

経口カルバペネム系抗菌薬 Tebipenem pivoxil の痙攣に関する作用の検討

矢來幸弘¹⁾・名和 徹²⁾・倉田 靖¹⁾・芝崎茂樹¹⁾・
鈴木 尚¹⁾・黒沢 亨¹⁾

¹⁾明治製菓株式会社 医薬総合研究所 応用薬理研究所

²⁾明治製菓株式会社 学術部

(2009年4月1日受付)

国内外で初の経口カルバペネム系抗菌薬である Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) の痙攣に関する作用について検討した。ICR系雄性マウス及びSprague-Dawley系雄性ラットを用いて、TBPM-PI及びその活性本体であるTBPMの痙攣誘発作用及び抗痙攣作用について評価した。

1. マウスにTBPM-PI (30~1000 mg/kg, p.o.) 及びTBPM (10~300 mg/kg, i.v.) を投与したところ、いずれの投与においても痙攣は見られなかった。ラットにTBPM (300 mg/kg, i.v.) を投与したところ、脳波検査及び行動観察において痙攣に関連した所見は見られなかった。マウスの脳室内にTBPMを投与したところ、100 µg投与で7/10例に間代性痙攣が見られたが、30 µg投与では影響が見られなかった。一方、Imipenem/Cilastatin (IPM/CS) の10/10 µg投与では、10/10例に間代性痙攣、3/10例に強直性痙攣が見られ、4/10例が死亡した。Meropenemを100 µgの用量で投与しても影響が見られなかった。

2. マウスにペンチレントラゾール (痙攣を誘発しない最高用量：45 mg/kg) とTBPM-PI (30~300 mg/kg, p.o.) 及びTBPM (300 mg/kg, i.v.) を併用投与したところ、痙攣増強作用は認められなかった。一方、ペンチレントラゾールとIPM/CS (300/300 mg/kg, i.v.) の併用投与では痙攣増強作用が認められた。

3. マウスにTBPM-PI (30~300 mg/kg, p.o.) 及びTBPM (100 mg/kg, i.v.) を投与したところ、電気刺激、ペンチレントラゾール及びストリキニーネ誘発の痙攣に対する抑制作用は認められなかった。

以上より、TBPM-PIの経口投与及びTBPMの静脈内投与において、痙攣誘発作用及び抗痙攣作用は認められなかった。TBPMの脳室内投与において、他のカルバペネム同様に痙攣誘発作用が認められたが、その作用はIPM/CSよりも弱かった。したがって、TBPM-PIの痙攣発現のリスクはIPM/CSと比較して低く、臨床使用において痙攣発現の可能性が低い薬剤であると考えられた。

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) は、日本ワイスレダリー株式会社 (現ワイス株式会社) で発見され明治製菓株式会社で開発した経口カルバペネム系抗菌薬である。TBPM-PIは、C3位側鎖にチアゾリニルアゼチジン基を持つことが特徴であり、活性本体である Tebipenem (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 (Fig. 1)。TBPM-PIは、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。TBPMは幅広い抗菌スペクトルを有し、一部の菌種 (*Enterococcus faecium* 及び *Pseudomonas aeruginosa* など) を除く多くの臨床分離株に対し、ペニシリン系及びセフェム系抗菌薬より強く、他の注射用カルバペネム系抗菌薬と同程度あるいはそれ以上の強い抗菌力を示す。特に、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 及び β -ラクタマーゼ非産生 Ampicillin 耐性 *Haemophilus*

influenzae (BLNAR) に対して強い抗菌力を有し、小児領域で増加しているこれら菌種による感染症に対し、奏効することが期待されている。

一方、カルバペネム系抗菌薬による重要な副作用として中枢神経系の作用、特に痙攣誘発作用¹⁾が知られている。そのため、TBPM-PIを臨床で使用するにあたり、既存のカルバペネム系抗菌薬と同様に痙攣誘発作用に関する非臨床情報を得ることは重要であると考えられる。本研究では、マウス及びラットを用いてTBPM-PIの痙攣に関する作用について検討した。

