物動態は, 健康成人男性と類似したものであった。

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は, ワイス株式会社(旧 日本ワイステラリー株式会社)で創製され, 明治製菓株式会社が開発した世界で初めて

の経口カルバペネム系抗菌薬である¹⁾。TBPM-PIは, 活性本体であるtebipenem (TBPM)のC2位カルボン酸をピボキシル基でエステル化することに

より経口吸収性を向上させたプロドラッグである。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 に変換される。また、カルバペネム系抗菌薬を分解するヒトデヒドロペプチダーゼ-I (hDHP-I) に対して安定であるため¹⁾、TBPM-PI は単剤投与が可能であることに加え、健康成人において、経口投与後速やかに吸収され、活性本体の最高血漿中濃度は他の経口 β -ラクタム系抗菌薬と比べて高くなる特長が認められるとともに、尿中へ速やかに排泄され、活性本体として約 70% が回収されており²⁾、優れた薬物動態特性を有している。

TBPM は、緑膿菌を除くほとんどすべての菌種に対して既存の β -ラクタム系抗菌薬に比して強く、臨床で用いられている注射用カルバペネム系抗菌薬と比べても同等以上の抗菌活性を有する³⁾。特に、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 (PRSP) に対し強い抗菌活性を示し、また呼吸器感染症の原因菌として高頻度に検出される *Haemophilus influenzae* に対しても強い抗菌活性を有する³⁾。

このように、TBPM-PI は薬物動態において優れた特性を有するとともに、中耳炎、副鼻腔炎および肺炎において、臨床での有用性が期待され開発が進められた⁴⁻⁶⁾。

TBPM-PI の開発を進めるにあたり、TBPM-PI の用法用量を適切に決定するためには、疾患時における TBPM-PI の薬物動態を把握することが極めて重要であると考えられた。そのため、耳鼻咽喉科領域感染症成人患者を対象とした後期臨床第 II 相試験 (用法用量確認試験) において、血漿中 TBPM 濃度測定のための採血を実施した⁷⁾。

今回、この臨床試験における血漿中 TBPM 濃度情報をもとに、耳鼻咽喉科領域感染症成人患者における TBPM の主要な一次薬物動態パラメータである吸収速度定数 (k_a)、消失速度定数 (k_{el})、みかけの分布容積 (V_d/F) および吸収遅延時間

(t_{lag}) をベイズ法により推定した。さらには、二次的な薬物動態パラメータである最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、最高血漿中非結合型薬物濃度 ($C_{max} \cdot f$)、最高血漿中濃度 (C_{max})、投与後 24 時間までの血漿中非結合型濃度-時間曲線下面積 ($AUC_f(0-24)$)、投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24h}) および消失半減期 ($t_{1/2}$) を算出し、TBPM-PI の耳鼻咽喉科領域感染症成人患者における薬物動態情報の創出を試みた。

I. 対象および方法

1. 解析対象

耳鼻咽喉科領域感染症の成人患者を対象に実施された、臨床推奨用法用量を決定することを目的とした二重盲検比較試験⁷⁾ において、TBPM-PI 錠として 1 回 150 mg (力価) 1 日 3 回、1 回 250 mg (力価) 1 日 2 回、または 1 回 300 mg (力価) 1 日 3 回を 7 日間、原則、食後経口投与した。投与 0.5~3 時間後に 1~2 ポイントの採血、血漿中薬物濃度測定した成人の耳鼻咽喉科領域感染症患者 192 症例のうち、測定した血漿中 TBPM 濃度が 2 ポイントとも定量限界未満 (N.D.) であった 1 症例を除いた 191 症例を解析対象とした。用法用量ごとの内訳は、450 mg 投与群が 66 症例、500 mg 投与群が 61 症例、900 mg 投与群が 64 症例であり、血漿中濃度のポイント数の内訳は、それぞれ 127 ポイント、120 ポイントおよび 126 ポイントであった。患者背景を表 1 に示した。

2. 血漿中 TBPM 濃度測定

採取された患者血漿試料 1 容量に対し 1 M MOPS (3-(*N*-Morpholino)propanesulfonic acid) 緩衝液 pH 7.0 を 1 容量添加し、MOPS 添加試料を調製した。この MOPS 添加試料 200 μ l にアセトニトリル 200 μ l を添加後、約 30 秒間攪拌した。次に

表1. 患者背景

1回投与量 (mg)	症例数 (症例)	性別症例数 (男/女)	採血 ポイント数	年齢 (歳)	体重 (kg)	Ccr* (ml/min)
150	66	15 / 51	127	40 ± 14	57.0 ± 11.0	113.73 ± 30.00
250	61	26 / 35	120	41 ± 14	60.1 ± 11.7	113.00 ± 30.25
300	64	25 / 39	126	39 ± 14	61.4 ± 13.7	116.20 ± 29.51

