

【原著・臨床】

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

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。TBPM は主として腎より排泄されるため、腎機能低下者および腎機能正常者を対象として、TBPM-PI 錠剤 250 mg (力価) を単回経口投与した時の薬物動態および安全性を検討した。被験者をクレアチニンクリアランス (Ccr) により、 $Ccr \geq 80$ mL/min ($n=6$)、 $50 \leq Ccr < 80$ mL/min ($n=6$)、 $30 \leq Ccr < 50$ mL/min ($n=2$) および $Ccr < 30$ mL/min ($n=3$) の 4 群に分類し、各群の薬物動態を検討した。

その結果、腎機能の低下に伴った TBPM の腎クリアランスの低下、 $AUC_{0-\infty}$ の増大、 C_{max} の増加、 $t_{1/2}$ の延長および尿中排泄率の低下、尿中排泄速度の低下が認められ、特に $Ccr < 30$ mL/min の群において顕著であった。また、TBPM の腎クリアランスおよび見かけの全身クリアランスはいずれも Ccr と高い相関を示し、TBPM の排泄は腎機能により影響を受けることが確認された。

安全性において、大きな問題はなかった。

TBPM-PI の薬物動態は腎機能の程度により影響を受けることから、腎機能低下者に投与する際には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。

Key words: tebipenem pivoxil, renal insufficiency, pharmacokinetics

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は抗菌活性を有する TBPM¹⁾ 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ペネム系抗菌薬である。健康成人男性において、TBPM-PI は経口吸収後、速やかに活性本体である TBPM に変換され、その後一部は TBPM 開環体 (LJC11,562) へと代謝され、いずれも腎より尿中に排泄される。腎排泄型の薬物の排泄は腎機能に依存するため、腎機能の程度によりその薬物動態が変化する。

さまざまな腎機能の程度の被験者に TBPM-PI を投与した場合、TBPM の腎排泄の遅延等により薬物動態、代謝および安全性が影響を受ける可能性が考えられる。

そこで、腎機能の程度が TBPM-PI 投与時の薬物動態および安全性に及ぼす影響を検討する目的で、腎機能低下の程度の異なる被験者を対象に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、医療法人慶友会守谷慶友病院において実施した。

2. 被験者

被験者は腎機能低下者および腎機能正常者とした。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。

被験者の年齢、性別は 20~79 歳の男女とし、クレアチニンクリアランス (Ccr) により以下の 4 群に分類した。

腎機能正常群 (I 群) : $Ccr \geq 80$ mL/min

軽度腎機能低下群 (II 群) : $50 \leq Ccr < 80$ mL/min

中等度腎機能低下群 (III 群) : $30 \leq Ccr < 50$ mL/min

高度腎機能低下群 (IV 群) : $Ccr < 30$ mL/min

3. 投与方法

TBPM-PI 投与 12 時間前から投与 4.5 時間後まで食物 (飲水は除く) の摂取は行わず、TBPM-PI 250 mg (力価)

*静岡県浜松市中区助信町 40-3

Table 1. Subject demographics

Group Ccr (mL/min)	Ccr (mL/min)	Number (male : female)	Age (yr)	Height (cm)	Body weight (kg)	BMI (kg/m ²)
I Ccr ≥ 80	88.0 - 117.7	6 (4 : 2)	40.0 ± 17.3	165.0 ± 8.9	63.1 ± 9.6	23.1 ± 2.4
II 50 ≤ Ccr < 80	58.1 - 79.0	6 (6 : 0)	64.5 ± 7.9	166.2 ± 6.8	68.3 ± 7.2	24.7 ± 1.3
III 30 ≤ Ccr < 50	36.3, 44.1	2 (2 : 0)	72.5	160.5	56.4	21.7
IV Ccr < 30	6.0 - 11.8	3 (1 : 2)	66.0 ± 6.1	161.7 ± 8.8	50.6 ± 7.6	19.3 ± 1.7

