

## 【原著・臨床】

## 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

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ベネム系抗菌薬である。今回、健康成人男性を対象に TBPM-PI 細粒 (100, 200 および 400 mg (力価)) 単回経口投与時の薬物動態、代謝および安全性を検討した。

TBPM-PI は経口吸収後に速やかに活性本体である TBPM に変換され、主として腎より排泄された。血漿中および尿中に、主として TBPM が認められ、代謝物である TBPM 開環体 (LJC11,562) は TBPM に比較し少量であり、TBPM-PI および TBPM-PI 開環体は検出されなかった。総累積尿中排泄率は TBPM と LJC11,562 を合わせて約 70~80% であり、TBPM-PI は高い経口吸収率を示した。糞中には LJC11,562 のみが投与量の約 2% 排泄された。

TBPM-PI 細粒 100~400 mg (力価) の用量範囲で、TBPM の  $C_{max}$  は投与量の増加に伴い増加し、 $AUC_{0-\infty}$  は投与量に比例して増加し、消失の飽和は認められなかった。

安全性においては、すべての被験者に有害事象は認められず、TBPM-PI 細粒 100~400 mg (力価) 単回投与時の安全性が確認された。

以上の結果より、TBPM-PI 細粒は経口吸収性に優れ、速やかに活性本体である TBPM に変換された。その後代謝を受ける割合は低く、主に TBPM として腎より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 細粒は、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、新規経口カルバベネム系抗菌薬であり、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。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、注射用カルバベネム系抗菌薬と同程度以上の強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。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あるいはマクロライド耐性の *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対しても強い抗菌力を有することから、小児患者における中耳炎や副鼻腔炎および肺炎に対する治療に貢献できると考えられる。

小児患者における抗菌薬治療は、一般に体重に応じて投与量が決定されるため、投与量の調節が容易な細粒等が汎用される。

TBPM-PI においては、優れた有効性をふまえ小児用抗菌薬として臨床試験を実施するにあたり、細粒製剤を開発した。そこで、健康成人男性を対象として TBPM-PI 細粒 (100, 200 および 400 mg (力価)) 単回経口投与時の薬物動態、代謝および安全性を検討した。

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、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。

\*静岡県浜松市中区助信町 40-3

#### 4. 投与方法

TBPM-PI 細粒 100, 200 および 400 mg (力価) の単回経口投与の 3 ステップからなる非盲検試験とした。各ステップの被験者数は 8 名とした。

試験薬剤投与 12 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。また、投与 4 時間後まで座位もしくは立位を保った。

#### 5. 検査, 観察, 調査項目

検査, 観察, 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, 尿中および糞中 TBPM-PI, TBPM, TBPM 開環体 (LJC11,562) 濃度) および代謝物検索とした。

#### 6. 薬物濃度測定および代謝物検索方法

血漿中, 尿中および糞中 TBPM-PI, TBPM, LJC11,562 濃度測定および代謝物検索は, 高速液体クロマトグラフィ質量分析 (LC/MS/MS) 法<sup>2)</sup>により行った。

#### 7. 代謝経路推定および薬物動態解析

下記により TBPM-PI 細粒投与時の代謝物を検索し, TBPM-PI の代謝経路を推定した。加えて, 薬物動態 (経口吸収性, 用量相関性等) を解析した。

各ステップで被験者ごとに血漿中 TBPM 濃度推移をモデル非依存的に解析し, 薬物動態パラメータを算出した。消失速度定数については, 相関係数が最も大きくなる時点数を最終相として選択し算出した。また, 尿量および尿中薬物濃度の測定結果から, 被験者ごとに尿中排泄量および尿中排泄率を, 糞量および糞中薬物濃度の測定結果から, 被験者ごとに糞中排泄量および糞中排泄率を算出した。

また,  $C_{max}$  および  $AUC_{0-\infty}$  について下記モデル式により回帰分析を行い, 各ステップにおける実測値, 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。

