

【原著・臨床】

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

中島 光好¹⁾・森田 順²⁾・相澤 一雅²⁾¹⁾ 株式会社浜松シーピーティ研究所*²⁾ 明治製菓株式会社臨床開発部

(平成 20 年 10 月 28 日受付・平成 20 年 11 月 25 日受理)

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は抗菌活性を有する TBPM をプロドラッグ化して経口吸収性を高めた新規の経口カルバペネム系抗菌薬である。今回、健康成人男性を対象に TBPM-PI 錠の単回投与および反復投与時の薬物動態、安全性および忍容性の検討を目的として、TBPM-PI 錠 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500 および 600 mg (力価) を絶食下单回経口投与、TBPM-PI 錠 100, 200, 300 mg (力価) を 1 日 3 回 7 日間および 500 mg (力価) を 1 日 2 回 7 日間、食後反復経口投与した。

その結果、単回投与および反復投与のいずれにおいても、血漿中および尿中に主として TBPM が認められた。

単回投与では、25~500 mg の範囲で投与量の増加に伴い TBPM の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は増加することが示された。また、TBPM は尿中へ速やかに排泄され、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は約 50~70% と高値であった。

反復投与では、100~500 mg の範囲で投与量の増加に伴い TBPM の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は増加することが示され、 C_{max} は 100~200 mg の範囲で、 $AUC_{0-\infty}$ は 100~500 mg の範囲で投与量に比例して増加した。 $t_{1/2}$ および累積尿中排泄率は、投与回数にかかわらずほぼ一定であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

また、安全性および忍容性に関しては、単回投与および反復投与時に認められた副作用は、いずれも非重篤で程度は軽度であり、無処置により回復し、問題はないと考えられた。

以上の結果より、TBPM-PI 錠は経口吸収性に優れ、投与後活性本体である TBPM に変換され、主に TBPM として腎より尿中へ排泄されることが確認された。この優れた薬物動態プロファイルを有する TBPM-PI 錠は、臨床において高い有効性が期待できると考えられた。

Key words: tebipenem pivoxil, pharmacokinetics, healthy volunteer

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、新規経口カルバペネム系抗菌薬であり、TBPM の C2 位カルボン酸をビ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。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、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⁾。

TBPM-PI および TBPM の安全性は、非臨床試験における単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、変異原性試験、抗原性試験等各種毒性試験および安全性薬理試験により検討され、特有の異常所見は認められなかった。また、各種動物の薬物動態において良好な血漿中 TBPM 濃度および各組織への移行が確認された。これらの結果より、臨床において安全性に大きな問題はなく、*in vitro* での抗菌力を反映した治療効果を示すことが期待された。

そこで今回、健康成人男性を対象として TBPM-PI 錠の単

回投与および反復投与時の薬物動態、安全性および忍容性を検討した。

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ともに、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)」ならびに試験実施計画書を遵守して実施した。

I. 対象および方法

1. 試験実施施設

本試験は、関野臨床薬理クリニック (25~200 mg 単回投与および 100~200 mg 1 日 3 回 7 日間反復投与) または医療法人幸良会シーピーシークリニック (300~600 mg 単回投与、300 mg 1 日 3 回 7 日間および 500 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与) において実施した。

*静岡県浜松市中区助信町 40-3

Table 1. Demographics of healthy male volunteers undergoing single TBPM-PI administration

Dose (mg)	N	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)	BMI (kg/m ²)
25	4	28.5 (24-37)	174.4 (172.0-176.0)	60.6 (59.0-62.5)	19.9 (19.8-20.2)
50	8	23.6 (20-28)	172.4 (167.5-177.0)	63.8 (59.0-69.0)	21.5 (19.9-24.1)
100	8	26.0 (22-32)	172.8 (166.0-177.5)	65.6 (63.0-69.0)	22.0 (20.5-23.4)
150	8	22.3 (20-31)	173.5 (167.0-181.0)	65.7 (59.0-73.5)	21.8 (20.6-23.5)
200	8	22.0 (20-26)	174.9 (164.5-186.0)	66.0 (60.0-73.0)	21.6 (20.2-23.2)
300	8	27.9 (22-56)	170.8 (163.3-180.7)	63.1 (52.9-70.0)	21.7 (18.9-25.6)
400	7	21.4 (20-26)	169.7 (162.1-181.0)	58.9 (54.7-67.9)	20.4 (18.2-23.8)
500	8	23.9 (22-28)	169.1 (163.6-173.2)	62.6 (52.8-74.8)	21.9 (18.7-25.2)
600	8	25.0 (20-32)	167.8 (157.5-177.1)	63.5 (55.8-76.0)	22.5 (19.8-26.2)

Mean (min. - max.)

