

ラットにおける Ceftriaxone (Ro 13-9904) の体内動態に関する研究 (第2報)

—— ^{14}C -Ceftriaxone 投与後の乳汁中移行および胎仔移行 ——

深沢 英雄・田原 整・市原成泰・富澤宏樹・立石 満

日本ロシュ研究所

R. HEINTZ

F. Hoffmann-La Roche 研究所

要 約

1. 乳汁中移行

^{14}C -ceftriaxone (^{14}C -CTRX, ^{14}C -Ro 13-9904) を分娩後5日のラットに20mg/kg あて単回静脈内投与し、本薬物の乳汁への移行性および乳汁を介して乳汁へ移行した薬物の乳汁体内残存性について検討した。

乳汁中総放射活性濃度は、投与後30分では血液中濃度の約1/16にあたる2.2 μg CTRXeq./mlであった。その後4時間まで徐々に増加し、4時間後には最高値5.9 μg eq./ml(血液中濃度の1.6倍)に達した。投与後4時間以降はほぼ血液中濃度と平行した緩やかな減少を示し、24時間後の乳汁中総放射活性濃度は1.8 μg eq./mlであった。また投与4時間後の乳汁中総放射活性の約10%が未変化体由来していた。

薬物を投与した母獣と投与直後から24時間同居させた乳仔の胃および腸には母獣血液中の約1.3~8倍の総放射活性濃度が認められた。消化管以外の組織中総放射活性濃度は、母獣血液中濃度の15%以下であった。乳仔1匹あたりに存在する総放射活性は母獣への投与量の約0.2%であった。

2. 胎仔移行

^{14}C -CTRX を妊娠14, 17, 19日のラットに単回静脈内投与し(20mg/kg), 胎仔移行性を検討した。妊娠14, 19日の両日には、投与後30分、2および24時間における母獣主要臓器(脳、肝臓、腎臓、心臓、肺、卵巣、胎盤、血液、羊水)と胎仔中の放射活性を測定した。また、妊娠17日のラットでは投与後1, 24, 72時間および20日目に全身オートラジオグラムを作成して胎仔移行を検討した。さらに、妊娠17日より1日1回、20mg/kg あて、4日間本薬物を連続静脈内投与し、最終投与後24時間の母獣および胎仔移行性に関しても全身オートラジオグラフィーにて検討を加えた。

妊娠14, 17日では、本薬物の胎仔移行性は極めて少なく、測定したすべての時点で胎仔中総放射活性濃度は検出限界以下であった。妊娠19日では、妊娠14, 17日に比べ胎仔への移行は増加し、投与後30分、2および24時間における胎仔中総放射活性濃度はそれぞれ0.35(母獣血液中濃度の1/120)、0.39(母獣血液中濃度の1/36)および0.33 μg eq./g(母獣血液中濃度の2/3)であった。しかし、胎仔1匹あたりへの移行量は、母獣への投与量の約0.05%にすぎなかった。

^{14}C -CTRX 4日間連続静脈内投与後24時間の母獣各組織中には、単回投与時と比較してわずかな放射活性物質の蓄積が認められた。この蓄積は、腎皮質、卵黄囊において著明であった。胎仔消化管内容物中には比較的高い放射活性が認められたが、その他の胎仔組織にはわずかな放射活性が認められたのみであった。

結 言

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は、スイス F. Hoff-

mann-La Roche 社により開発された新規セファロsporin系抗生物質である。本薬物はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する

ことが知られている¹⁻³⁾。

著者らは前報⁴⁾で、本薬物のラットにおける体内動態に関して検討を加えその結果を報告した。今回は、授乳ラットおよび妊娠ラットを用い CTRX の乳汁への移行および胎仔への移行性について検討を行ったので報告する。

(実験実施期間：昭和54年9月～12月)

I. 実験材料および実験方法

1. 使用動物

12週齢で購入した妊娠ラット (Sprague-Dawley 系) を恒温・恒湿 (23±0.5°C, 55±5%) の室内で飼育し、体重増加の順調なラットを実験に供した。

乳汁中移行実験では、正常分娩後5日目のラット (SD 系, 16週齢) を使用した。実験日の体重は、202～276g であった。また、乳仔の体内分布実験では、体重増加の正常な乳仔15匹 (生後5日齢, 体重10.8±0.2g) およびその母獣5匹 (SD 系, 16週齢, 体重202～218g) を使用した。

妊娠14日および19日の胎仔移行実験には、SD 系ラットを使用した。各実験日におけるラットの体重は、それぞれ303～352g (13週齢) および349～419g (14週齢) であった。

全身オートラジオグラフィ (以下全身 ARG と略す) による胎仔移行実験は15週齢の Piebald 系ラット (妊娠17日, 体重340～372g) を用いて行った。実験に使用した動物数は、単回投与実験では4匹、連続投与実験では1匹であった。

2. 使用薬物および投与薬物の調製

CTRX は F. Hoffmann-La Roche 社 (スイス) より供与され、その構造は前報⁵⁾に示した。また本化合物の thiazolyl 基の2位を¹⁴Cで標識した化合物 (¹⁴C-CTRX) も同社で合成され供与を受けた。¹⁴C-CTRX の比放射活性は72.9μCi/mg であり、その放射化学的純度は前報⁶⁾の方法に従い90%以上であることを確認した。その他の試薬はすべて市販の分析用特級試薬を使用した。

¹⁴C-CTRX は、全身 ARG 実験では希釈せずに使用したが、それ以外の実験では非放射性 CTRX を加えて希釈 (比放射活性3.4μCi/mg) し、生理食塩液に溶解 (20mg/ml/kg) して使用した。

3. 投薬および検体採取

1) 乳汁中移行

乳仔と隔離した母獣 (5匹) に¹⁴C-CTRX (20mg/kg) を尾静脈より投与した。投与後母獣は1匹ずつ飼育ケージに入れ、食餌および水は自由に摂取させた。投与後、1, 2, 4, 6 および24時間に無麻酔下で母獣乳腺を軽