1. 実験材料及び方法

1.1 使用薬物及び調製方法

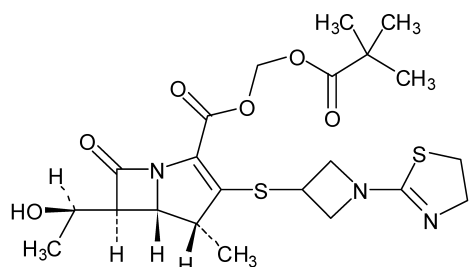
TBPM-PI及びTBPMは日本ワイスレダリー株式会社 (現ワイス株式会社) で合成されたものを使用した。その他、フェノバルビタールナトリウム (和光純薬)、ペンチレンテトラゾール (Aldrich)、ストリキニーネ硝酸塩 (和光純薬)、Imipenem/Cilastatin (IPM/CS, チエナム[®]点滴用 (萬有製薬株式会社)), Meropenem (MEPM, メロペン[®]点滴用 (大日本住友製薬株式会社)) 及びペントバルビタールナトリウム (ネプタール[®] (大日本住友製薬株式会社)) を使用した。

TBPM-PIは0.5%カルボキシルメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 溶液に懸濁させた。TBPM-PIの用量はTBPMの力価量とした。TBPM, IPM/CS及びMEPMは生理食塩液に溶解させた。

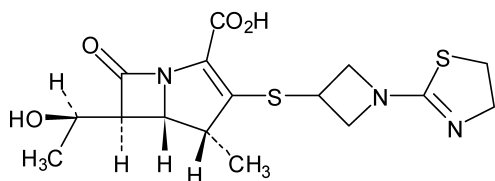
1.2 使用動物及び飼育条件

ICR系雄性マウス及びSprague-Dawley系雌性ラットを日本チャールス・リバー株式会社より購入した。温度20~25°C, 湿度45~65%, 照明時間12時間 (7:00~19:00) に設定された飼育室で、固型飼料及び飲料水を自由に摂取させ飼育した。

Fig. 1. Chemical structure of TBPM-PI (a) and TBPM (b).



(a) TBPM-PI



(b) TBPM

1.3 試験方法

1.3.1 痙攣誘発作用

1.3.1.1 マウスの一般症状及び行動に及ぼす影響

マウスにTBPM-PIを30, 100, 300及び1000mg (力価)/kgの用量で各群3匹ずつに単回経口投与, またはTBPMを10, 30, 100及び300mg/kgの用量で各群3匹ずつに単回静脈内投与し, 投与後5時間までの一般症状及び行動を観察した。また, 投与後2日まで生死を確認した。

1.3.1.2 ラット静脈内投与による脳波に及ぼす影響

ラットをペントバルビタールナトリウム (35mg/kg, 腹腔内投与) 麻酔後に脳定位固定装置に固定し, PAXINOSとWATSONの脳図譜²⁾に従って, 前頭葉皮質, 後頭葉皮質, 海馬 (A: -4.0, L: 2.4, H: -3.1), 尾状核 (A: -0.4, L: 3.4, H: -5.0) 及び扁桃核 (A: -2.8, L: 4.1, H: -8.6) に電極を慢性的に埋め込んだ。各電極はソケットにハンダ付けした後, 歯科用セメントを用いて頭蓋骨に固定した。術後, 少なくとも1週間以上経過した後, 無麻酔無拘束下にて試験に使用した。ラットにTBPMを300mg/kgの用量で3匹に単回静脈内投与し, 投与後2時間まで脳波の測定及び行動の観察を行った。脳波及び行動における痙攣誘発活性をスコア化し, 痙攣強度 (%) として算出した。

1.3.1.3 マウスの脳室内投与における痙攣誘発作用

TBPMを30及び100 μ gの用量で, また対照薬であるIPM/CSを10/10 μ g, MEPMを100 μ gの用量で各群10匹のマウスに側脳室内投与し, 投与後1時間まで行動の観察を行った。