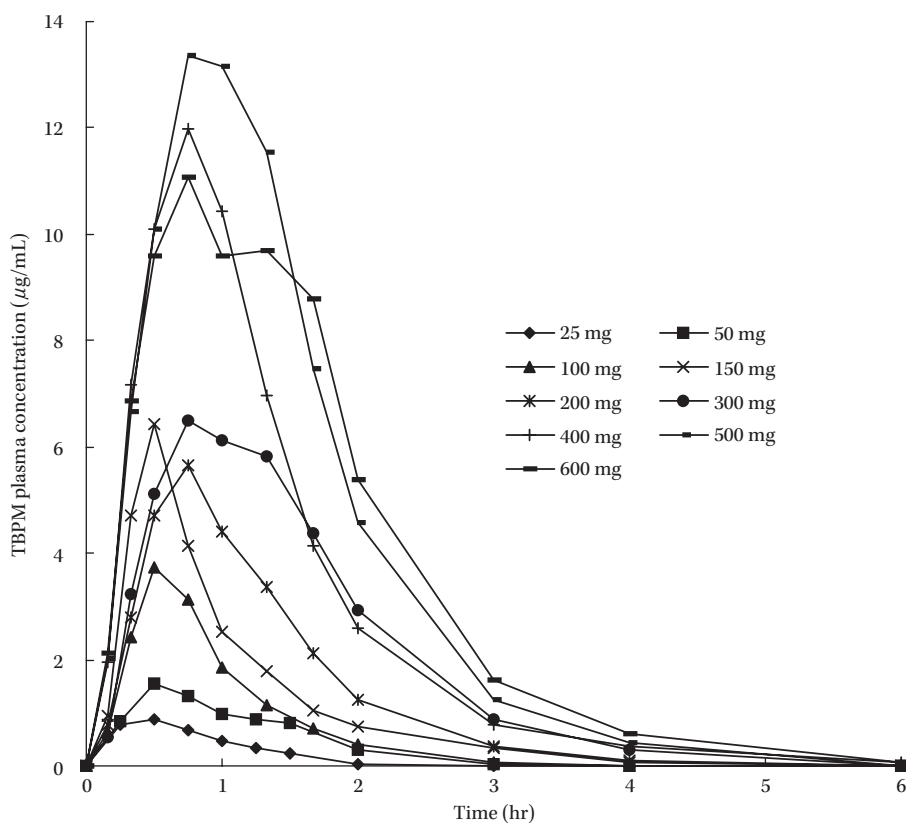


Fig. 1. TBPM plasma concentration after single oral administration of 25-600 mg TBPM-PI tablets.

Mean (n = 8; except 25 mg; n = 4, 400 mg; n = 7)

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切な被験者を決定した。

3. 試験薬剤

1錠中にTBPMとして25, 75, 100または150 mg (力価) を含有するTBPM-PI錠またはプラセボ錠を用い

た。

4. 投与方法

1) 単回投与試験

- ・25 mg 投与群：4名の被験者に非盲検にて単回経口投与した。
- ・50, 100, 150, 200, 300, 400, 500および600 mg 投与群：各投与群8名とし、各投与群にプラセボ投与2名を加えた10名の被験者に無作為割付による単盲検法にて単回経口投与した。

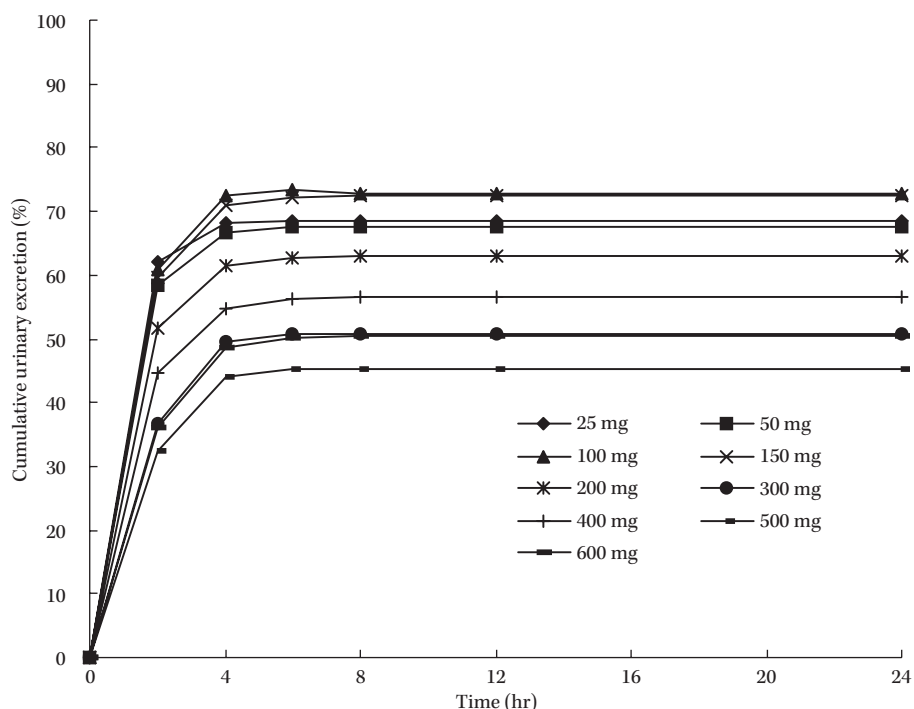


Fig. 2. Urinary TBPM excretion after single oral administration of 25 - 600 mg TBPM-Pi tablets.

