

【原著・臨床】

血液透析患者における tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 反復投与時の体内動態

古久保 拓¹⁾・山川健次郎²⁾・西尾恵里子²⁾・田中 千春¹⁾
吉田 拓弥¹⁾・和泉 智¹⁾・庄司 繁市²⁾・山川 智之²⁾

¹⁾ 特定医療法人 仁真会白鷺病院薬剤科*

²⁾ 同 診療部

(平成 25 年 2 月 12 日受付・平成 25 年 6 月 25 日受理)

これまでに、血液透析 (hemodialysis : HD) 患者における β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬 tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 1 : 8 製剤の体内動態について、実際に HD 患者で検討した報告はない。今回、肺炎または敗血症疑いと診断された HD 患者 5 名 (年齢 73.2 ± 9.3 歳, 体重 46.2 ± 10.3 kg, 男性 1 名, 女性 4 名) を対象に、TAZ/PIPC 1 回 4.5 g を 12 h ごと (4.5 g BID) に 30 分かけて静脈内に点滴投与し、TAZ と PIPC の体内動態を検討した。体内動態はいずれも 1-コンパートメントモデルを用いて解析し、その結果に基づいて PIPC の血漿中濃度 (総濃度および遊離型濃度) が最小発育阻止濃度 (MIC) 以上を維持する時間割合 (%TAM) を算出した。初回投与時の TAZ と PIPC の Cmax (mean \pm SD) はそれぞれ $37.5 \pm 9.3 \mu\text{g/mL}$, $386 \pm 121 \mu\text{g/mL}$ であった。反復投与 (4~6 日間) 後の TAZ と PIPC の Cmax はそれぞれ $85.1 \pm 16.4 \mu\text{g/mL}$, $824 \pm 260 \mu\text{g/mL}$ であり、初回投与時の Cmax に比べ高値であった。TAZ と PIPC の $T_{1/2}$ はそれぞれ 14.8 ± 5.5 h, 10.0 ± 4.1 h であり、腎機能正常者に比べ消失の著しい遅延が認められた。HD 前後の血漿中濃度の低下率は TAZ $84.0 \pm 4.5\%$, PIPC $85.4 \pm 4.3\%$ と大きかった。体内動態の評価が可能であった 4 例において、%TAM が 50% 以上を示す MIC が $64 \mu\text{g/mL}$ であること、および他の報告による認容性が確認されている Cmax を考慮した場合に、4.5 g QD もしくは 2.25 g BID が HD 患者に対する TAZ/PIPC 投与方法の目安として提案された。なお、今回の 5 症例では判定が不能の 1 名を除き 4 例ともに有効であり、副作用は発現しなかった。

Key words: tazobactam/piperacillin, chronic renal failure, hemodialysis, pharmacokinetics

β -ラクタマーゼ阻害薬である tazobactam (TAZ) と、ペニシリン系薬の piperacillin (PIPC) を力価比 1 : 8 の割合で配合した注射用抗菌薬 TAZ/PIPC は、本邦において肺炎、敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎に適応を有している。

日本人の健康成人において TAZ/PIPC の体内動態を検討した報告¹⁾によれば、TAZ、PIPC の尿中排泄率はそれぞれ 71.2%, 52.9% と、いずれも腎排泄性であり、実際に海外の血液透析 (HD : hemodialysis) 患者を含む腎機能障害患者における検討では AUC の増加や半減期が延長することが報告²⁾されている。つまり、TAZ/PIPC は腎機能障害の程度に応じて投与量や投与間隔の調整が必要な薬剤であり、米国とフランスの添付文書^{3,4)}では、腎機能障害の程度による投与量調節に関する記載がある。

一方で、日本人の腎機能障害患者における薬物動態は検討されておらず、わが国の添付文書には具体的な投与方法が提示されていないのが現状である。現在までに、日本人の市中肺炎患者 (平均推定 Ccr 値 82.6 mL/min) を対象とした TAZ/

PIPC の母集団薬物動態 (PPK) 解析⁵⁾が実施されており、そのデータを用いた薬物動態と抗菌効果の関係 (PK-PD : pharmacokinetics-pharmacodynamics) をシミュレーションし、腎機能障害患者における TAZ/PIPC の適正な投与方法を検討した報告⁶⁾があるが、実際に HD 患者での薬物動態を検討した報告はない。

そこで今回、肺炎もしくは敗血症治療時の HD 患者における TAZ/PIPC の体内動態を評価し薬物動態学的側面から投与方法について検討することを目的として研究を行った。

I. 対象と方法

1. 対象および投与方法

対象症例は、2011 年 7 月から 2011 年 10 月までに仁真会白鷺病院に入院した維持 HD 患者のうち、TAZ/PIPC (ゾシン[®]静注用) が投与された肺炎または敗血症患者とした。TAZ/PIPC は 4.5 g を 1 日 2 回 12 h ごと (4.5 g BID) に、生理食塩液 20 mL に溶解し、シリンジポンプを用い 30 分かけて静脈内に投与した。投与期間は肺炎または敗血症の臨床症状を鑑みて決定した (Fig. 1)。なお、

