

Tazobactam/Piperacillinに関する基礎的・臨床的検討

柴 孝也・吉田正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科*

堀 誠治・嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター臨床薬理・微生物学教室

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

新しく開発されたペニシリン系配合抗生剤であるtazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)の基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 臨床分離のMRSA (21株), *Haemophilus influenzae* (23株), ampicillin (ABPC) 耐性 *Escherichia coli* (25株) および β -lactamase産生 *Pseudomonas aeruginosa* (25株) に対するTAZ/PIPCの抗菌活性を検討した。本剤はMRSA, *H. influenzae*, *E. coli*に対してPIPCより優れ, *P. aeruginosa*に対してはsulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)より1管優れていた。

2. 健康成人男子6名にTAZ/PIPC投与時, PIPC単独投与時, TAZ単独投与時, TAZ/PIPCとprobenecid併用投与時およびSBT/CPZ投与時の血中濃度および尿中排泄の経時的推移をcross-over法により比較検討した。TAZ/PIPCを2.5g投与した際の静注直後のTAZ, PIPC濃度はそれぞれ70.3 μ g/ml, 355.5 μ g/mlとなり以後速やかに血中から消失し, 血中濃度半減期($T_{1/2\beta}$)はそれぞれ0.67時間, 0.63時間であった。PIPC単独投与時のPIPC血中濃度はTAZ/PIPC投与時と同等の推移を示したが, TAZ単独投与時のTAZはTAZ/PIPC投与時より速やかに血中から消失した。TAZ/PIPCとprobenecid併用投与においては非併用時に比べTAZの $T_{1/2\beta}$ の延長, AUCの増加, PIPCの $T_{1/2\beta}$ の延長を認めた。この結果から, 本剤の腎排泄機序として尿細管分泌の関与が示唆された。SBT/CPZの投与時のSBTの $T_{1/2\beta}$ はTAZ/PIPC投与時のTAZの $T_{1/2\beta}$ に比較して近似するも, CPZの $T_{1/2\beta}$ はPIPCの $T_{1/2\beta}$ に比して長く, 差が認められた。

3. 臨床検討は肺炎1例, 器質化肺炎1例, 胆嚢炎1例, 尿路感染症1例, 急性腎盂腎炎1例の計5例に対して使用した。臨床効果を判定しえた3例では有効2例, やや有効1例であり, 細菌学的効果を判定しえた3例では消失1例, 減少2例であった。本剤における副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : tazobactam/piperacillin, 抗菌力, 薬物動態, Probenecid, 臨床的検討

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は, 大鵬薬品工業株式会社と富山化学工業株式会社が開発した注射用抗生剤であり, ペニシリン系抗生物質piperacillin (PIPC) と新しく開発された β -lactamase阻害剤のtazobactam (TAZ) を重量比4:1に配合したものである。TAZ¹⁾の β -lactamase阻害作用は, 三橋らの分類のPCase (type I, II, III, IV, Vおよび*Klebsiella pneumoniae*, CXase (type I)および一部のCSaseに対して認められ²⁾, 一方PIPCはPCase, CXase, および一部のCSaseに対し

て不安定である。PIPCにTAZを添加することにより, β -lactamase産生株に対するPIPCの抗菌力は増強した。教室ではTAZ/PIPCの臨床分離株に対する抗菌活性を検討し, また本剤の排泄機序を知る目的で体内動態に及ぼすProbenecidの影響を検討した。さらにPIPCおよびTAZ単独投与との比較, sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)との比較についてもcross-over法にて検討を行った。また併せて内科領域における感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので以下に報告する。

I. 抗 菌 力

1. 材料および方法

教室保存の臨床分離MRSA (21株), *Haemophilus influenzae* (23株), ampicillin (ABPC) 耐性 *Escherichia coli* (25株) および β -lactamase 産生 *Pseudomonas aeruginosa* (25株) を用いた。TAZ/PIPC, PIPC, TAZ, ABPC, methicillin (DMPPC), SBT/CPZ はそれぞれ力価の判明しているものを使用した。MIC測定は化学療法学会標準法に従って行ったが, 接種菌量については原液接種 (10^8 CFU/ml) および百倍希釈液接種 (10^6 CFU/ml) の2段階とした。

2. 成績

検討した4菌種に対するTAZ/PIPCの抗菌力および

他の薬剤との比較はTable 1~4に示すとおりである。

MRSA 21株に対するTAZ/PIPCのMICは原液接種で25~200 μ g/ml, 100倍希釈液接種で50~200 μ g/mlに分布し, PIPCより1管優れていた。

H. influenzae 23株に対しては, 原液接種で0.2 μ g/mlに3株みられた以外は $\leq 0.1\mu$ g/mlに, 100倍希釈液接種では全株 $\leq 0.1\mu$ g/mlに分布した。

E. coli 25株に対しては, 原液接種で3.13~100 μ g/ml, 100倍希釈液接種で1.56~50 μ g/mlに分布し, PIPCより1~2管優れていた。また, PIPCが接種菌量により影響を受けるものの, TAZ/PIPCではほとんど影響を受けなかった。

P. aeruginosa 25株に対しては原液接種で6.25~

Table 1. Antimicrobial activity of tazobactam/piperacillin against MRSA (21 strains)

Drug	Inoculum size (CFU/ml)	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
TAZ/PIPC	10^6	50~200	100	100
	10^8	25~200	100	100
PIPC	10^6	50~200	200	200
	10^8	50~>200	200	>200
TAZ	10^6	>200	>200	>200
	10^8	>200	>200	>200
ABPC	10^6	12.5~50	25	50
	10^8	12.5~100	50	100
DMPPC (37°C)	10^6	6.25~>200	>200	>200
	10^8	25~>200	>200	>200
DMPPC (32°C)	10^6	12.5~>200	>200	>200
	10^8	50~>200	>200	>200

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam, ABPC: ampicillin
DMPPC: methicillin

Table 2. Antimicrobial activity of tazobactam/piperacillin against *Haemophilus influenzae* (23 strains)

