

【総 説】

新規経口カルバペネム系抗菌薬「テビペネム ピボキシル」 (オラペネム[®]小児用細粒 10%) の薬理学的特性と臨床成績

砂 川 慶 介

北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室*

(平成 21 年 5 月 25 日受付・平成 21 年 6 月 18 日受理)

テビペネム ピボキシル (TBPM-PI, オラペネム[®]小児用細粒 10%) は, 2009 年 4 月 22 日に製造販売承認を取得した新規経口カルバペネム系抗菌薬である。TBPM-PI の活性本体であるテビペネム (TBPM) は, 幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, とりわけ, ペニシリン耐性の *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* に対して強い抗菌力を有する。また, マウス大腿感染モデルを用いた pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 試験の結果, β -ラクタム系抗菌薬が関連する $T > MIC$ よりも, $AUCf/MIC$ に高い相関を示した。

TBPM-PI の臨床開発には PK-PD 理論を活用した。すなわち, 用法・用量を PK-PD 理論を活用して設定し, 有効性評価と PK-PD 解析によりその設定の妥当性を確認して進めた。マウス PK-PD 試験で得られた $AUCf/MIC$ 値から成人用法・用量を設定して用法・用量検討試験を実施し, 成人での臨床推奨用法・用量を得た。続いて, 成人からの体重換算と PK-PD 解析により小児の用法・用量を設定した。小児の臨床推奨用法・用量とした 4 mg (力価)/kg \times 2 回/日投与で高い臨床効果が得られ, 高用量の 6 mg (力価)/kg \times 2 回/日投与で治療に難渋する症例に対しても高い臨床効果が得られた。さらに, 小児急性中耳炎を対象とした CDTR-PI 高用量との二重盲検比較試験で, CDTR-PI 高用量との非劣性が検証されるとともに, 早期の細菌学的効果が高いことが示された。また, 安全性プロファイルは, 既存の β -ラクタム系抗菌薬と異なるものではなく, 臨床上問題となる副作用は認められなかった。

TBPM-PI は, 薬剤耐性菌による小児感染症の治療にその活躍が強く期待される。しかし, 初の経口カルバペネム系抗菌薬であるため, 耐性菌出現防止の観点から安易な処方とは避けるべきと考え, 適応疾患は, 薬剤耐性菌で治療に難渋している小児中耳炎, 副鼻腔炎, 肺炎の 3 疾患に絞った。さらに, 標準治療抗菌薬では効果が期待できない症例に限定して使用することが重要であると考えられる。

Key words: tebipenem pivoxil, child, oral carbapenem, PK-PD

I. はじめに

テビペネム ピボキシル (Tebipenem pivoxil 略号: TBPM-PI, 商品名: オラペネム[®]小児用細粒 10%) は, 日本ワイスレダリー株式会社 (現 ワイス株式会社) で見出され, 明治製菓株式会社が開発した経口カルバペネム系抗菌薬であり, 新薬として 2009 年 4 月 22 日に製造販売承認を取得した。

TBPM-PI は, 活性本体であるテビペネム (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り, 既存の多くの経口 β -ラクタム系抗菌薬に比べて経口吸収性に優れている。また, TBPM は幅広い抗菌スペクトルを有し, *Enterococcus faecium* および *Pseudomonas aeruginosa* など一部の菌種を除く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。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 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), マクロライド耐性 *S. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対しても強い抗菌力を有する。

2007 年 1 月から 6 月までに行われた日本耳鼻咽喉科感染症研究会の第 4 回全国サーベイランスでは, *S. pneumoniae* のペニシリン耐性比率は 46.1% と高く, 特に低年齢ほど高い状況にあり, *H. influenzae* については, アンピシリン (ABPC) 耐性菌の比率が 58.7%, 特に 5 歳以下では 60.9% と非常に高かったと報告されている¹⁾。このように小児領域の気道感染症の主要原因菌の耐性率の増加とともに, 小児, とりわけ 2 歳の幼児を頂点とする生後 4 カ月から 6 歳までの患児における経口抗菌薬での感染症治療が困難となり, 感染の反復化, 治療の遷延化から,

*東京都港区白金 5-9-1

Table 1. Antimicrobial activity of TBPM against *Streptococcus pneumoniae* with recombinant penicillin-binding protein genes from penicillin-resistant strain

<i>S. pneumoniae</i> Strain No.	<i>pbp</i> gene mutations	MIC: $\mu\text{g/mL}$								
		TBPM	CDTR	CFPN	CTRX	AMPC	FRPM	MEPM	CAM	LVFX
Recipient strain										
MSC17007	none	0.004	0.03	0.015	0.03	0.03	0.015	0.015	≤ 0.015	1
Isogenic recombinants										
MSC17008	<i>pbp2x</i>	0.004 (1)	0.5 (16)	1 (64)	1 (32)	0.06 (2)	0.015 (1)	0.015 (1)	0.03 (—)	1 (1)
MSC17009	<i>pbp2x, pbp1a</i>	0.015 (4)	2 (64)	2 (128)	2 (64)	0.5 (16)	0.12 (8)	0.12 (8)	0.03 (—)	1 (1)
MSC17010	<i>pbp2x, pbp1a, pbp2b</i>	0.25 (64)	1 (32)	1 (64)	1 (32)	8 (256)	2 (128)	1 (64)	≤ 0.015 (—)	1 (1)
Donor strain										
MSC17011	<i>pbp2x, pbp1a, pbp2b</i>	0.25 (64)	2 (64)	2 (128)	2 (64)	8 (256)	2 (128)	2 (128)	> 32 (—)	1 (1)

(): the MIC ratio of (Isogenic recombinants or Donor strain)/Recipient strain,

(—): not calculated,

TBPM, tebipenem; CDTR, cefditoren; CFPN, cefcapene; CTRX, ceftriaxone; AMPC, amoxicillin;

FRPM, faropenem; MEPM, meropenem; CAM, clarithromycin; LVFX, levofloxacin.

注射用抗菌薬の選択を余儀なくされるようになり、大きな社会問題にもなっている。このような状況から、外来使用で耐性菌感染症にも確実に奏効する新規経口抗菌薬の登場が、小児診療の現場から強く求められている。

TBPM-PI は、その薬剤プロファイルからこの条件を満たした薬剤であることから、開発当初より小児での優先開発を視野に置いた。成人での用法・用量検討試験において、小児で耐性菌の増加が問題となっている細菌性肺炎と耳鼻咽喉科領域感染症を対象に実施し、高い臨床効果およびペニシリン耐性菌を含む *S. pneumoniae* に 100% の細菌学的効果を示した。この成績から小児感染症における有用性の期待が高まったと判断し、日本化学療法学会の小児臨床試験検討委員会および医薬品医療機器総合機構と相談のうえ、緊急性の高い小児での開発を優先して進めることとした。成人においては、今後の耐性菌の増加の動向を見極めてさらなる検討を予定している。

TBPM-PI の小児を対象にした臨床試験は、2005 年から 2008 年にかけて実施され、中耳炎、副鼻腔炎および肺炎に対する治療効果と安全性および薬物動態の確認が行われ、以下に示す特徴が確認、評価され、承認にいたった。

TBPM-PI の特徴をまとめると、下記ようになる。

- ①幅広い抗菌スペクトルを示し、特に PRSP, β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 *H. influenzae* (BLNAR) に対する抗菌力が強い。
- ②強い短時間殺菌力を示し、さらに PAE あるいは PASME により抗菌効果が持続する。
- ③耐性の *S. pneumoniae* および *H. influenzae* が原因菌の多くを占める小児中耳炎、副鼻腔炎、肺炎に対して高い有効性を示す。
- ④入院加療の必要性も考慮される反復例、前治療無効

例や重症例にも高い有効性を示す。

- ⑤1日2回の投与回数で十分な有効性が確保され、服用性が優れた細粒剤であり、小児で高い服薬コンプライアンスを保つことができる。
- ⑥経口吸収性が高い。
- ⑦副作用や臨床検査値の異常変動は、既存の経口 β -ラクタム系抗菌薬と大きく異なるものはなく、主なものは、下痢・軟便である。