*大阪府大阪市東住吉区杭全 7-11-23

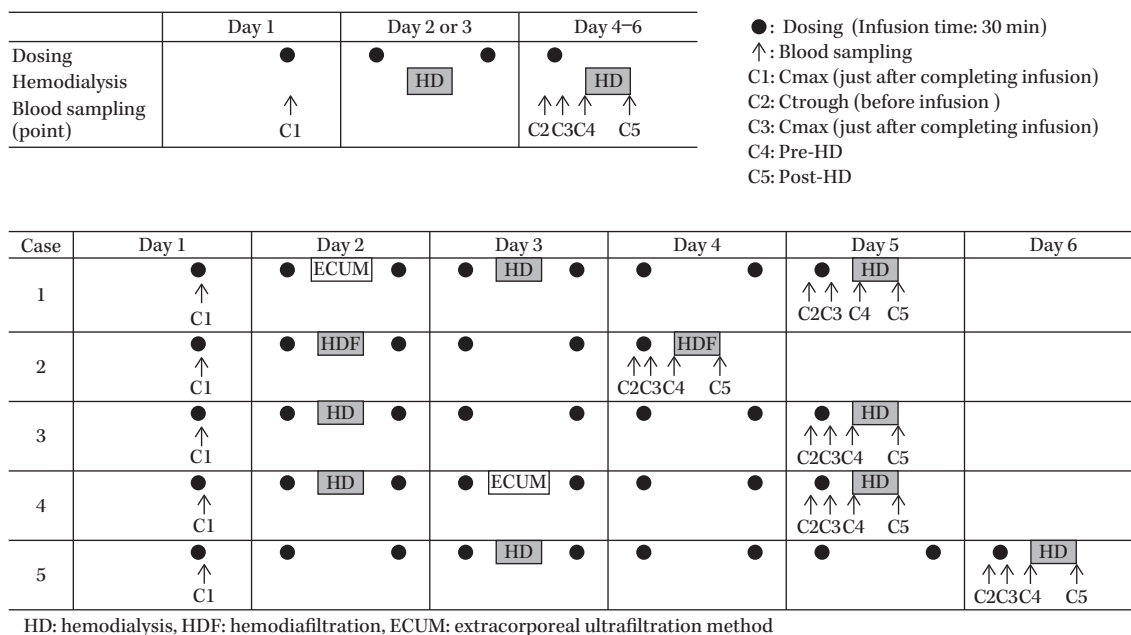


Fig. 1. TAZ/PIPC dosing and blood sampling protocol.
Each case profile was summarized in Table 1.

HD実施前のTAZ/PIPCの投与はHD開始より3h以上前に投与を終了するように設定した。

なお、TAZ/PIPCの投与量(4.5g BID)は、 $C_{cr}=0$ mL/minと仮定した末期腎不全患者において、原因菌のMICが $64 \mu\text{g/mL}$ の場合にTAMが30%以上になる用法・用量を、国内臨床試験¹⁾における薬物動態パラメータを用いたPIPCの血中濃度シミュレーションより推定して決定した。

2. 研究の倫理性

本研究計画は、2011年1月に施設内倫理委員会にて審査・承認された。対象患者には文書にて研究の目的・方法等について説明を行い自由意思による同意を得た。血漿中濃度測定は大正富山医薬品株式会社および株式会社住化分析センターに委託し、研究開始前の2011年3月に研究計画および患者情報保護に関する契約書を交わした。以上、適切な倫理基準に従って研究は遂行された。

3. 臨床効果と安全性

臨床効果の判定基準は、肺炎では日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」²⁾に準じて、有効、無効および判定不能で判定した。敗血症では、投与終了時または中止時において、解熱および白血球数の改善が認められたものを有効、解熱および白血球数の改善なし、もしくは悪化が認められたものを無効、各項目の判定が不可能なものを判定不能とした。また、安全性の確認として、TAZ/PIPC投与中および投与終了後48hまで、臨床検査値の異常変動を含む副作用を観察した。

4. 採血および測定方法

血漿中濃度測定のための採血は、初回投与終了時：Cmax (C1)、投与開始4日目以降でHDの投与直前：Ctough (C2)、投与開始4日目以降の投与終了時：Cmax (C3)、およびHD開始時 (C4)、HD終了時 (C5)の計5点とした(Fig. 1)。なお、C2~C5の採血は、前回のHDから4回以上投与、かつ1回以上HD(あるいはHDF)を実施した後に行った。また、HD開始時およびHD終了時の採血は、HD回路の動脈側より行った。血液サンプルは、ヘパリン入り採血管に2mL採血し、1h以内に4℃、3,000回転で遠心分離した血漿とし、測定まで-80℃にて保存した。

