

## Tazobactam/Piperacillinの各種動物における体内動態

前田利松・小室昌仁・松下 仁

大鵬薬品工業株式会社

製薬センター 代謝分析研究所\*

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は広域ペニシリン系抗生物質である piperacillin (PIPC) に $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤である tazobactam (TAZ) を4:1の力価比で配合した新規抗生剤である。今回マウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサルを用い, TAZ/PIPC静脈内投与後の体内動態を検討し, 以下の結果を得た。

1. TAZ/PIPC単回投与後の血漿中からの消失半減期は, TAZ, PIPCともにマウスで約5分, ラットで約10分, ウサギで約15分, イヌ, サルでは約25~35分であり, TAZ, PIPCはよく似た血漿中動態を示した。

2. TAZ/PIPC単回投与後の尿中排泄率は, 未変化体TAZが約70~85%, TAZの代謝物M-1が約2~15%, 合計約80~90%であり, いずれの動物種においても主として尿中に排泄されたが, PIPCでは未変化体として約25~70%の排泄率であり, 種差が認められた。

3. イヌにTAZ/PIPC 16.6, 50または150mg/kgを単回投与した場合, TAZ, PIPCとも全身クリアランスおよび定常状態における分布容積の変動はほとんど認められず, この投与量範囲内では見かけ上ほぼ線形な動態を示すものと考えられた。

4. イヌにTAZ/PIPCを反復投与した場合, TAZおよびPIPCの消失半減期, 全身クリアランス等のファーマコキネティックパラメーターや尿中排泄率は単回投与時とほぼ同じで, 反復投与により体内動態は変動せず, 蓄積性はないものと考えられた。

5. マウスにTAZ/PIPC単回投与後のTAZの組織内濃度は血漿, 肝, 腎, 皮膚および肺に高く分布した。PIPCもTAZと同様の組織に高く分布した。

6. *In vitro*における各種動物の血清蛋白に対するTAZの結合率は, TAZ/PIPC併用時, いずれの動物種においても0~4%と低かったが, PIPCの結合率は6.1~23.8%と種差が認められた。これはTAZ単独, PIPC単独時の結合率と比べて差は認められず, 併用による相互作用はないものと考えられた。

7. イヌにおいて, プロベネシド併用による影響を検討した結果, TAZおよびPIPCはプロベネシド併用により, 血漿中からの消失が遅延した。

**Key words** : tazobactam/piperacillin,  $\beta$ -lactamase inhibitor, 体内動態, マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は広域ペニシリン系抗生物質である piperacillin (PIPC) に $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤である tazobactam (TAZ) を4:1の力価比で配合した新規抗生剤である。PIPCは長年臨床使用されており, 安全性, 有効性の面で高い評価を受けてきたが,  $\beta$ -ラクタマーゼに弱いという欠点を有している<sup>1)</sup>。TAZは各種細菌が産生する従来のペニシリナーゼ, セファロスポリナーゼを強く阻害するほか<sup>2)</sup>, 近年注目を集めている第3世代セフェム剤をよく加水分解する $\beta$ -ラクタマーゼも阻害する<sup>3-5)</sup>。

今回我々はマウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサルを用い, TAZ/PIPC静脈内投与後の吸収, 分布, 排泄および*in vitro*における血清蛋白結合について検討したのでその結果を報告する。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 被験薬物

TAZおよびSodium PIPCを用いた。プロベネシドは市販品を使用した。

#### 2. 実験動物

マウス(ICR系, 雄, 体重20~38g), ラット(SD系,

雄, 体重205~250g), ウサギ(ニュージーランド白色系, 雄, 体重3.4~3.6kg), イヌ(ビーグル犬, 雄, 体重9.5~14.8kg)およびサル(アカゲサル, 雄, 体重6.2~8.6kg)を用いた。各動物は購入後, 予備飼育の後, 実験に供した。

プロベネシド併用以外の実験は, すべて非絶食下で行った。

### 3. 投与方法

投与液は, TAZと等モル量の炭酸水素ナトリウムを含む生理食塩液に, TAZおよびPIPCを1:4の比率で溶解し, 調製した。

投与量は, TAZ/PIPC 50mg(TAZ 10mg+PIPC 40mg, ともにフリー体換算)/kgで行った。なお, 線形性の検討については16.6, 50および150mg/kgで検討を行った。

投与は, マウスおよびラットでは尾静脈より, ウサギではネブタール麻酔下で股静脈より, イヌでは前腕正中皮静脈, サルでは伏在静脈より行った。

### 4. 血液の採取

採血は, マウスおよびラットではエーテル麻酔下に開腹し下大静脈より, ウサギではネブタール麻酔下に股動脈より, イヌでは前腕正中皮静脈より, サルでは伏在静脈より行った。

採血時点はマウスでは投与後1, 5, 15, 30分, 1, 2, 4時間, ラットでは1, 5, 15, 30, 45分, 1, 2時間, ウサギでは1, 5, 10, 15, 30, 45分, 1, 2, 4, 6時間, イヌでは1, 5, 10, 15, 30分, 1, 2, 4, 6時間, サルでは1, 5, 10, 15, 30分, 1, 2, 4, 6時間とした。また, イヌを用いた線形性の検討では投与後1, 5, 10, 15, 30分, 1, 2, 3, 4, 5, 6時間に, 反復投与試験では1, 4, 7日目投与後の5, 30分, 1, 2, 4時間に採血を行った。

各動物の血液はヘパリン処理した注射筒に採取し, 遠心分離により血漿を分離した。

なお, TAZはラット血漿中で不安定なため, 採血開始から除蛋白処理までを3分以内に行った。

### 5. 尿の採取

マウスは1群6匹(1ケージ2匹), ラットは1群5匹, イヌおよびサルは1群3頭を用い薬剤投与後代謝ケージに入れ, 自然排泄尿を採取した。ウサギは1群3羽でネブタール麻酔下, 輸尿管にカテーテルを施し, 採尿を行った。