1.3.1.4 マウスを用いたペンチレンテトラゾール誘発痙攣増強作用

マウスにTBPM-PIを30, 100及び300mg (力価)/kgの用量で, 各群10匹に単回経口投与した。投与1時間後にペンチレンテトラゾールを痙攣を誘発しない最高用量である45mg/kgの用量で腹腔内投与し, 間代性及び強直性痙攣の発現, 並びに死亡の有無を観察した。TBPMについては300mg/kgの用量で, 対照薬であるIPM/CSは300/300mg/kgの用量で, 各群10匹に静脈内投与し, 投与10分後にペンチレンテトラゾールを腹腔内投与した。

1.3.2 抗痙攣作用

1.3.2.1 マウスを用いた最大電撃痙攣法

マウスにTBPM-PIを30, 100及び300mg (力価)/kgの用量で, フェノバルビタールナトリウムを50mg/kgの用量で, 各群5匹に単回経口投与した。投与1時間後に電撃刺激装置 (竹井機器) を用いて頭部に電気刺激を与えた。TBPMについては100mg/kgの用量で5匹に静脈内投与し, 投与10分後に頭部に電気刺激を与えた。それぞれの群で, 強直性痙攣の発現数及びその持続時間並びに死亡動物数を記録した。

1.3.2.2 マウスを用いたペンチレンテトラゾール痙攣法

マウスにTBPM-PIを30, 100及び300mg (力価)/kgの用量で, フェノバルビタールナトリウムを50mg/kgの用量で, 各群5匹に単回経口投与した。投与1時間後にペンチレンテトラゾールを120mg/kgの用量で腹腔内投与し, 間代性痙攣の発現数及びその発現開始時間, 強直性痙攣の発現数並びに死亡動物数を記録した。TBPMについては100mg/kgの用量で5匹に単回静脈内投与し, 投与10分後にペンチレンテトラゾールを腹腔内投与した。

1.3.2.3 マウスを用いたストリキニーネ痙攣法

マウスに TBPM-PI を 30, 100 及び 300 mg (力価)/kg の用量で, フェノバルビタールナトリウムを 50 mg/kg の用量で, 各群 5 匹に単回経口投与した。投与 1 時間後にストリキニーネ硝酸塩を 2 mg/kg の用量で腹腔内投与し, 強直性痙攣の発現数及びその発現開始時間並びに死亡動物数を記録した。TBPM については 100 mg/kg の用量で 5 匹に単回静脈内投与し, 投与 10 分後にストリキニーネ硝酸塩を腹腔内投与した。

1.4 統計処理

計測定量値は平均値 ± 標準誤差を算出するとともに, Dunnett の多重比較検定法及び Student の t-検定を用いて有意差検定を行った。発現数については, Fisher の直接確立法を用いて有意差検定を行った。有意水準は 5% 及び 1% とした。

2. 結果

2.1 痙攣誘発作用

2.1.1 マウスの一般症状及び行動に及ぼす影響 (Table 1)

TBPM-PI 及び TBPM のいずれの投与群においても, 痙攣は見られなかった。TBPM-PI 30 及び 100 mg/kg 投与群並びにすべての TBPM 投与群で一般症状及び行動に影響は見られなかった。TBPM-PI 300 及び 1000 mg/kg 投与群では 3 例中 2 例に自発運動の低下, さらに 1000 mg/kg 投与群では 3 例中 2 例に眼瞼下垂が見られた。これらの症状は投与後 90 分まで観察されたが, それ以降は消失した。また, いずれの投与群においても投与後 2 日まで死亡例は見られなかった。

2.1.2 ラット静脈内投与による脳波に及ぼす影響 (Table 2)

TBPM 300 mg/kg 静脈内投与で, 脳波検査及び

Table 1. Effects of TBPM-PI and TBPM on the general condition and behavior in mice.

