

Tazobactam/Piperacillinの臨床第I相試験

松本慶蔵・永武 毅・大石和徳
長崎大学熱帯医学研究所内科*

天本敏昭・浦江隆次・入江 伸・仁位泰樹・浦江明憲
九州臨床薬理研究所

健康成人男子志願者を対象に、新規 β -lactamase阻害剤であるtazobactam (TAZ) にpiperacillin (PIPC) を1:4 (力価比) に配合した注射用配合剤であるtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) の臨床第I相試験を実施した。

試験は単回点滴静注 (TAZ/PIPC 1.25g, 2.5g, 5.0g, およびPIPC 2.0g, TAZ 0.5g), 単回静注 (TAZ/PIPC 1.25g, 2.5g) および9回反復点滴静注 (5.0g, 1日2回) を実施し, 安全性および体内動態を検討し, その成績を次に示した。

1) 自他覚症状, 理学的検査および臨床検査において, 単回投与試験では本剤に起因する変化は認められなかった。9回反復投与試験において下痢および頭痛・倦怠感・胸部痛 (1例) を認めたが, 特に処置せずに消失した。

2) TAZならびにPIPCはともに投与量に相関した血漿中濃度を示した。

3) 血漿中濃度半減期 ($T_{1/2\beta}$) は, TAZ, PIPCともに約0.6~0.8時間であった。また, TAZ, PIPCの定常状態の分布容積, 全身クリアランスは, はほぼ同じ値を示し, 両者はよく似た体内動態を示すことが明らかになった。

4) 24時間までの尿中回収率はTAZが約67~77%, TAZの非活性代謝物M-1が約13~18%, PIPCが約54~68%であった。

5) 5.0gの9回反復点滴静注後の血漿中濃度および尿中排泄には, 蓄積傾向は認められなかった。

6) TAZの体内動態をTAZ/PIPC投与時とTAZ単独投与時と比較すると, 単独投与時に比べてTAZ/PIPC投与時にはTAZの血漿中からの消失の遅延が認められた。

7) TAZの活性代謝物は血漿および尿中には認められなかったが, PIPCにはその活性代謝物が確認され, PIPCの脱エチル体であることが確認された。

以上の安全性および薬物動態についての検討成績からTAZ/PIPCは今後, 臨床評価を行うに値するものと考えられた。

Key words : tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, 臨床第I相試験

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, YP-14) は, 新規 β -lactamase阻害剤であるtazobactam (TAZ) と既存の広域ペニシリンのpiperacillin (PIPC) を力価比1:4の比率で配合した注射用製剤である。TAZは大鵬薬品工業株式会社で新しく開発され¹⁾, 各種細菌が産生する従来のpenicillinase (PCase), cephalosporinase (CEPase) を強く阻害するほか²⁾ 近年注目を集めている第3世代セフェム剤を加水分解する β -lactamaseをも阻害する事が報告されており³⁻⁵⁾, 既に臨床使用されているclavulanic acid, sulbactamと比較しても強く広い阻

害スペクトルを有する β -ラクタマーゼ阻害剤である。

一方, 富山化学工業株式会社で開発された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 -lactamaseに弱いという欠点を有している⁶⁾。

これらの性格を有するTAZとPIPCを配合したTAZ/PIPCの基礎的特長として, 1) ブドウ球菌から緑膿菌におよび, また, β -lactamaseによる耐性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを示すこと, 2) 第1~3世代のセフェム剤を分解する β -ラクタマーゼによるセフェム

耐性菌に対しても優れた抗菌力を示すこと⁷⁾が報告されている。

今回、TAZ/PIPCの安全性および薬物動態の検討を目的とした臨床第I相試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、この試験は九州臨床薬理研究所(福岡)にて平成2年2月～同年4月に実施した。

I. 試験方法

1. 被験者

本試験に参加した被験者は、臨床検査、血液生化学試験等の健康診断により適格と判断された健康成人男子志願者25名を被験者とした。被験者の年齢、身長、体重を各試験のステップ毎にTable 1に示した。

これらの被験者に対しては、本試験に先立ち本剤の前臨床試験成績、本試験の目的、方法および安全性等について十分な説明を行い、さらに本試験から途中脱退するには被験者の自由意思によることを明確にした後、被験者から試験参加の同意を書面にて受理した。

2. 投与量および投与方法

TAZ/PIPCの皮内反応陰性を確認した後、Table 1に示すように、単回点滴静注試験(Study 1: 各4名)、単回静注試験(Study 2: 各4名)、9回反復点滴静注試験(Study 3: 5名)の順に忍容性を確認しながら実施した。

初回投与量の設定は、各種毒性試験、海外での臨床第I相試験でのTAZの忍容性⁸⁾、PIPCの臨床用量等を

Table 1. Background of volunteers

Study	Drug · Dose	No. of subjects	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
1 (Single dose d.i.v.)	tazobactam/piperacillin 1.25 g/250 ml (1 h)	4 (No. 1 ~ 4)	21.0 ± 0.8	177.0 ± 6.3	62.8 ± 5.3
	tazobactam/piperacillin 2.5 g/250 ml (1 h)	4 (No. 11 ~ 14)	20.8 ± 1.0	174.0 ± 5.7	65.4 ± 3.4
	piperacillin 2.0 g/250 ml (1 h)				
	tazobactam 0.5 g/250 ml (1 h)				
2 (Single dose i.v.)	tazobactam/piperacillin 5.0 g/250 ml (1 h)	4 (No. 21 ~ 24)	22.0 ± 1.6	173.1 ± 5.1	65.4 ± 9.0
	tazobactam/piperacillin 1.25 g/20 ml (3 min)	4 (No. 31 ~ 34)	22.0 ± 0.8	169.4 ± 5.3	61.1 ± 2.3
	tazobactam/piperacillin 2.5 g/20 ml (3 min)	4 (No. 41 ~ 44)	22.0 ± 1.4	176.3 ± 4.0	65.1 ± 4.9
3 (Multiple dose d.i.v.)	tazobactam/piperacillin 2.5 g/250 ml (1 h) (9th, 5 days)	5 (No. 51 ~ 54)	21.6 ± 1.1	173.7 ± 4.0	59.9 ± 5.4

(Mean ± SD)

Table 2. Laboratory test items

Symptoms	Clinical symptoms
Vital signs	blood pressure, pulse, respiration rate, body temperature, ECG
Hematology	RBC, WBC, differential WBC (Baso, Eos, Stab, Seg, Lym, Mono), Hb, Ht, reticulocyte, platelet, prothrombin time test, APTT, fibrinogen
Blood chemistry	total protein, albumin, A/G, total bilirubin, ALP, LAP, GOT, GPT, γ -GTP, LDH, total cholesterol, triglyceride, BUN, creatinine, uric acid, Na, K, Cl, Ca, P, glucose, Coombs' test (direct-indirect)
Urinalysis	protein, glucose, pH, specific gravity, urobilinogen, ketone bodies, bilirubin, occult blood, sediment
Pharmacokinetics	plasma level, urinary concentration, plasma and urine metabolism, fecal concentration

もとに1.25gを設定した。

投与量は単回点滴静注試験(Study 1)ではTAZ/PIPC 1.25g, 2.5g, 5.0gおよびPIPC 2.0g, TAZ 0.5g, 単回静注試験(Study 2)では, TAZ/PIPC 1.25g, 2.5g, 9回反復点滴静注試験(Study 3)では, 1回5.0gとした。

投与方法は静注では 1.25g, 2.5gを20mlの生理食塩液に溶解し, 肘静脈内に3分間で注入し, 点滴静注では 1.25g, 2.5gおよび5.0gを250mlの生理食塩液に溶解し, 肘静脈内に1時間かけて点滴注入した。

3. 検査項目および試験スケジュール

検査項目および試験スケジュールをそれぞれTable 2およびFig. 1, 2に示した。被験者は試験開始1週間前から他剤の服用を避け, さらに試験前日および試験期間中はアルコールの摂取を禁止した。いずれの被験者も試験前日より入院させ, 早朝空腹時に投与前の検査を行い, 試験中は経時的に自・他覚症状の観察および理学的検査を実施した。試験終了1週間後にも臨床検査を行い, 検査値に異常を示した場合は正常範囲に回復するまで追跡調査した。

4. 血中, 尿中および糞中濃度

血液試料は採血後遠心分離した血漿を, 尿試料は尿量計測後の尿の一部を直ちに凍結させ, -20℃に保存したものを測定に供した。

糞試料は, 1gに対してエタノール：リン酸緩衝液(1/15M, pH7.0)=1:1溶液4.0mlを加え, これを遠心し, 上清をろ過しそのろ過液を測定に供した。

