

Tazobactam/Piperacillinの*in vivo*抗菌力

三宅美行・西田幸一・東谷房広・宇治達哉・兵頭昭夫・石田直文・采見憲男
大鵬薬品工業株式会社化学療法剤研究所*

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)の*in vivo*抗菌力を既存の β -lactam系抗生物質と比較検討した。

マウス全身感染治療実験においてTAZ/PIPCの治療効果は β -ラクタマーゼ非産生の*Enterococcus faecalis*でpiperacillin (PIPC)と同等であったが β -ラクタマーゼ産生株では優れていた。*E. faecalis*と*Escherichia coli*の混合感染および*Staphylococcus aureus*と*Pseudomonas aeruginosa*との混合感染でTAZ/PIPCはPIPCより優れた治療効果を示した。尿路感染治療実験でTAZ/PIPCは*P. aeruginosa*単独、*Proteus vulgaris*と*P. aeruginosa*の混合感染共にPIPCより速やかな腎内生菌数の減少が観察され、感染5日後ではPIPCより1/100以下に低下していた。*Klebsiella pneumoniae*を用いた呼吸器感染治療実験でTAZ/PIPCはsubbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)とほぼ同等の効力を示しPIPCより有意に優れていた。以上によりTAZ/PIPCは全身、局所感染治療実験において優れた治療効果が認められた。特に β -ラクタマーゼ産生菌との単独、混合感染において優れていた。

Key words : TAZ/PIPC, β -ラクタマーゼ, 感染治療実験

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は、大鵬薬品工業株式会社において新しく開発された β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)と富山化学工業株式会社のpiperacillin (PIPC)との1:4の配合剤である。TAZは幅広い β -ラクタマーゼ阻害スペクトルを有し¹⁻⁴⁾、 β -ラクタマーゼ産生株に起因した種々の感染症に有効であることが報告されている⁵⁻⁷⁾。

今回、我々はTAZ/PIPCの*in vivo*抗菌力を既存の β -ラクタム剤と比較検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

当研究所保存の標準株ならびに臨床分離株を使用した。

2. 使用薬剤

TAZは大鵬薬品研究所で合成され、TAZ/PIPCはTAZとPIPCの力価が1:4になるよう配合して用いた。その他の薬剤は市販品を使用した。内訳は次のとおりである。

Piperacillin (PIPC, American Cyanamid)

Sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ, ファイザー製薬)

Clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC, ビーチャム薬品)

Ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ)

Cefotiam (CTM, 武田薬品工業)

Cefoperazone (CPZ, 富山化学工業)

3. 感受性測定法

MICの測定は、日本化学療法学会標準法⁸⁾の寒天平板希釈法に準じ、前培養にはMueller Hinton Broth (MHB, Difco)、感受性測定には感性ディスク用培地-N(ニッスイ)を用いた。

4. 混合培養系での殺菌力

β -ラクタマーゼ産生株*Escherichia coli* TEM-1と非産生株*Enterococcus faecalis* KN42、更に*Staphylococcus aureus* 80Kと*Pseudomonas aeruginosa* No. 46001について混合培養を行い、TAZ/PIPCとPIPCの殺菌力について比較検討した。すなわち、上記菌株をBrain Heart Infusion Broth (BHIB, Difco)で一夜培養した後、MHBにて2時間対数増殖期に達するまで培養した。得られた菌液を各々の薬剤12.5 μ g/mlまたは25 μ g/mlを含むMHBに約10⁶CFU/となるように接種し、経時的に生菌数の変化を測定した。各々の菌株の生菌数測定には各種抗菌薬*S. aureus*にはaztreonam 25 μ g/ml (MIC: *S. aureus* > 100 μ g/ml, *P. aeruginosa* 3.13 μ g/ml), *P. aeruginosa*にはcefmetazole 3.13 μ g/ml (MIC: *P. aeruginosa* > 100 μ g/ml, *S. aureus* 1.56 μ g/ml), *E. coli*にはPIPC 6.25 μ g/ml (MIC: *E. coli* > 100 μ g/ml, *E. faecalis* 1.56 μ g/ml), *E. faecalis*にはCTM 0.39 μ g/ml (MIC: *E. faecalis* 50 μ g/ml, *E. coli* 0.20 μ g/ml)を添加したNutrient Agar (Difco)を選択培地として用いた。