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

$AUC_{0-t_z}$  は, 直線台形法により算出し,  $AUC_{0-\infty}$  は, 消失速度定数が算出された場合, 次式により外挿して算出した。

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

$C_{last}$ : 最終観察血漿中濃度

#### 8. 安全性および忍容性の評価

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

TBPM-PI 細粒 100, 200 および 400 mg (力価) 単回投与の各ステップの被験者 8 名における年齢, 身長, 体重

および BMI の平均値 (最小値~最大値) は, それぞれ, 年齢 24.3 歳 (21~27 歳), 23.3 歳 (21~28 歳) および 22.6 歳 (20~29 歳), 身長 171 cm (165~178 cm), 169 cm (164~179 cm) および 170 cm (164~177 cm), 体重 62.3 kg (54~72 kg), 59.3 kg (51~74 kg) および 62.2 kg (51~78 kg) および BMI 21.3 kg/m<sup>2</sup> (18.3~23.3 kg/m<sup>2</sup>), 20.7 kg/m<sup>2</sup> (18.2~23.0 kg/m<sup>2</sup>) および 21.5 kg/m<sup>2</sup> (19.1~26.3 kg/m<sup>2</sup>) であった。

### 2. TBPM-PI 投与時の推定代謝経路

TBPM-PI 細粒 100, 200 および 400 mg (力価) 単回投与時の血漿, 尿および糞を LC/MS/MS 法で分析した結果より推定した TBPM-PI の代謝経路を Fig. 1 に示す。いずれの投与量においても血漿中および尿中には主として TBPM が認められ, LJC11,562 は TBPM と比較し少量認められた。また, TBPM-PI および TBPM-PI 開環体はいずれも認められなかった。糞中には LJC11,562 のみが投与量の約 2% 認められ, TBPM, TBPM-PI および TBPM-PI 開環体は検出されなかった。その他に, 血漿中および尿中において TBPM の  $\beta$ -ラクタム環にシステインまたはシスチンが結合した代謝物 LJC11,657 あるいは LJC11,658, または LJC11,659, TBPM グルクロン酸抱合体, TBPM の側鎖部分のチアゾリン環が酸化されてチアゾール環を有する LJC11,552 と推定される代謝物が検出された。

### 3. 薬物動態

TBPM-PI 細粒 100, 200 および 400 mg (力価) 単回投与時において, TBPM の  $C_{max}$  は 3.9~13.2  $\mu\text{g/mL}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  は 4.0~19.0  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ,  $T_{max}$  は 0.49~0.73 hr,  $t_{1/2}$  は 0.68~0.79 hr であった (Fig. 2, Table 1)。

TBPM-PI 細粒 100, 200 および 400 mg (力価) 単回投与時における 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  $AUC_{0-\infty}$  の傾きの推定値 (95% 信頼区間) は, それぞれ 0.85 (0.629~1.062) および 1.11 (0.974~1.247) であった。さらに, 寄与率 (0.749 および 0.928) ならびに各投与量における実測値を総合的に判断した結果, TBPM-PI 細粒 100~400 mg (力価) の用量範囲で, TBPM の  $C_{max}$  は投与量の増加に伴い増加し,  $AUC_{0-\infty}$  は投与量に比例して増加することが示された。また, TBPM の累積尿中排泄率は約 60~70% であり, LJC11,562 を含めた総累積尿中排泄率は約 70~80% であった。

