

Latamoxef の母児間移行性に関する薬物速度論的解析

山元 貴雄・保田 仁介・金尾 昌明・岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：岡田弘二教授)

尾 熊 隆 嘉・山 田 秀 雄

塩野義製薬研究所

(昭和 60 年 3 月 4 日受付)

Latamoxef (LMOX) の母児間移行に関する検討として、臍帯血清中および羊水中濃度の時間的推移を母体血清中濃度と関連させることにより、速度論的に解析を行った。

1. LMOX 2.0 g one shot 静注時における母体血清中濃度は、投与終了時に 217.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、 β 相での半減期は 1.74 時間であった。
2. 臍帯血清中濃度は、投与終了後 1.55 時間で C_{\max} 35.3 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後は減少し、投与後 16 時間で 1.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した。
3. 羊水中濃度は、投与終了後 6.92 時間で C_{\max} 28.2 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後は緩徐に減少するが、投与後 16 時間を経過しても 17.3 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。
4. 母体血清中から臍帯血清中および羊水中への絶対移行率は、それぞれ 2.30%、0.38% であった。

抗生剤の評価に際し、基本抗菌力とともに体内動態を検討することは極めて重要である。

最近、抗生剤の直接作用部位である組織内濃度、さらにはそれらの組織内濃度の時間的推移についても関心が高まっている。

しかし、このような組織内濃度の解析法は必ずしも充分整備されていない。

組織内における薬物動態の解析法として、compartment 理論¹⁾を進展させ、目的とする組織を従来の compartment model に組み入れて解析する方法が一般的である。

今回 Latamoxef (LMOX) の母児間移行性の検討を行うにあたり、この理論をさらに発展させて解析を行った。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は、妊娠 37~41 週における経腔分娩例 101 名である。これらはすべて単胎妊娠であり、妊娠期間中に肝機能、腎機能異常は認められず、しかも後期妊娠中毒症あるいは前期破水の既往を有さない症例である。

2. 方法

LMOX の母体血清中濃度、胎児および羊水への移行を検討するため、分娩前に LMOX 2.0 g を投与した。

投与方法は全例 one shot 静注であり、本剤 2.0 g を注射用蒸留水 30 ml に溶解し肘静脈から投与を行い、分娩出時の母体静脈血、羊水および臍帯血を採取した。

得られた検体は直ちに遠心分離を行い、血液については血清を、羊水については上清を -30°C にて凍結保存した後、濃度測定に供した。

検体採取時間は、本剤投与終了後 4 分から 47 時間 44 分までである。

3. 濃度測定

LMOX 濃度測定は塩野義製薬微生物醸酵部門にて *Escherichia coli* 7437 を検査菌とする Bioassay 法により行った。

4. 解析方法

各症例における母体血清中、臍帯血清中および羊水中の LMOX 濃度を Table 1 に示した。

Table 1 に示した実測値を用いて速度論的解析を行った。その際 Fig. 1 に示す model に従って、母体血清中濃度推移を式 (1) で、臍帯血清中および羊水中への薬物の移行をそれぞれ式 (2)、式 (3) で扱った。

$$C_B = \frac{(k_{21} - \alpha) D}{(\beta - \alpha) V_B} e^{-\alpha t} + \frac{(k_{21} - \beta) D}{(\alpha - \beta) V_B} e^{-\beta t} \quad (1)$$

Table 1-1 Concentration of latamoxef in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after a single intravenous administration of 2g.

