

Tazobactam/Piperacillinの肝、腎臓障害動物及び幼若動物における薬物動態

小室昌仁・前田利松・角尾浩幸・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*

箱井加津男
大鵬薬品工業株式会社製薬センター安全性研究所

吉田昌彦
大鵬薬品工業株式会社製薬センター化学療法剤研究所

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は広域ペニシリン系抗生物質である piperacillin (PIPC) に β -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、肝臓あるいは腎臓障害動物および幼若動物にTAZ/PIPCを静脈内投与し、薬物動態を検討した。またTAZ/PIPCのビリルビン血清蛋白結合に及ぼす影響を *in vitro* で検討し以下の結果を得た。

1. 肝障害動物ではTAZ, PIPCともに腎外クリアランス (CL_{nr}) の減少に由来する全身クリアランス (CL_{tot}^p) の減少が認められ、CL_{tot}^p は腎クリアランス (CL_r) とほぼ等しくなった。しかしながら腎クリアランス (CL_r) が大きいため、代償的な腎排泄が認められ、体内からの消失の遅延の程度は大きくなかった。

2. 腎障害動物ではTAZ, PIPCのCL_{tot}^p, CL_r, 腎分泌クリアランス (CL_{rs}) とクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) との間には高い正の相関が認められた。このときのCL_{nr}は小さく、障害の程度に応じてTAZ, PIPCの体内からの消失が遅延した。

3. *In vitro* においてTAZ, PIPCはビリルビン・アルブミン結合に対して影響を及ぼさず、ビリルビン遊離作用は認められなかった。

4. 幼若イヌにおけるTAZ, PIPCのT_{1/2} β は成熟イヌよりも長く、体内からの消失の遅延が認められた。また幼若イヌに反復投与後の蓄積性は認められなかった。

Key words : tazobactam/piperacillin, β -lactamase inhibitor, 薬物動態, 実験動物

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は広域ペニシリン系抗生物質である piperacillin (PIPC) に β -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、 β -ラクタマーゼに弱いという欠点を有している¹⁾。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²⁾、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 β -ラクタマーゼも阻害する³⁻⁵⁾。

今回、肝臓あるいは腎臓障害動物および幼若動物にTAZ/PIPCを静脈内投与し、薬物動態を検討した。またTAZ/PIPCのビリルビン血清蛋白結合に及ぼす影響を *in vitro* で検討したのであわせて報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 被験物質

Tazobactam (TAZ) およびSodium piperacillin (PIPC) を用いた。

2. 実験動物

ウサギ(ニュージーランド白色系, 雄, 体重2.5~3.9kg), 幼若イヌ(ビーグル犬, 雄, 体重0.56~0.68kg(生後14日齢), 体重0.65~1.44kg(生後21日齢)), 成熟イヌ(ビーグル犬, 雄, 体重7.8~14.6kg)を用いた。

3. 投与方法

TAZおよびPIPCを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1:4の重量比(フリー体換算)で溶解しTAZ/PIPCの投与液とした。投与量はTAZ/PIPC 50mg/kg (TAZ 10mg + PIPC 40mg/kg) と

した。

TAZ/PIPCはウサギでは股静脈より、幼若イヌでは頸静脈、成熟イヌでは橈側皮静脈よりbolus投与した。

4. 肝、腎障害動物における薬物動態

1) 障害モデル動物の作製

肝障害動物は四塩化炭素(CCl_4)を用いて惹起させた。すなわち CCl_4 の投与量が0.5~1.5ml/kg/日となるように、 CCl_4 とオリーブ油の1:1混液をウサギの背部皮下に1日1回、3日間投与し作製した。TAZ/PIPC投与は CCl_4 の最終投与後約24時間より開始した。

腎障害動物はプロムエチルアミン(BEA)を用いて惹起させた。すなわちBEAの1日投与量が10~20mg/kgとなるように、BEAの生理食塩液溶液をウサギの背部皮下に3日間投与し作製した。TAZ/PIPC投与はBEAの最終投与後約24時間より開始した。

2) 障害の程度の確認

予め CCl_4 0.5, 1.0, 2.0ml/kg/日およびBEA 125, 250, 500mg/kg/日で3日間投与したウサギ(1群2羽)の肝臓および腎臓は10%緩衝ホルマリン液で固定後、常法に従ってヘマトキシリン-エオジン染色標本を作製し、障害の程度を病理組織学的に確認した。同時に血漿中クレアチニン、BUN、GOTおよびGPTの測定を行いその変動を確認した。

TAZ/PIPC投与での薬物動態試験の際には、上記の血漿中パラメーターに加えクレアチニン(Cr)をTAZ/PIPCと同時に投与し、求めたクレアチニンクリアランス(CL_{Cr})を腎機能のパラメーターとした。

3) 薬物動態試験

ウレタン麻酔下、肝および腎障害を誘発させたウサギの股動脈(血液採取用)および股静脈(薬物投与用)にカニューレを施し、静脈より5%マンニトールを含むラクトックG注を1ml/minで定速注入した。次に開腹し、尿採取のために左右輸尿管にカニューレを施した。薬物投与前の血液および尿を採取した後、TAZ/PIPCおよびCr(50mg/kg)を股静脈よりbolus投与した。投与後1, 5, 10, 15, 30, 45分, 1, 2, 4, 6時間に採血するとともに、0~2, 2~4, 4~6時間に採尿した。尿は氷冷下、100mMリン酸緩衝液(pH 6.0)を添加した容器にて採取した。

正常ウサギにおいても同様の操作を行った。

5. アルブミン・ビリルビン結合に及ぼす影響 (*in vitro*)

TAZ/PIPCをTAZと等モル量の炭酸水素ナトリウムを含む1/7.5Mリン酸緩衝液(pH 7.4)に溶解し、TAZ/PIPCの濃度が20/80, 40/160, 80/320, 160/640, 320/1280 $\mu\text{g/ml}$ となるように調製した。また陽性対

