

## Tazobactam/Piperacillinの<sup>14</sup>C-標識化合物を用いた ラットにおける分布・排泄

小室昌仁・前田利松・松下 仁

大鵬薬品工業株式会社 製薬センター 代謝分析研究所\*

野崎 修・平尾隆一・小林文夫・中野大三郎・西森司雄  
環境バイリス株式会社 薬理研究部

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) はβ-ラクタマーゼ阻害剤である tazobactam (TAZ) に広域ペニシリン系抗生物質である piperacillin (PIPC) を1:4の力価比で配合した新規抗生剤である。今回PIPCおよびTAZの<sup>14</sup>C標識体を用いてラットにおけるTAZ/PIPC静脈内投与後の薬物動態を検討し、以下の結果を得た。

1. TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCおよび<sup>14</sup>C-TAZ/PIPC投与後の放射能は腎臓、肝臓、膀胱および血漿などに高く、両者の分布パターンはよく似ていた。
2. TAZ/<sup>14</sup>C-PIPC投与後の放射能は96時間までに尿中に36.1%、糞中に62.6%が排泄された。<sup>14</sup>C-TAZ/PIPC投与後の放射能は96時間までに尿中に93.8%、糞中に6.1%が排泄された。両投与群とも体内からの消失は速やかであった。
3. TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCおよび<sup>14</sup>C-TAZ/PIPC投与後の放射能の胆汁排泄率は投与後48時間までにそれぞれ63.7%、2.7%であった。
4. TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCおよび<sup>14</sup>C-TAZ/PIPC投与後の体内分布および排泄に、雌雄における差はほとんどないと考えられた。
5. 妊娠ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCおよび<sup>14</sup>C-TAZ/PIPC投与後の放射能の胎児への分布はともに低かった。
6. 授乳ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCおよび<sup>14</sup>C-TAZ/PIPC投与後、放射能の乳汁中への移行が認められた。
7. TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCおよび<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを1日1回10日間反復投与した場合の血液中濃度はいずれも7回投与でほぼ定常になった。また放射能の分布パターンは単回投与と同様であり、特に蓄積する組織は認められなかった。

**Key words** : Tazobactam/piperacillin, TAZ/PIPC, 標識化合物, 分布・排泄

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) はβ-ラクタマーゼ阻害剤である tazobactam (TAZ) に広域ペニシリン系抗生物質である piperacillin (PIPC) を1:4の力価比で配合した新規抗生剤である。PIPCは長年臨床使用されており、安全性、有効性の面で高い評価を受けてきたが、β-ラクタマーゼに弱いという欠点を有している<sup>1)</sup>。TAZは各種細菌が産生する従来のペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼを強く阻害するほか<sup>2)</sup>、近年注目を集めている第3世代セフェム剤をよく加水分解するβ-ラクタマーゼも阻害する<sup>3-5)</sup>。

今回<sup>14</sup>Cで標識したPIPCおよびTAZを用いてラットに単回あるいは反復静脈内投与した場合の薬物動態を

検討したので報告する。

### I. 実験材料および実験方法

#### 1. 標識化合物

<sup>14</sup>Cで標識されたPIPCおよびTAZ (<sup>14</sup>C-PIPCおよび<sup>14</sup>C-TAZと略) は、それぞれ才川らの報告<sup>6)</sup>、およびFig. 1に示した合成経路にてアマシャム社で合成された。<sup>14</sup>C-PIPCおよび<sup>14</sup>C-TAZの比放射能はそれぞれ96.0MBq/mmol, 204MBq/mmol、試験期間中の放射化学的純度はそれぞれ95.0%以上、97.0%以上であった(TLC条件; プレート: シリカゲル60F<sub>254</sub>, メルク, 展開溶媒; <sup>14</sup>C-PIPC: 酢酸エチル/エタノール/水(3/1/1), <sup>14</sup>C-TAZ: アセトン/ジエチルエーテル/酢酸

水(10/4/2/3))。

## 2. 投与方法

各試験につき $^{14}\text{C}$ -PIPCを用いて調製したTAZ/PIPC (TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPCと略)および $^{14}\text{C}$ -TAZを用いて調製したTAZ/PIPC( $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPCと略)の2投与群を実施し比較した。投与量はTAZ/PIPC 50mg (TAZ 10mg + PIPC 40mg, とともにフリー体換算)/1.85MBq/2ml/kgとし、生理食塩液を用いて調製した。フリー体である非標識TAZおよびTAZとPIPCの両 $^{14}\text{C}$ 標識体は等モルの炭酸水素ナトリウムを添加しナトリウム塩として溶解した。

投与は尾静脈より行った。

## 3. 放射能の測定

血液、各組織、屍体および糞は一定量をサンプルオキシゲイザー(ASC-113, アロカ)にて燃焼させた後シンチレーター(OXIPREP-2, NEN)を加えた。血漿および水で希釈した尿、胆汁はその一定量にシンチレーター(AQUASOL-2, NEN)を加えた。各試料中放射能の測定は液体シンチレーションカウンター(LSC-1000, アロカ)を用いて行った。放射能測定時には同時に自然放射能を測定し、試料放射能より差し引いた値を計算に用いた。

## 4. 実験動物

一部の試験を除き7週齢のSD系ラット(体重; 雄189~298g, 雌: 144~195g, 日本チャールスリバー

株式会社)を用いた。胎盤通過性試験では妊娠11日目および18日目のラットを、乳汁中移行性試験では分娩後11日目のラットを用いた。

全身オートラジオグラフィでは1時点の動物数は1とした。他の試験では1群(組織中濃度測定では1時点)の動物数は4とした。

## 5. 単回投与試験

### 1) 血液中濃度

薬物を投与後1, 3, 5, 10, 15, 30分, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96時間に尾静脈より血液50 $\mu\text{l}$ を採取し、その放射能を測定した。

### 2) 尿、糞中排泄

薬物を投与後個体毎に代謝ケージにて飼育し、尿は0~6, 6~12, 12~24時間, 以後24時間毎に96時間まで、糞は投与後24時間毎に96時間まで採取した。尿は水で100mlに希釈しその100 $\mu\text{l}$ 中の、糞は乾燥後粉碎しその40mg中の放射能を測定した。投与後96時間に屍体をホモジナイズした後その放射能を測定し、体内残存量とした。呼気中排泄率は予備的検討の結果TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC, $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC投与とともに0.1%以下であったため本試験では測定しなかった。

### 3) 胆汁中排泄

総胆管にカニューレを施したラットをボールマンケージに固定し、薬物を投与した後0~0.5, 0.5~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24, 24~

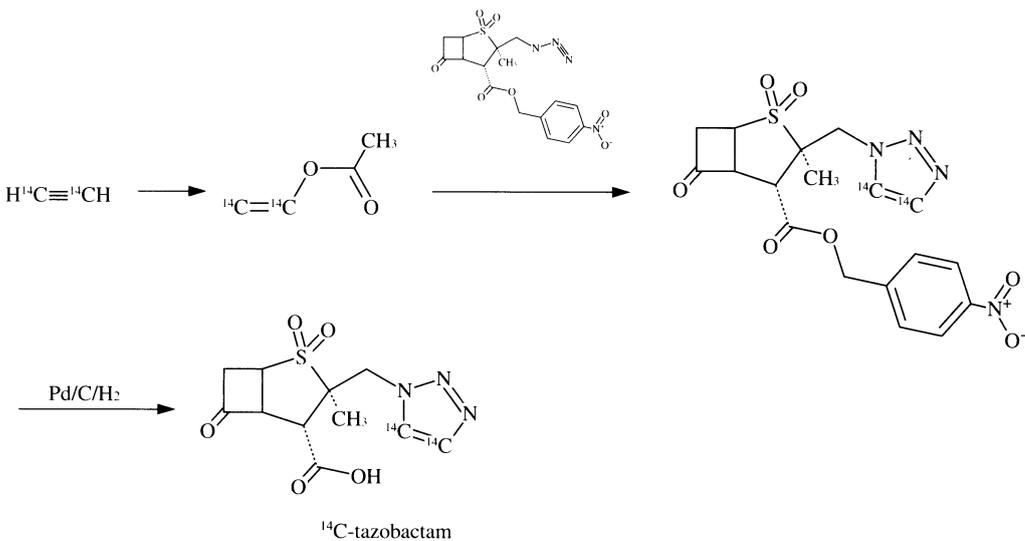


Fig. 1. Synthetic route of  $^{14}\text{C}$ -tazobactam.

48時間の胆汁, 0~6, 6~12, 12~24, 24~48時間の尿, 0~24, 24~48時間の糞を採取した。胆汁は水で20mlに希釈しその100 $\mu$ l中の放射能を測定した。尿, 糞および屍体は5.2)項と同様に処理し放射能を測定した。

#### 4) 胆汁再吸収

5.3)項の方法に従って採取した投与後6時間までの胆汁0.5mlを別の胆管カニューレションラットの十二指腸内に投与し, 5.3)項と同じ採取時間で胆汁, 尿, 糞を採取した。これらおよび屍体は5.2)項と同様に処理し放射能を測定した。

#### 5) 組織内分布

薬物を投与後5, 30分, 2, 24, 96時間にエーテル麻酔下, 腹部大静脈より採血致死させた後, 脳, 脳下垂体, ハーダー腺, 顎下腺, 舌下腺, 甲状腺, 舌, 眼球, 気管, 胸腺, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 膵臓, 副腎, 褐色脂肪, 白色脂肪, 皮膚, 腸管膜リンパ節, 筋肉, 骨, 骨髄, 膀胱, 食道, 胃, 小腸, 盲腸, 大腸および各消化管内容物を採取した。さらに雄では精巣, 精巣上体, 精囊, 前立腺, 雌では卵巣および子宮を採取した。血液はヘパリンを加えた注射筒で採取し, 一部を遠心分離し血漿を得た。各組織は生理食塩液で洗浄後ホモジナイズし, 放射能を測定した。

#### 6) 全身オートラジオグラフィ

薬物を投与後5, 30分, 2, 24, 96時間(妊娠18日目は96時間のかわりに72時間)にエーテル麻酔致死させた後ヘキサノードライアイス中で凍結し, 常法により切片を作製しX線フィルム(Industrial-150, 富士写真フィルム)を用いて全身オートラジオグラムを作製した。妊娠11日目, 18日目についても同様の方法にて全身オートラジオグラムを作製した。

#### 7) 胎盤通過性

妊娠11日目, 18日目のラットに薬物を投与後5, 30分, 2, 24時間にエーテル麻酔下, 腹部大静脈より採血致死させた後, 子宮, 卵巣, 胎盤, 羊水(18日目のみ), 羊膜, 胎児を採取し, 5.5)項と同様に処理し放射能を測定した。

#### 8) 乳汁移行性

分娩後11日目のラットに薬物を投与後5, 15, 30分, 2, 8, 24, 48時間に尾静脈より採血および腹部乳頭より採乳し, 放射能を測定した。

#### 9) 母獣から乳児への乳汁を介した薬物の移行性

分娩後11日目の母獣に薬物を投与した後, 乳児に授乳させた。授乳開始後1時間に乳児より血液, 肝臓, 腎臓を採取し, 5.5)項と同様に処理し放射能を測定した。

## 6. 反復投与試験

薬物を1日1回10日間反復投与し以下の試験を実施した。

### 1) 血液中濃度

毎回投与後5分および24時間に血液を採取し5.1)項と同様に処理し放射能を測定した。

### 2) 尿および糞中排泄

毎回投与後から最終投与後120時間まで24時間毎に尿および糞を採取し5.2)項と同様に処理し放射能を測定した。

### 3) 組織内分布

3回, 6回投与後24時間および最終投与後は単回投与試験と同じ時点で組織を採取し5.5)項と同様に処理し放射能を測定した。

### 4) 全身オートラジオグラフィ

最終投与後, 単回投与と同じ採取時間に5.6)項と同様に作製した。

## II. 結 果

### 1. 単回投与試験

#### 1) 血液中放射能濃度

雄ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCを投与したときの血液中放射能濃度は1分で151.6 $\mu$ g eq./mlを示し, その後それぞれ4.1分( $\alpha$ 相), 13.4分( $\beta$ 相), 30.9時間( $\gamma$ 相)の半減期で消失した。一方, <sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを投与したときの血液中放射能濃度は1分で21.5 $\mu$ g eq./mlを示しその後それぞれ7.2分( $\alpha$ 相), 19.3分( $\beta$ 相), 14.9時間( $\gamma$ 相)の半減期で消失した(Fig. 2)。

#### 2) 尿, 糞中排泄

雄ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCを投与したとき, 尿中には投与後6時間で投与量の31.6%が, 96時間までに36.1%が排泄され, 糞中には投与後96時間までに62.6%が排泄された。一方, <sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを投与したとき, 尿中には投与後6時間で投与量の87.8%が, 96時間までに93.8%が排泄され, 糞中には投与後96時間までに6.1%が排泄された。投与後96時間での体内残存放射能はTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCで0.2%, <sup>14</sup>C-TAZ/PIPCで0.1%であった(Table 1)。

一方雌ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCあるいは<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを投与したときの尿糞中排泄率および屍体中残存率は雄ラットの結果とほとんど同じであった(Table 1)。

#### 3) 胆汁中排泄および腸管循環

雄ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCを投与したとき, 胆汁中には投与後0.5時間で投与量の55.8%が, 48時間までに63.7%が排泄され, 尿中には投与後6時間で33.7%が, 48時間までに34.9%が排泄された。<sup>14</sup>C-TAZ/

PIPCを投与したとき、胆汁中には投与後1時間で投与量の2.3%が、48時間までに2.7%が排泄され、尿中には投与後6時間で95.8%が、48時間までに96.6%が排泄された (Table 2)。

TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCを投与後0～6時間に排泄された胆汁

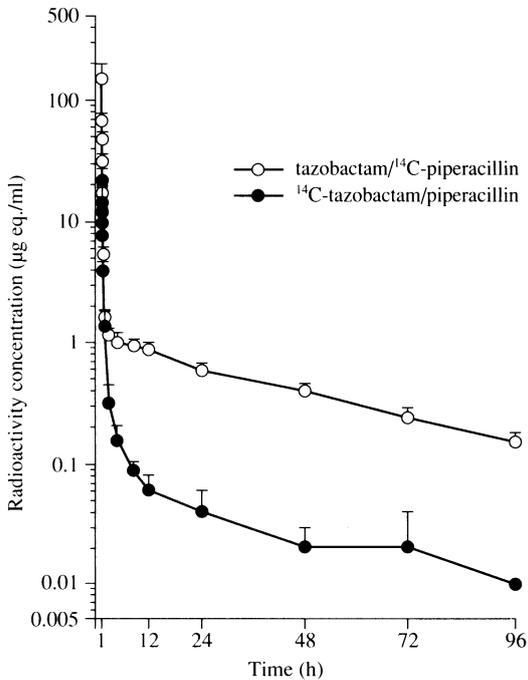


Fig. 2. Blood concentration of radioactivity after intravenous administration of tazobactam/<sup>14</sup>C-piperacillin or <sup>14</sup>C-tazobactam/piperacillin to male rats. Dose : tazobactam/piperacillin 50 mg/kg.

