

薬物の胎盤通過と代謝

村田 敏郎

静岡薬科大学

Transplacental Transport of Drugs and Their
Metabolism in the Placenta and Fetus

TOSHIRO MURATA

Shizuoka College of Pharmacy*

Studies on the drug metabolism and transplacental transport were reviewed. When the drug and its phase I metabolite(s) are lipid soluble, they easily cross the placenta, whereas phase II metabolites hardly penetrate the placenta. P-450 and its reductase were found in human placental microsomes, and the metabolism of some hydrocarbons in the placenta of smoking mother was clarified. But the placenta must not be a "metabolic barrier" to most drugs, because drug-metabolizing enzymes may be poorly distributed in this organ. Many studies demonstrated the inability of fetuses of laboratory animals to metabolize drugs. Whereas the human fetuses have drug oxidation capacity which is different from that of fetuses of laboratory animals. It was also shown that the human fetal liver and adrenal glands played a significant role in drug metabolism.

はじめに

この標題から、読者は直ちに「催奇性」という語を連想することと思う。この考えは基本的に大きな誤りはない。流産をも含めて、妊婦に対する与薬上の注意というときは、胎児への影響に対する注意ということに他ならない。

しかし、われわれに与えられる情報というものは、胎生薬理学 foetal pharmacology という概念が確立された今日であっても、なおきわめて不十分なものといわざるを得ない。否、いろいろ研究が進み、データが集積されるにしたがってその不十分さが目立ってきたということが出来るかも知れない。

その問題点の第一は、種差 species differences である。これは胎盤通過に限らず、薬物の体内動態を研究するものにとっては宿命的につきまとうものである。実験動物とヒトの間にある深刻な溝をどうやって埋めるか、また埋められるものかという点である。

倫理的な問題を抜きにしても、われわれ薬学の徒にとってはヒトを直接に取扱う道は非常に限られている。し

たがって、代替品として実験動物を用いるのであれば、代替品として用いることができる根拠が示されなければならない。そのためにはどうしても対照としてヒトについての研究が必要になる、という堂々めぐりになってしまう。これが絶対にできないのが毒性試験と催奇性試験である。こうなると一体実験動物を用いる意義は何なのか、という素朴な疑問が残る。薬物代謝の研究などでは、実験動物で得られた結果に外挿しても結構ヒトでも通用することがある。しかし、催奇性の実験に関する限り、ラットでおこったからヒトでもおこるという保証はないし、ラットでおこらないからヒトでもおこらないだろうという予測をたてることさえできないのではないだろうか。

そこで、次善の策として母体に与えられた医薬品が胎児に移行するか否かをチェックするという考え方がある。もちろん移行しなければよいのである。しかしこれまでの多くの研究の結果は、母体に与えられた薬物は大なり小なり胎児に移行することを示している。かつていわれた胎盤関門の意義は疑わしいものになってきている。そうなると移行する量(速度)と移行するものの質(未変化体か代謝物か)、胎児中に存在する時間(胎児か

* 静岡市小鹿2丁目2-1; 2-1, Oshika 2-chome, Shizuoka-shi, Shizuoka, 422 Japan

らの排泄速度)などが問題になってくる。しかし、ここでも種差の壁は厚い。ただ人工流産胎児などを用いてのヒトについてのデータが最近少しずつ集積し、有用な情報を提供しつつあるといえよう。

そこで第2の問題が出てくる。それは薬物の与えられた時期が胎児の生長(発生)のどの時期に相当するものかということである。これまでの知見をみるかぎり、胎児の生長段階によって薬物の移行の動態はかなり異なっている。そして多くの薬剤師にとって、妊娠週令あるいは月令のどの時点から母体への薬物投与を避けたらよいかということももっとも知りたいことなのである。しかし、これもまた種差が大きく、薬物によっても異なり、簡単に結論を抜き出せるものではない。

こういうないづくしの現状であっても、薬物治療というものは、「妊娠中あるいは妊娠の可能性のあるときには行ってはならない」といい切れる性質のものではない。場合によっては妊娠中であるが故に行わなければならない薬物治療も存在するのである。