*〒771-01 徳島市川内町平石夷野224-2

5. マウス全身感染治療実験

マウスは、ddY系、雄、4週齢1群8～10匹を用い、感染菌として *S. aureus* No. 16, *E. faecalis* No. 42, *E. coli* No. 445, *Klebsiella pneumoniae* No. 127, *Morganella morganii* T-20, *Enterobacter cloacae* No. 92-40021, *Citrobacter freundii* No. 92-44014 および *P. aeruginosa* No. 46001 を使用した。各菌株はそれぞれ Brain Heart Infusion 寒天平板 (BHI, Difco) で一夜培養後、生理食塩水で所定の濃度になるように調製し、最終濃度5%になるようにムチン (Difco) 液を添加し、マウス腹腔内に接種した。 β -ラクタマーゼ産生株と非産生株との混合感染は *E. coli* TEM-1 と *E. faecalis* KN42, *S. aureus* 80K と *P. aeruginosa* No. 46001 の組み合わせについて上記と同様の方法にて感染モデルを作成し治療実験を行った。薬剤は感染1, 3時間後に皮下投与しその総量にて、感染5日間後のマウスの生存率からED₅₀値をprobit法により算出した。

6. マウス尿路感染治療実験

β -ラクタマーゼ産生 *Proteus vulgaris* GN7919 と非産生 *P. aeruginosa* No. 46015 を BHI 寒天平板で37℃、一夜培養し、生理食塩水に両菌を混合懸濁した菌液0.05

ml をカテーテルを用い、一夜絶水させたマウス (ICR系、雌、4週齢) に経尿道的に接種した。また *P. aeruginosa* No. 46015 による単独感染についても同様の方法にて接種した。菌接種後4時間外尿道口を小型クリップで閉塞し、給水はクリップ解除1時間後より実施した。薬剤はTAZ/PIPC, PIPC および SBT/CPZ を用い、投与は感染4時間目より開始し各薬剤1mg/mouse を初日は1回、以後1日2回を3日間計7回皮下投与した。腎内生菌数は感染後、4時間、1, 2, 3日および5日にマウスの腎を無菌的に摘出し、生理食塩水を加えてホモジナイズした後測定した。1群のマウス数は5匹とし、生菌数は対数平均値で表した。

7. マウス呼吸器感染治療実験

Penicillinase (PCase) 産生 *K. pneumoniae* No. 137 株を BHI 中で37℃、一夜培養し、生理食塩水にて懸濁した菌液0.02ml をマウス (ddY, 雄, 4週齢) に経鼻的に接種した。薬剤はTAZ/PIPC, PIPC および SBT/CPZ を用い、感染2時間目より各々を5mg/mouse, 1日4回, 3日間計12回皮下投与した。また、肺内生菌数は感染後3日目の肺を無菌的に摘出し、生理食塩水を加えてホモジナイズした後、生菌数を測定した。1群のマウス数は5