Test substance	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	Signs (No. of animals showing signs)
Control (0.5% CMC-Na)	0	p.o.	3	No remarkable findings
TBPM-PI	30	p.o.	3	No remarkable findings
	100	p.o.	3	No remarkable findings
	300	p.o.	3	Decrease in spontaneous moter activity (2)
	1000	p.o.	3	Decrease in spontaneous moter activity (2) Ptosis (2)
Control (Saline)	0	i.v.	3	No remarkable findings
TBPM	10	i.v.	3	No remarkable findings
	30	i.v.	3	No remarkable findings
	100	i.v.	3	No remarkable findings
	300	i.v.	3	No remarkable findings

Table 2. Effects of TBPM on epileptogenic activities in rats.

Test substance	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	EEG		Behavior		Lethality	
				Intensity (%)	Incidence	Intensity (%)	Incidence	N	N
Control (Saline)	0	i.v.	3	0.0 ± 0.0	0/3	0.0 ± 0.0	0/3	0	0
TBPM	300	i.v.	3	0.0 ± 0.0	0/3	0.0 ± 0.0	0/3	0	0

Intensity (mean ± S.E.) = Average of (intensity score / maximal score × 100 in each animal)

Incidence = No. of animals elicited the seizure signs / No. of animals used

EEG intensity score:

0; No change, 1; Spike, 2; Occasional appearance of spike-wave complex,

3; Burst of spike-wave complex of short duration which appeared no more than 2 times,

4; Uninterrupted burst of spike-wave complex with high amplitude and high frequency

Behavior intensity score:

0; No convulsion, 1; Twitching, 2; Forelimbs clonus-head nodding, 3; Kangaroo posture-falling back, 4; Jumping-violent convulsion

行動観察において痙攣に関連する所見は見られなかった。

2.1.3 マウスの脳室内投与における痙攣誘発作用 (Table 3)

TBPM 30 μg 投与では影響が見られなかったが、100 μg 投与で 7/10 例に間代性痙攣が見られた。

一方、対照薬である IPM/CS では 10/10 μg 投与で 10/10 例に間代性痙攣、3/10 例に強直性痙攣が見られ、4/10 例が死亡した。MEPM は 100 μg 投与で影響が見られなかった。マウス脳室内投与における TBPM の痙攣誘発作用は IPM/CS より弱く、MEPM より強いことが示唆された。

Table 3. Effects of TBPM, MEPM and IPM/CS on convulsive activities in mice.

Test substance	Dose ($\mu\text{g}/\text{animal}$)	Route	No. of animals	Incidence		
				CL	TE	Death
Control (Saline)	—	i.c.v.	10	0	0	0
TBPM	30	i.c.v.	10	0	0	0
	100	i.c.v.	10	7	0	0
MEPM	100	i.c.v.	10	0	0	0
IPM/CS	10/10	i.c.v.	10	10	3	4

CL: clonic convulsion, TE: tonic extensor convulsion

Table 4. Effects of TBPM-PI and TBPM on pentylenetetrazole-induced convulsive activities in mice.

Test substance	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	Incidence		
				CL	TE	Death
Control (0.5% CMC-Na)	0	p.o.	10	0	0	0
TBPM-PI	30	p.o.	10	0	0	0
	100	p.o.	10	2	0	0
	300	p.o.	10	0	0	0
Control (Saline)	0	i.v.	10	1	0	0
TBPM	300	i.v.	10	0	0	0
IPM/CS	300 / 300	i.v.	10	8**	1	1

CL: clonic convulsion, TE: tonic extensor convulsion

** : Significantly different from the control (saline) group at $P < 0.01$ (Fisher's exact probability test)

2.1.4 マウスを用いたペンチレンテトラゾール誘発痙攣増強作用 (Table 4)

痙攣を発現しない最高用量 (45 mg/kg) のペンチレンテトラゾールと併用した場合、TBPM-PI 100 mg/kg 投与群の2例、溶媒対照群である生理食塩液の静脈内投与群の1例で間代性痙攣が見られたが、統計学的有意差はなかった。TBPM-PI 300 mg/kg 投与群及びTBPM 300 mg/kg 投与群においては、間代性痙攣、強直性痙攣の発現及び死亡は見られず、ペンチレンテトラゾールの痙攣誘発作用を増強しなかった。一方、対照薬であるIPM/CSは、300/300 mg/kg 投与で10例中8例に間代性痙攣を発現させ、その内1例は強直性痙攣に移行して死亡した。このIPM/CSの痙攣増強作用には溶媒対照群との間に統計学的有意差が認められた。