*Ccr (クレアチニン クリアランス) ; Cockcroft & Gault 式¹²⁾により算出

100 mM MOPS 緩衝液 pH 7.0 100 μ l を添加し攪拌した後, 12000 rpm, 4°C にて5分間遠心分離し, 上清を得た。予めメタノールおよび100 mM MOPS 緩衝液 pH 7.0 にてコンディショニングしておいた Empore Universal Resin (1.2 ml/Extraction Disk Plates ; 3M 製) に上清を400 μ l ロードした。96 well plate に溶出された溶出液は, 精製水600 μ l を加えてピペティングで混和し, 測定バイアルに分注したあと, 高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS/MS) 法⁸⁾ にて TBPM 濃度を測定した。定量限界 10 ng/ml における, 同時再現性および日差再現性の C.V. 値はそれぞれ 11.1% および 11.5% であった。

3. 解析方法

3.1. 母集団薬物動態パラメータの算出

健康成人男性を対象とした TBPM-PI の臨床第 I 相試験 (反復投与試験) における 100 mg, 200 mg および 300 mg の 1 日 3 回 7 日間 (各用量 ; n=8) の投与 1, 4 および 7 日目の血漿中 TBPM 濃度データ⁹⁾ を, Tlag を伴う 1 次吸収過程付きの 1-compartment model により解析し, ka, kel, Vd/F, Tlag, t_{max} , C_{max} , $t_{1/2}$ および 1 回投与分の AUC_{0-8h} (投与 8 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積) を求めた。採血時間は実測値を用い, 解析におけるデータの重み付けは行わなかった。求めた薬物動態パラメータについて, 各投与群毎

に平均値 ± 標準偏差を算出した。また, 各投与群において, 各被験者での投与 1, 4 および 7 日目の 1 回投与分の AUC_{0-8h} について C.V. 値を求め, その平均値を算出した。解析には, WinNonlin Professional (Version 4.1, Pharsight Corporation) および Microsoft Excel 2000 を使用した。

3.2. ベイズ推定による一次および二次薬物動態パラメータの計算

各患者における ①投与量, ②実測された 2 ポイント (あるいは 1 ポイント) の血漿中 TBPM 濃度, ③母集団薬物動態パラメータを用い, ベイズ法によりその患者の薬物動態パラメータを推定した。母集団薬物動態パラメータ (母集団平均パラメータ, 個体間変動および個体内変動) としては, 当臨床第 II 相試験 (用法用量確認試験) の 450 mg (150 mg ± 3 回/日), 500 mg (250 mg ± 2 回/日), 900 mg (300 mg ± 3 回/日) 投与群に対して, それぞれ, 3.1. で求めた臨床第 I 相試験 (反復投与試験) の 100 mg, 200 mg, 300 mg 投与群で得られた薬物動態パラメータ (個体間変動および個体内変動を含む) を対応させて使用した (表 2)。すなわち, 母集団平均パラメータとしては, 当臨床第 II 相試験 (用法用量確認試験) では原則として反復投与 7 日目に血漿中 TBPM 濃度を測定していたことから, 臨床第 I 相試験 (反復投与試験) の投与 7 日目の薬物動態パラメータの平均値を用いた。薬物動態パラメータの個体間変動とし

表2. 臨床第I相試験（反復投与試験）における投与7日目の血漿中TBPMの一次薬物動態パラメータ

	1回投与量			個別値の範囲
	100 mg	200 mg	300 mg	
症例数 (症例)	8	8	8	-
ka (hr ⁻¹)	4.60 ± 3.94	4.53 ± 6.58	1.32 ± 0.75	0.73 ~ 20.78
kel (hr ⁻¹)	1.69 ± 0.49	2.01 ± 0.39	1.11 ± 0.31	0.74 ~ 2.62
Vd/F (L)	20.4 ± 6.2	16.4 ± 5.1	25.5 ± 5.4	9.2 ~ 34.5
Tlag (hr)	0.494 ± 0.289	0.391 ± 0.180	0.772 ± 0.438	0.207 ~ 1.599

表3. 臨床第I相試験（反復投与試験）における投与7日目の血漿中TBPMの二次薬物動態パラメータおよびAUC_{0-8h}のC.V.値

1回投与量 (mg)	症例数 (症例)	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/ml)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (μg·hr/ml)	AUC _{0-8h} のC.V.値の平均* (%)
100	8	0.92 ± 0.42	2.71 ± 1.07	0.44 ± 0.13	3.20 ± 0.60	10.8
200	8	0.84 ± 0.26	6.08 ± 3.98	0.36 ± 0.07	6.68 ± 2.04	7.2
300	8	1.71 ± 0.61	4.74 ± 1.24	0.67 ± 0.18	11.35 ± 1.93	15.7

* 各被験者での投与1, 4および7日目の1回投与分のAUC_{0-8h}のC.V.値を平均したもの

では、各薬物動態パラメータの標準偏差を、個体内変動としては、臨床第I相試験（反復投与試験）の各個体での投与1, 4および7日目の1回投与分のAUC_{0-8h}のC.V.値を求め、その平均値を用いた（表3）。