以上述べたような問題点について、最近の知見の綜説を述べてみよう。

1. 薬物の胎盤通過

前述したように、これまでの多くの研究の結果は、胎盤が母体と胎児との間の薬物に対する関門 barrier ではあり得ないことを示している¹⁾。すなわち、すべての薬物は理論的には胎盤を通過し得るものなのである。ただ、その透過速度が胎児内で意義のある濃度に達し得るか否かが問題である。しかし、薬物の胎盤通過速度についてヒトについての報告はあるが、胎児組織の分布、胎児の代謝、胎児のクリアランスについての報告はほとんど見当たらない。

基本的には薬物の透過という点で胎盤は多くの生体膜と同様に考えられている。すなわち、消化管吸収における消化管粘膜のような脂質膜透過と同様に考えられている。したがって薬物の脂溶性というものは一つの重要な因子となってくる。そしてその透過機構は単純拡散 simple diffusion である。それ故に、その透過速度が脂溶性に依存している例が多く挙げられている²⁾。たとえば、全身麻酔薬および局所麻酔薬は数秒間で胎児血中に出現する。このようなときは、胎盤移行は胎盤血流速度に支配されるようである。また、一般にバルビツール酸塩は速やかに胎児に移行し数分で母体-胎児間の平衡に達するが、比較的脂溶性の低いバルビタールは平衡に達するのに30分かかる。一方、脂溶性の高いチオペンタールは数分で平衡に達する。サルファ剤では母体-胎児間

の平衡に達するのに数時間、ペニシリンやテトラサイクリンではもっと時間がかかる。

この脂溶性に関連して当該薬物のイオン解離度の問題がある。一般的に脂質膜と同様にイオン化の割合が少ないほど移行しやすく、解離度が高いほど移行しにくいとされている。たとえば、4級アミンである d-tubocurarine は胎盤通過をしないというので帝王切開時に用いられている。しかし、一方ではサリチル酸が容易に胎盤を通過するという報告³⁾もあるので、この問題については未だ明確な結論は出ていないようである。なお、Adam ら⁴⁾は分子量 1000 以上の異物は胎盤通過しにくいと報告している。

2. 胎盤通過と代謝

脂溶性に関連して薬物代謝の問題が出てくる。一般的に薬物代謝は当該薬物の脂溶性を減じる方向に進んでいく。この代謝過程を2段階に大別すると、水酸化などの酸化過程やニトロ還元などのいわゆる第1段階反応と、これに続いておこる抱合反応などの第2段階反応になる。

一般的に第1段階(phase I)反応による母薬物の脂溶性の減少は少なく、第2段階(phase II)反応によっては著しく減少する。Fujita ら⁵⁾は、octanol/水の分配係数の対数をとって脂溶性のパラメータとし計算すると、OH-基1個が入ると脂溶性は対数目盛りで0.5~0.8減少し、グルクロン酸抱合によって10以上減少すると報告している。すなわち、母薬物が脂溶性が高いものであれば、第1段階反応代謝物は比較的容易に胎盤を通過し得るものであろうが、第2段階反応代謝物の胎盤通過はむずかしいものであろうと考えられる。事実 Takahashi ら⁶⁾の報告によれば、3-methylcholanthrene の未変化体および非抱合代謝物は、マウス母体から胎児に移行するが抱合体は移行しない。また、ステロイドの抱合体も胎盤を透過しないか、あるいは透過速度が非常に小さいという報告^{7,8)}もある。

いまここで考えている代謝というのは、胎盤通過の条件として母体における代謝である。しかし、胎児移行を考えるならば当然胎盤における代謝を考慮しなければならない。

3. 胎盤における薬物の代謝

この問題についてはヒト胎盤についての研究報告がいくつかある。これは研究材料が入手可能であるからであろう。

Pelkonen⁹⁾は、その綜説のなかでヒト胎盤を用いた

in vitro 実験の結果をまとめている。これによると、たしかに代謝活性の認められたのは

- ① benzo[a]pyrene 芳香環の水酸化
- ② 3-methyl-4-monomethylaminoazobenzene の N-脱メチル
- ③ 7-ethoxycoumarin の O-脱メチル
- ④ anilin のパラ位水酸化
- ⑤ dimethylaniline の N-脱メチル