照としてセフォペラゾン(CPZ)を1/7.5Mリン酸緩衝液(pH 7.4)に溶解し、80, 160, 320, 640, 1280 $\mu\text{g/ml}$ の濃度溶液を調製した。

アルブミンおよびビリルビンの濃度は小児期の血清アルブミンあるいは非抱合型ビリルビンの正常値および新生児溶血性疾患、新生児黄疸患者の非抱合型ビリルビン濃度の報告値^{6,7)}を考慮し、重柄ら⁸⁾の条件に従って以下のように設定した。①両者正常値域(アルブミン濃度3.48g/dl, ビリルビン濃度0.949mg/dl), ②正常アルブミン濃度で高ビリルビン濃度(アルブミン濃度3.48g/dl, ビリルビン濃度9.49mg/dl), ③低アルブミン濃度で正常ビリルビン濃度(アルブミン濃度0.87g/dl, ビリルビン濃度0.949mg/dl)。

上記①~③のアルブミン・ビリルビン濃度水溶液に各種濃度のTAZ/PIPC溶液あるいはCPZ溶液を添加し、その時の遊離型ビリルビン濃度をR.Brodersonの酵素法⁹⁾に従い測定した。

6. 幼若動物における薬物動態

動物試験はホワイトイーグル研究所(米国)、薬物濃度測定はバイオリサーチ研究所(カナダ)にて実施した。

1) 単回投与

生後21日の幼若イヌの右頸静脈よりTAZ/PIPCをbolus投与し、投与後1, 10, 30分, 1, 2, 4時間に左頸静脈より採血した。

2) 反復投与

生後14日の幼若イヌの右頸静脈よりTAZ/PIPCを1日1回、7日間bolus投与し、最終投与後1, 10, 30分, 1, 2, 4時間に左頸静脈より採血した。

単回投与、反復投与ともに対照として成熟イヌを用いて同様の試験を行った。

7. 薬物濃度測定

佐川ら¹⁰⁾の方法に準じて、HPLC法により血漿および尿中のTAZ, PIPC濃度を測定した。

8. 薬物速度論的解析

1) 肝、腎障害動物における薬物動態

全身クリアランス($\text{CL}_{\text{tot}}^{\text{p}}$)は投与量(Dose)と $\text{AUC}_{0-\infty}$ を用いて以下の式より求めた。

$$\text{CL}_{\text{tot}}^{\text{p}} = \text{Dose} / \text{AUC}_{0-\infty}$$

ここで $\text{AUC}_{0-\infty}$ は台形公式により求めた最終測定時間(t)までのAUC(AUC_{0-t})と血漿中消失速度定数を用いて外挿して得られる時間tから ∞ のAUC($\text{AUC}_{t-\infty}$)の和により求めた。

腎クリアランス(CL_{r})は時間tまでの尿中排泄量($\text{Ae}(t)$)と AUC_{0-t} を用いて以下の式より求めた。

$$\text{CL}_{\text{r}} = \text{Ae}(t) / \text{AUC}_{0-t}$$

ここで血漿中濃度の最終検出時間が1時間の場合には、AUC値を尿採取時間(0~2h)と合わせるために、2時間まで外挿して求めたAUC_{0~2}を用いて計算した。

みかけの腎分泌クリアランス

$$CL_{rs} = CL_r - GFR$$

定常状態の分布容積

$$V_{dss} = CL_{tot}^p \times MRT$$

ここでGFRとしてCL_{cr}を用いて計算した。またMRTは時間∞まで外挿した値を用いた。

腎外クリアランス $CL_{nr} = CL_{tot}^p - CL_r$

PIPCは動物においてはほとんどが未変化体で挙動すると考えられる^{11,12)}。またTAZについては代謝物M-1が存在するが、M-1の生成が肝特異的なものでないこと、および尿中排泄量からウサギでの生成量は低く(0~6時間の尿中排泄率は投与量の2.4%)、ほとんど未変化体であるTAZで挙動することが報告されている^{12,13)}。従ってこの場合のCL_{nr}はほぼTAZおよびPIPCの胆汁中排泄クリアランスを示すと考えられる。

2) 幼若動物での薬物動態

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)¹⁴⁾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。

II. 結 果

1. 障害モデル動物の作製

Table 1に障害モデル動物における肝腎障害の程度を確認した結果を示した。

CCl₄処置動物の病理組織学的検査では、肝臓において肝小葉中心性の脂肪蓄積およびカルシウム沈着、肝細胞の巣状壊死が認められた。また肝臓だけでなく腎臓においても腎尿細管の拡張や円柱などが認められた。これらの所見はThakoreら¹⁵⁾、Plaa¹⁶⁾の報告と一致していた。CCl₄を投与すると肝障害の程度を示すパラメーターであるGPT、GOTは未投与と比べ極めて高値となり、肝障害が惹起されていることが確認された。またデータは示していないが、CCl₄投与により腎機能のパラメーターであるCL_{cr}も正常動物の5.4ml/min/kgに対し3.2ml/min/kgと低下した。

BEA処置動物では腎臓のみに高度な腎盂壊死、腎洞の出血の他、腎尿細管の拡張が瀰漫性にみられ、円柱や細胞浸潤が散見された。これらの所見はGregg¹⁷⁾、Hook¹⁸⁾らの報告と一致したものであった。また血漿中Cr、BUNの著しい上昇が認められた。データは示していないがCL_{cr}はBEAの投与量が10mg/kg/日を超えたところで急激に変動し、極めて低値となり、腎機能の低下が確認された。

2. 肝障害動物での薬物動態

Table 2にCCl₄処置動物および正常動物におけるTAZ、PIPCのファーマコキネティックパラメーターを示した。TAZ、PIPCともにCCl₄処置動物では正常動物に比べてAUC_{0~∞}の増大、CL_{tot}^p、CL_r、CL_{nr}の減少が認められた。特にCL_{nr}の減少の割合は大きかった。一方、CCl₄処置動物における0~6時間での尿中排泄率はTAZ、PIPCともに約90%まで増加した。