を別のラットの十二指腸内に投与した場合、尿中には投与後6時間で投与量の2.0%が、48時間までに4.2%が排泄され、胆汁中には投与後6時間で7.2%が、48時間までに9.7%が排泄された。<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCの場合、尿中には投与後6時間で投与量の13.5%が、48時間までに28.9%が排泄され、胆汁中には投与後6時間で0.7%が、48時間までに0.9%が排泄された。これに屍体中残存率を合わせ、再吸収率はTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCで約15%、<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCで約36%と推定された (Table 3)。

4) 組織内分布および全身オートラジオグラフィ

雄ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCあるいは<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを投与した場合のいずれにおいても、ほとんどの組織で投与後5分の放射能が最も高かった。TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCの場合、投与後5分では腎臓 (443.08µg eq./g)、肝臓 (179.98µg eq./g)、膀胱 (135.32µg eq./g)、血漿 (75.90µg eq./ml)、小腸、前立腺、脾臓、血液、皮膚、胃、気管 (59.93～26.11µg eq./g or ml)の順に高かったが、2時間では消化管を除き血漿と同程度かそれ以下に低下した。<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCの場合、投与後5分では腎臓 (178.71µg eq./g)、膀胱 (79.01µg eq./g)、肝臓 (24.88µg eq./g)、血漿 (21.49µg eq./ml)、前立腺、血液、皮膚、気管、食道、肺 (14.70～6.34µg eq./g or ml)の順に高かったが、2時間では膀胱、肝臓、腎臓、消化管などの排泄臓器および前立腺を除き血漿と同程度かそれ以下に低下した (Table 4)。

雌ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCあるいは<sup>14</sup>C-TAZ/PIPC投与後の組織内放射能濃度推移は雄ラットと同様であった。また子宮および卵巣内放射能濃度はいずれの投与においても血漿中濃度よりも低かった (Table 5)。

Table 1. Urinary and fecal excretion of radioactivity after single intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to male and female rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg)

Sex	Time (h)	Excreted radioactivity (% of dose)							
		tazobactam/ <sup>14</sup> C-piperacillin				<sup>14</sup> C-tazobactam/piperacillin			
		urine	feces	carcass	total	urine	feces	carcass	total
Male	0～6	31.6±6.4	—	—	31.6±6.4	87.8±6.8	—	—	87.8±6.8
	12	33.2±6.5	—	—	33.2±6.5	92.6±4.5	—	—	92.6±4.5
	24	35.0±6.8	47.3±6.0	—	82.3±9.9	93.3±4.0	3.9±2.3	—	97.2±1.9
	96	36.1±6.6	62.6±4.6	0.2±0.1	98.8±2.6	93.8±3.8	6.1±3.3	0.1±0.1	100.0±1.4
Female	0～6	27.1±1.8	—	—	27.1±1.8	86.2±4.4	—	—	86.2±4.4
	12	28.5±1.8	—	—	28.5±1.8	89.5±3.7	—	—	89.5±3.7
	24	29.5±1.5	41.8±6.3	—	71.3±5.6	91.1±3.4	3.8±1.1	—	94.9±3.0
	96	30.6±1.7	65.9±1.9	0.4±0.1	96.8±3.3	92.3±3.5	7.2±2.5	0.2±0.1	99.7±2.9

The data represent the mean ± SD of four animals. —: not measured

雄ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCを投与後の全身オートラジオグラムでは、投与後5分で腎臓、肝臓、消化管内容物、血液、皮膚、肺に高い放射能の分布が認められたが、30分、24時間では消化管内容物のみが高く認められた。<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを投与後5分では腎臓、肝臓、血液、皮膚、肺に高い放射能の分布が認められたが、30分では腎臓、肝臓、消化管内容物に高く、24時間では腎臓および消化管内容物に僅かな放射能が認められたのみであった(Fig. 3)。

#### 5) 乳汁中移行性および母獣から乳児への乳汁を介した薬物の移行性

TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCを投与後の乳汁中放射能濃度は30分で最高濃度(0.32 $\mu$ g eq./ml)を示した後漸減した。<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを投与後の乳汁中放射能濃度は30分で最高濃度(3.03 $\mu$ g eq. ml)を示し、2時間以降は血液中濃度より高く推移し、その後は漸減した(Fig. 4)。

TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCを投与した母獣から1時間授乳された乳児の組織内放射能は血液(0.04 $\mu$ g eq./ml)が最も高く、肝臓、腎臓は低かった。<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCの場合は、腎臓(0.13 $\mu$ g eq./ml)が最も高かった。乳児組織内放射能濃度はいずれの投与の場合においても投与後2時間における母獣血液、乳汁中放射能濃度より低かった(Table 6)。

#### 6) 胎児内移行性

TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCを投与した場合、妊娠11日目の胎児内放射能濃度は、投与後5分で最も高く(2.57 $\mu$ g eq./g)以後漸減した。またどの時点においてもいずれの組織内放射能濃度も血漿より低かった。妊娠18日目の胎児内放射能濃度は投与後5分で最も高く(0.60 $\mu$ g eq./g)以後漸減した。投与後24時間で羊膜に高い放射能が認められたが、胎児をはじめ他の組織は血漿より低かった。<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを投与した場合、妊娠11日

Table 2. Biliary, urinary and fecal excretion of radioactivity after single intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to male rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg)

Time (h)	Excreted radioactivity (% of dose)									
	tazobactam/ <sup>14</sup> C-piperacillin					<sup>14</sup> C-tazobactam/piperacillin				
	bile	urine	feces	carcass	total	bile	urine	feces	carcass	total
0~ 0.5	55.8±6.9	—	—	—	55.8±6.9	1.6±0.3	—	—	—	1.6±0.3
1	62.1±5.4	—	—	—	62.1±5.4	2.3±0.5	—	—	—	2.3±0.5
2	63.3±5.2	—	—	—	63.3±5.2	2.6±0.5	—	—	—	2.6±0.5
4	63.5±5.2	—	—	—	63.5±5.2	2.6±0.6	—	—	—	2.6±0.6
6	63.5±5.2	33.7±2.3	—	—	97.2±5.4	2.6±0.6	95.8±1.4	—	—	98.4±1.5
48	63.7±5.3	34.9±1.7	0.2±0.1	0.5±0.1	99.3±5.1	2.7±0.5	96.6±1.3	0.1±0	0.1±0.1	99.5±1.4

The data represent the mean  $\pm$  SD of four animals. —: not measured

Table 3. Biliary, urinary and fecal excretion of radioactivity after intraduodenal injection of radioactive bile sample (0~6 h) obtained by intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to male rats

(dose: 1.07 kBq/0.5 ml bile/body)

Time (h)		Excreted radioactivity (% of dose)					
		Absorbed fraction			Not absorbed fraction		
		bile	urine	carcass	feces	digestive tract contents	total
TAZ/ <sup>14</sup> C-PIPC	0~ 2	4.2±1.0	—	—	—	—	4.2±1.0
	6	7.2±2.0	2.0±1.1	—	—	—	9.2±3.0
	24	9.5±2.2	4.0±1.2	—	46.0±31.3	—	59.4±31.4
	48	9.7±2.2	4.2±1.4	0.7±0.8	80.8±1.9	2.3±0.7	97.6±2.0
<sup>14</sup> C-TAZ/PIPC	0~ 2	0.4±0.2	—	—	—	—	0.4±0.2
	6	0.7±0.4	13.5±9.7	—	—	—	14.2±10.0
	24	0.9±0.5	27.2±8.5	—	41.7±13.5	—	69.8±12.0
	48	0.9±0.5	28.9±8.5	6.6±5.4	56.9±12.3	7.0±7.7	100.3±9.6

The data represent the mean  $\pm$  SD of four animals. —: not measured TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

Table 4-1. Radioactivity concentration in tissue after single intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to male rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg)

Tissue	Radioactivity concentration ( $\mu\text{g eq./g}$ or ml)									
	5 min		0.5 h		2 h		24 h		96 h	
tazobactam/ <sup>14</sup> C-piperacillin										
Plasma	75.90 ± 5.81		4.56 ± 0.67		2.25 ± 0.25		1.40 ± 0.19		0.22 ± 0.03	
Blood	34.37 ± 5.08 (0.5)		1.82 ± 0.36 (0.4)		1.18 ± 0.21 (0.5)		0.64 ± 0.15 (0.5)		0.14 ± 0.06 (0.6)	
Brain	1.25 ± 0.14 (0.0)		0.21 ± 0.05 (0.0)		0.17 ± 0.02 (0.1)		0.12 ± 0.06 (0.1)		0.03 ± 0.03 (0.1)	
Pituitary gland	4.63 ± 5.53 (0.1)		1.19 ± 0.49 (0.3)		1.21 ± 1.45 (0.3)		0.76 ± 0.61 (0.5)		0.29 ± 0.31 (1.3)	
Harderian gland	11.64 ± 0.75 (0.2)		0.88 ± 0.16 (0.2)		0.61 ± 0.22 (0.3)		0.26 ± 0.06 (0.2)		0.13 ± 0.14 (0.6)	
Submaxillary gland	13.33 ± 2.18 (0.2)		0.92 ± 0.24 (0.2)		0.52 ± 0.09 (0.2)		0.33 ± 0.08 (0.2)		0.15 ± 0.06 (0.6)	
Sublingual gland	9.20 ± 0.64 (0.1)		0.57 ± 0.16 (0.1)		0.43 ± 0.14 (0.2)		0.25 ± 0.11 (0.2)		0.11 ± 0.07 (0.5)	
Thyroid	13.65 ± 6.33 (0.2)		2.41 ± 1.23 (0.5)		1.13 ± 0.32 (0.5)		0.42 ± 0.34 (0.3)		0.15 ± 0.12 (0.7)	
Tongue	18.27 ± 3.60 (0.2)		1.01 ± 0.11 (0.2)		0.50 ± 0.08 (0.2)		0.29 ± 0.05 (0.2)		0.06 ± 0.02 (0.3)	
Eye ball	8.00 ± 2.04 (0.1)		0.93 ± 0.31 (0.2)		0.26 ± 0.05 (0.1)		0.15 ± 0.05 (0.1)		0.04 ± 0.03 (0.2)	
Trachea	26.11 ± 3.40 (0.3)		3.00 ± 2.03 (0.7)		0.65 ± 0.03 (0.3)		0.40 ± 0.08 (0.3)		0.29 ± 0.28 (1.3)	
Thymus	9.93 ± 2.50 (0.1)		0.81 ± 0.23 (0.2)		0.31 ± 0.04 (0.1)		0.15 ± 0.03 (0.1)		0.11 ± 0.07 (0.5)	
Heart	11.44 ± 0.71 (0.2)		0.86 ± 0.09 (0.2)		0.41 ± 0.05 (0.2)		0.23 ± 0.03 (0.2)		0.05 ± 0.02 (0.2)	
Lung	19.26 ± 0.44 (0.3)		1.49 ± 0.12 (0.3)		0.48 ± 0.08 (0.2)		0.28 ± 0.05 (0.2)		0.12 ± 0.10 (0.5)	
Liver	179.98 ± 3.05 (2.4)		8.97 ± 1.43 (2.0)		0.84 ± 0.10 (0.4)		0.28 ± 0.04 (0.2)		0.06 ± 0.02 (0.3)	
Kidney	443.08 ± 67.00 (5.8)		33.56 ± 13.05 (7.4)		2.99 ± 0.33 (1.3)		1.99 ± 0.07 (1.4)		1.24 ± 0.54 (5.6)	
Spleen	11.93 ± 1.25 (0.2)		1.07 ± 0.38 (0.2)		0.29 ± 0.03 (0.1)		0.18 ± 0.05 (0.1)		0.10 ± 0.05 (0.5)	
Pancreas	34.80 ± 21.34 (0.5)		2.99 ± 1.97 (0.7)		0.38 ± 0.03 (0.2)		0.30 ± 0.13 (0.2)		0.17 ± 0.12 (0.8)	
Adrenal	26.82 ± 29.54 (0.4)		1.55 ± 0.88 (0.3)		0.39 ± 0.22 (0.2)		0.21 ± 0.09 (0.2)		0.26 ± 0.24 (1.2)	
Brown fat	16.42 ± 4.41 (0.2)		1.10 ± 0.50 (0.2)		0.72 ± 0.34 (0.3)		0.33 ± 0.12 (0.2)		0.46 ± 0.45 (2.1)	
Fat	11.09 ± 6.97 (0.1)		0.90 ± 0.44 (0.2)		0.23 ± 0.13 (0.1)		0.16 ± 0.16 (0.1)		0.09 ± 0.09 (0.4)	
Skin	28.11 ± 1.22 (0.4)		1.68 ± 0.61 (0.4)		0.45 ± 0.09 (0.2)		0.25 ± 0.05 (0.2)		0.09 ± 0.02 (0.4)	
Mesenteric lymphnode	15.38 ± 2.70 (0.2)		2.59 ± 1.47 (0.6)		1.23 ± 1.42 (0.5)		2.59 ± 2.71 (1.9)		0.42 ± 0.37 (1.9)	
Muscle	8.92 ± 0.75 (0.1)		0.60 ± 0.16 (0.1)		0.27 ± 0.05 (0.1)		0.11 ± 0.05 (0.1)		0.04 ± 0.02 (0.2)	
Bone marrow	13.33 ± 1.10 (0.2)		0.80 ± 0.11 (0.2)		0.40 ± 0.15 (0.2)		0.30 ± 0.08 (0.2)		0.05 ± 0.03 (0.2)	
Testis	8.93 ± 0.69 (0.1)		2.83 ± 2.64 (0.6)		0.29 ± 0.04 (0.1)		0.20 ± 0.06 (0.1)		0.17 ± 0.23 (0.8)	
Epididymis	20.53 ± 1.02 (0.3)		8.80 ± 12.95 (1.9)		0.50 ± 0.04 (0.2)		0.40 ± 0.07 (0.3)		0.33 ± 0.26 (1.5)	
Seminal vesicle	27.98 ± 17.58 (0.4)		11.43 ± 7.41 (2.5)		0.31 ± 0.03 (0.1)		0.25 ± 0.07 (0.2)		0.06 ± 0.05 (0.3)	
Prostate gland	42.53 ± 25.01 (0.6)		21.99 ± 17.33 (4.8)		0.34 ± 0.02 (0.2)		0.28 ± 0.08 (0.2)		0.14 ± 0.14 (0.6)	
Bladder	135.32 ± 82.94 (1.8)		71.07 ± 70.13 (15.6)		0.92 ± 0.41 (0.4)		0.42 ± 0.16 (0.3)		0.66 ± 0.76 (3.0)	
Esophagus	26.12 ± 1.82 (0.3)		2.79 ± 1.69 (0.6)		0.93 ± 0.22 (0.4)		0.39 ± 0.07 (0.3)		0.26 ± 0.16 (1.2)	
Stomach	27.92 ± 13.65 (0.4)		2.21 ± 0.41 (0.5)		0.54 ± 0.22 (0.2)		0.26 ± 0.03 (0.2)		0.18 ± 0.08 (0.8)	
Small intestine	59.93 ± 13.36 (0.8)		175.00 ± 46.35 (38.4)		50.53 ± 65.89 (22.5)		2.46 ± 1.54 (1.8)		0.26 ± 0.17 (1.2)	
Caecum	20.08 ± 2.04 (0.3)		9.87 ± 5.03 (2.2)		38.58 ± 33.19 (17.1)		22.65 ± 13.74 (16.2)		0.42 ± 0.19 (1.9)	
Large intestine	24.06 ± 3.72 (0.3)		9.29 ± 4.33 (2.0)		5.25 ± 4.02 (2.3)		14.15 ± 9.25 (10.1)		0.41 ± 0.38 (1.9)	
Bone	8.47 ± 1.01 (0.1)		0.98 ± 0.42 (0.2)		0.51 ± 0.19 (0.2)		0.21 ± 0.07 (0.2)		0.07 ± 0.07 (0.3)	
Gastric contents	72.72 ± 125.80 (0.4)*		2.34 ± 2.93 (0.1)*		1.18 ± 0.78 (0.0)*		2.93 ± 3.18 (0.2)*		0.08 ± 0.09 (0.0)*	
Small int. contents	211.30 ± 67.08 (8.7)*		1022.26 ± 182.77 (44.4)*		793.60 ± 718.67 (28.7)*		9.58 ± 2.70 (0.5)*		0.46 ± 0.36 (0.0)*	
Caecum contents	2.76 ± 0.65 (0.1)*		4.19 ± 1.76 (0.1)*		699.22 ± 672.26 (23.7)*		176.85 ± 54.72 (9.3)*		3.08 ± 1.12 (0.3)*	
Large int. contents	4.91 ± 3.83 (0.0)*		30.77 ± 34.91 (0.4)*		10.40 ± 10.52 (0.1)*		173.99 ± 54.05 (3.6)*		3.43 ± 2.51 (0.1)*	

