

## 【原著・臨床】

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

(平成 20 年 10 月 15 日受付・平成 20 年 12 月 12 日受理)

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 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、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。併せて、小児患者においては通常の食事の代わりに摂取される可能性が高い、アイスクリームおよびプリンの本薬剤の薬物動態に及ぼす影響も検討した。

TBPM-PI 細粒 200 mg (力価) を 4 種の投与方法 (絶食下、普通食後、アイスクリーム摂取時、プリン摂取時) により投与した際の薬物動態を比較した。その結果、絶食下と比較して食事、アイスクリームおよびプリンの摂取により TBPM の  $C_{max}$  は約 40~60% に低下し、 $AUC_{0-\infty}$  は約 80% となったが、尿中排泄率はほぼ同程度であった。

TBPM-PI 細粒投与時の TBPM の薬物動態に及ぼす食事、アイスクリームおよびプリン摂取の影響は、吸収速度の低下が生じるものの、吸収量に対しては小さかった。

**Key words:** tebipenem pivoxil, pharmacokinetics, food-drug interaction, ice cream, custard pudding

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<sup>1)</sup>。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  $\beta$ -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<sup>2~4)</sup>。しかし、TBPM-PI 細粒の薬物動態が食事の有無および食事の内容により、どの程度影響を受けるかについての検討はされていない。

今回、TBPM-PI 細粒投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響について、健康成人男性を対象として検討した。また、TBPM-PI を小児用抗菌薬として開発するにあたり、小児患者では、通常の食事の代わりに摂取する可能性が高いと考えられるアイスクリームおよびプリンの薬物動態に及ぼす影響も併せて

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、医療法人幸良会シーピーシークリニックにおいて実施した。

### 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

1 g 中に TBPM-PI として 100 mg (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 3 名ずつ 4 グループに分け、4 期のク

\*静岡県浜松市中区助信町 40-3

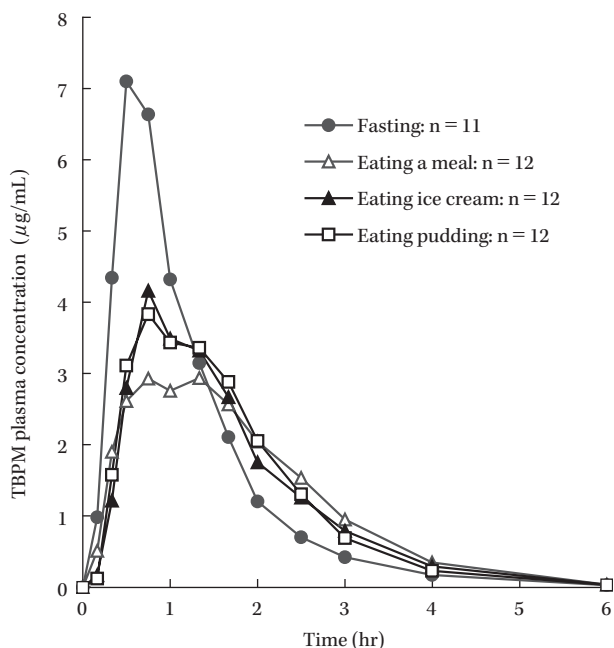


Fig. 1. TBPM plasma concentration after single oral administration of 200 mg of TBPM-PI (potency) fine granules. (Mean)

ロスオーバー比較試験を実施した。各期それぞれ4種の投与方法(絶食下, 食後, アイスクリーム200g摂取時, プリン200g摂取時)によりTBPM-PI細粒200mg(力価)を単回経口投与した。

なお, 試験薬投与12時間前から絶食とし, 投与4時間後まで座位もしくは立位を保った。

食事はパン, 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(約600kcal), アイスクリームおよびプリン(市販の商品)を用いた。

#### 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, 尿中TBPM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濃度は, 高速液体クロマトグラフィー質量分析(LC/MS/MS)法<sup>5)</sup>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, 尿中排泄率を算出した。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, 絶食下に対する各投与方法(食後, アイスクリーム摂取時, プリン摂取時)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, 生理学的検査ならびに臨床検査により確認した。

## II. 結 果

### 1. 被験者背景

被験者の年齢, 身長, 体重およびBMIの平均値(最小値~最大値)は, それぞれ23.1歳(20.0~28.0歳), 身長168.3cm(159.2~177.1cm), 体重57.1kg(46.7~70.9kg)およびBMI20.1kg/m<sup>2</sup>(18.4~22.6kg/m<sup>2</sup>)であった。