2.2 抗痙攣作用

2.2.1 マウスを用いた最大電撃痙攣法 (Table 5)

TBPM-PI 及びTBPMのいずれの投与群においても、電気刺激による強直性痙攣の発現率及び持続時間に溶媒対照群 (0.5% CMC-Na 及び生理食塩液) と差はなく、TBPM-PI 及びTBPM 投与による影響は認められなかった。フェノバルビタールナトリウムは強直性痙攣の発現を有意に抑制した。

2.2.2 マウスを用いたペンチレンテトラゾール痙攣法 (Table 6)

TBPM-PI 及びTBPMのいずれの投与群においても、ペンチレンテトラゾールによる間代性痙攣の発現開始時間、強直性痙攣の発現率及び死亡率に溶媒対照群 (0.5% CMC-Na 及び生理食塩液) と差はなく、TBPM-PI 及びTBPM 投与による影響は認められなかった。フェノバルビタールナトリウムは強直性痙攣を有意に抑制した。

Table 5. Effects of TBPM-PI and TBPM on the convulsion induced by maximal electroshock in mice.

Test substance	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	TE / Treated	Duration of TE (sec, mean \pm S.E.)
Control (0.5% CMC-Na)	0	p.o.	5	5/5	18.8 \pm 1.7
TBPM-PI	30	p.o.	5	5/5	20.1 \pm 0.7
	100	p.o.	5	5/5	21.3 \pm 0.8
	300	p.o.	5	5/5	18.7 \pm 1.0
Control (Saline)	0	i.v.	5	5/5	18.1 \pm 1.3
TBPM	100	i.v.	5	5/5	19.9 \pm 0.9
Phenobarbital sodium	50	p.o.	5	0/5**	—

TE: tonic extensor convulsion

** : Significantly different from the control (0.5% CMC-Na) group at $P < 0.01$ (Fisher's exact probability test)

Table 6. Effects of TBPM-PI and TBPM on pentylenetetrazole-induced convulsion in mice.

Test substance	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	CL / Treated	Time to CL (sec, mean \pm S.E.)	TE / Treated	Death / Treated
Control (0.5% CMC-Na)	0	p.o.	5	5/5	46.7 \pm 5.7	4/5	4/5
TBPM-PI	30	p.o.	5	5/5	43.7 \pm 4.5	4/5	4/5
	100	p.o.	5	5/5	50.4 \pm 4.4	5/5	5/5
	300	p.o.	5	5/5	52.7 \pm 5.2	5/5	5/5
Control (Saline)	0	i.v.	5	5/5	50.1 \pm 3.4	4/5	4/5
TBPM	100	i.v.	5	5/5	74.0 \pm 15.3	5/5	5/5
Phenobarbital sodium	50	p.o.	5	1/5*	422.8 ^{a)}	0/5*	0/5*

CL: clonic convulsion, TE: tonic extensor convulsion

a) Data was obtained from one

*: Significantly different from the control (0.5% CMC-Na) group at $P < 0.05$ (Fisher's exact probability test)

Table 7. Effects of TBPM-PI and TBPM on strychnine-induced convulsion in mice.

