

【原著・臨床】

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 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、プロベネシドを併用した際の TBPM-PI 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。加えて、臨床推奨用量の TBPM-PI 錠投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を確認した。

腎尿管分泌を抑制する薬物であるプロベネシドの併用により TBPM の C_{max} は約 1.5 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は約 2.9 倍に増大、 $t_{1/2}$ は約 1.7 倍に延長し、見かけの全身クリアランスおよび腎クリアランスの低下、尿中排泄率および尿中排泄速度の低下がみられた。これらの変化は、TBPM の腎尿管分泌がプロベネシドの併用により抑制されたためと考えられた。

また、食事の影響に関しては、絶食群に比して食後群では、TBPM の C_{max} は約 80% であったが、 $AUC_{0-\infty}$ および累積尿中排泄率は同程度であった。

以上のように、TBPM-PI 錠投与時の薬物動態はプロベネシド併用により影響を受けることから、TBPM-PI と腎尿管分泌を抑制する薬物を併用する際は、薬物動態が変化することを考慮し、必要に応じて適切に使用することが望ましいと考えられた。一方、食事の有無による薬物動態の変化は小さかった。

Key words: tebipenem pivoxil, probenecid, pharmacokinetics, food, drug interaction

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¹⁾。

既存の β -ラクタム系抗菌薬の多くは主として腎より排泄され、その腎排泄機序として、糸球体濾過に加え腎尿管分泌が寄与しており、腎尿管分泌を阻害する薬物であるプロベネシドと併用した場合、競合的に β -ラクタム系抗菌薬の排泄を抑制し、血中濃度を上昇させる²⁻⁶⁾。TBPM-PI においても、健康成人男性において、TBPM の主排泄経路は腎であり、約 50~70% が尿中に排泄されることが確認されているが、プロベネシドの併用が TBPM-PI の薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。

一方、既存のセフェム系またはペネム系等の経口 β -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⁷⁾。しかしながら、臨床推奨用量の TBPM-PI 錠投与時の薬物動態が、食事の有無によりどの程度影響を受けるかについては明らかになっていない。

そこで今回、プロベネシド併用による腎尿管分泌の抑制が TBPM-PI 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。加えて、成人における臨床推奨用量の TBPM-PI 錠投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

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、

*静岡県浜松市中区助信町 40-3

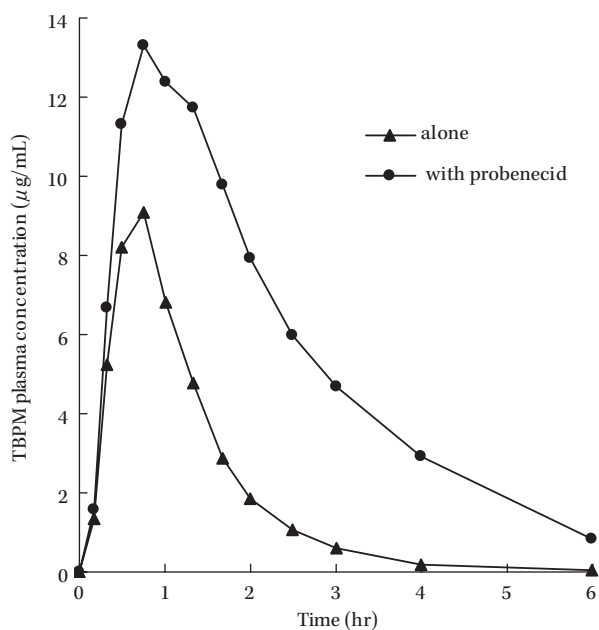


Fig. 1. TBPM plasma concentration of after single oral TBPM-PI tablets administration at 250 mg (potency) alone or with 1 g of probenecid. (Mean, n = 12)

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. 試験薬剤および併用薬剤

1) 試験薬剤

1錠中にTBPM-PIとして100 mgまたは150 mg (力価)を含有するTBPM-PI錠、各1錠を用いた。

2) 併用薬剤

1錠中に日局プロベネシドを250 mg含有するベネシッド®錠を用いた。

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。

絶食群：TBPM-PI 250 mg (力価) 絶食下单回経口投与
 プロベネシド併用群：プロベネシド 1 g (ベネシッド®錠 4錠) 絶食下单回経口投与の1時間後にTBPM-PI 250 mg (力価) 単回経口投与

