

## 【原著・臨床】

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 18 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胃内 pH を上昇させる薬物 (ファモチジンまたは乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム) の影響を検討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 200 mg (力価) 単回経口投与時の TBPM の薬物動態パラメータは、TBPM-PI 単独投与に比較して胃内 pH を上昇させる薬物の併用により、 $C_{max}$  は約 40~60%、 $AUC_{0-\infty}$  は約 70~80%、尿中排泄率は約 80% に低下した。このように TBPM の薬物動態は胃内 pH を上昇させる薬物の影響を受けることが確認された。TBPM-PI と胃内 pH を上昇させる薬物を併用する際は、TBPM の薬物動態が変化することを考慮し、必要に応じ適切に投与することが望ましいと考えられた。

**Key words:** tebipenem pivoxil, drug interaction, famotidine, antacid, pharmacokinetics

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は  $\beta$ -ラクタム骨格を有する経口カルバペネム系抗菌薬であり、ピポキシル基により、活性本体である 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。TBPM-PI は経口投与されると消化管から効率よく吸収され、生体内で 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>。

感染症の治療においては、抗菌薬の投与に加え解熱鎮痛薬等が使用されることが多く、抗菌薬および解熱鎮痛薬等による上部消化管関連の副作用の治療や予防を目的として、胃内 pH を上昇させる薬物を併用することが一般的に行われている。

TBPM-PI と同様に  $\beta$ -ラクタム骨格およびピポキシル基を有する薬物である cefditoren pivoxil (CDTR-PI)<sup>2)</sup>、cefcapene pivoxil (CFPN-PI)<sup>3)</sup> は、胃内 pH を上昇させる薬物と併用することにより、活性本体の  $C_{max}$  および AUC の低下等が認められている。しかし、TBPM-PI 細粒を胃内 pH を上昇させる薬物と併用した場合、どの程度 TBPM-PI の薬物動態が影響を受けるかは明確になっていない。

そこで今回、 $H_2$  受容体拮抗薬であるファモチジンおよび乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウムを用い、これらの薬物が TBPM-PI 細粒の薬物動態に及ぼす影響を検討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。

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ビ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. 試験薬剤および胃内 pH を上昇させる薬物

#### 1) 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。

#### 2) 胃内 pH を上昇させる薬物

作用機序の異なる薬物で、かつ小児において処方が多いファモチジンおよび乾燥水酸化アルミニウムゲル 水

\*静岡県浜松市中区助信町 40-3

Table 1. TBPM pharmacokinetic parameters after single oral administration of TBPM-PI fine granules at 200 mg (potency) alone, or with 20 mg of famotidine or 896 mg of dried aluminium hydroxide gel, 800 mg of magnesium hydroxide in healthy male volunteers

Administration	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	Urinary excretion (0-24 hr) (%)
TBPM-PI alone	7.3 ± 2.9	8.5 ± 1.7	0.7 ± 0.41	0.84 ± 0.20	59.5 ± 9.1
TBPM-PI with famotidine	2.7 ± 0.9	5.7 ± 1.3	1.3 ± 0.64	1.03 ± 0.23	45.8 ± 11.7
TBPM-PI with dried aluminium hydroxide gel magnesium hydroxide	4.1 ± 1.4	6.7 ± 1.8	0.9 ± 0.41	0.90 ± 0.20	49.4 ± 9.0

Mean ± SD (n = 12)

酸化マグネシウムを用いた。

#### 4. 投与方法

12名の被験者を4名ずつ3グループに分け、休薬期間を6日間とする3期のクロスオーバー法を用いた。投与群として以下の3群を設定した。

- ・単独投与群：TBPM-PI 細粒 200 mg (力価) を単回経口投与
- ・ファモチジン併用投与群：ファモチジン 20 mg 1錠を単回経口投与の2時間後にTBPM-PI 細粒 200 mg (力価) を単回経口投与
- ・乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム併用投与群：TBPM-PI 細粒 200 mg (力価) と1包中に乾燥水酸化アルミニウムゲル (448 mg) 水酸化マグネシウム (400 mg) を含有する製剤2包を同時に単回経口投与