Test substance	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	TE / Treated	Time to TE (sec, mean \pm S.E.)	Death / Treated
Control (0.5% CMC-Na)	0	p.o.	5	5/5	176.3 \pm 24.1	5/5
TBPM-PI	30	p.o.	5	5/5	179.2 \pm 13.8	5/5
	100	p.o.	5	5/5	182.1 \pm 17.0	5/5
	300	p.o.	5	5/5	192.0 \pm 20.0	5/5
Control (Saline)	0	i.v.	5	5/5	203.5 \pm 19.3	5/5
TBPM	100	i.v.	5	5/5	181.2 \pm 26.1	5/5
Phenobarbital sodium	50	p.o.	5	5/5	380.0 \pm 35.5 ^{##}	1/5*

TE: tonic extensor convulsion

##: Significantly different from the control (0.5% CMC-Na) group at $P < 0.01$ (Dunnett's multiple range test)

*: Significantly different from the control (0.5% CMC-Na) group at $P < 0.05$ (Fisher's exact probability test)

2.2.3 マウスを用いたストリキニーネ痙攣法 (Table 7)

TBPM-PI 及び TBPM のいずれの投与群においても、ストリキニーネによる強直性痙攣の発現率、発現開始時間及び死亡率に溶媒対照群 (0.5% CMC-Na 及び生理食塩液) と差はなく、TBPM-PI 及び TBPM 投与による影響は認められなかった。フェノバルビタールナトリウムは強直性痙攣の発現開始時間を有意に延長し、死亡率を有意に低下させた。

3. 考察

カルバペネム系抗菌薬は、中枢神経系に及ぼす影響として痙攣誘発作用を示すことが知られている¹⁾。その中でも特に IPM は GABA 受容体の阻害作用が強く³⁾、動物試験において痙攣誘発活性があることが知られており^{4,5)}、臨床でも痙攣の副作用が問題視されている⁶⁾。また、同じカルバペネ

ム系抗菌薬でも MEPM 及び Biapenem (BIPM) は IPM に比べて痙攣誘発作用が弱いとの報告があり^{4,7)}、カルバペネム系の抗菌薬間でその活性に差があることが示唆されている。本研究では、TBPM-PI の痙攣に関する作用を検討するために、マウス及びラットを用いて TBPM-PI 及びその活性本体である TBPM の痙攣誘発作用及び抗痙攣作用について評価した。

TBPM-PI の痙攣誘発作用について評価するために、TBPM-PI 及び TBPM を投与し痙攣発現の有無を確認した。マウスにおいて TBPM-PI は 1000 mg/kg 経口投与、TBPM は 300 mg/kg 静脈内投与でも痙攣を誘発しなかった。ラットにおける脳波検査及び行動観察においても、TBPM の 300 mg/kg 静脈内投与で脳波上及び行動上に痙攣兆候は見られなかった。KAMEI らは、ラットにおいて IPM/CS は静脈内投与で脳波上及び行動上の痙攣症状を誘発したが、BIPM の静脈内投与では顕著な変化は見られなかったと報告している⁸⁾。

TBPM-PIは、BIPMと同様、IPM/CSと比較して痙攣誘発作用が非常に弱い薬物であることが示された。

臨床における痙攣誘発のリスクを予測する上で、薬物の中枢に対する直接的な痙攣誘発ポテンシャルを知ることは重要であると考えられており、薬物を直接脳室内に投与してその痙攣誘発活性を評価した報告が数多くある^{1,4,7)}。本研究でも、TBPMを直接マウスの脳室内に投与し、その直接的な痙攣誘発作用について評価した。対照薬であるIPM/CSが10/10 μg 投与で10/10例に間代性痙攣、3/10例に強直性痙攣、4/10例に死亡が見られたのに対し、TBPMは100 μg 投与では7/10例に間代性痙攣が見られたが、30 μg 投与では影響が見られなかった。したがって、他のカルバペネム系抗菌薬同様にTBPMにも脳室内投与で痙攣誘発作用が認められたが、TBPMの直接的な痙攣誘発作用はIPM/CSに比べて弱いことが示された。

また、 β -ラクタム系抗菌薬の痙攣誘発作用を評価する試験として、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する増強作用を評価する系が知られている⁵⁾。本研究では、痙攣を発現しない最高用量(45 mg/kg)のペンチレンテトラゾールとTBPM-PI又はTBPMを併用し、それらの痙攣増強作用について評価した。その結果、TBPM-PIは300 mg/kg経口投与、TBPMは300 mg/kg静脈内投与においても痙攣増強作用が全く認められなかった。一方、対照薬であるIPM/CSは、300/300 mg/kg静脈内投与で有意な痙攣増強作用が見られた。したがって、TBPM-PIは、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する痙攣増強作用で評価した場合においても、IPM/CSと比較して痙攣誘発作用が弱いことが明らかとなった。