Fig. 1に血漿GPTに対するTAZ、PIPCのCL_{tot}^p、CL_r、CL_{nr}を各動物個体毎にプロットした。肝障害ではTAZ、PIPCのいずれにおいてもCL_{nr}が極めて低値となり、ほぼCL_{tot}^p=CL_rとなった。CL_rも低下したが、低下の割合は小さかった。また肝障害動物のGPT値の大きな変動に対し、TAZ、PIPCのCL_{tot}^pはあまり変動せず、ほぼ一定の値であった。データは示していないがGOTと各パラメーターの間にも同様の関係が認められた。

このように肝障害を目的とし作製したCCl₄処置動物では、腎障害も誘発されていたが、その腎機能の低下の割合は小さいと考えられたので、以下においては肝障害動物と記載した。

3. 腎障害動物での薬物動態

正常動物およびBEA処置動物におけるCL_{cr}とTAZ、PIPCのCL_{tot}^p、CL_rおよびCL_{rs}の相関をそれぞれFig. 2, 3, 4に示した。TAZ、PIPCのいずれにおいてもCL_{cr}と各パラメーターの間には高い正の相関が認められた。

Fig. 5にCL_{cr}とTAZ、PIPCのCL_{nr}の関係を示した。TAZ、PIPCのCL_{nr}はともにCL_{cr}とは関係なくほぼ一定の値であった。

以上のようにBEA処置動物では腎に特異的に障害が生じており、以下においてはBEA処置動物を腎障害動物と記載することとした。

Fig. 6にCL_{cr}とTAZ、PIPCのV_{dss}の関係を示した。TAZ、PIPCのいずれのV_{dss}もCL_{cr}とは関係なくほぼ一定の値であった。

4. アルブミン・ビリルビン結合に及ぼす影響

Fig. 7に①アルブミン・ビリルビン両者正常値域、②正常アルブミン濃度で高ビリルビン濃度、③低アルブミン濃度で正常ビリルビン濃度の各条件下のアルブミン・ビリルビン結合体からのTAZ/PIPCのビリルビン遊離作用を示した。対照としてCPZの結果を示した。①~③のいずれの条件においてもCPZは濃度依存的に遊離ビリルビン量を増加させたが、TAZ/PIPCはどの条件においても遊離ビリルビン量を増加させず、ビリルビン遊離作用は認められなかった。

5. 幼若動物における薬物動態

1) 単回投与

Table 1. Histopathological findings and biochemical parameters on liver and kidney of male rabbits after subcutaneous injection of CCl_4 or BEA for 3 days

Organ/Findings/Grade	Chemical	Control	CCl_4			BEA		
	Dose (mg/kg) No. of animals	0 2	0.5 2	1.0 2	2.0 2	125 2	250 2	500 2
Liver								
Hepatocytes								
Centrolobular Vacuolization	moderate	0	2	2	- ¹⁾	0	0	0
Calcium deposition	slight	0	0	1	-	0	0	0
	moderate	0	0	1	-	0	0	0
Spotty necrosis	slight	0	2	1	-	0	0	0
	moderate	0	0	1	-	0	0	0
Kidney								
Cortex and medulla								
Dilatation of tubules	slight	0	0	2	-	0	0	0
	moderate	0	0	0	-	2	2	2
Eosinophilic cast in tubules	slight	0	0	2	-	2	2	2
Focal cell infiltration	slight	0	0	0	-	2	2	2
Renal pelvis								
Necrosis with focal congestion	severe	0	0	0	-	2	2	2
Renal sinus								
Hemorrhage	slight	0	0	0	-	2	2	2
Biochemical parameter in plasma								
GOT (IU/l)		8, 6	188, 429	656, 131	-	9, 9	14, 17	10 ²⁾
GPT (IU/l)		28, 26	664, 801	1784, 1693	-	21, 28	31, 24	34 ²⁾
BUN (mg/dl)		12.0, 29.2	32.8, 30.7	62.0, 24.3	-	131.1, 154.7	141.5, 207.5	204.5 ²⁾
Cr (mg/dl)		0.86, 1.42	1.44, 1.52	2.19, 1.20	-	12.53, 7.30	10.01, 15.07	15.50 ²⁾

¹⁾: death²⁾: another animal died just before blood sampling, and the histopathological examination was carried out immediately.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of tazobactam and piperacillin after intravenous administration of tazobactam/piperacillin (50 mg/kg) to normal or liver injury rabbits

	Animal	Dose of CCl_4 (mg/kg/day)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·h/ml)	$T_{1/2}$ (h)	CL_{tot}^P (ml/min/kg)	CLr (ml/min/kg)	CLnr (ml/min/kg)	Urinary excretion (%)
tazobactam	Normal	0	14.6	0.30	11.4	9.2	2.2	79.8
		0	12.7	0.32	13.1	10.7	2.4	81.2
		0	15.2	0.32	11.0	9.5	1.5	85.9
		mean \pm S.D.	14.1 \pm 1.3	0.31 \pm 0.01	11.8 \pm 1.1	9.8 \pm 0.8	2.0 \pm 0.5	82.3 \pm 3.2
Liver injury	1.5	22.6	0.36	7.4	6.8	0.6	90.1	
	1.0	20.3	0.60	8.2	7.9	0.3	88.7	
	0.5	34.7	1.17	4.8	4.7	0.1	91.2	
piperacillin	Normal	0	58.1	0.48	11.5	7.7	3.8	66.0
		0	48.1	0.47	13.9	9.3	4.6	65.5
		0	60.5	0.58	11.0	8.1	2.9	71.0
		mean \pm S.D.	55.6 \pm 6.6	0.51 \pm 0.06	12.1 \pm 1.6	8.4 \pm 0.8	3.8 \pm 0.9	67.5 \pm 3.0
Liver injury	1.5	93.5	0.92	7.1	6.5	0.6	90.9	
	1.0	85.9	1.72	7.8	7.2	0.6	90.7	
	0.5	144.3	1.77	4.6	4.4	0.2	91.4	