濃度測定は既報のとおり行った。すなわち、血漿0.25 mL中のTAZおよびPIPCを酸性条件下酢酸エチルで抽出し、この抽出液に内部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、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、HPLC法にて実施した¹⁾。

5. 解析

1) 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータは、WinNonlin (ver.5.0.1, Pharsight社)を使用し、1-コンパートメントモデルにより算出した。また、HD前後の血漿中濃度より濃度変化率を算出した。

2) %TAMの算出

投与期間中の濃度推移から、TAZ/PIPC投与時のPIPC濃度を以下に示す式で、0.1h刻みで算出した。な

Table 1. Patient profiles

Case	Gender	Age (year)	Dialysis vintage (month)	Dry weight (kg)	Diagnosis	Treatment duration (days)	Renal replacement therapy				Dialyzer or Diafilter	
							Mode	Time (h)	Q _B (mL/min)	Q _D (mL/min)	Material	Area (m ²)
1	F	77	2	49.0	Pneumonia	6	HD	3.0	180	500	polysulfone (type IV)	1.0
2	F	83	44	40.5	Pneumonia	8	HDF (post-dilution)	5.0	200	500	polysulfone (diafilter)	1.5
3	F	73	124	38.0	Pneumonia	19	HD	3.5	220	500	polysulfone (type IV)	1.3
4	M	58	224	63.0	Pneumonia	7	HD	4.5	230	500	polyether sulfone (type V)	2.5
5	F	75	197	40.5	Sepsis	6	HD	4.0	220	500	polyether sulfone (type V)	1.5

RRT: renal replacement therapy, Q_B: blood flow rate, Q_D: dialysate flow rate, HD: hemodialysis, HDF: hemodiafiltration

お、点滴時間はいずれも 30 分間とし、透析回数は週 3 回、透析時間は 4 h と設定した。Conc は PIPC 血漿中濃度、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 は投与後の経過時間、T_{inf} は点滴時間を表す。

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

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

$$k = CL/V$$

次に、得られた PIPC 濃度 (総濃度) から TAZ 併用時の PIPC のヒト血清に対する *in vitro* のタンパク結合率 16.3%⁸⁾ を用いて遊離型の PIPC 濃度を算出し、MIC が 16~128 μg/mL の場合の %TAM をそれぞれ求め、50% TAM を確認した。なお、%TAM の算出は発売されている TAZ/PIPC の製品規格を参考に、今回の投与方法である 4.5 g を 1 日 2 回投与 (4.5 g BID) のほかに、4.5 g を 1 日 1 回投与 (4.5 g QD)、2.25 g を 1 日 2 回投与 (2.25 g BID)、2.25 g を 1 日 1 回投与 (2.25 g QD) の場合について行った。

II. 結 果

1. 患者背景・臨床効果・副作用

対象患者 5 例の患者背景を Table 1 に示す。年齢 58~83 歳の、男性 1 名、女性 4 名が対象となった。HD 導入後の期間は 1 例 (症例 1: 2 カ月) を除き 3 年以上であった。疾患は肺炎が 4 例、敗血症疑いが 1 例で、TAZ/PIPC の投与期間は 6~19 日であった。C2~C5 を採血した日に実施された HD は、TAZ/PIPC 投与終了から平均 4.6 h 後 (4.2~5.2 h) に実施された。

臨床効果は、有効 4 例、判定不能 1 例であった。判定不能の 1 例 (症例 4) は、肺炎に TAZ/PIPC を 7 日間投与し、その後に胸腹部大動脈解離疑いが認められたため転院した症例であった。いずれの症例にも本剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。

2. TAZ および PIPC の体内動態

実測された TAZ および PIPC の血漿中濃度を Table 2 に示す。なお、初回投与終了時の TAZ および PIPC の C_{max} が異常高値を示した症例 5 は、その値が必要な

体内動態解析において除外した。

C1 の TAZ, PIPC は、それぞれ 37.5 ± 9.3 μg/mL (n = 4)、386 ± 121 μg/mL (n = 4)、C3 (反復投与時の C_{max}) の TAZ, PIPC は、それぞれ 85.1 ± 16.4 μg/mL、824 ± 260 μg/mL であり、C1 に比べて C3 はいずれも 2 倍程度高値であった。C4 (HD 開始時) と C5 (HD 終了時) から算出した血漿中濃度の低下率は、TAZ 84.0 ± 4.5%、PIPC 85.4 ± 4.3% であった。

なお、TAZ/PIPC の配合比は 1:8 (PIPC に対する TAZ の比率 12.5%) であるが、今回各ポイントで得られた PIPC に対する TAZ の血漿中濃度の比率は 13.2 ± 3.4% であり、ほぼ同様な値を示した。

症例 5 を除く非透析時の TAZ および PIPC の薬物動態パラメータを Table 3 に示した。TAZ と PIPC の AUC はそれぞれ 827 ± 292 μg · h/mL、6,514 ± 3,262 μg · h/mL、T_{1/2} はそれぞれ 14.8 ± 5.5 h、10.0 ± 4.1 h であった。