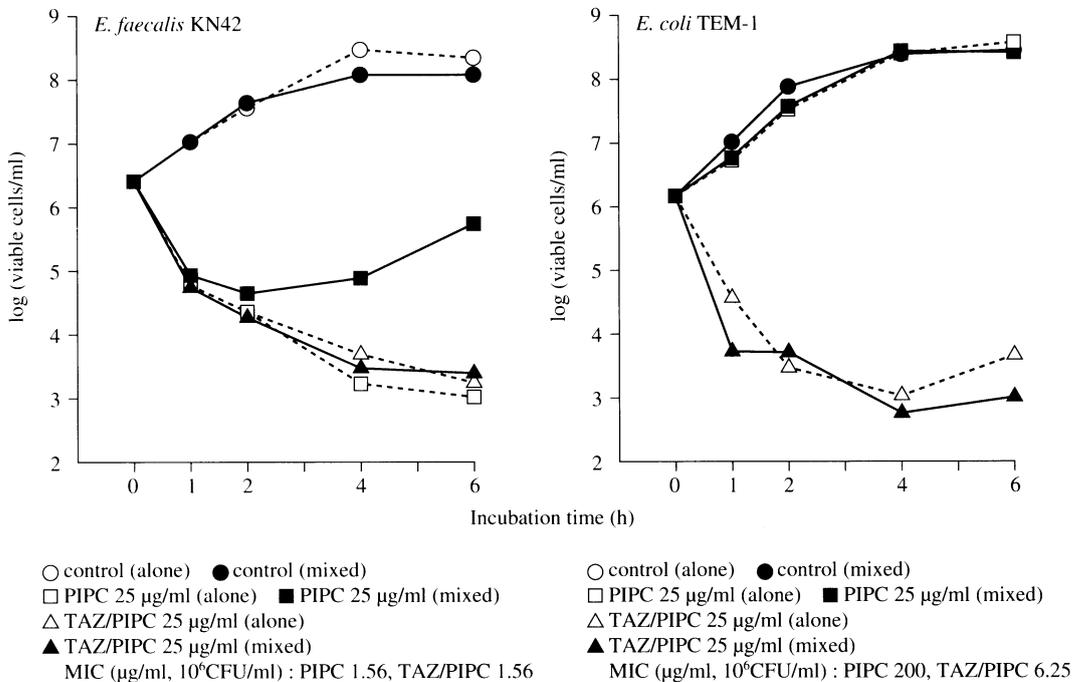


Fig. 1. Bactericidal effect of tazobactam/piperacillin and piperacillin against mixed incubation with *Enterococcus faecalis* KN42 and *Escherichia coli* TEM-1.

PIPC : piperacillin, TAZ : tazobactam, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

匹とし、生菌数は対数平均値で表した。

II. 結 果

1. 混合培養系での殺菌力

β -ラクタマーゼ産生株と非産生株との混合培養系におけるTAZ/PIPCとPIPCの殺菌力をFig. 1, 2に示した。*E. faecalis* KN42に対しPIPCの殺菌力はTAZ/PIPCと同程度であったが、*E. coli* TEM-1との混合培養系においては培養2時間以降より生菌数の増加がみられ6時間では単独培養時よりも100倍以上上昇し、PIPCの殺菌力は低下していた。一方、TAZ/PIPCでは混合培養系においても菌数の減少に大きな変化は見られず強い殺菌作用が認められた (Fig. 1)。また、*S. aureus* 80Kと*P. aeruginosa* No. 46001の混合培養系においてもPIPC作用では β -lactamase非産生の*P. aeruginosa*も増殖したがTAZ/PIPCでは両株に対して殺菌的に作用した (Fig. 2)。

2. マウス全身感染治療実験

TAZ/PIPCのマウス単独・混合感染治療実験の結果をTable 1, 2に示した。TAZ/PIPCは単独感染においては、グラム陽性菌に対してはPCase産生株*S. aureus*

No. 16でPIPCより強い治療効果を示し、ED₅₀値はTAZ/PIPC 9.320, PIPC > 20.0mg/mouseでありSBT/CPZ, CTMよりも優れていた。 β -ラクタマーゼ非産生株*E. faecalis* No. 42においてSBT/CPZ, CVA/TIPC, CTMのED₅₀値が>10.0mg/mouseであったのに対し、TAZ/PIPCはPIPCとほぼ同等の効力を示しED₅₀値は0.637mg/mouseであった。グラム陰性菌においては、CEPase産生*E. cloacae* No. 92-40021ではTAZ/PIPCのED₅₀値はSBT/CPZとほぼ同等の1.158mg/mouseであり、>5.0mg/mouseの値を示す他剤よりも優れていた。PCase産生*K. pneumoniae* No. 127ではSBT/CPZ, CVA/TIPCとほぼ同等の効力を示したがPIPCより優れていた。CEPase産生*M. morgani* T-20ではTAZ/PIPCはED₅₀値1.133mg/mouseを示し、>20.0mg/mouseの値を示すPIPC, CTMよりも優れていた。*E. coli* No. 445でもTAZ/PIPCはPIPCより優れた治療効果を示した。*C. freundii* No. 92-44014においてTAZ/PIPCのED₅₀値はSBT/CPZより2倍以上またPIPC, CAZより5倍以上優れていた。また*P. aeruginosa* No. 46001においてはSBT/CPZより2倍優れたED₅₀値4.670mg/mouseを示した