Fig. 8にTAZ/PIPCを幼若イヌおよび成熟イヌに単回静脈内bolus投与した時の血漿中濃度推移を、Table 3にその時のファーマコネティックパラメーターを示した。幼若イヌに投与した場合のTAZ, PIPCの1時

間以降の血漿中濃度は、成熟イヌに投与した時よりも高く推移し、 $T_{1/2\beta}$ は成熟イヌよりも長かった。

2) 反復投与

Fig. 8にTAZ/PIPCを幼若イヌに単回あるいは1日1

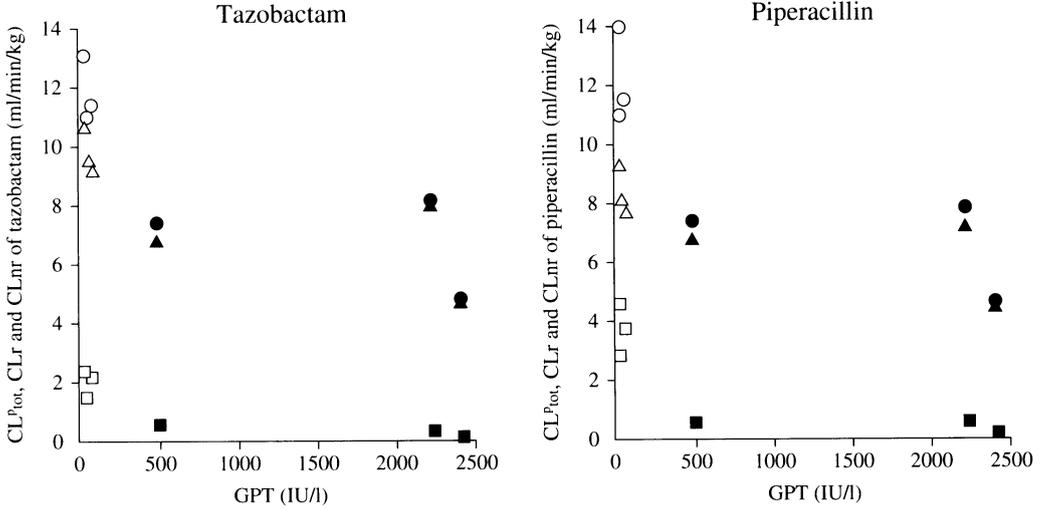


Fig. 1. Relationship between $CL^{p_{tot}}$ of, CL_r or CL_{nr} and GPT in liver injury rabbits after tazobactam/piperacillin administration.

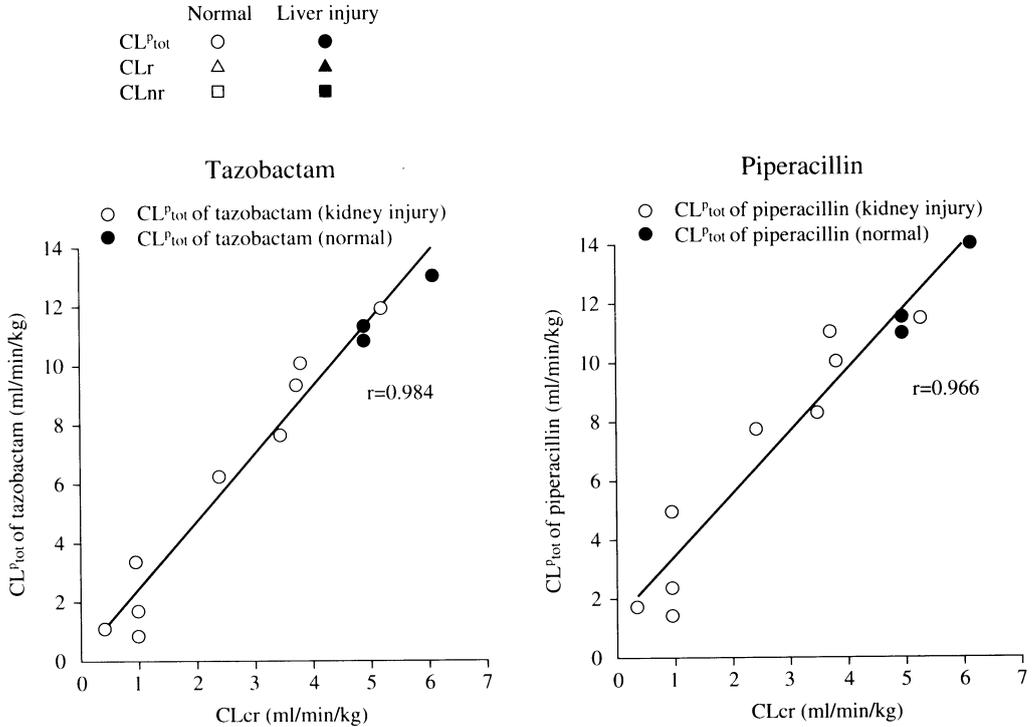


Fig. 2. Relationship between $CL^{p_{tot}}$ of tazobactam or piperacillin and CL_{cr} in kidney injury rabbit.