食後群：TBPM-PI 250 mg (力価) 食後30分後単回経口投与

絶食群、プロベネシド併用群では、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、いずれの投与群においても試験薬剤投与4時間後まで座位もしくは立位を保った。

食事はパン、ゆで卵、ヨーグルトなどを摂取した(約600 kcal)。

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、TBPM開環体(LJC11,562)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、LJC11,562濃度は、高速液体クロマトグラフィー質量分析(LC/MS/MS)法⁸⁾により測定した。

7. 薬物動態に関する解析

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た。また、TBPMおよびLJC11,562の尿中排泄率を算出した。薬物動態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(併用投与条件)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により、絶食群とプロベネシド併用群および食後群を比較した。

8. 安全性の評価

TBPM-PI錠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24.3歳(20.0~30.0歳)、身長171.4 cm(159.0~179.8 cm)、体重65.1 kg(54.2~78.5 kg)およびBMI 22.2 kg/m²(19.4~25.8 kg/m²)であった。

2. 薬物動態に及ぼすプロベネシド併用の影響

1) 血漿中濃度

平均血漿中TBPM濃度のピーク値は、絶食群、プロベネシド併用群ともに投与約45分後に認められ、その後速やかに濃度は低下し、絶食群では投与6時間後には定量限界値近くに低下した。プロベネシド併用群でのピーク値は絶食群でのピーク値より高値を示し、消失には遅延がみられた(Fig. 1)。

2) 尿中排泄

プロベネシド併用群における投与24時間後までのTBPMおよびLJC11,562の累積尿中排泄率は、絶食群と比較し統計的に有意な($p < 0.01$)TBPMの低下およびLJC11,562の増加が認められたが、その変化の程度はわずかであった。その結果、TBPMとLJC11,562を合わせた累積尿中排泄率は、絶食群と同程度であった($p : 0.43$)(Fig. 2)。また、プロベネシド併用群ではTBPMの尿中排泄速度の低下がみられた。

3) 薬物動態パラメータ

絶食群およびプロベネシド併用群のTBPMの薬物動態パラメータ値(平均値±標準偏差)は、それぞれ C_{max}

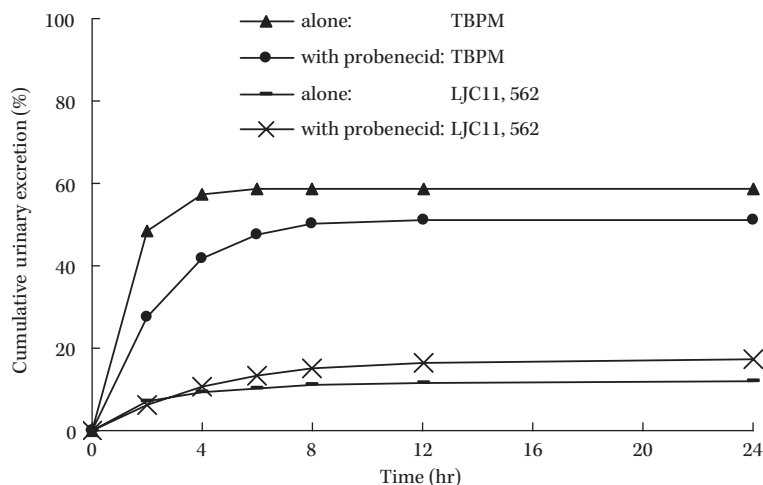


Fig. 2. Urinary excretion of TBPM and LJC11, 562 after single oral TBPM-PI tablets administration at 250 mg (potency) alone or with 1 g of probenecid. (Mean, n = 12)

Table 1. TBPM and LJC11,562 pharmacokinetic parameters after single oral TBPM-PI tablets administration at 250 mg (potency) alone or with 1 g of probenecid

Condition	TBPM							LJC11,562
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)	CL/F (L/hr)	CL _r (L/hr)	Urinary excretion (0-24 hr) (%)	Urinary excretion (0-24 hr) (%)
TBPM-PI alone	10.2 ± 2.6	11.8 ± 2.2	0.70 ± 0.07	0.76 ± 0.23	21.9 ± 3.7	12.8 ± 1.7	58.9 ± 7.2	11.9 ± 2.1
TBPM-PI with probenecid	15.3 ± 3.8	34.4 ± 8.1	1.21 ± 0.12	0.90 ± 0.36	7.6 ± 1.7	4.0 ± 0.9	51.2 ± 6.8	17.3 ± 2.9

(Mean ± SD, n = 12)