II. 薬理学的特性

1. 作用機序

TBPM-PI の活性本体である TBPM は、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* の複数の PBP に対して高い結合親和性を示した²⁾。*S. pneumoniae* では、*pbp2x* 変異に *pbp1a* 変異あるいは *pbp1a+pbp2b* 変異が加わることにより TBPM を含むすべての β -ラクタム系抗菌薬の抗菌力低下が認められ、他の β -ラクタム系抗菌薬と同様に *pbp* 変異の積み重ねによる耐性化の影響を受けるものの、*S. pneumoniae* に対する抗菌力が試験に供した 6 系統 12 薬物中最も強かった (Table 1)²⁾。また、*H. influenzae* の PBP3 をコードする *ftsI* 遺伝子におけるアミノ酸置換と MIC の関係について検討した結果、TBPM を含むカルバペネム系抗菌薬は、526 番目の asparagine の lysine へのアミノ酸置換 (N526K) の影響を受けるが、セフェム系抗菌薬と異なり、517 番目の arginine の histidine へのアミノ酸置換 (R517H) の影響を受けにくいこと、SSN 領域のアミノ酸置換 (385 番目の serine の threonine へのアミノ酸置換: S385T) による変異の積み重ねの影響を受けにくいことが示唆された²⁾。

2. 臨床分離株に対する抗菌活性

TBPM は、*Enterococcus* 属を除く好気性グラム陽性ならびに *P. aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵菌を除く好気性グラム陰性の標準菌株に対して 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下、嫌気性

Table 2. Antimicrobial activities of tebipenem and other agents against clinical isolates

Strain (No. of strain)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) ^{a)} (42)	TBPM	0.015-0.03	0.015	0.03
	CDTR	0.5-1	1	1
	CFPN	1-2	2	2
	CFDN	0.25-0.5	0.5	0.5
	CTRX	2-8	4	4
	MPIPC	0.12-2	0.5	1
	AMPC	0.25-> 32	2	4
	AMPC/CVA	0.12-2	1	1
	FRPM	0.12-0.25	0.12	0.25
	MEPM	0.06-0.25	0.12	0.25
	IPM	0.015-0.03	0.015	0.03
	CAM	0.25-> 32	0.25	> 32
	LVFX	0.06-1	0.25	0.25
TFLX	0.03-0.5	0.06	0.12	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP) ^{b)} (45)	TBPM	0.002-0.008	0.004	0.004
	CDTR	0.008-0.5	0.12	0.25
	CFPN	0.015-1	0.12	0.5
	CFDN	0.06-2	0.25	0.5
	CTRX	0.015-1	0.25	0.25
	PCG	0.015-0.06	0.03	0.06
	AMPC	0.015-0.12	0.03	0.06
	FRPM	0.008-0.03	0.015	0.03
	MEPM	0.015-0.03	0.015	0.03
	CAM	0.015-> 32	0.12	> 32
	LVFX	0.5-2	1	2
	TFLX	0.12-1	0.25	1
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP) ^{b)} (44)	TBPM	0.004-0.12	0.008
CDTR		0.12-1	0.5	1
CFPN		0.12-2	0.5	1
CFDN		0.25-8	2	4
CTRX		0.25-2	0.5	1
PCG		0.12-1	0.25	1
AMPC		0.12-2	0.25	1
FRPM		0.03-0.5	0.06	0.5
MEPM		0.03-0.5	0.06	0.5
CAM		0.015-> 32	16	> 32
LVFX		0.5-1	1	1
TFLX		0.12-1	0.25	0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP) ^{b)} (42)		TBPM	0.03-0.12	0.06
	CDTR	0.5-16	1	4
	CFPN	0.5-32	1	16
	CFDN	4-> 32	8	32
	CTRX	0.5-16	1	8
	PCG	2-8	2	4
	AMPC	1-8	1	2
	FRPM	0.25-1	0.5	0.5
	MEPM	0.25-1	0.5	1
	CAM	0.12-> 32	> 32	> 32
	LVFX	0.5-2	1	1
	TFLX	0.12-1	0.25	0.5

(Continued)

標準菌株に対して $2 \mu\text{g/mL}$ 以下の MIC を示した^{3,4)}。また、TBPM は、小児における中耳炎、副鼻腔炎および肺炎の主要原因菌である *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* および *H. influenzae* の臨床分離株に対して MIC $1 \mu\text{g/mL}$ と強

い抗菌力を示した (Table 2)³⁾。特に、TBPM の *S. pneumoniae* に対する抗菌力が強く、penicillin-binding protein 遺伝子 (*pbp1a*, *pbp2x* および *pbp2b*) に変異を有する penicillin 耐性株 (gPRSP) を含むすべての株の発育を $0.12 \mu\text{g/mL}$ で阻止した²⁾。 β -ラクタマーゼ非産生アンピ

Table 2. (Continued)

Strain (No. of strain)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Moraxella catarrhalis</i> (48)	TBPM	0.015–0.06	0.03	0.06
	CDTR	0.03–8	0.5	2
	CFPN	0.06–2	1	2
	CFDN	0.12–2	0.25	1
	CTRX	0.03–16	1	2
	PCG	4–> 32	16	> 32
	AMPC	2–32	8	16
	AMPC/CVA	0.03–0.25	0.25	0.25
	FRPM	0.06–2	0.5	1
	MEPM	0.004–0.03	0.008	0.008
	CAM	0.06–1	0.12	0.5
	LVFX	0.03–0.12	0.06	0.06
TFLX	0.008–0.03	0.015	0.03	
β -lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible (BLNAS) ^{c)} <i>Haemophilus influenzae</i> (57)	TBPM	0.008–1	0.12	0.25
	CDTR	0.008–0.12	0.015	0.03
	CFPN	0.008–1	0.03	0.06
	CFDN	0.12–2	0.5	2
	CTRX	0.002–0.12	0.008	0.015
	ABPC	0.12–1	0.25	1
	AMPC	0.25–4	0.5	2
	AMPC/CVA	0.25–4	0.5	2
	FRPM	0.06–4	0.5	2
	MEPM	0.015–0.5	0.06	0.12
	CAM	2–16	4	8
	AZM	0.5–4	2	4
LVFX	0.015–0.03	0.015	0.03	
TFLX	0.004–0.03	0.008	0.015	
β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR) ^{c)} <i>Haemophilus influenzae</i> (47)	TBPM	0.12–2	1	1
	CDTR	0.03–1	0.25	0.5
	CFPN	0.06–16	2	8
	CFDN	1–16	8	16
	CTRX	0.015–1	0.25	0.5
	ABPC	2–32	4	8
	AMPC	4–32	8	16
	AMPC/CVA	4–16	8	16
	FRPM	2–8	4	4
	MEPM	0.12–1	0.5	1
	CAM	4–32	8	16
	AZM	1–4	2	4
LVFX	0.015–0.25	0.03	0.03	
TFLX	0.004–0.12	0.008	0.015	

(Continued)

シリン耐性 (BLNAR) を含む *H. influenzae* に対する TBPM の抗菌力は, cefditoren (CDTR), ceftriaxone (CTRX) および levofloxacin (LVFX) などのニューキノロン系抗菌薬より弱いものの, amoxicillin (AMPC), amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA) および faropenem (FRPM) より強かった²⁾。TBPM は, *S. pneumoniae* に対して LVFX に匹敵する強い短時間殺菌力を, *H. influenzae* に対して β -ラクタム系抗菌薬のなかで優れた抗菌活性を示す CDTR と同程度の殺菌力を示した^{3,5,6)}。また, TBPM は, *S. pneumoniae* に対してセフェム系抗菌薬より長い post-antibiotic effect (PAE), *H. influenzae* に対してセフェム系抗菌薬より長い post-antibiotic sub-

MIC effect (PASME) を示した⁵⁾。

3. 耐性獲得

S. pneumoniae と *H. influenzae* を用いて, TBPM が耐性菌を選択する性質 (その頻度および MIC 上昇の程度) を検討した結果²⁾, TBPM の耐性菌出現頻度は $1\sim 2\times \text{MIC}$ において $1.7\times 10^{-5}\sim <1.8\times 10^{-9}$ であり, 既存の β -ラクタム系抗菌薬と同様に $4\times \text{MIC}$ 以下の濃度 (*S. pneumoniae*; $0.008\sim 0.12\ \mu\text{g}/\text{mL}$, *H. influenzae*; $0.5\sim 2\ \mu\text{g}/\text{mL}$) で耐性菌の出現を抑制した。Sub-MIC 濃度の TBPM 存在下で *S. pneumoniae* と *H. influenzae* を 14 回継代した時の MIC 上昇は, CDTR および FRPM と同様 $2\sim 4$ 倍以内であり, LVFX ($2\sim 32$ 倍) に比べて小さかった。ま

Table 2. (Continued)

Strain (No. of strain)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
β -lactamase-producing <i>Haemophilus influenzae</i> (30)	TBPM	0.03-4	0.12	1
	CDTR	0.008-0.5	0.015	0.25
	CFPN	0.008-4	0.03	4
	CFDN	0.12-16	0.5	8
	CTRX	0.004-0.5	0.004	0.25
	ABPC	1-> 32	> 32	> 32
	AMPC	2-> 32	> 32	> 32
	AMPC/CVA	0.5-32	1	16
	FRPM	0.12-16	1	4
	MEPM	0.03-2	0.06	0.5
	CAM	4-32	4	16
	AZM	1-4	2	2
	LVFX	0.015-0.06	0.015	0.03
	TFLX	0.004-0.03	0.008	0.015