回, 7日間反復静脈内bolus投与した場合の血漿中濃度推移を, Table 3にその時のファーマコキネティックパラメーターを示した。TAZおよびPIPCの血漿中濃度推移, ファーマコキネティックパラメーターは単回あるいは反復投与後でほとんど同じであり蓄積性は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

一般に薬物の主たる代謝あるいは排泄臓器である肝臓, 腎臓に障害が生じた場合には, 薬物の体内からの消失が遅延し, 薬物が体内で長く貯留することが報告されている¹⁹⁾。一方, 老化あるいは弱齢のためにこれらの機能が低い場合にも薬物の体内からの消失が遅延

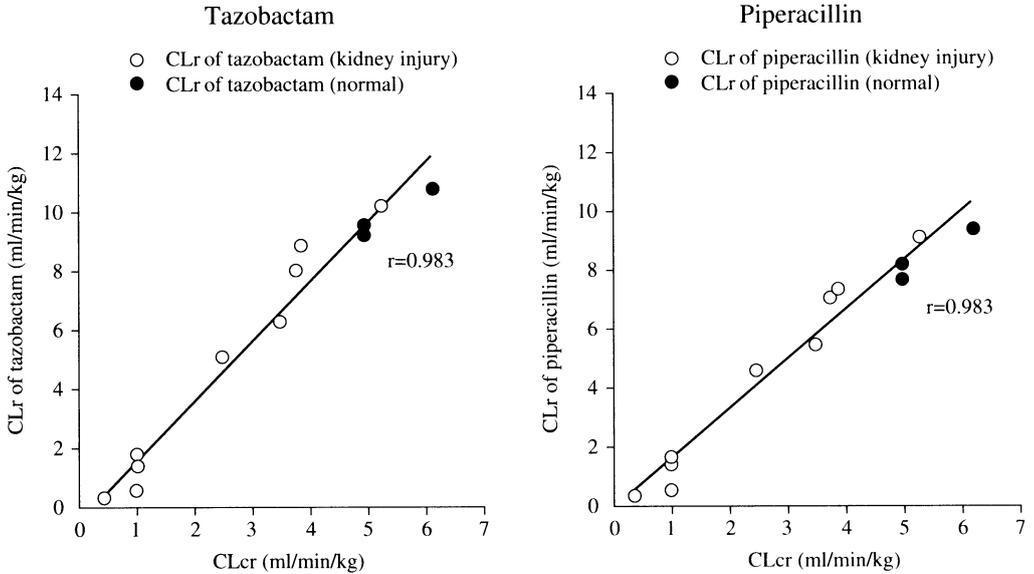


Fig. 3. Relationship between CLr of tazobactam or piperacillin and CLcr in kidney injury rabbit.

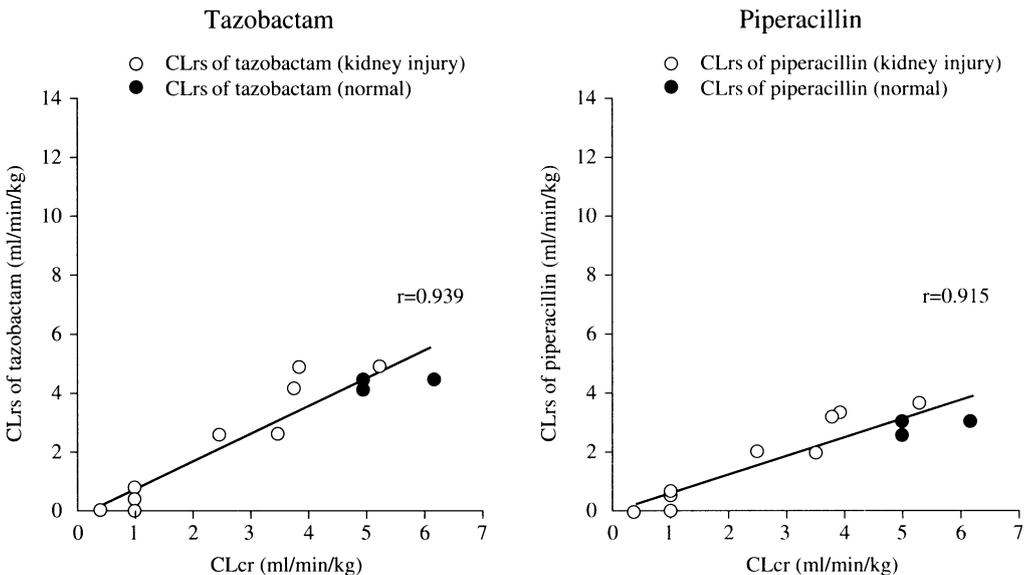


Fig. 4. Relationship between CLrs of tazobactam or piperacillin and CLcr in kidney injury rabbit.

することがある¹⁹⁾。このように薬物の消失が遅延する場合には薬物による副作用の増大が懸念されるため、薬物投与の際には主たる代謝、排泄臓器である肝臓および腎臓の機能を考慮する必要がある。今回、肝、腎障害モデル動物および幼若動物における薬物動態を検討し、肝、腎機能低下がTAZ/PIPCの薬物動態に及ぼ

す影響を考察した。

障害モデル動物作製にはウサギを用いた。正常ウサギにおけるTAZ, PIPCの CL_{tot}^p はそれぞれ 11.8 ± 1.1 , 12.1 ± 1.6 ml/min/kg, CLrはそれぞれ 9.8 ± 0.8 , 8.4 ± 0.8 ml/min/kgであり、TAZ, PIPCともにCLrの CL_{tot}^p に占める割合が大きかった。また血清タンパク結合率は