母集団薬物動態パラメータとして表2に示す薬物動態パラメータと各患者の血漿中TBPM濃度を用いて、ベイズ法により、各患者のka, kel, Vd/FおよびTlagを求めた。血漿中TBPM濃度の薬物動態解析は、以下の手順で行った。

- 1) ベイズ法を用いて、全症例について解析を行った。
- 2) ベイズ法で収束しなかった症例および収束はしたが適切な薬物動態パラメータが得ら

れなかったと判断した症例については、後述する台形法で解析を行った。すなわち、ベイズ法で推定した薬物動態パラメータが以下に示すいずれかに該当した場合は不適切と判断し、台形法で解析を実施した。

- (1) kaおよび/またはkelが臨床第I相試験（反復投与試験）100 mg, 200 mg, 300 mg投与群の投与7日目の個別値の範囲(ka: 0.73~20.78 hr⁻¹, kel: 0.74~2.62 hr⁻¹)を逸脱している場合。
- (2) Vd/Fが臨床第I相試験（反復投与試験）100 mg, 200 mg, 300 mg投与群の投与7日目の個別値の範囲(9.2~34.5 L)を逸脱しており、かつ、ベイズ法で推定した

薬物動態パラメータを用いて計算した最高血漿中非結合型薬物濃度 $C_{max} \cdot f$ (最高血漿中濃度と血漿蛋白非結合率 f の積) と実測の $C_{max} \cdot f$ の乖離が大きい (約2倍) 場合。

- (3) Tlag が臨床第I相試験 (反復投与試験) 100 mg, 200 mg, 300 mg 投与群の投与7日目の個別値の範囲 (0.207~1.599 hr) より大きい場合。
- (4) ベイズ法で推定した薬物動態パラメータを用いて計算した血漿中濃度推移と実測値の適合が不良である場合。

さらに、各患者の ka , kel , Vd/F および $Tlag$ を用いて以下の (式1)~(式3) により、 t_{max} , $C_{max} \cdot f$ および $AUCf(0-24)$ を算出した。

$$t_{max} = Tlag + 2.303 / (ka - kel) \cdot \ln(ka / kel) \dots (式1)$$

$$C_{max} \cdot f = ka \cdot Dose / \{(Vd/F) \cdot (ka - kel)\} \cdot$$

$$\frac{[1 - \text{EXP}\{-n \cdot kel \cdot \tau\} / [1 - \text{EXP}\{-kel \cdot \tau\}] \cdot \text{EXP}\{-kel \cdot (t_{max} - Tlag)\} - (1 - \text{EXP}\{-n \cdot ka \cdot \tau\}) / [1 - \text{EXP}\{-ka \cdot \tau\}]}$$

$$\cdot \text{EXP}\{-ka \cdot (t_{max} - Tlag)\} \cdot f \dots (式2)$$

$$AUCf(0-24) = Dose / \{(Vd/F) \cdot kel\} \cdot f \cdot 24 / \tau \dots (式3)$$

ここで、 f (血漿蛋白非結合率) は 0.33^{10} , n は定常状態に達するのに十分な投与回数, τ は投与間隔 (hr) とした。

3.3. 台形法による二次薬物動態パラメータの計算

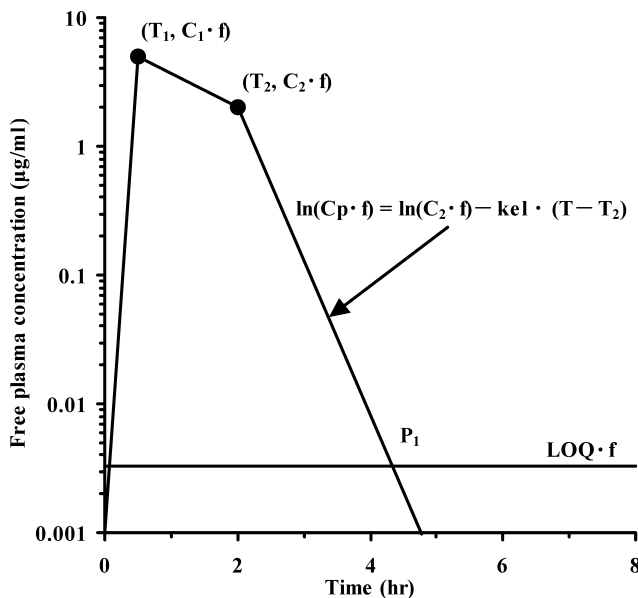
各患者において、実測された血漿中TBPM濃度が2ポイントの場合と1ポイントの場合に分けて、 $C_{max} \cdot f$ および $AUCf(0-24)$ を算出した。