Drug	Inoculum size (CFU/ml)	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
TAZ/PIPC	10^6	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	10^8	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	0.2
PIPC	10^6	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	≤ 0.1
	10^8	$\leq 0.1 \sim >200$	≤ 0.1	0.78
TAZ	10^6	12.5~>200	200	200
	10^8	50~>200	200	>200
ABPC	10^6	$\leq 0.1 \sim 100$	0.2	3.13
	10^8	$\leq 0.1 \sim >200$	0.39	3.13

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam, ABPC: ampicillin

>200 $\mu\text{g/ml}$, 100倍希釈液で3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 接種菌量により影響がみられ, またSBT/CPZより1管優れていた。

II. 体内動態

1. 対象ならびに測定方法

本試験参加の同意が得られた健康成人男子志願者6名(Table 5)を対象としTAZ/PIPC, PIPC単独, TAZ単独, TAZ/PIPCとProbenecidの併用投与, およびSBT/CPZ投与の試験を7日間隔のcross-over法にて実施した。被験者は事前の北里研究所・バイオアトミックセンターにおける健康診断によって, 既往歴, 皮内テスト, 肝・腎機能等に何等異常を認めないことが確認されている。試験中は副作用の有無を観察し, 投与前後には血液一般, 血液生化学検査などの臨床検査を行い異常変動の有無を検討した。薬剤の投与は

TAZ/PIPC 2.5g, TAZ 0.5g(TAZ/PIPC, 2.5gのTAZ等価量), PIPC 2.0g(TAZ/PIPC, 2.5gのPIPC等価量)およびSBT/CPZ 1.0gを, いずれも生理食塩水20mlに溶解し3分間かけて静脈内投与した。ProbenecidはTAZ/PIPC投与2時間前に1.0g, さらにTAZ/PIPC投与終了後1時間目に0.5gをそれぞれ経口投与した。薬剤投与開始後, 濃度測定のため血液は5, 15, 30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間に経時的に採取した。同時に尿は投与開始後0~2, 2~4, 6~8, 8~24時間の採尿を行った。それぞれの尿中濃度を測定し, これに各時間帯の尿量を乗じて尿中排泄量を算出し, 投与量との比から尿中回収率を求めた。各薬剤濃度測定およびPIPCの代謝物であるdesethyl-piperacillin (DEt-PIPC) およびTAZの代謝物であるM-1の濃度測定はHPLC法にて測定した。薬動力学パラメーターは血中濃度の実測値か

Table 3. Antimicrobial activity of tazobactam/piperacillin against *Escherichia coli* (ampicillin resistant) (25 strains)

Drug	Inoculum size (CFU/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
TAZ/PIPC	10 ⁶	1.56~50	6.25	12.5
	10 ⁸	3.13~100	12.5	100
PIPC	10 ⁶	3.13~>200	25	>200
	10 ⁸	12.5~>200	>200	>200
TAZ	10 ⁶	100~>200	200	>200
	10 ⁸	100~>200	200	200
ABPC	10 ⁶	25~>200	>200	>200
	10 ⁸	100~>200	>200	>200

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam, ABPC: ampicillin

Table 4. Antimicrobial activity of tazobactam/piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa* (β -lactamase producing strains) (25 strains)

Drug	Inoculum size (CFU/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
TAZ/PIPC	10 ⁶	3.13~100	6.25	25
	10 ⁸	6.25~>200	25	>200
PIPC	10 ⁶	3.13~200	6.25	12.5
	10 ⁸	6.25~>200	25	>200
SBT/CPZ	10 ⁶	6.25~100	12.5	50
	10 ⁸	12.5~>200	50	>200
TAZ	10 ⁶	>200	>200	>200
	10 ⁸	>200	>200	>200

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam, ABPC: ampicillin

らモーメント解析により算出した。

2. 成績

1) 血中濃度

TAZ/PIPC投与時、TAZ単独投与時、PIPC単独投与時、TAZ/PIPCとProbenecid併用投与時のTAZ、PIPCの血中濃度の実測値をTable 6に、TAZの代謝物M-1とPIPCの代謝物DEt-PIPCの血中濃度の実測値をTable

7にまとめて示した。TAZ/PIPC投与時、TAZ単独投与時およびPIPC単独投与時のTAZ、PIPCの血中濃度推移をFig. 1に示した。TAZ/PIPC、2.5gを静注した際の血中のPIPC濃度は静注開始5分後にて $355.5 \pm 82.9 \mu\text{g/ml}$ を最高に、その後漸減し、8時間後には $0.1 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ となった。またTAZは静注開始5分後 $70.3 \pm 13.8 \mu\text{g/ml}$ を最高に、6時間後には $0.0 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ と血中か

Table 5. Summary of healthy volunteers

No.	Sex	Age (yr)	Height (cm)	Body weight (kg)
1	M	20	179.5	61.5
2	M	21	178.5	64.0
3	M	22	174.0	57.0
4	M	22	173.0	76.0
5	M	22	171.2	56.0
6	M	25	180.5	70.0
Mean		22.0	176.1	64.1
S.D.		± 1.7	± 3.9	± 7.7

M: Male

Table 6. Plasma levels of tazobactam, piperacillin, sulbactam and cefoperazone in healthy volunteers; cross-over (n=6) i.v. ($\mu\text{g/ml}$)