Mean ± SD excluding Ccr (range) and number

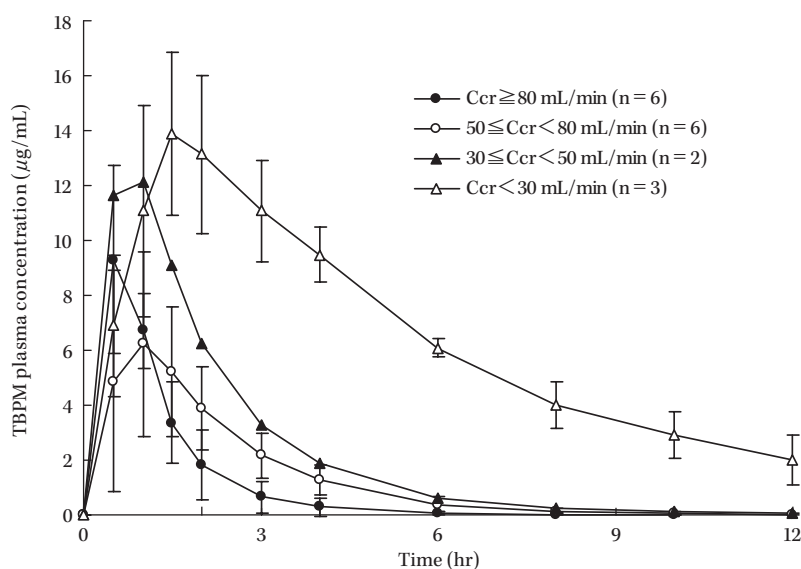


Fig. 1. TBPM plasma concentration after oral TBPM-PI administration.
(Mean ± SD)

(TBPM-PI 100 mg 錠 1 錠および 150 mg 錠 1 錠の計 2 錠) を単回経口投与した。また、投与 4 時間後まで座位もしくは立位を保った。

4. 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, 妊娠診断尿検査 (妊娠している可能性のある女性のみ)), 薬物濃度測定 (血漿中 TBPM 濃度, 尿中 TBPM および TBPM 開環体 (LJC11,562) 濃度) とした。

5. 薬物濃度の測定方法

血漿中 TBPM 濃度, 尿中 TBPM および 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²⁾により測定した。

6. 薬物動態解析

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算出した。さらに, 尿中排泄量/AUC より TBPM の腎クリアランス (CL_r) を算出した。

7. 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。

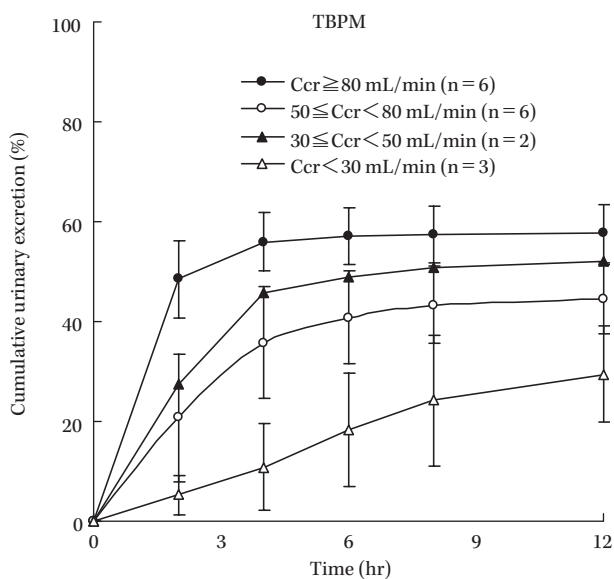
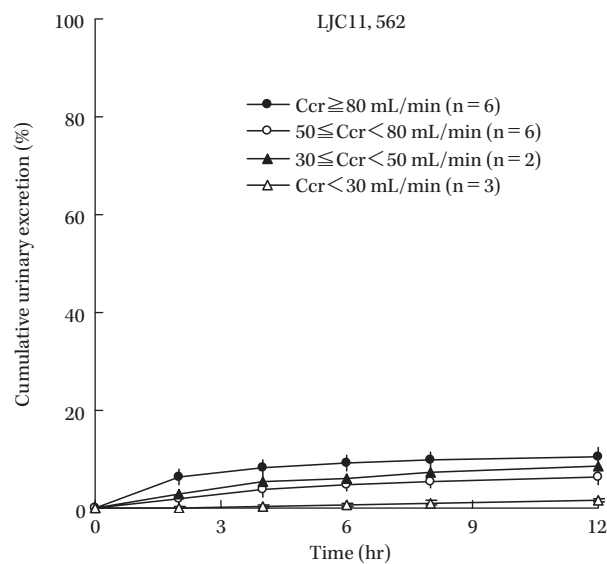
II. 結 果

