

## 【原著・臨床】

## 小児患者における tebipenem pivoxil 細粒の PK-PD 解析

戸塚 恭一<sup>1)</sup>・相澤 一雅<sup>2)</sup>・森田 順<sup>2)</sup>・堀 誠治<sup>3)</sup>・岩田 敏<sup>4)</sup>・砂川 慶介<sup>5)</sup><sup>1)</sup> 東京女子医科大学病院感染対策部感染症科\*<sup>2)</sup> 明治製菓株式会社臨床開発部<sup>3)</sup> 東京慈恵会医科大学薬理学講座<sup>4)</sup> 独立行政法人 国立病院機構東京医療センター小児科<sup>5)</sup> 北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室

(平成 20 年 10 月 28 日受付・平成 21 年 2 月 26 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ペネム系抗菌薬である。今回、小児患者を対象とした TBPM-PI の臨床試験において Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 解析を実施した。

TBPM の血漿中濃度が測定でき、かつ原因菌の MIC を測定した 70 名 86 株のデータを解析対象として PK-PD 解析を実施した。PK-PD パラメータと主に細菌学的効果の関係から、PK-PD パラメータのターゲット値を検討した。

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、細菌学的効果における AUCf/MIC のターゲット値は 6 と推定された。また、細菌学的効果と  $C_{max}f/MIC$  および  $T > MIC$  との間には明確な関係は認められなかった。

以上のように、小児患者を対象とした臨床試験において PK-PD 解析を実施した結果、良好な有効性を得る指標となる PK-PD パラメータのターゲット値を推定でき、TBPM-PI による確実な治療を行うための有用な情報が得られた。

**Key words:** tebipenem pivoxil, child, PK-PD

近年、抗菌薬の Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) に関する研究<sup>1-3)</sup>が進み、開発段階から製造販売後において、PK-PD 解析を活用した科学的データを収集し、より適切な抗菌薬の使用に結びつけることが望まれている。そのため、抗菌薬の臨床試験において、患者個々の薬物動態および原因菌の MIC を測定して PK-PD 解析を実施し、治療上有用な情報を集積することが重要であると考えられる。

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、新規経口カルバペ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、注射用カルバペネム系抗菌薬と同程度以上の強い抗菌力を示す<sup>4)</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およびマクロライド耐性 *Streptococcus pneumoniae* ならびに *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、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。このような優れた有効性をふまえ、TBPM-PI の小児領域での臨床試験を実施した。

従来の小児領域での抗菌薬の臨床試験においては、PK-PD パラメータを算出した報告は少なく、さらに有効性と PK-PD パラメータの関係について十分に検討された報告はほとんどない。

そこで今回、TBPM-PI による確実な治療のためのエビデンスを集積することを目的として、小児患者を対象とした臨床試験での患者ごとの薬物動態<sup>5)</sup>および原因菌の MIC データを用いて、PK-PD 解析を実施した。

試験の実施に際し、各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. 解析対象患者

中耳炎を含む上気道感染症を対象とした小児臨床試験に参加した患者のうち、血漿中 TBPM 濃度が測定でき、かつ原因菌の MIC を測定した患者を対象とした。

対象患者の年齢、体重および性別は、生後 6 カ月以上

\*東京都新宿区河田町 8-1

16歳未満、7kg以上50kg未満の男女とした。

患者の試験への参加にあたって、試験実施施設の責任医師または分担医師は、患者が試験に参加する前に、代諾者（保護者）に対して同意説明文書を用いて十分に説明した後、自由意思による試験参加の同意を代諾者（保護者）から文書で得た。また、患者の年齢が7歳以上の場合には、患者本人に対しても説明を行ったうえで、本人からも文書もしくは口頭でのインフォームド・アセントを取得した。

## 2. 試験薬

1g中にTBPM-PIとして100mg（力価）を含有するTBPM-PI 10%細粒を用いた。

## 3. 投与方法

TBPM-PIとして1回4（3.5以上4.5未満）mg/kg（力価）または1回6（5.5以上6.5未満）mg/kg（力価）を1日2回、7日間（または延べ8日間）、原則、朝夕食後経口投与した。