また, TAZおよびPIPCの分解を阻止するために, 0.1Mリン酸緩衝液(pH6.0)を入れた採尿カップで氷冷下採取を行った。

### 6. 臓器摘出(マウス)

エーテル麻酔下, 下大静脈より採血し, 同時に脳,

胸腺, 肺, 心, 肝, 脾, 腎, 脂肪, 筋肉, 皮膚, 胃, 小腸および精巣を摘出した。

### 7. 蛋白結合率

マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サルおよびヒトの新鮮血清にTAZおよびPIPCをそれぞれ最終濃度20および80 $\mu$ g/mlになるように添加し, 37 $^{\circ}$ C, 25分間インキュベート後, MPS-3(セントリフリー, Amicon)を用いて遠心限外ろ過(1000 $\times$ g, 4分間)を行い, ろ液中の薬物濃度(X)を測定した。また, 対照として1/15M等張リン酸緩衝液(pH7.4)についても同様の操作を行い, 得られたろ液中の薬物濃度(Y)を測定し, 次式により蛋白結合率を算出した。

$$\text{蛋白結合率(\%)} = (1 - X/Y) \times 100$$

### 8. プロベネシド併用による影響

一夜絶食させたイヌにプロベネシド1000mg/bodyを経口投与し, その1時間後にTAZ/PIPC 50mg/kgを前腕正中皮静脈より投与した。

採血は投与後1, 5, 10, 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8時間に行った。

### 9. 定量法

動物においては, TAZの代謝物として唯一M-1<sup>6)</sup>が, PIPCには代謝物はほとんど存在しないことが報告されている<sup>6,7)</sup>。したがって, 本試験においてはTAZ, M-1およびPIPCを測定対象とした。

丸中ら<sup>8)</sup>または佐川ら<sup>9)</sup>の方法に準じて, HPLC法により血漿, 血清および組織中TAZ, PIPC濃度, 尿中TAZ, M-1およびPIPC濃度を測定した。

なお, M-1標品は当研究所で合成したものを使用した。

### 10. 薬物速度論的解析

(1) マウスにおける単回投与およびイヌにおける反復投与

採血時点数が少なくコンパートメントモデル解析が不可能であるため, モデルによらない方法で各薬物速度論的パラメーター(ファーマコキネティックパラメーター)を算出した。すなわち, 消失半減期( $T_{1/2}$ )は消失相の直線部分について最小二乗法により得られた消失速度定数(K)をもとに,  $T_{1/2} = 0.693/K$ の関係式により算出した。血漿中濃度-時間曲線下面積( $AUC_{(0-\infty)}$ )は, 台形公式により求めた各最終測定時点までの $AUC_{(0-t)}$ に, Kを用いて $\infty$ まで外挿して得られる $AUC_{(t-\infty)}$ を加えて算出した。全身クリアランス( $CL_{tot}^p$ )は $Dose/AUC_{(0-\infty)}$ により, また定常状態における分布容積( $V_{d_{ss}}$ )は次式により算出した。

$$V_{d_{ss}} = Dose \cdot MRT/AUC_{(0-\infty)}$$

(MRT: 平均滞留時間)

また、腎クリアランス (CL<sub>r</sub>)はCL<sub>tot</sub><sup>p</sup>に尿中未変化体排泄率を乗じることにより算出した。

(2) 動物種差, 線形性の検討およびプロベネシド併用による影響

各ファーマコキネティックパラメーターは非線形最小二乗プログラム (MULTI)を用い、血漿中濃度を2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した<sup>10)</sup>。

また、CL<sub>r</sub>はCL<sub>tot</sub><sup>p</sup>に尿中未変化体排泄率を乗じることにより算出した。

## II. 結 果

### 1. 動物種差

TAZ/PIPCを各種動物に静脈内投与したときのTAZおよびPIPCの血漿中濃度推移をFig. 1に、尿中排泄率

をTable 1に、ファーマコキネティックパラメーターをTable 2に示した。

TAZのT<sub>1/2</sub>はマウスで4.9, ラットで9.8, ウサギで15.0, イヌで37.4, サルで34.2分, CL<sub>tot</sub><sup>p</sup>はマウスで46.7, ラットで30.4, ウサギで11.8, イヌで6.0, サルで5.6ml/min/kg, CL<sub>r</sub>はマウスで39.5, ラットで21.5, ウサギで10.1, イヌで4.8, サルで3.9ml/min/kgであり, V<sub>d<sub>ss</sub></sub>はウサギでやや低かったが他の動物種においては約260~310ml/kgであった。また、投与後24時間(ウサギは6時間)までの尿中排泄率は、未変化体TAZがマウスで84.5, ラットで70.8, ウサギで85.7, イヌで80.0, サルで69.6%, M-1がマウスで7.9, ラットで14.6, ウサギで2.4, イヌで7.1, サルで10.1%