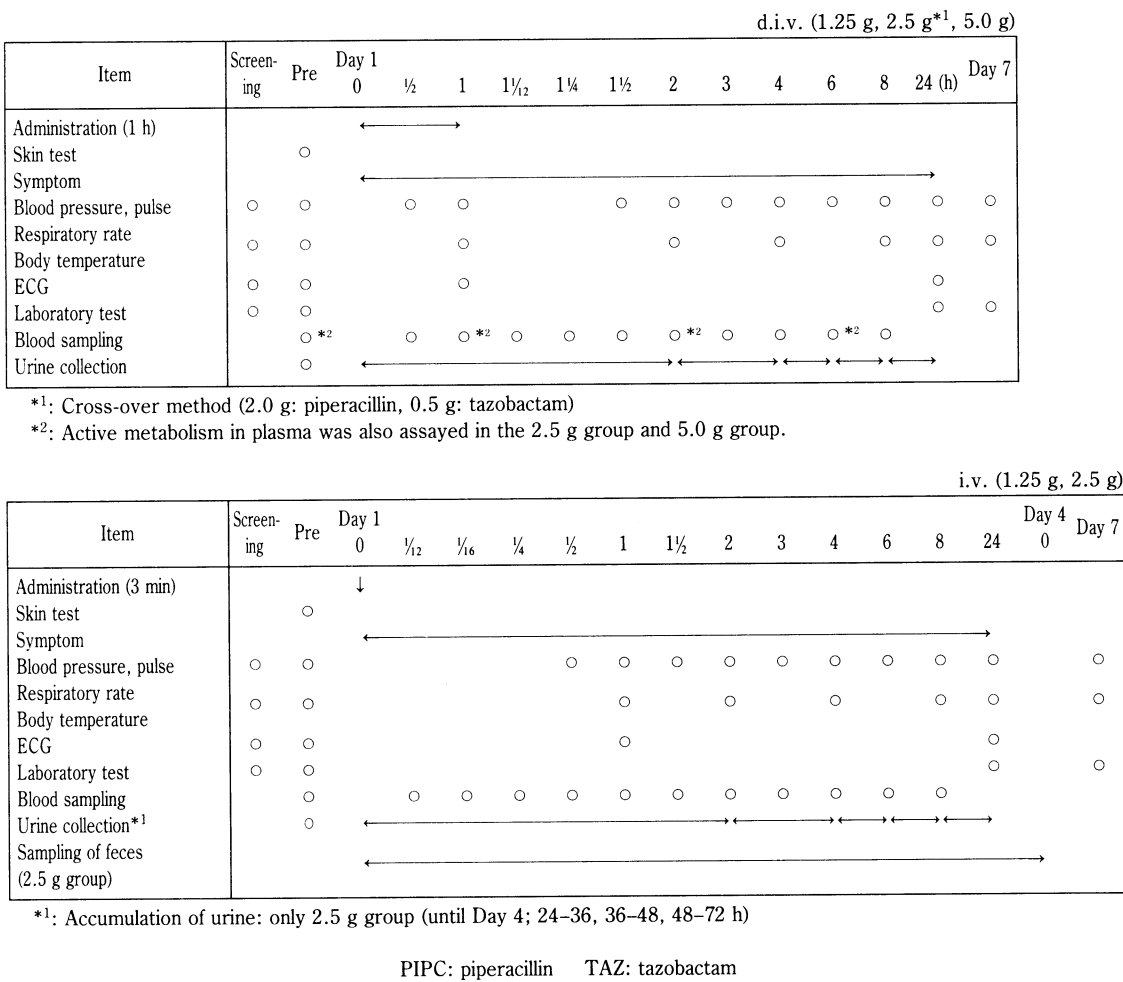


Fig. 1. Schedule of the single dose study.

血漿，尿中および糞はいずれも高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC法) および *Escherichia coli* 603 (TAZ測定)，*Micrococcus luteus* ATCC 9341 (PIPC測定) 株を検定菌とするカップ法 (Bioassay法) により行った。また Bioassay法における標準溶液の調製および試料の希釈には，血漿試料でヒト血清を，尿はリン酸緩衝液 (TAZ: 1/5M, pH8.0, PIPC: 1/15M, pH7.0) を，糞試料ではエタノール：リン酸緩衝液 (1/15M, pH7.0) = 1:1 を使用した。

Bioassay法による定量限界はTAZ, PIPCともに血漿で0.39 μ g/ml，尿で1.0～2.0 μ g/mlであり，HPLC法による定量限界は血漿の場合，TAZ, PIPCでは0.2 μ g/ml，TAZの非活性代謝物M-1⁹⁾では2.0 μ g/mlであった。また，尿の場合はそれぞれ10.0 μ g/ml，5.0 μ g/mlであった。

5. 活性代謝物

TAZ/PIPCの活性代謝物をバイオオートグラフィーにて検討した。血漿は氷冷した0.5Nギ酸/アセトニト

d.i.v. (5.0 g $\times$ 9, 5 days)

Item	Screen- ing	Pre	Day 1														Day 2
			0	½	1	1½	1¼	1½	2	3	4	6	8	8½	9	0 (h)	
Administration (1 h)			↔														↔
Skin test		○															
Symptom			↔														↔
Blood pressure, pulse	○	○		○	○						○		○	○	○		
Respiratory rate, Body temperature	○	○			○								○		○		
ECG	○	○			○								○		○		
Body weight		○															
Laboratory test	○	○															
Blood sampling		○ *1		○	○ *1	○	○	○	○ *1	○	○	○ *1	○ *1				
Urine collection		○	↔														↔
Item		Pre	Day 2-4														
			0	1	6	8	9	16	24 (h)								
Administration (1 h)			↔		↔												
Symptom			↔														
Blood pressure, pulse	○			○		○	○										
Respiratory rate, Body temperature	○			○		○	○										
ECG	○																
Body weight	○																
Laboratory test	◎																
Blood sampling	◎			◎	◎												
Urine collection			↔														[◎: only Day 3]
Item		Pre	Day 5														Day 7
			0	½	1	1½	1¼	1½	2	3	4	6	8	24 (h)			
Administration (1 h)			↔														
Symptom			↔														
Blood pressure, pulse	○			○	○						○			○	○		
Respiratory rate, Body temperature	○				○									○	○		
ECG	○				○									○			
Body weight	○																
Laboratory test	○																
Blood sampling	○ *1			○	○ *1	○	○	○	○ *1	○	○	○ *1	○ *1		○		
Urine collection			↔														↔

*1: Active metabolism in plasma was also assayed.

Fig. 2. Schedule of the multiple dose study.

リル(1/99 V/V)を用いて除タンパクし、その上清を N_2 ガス気流下乾固し、それを蒸留水に再溶解して試料とした。

尿はリン酸緩衝液(0.1M pH6.0)を加えて希釈したものを試料とした。これらの試料をシリカゲル60W(Kieselgel 60W, 厚み0.25mm, Merck)を0.1Mリン酸緩衝液(pH7.0)に浸した後、110°で30分間乾燥したプレートにアプライし、展開溶媒とし酢酸エチル:アセトン:酢酸:水(30:10:6:5)を用いて展開した。このプレートをTAZの場合には検定菌として*E. coli* 603を、培地としてセフォペラゾン(富山化学)150 μ g/mlを含有するMueller-Hinton-agar(pH6.0 Difco)を用いて、PIPCの場合には検定菌として*M. luteus* ATCC 9341を、培地としてSensitivity test agar(栄研)を用いてバイオオートグラフィーを行った。

6. 薬動学的解析

各薬動学的パラメーターは非線形最小二乗プログラム(MULTI)¹⁰⁾を用い、得られた血漿中濃度を2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した。また、腎クリアランスは全身クリアランスに尿中未変化体排泄率を乗じることにより算出した。

II. 成績

1. 安全性

1) 自他覚症状

単回投与試験(N=20)においてはいずれも薬剤に起因すると考えられる自他覚所見は認められなかった。

9回反復投与試験(N=5)において、1例に投与開始3日目に泥状便(2回)、4日目に水状便(3回)が認められたが、自覚症状は全く無く、無処置にて投与を継続し、5日目以降には下痢は認められなかった。

