

日本生まれのペニシリン系薬 TAZ/PIPC

ゾシン[®]静注用2.25・ゾシン[®]静注用4.5

一般名：注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム

大正富山医薬品株式会社

感染症治療においては、耐性菌発生防止を念頭におきつつ、患者をできるだけ早期に治癒に導くことが重要であるとされています。そのためにも、とくに重症・難治性を含む中等症以上の感染症に対してより確実な治療効果を示す薬剤を医療現場に提供することが医薬品開発企業に求められています。

ゾシン[®]静注用は、従来のTAZ/PIPCに比べPIPCの用量を増量し、外国で確立されている用法および用量とほぼ同じ設定としました。PK-PD理論に基づいた十分量、頻回投与が可能となり高い臨床効果が期待できます。また、肺炎が適応追加になり、各科入院例における中等症から重症感染症に対して、より確実な治療効果を示す薬剤の一つになるものと思います。

■ゾシン[®]の開発の経緯

ゾシン[®]静注用は、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) と、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタム (TAZ) を、TAZ:PIPC の力価比 1 : 8 の割合で配合した注射用抗生物質製剤です。

TAZ は、1983年に大鵬薬品工業株式会社で創製された β -ラクタマーゼ阻害剤であり、各種細菌が産生するペニシリナーゼ (PCase)、セファロスポリナーゼ (CEPase) および基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 等の β -ラクタマーゼを不可逆的に阻害する特徴を有しています。

一方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、ブドウ球菌属等のグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示すことから、国内では1979年に承認されて以来感染症の治療薬のひとつとして、また広く世界でも使用されてきました。

しかし、 β -ラクタマーゼ産生による耐性菌の増加により、重症・難治性感染症の治療にPIPC単独では難しくなってきたため、TAZとPIPCの双方の長所を活かした配合剤（外国ではTAZとPIPCの力価比が1 : 8）が海外で開発・承認され、既に94カ国で使用されております。

国内では、TAZとPIPCの力価比1 : 4の割合で配合したタゾシン[®]静注用の開発を進め、2001年4月に承認を得て医療の場に提供しました。しかし、その適応症は「敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎」でした。また、用法・用量は成人の場合1日2.5-5g/分2であって、外国に比べ用量が少なく、適応症も限られたため、医療現場および関連学会から外国と同様の用法・用量で使用したいとの要望が寄せられてきました。

このような背景から、TAZ/PIPCの力価比1 : 8の新配合剤ゾシン[®]静注用を、外国で収集されてきた情報も参考にして国内開発を進め、2008年7月に肺炎の適応を取得し、10月発売に至っております。

■PK-PDの観点から

抗菌薬による治療では、それぞれの薬剤の特性を知り、最大限の効果を得るのはもちろんのこと、副作用の回避、耐性菌抑制などを視野に入れて抗菌薬の用法用量の設定を行う必要があります。その際に重要なものが薬剤感受性だけでなく、薬物動態を加味して薬剤の生体内での臨床効果や副作用を考えようとするPK-PDの考え方があります。抗菌薬を評価するPK-PDパラメーターとしては、AUC/MIC、Cmax/MIC、Time above MIC等があります。

ペニシリン系抗菌薬であるゾシン[®]は、Time above MICが効果に相関するといわれており、そのTime above MICが30%以上で増殖抑制作用 (bacterial static effect)、50%で最大殺菌作用

タゾバクタム (TAZ) による β-ラクタマーゼ阻害作用 (模式図)

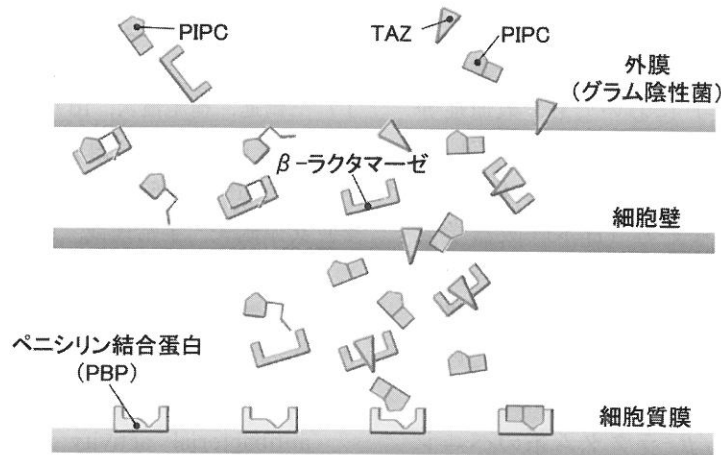


表1 タゾバクタム (TAZ) によるβ-ラクタマーゼ阻害作用 (模式図)