Case No.	Time	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		
		Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	4'	195.0	14.4	0.0
2	7'	170.0	27.9	3.8
3	10'	213.0	14.1	0.0
4	10'	157.0	24.0	0.0
5	12'	120.0	21.6	0.0
6	18'	127.0	18.8	2.9
7	18'	110.0	24.3	2.8
8	20'	149.0	36.8	1.4
9	22'	123.0	24.6	0.0
10	22'	114.0	23.4	1.1
11	30'	105.0	28.4	4.0
12	39'	86.8	29.2	2.1
13	45'	98.1	25.9	4.1
14	58'	78.9	68.1	10.0
15	1 05'	46.5	28.0	8.6
16	1 13'	56.6	33.1	10.9
17	1 16'	63.0	24.9	3.3
18	1 18'	48.9	36.3	16.9
19	1 21'	48.6	33.7	9.3
20	1 25'	48.9	28.1	12.6
21	1 26'	68.1	34.6	8.3
22	1 28'	70.1	35.8	9.2
23	1 30'	54.5	33.2	9.9
24	1 32'	52.7	26.9	6.9
25	1 36'	45.9	47.1	6.9
26	1 57'	39.1	29.3	7.0
27	1 57'	31.2	21.3	15.7
28	1 59'	57.8	58.3	11.1
29	2 03'	33.4	26.7	13.3
30	2 10'	52.0	46.2	14.6
31	2 10'	37.8	21.0	12.6
32	2 15'	22.7	19.5	9.0
33	2 25'	22.1	23.5	9.6
34	2 30'	23.9	31.1	18.2
35	2 30'	40.2	35.4	9.0
36	2 41'	12.5	11.8	20.9
37	2 50'	33.3	24.4	16.9
38	2 51'	26.9	28.6	17.1
39	2 56'	28.0	29.0	9.0
40	2 59'	21.1	23.6	11.7

Table 1-2 Concentration of latamoxef in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after a single intravenous administration of 2g.

Case No.	Time	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		
		Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
41	3 04'	15.7	16.0	23.5
42	3 14'	39.3	48.8	19.7
43	3 15'	13.2	19.0	19.8
44	3 29'	24.4	25.7	23.0
45	3 43'	22.9	23.8	17.8
46	3 53'	14.0	17.9	16.9
47	4 12'	14.7	22.9	14.5
48	4 17'	9.0	16.1	17.0
49	4 24'	22.9	24.4	2.9
50	4 42'	12.9	15.3	13.1
51	4 46'	19.7	25.4	21.2
52	4 56'	9.0	17.8	40.0
53	5 00'	19.9	38.0	23.3
54	5 24'	10.5	19.3	44.6
55	5 54'	20.0	29.3	50.6
56	6 12'	11.5	14.7	12.1
57	6 18'	9.0	27.9	26.7
58	6 21'	9.0	13.2	27.2
59	6 23'	7.8	14.0	28.5
60	6 30'	3.3	7.1	33.0
61	6 43'	11.8	19.6	38.4
62	6 56'	13.6	7.9	29.7
63	7 01'	5.6	13.3	31.2
64	7 03'	8.8	13.9	25.5
65	7 11'	5.9	9.0	34.6
66	7 13'	4.2	8.0	34.7
67	7 18'	3.5	12.5	23.1
68	7 18'	1.4	5.0	7.5
69	7 32'	4.2	9.3	21.0
70	7 45'	3.6	8.1	28.8
71	7 48'	14.7		36.9
72	7 56'	2.8	5.6	34.9
73	7 59'	2.5	7.6	15.4
74	8 00'	2.5	15.2	37.7
75	8 25'	8.8	29.1	48.6
76	8 30'	5.6	9.7	34.7
77	8 43'	0.7	2.7	18.9
78	8 57'	3.3	8.6	19.8
79	9 03'	2.7	6.7	34.6
80	9 17'	1.1	3.7	29.4

Table 1-3 Concentration of latamoxef in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after a single intravenous administration of 2g.

Case No.	Time	Concentration (μg/ml)		
		Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
81	9 23'	1.9	4.8	41.5
82	9 25'	3.1	7.9	26.2
83	9 30'	1.9	9.0	29.8
84	10 48'	0.0	2.4	19.6
85	11 06'	4.1	3.1	27.6
86	11 36'	0.0	2.2	18.3
87	12 10'	1.7	4.2	19.9
88	13 03'	1.2	3.6	20.3
89	13 33'	1.1	2.7	23.1
90	14 05'	0.0	2.4	27.5
91	14 26'	0.0	0.0	17.9
92	19 17'	0.0	0.0	12.0
93	21 18'	1.2	0.0	9.8
94	24 00'	0.0	0.0	
95	24 38'	0.0	0.0	4.0
96	25 07'	0.0	2.1	0.0
97	26 55'	0.0	0.0	6.7
98	27 21'	0.0	0.0	7.9
99	39 28'	1.0	0.0	0.0
100	43 32'	0.0	0.0	1.9
101	47 44'	1.3	3.5	2.8