The data represent the mean ± SD of four animals. ( ): tissue/plasma ratio ( )\*: % of dose

Table 4-2. Radioactivity concentration in tissue after single intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to male rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg)

Tissue	Radioactivity concentration ( $\mu\text{g eq./g or ml}$ )											
	5 min		0.5 h		2 h		24 h		96 h			
<sup>14</sup> C-tazobactam/piperacillin												
Plasma	21.49 ± 2.72		3.73 ± 0.67		0.27 ± 0.06		0.03 ± 0.01		0.02 ± 0.01			
Blood	12.36 ± 1.87	(0.6)	1.84 ± 0.36	(0.5)	0.19 ± 0.03	(0.7)	0.02 ± 0.01	(0.7)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Brain	0.41 ± 0.06	(0.0)	0.09 ± 0.01	(0.0)	0.04 ± 0.02	(0.1)	0.01 ± 0.01	(0.3)	0.00 ± 0.01	(0)		
Pituitary gland	1.77 ± 0.89	(0.1)	0.12 ± 0.07	(0.0)	0.22 ± 0.20	(0.8)	0.05 ± 0.07	(1.7)	0 ± 0	(0)		
Harderian gland	3.21 ± 1.04	(0.1)	0.58 ± 0.35	(0.2)	0.15 ± 0.14	(0.6)	0.02 ± 0.01	(0.7)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Submaxillary gland	3.48 ± 0.64	(0.2)	0.55 ± 0.06	(0.1)	0.07 ± 0.01	(0.3)	0.02 ± 0.01	(0.7)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Sublingual gland	2.49 ± 0.95	(0.1)	0.33 ± 0.07	(0.1)	0.07 ± 0.01	(0.3)	0.02 ± 0.01	(0.7)	0.01 ± 0.02	(0.5)		
Thyroid	2.17 ± 1.27	(0.1)	0.21 ± 0.21	(0.1)	0.04 ± 0.03	(0.1)	0 ± 0	(0)	0.02 ± 0.02	(1.0)		
Tongue	6.24 ± 1.04	(0.3)	0.86 ± 0.05	(0.2)	0.13 ± 0.04	(0.5)	0.02 ± 0.01	(0.7)	0.01 ± 0	(0.5)		
Eye ball	2.65 ± 0.99	(0.1)	0.85 ± 0.75	(0.2)	0.10 ± 0.02	(0.4)	0.01 ± 0.01	(0.3)	0.00 ± 0.01	(0)		
Trachea	8.01 ± 2.19	(0.4)	1.30 ± 0.49	(0.3)	0.20 ± 0.07	(0.7)	0.02 ± 0.01	(0.7)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Thymus	2.29 ± 0.31	(0.1)	0.37 ± 0.07	(0.1)	0.06 ± 0.01	(0.2)	0.01 ± 0.01	(0.3)	0.00 ± 0.01	(0)		
Heart	3.23 ± 0.55	(0.2)	0.50 ± 0.11	(0.1)	0.06 ± 0.01	(0.2)	0.01 ± 0.01	(0.3)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Lung	6.34 ± 1.36	(0.3)	1.21 ± 0.24	(0.3)	0.15 ± 0.02	(0.6)	0.02 ± 0	(0.7)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Liver	24.88 ± 1.78	(1.2)	14.34 ± 2.08	(3.8)	3.24 ± 0.18	(12.0)	0.10 ± 0.01	(3.3)	0.02 ± 0	(1.0)		
Kidney	178.71 ± 8.12	(8.3)	42.51 ± 19.27	(11.4)	3.23 ± 0.27	(12.0)	0.35 ± 0.03	(11.7)	0.06 ± 0.01	(3.0)		
Spleen	3.41 ± 0.41	(0.2)	0.70 ± 0.15	(0.2)	0.14 ± 0.05	(0.5)	0.02 ± 0.01	(0.7)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Pancreas	4.70 ± 1.00	(0.2)	1.17 ± 0.46	(0.3)	0.16 ± 0.03	(0.6)	0.03 ± 0.01	(1.0)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Adrenal	3.32 ± 1.07	(0.2)	0.69 ± 0.36	(0.2)	0.10 ± 0.08	(0.4)	0.01 ± 0.01	(0.3)	0.00 ± 0.01	(0)		
Brown fat	4.34 ± 1.03	(0.2)	0.66 ± 0.10	(0.2)	0.21 ± 0.12	(0.8)	0.03 ± 0.02	(1.0)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Fat	3.17 ± 1.46	(0.1)	0.76 ± 0.57	(0.2)	0.09 ± 0.07	(0.3)	0.01 ± 0.01	(0.3)	0.00 ± 0.01	(0)		
Skin	9.06 ± 2.42	(0.4)	1.14 ± 0.48	(0.3)	0.82 ± 1.04	(3.0)	0.03 ± 0.01	(1.0)	0.02 ± 0	(1.0)		
Mesenteric lymphnode	5.03 ± 1.61	(0.2)	1.01 ± 0.24	(0.3)	0.14 ± 0.07	(0.5)	0.05 ± 0.02	(1.7)	0.02 ± 0.01	(1.0)		
Muscle	3.15 ± 0.80	(0.1)	0.58 ± 0.07	(0.2)	0.09 ± 0.05	(0.3)	0.01 ± 0.01	(0.3)	0.00 ± 0.01	(0)		
Bone marrow	3.71 ± 0.57	(0.2)	0.65 ± 0.07	(0.2)	0.12 ± 0.03	(0.4)	0.04 ± 0.05	(1.3)	0.02 ± 0.01	(1.0)		
Testis	2.80 ± 0.41	(0.1)	0.56 ± 0.12	(0.2)	0.12 ± 0.08	(0.4)	0.02 ± 0.02	(0.7)	0.00 ± 0.01	(0)		
Epididymis	6.08 ± 2.71	(0.3)	1.07 ± 0.15	(0.3)	0.29 ± 0.33	(1.1)	0.02 ± 0.01	(0.7)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Seminal vesicle	4.49 ± 1.23	(0.2)	2.95 ± 3.62	(0.8)	0.97 ± 1.72	(3.6)	0.03 ± 0.02	(1.0)	0.02 ± 0.01	(1.0)		
Prostate gland	14.70 ± 7.52	(0.7)	1.44 ± 1.59	(0.4)	2.01 ± 3.48	(7.4)	0.02 ± 0.01	(0.7)	0.01 ± 0	(0.5)		
Bladder	79.01 ± 76.76	(3.7)	31.16 ± 32.93	(8.4)	3.30 ± 3.66	(12.2)	0.04 ± 0.03	(1.3)	0.03 ± 0.02	(1.5)		
Esophagus	7.22 ± 1.98	(0.3)	1.69 ± 0.40	(0.5)	0.55 ± 0.27	(2.0)	0.05 ± 0.03	(1.7)	0.02 ± 0.01	(1.0)		
Stomach	4.33 ± 0.97	(0.2)	1.44 ± 0.73	(0.4)	0.57 ± 0.40	(2.1)	0.03 ± 0.01	(1.0)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Small intestine	3.17 ± 1.01	(0.1)	2.69 ± 1.02	(0.7)	5.74 ± 5.84	(21.3)	0.06 ± 0.02	(2.0)	0.02 ± 0.01	(1.0)		
Caecum	3.88 ± 0.92	(0.2)	0.95 ± 0.20	(0.3)	0.42 ± 0.23	(1.6)	0.27 ± 0.20	(9.0)	0.03 ± 0.01	(1.5)		
Large intestine	4.44 ± 1.24	(0.2)	1.07 ± 0.56	(0.3)	0.46 ± 0.15	(1.7)	0.31 ± 0.20	(10.3)	0.03 ± 0.02	(1.5)		
Bone	2.20 ± 0.51	(1.0)	0.41 ± 0.03	(0.1)	0.13 ± 0.06	(0.5)	0.03 ± 0.03	(1.0)	0.01 ± 0.01	(0.5)		
Gastric contents	0.76 ± 0.47	(0.0)*	0.68 ± 0.98	(0.1)*	4.73 ± 3.75	(0.6)*	0.09 ± 0.13	(0.0)*	0.00 ± 0.01	(0.0)*		
Small int. contents	2.88 ± 0.50	(0.4)*	12.45 ± 3.69	(2.0)*	36.80 ± 14.73	(5.5)*	0.37 ± 0.17	(0.1)*	0.03 ± 0.01	(0.0)*		
Caecum contents	0.28 ± 0.05	(0.0)*	0.18 ± 0.05	(0.0)*	0.38 ± 0.11	(0.0)*	2.76 ± 0.91	(0.4)*	0.16 ± 0.04	(0.0)*		
Large int. contents	1.24 ± 0.83	(0.0)*	0.39 ± 0.06	(0.0)*	0.30 ± 0.15	(0.0)*	3.60 ± 2.02	(0.3)*	0.12 ± 0.09	(0.0)*		

The data represent the mean ± SD of four animals. ( ): tissue/plasma ratio ( )\*: % of dose

Table 5-1. Radioactivity concentration in tissue after single intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to female rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg)

