

健康人におけるTazobactam/Piperacillinの皮膚吸引水疱液中への移行性の検討

戸塚恭一・清水喜八郎*

東京女子医科大学内科*

(*現: 聖マリアンナ医科大学)

丁 宗鉄・矢船明史・児玉和夫

北里研究所バイオイアトリックセンター

Tazobactam/piperacillin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物質である。今回、健康成人男子の皮膚に作製した吸引水疱液を組織細胞間液のモデルとして、TAZ/PIPCの点滴静脈内投与後の細胞間液中での挙動を検討し以下の結果を得た。

1. TAZ, PIPCの血漿中最高濃度到達時間(Tmax)はともに1.0時間であるのに対し、水疱液中では、ともに1.5時間であり、TAZ, PIPCの血漿から水疱液中への移行は速やかであった。
2. 水疱液/血漿AUC比は、TAZ, PIPCともにほぼ1であり、血漿中から水疱中への移行の程度は大きかった。
3. TAZ: PIPC濃度比は血漿中、水疱液中でともにほぼ1:4で推移した。
4. 水疱液中のTAZは、 $5\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を約4時間維持した。

Key words : tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, 皮膚吸引水疱液

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)は大鵬薬品工業株式会社で開発された新規 β -ラクタマーゼ阻害剤tazobactam (TAZ)と広域ペニシリン系抗生物質piperacillin (PIPC)を1:4(力価比)の比率で配合した注射用製剤である。TAZは各種細菌の産生する β -ラクタマーゼを $2.5\sim 5.0\mu\text{g/ml}$ の濃度で強く阻害し、TAZとPIPCとの配合比が1:4で β -ラクタマーゼ産生菌に対し最も強い抗菌活性を示し¹⁾、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで、広範囲な抗菌スペクトルを有している。

一方、 β -ラクタム剤は肝臓、腎臓などの消失臓器を除いて、細胞間質まで分布し、組織の細胞内へはあまり移行しない^{2,3)}。すなわち、 β -ラクタム剤の細胞間液中での挙動が、組織感染症に対するその薬剤の効力と大きく関係するものと考えられる。今回我々は健康成人男子の皮膚吸引水疱液中の滲出液を細胞間液のモデルと設定し、TAZ/PIPC投与後の水疱液中のTAZ, PIPC濃度推移を検討したので報告する。

I. 対象・方法

1) 被検者

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である。

試験に先立ち、被験者に薬剤の種類、薬理作用、副作用、試験内容の意義について十分に説明し、さらに本試験から途中脱退するのは被験者の自由意志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文書にて得た。

2) 試験方法

TAZ/PIPC 2.5g(力価)を生理食塩水250mlに溶解し、1時間かけて点滴静脈内投与した。また、本剤の投与開始前に皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した。

採血は全例投与前および投与開始後1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6時間目に行った。また、水疱液の採取は、1症例につき各採取時間に2つの水疱より採取することとし、投与開始0.5, 1.5, 3時間目(n=3)と投与開始1, 2, 4時間目(n=3)の2群に分けて行った。水疱の形成方法は採取の2時間前から内径8.5mmの吸引筒を前腕内側におき、225~250mmHgの負圧をかけ作成した。採取検体は測定に供するまで -80°C に凍結保存した。

なお、試験実施に際しては被験者の一般状態、医師の診察および諸検査の成績を十分考慮して、安全性を確認しながら実施した。

3) 濃度測定

水疱液および血漿中薬物濃度は佐川ら⁴⁾の方法により高速液体クロマトグラフィーにて測定した。なお、水疱液中濃度はそれぞれ3例から得られた各2サンプル、計6サンプルより算出した。

4) ファーマコキネティックパラメーターの算出

血漿中濃度についてはその推移を2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した。

水疱液中濃度についてはモデル非依存的な方法により解析した。すなわち水疱液中薬物消失定数(K)を最小二乗法により求め、それをを用いて水疱液中半減期を算出した。また、 $AUC_{0-\infty}$ は台形公式により計算した AUC_{0-4h} に、Kを用いて計算した $AUC_{4-\infty}$ を加算して算出した。

$$\begin{aligned} AUC_{0-\infty} &= AUC_{0-4h} + AUC_{4-\infty} \\ &= AUC_{0-4h} + C_p/K \end{aligned}$$

C_p : 最終採取時点での血漿中濃度

また水疱液中薬物の T_{max} , C_{max} は実測値を用いた。

5) 臨床化学的検査

血漿および水疱液中のアルブミン含量(BCG法)、リン脂質含量(コリンオキシダーゼ・DAOS法)は日立-7150オートアナライザー(HITACHI)により測定した。またNa, K, Cl濃度(イオン選択電極法)はSystem E3A(BECKMAN)により測定した。なお水疱液試料の測定については試料量が微量のため、各被験者の水疱液の一定量を合わせて測定した。