^{a)}MIC of MPIP: $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$

^{b)}MIC of PCG: PSSP, $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$; PISP, 0.12-1 $\mu\text{g}/\text{mL}$; PRSP, $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$

^{c)}MIC of ABPC against β -lactamase-nonproducing strain: BLNAS, $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$; BLNAR, $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$

TBPM, tebipenem; CDTR, cefditoren; CFPN, cefcapene; CFDN, cefdinir; CTRX, ceftriaxone; MPIP, oxacillin; PCG, penicillin G; ABPC, ampicillin; AMPC, amoxicillin; AMPC/CVA, amoxicillin/clavulanic acid (ratio of concentration; 2:1, the concentration is shown as AMPC); FRPM, faropenem; MEPM, meropenem; IPM, imipenem; CAM, clarithromycin; AZM, azithromycin; LVFX, levofloxacin; TFLX, tosufloxacin

た、TBPM 存在下で 14 回継代後に得られた *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対する meropenem および imipenem を含む各種 β -ラクタム系抗菌薬の MIC 変動は、TBPM とほぼ同様であり、*S. pneumoniae* において親株の 2 倍以内、*H. influenzae* において親株の 4 倍以内であった。

4. マウスにおける PK-PD 解析

抗菌薬の領域においては、ヒトにおいて十分な薬効が期待できる薬物動態を推定するために、近年マウスにおける薬物動態と薬効の関連を解析する pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論を応用した解析方法が Craig らによって提唱されている⁷⁾。この Craig の方法に基づいて、TBPM を単回皮下投与した時の薬物動態と PRSP によるマウス大腿感染モデルを用いて、TBPM の薬効に最も関連する PK-PD パラメータを解析した。3つの PK-PD パラメータ (AUCf/MIC, C_{max}f/MIC, Time above MIC (T>MIC)) は、TBPM の薬物効果と、AUCf/MIC (R²: 88%), C_{max}f/MIC (R²: 87%), T>MIC (R²: 77%) の順で高い相関を示した (Fig. 1)⁵⁾。通常、 β -ラクタム系抗菌薬の薬効が T>MIC に相関が高いことは広く認められているが、TBPM の PK-PD 解析結果は、短時間殺菌力が強く、ニューキノロン系抗菌薬に近い濃度依存的な初期殺菌作用、セフェム系抗菌薬よりも長い PAE あるいは PASME などを示す TBPM の *in vitro* 抗菌活性の特徴を反映したものと考えられた。

III. 臨床薬理 (PK, 組織移行性, 蛋白結合率, 食事の影響など)

1. 血清タンパク結合および *In vitro* 薬物代謝

ヒト血清における TBPM の血清タンパク結合率は、0.1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲においてほぼ一定の値 (59.7~73.9%) を示した。

ヒトの血漿、小腸および肝 S9 を用いた *in vitro* 薬物代謝試験において、TBPM-PI は、主として TBPM に加水分解され、その後一部は LJC11,562 (TBPM 開環体) へと代謝された。また、*in vitro* 薬物相互作用試験における TBPM-PI および TBPM の各 CYP 分子種の IC₅₀ 値はいずれも 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり、臨床において CYP の関与する薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えた。

2. 薬物動態および食事等の影響

健康成人男子に TBPM-PI 細粒を単回経口投与した結果、投与 24 時間までの TBPM の累積尿中排泄率は約 60~70%、LJC11,562 を含めると約 80% であった。血漿、尿中では LJC11,562 は TBPM に比較して低濃度で検出され、TBPM-PI および TBPM-PI 開環体は検出されなかった。TBPM-PI は生体内で加水分解を受け、活性本体である TBPM へと変換し、主として腎より排泄され、一部はさらに代謝を受け LJC11,562 として腎より排泄されたと考えられた⁸⁾。

以上の結果より、TBPM-PI 細粒の経口吸収性は良好であり、また TBPM は代謝を受ける割合は低いと考えられた。

TBPM-PI 細粒の薬物動態および食事の影響を確認す

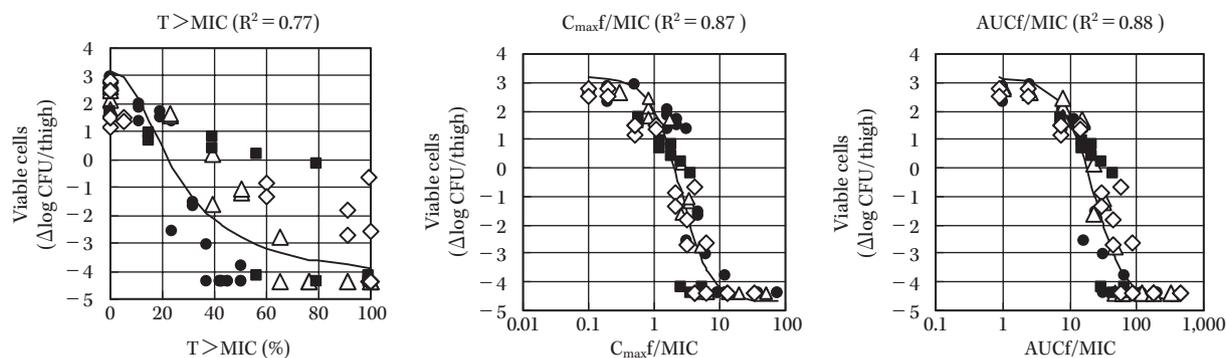


Fig. 1. Relationship between three pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters and the viable cells of *Streptococcus pneumoniae* TH-1230 in thigh of neutropenic mice after 24 hours of therapy with TBPM.

A: percentage of time that plasma unbound TBPM levels exceed the MIC

B: peak of unbound TBPM/MIC ratio

C: 24-hour AUC of unbound TBPM/MIC ratio

Animals: ICR mice (4 weeks old, male), n = 1-3

Pretreatment: intraperitoneal injection of cyclophosphamide (200 mg/kg) 4 days before infection

Infection: *S. pneumoniae* TH-1230 (MIC of TBPM: 0.025 μ g/mL) 2 h before the start of therapy

Therapy: subcutaneously administered with TBPM (●q24: 0 h, △q12: 0, 12 h, ■q8: 0, 8, 16 h, ◇q6: 0, 6, 12, 18 h)

Viable cell counts: CFU/thigh determined 24 h after the start of therapy

Each point: the mean for two thighs per mouse

Zero of viable cells: number of bacteria at the start of therapy (6.38 log CFU/thigh)

R²: contribution ratio

ることを目的として、健康成人男子を対象とした臨床薬理試験を実施した結果、TBPM-PI 細粒 250 mg (力価) 単回投与において、絶食投与時に比して食後投与時では、血漿中 TBPM の T_{max} が遅延し、 C_{max} が約 60% に低下したが、 $AUC_{0-\infty}$ はほぼ同様であった。また、TBPM および LJC11,562 の尿中排泄率も絶食および食後投与時ではほぼ同様であった⁹⁾。

また、健康成人男子を対象に TBPM-PI 細粒 200 mg (力価) 投与において、食事および小児において服薬時に補助的に同時摂取の可能性がある乳製品 (アイスクリームおよびプリン) の影響について調べた結果、食事、アイスクリームおよびプリン摂取における薬物動態の変化は TBPM-PI 細粒 250 mg (力価) 単回投与時の食事の影響とほぼ同様な傾向であった¹⁰⁾。

以上の結果より、TBPM-PI 細粒は、食後投与 (アイスクリームおよびプリン含む) により、吸収速度に対して影響がみられるものの、吸収量に及ぼす影響は小さいものと考えられた。

3. 組織移行および喀痰中濃度

耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行患者を対象に、TBPM-PI 錠剤 150 mg (力価) または 250 mg (力価) を単回経口投与した時の組織中および血漿中 TBPM 濃度を測定し、感染部位への TBPM の組織移行性を検討した。その結果、上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜、口蓋扁桃組織、中耳粘膜の各組織への移行が認められた¹¹⁾。

また、下部呼吸器感染症患者において、TBPM-PI 錠剤投与時の喀痰中 TBPM 濃度を測定した結果、150 mg (力

価) \times 3 回/日投与群において TBPM の喀痰中への移行が認められた。

4. 腎機能低下者および腎機能正常者における薬物動態

腎機能低下者および腎機能正常者を対象に TBPM-PI 錠剤 250 mg (力価) を単回経口投与した結果、腎機能 (Ccr) の低下に伴い血漿中 TBPM の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の増加、 $t_{1/2}$ の延長、腎クリアランスの低下、尿中 TBPM 排泄率の低下がみられたことから¹²⁾、腎機能低下者への投与において、注意を要する場合があると考えた。