くしごき、乳汁を採取した。この際、母獣に過大なストレスを与えないよう注意した。搾乳後直ちに、ヘパリン処理をしたマイクロピペットを用い、尾静脈より血液20μlを採取し、母獣血液試料とした。

一方、上述の実験とは別に、乳汁を介して乳仔に移行した薬物の乳仔主要組織内分布およびその残存性についても検討を加えた。¹⁴C-CTRX を母獣 (5匹) 尾静脈内に投与し、乳仔各3匹 (同居前4時間絶食) を同居させ、24時間自由に授乳させた。24時間後に母獣を心臓採血により脱血致死させ、肝臓および腎臓を摘出した。また乳仔は、母獣の尿、唾液などによる体表面の放射性物質汚染を除く目的で充分水洗した後、断頭放血致死させ直ちに胃、腸 (共に内容物を含む)、肝臓、腎臓、およびこれら組織を除いた屍体を分離した。これら各組織を秤量後分析用検体とした。

2) 胎仔移行

妊娠14日および19日のラット (各10匹) に¹⁴C-CTRX (20mg/kg) を尾静脈内投与した。投与後、ラットを1匹ずつ代謝ケージに入れ、食餌および水は自由に摂取させた。

妊娠14, 19日の各測定日とも、¹⁴C-CTRX 投与後30分 (各4匹)、2時間 (各3匹) および24時間 (各3匹) に ether 麻酔下心臓採血により致死させ、直ちに母獣の脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、卵巣を摘出した。次いで子宮を開き、羊水を採取した後、胎盤と胎仔を取り出した。胎盤および胎仔は、妊娠14日には母獣1匹あたり5個、19日には3個ずつ取り出した。胎仔は頭部と胴部に分けて分析に供した。

妊娠17日には、ラットに¹⁴C-CTRX を単回 (4匹, 20mg/kg)、あるいは妊娠20日まで4日間連続静脈内投与 (1匹, 20mg/kg/day) し、全身 ARG による放射活性の組織内分布を検討した。すなわち、投与後所定の時点 (単回投与時は投与後1, 24, 72時間および20日、連続投与時は最終投与後24時間) に、ラットをクロロホルム麻酔下急速凍結し、以下、前報⁷⁾に記した手順に従って、全身オートラジオグラムを作成した。

4. 総放射活性の定量

乳汁中移行実験、胎仔移行実験で得た母獣組織 (卵巣を除く) は各個体ごとに、乳仔組織および屍体は3匹分を、胎盤および胎仔は各母獣より取り出した分すべてを合わせ、水を加えてホモジナイスした。組織ホモジネートは50～200μl を、また卵巣はその一部をそのまま200～500μl の Soluene 350 (Packard) にて溶解した。その後 Bray シンチレーター-10ml を加え、化学発光の消失を待って液体シンチレーションカウンター (Packard TRICARB3390) を用いて放射活性を測定した。総放射

活性濃度は、 ^{14}C -CTRX の比放射活性より μgCTRX 当量/g(ml)組織に換算して示した。

II. 実験結果

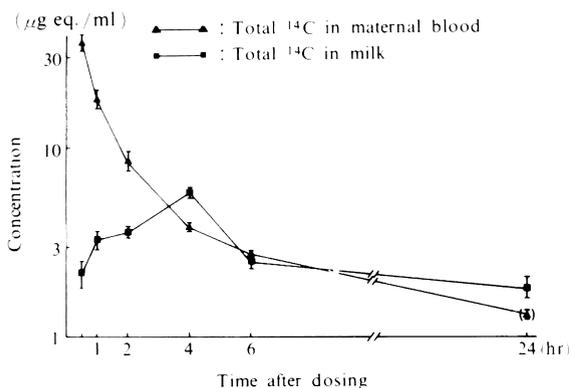
1. 乳汁中移行

1) 授乳ラットの血液中および乳汁中薬物濃度の経時変化

分娩後5日の授乳ラットに ^{14}C -CTRX (20mg/kg)を静脈内投与した後、経時的に血液および乳汁を採取しそれらの総放射活性濃度を測定した (Fig. 1)。

投与後30分の母獣血液中総放射活性濃度は、36.1 μg eq./mlを示した。その後4時間まで速やかに減少し、4時間

Fig. 1 Concentration of total ^{14}C in milk and maternal blood following a single i.v. injection of ^{14}C -CTRX (20mg/kg) to lactating rats



Each point represents the average of 5 dams (3 dams for the point in a parenthesis), the vertical line indicating S.E.

目の血液中濃度は30分値の約10%の値 (3.9 μg eq./ml)であった。投与後4時間より24時間までの血液中濃度の減少は緩やかで、24時間においても4時間値の約1/3の値が認められた。

乳汁中総放射活性濃度は、投与後30分では血液中の約1/16の値 (2.2 μg eq./ml)であったが、その後4時間まで徐々に増加し、4時間目には血液中濃度を上まわる5.9 μg eq./mlに達した。投与後4時間より24時間まで乳汁中総放射活性濃度は、血液中総放射活性濃度とほぼ平行した緩やかな減少を示した。

2) 乳仔体内残存

前記実験1)の結果、 ^{14}C -CTRX投与により乳汁中への放射活性の移行が認められたため、母獣に ^{14}C -CTRX (20mg/kg)を静脈内投与した後、24時間連続授乳させた乳仔主要臓器中の総放射活性分布を検討した (Table 1)。

乳仔の胃および腸(共に内容物を含む)には、それぞれ1.68および10.55 μg eq./gと同時点の母獣血液中総放射活性濃度の約1.3および8倍に相当する高い総放射活性濃度が認められた。しかしながら、消化管以外の乳仔組織中総放射活性濃度は、母獣血液中総放射活性濃度の6~15%の低い値であった。また乳仔1匹あたりに存在する総放射活性は、母獣に投与した量の約0.2%であった。