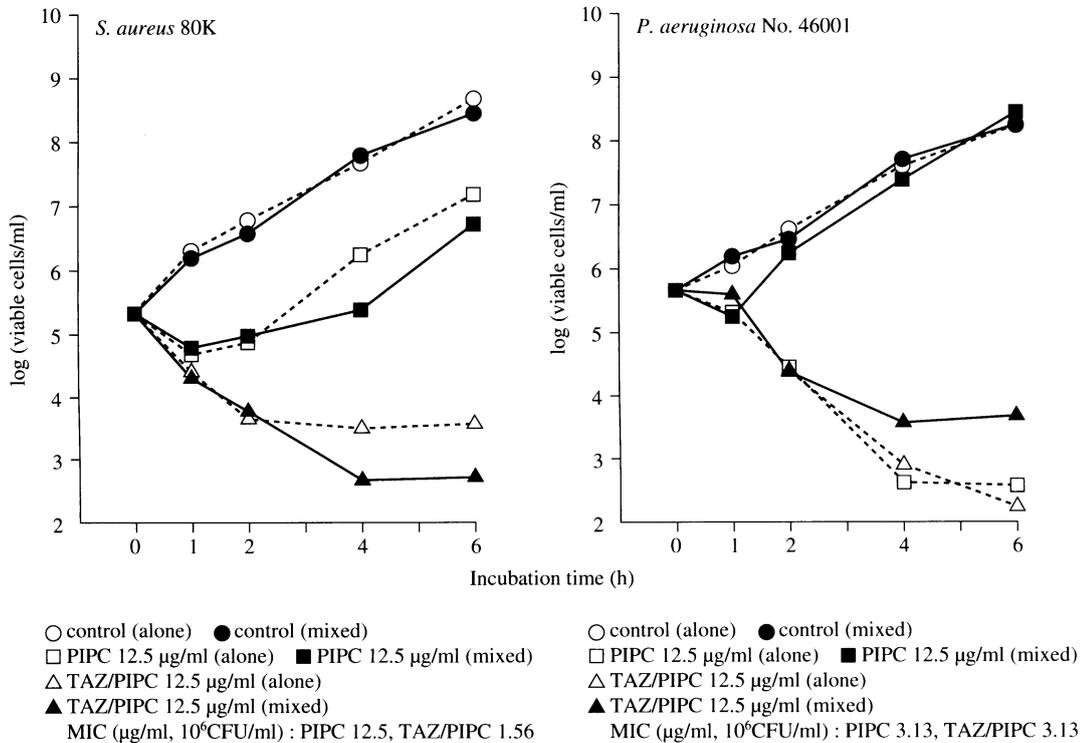


Fig. 2. Bactericidal effect of tazobactam/piperacillin and piperacillin against mixed incubation with *Staphylococcus aureus* 80K and *Pseudomonas aeruginosa* No. 46001.

が、PIPCとはほぼ同等であった。

PCase産生 *E. coli* TEM-1 と *E. faecalis* KN42 との混合感染においてTAZ/PIPCは対照薬剤中で最も強い治療

効果を示し、ED₅₀値は0.235mg/mouseであった。ま

たPCase産生 *S. aureus* 80K と *P. aeruginosa* No. 46001 との混合感染においてもTAZ/PIPCはED₅₀値4.143

Table 1. Therapeutic efficacy of tazobactam/piperacillin and other β -lactams in systemic infection in mice