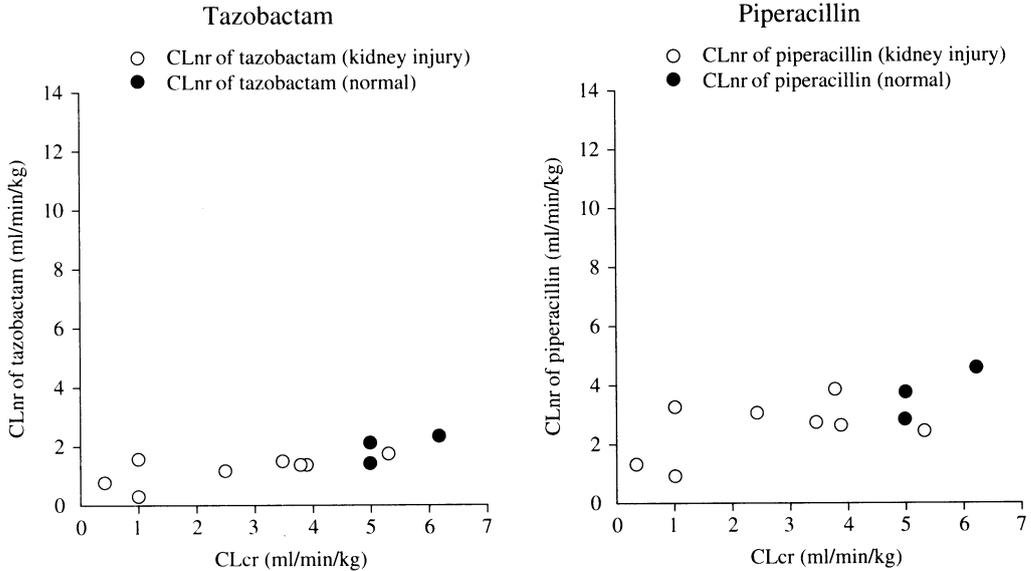


Fig. 5. Relationship between CLnr of tazobactam or piperacillin and CLcr in kidney injury rabbit.

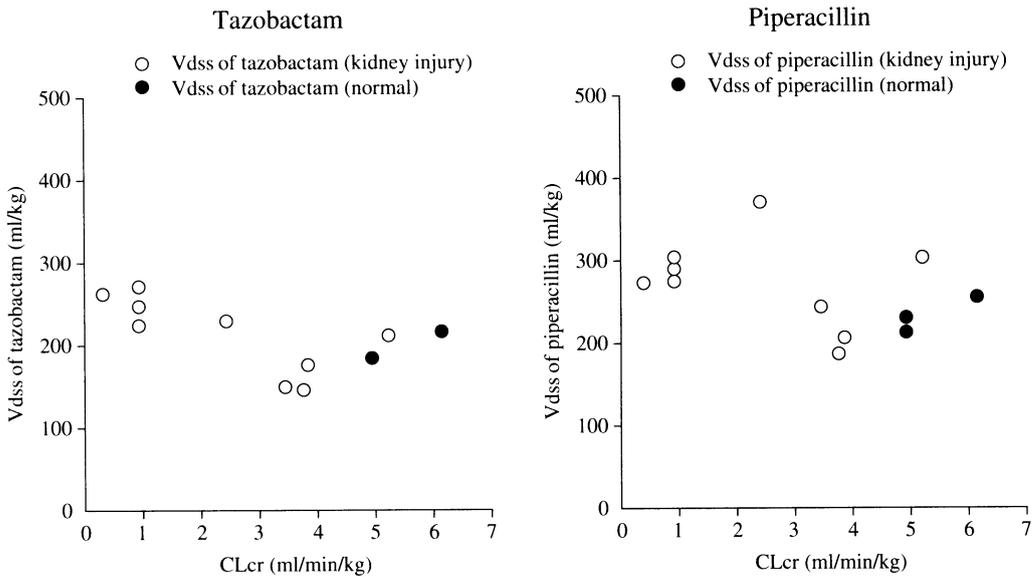


Fig. 6. Relationship between Vdss of tazobactam or piperacillin and CLcr in kidney injury rabbit.

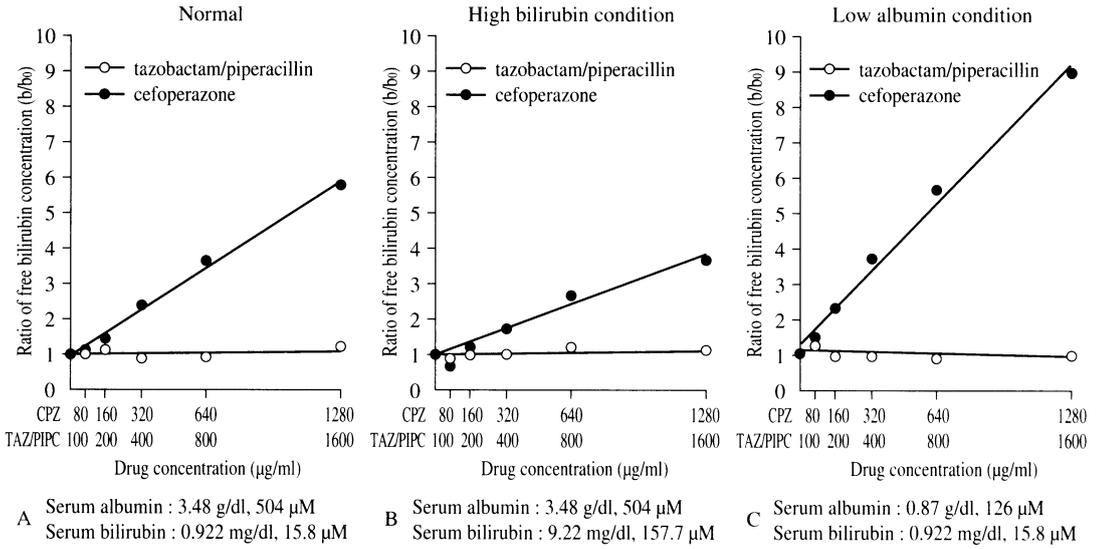


Fig. 7. Displacing effect of tazobactam and piperacillin on bilirubin bound to human serum albumin.