5. 胃内 pH を上昇させる薬物との併用

健康成人男子を対象に TBPM-PI 細粒 200 mg (力価) および胃内 pH を上昇させる薬物を併用した場合の TBPM の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、単回投与と比較してファモチジン (ガスター[®]錠 20 mg) または制酸剤 (マーロックス[®]懸濁内服用 2.4 g) を併用した場合の血漿中 TBPM の C_{max} は約 40~60%、 $AUC_{0-\infty}$ は約 70~80%、尿中 TBPM 排泄率は約 80% に低下した¹³⁾。

6. プロベネシドとの併用

健康成人男子を対象に TBPM-PI 錠剤 250 mg (力価) およびプロベネシド (ベネシド[®]錠 1 g) を併用した場合の TBPM の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、プロベネシドの併用によって血漿中 TBPM の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の増加、 $t_{1/2}$ の延長、腎クリアランスの低下、尿中 TBPM 排泄率の低下がみられたことから、TBPM の腎排泄には腎尿細管分泌の寄与が高いことが示唆された¹⁴⁾。

Table 3. Pharmacokinetic parameters of oral administration of TBPM-PI to pediatric patients

Administered dose	Age (y.o)	No. of cases (Cases)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-12 hr} (μg·hr/mL)
4 mg/kg	4.84 ± 2.87	157	0.74 ± 0.26	3.46 ± 1.65	1.04 ± 0.67	5.49 ± 0.91
6 mg/kg	4.30 ± 3.11	65	0.69 ± 0.22	5.20 ± 2.84	0.99 ± 0.50	8.04 ± 1.68

7. 小児患者における薬物動態

小児臨床試験において、血漿中 TBPM 濃度を測定し、母集団薬物解析を実施し、小児の薬物動態について検討した (Table 3)。

その結果、4 mg (力価)/kg×2 回/日および 6 mg (力価)/kg×2 回/日投与時の TBPM の C_{max} および AUC_{0-12hr} は投与量の増加に伴った増加が確認された。T_{max} および t_{1/2} は投与量による違いは認められなかった。また、年齢によって薬物動態に大きな差はみられなかった。なお、急性中耳炎、副鼻腔炎およびその他上気道感染症を対象とした試験から得られた血漿中 TBPM 濃度および薬物動態パラメータ (見かけの分布容積および見かけのクリアランス) と肺炎を対象とした試験から得られた値を比較した結果、疾患によって薬物動態に大きな差はみられなかった¹⁵⁾。

また、尿中 TBPM 濃度を測定した結果、4 mg (力価)/kg×2 回/日投与群 3 例の尿中 TBPM の排泄率は 32.7% (投与 2 時間 30 分後) ~57.9% (投与 5 時間 55 分後) であった¹⁶⁾。既存の経口ベネム系抗菌薬の小児における投与 6 時間後までの累積尿中排泄率は約 3%¹⁷⁾、経口セフェム系抗菌薬の小児における投与 8 時間後までの累積尿中排泄率は約 30%¹⁸⁾ であることから、TBPM-PI の吸収性は良好で、TBPM の代謝を受ける割合は小さいと考えられた。

TBPM-PI 細粒 4 mg (力価)/kg×2 回/日および 6 mg (力価)/kg×2 回/日投与時の耳漏ならびに血漿中 TBPM 濃度を測定し、血漿中濃度に対する耳漏中濃度の比を算出した。耳漏中 TBPM 濃度測定用の検体は投与 0.5~3.1 時間後に採取され、4 mg (力価)/kg×2 回/日投与の耳漏中 TBPM 濃度は 0.03~2.00 μg/g、6 mg (力価)/kg×2 回/日投与では 1.07 および 1.18 μg/g であり、血漿中濃度に対する耳漏中濃度の比は、4 mg (力価)/kg×2 回/日投与で 0.3~86.1%、6 mg (力価)/kg×2 回/日投与で 40.5 および 83.6% であった。既存の CVA/AMPC 1:14 製剤および注射用カルバペネム系抗菌薬の血漿中濃度に対する耳漏中濃度の比は、8~71%¹⁹⁾ および 1.1%²⁰⁾ という報告があり、その報告と比較すると TBPM の血漿中濃度に対する耳漏中濃度の比はおおむね良好であった。

IV. PK-PD を活用した抗菌薬の臨床開発

1. PK-PD に基づく成人患者を対象とした臨床試験における用法・用量の設定

PRSP を用いたマウス大腿部感染モデルにおける PK-PD 試験の結果、bacteriostatic effect の AUCf/MIC の値は、約 26 という結果が得られた²¹⁾。

TBPM-PI の活性本体である TBPM の対象とする主要 5 菌種である *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. cattarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* に対して、約 80% 以上の有効性が期待できる MIC として 0.25 μg/mL という値を Breakpoint MIC として設定した。

臨床第 I 相試験により得られた健康成人の PK パラメータから 1 日用量の AUCf を算出し、Breakpoint MIC である 0.25 μg/mL を用いて、AUCf/MIC を算出した。

成人での用法 (2 回分割投与と 3 回分割投与) の比較と 1 日用量の検討を行うため、マウス PK-PD 試験で得られた AUCf/MIC 26 に近い用量として、1 日量 450 mg (力価) および 500 mg (力価) を選択し、これから 150 mg (力価) 1 日 3 回および 250 mg (力価) 1 日 2 回という用法・用量を設定した。さらに、高用量として 150 mg (力価) 1 日 3 回の倍量である 300 mg (力価) 1 日 3 回を設定し、これら 3 投与群に関する後期臨床第 II 相用量確認試験を、耳鼻咽喉科領域感染症²²⁾ と細菌性肺炎を対象として、二重盲検比較試験により実施した (Table 4)。

その結果、Table 4 に示したように、耳鼻咽喉科領域感染症では 250 mg (力価)×2 回/日投与群にて、肺炎ではすべての投与群にて十分な臨床効果および細菌学的効果を認めたことより、成人での臨床推奨用法・用量は 1 回 250 mg (力価) 1 日 2 回投与であると判断した。

2. 成人患者を対象とした臨床試験における PK-PD 解析

成人患者における TBPM-PI 経口投与後の血漿中濃度は、投与症例 212 例中 192 例で測定され、うち 2 回実施症例は 187 例、1 回実施症例は 5 例であった。実施できなかった症例は、ほとんどが中止例であった。細菌学的効果は、すべての投与群において 90% 以上の菌消失率が得られた。血漿中 TBPM 濃度が測定でき、かつ原因菌の MIC を測定した PK-PD 解析対象 (111 例 124 株) における細菌学的効果は良好であり、「消失」と判定された菌株数は 115 株、「存続」と判定された菌株数は 9 株のみであった²²⁾。

AUCf/MIC, C_{max}f/MIC および T>MIC と細菌学的

Table 4. Clinical and bacteriological efficacy in a dosage and administration confirmation study in adults

Target disease: Study No.		Treatment group		
		150 mg t.i.d	250 mg b.i.d	300 mg t.i.d
Infections in the field of otorhinolaryngology	Clinical efficacy	72.1% (31/43)	88.6% (31/35)	85.3% (29/34)
	Bacteriological efficacy	90.7% (39/43)	91.4% (32/35)	91.2% (31/34)
Pneumonia	Clinical efficacy	91.3% (42/46)	90.0% (36/40)	87.5% (35/40)
	Bacteriological efficacy	88.0% (22/25)	85.0% (17/20)	94.7% (18/19)

Efficacy rate: Number of cases with effective or better/Number of evaluated cases

Eradication rate: Number of cases that became negative/Number of evaluated cases

効果との関係を解析した。AUCf/MICが10以上の場合の消失率は94%であり、10未満の場合の存続率は50%であったことからAUCf/MICのターゲット値は10と算定された。また、 $C_{max}f/MIC$ が4以上の場合の消失率は94%であり、4未満の場合の存続率は56%であったことから $C_{max}f/MIC$ のターゲット値は4と算定された。さらに、 $T > MIC$ が10を超える場合の消失率は94%であったが、10未満の $T > MIC$ はすべて0であり、 $T > MIC$ のターゲット値の算定は不可能であった。

AUCf/MICおよび $C_{max}f/MIC$ と細菌学的効果の関係を方法2(Rangeごとの消失率による方法)により解析した。AUCf/MICが20以上の消失率は80%以上であったことから、AUCf/MICのターゲット値は20と算定された。また、 $C_{max}f/MIC$ が4以上の消失率は、ほぼ80%以上であったことから、 $C_{max}f/MIC$ のターゲット値は4と算定された。