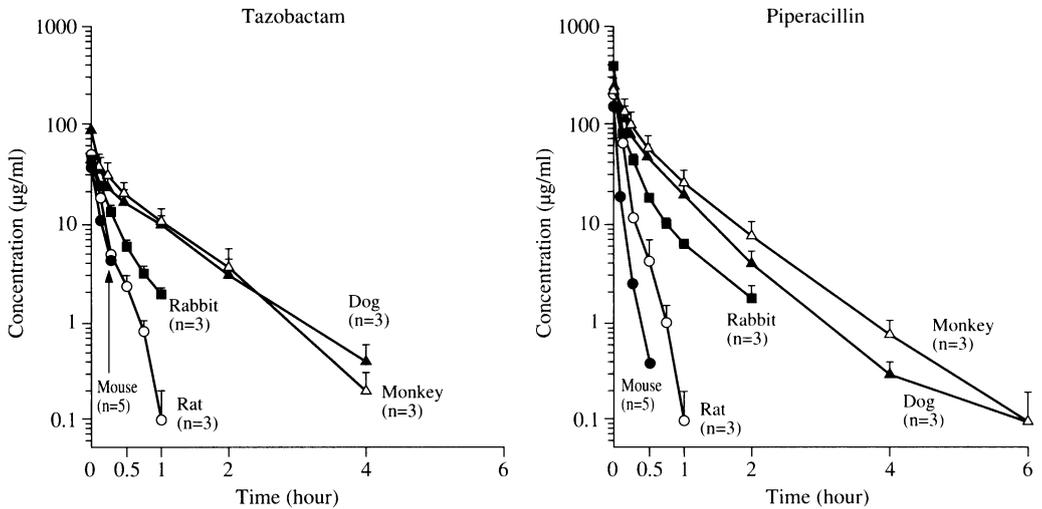


Fig. 1. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin in animals following a single intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg).

Data represent the mean concentration in mouse or mean±SD in another animals.

Table 1. Urinary excretion of tazobactam and piperacillin in animals following intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg)

Compound	Urinary excretion (0~24 h, %)				
	Mouse (n=3)	Rat (n=5)	Rabbit <sup>a)</sup> (n=3)	Dog (n=3)	Monkey (n=3)
Tazobactam	84.5±4.0	70.8± 9.4	85.7±3.7	80.0±6.7	69.6±11.3
M-1	7.9±3.1	14.6± 2.7	2.4±0.4	7.1±4.1	10.1± 0.8
Total	92.4±7.0	85.5±10.0	88.2±3.7	87.1±8.5	79.7±10.5
Piperacillin	30.0±2.2	26.3± 3.8	70.6±3.1	36.7±4.8	51.3± 1.9

Each value represents the mean±SD. a): 0~6 hr

であり、TAZとM-1とを合わせた総排泄率は、マウスで92.4、ラットで85.5、ウサギで88.2、イヌで87.1、サルで79.7%であり、いずれの動物種においても主として尿中に排泄された。

PIPCの $T_{1/2}$ はマウスで4.6、ラットで8.0、ウサギで16.1、イヌで23.8、サルで30.3分、 $CL_{tot}^p$ はマウスで

72.9、ラットで35.8、ウサギで12.5、イヌで9.0、サルで7.2ml/min/kg、 $CL_r$ はマウスで21.9、ラットで9.4、ウサギで8.8、イヌで3.3、サルで3.7ml/min/kgであり、 $V_{d_{ss}}$ はウサギでやや低かったが、他の動物種では約220~270ml/kgであった。また、投与後24時間(ウサギは6時間)までのPIPCの尿中排泄率は、マウスで

Table 2. Pharmacokinetic parameters for tazobactam and piperacillin in animals following intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg)

Drug	Parameter	Mouse <sup>a)</sup> (n=5)	Rat <sup>a)</sup> (n=3)	Rabbit <sup>b)</sup> (n=3)	Dog <sup>b)</sup> (n=3)	Monkey <sup>b)</sup> (n=3)
Tazobactam	$T_{1/2}$ or $T_{1/2\beta}$ (min)	4.9	9.8	15.0 ± 1.5	37.4 ± 6.0	34.2 ± 4.3
	$AUC_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )	214	329	852 ± 82	1690 ± 277	1905 ± 604
	$CL_{tot}^p$ (ml/min/kg)	46.7	30.4	11.8 ± 1.2	6.0 ± 0.9	5.6 ± 1.5
	$CL_r$ (ml/min/kg)	39.5	21.5	10.1 ± 0.9	4.8 ± 0.3	3.9 ± 1.0
	$V_{d_{ss}}$ (ml/kg)	305	301	177 ± 13	298 ± 18	257 ± 72
Piperacillin	$T_{1/2}$ or $T_{1/2\beta}$ (min)	4.6	8.0	16.1 ± 0.2	23.8 ± 1.9	30.3 ± 7.7
	$AUC_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )	549	1117	3231 ± 366	4516 ± 710	5913 ± 1959
	$CL_{tot}^p$ (ml/min/kg)	72.9	35.8	12.5 ± 1.5	9.0 ± 1.4	7.2 ± 2.1
	$CL_r$ (ml/min/kg)	21.9	9.4	8.8 ± 0.8	3.3 ± 0.8	3.7 ± 1.1
	$V_{d_{ss}}$ (ml/kg)	223	234	175 ± 19	269 ± 19	265 ± 84

a) Data represent the value calculated from mean plasma concentration.

b) Data represent the mean ± SD calculated from individual plasma concentration.

Mouse: Model-independent method. Rat, rabbit, dog and monkey: two-compartment model.

$T_{1/2}$ : the half-life of terminal phase,  $T_{1/2\beta}$ : the half-life of  $\beta$ -phase,

$AUC_{(0-\infty)}$ : the area under the plasma concentration-time curve from time-zero to time-infinity,

$CL_{tot}^p$ : the plasma total body clearance,  $CL_r$ : the renal clearance,

$V_{d_{ss}}$ : the volume of distribution at steady state.