Drug	Item	Time after administration (hr)										
		1/12	1/4	1/2	1	1½	2	3	4	6	8	12 (h)
TAZ/PIPC (2.5 g)	TAZ	70.3 ± 13.8	34.9 ± 3.9	22.8 ± 2.4	13.9 ± 1.9	8.2 ± 1.7	4.6 ± 1.1	1.8 ± 0.5	0.6 ± 0.2	0.0 ± 0.1	ND	ND
	PIPC	355.5 ± 82.9	165.5 ± 22.6	98.5 ± 13.6	51.1 ± 10.0	28.1 ± 6.8	15.8 ± 4.1	6.9 ± 2.5	2.6 ± 0.9	0.5 ± 0.2	0.1 ± 0.1	ND
TAZ alone (0.5 g)	TAZ	60.6 ± 8.0	26.2 ± 5.1	13.8 ± 3.0	5.5 ± 1.2	2.9 ± 0.7	1.6 ± 0.4	0.6 ± 0.1	0.2 ± 0.1	ND	ND	ND
PIPC alone (2.0 g)	PIPC	335.3 ± 69.6	168.2 ± 18.4	106.8 ± 14.8	52.0 ± 8.1	29.6 ± 6.6	15.9 ± 3.7	6.5 ± 1.9	2.6 ± 0.8	0.5 ± 0.2	0.1 ± 0.1	ND
TAZ/PIPC (2.5 g) with Probenecid	TAZ	71.0 ± 10.5	33.9 ± 3.7	24.4 ± 3.0	15.8 ± 2.0	11.3 ± 1.7	8.2 ± 1.7	4.3 ± 1.0	2.5 ± 0.7	0.7 ± 0.3	0.1 ± 0.2	ND
	PIPC	334.8 ± 38.7	152.4 ± 16.0	100.6 ± 12.5	58.2 ± 4.5	37.8 ± 3.5	26.4 ± 3.5	13.6 ± 2.4	7.2 ± 1.3	2.1 ± 0.5	0.7 ± 0.2	0.0 ± 0.1
SBT/CPZ (1.0 g)	SBT	62.5 ± 7.2	29.0 ± 2.7	18.5 ± 1.8	10.1 ± 1.2	6.0 ± 0.9	3.9 ± 0.5	1.8 ± 0.3	0.4 ± 0.6	ND	ND	ND
	CPZ	159.3 ± 10.5	88.8 ± 5.5	63.2 ± 7.3	42.3 ± 7.9	31.0 ± 7.3	24.5 ± 7.6	15.7 ± 6.4	11.1 ± 5.7	5.7 ± 3.5	3.1 ± 2.4	0.7 ± 1.2

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, TAZ: tazobactam, PIPC: piperacillin
 SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, SBT: sulbactam, CPZ: cefoperazone
 TAZ: ND < 0.2 $\mu\text{g/ml}$ SBT: ND < 0.5 $\mu\text{g/ml}$
 PIPC: ND < 0.2 $\mu\text{g/ml}$ CPZ: ND < 1.0 $\mu\text{g/ml}$

ら消失した。一方、PIPC 2.0g 単独投与時の血中のPIPC濃度はTAZ/PIPC投与時のそれにほぼ近似の経時推移を示した。またTAZ 0.5g 単独投与時の血中濃度はTAZ/PIPC投与時に比べ速やかに血中から消失した。TAZ/PIPC投与時のTAZの血中濃度曲線下面積(AUC)は44.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ に対し、TAZ単独投与時のそ

れは26.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と低かった(Table 8)。代謝物DEt-PIPCの血中濃度推移はTAZ/PIPC投与時とPIPC単独投与時にて同様であった。

TAZ/PIPCとProbenecid併用投与時のTAZおよびPIPCの血中濃度推移をFig. 2に示した。TAZおよびPIPC濃度はいずれもProbenecid併用時に、投与開始後

Table 7. Plasma levels of M-1 and desethyl-piperacillin after infusion of tazobactam/piperacillin, tazobactam and piperacillin in healthy volunteers, cross-over (n=6) i.v. ($\mu\text{g/ml}$)

Drug	Item	Time after administration (hr)										
		1/12	1/4	1/2	1	1½	2	3	4	6	8	12 (h)
TAZ/PIPC (2.5 g)	M-1	1.4 ¹⁾ ±1.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	DEt-PIPC	0.0 ±0.1	0.5 ±0.2	1.6 ±0.6	2.7 ±0.9	3.2 ±1.3	2.8 ±1.0	1.9 ±1.0	1.2 ±0.5	0.3 ±0.3	ND	ND
TAZ alone (0.5 g)	M-1	0.4 ²⁾ ±0.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PIPC alone (2.0 g)	DEt-PIPC	0.1 ±0.1	0.5 ±0.2	1.5 ±0.5	3.0 ±0.7	3.5 ±0.8	3.3 ±0.6	2.2 ±0.6	1.3 ±0.4	0.4 ±0.1	0.1 ±0.1	ND
TAZ/PIPC (2.5 g) with Probenecid	M-1	0.3 ³⁾ ±0.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	DEt-PIPC	ND	0.4 ±0.2	1.5 ±0.4	2.9 ±0.8	3.5 ±1.0	3.4 ±1.1	2.9* ±1.0	2.0 ±1.0	1.0** ±0.4	0.4** ±0.2	ND

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, TAZ: tazobactam, PIPC: piperacillin, DEt-PIPC: desethyl-piperacillin
*: P<0.05 **: P<0.01

M-1: ND<2.0 $\mu\text{g/ml}$ 1): Determined in 3 cases (2.7, 3.2, 2.3 $\mu\text{g/ml}$)
DEt-PIPC: ND<0.2 $\mu\text{g/ml}$ 2): Determined in 1 case (2.2 $\mu\text{g/ml}$)
3): Determined in 1 case (2.0 $\mu\text{g/ml}$)

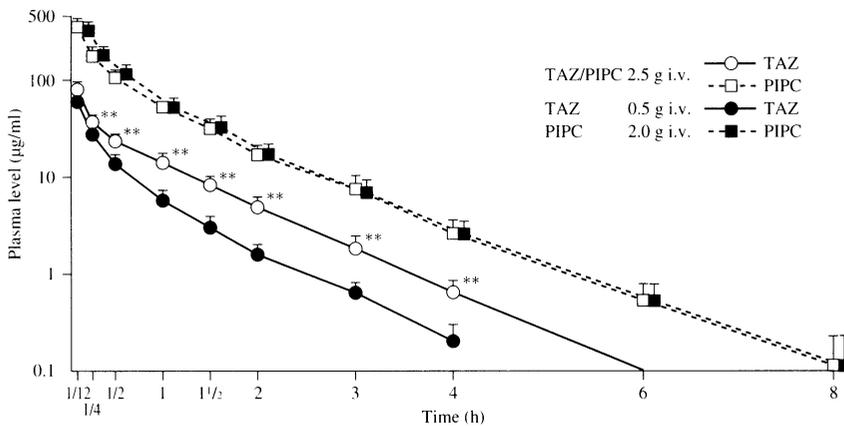


Fig. 1. Plasma level of tazobactam and piperacillin after infusion of tazobactam, piperacillin and tazobactam/piperacillin in healthy volunteers ; cross-over (n=6).