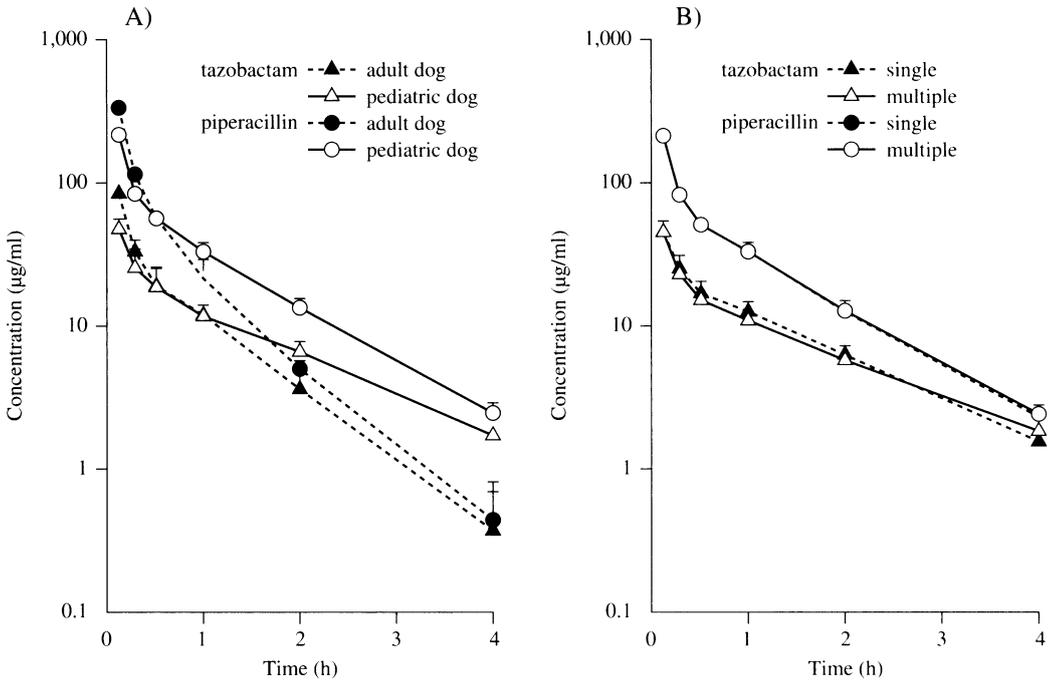


Fig. 8. Plasma concentration of tazobactam and piperacillin after intravenous administration of tazobactam/piperacillin to pediatric or adult beagle dogs.

A) single administration
tazobactam/piperacillin 50 mg/kg, i.v.
Pediatric : 3 weeks old, n=4
Adult : 10 months old, n=5

B) multiple administration
tazobactam/piperacillin 50 mg/kg, 1 time/day×7, i.v.
(3 weeks old, n=4)

ともに低く、体内ではともにほとんど未変化体で挙動することが報告されている^{12,13)}。このことは正常ウサギにおけるTAZ, PIPCの薬物動態を支配する大きな要因が腎における排泄であることを示している。

試験に用いたCCl₄誘発肝臓障害モデル動物は、CCl₄の投与によりGPT, GOT値が正常動物に比べ極めて高値となり、肝に障害が生じていることが確認された。一方、弱いながらも腎組織の障害も認められ、腎機能の指標となるCL_{Cr}も低下したことから、CCl₄投与により腎機能にも何らかの障害の生じることが示された。

BEA誘発腎障害モデル動物の病理組織学的検査ではほぼ腎臓に強い障害が認められた。血漿中CrおよびBUNはBEAの投与量の増加により著しく上昇し、それに対応してCL_{Cr}の低下も認められた。一方GOT, GPTは上昇せず、今回用いた障害モデル動物がほぼ腎特異的なものであると考えられた。

TAZ/PIPCを腎障害動物に投与した場合、TAZおよびPIPCのCL_{tot}^p, CL_r, CL_{rs}とCL_{Cr}との間に極めて高い正の相関が認められた。この結果はTAZ, PIPCともに腎障害の強さに応じてCL_rが低下し、障害の程度が極めて強い場合にはほぼCL_{tot}^p=CL_{nr}となることを示している。このときTAZ, PIPCのCL_{nr}あるいはV_{dss}はCL_{Cr}の変動に対してほとんど変動せず、腎機能の低下のみがTAZ, PIPCの薬物動態の変動に関与していた。前述したようにウサギにおいてCL_{nr}のCL_{tot}^pに占める割合は小さい。すなわち腎障害が生じたウサギにおけるTAZ, PIPCの体内からの消失はその障害の程度に応じて変動し、極めて強い障害では大きく遅延することを示している。ヒトにおいても同様にCL_{tot}^pに占めるCL_rの割合が大きいことから、腎障害によりTAZ, PIPCの消失の遅延がおこるものと推察された。

腎障害においてTAZ, PIPCのCL_{nr}あるいはV_{dss}が

CL_{Cr}の変動に対してほとんど変動しなかったことは、今回用いた腎障害モデル動物では胆汁中排泄過程あるいは分布過程に障害が生じていないこと、および腎障害により生じた生理学的な変動がTAZ, PIPCの胆汁中排泄および体内分布に影響を及ぼしていないことを示唆している。

今回の腎障害の試験において、それぞれ独立した意味を持つCL_{rs}とCL_{Cr}の間に極めて高い正の相関が認められた。このことから逆にBEAによる腎障害には部位特異性がなく、糸球体も尿細管も一様に障害を受けていることが推察された。これは投与量は異なるがBEAによる組織障害が腎の広範囲に認められた結果からも推察された。

一方、肝障害動物にTAZ/PIPCを投与した場合、主として胆汁排泄クリアランスを表すと考えられるTAZおよびPIPCのCL_{nr}は正常動物と比べ極めて低値となり、CL_{tot}^pはほぼCL_rとなった。しかしながら、この時のTAZ, PIPCの6時間までの尿排泄率はともに約90%と正常動物での値より高く、肝からの排泄が低下した場合においてもTAZ, PIPCは腎による代償的な排泄を受け、体内からの消失の遅延はあまり大きくならなかった。この時のTAZ, PIPCのCL_rの低下は、上述したようにCCl₄投与により肝組織だけでなく腎組織にも障害が起こるといふ、この障害モデルの特徴に起因するものと考えられた。すなわち本モデルを用いる際の全身クリアランスの低下は肝クリアランスの低下だけでなく腎クリアランスの低下も寄与していることを考慮する必要があるものと考えられた。