Mean (n = 8; except 25 mg: n = 4, 400 mg: n = 7)

Table 2. TBPM pharmacokinetic parameters after single oral administration of 25-600 mg TBPM-Pi tablets

Dose (mg)	N	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg · hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	Urinary excretion (0-24 hr) (%)
25	4	1.2 ± 0.5	1.0 ± 0.1	0.63 ± 0.32	0.40 ± 0.07	68.4 ± 6.2
50	8	2.3 ± 0.4	2.0 ± 0.2	0.69 ± 0.40	0.40 ± 0.07	67.6 ± 9.4
100	8	4.1 ± 1.1	3.6 ± 0.2	0.55 ± 0.18	0.49 ± 0.06	73.4 ± 5.1
150	8	6.6 ± 2.5	6.0 ± 1.1	0.60 ± 0.30	0.65 ± 0.11	72.6 ± 6.9
200	8	6.6 ± 1.7	7.4 ± 1.2	0.84 ± 0.43	0.55 ± 0.12	62.9 ± 5.1
300	8	8.2 ± 1.7	11.7 ± 1.6	0.94 ± 0.41	0.60 ± 0.06	50.9 ± 5.9
400	7	12.5 ± 2.6	16.6 ± 2.9	0.71 ± 0.17	0.91 ± 0.37	56.7 ± 5.4
500	8	15.2 ± 2.6	22.0 ± 4.1	0.90 ± 0.30	0.60 ± 0.11	45.3 ± 7.6
600	8	12.4 ± 2.7	21.4 ± 3.7	1.08 ± 0.40	0.66 ± 0.12	50.5 ± 8.5

Mean ± SD

2) 反復投与試験

- ・ 100, 200, 300 mg 投与群：各投与群 8 名とし、各投与群にプラセボ投与 2 名を加えた 10 名の被験者に無作為割付による単盲検法にて、1 日 3 回 7 日間反復経口投与した。
- ・ 500 mg 投与群：8 名とし、プラセボ投与 2 名を加えた 10 名の被験者に無作為割付による単盲検法にて、1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。

単回投与では、試験薬剤投与 12 時間前から投与 4 時間後までは絶食とした。反復投与では、食後 30 分に試験薬剤を投与した。いずれも投与 4 時間後までは座位もしくは立位を保った。

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, 便潜血検査), 薬物濃度測定 (血漿中 TBPM 濃度および尿中 TBPM 濃度) とした。また, 100, 200 および 500 mg 反復投与時において糞便中の腸内細菌叢を測定した。

6. 薬物濃度の測定方法²⁾

血漿中 TBPM 濃度および尿中 TBPM 濃度は、高速液体クロマトグラフィー-UV 検出 (HPLC-UV) 法または高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS/MS) 法に

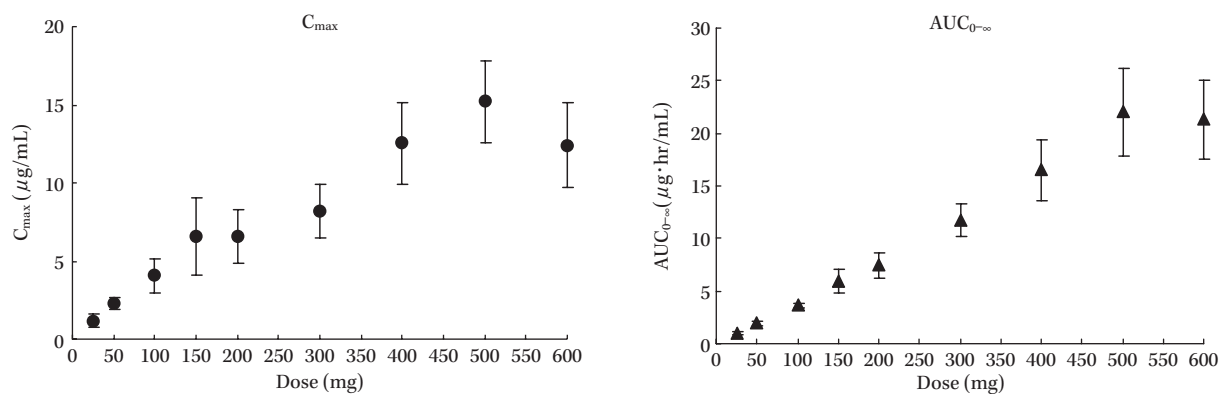


Fig. 3. Relationship between TBPM-PI dose and TBPM C_{max} or $AUC_{0-\infty}$ after single oral administration of 25–600 mg TBPM-PI tablets.