は $10.2 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $15.3 \pm 3.8 \mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{0-∞} は $11.8 \pm 2.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および $34.4 \pm 8.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, t_{1/2} は $0.70 \pm 0.07 \text{ hr}$ および $1.21 \pm 0.12 \text{ hr}$ であった (Table 1)。

これらの結果より、プロベネシド併用群は絶食群と比較し、統計的に有意な ($p < 0.01$) TBPM の C_{max} および AUC_{0-∞} の増大, t_{1/2} の延長, 見かけの全身クリアランス (CL/F) および腎クリアランス (CL_r) の低下, 尿中排泄率の低下が認められた。

3. 薬物動態に及ぼす食事の影響

1) 血漿中濃度

平均血漿中 TBPM 濃度のピーク値は、絶食群, 食後群ともに投与約 45 分後に認められ, その後速やかに濃度は低下し, いずれの投与群も投与 6 時間後には定量限界値近くに低下した。食後群のピーク値は絶食群の約 80% であった (Fig. 3)。

2) 尿中排泄

食後群における投与 24 時間後までの TBPM および LJC11,562 の累積尿中排泄率は, 絶食群とはほぼ同程度であった ($p : 0.12$ および 0.62) (Fig. 4)。

3) 薬物動態パラメータ

絶食群および食後群の TBPM の薬物動態パラメータ値

(平均値 ± 標準偏差) は, それぞれ C_{max} は $10.2 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $15.3 \pm 3.8 \mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{0-∞} は $11.8 \pm 2.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および $34.4 \pm 8.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, t_{1/2} は $0.70 \pm 0.07 \text{ hr}$ および $1.21 \pm 0.12 \text{ hr}$ であった (Table 2)。

これらの結果より, 絶食群に比して食後群では TBPM の C_{max} は約 80% で有意に ($p < 0.01$) 低下したが, AUC_{0-∞} および投与 24 時間後までの累積尿中排泄率はほぼ同程度であった ($p : 0.33$ および 0.12)。

4. 安全性

本試験において有害事象は認められず, 安全性に問題はなかった。

III. 考 察

カルバベネム系抗菌薬の排泄には腎尿細管分泌がかかわっており²⁻⁶⁾, TBPM-PI においても同様な排泄機序が考えられたことから, プロベネシド併用による臨床薬理試験により TBPM-PI の薬物動態を検討した。腎における尿細管分泌は, 近位尿細管に存在するトランスポーターによる能動輸送であり, 酸性薬物は有機アニオン輸送系 (organic anion transporter : OAT) により排泄され, プロベネシドもこの系により排泄される⁷⁾。また, プロベネシドは腎尿細管上皮細胞へのアニオン系物質の輸

送を阻害し、アニオン系抗菌薬の腎からの排泄を抑制し、それらの血中半減期を延長させることが報告されている⁷⁾。これらよりプロベネシドを併用した場合の対象薬物の血中濃度、尿中排泄および薬物動態パラメータなどを検討することにより、その薬物の糸球体濾過、尿細管分泌および尿細管再吸収などの腎排泄機序が推定できる。

TBPM-PI 単独投与と比較し、腎尿細管分泌を抑制する薬物であるプロベネシドの併用により、TBPM の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の増大、 $t_{1/2}$ の延長、 CL/F および CL_r の低下、尿中排泄率および尿中排泄速度の低下がみられた。

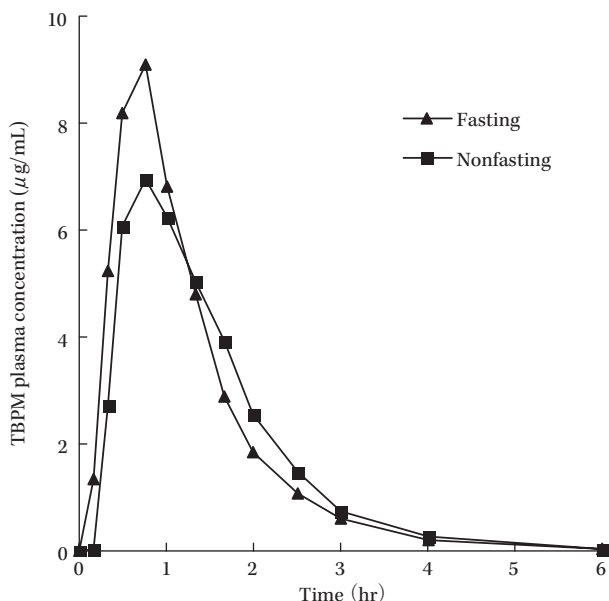


Fig. 3. TBPM plasma concentration after single oral TBPM-PI tablets administration at 250 mg (potency) in fasting or nonfasting.
(Mean, $n = 12$)