試験薬剤投与12時間前から投与後4時間まで絶食とした。また、投与4時間後まで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), 薬物濃度測定 (血漿中 TBPM 濃度および尿中 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>4)</sup>により測定した。

#### 7. 薬物動態の評価

TBPM の薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>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。

#### 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

12名の被験者の年齢, 身長, 体重および BMI の平均値

(最小値~最大値) は、年齢 23.9 歳 (22.0~31.0 歳), 身長 171.9 cm (163.5~188.4 cm), 体重 61.7 kg (51.6~74.9 kg), BMI 20.9 kg/m<sup>2</sup> (18.6~23.8 kg/m<sup>2</sup>) であった。

### 2. 薬物動態に及ぼす胃内 pH を上昇させる薬物の影響

単独投与群, ファモチジン併用投与群および乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム併用投与群における TBPM の薬物動態パラメータ値 (平均値) は、それぞれ C<sub>max</sub> は 7.3, 2.7 および 4.1  $\mu\text{g/mL}$ , AUC<sub>0-∞</sub> は 8.5, 5.7 および 6.7  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ , t<sub>max</sub> は 0.7, 1.3 および 0.9 hr, t<sub>1/2</sub> は 0.84, 1.03 および 0.90 hr であった (Table 1)。

投与 24 時間後までの累積尿中 TBPM 排泄率は、単独投与群, ファモチジン併用投与群および乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム併用投与群でそれぞれ 59.5, 45.8 および 49.4% であった。

単独投与群, ファモチジン併用投与群および乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム併用投与群におけるそれぞれの血漿中 TBPM 濃度と累積尿中 TBPM 排泄率の推移に差が認められた (Fig. 1)。また、TBPM の薬物動態パラメータは、ファモチジン併用投与群または乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム併用投与群では単独投与群に比較して、C<sub>max</sub> は約 40 または 60%, AUC<sub>0-∞</sub> は約 70 または 80%, 尿中排泄率はいずれも約 80% に低下し、t<sub>max</sub> は約 30 または 10 分遅延し、t<sub>1/2</sub> は約 1.2 または 1.1 倍延長した。

### 3. 安全性

有害事象は、単独投与群 12 名中 1 名に発熱が、乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム併用投与群 12 名中 1 名に上気道の炎症が認められた。両事象は異なる被験者で発現し、いずれも非重篤で程度は軽度であり、回復が確認された。試験薬剤との因果関係は、発熱は否定されず、上気道の炎症は偶発的感染と判断され、否定された。

これらの結果より、本試験における TBPM-PI 細粒投与時の安全性に大きな問題はないと考えた。

## III. 考 察

$\beta$ -ラクタム系抗菌薬の薬物動態は胃内 pH を上昇させる薬物の併用により変化することが知られている<sup>2,3)</sup>。CDTR-PI においては、アルミニウムゲルの併用ではほと