$$C_U = \frac{k_{12}(k_{21}-\alpha)(k_{43}-\alpha)D}{(\beta-\alpha)(\gamma-\alpha)(\delta-\alpha)V_U} e^{-\alpha t} + \frac{k_{12}(k_{21}-\beta)(k_{43}-\beta)D}{(\alpha-\beta)(\gamma-\beta)(\delta-\beta)V_U} e^{-\beta t} + \frac{k_{12}(k_{21}-\gamma)(k_{43}-\gamma)D}{(\alpha-\gamma)(\beta-\gamma)(\delta-\gamma)V_U} e^{-\gamma t} + \frac{k_{12}(k_{21}-\delta)(k_{43}-\delta)D}{(\alpha-\delta)(\beta-\delta)(\gamma-\delta)V_U} e^{-\delta t} \quad (2)$$

$$\delta = \frac{k_{24} + k_{43} + k_{31} - \sqrt{(k_{24} + k_{43} + k_{31})^2 - 4k_{43}k_{31}}}{2}$$

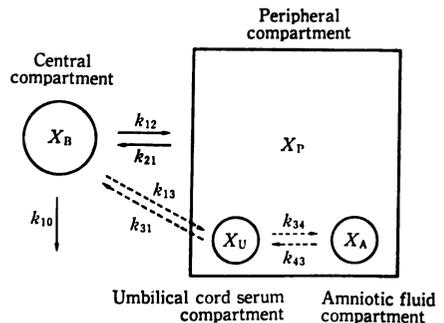
実際の LMOX データの解析は、まず母体血清中濃度

Fig. 1 Pharmacokinetic model for distribution of latamoxef to a fetus and amniotic fluid following a single administration injection to the mother. Latamoxef in the amniotic fluid is assumed to be eliminated by fetal absorption.

$$C_A = \frac{k_{12}k_{34}(k_{21}-\alpha)D}{(\beta-\alpha)(\gamma-\alpha)(\delta-\alpha)V_A} e^{-\alpha t} + \frac{k_{12}k_{34}(k_{21}-\beta)D}{(\alpha-\beta)(\gamma-\beta)(\delta-\beta)V_A} e^{-\beta t} + \frac{k_{12}k_{34}(k_{21}-\gamma)D}{(\alpha-\gamma)(\beta-\gamma)(\delta-\gamma)V_A} e^{-\gamma t} + \frac{k_{12}k_{34}(k_{21}-\delta)D}{(\alpha-\delta)(\beta-\delta)(\gamma-\delta)V_A} e^{-\delta t} \quad (3)$$

上式における γ, δ は以下のように示される。

$$\gamma = \frac{k_{24} + k_{43} + k_{31} + \sqrt{(k_{24} + k_{43} + k_{31})^2 - 4k_{43}k_{31}}}{2}$$



データを式(1)により解析し、それにより得られたパラメーターを定数として扱い、臍帯血清中および羊水中濃度データをそれぞれ式(2)、式(3)に対し同時あてはめにより行った。なお、解析にはNONLIN[®]プログラムを用いた。

さらに、臍帯血清中への絶対移行率は式(4)で、羊水中への絶対移行率は、臍帯血清中への移行率と臍帯血清中から羊水中への移行率との積として式(5)で扱った。

Absolute transfer ratio

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{Total amount that entered the tissue compartment}}{\text{Total amount that entered the central compartment}} \\ &= \frac{BD + BAD + BA^2D + BA^3D + \dots + BA^nD}{D + AD + A^2D + A^3D + \dots + A^nD} = B \end{aligned} \quad (4)$$