β -ラクタム系抗菌薬の腎排泄機序は、imipenem²⁾, panipenem³⁾, meropenem⁴⁾, cefditoren pivoxil (CDTR-PI)⁹⁾ および cefcapen pivoxil (CFPN-PI)¹⁰⁾ にみられる糸球体濾過と尿細管分泌のいずれもが関与する薬物と biapenem⁵⁾ などの糸球体濾過のみが関与する薬物に大別される。TBPM の腎排泄機序は、尿細管分泌の関与が示唆されたことから、多くの β -ラクタム系抗菌薬と同様に糸球体濾過および尿細管分泌が関与すると考えられた。また、TBPM の尿細管分泌を腎クリアランスより計算した結果、プロベネシドの併用により、80% 以上阻害された (data not shown)。経口 β -ラクタム系抗菌薬である CDTR-PI および CFPN-PI においてはプロベネシド併用により、いずれの薬物も尿細管分泌が約 80% 阻害されており^{4,9)}、尿細管分泌の阻害の程度はこれらの経口薬と同程度であった。

プロベネシドの尿細管分泌に関与するトランスポーターとしては、human OAT-1 および human OAT-3 が考えられている¹¹⁻¹³⁾。これらのトランスポーターは、酸性の抗炎症薬の尿細管分泌にも関与するため^{12,13)}、これらの薬物と TBPM-PI を併用した場合は、腎排泄の抑制が示唆され、TBPM の血中からの消失が遅延するなど、程度は明確ではないものの、プロベネシド併用時と同様に薬物動態への影響の可能性が考えられた。

また、プロベネシド併用時において、TBPM の尿中排泄率の低下傾向と LJC11,562 の尿中排泄率の増加傾向が認められた。その理由は、プロベネシド併用時においては、TBPM の尿中排泄速度が低下することにより TBPM から LJC11,562 への代謝の割合が増加するためと考えられた。

一方、TBPM-PI 錠 250 mg (力価) 投与において、絶食下に比して食後投与では TBPM の C_{max} は約 80% とな

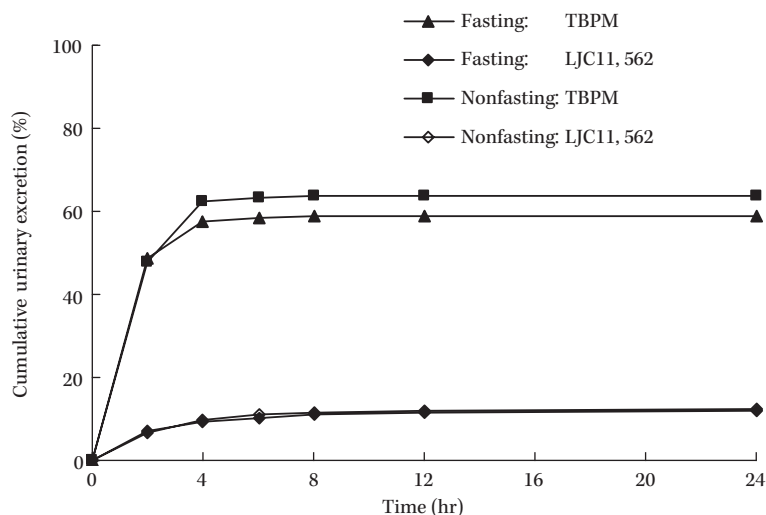


Fig. 4. TBPM and LJC11,562 urinary excretion after single oral TBPM-PI tablets administration at 250 mg (potency) in fasting or nonfasting.
(Mean, $n = 12$)

Table 2. TBPM and LJC11,562 pharmacokinetic parameters after single oral TBPM-PI tablets administration at 250 mg (potency) in fasting or nonfasting

Condition	TBPM							LJC11,562
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)	CL/F (L/hr)	CL _r (L/hr)	Urinary excretion (0-24 hr) (%)	Urinary excretion (0-24 hr) (%)
Fasting	10.2 \pm 2.6	11.8 \pm 2.2	0.70 \pm 0.07	0.76 \pm 0.23	21.9 \pm 3.7	12.8 \pm 1.7	58.9 \pm 7.2	11.9 \pm 2.1
Nonfasting	8.1 \pm 2.2	11.1 \pm 1.8	0.72 \pm 0.06	0.79 \pm 0.35	23.0 \pm 3.5	14.7 \pm 3.0	63.7 \pm 8.9	12.4 \pm 3.2