Tissue	Radioactivity concentration ( $\mu\text{g eq.}/\text{g or ml}$ )									
	5 min		0.5 h		2 h		24 h		96 h	
tazobactam/ <sup>14</sup> C-piperacillin										
Plasma	62.23 ± 12.53		3.18 ± 0.16		1.85 ± 0.24		1.11 ± 0.22		0.35 ± 0.05	
Blood	37.73 ± 9.25 (0.6)		2.01 ± 0.17 (0.6)		1.09 ± 0.13 (0.6)		0.61 ± 0.09 (0.5)		0.22 ± 0.07 (0.6)	
Brain	1.23 ± 0.39 (0.0)		0.29 ± 0.12 (0.1)		0.16 ± 0.09 (0.1)		0.10 ± 0.04 (0.1)		0.00 ± 0.01 (0.0)	
Pituitary gland	5.30 ± 1.85 (0.1)		1.19 ± 0.71 (0.4)		2.08 ± 1.83 (1.1)		0.83 ± 1.10 (0.7)		0.11 ± 0.11 (0.3)	
Harderian gland	10.98 ± 3.42 (0.2)		0.70 ± 0.16 (0.2)		0.48 ± 0.20 (0.3)		0.30 ± 0.10 (0.3)		0.16 ± 0.19 (0.5)	
Submaxillary gland	11.12 ± 2.34 (0.2)		0.66 ± 0.09 (0.2)		0.89 ± 0.71 (0.5)		0.65 ± 0.77 (0.6)		0.15 ± 0.16 (0.4)	
Sublingual gland	8.27 ± 1.85 (0.1)		0.58 ± 0.10 (0.2)		1.15 ± 0.76 (0.6)		0.53 ± 0.60 (0.5)		0.13 ± 0.13 (0.4)	
Thyroid	9.20 ± 4.38 (0.1)		2.32 ± 1.75 (0.7)		1.69 ± 1.43 (0.9)		0.69 ± 0.52 (0.6)		0.16 ± 0.19 (0.5)	
Tongue	20.13 ± 8.29 (0.3)		0.87 ± 0.25 (0.3)		0.61 ± 0.26 (0.3)		0.35 ± 0.05 (0.3)		0.09 ± 0.02 (0.3)	
Eye ball	6.39 ± 3.02 (0.1)		0.74 ± 0.09 (0.2)		0.27 ± 0.12 (0.1)		0.15 ± 0.03 (0.1)		0.05 ± 0.03 (0.1)	
Trachea	21.23 ± 4.84 (0.3)		1.01 ± 0.11 (0.3)		0.76 ± 0.39 (0.4)		0.41 ± 0.08 (0.4)		0.28 ± 0.35 (0.8)	
Thymus	8.60 ± 2.58 (0.1)		0.47 ± 0.05 (0.1)		0.23 ± 0.03 (0.1)		0.17 ± 0.02 (0.2)		0.09 ± 0.04 (0.3)	
Heart	9.99 ± 2.97 (0.2)		0.60 ± 0.05 (0.2)		0.37 ± 0.08 (0.2)		0.21 ± 0.05 (0.2)		0.07 ± 0.02 (0.2)	
Lung	17.85 ± 3.50 (0.3)		1.03 ± 0.10 (0.3)		0.54 ± 0.02 (0.3)		0.32 ± 0.07 (0.3)		0.12 ± 0.06 (0.3)	
Liver	187.31 ± 27.61 (3.0)		5.92 ± 1.77 (1.9)		0.91 ± 0.28 (0.5)		0.29 ± 0.05 (0.3)		0.08 ± 0.03 (0.2)	
Kidney	359.36 ± 65.43 (5.8)		13.03 ± 2.05 (4.1)		2.47 ± 0.32 (1.3)		2.08 ± 0.16 (1.9)		1.25 ± 0.08 (3.6)	
Spleen	8.35 ± 2.77 (0.1)		0.67 ± 0.39 (0.2)		0.31 ± 0.10 (0.2)		0.19 ± 0.06 (0.2)		0.08 ± 0.03 (0.2)	
Pancreas	29.58 ± 19.68 (0.5)		1.65 ± 1.51 (0.5)		0.50 ± 0.13 (0.3)		0.20 ± 0.04 (0.2)		0.08 ± 0.02 (0.2)	
Adrenal	10.23 ± 3.99 (0.2)		0.53 ± 0.05 (0.2)		0.36 ± 0.05 (0.2)		0.31 ± 0.04 (0.3)		0.05 ± 0.04 (0.1)	
Brown fat	16.19 ± 2.83 (0.3)		0.70 ± 0.08 (0.2)		0.58 ± 0.36 (0.3)		0.28 ± 0.06 (0.3)		0.11 ± 0.11 (0.3)	
Fat	17.17 ± 9.83 (0.3)		0.53 ± 0.24 (0.2)		0.31 ± 0.12 (0.2)		0.14 ± 0.05 (0.1)		0.04 ± 0.02 (0.1)	
Skin	20.12 ± 3.82 (0.3)		1.21 ± 0.32 (0.4)		0.92 ± 1.18 (0.5)		0.22 ± 0.11 (0.2)		0.08 ± 0.03 (0.2)	
Mesenteric lymphnode	19.86 ± 6.06 (0.3)		1.30 ± 0.71 (0.4)		1.58 ± 1.07 (0.9)		1.17 ± 1.08 (1.1)		0.15 ± 0.15 (0.4)	
Muscle	9.07 ± 2.32 (0.1)		0.53 ± 0.12 (0.2)		0.35 ± 0.14 (0.2)		0.13 ± 0.06 (0.1)		0.08 ± 0.10 (0.2)	
Bone marrow	10.80 ± 1.86 (0.2)		0.93 ± 0.36 (0.3)		0.49 ± 0.16 (0.3)		0.32 ± 0.17 (0.3)		0.08 ± 0.06 (0.2)	
Ovary	17.31 ± 7.54 (0.3)		1.03 ± 0.41 (0.3)		0.69 ± 0.36 (0.4)		0.29 ± 0.09 (0.3)		0.15 ± 0.12 (0.4)	
Uterus	52.25 ± 13.51 (0.8)		1.51 ± 0.46 (0.5)		0.82 ± 0.24 (0.4)		0.63 ± 0.23 (0.6)		0.18 ± 0.10 (0.5)	
Bladder	124.25 ± 99.82 (2.0)		7.13 ± 3.44 (2.2)		0.80 ± 0.13 (0.4)		0.50 ± 0.21 (0.5)		0.19 ± 0.19 (0.5)	
Esophagus	24.81 ± 6.89 (0.4)		1.68 ± 1.26 (0.5)		1.26 ± 1.00 (0.7)		0.58 ± 0.39 (0.5)		0.33 ± 0.50 (0.9)	
Stomach	29.47 ± 15.67 (0.5)		2.04 ± 1.51 (0.6)		0.73 ± 0.31 (0.4)		0.58 ± 0.39 (0.5)		0.08 ± 0.03 (0.2)	
Small intestine	76.30 ± 45.75 (1.2)		133.92 ± 51.96 (42.1)		67.58 ± 18.78 (36.5)		2.86 ± 3.10 (2.6)		0.10 ± 0.02 (0.3)	
Caecum	28.24 ± 15.51 (0.5)		4.43 ± 0.19 (1.4)		13.44 ± 11.11 (7.3)		21.79 ± 17.31 (19.6)		0.18 ± 0.05 (0.5)	
Large intestine	27.59 ± 13.09 (0.4)		7.48 ± 7.28 (2.4)		3.80 ± 1.67 (2.1)		13.27 ± 5.95 (12.0)		0.22 ± 0.09 (0.6)	
Bone	9.09 ± 1.39 (0.1)		0.75 ± 0.24 (0.2)		0.49 ± 0.20 (0.3)		0.32 ± 0.08 (0.3)		0.05 ± 0.02 (0.1)	
Gastric contents	52.58 ± 53.97 (0.9)*		1.45 ± 1.55 (0.1)*		7.22 ± 13.33 (0.1)*		8.03 ± 9.13 (0.6)*		0.07 ± 0.10 (0.0)*	
Small int. contents	277.79 ± 96.65 (9.2)*		1304.26 ± 938.13 (41.1)*		1210.63 ± 803.91 (39.5)*		12.26 ± 10.96 (0.6)*		0.21 ± 0.04 (0.0)*	
Caecum contents	5.83 ± 3.19 (0.2)*		2.71 ± 1.83 (0.1)*		109.64 ± 125.06 (3.0)*		206.33 ± 73.41 (12.6)*		2.51 ± 1.50 (0.2)*	
Large int. contents	9.47 ± 5.70 (0.1)*		7.09 ± 6.61 (0.1)*		8.10 ± 5.11 (0.1)*		192.68 ± 71.08 (2.0)*		2.95 ± 2.35 (0.1)*	

The data represent the mean ± SD of four animals. ( ): tissue/plasma ratio ( \* ): % of dose

Table 5-2. Radioactivity concentration in tissue after single intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to female rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg)

Tissue	Radioactivity concentration ( $\mu\text{g eq./g or ml}$ )									
	5 min		0.5 h		2 h		24 h		96 h	
<sup>14</sup> C-tazobactam/piperacillin										
Plasma	21.93 ± 2.05		2.93 ± 0.57		0.18 ± 0.04		0.04 ± 0.01		0.02 ± 0.01	
Blood	12.77 ± 1.12	(0.6)	1.82 ± 0.33	(0.6)	0.17 ± 0.04	(0.9)	0.03 ± 0.01	(0.8)	0.01 ± 0.01	(0.5)
Brain	0.39 ± 0.05	(0.0)	0.09 ± 0.02	(0.0)	0.04 ± 0.02	(0.2)	0.02 ± 0.02	(0.5)	0.01 ± 0.01	(0.5)
Pituitary gland	0.80 ± 0.27	(0.0)	0.18 ± 0.10	(0.1)	0.22 ± 0.22	(1.2)	0.10 ± 0.11	(2.5)	0.01 ± 0.03	(0.5)
Harderian gland	3.17 ± 0.51	(0.1)	0.61 ± 0.09	(0.2)	0.12 ± 0.03	(0.7)	0.11 ± 0.10	(2.8)	0.02 ± 0.01	(1.0)
Submaxillary gland	3.14 ± 0.49	(0.1)	0.55 ± 0.07	(0.2)	0.08 ± 0.01	(0.4)	0.03 ± 0.01	(0.8)	0.04 ± 0.03	(2.0)
Sublingual gland	2.08 ± 0.20	(0.1)	0.43 ± 0.09	(0.1)	0.06 ± 0.01	(0.3)	0.04 ± 0.02	(1.0)	0.02 ± 0.01	(1.0)
Thyroid	1.94 ± 0.92	(0.1)	1.25 ± 1.70	(0.4)	0.08 ± 0.06	(0.4)	0.01 ± 0.02	(0.3)	0.01 ± 0.01	(0.5)
Tongue	5.63 ± 0.60	(0.3)	0.95 ± 0.35	(0.3)	0.53 ± 0.69	(2.9)	0.04 ± 0.02	(1.0)	0.01 ± 0.01	(0.5)
Eye ball	2.58 ± 0.56	(0.1)	0.48 ± 0.11	(0.2)	0.10 ± 0.03	(0.6)	0.06 ± 0.05	(1.5)	0.01 ± 0	(0.5)
Trachea	7.75 ± 0.75	(0.4)	1.72 ± 1.12	(0.6)	0.21 ± 0.15	(1.2)	0.05 ± 0.04	(1.3)	0.03 ± 0.03	(1.5)
Thymus	2.33 ± 0.21	(0.1)	0.36 ± 0.10	(0.1)	0.06 ± 0.02	(0.3)	0.02 ± 0.01	(0.5)	0.01 ± 0.01	(0.5)
Heart	3.28 ± 0.22	(0.1)	0.59 ± 0.10	(0.2)	0.06 ± 0.01	(0.3)	0.02 ± 0	(0.5)	0 ± 0	(0)
Lung	6.62 ± 0.56	(0.3)	1.38 ± 0.24	(0.5)	0.13 ± 0.03	(0.7)	0.03 ± 0	(0.8)	0.01 ± 0.01	(0.5)
Liver	28.41 ± 1.63	(1.3)	10.63 ± 1.87	(3.6)	1.42 ± 0.25	(7.9)	0.09 ± 0.01	(2.3)	0.02 ± 0.01	(1.0)
Kidney	165.18 ± 10.29	(7.5)	39.06 ± 17.32	(13.3)	2.75 ± 0.32	(15.3)	0.43 ± 0.02	(10.8)	0.07 ± 0.01	(3.5)
Spleen	2.79 ± 0.23	(0.1)	0.69 ± 0.18	(0.2)	0.10 ± 0.01	(0.6)	0.05 ± 0.02	(1.3)	0.01 ± 0.01	(0.5)
Pancreas	4.59 ± 0.43	(0.2)	0.92 ± 0.22	(0.3)	0.15 ± 0.04	(0.8)	0.05 ± 0.03	(1.3)	0.02 ± 0.02	(1.0)
Adrenal	4.01 ± 2.43	(0.2)	0.74 ± 0.50	(0.3)	0.05 ± 0.01	(0.3)	0.04 ± 0.03	(1.0)	0.01 ± 0.02	(0.5)
Brown fat	4.50 ± 0.67	(0.2)	0.84 ± 0.42	(0.3)	0.15 ± 0.14	(0.8)	0.05 ± 0.03	(1.3)	0.03 ± 0.02	(1.5)
Fat	4.15 ± 3.60	(0.2)	0.87 ± 0.99	(0.3)	0.06 ± 0.03	(0.3)	0.04 ± 0.05	(1.0)	0 ± 0	(0)
Skin	8.42 ± 2.12	(0.4)	1.22 ± 0.41	(0.4)	0.25 ± 0.17	(1.4)	0.06 ± 0.03	(1.5)	0.02 ± 0.01	(1.0)
Mesenteric lymphnode	5.14 ± 1.74	(0.2)	0.86 ± 0.24	(0.3)	0.16 ± 0.06	(0.9)	0.15 ± 0.08	(3.8)	0.08 ± 0.10	(4.0)
Muscle	2.86 ± 0.39	(0.1)	0.53 ± 0.30	(0.2)	0.07 ± 0.02	(0.4)	0.05 ± 0.03	(1.3)	0.01 ± 0.01	(0.5)
Bone marrow	4.12 ± 0.11	(0.2)	0.65 ± 0.09	(0.2)	0.11 ± 0.04	(0.6)	0.04 ± 0.02	(1.0)	0.02 ± 0.02	(1.0)
Ovary	5.88 ± 1.15	(0.3)	1.22 ± 0.95	(0.4)	0.08 ± 0.05	(0.4)	0.02 ± 0.01	(0.5)	0.01 ± 0.01	(0.5)
Uterus	14.40 ± 9.58	(0.7)	2.03 ± 1.04	(0.7)	0.13 ± 0.03	(0.7)	0.04 ± 0.01	(1.0)	0.04 ± 0.04	(2.0)
Bladder	40.60 ± 31.11	(1.9)	14.37 ± 4.67	(4.9)	0.56 ± 0.19	(3.1)	0.03 ± 0.01	(0.8)	0.02 ± 0.02	(1.0)
Esophagus	6.29 ± 0.85	(0.3)	5.30 ± 5.93	(1.8)	3.10 ± 4.97	(17.2)	0.09 ± 0.04	(2.3)	0.13 ± 0.15	(6.5)
Stomach	4.47 ± 0.37	(0.2)	2.10 ± 2.31	(0.7)	0.17 ± 0.11	(0.9)	0.11 ± 0.06	(2.8)	0.05 ± 0.04	(2.5)
Small intestine	4.00 ± 1.73	(0.2)	4.14 ± 3.65	(1.4)	3.47 ± 1.65	(19.3)	0.35 ± 0.16	(8.8)	0.05 ± 0.02	(2.5)
Caecum	3.96 ± 1.22	(0.2)	0.81 ± 0.29	(0.3)	0.42 ± 0.32	(2.3)	2.23 ± 0.88	(55.8)	0.08 ± 0.05	(4.0)
Large intestine	3.92 ± 1.16	(0.2)	1.03 ± 0.48	(0.4)	0.26 ± 0.11	(1.4)	1.11 ± 0.29	(27.8)	0.06 ± 0.02	(3.0)
Bone	2.24 ± 0.13	(0.1)	0.43 ± 0.08	(0.1)	0.10 ± 0.01	(0.6)	0.04 ± 0.02	(1.0)	0.01 ± 0	(0.5)
Gastric contents	0.78 ± 0.92	(0.1)*	7.64 ± 11.88	(1.0)*	0.50 ± 0.30	(0.1)*	0.60 ± 0.64	(0.1)*	0.05 ± 0.06	(0.0)*
Small int. contents	14.48 ± 22.46	(1.9)*	30.86 ± 29.32	(4.0)*	44.25 ± 30.50	(6.5)*	2.14 ± 0.42	(0.4)*	0.10 ± 0.06	(0.0)*
Caecum contents	3.29 ± 5.76	(0.4)*	0.30 ± 0.28	(0.0)*	3.01 ± 4.47	(0.2)*	14.42 ± 2.43	(3.4)*	0.63 ± 0.38	(0.1)*
Large int. contents	1.15 ± 0.61	(0.1)*	0.89 ± 1.14	(0.0)*	0.25 ± 0.15	(0.0)*	13.47 ± 2.43	(1.3)*	0.51 ± 0.32	(0.0)*

The data represent the mean ± SD of four animals. ( ): tissue/plasma ratio ( \* ): % of dose