上式における A, B は以下のように示され、 D は投与量を示す。

$$\begin{aligned} A &= \frac{k_{12}}{k_{12} + k_{10}}, \quad B = \frac{k_{13}}{k_{12} + k_{10}} \\ &\quad \times \frac{k_{13}}{k_{12} + k_{10}} \times \frac{k_{34}}{k_{34} + k_{31}} \end{aligned} \quad (5)$$

II. 結 果

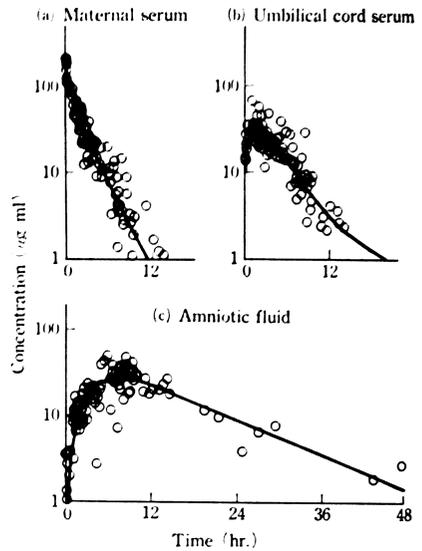
母体血清中濃度の解析結果を Fig. 2 a, Table 2 に示した。LMOX 投与終了時、すなわち時間0での値は 217.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、 β 相での半減期は 1.74 時間であった。

臍帯血清中および羊水中濃度の解析結果を Fig. 2 b, c, Table 2 に示した。この際、羊水量は 0.5 l として扱った。

臍帯血清中濃度は、投与後 1.55 時間で C_{\max} 35.3 $\mu\text{g/ml}$ に達し、その後は母体血清中濃度とはほぼ平行に減少した。

一方、羊水中濃度は緩やかに上昇し、投与後 6.92 時間で最高値 28.2 $\mu\text{g/ml}$ に達した。以後は極めて緩徐に減少し、投与後 16 時間を経過しても、17.3 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。

Fig. 2 Latamoxef concentration in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after a single intravenous administration of 2g to pregnant women at delivery and the fitted curves obtained using the pharmacokinetic model shown in Fig. 1



また、Table 2 のパラメーターを用いて算出した絶対移行率は、臍帯血清中に対しては 2.30% と比較的良好であり、羊水中に対しては 0.38% と、臍帯血清中へ移行した LMOX の約 15% が羊水中へ移行することが示された。

III. 考 案

近年、抗生物質の体内動態を知る一手段として、各組織における濃度を直接測定する試みがなされ、さらにそれらの組織内濃度の経時的推移についても関心が持たれている。ところが、組織内濃度の解析法は未だ十分に整備されていないのが現状である。

薬物は、血流によって体内を循環しているので、各組

Table 2 Pharmacokinetic parameters of latamoxef in pregnant women at delivery after a single intravenous administration of 2g.

k_{12} (hr^{-1})	k_{21} (hr^{-1})	k_{10} (hr^{-1})	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	V (L)	$t_{1/2(\beta)}$ (hr)
1.039	1.397	0.812	2.850	0.398	9.2	1.74

k_{13} (hr^{-1})	k_{31} (hr^{-1})	k_{34} (hr^{-1})	k_{43} (hr^{-1})	V_U (L)	V_A (L)
0.056	0.475	0.094	0.097	1.289	0.5

織への移行は central compartment から行われていると考えられる。しかしながら、血中濃度推移データだけでは、個々の組織と central compartment 間との移行を識別することは不可能である。したがって、たとえばある特定の組織内濃度が測定されている場合であっても、血中濃度の解析は血中濃度だけによって決定される model によって行われるべきであり、組織内濃度測定の有無には無関係にその model は決定されるものである。

一方、ある特定の組織内濃度推移の解析を行う場合には、その組織を血中濃度より決定される model の central compartment に結合した compartment と見なし、central compartment からその組織へ薬物が移行すると考える。ただし、この場合、次の点に注意する必要がある。すなわち、上述の血中濃度の解析においては、すべての組織との移行を含めた形で解析を行っているため、ある特定の組織から central compartment への薬物移行は、peripheral compartment からの移行に既に含まれていることになる。したがって、今問題としている組織内の薬物濃度を血中濃度と関連づけて解析する場合には、その組織から central compartment への薬物の移行を二重に扱うことのないように配慮する必要がある。