2. 胎仔移行

^{14}C -CTRX投与後の胎仔移行性に関しては、器官形成中期および後期にあたる妊娠14日、17日および出産前(妊娠19日)に同薬物を静脈内投与し (20mg/kg)、検討を加えた。妊娠14および19日には投与後30分、2時間および24時間における胎仔ならびに母獣主要組織中の総放射活性濃度を測定した (Table 2, 3)。妊娠17日に関しては、投与後1、24、72時間および20日に全身オート

Table 1 ^{14}C -Radioactivity levels in tissues of neonates and maternal rats determined 24 hr after a single intravenous administration of ^{14}C -CTRX (20 mg/kg) to the lactating rats

Tissue	Dam		Neonate	
	μg eq./g tissue	% of dose	μg eq./g tissue	% of dose
Liver	0.90 \pm 0.05	0.16 \pm 0.01	0.08 \pm 0.01	0.00
Kidney	15.9 \pm 1.51	0.49 \pm 0.05	0.16 \pm 0.01	0.00
Blood	1.34 \pm 0.08	—	0.09 \pm 0.00	—
Stomach	N.M.	—	1.68 \pm 0.27	0.03 \pm 0.01
Intestine	N.M.	—	10.55 \pm 0.81	0.14 \pm 0.01
Carcass	N.M.	—	0.20 \pm 0.02	0.02 \pm 0.00

Each value represents a mean value of maternal (n = 3) and neonatal (n = 15) rats \pm S.E.

N.M. : not measured

Table 2 Tissue levels of total ^{14}C determined at 30 min, 2 hr and 24 hr after a single intravenous administration of ^{14}C -CTRX (20 mg/kg) to pregnant rats on the 14th gestation day

Tissue		30 min level**		2 hr level*		24 hr level*	
		$\mu\text{g eq./g (ml)}$	% of dose	$\mu\text{g eq./g (ml)}$	% of dose	$\mu\text{g eq./g (ml)}$	% of dose
Maternal	Blood	42.9 \pm 2.62	12.9 \pm 0.76	9.49 \pm 1.16	2.82 \pm 0.33	0.76 \pm 0.06	0.23 \pm 0.02
	Brain	0.74 \pm 0.08	0.02 \pm 0.00	0.19 \pm 0.09	0.01 \pm 0.00	<0.01	0.00
	Heart	8.37 \pm 0.58	0.12 \pm 0.01	2.15 \pm 0.44	0.03 \pm 0.01	0.37 \pm 0.00	0.00
	Lung	17.7 \pm 1.94	0.33 \pm 0.05	4.07 \pm 0.63	0.07 \pm 0.01	0.86 \pm 0.11	0.01 \pm 0.00
	Liver	21.7 \pm 1.27	4.55 \pm 0.27	4.46 \pm 0.72	0.89 \pm 0.14	0.59 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01
	Kidney	29.9 \pm 2.45	1.02 \pm 0.08	17.6 \pm 1.89	0.58 \pm 0.04	10.6 \pm 0.52	0.33 \pm 0.02
	Ovary	10.1 \pm 0.94	0.02 \pm 0.00	2.10 \pm 0.18	0.00	0.42 \pm 0.06	0.00
	Placenta	14.3 \pm 0.55	0.18 \pm 0.01	3.45 \pm 0.81	0.04 \pm 0.00	0.92 \pm 0.09	0.01 \pm 0.00
	Amniotic fluid	0.23 \pm 0.03	—	0.26 \pm 0.01	—	0.09 \pm 0.01	—
Foetus	Head	<0.01	0.00	<0.01	0.00	<0.01	0.00
	Body	<0.01	0.00	<0.01	0.00	<0.01	0.00

Each value for the maternal tissues represents the average of 3 or 4 rats and S.E. (* 3 rats, ** 4 rats)
For the placenta and foetus, five separate specimens were obtained from each mother rat

Table 3 Tissue levels of total ^{14}C determined at 30 min, 2 hr and 24 hr after a single intravenous administration of ^{14}C -CTRX (20 mg/kg) to pregnant rats on the 19th gestation day

Tissue		30 min level**		2 hr level*		24 hr level*	
		$\mu\text{g eq./g (ml)}$	% of dose	$\mu\text{g eq./g (ml)}$	% of dose	$\mu\text{g eq./g (ml)}$	% of dose
Maternal	Blood	42.4 \pm 1.00	12.7 \pm 0.26	14.1 \pm 2.04	4.23 \pm 0.61	0.50 \pm 0.05	0.15 \pm 0.01
	Brain	0.61 \pm 0.03	0.02 \pm 0.00	0.33 \pm 0.02	0.01 \pm 0.00	<0.01	0.00
	Heart	8.02 \pm 0.49	0.11 \pm 0.01	2.60 \pm 0.44	0.03 \pm 0.01	0.35 \pm 0.02	0.00
	Lung	16.0 \pm 0.74	0.27 \pm 0.01	5.82 \pm 0.60	0.09 \pm 0.01	0.82 \pm 0.05	0.01 \pm 0.00
	Liver	25.1 \pm 1.91	5.27 \pm 0.36	4.86 \pm 0.92	1.01 \pm 0.18	0.57 \pm 0.03	0.10 \pm 0.01
	Kidney	37.7 \pm 2.42	1.09 \pm 0.05	17.7 \pm 1.52	0.53 \pm 0.03	15.0 \pm 0.52	0.35 \pm 0.01
	Ovary	9.46 \pm 0.97	0.02 \pm 0.00	3.60 \pm 0.72	0.01 \pm 0.00	<0.01	0.00
	Placenta	15.0 \pm 1.82	0.21 \pm 0.03	5.84 \pm 0.70	0.11 \pm 0.04	1.06 \pm 0.16	0.02 \pm 0.01
	Amniotic fluid	0.09 \pm 0.02	—	0.13 \pm 0.03	—	0.46 \pm 0.03	—
Foetus	Head	0.34 \pm 0.03	0.01 \pm 0.00	0.37 \pm 0.04	0.01 \pm 0.00	0.27 \pm 0.02	0.01 \pm 0.00
	Body	0.36 \pm 0.03	0.03 \pm 0.00	0.40 \pm 0.04	0.02 \pm 0.00	0.35 \pm 0.01	0.04 \pm 0.00
	Head + Body	0.35 \pm 0.02	0.04 \pm 0.00	0.39 \pm 0.04	0.03 \pm 0.00	0.33 \pm 0.01	0.05 \pm 0.00