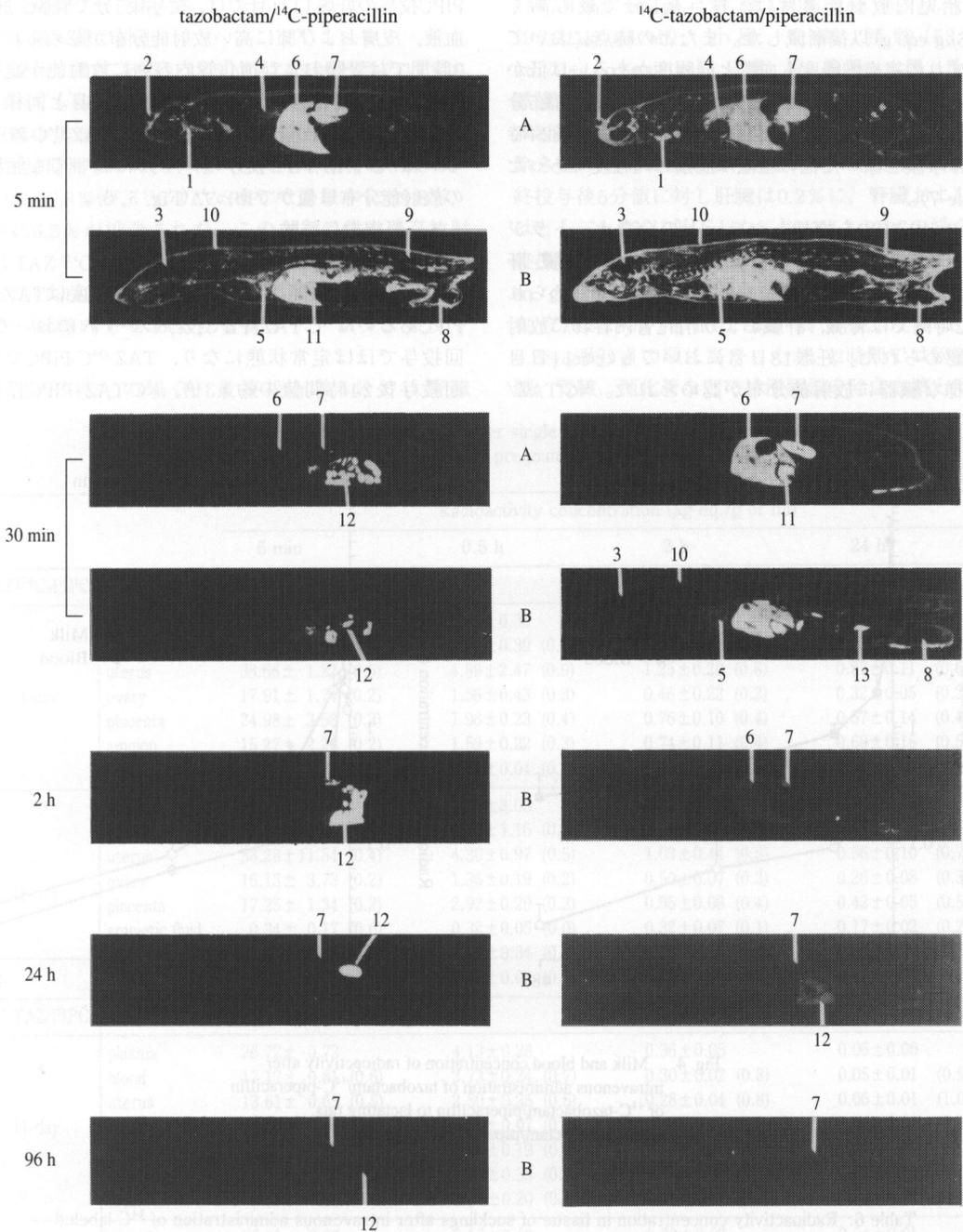


Fig. 3. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after intravenous administration of tazobactam/<sup>14</sup>C-piperacillin or <sup>14</sup>C-tazobactam/piperacillin to male rats. Dose ; tazobactam/piperacillin 50 mg/kg. exposure ; 4°C, 5 weeks

A ; Left lateral aspect B ; Central axis aspect

1. Blood 2. Eye ball 3. Brain 4. Lung 5. Heart 6. Liver 7. Kidney 8. Testis 9. Muscle  
10. Skin 11. Gastric contents 12. Intestinal contents 13. Urine

目の胎児内放射能濃度は、投与後5分で最も高く(0.86 $\mu\text{g eq./g}$ )以後漸減した。またどの時点においてもいずれの組織内濃度も血漿と同程度かあるいは低かった。妊娠18日目での胎児内放射能濃度は投与後5分で最も高く(0.31 $\mu\text{g eq./g}$ )以後漸減した。投与後24時間では羊膜を除いた他の組織は血漿と同程度であった(Table 7)。

TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPCを投与したラットの全身オートラジオグラムでは、妊娠11日目では投与後5分で腎臓、肝臓、血液、皮膚および肺に高い放射能分布が認められた。2時間では腎臓、肝臓および消化管内容物に放射能が認められた。妊娠18日目においても妊娠11日目と同様な臓器に放射能分布が認められた。 $^{14}\text{C}$ -TAZ/

PIPC投与の妊娠11日目では、投与後5分で腎臓、肝臓、血液、皮膚および肺に高い放射能分布が認められた。2時間では腎臓および消化管内容物に放射能が認められた。妊娠18日目においても妊娠11日目と同様な臓器に放射能分布が認められた。またTAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPCあるいは $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC投与のいずれにおいても胎児への放射能分布は僅かであった(Fig. 5, 6)。

## 2. 反復投与試験

### 1) 血液中濃度

毎回投与24時間後の血液中放射能濃度はTAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPCあるいは $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC投与のいずれにおいても7回投与ではほぼ定常状態になり、TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPCでは単回投与後24時間値の約4.3倍、 $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPCでは約

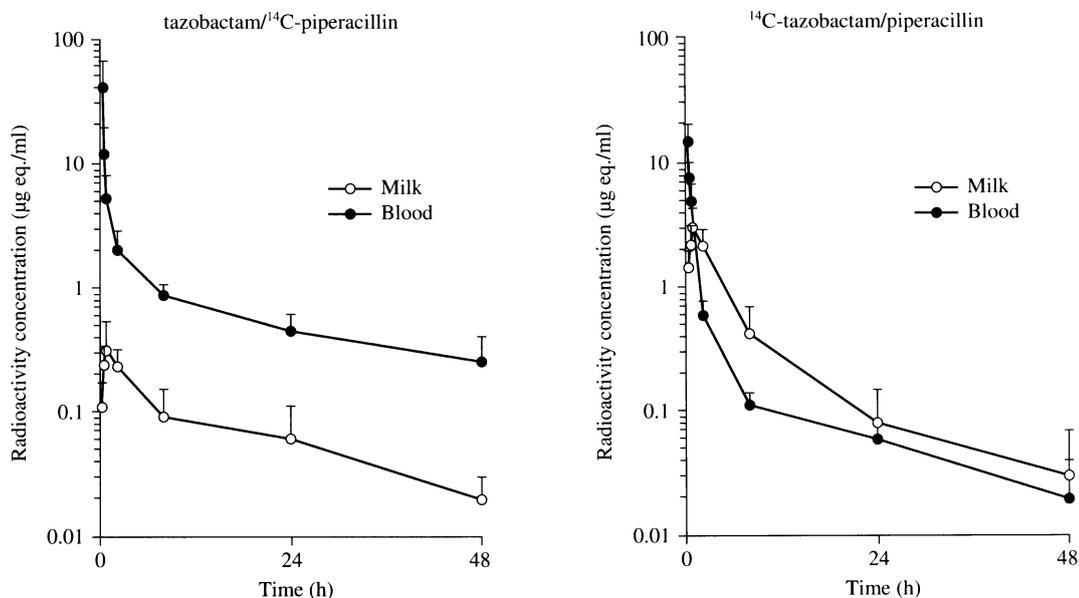


Fig. 4. Milk and blood concentration of radioactivity after intravenous administration of tazobactam/ $^{14}\text{C}$ -piperacillin or  $^{14}\text{C}$ -tazobactam/piperacillin to lactating rats. Dose ; tazobactam/piperacillin 50 mg/kg.

Table 6. Radioactivity concentration in tissue of sucklings after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -labeled tazobactam/piperacillin to dams rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg)

	Lactating time (h)	Radioactivity concentration ( $\mu\text{g eq./g}$ or ml)		
		Blood	Liver	Kidney
tazobactam/ $^{14}\text{C}$ -piperacillin	0~1	0.04 $\pm$ 0.03	0.00 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.02
$^{14}\text{C}$ -tazobactam/piperacillin	0~1	0.02 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.12

The data represent the mean  $\pm$  SD of four mother rats and four groups consisting of two sucklings.

2.8倍となった。(Fig. 7)。

### 2) 尿, 糞中排泄

TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCあるいは<sup>14</sup>C-TAZ/PIPC投与のいずれにおいても毎回投与後24時間での尿中排泄は2回投与後, 糞中排泄は5回投与後ほぼ一定となった。最終投与後120時間までに, TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCで尿中に32.5%, 糞中に63.8%が, <sup>14</sup>C-TAZ/PIPCでは尿中に89.8%, 糞中に6.5%が排泄された。このときの体内残存放射能はTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCで0.1%, <sup>14</sup>C-TAZ/PIPCで0.0%であった(Table 8)。

### 3) 組織内分布および全身オートラジオグラフィ

TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCの場合, 最終投与後5分では腎臓

(477.41 $\mu$ g eq./g), 肝臓(209.13 $\mu$ g eq./g), 血漿(96.71 $\mu$ g eq./ml), 小腸, 血液, 膀胱(53.18 ~ 48.79 $\mu$ g eq./g or ml), 皮膚, 胃, 盲腸, 大腸, 舌, 肺, 脾臓, 気管(28.65~21.50 $\mu$ g eq./g)の順に高かった。2時間では腎臓が<sup>15</sup>2.26 $\mu$ g eq./gを示したが, 消化管を除き他の組織は血漿よりも低かった。96時間では最終投与後5分値に対し肝臓は0.2%に, 腎臓および血液はともに1.6%に低下した。<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCの場合, 最終投与後5分では腎臓(232.13 $\mu$ g eq./g), 膀胱(38.44 $\mu$ g eq./g), 肝臓(24.41 $\mu$ g eq./g), 血漿(22.22 $\mu$ g eq./ml), 血液(12.25 $\mu$ g eq./ml), 肺, 前立腺, 皮膚(6.62 ~ 6.28 $\mu$ g eq./g)の順に高かったが, 2時間では膀胱, 肝臓, 腎臓, 消化管などの排泄臓器を除き血漿と同程度

Table 7. Radioactivity concentration in tissue after single intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to 11- or 18-day pregnant rats

(dose: TAZ/PIPC 50 mg/kg)

		Radioactivity concentration ( $\mu$ g eq./g or ml)			
		5 min	0.5 h	2 h	24 h
<sup>14</sup> C-PIPC					
11-day	plasma	72.71 $\pm$ 11.46	5.20 $\pm$ 0.36	2.03 $\pm$ 0.38	1.53 $\pm$ 0.20
	blood	42.80 $\pm$ 4.58 (0.6)	3.28 $\pm$ 0.39 (0.6)	1.43 $\pm$ 0.23 (0.7)	1.13 $\pm$ 0.08 (0.7)
	uterus	38.66 $\pm$ 1.22 (0.5)	4.89 $\pm$ 2.47 (0.9)	1.25 $\pm$ 0.20 (0.6)	0.87 $\pm$ 0.11 (0.6)
	ovary	17.91 $\pm$ 1.74 (0.2)	1.56 $\pm$ 0.43 (0.3)	0.46 $\pm$ 0.22 (0.2)	0.32 $\pm$ 0.05 (0.2)
	placenta	24.98 $\pm$ 3.58 (0.3)	1.96 $\pm$ 0.23 (0.4)	0.76 $\pm$ 0.10 (0.4)	0.57 $\pm$ 0.14 (0.4)
	amnion	15.27 $\pm$ 2.26 (0.2)	1.59 $\pm$ 0.22 (0.3)	0.74 $\pm$ 0.11 (0.4)	0.69 $\pm$ 0.16 (0.5)
	fetus	2.57 $\pm$ 1.26 (0.0)	0.54 $\pm$ 0.04 (0.1)	0.41 $\pm$ 0.07 (0.2)	0.14 $\pm$ 0.03 (0.1)
18-day	plasma	91.57 $\pm$ 11.00	7.85 $\pm$ 2.03	2.21 $\pm$ 0.28	0.77 $\pm$ 0.07
	blood	51.45 $\pm$ 5.49 (0.6)	4.15 $\pm$ 1.16 (0.5)	1.31 $\pm$ 0.29 (0.6)	0.47 $\pm$ 0.04 (0.6)
	uterus	38.28 $\pm$ 11.54 (0.4)	4.30 $\pm$ 0.97 (0.5)	1.03 $\pm$ 0.44 (0.5)	0.56 $\pm$ 0.10 (0.7)
	ovary	16.13 $\pm$ 3.73 (0.2)	1.36 $\pm$ 0.19 (0.2)	0.50 $\pm$ 0.07 (0.2)	0.26 $\pm$ 0.08 (0.3)
	placenta	17.25 $\pm$ 1.34 (0.2)	2.02 $\pm$ 0.29 (0.3)	0.95 $\pm$ 0.08 (0.4)	0.42 $\pm$ 0.05 (0.5)
	amniotic fluid	0.34 $\pm$ 0.17 (0.0)	0.32 $\pm$ 0.05 (0.0)	0.32 $\pm$ 0.07 (0.1)	0.17 $\pm$ 0.02 (0.2)
	amnion	1.57 $\pm$ 0.56 (0.0)	2.19 $\pm$ 0.34 (0.3)	3.08 $\pm$ 0.54 (1.4)	8.67 $\pm$ 0.90 (11.2)
fetus	0.60 $\pm$ 0.07 (0.0)	0.47 $\pm$ 0.04 (0.1)	0.35 $\pm$ 0.06 (0.2)	0.15 $\pm$ 0.02 (0.2)	
<sup>14</sup> C-TAZ/PIPC					
11-day	plasma	26.72 $\pm$ 0.73	4.13 $\pm$ 0.28	0.36 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.00
	blood	17.17 $\pm$ 0.81 (0.6)	2.73 $\pm$ 0.24 (0.7)	0.30 $\pm$ 0.02 (0.8)	0.05 $\pm$ 0.01 (0.9)
	uterus	13.61 $\pm$ 0.65 (0.5)	2.50 $\pm$ 0.25 (0.6)	0.28 $\pm$ 0.04 (0.8)	0.06 $\pm$ 0.01 (1.0)
	ovary	4.80 $\pm$ 0.61 (0.2)	0.87 $\pm$ 0.07 (0.2)	0.09 $\pm$ 0.01 (0.2)	0.04 $\pm$ 0.01 (0.7)
	placenta	7.50 $\pm$ 1.25 (0.3)	1.24 $\pm$ 0.19 (0.3)	0.21 $\pm$ 0.03 (0.6)	0.05 $\pm$ 0.01 (0.9)
	amnion	5.49 $\pm$ 0.87 (0.2)	1.23 $\pm$ 0.33 (0.3)	0.25 $\pm$ 0.04 (0.7)	0.07 $\pm$ 0.01 (1.1)
	fetus	0.86 $\pm$ 0.45 (0.0)	0.43 $\pm$ 0.20 (0.1)	0.18 $\pm$ 0.07 (0.5)	0.03 $\pm$ 0.01 (0.5)
18-day	plasma	37.00 $\pm$ 3.22	5.15 $\pm$ 0.62	0.39 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01
	blood	22.24 $\pm$ 1.85 (0.6)	3.42 $\pm$ 0.46 (0.7)	0.34 $\pm$ 0.07 (0.9)	0.01 $\pm$ 0.00 (0.4)
	uterus	12.75 $\pm$ 1.58 (0.3)	2.69 $\pm$ 0.31 (0.5)	0.42 $\pm$ 0.05 (1.1)	0.07 $\pm$ 0.00 (2.0)
	ovary	5.76 $\pm$ 1.36 (0.2)	1.12 $\pm$ 0.25 (0.2)	0.10 $\pm$ 0.01 (0.3)	0.04 $\pm$ 0.01 (1.1)
	placenta	6.02 $\pm$ 0.85 (0.2)	1.04 $\pm$ 0.32 (0.2)	0.27 $\pm$ 0.03 (0.7)	0.05 $\pm$ 0.01 (1.4)
	amniotic fluid	0.17 $\pm$ 0.06 (0.0)	0.20 $\pm$ 0.03 (0.0)	0.17 $\pm$ 0.03 (0.4)	0.06 $\pm$ 0.02 (1.8)
	amnion	0.66 $\pm$ 0.04 (0.0)	1.35 $\pm$ 0.12 (0.3)	1.44 $\pm$ 0.51 (3.7)	0.24 $\pm$ 0.04 (6.7)
fetus	0.31 $\pm$ 0.06 (0.0)	0.28 $\pm$ 0.03 (0.1)	0.20 $\pm$ 0.03 (0.5)	0.04 $\pm$ 0.00 (1.1)	