体重と CL、V、C3 の関係を Fig. 2 に示した。体重の低下に伴い CL と V は低下する傾向がみられ、C3 は上昇する傾向がみられた。

3. %Time above MIC

各症例の実測データより算出された薬物動態パラメータを用いて、典型的な週 3 回の HD を実施する場合を仮定した PIPC の血漿中濃度シミュレーションを Fig. 3 に示した。さらに、そのシミュレーションより算出される 4 種の投与方法における %TAM を、Table 4 (PIPC 総濃度別)、Table 5 (PIPC 遊離型濃度別) にそれぞれ示した。これによると、想定した 4 種の投与方法において PIPC の総濃度、遊離型濃度ともに 2.25 g QD 以外で MIC 64 μg/mL までは 50% を上回る %TAM が確保されると推測された。

III. 考 察

日本人の腎機能正常者を対象とした TAZ/PIPC の体内動態の検討では、1 回 4.5 g 1 日 3 回 (30 分点滴静注) 反復投与において、TAZ, PIPC の C_{max} は、初回投与時ではそれぞれ 37.0 ± 3.9 μg/mL、322 ± 50 μg/mL、投与 6 日目では 38.1 ± 4.4 μg/mL、316 ± 52 μg/mL であった。T_{1/2} は TAZ, PIPC でそれぞれ 0.798 ± 0.064 h、0.844 ± 0.083 h、

Table 2. Plasma TAZ and PIPC concentrations

Case		First day (Day 1)	One day after repeated infusion					Rate of reduction with the hemodialysis
		C _{max} C1		C _{trough} C2	C _{max} C3	Pre-HD C4	Post-HD C5	
1	Time after 1st infusion (h)	0.6	(Day 5)	88.3	89.0	93.8	96.8	—
	Time after start of infusion (h)	—	—	—	0.7	5.5	8.5	—
	TAZ Cp ($\mu\text{g/mL}$)	41.7	—	24.9	62.7	41.2	7.96	80.7%
	PIPC Cp ($\mu\text{g/mL}$)	401	—	118	532	234	43.9	81.2%
2	Time after 1st infusion (h)	0.7	(Day 4)	64.5	65.2	70.2	75.2	—
	Time after start of infusion (h)	—	—	—	0.7	5.7	10.7	—
	TAZ Cp ($\mu\text{g/mL}$)	45.2	—	48.5	97.3	63.7	9.91	84.4%
	PIPC Cp ($\mu\text{g/mL}$)	519	—	346	1,020	522	70.8	86.4%
3	Time after 1st infusion (h)	0.5	(Day 5)	88.8	89.4	93.7	98.2	—
	Time after start of infusion (h)	—	—	—	0.5	4.8	9.2	—
	TAZ Cp ($\mu\text{g/mL}$)	38.8	—	64.6	110	102	9.60	90.6%
	PIPC Cp ($\mu\text{g/mL}$)	397	—	523	1,270	882	81.9	90.7%
4	Time after 1st infusion (h)	0.8	(Day 5)	87.2	87.8	92.0	96.5	—
	Time after start of infusion (h)	—	—	—	0.5	4.7	9.3	—
	TAZ Cp ($\mu\text{g/mL}$)	24.1	—	37.0	66.1	47.7	10.6	77.8%
	PIPC Cp ($\mu\text{g/mL}$)	226	—	239	567	375	80.0	78.7%
5	Time after 1st infusion (h)	0.6	(Day 6)	112.5	113.1	117.3	121.3	—
	Time after start of infusion (h)	—	—	—	0.5	4.8	8.8	—
	TAZ Cp ($\mu\text{g/mL}$)	601*	—	42.2	89.3	53.6	7.26	86.5%
	PIPC Cp ($\mu\text{g/mL}$)	5,270*	—	214	732	386	39.5	89.8%
TAZ Cp ($\mu\text{g/mL}$)	Mean	37.5**		43.4	85.1	61.6	9.1	84.0%
	\pm SD	9.3**		10.4	16.4	20.3	0.6	4.5%
PIPC Cp ($\mu\text{g/mL}$)	Mean	386**		288	824	480	63	85.4%
	\pm SD	121**		109	260	193	8	4.3%

Cp: plasma concentration

Rate of reduction with the hemodialysis: (Pre-HD - Post-HD) / Pre-HD

*outlier

**n = 4 (Case 1-4)

Table 3. TAZ/PIPC pharmacokinetic parameters (off-hemodialysis)