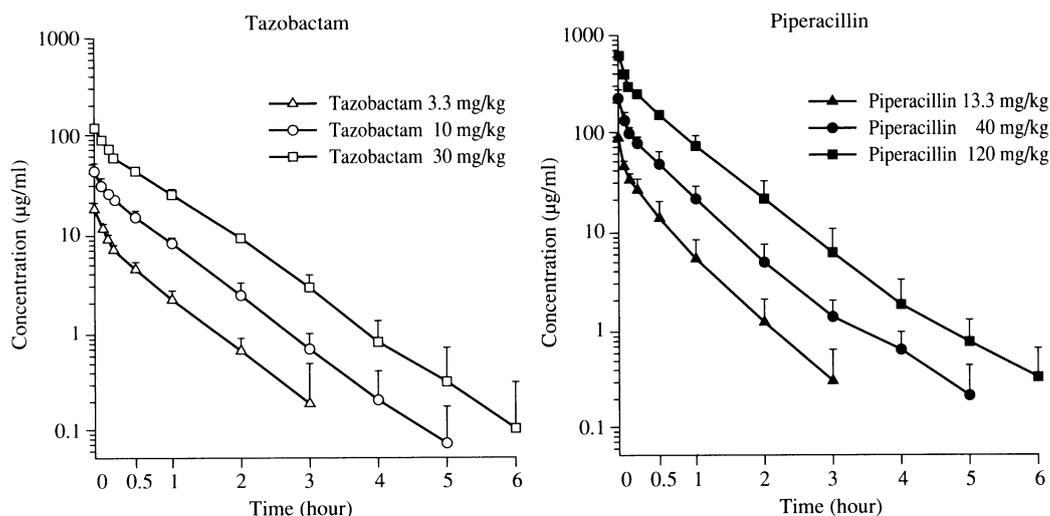


Fig. 2. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin in dogs following single intravenous administration at three dose levels of tazobactam/piperacillin.

Data represent the mean ± SD of three animals.

Dose: low dose 16.6 mg/kg, middle dose 50 mg/kg, high dose 150 mg/kg

30.0, ラットで26.3, ウサギで70.6, イヌで36.7, サルで51.3%であり, 種差が認められた。

## 2. 線形性の検討

種々の投与量のTAZ/PIPCをイヌに静脈内投与後のTAZおよびPIPCの血漿中濃度推移をFig.2に, ファーマコネティックパラメーターをTable 3に示した。

TAZの $T_{1/2\beta}$ は低, 中, 高用量でそれぞれ29.8, 32.6, 37.7分,  $CL_{tot}^p$ はそれぞれ6.8, 6.4, 6.3ml/min/kg,  $Vd_{ss}$ はそれぞれ258, 285, 320ml/kgであり,  $T_{1/2\beta}$ で低用量に対し高用量で有意差が認められた。

PIPCの $T_{1/2\beta}$ は低, 中, 高用量でそれぞれ20.5, 24.7, 29.2分,  $CL_{tot}^p$ はそれぞれ9.6, 8.5, 7.7ml/min/kg,  $Vd_{ss}$ はそれぞれ232, 268, 285ml/kgであり,  $T_{1/2\beta}$ で低用量に対し高用量で有意差が認められた。

また $AUC_{(0-\infty)}$ はTAZ, PIPCともに, 投与量に比例して増加した。

## 3. 反復投与

イヌにTAZ/PIPCを, 1日1回7日間反復投与後のTAZおよびPIPCの血漿中濃度推移をFig. 3に, 尿中排泄率をTable 4に, ファーマコネティックパラメー

Table 3. Pharmacokinetic parameters for tazobactam and piperacillin in dogs following intravenous administration at three dose levels of tazobactam/piperacillin

Drug	Dose <sup>a)</sup> (mg/kg)	$T_{1/2\beta}$ (min)	$AUC_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ )	$CL_{tot}^p$ (ml/min/kg)	$Vd_{ss}$ (ml/kg)
Tazobactam	3.3	29.8 ± 3.5	496 ± 69	6.8 ± 0.9	258 ± 9
	10	32.6 ± 4.1	1563 ± 110	6.4 ± 0.5	285 ± 34
	30	37.7 ± 5.3*	4779 ± 185	6.3 ± 0.3	320 ± 30
Piperacillin	13.3	20.5 ± 4.0	1462 ± 418	9.6 ± 2.8	232 ± 10
	40	24.7 ± 4.7	4794 ± 730	8.5 ± 1.2	268 ± 50
	120	29.2 ± 7.0*	15811 ± 1707	7.7 ± 0.9	285 ± 38

Data represent the mean ± SD calculated from individual plasma concentration data from three animals.

a): Dose as tazobactam/piperacillin: Low dose 16.6 mg/kg, middle dose 50 mg/kg, high dose 150 mg/kg

\*: Significantly different when compared with low dose group ( $P < 0.05$ , by Student's paired *t*-test).

Two-compartment model;  $T_{1/2\beta}$ : the half-life of  $\beta$ -phase,

$AUC_{(0-\infty)}$ : the area under the plasma concentration-time curve from time-zero to time-infinity,

$CL_{tot}^p$ : the plasma total body clearance,  $Vd_{ss}$ : the volume of distribution at steady state.