一方、マウスを用いた最大電撃痙攣法、ペンチレンテトラゾール痙攣法及びストリキニーネ痙攣法により、TBPM-PIの抗痙攣作用を評価した。フェノバルビタールナトリウムが50 mg/kg経口投

与で電気刺激、ペンチレンテトラゾール及びストリキニーネ誘発の痙攣を抑制したのに対し、TBPM-PIは300 mg/kg経口投与、TBPMは100 mg/kg静脈内投与でそれらの痙攣に影響を及ぼさなかった。したがって、TBPM-PIには抗痙攣作用がないことが示唆された。

薬物の臨床における痙攣誘発作用を評価する上で、その薬剤の吸収、代謝及び分布などの薬物動態学的な要因を考慮することが重要となる。IPM/CSを小児に10、20及び30 mg/kgの用量で点滴静注したときのIPMの最高血中濃度はそれぞれ27.7、47.1及び82.8 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し⁹⁾、TBPM-PIを小児に4及び6 mg/kgの用量で経口投与したときの最高血中濃度はそれぞれ3.48及び5.20 $\mu\text{g/ml}$ であった¹⁰⁾。TBPM-PIは経口吸収性に極めてすぐれた薬物であるが、臨床用量においてその最高血中濃度は、他の注射用カルバペネム系抗菌薬よりも低くなることが想定される。また、TBPM-PIの経口投与及びTBPMの静脈内投与では、脳内及び脳脊髄液への移行が低いことが明らかとなっている¹¹⁾。これらのことから、薬物動態学的には臨床使用におけるTBPM-PIの痙攣発現リスクは、他の注射用カルバペネム系抗菌薬と比較して低いと考えられる。

なお、TBPM-PIの安全性プロファイルの確認を目的とした臨床試験(小児：440例)において、痙攣の報告は認められていない¹²⁾。

以上より、TBPM-PIの経口投与及びTBPMの静脈内投与において、痙攣誘発作用、痙攣増強作用及び抗痙攣作用は認められなかった。TBPMの脳室内投与において、他のカルバペネム同様に痙攣誘発作用が認められたが、その作用はIPM/CSよりも弱かった。したがって、TBPM-PIの痙攣発現のリスクはIPM/CSと比較して低く、臨床使用において痙攣発現の可能性が低い薬剤であると考えられた。