	Case	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	T _{1/2} (h)	CL (mL/min)	MRT (h)	V (L)	Ke (h ⁻¹)
TAZ	1	502	8.2	16.61	11.9	11.82	0.0843
	2	889	12.6	9.38	18.1	10.20	0.0552
	3	1,196	20.0	6.97	28.8	12.05	0.0347
	4	723	18.6	11.52	26.8	18.50	0.0374
	5	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Mean	827	14.8	11.12	21.4	13.14	0.0529
	SD	292	5.5	4.10	7.9	3.67	0.0228
PIPC	1	3,142	5.0	21.21	7.2	9.15	0.1390
	2	7,297	8.3	9.14	11.9	6.54	0.0838
	3	10,689	14.1	6.24	20.4	7.62	0.0491
	4	4,928	12.5	13.53	18.0	14.63	0.0555
	5	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Mean	6,514	10.0	12.53	14.4	9.49	0.0819
	SD	3,262	4.1	6.52	6.0	3.60	0.0410

NC: not calculated

AUC は $48.2 \pm 8.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $379 \pm 80 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であったと報告されている¹⁾。一方、HD 患者を対象とし TAZ/PIPC 1 : 8 製剤での日本人での体内動態の報告はなく、今回われわれは、血漿中濃度の実測値に基づく薬

物動態学的検討を行った。

今回の HD 患者での検討では、TAZ/PIPC を 1 回 4.5 g 投与した際の C1 (初回投与終了時 : C_{max}) は、腎機能正常者での報告値と比較して、TAZ では同等、PIPC で

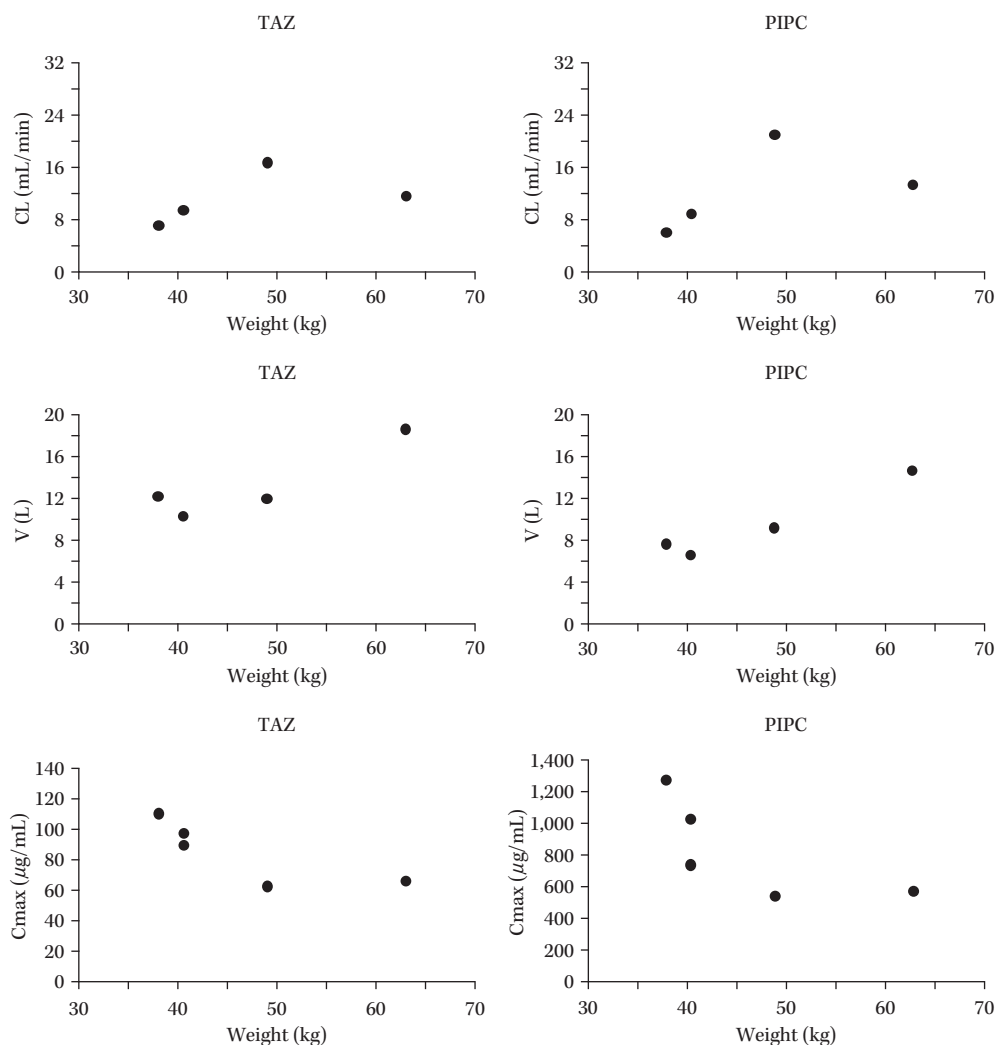


Fig. 2. Pharmacokinetic parameters versus total body weight.

