

【原著・臨床】

Tazobactam/piperacillin（配合比1：8製剤）の第I相試験

柴 孝 也

東京慈恵会医科大学*

（平成21年7月24日受付・平成22年2月12日受理）

注射用のβ-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン製剤である tazobactam/piperacillin の配合比1：8製剤（TAZ/PIPC）の単回および反復投与における薬物動態と忍容性を日本人健康成人男子において検討した。

（1）薬物動態

TAZ/PIPC 2.25～4.5 g を5分静注および2.25～6.75 g を30分点滴静注で単回投与したところ、TAZの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は0.7～0.9時間、PIPCのそれは0.8～0.9時間であった。最高血中濃度（ C_{max} ）は投与量の増加に伴い上昇し、TAZ/PIPC 4.5 g の5分静注では、TAZは49.7 μg/mLであり、PIPCは436 μg/mLであった。TAZ/PIPC 6.75 g の30分点滴静注ではTAZの C_{max} は58.2 μg/mLであり、PIPCのそれは380 μg/mLであった。また無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{inf} ）も投与量の増加に伴い増加しTAZ/PIPC 4.5 g の5分静注では、TAZは50.4 μg·hr/mL、PIPCは381 μg·hr/mLであった。TAZ/PIPC 6.75 g の30分点滴静注ではTAZの AUC_{inf} は83.4 μg·hr/mL、PIPCのそれは557 μg·hr/mLであった。全身クリアランス（ CL_T ）はTAZ、PIPCともに投与量の増加に従い減少した。

線形性について単回投与におけるTAZおよびPIPCの C_{max} および AUC_{inf} を用い、パワーモデルで解析した。その結果、5分静注、30分点滴静注ともに本用量範囲においては非線形な動態を示すものと考えられた。

尿中への排泄率は、5分静注の投与後12 hrまでにTAZで78.8～81.3%、PIPCで55.2～56.7%であった。30分点滴静注ではTAZで63.5～71.2%、PIPCで46.0%～52.9%であり、主に未変化体として、尿中から排泄された。

TAZ/PIPC 4.5 g の1日3回および1日4回で反復投与した時、投与6日目および8日目のTAZ、PIPCのAUCは投与初日と同様であり、反復投与により薬物動態は変化せず、蓄積性がないことが明らかとなった。

（2）忍容性

本薬剤との因果関係が否定されず副作用と判断された症状および所見は、36例中に軟便が11例（30.6%）、下痢および血中尿酸減少が各5例（各13.9%）、腹痛が2例（5.6%）、頭痛、口渴、悪寒、胸痛、熱感、流涎過多、悪心、異常感、胃不快感および食欲減退が各1例（各2.8%）であった。これらの副作用に重篤なものはなく、今回の用法・用量における忍容性が確認された。

Key words: tazobactam/piperacillin, phase I study, pharmacokinetics, safety, intestinal bacterial flora

Tazobactam/piperacillin（TAZ/PIPC、一般名タゾバクタム・ピペラシリンナトリウム）は、β-ラクタマーゼ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抗生物質であるピペラシリン（PIPC）を、力価比1：8の割合で配合した注射用抗生物質である（Fig. 1）。TAZは、大鵬薬品工業株式会社で開発されたβ-ラクタマーゼ阻害剤であり、各種の細菌が産生するβ-ラクタマーゼ（ペニシリ

ナーゼ、セファロスポリナーゼ、オキシイミノセファロスポリナーゼおよび基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ等）を不可逆的に阻害する作用をもっている^{1,2)}。PIPCは、富山化学工業株式会社で開発されたペニシリン系抗生物質であり、グラム陽性菌に対する抗菌力を保ちつつ、緑膿菌を含むグラム陰性菌や嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示すが、β-ラクタマーゼによる分解を受けやすいという性質を有している³⁾。

*東京都港区西新橋3-25-8

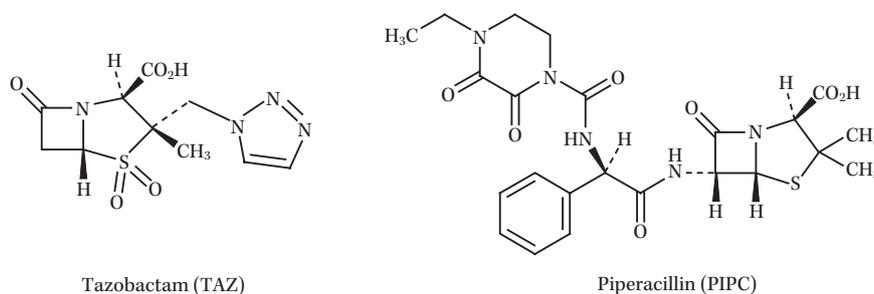


Fig. 1. Chemical structure of tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC).