### 4. 安全性および忍容性

自覚症状, 他覚所見, 生理学的検査および臨床検査において, いずれの被験者にも有害事象は認められなかった。

## III. 考 察

健康成人男性を対象として, TBPM-PI 細粒単回投与時 (100, 200 および 400 mg (力価) 投与の 3 ステップ) の

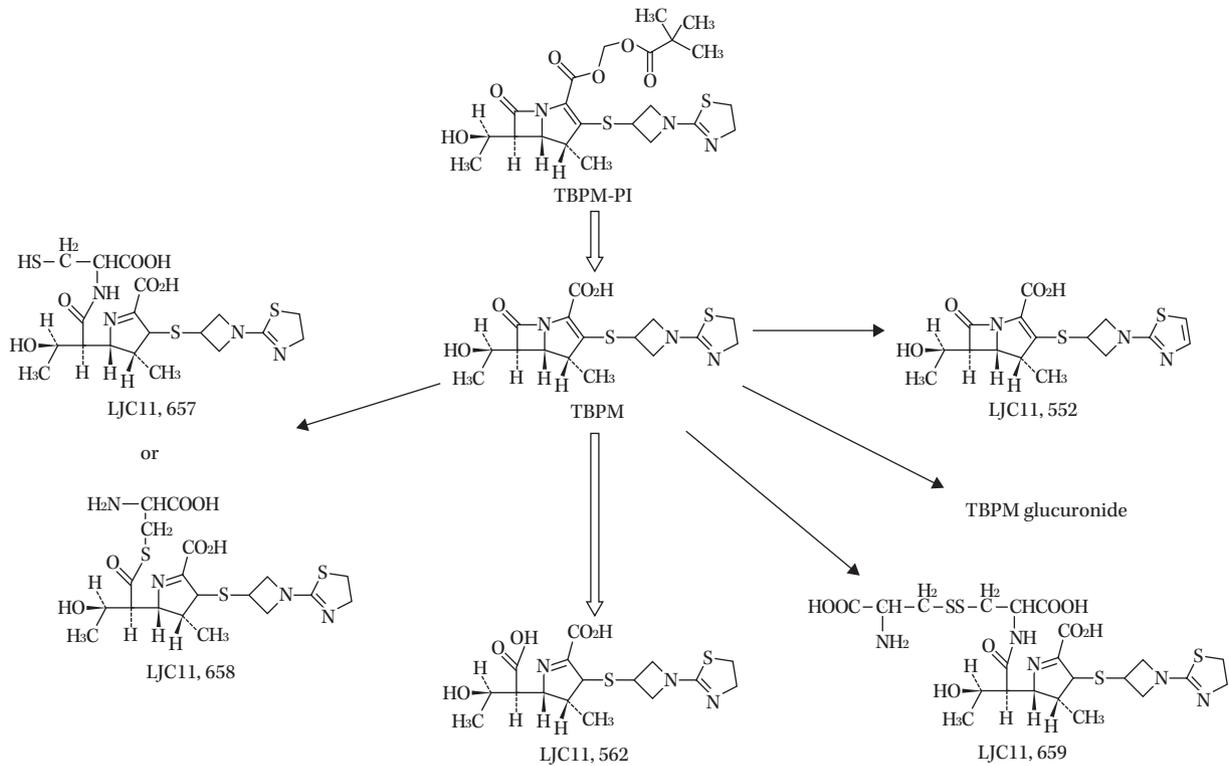


Fig. 1. Metabolic pathways of TBPM-PI in the human being.

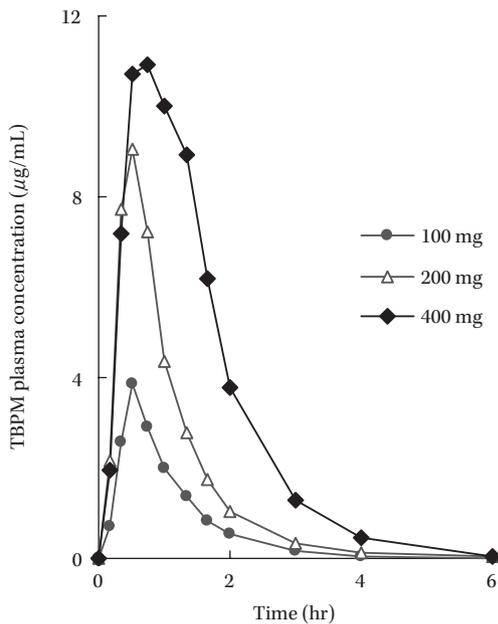


Fig. 2. TBPM plasma concentration after single oral administration of 100 mg, 200 mg, or 400 mg of TBPM-PI (potency) fine granules. Mean (n = 8)