CL, V: n = 4 (Case 1-4)

Cmax: Peak concentration at one day after repeated infusion (C3), n = 5

は1.2倍高値を示した。定常状態と考えられるC3(投与終了時:Cmax)では、TAZでは2.2倍、PIPCでは2.6倍の高値を示した。なお、海外のHD患者の報告²⁾では、3.375g単回投与時のC_{max}はTAZが $38.0 \pm 4.3 \mu\text{g/mL}$ 、PIPCが $309 \pm 31 \mu\text{g/mL}$ であり、Ccr 90 mL/min以上の腎機能正常患者と比較して、TAZ、PIPCともに1.5倍高値を示しており、われわれの検討と同様な結果であった。

また、今回の検討ではT_{1/2}が腎機能正常者に比べ、TAZで19倍、PIPCで12倍延長し、AUCもおおの17倍の高値であった。海外のHD患者における報告では、T_{1/2}(TAZで7.4h、PIPCで2.0h²⁾は腎機能正常者に比較して、TAZで約8倍、PIPCで約2倍延長したとされており、TAZ/PIPC1:4製剤の報告においてもT_{1/2}の延長⁹⁾が報告されていることから、T_{1/2}の延長の程度は異なるものの同様の傾向が認められた。T_{1/2}延長の程度が異なる原因は明確ではないが、対象患者背景の違いは存在すると推測される。すなわち、腎機能正常者¹⁾における検

討では、すべて男性の平均年齢25.1歳、平均体重62.2kgであり、海外HD患者における検討²⁾では、男性4例、女性1例の平均年齢44.0歳(体重は不明)における報告であるものの、われわれの検討では女性4例、男性1例、平均年齢が73.2歳、平均体重が46.2kgであり、対象患者の背景が大きく異なっている。さらに、今回の検討ではCLとVは体重の影響を受け、低体重ほどその値は小さくなる傾向が認められており(Fig.2)、残腎機能の影響も関連して、HD患者のTAZ/PIPCの体内動態には個体差が比較的大きく存在している可能性があると考えられた。

HDによる血漿中濃度の低下率は、TAZ $84.0 \pm 4.5\%$ 、PIPC $85.4 \pm 4.3\%$ であり、海外の報告²⁾のPIPC31%、TAZ39%と比較して大きな低下を示していた。一方で、TAZ $57.4 \pm 8.5\%$ 、PIPC $33.0 \pm 7.2\%$ のリバウンド現象を認めたことも報告²⁾されているため、HD実施直後の血漿中濃度を用いて評価した濃度低下率は除去率としては過

