

## 【原著・臨床】

PK-PD 解析を考慮したタゾバクタム/ピペラシリンの  
腎機能低下患者における用法・用量の調節

柴 孝 也

東京慈恵会医科大学\*

(平成 23 年 3 月 10 日受付・平成 23 年 5 月 16 日受理)

日本人の市中肺炎患者（平均のクレアチニンクリアランス推定値 82.6 mL/min）におけるタゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）の母集団薬物動態（PPK）解析結果に基づき、薬物動態と抗菌効果の関係（PK-PD）をシミュレーションし、市中肺炎患者と同様の %Time above MIC（%TAM）が得られることを指標に、腎機能低下患者における TAZ/PIPC の至適投与量および投与回数を推定した。%TAM の閾値は、PIPC の増殖抑制作用と最大殺菌作用が期待できるそれぞれ 30% と 50% に設定した。

敗血症および肺炎患者、あるいは重症の腎盂腎炎および複雑性膀胱炎患者においては、Ccr が 10 から 40 mL/min の場合は 2.25 g 1 日 3 回投与もしくは 4.5 g 1 日 2 回投与が推奨された。また、Ccr が 10 mL/min 未満の敗血症患者および肺炎患者の場合は 2.25 g 1 日 2 回投与が推奨された。

重症・難治の肺炎患者においては、Ccr が 20 から 40 mL/min の場合は 4.5 g 1 日 3 回投与、Ccr が 10 から 20 mL/min の場合は 1 回 2.25 g を 1 日 4 回投与もしくは 1 回 4.5 g を 3 回投与、Ccr が 10 mL/min 未満の場合は 2.25 g 1 日 4 回投与もしくは 4.5 g 1 日 2 回投与が推奨された。

重症でない腎盂腎炎および複雑性膀胱炎患者においては、Ccr が 10 から 40 mL/min のいずれの場合でも 2.25 g 1 日 2 回投与が推奨されると考えられた。

**Key words:** tazobactam/piperacillin, renal dysfunction, PK-PD

タゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）は、 $\beta$ -lactamase 阻害剤であるタゾバクタム（TAZ）と、広域抗菌スペクトルを有するペニシリン系薬であるピペラシリン（PIPC）を、TAZ : PIPC の力価比 1 : 8 の割合で配合した注射用抗菌薬である。本薬は、2008 年 7 月に敗血症、肺炎、腎盂腎炎および複雑性膀胱炎を適応症として承認され、用法および用量は、敗血症と肺炎では 1 回 4.5 g を 1 日 3 回、重症・難治性肺炎では 1 日 4 回、腎盂腎炎と複雑性膀胱炎では 1 日 2 回、重症・難治性では 1 日 3 回投与である。また、小児の 1 回投与量は 112.5 mg/kg である。

TAZ/PIPC の薬物動態については、日本人の肺炎患者および海外の腎機能低下患者を対象とした母集団薬物動態（PPK）解析が実施されている<sup>1,2)</sup>。

TAZ/PIPC の日本人における尿中排泄は、健康成人を対象として検討され、TAZ と PIPC の 4.5 g 単回投与時における尿中排泄率はそれぞれ 71.2% と 52.9% と報告されている<sup>3)</sup>。Komuro ら<sup>4)</sup>は、イヌを用いて本薬の腎排泄機構の検討を行い、TAZ、PIPC とともに尿細管分泌が存在することを証明しており、海外では、腎機能低下患者において本薬剤の半減期が延長することが報告されている<sup>2)</sup>。本薬剤の薬物動態には、腎機能が大きく関与することが明らかであるが、日本人における

本薬剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響については検討されていない。

そこで今回、すでに得られている日本人市中肺炎患者における腎機能（クレアチニンクリアランス値）をもとにした PPK 解析結果を用いて、薬物動態と抗菌効果の関係（PK-PD）をシミュレーションし、腎機能低下患者における TAZ/PIPC の至適投与量および投与回数を推定した。

#### I. 対象および方法

PK-PD 解析には、SAS Version 8.2 を、血漿中 PIPC 濃度のシミュレーションには、TAZ/PIPC の日本人市中肺炎患者（53 症例）を対象にした臨床薬理試験の PPK 解析における PIPC の母集団薬物動態パラメータ<sup>1)</sup>を用いた。