II. 結 果

本試験の実施に際し、TAZ/PIPC投与後1例に軽度～中等度のかゆみおよび発赤斑、1例に中等度のかゆみおよび顔面発赤・膨疹が認められた。前者はTAZ/PIPC投与終了後に認められたが、臨床的に問題とならない程度であり試験を続行したが、後者は投与中に発

現したため投与を中止し、新たに被験者1例を追加し試験を実施した。

Table 1に血漿あるいは水疱液中のアルブミン、リン脂質、Na, K, Cl濃度と水疱液/血漿濃度比率を示した。アルブミンの濃度比率は0.31、リン脂質は0.19で、Na, K, Cl濃度は血漿と水疱液でほぼ同じであった。

Fig. 1に健常成人男子にTAZ/PIPC 2.5gを1時間点滴静注した場合の血漿および水疱液中TAZおよびPIPC濃度推移を示した。その時のファーマコキネティックパラメーターをTable 2に示した。血漿中TAZおよびPIPCの濃度は点滴終了時にそれぞれ27.9 μ g/ml, 121.0 μ g/mlと最高値を示し、その後両者ほぼ同じ推移で消失した。その時のTAZとPIPCの全身クリアランスはともに12.1 l/h/bodyであり、分布容積はそれぞれ11.7 l/body, 10.1 l/body, 血漿中半減期はそれぞれ0.80時間, 0.74時間とよく似た値であった。一方、水疱液中TAZおよびPIPCの T_{max} はともに1.5時間で、それぞれ18.6 μ g/ml, 79.7 μ g/mlの最高水疱液中濃度を示した後、それぞれ1.0時間, 0.9時間の半減期で水疱液中より消失した。

血漿と水疱液中の $AUC_{0-\infty}$ はTAZでそれぞれ42.4 μ g \cdot h/ml, 46.0 μ g \cdot h/ml, PIPCでそれぞれ170.6 μ g \cdot h/ml, 192.7 μ g \cdot h/mlであり、水疱液/血漿 AUC 比はほぼ1であった。

Fig. 2に血漿中および水疱液中のPIPC/TAZ濃度比の推移を示した。血漿、水疱液のいずれにおいてもPIPC/TAZ濃度比はほぼ4で推移した。

III. 考 察

β -ラクタム剤は肝臓、腎臓などの消失臓器を除いて細胞間液まで分布し、組織の細胞内へはあまり移行しない^{2,3)}。すなわち β -ラクタム剤の細胞間液中での挙動が、組織感染症に対するその薬剤の効力と大きく関係するものと考えられる。今回、健常成人皮膚を吸引して作製した水疱中の滲出液を細胞間液のモデル^{5,6)}と設定し、TAZ/PIPC投与後の水疱液中のTAZ、

Table 1. Contents of blister fluid (B) and plasma (P) in humans

		Concentration		
		Blister fluid (B) ^{a)}	Plasma (P) ^{b)}	B/P ratio
Albumin	(g/dl)	1.39	4.55 \pm 0.31	0.31
Phospholipids	(mg/dl)	39	210 \pm 26	0.19
Sodium	(m mol/l)	132	143 \pm 4	0.92
Potassium	(m mol/l)	4.1	4.1 \pm 0.3	1.00
Chloride	(m mol/l)	110	113 \pm 4	0.97

a): Data were obtained by analysis for the mixed sample of male volunteers.

b): Data were obtained by analysis for each male volunteer, and represent the mean \pm SD (n=6).

PIPC濃度推移を検討し、細胞間液中での挙動を考察した。

今回吸引により作製した水疱液中にはアルブミンが血漿中の約30%、リン脂質が約20%存在していた。これは水疱液が細胞間液を示していると結論づけている Vermerらの結果⁵⁾と一致していた。またNa, K, Cl濃度はそれぞれ132m mol/l, 4.1m mol/l, 110m mol/lであり、報告されている値⁷⁾とほぼ同じであり、また血漿中濃度と同程度であった。この結果は既に報告さ

れているように細胞が損傷を受けていないことを示しており⁷⁾、今回得られた水疱液は細胞内液の漏出したものではなく、ほぼ細胞間液を示すものであった。また、今回の試験でTAZ/PIPC投与後の血漿中TAZ, PIPCはその濃度比がほぼ1:4で推移した。これは、松本ら⁸⁾が報告している臨床第I相試験の結果とほぼ一致した。