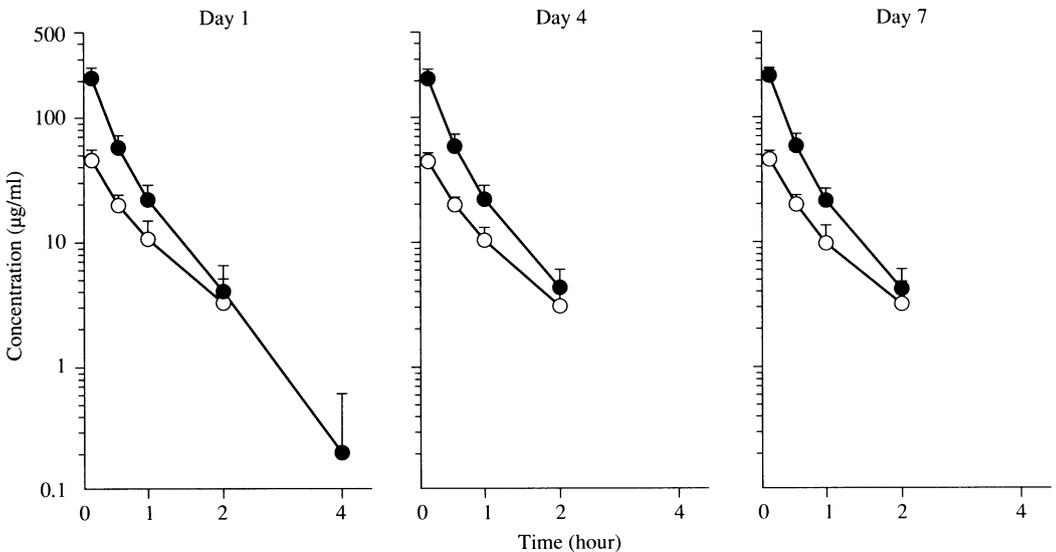


Fig. 3. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin in dogs on days 1, 4 and 7 following multiple intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg) every 24 hours for 7 days.

Data represent the mean ± SD of three animals.

○ : tazobactam, ● : piperacillin

ターをTable 5に示した。

TAZ投与1, 4, 7日目におけるファーマコキネティックパラメーターは $T_{1/2}$ がそれぞれ33.6, 32.6, 34.0分,  $CL^p_{tot}$ がそれぞれ5.1, 5.3, 5.4ml/min/kg,  $CL_r$ がそれぞれ3.7, 3.4, 3.6ml/min/kgであった。また, 投与1, 4, 7日目での投与後24時間までの尿中排泄率は, TAZがそれぞれ73.0, 64.2, 66.7%, M-1が8.8, 10.6, 7.7%, 合計81.8, 74.8, 74.5%であった。

PIPC投与1, 4, 7日目におけるファーマコキネティックパラメーターは $T_{1/2}$ がそれぞれ25.8, 23.7, 23.1分,  $CL^p_{tot}$ がそれぞれ6.6, 6.7, 6.8ml/min/kg,  $CL_r$ がそれぞれ2.3, 2.2, 2.5ml/min/kgであった。また, 投与1, 4, 7日目での投与後24時間までのPIPCの尿中排泄率は, それぞれ34.9, 33.4, 36.3%であった。

TAZ, PIPCとも, いずれのファーマコキネティックパラメーター, 尿中排泄率においても, 単回投与に対する変動は認められなかった。

#### 4. プロベネシド併用による影響

プロベネシド非投与時とプロベネシド併用投与時のTAZおよびPIPCの血漿中濃度推移をFig. 4に, 尿中排

泄率をTable 6に, ファーマコキネティックパラメーターをTable 7に示した。

TAZおよびPIPCの血漿中からの消失は, プロベネシド併用により遅延する傾向が認められ, TAZでは $T_{1/2\beta}$ が37.4から63.0分へ,  $AUC_{(0-\infty)}$ が1690から2206 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ へ,  $CL^p_{tot}$ が6.0から4.7ml/min/kgへ,  $CL_r$ が4.8から3.5ml/min/kgへと有意差はなかったが変動する傾向がみられた。

PIPCでは $CL_r$ が3.3から2.6ml/min/kgへと有意な低下がみられたが, 他のファーマコキネティックパラメーターに変動は認められなかった。

また尿中排泄率ではTAZ, PIPCともプロベネシド投与による影響は認められなかった。

#### 5. マウスにおける組織中濃度

マウスにTAZ/PIPC 50mg/kgを静脈内投与したときのTAZおよびPIPCの血漿および組織中濃度推移をTable 8に示した。

TAZ濃度は, 投与後1分では血漿が36.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最も高く, ついで肝, 肺, 皮膚, 腎(それぞれ8.0, 4.3, 3.5, 2.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ )の順であった。投与後15分では血漿,

Table 4. Urinary excretion of tazobactam and piperacillin in dogs on days 1, 4 and 7 following multiple intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg) every 24 hours for 7 days

Compound	Urinary excretion (0~24 h, %)		
	Day 1	Day 4	Day 7
Tazobactam	73.0±3.8	64.2±3.8	66.7±0.9
M-1	8.8±1.6	10.6±4.1	7.7±1.4
Total	81.8±5.2	74.8±0.4	74.5±2.2
Piperacillin	34.9±3.8	33.4±3.8	36.3±0.6

Each value represents the mean ± SD of three animals.

Table 5. Pharmacokinetic parameters for tazobactam and piperacillin in dogs on days 1, 4 and 7 following multiple intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg) every 24 hours for 7 days

Drug	Parameter	Day 1	Day 4	Day 7
Tazobactam	$T_{1/2}$ (min)	33.6±6.9	32.6±4.6	34.0±6.4
	$AUC_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )	2029±568	1932±387	1929±480
	$CL^p_{tot}$ (ml/min/kg)	5.1±1.3	5.3±1.0	5.4±1.3
	$CL_r$ (ml/min/kg)	3.7±0.7	3.4±0.6	3.6±0.9
Piperacillin	$T_{1/2}$ (min)	25.8±6.6	23.7±2.1	23.1±2.7
	$AUC_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )	6268±1563	6149±1221	6062±1220
	$CL^p_{tot}$ (ml/min/kg)	6.6±1.5	6.7±1.3	6.8±1.4
	$CL_r$ (ml/min/kg)	2.3±0.3	2.2±0.4	2.5±0.6

Data represent the mean ± SD calculated from individual plasma concentration data from three animals. Model-independent method;  $T_{1/2}$ : the half-life of terminal phase,  $AUC_{(0-\infty)}$ : the area under the plasma concentration-time curve from time-zero to time-infinity,  $CL^p_{tot}$ : the plasma total body clearance,  $CL_r$ : the renal clearance

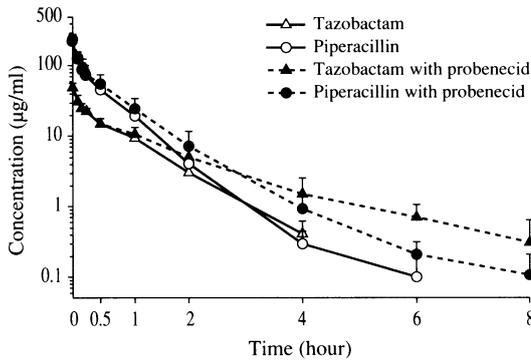


Fig. 4. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin in dogs following a single intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg) with and without probenecid.