などで、他にも未確認の報告がある。これらのうち、①②③はいずれも常習喫煙者の場合に強く認められ、すなわち、喫煙によって代謝が誘導されることが示された。たとえば、benzo[a]pyrene の水酸化反応について Juchau¹⁰⁾ は次のように報告している。すなわち、胎生 8~10週の胎盤ではまったくこの代謝は行われぬが、以降16週までの胎盤は喫煙者から得られたもののみ代謝活性が認められる。しかし、妊娠末期では喫煙者、非喫煙者両方に代謝活性はあるが前者は後者の約4倍以上であった。

ヒト胎盤ミクロゾーム中には、いわゆる薬物酸化酵素系といわれる cytochrome P-450 やその還元酵素が含まれている^{11,12,13)}。Schenkman ら¹⁴⁾ は、肝ミクロゾームP-450と基質の結合によって生じる差スペクトルを、I, II, 変形II型の3種に分類した。この分類に従うと、ヒト胎盤はI型化合物、たとえば aminopyrine, pentobarbital, hexobarbital などは代謝しないようである。また、肝の酵素に比べると胎盤の薬物代謝酵素は非常に基質特異性が高く、そのために代謝されるべき基質もきわめて限られてしまうものらしい。

グルクロン酸抱合に関与する UDP-glucuronyltransferase 活性については、あるという報告もあればないという報告もある。

その他の抱合反応としては p-aminobenzoic acid¹⁵⁾, ¹⁸⁾, sulphamethoxypyrimidin¹⁷⁾ のアセチル化が証明されている。また、p-aminobenzoic acid のグリニン抱合のあることも報告されている¹⁸⁾。

これらの代謝活性は肝の酵素に比べるといずれもきわめて低いものである。ただ、例外的に喫煙者胎盤の benzo[a]pyrene 水酸化は高い。したがって、結論的にいうならば、ヒト胎盤の代謝活性は低いから、薬物に対しての代謝関門としての意義は少ないものと考えられる。

4. 胎児における薬物代謝

胎盤における代謝に比べ、胎児における薬物代謝はかなり重要な意味をもっている。何故ならば母体から胎児

に移行した薬物が、胎児体内で薬理活性を含めて生物活性の少ない代謝物に変化し、また極性の大きな化合物に変化するのであれば、排泄も早くなり胎児への影響も少ないものであろうと考えられるからである。催奇性と直接の関係はわからないまでも、胎児が母薬物の影響を受けることは軽減されることになる。実験の手段が比較的容易なこともあって、胎児の代謝についての研究は近時かなり盛んに行われるようになってきている。

1) 実験動物胎仔の代謝

胎仔の生長段階の一部として、新生児まで含めて行われた研究が多い。まず、Jondorf ら¹⁹⁾ は、1958年にモルモットの胎仔および新生児にはいく種類かの薬物を代謝する能力のないことを示した。同様に、1973年までの多くの研究は、ラット、モルモット、マウス、ウサギ、ハムスター、ブタ、白イタチなどで、その発生の初期には肝の薬物酸化酵素系が欠如していることが明らかにされた。これらの動物は、少数の例外を除いては出生までは代謝酵素活性は低く、成熟動物のレベルに達するには出生後数週を要するという²⁰⁾。

このことは、ブタ²¹⁾、ラット^{22~26)}、ウサギ^{27~29)}の胎仔、新生児体内に P-450 および P-450 reductase 含量が少ないという事実によっても裏づけされている。ただ例外的に、モルモットでは出生後数日で薬物酸化能は成熟動物なみになる³⁰⁾。また、周知の通り薬物代謝酵素活性は滑面小胞体 SER に高い。Dallner ら³¹⁾によると、ラット肝では出生前には粗面小胞体 SER が主であり、出生後の小胞体 endoplasmic reticulum (RE) の増加はもっぱら SER の増加であるという。

以上に述べたように、われわれが用いる実験動物の多くは、P-450 関与の薬物代謝能は胎仔の段階では低いものと思われる。ただ、最近の知見によると、霊長類であるサルでは妊娠早期の胎仔に薬物酸化能が見出され³²⁾、また胎仔肝に SER が存在することが報告されている³³⁾。