Each value for the maternal tissues represents the average of 3 or 4 rats and S.E. (* 3 rats, ** 4 rats)
For the placenta and foetus, three separate specimens were obtained from each mother rat

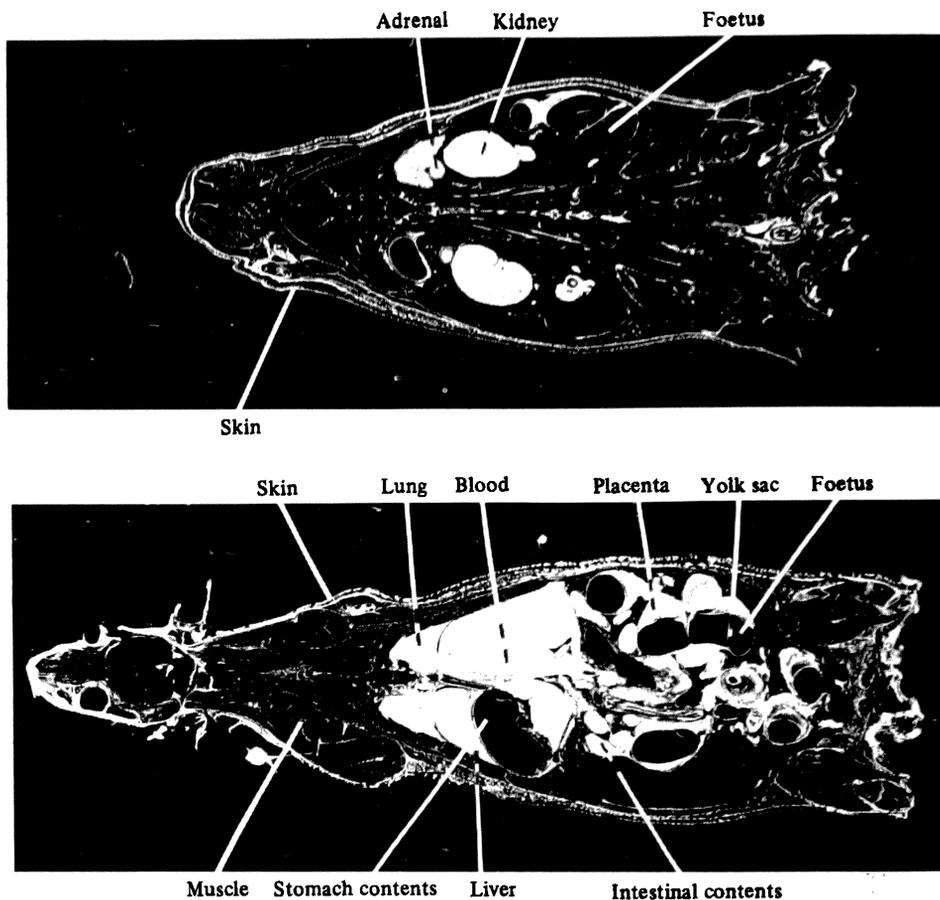
ラジオグラムを作成し、胎仔移行を検討した (Fig. 2 ~ 5)。我々はまた妊娠17日から ^{14}C -CTRX を1日1回20mg/kg あて4日間連続静脈内投与し、最終投与後24時間の母獸および胎仔移行についても検討を加えた (Fig. 6)。

1) 単回投与

i) 妊娠14日

^{14}C -CTRX 投与後30分では、母獸血液中に最も高い総放射活性濃度(42.9 $\mu\text{g eq./ml}$)が認められた。次いで母獸腎臓(29.9 $\mu\text{g eq./g}$)、肝臓(21.7 $\mu\text{g eq./g}$)、肺(17.7 $\mu\text{g eq./g}$)、

Fig. 2 Distribution of ^{14}C -CTRX 1 hr after a single intravenous dose of 20 mg/kg to pregnant Piebald female rats (3 days exposure)



胎盤(14.3 μg eq./g),卵巣(10.1 μg eq./g),心臓(8.37 μg eq./g)の順に高い総放射活性濃度が認められた。母獣脳および羊水中総放射活性濃度は、それぞれ母獣血液中濃度の約1.7および0.5%と極めて低い値であった。投与後30分以降24時間まで、腎臓以外の母獣各組織中総放射活性濃度は速やかに減少し、投与後24時間では30分値の1/15(胎盤)~1/60(血液)程度に低下していた。母獣腎臓では、投与後24時間においても30分値の約1/3の総放射活性濃度が認められた。

妊娠14日では、胎仔中への放射活性の移行は極めて少なく、胎仔中総放射活性濃度は今回測定したすべての時点において検出限界以下(<0.01 μg eq./g)であった。