The data represent the mean  $\pm$  SD of four animals. ( ): tissue/plasma ratio TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

かそれ以下に低下した。96時間では最終投与後5分値に対し肝臓、腎臓および血液はそれぞれ0.7%、0.2%、0.4%に低下した(Table 9)。

TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCあるいは<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを反復投与後の全身オートラジオグラムは単回投与時と同様であった(Fig. 8)。

Ⅲ. 考 察

TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCと<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを用いてTAZ/PIPC

静脈内投与後の薬物動態を検討した。

静脈内投与後の雄ラットにおけるTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCおよび<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCの分布は速やかに、ほとんどの組織中放射能は投与後最初の採取時点である5分で最も高かった。また両者はともに腎臓、肝臓、膀胱などの排泄臓器の他は前立腺、皮膚、気管などに高く分布し、TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCと<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCの組織分布パターンはよく似ていた。このことはTAZとPIPCを配合するこ

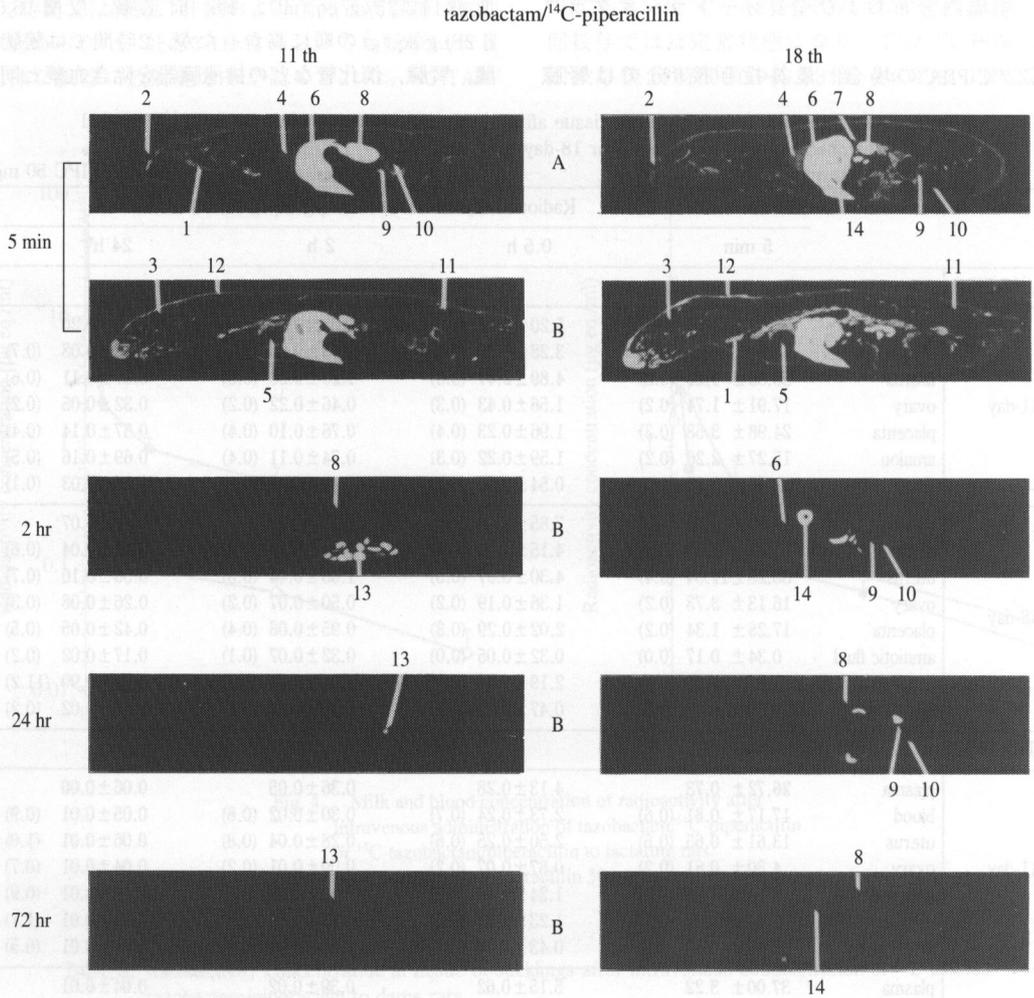


Fig. 5. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after intravenous administration of tazobactam/<sup>14</sup>C-piperacillin to 11- or 18-day pregnant rats.

Dose ; tazobactam/piperacillin 50 mg/kg. exposure ; 4°C, 5 weeks.

A ; Left lateral aspect B ; Central axis aspect

1. Blood 2. Eye ball 3. Brain 4. Lung 5. Heart 6. Liver 7. Spleen 8. Kidney 9. Placenta 10. Fetus 11. Muscle 12. Skin 13. Intestinal contents 14. Gastric contents

との有用性を示唆したものと考えられる。

一方、TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC投与後の排泄率は96時間までに尿中に36.1%、糞中に62.6%であり主として糞中に排泄されたのに対し、 $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPCでは尿中に93.8%、糞中に6.1%と、主として尿中に排泄され、両者の排泄経路に差が認められた。しかしながら両者の尿中排泄の時間推移を見ると0~6時間までに大部分が排泄されており、体内からの排泄はともに速やか

であることが推察された。事実、大部分の組織の放射能濃度はTAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC、 $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPCともに投与後2時間までに非常に速やかに低下し、全身オートラジオグラムにおいても投与後2時間では排泄臓器に若干の放射能が認められたのみであった。また投与後96時間での投与量に対する体内残存率はTAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPCで0.2%、 $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPCで0.1%と低かった。

胆汁中排泄においても両薬物の排泄は極めて速やか

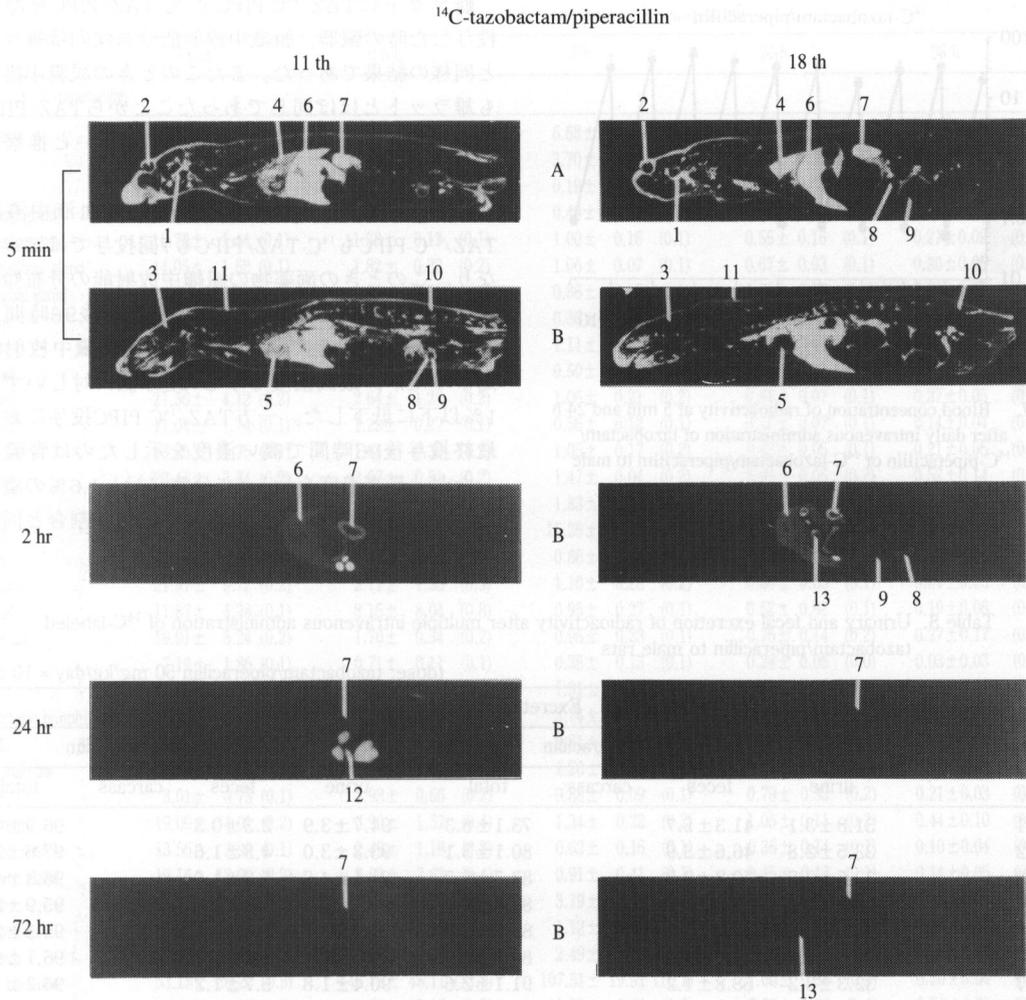


Fig. 6. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -tazobactam/piperacillin to 11- or 18-day pregnant rats.

Dose ; tazobactam/piperacillin 50 mg/kg. exposure ;  $4^{\circ}\text{C}$ , 5 weeks

A ; Left lateral aspect B ; Central axis aspect

1. Blood 2. Eye ball 3. Brain 4. Lung 5. Heart 6. Liver 7. Kidney 8. Placenta 9. Fetus  
10. Muscle 11. Skin 12. Intestinal contents 13. Gastric contents

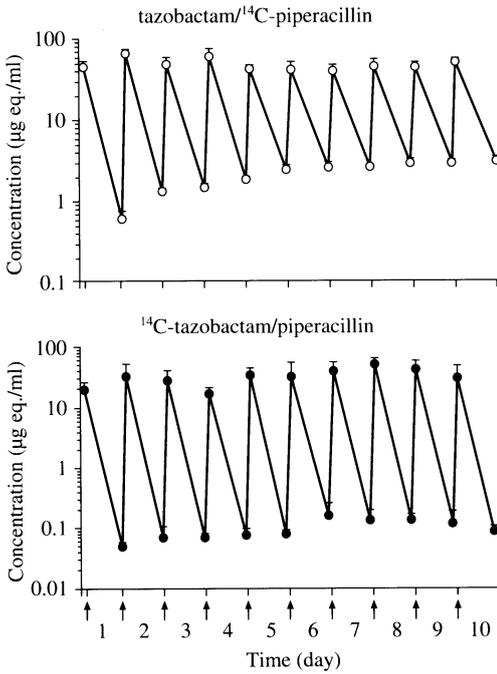


Fig. 7. Blood concentration of radioactivity at 5 min and 24 h after daily intravenous administration of tazobactam/<sup>14</sup>C-piperacillin or <sup>14</sup>C-tazobactam/piperacillin to male rats.  
Dose ; tazobactam/piperacillin 50 mg/kg.

であることが示された。すなわちTAZ/<sup>14</sup>C-PIPC投与では0.5時間までに55.8% (48時間では63.7%)が,<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCは1時間までに2.3% (48時間では2.7%)が排泄された。このときのTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCと<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCの胆汁再吸収率はそれぞれ約15%, 約36%であり, 腸肝循環の体内動態に及ぼす影響は小さいものと考えられた。TAZ/<sup>14</sup>C-PIPCを静脈内投与後の胆汁中には大部分が未変化体であるPIPCとして存在しており<sup>7)</sup>, この結果は<sup>14</sup>C-PIPCの経口吸収性が低いという報告<sup>8)</sup>に一致するものと考えられた。

雌ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCと<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを静脈内投与した時の臓器, 組織中放射能分布傾向は雄ラットと同様の結果であった。またこのときの尿糞中排泄率も雄ラットとほぼ同じであったことからTAZ/PIPCの薬物動態において雌雄差はほとんどないと推察された。

1日1回10日間反復投与した場合の血液中濃度はTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCも<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCも7回投与でほぼ定常になり, このときの両薬物の組織中放射能の分布傾向は単回投与時と同じであった。最終投与後96時間では<sup>14</sup>C-TAZ/PIPC投与では, 肝臓および腎臓中放射能が高かったが, 最高濃度を示した5分値に対しいずれも1%以下に低下した。一方TAZ/<sup>14</sup>C-PIPC投与において最終投与後96時間で高い濃度を示したのは腎臓であったが, 最高濃度を示した5分値に対し1.6%の濃度であり, 血液中放射能濃度における低下の割合と同じで

Table 8. Urinary and fecal excretion of radioactivity after multiple intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to male rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg/day × 10 days)

Days after dosing	Excreted Radioactivity (% of dose)							
	tazobactam/ <sup>14</sup> C-piperacillin				<sup>14</sup> C-tazobactam/piperacillin			
	urine	feces	carcass	total	urine	feces	carcass	total
1	31.8 ± 3.1	41.3 ± 5.7		73.1 ± 6.3	94.7 ± 3.9	2.3 ± 0.3		96.9 ± 4.0
2	33.5 ± 2.8	46.6 ± 3.9		80.1 ± 3.1	93.3 ± 3.0	4.3 ± 1.6		97.6 ± 2.1
3	33.5 ± 2.8	50.2 ± 2.3		83.7 ± 2.7	91.1 ± 4.7	5.2 ± 1.0		96.3 ± 4.0
4	33.2 ± 2.7	53.2 ± 1.7		86.4 ± 3.1	90.6 ± 3.7	5.3 ± 1.2		95.9 ± 2.8
5	33.0 ± 2.2	56.1 ± 3.7		89.1 ± 3.3	89.9 ± 2.4	5.6 ± 1.3		95.5 ± 2.1
6	32.7 ± 2.3	57.0 ± 4.2		89.7 ± 5.0	90.5 ± 2.1	5.6 ± 1.1		96.1 ± 1.8
7	32.3 ± 2.2	58.8 ± 1.2		91.1 ± 2.6	90.4 ± 1.8	5.7 ± 1.2		96.2 ± 1.4
8	32.5 ± 2.1	60.2 ± 1.6		92.7 ± 1.2	89.9 ± 2.4	5.9 ± 1.4		95.8 ± 1.4
9	32.6 ± 2.0	60.4 ± 1.9		93.0 ± 1.8	90.1 ± 1.4	6.0 ± 0.9		96.1 ± 2.0
10	24 h*	32.2 ± 1.7	60.7 ± 1.7	92.9 ± 1.7	89.6 ± 1.2	6.1 ± 1.0		95.8 ± 1.5
	48 h*	32.4 ± 1.7	63.1 ± 1.2	95.5 ± 1.1	89.7 ± 1.1	6.3 ± 1.0		96.1 ± 1.3
	72 h*	32.4 ± 1.6	63.6 ± 1.1	96.0 ± 0.9	89.8 ± 1.1	6.4 ± 1.0		96.2 ± 1.3
	96 h*	32.4 ± 1.6	63.7 ± 1.1	96.1 ± 0.8	89.8 ± 1.1	6.4 ± 1.0		96.2 ± 1.3
	120 h*	32.5 ± 1.7	63.8 ± 1.0	0.1 ± 0	96.4 ± 0.9	89.8 ± 1.1	6.5 ± 1.0	0.0 ± 0.1