Table 1. Subject profiles

Group	Subject	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
A	8	23.1 ± 3.0	174.06 ± 4.17	61.84 ± 3.95	20.434 ± 1.509
B	8	25.0 ± 5.8	170.05 ± 7.19	62.01 ± 6.04	21.463 ± 1.954
C	8	24.5 ± 3.6	172.88 ± 4.47	59.65 ± 4.97	19.973 ± 1.740
D	6	25.2 ± 2.8	170.40 ± 3.44	60.62 ± 6.23	20.872 ± 2.045
E	6	28.7 ± 8.2	175.60 ± 7.47	68.10 ± 3.33	22.157 ± 1.768
Mean ± SD		25.1 ± 5.0	172.55 ± 5.64	62.23 ± 5.51	20.920 ± 1.859

TAZ/PIPC (1 : 8 の配合製剤) は、米国、英国をはじめとした世界 94 カ国で承認されており、広い領域の感染症に対して常用されている。また、院内肺炎および緑膿菌の感染リスクのある市中肺炎に対するエンピリック治療に推奨されるなど、その有効性が広く知られている⁴⁻⁶⁾。

本邦においては、TAZ および PIPC を 1 : 4 の割合で配合した製剤が開発され、敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の効能・効果で 2001 年に承認を取得したが、その用法および用量は 2.5 g を 1 日 2 回投与であり、重症感染症の治療薬としては、日本で認められている用量では投与量が少ないことが指摘されていた⁷⁾。

欧米において TAZ/PIPC が承認されている用法・用量は、米国では 3.375 g (TAZ : 0.375 g, PIPC : 3 g) を 6 時間ごとに投与 (1 日 4 回) であり、欧州では 4.5 g (TAZ : 0.5 g, PIPC : 4 g) を 8 時間ごとに投与 (1 日 3 回) である。さらに院内肺炎や発熱性好中球減少症などの重症の患者には重症度に応じて 4.5 g を 6 時間ごとに投与 (1 日 4 回) することが承認されている。これを PIPC の 1 日総投与量で見ると、通常量で 12 g、重症の患者では 16 g に相当する。日本において承認されている PIPC 単剤での最高用量は 8 g であり、欧米での用法・用量は日本よりもかなり高用量である。近年、PK-PD の観点から、敗血症や院内肺炎のような重症感染症では、抗菌薬の高用量、短期間投与による感染症治療の重要性が認識されている^{7,8)}。また、耐性菌対策としてもこれらの投与法の重要性が認識されている⁸⁾。

以上のことから、日本人における TAZ/PIPC の薬物動態と忍容性を明らかにすることを目的として、臨床第 I 相試験を計画し、実施することとした。

I. 対象と方法

1. 被験者

本試験において被験者は、本試験への参加に文書で同意した健康成人男子とし、年齢上限を 45 歳とした。また、スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した被験者、アレルギーの既往のある被験者、気管支喘息の既往のある被験者および TAZ/PIPC 皮内反応検査が陽性である被験者は試験に参加できないこととした。単回投与試験では 24 例の被験者を以下の A~C の投与群に、反復投与試験では 12 例の被験者を以下の D, E の投与群に無作為に割り付けた。各投与群の被験者背景を Table 1 に示した。

A 群 : 1 回目投与	5 分静注	2.25 g	単回投与
2 回目投与	30 分点滴静注	2.25 g	単回投与
B 群 : 1 回目投与	5 分静注	3.375 g	単回投与
2 回目投与	30 分点滴静注	4.5 g	単回投与
C 群 : 1 回目投与	5 分静注	4.5 g	単回投与
2 回目投与	30 分点滴静注	6.75 g	単回投与
D 群 :	30 分点滴静注	4.5 g × 1 日 3 回	7 日間 22 回反復投与
E 群 :	30 分点滴静注	4.5 g × 1 日 4 回	7 日間 29 回反復投与

本試験は、実施施設である社団法人北里研究所臨床薬理研究所北里研究所バイオイアトリックセンターの治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、平成 9 年 3 月 27 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」(厚生省令第 28 号) を遵守して実施した。

Table 2. Examination

Classification	Examination
Examination by investigator	auscultation, percussion, palpation, inspection, medical interview
Physical	temperature, respiratory rate, blood pressure, pulse rate
Electrocardiogram	12-lead electrocardiogram
Hematology	RBC count, hemoglobin, hematocrit, platelet count, WBC count, WBC differential
Blood chemistry	albumin, total protein, total cholesterol, triglyceride, blood sugar, creatinine kinase, electrolyte (Na, K, Cl, Ca, P), uric acid, CRP
Liver function test	AST, ALT, Al-P, total bilirubin, direct bilirubin, LDH, γ -GTP
Renal function test	BUN, s-Cr, Ccr
Urinalysis	specific gravity, PH, protein, glucose, urobilinogen, sediment, ketone body
Immunoserological test	HIV, HBV, HCV, syphilis

Table 3. Pharmacokinetic parameters of tazobactam and piperacillin after 5-minute infusion

Drug	Dose	Subject	t _{1/2} hr	C _{max} μ g/mL	AUC _{inf} μ g \cdot hr/mL	CL _r mL/min	Vd _{ss} L	CL _R mL/min
TAZ	0.25 g (TAZ/PIPC: 0.25 g/2 g)	8	0.791	25.3	19.4	221	13.1	178
			0.093	7.1	3.1	48	1.9	40
	0.375 g (TAZ/PIPC: 0.375 g/3 g)	8	0.819	37.9	34.8	185	12.0	148
			0.095	5.6	6.7	33	1.4	34
	0.5 g (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g)	8	0.852	49.7	50.4	166	11.9	135
			0.071	8.0	3.4	12	0.9	18
PIPC	2 g (TAZ/PIPC: 0.25 g/2 g)	8	0.808	206	146	235	12.8	134
			0.097	55	25	46	1.9	29
	3 g (TAZ/PIPC: 0.375 g/3 g)	8	0.860	313	262	198	11.9	110
			0.100	49	55	42	1.6	21
	4 g (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g)	8	0.840	436	381	175	11.3	98.4
			0.071	89	23	11	1.3	7.1