母体で第1段階反応の代謝を受けた薬物が、比較的容易に胎盤を通過して胎児に移行し得ることはすでに述べた通りである。このような代謝物が胎仔内で抱合反応を受けるのかどうかという点については未だあまりはっきりしたことはわかっていない。散発的な報告を拾ってみると、まずグルクロン酸抱合については、Hartia ら³⁴⁾がウサギ胎児肝では成熟動物に比して低く、出生時において成熟動物の抱合能の約 $\frac{1}{3}$ に過ぎないと報告している。また Duffon³⁵⁾ は、モルモット胎仔肝およびマウス新生児肝の o-aminophenol グルクロン酸抱合能は低く、これは UDP-glucuronyltransferase 活性が低いためであ

ると報告している。しかし、その後同じグループ³⁶⁾は、ASH/TO 系マウス胎仔肝の *o*-aminophenol グルクロン酸抱合について、UDP-glucuronyltransferase 活性は妊娠14日目で非常に高く、成熟マウスのレベルに達しているが、エストリオールのグルクロン酸抱合能は成熟動物の約1%に過ぎないと報告した。

通常の実験動物胎仔はグリシン抱合能は認められていない。また、ラット胎仔肝による sulfobromophthalein のグルタチオン抱合能は非常に低く、出産期に近づくとつれて急激に増加し、出生後1カ月で成熟動物のレベルに達するという報告³⁷⁾がある。硫酸抱合能もまた、胎仔では低いという報告がいくつかある。

このように、基質差、種差、関与する酵素および補酵素などの要因が複雑にからみ合って、抱合反応に関する情報は未だ不十分なものといわざるを得ない。しかし、これまでの知見を総合するかぎり、動物胎仔での抱合反応の意義はあまり大きなものではないように思われる。

2) ヒト胎児の代謝

大変興味のあることに、ヒト胎児の薬物代謝は実験動物のそれと著しく異なることがわかった。Zamboni³⁸⁾は、ヒト胎児肝細胞に妊娠3カ月にして早くも SER が出現することを見出している。これは動物に比べるとずっと早い。そして胎児肝に薬物酸化酵素系が出現するのと期を一にしている^{39,40)}。

このように、ヒト胎児では動物と異なり、薬物酸化能があることが証明されている。たとえば Pelkonen ら⁴¹⁾は、ヒト胎児肝が chlorpromazine, *p*-nitrobenzoic acid, hexobarbital を代謝することを見出し、また P-450 系が存在することも証明⁴²⁾されている。さらに Juchau⁴³⁾は、ヒト胎児の肝と副腎には *p*-nitrobenzoic acid のニトロ還元能のあることを報告している。

ヒト胎盤中にも P-450 系酵素が存在することはすでに述べたが、ヒト胎児肝、副腎にも P-450 および NADPH-cytochrome c (P-450) reductase など、いわゆる薬物酸化 mono-oxygenase 系が存在している。これらヒトの胎盤、胎児肝、胎児副腎を比較してみると、NADPH-cyt c-reductase 活性は3組織共にほとんど同一のレベルである。ただ、非常に違うのは P-450 含量で、ミクロソームタンパク量 μg 当りで比較すると胎盤 0.1 nmoles, 胎児肝 0.1~0.3 nmoles, 副腎 0.7~1.9 で、これを組織湿重量 (g) 当りの nmole で示すと、胎盤 negligible, 胎児肝 ca. 5.8, 胎児副腎 21.4 (ただし胎児のデータは妊娠12~23週の多くのデータの平均) になる⁹⁾。Pelkonen⁹⁾の綜説から引用すると、ヒト胎児肝および副腎で代謝されることがわかっている薬物には次のようなものがある。

る。

1) ヒト胎児肝で代謝されるもの
aminopyrine*, ethylmorphine*, N-methylaniline, dimethylnitrosoamine, pethidine, chlorpromazine*, diazepam, desmethylinipramine, aniline**, benzo[a]pyrene, hexobarbital*, aldrin*, *p*-nitrobenzoic acid*, neoprontosil

2) ヒト胎児副腎で代謝されるもの
aminopyrine, hexobarbital, N-methylaniline*, aniline**, benzo[a]pyrene**, *p*-nitrobenzoic acid**, neoprontosil**

これらのうち、*印は1)では成人肝の代謝活性を100としたとき、2)ではヒト胎児肝の活性を100としたとき、いずれも30以上の活性を示すものであり、**は100以上のものである。たとえば、ヒト胎児副腎の benzo[a]pyrene の芳香環水酸化活性はヒト胎児肝の19倍で、ラット肝の50%である。このような同じヒト胎児の肝臓と副腎での代謝の様相の差はどこからくるのであろうか。現在のところ、それらの組織に含まれるチトクロム P-450 の性質の違いと考えられる。すなわち、胎児肝ミクロソームのCO結合差スペクトルは450nmにピークがあるが、副腎ミクロソームのCO結合差スペクトルは446~448nmにあることが論拠になっている。