成人患者を対象とした臨床試験において、マウスPK-PD試験およびP-1のPKデータを用いたPK-PD解析から設定した用法・用量である150 mg(力価)×3回/日投与および250 mg(力価)×2回/日投与での細菌学的効果は、90%以上という期待どおりの有効性の結果が得られた。また、患者個々のデータを用いたPK-PD解析により得られたPK-PDパラメータのターゲット値AUCf/MIC(10~20)は、マウスPK-PD試験で得られたAUCf/MIC(26)とほぼ同様の結果として得られた。

3. PK-PDを活用した小児患者を対象とした臨床試験

成人での至適用法・用量である250 mg(力価)1日2回より、体重換算し、加えて小児用細粒と成人用錠剤のPK比較試験および幼若動物と成熟動物でのPK比較データから用量を補正するほどの差はないと判断し、体重換算により4 mg(力価)/kg1日2回を選択し、モンテカルロシミュレーションによる小児での有効性の推定を行った。動物試験の結果などから、小児において成人と同様のPK(AUCf, $C_{max}f$)分布および小児での分離頻度を加味した主要5菌種の推定MIC分布を仮定した。小児において4 mg(力価)/kg1日2回の投与量を設定した場合の目標達成確率をモンテカルロシミュレーションにより推定すると、成人患者より得られたPK-PDパラメータから、AUCf/MICのターゲット値を10とした場

合の目標達成確率すなわち期待有効率は93.4%となり、またターゲット値を20とした場合の目標達成確率すなわち期待有効率は85.3%という結果が得られた。以上の結果より、小児においても有効性が期待されると推定された小児の用法・用量として4 mg(力価)/kg1日2回、高用量として6 mg(力価)/kg1日2回と設定した。

小児の臨床試験における臨床効果および細菌学的効果をTable 5に示した。臨床推奨用法・用量とした4 mg(力価)/kg×2回/日投与群の有効率は、中耳炎98.2%(270例/275例)、副鼻腔炎80.8%(21例/26例)、肺炎100%(35例/35例)と高い臨床効果を示し、消失率は、中耳炎100%(161株/161株)、副鼻腔炎96.2%(25株/26株)、肺炎100%(12株/12株)と高い細菌学的効果を示した。高用量として設定した6 mg/kg(力価)×2回/日投与群の有効率は、中耳炎96.9%(31例/32例)、副鼻腔炎80.0%(8例/10例)、肺炎95.8%(23例/24例)、消失率は中耳炎100%(14株/14株)、副鼻腔炎91.7%(11株/12株)、肺炎4株/4株といずれも高い効果を示した。したがって、TBPM-PIの推奨用法・用量は1回4 mg(力価)/kgの1日2回投与であると考えた。

小児の臨床試験で検出された原因菌に対する投与終了時の細菌学的効果をTable 6に示した。

*S. pneumoniae*のCLSI分類によるPCG耐性菌(中等度耐性を含む)の割合は52.0%(53株/102株)を占めた。細菌学的効果ではすべて陰性化し、消失率は100%(102株/102株)であった。

*H. influenzae*のCLSI分類によるABPC耐性菌(中等度耐性を含む)の割合は42.1%(45株/107株)を占めた。消失率は98.1%(105株/107株)であった。「存続」と判定された2株のABPC耐性度のCLSI分類はいずれも高度耐性(R)、TBPMのMICは0.25 μg/mL(4 mg(力価)/kg×2回/日投与群)および1 μg/mL(6 mg(力価)/kg×2回/日投与群)であった。

小児の臨床試験での原因菌は、*S. pneumoniae*および*H. influenzae*の耐性菌が多くを占めたが、全体の細菌学的効果は99.1%(227株/229株)の高い消失率を示した。

4. 治療に難渋する症例に対する臨床効果

小児臨床第III相試験(一般臨床試験)では推奨用法・用量を4 mg(力価)/kgの1日2回投与とし、対象疾患と

Table 5. Clinical and bacteriological efficacy by disease and by treatment group in a clinical pediatric study

Evaluated item	Treatment group	Diagnostic name of infection			Total
		Otitis media	Sinusitis	Pneumonia	
Clinical efficacy	4 mg/kg b.i.d	98.2% (270/275)	80.8% (21/26)	100% (35/35)	97.0% (326/336)
	6 mg/kg b.i.d	96.9% (31/32)	80.0% (8/10)	95.8% (23/24)	93.9% (62/66)
	Total	98.0% (301/307)	80.6% (29/36)	98.3% (58/59)	96.5% (388/402)
Bacteriological efficacy	4 mg/kg b.i.d	100% (161/161)	96.2% (25/26)	100% (12/12)	99.5% (198/199)
	6 mg/kg b.i.d	100% (14/14)	91.7% (11/12)	4/4	96.7% (29/30)
	Total	100% (175/175)	94.7% (36/38)	100% (16/16)	99.1% (227/229)

Efficacy rate = Number of cases with effective or better/Number of evaluated cases

Eradication rate = Number of strains that became negative/Total number of strains

Table 6. Bacteriological efficacy by disease in a clinical pediatric study

Causative bacteria		Target disease			Total	
		Otitis media	Sinusitis	Pneumonia		
<i>S. pneumoniae</i>		100% (80/80)	100% (17/17)	5/5	100% (102/102)	
CLSI	PCG	S	100% (42/42)	5/5	2/2	100% (49/49)
		I	100% (20/20)	100% (7/7)	2/2	100% (29/29)
		R	100% (18/18)	5/5	1/1	100% (24/24)
	CAM	S	100% (8/8)	3/3	1/1	100% (12/12)
		I	—	1/1	—	1/1
		R	100% (72/72)	100% (13/13)	4/4	100% (89/89)
<i>H. influenzae</i>		100% (80/80)	88.9% (16/18)	100% (9/9)	98.1% (105/107)	
CLSI	S	100% (45/45)	100% (11/11)	100% (6/6)	100% (62/62)	
	I	100% (19/19)	3/3	1/1	100% (23/23)	
	R	100% (16/16)	2/4	2/2	90.9% (20/22)	
<i>M. catarrhalis</i>		100% (9/9)	1/1	—	100% (10/10)	
<i>S. pyogenes</i>		5/5	2/2	2/2	100% (9/9)	
<i>S. aureus</i>		1/1	—	—	1/1	
Total		100% (175/175)	94.7% (36/38)	100% (16/16)	99.1% (227/229)	

Eradication rate (Number of strains that became negative/Total number of strains)

S. pneumoniae S: PCG MIC: ≤ 0.06, I: PCG MIC: 0.12–1, R: PCG MIC: ≥ 2

S: CAM MIC: ≤ 0.25, I: CAM MIC: 0.5, R: CAM MIC: ≥ 1

H. influenzae S: ABPC MIC: ≤ 1, I: ABPC MIC: 2, R: ABPC MIC: ≥ 4

して中耳炎、副鼻腔炎、肺炎を設定した。また、高用量として設定した1回6 mg(力価)/kgの1日2回投与は、中耳炎および副鼻腔炎では前治療無効例または反復例において、症状・程度に応じて投与可能とし、肺炎においては症状・程度に応じて投与することが可能とした。

中耳炎、副鼻腔炎、肺炎の前治療無効例に対する臨床効果を投与群別に Table 7 に、中耳炎および副鼻腔炎の反復例に対する臨床効果を投与群別に Table 8 に示した。その結果、6 mg(力価)/kg×2回/日投与が選択された前治療無効例や反復例においては、4 mg(力価)/kg×2回/日投与が選択された症例に比して低年齢の患児(6歳未満)が多く、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* の耐性菌が多く検出されたが、高い臨床効果を示した。

肺炎を対象とした試験での有効性解析対象 59 例における重症度別の臨床効果を Table 9 に示した。中等症の

1 例を除いて、すべて「有効」以上であった。また、重症度と相関する臨床検査項目である CRP 値が 10 mg/dL 以上あるいは白血球数 20,000/μL 以上²³⁾など、注射用抗菌薬治療の対象となるような症例(12 例)に対する臨床効果を投与群別に Table 10 に示した。全例が投与終了時(中止時)に「有効」以上と判定され、CRP 値や白血球数が高く、入院して注射抗菌薬の使用が考慮されるような重症例に対しても高い臨床効果を示した。これらの症例における著効経過率は、4 mg(力価)/kg×2回/日投与群では 3/6 であるのに対し、6 mg(力価)/kg×2回/日投与群では 6/6 であり、注射剤治療も考慮されるような症例に対しても 6 mg(力価)/kg×2回/日投与群の早期効果が認められた。