原因としては、長期拘束に伴うストレス、生活環境の変化等が可能性として考えられ、薬剤との関係は不明とした。

また、他の1例が投与開始1~3日目に頭痛(軽度~中等度)、倦怠感(軽度)、胸部痛(軽度)を訴えたが、他覚的には特記すべき所見は認められず、無処置にて投与中に改善した。原因としては長期拘束に伴うストレス、生活環境の変化等が可能性として考えられ、薬剤との関係は否定的と判断した。その他の試験において薬剤に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

2) 血液・脈拍・体温・呼吸数・心電図

いずれの試験においても薬剤に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

3) 臨床検査値

臨床検査値はいずれの試験においても薬剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。なお、9回反復投与試験の臨床検査値結果をTable 3に示した。

2. 体内動態に関する成績

薬物濃度はBioassay法とHPLC法とで測定し、その結果はFig. 3に示す如く、血漿中濃度ならびに尿中濃度とも両者に高い相関関係を認めた。そのため以下HPLC法による成績を示す。

1) 単回投与試験(点滴静注)

TAZ/PIPC 1.25g, 2.5gおよび5.0gを1時間で点滴静注した時の血漿中濃度をTable 4に、血漿中濃度推移をFig. 4に、薬動力学パラメーターをTable 5に示した。

TAZの最高血漿中濃度(Cmax)は、それぞれ8.8, 18.6, 41.3 μ g/ml, PIPCでは、それぞれ42.7, 80.3, 192.5 μ g/ml, TAZの血漿中濃度下面積(AUC_{0-∞})は、それぞれ12.2, 26.4, 64.6 μ g $\cdot$ h/ml, PIPCでは、それぞれ55.9, 101.7, 280.1 μ g $\cdot$ h/mlであり、TAZ, PIPCとも投与量に相関し増加した。

また、血漿中半減期(T_{1/2 β})はTAZ 0.68~0.78時間、PIPC 0.58~0.78時間と同程度であった。また、定常状態の分布容積(Vdss)、および全身クリアランス(CL^p_{tot})はそれぞれTAZで15.78~17.34 L/body, 15.6~21.3 L/h/body, PIPCで12.46~13.53 L/body, 14.3~19.7 L/h/bodyとよく類似していた。

なお、血漿中のTAZの非活性代謝物M-1はすべて、定量限界(2.0 μ g/ml)以下であった。

TAZ, M-1およびPIPCの24時間までの尿中回収率をTable 6に示した。

未変化体でそれぞれ77.3%, 66.8%, 75.5%, TAZの非活性代謝物M-1で13.2%, 13.5%, 15.0%, PIPCでは、それぞれ62.3%, 55.3%, 54.3%であった。

2) 単回投与試験(静注)

TAZ/PIPC 1.25gおよび2.5gを3分で静注した時の血漿中濃度をTable 7に血漿中濃度推移をFig. 5に薬動力学パラメーターをTable 5に示した。

TAZの投与開始5分後の血漿中濃度は、それぞれ27.1, 54.3 μ g/ml, PIPCでは、それぞれ155.4, 264.8 μ g/ml, TAZのAUC_{0-∞}は、それぞれ17.7, 38.3 μ g $\cdot$ h/ml, PIPCでは、それぞれ84.5, 156.1 μ g $\cdot$ h/mlであり、TAZ, PIPCとも投与量に相関し増加した。

また、血漿中半減期は、それぞれTAZ 0.64, 0.72時間、PIPC 0.63, 0.65時間であった。また、定常状態の分布容積(Vdss)はそれぞれTAZで10.16, 11.72 L/body, PIPCで7.36, 9.72 L/bodyであり、全身クリア

Table 3-2. Clinical laboratory findings in multiple dose study on tazobactam/piperacillin
(d.i.v. 5.0 g x 9, 5 days)

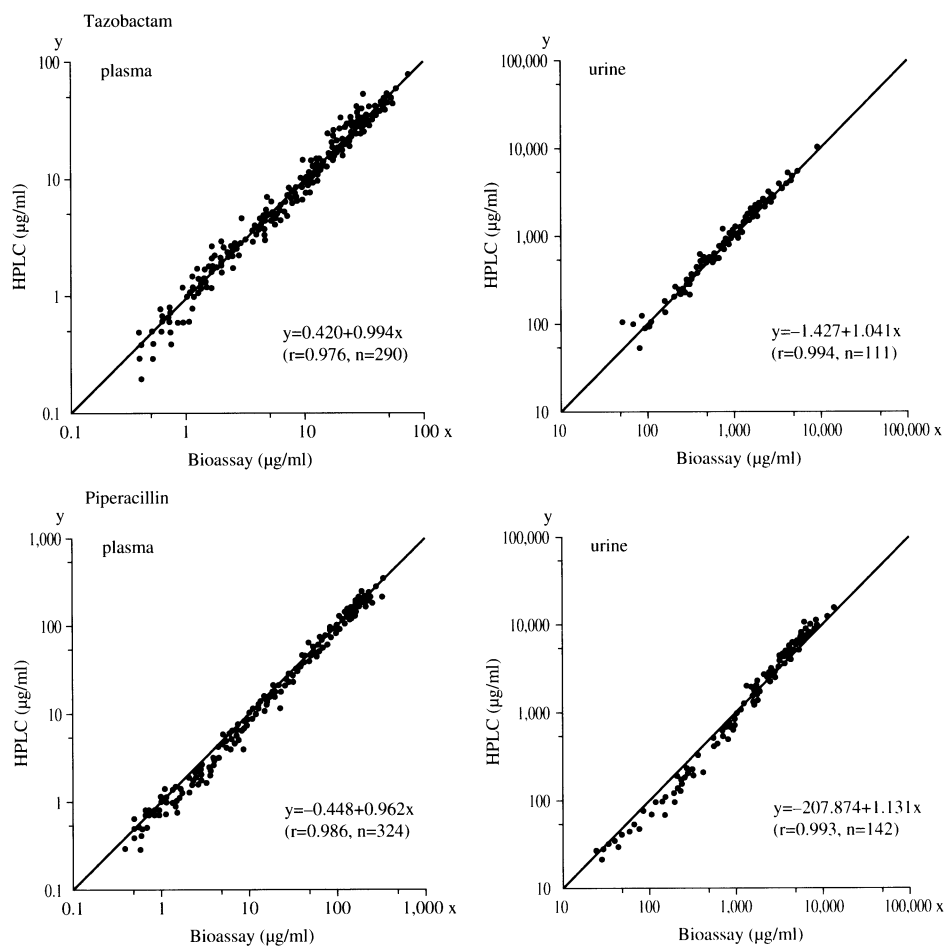


Fig. 3. Correlation between concentration of tazobactam and piperacillin by bioassay and HPLC in plasma and urine.

Table 4. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after single drip infusion of tazobactam/piperacillin

Dose		Plasma concentration (µg/ml)									
		½	1	1½	1¾	1½	2	3	4	6	8 h
TAZ/PIPC 1.25 g	TAZ 0.25 g	6.0 ± 1.1	8.9 ± 1.5	7.8 ± 1.5	5.7 ± 1.1	3.8 ± 0.7	2.2 ± 0.6	0.8 ± 0.3	0.2 ± 0.2	ND	ND
	PIPC 1.0 g	30.3 ± 5.6	43.4 ± 7.1	37.2 ± 6.9	25.6 ± 4.6	16.0 ± 2.6	8.4 ± 2.0	3.1 ± 0.9	1.1 ± 0.3	0.2 ± 0.2	ND
TAZ/PIPC 2.5 g	TAZ 0.5 g	12.9 ± 0.3	18.9 ± 0.5	15.4 ± 0.8	12.0 ± 0.4	8.7 ± 0.9	4.8 ± 0.7	1.8 ± 0.7	0.7 ± 0.4	ND	ND
	PIPC 2.0 g	58.9 ± 2.2	83.3 ± 3.5	63.7 ± 5.3	44.8 ± 2.6	29.9 ± 3.5	14.5 ± 2.5	4.4 ± 1.2	1.4 ± 0.5	0.3 ± 0.1	ND
TAZ/PIPC 5.0 g	TAZ 1.0 g	26.6 ± 4.4	42.4 ± 6.2	35.9 ± 3.4	28.9 ± 2.2	22.3 ± 1.5	13.9 ± 0.7	5.7 ± 1.2	2.2 ± 0.7	0.4 ± 0.2	ND
	PIPC 4.0 g	128.3 ± 19.3	198.7 ± 29.1	163.9 ± 15.6	127.2 ± 9.4	94.5 ± 5.6	53.4 ± 2.4	20.0 ± 3.9	7.7 ± 1.8	1.6 ± 0.7	0.4 ± 0.3