Note: All values are mean \pm SD

2. 投与量, 投与方法および投与期間

TAZ/PIPC は, 大鵬薬品工業株式会社で製造した 2.25 g (TAZ 0.25 と PIPC 2 g を含有), 3.375 g (TAZ 0.375 g と PIPC 3 g を含有), 4.5 g (TAZ 0.5 と PIPC 4 g を含有) および 6.75 g (TAZ 0.75 と PIPC 6 g を含有) を使用した。定められた用量を, 5 分投与の場合は 50 mL の生理食塩水で, 30 分投与では 100 mL の生理食塩液で調製し, インフュージョンポンプを用いて静脈内投与した。また, 反復投与試験の投与期間については, 発現が予測される下痢の経過を観察するのに必要な期間として 7 日間とした。

3. 薬物動態

1) 薬物濃度測定

規定の時間にヘパリンナトリウムを含む真空採血管を使って血液を採取し, 速やかに遠心分離 (4°C, 3,000 rpm, 15 min) して血漿試料を得た。尿については規定の時間で蓄尿し, その尿量を測定した後, 濃度測定に供した。各試料は -80°C で凍結保存し, 安定性が保証される期間 (6 カ月) 内に測定を実施した。

濃度測定は, 血漿 0.25 mL 又は尿 0.05 mL 中の TAZ

および PIPC を酸性条件下酢酸エチルで抽出し, この抽出液に内標準物質ベンジルペニシリンカリウムを含む 0.1 mol/L リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えることにより液性を中性とし水層に転溶させ, さらに酢酸エチルを除去した後にクロロホルムを用いて洗浄し, 得られた水層を分取し, 紫外可視吸収検出器を備えた高速液体クロマトグラフ (島津製作所 LC-10A システム又は LC-10Avp システム) を用いて分離定量した。分析カラムは GL サイエンス, Inertsil ODS-2 (4.6 mm i.d. \times 150 mm, 5 μ m) を用い, 尿試料分析時にはカラム 2 本を連結し, カラム温度を血漿試料分析時は 50°C, 尿試料分析時は 40°C とした。検出波長は 220 nm とし, 移動相にはアセトニトリルおよび 0.01 mol/L リン酸緩衝液 (pH 5.5) を用い, リニアグラジエント法により, 流量 1.5 mL/min で測定した。定量濃度範囲は TAZ, PIPC とも血漿試料では 0.2~50 μ g/mL, 尿試料では 10~1,250 μ g/mL とした。

2) 薬物動態解析

薬物速度論的パラメータの算出は解析ソフト Win-Nonlin (Ver. 4.1, Pharsight) を用いて実施した。C_{max} は実測値を, AUC_{inf} は台形法で, 定常状態での分布容積 Vd_{ss}

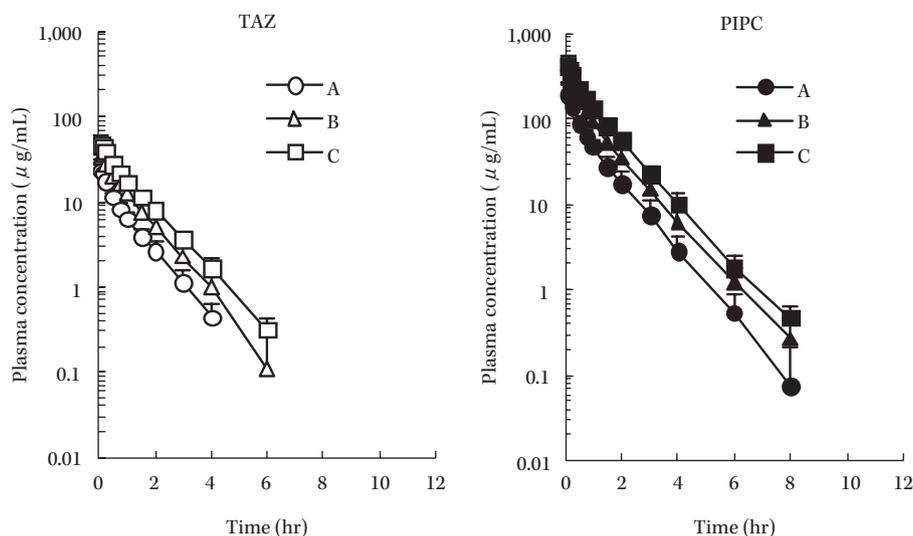


Fig. 2. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin after 5-minute infusion at three different doses.

Dose: Group A (TAZ/PIPC: 0.25 g/2 g), Group B (TAZ/PIPC: 0.375 g/3 g), Group C (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g)
Mean \pm SD (n = 8)

および CL_T はノンコンパートメント法で算出した。また、 $t_{1/2}$ は血漿中濃度の消失相を最小二乗法による直線回帰によって算出した。尿中排泄率は、TAZ および PIPC の尿中排泄データより算出し、腎クリアランス CL_R は尿中排泄量および AUC より求めた。

線形性の評価は、単回投与と試験の 5 分静注および 30 分点滴静注時の C_{max} および AUC_{inf} の値を用いた。統計解析ソフト SAS (Ver. 8.2, SAS Institute Inc.) を使用し、パワーモデル⁹⁾により解析し、勾配の 95% 信頼区間が 1 を含む場合に線形と判断した。また、反復投与試験データより蓄積性について評価した。