以上より、TBPM-PI は、小児感染症(中耳炎、副鼻腔炎、肺炎)に対して十分な臨床効果および細菌学的効果

Table 7. Clinical efficacy by treatment group in cases in whom pretreatment was not effective

Treatment group	Target disease								
	Otitis media			Sinusitis			Pneumonia		
	No. of evaluated cases	No. of cases with effective or better	Efficacy rate	No. of evaluated cases	No. of cases with effective or better	Efficacy rate	No. of evaluated cases	No. of cases with effective or better	Efficacy rate
4 mg/kg b.i.d	21	21	100%	4	4	4/4	16	16	100%
6 mg/kg b.i.d	17	17	100%	5	3	3/5	13	12	92.3%
Total	38	38	100%	9	7	77.8%	29	28	96.6%

Table 8. Clinical efficacy by disease in recurrent cases

Treatment group	Target disease					
	Otitis media			Sinusitis		
	No. of evaluated cases	No. of cases with effective or better	Efficacy rate	No. of evaluated cases	No. of cases with effective or better	Efficacy rate
4 mg/kg b.i.d	16	15	93.8%	2	1	1/2
6 mg/kg b.i.d	12	11	91.7%	3	3	3/3
Total	28	26	92.9%	5	4	4/5

Table 9. Clinical efficacy by the severity of the infection

Severity	Treatment group	No. of evaluated cases	No. of cases with effective or better	Efficacy rate
Mild	4 mg/kg b.i.d	13	13	100%
	6 mg/kg b.i.d	6	6	100%
	Total	19	19	100%
Moderate	4 mg/kg b.i.d	22	22	100%
	6 mg/kg b.i.d	18	17	94.4%
	Total	40	39	97.5%

Table 10. Clinical efficacy in pneumonia patients in whom intravenous antimicrobial therapy is indicated

Treatment group	CRP \geq 10 mg/dL	WBC \geq 20,000/ μ L	CRP \geq 10 mg/dL and WBC \geq 20,000/ μ L
4 mg/kg b.i.d	1/1	5/5	—
6 mg/kg b.i.d	3/3	2/2	1/1
Total	4/4	100% (7/7)	1/1

Efficacy rate = Number of cases with effective or better/Number of evaluated cases

を有することが確認されたことから、推奨用法・用量は、1回4 mg (力価)/kg 1日2回、必要に応じて1回6 mg (力価)/kg 1日2回も有用であることが示された。

5. 小児急性中耳炎を対象とした cefditoren-pivoxil (CDTR-PI) 高用量との二重盲検比較試験²⁴⁾

小児臨床第 III 相試験 (二重盲検比較試験) は、臨床推奨用量とした 4 mg (力価)/kg \times 2 回/日投与の有効性および安全性を検討する目的で実施した。近年原因菌の耐性化が最も問題となっている小児の急性中耳炎を対象

に、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」³⁾において中等症から重症の急性中耳炎に対し推奨される CDTR-PI の高用量 (4.2 \sim 6 mg (力価)/kg \times 3 回/日) 投与を対照薬として用い、投与終了時 (中止時) の臨床効果における非劣性を検証した。

投与終了時 (中止時) の投与群別臨床効果および細菌学的効果を Table 11 に示した。TBPM-PI 投与群の有効率は 98.2% (108 例/110 例)、CDTR-PI 高用量投与群の有効率 92.6% (87 例/94 例) であり、TBPM-PI 投与群の

Table 11. Clinical and bacteriological efficacy by treatment group in a Phase III clinical pediatric study (double-blind, comparative study)

Evaluated item	Treatment group	Efficacy rate/ Eradication rate
Clinical efficacy	TBPM-PI High-dose CDTR-PI	98.2% (108/110) 92.6% (87/94)
	95% confidence interval of the difference	-0.2% - 11.5%
Bacteriological efficacy	TBPM-PI High-dose CDTR-PI	100% (69/69) 98.5% (64/65)
	95% confidence interval of the difference	-1.5% - 4.5%

Efficacy rate = Number of cases with effective or better/
Number of evaluated cases

Eradication rate = Number of strains that became negative/
Total number of strains

CDTR-PI 高用量投与群に対する非劣性が検証された。さらに、菌消失率で見ると、TBPM-PI 投与群では 100% (69 株/69 株) であり、CDTR-PI 高用量投与群では 98.5% (64 株/65 株) であった。

二重盲検比較試験において検出された原因菌に対する投与 3 日後および投与終了時の細菌学的効果を Table 12 に示した。投与 3 日後の細菌学的効果は、TBPM-PI 投与群で 98.2% (55 株/56 株)、CDTR-PI 高用量投与群で 80.3% (53 株/66 株) の消失率であり、TBPM-PI 投与群の消失率は CDTR-PI 高用量投与群に対して優れていた (差の 95% 信頼区間: 7.7% ~ 28.1%, $p = 0.0016$; Fisher の直接確率)。このように、TBPM-PI は投与 3 日後に高い早期細菌学的効果を認め、特に *S. pneumoniae* に対しては、投与 3 日後に 100% (27 株/27 株) の消失率を示したのに対し、CDTR-PI 高用量投与群は 63.6% (21 株/33 株) の消失率であり、CDTR-PI 高用量投与群に対して優れていた (差の 95% 信頼区間: 20.0% ~ 52.8%, $p = 0.0003$; Fisher の直接確率)。

また、投与終了時において、TBPM-PI 投与群の細菌学的効果は投与 3 日後に存続していた *H. influenzae* も含めて陰性化し、100% (69 株/69 株) の消失率であった。

6. 服用性

小児臨床試験 (一般臨床試験) における TBPM-PI の服用性評価を Table 13 に示した。

服用性解析対象 330 例のうち、「非常に飲みやすい」と「飲みやすい」が 306 例を占め、92.7% (306 例/330 例) と高い易服用率を示した。他の小児用経口 β -ラクタム系抗菌薬では、易服用率 66.7 ~ 82.9% との報告がある²⁵⁾。薬剤が苦手な傾向のある小児において、服用性 (飲みやすさ) はコンプライアンス上しばしば問題となる。薬剤の味やにおいが小児の好みと合致し、服用性の高い薬剤である

ことは、小児の服薬に関するコンプライアンスを向上させるために重要である。TBPM-PI の高い易服用率は、小児患者での服薬コンプライアンスを高く保つことが可能であることを示した。

7. 臨床効果と PK-PD 解析のまとめ

小児で実施されたすべての臨床試験において、402 例が TBPM-PI の有効性解析症例とされた。臨床効果は中耳炎 307 例、副鼻腔炎 36 例および肺炎 59 例に対して、それぞれ 98.0%、80.6%、98.3% と高い有効率を示した (Table 5)。このうち、前治療が無効であった症例は 76 例/402 例と全症例の 18.9% を占め、6 mg (力価)/kg \times 2 回/日投与群では 35 例/66 例と約半数を占めるなど、治療に難渋する実態を反映した多くの前治療無効例が組み入れられた。前治療無効例に対する臨床効果では全体で 96.1% (73 例/76 例)、中耳炎で 100% (38 例/38 例)、肺炎で 96.6% (28 例/29 例) と、いずれも高い有効率を示した。

4 mg (力価)/kg \times 2 回/日が投与された群の原因菌 (199 株) は、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* がほとんどを占め、その半数近くが中等度以上の耐性菌であったが、それら原因菌に対する細菌学的効果は 99.5% (198 株/199 株) と *H. influenzae* の 1 株を除いてすべて消失し、消失率はきわめて高かった。また、耐性菌が増加し治療に難渋している小児の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎に対して TBPM-PI の 4 mg (力価)/kg \times 2 回/日投与による臨床効果については 97.0% (326 例/336 例) と高い有効率を示した。6 mg (力価)/kg \times 2 回/日投与が選択された前治療無効例や反復例の中耳炎および副鼻腔炎や、比較的症状が重く注射用抗菌薬治療の対象となるような肺炎症例においては、耐性菌がさらに多く検出されたが、臨床効果は 93.9% (62 例/66 例) と高い有効率を示した。したがって、TBPM-PI の推奨用法・用量は 1 回 4 mg (力価)/kg の 1 日 2 回投与であり、必要に応じて 1 回 6 mg (力価)/kg の 1 日 2 回投与も有用であると考えられた。