1. 被験者背景

腎機能正常群 (I 群) : Ccr ≥ 80 mL/min (n = 6), 軽度腎機能低下群 (II 群) : 50 ≤ Ccr < 80 mL/min (n = 6), 中等度腎機能低下群 (III 群) : 30 ≤ Ccr < 50 mL/min (n = 2) および高度腎機能低下群 (IV 群) : Ccr < 30 mL/min (n = 3) の 4 群の Ccr の範囲は, I 群で 88.0 ~ 117.7 mL/min, II 群で 58.1 ~ 79.0 mL/min, III 群で 36.3, 44.1 mL/min, IV 群で 6.0 ~ 11.8 mL/min であった (Table 1)。

Table 2. TBPM pharmacokinetic parameters

Group	ID-No.	TBPM								LJC11,562	TBPM+ LJC11,562	
		Ccr (mL/min)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	CL _{tot} /F (mL/min)	Vd/F (mL)	CL _r (mL/min)	Urinary excretion (0-12 hr) (%)	Urinary excretion (0-12 hr) (%)	Urinary excretion (0-12 hr) (%)
I (n = 6)	01	94.3	7.8	1.00	0.93	10.6	392.6	31,629	210.9	53.8	12.9	66.7
	02	117.7	9.0	0.50	1.05	10.2	409.3	37,050	252.7	61.7	10.5	72.2
	03	111.1	14.8	0.50	0.72	13.3	314.1	19,557	206.2	65.8	9.1	74.9
	04	111.3	9.6	0.50	0.66	9.7	431.2	24,716	213.3	49.5	8.4	57.9
	05	115.2	7.1	1.00	0.62	9.9	419.0	22,619	239.1	56.9	10.4	67.3
	06	88.0	10.9	0.50	1.29	20.1	207.4	23,193	120.3	57.9	12.3	70.2
	Mean		9.9	0.67	0.88	12.3	362.3	26,461	207.1	57.6	10.6	68.2
	SD		2.8	0.26	0.26	4.0	86.5	6,557	46.2	5.7	1.8	5.9
II (n = 6)	07	63.5	10.1	1.00	1.68	22.3	186.8	27,127	103.0	55.0	5.6	60.6
	08	61.1	5.0	1.00	1.90	13.9	298.9	49,243	109.0	36.0	5.2	41.2
	09	62.1	6.5	1.50	1.37	16.4	254.6	30,214	103.5	40.6	7.8	48.4
	10	58.1	11.0	0.50	1.52	21.6	192.7	25,331	89.2	46.3	7.6	53.9
	11	70.9	3.4	3.00	1.53	11.5	363.4	48,215	148.0	40.2	4.0	44.2
	12	79.0	7.1	1.00	0.93	13.0	321.4	25,982	157.0	48.8	7.9	56.7
	Mean		7.2	1.33	1.49	16.5	269.6	34,352	118.3	44.5	6.4	50.8
	SD		2.9	0.88	0.33	4.6	71.2	11,267	27.4	6.9	1.6	7.5
III (n = 2)	13	36.3	10.8	1.00	1.49	26.9	154.7	19,957	74.5	48.1	8.5	56.6
	14	44.1	15.7	0.50	1.39	31.5	132.2	15,854	74.2	56.0	8.9	64.9
	Mean		13.3	0.75	1.44	29.2	143.5	17,906	74.3	52.1	8.7	60.8
IV (n = 3)	15	11.8	15.6	1.50	2.82	81.5	51.1	12,490	19.3	35.2	1.5	36.7
	16	9.4	15.6	1.50	3.39	97.0	43.0	12,602	16.4	34.7	1.9	36.6
	17	6.0	10.5	1.50	6.11	99.3	42.0	22,170	10.6	18.5	1.4	19.9
	Mean		13.9	1.50	4.11	92.6	45.4	15,754	15.4	29.5	1.6	31.1
	SD		3.0	0.00	1.76	9.7	5.0	5,557	4.4	9.5	0.3	9.7