** : P<0.01

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

Table 8. Pharmacokinetic parameters of tazobactam, piperacillin, sulbactam and cefoperazone in healthy volunteers; cross-over

Drug	Item	AUC _{0-∞} (μg·hr/ml)	C ₀ (μg/ml)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CL _{tot} ^p (L/hr)	CL _r (L/hr)
TAZ/PIPC (2.5 g)	TAZ	44.8 ± 6.1 ^{**1)}	131.5 ± 28.4	0.06 ± 0.01	0.67 ± 0.06	11.3 ± 1.4 ^{**1)}	8.1 ± 1.6 ^{**1)}
	PIPC	191.4 ± 32.8	597.2 ± 184.7	0.08 ± 0.01	0.63 ± 0.06	10.7 ± 1.6	7.3 ± 1.7 ³⁾ (6.9 ± 1.6) ^{a),4)}
TAZ (0.5 g) alone	TAZ	26.8 ± 4.2	100.5 ± 19.2	0.10 ± 0.03	0.59 ± 0.08	19.1 ± 3.1	14.9 ± 2.9
PIPC (2.0 g) alone	PIPC	192.4 ± 27.1	564.0 ± 208.2	0.10 ± 0.05	0.62 ± 0.08	10.6 ± 1.7	8.0 ± 1.7 ^{a)}
TAZ/PIPC (2.5 g) with Probenecid	TAZ	57.3 ± 8.6 ^{**2)}	133.2 ± 51.9	0.07 ± 0.02	1.06 ± 0.13 ^{**2)}	8.9 ± 1.4 ^{**2)}	6.2 ± 1.2 ^{*2)}
	PIPC	219.7 ± 21.4	570.7 ± 131.0	0.09 ± 0.02	0.94 ± 0.07 ^{**2)}	9.2 ± 0.9	6.3 ± 1.0
SBT/CPZ (1.0 g)	SBT	37.1 ± 4.2	107.2 ± 19.2	0.08 ± 0.01	0.73 ± 0.05	13.6 ± 1.6	11.5 ± 1.6
	CPZ	175.3 ± 49.3	219.3 ± 26.0	0.13 ± 0.02	1.65 ± 0.47	3.0 ± 0.7	0.9 ± 0.2

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, TAZ: tazobactam, PIPC: piperacillin
 SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, SBT: sulbactam, CPZ: cefoperazone
 (CL_r, n=5) ^{a)}: n=4 (CL_r)

*: p < 0.05, **: p < 0.01

¹⁾: vs TAZ alone ²⁾: vs TAZ/PIPC ³⁾: vs TAZ/PIPC with probenecid ⁴⁾: vs PIPC alone

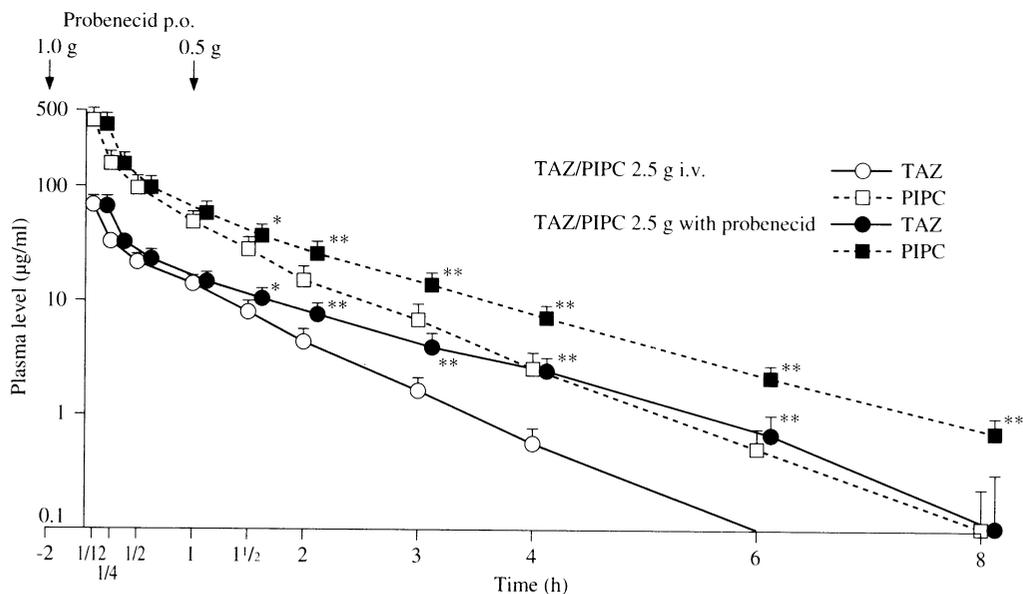


Fig. 2. Plasma level of tazobactam and piperacillin with and without probenecid in healthy volunteers; cross-over (n=6).

*: P < 0.05, **: P < 0.01

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

1.5時間より非併用時に比べて高値を示した。Probenecid併用によりTAZの β 相での血中半減期($T_{1/2}$)は 0.67 ± 0.06 時間から 1.06 ± 0.13 時間へと延長し、AUCは $44.8 \pm 6.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ から $57.3 \pm 8.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ へと増大した。一方、PIPCの $T_{1/2}(\beta)$ は 0.63 ± 0.06 時間から 0.94 ± 0.06 時間へと延長した(Table 8)。またProbenecid併用による代謝物DEt-PIPCの血中濃度推移は投与3時間後より非併用群に比べ高値を示した。

SBT/CPZ投与時の血中濃度の実測値と血中濃度推移をTAZ/PIPC投与と比較しTable 6, Fig. 3に示した。SBTは静注5分後に $62.5 \pm 7.2 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、以後は漸減して6時間後には検出限界以下に、一方、CPZは静注5分後に $159.3 \pm 10.5 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、以後は漸減して12時間後には $0.7 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ に低下した。CPZの経時的な濃度減少に比べSBTの濃度減少が大であった。SBTの $T_{1/2}(\beta)$ は 0.73 ± 0.05 時間、AUCは $37.1 \pm 4.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、CPZの $T_{1/2}(\beta)$ は 1.65 ± 0.47 時間、AUCは $175.3 \pm 49.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。