4. 有害事象の観察および検査項目

Table 2 には、観察および検査の項目を示した。

有害事象発現の有無について、単回投与では投与前、投与後 24 時間に問診、視診、聴打診および触診を行うこととした。心電図測定を投与前と投与後 24 時間に実施した。また、投与 7 日後に併用薬の調査、問診、視診、聴打診および触診を実施した。

反復投与では、投与開始日、投与 2, 4 日目の第 1 回投与前、最終投与 24 時間後および投与終了 7 日後に同様の調査と観察を行った。

臨床検査のために、単回投与では投与前、投与 24 時間後および 7 日後に、反復投与の場合は、投与前、投与 2, 4, 8 および 15 日に 17 mL の採血と 10 mL の採尿を行った。

5. 腸内細菌叢の検索

腸内細菌叢の検索は、4.5 g 1 日 3 回反復投与の D 群の被験者について投与前日、投与 3, 8, 15 および 29 日の 5 回実施し、菌の検索および同定を実施した。

糞便内細菌叢の検索と同定は光岡らの方法¹⁰⁾に準じて行った。採取した糞便検体の適宜希釈液を嫌気性菌用平板培地と好気性菌用平板培地に塗抹し、24~72 時間培養した。各培地に発育した集落の形状、グラム染色性、菌の形態によって菌群を同定した。

II. 結 果

1. 薬物動態

1) 単回投与

被験者に TAZ/PIPC 2.25, 3.375 又は 4.5 g を 5 分静注および TAZ/PIPC 2.25, 4.5 又は 6.75 g を 30 分点滴静注した時の血漿中濃度推移をそれぞれ Fig. 2 および Fig. 3 に、PK パラメータをそれぞれ Table 3 および Table 4 に示した。また、TAZ/PIPC 4.5 g を 30 分点滴静注した時の尿中濃度およびその排泄率を Table 5 に示した。

TAZ/PIPC を 5 分静注した場合、TAZ および PIPC ともに C_{max} と AUC_{inf} は投与量の増加に伴い増加した。 CL_T は投与量の増加に伴い減少し、 CL_R にも同様な減少が認められた。また、30 分点滴静注においても同様の傾向がみられた。 $t_{1/2}$ は各投与量、投与方法ごとの平均値で見ると TAZ が約 0.7~0.9 時間、PIPC が約 0.8~0.9 時間であった。また、 V_{dss} は TAZ が約 11~13 L、PIPC が約 11~14 L の範囲であった。このように、投与量又は 5 分と 30 分の投与時間にかかわらず $t_{1/2}$ および V_{dss} は TAZ, PIPC ともに同程度であった。

5 分静注での尿中への TAZ および PIPC の排泄率は、投与後 12 hr までにそれぞれ、78.8~81.3%, 55.2~56.7%, 30 分点滴静注ではそれぞれ 63.5~71.2%, 46.0%~52.9% であった。

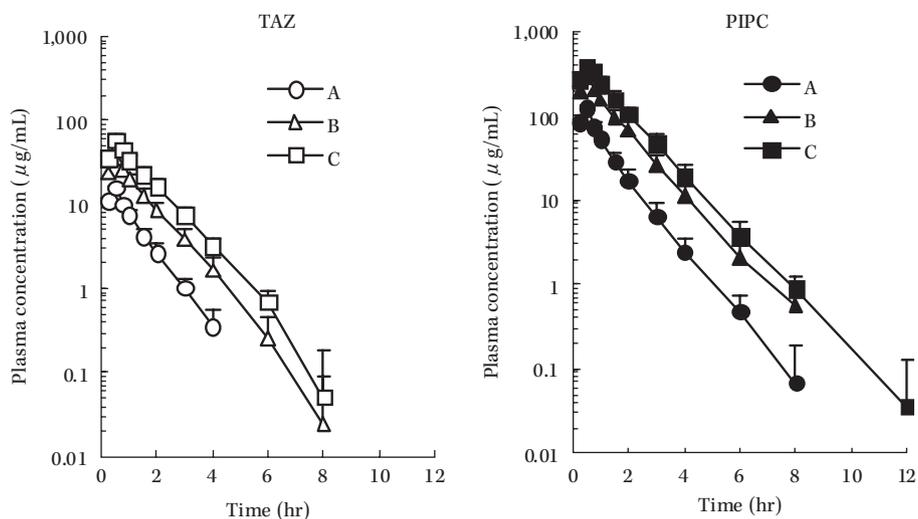


Fig. 3. Plasma concentrations of tazobactam and piperacillin after 30-minute infusion at three different dose.

Dose: Group A (TAZ/PIPC: 0.25 g/2 g), Group B (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g), Group C (TAZ/PIPC: 0.75 g/6 g)

Mean \pm SD (n = 7-8)

Table 4. Pharmacokinetic parameters of tazobactam and piperacillin after 30-minute infusion

Drug	Dose	Subject	$t_{1/2}$ hr	C_{max} $\mu\text{g/mL}$	AUC_{inf} $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$	CL_T mL/min	V_{dss} L	CL_R mL/min
TAZ	0.25 g (TAZ/PIPC: 0.25 g/2 g)	7	0.698	16.1	17.5	241	12.9	156
			0.091	0.7	2.0	34	1.1	49
	0.5 g (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g)	8	0.814	36.3	47.4	182	12.0	130
			0.106	6.5	9.5	34	1.4	30
	0.75 g (TAZ/PIPC: 0.75 g/6 g)	7	0.876	58.2	83.4	153	11.4	111
			0.118	9.2	12.1	22	2.0	23
PIPC	2 g (TAZ/PIPC: 0.25 g/2 g)	7	0.820	122	125	272	13.9	127
			0.110	9	19	44	1.2	49
	4 g (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g)	8	0.868	286	366	188	12.0	99.1
			0.080	43	68	36	1.6	18.2
	6 g (TAZ/PIPC: 0.75 g/6 g)	7	0.893	380	557	186	12.8	104
			0.124	43	108	37	2.1	22