Organism	β -lactamase type	Challenge dose (CFU/mouse)	Drug	MIC (μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse) (95% confidence limit)
				10 ⁶	10 ⁸	
<i>S. aureus</i> No. 16	PCase	1.0 × 10 ⁸	TAZ/PIPC	3.13	6.25	9.320 (4.820 ~ 39.678)
			PIPC	12.5	>100	>20.0
			SBT/CPZ	3.13	6.25	14.558 (7.071 ~ 126.157)
			CVA/TIPC	3.13	6.25	8.855 (6.176 ~ 13.730)
			CTM	0.78	1.56	11.146 (4.948 ~ 173.473)
<i>E. faecalis</i> No. 42	-	2.7 × 10 ⁷	TAZ/PIPC	1.56	1.56	0.637 (0.389 ~ 0.923)
			PIPC	1.56	1.56	0.819 (0.432 ~ 1.308)
			SBT/CPZ	25	25	>10.0
			CVA/TIPC	50	50	>10.0
			CTM	100	100	>10.0
<i>E. coli</i> No. 445	PCase	4.2 × 10 ⁵	TAZ/PIPC	1.56	6.25	0.442 (0.333 ~ 0.587)
			PIPC	100	>100	3.389 (2.184 ~ 4.955)
			SBT/CPZ	0.20	3.13	0.026 (0.019 ~ 0.037)
			CVA/TIPC	12.5	50	1.503 (1.065 ~ 2.139)
			CTM	0.05	3.13	0.014 (0.010 ~ 0.020)
<i>K. pneumoniae</i> No. 127	PCase	4.9 × 10 ⁷	TAZ/PIPC	1.56	3.13	2.274 (1.579 ~ 3.250)
			PIPC	3.13	>100	>20.0
			SBT/CPZ	0.78	1.56	1.521 (1.111 ~ 2.235)
			CVA/TIPC	12.5	12.5	2.394 (1.606 ~ 3.564)
			CTM	0.1	0.2	0.380 (0.276 ~ 0.525)
<i>M. morgani</i> T-20	CEPase	1.1 × 10 ⁷	TAZ/PIPC	6.25	6.25	1.133 (0.772 ~ 1.647)
			PIPC	50	>100	>20.0
			SBT/CPZ	3.13	6.25	0.622 (0.439 ~ 0.854)
			CVA/TIPC	12.5	12.5	0.611 (0.453 ~ 0.816)
			CTM	>100	>100	>20.0
<i>E. cloacae</i> No. 92-40021	CEPase	8.5 × 10 ⁵	TAZ/PIPC	6.25	25	1.158 (0.990 ~ 1.353)
			PIPC	25	100	>5.0
			SBT/CPZ	6.25	25	1.012 (0.540 ~ 1.798)
			CVA/TIPC	100	100	>5.0
			CTM	200	>400	>5.0
			CPZ	25	200	>5.0
<i>C. freundii</i> No. 92-44014	CEPase	2.8 × 10 ⁵	TAZ/PIPC	25	50	0.343 (0.099 ~ 0.634)
			PIPC	200	400	3.544 (3.325 ~ 3.785)
			SBT/CPZ	25	50	0.870 (0.294 ~ 2.543)
			CVA/TIPC	400	400	4.171 (3.853 ~ 4.540)
			CAZ	100	200	1.782 (1.714 ~ 1.855)
<i>P. aeruginosa</i> No. 46001	CEPase	1.9 × 10 ⁵	TAZ/PIPC	3.13	12.5	4.670 (2.330 ~ 8.545)
			PIPC	3.13	12.5	5.137 (2.529 ~ 9.849)
			SBT/CPZ	6.25	25	9.391 (6.730 ~ 13.569)

Mouse; ddY, male, 4 weeks old, 8-10 animals/group

Challenge; i.p., 5% mucin

Administration; s.c., 1, 3 h after challenge

ED₅₀; Probit method

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone,

CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin, CTM: cefotiam

mg/mouseでPIPCより10倍以上、SBT/CPZより約2倍優れた治療効果を示した。

3. マウス尿路感染治療実験

尿路感染治療実験結果をFig. 3, 4に示した。

P. aeruginosa No. 46015株の単独感染においてTAZ/PIPCはSBT/CPZとほぼ同等の効力を示したが、PIPCよりも速やかな腎内菌数の減少がみられた (Fig. 3)。*P. vulgaris* GN7919と*P. aeruginosa* No. 46015の

Table 2. Therapeutic efficacy of tazobactam/piperacillin and other β -lactams in mixed systemic infection in mice