小児患者の細菌学的効果と PK-PD パラメータの関係を Table 14 に示した。細菌学的効果は良好で存続と判定された菌株数は 1 株のみであったが、TBPM の $AUC_{f,0-24hr}$ が、2.5 ~ 6.1 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であったことより、細菌学的効果における AUC_f/MIC のターゲット値は 6 と推定された。TBPM-PI を 1 回 4 ~ 6 mg (力価)/kg、1 日 2 回投与で細菌学的効果が期待できる MIC 値は、0.4 ~ 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と算出され、PK-PD ブレイクポイント MIC は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と推定された。また、細菌学的効果と C_{maxf}/MIC および $T > \text{MIC}$ との間には明確な関係は認められず、ターゲット値の算出はできなかった。

小児臨床試験で分離されたすべての原因菌に対して、TBPM の MIC はブレイクポイント MIC (1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 以下であり、TBPM-PI の高い細菌学的効果が PK-PD 解析からも確認された²⁶⁾。

Table 12. Bacteriological efficacy on causative bacteria detected in a Phase III clinical pediatric study (double-blind, comparative study)

Causative bacteria	Treatment group	After 3 days' administration	At completion of administration
		Eradication rate	Eradication rate
<i>S. pneumoniae</i>	TBPM-PI	100% (27/27)	100% (31/31)
	High-dose CDTR-PI	63.6% (21/33)	96.8% (30/31)
	95% confidence interval of the difference	20.0% - 52.8%	- 3.0% - 9.4%
<i>H. influenzae</i>	TBPM-PI	96.0% (24/25)	100% (32/32)
	High-dose CDTR-PI	100% (27/27)	100% (28/28)
	95% confidence interval of the difference	- 11.7% - 3.7%	—
<i>M. catarrhalis</i>	TBPM-PI	4/4	5/5
	High-dose CDTR-PI	1/2	2/2
	95% confidence interval of the difference	- 19.3% - 100.0%	—
<i>S. pyogenes</i>	TBPM-PI	—	1/1
	High-dose CDTR-PI	3/3	3/3
	95% confidence interval of the difference	—	—
<i>S. aureus</i>	TBPM-PI	—	—
	High-dose CDTR-PI	1/1	1/1
	95% confidence interval of the difference	—	—
Total	TBPM-PI	98.2% (55/56)	100% (69/69)
	High-dose CDTR-PI	80.3% (53/66)	98.5% (64/65)
	95% confidence interval of the difference	7.7% - 28.1%	- 1.5% - 4.5%

Eradication rate = Number of strains that became negative/Total number of strains

Table 13. Evaluation of the ease of taking the drug

Treatment group	Very easy to take	Easy to take	Average	Hard to take	Too hard to take	Total	Rate of ease of taking the drug
4 mg/kg b.i.d	108	122	15	3	0	248	92.7%
6 mg/kg b.i.d	40	36	5	0	1	82	92.7%
Total	148	158	20	3	1	330	92.7%

Rate of ease of taking the drug = Very easy to take + Easy to take/Total

V. 安全性

小児を対象とした臨床試験の安全性解析対象である440例について解析を実施した (Tables 15, 16)。

自覚症状に関する有害事象発現率は46.6% (205/440)、副作用発現率は23.0% (101/440)であった。主な有害事象は下痢・軟便19.5% (86/440)であった。カルバペネム系抗菌薬に特徴的な痙攣はTBPM-PIの小児臨床試験では認められなかった²⁷⁾。

臨床検査値に関連する有害事象発現率は6.3% (27/432)、副作用発現率は5.3% (23/432)であった。腎機能または肝機能に関連する臨床検査値の副作用発現率は低く (いずれも1%未満)、TBPM-PIの小児の腎機能または肝機能に対する影響は少ないものと考えられた。

1. 下痢・軟便

下痢・軟便の副作用発現率は19.5% (86/440)であり、3歳未満で発現率が高い傾向が認められた。重度の事象

Table 14. Relation between the target value of PK-PD parameters (AUCf/MIC, C_{max}/MIC and T > MIC) and the bacteriological efficacy or clinical efficacy in pediatric patients

PK-PD parameter		Bacteriological efficacy			Clinical efficacy		
		Eradication rate (Number of strains)	Persistence rate (Number of strains)	Number of strains	Efficacy rate (Number of subjects)	Poor rate (Number of subjects)	Number of subjects
AUCf/MIC	≥ 6 *	100% (83)	0% (0)	83	100% (67)	0% (0)	67
	< 6 *	67% (2)	33% (1)	3	67% (2)	33% (1)	3
C _{max} f/MIC	≥ 1	100% (81)	0% (0)	81	98% (64)	2% (1)	65
	< 1	80% (4)	20% (1)	5	100% (5)	0% (0)	5
T > MIC (%)	> 0	100% (81)	0% (0)	81	98% (64)	2% (1)	65
	0	80% (4)	20% (1)	5	100% (5)	0% (0)	5
total		99% (85)	1% (1)	86	99% (69)	1% (1)	70

*: Estimated target value

Table 15. Adverse drug reactions overview

No. of subjects analysed	440	
No. of cases with ADRs (%)	101 (23.0)	
No. of events	119	
System Organ Class and Preferred Term (MedDRA/J V.10.0)	No. of events	No. of cases (%)
Gastrointestinal disorders	98	93 (21.1)
Abdominal pain	2	2 (0.5)
Abdominal pain upper	1	1 (0.2)
Mushy stool	33	33 (7.5)
Loose bowel	32	31 (7.0)
Watery stools	22	22 (5.0)
Discoloured faeces	1	1 (0.2)
Stomatitis	2	2 (0.5)
Vomiting	5	5 (1.1)
General disorders and administration site conditions	3	3 (0.7)
Malaise	1	1 (0.2)
Pyrexia	1	1 (0.2)
Thirst	1	1 (0.2)
Nervous system disorders	6	5 (1.1)
Headache	4	3 (0.7)
Somnolence	2	2 (0.5)
Renal and urinary disorders	2	2 (0.5)
Chromaturia	1	1 (0.2)
Dysuria	1	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	2 (0.5)
Cough	1	1 (0.2)
Epistaxis	1	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8	8 (1.8)
Dermatitis	1	1 (0.2)
Erythema	1	1 (0.2)
Rash	6	6 (1.4)

を含め、脱水状態など全身状態に影響を及ぼすような事象は認められず、投与中止にいたった下痢・軟便の副作用は1例のみであった。下痢・軟便は乳児では抗菌薬投与時に一般的に認められる事象であり、TBPM-PI投与時では大部分が軽度であることから、TBPM-PIの小児への使用にあたって下痢・軟便は大きな問題とはならないと考えられた。

下痢・軟便が認められた症例のうち、程度が重度の事

象を中心とした35例において便中の*Clostridium difficile*毒素Aを測定したが、陽性を示した例はなかった。

2. その他の副作用

小児の8例で発疹および紅斑が認められた。重篤例はなく、いずれも投与終了または中止後に速やかに回復が確認された。

注射用カルバペネム系抗菌薬に知られている痙攣誘発は、健康成人を含む成人741例および小児440例に対す

Table 16. Abnormal laboratory data changes overview

No. of subjects analysed	432	
No. of cases with ADRs (%)	23 (5.3)	
No. of events	25	
System Organ Class and Preferred Term (MedDRA/J V.10.0)	No. of events	No. of cases (%)
Alanine aminotransferase increased	3	3 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	3	3 (0.7)
Blood urea increased	4	4 (0.9)
White blood cell count increased	4	4 (0.9)
Platelet count increased	7	7 (1.6)
Eosinophil percentage increased	3	3 (0.7)
Protein urine present	1	1 (0.2)

Table 17. TBPM-PI の効能・効果および用法・用量

○効能・効果
[適応菌種]
テビベネムに感性の黄色ブドウ球菌, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ (ブランハマ ラ)・カタラーリス, インフルエンザ菌
[適応症]
肺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎
・肺炎球菌にはペニシリン耐性肺炎球菌及びマクロライド耐性肺炎球菌を含む。
・インフルエンザ菌にはアンピシリン耐性インフルエンザ菌を含む。
効能・効果に関連する使用上の注意
カルバペネム系抗生物質の臨床的位置づけを考慮した上で, 本剤の使用に際しては, 他 の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限り使用すること。
○用法・用量
通常, 小児にはテビベネム ピボキシルとして1回4 mg (力価)/kgを1日2回食後に経口投 与する。なお, 必要に応じて1回6 mg (力価)/kgまで増量できる。
用法・用量に関連する使用上の注意
本剤の投与期間は, 7日間以内を目安とすること。なお, 本剤の使用にあたっては, 耐性 菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の 投与にとどめること。