## 4. 有効性の評価

有効性の評価項目は、細菌学的効果および臨床効果とした。

細菌学的検査の検体は、上咽頭ぬぐい液、中耳貯留液、耳漏または中鼻道分泌物とし、分離菌の同定、菌量の測定および寒天平板希釈法による薬剤感受性の測定を実施した。同一被験者より複数の原因菌が検出された場合はそれぞれの菌について細菌学的効果を判定した。

細菌学的効果は、試験薬投与前および投与後に採取した検体より得られた原因菌の消長について、「陰性化」または「存続」のいずれかを判定した。また、「陰性化」と判定された菌株数の割合を消失率、「存続」と判定された菌株数の割合を存続率とした。

臨床効果は、自他覚症状の推移を基に、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」<sup>6)</sup>に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」のいずれかを試験薬投与終了・中止時に判定した。また、「著効」または「有効」と判定された被験者数の割合を有効率、「やや有効」、「無効」、「判定不能」と判定された被験者数の割合を無効率とした。

## 5. 薬物動態解析

試験薬投与開始後から終了・中止時までの間のいずれか1日に、投与30分後から3時間後の間に1回から5回採血した。血漿中TBPM濃度はLC/MS/MS法にて測定し、この値を用いて、母集団薬物動態解析によりTBPMの薬物動態を検討した。血漿中TBPM濃度測定および薬物動態解析は、Satoらの報告<sup>5)</sup>に基づいて実施した。

## 6. PK-PD 解析

### 1) PK-PD パラメータの算出

PK-PD パラメータは以下により算出した。

AUCf/MIC：血漿中タンパク非結合型TBPM濃度

より算出した投与24時間後までのAUCをMICで除した値

$C_{\max}/MIC$ ：血漿中タンパク非結合型TBPMの $C_{\max}$ をMICで除した値

$T > MIC$ ：血漿中タンパク非結合型TBPM濃度がMICを越えている時間の24時間に対する割合

なお、血漿中タンパク非結合率(f)は0.33を用いた<sup>5)</sup>。

### 2) ターゲット値の算出

小児患者のPK-PDパラメータと細菌学的効果または臨床効果との関係から、有効性が期待できるPK-PDパラメータのターゲット値を以下の2通りの方法（方法1および方法2）を用いて算出した。

同一被験者より複数の菌が検出された場合は、MIC値の高い菌を採用し、該当被験者の臨床効果に関連するPK-PDパラメータを算出した。

方法1：先に報告した方法（Totsuka K et al: L579, 45th ICAAC, Washington, DC, 2005）、即ち、PK-PDパラメータと累積消失（有効）率および累積存続（無効）率との関係から求める方法とした。この方法では、その値を上回れば約80%以上の消失（有効）率が得られ、それを下回る場合は約50%以上が存続（無効）となるPK-PDパラメータの値をターゲット値とした。

方法2：Forrestら<sup>2)</sup>のRangeごとに分類したPK-PDパラメータと消失率の関係から求める方法とした。この方法では、消失率が約80%を上回るPK-PDパラメータの値をターゲット値とした。

## II. 結 果

### 1. 被験者背景

解析対象被験者数は70名であり、対象被験者の年齢および体重の平均値（最小値～最大値）は、それぞれ4.6歳（0.8～10.6歳）、17.9kg（8.0～43.0kg）であった。

### 2. 細菌学的効果および臨床効果

70名の被験者より原因菌86株が検出され、細菌学的効果の消失率は、99%（85/86株）であり、存続と判定された菌株数は1株のみであった。

臨床効果の有効率は、99%（69/70名）であった。

### 3. 薬物動態およびPK-PD解析

70名におけるTBPMの各薬物動態パラメータは、 $C_{\max}/MIC$ は0.3～5.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{f0-24\text{hr}}$ は2.5～6.1  $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。