Data represent the mean  $\pm$  SD of three animals.

Probenecid was administered orally (1000 mg/body) one hour before tazobactam/piperacillin administration.

Table 6. Urinary excretion of tazobactam and piperacillin in dogs following intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg) with and without probenecid

Compound	Urinary excretion (0 ~ 24 h, % of dose)	
	without probenecid	with probenecid
Tazobactam	80.0 $\pm$ 6.7	74.3 $\pm$ 2.8
M-1	7.1 $\pm$ 4.1	11.3 $\pm$ 2.6
Total	87.1 $\pm$ 8.5	85.7 $\pm$ 5.0
Piperacillin	36.7 $\pm$ 4.8	34.2 $\pm$ 6.3

Each value represents the mean  $\pm$  SD of three animals.

Probenecid was administered orally (1000 mg/body) one hour before tazobactam/piperacillin administration.

Table 7. Pharmacokinetic parameters for tazobactam and piperacillin in dogs following intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg) with and without probenecid

Parameter		Tazobactam		Piperacillin	
		without probenecid	with probenecid	without probenecid	with probenecid
$T_{1/2\beta}$	(min)	37.4 $\pm$ 6.0	63.0 $\pm$ 17.7	23.8 $\pm$ 1.9	29.0 $\pm$ 3.7
$AUC_{(0-\infty)}$	( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )	1690 $\pm$ 277	2206 $\pm$ 471	4516 $\pm$ 710	5364 $\pm$ 1405
$CL_{\text{tot}}^p$	(ml/min/kg)	6.0 $\pm$ 0.9	4.7 $\pm$ 1.1	9.0 $\pm$ 1.4	7.8 $\pm$ 2.2
CLr	(ml/min/kg)	4.8 $\pm$ 0.3	3.5 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 0.5*

Data represent the mean  $\pm$  SD calculated from individual plasma concentration data from three animals.

Probenecid was administered orally (1000 mg/body) one hour before tazobactam/piperacillin administration.

\*: Significantly different from without probenecid group ( $P < 0.05$ , by Student's paired  $t$ -test).

Two-compartment model;  $T_{1/2\beta}$ : the half-life of  $\beta$ -phase,

$AUC_{(0-\infty)}$ : the area under the plasma concentration-time curve from time-zero to time-infinity,

$CL_{\text{tot}}^p$ : the plasma total body clearance

皮膚, 肝, 腎(それぞれ4.3 $\mu$ g/ml, 3.8, 2.6, 1.1 $\mu$ g/g)の順に高く, その他の臓器では検出されなかった。

PIPC濃度は, 投与後1分では血漿が152.3 $\mu$ g/mlと最も高く, ついで肝, 肺, 腎, 心, 皮膚(それぞれ34.6, 15.8, 10.3, 9.3, 8.3 $\mu$ g/g)の順であった。投与後15分では肝, 胃, 皮膚, 血漿, 腎, 小腸(それぞれ5.9, 3.6, 3.0 $\mu$ g/g, 2.5 $\mu$ g/ml, 1.0, 1.0 $\mu$ g/g)の順に高かった。

TAZとPIPCはよく似た臓器に分布した。

#### 6. 蛋白結合率

TAZおよびPIPCのヒトおよび各種動物血清蛋白に対する結合率をTable 9に示した。

TAZ, PIPCを併用した場合, TAZの蛋白結合率はマウス, ウサギ, イヌ, サルおよびヒトいずれにおいても0~4%であった。一方, PIPCはマウス, ラット, ウサギ, イヌ, サルおよびヒトでそれぞれ11.8, 23.8,

18.4, 18.1, 6.1および16.3%であった。またTAZ, PIPC単独での蛋白結合率は併用時とほぼ同様の値であり, 有意差はなかった。

なお, TAZはラット血清中で不安定なため, 蛋白結合率は評価しなかった。

### III. 考 察

TAZ/PIPCを各種動物に静脈内投与したときの体内動態を検討した。

TAZ/PIPC投与後のTAZの消失半減期はマウスで約5分, ラットで約10分, ウサギで約15分であり, イヌ, サルではそれより長く約25~35分であった。またPIPCの消失半減期はTAZとよく似た値を示した。各動物種においてTAZとPIPCの定常状態における分布容積はよく似た値を示した。これらの結果よりTAZ/PIPC投与におけるTAZとPIPCは, いずれの動物種においても両者よく似た血漿中動態を示すものと考

Table 8. Tissue concentrations of tazobactam and piperacillin in mice following intravenous administration of tazobactam/piperacillin (10/40 mg/kg)