Fig. 2. Cumulative TBPM urinary excretion.
(Mean ± SD)Fig. 3. Cumulative LJC11,562 urinary excretion.
(Mean ± SD)

2. 薬物動態

1) 血漿中 TBPM 濃度

血漿中 TBPM 濃度のピーク値は、投与後 0.5~1.5 時間

に認められ、その後、時間経過に伴い、血漿中 TBPM 濃度は低下した (Fig. 1)。また、腎機能の低下に伴い、血漿中 TBPM 濃度の上昇、消失の遅延が認められた。

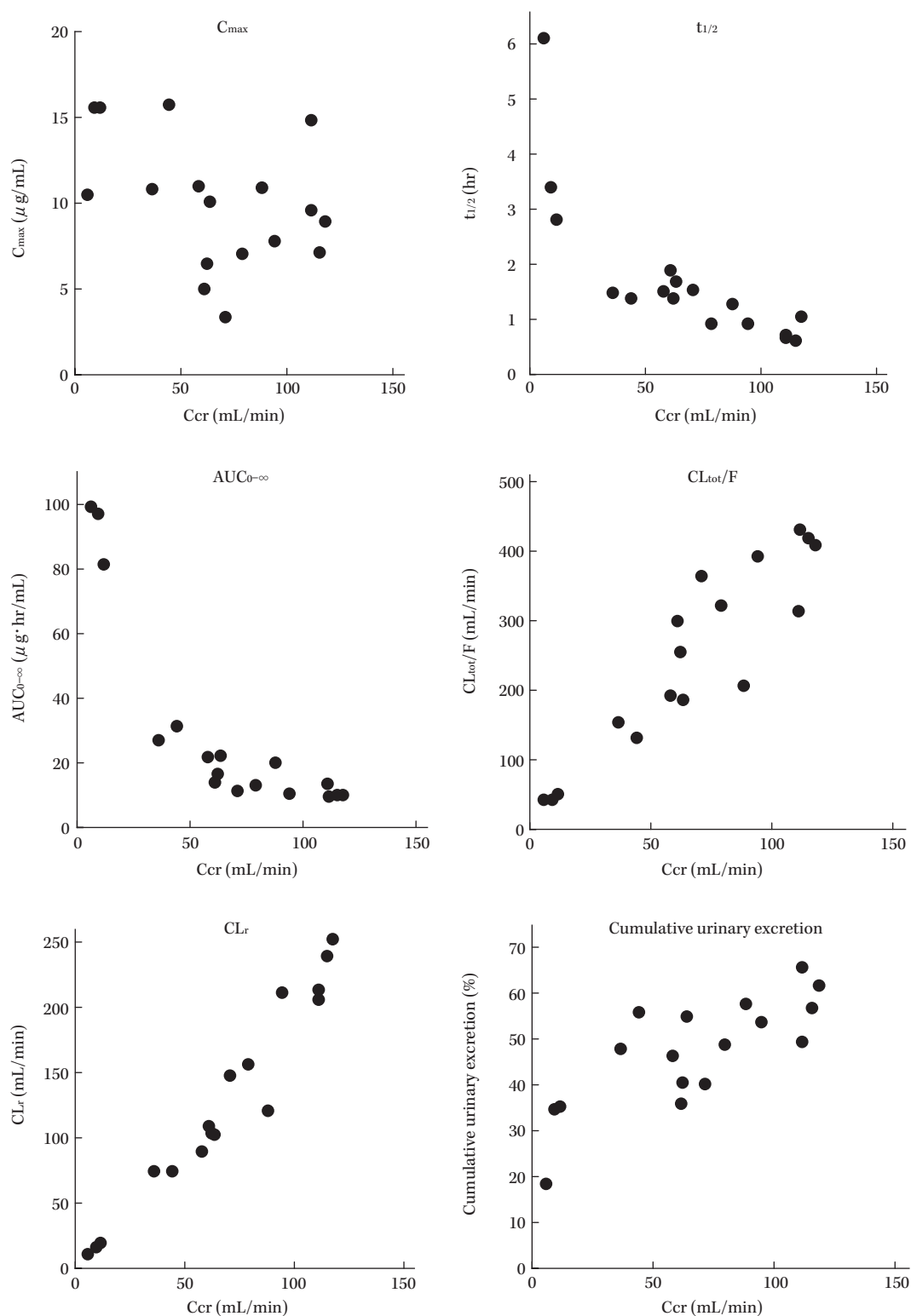


Fig. 4. Correlation between creatinine clearance and TBPM pharmacokinetic parameters.

2) 尿中 TBPM および LJC11,562 排泄率

I 群, II 群, III 群および IV 群の投与後 12 時間までの平均累積尿中 TBPM 排泄率は, それぞれ 57.6%, 44.5%, 52.1% および 29.5% であり, 腎機能の低下に伴い, 尿中排泄率の低下, 尿中排泄速度の低下が認められた (Table

2, Fig. 2)。また, LJC11,562 では 10.6%, 6.4%, 8.7% および 1.6% であった (Table 2, Fig. 3)。

3) 薬物動態パラメータ

腎機能低下の程度に応じて, TBPM の CL_r の低下, $AUC_{0-\infty}$ の増大, C_{max} の増加および $t_{1/2}$ の延長傾向が認め

られた (Table 2)。