Mean \pm SD (n = 8; except 25 mg: n = 4, 400 mg: n = 7)

Table 3. Demographics of healthy male volunteers undergoing multiple administration

Dose (mg)	N	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)	BMI (kg/m ²)
100	8	24.3 (21–32)	173.6 (166.0–183.0)	64.9 (55.0–75.0)	21.5 (19.8–24.1)
200	8	23.5 (20–30)	173.7 (160.5–187.0)	65.8 (52.0–80.5)	21.7 (20.1–23.8)
300	8	24.1 (22–26)	172.3 (164.5–184.8)	63.8 (51.2–70.9)	21.5 (18.9–23.3)
500	8	22.9 (20–26)	170.4 (164.8–183.0)	62.0 (56.9–67.0)	21.3 (19.8–22.6)

Mean (min. – max.)

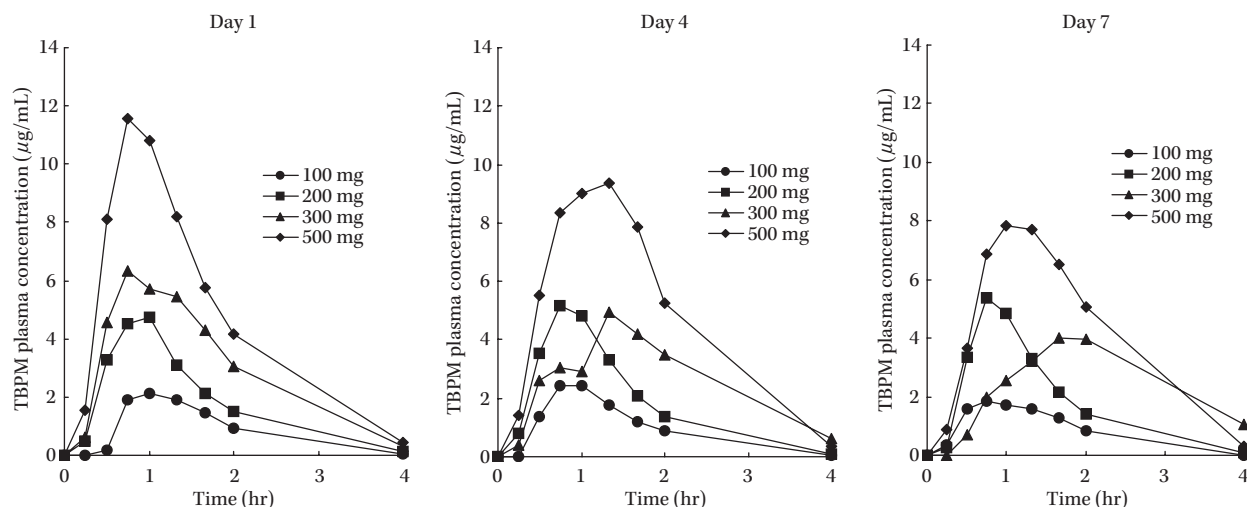


Fig. 4. TBPM plasma concentration of after multiple oral administration of 100–500 mg TBPM-PI tablets.

Mean (n = 8)

より測定した。

7. 薬物動態解析

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、加えて尿中排泄率を算出した。また、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ について以下のモデル式により回帰分析を行い、各投与群における実測値、回帰係数の推定値およびその95%信頼区間より用量相関性を検討した。なお、回帰分析を行う際は両辺を対

数変換した。

Model : $y = a \times \text{dose}^b$ (y : C_{max} または $AUC_{0-\infty}$)