Drug	Tissue	Concentration ( $\mu$ g/ml or g)				
		1	5	15	30	60 min
Tazobactam	Plasma	36.2	10.6	4.3	ND	ND
	Brain	ND	ND	ND	ND	ND
	Thymus	0.9	0.6	ND	ND	ND
	Lung	4.3	2.2	ND	ND	ND
	Heart	1.8	0.9	ND	ND	ND
	Liver	8.0	14.7	2.6	0.9	ND
	Spleen	1.0	ND	ND	ND	ND
	Kidney	2.8	9.0	1.1	ND	ND
	Fat	ND	ND	ND	ND	ND
	Muscle	1.4	ND	ND	ND	ND
	Skin	3.5	3.1	3.8	3.3	ND
	Stomach	2.7	0.9	ND	ND	ND
	Small intestine	ND	ND	ND	1.6	ND
	Testis	ND	ND	ND	ND	ND
Piperacillin	Plasma	152.3	18.8	2.5	0.4	ND
	Brain	0.3	0.1	ND	0.6	0.5
	Thymus	3.9	1.9	NS	1.3	1.5
	Lung	15.8	4.3	0.6	0.3	0.1
	Heart	9.3	0.7	ND	ND	ND
	Liver	34.6	95.6	5.9	1.9	ND
	Spleen	2.2	1.1	ND	0.4	ND
	Kidney	10.3	9.5	1.0	0.9	ND
	Fat	0.9	0.9	0.4	ND	ND
	Muscle	3.5	1.0	0.3	ND	ND
	Skin	8.3	5.3	3.0	2.3	1.1
	Stomach	5.7	4.4	3.6	4.2	ND
	Small intestine	0.4	2.6	1.0	0.9	0.5
	Testis	1.2	0.5	0.2	ND	ND

Each value represents the concentration of a tissue mixture of five animals.

ND: Not detected NS: No sample

Table 9. *In vitro* serum protein binding ratio of tazobactam and piperacillin

Drug		Binding ratio (%)					
		Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
Tazobactam	alone	0±0	—	0±0	1.8±1.4	0±0	1.9±0.7
	combination	0±0	—	0±0	2.7±3.0	0±0	4.0±1.7
Piperacillin	alone	10.8±1.3	21.4±2.0	18.7±1.8	15.9±1.1	5.3±0.2	14.2±2.5
	combination	11.8±0.3	23.8±2.0	18.4±1.4	18.1±0.7	6.1±1.0	16.3±1.4

Drug concentration: tazobactam 20 µg/ml, piperacillin 80 µg/ml

Incubation: 37°C, 25 min

Centrifugal ultrafiltration method (MPS-3, Amicon, 1000xg, 4 min)

Data represent the mean ± SD of three experiments (mouse and rat).

Data represent the mean ± SD of three subjects (rabbit, dog, monkey and human).

—: not examined

えられた。

また、マウスにTAZ/PIPC静脈内投与後のTAZの組織内濃度は血漿、肝、腎、皮膚および肺に高く分布した。PIPCもTAZと同様の組織に高く分布した。

以上のように抗菌活性を示すPIPCと、そのβ-ラクタマーゼによる分解を阻害するTAZがよく似た血漿中動態および分布を示すという結果は、両者を配合することの有用性を示唆するものと考えられる。

一方、各種動物における未変化体TAZの尿中排泄率は69.6～85.7%、TAZの代謝物M-1は2.4～14.6%であり、いずれの動物種においても主として尿中に排泄されたが、PIPCでは26.3～70.6%であり、排泄経路に種差が認められた。

また腎クリアランスはTAZ, PIPCとも、いずれの動物種においても糸球体ろ過速度(GFR)<sup>11)</sup>より大きく、TAZ, PIPCとも腎排泄において尿細管分泌の関与が示唆された。

薬物を併用投与した場合、血清蛋白結合、代謝、排泄過程などで相互作用が起こることが考えられる。今回、各種血清蛋白に対するTAZおよびPIPCの結合率を単独または併用時において検討したが、両者の結合率はともに低く、また併用による相互作用は認められなかった。また代謝に関して、PIPCについては実験動物において代謝物がほとんど存在しないこと<sup>6,7)</sup>、さらにTAZについては、ラットに<sup>14</sup>Cで標識したTAZを単独または非標識PIPCと併用投与し、得られた尿および胆汁を用いて検討を行ったが、両投与群間でのTAZおよび代謝物M-1の排泄率には差がなかったこと

から<sup>12)</sup>、TAZとPIPCを併用することによる代謝の相互作用はないものと考えられた。

一方、排泄に関しては前述のようにTAZ, PIPCともに腎尿細管からの分泌が示唆されることから、プロベネシド併用時の動態をイヌにおいて検討した。その結果、プロベネシド併用投与により、TAZおよびPIPCの血漿中からの消失が遅延する傾向が認められ、TAZで $T_{1/2\beta}$ の延長傾向、 $AUC_{(0-\infty)}$ の増大傾向、 $CL_{tot}^p$ および $CL_r$ の低下傾向が、またPIPCで $CL_r$ の有意な低下が認められた。このように、プロベネシド併用によりTAZ, PIPCの消失がともに遅延する傾向にあることは、TAZとPIPCが腎排泄過程において相互作用する可能性を示唆する結果と考えられた。このことに関して小室ら<sup>13)</sup>は、イヌおよびサルにおいてTAZおよびPIPCを単独または併用投与し、TAZの血漿中からの消失がPIPC併用により遅延することを見だし、その機構としてTAZの腎尿細管における分泌をPIPCが低下させることを、イヌを用いた定型的腎クリアランス法により明らかにしている。また前述したように、血清蛋白結合および代謝に関してTAZとPIPCの相互作用はないこと、TAZの尿中排泄率はM-1もあわせるといずれの動物種においても約80%以上と高く、主として尿中に排泄されること、さらにラットに<sup>14</sup>Cで標識したTAZと非標識PIPCを併用投与後の放射能の胆汁排泄率は3%未満と極めて低いこと<sup>14)</sup>から、TAZ, PIPCの薬物動態に関しては、腎排泄における相互作用の寄与が最も大きいものと考えられた。