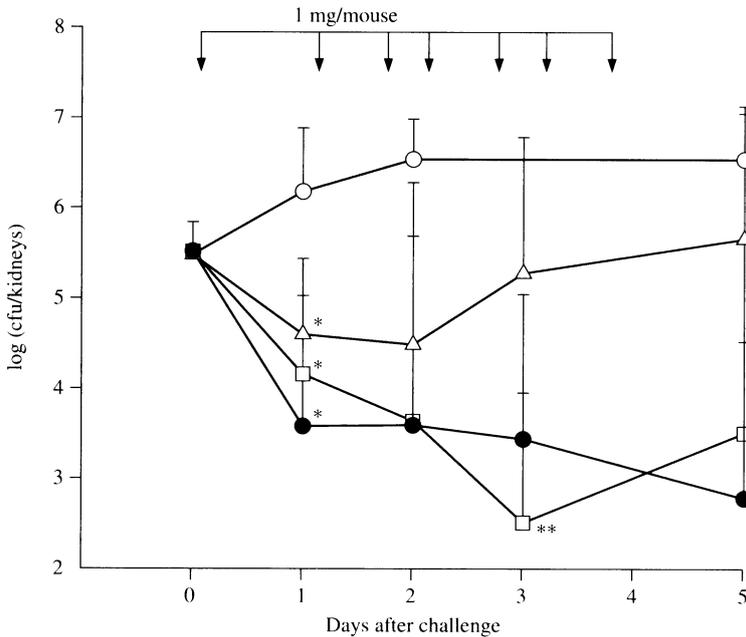
Organism	β -lactamase type	Challenge dose (CFU/mouse)	Drug	ED ₅₀ (mg/mouse) (95% confidence limit)		
<i>E. faecalis</i> KN42	-	1.8×10^7 (1.3 MLD)	TAZ/PIPC	0.235 (0.023 ~ 0.899)		
			PIPC	1.219 (0.321 ~ 4.609)		
			CVA/TIPC	> 10.0		
<i>E. coli</i> TEM-1	PCase	3.0×10^6 (1/22 MLD)	TAZ/PIPC	4.143 (1.040 ~ 9.011)		
<i>P. aeruginosa</i> No. 46001	CEPase	1.2×10^5 (1 MLD)			PIPC	> 40.0
	+	SBT/CPZ			7.832 (3.559 ~ 18.789)	
<i>S. aureus</i> 80 K	PCase	5.3×10^5 (0.8 MLD)				

Mouse; ddY, male, 4 weeks old, 8-10 animals/group

Challenge; i.p., 5% mucin

Administration; s.c., 1, 3 h after challenge

ED₅₀; Probit method



* : $P < 0.05$ (vs control), ** : $P < 0.05$ (vs PIPC) Bonferroni (Dunn) T test

○ control, △ PIPC, ● TAZ/PIPC, □ SBT/CPZ

Mouse : ICR, female, 4 weeks old, 5 animals/group

Therapy : s.c., twice a day for 3 days, each 1 mg/mouse

MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10^6CFU/ml) : PIPC 0.78, TAZ/PIPC 0.78, SBT/CPZ 1.56

Fig. 3. Therapeutic efficacy of tazobactam/piperacillin, piperacillin and sulbactam/cefoperazone in urinary tract infection with *Pseudomonas aeruginosa* No. 46015.

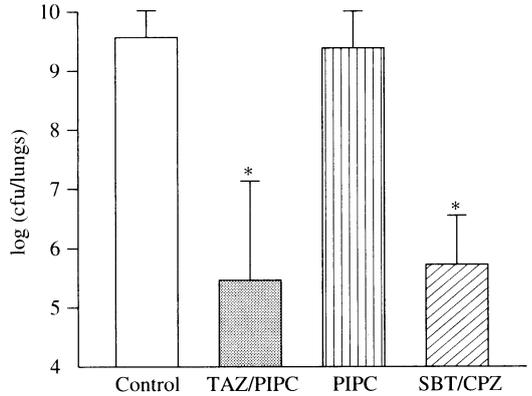
混合感染においてもTAZ/PIPCは感染2日, 3日, 5日後にPIPCより有意に優れた治療効果を示した。PIPCは混合感染において *P. aeruginosa* No. 46015, *P. vulgaris* GN7919のいずれもcontrolとほぼ同程度の腎内生菌数推移を示し治療効果は認められなかった。また, SBT/CPZの *P. aeruginosa* No. 46015に対する消失率は感染2日目以降低下し菌の再増殖が見られたが, TAZ/PIPCは単独感染と同様優れた治療効果を示した。