AUC_{0-t} は直線台形法により算出し、 $AUC_{0-\infty}$ は消失速度定数を用いて、次式により外挿して算出した。

$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_{last} / \text{消失速度定数}$

t : 最終測定時刻

C_{last} : 最終測定時刻の血漿中 TBPM 濃度

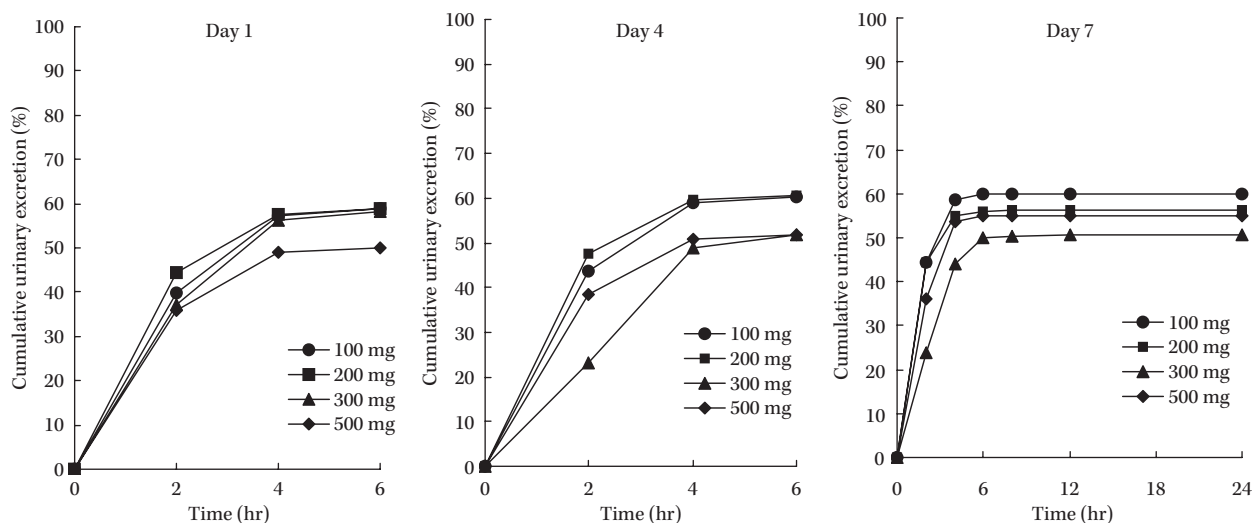


Fig. 5. Urinary TBPM excretion after multiple oral administration of 100–500 mg TBPM-PI tablets.
Mean (n = 8; except 500 mg of Day 4: n = 7)

Table 4. TBPM pharmacokinetic parameters of after multiple oral administration of 100–500 mg TBPM-PI tablets

Dose (mg)	Day	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg · hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	Urinary excretion (0–24 hr) (%)
100	1	2.8 ± 1.6	3.4 ± 1.0	1.10 ± 0.26	0.61 ± 0.16	58.8 ± 11.3
	4	3.1 ± 1.1	3.7 ± 0.7*	1.01 ± 0.41	0.47 ± 0.15*	60.3 ± 7.3
	7	2.7 ± 1.0	3.6 ± 0.6*	0.95 ± 0.46	0.65 ± 0.21*	60.1 ± 7.9
200	1	6.4 ± 2.4	7.1 ± 1.4	0.90 ± 0.33	0.55 ± 0.13	58.9 ± 5.7
	4	5.6 ± 2.0	7.2 ± 2.4	0.92 ± 0.21	0.54 ± 0.12	60.7 ± 7.5
	7	5.8 ± 3.2	7.4 ± 2.3*	0.97 ± 0.35	0.56 ± 0.07*	56.1 ± 9.2
300	1	7.2 ± 2.3	12.0 ± 2.4	1.13 ± 0.42	0.60 ± 0.11	58.1 ± 10.0
	4	5.9 ± 2.4	12.2 ± 2.7**	1.43 ± 0.44	0.72 ± 0.31**	51.7 ± 9.5
	7	5.6 ± 0.9	10.2 ± 1.7 [‡]	1.92 ± 0.92	0.60 ± 0.14 [‡]	50.5 ± 20.5
500	1	12.4 ± 3.7	18.8 ± 3.1	0.85 ± 0.21	0.62 ± 0.09	50.0 ± 5.7
	4	11.7 ± 2.1	19.0 ± 1.9	1.12 ± 0.38	0.54 ± 0.06	51.9 ± 9.2*
	7	9.5 ± 2.0	15.9 ± 2.5*	1.26 ± 0.45	0.52 ± 0.04*	55.1 ± 5.7

Mean ± SD (n = 8, *: n = 7, **: n = 6, [‡]: n = 5)

8. 腸内細菌叢への影響の評価

100, 200 および 500 mg 反復投与時において腸内細菌叢への影響を、投与前日、投与開始後の第1日、第4日、第7日、事後検診時の第14日および第28日に採取した糞便を用い、総菌数、好気性菌数および嫌気性菌数を測定することにより検討した。

9. 安全性および忍容性の評価

TBPM-PI 錠投与時の副作用の発現を、自覚症状、他覚所見、生理学的検査および臨床検査により検討した。

II. 結 果

1. 単回投与

1) 被験者背景

各投与群の被験者の年齢、身長、体重および BMI の平均値の範囲は、それぞれ 21.4~28.5 歳、169.1~174.9 cm、

58.9~66.0 kg および 19.9~22.5 kg/m² であり、投与群間に大きな不均衡は認められなかった (Table 1)。

2) 薬物動態

TBPM-PI 錠 25~600 mg (力価) 単回投与時の薬物動態において、TBPM の C_{max} は 1.2~15.2 μg/mL, AUC_{0-∞} は 1.0~22.0 μg · hr/mL とほぼ投与量の増加に伴い増加することが示された。また、血漿中 TBPM 濃度は、投与約 0.5~1 時間後でピークを示し、その後すみやかに消失して、いずれの投与群でも投与 6 時間後には定量限界値近くにまで低下した。また、投与 24 時間後までの TBPM の累積尿中排泄率は、いずれの投与群でも約 50~70% であった (Figs. 1, 2, Table 2)。