### 2. 薬物動態

#### 1) 血漿中TBPM濃度

TBPM-PI細粒200mg(力価)単回投与時の平均血漿中TBPM濃度のピーク値は, 絶食下では投与約30分後に, 食後, アイスクリーム摂取およびプリン摂取では投与約45分後に認められ, いずれもその後速やかに消失し, 投与6時間後にはほとんど定量限界(0.01µg/mL)となった(Fig.1)。また, 食後, アイスクリーム摂取およびプリン摂取時の $C_{max}$ は絶食下より低下したが,  $C_{max}$ 到達後のTBPMの血漿からの消失は同程度であった。

#### 2) 尿中TBPM排泄率

TBPM-PI細粒200mg(力価)単回投与時の累積尿中TBPM排泄率は, いずれの投与方法でも投与約4時間後にはほぼ最大に達した(Fig.2)。投与24時間後までの累積尿中排泄率(平均値±標準偏差)は, 絶食下, 食後, アイスクリーム摂取およびプリン摂取でそれぞれ64.3±6.7%, 63.0±5.6%, 60.7±9.7%および54.3±7.7%であった。

#### 3) 薬物動態パラメータ

TBPM-PI細粒200mg(力価)単回投与時の投与方法別のTBPMの薬物動態パラメータを算出し, 絶食下に対する各投与方法の比( $t_{max}$ は差)の95%信頼区間および推定値を算出した(Tables 1, 2)。絶食下と比較して, 食後, アイスクリーム摂取およびプリン摂取時の $C_{max}$ は約40~60%に低下し,  $t_{max}$ は0.1~0.3hr程度遅延し,  $AUC_{0-\infty}$ は約80%, 累積尿中排泄率は約80~100%であった。

### 3. 安全性

有害事象は12名中4名に4件認められた。いずれも非重篤で程度は軽度であった。試験薬剤との因果関係が否定された有害事象は, 「急性結膜炎」および「急性上気道炎」がそれぞれ1件であった。「急性上気道炎」を発現した被験者は, 試験中止となり, 絶食条件では服薬しなかった。また, 試験薬剤との因果関係が否定されなかった有害事象(副作用)は, 「血圧低下」2件であったが, いずれも無処置にて速やかに回復した。本試験で臨床検査関連の有害事象は認められなかった。

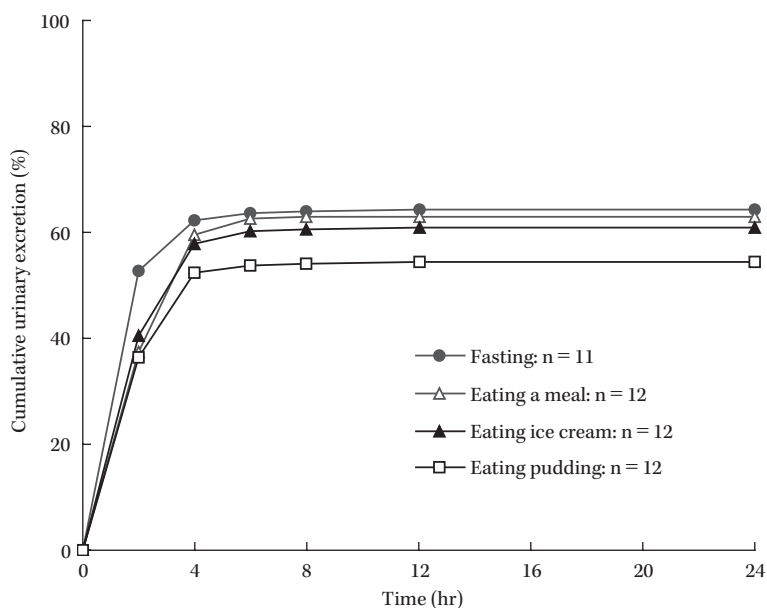


Fig. 2. Cumulative TBPM urinary excretion after single oral administration of 200 mg of TBPM-PI (potency) fine granules. (Mean)

Table 1. TBPM pharmacokinetic parameters after single oral administration of 200 mg of TBPM-PI (potency) fine granules

Condition	N	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Urinary excretion (0–24 hr) (%)
Fasting	11	$7.84 \pm 2.39$	$0.74 \pm 0.33$	$0.82 \pm 0.24$	$8.55 \pm 1.49$	$64.3 \pm 6.7$
Eating a meal	12	$3.23 \pm 0.73$	$1.08 \pm 0.48$	$0.64 \pm 0.06$	$7.26 \pm 1.41$	$63.0 \pm 5.6$
Eating ice cream	12	$4.46 \pm 0.82$	$0.92 \pm 0.34$	$0.67 \pm 0.06$	$7.35 \pm 1.27$	$60.7 \pm 9.7$
Eating pudding	12	$4.14 \pm 0.79$	$0.89 \pm 0.37$	$0.68 \pm 0.08$	$7.42 \pm 1.59$	$54.3 \pm 7.7$