2) 尿中排泄

TAZ/PIPC投与時、TAZ単独投与時、PIPC単独投与時およびTAZ/PIPCとProbenecid併用投与時のTAZ、PIPCの尿中濃度、回収率をTable 9、代謝物M-1、DEt-PIPCの尿中濃度、回収率をTable 10にまとめて示し

た。TAZ/PIPC投与、TAZ単独投与、PIPC単独投与におけるTAZ、PIPCの累積尿中回収率をFig. 4に示した。TAZ/PIPC投与とPIPC単独投与において24時間までのPIPC回収率はそれぞれ $69.3 \pm 8.9\%$ 、 $71.4 \pm 6.8\%$ であり差は見られぬも、TAZ回収率はTAZ/PIPC投与において $70.8 \pm 5.8\%$ で、TAZ単独投与の $77.5 \pm 4.3\%$ に比し、血中濃度を反映し低下が認められた。

Probenecidの併用により、非併用時に比べてTAZは投与後2~4時間に、PIPCは投与後2~4時間および4~6時間に尿中濃度の低下が認められた。TAZ、PIPCの累積尿中回収率に及ぼすProbenecidの影響をFig. 5に示した。Probenecid併用時のTAZの投与後0~2時間の回収率に有意な低下が見られ、投与後24時間までの累積尿中回収率は $66.4 \pm 5.8\%$ 、PIPCは $65.3 \pm 8.8\%$ となり、非併用時よりやや低かった。

SBT/CPZ投与時のSBT、CPZの尿中濃度、尿中回収率をTable 9に、累積尿中回収率をFig. 6にTAZ/PIPC投与時に比してまとめて示した。SBTの投与後24時間までの尿中回収率は $84.6 \pm 5.8\%$ に対してCPZは $31.6 \pm 13.9\%$ と低値であった。

Ⅲ. 臨床成績

1. 対象および方法

1990年12月より1991年7月までに東京慈恵会医科大学第二内科にて加療中で、試験参加の同意が得られ

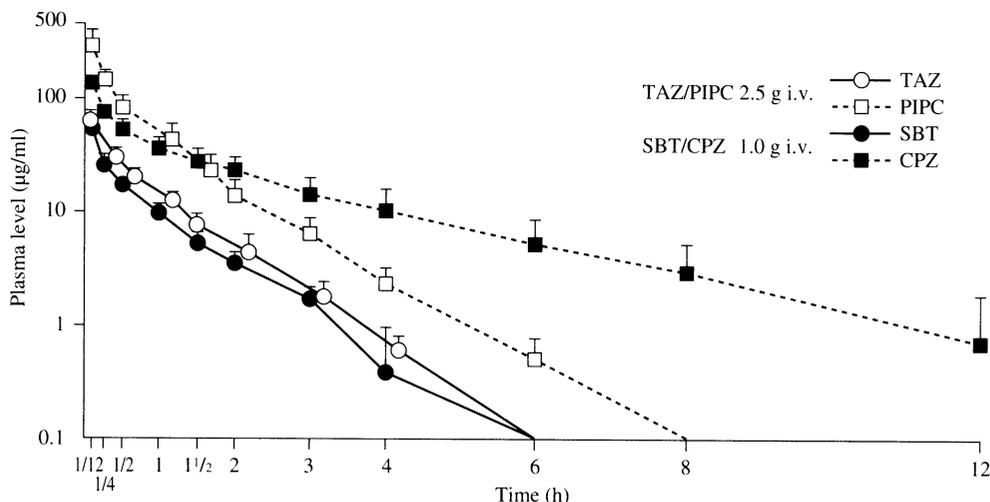


Fig. 3. Plasma level of tazobactam, piperacillin, sulbactam and cefoperazone after infusion of tazobactam/piperacillin and sulbactam/cefoperazone in healthy volunteers; cross-over (n=6).

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

Table 9. Urinary excretion of tazobactam, piperacillin, sulbactam and cefoperazone in healthy volunteers; cross-over i.v.

Drug		0~2		2~4		4~6		6~8		8~24		0~24 (h)
		level µg/ml	rate %	level µg/ml	rate %	level µg/ml	rate %	level µg/ml	rate %	level µg/ml	rate %	rate %
TAZ/PIPC (2.5 g) (n=5)	TAZ	3010.4 ±1435.5	57.3 ^{**1)} ±4.6	849.5 ±196.9	11.2 ^{**1)} ±3.4	125.5 ±42.5	2.0 ±1.0	13.1 ±12.0	0.3 ±0.3	ND	0.0	70.8 ^{*1)} ±5.8
	PIPC	11926.0 ±5577.6	57.4 ±5.3	2892.3 ±1090.9	9.6 ±4.1	473.6 ±188.5	1.9 ±1.1	68.8 ±29.1	0.3 ±0.2	6.0 ±8.3	0.1 ±0.2	69.3 ±8.9
TAZ alone (n=6)	TAZ	5932.5 ±3300.1	70.9 ±4.0	470.0 ±337.5	5.5 ±1.1	75.6 ±75.1	0.9 ±0.4	8.1 ±14.8	0.1 ±0.2	ND	0.0	77.5 ±4.3
PIPC alone (n=5)	PIPC	13923.0 ±5442.3	58.7 ±5.4	3367.7 ±1475.5	10.5 ±1.9	390.6 ±182.4	1.6 ±0.9	54.2 ±20.9	0.5 ±0.1	ND	0.0	71.4 ±6.8
TAZ/PIPC (2.5 g) with Probencid (n=6)	TAZ	2208.0 ±606.2	49.8 ^{**2)} ±4.8	469.8 ^{*2)} ±210.3	12.2 ±1.3	99.2 ±75.7	3.2 ±1.4	35.5 ±27.0	1.1 ±0.6	1.7 ±4.1	0.1 ±0.3	66.4 ±5.8
	PIPC	9331.9 ±2644.8	52.5 ±5.6	1425.1 ^{*2)} ±582.4	9.5 ±2.2	247.8 ^{*2)} ±153.2	2.3 ±1.4	79.3 ±43.7	0.7 ±0.4	12.2 ±7.8	0.4 ±0.2	65.3 ±8.8
SBT/CPZ (1.0 g) (n=6)	SBT	3485.1 ±1700.1	69.5 ±5.3	428.2 ±142.6	11.4 ±1.0	130.2 ±113.9	2.8 ±0.4	37.9 ±25.7	0.9 ±0.2	1.8 ±4.5	0.1 ±0.3	84.6 ±5.8
	CPZ	886.5 ±339.0	18.7 ±4.4	233.1 ±112.5	6.7 ±3.7	115.1 ±82.9	3.0 ±2.2	53.8 ±27.3	1.6 ±1.3	11.2 ±15.8	1.7 ±2.4	31.6 ±13.9