4) Ccr と各薬物動態パラメータとの関係

個々の被験者の Ccr と CL_r および見かけの全身クリアランス (CL_{tot}/F) の相関係数は 0.97 および 0.92 であり、良好な相関を示した (Fig. 4)。また、Ccr と $AUC_{0-\infty}$ および $t_{1/2}$ においては、双曲線に近似した関係が認められた。

3. 安全性

有害事象は 17 名中 3 名に 3 件認められた。その内訳は、「月経過多」(I 群)、「潜血陽性」(IV 群) および「浮動性めまい」(IV 群) であった。「潜血陽性」は試験薬剤との因果関係が否定されず、副作用と判定された。いずれの事象も非重篤で程度は軽度または中等度であり、追跡調査中に症状の回復が確認された。

III. 考 察

β -ラクタム骨格を有する既存のセフェム系³⁾、ペネム系⁴⁾およびカルバペネム系⁵⁾ 抗菌薬の主排泄経路は腎であるものが多く、腎機能の程度により薬物動態が変化する⁶⁻⁸⁾ことが知られている。

TBPM-PI は経口吸収後、TBPM に変換され、主として腎より尿中に排泄される。そのため、本薬剤も腎機能の程度により薬物動態が変化するが考えられる。そこで、腎機能の程度の異なる被験者を対象として、TBPM-PI 錠剤 250 mg (力価) を単回経口投与した時の薬物動態および安全性を検討し、適切な使用に有用な情報を得ることを目的に臨床薬理試験を実施した。なお、TBPM-PI の薬物動態に及ぼす食事の影響を考慮し、本薬剤投与 12 時間前から投与 4.5 時間後まで食物 (飲水は除く) の摂取は行わなかった。また、投与前日より投与時までには糖液、電解質液などの輸液を投与した被験者は認められなかった。