腎機能のシミュレーションとしては、クレアチニンクリアランス値（Ccr）が 0, 10, 20, 30, 40, 50, 82.6 および 120 mL/min の場合について検討した。なお、82.6 mL/min は日本人市中肺炎患者を対象とした試験での Ccr の平均値である。TAZ/PIPC の投与方法は、1 日 2 回、3 回あるいは 4 回投与（いずれも等間隔投与）、1 回投与量は TAZ/PIPC として 4.5 g あるいは 2.25 g とし、各組み合わせ（全 6 通り）を検討した。なお、点滴時間

\*東京都港区西新橋 3-25-8

はいずれも 30 分間とした。

ペニシリン系薬では、血中濃度が占める最小発育阻止濃度 (MIC) を超える時間の投与間隔に対する割合 (% Time above MIC (%TAM)) が 30% 以上の時に増殖抑制作用、50% 以上の時に最大殺菌作用を示すことが示唆されている<sup>6)</sup>。そこで、まず TAZ/PIPC を投与した時の PIPC 濃度を以下に示す式で 1 分刻みで算出した。次に、得られた PIPC 濃度 (全濃度およびフリー体濃度) が MIC を超える時間を求め、投与間隔 (1 日 2 回、3 回、4 回投与の場合、それぞれ 12 時間、8 時間、6 時間) に対する割合 (%TAM) を算出した。なお、PIPC のフリー体濃度算出には、タゾバクタム (TAZ) との併用時のヒト血清に対する *in vitro* 蛋白結合率 16.3%<sup>5)</sup> を用いた。

$$Conc = \frac{Dose}{CL \cdot T_{inf}} \left\{ \exp(-kt^*) - \exp(-kt) \right\}$$

$$t^* = \begin{cases} 0, & (t \leq T_{inf}) \\ t - T_{inf}, & (t > T_{inf}) \end{cases}$$

$$k = CL/V,$$

$$V = \theta_1, \quad CL = \theta_2 + \theta_3(Ccr - CcrMean)$$

Conc は PIPC 濃度、Dose は投与量 (PIPC 換算量)、CL は全身クリアランス、V は分布容積、t は投与開始後の経過時間、 $T_{inf}$  は点滴時間を表している。 $CcrMean$  は日本人市中肺炎患者を対象とした試験での平均の Ccr 値 (82.6 mL/min) である。パラメータ推定値 ( $\theta$ ) は、 $\theta_1$  が 13.4、 $\theta_2$  が 8.74、 $\theta_3$  が 0.0472 を用いた。

## II. 結 果

日本人市中肺炎患者の PPK パラメータを用い、腎機能を変化させた時の PIPC 血漿中濃度をシミュレーションし、種々の MIC 値 (想定値) における %TAM を計算した結果を Table 1 (1 回投与量 2.25 g の場合) および Table 2 (1 回投与量 4.5 g の場合) に示した。

TAZ/PIPC は、成人の敗血症および肺炎患者に対しては通常、4.5 g を 1 日 3 回 (院内肺炎などの重症・難治性肺炎の場合は最大 1 日 4 回) 投与し、腎盂腎炎および複雑性膀胱炎患者に対しては 4.5 g を 1 日 2 回 (重症・難治性例では最大 1 日 3 回) 投与する。そこで、種々の腎機能 (Ccr) での各用法用量における、PIPC 濃度 (全濃度とフリー体濃度) の %TAM が 30% 以上もしくは 50% 以上となる最大 MIC を Table 3 および Table 4 にまとめた。

各 MIC ごとの %TAM は、Ccr が低下するに従い大きくなった。また、PIPC の全濃度とフリー体の %TAM を比較したところ、フリー体の %TAM のほとんどは全濃度の 90% 以上であり、%TAM に及ぼすタンパク結合率の影響は小さいと考えられた。

腎機能が正常 (Ccr : 82.6 mL/min) の成人における 4.5 g 投与の PIPC フリー体濃度から算出した %TAM が 30% 以上となる最大の MIC は、1 日 2 回投与では 16