ND: not detected
TAZ/PIPC: tazobactam/ piperacillin TAZ: tazobactam PIPC: piperacillin
Mean ± SD

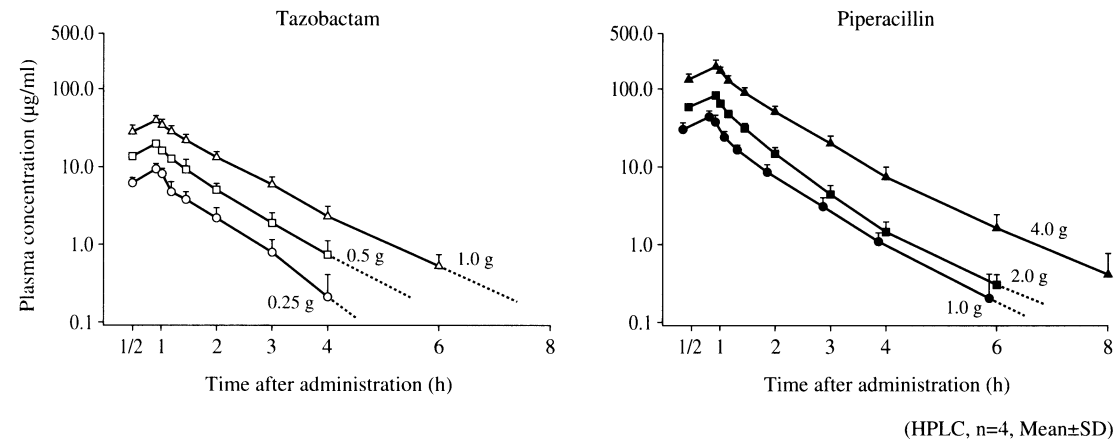


Fig. 4. Plasma concentration of tazobactam and piperacillin after single drip infusion of tazobactam/piperacillin (1.25 g, 2.5 g, 5.0 g).

Table 5. Pharmacokinetic parameters of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after single and multiple administration of tazobactam/piperacillin

Dose				AUC _{0~∞} (μg·h/ml)	Cmax or Co (μg/ml)	T _{1/2β} (h)	Vdss (L/body)	Cl _{tot} ^P (L/h/body)	CLr (L/h/body)
TAZ	single dose	d.i.v.	0.25 g	12.2 ±2.5	8.8 ±1.6	0.76 ±0.07	17.34 ±2.70	21.3 ±4.4	16.4 ±3.4
			0.5 g	26.4 ±2.0	18.6 ±0.3	0.68 ±0.14	15.78 ±2.04	19.1 ±1.4	12.7 ±1.4
			1.0 g	64.6 ±4.8	41.3 ±5.7	0.78 ±0.15	15.86 ±3.15	15.6 ±1.2	11.7 ±0.6
		i.v.	0.25 g	17.7 ±0.9	36.4 ±6.6	0.64 ±0.07	10.16 ±0.62	14.1 ±0.8	10.8 ±0.3
			0.5 g	38.3 ±5.2	85.9 ±26.9	0.72 ±0.07	11.72 ±1.48	13.3 ±1.8	9.9 ±1.4
	multiple dose	d.i.v.	1.0 g (1st)	67.2 ±7.8	44.3 ±3.5	0.78 ±0.13	14.37 ±1.58	15.0 ±1.6	10.3 ±1.4
			1.0 g (9th)	64.8 ±7.7	44.1 ±4.4	0.77 ±0.16	14.09 ±2.08	15.6 ±1.9	10.9 ±1.4
PIPC	single dose	d.i.v.	1.0 g	55.9 ±10.4	42.7 ±7.5	0.78 ±0.07	13.53 ±2.41	18.4 ±3.5	11.4 ±1.7
			2.0 g	101.7 ±5.3	80.3 ±3.4	0.58 ±0.04	12.46 ±1.21	19.7 ±1.1	10.8 ±0.7
			4.0 g	280.1 ±22.0	192.5 ±25.3	0.75 ±0.18	13.00 ±2.65	14.3 ±1.1	7.8 ±0.6
		i.v.	1.0 g	84.5 ±1.7	215.4 ±41.8	0.63 ±0.11	7.36 ±0.75	11.8 ±0.2	8.1 ±0.3
			2.0 g	156.1 ±22.3	429.7 ±127.0	0.65 ±0.07	9.72 ±1.37	13.0 ±1.9	7.5 ±1.2
	multiple dose	d.i.v.	4.0 g (1st)	286.6 ±31.2	200.9 ±12.5	0.74 ±0.15	11.94 ±1.07	14.1 ±1.5	7.9 ±1.1
			4.0 g (9th)	282.8 ±39.2	202.8 ±20.9	0.72 ±0.16	11.58 ±1.63	14.3 ±1.7	8.5 ±1.2

Each parameter was analyzed by the two-compartment model. Mean ± SD

Table 6. Urinary concentrations and excretion of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after single drip infusion of tazobactam/piperacillin

Dose				0~2	2~4	4~6	6~8	8~24 h	Cumulative excretion (%)	
TAZ/PIPC 1.25 g	TAZ 0.25 g	UT	concentration (μg/ml)	1094.4 ± 366.2	393.7 ± 95.5	143.2 ± 69.8	ND	ND	77.3 ± 5.1	90.4 ± 5.2
			excretion rate (%)	57.1 ± 4.1	16.5 ± 2.8	3.7 ± 1.4	0	0		
		M-1	concentration (μg/ml)	37.3 ± 19.5	57.6 ± 20.6	61.7 ± 15.2	40.1 ± 13.3	13.6 ± 4.7	13.2 ± 1.2	
			excretion* rate (%)	2.2 ± 0.3	2.8 ± 0.3	2.2 ± 1.0	2.5 ± 1.2	3.5 ± 0.8		
	PIPC 1.0 g		concentration (μg/ml)	3743.5 ± 1233.9	1073.7 ± 318.9	286.9 ± 201.8	54.3 ± 29.3	ND	62.3 ± 4.5	
			excretion rate (%)	48.7 ± 3.8	11.2 ± 2.0	1.7 ± 0.5	0.8 ± 0.6	0		
TAZ/PIPC 2.5 g	TAZ 0.5 g	UT	concentration (μg/ml)	2778.7 ± 1127.7	1036.7 ± 404.8	191.9 ± 115.5	ND	ND	66.8 ± 5.1	80.3 ± 5.1
			excretion rate (%)	43.9 ± 3.6	20.1 ± 5.3	2.8 ± 1.1	0	0		
		M-1	concentration (μg/ml)	83.7 ± 20.1	129.7 ± 6.5	167.7 ± 59.1	102.8 ± 52.8	22.4 ± 7.6	13.5 ± 2.5	
			excretion* rate (%)	1.7 ± 0.4	3.3 ± 1.1	3.1 ± 0.7	2.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3		
	PIPC 2.0 g		concentration (μg/ml)	10272.1 ± 4145.0	2644.3 ± 1137.1	457.4 ± 241.9	83.5 ± 72.0	ND	55.3 ± 5.3	
			excretion rate (%)	40.5 ± 2.7	12.8 ± 4.3	1.7 ± 0.6	0.3 ± 0.2	0		
TAZ/PIPC 5.0 g	TAZ 1.0 g	UT	concentration (μg/ml)	3239.0 ± 1160.5	1671.4 ± 471.4	435.3 ± 101.1	12.9 ± 25.8	ND	75.5 ± 5.7	90.5 ± 6.8
			excretion rate (%)	50.2 ± 8.0	19.7 ± 2.1	5.5 ± 1.2	0.2 ± 0.3	0		
		M-1	concentration (μg/ml)	107.3 ± 26.5	213.7 ± 106.8	264.3 ± 140.8	169.3 ± 75.8	52.8 ± 20.6	15.0 ± 1.7	
			excretion* rate (%)	2.0 ± 0.2	2.9 ± 0.4	3.7 ± 0.7	2.9 ± 0.6	3.5 ± 1.0		
	PIPC 4.0 g		concentration (μg/ml)	10174.3 ± 3487.0	3713.5 ± 1023.8	908.3 ± 237.6	189.3 ± 89.4	11.8 ± 13.8	54.3 ± 4.7	
			excretion rate (%)	39.6 ± 6.1	11.0 ± 1.4	2.8 ± 0.5	0.7 ± 0.2	0.3 ± 0.3		