ヒト胎児の肝、副腎以外の組織、小腸、腎、脳、肺などには P-450 は見出されていない。しかし、これらの組織にも非常に活性は低い薬物酸化能のあることが報告されている。したがってヒト胎児の酸化的薬物代謝に重要なのは肝と副腎であると結論してもよいであろう。この代謝による mono-oxygenase 系酵素活性は、胎児肝では妊娠6カ月で成人肝の20~50%、あるいはそれ以上に達するといわれる⁴⁴⁾。肝重量は成人では体重の2%、胎児では4~5%であるから、体重当りに換算すると胎児の酵素活性は成人なみということになる。

ある種の薬物については、胎児副腎の代謝活性は肝のそれより高く、体重量当りでは成人より大きな重量を占める臓器であるから、胎児の酸化的薬物代謝については肝と同等、あるいはそれ以上に重要な臓器かもしれない。

ヒト胎児組織のグルクロン酸抱合能は、*p*-nitrophenol, *o*-aminophenol, 1-naphthol, 4-methylumbelliferone 等を基質にして検索されたが、いずれも非常に低いかほとんどなかった。しかし、グルタチオン抱合能はかなりあるようである⁴⁵⁾。Irjala⁴⁶⁾は、ヒト胎児肝が成人肝と同程度にサリチル酸のグリシン抱合を行うことを見出した。彼はさらに他のアシル化合物についても、肝

のみならず腎、小腸でグリシン抱合が行われていることを証明している。

ヒト胎児組織や排泄物(胆汁, 羊水)中にかなりの量のステロイドのサルフェイトやグルクロニドが存在することが報告されている⁴⁾が、このステロイドの抱合を行う酵素が薬物を代謝するか否かは明らかでない。

おわりに

以上1975年までの文献を中心に、薬物代謝に重点をおいて胎盤通過の問題の綜説を試みたが、冒頭に述べたようにわれわれのもっとも知りたいことにはなお道が遠いという感を免れないであろう。しかし、すべての学問研究がそうであるように、目標に向かって一步一步と近づいていく足音が聞えるような気がするの筆者ばかりではないと思う。