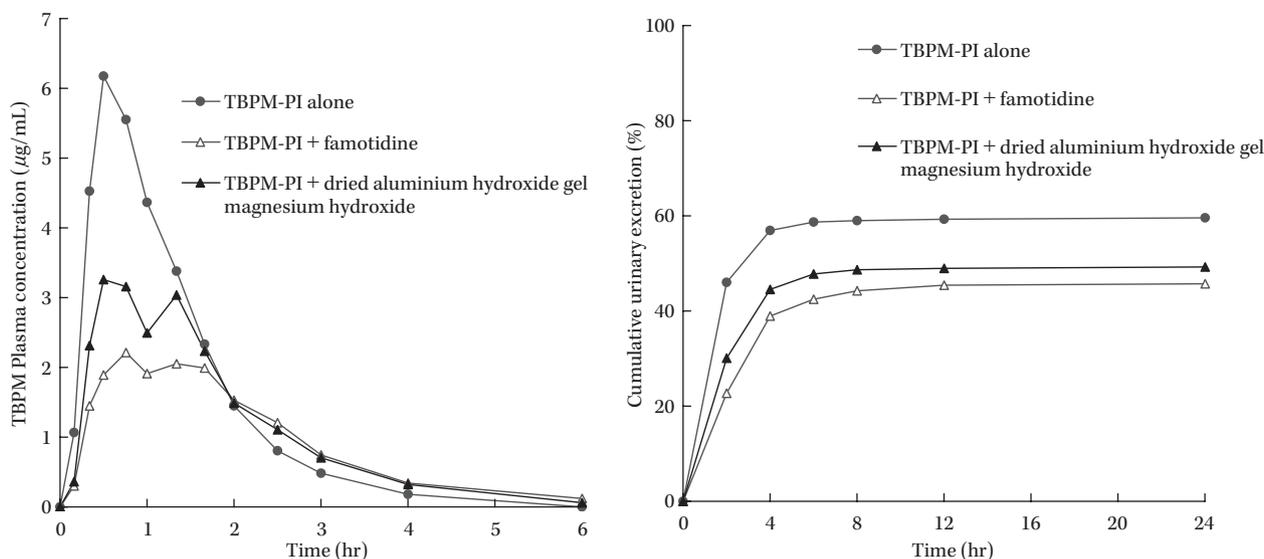


Fig. 1. TBPM plasma concentration and cumulative urinary excretion after single oral administration of TBPM-PI fine granules at 200 mg (potency) alone, or with 20 mg of famotidine or 896 mg of dried aluminium hydroxide gel, 800 mg of magnesium hydroxide in healthy male volunteers. Mean (n = 12)

んど影響されず、 $H_2$ 受容体拮抗薬であるシメチジンの併用では吸収が遅延し、活性本体であるCDTRの $C_{max}$ の低下が認められたが、半減期は延長せず、尿中排泄率の顕著な低下は認められなかった<sup>2)</sup>。しかしながら、それらの機序は明確にはなっていない。

TBPM-PIにおいては、胃内pHを上昇させる薬物(ファモチジンまたは乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム)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た。ファモチジン投与時の胃内pHは、投与1時間後には4以上となり12時間後まで5~6の範囲で推移すると報告されている<sup>5)</sup>。一方、TBPM-PI細粒の溶出試験の結果、pH6.8またはpH6.5において、pH4.0の条件に比較して溶出速度が低下する傾向がみられた。以上の結果より、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た。

また、TBPMの薬物動態パラメータへの影響の程度は乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウム併用投与群と比較して、ファモチジン併用投与群がより大きかった。この理由として、作用機序等より、乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウムと比較し、ファモチジンは、pHを上昇させる程度が大きく、かつその持続時間が長いと推察された。

以上より、TBPM-PIの薬物動態はファモチジンまたは乾燥水酸化アルミニウムゲル 水酸化マグネシウムの併用により影響を受けることが確認された。これら胃内

pHを上昇させる薬物とTBPM-PIを併用する際は、TBPMの薬物動態が変化することを考慮し、胃内pHを上昇させる薬物の投与の時期をずらすなど状況に応じて適切に投与することが望ましいと考えられた。

#### 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ご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) 澤江義郎, 岡田 薫, 高木宏治, 下野信行, 三角博康, 江口克彦, 他: ME1207の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 1992; 40 (S-2): 410-7
- 3) Saito A: Effects of food, ceruletide and ranitidine on the pharmacokinetics of the oral cephalosporin S-1108 in humans. *Chemotherapy* 1993; 39: 374-85
- 4) 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
- 5) Fukuda Y, Ikezoe I, Okabayashi M, Ohama I, Shimoyama T: Effect of a histamine  $H_2$ -receptor antagonist, famotidine, on gastric secretion in healthy subjects. *Clin Ther* 1987; 9: 528-35

## Effect of gastric pH-raising drugs 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 effect of gastric pH-raising drugs such as famotidine and dried aluminium hydroxide gel magnesium hydroxide on the pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (TBPM-PI) fine granules, an oral carbapenem antibiotic and TBPM prodrug.

We assessed the pharmacokinetics of TBPM-PI fine granules at 200 mg (potency) when administered combined with 20 mg of famotidine or with 896 mg of dried aluminium hydroxide gel, 800 mg of magnesium hydroxide.  $C_{\max}$  was lowered to 40–60%,  $AUC_{0-\infty}$  to 70–80% and urinary excretion to 80% of that after administration of TBPM-PI alone.

We concluded that appropriate dose and regimen are recommended when TBPM-PI fine granules are administered with gastric pH-raising drugs, given that such drugs influence TBPM-PI pharmacokinetics.