ND: not detected * Equivalent of tazobactam

UT: unchanged tazobactam

Mean ± SD

ランスはそれぞれTAZで14.1, 13.3 L/h/body, PIPCで11.8, 13.0 L/bodyであった。

なお、TAZの非活性代謝物M-1の血漿中濃度は、2.5g投与時の1例のみに投与開始5分後に2.7μg/mlが認められた以外は定量限界以下であった。

TAZおよびPIPCの24時間までの尿中回収率をTable 8に示した。

未変化体でそれぞれ76.4%, 75.0%, TAZの非活性代謝物M-1で17.7%, 17.2%で、PIPCでは、それぞれ68.2%, 57.8%であった。

3) 糞便中排泄(静注)

TAZ/PIPC 2.5gを3分で静注したときの糞便中回収率をTable 9に示した。

PIPCでは2例に検出され、72時間までの糞便中回収率は0.4, 0.7%であった。TAZは4例とも検出されな

った。

4) 相互作用(点滴静注)

TAZ/PIPC投与時のTAZ, PIPCと単独投与時の血漿中濃度、尿中回収率をTable 10, 11に、血漿中濃度推移をFig. 6に、薬動力学パラメーターをTable 12に示した。

TAZ/PIPC投与時のTAZとTAZ単独投与時の動態を比較すると、単独投与時に比べてAUC_{0-∞}, C_{max}の増加、全身クリアランス、腎クリアランスの減少が認められた。

また、PIPCについては、単独投与時に比べて、AUC_{0-∞}, C_{max}, T_{1/2β}の減少、全身クリアランス、腎クリアランスの増加が認められた。

5) 反復投与試験(点滴静注)

TAZ/PIPC 5.0gを1日2回、9回反復点滴静注した時

Table 7. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after single intravenous administration of tazobactam/piperacillin

Dose		Plasma concentration (μg/ml)										
		1/2	1/4	1/2	1	1 1/2	2	3	4	6	8 h	
TAZ/PIPC 1.25 g	TAZ 0.25 g	27.1 ± 3.0	22.5 ± 0.5	17.5 ± 0.6	10.4 ± 0.3	5.2 ± 0.4	2.7 ± 0.4	1.6 ± 0.3	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.1	ND	ND
	PIPC 1.0 g	155.4 ± 17.2	118.1 ± 1.8	90.7 ± 3.8	48.5 ± 2.1	21.4 ± 0.8	10.2 ± 1.1	5.7 ± 1.0	1.9 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.2 ± 0.1	ND
TAZ/PIPC 2.5 g	TAZ 0.5 g	54.3* ± 13.2	39.5 ± 6.4	29.8 ± 4.2	20.7 ± 1.4	11.4 ± 0.5	7.2 ± 1.1	4.5 ± 0.8	1.7 ± 0.4	0.7 ± 0.3	0.1 ± 0.2	ND
	PIPC 2.0 g	264.8 ± 59.7	182.1 ± 30.4	133.2 ± 18.2	86.5 ± 6.0	42.0 ± 3.0	24.7 ± 5.3	14.6 ± 3.2	5.2 ± 1.5	2.3 ± 0.7	0.8 ± 0.3	0.3 ± 0.2

ND: not detected * M-1 concentration of only one case is 2.7 μg/ml Mean ± SD

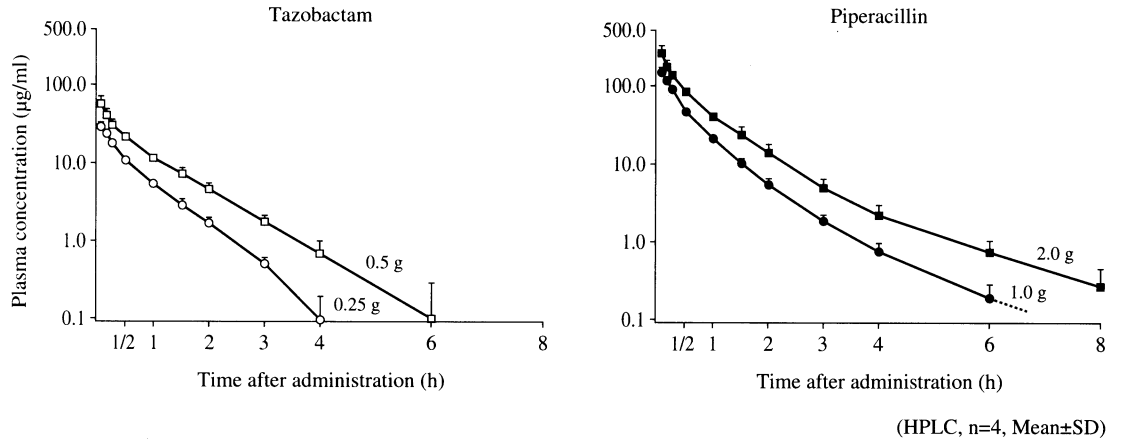


Fig. 5. Plasma concentration of tazobactam and piperacillin after single intravenous administration of tazobactam/piperacillin (1.25 g, 2.5 g).

Table 8. Urinary concentrations and excretion of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after single intravenous administration of tazobactam/piperacillin

Dose				0~2	2~4	4~6	6~8	8~24 h	Cumulative excretion (%)	
TAZ/PIPC 1.25 g	TAZ 0.25 g	UT	concentration (μg/ml)	1590.7 ± 473.7	309.5 ± 52.4	ND	ND	ND	76.4 ± 4.0	94.1 ± 5.5
			excretion rate (%)	65.6 ± 3.9	10.8 ± 1.8	0	0	0		
		M-1	concentration (μg/ml)	69.5 ± 18.2	92.1 ± 28.7	85.5 ± 3.3	67.4 ± 10.1	15.7 ± 7.0	17.7 ± 1.9	
			excretion* rate (%)	3.6 ± 0.7	3.8 ± 0.7	3.5 ± 0.5	2.7 ± 0.3	4.1 ± 0.6		
	PIPC 1.0 g		concentration (μg/ml)	5692.8 ± 1491.9	855.9 ± 122.5	142.7 ± 53.6	30.7 ± 37.3	ND	68.2 ± 2.7	
			excretion rate (%)	59.2 ± 2.1	7.6 ± 1.8	1.2 ± 0.4	0.3 ± 0.3	0		
TAZ/PIPC 2.5 g	TAZ 0.5 g	UT	concentration (μg/ml)	1867.1 ± 487.5	433.2 ± 225.8	103.4 ± 119.5	ND	ND	75.0 ± 3.9	92.1 ± 4.2
			excretion rate (%)	61.1 ± 4.0	12.0 ± 1.4	1.9 ± 2.2	0	0		
		M-1	concentration (μg/ml)	75.0 ± 18.8	94.8 ± 34.9	138.6 ± 29.1	80.1 ± 23.4	30.9** ± 9.4	17.2 ± 1.4	
			excretion* rate (%)	3.0 ± 0.2	3.4 ± 0.3	3.8 ± 0.4	2.8 ± 0.3	4.3** ± 0.7		
	PIPC 2.0 g		concentration (μg/ml)	5999.6 ± 1772.7	1001.0 ± 526.6	356.9 ± 180.5	57.8 ± 69.0	ND	57.8 ± 4.6	
			excretion rate (%)	48.7 ± 4.8	7.0 ± 0.9	1.9 ± 0.6	0.3 ± 0.4	0		

ND: not detected * Equivalent of tazobactam ** Exchange value = 8~12 h + 12~24 h Mean ± SD

Table 9. Fecal excretion of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after single intravenous administration of tazobactam/piperacillin

Dose			Case no.	Excretion (0 ~ 72 h) (%)
TAZ/PIPC 2.5 g	TAZ 0.5 g	UT	41	ND
			42	ND
			43	ND
			44	ND
		M-1	41	0.2
			42	0.4
			43	ND
			44	ND
	PIPC 2.0 g		41	0.4
			42	0.7
			43	ND
			44	ND

ND: not detected

Table 10. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after single drip infusion of tazobactam/piperacillin, tazobactam alone and piperacillin alone