Note: All values are mean \pm SD

Table 5. Urinary concentration and excretion of tazobactam and piperacillin after 30-minute infusion of 4.5 g tazobactam/piperacillin

Drug	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)		Excretion (%) 0-12 hr	CL_R (mL/min)
	0-6 hr	6-12 hr		
TAZ	770.6 \pm 330.8	9.011 \pm 8.457	71.2 \pm 8.5	130 \pm 30
PIPC	4,566 \pm 1,928	63.12 \pm 35.70	52.9 \pm 4.3	99.1 \pm 18.2

Dose: TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g

Mean \pm SD (n = 8)

TAZ および PIPC の線形性について、5分静注および30分点滴静注の単回投与における TAZ および PIPC の C_{max} および AUC_{inf} を用い、パワーモデルにて解析した結果を Table 6 に示した。 C_{max} については30分静注の TAZ、 AUC_{inf} については5分静注および30分点滴静注

の TAZ および PIPC、いずれにおいても95%信頼区間は1を含まなかった。

2) 反復投与

被験者に TAZ/PIPC 4.5 g 1日3回30分点滴静注で8日間反復投与した時の血漿中 TAZ および PIPC の PK

Table 6. Statistical analysis of pharmacokinetic data (Power model results)

Administration (min/infusion)	Drug	Parameter	Linear (slope) Estimate ^a	Linear (slope) 95%CI ^b
5	TAZ	C _{max}	1.01	0.71 - 1.31
		AUC _{inf}	1.39	1.16 - 1.62
	PIPC	C _{max}	1.10	0.79 - 1.41
		AUC _{inf}	1.41	1.17 - 1.65
30	TAZ	C _{max}	1.16	1.03 - 1.30
		AUC _{inf}	1.42	1.26 - 1.57
	PIPC	C _{max}	1.05	0.92 - 1.18
		AUC _{inf}	1.37	1.19 - 1.56

Dose proportionality requires this CI to contain 1.00

^aEstimate of slope from power model

^b95% confidence interval for slope from power model

Table 7. Pharmacokinetic parameters of tazobactam and piperacillin after repeated administration (4.5 g × 3/day)

Drug	Day	t _{1/2} hr	C _{max} μg/mL	AUC _{inf} μg·hr/mL	CL _T mL/min	Vd _{ss} L	Urinary excretion ^a %
TAZ 0.5 g (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g)	1	0.871	37.0	48.4	177	12.3	68.4
		0.117	3.9	8.8	31	1.0	7.4
	6	0.798	38.1	48.2	177	11.8	67.1
		0.064	4.4	8.0	28	1.3	8.6
	8	0.771	37.9	48.1	176	11.5	63.6 ^b
		0.041	2.6	7.0	24	1.0	24.5
PIPC 4 g (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g)	1	0.873	322	389	178	11.6	53.3
		0.112	50	82	39	1.7	6.5
	6	0.844	316	379	183	11.6	52.7
		0.083	52	80	41	2.1	8.4
	8	0.864	324	385	177	10.9	50.8 ^b
		0.094	40	58	26	1.4	19

Note: All values are mean ± SD (n = 6).

^aUrinary excretion (%) estimated by TAZ or PIPC in 0-24 hr urine (Day 8: 0-8 hr) divided by daily dose.

^bn = 4

Table 8. Pharmacokinetic parameters of tazobactam and piperacillin after repeated administration (4.5 g × 4/day)

Drug	Day	t _{1/2} hr	C _{max} μg/mL	AUC _{inf} μg·hr/mL	CL _T mL/min	Vd _{ss} L	Urinary excretion ^a %
TAZ 0.5 g (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g)	1	0.841	32.2	38.6	221	14.4	70.0
		0.082	6.6	5.9	39	2.7	5.6
	6	0.792	32.8	39.0	217	13.6	75.4 ^b
		0.070	5.1	5.1	29	2.0	11.2
	8	0.837	32.5	38.7	218	13.6	70.4 ^b
		0.154	4.5	4.9	29	2.1	4.9
PIPC 4 g (TAZ/PIPC: 0.5 g/4 g)	1	0.840	269	303	225	13.7	57.1
		0.076	55	47	38	2.6	5.7
	6	0.818	273	307	221	13.3	61.5 ^b
		0.072	43	41	31	2.1	11.0
	8	0.989	267	300	225	13.7	58.9 ^b
		0.148	34	36	29	2.0	3.1

Note: All values are mean ± SD (n = 6).

^aUrinary excretion (%) estimated by TAZ or PIPC in 0-24 hr urine (Day 8: 0-8 hr) divided by daily dose.