3) 用量相関性

TBPM-PI 錠 25~600 mg (力価) 単回投与時の薬物動態

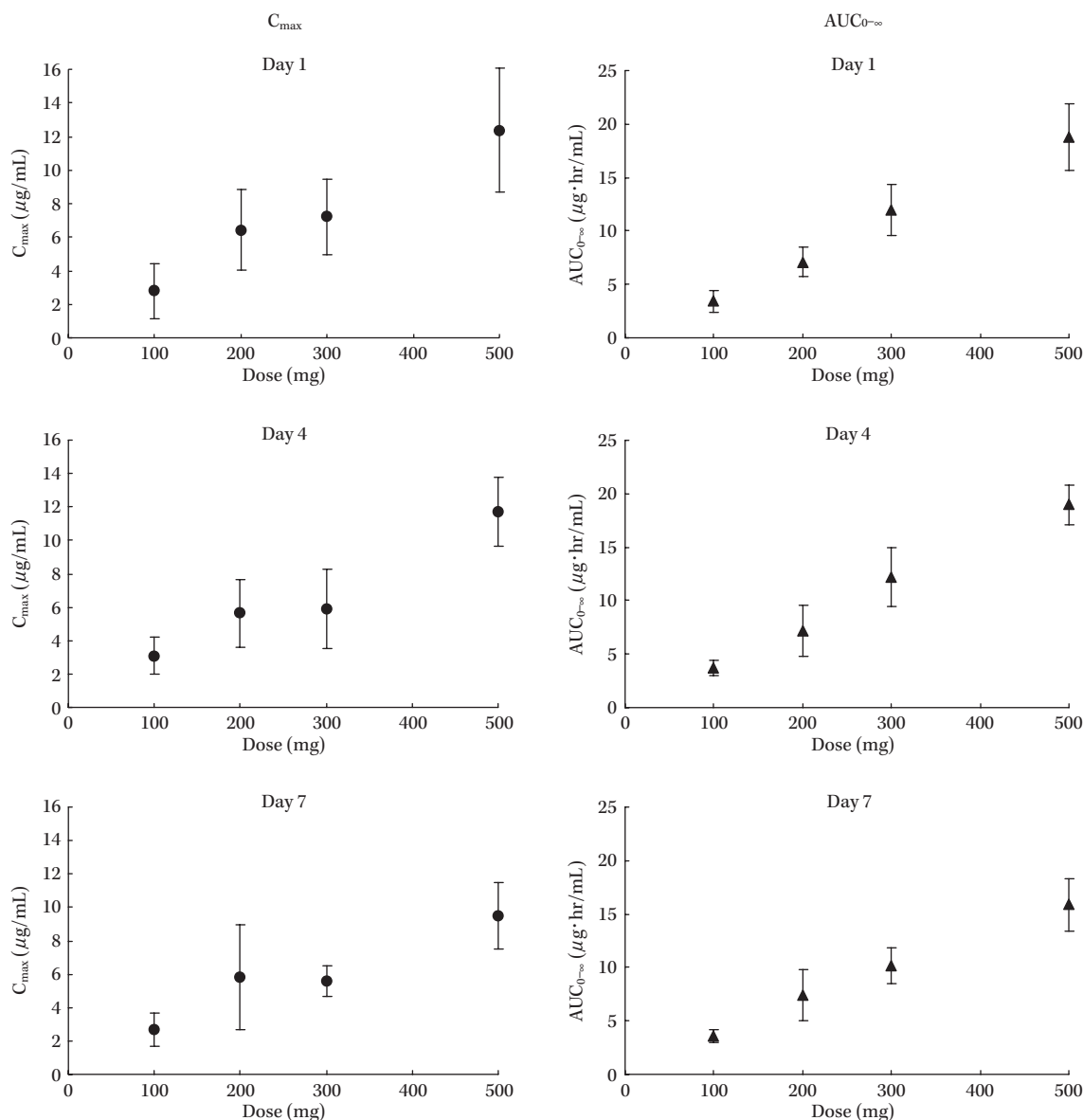


Fig. 6. Relationship between TBPM-PI dose and TBPM C_{max} or $AUC_{0-\infty}$ after multiple oral administration of 100–500 mg TBPM-PI tablets.