参考文献

- 1) 砂川 洵, 納田浩司: β -ラクタム系抗生剤の中枢性副作用に関する研究。カルバペネム系化合物を中心に。Jpn. J. Antibiotics 49: 1~16, 1996
- 2) PAXINOS, G. & C. WATSON: The rat brain in stereotaxic coordinates. (Second Edition). Academic Press, Sydney 1986
- 3) DAY, I. P.; J. GOUDIE, K. NISHIKI, *et al.*: Correlation between *in vitro* and *in vivo* models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics, biapenem, imipenem/cilastatin and meropenem. Toxicol. Lett. 76: 239~243, 1995
- 4) 大野行弘, 広瀬 彰, 辻 良三, 他: 新規カルバペネム系抗生物質 Meropenem の中枢作用に関する行動薬理学のおよび脳波学的検索。Chemotherapy 42: 175~181, 1992
- 5) WILLIAMS, P. D.; D. B. BENNETT & C. R. COMERESKI: Animal model for evaluating the convulsive liability of beta-lactam antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 32: 758~760, 1988
- 6) CALANDRA, G. B.; K. R. BROWN, L. C. GRAD, *et al.*: Review of adverse experiences and tolerability in the first 2,516 patients treated with imipenem/cilastatin. Am. J. Med. 78: 73~78, 1985
- 7) 堀 誠治, 金谷敬二, 嶋田甚五郎: 新 carbapenem 系抗菌薬, biapenem の痙攣誘発作用と γ -アミノ酪酸受容体結合に及ぼす影響。Chemotherapy 42: 115~120, 1994
- 8) KAMEI, C.; K. KITAZUMI, S. TSUJIMOTO, *et al.*: Comparative study of certain antibiotics on epileptogenic property, including (1Rpi, 5S, 6S)-2-[(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]-[1,2,4]triazolium-6-yl)]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC10627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. J. Pharmacobiodyn. 14: 509~517, 1991
- 9) 藤井良和, 目黒英典, 有益 修, 他: 小児科領域における Imipenem/Cilastatin sodium の基礎的・臨床的検討に関する総合評価。Jpn. J. Antibiotics 39: 1912~1937, 1986
- 10) SATO, N.; K. KIJIMA, T. KORESAWA, *et al.*: Population pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. Drug Metab. Pharmacokinet. 23: 434~446, 2008
- 11) 木島功嗣, 森田 順, 鈴木勝喜, 他: 新規経口カルバペネム剤 Tebipenem pivoxil の実験動物における薬物動態。Jpn. J. Antibiotics 62: 214~240, 2009
- 12) 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。日本化学療法学会雑誌 57 (S-1): 192~204, 2009

Convulsive liability of an oral carbapenem antibiotic, tebipenem pivoxil

YUKIHIRO YAGI¹⁾, TORU NAWA²⁾, YASUSHI KURATA¹⁾, SHIGEKI SHIBASAKI¹⁾,
HISASHI SUZUKI¹⁾ and TOHRU KUROSAWA¹⁾

¹⁾ Applied Pharmacology Research Labs., Pharmaceutical Research Center,
Meiji Seika Kaisha, Ltd.

²⁾ Product management and Promotion Dept., Meiji Seika Kaisha, Ltd.

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI), the first oral carbapenem antibiotic both in Japan and abroad, was examined on its convulsive liability. We used ICR male mice and Sprague-Dawley male rats to examine the pro-convulsive effect and anticonvulsive effect of TBPM-PI and its active metabolite, TBPM.

1. When mice were treated with TBPM-PI (30~1000 mg/kg, p.o.) or TBPM (10~300 mg/kg, i.v.), no convulsion was noted at any dose level. When rats were treated with TBPM (300 mg/kg, i.v.), no convulsant effects were noted in electroencephalography or behavioral observation. In intraventricular injection of TBPM in mice, clonic convulsion was observed in 7/10 animals at 100 μ g but no effect at 30 μ g. On the other hand, the administration of 10/10 μ g imipenem/cilastatin (IPM/CS) resulted in clonic convulsion in all animals and tonic convulsion in 3/10 animals, and 4/10 animals died. The administration of 100 μ g meropenem did not cause any effects.

2. When mice were co-administered with pentylenetetrazole (45 mg/kg: maximum dose level at which no convulsion is induced) and TBPM-PI (30~300 mg/kg, p.o.) or TBPM (300 mg/kg, i.v.), convulsion enhancing effect was not noted. On the other hand, the co-administration of pentylenetetrazole with IPM/CS (300/300 mg/kg, i.v.) enhanced a convulsive effect of pentylenetetrazole.

3. When mice were treated with TBPM-PI (30~300 mg/kg, p.o.) or TBPM (100 mg/kg, i.v.), inhibitory effect was not noted on convulsions induced by electrostimulation, pentylenetetrazole or strychnine.

In conclusion, there were no pro-convulsive effects or anticonvulsive effect in the oral administration of TBPM-PI or intravenous administration of TBPM. Pro-convulsive effect was observed in the intraventricular injection of TBPM as in the case of other carbapenem antibiotics, but such action was weaker than that in IPM/CS administration. Accordingly, the risk of occurrence of convulsion related to TBPM-PI administration was low compared to IPM/CS administration, and TBPM-PI was considered to be less potential to induce convulsions in clinical use.