1) 血漿中TBPM濃度が2ポイントの場合

実測された2ポイント (T_1, C_1), (T_2, C_2) の血漿中濃度に、 f を乗じて血漿中非結合型濃度に換算した後、 $C_{max} \cdot f$ および $AUCf(0-24)$ を算出した。 kel は、450 mg 投与群: 1.69 hr^{-1} , 500 mg 投与群: 2.01 hr^{-1} および 900 mg 投与群: 1.11 hr^{-1} とした。

- (1) $C_{max} \cdot f$ は、実測された血漿中非結合型濃度のうち、最大のものとした。
- (2) $AUCf(0-24)$ は、以下の式で、1回投与分の値 $AUCf$ を算出した後、1日投与回数を乗

図1. 血漿中濃度が2ポイントの場合の台形法による二次薬物動態パラメータの計算 (モデル図)



じることにより求めた。

ここで、 P_1 は $C_p \cdot f$ が $0.0033 \mu\text{g/ml}$ (定量限界 LOQ である $0.01 \mu\text{g/ml}$ と f 0.33 の積) まで減少する時間 ($P_1 = T_2 - \ln \{ \text{LOQ} \cdot f / (C_2 \cdot f) \} / \text{kel}$) を示す。

(a) $P_1 < \tau$ (すなわち、 $C_p(\tau) \cdot f < \text{LOQ} \cdot f$) の場合

i) $C_1 \geq C_2$ の場合

$$\begin{aligned} \text{AUCf} &= \text{AUCf}_{0-T_1} + \text{AUCf}_{T_1-T_2} + \text{AUCf}_{T_2-P_1} \\ &= T_1 \cdot C_1 \cdot f/2 + (T_2 - T_1) \cdot (C_2 \cdot f - C_1 \cdot f) / \\ &\quad \ln \{ (C_2 \cdot f) / (C_1 \cdot f) \} - (\text{LOQ} \cdot f \\ &\quad - C_2 \cdot f) / \text{kel} \quad \dots \text{(式4)} \end{aligned}$$

ii) $C_1 < C_2$ の場合

$$\begin{aligned} \text{AUCf} &= \text{AUCf}_{0-T_1} + \text{AUCf}_{T_1-T_2} + \text{AUCf}_{T_2-P_1} \\ &= T_1 \cdot C_1 \cdot f/2 + (T_2 - T_1) \cdot \\ &\quad (C_1 \cdot f + C_2 \cdot f) / 2 \\ &\quad - (\text{LOQ} \cdot f - C_2 \cdot f) / \text{kel} \quad \dots \text{(式5)} \end{aligned}$$

(b) $P_1 \geq \tau$ (すなわち、 $C_p(\tau) \cdot f \geq \text{LOQ} \cdot f$) の場合

i) $C_1 \geq C_2$ の場合

$$\text{AUCf} = \text{AUCf}_{0-T_1} + \text{AUCf}_{T_1-T_2} + \text{AUCf}_{T_2-\tau}$$

$$\begin{aligned} &= T_1 \cdot C_1 \cdot f/2 + (T_2 - T_1) \cdot \\ &\quad (C_2 \cdot f - C_1 \cdot f) / \ln \{ (C_2 \cdot f) / (C_1 \cdot f) \} \\ &\quad - C_2 \cdot f \cdot [\text{EXP} \{ -\text{kel} \cdot (\tau - T_2) \} \\ &\quad - 1] / \text{kel} \quad \dots \text{(式6)} \end{aligned}$$

ii) $C_1 < C_2$ の場合

$$\begin{aligned} \text{AUCf} &= \text{AUCf}_{0-T_1} + \text{AUCf}_{T_1-T_2} + \text{AUCf}_{T_2-\tau} \\ &= T_1 \cdot C_1 \cdot f/2 + (T_2 - T_1) \cdot \\ &\quad (C_1 \cdot f + C_2 \cdot f) / 2 - C_2 \cdot f \cdot \\ &\quad [\text{EXP} \{ -\text{kel} \cdot (\tau - T_2) \} - 1] / \text{kel} \\ &\quad \dots \text{(式7)} \end{aligned}$$

2) 血漿中 TBPM 濃度が 1 ポイントの場合

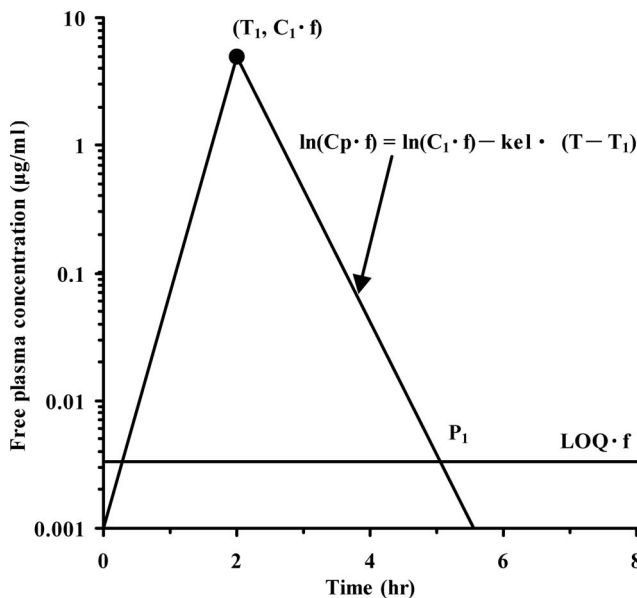
実測された 1 ポイント (T_1, C_1) の血漿中濃度に f を乗じて血漿中非結合型濃度に換算した後、 $C_{\text{max}} \cdot f$ および $\text{AUCf}(0-24)$ を算出した。kel は、1) と同様とした。