The data represent the mean ± SD of four animals. \*: Hours after last dosing

あった。以上のことから反復投与により放射能が特に蓄積する組織はないと考えられた。

反復投与時の尿、糞中排泄率はTAZ/<sup>14</sup>C-PIPC、<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCともに単回投与時とほぼ同じで、体内残存率も0.1%以下と低く、反復投与による排泄経路の変化、体内への蓄積性はないと推察された。

TAZ/<sup>14</sup>C-PIPC、<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCの単回あるいは反復投与後の血液中放射能はほとんどが血漿中に存在しており、両薬物の血球への移行は低いと考えられた。

授乳期ラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPC投与時の乳汁中放射能濃度は血液中濃度よりも極めて低く、乳汁への移行は少ないと考えられた。<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCでは投与後2時

Table 9-1. Radioactivity concentration in tissue after multiple intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to male rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg/day × 10 days)

Tissue	Radioactivity concentration (μg eq./g or ml)									
	5 min		0.5 h		2 h		24 h		96 h	
tazobactam/ <sup>14</sup> C-piperacillin										
Plasma	96.71 ± 14.34		10.74 ± 1.41		6.68 ± 0.42		4.98 ± 0.62		1.58 ± 0.13	
Blood	52.19 ± 8.54 (0.5)		5.91 ± 0.84 (0.6)		3.70 ± 0.20 (0.6)		2.70 ± 0.34 (0.5)		0.81 ± 0.04 (0.5)	
Brain	1.36 ± 0.08 (0.0)		0.29 ± 0.11 (0.0)		0.19 ± 0.06 (0.0)		0.09 ± 0.04 (0.0)		0.02 ± 0.01 (0.0)	
Pituitary gland	4.61 ± 2.02 (0.0)		2.08 ± 1.43 (0.2)		0.46 ± 0.40 (0.1)		0.30 ± 0.26 (0.1)		0.00 ± 0.00 (0.0)	
Harderian gland	10.70 ± 1.44 (0.1)		1.38 ± 0.13 (0.1)		1.00 ± 0.16 (0.1)		0.55 ± 0.16 (0.1)		0.27 ± 0.09 (0.2)	
Submaxillary gland	14.05 ± 1.52 (0.1)		1.82 ± 0.32 (0.2)		1.00 ± 0.07 (0.1)		0.67 ± 0.03 (0.1)		0.30 ± 0.05 (0.2)	
Sublingual gland	12.91 ± 2.22 (0.1)		1.51 ± 0.32 (0.1)		0.86 ± 0.15 (0.1)		0.61 ± 0.10 (0.1)		0.23 ± 0.05 (0.1)	
Thyroid	10.88 ± 7.29 (0.1)		1.45 ± 0.75 (0.1)		0.36 ± 0.35 (0.1)		0.47 ± 0.45 (0.1)		0.33 ± 0.35 (0.2)	
Tongue	24.20 ± 2.35 (0.3)		2.19 ± 0.35 (0.2)		1.11 ± 0.15 (0.2)		0.89 ± 0.03 (0.2)		0.29 ± 0.02 (0.2)	
Eye ball	7.43 ± 0.86 (0.1)		1.27 ± 0.13 (0.1)		0.50 ± 0.07 (0.1)		0.26 ± 0.05 (0.1)		0.09 ± 0.02 (0.1)	
Trachea	21.50 ± 4.12 (0.2)		2.64 ± 1.28 (0.2)		1.06 ± 0.21 (0.2)		0.64 ± 0.07 (0.1)		0.27 ± 0.05 (0.2)	
Thymus	11.04 ± 1.74 (0.1)		1.23 ± 0.27 (0.1)		0.56 ± 0.12 (0.1)		0.37 ± 0.07 (0.1)		0.14 ± 0.04 (0.1)	
Heart	13.85 ± 1.75 (0.1)		1.64 ± 0.30 (0.2)		1.05 ± 0.17 (0.2)		0.62 ± 0.05 (0.1)		0.21 ± 0.05 (0.1)	
Lung	23.46 ± 3.74 (0.2)		2.67 ± 0.51 (0.2)		1.47 ± 0.04 (0.2)		1.07 ± 0.05 (0.2)		0.52 ± 0.14 (0.3)	
Liver	209.13 ± 33.05 (2.2)		14.80 ± 3.96 (1.4)		1.83 ± 0.19 (0.3)		0.96 ± 0.08 (0.2)		0.38 ± 0.10 (0.2)	
Kidney	477.41 ± 52.36 (4.9)		60.33 ± 18.87 (5.6)		15.26 ± 0.75 (2.3)		12.68 ± 1.50 (2.5)		7.55 ± 0.22 (4.8)	
Spleen	12.16 ± 3.00 (0.1)		1.62 ± 0.29 (0.2)		0.88 ± 0.14 (0.1)		0.73 ± 0.04 (0.1)		0.41 ± 0.03 (0.3)	
Pancreas	21.97 ± 9.72 (0.2)		2.71 ± 1.35 (0.3)		1.10 ± 0.28 (0.2)		0.60 ± 0.05 (0.1)		0.21 ± 0.05 (0.1)	
Adrenal	11.87 ± 4.28 (0.1)		8.15 ± 8.04 (0.8)		0.95 ± 0.27 (0.1)		0.52 ± 0.02 (0.1)		0.19 ± 0.06 (0.1)	
Brown fat	19.91 ± 5.24 (0.2)		1.70 ± 0.34 (0.2)		0.95 ± 0.23 (0.1)		0.76 ± 0.14 (0.2)		0.27 ± 0.17 (0.2)	
Fat	7.19 ± 1.86 (0.1)		0.71 ± 0.11 (0.1)		0.38 ± 0.13 (0.1)		0.24 ± 0.05 (0.0)		0.03 ± 0.03 (0.0)	
Skin	28.65 ± 2.81 (0.3)		2.80 ± 0.50 (0.3)		1.31 ± 0.13 (0.2)		0.81 ± 0.11 (0.2)		0.42 ± 0.02 (0.3)	
Mesenteric lymphnode	16.29 ± 5.69 (0.2)		3.14 ± 1.75 (0.3)		3.74 ± 3.01 (0.6)		0.73 ± 0.12 (0.1)		0.25 ± 0.08 (0.2)	
Muscle	10.05 ± 2.96 (0.1)		0.99 ± 0.18 (0.1)		0.61 ± 0.10 (0.1)		0.37 ± 0.11 (0.1)		0.13 ± 0.06 (0.1)	
Bone marrow	14.14 ± 2.53 (0.1)		1.55 ± 0.63 (0.1)		1.20 ± 0.23 (0.2)		0.78 ± 0.15 (0.2)		0.23 ± 0.02 (0.1)	
Testis	8.01 ± 0.75 (0.1)		1.93 ± 0.66 (0.2)		0.88 ± 0.09 (0.1)		0.79 ± 0.32 (0.2)		0.21 ± 0.03 (0.1)	
Epididymis	19.09 ± 4.01 (0.2)		3.90 ± 1.57 (0.4)		1.34 ± 0.22 (0.2)		1.03 ± 0.11 (0.2)		0.44 ± 0.10 (0.3)	
Seminal vesicle	13.56 ± 3.99 (0.1)		2.49 ± 1.19 (0.2)		0.62 ± 0.16 (0.1)		0.36 ± 0.14 (0.1)		0.10 ± 0.04 (0.1)	
Prostate gland	19.16 ± 13.02 (0.2)		3.83 ± 3.63 (0.4)		0.91 ± 0.41 (0.1)		0.45 ± 0.13 (0.1)		0.14 ± 0.05 (0.1)	
Bladder	48.79 ± 33.17 (0.5)		14.70 ± 10.76 (1.4)		3.19 ± 1.48 (0.5)		0.98 ± 0.29 (0.2)		0.39 ± 0.05 (0.2)	
Esophagus	19.93 ± 3.87 (0.2)		2.97 ± 1.95 (0.3)		1.12 ± 0.09 (0.2)		0.74 ± 0.04 (0.1)		0.28 ± 0.10 (0.2)	
Stomach	27.09 ± 3.82 (0.3)		3.48 ± 2.00 (0.3)		2.49 ± 0.82 (0.4)		1.68 ± 1.78 (0.3)		0.18 ± 0.03 (0.1)	
Small intestine	53.18 ± 20.22 (0.5)		148.76 ± 48.11 (13.8)		107.51 ± 19.91 (16.1)		1.60 ± 0.39 (0.3)		0.20 ± 0.04 (0.1)	
Caecum	26.55 ± 6.90 (0.3)		13.88 ± 11.87 (1.3)		11.73 ± 8.64 (1.8)		7.05 ± 1.78 (1.4)		0.34 ± 0.05 (0.2)	
Large intestine	25.15 ± 5.94 (0.3)		9.99 ± 5.95 (0.9)		10.37 ± 5.87 (1.6)		5.68 ± 1.71 (1.1)		0.35 ± 0.04 (0.2)	
Bone	6.28 ± 0.83 (0.1)		1.26 ± 0.42 (0.1)		0.99 ± 0.11 (0.1)		0.50 ± 0.16 (0.1)		0.18 ± 0.03 (0.1)	
Gastric contents	20.25 ± 21.39 (0.2)*		7.75 ± 4.14 (0.2)*		40.04 ± 30.81 (1.1)*		15.53 ± 9.09 (0.9)*		0.09 ± 0.04 (0.0)*	
Small int. contents	246.82 ± 109.96 (7.4)*		964.75 ± 662.76 (34.3)*		1283.21 ± 132.80 (53.3)*		12.02 ± 3.27 (0.5)*		0.58 ± 0.25 (0.0)*	
Caecum contents	155.78 ± 40.38 (6.4)*		180.52 ± 63.28 (11.5)*		144.00 ± 58.53 (10.6)*		221.99 ± 33.36 (14.1)*		1.83 ± 0.45 (0.1)*	
Large int. contents	115.07 ± 27.27 (0.8)*		172.14 ± 67.78 (1.0)*		159.62 ± 55.96 (2.6)*		187.88 ± 31.76 (3.0)*		2.17 ± 0.37 (0.0)*	

The data represent the mean ± SD of four animals. ( ): tissue/plasma ratio ( )\*: % of dose

間以降血液中濃度よりもわずかに高く推移し、乳汁中への移行が認められたが、投与後48時間では最高濃度の1%以下に低下し、放射能が長期にわたり乳汁中に残留する傾向はないと推察された。<sup>14</sup>C-TAZの乳汁への移行はクラブラン酸(CVA)の<sup>14</sup>C標識体での結果と類似していた<sup>9,10)</sup>。

一方、このときの乳汁を1時間授乳された乳児の組織内濃度はTAZ/<sup>14</sup>C-PIPC、<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCともに投与2時間での母獣の血液あるいは乳汁中濃度よりも極めて低く、乳汁を介した乳児への移行性はともに低いと考えられた。

妊娠11, 18日目のラットにTAZ/<sup>14</sup>C-PIPCあるいは

Table 9-2. Radioactivity concentration in tissue after multiple intravenous administration of <sup>14</sup>C-labeled tazobactam/piperacillin to male rats

(dose: tazobactam/piperacillin 50 mg/kg/day × 10 days)