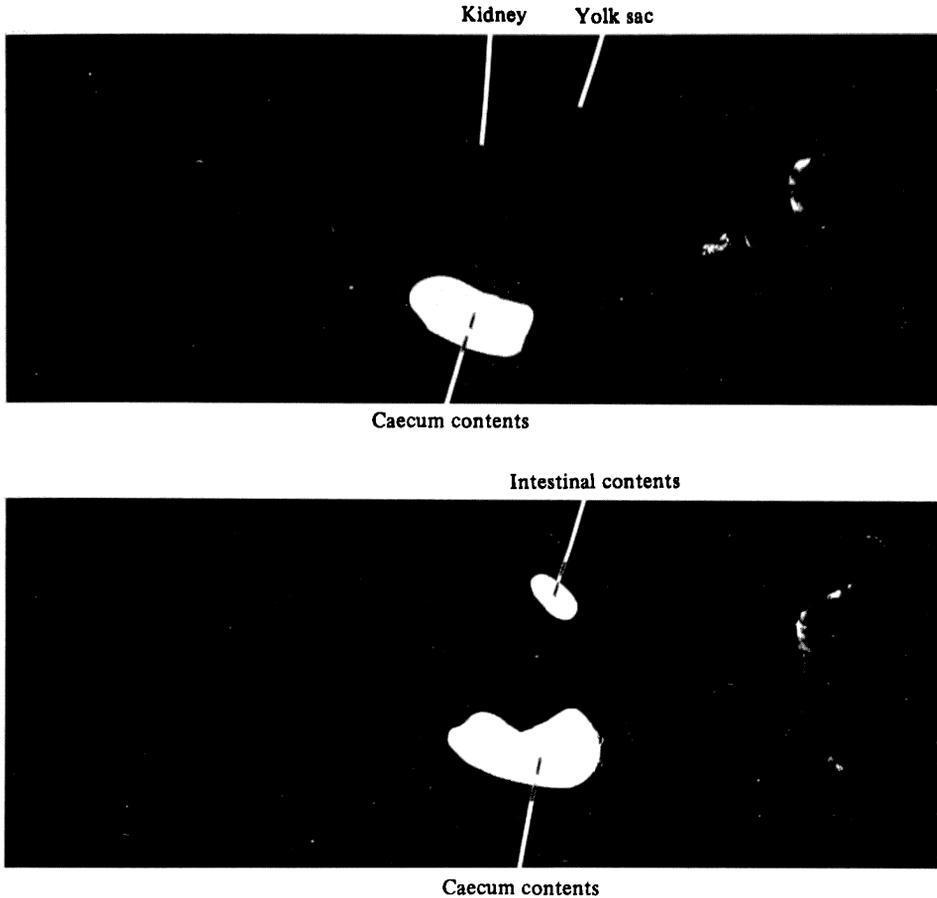
ii) 妊娠17日

^{14}C -CTRX 投与後1, 24, 72時間および20日の全身

ARGの結果は以下のものであった (Fig. 2~5)。

投与後1時間での妊娠ラットにおける放射活性の分布は、先に著者らが報告した雄性ラットでの分布と類似したものであった⁴⁾。すなわち、小腸内容物および血管系に富んだ臓器(肺, 肝臓, 腎臓)に高い放射活性分布が認められ、脳, 脊髄, 脂肪組織などではほとんど放射活性は認められなかった。血管系に富む胎盤, そして卵黄嚢には肝臓と同程度の活性が観察されたが、胎仔中には放射活性は認められなかった (Fig. 2)。投与後24時間 (Fig. 3)では、腎皮質, 盲腸および大腸内容物, 卵黄嚢, 皮膚に放射活性が認められたが、その他の大部分の臓器, 組織中放射活性は消失していた。胎盤, 胎仔中にも放射活性は認められなかった。投与後72時間 (Fig. 4)では、すべての臓器, 組織中の放射活性はかなり減少して

Fig. 3 Distribution of ^{14}C -CTRX 24 hr after a single intravenous dose of 20 mg/kg to pregnant Piebald female rats (3 days exposure)



いた。本時点では、盲腸および大腸内容物に最も高い放射活性分布が認められ、腎皮質がそれらに次いでいた。卵黄嚢には痕跡程度の放射活性が観察されたが、胎盤、胎仔中には放射活性は検出されなかった。投与後20日 (Fig. 5) では、母獣組織中では腎皮質に少量の放射活性が認められたのみであった。この母獣より出生した新生仔中には、放射活性は認められなかった。

iii) 妊娠19日

妊娠19日の ^{14}C -CTRX 投与後の各測定時点における母獣各組織中総放射活性濃度は、妊娠14日におけるものと大差はなかった。一方、胎仔では、妊娠14日と異なり、投与後30分、2時間および24時間でそれぞれ母獣血液中総放射活性濃度の約1、3および60%に相当する放射活性が検出された。胎仔1匹あたりの移行量は、母獣への

投与量の約0.05%であった。また、羊水中放射活性濃度も妊娠14日とは異なり、投与後24時間で最も高い値(0.46 $\mu\text{g eq./ml}$)を示し、この値は同時点の母獣血液中濃度の約90%に相当した。

2) 連続投与

^{14}C -CTRX を妊娠17日からラットに4日間連続静脈内投与した際の最終投与後24時間目の全身 ARG の結果は下記のものであった (Fig. 6)。

本時点では、母獣腸内容物、腎皮質および卵黄嚢に高い放射活性分布が認められた。次いで胎仔消化管内容物中に高い放射活性が認められた。母獣の肝臓、骨、皮膚、および消化管以外の胎仔組織中にもわずかではあるが放射活性が検出された。母獣の脳、脊髄中には放射活性は検出されなかった。

Fig. 4 Distribution of ^{14}C -CTRX 72 hr after a single intravenous dose of 20 mg/kg to pregnant Piebald female rats (3 days exposure)