その結果、Ccr の低下に伴い、血漿中 TBPM 濃度は高値を示し、 $AUC_{0-\infty}$ は増大、 $t_{1/2}$ は延長、 CL_r は低下した。また、尿中排泄率の低下、尿中排泄速度の低下が認められ、特に高度腎機能低下群において顕著であった。TBPM の CL_r および CL_{tot}/F はいずれも Ccr と高い相関を示し、相関係数は 0.97 および 0.92 であった。この結果より、TBPM の主たる排泄は腎機能の程度により影響を受けることが確認された。以上の結果は、biapenem⁹⁾、doripenem⁸⁾ および gatifloxacin¹⁰⁾ と類似していた。

安全性においては、腎機能の程度による薬物動態の変

化に影響を受けることなく、いずれの群においても大きな問題は認められなかった。

以上のように、TBPM-PI の薬物動態は腎機能の程度により影響を受けることから、腎機能低下者に投与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。

謝 辞

本試験を試験実施施設の責任医師としてご実施いただいた、医療法人慶友会守谷慶友病院副院長小林徳郎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) 島田 馨, 松元 隆, 小宮 泉, 新開祥彦: 新経口セフェム系, ME1207 の臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 1992; 40 (S-2): 105-19
- 4) 柴 孝也, 前沢浩美, 吉川晃司, 吉田正樹, 酒井 紀, 齋藤 篤: SY5555 に関する臨床的検討。 *Chemotherapy* 1994; 42 (S-1): 325-30
- 5) 中島光好, 尾熊隆嘉: Dripenem の健康成人における第 I 相臨床試験。 *日化療会誌* 2005; 53 (S-1): 104-23
- 6) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 高澤哲也, 若林伸人, 林 静一, 他: ME1207 の体内動態および臨床成績。 *Chemotherapy* 1992; 40 (S-2): 371-81
- 7) 松本文夫, 今井健郎, 石田裕一郎, 桜井 磐, 高橋孝行, 森田雅之: SY5555 に関する基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 1994; 42 (S-1): 339-44
- 8) 上原慎也, 村尾 航, 瀬野祐子, 安東栄一, 門田晃一, 狩山玲子, 他: 腎機能障害患者における doripenem の体内動態。 *日化療会誌* 2005; 53 (S-1): 130-5
- 9) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 高澤哲也, 若林伸人, 林 静一, 他: Biapenem の腎障害患者における体内動態および臨床成績。 *Chemotherapy* 1994; 42 (S-4): 350-64
- 10) 河田幸道, 蟹本雄右, 高橋義人, 石原 哲, 坂 義人, 仁藤 博, 他: 腎機能障害患者における gatifloxacin の体内動態の検討。 *日化療会誌* 1999; 47 (S-2): 238-47

Pharmacokinetics and safety of tebipenem pivoxil tablets in healthy volunteers and in patients with reduced renal function

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 pharmacokinetics and safety of tebipenem pivoxil (TBPM-PI), an oral carbapenem antibiotic, and TBPM prodrug, in healthy volunteers and patients with reduced renal function.

Subjects were classified by creatinine clearance (Ccr) into four groups: group I with 6 subjects ($Ccr \geq 80$ mL/min), group II with 6 ($50 \leq Ccr < 80$ mL/min), group III with 2 ($30 \leq Ccr < 50$ mL/min), and group IV with 3 ($Ccr < 30$ mL/min). TBPM-PI tablets were administered at 250 mg (potency). We observed decreased renal clearance and urinary excretion, increased $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} , and prolonged $t_{1/2}$ together with deteriorated renal function. These changes were particularly marked in group IV. Renal clearance and apparent total clearance of TBPM correlated well with Ccr, and renal function was confirmed to affect TBPM excretion.

We concluded that appropriate use is recommended when TBPM-PI is administered to patients with reduced renal function, given that renal function influences TBPM-PI pharmacokinetics.