Dose		Plasma concentration (μg/ml)									
		½	1	1½	1¾	1½	2	3	4	6	8 h
TAZ 0.5 g	TAZ/PIPC	12.9 ±0.3	18.9 ±0.5	15.4 ±0.8	12.0 ±0.4	8.7 ±0.9	4.8 ±0.7	1.8 ±0.7	0.7 ±0.4	ND	ND
	alone	11.9 ±1.1	15.5 ±1.2	12.4 ±0.9	8.3 ±1.3	5.0 ±0.6	2.5 ±0.2	0.9 ±0.2	0.3 ±0.1	ND	ND
PIPC 2.0 g	TAZ/PIPC	58.9 ±2.2	83.3 ±3.5	63.7 ±5.3	44.8 ±2.6	29.9 ±3.5	14.5 ±2.5	4.4 ±1.2	1.4 ±0.5	0.3 ±0.1	ND
	alone	62.2 ±1.8	87.9 ±1.3	70.6 ±5.0	52.0 ±3.7	33.0 ±2.8	16.7 ±1.4	5.6 ±1.2	2.1 ±0.5	0.5 ±0.1	0.1 ±0.1

ND: not detected Mean ± SD

Table 11. Urinary concentrations and excretion of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after single drip infusion of tazobactam/piperacillin, tazobactam alone and piperacillin alone

Dose				0~2	2~4	4~6	6~8	8~24 h	Cumulative excretion (%)	
TAZ 0.5 g	TAZ/PIPC	UT	concentration (μg/ml)	2778.7 ±1127.7	1036.7 ±404.8	191.9 ±115.5	ND	ND	66.8 ±5.1	80.3 ±5.1
			excretion rate (%)	43.9 ±3.6	20.1 ±5.3	2.8 ±1.1	0	0		
		M-1	concentration (μg/ml)	83.7 ±20.1	129.7 ±6.5	167.7 ±59.1	102.8 ±52.8	22.4 ±7.6	13.5 ±2.5	
			excretion* rate (%)	1.7 ±0.4	3.3 ±1.1	3.1 ±0.7	2.2 ±0.4	3.3 ±0.3		
	alone	UT	concentration (μg/ml)	5776.8 ±2916.4	1005.0 ±467.6	102.7 ±92.3	ND	ND	79.9 ±8.9	91.1 ±7.8
			excretion rate (%)	63.3 ±6.0	15.5 ±6.7	1.1 ±0.8	0	0		
		M-1	concentration (μg/ml)	190.7 ±124.3	133.3 ±86.0	133.9 ±87.3	82.2 ±52.6	16.2 ±10.3	11.1 ±2.0	
			excretion* rate (%)	2.5 ±0.5	2.4 ±0.7	2.2 ±0.6	1.5 ±0.3	2.7 ±0.4		
PIPC 2.0 g	TAZ/PIPC		concentration (μg/ml)	10272.2 ±4145.0	2644.3 ±1137.1	457.4 ±241.9	83.5 ±72.0	ND	55.3 ±5.3	
			excretion rate (%)	40.5 ±2.7	12.8 ±4.3	1.7 ±0.6	0.3 ±0.2	0		
	alone		concentration (μg/ml)	9699.4 ±1754.1	3174.6 ±1070.8	561.3 ±114.6	109.0 ±44.5	ND	49.4 ±3.1	
			excretion rate (%)	36.1 ±3.1	10.5 ±2.5	2.4 ±0.7	0.5 ±0.1	0		

ND: not detected * equivalent of tazobactam Mean ± SD

の1回目および9回目の血漿中濃度をTable 13に、血漿中濃度推移をFig. 7に、薬動力学パラメーターをTable 5に示した。

TAZのC_{max}およびAUC_{0~∞}は1回目の投与時で、それぞれ44.3μg/ml, 67.2μg・h/ml, 9回投与後では、それぞれ44.1μg/ml, 64.8μg・h/mlと変化はなく、

PIPCのC_{max}およびAUC_{0~∞}も1回目の投与時で、それぞれ200.9μg/ml, 286.6μg・h/ml, 9回投与後では、それぞれ202.8μg/ml, 282.8μg・h/mlと変化はなかった。また、同様にTAZ, PIPCの分布容積, 全身クリアランスも1回目投与と9回目投与で差が認められなかった。

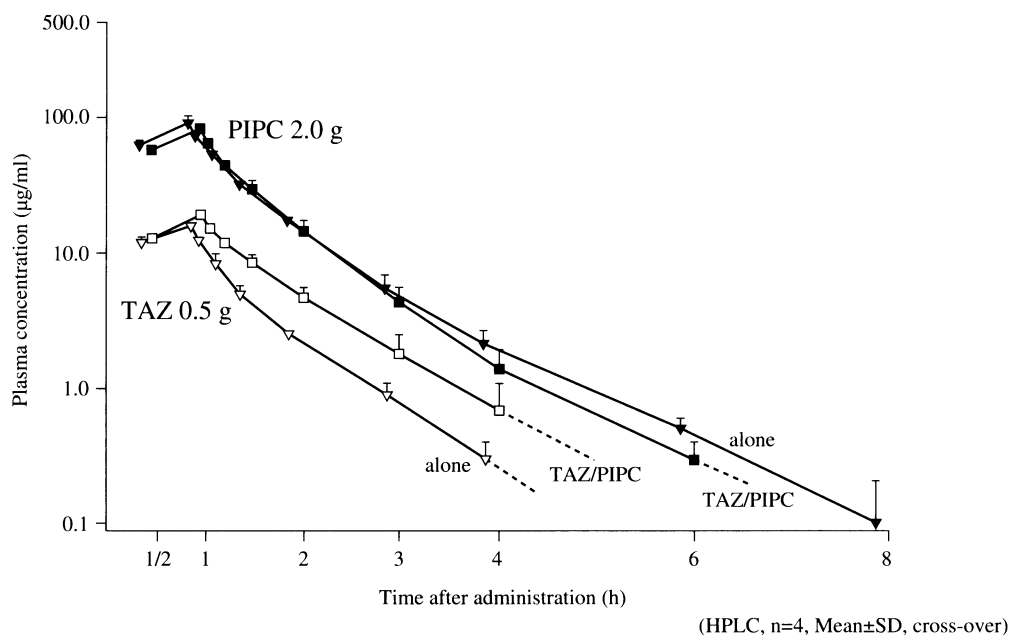


Fig. 6. Plasma concentration of tazobactam and piperacillin after single drip infusion of tazobactam/piperacillin (2.5 g), tazobactam alone (0.5 g) and piperacillin alone (2.0 g).

Table 12. Pharmacokinetic parameters of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after single drip infusion of tazobactam/piperacillin, tazobactam alone and piperacillin alone

Dose		AUC _{0~∞} (μg·h/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2β} (h)	V _{dss} (L/body)	CL _{tot} ^P (L/h/body)	CL _r (L/h/body)	CL _{nr} (L/h/body)
TAZ 0.5 g	TAZ/PIPC	26.4** ±2.0	18.6* ±0.3	0.68 ±0.14	15.78 ±2.04	19.1** ±1.4	12.7** ±1.4	6.3 ±1.0
	alone	19.2 ±1.6	15.5 ±1.1	0.66 ±0.09	16.26 ±1.57	26.2 ±2.1	21.0 ±3.3	5.2 ±2.3
PIPC 2.0 g	TAZ/PIPC	101.7* ±5.3	80.3* ±3.4	0.58* ±0.04	12.46 ±1.21	19.7* ±1.1	10.8* ±0.7	8.9 ±1.5
	alone	111.6 ±4.3	85.8 ±1.7	0.79 ±0.11	12.96 ±0.34	17.9 ±0.7	8.9 ±0.4	9.1 ±0.8

Each parameter was analyzed by the two-compartment model.

Significantly different from alone group (*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$, by student's paired t-test).