(Mean  $\pm$  SD)

Table 2. Estimate and 95% confidence interval of pharmacokinetic parameters after single oral administration of 200 mg of TBPM-PI (potency) fine granules

		Estimate	95% LCL	95% UCL
$C_{max}$	Eating a meal/Fasting (%)	41.7	34.2	50.8
	Eating ice cream/Fasting (%)	58.1	47.7	70.8
	Eating pudding/Fasting (%)	53.8	44.1	65.5
$AUC_{0-\infty}$	Eating a meal/Fasting (%)	82.3	74.5	90.8
	Eating ice cream/Fasting (%)	83.5	75.7	92.2
	Eating pudding/Fasting (%)	83.9	76.0	92.6
$t_{max}$	Eating a meal-Fasting (hr)	0.341	0.021	0.662
	Eating ice cream-Fasting (hr)	0.182	- 0.139	0.502
	Eating pudding-Fasting (hr)	0.147	- 0.174	0.468
$t_{1/2}$	Eating a meal/Fasting (%)	79.4	71.3	88.5
	Eating ice cream/Fasting (%)	83.9	75.3	93.5
	Eating pudding/Fasting (%)	84.5	75.8	94.2
Urinary excretion	Eating a meal/Fasting (%)	97.6	88.8	107.3
	Eating ice cream/Fasting (%)	93.3	84.9	102.6
	Eating pudding/Fasting (%)	83.7	76.1	91.9

LCL: lower confidence limits, UCL: upper confidence limits

### III. 考 察

TBPM-PI の薬物動態は、絶食下に比して、食後、アイスクリーム摂取およびプリン摂取により、TBPM の  $C_{max}$  は約 40~60% に低下し、 $t_{max}$  は 0.1~0.3 hr 程度遅延し、 $AUC_{0-\infty}$  は約 80%、累積尿中排泄率はほぼ同程度であった。これらの結果より、食後、アイスクリーム摂取およびプリン摂取は、胃内容排出時間の延長に伴う吸収速度の低下をもたらすものの、本薬剤の吸収量は絶食時と変わらず、ほとんど影響しないと考えられた。また、これら 3 種の投与方法の TBPM-PI の薬物動態に及ぼす影響が同程度であったことから、TBPM-PI 細粒をアイスクリームまたはプリンと摂取した場合でも、食後投与と同様の薬物動態が得られ、同様の有効性が期待できると考えられた。今回、健康成人男性を対象として検討したが、発達薬理学的に胃酸の分泌は、生後 3 カ月で成人に近づく<sup>6)</sup>ことが報告されていることなどより、小児においても今回の成人と同様な結果が得られると考えられる。

また、安全性で臨床的に大きな問題となる副作用は認められなかった。

以上より、TBPM-PI 細粒を食後または、アイスクリーム、プリンとともに服用することは薬物動態の観点からは大きな問題はないと考えられた。

#### 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

多大な御尽力をいただいた、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) 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
- 3) 島田 馨, 松元 隆, 小宮 泉, 新開祥彦: 新経口セフェム剤, ME1207 の臨床第一相試験。Chemotherapy 1992; 40 (S-2): 105-19
- 4) 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
- 5) 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 Pharmacokinet* 2008; 23: 434-46
- 6) Agunod M, Yamaguchi N, Lopez R, Luhby A L, Glass J B: Corelative study of hydrochloric acid, pepsin and intrinsic factor secretion in newborns and infants. *Am J Dig Dis* 1969; 14: 400-14

## Effect of diet including ice cream and pudding on tebipenem pivoxil fine granules pharmacokinetics in healthy male volunteers

Mitsuyoshi Nakashima<sup>1)</sup>, Jun Morita<sup>2)</sup> and Kazumasa Aizawa<sup>2)</sup>

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

<sup>2)</sup> Clinical Research Department, Meiji Seika Kaisha, LTD.

We assessed the pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (TBPM-PI) fine granules, an oral carbapenem antibiotic, and TBPM prodrug, in healthy male volunteers during fasting and nonfasting. We also studied the effect of dairy products such as ice cream and pudding, which are likely to be consumed by pediatric patients, instead of meals on TBPM-PI fine granules pharmacokinetics in healthy male volunteers.

We assessed pharmacokinetics at 200 mg (potency) during fasting and after a meal, ice cream, or pudding. The  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  of TBPM after a meal, ice cream, or pudding were 40-60 and 80% of those in the fasting state, and urinary excretion was comparable between fasting and nonfasting.

In conclusion, TBPM-PI absorption rate was lower during nonfasting after the administration of TBPM-PI fine granules. Eating a meal, ice cream, or pudding influenced the amount of absorption only negligibly, if at all.