$\mu\text{g/mL}$ 、3 回では 32  $\mu\text{g/mL}$ 、4 回では 64  $\mu\text{g/mL}$  であった。また、%TAM が 50% 以上となる最大の MIC は、1 日 2 回投与では 4  $\mu\text{g/mL}$ 、3 回では 16  $\mu\text{g/mL}$ 、4 回では 32  $\mu\text{g/mL}$  であった。いずれの場合も投与回数の増加に従ってカバーできる MIC は大きくなった。Ccr が 40 mL/min 未満の場合の 4.5 g 投与の %TAM を見ると、30% 以上を示す MIC は、2 回投与では 32  $\mu\text{g/mL}$  以上、3 回および 4 回投与では 64  $\mu\text{g/mL}$  以上となった。また、同様に %TAM が 50% 以上を示す MIC は、2 回投与では 8  $\mu\text{g/mL}$  以上、3 回および 4 回投与では 32  $\mu\text{g/mL}$  以上であった。

一方、腎機能が正常の成人において TAZ/PIPC を投与した時に得られる %TAM の値を標準として、これに相当する %TAM が得られる投与量と投与回数を Ccr ごとに検討した。

腎機能が正常の成人において 4.5 g を 2 回投与した時の %TAM が 30% 以上と 50% 以上を示す MIC はそれぞれ 16  $\mu\text{g/mL}$  と 4  $\mu\text{g/mL}$  であった。これと同等の MIC を示す各 Ccr ごとの投与量は、Ccr が 40 mL/min 未満で 2.25 g を 2 回投与した時であった。同様に腎機能が正常の成人において 4.5 g を 3 回投与した時の %TAM が 30% 以上と 50% 以上を示す MIC はそれぞれ 32  $\mu\text{g/mL}$  と 16  $\mu\text{g/mL}$  であり、Ccr が 40 mL/min 未満ではこれに相当する投与は 4.5 g の 2 回投与と 2.25 g の 3 回投与であった。また、腎機能が正常の成人において 4.5 g を 4 回投与した時の %TAM が 30% 以上と 50% 以上を示す MIC はそれぞれ 64  $\mu\text{g/mL}$  と 32  $\mu\text{g/mL}$  であり、Ccr が 40 mL/min 未満ではこれに相当する投与は 4.5 g の 3 回投与と 2.25 g の 4 回投与であった。

## III. 考 察

腎機能低下患者における抗菌薬の投与方法については、これまで多くの検討がなされている<sup>7)</sup>。多くの薬剤が腎排泄型であることから、副作用の発現を防ぐために、適切な投与方法の調節が必要であり、いくつかの指針も公表されている<sup>8,9)</sup>。

TAZ/PIPC は、最大投与量が海外と同一に設定された  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬であり、院内肺炎や敗血症などの重症・難治性感染症に対する治療薬として使用されている。本薬の腎機能低下患者における使用経験は、主として海外で集積されており、腎機能低下患者における薬物動態も検討されている<sup>10)</sup>。米国とフランスにおける TAZ/PIPC の添付文書<sup>11,12)</sup>には、腎機能低下の程度による投与量調節に関する記載があり、これら諸外国では、国際誕生日の 1992 年以降に蓄積された十分な臨床経験に基づいた用法と用量の調節方法が確立されている。

国内における TAZ/PIPC の製造承認は 2008 年 7 月であり、本薬の日本人における使用経験、特に、腎機能低下患者における使用経験はきわめて乏しいことより、日