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, TAZ: tazobactam, PIPC: piperacillin TAZ: ND < 10.0 µg/ml SBT: ND < 10.0 µg/ml
 SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, SBT: sulbactam, CPZ: cefoperazone PIPC: ND < 10.0 µg/ml CPZ: ND < 10.0 µg/ml

*: p < 0.05 **: p < 0.01

¹⁾: vs TAZ alone, ²⁾: vs TAZ/PIPC

Table 10. Urinary excretion of M-1 and desethyl-piperacillin after infusion of tazobactam/piperacillin, tazobactam and piperacillin in healthy volunteers; cross-over i.v.

Drug		0~2		2~4		4~6		6~8		8~24		0~24 (h)
		level µg/ml	rate %	level µg/ml	rate %	level µg/ml	rate %	level µg/ml	rate %	level µg/ml	rate %	rate %
TAZ/PIPC (2.5 g) (n=5)	M-1	212.61 ±109.4	4.8 ^{*1)} ±0.3	283.7 ±45.9	4.4 ^{**1)} ±0.7	233.2 ±73.2	4.1 ±1.7	92.4 ±45.9	2.2 ±1.5	25.5 ^{*1)} ±10.2	3.9 ^{*1)} ±1.3	19.4 ^{**1)} ±2.7
	DEt- PIPC	338.2 ±177.8	1.7 ±0.5	541.3 ±71.0	1.9 ^{*3)} ±0.5	180.7 ±26.4	0.7 ±0.3	29.8 ±12.4	0.2 ±0.1	2.3 ±5.1	0.0 ±0.1	4.5 ±0.9
TAZ alone (0.5 g) (n=6)	M-1	415.9 ±271.3	5.9 ±0.9	233.8 ±162.8	3.4 ±0.6	145.5 ±120.8	2.5 ±0.8	81.3 ±70.9	1.9 ±0.7	14.4 ±12.4	1.8 ±1.0	15.5 ±2.2
PIPC alone (2.0 g) (n=5)	DEt- PIPC	380.7 ±185.1	1.7 ±0.4	704.5 ±421.4	2.4 ±0.6	168.8 ±62.6	0.8 ±0.4	28.8 ±7.1	0.3 ±0.1	ND	0.0 ±-	5.2 ±1.3
TAZ/PIPC (2.5 g) with Probencid (n=6)	M-1	162.7 ±52.6	4.4 ±0.5	135.4 ^{**2)} ±64.5	4.2 ±0.5	99.4 ^{*2)} ±90.2	3.6 ±1.5	72.8 ^{*2)} ±55.9	2.7 ±1.2	38.7 ±20.5	5.8 ±3.0	20.7 ±4.5
	DEt- PIPC	282.6 ±117.2	1.6 ±0.4	306.8 ^{**2)} ±144.5	2.2 ±0.6	101.9 ^{**2)} ±81.3	0.9 ±0.4	42.2 ±25.5	0.4 ±0.2	8.3 ±9.7	0.3 ±0.3	5.3 ±1.0

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, TAZ: tazobactam, PIPC: piperacillin, DEt-PIPC: desethyl-piperacillin
 M-1: ND < 5.0 µg/ml

DEt-PIPC: ND < 10.0 µg/ml

*: p < 0.05 **: p < 0.01

¹⁾: vs TAZ alone, ²⁾: vs TAZ/PIPC, ³⁾: vs PIPC alone

TAZ/PIPC皮内反応陰性を確認した内科領域の感染症5例を対象に、臨床検討を行った。症例の内訳は肺炎1例、器質化肺炎1例、胆嚢炎1例、尿路感染症1例および急性腎盂腎炎1例の計5例であった。年齢は39歳から80歳に分布し、全例男性であった。

TAZ/PIPCを1回1.25~2.5g, 1日1~2回30~60分かけて点滴静脈内投与した。使用期間は3日から15日間、総用量は5.0~75.0gであった。

2. 効果判定基準

臨床効果は熱型、自・他覚症状および臨床検査値の改善度より判定し、細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長によって判定した。

3. 成績

症例ごとの年齢、性別、診断名、基礎疾患、分離菌、用法用量、臨床効果、細菌学的効果、副作用をTable 11に示した。

臨床効果を判定しえた3例では肺炎1例有効、尿路感染症1例有効、急性腎盂腎炎1例がやや有効であつた。

た。器質化肺炎1例は対象外として、胆嚢炎1例は基礎疾患重篤のため効果判定から除外した。

細菌学的効果を判定しえた3例では *Enterococcus faecalis* の1例で消失し、*S. viridans*, *E. faecalis* の各1例で減少であった。本剤における副作用および臨床検査値異常は認められなかった (Table 12)。

IV. 考 察

TAZ/PIPCはPIPCに β -lactamase阻害剤TAZを配合し、 β -lactamase産生株に対する抗菌力の増強を意図したものである。我々の検討でもABPC耐性 *E. coli* においては、MIC分布に、PIPCが明らかに接種菌量の影響を受けるも、TAZ/PIPCは影響を受けずPIPCより1~2管優れた結果であり抗菌力の増強が示唆された。また配合剤である本剤が臨床に使用された場合の効果はTAZ, PIPCの生体内での動態、排泄が大きく左右するはずである。今回、我々が行ったTAZ/PIPC 2.5gを投与した際のTAZは、静注直後の血中濃度が70.3 μ g/ml, $T_{1/2}(\beta)$ が0.67時間であり、PIPCではそれぞれ