薬物動態および代謝を検討した。また、併せて安全性および忍容性を確認した。

TBPM-PIは抗菌活性を有するTBPMのプロドラッグである。今回、ヒト *in vivo* において血漿中、尿中およ

び糞中の代謝物検索を行った結果、TBPM-PI 細粒投与後の血漿中および尿中には主としてTBPMが認められ、またTBPM開環体(LJC11,562)も認められた。TBPM-PIおよびTBPM-PI開環体は、最初の採血時点である投与10分後から12時間後のすべての時点において認められなかった。糞中にはLJC11,562のみが投与量の約2%検出された(Table 2)。

この結果よりTBPM-PIは投与後、速やかにTBPMに代謝され、その後一部が開環しLJC11,562へと代謝されることが確認された。すべての被験者の血漿中で、エステル体であるTBPM-PIが認められなかったことから、小腸より吸収され門脈および肝臓を経由する間に代謝を受け、全身循環に到達するまでに確実にTBPM-PIは加水分解すると考えられた。

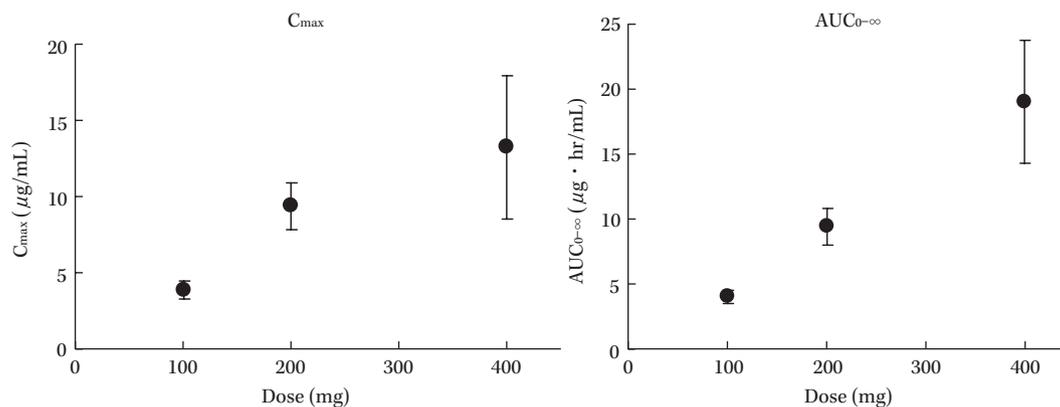
TBPMとLJC11,562を合わせた総累積尿中排泄率が約70~80%であったことより、TBPM-PIは経口吸収性に優れ、また、尿中に主としてTBPMが排泄されたことより、活性本体であるTBPMは生体内において安定であると考えられた。一方 *in vitro* において、ヒト dehydropeptidase-I に対するTBPMの安定性を他のカルバペネム系抗菌薬と比較した結果、dehydropeptidase-I 阻害薬と併用せず単剤で臨床で使用されているmeropenem以上の安定性を示した。この結果は、今回の試験においてTBPMが生体内で安定であることを裏付けた。

TBPM-PI細粒100~400 mg(力価)の用量範囲で、TBPMのAUC<sub>0-∞</sub>の用量相関および投与量によらず一定

Table 1. TBPM pharmacokinetic parameters after single oral administration of 100 mg, 200 mg, or 400 mg of TBPM-PI (potency) fine granules

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	Urinary excretion (0-24 hr) (%)
100	3.9 ± 0.6	4.0 ± 0.5	0.53 ± 0.09	0.69 ± 0.09	60.7 ± 7.3
200	9.4 ± 1.6	9.4 ± 1.4	0.49 ± 0.13	0.79 ± 0.11	70.2 ± 12.6
400	13.2 ± 4.7	19.0 ± 4.8	0.73 ± 0.31	0.68 ± 0.09	67.7 ± 4.7

Mean ± SD (n=8)

Fig. 3. Relationship between dose of TBPM-PI and C<sub>max</sub> or AUC<sub>0-∞</sub> of TBPM after single oral administration of 100 mg, 200 mg, or 400 mg of TBPM-PI (potency) fine granules.