Table 2. Percent above MIC of piperacillin/tazobactam at a dose of 4.5 g

Drug concentrations	2								3								4							
	Daily dosing								3								4							
	0	10	20	30	40	50	82.6	120	0	10	20	30	40	50	82.6	120	0	10	20	30	40	50	82.6	120
Whole drug concentrations	0.063	100	100	100	100	100	100	92.0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.125	100	100	100	100	100	100	84.7	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.25	100	100	100	100	100	100	77.3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.5	100	100	100	100	100	100	69.9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	93.8	100	100	100	100	100	100
	1	100	100	100	100	96.6	90.3	74.8	62.6	100	100	100	100	100	100	100	99.0	82.8	100	100	100	100	100	100
	2	100	100	98.6	91.3	85.1	79.7	65.9	55.2	100	100	100	100	100	100	100	85.7	71.7	100	100	100	100	100	100
	4	100	92.7	85.3	79.0	73.5	68.8	57.2	47.8	100	100	100	100	100	100	87.3	72.4	60.7	100	100	100	100	100	100
	8	85.6	78.1	71.9	66.6	62.1	58.1	48.3	40.5	100	100	100	93.3	87.3	81.6	75.9	71.0	58.9	49.4	99.9	99.9	99.9	95.5	79.0
	16	69.4	63.4	58.3	54.0	50.3	47.2	39.2	32.9	99.9	96.0	88.1	81.6	75.9	71.0	58.9	49.4	45.1	37.9	99.7	99.2	92.0	84.8	78.8
	32	53.3	48.6	44.7	41.4	38.6	36.1	30.0	25.3	81.1	73.8	67.6	62.6	58.3	54.6	45.1	37.9	31.3	26.3	78.0	70.4	64.4	59.2	55.0
	64	36.7	33.5	30.9	28.6	26.7	25.0	20.8	17.5	56.4	51.2	46.9	43.5	40.4	37.6	31.3	26.3	20.1	16.5	44.1	39.4	35.6	32.6	30.0
	128	19.9	18.0	16.5	15.3	14.2	13.3	11.0	9.0	31.0	27.9	25.4	23.5	21.7	20.1	16.5	13.5	10.1	7.7	35.3	31.3	28.1	25.4	23.3
	Free drug concentrations	0.063	100	100	100	100	100	100	90.1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.125		100	100	100	100	100	100	82.8	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.25		100	100	100	100	100	100	75.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.5		100	100	100	100	100	100	68.1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1		100	100	100	100	93.7	87.7	72.6	60.8	100	100	100	100	100	100	100	100	91.1	80.1	100	100	100	100	100
2		100	100	95.3	88.3	82.2	76.9	63.7	53.4	100	100	100	100	100	100	100	95.6	80.1	100	100	100	100	100	100
4		97.6	89.0	81.9	75.9	70.7	66.2	54.9	46.0	100	100	100	100	100	99.4	82.4	69.0	58.0	100	100	100	100	100	100
8		81.6	74.4	68.5	63.5	59.2	55.4	46.0	38.7	100	100	100	95.6	89.0	83.3	69.0	58.0	46.7	35.6	99.9	99.9	99.9	96.4	90.1
16		65.4	59.7	54.9	50.9	47.5	44.4	36.9	31.1	99.2	90.4	83.1	76.7	71.5	66.9	55.6	46.7	35.6	24.7	99.9	99.9	99.9	96.4	90.1
32		49.2	44.9	41.3	38.3	35.7	33.5	27.8	23.5	75.0	68.1	62.6	57.7	53.8	50.3	41.8	35.2	27.7	15.4	93.1	85.1	78.5	72.8	68.0
64		32.6	29.7	27.4	25.3	23.6	22.1	18.5	15.3	50.1	45.5	41.7	38.3	35.7	33.4	27.7	23.2	17.7	10.1	62.8	57.2	52.6	48.7	45.4
128		15.4	14.0	12.7	11.7	10.8	10.1	8.3	6.7	24.3	21.9	19.8	18.1	16.7	15.4	12.5	10.1	7.7	5.4	35.3	31.3	28.1	25.4	23.3

Table 3. MICs of piperacillin/tazobactam exceeds 30% of the time above MIC

Drug concentrations	Dose	2.25 g			4.5 g		
	Daily dosing	2	3	4	2	3	4
	Creatinine clearance (mL/min)	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					
Whole drug concentrations	0	32	64	64	64	128	128
	10	32	32	64	64	64	128
	20	32	32	64	64	64	128
	30	16	32	64	32	64	128
	40	16	32	64	32	64	128
	50	16	32	32	32	64	64
	82.6	16	32	32	32	64	64
120	8	16	32	16	32	64	
Free drug concentrations	0	32	32	64	64	64	128
	10	16	32	64	32	64	128
	20	16	32	32	32	64	64
	30	16	32	32	32	64	64
	40	16	32	32	32	64	64
	50	16	32	32	32	64	64
	82.6	8	16	32	16	32	64
120	8	16	32	16	32	64	

Table 4. MICs of piperacillin/tazobactam exceeds 50% of the time above MIC

Drug concentrations	Dose	2.25 g			4.5 g		
	Daily dosing	2	3	4	2	3	4
	Creatinine clearance (mL/min)	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					
Whole drug concentrations	0	16	32	32	32	64	64
	10	8	16	32	16	64	64
	20	8	16	32	16	32	64
	30	8	16	32	16	32	64
	40	8	16	32	16	32	64
	50	4	16	32	8	32	64
	82.6	2	8	16	4	16	32
120	1	4	16	2	8	32	
Free drug concentrations	0	8	32	32	16	64	64
	10	8	16	32	16	32	64
	20	8	16	32	16	32	64
	30	8	16	32	16	32	64
	40	4	16	16	8	32	32
	50	4	16	16	8	32	32
	82.6	2	8	16	4	16	32
120	1	4	8	2	8	16	