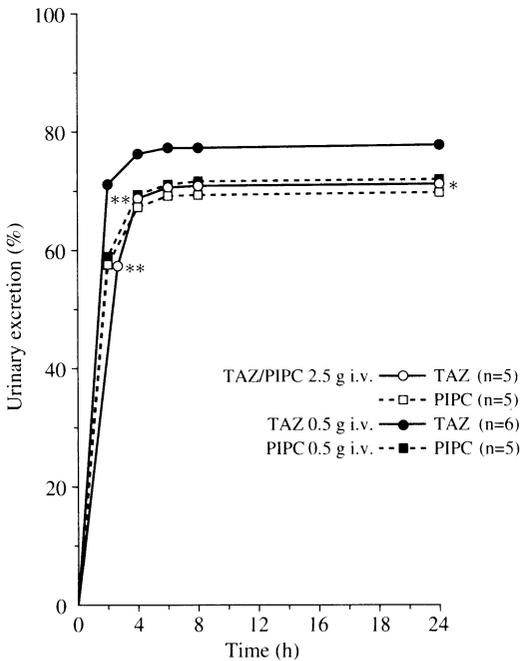


Fig. 4. Urinary excretion of tazobactam and piperacillin after infusion of tazobactam/piperacillin, tazobactam alone and piperacillin alone in healthy volunteers ; cross-over.

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

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

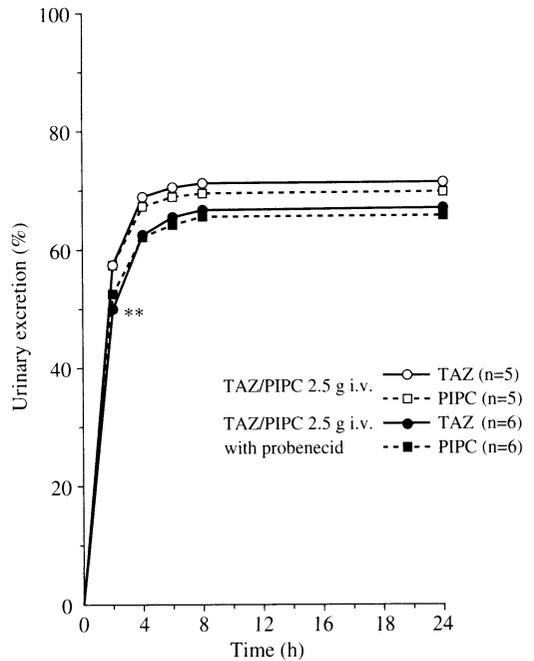


Fig. 5. Effect of probenecid on urinary excretion of tazobactam and piperacillin in healthy volunteers ; cross-over.

** : $p < 0.01$

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

355.5 μ g/ml, 0.63時間であった。この結果は松本³⁾らによって報告された臨床第I相試験の結果と極めて類似していた。TAZ/PIPCの尿中回収率はPIPCが未変化体として69.3%回収され、代謝物DEt-PIPCとして4.5%と併せて約74%が尿中に排泄された。一方TAZは未変化体として70.8%, 代謝物M-1として19.4%, 併せて約90%が尿中に排泄され、TAZは腎排泄型の薬剤であるといえる。またTAZの全身クリアランス(CL_{tot}^p)に対する腎クリアランス(CL_r)の比率8.1/11.3はTAZ未変化体とM-1の合計に対する未変化体の比率70.8/90.2に近似していることからTAZの代謝は主に腎による排泄過程で行われている可能性が考えられる。TAZ単独投与に比べてTAZ/PIPC投与によるTAZのAUCが $26.8 \pm 4.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ から $44.8 \pm 6.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ へと増大したことは CL_{tot}^p , CL_r が減少したことに対応した。TAZ, PIPC単独投与に比べ、TAZ/PIPC投与によってTAZの体内動態にPIPCとの相互作用がみられた。

β -lactam剤の腎排泄の機序には糸球体漏過と尿細管分泌があり、尿細管分泌型の薬剤はProbenecidを併用すると血中濃度の上昇、半減期の延長、尿中排泄が遅延することが知られている⁴⁾。Probenecid併用によるTAZ/PIPCのTAZ, PIPCの血中濃度推移および薬動力学的パラメータの変動、尿中排泄の遅延する傾向が見られたことより、腎排泄機序として尿細管分泌が関与していることが示唆された。SBT/CPZとTAZ/PIPCを

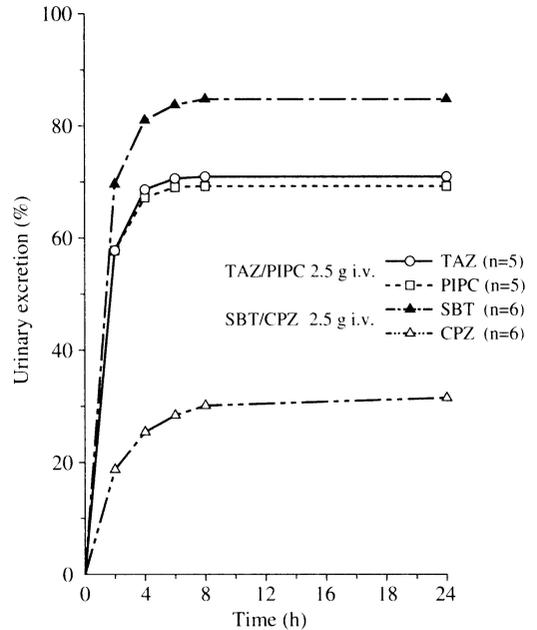


Fig. 6. Urinary excretion of tazobactam and piperacillin after infusion of tazobactam/piperacillin, and sulbactam and cefoperazone after infusion of sulbactam/cefoperazone in healthy volunteers ; cross-over.