70名86株における各PK-PDパラメータ（AUCf/MIC、 $C_{\max}/MIC$ 、 $T > MIC$ ）の度数分布をそれぞれFigs. 1～3に示した。AUCf/MICは4～4,010、 $C_{\max}/MIC$ は0.37～2,580、 $T > MIC$ は0～100%の範囲に分布していた。また、明確な分布の偏りは認められなかった。

AUCf/MIC と細菌学的効果との関係を方法 1 により解析した結果を Table 1 に示した。ターゲット値の算出

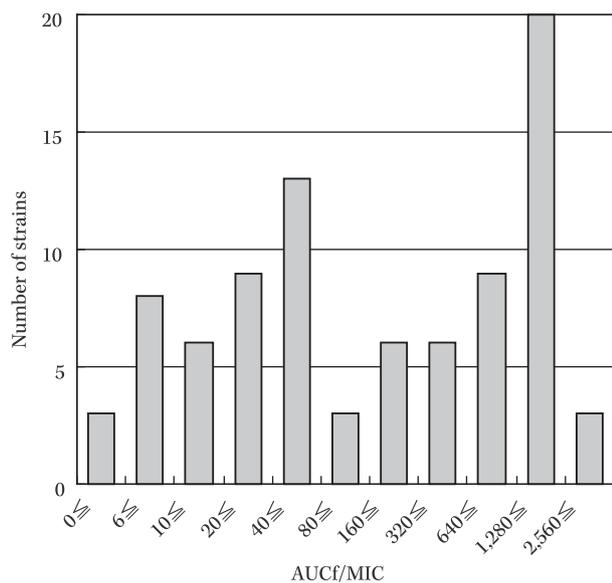


Fig. 1. Frequency distribution of AUCf/MIC in pediatric patients.

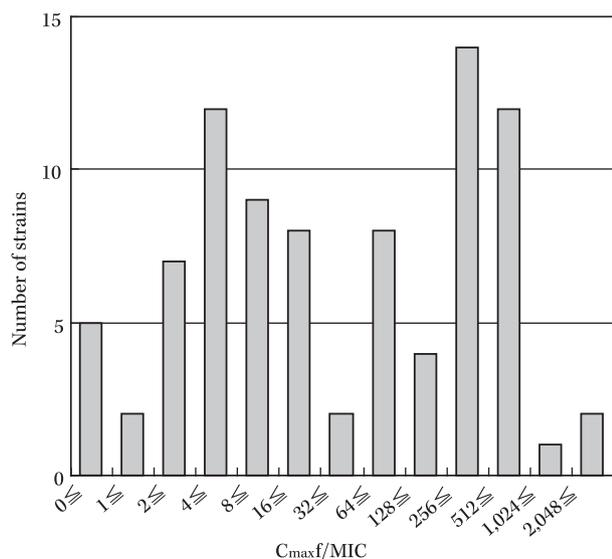


Fig. 2. Frequency distribution of Cmaxf/MIC in pediatric patients.

はできなかったが、その値以上の場合には消失率が 100% となり、その値未満の場合は 33% 以上が存続となる AUCf/MIC の値、6 が算出され、この値をターゲット値に準じる値として推定ターゲット値と規定した。また、AUCf/MIC と臨床効果との関係も同様であり、臨床効果における AUCf/MIC の推定ターゲット値も 6 と考えられた。

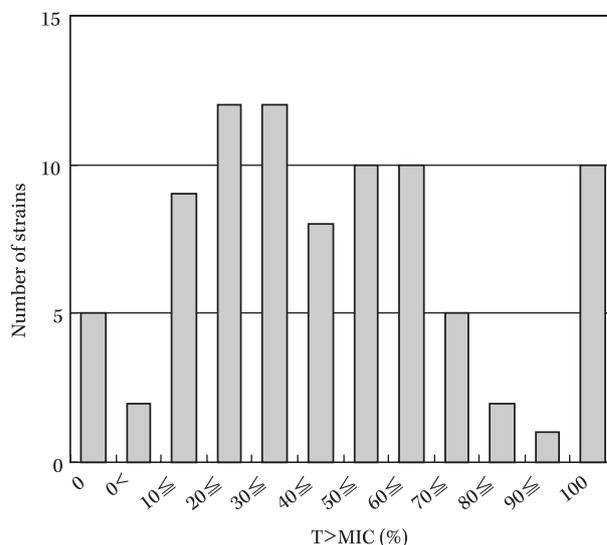


Fig. 3. Frequency distribution of T>MIC in pediatric patients.