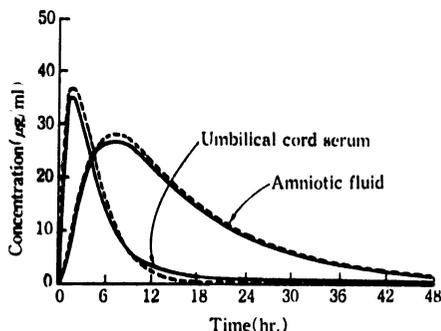
妊娠末期における母体、胎児および羊水間の薬物移行を考える時、母体、胎児間の移行に関しては胎盤経由の移行が考えられる。一方、胎児、羊水間の移行については、胎児の尿排泄として羊水移行が行われ、また胎児の羊水嚥下による吸収により胎児への移行が行われると考えられる。以上の考えに基づいて解析を行うと、妊娠末期における LMOX の母体、胎児、羊水中の動態は Fig.3 に示す model、および式 (1) (2) (3) で示される。

ただし、LMOX の羊水中からの消失にはもう一つの経路が考えられる。すなわち羊水から直接母体へ移行するか、または羊水中で分解される場合である。この場合を想定して解析した結果を Fig.3 に示すが、両者間にはほとんど差は認められなかった。

実際に得られた LMOX データの解析法³⁾としては、まず、母体血清中濃度データを two-compartment model により解析を行い、それにより得られたパラメータを定数として扱い、臍帯血清中濃度および羊水中濃度データをそれぞれ式 (2)、式 (3) に同時あてはめを行った。なお、この解析には NONLIN プログラムを用いた。

組織への移行率というものを的確に定義したものは未だない。そこである組織への薬物の絶対移行率を central

Fig.3 The fitted curves of latamoxef concentration in umbilical cord serum and amniotic fluid



Latamoxef in the amniotic fluid is assumed to be eliminated by fetal absorption (—) or transport directly to the mother and degradation in the amniotic fluid (.....).

compartmentへ流入した延べの薬物量に対するその組織へ流入した延べの薬物量の比として定義すると、Fig.1の胎児に対する絶対移行率は式(4)で示される。ここで AD は一度 peripheral compartment へ分布した後、central compartment へ戻った薬物量であり、 A^2D はそれらの薬物量のうち、もう一度分布を繰り返し、central compartment へ戻った薬物量である。なお、 n は分布の回数を示す値である。 BD, BAD, \dots, BA^nD は同様に、1回、2回、 \dots, n 回その組織へ流入した薬物量を意味する。したがって、臍帯血清中への絶対移行率は式(4)で算出可能で、羊水中への絶対移行率は、臍帯血清中への移行率に、臍帯血清中から羊水中への移行率を乗じた式(5)で算出することが可能である。

薬物の組織移行性、特に母児間移行性の検討を行う際にはいくつかの問題点がある。

まず、1症例につき1時点での検体採取しかできないという回避不能な問題がある。さらに各症例自体の個体差、あるいは各症例の背景因子の差異による影響も大きく関与すると考えられる。

今回の検討にあたり、対象を妊娠37~41週の正常経産婦に限定した。しかもこれらはすべて妊娠期間中に肝機能、腎機能の異常は認められず、また、後期妊娠中毒症あるいは前期破水の既往を有していない症例である。

このように対象を限定することにより、可能な限り症例の背景因子の均一化をはかった。そのため、今回得られた各実測値は、以前にわれわれが報告した本剤の母児間移行性⁴⁾の検討における各実測値に比べて、より信頼