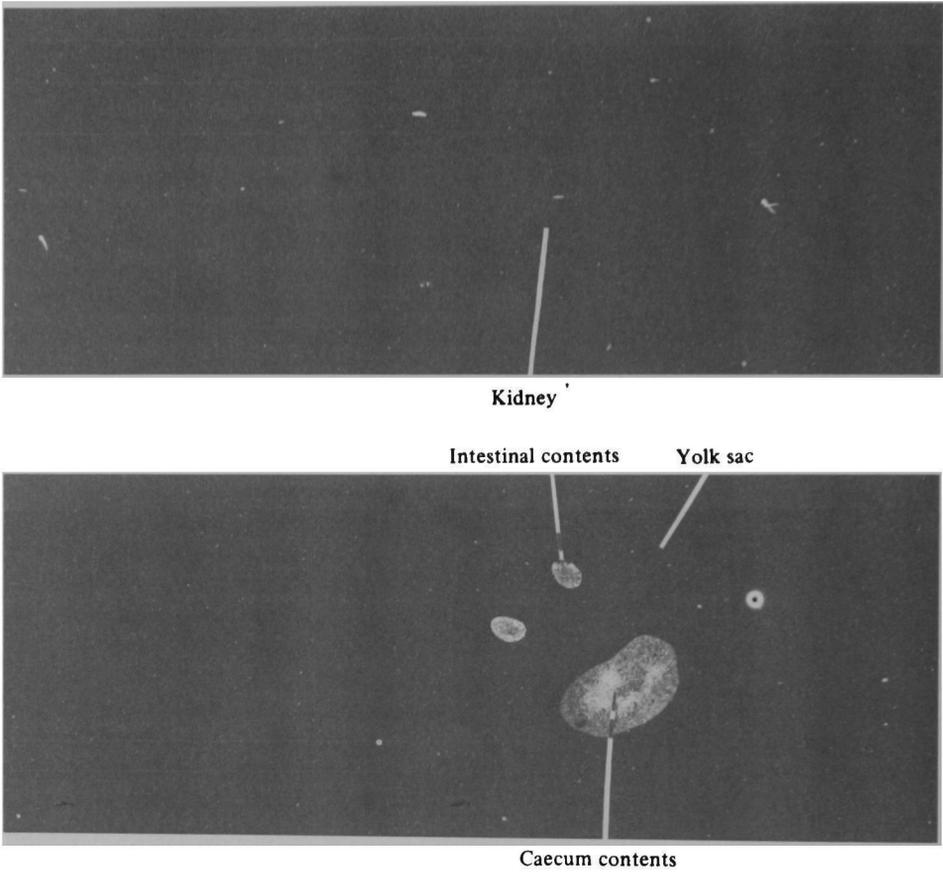


Fig. 5 Distribution of ^{14}C -CTRX 20 days after a single intravenous dose of 20 mg/kg to pregnant Piebald female rats (3 days exposure)

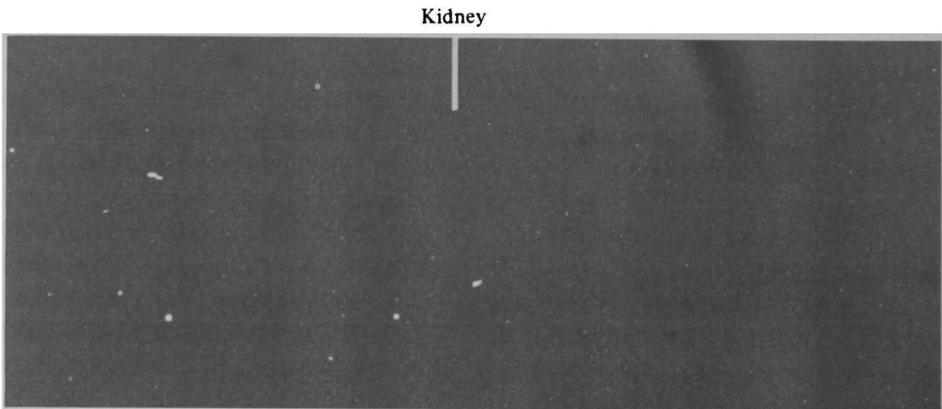
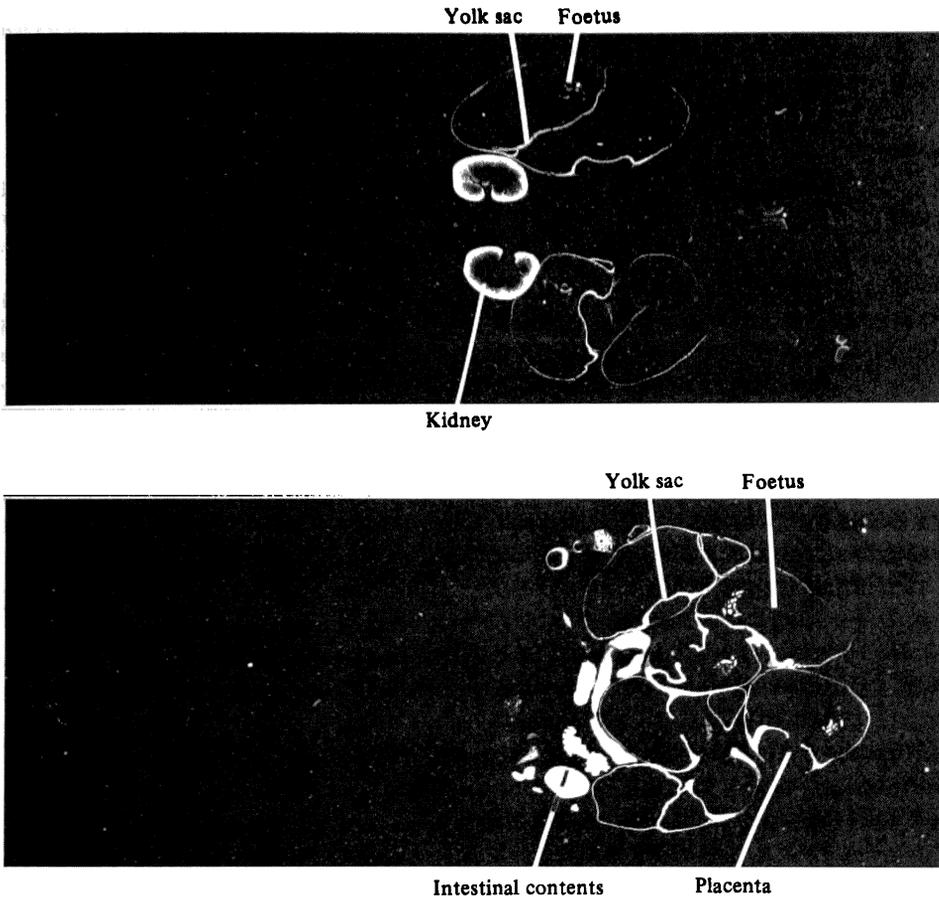