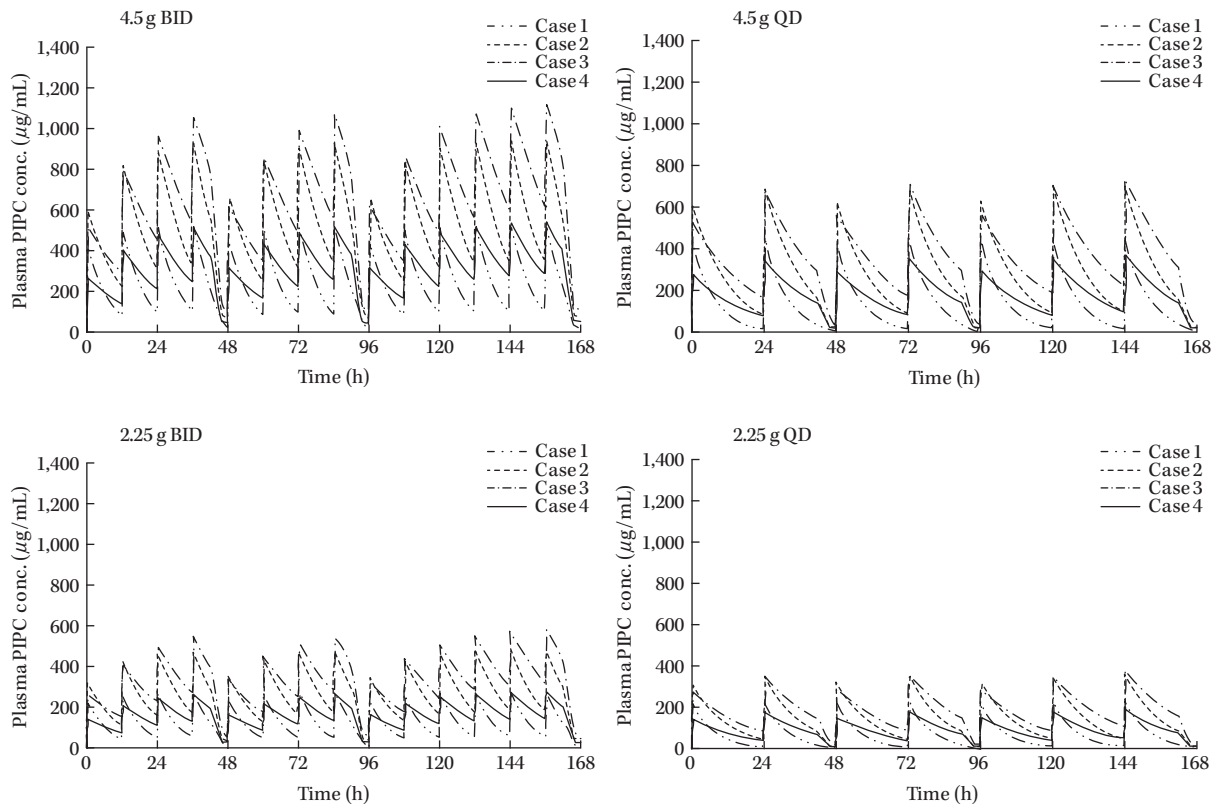


Fig. 3. Plasma concentration simulation curve of PIPC.

Table 4. %Time above MIC (PIPC) <Total Drug>

Total drug concentrations					
MIC (µg/mL)	Case	4.5 g BID	4.5 g QD	2.25 g BID	2.25 g QD
16	1	99.9	94.1	97.6	78.9
	2	99.9	99.9	99.9	95.8
	3	99.9	99.9	99.9	99.9
	4	99.9	99.9	99.9	95.5
32	1	97.6	78.9	95.3	59.1
	2	99.9	95.8	99.9	94.1
	3	99.9	99.9	99.9	95.7
	4	99.9	95.5	96.0	93.3
64	1	95.3	59.1	80.6	37.9
	2	99.9	94.1	95.6	79.8
	3	99.9	95.7	96.1	93.8
	4	96.0	93.3	94.5	68.7
128	1	80.6	37.9	42.5	16.7
	2	95.6	79.8	92.7	47.8
	3	96.1	93.8	94.6	73.1
	4	94.5	68.7	71.3	16.4

%Time above MIC was calculated for the dosing period (Day 1-7)

BID: twice a day, QD: once daily

大に評価されていると思われる。しかしながら、今回はリバウンド現象を確認していないものの、リバウンド率を考慮したとしても PIPC、TAZ とともに HD により高率に除去されると考えられた。

一般にペニシリン系薬では、%TAM が 30% 以上の場合に細菌の増殖抑制作用、50% 以上の場合に最大殺菌作

用を示すことが示唆されている¹⁰⁾。2012 年に変更された Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の緑膿菌に対する TAZ/PIPC のブレイクポイントは感性 (S) 16 µg/mL、中間 (I) 32~64 µg/mL、耐性 (R) 128 µg/mL である¹¹⁾。今回、MIC 64 µg/mL における 50% 以上の %TAM を維持できた投与方法は、4.5 g BID、4.5 g

Table 5. %Time above MIC (PIPC) <Free Drug>

Free drug concentrations					
MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Case	4.5 g BID	4.5 g QD	2.25 g BID	2.25 g QD
16	1	99.9	90.5	96.2	74.5
	2	99.9	99.9	99.9	95.5
	3	99.9	99.9	99.9	99.7
	4	99.9	96.7	99.9	95.0
32	1	96.2	74.5	94.9	53.7
	2	99.9	95.5	98.8	93.4
	3	99.9	99.7	99.9	95.4
	4	99.9	95.0	95.8	92.0
64	1	94.9	53.7	71.6	32.5
	2	98.8	93.4	95.2	73.3
	3	99.9	95.4	95.8	92.9
	4	95.8	92.0	93.1	56.0
128	1	71.6	32.5	31.2	10.9
	2	95.2	73.3	88.2	38.8
	3	95.8	92.9	93.8	62.0
	4	93.1	56.0	52.2	5.7

%Time above MIC was calculated for the dosing period (Day 1-7)

BID: twice a day, QD: once daily

QD, 2.25 g BID であった。一方で、これまでの報告によると PIPC では C_{max} が $775 \mu\text{g/mL}$ ¹²⁾, TAZ/PIPC では C_{max} がそれぞれ $133 \mu\text{g/mL}/570 \mu\text{g/mL}$ ¹³⁾ の認容性が認められており、4.5 g BID はその値を上回る可能性が示された。よって、透析性を組み込んだ PK-PD 解析および認容性を考慮すると、4.5 g QD, 2.25 g BID は HD 患者に対する TAZ/PIPC の投与方法の目安として利用できると考えられた。なお、他の症例に比較して %TAM が低く計算された症例 1 は、HD 導入からの期間が 2 カ月と短く、残腎機能が比較的保たれていた可能性が考えられたが、その評価が実施されておらず要因を特定することはできなかった。