イヌにTAZ/PIPC 16.6, 50または150mg/kgを静脈

内投与し、両者の線形性について検討した。このとき50mg/kgの投与量が、ほぼ臨床用量に相当するものである。TAZ, PIPCとも $T_{1/2\beta}$ においてのみ低用量に対し高用量で有意差が認められた。しかしながらこれは、低投与量において定量限界との関係で $\beta$ 相が充分測定できなかったためであると考えられた。イヌにおいては、TAZ/PIPC 50mg/kgの投与量でPIPCはTAZに対して相互作用をおよぼすことが報告されている<sup>13)</sup>。しかしながら、今回TAZ, PIPCとも $T_{1/2\beta}$ を除くいずれのパラメーターにおいても投与量を変えることによる有意な変動は認められなかったことから、TAZ, PIPCともこの投与量範囲内では、相互作用の程度は大きくは変わらず、見かけ上ほぼ線形な動態を示すものと考えられた。

イヌにTAZ/PIPC 50mg/kgを1日1回7日間反復投与を行い投与1, 4, 7日目のTAZおよびPIPCの体内動態を検討した。TAZ, PIPCとも、いずれのファーマコキネティックパラメーターにおいても変動はみられず、反復投与による蓄積性はないものと考えられた。

#### 文 献

- 1) 才川 勇：ピペラシリンの歴史。PIPERACILLIN ペントシリン<sup>®</sup>(上田 泰 監修), pp. 1~4, 富山化学工業株式会社, 東京, 1989
- 2) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsunashi S: Inhibition of  $\beta$ -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- 3) 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  $\beta$ -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins, and its inhibition by  $\beta$ -lactamase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 32: 9~14, 1988
- 4) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E and Williamson R: Plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Rev Infect Dis 10: 860~866, 1988
- 5) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, of TEM-derived  $\beta$ -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmids. Antimicrob Agents Chemother 33: 1915~1920, 1989
- 6) 松下 仁, 小室昌仁, 前田利松, 南 慶典, 佐川久美子: Tazobactam/Piperacillinの各種動物における代謝。Chemotherapy 42(S-2): 198~205, 1994
- 7) 才川 勇, 他:  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の薬学的研究(第6報) 6-[D(-)- $\alpha$ -(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine-carboxamido) phenylacetamido] penicillanic Acid (T-1220)の代謝について。薬学雑誌 97: 1071~1081, 1977
- 8) Marunaka T, Maniwa M, Matsushima E and Minami Y: High-performance liquid chromatographic determination of a new  $\beta$ -lactamase inhibitor and its metabolite in combination therapy with piperacillin in biological materials. J Chromatography 431: 87~101, 1988
- 9) 佐川久美子, 佐々木徹, 大谷敏夫, 兵頭昭夫, 石田直文, 西川昌子, 梅野幸彦: Tazobactam/Piperacillinの生体内濃度測定法について。Chemotherapy 42(S-2): 263~276, 1994
- 10) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T and Uno T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. J Pharmacobiodyn 4: 879~885, 1981
- 11) Holt J P and Rhode E A: Similarity of renal glomerular hemodynamics in mammals. Am Heart J 92: 465~472, 1976
- 12) 前田利松, 小室昌仁, 松下 仁: Tazobactam/Piperacillinのラットにおける代謝。大鵬薬品工業株式会社社内資料
- 13) Komuro M, Maeda T, Kakuo H, Matsushita H and Shimada J: Inhibition of the renal excretion of tazobactam by piperacillin. J Antimicrob Chemother in press
- 14) 小室昌仁, 前田利松, 松下 仁, 野崎 修, 平尾隆一, 小林文夫, 中野大三郎, 西森司雄: Tazobactam/Piperacillinの<sup>14</sup>C-標識化合物を用いたラットにおける分布・代謝。Chemotherapy 42(S-2): 178~197, 1994

## Pharmacokinetic study of tazobactam/piperacillin in experimental animals

Toshimatsu Maeda, Masahito Komuro and Hitoshi Matsushita  
Pharmacokinetics Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.  
224-2, Ebisuno, Hiraishi, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) is a 4:1 (potency) combination of piperacillin (PIPC) and a new  $\beta$ -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ). In this study we investigated the pharmacokinetics of TAZ/PIPC in experimental animals following intravenous administration. The following specific results were obtained.

1. The plasma half-life of TAZ and PIPC showed similar values in each species, and was about 5 minutes in mice, about 10 minutes in rats, about 15 minutes in rabbits, and about 25~35 minutes in dogs and monkeys.

2. The urinary recovery of TAZ and its metabolite M-1 showed similar values in all species, being about 70~85% and 2~15%, respectively, with the total being approximately 80~90%. Species differences existed in the recovery of PIPC, which ranged from 25 to 70%.

3. The effect of dose was examined at 16.6, 50 and 150 mg/kg of TAZ/PIPC in dogs. At these three doses, the pharmacokinetic parameters: the plasma total body clearance ( $CL_{tot}^p$ ) and the volume of distribution at steady state ( $Vd_{ss}$ ) of TAZ were each approximately the same irrespective of dose. A similar observation was made with respect to PIPC pharmacokinetic parameters. The pharmacokinetics of TAZ and PIPC were roughly dose-dependent at these doses.

4. Following multiple intravenous administration in dogs, there were no significant changes in the pharmacokinetic parameters ( $CL_{tot}^p$ ,  $Vd_{ss}$ , etc.) or in the urinary recovery of TAZ and PIPC. No accumulation of TAZ or PIPC was observed following multiple intravenous administration of TAZ/PIPC.

5. The tissue levels of TAZ in mice were highest in the plasma, followed in descending order by the liver, kidney, lung and skin. This order was similar with PIPC.

6. *In vitro*, the binding rates of TAZ to serum proteins in the presence of TAZ and PIPC were 0~4% in mouse, rat, rabbit, dog, monkey and in human serum. The binding rates of PIPC were 6.1~23.8% in these species. There were no interactions between TAZ and PIPC with respect to binding rates.

7. The elimination of TAZ and PIPC from plasma were prolonged to a slight extent when probenecid was administered orally to dogs.