Mean ± SD (n = 8)

Table 2. Urinary and feces excretion of TBPM-PI and metabolites after single oral administration of 100 mg, 200 mg, or 400 mg of TBPM-PI (potency) fine granules

Excretion	Dose (mg)	TBPM	LJC11,562	TBPM-PI	TBPM-PI opened ring	Summary*
Urinary (0-24 hr) (%)	100	60.7 ± 7.3	11.8 ± 2.8	ND	ND	72.5 ± 8.4
	200	70.2 ± 12.6	12.2 ± 2.2	ND	ND	82.4 ± 13.1
	400	67.7 ± 4.7	13.6 ± 3.2	ND	ND	81.2 ± 4.8
Fecal (0-48 hr) (%)	200	ND	2.3 ± 3.2	ND	ND	2.3 ± 3.2

Mean ± SD (n=8), ND; less than limit of quantitation.

\*) Summary: summary of TBPM, LJC11,562, TBPM-PI, and TBPM-PI opened ring urinary or fecal excretion.

の尿中排泄率が認められ、TBPM-PI は投与量にかかわらず一定の生物学的利用率が期待できる薬剤であることが確認された。

TBPM と類似な構造を有する既存の経口抗菌薬であるファロベネムナトリウム錠 (FRPM) または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ときの尿中排泄率は、それぞれ 3.1~6.8%<sup>3)</sup>、約 40%<sup>4)</sup> 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。

加えて、TBPM-PI 細粒 100 mg (力価) 単回投与時の TBPM の C<sub>max</sub> は 3.9 μg/mL であり、FRPM 150 mg (力価) または CFPN-PI 100 mg (力価) 投与時のそれぞれの C<sub>max</sub> である 2.36<sup>3)</sup> または 0.79<sup>4)</sup> μg/mL と投与量換算で比

較するといずれも数倍高い値であった。

安全性においては、すべての被験者に有害事象は認められず、TBPM-PI 細粒 100, 200 および 400 mg (力価) 単回投与時の安全性および忍容性が確認された。

以上の結果より、TBPM-PI 細粒は経口吸収性に優れ、消失の飽和も認められず、速やかに活性本体である TBPM に変換され、類薬に比べ高い C<sub>max</sub> を示した。その後代謝を受ける割合は低く、主に TBPM として腎より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 細粒は、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

本試験の遂行に際し、試験実施施設の責任医師として

御尽力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の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 Pharmacokinet* 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 tebipenem pivoxil fine granules, an oral carbapenem antibiotic, 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, metabolism, and safety of the oral carbapenem antibiotic tebipenem pivoxil (TBPM-PI), a TBPM prodrug, after a single oral administration, at 100, 200 and 400 mg (potency) in healthy male volunteers.

TBPM-PI was quickly absorbed and metabolized into TBPM, an active metabolite, that was mainly excreted in urine. In plasma and urine, TBPM was mostly detected and the TBPM opened ring (LJC11,562) was quantified at a low concentration compared to TBPM. Neither the TBPM-PI nor TBPM-PI opened ring was detected in plasma or urine. Total urinary excretion of TBPM and the LJC11,562 metabolite was 70-80%, indicating high oral TBPM-PI absorption. In feces, only LJC11,562 was quantified at 2% of the TBPM dose.

TBPM  $C_{max}$  increased dose-dependently from 100 to 400 mg (potency) after TBPM-PI fine granules administration. Linearity was shown between  $AUC_{0-\infty}$  of TBPM and TBPM-PI dose.

In conclusion, TBPM-PI fine granules showed high oral absorption, and TBPM-PI was quickly metabolized into the active metabolite TBPM. It was rarely metabolized, and excreted into urine. TBPM-PI fine granules with these favorable pharmacokinetics are thus expected to be clinically useful.