度が高いといえる。

LMOX 2.0 g one shot 静注時における母体血清中濃度は、投与終了時すなわち時間0での値は 217.4 $\mu\text{g/ml}$ で、また β 相での半減期は 1.74 時間であり、健康人における値とほぼ一致していた⁹⁾。なお、投与後 2, 4, 8, 16 時間での値は、それぞれ 40.4 $\mu\text{g/ml}$, 18.0 $\mu\text{g/ml}$, 3.7 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臍帯血清中濃度は速やかに上昇し、投与後 1.55 時間で C_{max} 35.3 $\mu\text{g/ml}$ に達した。以後は緩徐に減少するが、投与後 2.53 時間で母体血清中濃度 32.3 $\mu\text{g/ml}$ を上回り、その後も母体血清中濃度より高値で推移し、投与後 4, 8, 16 時間では、それぞれ 24.2 $\mu\text{g/ml}$, 8.4 $\mu\text{g/ml}$, 1.6 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

一方、羊水中濃度は緩やかに上昇し、投与後 3.53 時間で母体血清中濃度 21.7 $\mu\text{g/ml}$ を上回り、投与後 4.06 時間で臍帯血清中濃度 23.8 $\mu\text{g/ml}$ をも上回る。その後も更に上昇し、投与後 6.92 時間で C_{max} 28.2 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後は極めて緩徐に減少するが、投与後 8, 16 時間を経過してもそれぞれ 27.7 $\mu\text{g/ml}$, 17.3 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。

最後に絶対移行率であるが、臍帯血清中に対しては 2.30% と比較的良好であり、また羊水中に対しては 0.38% と、臍帯血清中へ移行した LMOX の約 15% が羊水中へ移行することが示された。

以上の結果から、LMOX 2.0 g one shot 静注時における経胎盤移行性は良好であることが示され、胎児の感染防止に有効であると考えられた。また、本剤の羊水中への移行性も良好で、かつ持続的であることが示され、羊水感染の防止にも有効であると示唆された。

文 献

- 1) GIBALDI, M. & D. PERRIER: Pharmacokinetics, pp. 45~96, J. SWARBRICK (ed.), Drugs and pharmaceutical Sciences, Vol. 1, Marcel Dekker, New York, 1975
- 2) METZLER, C. M.; G. L. ELFRING & A. J. MCEWEN: A users manual for NONLIN and associated programs, The Upjohn Co., Kalamazoo Mich. 1974
- 3) 岡田弘二, 金尾昌明, 山元貴雄, 保田仁介, 尾熊隆嘉, 山田秀雄: Latamoxef の組織内移行に関する Pharmacokinetics. 臨床薬理 15: 57~58, 1984
- 4) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科周産期領域における Latamoxef の基礎的, 臨床的研究. Jap. J. Antibiotics 36: 2423~2430, 1983
- 5) 山田秀雄, 吉田 正, 尾熊隆嘉, 木村靖雄, 初野義博, 栗原二郎, 松本慶蔵, 宇塚良雄, 矢戸春美, 永武 毅: 6059-S の健康成人における吸収, 排泄. Chemotherapy 28 (Suppl. 7) 251~262, 1980

PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF PLACENTAL TRANSFER OF LATAMOXEF

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA,
MASAAKI KANAO and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director : Prof. HIROJI OKADA)

TAKAYOSHI OGUMA and HIDEO YAMADA
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Pharmacokinetic analysis of placental transfer of latamoxef(LMOX) was performed using a modified compartment model.

Concentration of LMOX was examined in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after a single intravenous administration of 2.0 g dose.

Data obtained were used for this study.

Maternal serum concentration was analyzed by a two-compartment model.

Concentration in umbilical cord serum and amniotic fluid were analyzed using the parameters obtained in the analysis of the maternal serum concentration as constants.

1. The peak level of LMOX in maternal serum was 217.4 $\mu\text{g/ml}$ and half life of the β -phase was 1.74 hours.
2. The concentration in umbilical cord serum was rapidly increased and reached a peak of 35.3 $\mu\text{g/ml}$ at 1.55 hours after the administration.
3. The concentration in amniotic fluid was slowly increased and reached a peak of 28.2 $\mu\text{g/ml}$ at 6.92 hours. It was decreased very slowly, but it still remained 17.3 $\mu\text{g/ml}$ at 16 hours.
4. The absolute transfer ratio calculated with obtained parameters were 2.30% and 0.38% for the umbilical cord serum and the amniotic fluid respectively.