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

Table 11. Clinical results of tazobactam/piperacillin treatment

Case	Age (yr) Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Treatment			Response		Side effects	Remarks
				daily dose (g/times)	duration (days)	total dose (g)	clinical	bacteriological		
1	69 M	pneumonia	<i>S. viridans</i>	2.5 × 2 1.25 × 2	3.5 2.5	23.75	good	decreased	-	pulmonary emphysema hypertension supraventricular arrhythmia
2	52 M	pneumonia	<i>E. faecalis</i>	2.5 × 2	3	15.0	unknown	eradicated	-	tongue carcinoma lung metastasis left neck lymph node metastasis
3	76 M	UTI	<i>E. faecalis</i>	1.25 × 1	4	5.00	good	decreased	-	chronic renal failure DM hypertension
4	39 M	cholecystitis	NT	2.5 × 2	6.5	32.5	unknown	unknown	-	gallstone liver metastasis bone metastasis
5	80 M	acute pyelonephritis	ND	2.5 × 2	15	75.0	fair	unknown	-	prostatic hypertrophy urethral stricture

UTI: urinary tract infection NT: not tested ND: not detected DM: diabetes mellitus

Table 12. Laboratory data of tazobactam/piperacillin treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (BLu/l)	BUN (mg/ml)	S-Cr (mg/ml)
1	B	464	14.5	12,200	24.2	16	12	—	14	1.0
	A	460	13.8	9,200	31.0	18	14	2.0	13	1.0
2	B	456	13.6	16,800	27.1	9	7	2.1	20	1.4
	A	464	13.4	13,300	28.2	6	4	1.9	17	1.4
3	B	221	7.6	6,200	22.9	15	12	3.7	97	3.3
	A	227	7.6	6,500	24.9	18	17	3.4	74	2.8
4	B	356	10.7	10,700	36.4	20	20	2.6	13	0.7
	A	337	10.0	9,000	33.2	19	17	2.2	12	1.0
5	B	412	14.8	40,800	50.3	19	13	—	14	0.9
	A	374	13.3	19,000	58.3	—	—	—	—	—

比較するとCPZとPIPCでは静注5分後のCPZの血中濃度は $159.3 \pm 10.5 \mu\text{g/ml}$ でありPIPCの $355.5 \pm 82.9 \mu\text{g/ml}$ より低値を示すが1.5時間後以降は逆にCPZの方が高値であった。一方、SBTとTAZでは静注5分後の血中濃度は、それぞれ $62.5 \pm 7.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $70.3 \pm 13.8 \mu\text{g/ml}$ であり、その後の経過推移もほぼ近似した。TAZ/PIPC投与でのTAZとPIPCの $T_{1/2}(\beta)$ が近似するのに対しSBT/CPZではCPZの $T_{1/2}(\beta)$ がSBTに比して長く、SBTの血中からの消失がCPZに比べて早いことと比較すると、本剤は、抗菌成分(PIPC)と β -lactamase阻害剤(TAZ)の配合剤として、両者の体内動態が似ている特長を有することが改めて示唆された。

本剤を内科領域感染症5例に投与した結果、効果判定可能症例において有効2例、やや有効1例であり、やや有効の急性腎盂腎炎については、基礎疾患に前立腺肥大、尿道狭窄があることが臨床効果に影響を与えたことも考えられる。本剤は内科領域の感染症に対して十分期待出来る薬剤と考える。

文 献

- 1) Micetich R G, Maiti S N, Spevak P, Hall T W, Yamabe S, Ishida M, Yamazaki T, Nakai A and Ogawa K: Synthesis and β -lactamase inhibitory properties of 2β -[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]- 2α methylpenam-3 α -carboxylic acid 1, 1-dioxide and related triazolyl derivatives. J Med Chem 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. J Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- 3) 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
- 4) 柴 孝也: probenecidと臨床。化学療法剤と腎臓(上田 泰・齋藤 篤 共編), 東京医学社, pp. 156~167, 1992

Fundamental and clinical studies on tazobactam/piperacillin

Kohya Shiba, Seiji Hori, Jingoro Shimada, Masaki Yoshida, Atsushi Saito
and Osamu Sakai

Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine
3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Fundamental and clinical studies on tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a new β -lactamase inhibitor combined with a penicillin antibiotic, were performed, and the following results were obtained.

1) The antibacterial activity of TAZ/PIPC was investigated against 21 clinically isolated strains of MRSA, 23 strains of *Haemophilus influenzae*, 25 strains of ampicillin-resistant *Escherichia coli*, and 25 strains of β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa*. TAZ/PIPC was more active against MRSA, *H. influenzae* and *E. coli* than piperacillin (PIPC), and was 2-fold more active against *P. aeruginosa* than sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ).

2) When TAZ/PIPC was administered to 6 healthy male volunteers at 2.5 g through the intravenous route, the serum levels of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC) were 70.3 $\mu\text{g/ml}$ and 355.5 $\mu\text{g/ml}$, respectively, at the termination of administration, and were gradually eliminated from the blood thereafter. Their serum half-lives ($T_{1/2\beta}$) were 0.67 and 0.63 hours, respectively. When PIPC and TAZ were administered separately, PIPC showed the same pattern of change in plasma level as that seen in the administration of TAZ/PIPC, but TAZ was more rapidly eliminated from the blood than in the administration of TAZ/PIPC. The effect of probenecid was observed to determine the existence of renal tubular secretion of TAZ/PIPC. Coadministration of probenecid resulted in increases in $T_{1/2\beta}$ and area under the curve (AUC) of TAZ and $T_{1/2\beta}$ of PIPC. When SBT/CPZ was administered, $T_{1/2\beta}$ of sulbactam (SBT) was similar to that of TAZ in the administration of TAZ/PIPC and $T_{1/2\beta}$ of cefoperazone (CPZ) was longer than that of PIPC.

3) TAZ/PIPC was administered to 5 patients, 2 with pneumonia, 1 with cholecystitis, 1 with urinary tract infection and 1 with acute pyelonephritis. The clinical efficacy was evaluated to be good in 2 patients, fair in 1 and unknown in 2. The bacteriological efficacy was assessed to be eradicated in 1 patient and decreased in 2. No side effects or abnormal laboratory findings were observed in the patients.