Mean ± SD

なお、TAZの非活性代謝物M-1の血漿中濃度は、1例のみに1回目の投与開始4時間後に2.1 μ g/mlが認められた以外は定量限界以下であった。

尿中回収率をTable 14に示した。

尿中排泄においても反復投与することによる蓄積性は認められず、回収率は、TAZで66.7%，TAZの非活性代謝物M-1で14.9%，PIPCで54.4%であった。

6) 活性代謝物

バイオオートグラムにてTAZ/PIPC 2.5gの点滴静注

時の血漿および尿中の活性代謝物を検索した結果をFig. 8に示した。

TAZには血漿および尿中に活性代謝物は認めなかった。PIPCにはPIPC未変化体以外に活性代謝物の存在が血漿および尿中に認められた。なお、この活性代謝物はPIPC 2.0g単独投与においても同様に確認された。

Ⅲ. 考 察

前臨床試験における各種の毒性試験においてTAZ/

Table 13. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after multiple drip infusion of tazobactam/piperacillin (5.0 g $\times$ 2/day $\times$ 5 days)

Dose		Plasma concentration (μ g/ml)									
		1/2	1	1 1/2	1 3/4	1 1/2	2	3	4	6	8 h
Day 1 (1st)	TAZ 1.0 g	30.4 $\pm$ 1.5	44.1 $\pm$ 4.0	38.0 $\pm$ 4.2	30.5 $\pm$ 3.2	22.5 $\pm$ 3.2	14.2 $\pm$ 2.9	5.2 $\pm$ 1.3	2.2* $\pm$ 0.7	0.4 $\pm$ 0.2	0.0 $\pm$ 0.1
	PIPC 4.0 g	142.3 $\pm$ 7.6	202.1 $\pm$ 11.2	167.9 $\pm$ 16.6	128.0 $\pm$ 15.9	92.7 $\pm$ 14.5	54.2 $\pm$ 10.9	18.6 $\pm$ 5.6	7.4 $\pm$ 2.6	1.7 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.3
Day 5 (9th)	TAZ 1.0 g	29.5 $\pm$ 3.3	45.0 $\pm$ 4.8	38.0 $\pm$ 2.9	29.0 $\pm$ 1.7	22.3 $\pm$ 2.6	12.8 $\pm$ 2.1	4.6 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.1	ND
	PIPC 4.0 g	139.7 $\pm$ 14.8	207.7 $\pm$ 21.1	169.9 $\pm$ 16.3	127.4 $\pm$ 9.8	94.1 $\pm$ 14.4	51.3 $\pm$ 10.8	17.0 $\pm$ 5.4	6.5 $\pm$ 2.0	1.4 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.1

ND: not detected * M-1 concentration of only one case is 2.1 μ g/ml

Mean $\pm$ SD

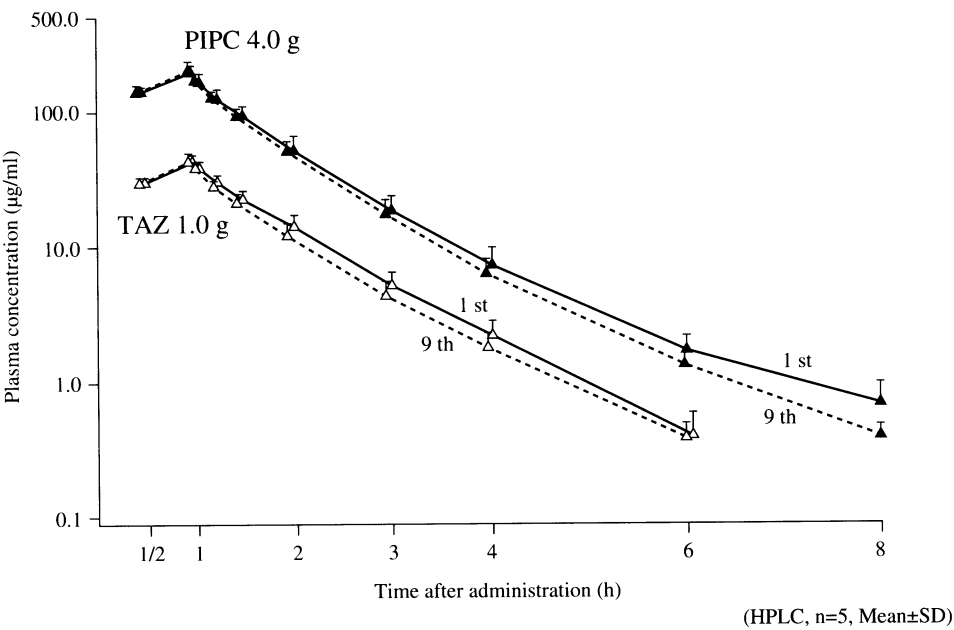


Fig. 7. Plasma concentration of tazobactam and piperacillin after multiple drip infusion of tazobactam/piperacillin (5.0 g).

Table 14. Urinary concentrations and excretion of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers after multiple drip infusion of tazobactam/piperacillin

(d.i.v.: 5.0 g × 2/day × 5 days)														
Dose			day 1		day 2		day 3		day 4		dat 5		Cumulative excretion (%)	
			0 ~ 8	8 ~ 24	0 ~ 8	8 ~ 24	0 ~ 8	8 ~ 24	0 ~ 8	8 ~ 24	0 ~ 8	8 ~ 24h		
TAZ 1.0 g	UT	concentration (μg/ml)	1248.1 ± 159.7	955.4 ± 282.6	1439.5 ± 630.0	827.7 ± 248.3	1780.0 ± 1317.5	860.0 ± 208.0	1657.0 ± 593.9	1045.8 ± 231.0	1263.0 ± 478.9	ND	66.7 ± 3.5	81.6 ± 5.1
		excretion rate (%)	68.8 ± 3.9	68.8 ± 6.1	67.9 ± 7.7	61.7 ± 16.3	65.0 ± 22.2	63.4 ± 13.6	65.4 ± 5.7	69.1 ± 4.8	69.7 ± 7.0	0		
	M-1	concentration (μg/ml)	173.4 ± 43.0	213.9 ± 90.0	195.5 ± 81.0	201.7 ± 71.1	214.2 ± 67.8	197.5 ± 62.4	222.0 ± 64.3	245.3 ± 66.9	175.3 ± 77.5	53.5 ± 15.1	14.9 ± 2.6	
		excretion* rate (%)	11.5 ± 1.6	18.4 ± 5.0	11.4 ± 1.3	18.2 ± 5.8	10.9 ± 3.0	17.6 ± 5.0	11.0 ± 2.2	19.4 ± 3.0	11.6 ± 1.8	15.8 ± 1.5		
PIPC 4.0 g	concentration (μg/ml)	4050.6 ± 636.3	2996.7 ± 843.7	4680.7 ± 2051.1	2739.0 ± 622.0	5584.1 ± 4148.8	2754.7 ± 532.3	5442.1 ± 1797.3	3479.5 ± 794.0	4308.1 ± 1654.0	22.0 ± 12.4	54.4 ± 1.4		
	excretion rate (%)	55.7 ± 3.1	54.2 ± 6.2	55.3 ± 6.7	51.3 ± 10.6	51.0 ± 17.0	50.8 ± 8.8	54.0 ± 5.0	57.6 ± 6.8	59.3 ± 5.8	59.7 ± 5.9			

ND: not detected *: equivalent of tazobactam

Mean ± SD

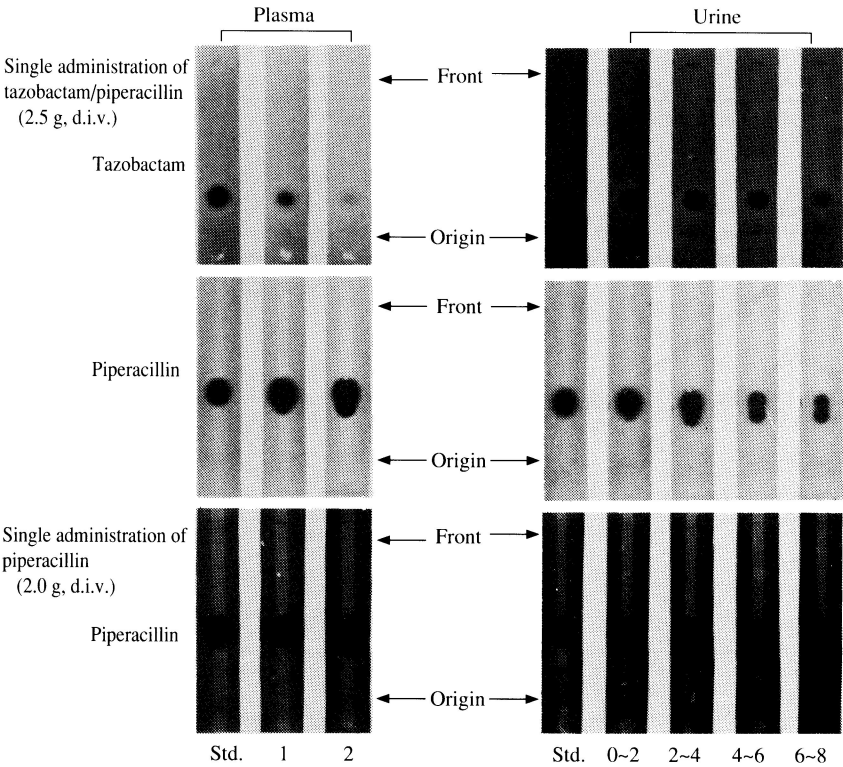


Fig. 8. Bioautogram of human plasma and urine after single administration of tazobactam/piperacillin and piperacillin alone.