(Mean \pm SD, n = 12)

るものの、AUC_{0- ∞} および尿中排泄率は同程度であり、TBPM-PI 錠の吸収量に及ぼす食事の影響は小さいものと考えられた。

薬剤によっては、食事の有無により胃内容排出時間、溶解性等が変化するため t_{max} および AUC 等が変化する場合が認められる。TBPM-PI 錠投与時においては、C_{max} 以外の薬物動態パラメータの変化がほとんど認められなかった。これらの結果より、TBPM-PI の胃内容排出時間および溶解性等に及ぼす食事の影響は小さく、TBPM-PI 錠を食後に服用した場合でも臨床問題ないと考えられた。

また、本試験において有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。

以上より、TBPM-PI の薬物動態はプロベネシド併用により影響を受けることから、プロベネシドなどの尿管分泌を抑制する薬剤と TBPM-PI を併用する際は、薬物動態が変化することを考慮し、必要に応じ適切に使用することが望ましいと考えられた。また、食事の有無による薬物動態の変化は小さかった。

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

- 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
- 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 柴 孝也, 山路武久, 北條敏夫, 加地正伸, 他: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) にかんする研究。 *Chemotherapy* 1985; 33 (S-4): 484-501
- 柴 孝也, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 加地正伸, 堀 誠治, 吉田正樹, 他: Panipenem/betamipron に関する基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 1991; 39 (S-3): 362-71
- 吉田正樹, 柴 孝也, 堀 誠治, 嶋田甚五郎, 斎藤 篤, 酒井 紀, 他: Meropenem の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 1992; 40 (S-1): 326-33
- 柴 孝也, 前沢浩美, 吉田正樹, 酒井 紀: Biapenem の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 1994; 42 (S-4): 322-9
- 柴 孝也, 中島光好: ヒトにおける doripenem の薬物動態に及ぼす probenecid の影響。 *日化療会誌* 2005; 53 (S-1): 136-42
- 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 他: 広域合成 penicillin T-1220 にかんする臨床的研究。 *Chemotherapy* 1977; 25: 1001-12
- 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
- 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
- 柴 孝也, 吉田正樹, 加地正伸, 堀 誠治, 嶋田甚五郎, 酒井 紀: 呼吸器感染症における S-1108 の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 1993; 41 (S-1): 264-71
- Takeda M, Narikawa S, Hosoyamada M, Cha S H, Sekine T, Endou H: Characterization of organic anion transport inhibitors using cells stably expressing human organic anion transporters. *Eur J Pharmacol* 2001; 419: 113-20
- Hosoyamada M, Sekine T, Kanai Y, Endou H: Molecular cloning and functional expression of a multispecific organic anion transporter from human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999; 276: F122-8
- Cha S H, Sekine T, Fukushima J, Kanai Y, Kobayashi Y, Goya T, et al: Identification and characterization of human organic anion transporter 3 expressing predominantly in the kidney. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 1277-86

Effect of probenecid or diet on tebipenem pivoxil tablets pharmacokinetics 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 effect of probenecid on the pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (TBPM-PI), an oral carbapenem antibiotic and TBPM prodrug, in healthy male volunteers. We also studied the effect of diet on TBPM-PI tablets pharmacokinetics in clinical dosage.

TBPM-PI tablets of 250 mg (potency) were administered in combination with 1 g probenecid. We observed increased $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} of TBPM, decreased apparent total clearance, renal clearance, and urinary excretion of TBPM and prolonged $t_{1/2}$ of TBPM considered attributable to the inhibitory effect of probenecid on renal tubular TBPM secretion.

For dietary effect, we compared the pharmacokinetics of TBPM-PI tablets at 250 mg (potency) during fasting and nonfasting. TBPM C_{max} in the nonfasting was 80% of that in the fasting, $AUC_{0-\infty}$ and urinary excretion were comparable in fasting and nonfasting.

We concluded that appropriate dose and regimen are recommended when TBPM-PI is administered with drugs such as probenecid that inhibit tubular secretion, given that such drugs influence TBPM-PI pharmacokinetics. Diet intake influenced TBPM-PI tablets pharmacokinetics only negligibly, if at all.