^bn = 5

Table 9. Adverse events and causal relationships

Adverse event ^a	Severity	Relationship to test drug ^b					Total	
		Related			Not related			
Patients		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	
Frequency (%)		55.6			13.9	2.8		61.1
Events		35	0	0	9	7	0	51
Systemic organ class (SOC)	Preferred term (PT)							
Gastrointestinal disorders	Loose stool	11 (30.6%)						11 (30.6%)
	Enterocolitis					1 (2.8%)		1 (2.8%)
	Diarrhea	5 (13.9%)						5 (13.9%)
	Salivary hypersecretion	1 (2.8%)						1 (2.8%)
	Nausea	1 (2.8%)						1 (2.8%)
	Abdominal pain	2 (5.6%)						2 (5.6%)
	Stomach discomfort	1 (2.8%)						1 (2.8%)
General disorders and administration site conditions	Thirst	1 (2.8%)						1 (2.8%)
	Chills	1 (2.8%)						1 (2.8%)
	Chest pain	1 (2.8%)						1 (2.8%)
	Hot feeling	1 (2.8%)			2 (5.6%)			2 (5.6%)
	Feeling abnormal	1 (2.8%)						1 (2.8%)
Infections and infestations	Pharyngitis				1 (2.8%)			1 (2.8%)
Injury, poisoning, and procedural complications	Limb injury				1 (2.8%)			1 (2.8%)
Investigation	Heart rate increased					1 (2.8%)		1 (2.8%)
	Body temperature increased				1 (2.8%)	1 (2.8%)		2 (5.6%)
	White blood cell count increased					1 (2.8%)		1 (2.8%)
	Neutrophil count increased				1 (2.8%)	1 (2.8%)		2 (5.6%)
	Lymphocyte count decreased				1 (2.8%)	1 (2.8%)		2 (5.6%)
	Blood uric acid decreased	5 (13.9%)						5 (13.9%)
	C-reactive protein increased				1 (2.8%)	1 (2.8%)		2 (5.6%)
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	1 (2.8%)						1 (2.8%)
Nervous system disorders	Headache	1 (2.8%)						1 (2.8%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Rhinorrhea				1 (2.8%)			1 (2.8%)

^aMedDRA/J ver.7.1^bMild: Test drug continued to be administered without treatment. Moderate: Test drug continued to be administered with treatment, Severe: Test article discontinued.

パラメータと尿中排泄率を Table 7 に、また、1 日 4 回で反復投与した時の PK パラメータと尿中排泄率を Table 8 に示した。

TAZ/PIPC 1 日 3 回反復投与において、投与 6 日目の 1 回目投与および 8 日目の TAZ, PIPC の C_{max} および AUC_{inf} は投与 1 日目の初回投与と同様な値を示した。また、1 日の平均尿中排泄率は投与期間をとおして大きな変化は認められなかった。TAZ/PIPC 1 日 4 回反復投与においても、同様な結果であった。

2. 忍容性

安全性解析対象 36 例（単回投与 24 例および反復投与 12 例）を対象にして有害事象の発現例数とその発現率（発現例数/安全性解析対象例数×100）および因果関係を検討した (Table 9)。本試験の中止にいたった有害事象は「腸炎」(因果関係；関係なし) 1 例、および「悪寒」(因果関係；関係あり) および「胸痛」(因果関係；関係あり) を

発現した 1 例であった。

有害事象は 36 例中 22 例で認められ発現率は 61.1% であった。2 例以上に認められた有害事象は、軟便が 11 例 (30.6%)、下痢および血中尿酸減少が各 5 例 (各 13.9%)、熱感、腹痛、体温上昇、好中球数増加、リンパ球数減少および C-反応性蛋白増加が各 2 例 (各 5.6%) であった。これらのうち、重篤な腸炎を発現した 1 例を除き、すべての有害事象は非重篤であった。

これらのうち本薬剤との因果関係が否定されず副作用と判断された事象は、36 例中 20 例で発現率は 55.6% であった。その内訳は、軟便が 11 例 (30.6%)、下痢および血中尿酸減少が各 5 例 (各 13.9%)、腹痛が 2 例 (5.6%)、頭痛、口渇、悪寒、胸痛、熱感、流涎過多、悪心、異常感、胃不快感および食欲減退が各 1 例 (各 2.8%) であった。これらの副作用の程度はすべて軽度であり、重篤な副作用は認められなかった。高頻度に認められた軟便と

Table 10. Change in intestinal bacterial flora in 7 days repeated study (three times a day)