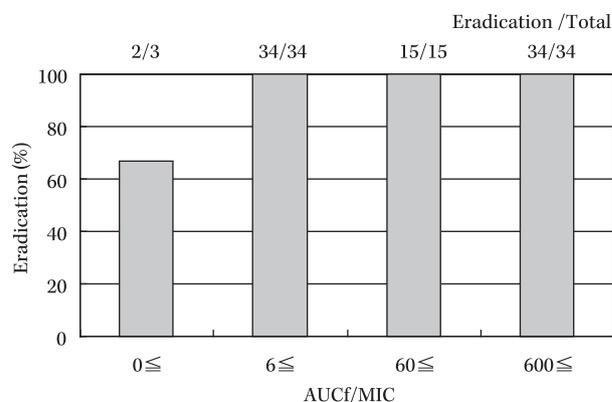


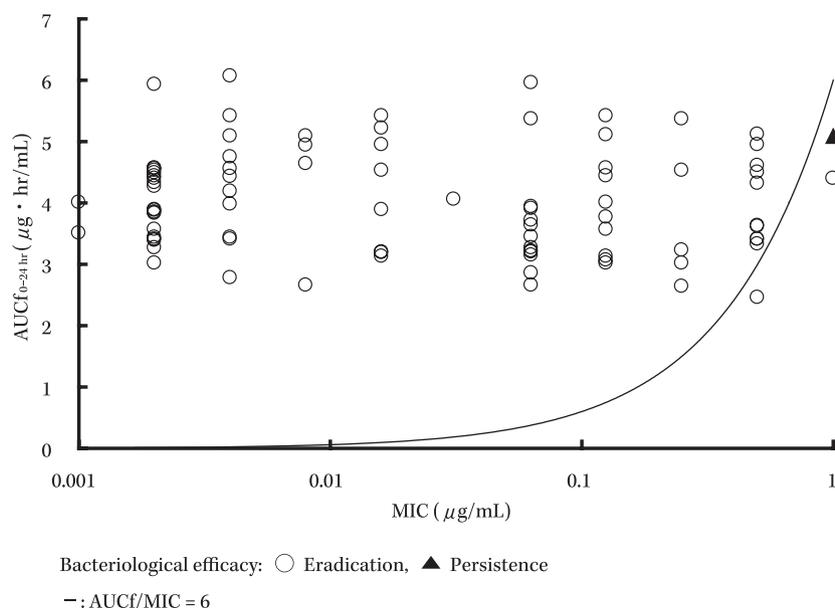
Fig. 4. Relationship between AUCf/MIC and bacteriological efficacy in pediatric patients.

Table 1. Relationship between target AUCf/MIC and bacteriological or clinical efficacy in pediatric patients

Efficacy	Estimated target	Bacteriological			Clinical		
		Eradication (Number of strains)	Persistence (Number of strains)	Number of strains	Efficacy (Number of subjects)	Poor (Number of subjects)	Number of subjects
AUCf/MIC	$\geq 6$	100% (83)	0% (0)	83	100% (67)	0% (0)	67
	$< 6$	67% (2)	33% (1)	3	67% (2)	33% (1)	3
Total		99% (85)	1% (1)	86	99% (69)	1% (1)	70

Table 2. Relationship between target  $C_{\max}/MIC$  or  $T>MIC$  and bacteriological or clinical efficacy in pediatric patients

Efficacy		Bacteriological			Clinical		Number of subjects
		Eradication (Number of strains)	Persistence (Number of strains)	Number of strains	Efficacy (Number of subjects)	Poor (Number of subjects)	
$C_{\max}/MIC$	$\geq 1$	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

Fig. 5. Relationship between MIC and  $AUC_{0-24\text{hr}}$  with bacteriological efficacy in pediatric patients.