4. マウス呼吸器感染治療実験

呼吸器感染治療効果をFig. 5に示した。PCase産生 *K. pneumoniae* No. 137に対するTAZ/PIPCの治療効果はSBT/CPZとほぼ同等であったが, PIPCよりも有意($P < 0.01$)に優れていた。

Ⅲ. 考 察

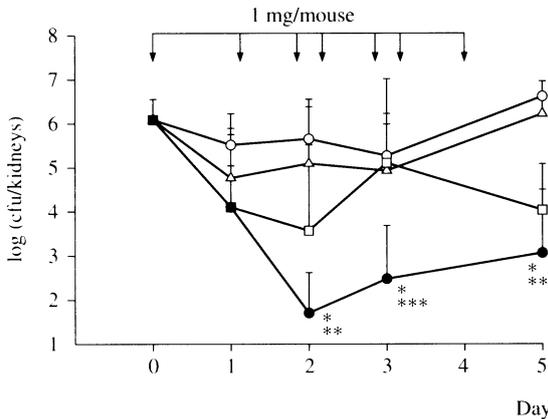
近年, β -ラクタマーゼ産生菌はプラスミド伝達, 変異等に起因し検出率が増加をたどっており第三セフェム耐性菌の出現等も報告されている。このような β -ラクタマーゼに対しTAZは幅広く強い阻害スペクトルを示し, TAZ/PIPCはこれらの β -ラクタマーゼ産生菌に起因した各種感染症に対し有効であることが報告されている^{5-7,9,10}。TAZ/PIPCはグラム陽性菌に対しペニシリン系薬剤PIPCの特徴を發揮しつつ, PIPC



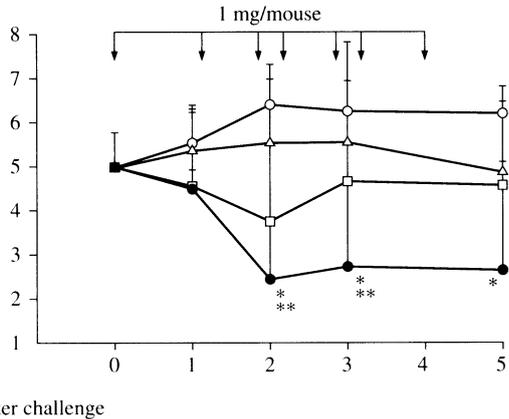
* : $P < 0.01$ (vs control, PIPC) Bonferroni (Dunn) T test
 Organism : *K. pneumoniae* No. 137
 Mouse : ddY, 4 weeks old, male, 5 animals/group
 Challenge : transnasal inoculation (1.7×10^5 CFU/mouse)
 Therapy : s.c., four times a day for 3 days, each 5 mg/mouse
 MIC (μ g/ml, 10^6 CFU/ml) : PIPC 3.13, TAZ/PIPC 1.56, SBT/CPZ 0.39

Fig. 5. Therapeutic efficacy of tazobactam/piperacillin in respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* No. 137 in mice.

P. vulgaris GN7919



P. aeruginosa No. 46015



* : $P < 0.05$ (vs control), ** : $P < 0.05$ (vs PIPC), *** : $P < 0.05$ (vs SBT/CPZ) Bonferroni (Dunn) T test
 ○ control, △ PIPC, ● TAZ/PIPC, □ SBT/CPZ
 Mouse : ICR, female, 4 weeks old, 5 animals/group
 Therapy : s.c., twice a days for 3 days, each 1 mg/mouse
 MIC (μ g/ml, 10^6 CFU/ml) : *P. vulgaris* GN7919 ; PIPC 100, TAZ/PIPC 0.78, SBT/CPZ 6.25

Fig. 4. Therapeutic efficacy of tazobactam/piperacillin, piperacillin and subactam/cefoperazone in mixed urinary tract infection with *Proteus vulgaris* GN7919 and *Pseudomonas aeruginosa* No. 46015.