(1) $C_{\text{max}} \cdot f$ は、実測された血漿中非結合型濃度を採用した。

(2) $\text{AUCf}(0-24)$ は、以下の式で、1 回投与分の値 AUCf を算出した後、1 日投与回数に乗じることにより求めた。

(a) $P_1 < \tau$ (すなわち、 $C_p(\tau) \cdot f < \text{LOQ} \cdot f$)

図2. 血漿中濃度が 1 ポイントの場合の台形法による二次薬物動態パラメータの計算 (モデル図)



の場合

$$\begin{aligned} \text{AUCf} &= \text{AUCf}_{0-T_1} + \text{AUCf}_{T_1-P_1} \\ &= T_1 \cdot C_1 \cdot f/2 - (\text{LOQ} \cdot f - C_1 \cdot f)/\text{kel} \\ &\quad \dots \text{(式8)} \end{aligned}$$

(b) $P_1 \geq \tau$ (すなわち, $C_p(\tau) \cdot f \geq \text{LOQ} \cdot f$)

の場合

$$\begin{aligned} \text{AUCf} &= \text{AUCf}_{0-T_1} + \text{AUCf}_{T_1-\tau} \\ &= T_1 \cdot C_1 \cdot f/2 - C_1 \cdot f \cdot [\text{EXP}\{-\text{kel} \cdot \\ &\quad ((\tau - T_1))\} - 1]/\text{kel} \quad \dots \text{(式9)} \end{aligned}$$

3.4. 総薬物濃度に対する二次パラメータの計算

ベイズ法および台形法で求めた二次薬物動態パラメータ $C_{\max} \cdot f$, $\text{AUCf}(0-24)$ を f で除して, C_{\max} および $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ を求めた。1回投与分の AUC ($\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ あるいは $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$) はそれぞれ算出された $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ を1日の投与回数である3あるいは2で除して求めた。 $t_{1/2}$ は0.693を kel で除して算出した。

II. 結果

臨床第I相試験(反復投与試験)における100 mg, 200 mg および 300 mg の1日3回7日間(各用量; $n=8$)の投与1, 4および7日目の血漿中TBPM濃度データを解析し, k_a , kel , Vd/F , Tlag , t_{\max} , C_{\max} , $t_{1/2}$ および1回投与分の $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ を求めた。求めた投与7日目の薬物動態パラメータおよび各被験者での投与1, 4および7日目の1回投与分の $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ について求めたC.V.値の平均値を表2および表3に示した。また, 投与7日目の k_a , kel , Vd/F , Tlag より算出した血漿中TBPM濃度推移と当臨床第II相試験(用法用量確認試験)で得られた血漿中TBPM濃度(実測値)を図3に示した。臨床第II相試験(用法用量確認試験)で得られた191症例373ポイントの血漿中濃度は, 臨床第I相試験(反復投与試験)で得られた薬物動態パラメータよりシミュレートした血漿中TBPM濃度推移とほぼ一致する

ことが確認された。よって, これらの薬物動態パラメータおよびC.V.値の平均値をベイズ法の母集団薬物動態パラメータとして用いることとした。

今回, 解析法として最終的にベイズ法を採択した症例は161症例, 台形法を採択した症例は30症例であった。台形法を採択した症例の内訳は, ベイズ法で薬物動態パラメータの収束値が得られなかった症例が14症例, k_a が不適切と判断した症例が9症例, kel が不適切と判断した症例が1症例, Vd/F が不適切と判断した症例が2症例, ベイズ法で推定された薬物動態パラメータを用いて計算された血漿中TBPM濃度推移と実測値の適合が不良であると判断した症例が4症例であった。