なお、おそらく読者の手許にある次の本を併せて読まれることをおすすめする。

赤木満洲雄：薬物代謝の生化学，南山堂。

浦口健二他編：トキシコロジー，地人書館，

特集・妊婦に対する薬物投与の問題点，月刊薬事，
18, No.11 (1976)。

村田敏郎，有田隆一編：生物薬剤学，南江堂。

文 献

- 1) J. Asling & E. L. Way : Fundamentals of drug metabolism and drug disposition, p.88, Williams & Wilkins Co., Baltimore (1971).
- 2) A. Goldstein, L. Aronow & S. M. Kalman : Principles of drug action, Harper & Row, New York (1968).
- 3) K. C. King, P. A. Adam, R. Schwartz & K. Teramo : *Pediatr.*, **48**, 534 (1971).
- 4) P. A. Adam, K. C. King, R. Schwartz & K. Teramo : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **34**, 772 (1972).
- 5) T. Fujita, J. Iwasa & C. Hansch : *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 5175 (1964).
- 6) G. Takahashi & K. Yasuhira : *Cancer Res.*, **35**, 613 (1975).
- 7) U. Goebelsmann, J. M. Roberts & R. B. Jaffe : *Acta Endocrinol.*, **70**, 132 (1972).
- 8) M. Levitz, G. P. Condon, J. Dancis, U. Goebelsmann, G. Eriksson & E. Diczfalusy : *J. Clin. Endocrinol.*, **27**, 1723 (1967).
- 9) O. Pelkonen : *Progress in Drug Metabolism II*, John Willy & Sons Ltd., London (1977).
- 10) M. R. Juchau : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **18**, 665 (1971).
- 11) R. A. Meigs & K. J. Ryan : *Biochim. Biophys. Acta*, **165**, 476 (1968).
- 12) P. Bergheim, G. H. Rathgen & K. J. Netter : *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 1633 (1973).
- 13) M. R. Juchau & P. K. Zachariah : *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 227 (1975).
- 14) J. B. Schenkman, H. Remmer & R. W. Estabrook : *Mol. Pharmacol.*, **3**, 113 (1967).
- 15) M. R. Juchau, K. R. Niswander, S. J. Yaffe : *Amer. J. Obst. Gynec.*, **100**, 348 (1968).
- 16) G. R. Van Petten, G. H. Hirsch & A. D. Cherrington : *Can. J. Biochem.*, **46**, 1057 (1968).
- 17) J. Uher : *The foeto-placental unit*, p. 240, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam (1969).
- 18) M. R. Juchau & S. J. Jaffe : *ibid.* p. 221.
- 19) W. R. Jondorf, R. P. Maickel & B. B. Brodie : *Biochem. Pharmacol.*, **1**, 352 (1958).
- 20) R. Kato, P. Vassanelli, G. Frontino & E. Chiesara : *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 1037 (1964).
- 21) C. R. Short & L. E. Davis : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **174**, 185 (1970).
- 22) G. Dallner, P. Siekevitz & G. E. Palade : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **20**, 135 (1965).
- 23) T. E. Eling, R. D. Harbison, B. A. Becker & J. R. Fouts : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **171**, 127 (1970).
- 24) C. S. Song, H. L. Moses, A. S. Rosenthal, N. A. Gelb & A. Kappas : *J. Exp. Med.*, **134**, 1349 (1958).
- 25) H. Uehleke, O. Reiner & K. H. Hellmet : *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **2**, 793 (1971).
- 26) D. Müller, D. Föster, H. Dietze, R. Langenberg & W. Klinger : *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 905 (1973).
- 27) J. R. Fouts & T. R. Devereux : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **183**, 458 (1972).
- 28) A. Rane, M. Berggren, S. J. Yaffe & J. L. E. Ericsson : *Xenobiotica*, **3**, 37 (1973).
- 29) H. Vainio : *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **36**, 91 (1975).
- 30) W. Kuenzig, J. J. Kamm, M. Boublik, F. Jenkins & J. J. Burns : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **191**, 32 (1974).
- 31) G. D. Dallner, P. Siekevitz & G. E. Palade : *J. Biol. Chem.*, **30**, 73 (1966).
- 32) M. R. Juchau & M. G. Pedersen : *Life Sci.*, **12**, 193 (1973).
- 33) S. L. Quattropiani, V. G. Stenger & B. H. Dvorchik : *Anat. Rec.*, **182**, 103 (1975).
- 34) K. J. W. Hartiala & M. Pulkkinen : *Ann. Med. Exp. Fenn.*, **33**, 246 (1955).
- 35) G. J. Dutton : *Biochem. J.*, **71**, 141 (1959).
- 36) B. Burchell : *J. Steroid. Biochem.*, **5**, 261

- (1974).
- 37) B. Combes & G. S. Stakehum : *J. Clin. Invest.*, **41**, 750 (1962).
- 38) L. Zamboni : *J. Ultrastruct. Res.*, **12**, 509 (1965).
- 39) O. Pelkonen & N.T. Kärki : *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 1538 (1973).
- 40) O. Pelkonen & N. T. Kärki : *Life Sci.*, **13**, 1163 (1973).
- 41) O. Pelkonen, M. Vorne & N. T. Käki : *Acta Physiol. Scand.*, **77**, suppl. 330, 69 (1969).
- 42) S. J. Yaffe, A. Rane, F. Sjöqvist, L. O. Boreus & S. Orrenius : *Life Sci.*, **9**, 1189 (1970).
- 43) M. R. Juchau : *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **194**, 346 (1971).
- 44) A. Rane & E. Ackermann : *Clin. Pharmacol. Ther.*, **13**, 663 (1972).
- 45) L. F. Chasseaud : *Drug Matab. Rev.*, **2**, 185 (1973).
- 46) K. Irjala : *Ann. Acad. Sci. Fenn. Series A*, **5/154**, 1 (1972).
- 47) I. Huhtaniemi : Neutral steroid metabolism in human early and mid-term foetuses with special reference to the role of pregnenolone and pregnenolone sulphate, Academic thesis, Helsinki (1974).