$C_{\max}/MIC$  および  $T>MIC$  と細菌学的効果との関係を方法1により解析した結果をTable 2に示した。 $C_{\max}/MIC$  と細菌学的効果との関係から、 $C_{\max}/MIC$  が1以上の場合の消失率は100%であったが、1未満の場合の存続率は20%であった。また、 $C_{\max}/MIC$  と臨床効果との関係においても、 $C_{\max}/MIC$  が1未満の場合の無効率は0%であった。 $T>MIC$  と細菌学的効果との関係から、 $T>MIC$  が0%を上回る場合の消失率は100%であったが、0%の場合の存続率は20%であった。また、 $T>MIC$  と臨床効果の関係においても  $T>MIC$  が0%の場合の無効率は0%であった。このように、 $C_{\max}/MIC$  および  $T>MIC$  においては、いずれも存続率および無効率が低値であり、ターゲット値および推定ターゲット値を算出することはできなかった。

さらに  $AUCf/MIC$  と細菌学的効果の関係を方法2により解析した結果をFig. 4に示した。 $AUCf/MIC$  が0以上6未満の消失率は67%であったが、6以上ではすべ

ての range において消失率は100%であったことから、 $AUCf/MIC$  のターゲット値は6と算出された。

個々の小児患者のMICとAUCfとの関係を細菌学的効果を含めてFig. 5に示した。 $AUCf_{0-24\text{hr}}$ は、2.5~6.1  $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、MICは、0.001~1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲に分布しており、 $AUCf_{0-24\text{hr}}$  またはMICにおいて明確な分布の偏りは認められなかった。

### III. 考 察

今回、小児患者を対象とした臨床試験のデータを用いて、TBPM-PIのPK-PD解析を実施した。

細菌学的効果は、消失率99% (85/86株) という良好な成績であり、存続と判定された菌株数は1株と少なかったため、方法1によるターゲット値の算出は困難であったものの、 $AUCf/MIC$  と細菌学的効果との関係からターゲット値を6と推定し、臨床効果との関係からも同様の結果が得られた。さらに方法2により、細菌学的効果における  $AUCf/MIC$  のターゲット値は6と算出され

た。

今回の臨床試験において個々の患者から得られた AUC および MIC の値を基に、実際の臨床現場における  $AUC_{f_0-24hr}$  および MIC の分布を予想した場合、臨床試験で用いた用法用量にて、大部分を占める MIC  $0.5 \mu\text{g/mL}$  以下の原因菌に対し、 $AUC_f/MIC$  の (推定) ターゲット値の 6 は十分に確保でき、その結果優れた有効性が期待できると考えられた。また、臨床試験において、MIC が  $1 \mu\text{g/mL}$  であった 2 株中 1 株の細菌学的効果が消失と判定されていることより、MIC が  $1.0 \mu\text{g/mL}$  以上の菌株に対しても細菌学的効果が期待できると考えられた。

また、TBPM-PI を 1 回  $4\sim 6 \text{ mg/kg}$ 、1 日 2 回投与した時の TBPM の  $AUC_{f_0-24hr}$  が、 $2.5\sim 6.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であったことより、 $AUC_f/MIC$  のターゲット値を 6 と設定した場合、この用法用量に対応する MIC 値は、 $0.5\sim 1.0 \mu\text{g/mL}$  と算出された。MIC 値が  $0.5\sim 1.0 \mu\text{g/mL}$  に含まれる菌株数は 13 株であり、90% 近くは  $AUC_f/MIC$  が 6 以上を示したことから、細菌学的効果が期待できる PK-PD ブレイクポイント MIC は  $1.0 \mu\text{g/mL}$  と推定された。