が無効であったPCase産生*S. aureus* No. 16にも優れた治療効果を示した。グラム陰性菌においてはPCase, CEPase産生株共にSBT/CPZとほぼ同等であり、PIPより優れていた。呼吸器感染においてもMICを反映しSBT/CPZとほぼ同等の治療効果が認められた。特に、全身感染および尿路感染における β -ラクタマーゼ産生菌との混合感染においてTAZ/PIPは各種 β -ラクタマーゼによる分解を受けること無く優れた治療効果が認められた。これらのことから本剤はMaddocksら¹¹⁾が報告したindirect pathogenicity(間接的病原性)、即ち病巣に混在する病原菌以外の常在菌等が β -ラクタマーゼを産生し、投与された β -ラクタム薬を不活化する様な症例、あるいは複雑化する β -ラクタマーゼ産生菌との複数菌感染に対しても臨床上有効であると考えられた。

文 献

- 1) Williams J D, *et al.*: First European congress of clinical microbiology, 1983
- 2) Chin N X and Neu H C: 6th Mediterranean Congress of Chemotherapy, May 22~27, 1988
- 3) Mitsuhashi S, *et al.*: 15th International congress of chemotherapy, 1987
- 4) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 25: 567~574, 1990
- 5) Eklund A A: Efficacy and safety of Piperacillin/ Tazobactam in severe Intra-abdominal infection. 17th International Congress of Chemotherapy, 1991, Berlin
- 6) Mouton Y: Efficacy and safety of Piperacillin/ Tazobactam in lower respiratory tract infections. 17th International Congress of Chemotherapy, 1991, Berlin
- 7) Nowe P: Efficacy and safety of Piperacillin/ Tazobactam in the treatment of serious urinary tract infections. 17th International Congress of Chemotherapy, 1991, Berlin
- 8) 日本化学療法学会MIC測定委員会: 微量液体希釈によるMIC測定法. *Chemotherapy* 38: 103~105, 1990
- 9) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Col-latz R and Williamson R: Plasmid-Mediated β -Lactamase (TEM-7) Involved in Resistance to Ceftazidime and Aztreonam. *Rewies of Infectious Diseases* 10: 860~866, 1988
- 10) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F and Gutmann L: Dissemination of the Novel Plasmid-Mediated β -Lactamase CTX-1, which Confers Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporins, and Its Inhibition by β -Lactamase Inhibitors. *Antimicrob Agents and Chemother* 32: 9~14, 1988
- 11) Maddocks, *et al.*: *Lancet* 19: 793~795, 1969

In vivo antibacterial activity of tazobactam/piperacillin

Yoshiyuki Miyake, Kouichi Nishida, Fusahiro Higashitani, Tatsuya Uji,
Akio Hyodo, Naobumi Ishida and Norio Unemi

Anticancer and Antimicrobial Research Lab. Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
224-2, Ebisuno Hiraishi, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

The *in vivo* antibacterial activity of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) was determined and compared with that of other β -lactam antibiotics.

1. In mice with experimental systemic infection caused by *Enterococcus faecalis*, the therapeutic efficacy of TAZ/PIPC was equal to that of piperacillin (PIPC). However, against β -lactamase producing strains such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Pseudomonas aeruginosa*, the therapeutic efficacy of TAZ/PIPC was superior to that of PIPC and almost equal to that of sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ). In mixed experimental infection caused by *E. faecalis* and *E. coli* or *Staphylococcus aureus* and *P. aeruginosa*, the therapeutic efficacy of TAZ/PIPC was superior to that of PIPC.

2. In experimental urinary tract infection caused by *P. aeruginosa* or mixed infection caused by *Proteus vulgaris* and *P. aeruginosa*, the therapeutic efficacy of TAZ/PIPC was superior to that of PIPC and almost equal to that of SBT/CPZ. Viable cell counts in the kidneys of mice treated with TAZ/PIPC was decreased to less than one hundredth of those produced by PIPC at the 5th day after infection.

3. In experimental respiratory tract infection caused by *K. pneumoniae*, the therapeutic efficacy of TAZ/PIPC was superior to that of PIPC and almost equal to that of SBT/CPZ.

These results showed that TAZ/PIPC is a useful drug for the treatment of infections, including mixed infection, caused by β -lactamase producing bacteria.