における、TBPMの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の用量相関性を検討した(Fig. 3)。対数変換後の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ について、傾きの推定値(0.79および1.03)、95%信頼区間(95%LCL: 0.715および0.991, 95%UCL: 0.874および1.078)および寄与率(r square: 0.8451および0.9683)ならびに各投与群における実測値を総合的に判断した結果、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、25~500 mgの範囲で投与量の増加に伴い増加することが示され、また C_{max} は25~150 mgの範囲で、 $AUC_{0-\infty}$ は25~500 mgの範囲で比例して増加した。

2. 反復投与

1) 被験者背景

各投与群の被験者の年齢、身長、体重およびBMIの範囲は、それぞれ22.9~24.3歳、170.4~173.7 cm、62.0~

65.8 kg および21.3~21.7 kg/m²であり、投与群間に大きな不均衡は認められなかった(Table 3)。

2) 薬物動態

TBPM-PI錠100~500 mg(力価)反復投与時の薬物動態において、100 mg, 200 mg投与群では、TBPMの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、第1日と比較して、第4日、第7日とも同程度であった。また、300 mg, 500 mg投与群では、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、第1日と比較して、第7日では減少が認められた。また、100 mg, 200 mg投与群では、 T_{max} , $t_{1/2}$ および累積尿中排泄率は、投与回数にかかわらずほぼ一定であった。300 mg, 500 mg投与群では、投与回数に伴って T_{max} は遅延したものの、 $t_{1/2}$ および累積尿中排泄率は、投与回数にかかわらずほぼ一定であった(Figs. 4, 5, Table 4)。

Table 5. Regression analysis of TBPM C_{max} or $AUC_{0-\infty}$ after multiple oral administration of 100–500 mg TBPM-PI tablets

Parameter	Day		Estimate	95% LCL	95% UCL	r square
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1	log a	- 3.26	- 4.544	- 1.980	0.6853
		b	0.92	0.691	1.158	
	4	log a	- 2.67	- 3.881	- 1.456	0.6481
		b	0.80	0.583	1.025	
	7	log a	- 2.59	- 3.671	- 1.508	0.6818
		b	0.77	0.577	0.971	
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	1	log a	- 3.79	- 4.476	- 3.095	0.9117
		b	1.08	0.959	1.211	
	4	log a	- 3.51	- 4.271	- 2.752	0.8983
		b	1.04	0.901	1.177	
	7	log a	- 2.97	- 3.689	- 2.249	0.8974
		b	0.92	0.793	1.056	

3) 用量相関性

TBPM-PI錠 100~500 mg (力価) 反復投与時の薬物動態における, TBPMの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の用量相関性を検討した (Fig. 6, Table 5)。対数変換後の TBPMの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ について, 傾きの推定値, 95% 信頼区間および寄与率ならびに各投与群における実測値を総合的に判断した結果, C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は 100~500 mg の範囲で投与量の増加に伴い増加することが示され, C_{max} は 100~200 mg の範囲で, $AUC_{0-\infty}$ は 100~500 mg の範囲で投与量に比例して増加した。

3. 腸内細菌叢への影響

反復投与の 100 mg および 200 mg 投与群では, 第 7 日で総菌数の有意な低下が認められた。その内訳は, 100 mg 投与群では, 嫌気性菌数のみ差が認められ, 好気性菌数では差が認められなかった。200 mg 投与群では, 嫌気性菌数および好気性菌数とも有意な低下が認められたが, 2 オーダー (10^2 CFU/g) 以上の変動が認められた被験者はほとんどなかった。また, 反復投与の 500 mg 投与群では, 第 4 日の総菌数のみ有意な低下が観察された。その要因は嫌気性菌数の変動による影響と考えられたが, 第 7 日にはその影響は少なくなり, その後のいずれの検査日でも有意な菌数の変動はみられなかった。菌種別では, 好気性菌および嫌気性菌ともに第 14 日 (投与終了 7 日後) には投与前の状態に戻り, 菌種単位で大きな変動は認められなかった。

4. 安全性および忍容性

1) 単回投与

TBPM-PI錠を単回投与された被験者 67 名中, 副作用は 4 名に 7 件が認められた。その内訳は, 腎クレアチニン・クリアランス減少 (1 名 1 件: 50 mg 投与群), 便潜血陽性 (2 名 2 件: 50 mg および 200 mg 投与群), 頭痛 (1 名 1 件: 300 mg 投与群), 悪心 (1 名 1 件: 400 mg 投与群), 嘔吐 (1 名 2 件: 400 mg 投与群) であった。いずれの事象も非重篤で程度は軽度であり, 無処置により

回復した。

2) 反復投与

TBPM-PI錠を反復投与された被験者 32 名中, 副作用は 3 名に 5 件が認められた。その内訳は, 腹痛 (1 名 1 件: 100 mg 投与群), 腹部膨満 (1 名 1 件: 100 mg 投与群), アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (2 名 2 件: 200 mg 投与群), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (1 名 1 件: 200 mg 投与群) であった。いずれの事象も非重篤で程度は軽度であり, 投与中または投与終了後に無処置により回復した。

III. 考 察

健康成人男性に TBPM-PI錠 25~600 mg (力価) を絶食下单回経口投与した結果, 25~500 mg の範囲で TBPMの C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加することが示され, C_{max} は 25~150 mg の範囲で, $AUC_{0-\infty}$ は 25~500 mg の範囲で投与量に比例した増加が認められた。また, TBPMは主に尿中へ速やかに排泄され, 投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は約 50~70% であり, TBPM-PI錠は経口吸収性が良好であると考えられた。