本人の腎機能低下患者における本薬の使用方法に関する指標は確立されていない。また、本薬の臨床試験の段階では、腎機能低下患者における薬物動態や安全性は検討されていない。

そこで今回、日本人の市中肺炎患者における PPK 解析結果を用いて、PK-PD をシミュレーションし、腎機能低下患者における TAZ/PIPC の至適投与方法を推定した。外国における TAZ/PIPC の投与量調節は、Ccr 値が 40 mL/min 未満の感染症患者について設定されていることを参考に、国内で実施された臨床試験においては、対象患者の Ccr を 40 mL/min 以上に設定している。そこで、

本解析では、Ccr が 40 mL/min 未満の患者の場合について TAZ/PIPC の至適投与方法を検討することとした。%TAM の閾値は、PIPC の増殖抑制作用と最大殺菌作用が期待できるそれぞれ 30% と 50% に設定し、Ccr ごとにシミュレーションした %TAM と、市中肺炎患者の %TAM を指標に、腎機能低下患者における TAZ/PIPC の至適投与量および投与回数を推定した。

腎機能が正常の成人において 4.5 g を 3 回投与した時の %TAM が 30% 以上 (増殖抑制作用) と 50% 以上 (最大殺菌作用) を示す MIC はそれぞれ 32  $\mu\text{g/mL}$  と 16  $\mu\text{g/mL}$  であり、Ccr が 40 mL/min 以下ではこれに相当

Table 5. Recommended dosing of piperacillin/tazobactam in patients with renal dysfunction

Creatinine clearance (mL/min)	Pneumonia (Serious case)	Sepsis/pneumonia/ Urinary tract infection (Serious case)	Urinary tract infection (Complicated cystitis and pyelonephritis)
>40	4.5 g × 4	4.5 g × 3	4.5 g × 2
20-40	4.5 g × 3 or 2.25 g × 4	4.5 g × 2 or 2.25 g × 3	2.25 g × 2
<20	4.5 g × 3 or 2.25 g × 4	4.5 g × 2 or 2.25 g × 3	2.25 g × 2
<10	4.5 g × 2 or 2.25 g × 4	2.25 g × 2	2.25 g × 2
Hemodialysis	4.5 g × 2 or 2.25 g × 4	2.25 g × 2	2.25 g × 2
CAPD	4.5 g × 2 or 2.25 g × 4	2.25 g × 2	2.25 g × 2

する投与は 4.5 g の 2 回投与と 2.25 g の 3 回投与であった。TAZ/PIPC の敗血症、肺炎および重症・難治性の複雑性尿路感染症/腎盂腎炎に対して、Ccr が 10 mL/min まで低下している患者では、4.5 g の 2 回投与または 2.25 g の 3 回投与においても、腎機能正常患者に 4.5 g を 3 回投与した時と同等の有効性が期待できると推定された。また、院内肺炎などの重症・難治性の肺炎患者に対しては、Ccr が 10 mL/min まで低下している場合には、用法・用量は 4.5 g を 3 回または 2.25 g を 4 回投与することにより、4.5 g を 3 回投与した時と同等の有効性が期待できると推定できた。また、同様に複雑性尿路感染症/腎盂腎炎では 2.25 g を 2 回投与する用法用量が推奨できると考えられた。

以上の結果をまとめると、腎機能低下を有する日本人の感染症患者において、Table 5 に示す TAZ/PIPC の用法用量が推奨されると考えられた。

米国とフランスにおける用量調節の基準となる Ccr は、いずれも 40 mL/min 未満を対象としており、1 日最大用量である 4.5 g の 4 回投与が可能な Ccr は 40 mL/min 以上の場合とされている。また、Ccr 値が 20 mL/min 未満の場合には、さらに減量することが推奨され、その用法と用量は、本検討において推奨される用法と用量にほぼ合致していた。これまで、TAZ/PIPC の日本人と外国人における薬物動態を直接比較した試験は実施されていないが、これらの検討結果から、両者の薬物動態は腎機能が同様であれば類似していることが推測された。