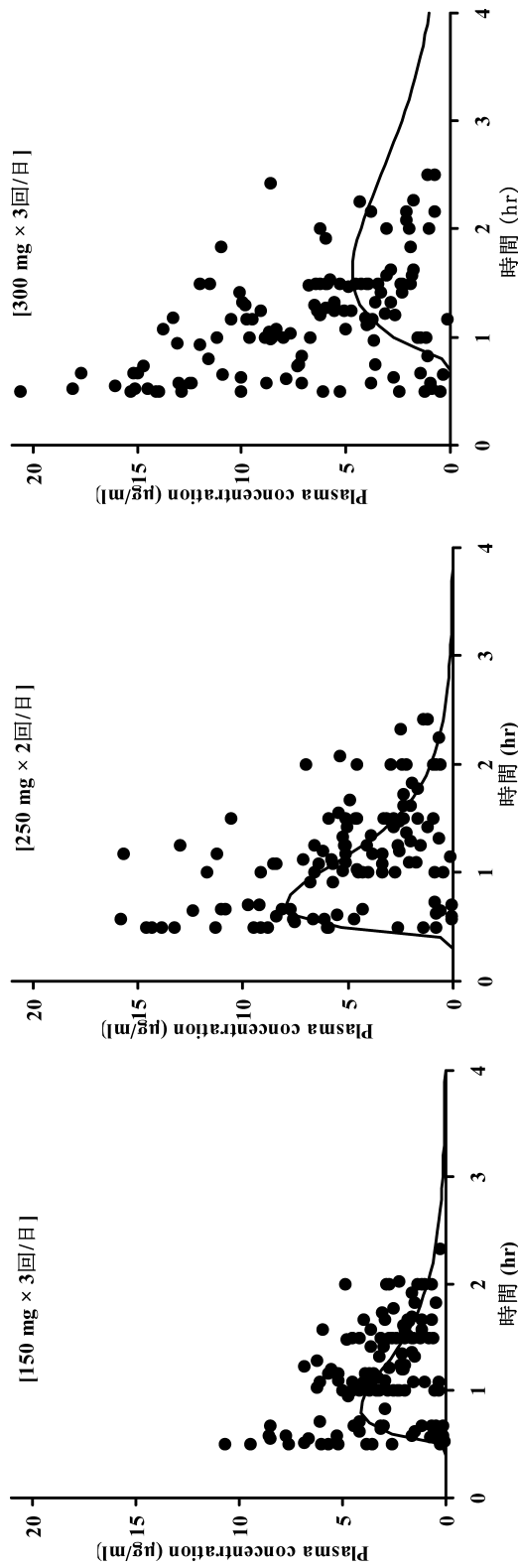
臨床第II相試験(用法用量確認試験)における耳鼻咽喉科領域感染症成人患者の450 mg (150 mg×3回/日), 500 mg (250 mg×2回/日) および 900 mg (300 mg×3回/日) 投与群のベイズ法により得られた一次薬物動態パラメータを表4に, ベイズ法および台形法により得られた二次薬物動態パラメータを表5にそれぞれ示した。

III. 考察

中耳炎, 副鼻腔炎, 肺炎の3疾患の主要原因菌であるPRSP, BLNAR (β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*)等の急速な薬剤耐性化が近年進んでおり¹¹⁾, 特に小児においては問題視されている状況にある。TBPMは, PRSPやBLNARに対して強力な抗菌力を有し, TBPMのプロドラッグであるTBPM-PIは, 優れた薬物動態特性を有することから, 臨床での有用性が期待されている。

これらの背景のもと, 成人患者におけるTBPM-PIの臨床推奨用法用量を決定することを目的とし, 成人における耳鼻咽喉科領域感染症を対象に, 450 mg (150 mg×3回/日), 500 mg (250 mg×2回/日) および 900 mg (300 mg×3回/日)

図3. 耳鼻咽喉科領域感染症成人患者を対象とした後期臨床第II相試験における血漿中TBPM濃度と臨床第I相試験（反復経口投与試験）の投与7日目のka, kel, Vd/FおよびTlagより算出した血漿中TBPM濃度推移



左：150 mg × 3 回/日；66 症例，127 ポイント，中：250 mg × 2 回/日；61 症例，120 ポイント，右：300 mg × 3 回/日；64 症例，126 ポイント
 ●：実測値
 —：臨床第I相試験（反復経口投与試験）7日目のka, kel, Vd/FおよびTlagより算出

表4. 耳鼻咽喉科領域感染症成人患者を対象とした後期臨床第II相試験における血漿中TBPMの一次薬物動態パラメータ

	1回投与量		
	150 mg	250 mg	300 mg
症例数* (症例)	55	46	60
ka (hr ⁻¹)	5.64 ± 2.76	5.11 ± 3.06	2.51 ± 1.13
kel (hr ⁻¹)	1.75 ± 0.25	2.03 ± 0.10	1.34 ± 0.27
Vd/F (L)	17.62 ± 5.09	15.83 ± 6.14	19.34 ± 8.80
Tlag (hr)	0.48 ± 0.11	0.38 ± 0.03	0.39 ± 0.26