TBPMと同様に β -ラクタム骨格を有する経口抗菌薬であるファロペネムナトリウム錠 (FRPM) を健康成人男性に投与した時の尿中排泄率は 3.1~6.8%³⁾, セフカペンピボキシル塩酸塩錠 (CFPN-PI) を健康成人男性に投与した時の尿中排泄率は約 40%⁴⁾ であり, これら類薬と比較し TBPMの経口吸収率はきわめて高値であると考えられた。

さらに, TBPM-PI錠 150 mg または 100 mg (力価) 単回投与時の TBPMの C_{max} は 6.6 または 4.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, FRPM 150 mg 投与時の C_{max} 2.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ³⁾ または CFPN-PI 100 mg 投与時の活性本体の C_{max} 0.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁴⁾ と比較しいずれも約 3 倍または 5 倍高い値であった。

健康成人男性に TBPM-PI錠 100~500 mg (力価) を反復経口投与した結果, 100~500 mg の範囲で TBPMの C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加することが示され,

C_{max} は100~200 mgの範囲で、 $AUC_{0-\infty}$ は100~500 mgの範囲で投与量に比例した増加が認められた。 $t_{1/2}$ および累積尿中排泄率は、投与日数にかかわらずほぼ一定であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

TBPM-PI 反復投与時の腸内細菌叢を検討した結果、変動は認められるものの、投与終了7日後には回復が認められ、臨床的に問題となる腸内細菌叢への影響は小さいと考えられた。

安全性および忍容性について、本薬剤の単回投与および反復投与時において認められた副作用は、いずれも非重篤で程度は軽度であり、投与中または投与終了後に無処置にて回復したことから、安全性および忍容性に問題はないと考えられた。

以上の結果より、TBPM-PI 錠は経口吸収性に優れ、投与後活性本体である TBPM に変換され、主に TBPM として腎より尿中へ排泄され、類薬に比べ高い C_{max} および尿中排泄率を示した。この優れた薬物動態プロファイルを有する TBPM-PI 錠は、臨床において高い有効性が期待できると考えられた。

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

多大な御尽力をいただきました、関野臨床薬理クリニック関野久之先生ならびに医療法人幸良会シーピーシークリニック深瀬広幸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Miyazaki S, Hosoyama T, Furuya N, Ishii Y, Matsumoto T, Ohno A, 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* 2001; 45: 203-7
- 2) Sato N, Kijima K, Koresawa T, Mitomi N, Morita J, Suzuki H, et al: Population pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. *Drug Metab Pharmacokin* 2008; 23: 434-46
- 3) 中島光好, 植松俊彦, 吉長孝二, 末吉俊幸, 菊地康博, 平林 隆, 他: 新規ベネム系経口抗生物質 SY5555 の第 I 相臨床試験. *Chemotherapy* 1993; 41: 1277-92
- 4) 中島光好, 植松俊彦, 尾熊隆嘉, 吉田 正, 木村靖雄, 小西雅治, 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* 1993; 41 (S-1): 109-25

Pharmacokinetics and safety of oral carbapenem antibiotic tebipenem pivoxil tablets in healthy male volunteers

Mitsuyoshi Nakashima¹⁾, Jun Morita²⁾ and Kazumasa Aizawa²⁾

¹⁾ Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology & Therapeutics, 40-3 Sukenobu, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka, Japan

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

We assessed the pharmacokinetics, safety, and tolerability of tebipenem pivoxil (TBPM-PI), an oral carbapenem antibiotic and TBPM prodrug, in single oral administration of TBPM-PI tablets at 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500 and 600 mg (potency) during fasting, and multiple oral administration of TBPM-PI tablets at 100, 200, and 300 (potency) after a meal, t.i.d., for 7 days, and 500 mg (potency) after a meal, b.i.d., for 7 days in healthy male volunteers.

TBPM was mainly detected plasma and urine after oral TBPM-PI administration.

In single oral administration, C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ increased with dosage from 25 to 500 mg. Cumulative urinary excretion of TBPM from 0 to 24 hours after administration was 50-70%.

In multiple oral administration, C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ increased with dosage from 100 to 500 mg. Linearity was noted between C_{max} of TBPM and the TBPM-PI doses from 100 to 200 mg and between $AUC_{0-\infty}$ of TBPM and TBPM-PI doses from 100 to 500 mg. $t_{1/2}$ and urinary excretion of TBPM were constant and TBPM did not accumulate.

In safety and tolerability, side effects after single or multiple oral TBPM-PI administration were mild in severity and resolved without treatment, suggesting no problem in safety.

In conclusion, TBPM-PI rapidly metabolized into TBPM after oral TBPM-PI tablets administration and TBPM was excreted urine. TBPM-PI is expected to be clinically useful due to its favorable pharmacokinetics.