Fig. 6 Distribution of ^{14}C -CTR X 24 hr after 4 repetitive intravenous daily doses of 20 mg/kg to pregnant Piebald female rats (3 days exposure)



III. 考 察

1. 乳汁中移行

今回の実験で ^{14}C -CTR X 静脈内投与後の乳汁中総放射活性濃度は、投与後2時間までは血液中濃度よりも著しく低く、血液中濃度の低下した時点、すなわち4時間目以降にほぼ血液中濃度と同等の値を示した。投与後4時間における乳汁中未変化CTR X 濃度を血中未変化体濃度測定法(第1報)⁴⁾に準じて測定したところ、総放射活性の大部分(約90%)は未変化体以外の放射性物質によるものであり、未変化体自体の乳汁中への移行は少ないことが示唆された。この結果は、未変化CTR X も他の多くの薬物と同様、非イオン性の受動的拡散様式により血液中から乳汁中へ移行することを示唆している⁵⁻⁷⁾。す

なわち、乳汁のpHは血液のpHよりも酸性に片寄っているため、弱酸性物質で極性の高いCTR X は乳汁中へ移行し難く、上記の結果が得られたものと考えられる。

なお、今回の実験では、乳汁中に移行した未変化体以外の放射性物質の同定を行うことはできなかった。

^{14}C -CTR X 投与後、乳汁中へわずかではあるが放射活性の移行が認められたため、乳汁を介して乳仔へ摂取される総放射活性ならびにその乳仔体内残存性について検討を加えた。その結果、乳仔の消化管には母獣血液中濃度の約1.3~8倍の総放射活性濃度が認められたものの、消化管以外の組織中総放射活性濃度は極めて低く、また乳仔1匹あたりに存在する総放射活性も、投与量の約0.2%と著しく低いものであった。

以上、本薬物を授乳ラットに投与した際、活性の強い

未変化体の乳汁中への移行は少ないこと、また未変化体の消化管からの吸収はわずかであることから、乳汁体内に未変化体が移行する量は極めて少ないものと考えられる。さらに、消化管以外の乳汁組織中総放射活性濃度が極めて低いことから、乳汁中へ移行した未変化体以外の放射性物質も、乳汁消化管からほとんど吸収されないが、吸収されたとしてもその排泄は速いものと考えられ、本薬物の授乳ラットへの投与が乳汁に影響を及ぼす可能性は少ないと考えられる。

2. 胎仔移行

妊娠14日と19日のラットに¹⁴C-CTRXを20mg/kgあて単回静脈内投与した後の母獣主要組織中総放射活性濃度は、両時期ではほぼ一致していた。また、¹⁴C-CTRX投与後の妊娠ラット(妊娠17日)母獣での放射活性の組織内分布は、雄性ラットでの結果²⁾と本質的に差のないことが全身ARGで確認されたことから、本薬物静脈内投与後の組織内分布は、妊娠時期あるいは性による影響をほとんど受けないものと考えられる。

¹⁴C-CTRX静脈内投与後の胎仔移行に関しては、妊娠14日の母獣胎盤中には比較的高濃度の総放射活性が認められたものの、胎仔中の総放射活性濃度は検出限界以下であり、さらに全身ARGの結果より、妊娠17日においても胎仔中に放射活性は検出されなかった。以上の結果から、胎仔毒性の発現に深く関与していると考えられる器官形成期には、本薬物の胎仔への移行は血液-胎盤関門によりほぼ完全に阻止されるものと考えられる。

一方、妊娠19日においては、妊娠14日あるいは17日と異なり、¹⁴C-CTRX静脈内投与後、胎仔中に低濃度ではあるが放射活性が検出された。¹⁴C-CTRXを妊娠17日より4日間連続投与した後の全身ARGの結果においても、胎仔中への放射活性の移行が認められた。一般に妊娠後期では、血液-胎盤関門による生体外異物阻止能力の低下が知られており^{8,9)}、上記の結果も血液-胎盤関門の生体外異物阻止能力の低下によるものと思われる。

今回、妊娠17日よりラットに¹⁴C-CTRXを4日間連続静脈内投与後24時間での胎仔内放射活性は消化管内に局在しており、その他の臓器、組織中放射活性は低いものであった。この結果は、たとえ本薬物が胎盤を介して直接胎仔に移行したとしても、消化管内への排泄が速やかで、胎仔臓器、組織に本薬物が蓄積する可能性が少ないことを示唆しているものと考えられる。また、胎盤を介さず羊水中に移行した薬物を胎仔が嚥下している可能性も考えられるが、この場合にも、本薬物の消化管よりの吸収が少ないため、やはり胎仔臓器、組織に本薬物が蓄積する可能性は少ない。

以上、¹⁴C-CTRX単回投与時には妊娠後期(妊娠19日)にのみ本薬物の胎仔への移行が認められるか、その移行量は投与量の0.05%以下と極めて少なく、また連続投与によっても胎仔臓器、組織に蓄積する可能性も少ないことから、本薬物の投与がラット胎仔に影響を与える可能性は少ないものと考えられる。