$C_{max}/MIC$  および  $T>MIC$  と細菌学的効果には明確な関係が認められず、ターゲット値の算出はできなかった。

抗菌薬の有効性に関連する PK-PD パラメータ ( $AUC/MIC$ 、 $C_{max}/MIC$  または  $T>MIC$ ) は、抗菌薬のクラスにより分類される<sup>7)</sup>。一般的に既存の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の細菌学的効果は、 $T>MIC$  と最も関連があると報告されており<sup>8,9)</sup>、 $T>MIC$  を大きくするために 1 日 3 回の投与が臨床推奨用法とされている薬剤が多い。TBPM-PI は  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に分類されるが、既存の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の報告とは異なり、非臨床試験におけるマウス大腿部感染モデルの PK-PD 試験においても、PK-PD パラメータと薬効との間の寄与率は、 $AUC_f/MIC$  が高値であった。

これらの臨床試験および非臨床試験の結果は、TBPM の短時間殺菌力が強いことに加え、post-antibiotic effect あるいは post-antibiotic sub-MIC effect が比較的長いという特性が反映されたためと考えられた。また、小児における TBPM の半減期は約 1 時間<sup>5)</sup>であるが、1 日 2 回投与で十分な有効性が得られた理由の一つとして、薬効に最も関連する PK-PD パラメータが  $AUC_f/MIC$  であることが寄与しているものと考えられた。

しかしながら、今回の検討においては、細菌学的効果が持続と判定された菌株数が 1 株と少なかったため、今

後さらにデータを集積することにより、PK-PD 解析の精度を高めて考察していくことも重要であると考えられた。

以上のように、小児患者を対象とした臨床試験において PK-PD 解析を実施した結果、良好な有効性を得る指標となる PK-PD パラメータのターゲット値を推定でき、TBPM-PI による確実な治療を行うための有用な情報が得られた。

謝 辞

小児患者を対象とした TBPM-PI の臨床試験の実施に際し、ご協力いただいた先生方に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
- 2) Forrest A, Nix D E, Ballow C H, Goss T F, Birmingham M C, Schentag J J: Pharmacodynamics of intravenous Ciprofloxacin seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073-81
- 3) 社団法人日本化学療法学会 PK-PD 検討委員会: 臨床 PK-PD ガイダンス (案)。日化療会誌 2007; 55: 24-8
- 4) Miyazaki S, Hosoyama T, Furuya N, Ishii Y, Matsu-moto 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
- 5) 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
- 6) 日本化学療法学会小児科領域抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会, 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準作成委員会: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。日化療会誌 2003; 51: 144-51
- 7) Andes D, Anon J, Jacobs M R, Craig W A: Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to anti microbial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004; 24: 477-502
- 8) Kuti J L, Nightingale C H, Nicolau D P: Optimizing pharmacodynamic target attainment using the MYSTIC antibiogram: data collected in North America in 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2464-70
- 9) Craig W A, Andes D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-9

## PK-PD analysis of tebipenem pivoxil in clinical trials for pediatric patients

Kyoichi Totsuka<sup>1)</sup>, Kazumasa Aizawa<sup>2)</sup>, Jun Morita<sup>2)</sup>,  
Seiji Hori<sup>3)</sup>, Satoshi Iwata<sup>4)</sup> and Keisuke Sunakawa<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Clinical Research Department, Meiji Seika Kaisha, LTD.

<sup>3)</sup> Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

<sup>4)</sup> Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

<sup>5)</sup> Laboratory of Infectious Diseases Science, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

We conducted PK-PD analysis of tebipenem pivoxil(TBPM-PI), an oral carbapenem antibiotic and TBPM prodrug, in clinical studies of pediatric patients.

We analyzed 86 strains isolated from 70 subjects whose plasma TBPM concentration and the MIC of causative organisms had been measured. We studied the target PK-PD parameter based on the relationship between PK-PD parameters and bacteriological or clinical efficacy.

Eradication was high, with only one strain persisting. The presumed target of  $AUC_f/MIC$  was 6. We did not find a clear relationship between  $C_{max}f/MIC$  or  $T > MIC$  and bacteriological efficacy.

We investigated PK-PD analysis of TBPM-PI in clinical study for pediatric patients. And we calculated the presumed target PK-PD parameter at which TBPM-PI was expected to show the efficacy. This is very useful in using TBPM-PI appropriately.