Species	At hospitalization	Day 3	24 days after final administration	7 days after final administration	21 days after final administration
Total aerobes (Log/g)	8.28 ± 0.71	8.02 ± 1.64	8.25 ± 1.19	9.70 ± 0.84	9.07 ± 0.83
<i>Staphylococcus</i>	2.40 ± 0.24	2.68 ± 0.80	< 2.30 ± 0.00	2.38 ± 0.20	2.57 ± 0.32
<i>Streptococcus</i>	7.63 ± 0.93	5.95 ± 3.27	5.43 ± 3.45	9.40 ± 0.92	8.73 ± 1.15
<i>Bacillus</i>	3.98 ± 2.69	2.73 ± 1.06	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00
<i>Corynebacterium</i>	2.42 ± 0.29	2.38 ± 0.20	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00
<i>Enterobacteriaceae</i>	7.78 ± 0.71	6.13 ± 3.07	5.53 ± 3.61	9.02 ± 0.79	8.38 ± 0.48
<i>Pseudomonas</i>	< 2.30 ± 0.00	3.18 ± 1.22	2.73 ± 1.06	2.65 ± 0.56	< 2.30 ± 0.00
Total anaerobes (Log/g)	11.23 ± 0.12	7.72 ± 4.22	6.45 ± 4.55	10.75 ± 0.33	10.97 ± 0.05
<i>Bifidobacterium</i>	10.38 ± 0.37	7.27 ± 3.86	5.83 ± 3.89	9.35 ± 0.73	9.00 ± 3.29
<i>Lactobacillus</i>	5.80 ± 1.84	3.72 ± 1.87	< 2.30 ± 0.00	5.22 ± 2.59	6.60 ± 1.85
<i>Peptostreptococcus</i>	9.97 ± 0.34	4.05 ± 2.75	3.42 ± 2.74	8.67 ± 3.17	9.42 ± 0.61
<i>Clostridium</i>	7.80 ± 3.41	5.83 ± 3.89	5.83 ± 3.90	8.20 ± 2.97	8.17 ± 2.90
<i>C. perfringens</i>	2.72 ± 1.02	2.35 ± 0.12	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00
<i>C. difficile</i>	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00
<i>Bacteroidaceae</i>	10.88 ± 0.17	7.52 ± 4.10	6.40 ± 4.50	8.98 ± 3.34	10.78 ± 0.16
<i>Bacteroides</i>	10.03 ± 0.20	6.72 ± 3.58	6.13 ± 4.20	8.45 ± 3.10	10.10 ± 0.19
<i>Fusobacterium</i>	3.18 ± 2.16	< 2.30 ± 0.00	2.88 ± 1.43	< 2.30 ± 0.00	3.07 ± 1.88
<i>Eubacterium</i>	10.45 ± 0.28	4.62 ± 3.61	5.73 ± 3.77	8.57 ± 1.62	8.42 ± 3.01
<i>Megasphaera</i>	4.35 ± 3.18	3.97 ± 2.66	2.97 ± 1.63	< 2.30 ± 0.00	< 2.30 ± 0.00
<i>Veillonella</i>	4.97 ± 2.27	3.73 ± 2.23	3.17 ± 1.72	8.88 ± 1.54	7.08 ± 2.08
Yeast (Log/g)	4.05 ± 1.25	5.93 ± 1.43	5.95 ± 1.55	5.52 ± 2.24	4.23 ± 1.11

Detection limit: 2.3×10^2

下痢は、単回投与では10例に11件、反復投与では3例に5件発現した。単回投与では投与開始日から投与翌日に発現し、発現後8日以内に全例が回復した。また、反復投与では、投与開始翌日から投与開始2日後に発現し、全例が投与期間中の投与開始3日後以内に回復した。

3. 腸内細菌叢への影響

腸内細菌叢の経日的な菌数を Table 10 に示した。

投与前に採取した糞便中では、全被験者で嫌気性菌(特に *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroidaceae* など)が優位であり、総菌数の99%以上を占め、菌数もそれぞれ 10^{10-11} cfu/g であった。本薬剤投与開始後3日目～投与終了翌日の糞便中では、これらの嫌気性菌の菌数が 10^{5-6} cfu/g に減少し、6例中3例の被験者において検出限界 (2.3×10^2 cfu/g)未満となった。一方、好気性菌の菌数減少の程度は小さく、本薬剤投与開始後3日目～投与終了翌日では、相対的に好気性菌の占める割合が増加した。最終投与7日後では、総菌数は投与前のレベルには回復しないものの、すべての被験者において嫌気性菌が優位になっており、投与終了21日後では、ほぼ投与前の状態に回復した。また、全被験者において *Clostridium difficile* は検出されなかった。

III. 考 察

健康成人男子志願者で本試験参加に文書で同意した36例を対象として、TAZ/PIPCの薬物動態を評価した。

血漿中 TAZ および PIPC は、およそ 0.7~0.9 時間の半減期で消失し、主に尿中に未変化体として排泄された。また、5分静注および30分点滴静注の単回投与における

線形性については、パワーモデルを用いて解析した結果、本試験の用量範囲において非線形な動態を示すものと考えられた。投与量で補正した AUC を投与量 2.25 g に対して投与量 4.5 g と比較すると5分静注時では TAZ で約 30%、PIPC で約 31% の増加、30分点滴静注時では TAZ で約 35%、PIPC で約 46% の増加がみられた。Komuro らはイヌを用いた定型的腎クリアランス法による腎排泄機構の検討を行い、TAZ、PIPC ともに尿細管分泌が存在することを報告している¹¹⁾ことから、本試験で認められた非線形な動態は、尿細管分泌の飽和による腎クリアランスの低下も関与しているものと考えられた。

被験者に TAZ/PIPC 4.5 g 1日3回又は1日4回30分点滴静注の反復投与をした場合、投与6日目および8日目の TAZ および PIPC の AUC は投与初日の1回目投与と同様な値であり、1日の平均尿中排泄率は TAZ、PIPC ともに投与期間をとおして大きな変化が認められなかった。これらのことから、TAZ および PIPC は反復投与による蓄積性がなく、薬物動態は変化しないことが明らかとなった。

本試験において比較的高い頻度で発現し、本薬剤との因果関係が否定されず副作用と判断された症状および所見は、軟便(30.6%)、下痢および血中尿酸減少(各13.9%)であった。

反復投与試験において発現した軟便および下痢は、投与期間中に回復し、すべての症例が軽度であると判断された。また、腸内細菌叢の変動を検索した全例において、

嫌気性菌数の減少を認めたが、投与終了後には回復していた。また、*C. difficile* は検出されなかった。本試験において発現した軟便および下痢はすべて軽度であったが、海外においても報告されている事象であることから^{12,13)}、今後の本薬剤の臨床評価を行うに際し、注意すべき副作用であると考えられた。