平均値 ± 標準偏差

* ベイズ推定法による解析

の用法用量で二重盲検比較試験が実施された⁷⁾。用法用量の妥当性を確認する上でも必要であるPK-PD解析を実施するため、各患者の薬物動態パラメータを求めることとした。当臨床第II相試験(用法用量確認試験)において計191症例の被験者より、投与0.5~3時間後の間で1ないし2ポイントの採血を行い、373ポイントの血漿中TBPM濃度のデータを得た。これらの実測値と臨床第I相試験(反復投与試験)で得られた薬物動態パラメータよりシミュレートした血漿中濃度推移を比較したとき、それらに大きな乖離が認められなかったことより、ベイズ法を実施する際の母集団薬物動態パラメータとして、臨床第I相試験(反復投与試験)で得られた薬物動態パラメータ(表2および表3)を用いることとした。

上記の母集団薬物動態パラメータを用いたベイズ法で求めた一次薬物動態パラメータは、450 mg (150 mg×3回/日)、500 mg (250 mg×2回/日)および900 mg (300 mg×3回/日)投与群において、それぞれkaが5.64, 5.11および2.51 hr⁻¹, kelが1.75, 2.03および1.34 hr⁻¹, Vd/Fが17.62,

15.83および19.34 L, Tlagが0.48, 0.38および0.39 hrであり、臨床第I相試験(反復投与試験)で得られた一次薬物動態パラメータ(表2)と同様の値であった。また、二次薬物動態パラメータであるC_{max}および1回投与分のAUC(AUC_{0-8h}あるいはAUC_{0-12h})は、1回150 mg投与で、C_{max}が5.08 μg/ml, AUC_{0-8h}が5.22 μg·hr/ml, 1回250 mg投与で、C_{max}が7.92 μg/ml, AUC_{0-12h}が7.93 μg·hr/ml, 1回300 mg投与で、C_{max}が8.69 μg/ml, AUC_{0-8h}が13.62 μg·hr/mlであり、いずれも1回の投与量が増加するにしたがって増加が認められた。また1日450, 500および900 mg投与のAUC_{0-24h}はそれぞれ15.65, 15.85および40.87 μg·hr/mlであり、1日投与量が最も大きい900 mg投与群で他の2群より大きい値が認められ、450 mg投与群と500 mg投与群では近い値であった。以上より、C_{max}および1回投与あたりのAUCは1回投与量が増加するほど、AUC_{0-24h}は1日投与量が増加するほど増加する傾向を示した。また、いずれの用法用量においてもt_{max}は約0.8~1.2 hr, t_{1/2}は約0.3~0.5 hrとほぼ一定であり、用法用量の

表5. 耳鼻咽喉科領域感染症成人患者を対象とした後期臨床第II相試験における血漿中TBPMの二次薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	症例数* (症例)	t_{max} (hr)	$C_{max} \cdot f$ ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$t_{1/2}$ ** (hr)	AUCf(0-24) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	AUC _{0-8hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	AUC _{0-12hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)
150	66	0.85 ± 0.29	1.67 ± 0.68	5.08 ± 2.05	0.40 ± 0.06	5.16 ± 1.88	15.65 ± 5.70	5.22 ± 1.90	-
250	61	0.81 ± 0.33	2.61 ± 1.33	7.92 ± 4.02	0.34 ± 0.01	5.23 ± 2.67	15.85 ± 8.08	-	7.93 ± 4.04
300	64	1.18 ± 1.53	2.87 ± 1.32	8.69 ± 4.01	0.54 ± 0.10	13.49 ± 6.23	40.87 ± 18.87	13.62 ± 6.29	-

平均値 ± 標準偏差

* ベイズ推定法および台形法による解析

** ベイズ推定法による解析 (症例数は, 150 mg : 55 症例, 250 mg : 46 症例, 300 mg : 60 症例)

違いによる薬物動態特性の変動は認められなかった。これらの耳鼻咽喉科領域感染症成人患者の二次薬物動態パラメータと、臨床第I相試験（反復投与試験）で得られた二次薬物動態パラメータ（表3）を用量を補正して比較するとほぼ同様の値であった。

以上の結果から、一次および二次の薬物動態パラメータは、ともに健康成人における薬物動態パラメータと近似した値であり、耳鼻咽喉科領域感染症患者集団の薬物動態特性は、健康成人に近いものと考えられた。その理由としては、耳鼻咽喉科領域感染症患者は病態変化が局所的であるため、病態の変化が薬物動態に影響を及ぼさないためと考えられた。

本試験では、耳鼻咽喉科領域感染症成人患者において、TBPM-PIは健康成人に類似した薬物動態特性を有することを明らかにしたが、疾患の種類、重症度や患者背景（年齢や腎機能など）などにより、その類似性は異なってくると推察される。そういったケースにおいては、臨床第I相試験から推測された薬物動態特性が、必ずしも臨床第II相試験以降の患者集団の薬物動態特性に当てはまるとは限らない。したがって、各疾患、背景における患者の薬物動態特性を把握し、その特性にあわせて個々の患者の薬物動態を予測することは、個別化医療を目指す上で重要な課題となると考えられた。また、患者の薬物動態データと、臨床試験から得られた原因菌およびそのMIC値、細菌学的効果等の有効性データとを併せ、PK-PD解析を実施することは、医薬品の開発推進や適正使用に貢献する情報を得るのに有益であると考えられた。