(maximum bactericidal effect) を示すことが示唆されています。

ゾシン®の臨床分離株に対する抗菌力 (MIC 値) と市中肺炎患者を対象にした体内動態データを用いて PK-PD 解析を行い, Time above MIC 値を算出しました。1回4.5g, 1日3回の投与では, Time above MIC₈₀でみると, すべての菌種において30%を上回っていましたが, Time above MIC₉₀でみると, エンテロバクター属, 緑膿菌では30%に達していませんでした。そこで, より詳細な PK-PD 解析を行うため, モンテカルロシミュレーションという手法で治療達成確率を算出しました。

その結果, Time above MIC の30%を閾値とした場合, 本剤の4.5gを1日3回投与することで, MIC₉₀が128 μg/mLを示すエンテロバクター属および緑膿菌においても, 治療達成確率は80%を上回っており, 有効性が期待できるものと考えられました。また, Time above MIC の50%を閾値とした場合でも, エンテロバクター属及び緑膿菌については, 本剤4.5gを1日4回投与することで達成確率が80%を上回っていました。以上より, 本剤の用法用量は4.5g×3回/日が肺炎, 敗血症の適応における通常投与量となっています。

■薬効・薬理

1) ピペラシリン (PIPC) はグラム陽性菌・グラム陰性菌に対し, 細菌細胞壁の合成を阻害して溶菌させます¹⁾。ピペラシリンは最小発育阻止濃度

(MIC) またはそれに近い濃度で殺菌的に作用しますが, 細菌が産生するβ-ラクタマーゼによって分解され作用が低下してしまいます。これに対しタゾバクタム (TAZ) はβ-ラクタマーゼと結合して複合体を形成し, β-ラクタマーゼ活性を阻害するため, PIPCは分解を受けずに殺菌作用を発揮します。

2) TAZのβ-ラクタマーゼ阻害作用^{2)~4)}

In vitro でβ-ラクタマーゼ産生菌から精製した各種のβ-ラクタマーゼに対する TAZの50%阻害濃度を測定し, クラブラン酸 (CVA), スルバクタム (SBT) と比較した結果は以下のとおりでした。TAZは臨床的に最も広く分布するペニシリナーゼ (PCase) Type I に対し CVA, SBT より強い阻害活性を示しています。その他の PCase, オキシミノセファロスポリナーゼ (CXase) には, CVAと同程度であり, CVAが阻害活性を示さないセファロスポリナーゼ (CEPase) に対しては一部を除き SBT より強い阻害活性を示しました。

3) 抗菌スペクトル

好気性および通性嫌気性グラム陽性菌, 好気性および通性嫌気性グラム陰性菌, 偏性嫌気性グラム陽性菌およびグラム陰性菌, β-ラクタマーゼ産生菌に対して広い抗菌スペクトルを示します。

■まとめ

わが国と欧米では抗菌薬の最大投与量が大きく異

なっています。十分な量を投与することにより、重症・難治性を含む中等症以上の肺炎等の感染症に対して、より確実な効果を示す薬剤は臨床において必要な薬剤であると思われます。

抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会・日本化学療法学会編，2005年）においても，敗血症等では国内既承認の用量より高用量が推奨されています。また，呼吸器感染症に関するガイドライン「成人院内肺炎診療の基本的考え方（日本呼吸器学会編）」において，院内肺炎の治療に関しては，投与初期から広域で強力な抗菌薬を十分量，短期間投与し，かつ施設における抗菌薬の選択をできるだけ偏りのない多様なものとするのが記載されています。さらにPK-PD理論からもβ-ラクタム系のペニシリン系薬剤は接触時間依存型であり，今回日本の承認用量が多くなったことで投与回数を増やすことにより高い有効率が期待できます。

ゾシン®静注用は，十分な量を投与することにより，重症・難治性を含む中等症以上の肺炎等の感染

症に対して，より確実な効果を示す薬剤の一つであると考えております。

[文献]

- 1) 三橋進，植尾健次，田井賢ほか． T-1220の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について． *Chemotherapy*, 1977 ; 25 : 700-9 .
- 2) 兵頭昭夫，宇治達哉，東谷房広ほか． さまざまなβ-ラクタマーゼ阻害剤 Tazobactam (TAZ/PIPC) . *臨と微生物*, 1999 ; 26 : 777 .
- 3) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N et al. Inhibition of beta-lactamases by tazobactam and *in-vitro* antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 1990 ; 25 : 567-74 .
- 4) 南新三郎，荒木春美，山田尚ほか． Tazobactam/Piperacillin の *in vitro*, *in vivo* 抗菌活性． *日化療会誌*. 1994 ; 42 (S-2) : 164-77 .