同様に高頻度で認められた血中尿酸減少については、基礎試験およびこれまでの海外における本薬剤の使用経験から予測できない有害事象であった。本薬剤投与後 7 日目には全例とも投与前値まで回復しており、自覚症状も認められず治療を必要とせず、低尿酸血症と診断される血中尿酸値が 2.0 mg/dL 未満に減少した被験者はなかった。

以上のように、発現した副作用の程度はすべて軽度であり、TAZ/PIPC (1 : 8 の配合製剤) は、日本人においても忍容性に問題なく投与できる可能性が示唆された。

今回、TAZ/PIPC (1 : 8 の配合製剤) の日本人の健康成人男子における第 I 相臨床試験を実施し、TAZ および PIPC の薬物動態を明らかにした。また、本薬剤は、今回の用法・用量においては重篤な副作用は認められず、忍容性が認められた。

謝 辞

本試験において、治験責任医師をおつとめいただいた社団法人北里研究所 臨床薬理研究所バイオイアトリックセンター長 蓮沼智子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 567-74
- 2) Bush K, Macalintal C, Rasmussen B A, Lee V J, Yang Y: Kinetic interactions of tazobactam with β -lac-

tamases from all major structural classes. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 851-8

- 3) 東谷房広, 三橋 進, 井上松久: Tazobactam/piperacillin の細菌学的評価。日治療会誌 1994; 42 (S-2): 1-25
- 4) American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- 5) American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54
- 6) Bartlett J G, Dowell S F, Mandell L A, File T M, Musher D M, Fine M J: Guidelines from the Infectious Diseases Society of America, Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82
- 7) 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, 協和企画, 東京, 2005; 84
- 8) 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, 日本呼吸器学会, 東京, 2008; 24
- 9) Gough K, Hutchison M, Keene O, Byron B, Ellis S, Lacey L, et al: Assessment of dose proportionality: Report from the statisticians in the pharmaceutical industry/pharmacokinetics UK joint working party. *Drug Information Journal* 1995; 29: 1039-48
- 10) 光岡知足: 腸内菌の世界, 叢文社, 東京, 1980
- 11) 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
- 12) Kuya O, Teal J, Devries V G, Morrow C A, Tally F P: Safety profile of piperacillin/tazobactam in phase I and II clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl A): 113-24
- 13) Wyeth Pharmaceuticals Inc. Philadelphia, PA 19101. Package insert. 2007

Phase I study of tazobactam/piperacillin in healthy volunteers

Kohya Shiba

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

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a penicillin antibiotic combined with a β -lactamase inhibitor at a TAZ/PIPC ratio of 1 : 8, was administered to 36 healthy Japanese male volunteers to evaluate TAZ/PIPC pharmacokinetics and tolerability after a single and repeated administration.

(1) Pharmacokinetics

Subjects were intravenously injected with a single TAZ/PIPC doses from 2.25 to 4.5 g over a 5-minute period or in doses from 2.25 to 6.75 g over a 30-minute period. The TAZ half-life ranged from 0.7 to 0.9 hour and that of PIPC from 0.8 to 0.9 hour. C_{\max} increased dose-dependently. After 5-minute injection of 4.5 g TAZ/PIPC, TAZ C_{\max} was 49.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and PIPC C_{\max} 436 $\mu\text{g}/\text{mL}$. After 30-minute drip infusion of 6.75 g TAZ/PIPC, TAZ C_{\max} was 58.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and PIPC C_{\max} 380 $\mu\text{g}/\text{mL}$. AUC_{inf} increased with dosage. After 5-minute injection of 4.5 g TAZ/PIPC, TAZ AUC_{inf} was 50.4 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ and PIPC 381 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$. After 30-minute drip infusion of 6.75 g TAZ/PIPC, TAZ AUC_{inf} was 83.4 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ and PIPC 557 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$. CL_T of TAZ and PIPC decreased with increasing dose. Dose linearity tests on C_{\max} and AUC_{inf} of TAZ and PIPC after single TAZ/PIPC administration were measured by power model analysis. Results suggest nonlinear pharmacokinetics for both 5-minute injection and 30-minute drip infusion within the dose ranges examined.

TAZ excretion in urine 12 hours after 5-minute injection ranged from 78.8 to 81.3%, while that of PIPC ranged from 55.2 to 56.7%. TAZ excretion in urine 12 hours after 30-minute drip infusion ranged from 63.5 to 71.2%, while that of PIPC ranged from 46 to 52.9%. Both were excreted mainly as the unchanged drug.

TAZ/PIPC was repeatedly administered at a dose of 4.5 g per infusion, three and four times a day. AUC of TAZ and PIPC on days 6 and 8 were the same as on day 1. TAZ and PIPC showed no accumulation and no change in pharmacokinetics in repeated administration.

(2) Tolerability

The following symptoms and findings were regarded as causally related to TAZ/PIPC and their severities was judged as mild: loose stool (30.6%, 11/36 cases); diarrhea, decrease in blood uric acid (13.9%, 5/36 cases each); abdominal pain (5.6%, 2/36 cases); and headache, thirst, chills, chest pain, hot feeling, salivation hypersecretion, nausea, feeling abnormal, stomach discomfort, and decreased appetite (2.8%, 1/36 cases each). From these observations, TAZ/PIPC (1 : 8 ratio) was shown to be well tolerated.