文献

- 1) HIKIDA, M.; K. ITAHASHI, A. IGARASHI, *et al.*: *In vitro* antibacterial activity of LJC 11,036, an active metabolite of L-084, a new oral carbapenem antibiotic with potent antipneumococcal activity. *Antimicrob. Agents*

- Chemother. 43: 2010~2016, 1999
- 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) YAMANAKA, N.; M. FURUKAWA, N. FURUYA, *et al.*: Clinical efficacy of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem, in otolaryngological infections, a phase II clinical trial (1). 45th ICAAC, Abstract # L-577, 2005
 - 5) UBUKATA, K.; R. KOBAYASHI, M. MOROZUMI, *et al.*: Clinical efficacy of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem, in otolaryngological infections, a phase II clinical trial (2). 45th ICAAC. Abstract # L-578, 2005
 - 6) NIKI, Y.; A. SAITO, N. WATANABE, *et al.*: Tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem, showed high bacterial and clinical effectiveness in a phase II clinical trial on community-acquired bacterial pneumoniae (CAP). 46th ICAAC, Abstract # L-1451, 2006
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 菅野利恵, 吉田卓史, 山田恵子, 他: *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対する tebipenem の抗菌活性と PK-PD 解析。日本化学療法学会雑誌 57 (S-1): 38~48, 2009
 - 11) UBUKATA, K.: Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. J. Infect. Chemother. 9: 285~291, 2003
 - 12) COCKCROFT, D. W.; M. H. GAULT: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 16: 31~41, 1976

Pharmacokinetics analysis of tebipenem pivoxil on a phase II clinical trial in otolaryngological infections

KOJI KIJIMA¹⁾, NOBUO SATO¹⁾, TOMOKAZU KORESAWA¹⁾, JUN MORITA²⁾,
HIROYUKI HAYASHI¹⁾, SHIGEKI SHIBASAKI¹⁾,
TOHRU KUROSAWA¹⁾ and KYOICHI TOTSUKA³⁾

¹⁾Pharmacokinetic Labs., Applied Pharmacology Research Labs.,
Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

²⁾Clinical Research Department, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

³⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

In a phase IIb clinical study (dose-finding test, 450 mg dosing group: 150 mg t.i.d., 500 mg dosing group: 250 mg b.i.d., 900 mg dosing group: 300 mg t.i.d.) of tebipenem pivoxil (TBPM-PI) for treatment of otolaryngological infections in adults, TBPM concentrations in the patient plasma were quantified. The primary pharmacokinetic parameters such as k_a , k_{el} , V_d/F and $Tlag$ were estimated by the Bayesian method and then the secondary pharmacokinetic parameters such as t_{max} , C_{max} , $t_{1/2}$ and AUC were calculated. As for the patients whose primary parameters were not properly estimated by the Bayesian method, the secondary parameters were calculated by the trapezoidal method. The primary pharmacokinetic parameters obtained by the Bayesian method in 450 mg dosing group (150 mg t.i.d.), 500 mg dosing group (250 mg b.i.d.), and 900 mg dosing group (300 mg t.i.d.) were 5.64 ± 2.76 , 5.11 ± 3.06 and 2.51 ± 1.13 hr⁻¹ for k_a , 1.75 ± 0.25 , 2.03 ± 0.10 and 1.34 ± 0.27 hr⁻¹ for k_{el} , 17.62 ± 5.09 , 15.83 ± 6.14 and 19.34 ± 8.80 L for V_d/F , and 0.48 ± 0.11 , 0.38 ± 0.03 and 0.39 ± 0.26 hr for $Tlag$, respectively. The secondary parameters obtained by the Bayesian method and the trapezoidal method were 0.85 ± 0.29 , 0.81 ± 0.33 and 1.18 ± 1.53 hr for t_{max} , 5.08 ± 2.05 , 7.92 ± 4.02 and 8.69 ± 4.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for C_{max} , 0.40 ± 0.06 , 0.34 ± 0.01 and 0.54 ± 0.10 hr for $t_{1/2}$, 5.22 ± 1.90 , 7.93 ± 4.04 and 13.62 ± 6.29 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ for AUC after each dosing ($\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ or $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$) and 15.65 ± 5.70 , 15.85 ± 8.08 and 40.87 ± 18.87 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ for $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, respectively.

As shown in the above, C_{max} and AUC after each dosing were increased with a rise in the dose level, and $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ was increased with a rise in the total dose level per day. Regardless of the dosage, t_{max} was about 0.8–1.2 hr and $t_{1/2}$ was about 0.3–0.5 hr, showing almost constant values. Changes in the regimen and dosage did not influence the pharmacokinetic properties of TBPM-PI. Pharmacokinetics of TBPM-PI in adult patients with otolaryngological infection were similar to those in healthy subjects.