TAZ, PIPCの水疱液中Tmaxはともに1.5時間で、血漿中でのTmaxに比べ0.5時間の遅れであり、TAZおよ

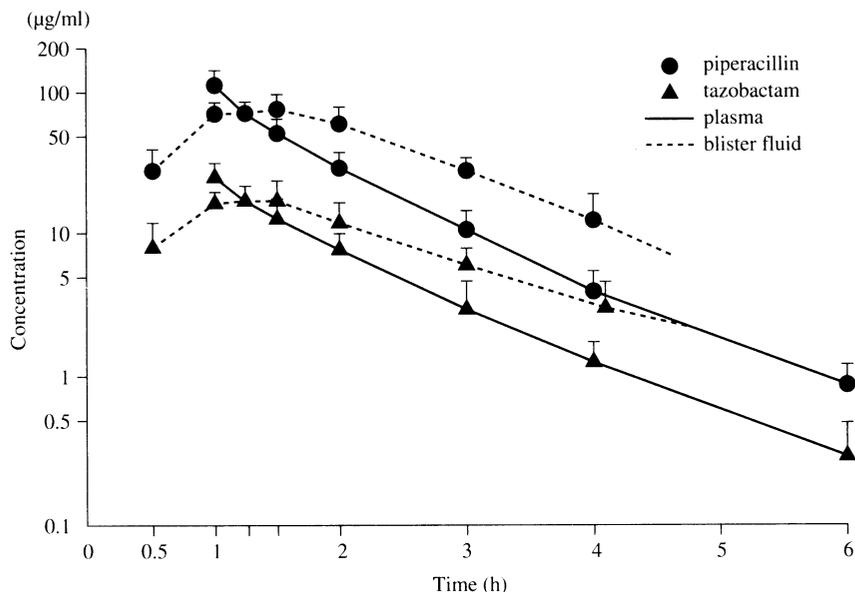


Fig. 1. Plasma and blister fluid concentrations after 1 h intravenous drip infusion of tazobactam/piperacillin (2.5 g) to male healthy volunteers (n=6).

Six volunteers were divided into 2 groups, and blister fluid samples were obtained from each group alternately. Sampling times of group 1 were 0.5, 1.5 and 3 hours and those of group 2 were 1, 2 and 4 hours after tazobactam/piperacillin administration. At each sampling time, a total of 6 blister fluid samples were obtained from the 3 volunteers in each group (2 blisters for each volunteer). Data represent the mean±S.D. of 6 samples.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of tazobactam and piperacillin in plasma (P) or blister fluid (B) after 1 h intravenous drip infusion of tazobactam/piperacillin (2.5 g) to healthy male volunteers

Drug	Sample	AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	AUC _{0-∞} ratio of B/P	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	Vdss (1/body)	Cl _{tot} ^P (1/h/body)
Tazobactam	plasma (P)	42.4 ± 7.4	1.08	27.9 ± 4.9	1.0 ± 0.0	0.80 ± 0.10	11.7 ± 2.3	12.1 ± 2.2
	blister fluid (B)	46.0		18.6	1.5	1.0	—	—
Piperacillin	plasma (P)	170.6 ± 32.4	1.13	121.0 ± 22.4	1.0 ± 0.0	0.74 ± 0.07	10.1 ± 2.0	12.1 ± 2.4
	blister fluid (B)	192.7		79.7	1.5	0.9	—	—

— : not calculated

Mean ± SD (n=6)

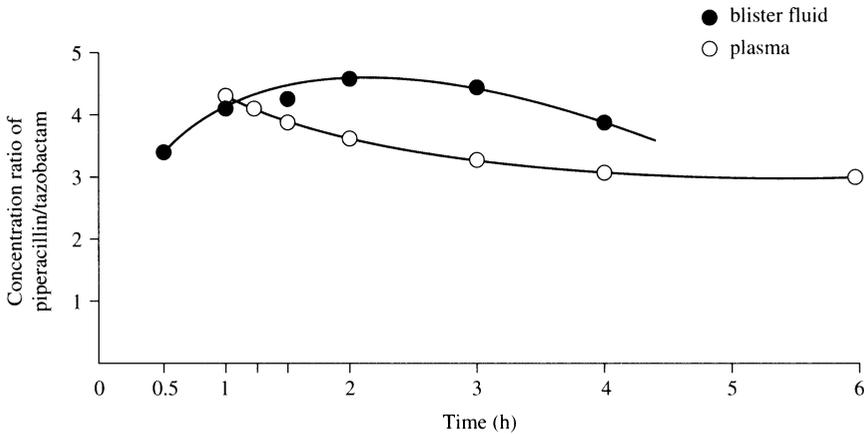


Fig. 2. Concentration ratio of piperacillin to tazobactam in plasma and blister fluid after 1 h intravenous drip infusion of tazobactam/piperacillin (2.5 g) to healthy male volunteers (n=6).