Tissue	Radioactivity concentration (μg eq./g or ml)					
	5 min	0.5 h	2 h	24 h	96 h	
<sup>14</sup> C-tazobactam/piperacillin						
Plasma	22.22 ± 1.28	4.80 ± 0.38	0.46 ± 0.04	0.13 ± 0.01	0.05 ± 0.01	
Blood	12.25 ± 0.45 (0.6)	2.89 ± 0.18 (0.6)	0.36 ± 0.04 (0.8)	0.09 ± 0.02 (0.7)	0.05 ± 0.01 (1.0)	
Brain	0.39 ± 0.05 (0.0)	0.15 ± 0.01 (0.0)	0.05 ± 0.01 (0.1)	0.03 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	
Pituitary gland	0.88 ± 0.07 (0.0)	0.23 ± 0.08 (0.0)	0.08 ± 0.15 (0.2)	0.06 ± 0.07 (0.5)	0.03 ± 0.04 (0.6)	
Harderian gland	2.99 ± 0.66 (0.1)	0.78 ± 0.30 (0.2)	0.17 ± 0.04 (0.4)	0.08 ± 0.03 (0.7)	0.04 ± 0.01 (0.9)	
Submaxillary gland	3.52 ± 0.59 (0.2)	0.91 ± 0.09 (0.2)	0.16 ± 0.02 (0.4)	0.06 ± 0.01 (0.4)	0.03 ± 0.01 (0.7)	
Sublingual gland	2.58 ± 0.51 (0.1)	0.64 ± 0.16 (0.1)	0.11 ± 0.02 (0.2)	0.05 ± 0.01 (0.4)	0.04 ± 0.02 (0.7)	
Thyroid	3.04 ± 2.57 (0.1)	0.25 ± 0.10 (0.1)	0.10 ± 0.07 (0.2)	0.05 ± 0.07 (0.4)	0.01 ± 0.01 (0.1)	
Tongue	5.31 ± 0.61 (0.2)	1.31 ± 0.10 (0.3)	0.23 ± 0.06 (0.5)	0.06 ± 0.01 (0.5)	0.03 ± 0.00 (0.6)	
Eye ball	1.59 ± 0.54 (0.1)	0.66 ± 0.07 (0.1)	0.10 ± 0.03 (0.2)	0.03 ± 0.00 (0.3)	0.02 ± 0.00 (0.3)	
Trachea	4.37 ± 1.54 (0.2)	1.14 ± 0.35 (0.2)	0.21 ± 0.08 (0.5)	0.08 ± 0.02 (0.6)	0.05 ± 0.02 (0.9)	
Thymus	3.45 ± 2.59 (0.2)	0.59 ± 0.09 (0.1)	0.13 ± 0.02 (0.3)	0.05 ± 0.01 (0.4)	0.02 ± 0.00 (0.4)	
Heart	3.57 ± 1.00 (0.2)	0.81 ± 0.13 (0.2)	0.13 ± 0.01 (0.3)	0.05 ± 0.00 (0.4)	0.03 ± 0.00 (0.5)	
Lung	6.62 ± 0.82 (0.3)	1.91 ± 0.15 (0.4)	0.31 ± 0.02 (0.7)	0.12 ± 0.01 (0.9)	0.06 ± 0.00 (1.2)	
Liver	24.41 ± 1.17 (1.1)	18.02 ± 0.96 (3.8)	2.69 ± 0.10 (5.8)	0.34 ± 0.02 (2.6)	0.16 ± 0.01 (3.1)	
Kidney	232.13 ± 17.38 (10.4)	54.70 ± 3.76 (11.4)	4.72 ± 0.30 (10.2)	1.10 ± 0.06 (8.5)	0.44 ± 0.05 (8.5)	
Spleen	3.36 ± 0.42 (0.2)	0.94 ± 0.16 (0.2)	0.25 ± 0.02 (0.5)	0.11 ± 0.01 (0.9)	0.06 ± 0.02 (1.1)	
Pancreas	4.35 ± 1.04 (0.2)	1.33 ± 0.25 (0.3)	0.23 ± 0.03 (0.5)	0.06 ± 0.01 (0.5)	0.04 ± 0.01 (0.7)	
Adrenal	3.44 ± 1.13 (0.2)	0.73 ± 0.09 (0.2)	0.16 ± 0.06 (0.3)	0.06 ± 0.02 (0.5)	0.03 ± 0.02 (0.6)	
Brown fat	4.31 ± 0.79 (0.2)	1.05 ± 0.50 (0.2)	0.20 ± 0.09 (0.4)	0.08 ± 0.01 (0.7)	0.04 ± 0.00 (0.7)	
Fat	2.22 ± 0.90 (0.1)	0.56 ± 0.40 (0.1)	0.07 ± 0.03 (0.2)	0.03 ± 0.00 (0.3)	0.02 ± 0.01 (0.5)	
Skin	6.28 ± 0.61 (0.3)	1.62 ± 0.20 (0.3)	0.22 ± 0.02 (0.5)	0.11 ± 0.01 (0.9)	0.06 ± 0.01 (1.2)	
Mesenteric lymphnode	3.41 ± 1.85 (0.2)	1.14 ± 0.17 (0.2)	0.22 ± 0.05 (0.5)	0.12 ± 0.05 (0.9)	0.06 ± 0.03 (1.2)	
Muscle	2.70 ± 0.49 (0.1)	0.58 ± 0.13 (0.1)	0.11 ± 0.02 (0.2)	0.04 ± 0.00 (0.3)	0.02 ± 0.01 (0.5)	
Bone marrow	3.76 ± 0.62 (0.2)	0.99 ± 0.02 (0.2)	0.17 ± 0.01 (0.4)	0.07 ± 0.01 (0.6)	0.03 ± 0.01 (0.6)	
Testis	2.68 ± 0.27 (0.1)	0.72 ± 0.12 (0.2)	0.13 ± 0.01 (0.3)	0.05 ± 0.00 (0.4)	0.02 ± 0.01 (0.5)	
Epididymis	4.94 ± 0.80 (0.2)	1.87 ± 0.44 (0.4)	0.25 ± 0.03 (0.5)	0.10 ± 0.02 (0.8)	0.05 ± 0.01 (0.9)	
Seminal vesicle	4.37 ± 2.04 (0.2)	1.21 ± 0.48 (0.3)	0.49 ± 0.41 (1.1)	0.07 ± 0.01 (0.6)	0.04 ± 0.00 (0.7)	
Prostate gland	6.59 ± 1.92 (0.3)	4.81 ± 3.63 (1.0)	0.36 ± 0.45 (0.8)	0.08 ± 0.06 (0.6)	0.05 ± 0.03 (0.9)	
Bladder	38.44 ± 48.60 (1.7)	12.82 ± 7.44 (2.7)	0.85 ± 0.41 (1.8)	0.15 ± 0.03 (1.2)	0.12 ± 0.10 (2.4)	
Esophagus	4.78 ± 1.08 (0.2)	1.31 ± 0.26 (0.3)	0.43 ± 0.15 (0.9)	0.09 ± 0.02 (0.7)	0.05 ± 0.01 (1.0)	
Stomach	5.27 ± 1.04 (0.2)	1.36 ± 0.19 (0.3)	0.31 ± 0.09 (0.7)	0.10 ± 0.01 (0.7)	0.04 ± 0.01 (0.8)	
Small intestine	3.38 ± 1.41 (0.2)	2.48 ± 0.87 (0.5)	1.68 ± 0.48 (3.6)	0.19 ± 0.11 (1.4)	0.05 ± 0.01 (0.9)	
Caecum	5.26 ± 1.33 (0.2)	2.44 ± 1.67 (0.5)	0.56 ± 0.33 (1.2)	0.43 ± 0.07 (3.3)	0.07 ± 0.01 (1.3)	
Large intestine	4.43 ± 1.06 (0.2)	1.73 ± 0.49 (0.4)	0.48 ± 0.23 (1.0)	0.59 ± 0.32 (4.6)	0.07 ± 0.02 (1.3)	
Bone	2.05 ± 0.27 (0.1)	0.60 ± 0.06 (0.1)	0.15 ± 0.03 (0.3)	0.08 ± 0.01 (0.6)	0.04 ± 0.01 (0.8)	
Gastric contents	1.93 ± 1.86 (0.2)*	0.43 ± 0.45 (0.1)*	2.75 ± 1.47 (0.4)*	0.40 ± 0.42 (0.1)*	0.03 ± 0.03 (0.0)*	
Small int. contents	5.95 ± 0.88 (0.9)*	10.10 ± 2.78 (1.8)*	17.38 ± 4.48 (2.9)*	1.51 ± 0.50 (0.2)*	0.17 ± 0.11 (0.0)*	
Caecum contents	11.16 ± 3.08 (2.5)*	9.65 ± 3.01 (2.3)*	6.73 ± 1.59 (2.3)*	9.17 ± 2.16 (2.9)*	0.51 ± 0.25 (0.1)*	
Large int. contents	9.45 ± 2.33 (0.4)*	8.14 ± 2.50 (0.3)*	7.15 ± 2.90 (0.4)*	11.53 ± 3.27 (0.9)*	0.52 ± 0.13 (0.0)*	

The data represent the mean ± SD of four animals. ( ): tissue/plasma ratio ( \* ): % of dose

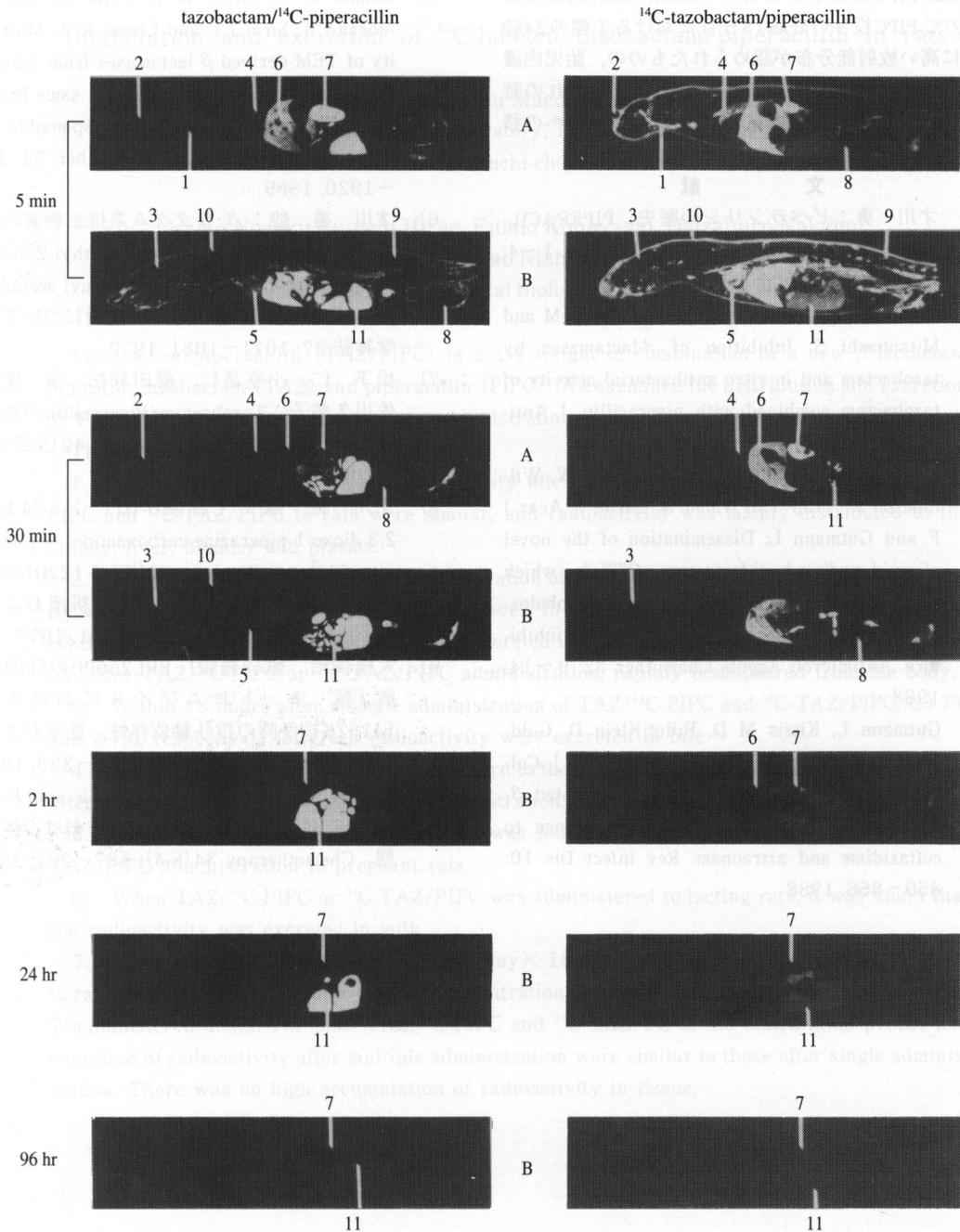


Fig. 8. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after multiple intravenous administration of tazobactam/<sup>14</sup>C-piperacillin or <sup>14</sup>C-tazobactam/piperacillin to male rats for 10 days. Dose ; tazobactam/piperacillin 50 mg/kg. exposure ; 4°C, 5 weeks.

A ; Left lateral aspect B ; Central axis aspect

1. Blood 2. Eye ball 3. Brain 4. Lung 5. Heart 6. Liver 7. Kidney 8. Testis 9. Muscle  
10. Skin 11. Intestinal contents

<sup>14</sup>C-TAZ/PIPCを投与した場合の組織内放射能濃度はTAZ/<sup>14</sup>C-PIPC投与の妊娠18日目における羊膜の24時間値に高い放射能分布が認められたものの、胎児内濃度はTAZ/<sup>14</sup>C-PIPC, <sup>14</sup>C-TAZ/PIPCともにいずれの時点においても母体血漿中濃度よりも低く、胎児への移行性は低いと考えられた。

### 文 献

- 1) 才川 勇：ピペラシリンの歴史。PIPERACILLIN ペントシリン®(上田 泰監修) pp. 1~4. 富山化学工業株式会社東京, 1989
- 2) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsuhashi S: Inhibition of  $\beta$ -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- 3) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F and Gutmann L: Dissemination of the novel plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins, and its inhibition by  $\beta$ -lactamase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 32: 9~14, 1988
- 4) Gutmann L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E and Williamson R: Plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Rev infect Dis 10: 860~866, 1988
- 5) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L and Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived  $\beta$ -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmids. Antimicrob Agents Chemother 33: 1915~1920, 1989
- 6) 才川 勇, 他:  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の薬学的研究(第6報) 6. [D(-)- $\alpha$ -(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)- $\alpha$ -phenyl-acetamido] penicillanic acid (T-1220)の代謝について。薬学雑誌 97: 1071~1081, 1977
- 7) 松下 仁, 小室昌仁, 前田利松, 南 慶典, 佐川久美子: Tazobactam/Piperacillinの各種動物における代謝。Chemotherapy 42 (S-2): 198~205, 1994
- 8) 才川 勇, 他: <sup>14</sup>C標識 6-[D(-)- $\alpha$ -(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)- $\alpha$ -phenylacetamido] penicillanic acid (<sup>14</sup>C-T-1220)のラットおよびマウスにおける吸収, 排泄および分布。Jap J Antibiotic 30: 571~581, 1977
- 9) 大槻俊治, 他(2施設): BRL25000の体内動態第2報 ラットおよびイヌにおけるBRL 14151K投与時の投与量依存性, 性差および種差。Chemotherapy 31 (S-2): 311~320, 1983
- 10) 熊倉博之, 他(2施設): Clavulanic acidおよびBRL28500のラットおよびイヌにおける体内動態。Chemotherapy 34 (S-4): 187~201, 1986

Distribution and excretion of  $^{14}\text{C}$ -labeled tazobactam/piperacillin in rats

Masahito Komuro, Toshimatsu Maeda and Hitoshi Matsushita  
Pharmacokinetics Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.  
224-2, Ebisuno, Hiraishi, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

Osamu Nozaki, Ryuichi Hirao, Fumio Kobayashi, Daizaburo Nakano  
and Tsukao Nishimori

Pharmacological Department, Environmental Biological Life Science Research Center Inc.

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) is a 1:4 weight of combination of a new  $\beta$ -lactamase inhibitor, tazobactam (TAZ) and piperacillin (PIPC). We examined the distribution and excretion of TAZ/PIPC in rats after intravenous administration, using  $^{14}\text{C}$ -labeled compounds.

The following results were obtained.

1. The distribution profiles of radio-activity after intravenous administration of TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC and  $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC to rats were similar, and radioactivity was mainly distributed to the kidney, liver, bladder and plasma.

2. Within 96 hours after a single administration of TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC, 36.1% of given radioactivity was excreted in the urine, and 62.6% in feces. In the case of  $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC administration, 93.8% and 6.1% of given radioactivity were excreted in urine and feces, respectively. Radioactivity, after TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC or  $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC administration, rapidly disappeared from the body.

3. Within 48 hours after a single administration of TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC and  $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC, 63.7% and 2.7%, respectively, of given radioactivity were excreted in bile.

4. There was little sex difference with regard to the distribution and excretion of radioactivity after TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC or  $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC administration.

5. Only a slight amount of radioactivity was found in fetuses after TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC or  $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC administration to pregnant rats.

6. When TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC or  $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC was administered to lactating rats, it was found that the radioactivity was excreted in milk.

7. When multiple administration (1 dose/day  $\times$  10 days) of TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC or  $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC to rats was performed, the radio-activity concentration in blood reached steady-state levels within 7 administered doses. For both TAZ/ $^{14}\text{C}$ -PIPC and  $^{14}\text{C}$ -TAZ/PIPC, the distribution profile and excretion of radioactivity after multiple administration were similar to those after single administration. There was no high accumulation of radioactivity in tissue.