幼若動物においては臓器未成熟のため薬物の体内からの消失が遅延することが明らかにされている¹⁹⁾。幼若イヌにおいてTAZ, PIPCの血漿中からの消失が成熟イヌに比べ遅延した結果も同様のものであった。これは腎臓の機能低下がTAZ, PIPCの体内からの消失に大

Table 3. Pharmacokinetic parameters of tazobactam and piperacillin after intravenous administration of tazobactam/piperacillin to pediatric or adult beagle dogs

Drug	Parameter	TAZ/PIPC single administration		TAZ/PIPC multiple administration ¹⁾
		Pediatric dog ²⁾	Adult dog ³⁾	Pediatric dog
TAZ	T _{1/2} (min)	60.2 ± 1.7	34.9 ± 4.4	66.0 ± 3.1
	AUC _{0-∞} (μg·min/ml)	2455 ± 208	2261 ± 373	2255 ± 150
PIPC	T _{1/2} (min)	44.2 ± 5.0	25.4 ± 3.2	46.6 ± 4.1
	AUC _{0-∞} (μg·min/ml)	6231 ± 781	5623 ± 983	6362 ± 267

TAZ/PIPC 50 mg/kg; iv, mean ± SD

1): 1 time/day × 7 days

2): 3 weeks old (n=4)

3): 10 months old (n=5)

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

きく関与する結果とも一致すると考えられた。

今回 *in vitro* において TAZ, PIPC はビリルビン・アルブミン結合に対して影響を及ぼさず, これは TAZ, PIPC の血清蛋白結合率が低いことに起因すると考えられた。すなわち肝障害あるいは新生児溶血性疾患, 新生児黄疸などの血漿中ビリルビン, アルブミン濃度に変化した状態^{6,7)}においても, TAZ, PIPC はそれらと相互作用せず, 重篤な副作用を引き起こすことはないと考えられた。

文 献

- 1) 才川 勇: ピペラシリンの歴史。PIPERACILLIN ペントシリン[®](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 Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and *in vitro* antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 24: 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 β -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins, and its inhibition by β -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 9~14, 1988
- 4) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E and Williamson R: Plasmid-mediated β -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, Morand A, Sirot J L, Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived β -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmids. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1915~1920, 1989
- 6) 河合 忠: 総蛋白・蛋白分画。日本臨床 34(秋期増刊号): 1812~1820, 1976
- 7) 岩波文門: ビリルビン(小児科領域)。日本臨床 34(秋期増刊号): 1964~1970, 1976
- 8) 重栖幹夫, 藤本和巳: ビリルビン-アルブミン結合に対する Cefotaxime の競合について。 *Chemotherapy* 30: 189~192, 1982
- 9) Brodersen R: Competitive binding of bilirubin and drugs human serum albumin studied by enzymatic oxidation. *J Clin Invest* 54: 1353~1364, 1974
- 10) 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
- 11) 才川 勇, 他: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究(第6報) 6-[D(-)- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido) phenylacetamido] penicillanic Acid (T-1220) の代謝について。 *薬学雑誌* 97: 1071~1081, 1977
- 12) 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
- 13) 前田利松, 小室昌仁, 松下 仁: Tazobactam/Piperacillin の各種動物における体内動態。 *Chemotherapy* 42(S-2): 206~216, 1994
- 14) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T and Uno T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for Microcomputer. *J Pharmacobiodyn* 4: 879~885, 1981
- 15) Thakore K N and Mehendale H M: Role of hepatocellular regeneration in CCl₄ autoprotection. *Toxicol Pathol* 19 47~58, 1991
- 16) Plaa G L: Toxic responses of the liver. In Casarett and Doull's Toxicology, The basic science of poisons, edited by J. Doull, C.D. Klaassen and M.O. Amdur, NY Macmillan, 1986
- 17) Gregg N J, Courtauld E A and Bach P H: Enzyme histochemical changes in an acutely induced renal papillary necrosis. *Toxicol Pathol* 18: 39~54, 1990
- 18) Hook J B and Hewitt W R: Toxic responses of the kidney. In Casarett and Doull's Toxicology, The basic science of poisons, edited by J. Doull, C.D. Klaassen and M.O. Amdur NY Macmillan, 1986
- 19) 加藤隆一: 臨床薬物動態学。南江堂, 1992

Pharmacokinetic study of tazobactam/piperacillin in liver or kidney injury rabbits or pediatric dogs

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

Kazuo Hakoi
Safety Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

Masahiko Yoshida
Anticancer & Antimicrobial Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) is a 4:1 weight of combination of piperacillin (PIPC) and a new β -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ).

In this report, we examined the pharmacokinetics of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC) in liver or kidney injury rabbits or pediatric dogs after intravenous administration of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) at 50 mg/kg. In addition the influence of TAZ and PIPC on bilirubin-albumin binding was examined *in vitro*. The results were as follows:

1. In liver injury rabbits, a reduction of the total clearance (CL_{tot}^p) of TAZ and PIPC, depending on the reduction of non-renal clearance (CL_{nr}), was observed. The CL_{tot}^p of TAZ and PIPC were almost equal to the renal clearance (CL_r) in liver injury rabbits. However, due to the large value of CL_r , compensatory renal excretion of TAZ and PIPC was observed, resulting in a not-so-large delay in the elimination of TAZ and PIPC.

2. In kidney injury rabbits, CL_{tot}^p , CL_r and CL_{nr} of TAZ and PIPC were positively correlated with creatinine clearance (CL_{cr}). Elimination of TAZ and PIPC was delayed depending on the extent of kidney injury, because of the small CL_{nr} value of TAZ and PIPC.

3. TAZ and PIPC did not influence to bilirubin-albumin binding *in vitro*.

4. The plasma half-life ($T_{1/2}$) of TAZ and PIPC in pediatric dogs was longer than that in adult dogs. Accumulation of TAZ and PIPC in plasma was not observed after multiple intravenous administration to pediatric dogs.