PIPCは高い安全性を有することが確認されており、また、海外ではヒトでの安全性の検討を主目的とした臨床第I相試験が実施され、薬物による重篤な副作用は認められていない⁸⁾。今回、我々は健康成人男子志願者25名に、TAZ/PIPCの臨床的な通常1回当たりの投与量と考えられる1.25g, 2.5g, 5.0gを点滴静注および静注し、本剤のヒトに対する安全性と血漿中濃度、尿中排泄に関する検討を行った。

単回投与試験においては自・他覚症状、臨床検査および理学的検査において、本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。

しかし、反復投与試験において、1例に下痢が認められたが自覚症状は全く無く、無処置にて投与を継続し5日目以降には下痢は認められなかった。また、他の1例に軽度から中等症の頭痛、倦怠感、胸部痛を認めたが、他覚的には特記すべき所見は認められず、無処置にて投与中に改善した。

上記2例においては特に処置を加えることなく症状が消失しており忍容性の面で特に問題にする必要はないと考えられた。

臨床検査および理学的検査において本剤に起因すると考えられる異常所見は認めず、忍容性に関して問題はなかった。

体内動態に関しては、TAZ/PIPC 1.25g, 2.5g, 5.0gを点滴静注した際、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} は投与量にほぼ比例しており、TAZ, PIPCはこの投与量範囲においてはほぼ線形な動態を示すと考えられた。

血漿中半減期は、TAZ 0.68～0.78時間、PIPC 0.58～0.78時間であり、両者の分布容積、全身クリアランスもよく似た値を示した。これらの結果よりTAZ, PIPCはともによく似た体内動態を示すことが明らかになった。これは配合剤として有用な点と考えられた。このときTAZとPIPCの血漿中濃度比(TAZ:PIPC)は約1:3～1:5であり、強い併用抗菌活性を示す濃度比の範囲で推移すること⁷⁾が示された。

尿中排泄率はPIPCで約54～68%、TAZで約67～77%、代謝物M-1で約13～18%であり、TAZおよびPIPCは主として腎を介して尿中に排泄されと考えられる。

TAZ/PIPCを9回反復投与した場合の薬動力学パラメーターは、1回目投与後と9回目投与後で差が認められず、薬物の蓄積性はないものと考えられた。

TAZ/PIPC 2.5gの点滴静注時においてバイオオートグラフィーにて活性代謝物を検索したところ、PIPCにはPIPC未変化体以外に活性代謝物の存在が血漿および尿中に認められた。この活性代謝物の構造決定を

した結果、PIPCの脱エチル体であることが確認された¹¹⁾。この活性代謝物はPIPC 2.0g単独投与においても同様に確認され、TAZとの配合の影響では無いことが確認された。

海外の臨床第I相試験結果においてTAZとPIPCの配合(1:8比)によりTAZの血漿中からの消失が遅延することが報告されている¹²⁾。

類似の β -lactamase阻害剤配合の抗生剤であるsulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)¹³⁾、clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC)¹⁴⁾には配合したことによる薬剤相互作用は認められていない。

今回、TAZ/PIPCの製剤についてのTAZとPIPCの相互作用を検討した結果、同様にPIPCを配合したことによりTAZの血漿中からの消失の遅延が確認された。なお、今回、PIPCの薬動力学パラメーターにも変動が認められたが、海外の結果ではPIPCの変動は認められておらず、相互作用については今後さらに検討が必要と考えられた。

以上の試験結果よりTAZ/PIPCは安全性および体内動態に問題はなく、臨床第II相試験以降を実施することが可能であると思われた。

文 献

- 1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamazaki T, Nakai A and Ogawa K: Synthesis and β -lactamase inhibitory properties of 2 β [(1,2,3-triazol-1-yl) methyl] -2 α -methylpenam-3 α -carboxylic acid 1, 1-dioxide and related triazolyl derivatives. *Journal of Medicine Chemistry* 30: 1469～1474, 1987
- 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 25: 567～574, 1990
- 3) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Nhieu G T V, 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 -lactamases inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 9～14, 1988
- 4) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Nhieu G T V, Lu J, Carlet J, Collatz E and Williamson R: Plasmid-mediated β -lactamase

- mase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. *Reviews of Infectious Diseases* 10: 860~866, 1988
- 5) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L and 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) 才川 勇: ピペラシリンの歴史。PIPERACILLIN®(上田 泰監修) pp. 1~4, 富山化学工業株式会社, 東京, 1989
- 7) 武部和夫, 松本慶蔵: 第40回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC, YP-14), 青森, 1993
- 8) Cheung W K, Greene D S, Kute O, Smith M P J, Holder A, Fernandez P, *et al.*: Pharmacokinetics of YTR-830 in healthy human subjects. *Proceedings of VI Mediterranean congress of Chemotherapy, J Chemotherapy* 1, Supple 4: 505~506, 1988
- 9) 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
- 10) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T and Uno T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for Microcomputer. *J Pharmacobiodyn* 4: 879~885, 1981
- 11) Minami Y, Komuro M, Sakawa K, Ishida N: Desethyl piperacillin, a new active metabolite of piperacillin in human. *The Journal of Antibiotics* 44: 256~258, 1991
- 12) Cheung W K, Greene D S, Kute O, Shin K J, Tonelli A P, Houson A *et al.*: Pharmacokinetics of YTR-830 and piperacillin after intravenous coadministration. *Proceedings of VI Mediterranean congress of Chemotherapy, J Chemotherapy* 1, Supple 4: 507~508, 1988
- 13) 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北條敏夫, 加地正伸, 三枝幹文, 上田 泰: Sulbactamの臨床第一相試験。Chemotherapy 32 (S-4): 192~201, 1984
- 14) 渡辺健太郎, 小山 優, 飯島福生, 中沢 久, 中平和男: BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)臨床第一相試験。Chemotherapy 34 (S-4): 210~247, 1986

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC): Phase I clinical trial

Keizo Matsumoto, Tsuyoshi Nagatake, and Kazunori Oishi

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

1-12-4 Sakamoto-Machi, Nagasaki 852, Japan

Toshiaki Amamoto, Ryuji Urae, Shin Irie, Yasuki Nii and Akinori Urae

Kyushu Pharmacological Laboratory

A phase I clinical trial of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) was carried out in healthy adult male volunteers. TAZ/PIPC is a combination antibiotic consisting of tazobactam (TAZ), a novel β -lactamase inhibitor, and piperacillin (PIPC) at the ratio of 1:4.

To evaluate the tolerance and pharmacokinetics of TAZ/PIPC, the trial was conducted according to the following administration protocols: single intravenous drip infusion (TAZ/PIPC: 1.25 g, 2.5 g and 5.0 g, PIPC: 2.0 g, TAZ: 0.5 g), single intravenous injection (TAZ/PIPC: 1.25 g, 2.5 g), and nine times repeated intravenous drip infusion (5.0 g, twice a day).

The results were as follows:

1) Concerning the subjective and objective symptoms, and the results of physical examination and clinical laboratory examination, no change due to the administration of the drug was observed in the single administration test, while in the nine times repeated administration test, diarrhea and headache, cenesthopathia, and thoracalgia were observed in one case. However, these symptoms disappeared without any treatment.

2) The plasma concentrations of TAZ and PIPC increased according to the dose.

3) The plasma half-life ($T_{1/2\beta}$) of both TAZ and PIPC ranged from 0.6 to 0.8 hours. The distribution volume at the steady state and the total clearance of TAZ and PIPC were almost equivalent, indicating that the pharmacokinetics of TAZ and PIPC were similar.

4) The urinary recovery percentage of TAZ, PIPC and M-1, an inactive metabolite, within 24 hours were 67~77%, 54~68% and 13~18%, respectively.

5) The plasma concentration profile and the urine excretion after the nine times repeated intravenous drip infusion of TAZ/PIPC were similar to those of the single infusion. No accumulation was observed after repeated administration of TAZ/PIPC.

6) The total clearance of TAZ after TAZ/PIPC administration was smaller than that of administration with TAZ alone. This showed that the elimination of TAZ was delayed by coadministration with PIPC.

7) No active metabolites of TAZ were detected in plasma and urine, while an active metabolite of PIPC was detected. The metabolite was confirmed to be desethyl piperacillin (DEt-PIPC).

On the basis of the above results of the tolerance and pharmacokinetics study, TAZ/PIPC was concluded to be worthy of further clinical evaluation.