る投与で発現は認めず, 痙攣誘発のリスクは低いと考えられた。

腎機能および肝機能に関する臨床検査値の変動が認められたが, 小児においてはその発現率は低く, 重篤な有害事象を発現するリスクは低いと考えられた。

TBPM-PI 投与による QT 間隔に及ぼす影響は認められず, 臨床的には QT 間隔が延長するリスクは低いと考えられた。

TBPM-PI は側鎖にピボキシル基を有するため, 血清中カルニチン濃度に及ぼす影響を検討した。TBPM-PI はピボキシル基を有する他の薬剤と同様, 血清中遊離カルニチン濃度を低下させるが, 血清中遊離カルニチン濃度低下に伴う有害事象は認められず, 投与終了7日後には投与開始前とほぼ同程度の値まで回復することが確認された。したがって, 短期間の服用では安全性に問題はないと考えられた。

3. 安全性のまとめ

以上の結果より, TBPM-PI の安全性プロファイルは, 既存のカルバペネム系を含む β -ラクタム系抗菌薬と異なるものではなく, 臨床問題となる重篤もしくは重大

な副作用は認められなかった。下痢・軟便, 血清中カルニチン濃度の低下による副作用, カルバペネム系抗菌薬にみられる副作用などについて注意する必要があるものの, 小児感染症治療において安全に使用できる薬剤であると考えられた。

VI. ま と め

以上の結果から, 製造販売承認申請が行われ, 2009年4月22日に「オラベネム[®]小児用細粒10%」として Table 17 に示した効能・効果, 用法・用量で承認された。

TBPM-PI は, 薬剤耐性の *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に強い抗菌力を有し, 現状, そのどちらにも奏効する小児用経口抗菌薬がないこと, さらに治療に難渋する反復性中耳炎については, 注射用抗菌薬による入院での治療または外来使用による治療を選択せざるをえない状況となっているなかで, 小児感染症治療にその活躍が強く期待される。

しかし, 初の経口カルバペネム系抗菌薬であるため, 既存の注射用カルバペネム系抗菌薬の臨床的位置づけをふまえ, 耐性菌出現防止の観点から安易な処方とは避けるべきと考える。薬剤耐性菌は, 現在世界的に増加傾向で

あるが、残念ながらわが国はそのなかでもトップクラスに位置している。抗菌薬の適切な選択と使用は薬剤耐性菌の増加を抑制するためにもきわめて重要である。

したがって、TBPM-PI は幅広い抗菌スペクトルを有するものの、適応疾患としては、薬剤耐性菌で治療に難渋している小児中耳炎、副鼻腔炎、肺炎の3疾患に限定し、さらに標準治療抗菌薬では治療効果が期待できない症例に限定し、使用することが適切であると考えられる。

文 献

- 1) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉, 原渕保明, 他: 第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2008; 26: 15-26
- 2) 菅野利恵, 山田恵子, 馬場信吉, 板橋孝壽, 福島崇恵, 井田孝志, 他: Tebipenem の *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対する作用機序。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 15-29
- 3) 山田恵子, 菅野利恵, 馬場信吉, 高山吉弘, 三國谷雄, 前橋一紀: Tebipenem の *in vitro* 抗菌活性。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 1-14
- 4) 田中香お里, 渡邊邦友: Tebipenem の嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌活性。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 30-7
- 5) 菅野利恵, 吉田卓史, 山田恵子, 清水敦之, 森田 順, 木島功嗣, 他: Tebipenem pivoxil の *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対する抗菌活性とマウス大腿感染モデルを用いた PK-PD 解析。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 38-48
- 6) Kobayashi R, Konomi M, Hasegawa K, Morozumi M, Sunakawa K, Ubukata K: In vitro activity of tebipenem, a new oral carbapenem antibiotic, against penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 889-94
- 7) Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10
- 8) 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。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 90-4
- 9) 中島光好, 森田 順, 高田利彦, 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の影響。Jpn J Antibiot 2009; 62: 136-42
- 10) 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。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 95-8
- 11) 馬場駿吉, 笠原 浩, 森田 順, 相澤一雅, 砂川慶介: Tebipenem pivoxil の組織および耳漏移行性。Jpn J Antibiot 2009; 62: 127-35
- 12) 中島光好, 森田 順, 相澤一雅: 腎機能低下者における tebipenem pivoxil 錠の薬物動態および安全性の検討。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 109-14
- 13) 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。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 99-102
- 14) 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。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 103-8
- 15) 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
- 16) 岩田 敏, 尾内一信, 岩井直一, 渡辺 彰, 戸塚恭一, 堀 誠治, 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。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 137-50
- 17) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 寺嶋 周, 目黒英典, 佐藤 肇, 他: ファロペネムドライシロップの小児科領域における基礎的臨床的検討。日化療会誌 1997; 45: 872-90
- 18) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 寺嶋 周, 目黒英典, 森 淳夫, 他: 小児科領域における S-1108 細粒剤の基礎的・臨床的総合評価。Jpn J Antibiot 1995; 48: 921-41
- 19) クラバモックス®小児用ドライシロップ 添付文書, 2007年9月改訂(第4版)
- 20) 原田康夫, 夜陣紘治, 田頭宣治, 鈴木 衛, 平川勝洋, 竹林脩文, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症における Mero-penem の組織内濃度と臨床効果。Chemotherapy 1992; 40 (S-1): 719-24
- 21) 菅野利恵, 吉田卓史, 山田恵子, 清水敦之, 森田 順, 木島功嗣, 他: Tebipenem pivoxil の *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対する抗菌活性とマウス大腿感染モデルを用いた PK-PD 解析。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 38-48
- 22) 馬場駿吉, 山中 昇, 鈴木賢二, 古川 侑, 古屋信彦, 生方公子, 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 Antibiot 2009; 62: 155-77
- 23) 砂川慶介, 尾内一信: 外来診療における OPAT の有用性。小児の肺炎, 医薬ジャーナル社, 2004; 123-30
- 24) 鈴木賢二, 馬場駿吉, 戸塚恭一, 堀 誠治, 生方公子, 中島光好, 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)。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 167-85
- 25) 佐藤吉壮, 山藤 満, 岩田 敏, 秋田博伸, 砂川慶介: 小児の急性上気道感染症に対する cefdinir 細粒および cefcapene pivoxil 細粒の服薬性, 有効性および安全性。日化療会誌 2007; 55: 268-73
- 26) 戸塚恭一, 相澤一雅, 森田 順, 堀 誠治, 岩田 敏, 砂川慶介: 小児患者における tebipenem pivoxil 細粒の PK-PD 解析。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 186-91
- 27) 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。日化療会誌 2009; 57 (S-1): 192-204

Pharmacological properties and clinical performance of the novel oral carbapenem antimicrobial drug, "Tebipenem pivoxil"
(Orapenem[®] fine granules 10% for pediatric use)

Keisuke Sunakawa

Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Sciences,
Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI, Orapenem[®] fine granules 10% for pediatric use) is a novel oral carbapenem antimicrobial drug that received approval for manufacture and marketing in Japan on April 22, 2009. Tebipenem (TBPM), the active ingredient of TBPM-PI, has a wide antimicrobial spectrum, and strong antimicrobial power; it has particularly strong antimicrobial power against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. The results of a pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) study in a mouse thigh infection model showed that it also had a higher correlation with AUC_f/MIC than the correlation of β -lactams with T > MIC.

The PK-PD theory was used in the clinical development of TBPM-PI. Dosage and administration were thus set using the PK-PD theory, and the appropriateness of the setting was confirmed by efficacy evaluation and PK-PD analysis. A dosage and administration confirmation study was conducted in adults after setting the adult dosage and administration based on the AUC_f/MIC values obtained in a mouse PK-PD study, and the recommended clinical dosage and administration in adults were obtained. Then, based on weight conversion from adults and PK-PD analysis, the pediatric dosage and administration were set. High clinical efficacy was obtained at the recommended pediatric dosage and administration of 4 mg (potency)/kg b.i.d., and treatment with a high dose of 6 mg (potency)/kg b.i.d. showed high clinical efficacy in refractory cases. Also, in a double-blind comparative study with high-dose CDTR-PI targeting pediatric acute otitis media, the noninferiority to high-dose CDTR-PI was verified, and early bacteriological efficacy was demonstrated to be high. The safety profile was not different from that of existing β -lactam antimicrobial drugs, and there were no clinically problematic adverse effects.

There are strong expectations for TBPM-PI in the treatment of drug-resistant pediatric infections. However, since it is the first oral carbapenem antimicrobial drug, it should not be prescribed too routinely from the viewpoint of preventing the emergence of resistant bacteria, and the indicated diseases should be narrowed down to the three diseases of refractory pediatric otitis media, sinusitis, and pneumonia due to drug-resistant bacteria. It is also appropriate to limit its use to cases in whom standard therapeutic antimicrobial drugs are not expected to be effective.