以上のように、日本人の HD 患者に対して TAZ/PIPC を 4.5 g BID で投与した際の体内動態解析により、腎機能正常患者と比較して HD 患者では高い血漿中濃度で推移すること、 C_{max} の認容性は 4.5 g BID では認められない可能性があることが示され、MIC 64 $\mu\text{g/mL}$ における 50% TAM を基準とした解析から、透析患者に選択できる投与方法として、4.5 g QD もしくは 2.25 g BID が提案された。また、残腎機能や年齢、体重等により血漿中濃度に個体差が生じる可能性があることに加え、透析性が高いことを考慮した投与方法の設定が望まれ、4.5 g QD で投与する際には HD 日は HD 後に投与すること、2.25 g BID で投与する場合は、TAZ/PIPC 投与後から HD 開始までの時間が短くならないような配慮が必要と考える。また、今回の検討は、症例が少なく、リバウンドの検討が十分できていないことなどから、治療においては安全性に対する観察も重要と考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 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
- 2) Johnson C A, Halstenson C E, Kelloway J S, Shapiro B E, Zimmerman S W, Tonelli A, et al: Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 32-41
- 3) Zosyn[®] (Piperacillin and Tazobactam for Injection), Wyeth Pharmaceutical Inc, Philadelphia, W10414C 010, ET01, Rev 09/09
- 4) TAZOCILLIN[®] 2 g/250 mg et 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion, piperacilline, tazobactam, Wyeth Pharmaceuticals France, MLC TAZOC 03-08A
- 5) 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
- 6) 柴 孝也：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。日化療会誌 2011; 59: 359-65
- 7) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案) 1997 年 6 月。日化療会誌 1997; 45: 762-78
- 8) 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 (S2): 206-16
- 9) 山下真寿男, 宮崎茂典, 岡田 弘, 荒川創一, 松本修, 守殿貞夫, 他：腎機能障害者における Tazobactam/Piperacillin の体内動態。西日本泌尿器科 1995; 57: 709-18
- 10) 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, 戸塚恭一 監修, ユニオンエース, 2006
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Per-

- formance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement 2012; 32: 63
- 12) PIPRACIL[®] (Piperacillin sodium for Injection), Wyeth Pharmaceutical Inc, Philadelphia, W10414C
- 007, ET01, Rev 03/07
- 13) 柴 孝也, 吉田正樹, 酒井 紀, 堀 誠治, 嶋田甚五郎, 齋藤 篤: Tazobactam/Piperacillin に関する基礎的・臨床的検討。日化療会誌 1994; 42 (S2): 369-80

Pharmacokinetics during repeated administration of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) in patients undergoing maintenance hemodialysis

Taku Furukubo¹⁾, Kenjiro Yamakawa²⁾, Eriko Nishio²⁾, Chiharu Tanaka¹⁾, Takuya Yoshida¹⁾, Satoshi Izumi¹⁾, Shigeichi Shoji²⁾ and Tomoyuki Yamakawa²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy Services, Shirasagi Hospital, 7-11-23 Kumata, Higashisumiyoshi-ku, Osaka, Japan

²⁾ Department of Medicine, Shirasagi Hospital

No studies have reported the pharmacokinetics of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), a penicillin antibiotic combined with a β -lactamase inhibitor at a TAZ/PIPC ratio of 1 : 8, in Japanese patients with chronic kidney disease on hemodialysis (HD). We intravenously injected a TAZ/PIPC dose of 4.5 g over a 30-min period every 12 h (4.5 g twice daily) to five HD patients diagnosed as having pneumonia or suspected sepsis (one male, four females; mean [\pm SD] age, 73.2 [9.3] years; mean [\pm SD] body weight, 46.2 [10.3] kg), and analyzed the pharmacokinetics of TAZ and PIPC using the one-compartment model. Based on the results of the analysis, the proportion of the time during which the plasma PIPC concentration (total concentration, free concentration) was maintained above the minimum inhibitory concentration (MIC) (time above MIC; %TAM) was calculated. The maximum concentrations (C_{max}) of TAZ and PIPC after the first administration were 37.5 ± 9.3 and $386 \pm 121 \mu\text{g/mL}$, respectively. The C_{max} values of TAZ and PIPC after repeated administration (4 to 6 days) were 85.1 ± 16.4 and $824 \pm 260 \mu\text{g/mL}$, respectively, which were both higher than the C_{max} after the first administration. The half-lives (T_{1/2}) of TAZ and PIPC were 14.8 ± 5.5 and 10.0 ± 4.1 h, respectively, indicating a markedly delayed elimination compared to individuals with normal renal function. The rate of reduction in plasma concentrations before and after HD was high at $84.0 \pm 4.5\%$ for TAZ and $85.4 \pm 4.3\%$ for PIPC. Based on the finding that the MIC allowing %TAM exceeding 50% was $64 \mu\text{g/mL}$ in the four patients in whom pharmacokinetics could be assessed, and taking into consideration the C_{max} at which tolerability has been confirmed in other studies, administration of TAZ/PIPC at 4.5 g once daily or 2.25 g twice daily was proposed as an appropriate dose for HD patients. Moreover, with the exception of one patient for whom an assessment could not be made, treatment was effective in the other four patients, and no side effects were observed.