本薬の Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) におけるブレイクポイントは、菌種によって異なるが、最も高いブレイクポイントは緑膿菌に対する 64 μg/mL である。本菌種は主として重症・難治性の感染症から分離され、成人院内肺炎診療ガイドライン<sup>13)</sup>においては中等症以上の第一選択薬の一つとして本薬 4.5 g の 1 日 3 回または 4 回投与が推奨されている。本薬の重症・難治性の肺炎患者に対する用法・用量が 1 日 4 回投与と設定されていることの妥当性が PK-PD 解析の結果からも確認されたものと考えられる。

本検討は PPK 解析結果に基づくシミュレーションである。今後、腎機能低下を有する患者で本薬が投与された時の薬物動態および原因菌の MIC から算出された

%TAM と細菌学的効果または臨床効果の関係を明らかにし、実測値に基づく用量調節の検討が待たれる。

#### 文 献

- 1) 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 斎藤 厚, 河野 茂, 柴 孝也: 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1 : 8 製剤) の臨床薬理試験。日化療会誌 2010; 58 (S-1): 11-28
- 2) Patel N, Scheetz M H, Drusano G L, Lodise T P: Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 460-5
- 3) 柴 孝也: Tazobactam/piperacillin (配合比 1 : 8 製剤) の第 I 相試験。日化療会誌 2010; 58 (S-1): 1-10
- 4) Komuro M, Maeda T, Kakuo H, Matsushita H, Shimada J: Inhibition of the renal excretion of tazobactam by piperacillin. J Antimicrob Chemother 1994; 34: 555-64
- 5) 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。日化療会誌 1994; 42 (S-2): 206-16
- 6) 戸塚恭一 (監修), 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦: 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD, ユニオンエース, 2006
- 7) 矢野晴美: ペニシリン系抗菌薬の使い方。抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会 編, 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト, 日本化学療法学会, 東京, 2008; 43-59
- 8) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編: 抗菌薬使用のガイドライン, 抗菌薬選択と使用の原則, 宿主条件と感染症 腎不全, 協和企画, 東京, 2005
- 9) 腎障害のある成人患者への抗生物質の投与量。戸塚恭一, 橋本正良 監修, 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2010, 第 40 版。ライフサイエンス出版, 2010
- 10) Johnson C A, Halstensen C E, Kelloway J S, Faulkner R, Dutta A, Haynes J, et al: Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 32-41
- 11) Zosyn<sup>®</sup> (Piperacillin and Tazobactam for Injection), Wyeth Pharmaceuticals Inc, Philadelphia, W10414C 010, ET01, Rev 09/09
- 12) TAZOCILLINE<sup>®</sup> 2 g/250 mg et 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion, piperacilline, tazobactam, Wyeth Pharmaceuticals France, MLC TAZOC 03-08 A
- 13) 日本呼吸器学会: 呼吸器感染症に関するガイドライン/成人院内肺炎診療ガイドライン, 2008

## Dosage and administration schedule adjustment of tazobactam/piperacillin based on PK-PD analysis in patients with renal dysfunction

Kohya Shiba

Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

We estimated the optimal dosage and number of dosings of tazobactam/piperacillin(TAZ/PIPC) in patients with impaired renal function by simulating the relationship between the pharmacokinetics and the pharmacodynamics(PK-PD) using the population pharmacokinetics(PPK) analysis based on the renal function, i.e., estimate value of creatinine clearance(Ccr), in Japanese patients with community-acquired pneumonia.

For patients with sepsis and pneumonia or patients with severe pyelonephritis and complicated cystitis, the recommended dose is 2.25 g administered thrice daily or 4.5 g administered twice daily when the Ccr is between 10 and 40 mL/min. On the other hand, for patients with sepsis and pneumonia in whom the Ccr is less than 10 mL/min, the recommended dose is 2.25 g twice a day.

For patients with very severe or intractable pneumonia, the dose of 4.5 g administered thrice daily is recommended in patients when the Ccr is between 20 and 40 mL/min. When the Ccr is between 10 and 20 mL/min, and less than 10 mL/min, the recommended doses are 2.25 g administered four times daily or 4.5 g administered three times daily, and 2.25 g administered four times daily or 4.5 g administered twice daily, respectively.

For patients with less severe pyelitis and complex cystitis, the recommended dose is 2.25 g administered twice daily when the Ccr is between 10 and 40 mL/min.