文 献

- 1) ANGEHRN, P.; P. J. PROBST, R. REINER & R. L. THIEN: Ro 13 9904, a long-acting broad-spectrum cephalosporin: in vitro and in vivo studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 913-921, 1980
- 2) REINER, R.; U. WEISS, U. BROMBACHER, P. LANZ, M. MONTAVON, A. FURLENMEIER, P. ANGEHRN & P. J. PROBST: Ro 13 9904/001, a novel potent and long-acting parenteral cephalosporin. *J. Antibiot. (Tokyo)* 33: 783-786, 1980
- 3) BESKID, G.; J. G. CHRISTENSON, R. CLELAND, W. DELORENZO & P. W. TROWN: In vivo activity of ceftriaxone (Ro 13 9904), a new broad-spectrum semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 159-167, 1981
- 4) 深沢英雄, 田原一 整, 市原成泰, 富澤宏樹, 立石 満, R. HEINTZ: ラットにおける Ceftriaxone (Ro 13-9904) の体内動態に関する研究(第1報)——¹⁴C-Ceftriaxone 単回投与後の血中濃度推移, 体内分布および排泄——. *Chemotherapy* 32(S-7): 136-147, 1984
- 5) RASMUSSEN, F.: Mammary excretion of sulphonamides. *Acta Pharm. Tox. Kbh.* 15: 139, 1958
- 6) RASMUSSEN, F.: Mammary excretion of benzylpenicillin. *Acta Pharm. Tox. Kbh.* 16: 194, 1959
- 7) RASMUSSEN, F.: Mammary excretion of antipyrine, ethanol and urea. *Acta Vet. Scand.* 2: 151, 1961
- 8) 麻生芳郎: 薬物の胎盤通過性。月刊薬事 18: 1973-1978, 1976
- 9) 立石 満, 鈴木修司, 清水宏俊: ラットに経口投与された Clonazepam の胎仔移行に関する研究。応用薬理 16: 987-991, 1978
- 10) 立石 満, 鈴木修司, 大石美奈子, 小坂橋千代, 下川正和, 清水宏俊: ラットにおける Carprofen の薬物動態に関する研究(第4報), ¹⁴C-Carprofen 経口投与後の胎仔移行および乳汁中移行について。応用薬理 17: 23-28, 1979
- 11) 立石 満, 小坂橋千代, 塩崎スミ子: ラットにおける Flunitrazepam の薬物動態に関する研究(第5報), ¹⁴C-Flunitrazepam 投与後の乳汁中移行および胎仔移行。応用薬理 19: 223-230, 1980
- 12) 立石 満, 飯田洋子, 塩崎スミ子, 小坂橋千代, 深沢英雄, 田原一 整, 富澤宏樹: ラットにおける ¹⁴C-Bromazepam 投与後の乳汁中移行および胎仔移行。応用薬理 20: 567-573, 1980

DISPOSITION OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) IN RATS (II)

— EXCRETION INTO MILK AND FOETO PLACENTAL TRANSFER OF ^{14}C -CEFTRIAZONE —

HIDEO FUKAZAWA, HITOSHI TAHARA, SHIGEYASU ICHIHARA,

HIROKI TOMISAWA and MITSURU TATEISHI

Nippon Roche Research Center

R. HEINTZ

F. Hoffmann-La Roche Co., Ltd.

1. **Excretion into milk:** On day 5 post partum, ^{14}C -ceftriazone (^{14}C -CTR_X, ^{14}C -Ro 13-9904) was given to lactating rats at a single i.v. dose of 20 mg/kg, and concentration of both total ^{14}C and of intact CTR_X were determined in milk and in maternal blood at the scheduled time points.

The concentration of ^{14}C -radioactivity in the milk was 2.2 μg CTR_X eq./ml at the 30th min, the value being of the ^{14}C -radioactivity in the maternal blood. The ^{14}C -level in the milk gradually increased to attain a peak level (5.9 μg eq./ml) at the 4th hr postadministration. The peak level was 1.6 times as high as the corresponding maternal blood level. After the peak time, the ^{14}C -concentration was almost equal in the maternal blood and in the squeezed milk at the respective times, the result indicating an equilibrium of the ^{14}C -radioactivity between the blood and milk.

The intact drug comprized only 10% of the total ^{14}C in the 4th-hr milk.

In the sucklings that had been allowed to suck the milk from the ^{14}C -CTR_X-treated dams for 24 hr, only 0.2% of the dosed ^{14}C was found in a neonate; most of the ^{14}C was distributed in gastrointestinal tract (including its contents).

2. **Foeto-placental transfer:** ^{14}C -CTR_X was given intravenously (20 mg/kg) to pregnant rats on the 14th and 19th gestation days. The dams were killed at the 30th min, 2nd and 24th hr postadministration and the radioactivity was determined in a foetus as well as in several maternal tissues (i.e. brain, liver, kidney, heart, blood, lung, ovary, placenta and amniotic fluid). On the 17th gestation day, distribution of ^{14}C -radioactivity was examined at the 1st, 24th, 72nd hr and on the 20th day by a whole body autoradiography. In addition to above single i.v. administration study, the foeto-placental transfer of ^{14}C was studied at the 24th hr after the last dose of a 4 days repetitive i.v. administration (from the 17th to 21st gestation day, 20 mg/kg/day) by a whole body autoradiography.

On days 14 and 17, the foeto-placental transfer of this drug or its metabolites was found to be virtually negligible; the radioactivity in a foetus was lower than the detection limit (0.01 μg eq./g).

On day 19 the radioactivity in the foetus was 0.35, 0.39 and 0.33 μg eq./g at the 30th min, 2nd and 24th hr, respectively. These concentrations corresponded to 1/120, 1/36 and 2/3 of the respective maternal blood level. The total ^{14}C in a single foetus was as low as 0.05% of the ^{14}C dosed into the dams.

Low but definite amount of ^{14}C -radioactivity was recognized in the maternal tissues 24 hr after the consecutive administration: the highest radioactivity was recognized in renal cortex and yolk sak among the maternal tissues. The radioactivity transferred into a foetus was mostly distributed in gastrointestinal tract. Somewhat high radioactivity was present in the other organs of foetus.