びPIPCの血漿から水疱液中への移行は速やかであった。この時の水疱液/血漿AUC比はTAZ, PIPCともにほぼ1であり、血漿から水疱液中への移行が大きいことが示された。このことはTAZ, PIPCの血漿蛋白に対する結合率がそれぞれ4.0%, 16.3%と低いことに起因したものと考えられた⁹⁾。

TAZとPIPCの配合で最も強い抗菌活性を示すのは、その配合比が1:4の場合であり、TAZの十分な β -ラクタマーゼ阻害作用を種々の菌種に対して得るためには、2.5~5.0 μ g/mlの濃度が必要であると報告されている¹⁾。今回の試験においては試験期間中のTAZ:PIPC濃度比は、血漿のみならず水疱液中においてもほぼ1:4で推移した。また水疱液中でTAZは5 μ g/ml以上の濃度を約4時間維持していた。これらの結果より、TAZ/PIPC投与後の組織間液において、TAZ, PIPCが抗菌活性に最適な濃度条件で挙動することが示された。

すなわちTAZ/PIPC投与後のTAZとPIPCは組織の細胞間液への移行性が良好で、血漿中と同様に細胞間液中でも1:4の至適濃度比で挙動し、各種感染症に対し十分に β -ラクタマーゼ阻害作用が働き、配合剤として期待される効果が発揮されるものと考えられる。

文 献

- 1) 東谷房広, 三橋 進, 井上松久, 宇治達哉, 櫻田千恵子, 兵頭昭夫, 石田直文: Tazobactam/Piperacillinの併用による抗菌剤作用と至適配合比の検討。Chemotherapy 42(S-2): 26~33, 1994
- 2) Tsuji A, *et al*: Physiologically Based Pharmacokinetic Model for β -lactam Antibiotics I; Tissue Distribution and Elimination in Rats. J Pharm Sci 72: 1239~1252, 1983
- 3) McNamara P J, Gibaldi M and Stoeckel K: Fraction Unbound in Interstitial Fluid. J Pharm Sci 72: 834~836, 1983
- 4) 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。Chemotherapy 42(S-2): 263~276, 1994
- 5) Vermeer B J., Reman F C. and Van Gent C M.: The Determination of Lipids and Proteins in Suction Blister Fluid. J Invest Dermatol 73: 303~305, 1979
- 6) Herfst M J and Van Rees H: Suction Blister Fluid as a Model for Interstitial Fluid in Rats. Arch Dermatol Res 263: 325~334, 1978
- 7) Volden G, Thorsrud A K, Bjornson I and Jellum E: Biochemical Composition of Suction Blister Fluid Determined by High Resolution Multi-component Analysis C' Capillary Gas Chromatography-Mass Spectrometry and Two-Dimensional Electrophoresis. J Invest Dermatol 75: 421~424, 1980
- 8) 松本慶蔵, 永武 毅, 大石和徳, 天本敏昭, 浦江隆次, 入江 伸, 仁位泰樹, 浦江明憲: Tazobactam/Piperacillinの臨床第I相試験。Chemotherapy 42(S-2): 281~299, 1994
- 9) 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

Clinical Studies on tazobactam/piperacillin in suction blister fluid induced on the skin of healthy male volunteers

Kyoichi Totsuka and Kihachiro Shimizu
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Munetetsu Tei, Akifumi Yafune and Kazuo Kodama
Bio-Iatric Center of The Kitasato Institute
5-9-1 Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) is a 4:1 combination antibiotic of piperacillin (PIPC) and a new β -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ). We examined the pharmacokinetics of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC) in suction blister fluid induced on the skin of healthy male volunteers, as a model for interstitial fluid, after intravenous administration of TAZ/PIPC. The results were as follows:

1. The time at maximum concentration (T_{max}) in plasma of both TAZ and PIPC was 1.0 h (end of infusion period), and in suction blister fluid T_{max} was 1.5 h, suggesting that distribution to blister fluid from plasma of TAZ and PIPC was rapid.
2. The AUC ratio of blister fluid to plasma of both TAZ and PIPC was almost 1, indicating that large amounts of both TAZ and PIPC in plasma were distributed to blister fluid.
3. The concentration ratio of PIPC to TAZ in both plasma and blister fluid remained at almost 4 for 4 hours after TAZ/PIPC administration.
4. The blister fluid concentration of TAZ remained at over $5\mu\text{g/ml}$ for 4 hours.