新規抗癌剤塩酸アムルビシン (SM-5887) の体内動態 (第3報):

イヌにおける単回静脈内投与時の体内動態

仲井 俊司, 赤尾 恭子, 伊藤 正樹, 小室勢津子, 金丸 博, 中塚 巖

Studies on the Metabolic Fate of Amrubicin Hydrochloride (SM-5887), a Novel Antitumor Agent (III):

Blood Concentration, Distribution, Metabolism and Excretion after a Single Intravenous Administration to Dogs

Shunji NAKAI, Kyoko AKAO, Masaki ITO, Setsuko KOMURO,

Hiroshi KANAMARU and Iwao NAKATSUKA

Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd., Osaka

Summary: Pharmacokinetics in plasma and blood cells concentrations, tissue distribution and excretion of amrubicin hydrochloride (SM-5887), a novel antitumor agent, were investigated after a single intravenous administration of ^{14}C -labeled SM-5887 at a dose of 1.5 mg/kg to dogs.

1. The radioactivity levels in plasma and blood cells decreased multi-exponentially, and the levels of radioactivity in blood cells were $1/2 \sim 1/3$ of those in plasma.

2. The concentrations of the unchanged SM-5887 in plasma and blood cells decreased more rapidly than total radioactivity. The α - and β -phase half lives of SM-5887 concentration in plasma were 20 min and 3.8 hr, respectively. Plasma and blood cell concentrations of amrubicinol (SM-5887-13-OH), the major bioactive metabolite, increased rapidly, and then decreased slowly. Other aglycone metabolites without the sugar moiety were also detected in plasma and blood cells.

3. The radioactivity in each tissue reached a maximum concentration at 1 or 4 hr after administration. The radioactivity levels were relatively high in most tissues including liver, gallbladder, kidney, lung, spleen, pancreas and prostate gland. The radioactivity in most tissues disappeared gradually with a profile similar to that in plasma, except few tissues such as liver, eye, pigmented skin and testis. In liver, 9 % of the dosed radioactivity was observed at 168 hr after administration.

4. The major metabolites in tissues were Met B and SM-5887-13-OH. The concentration of SM-5887 in tissues were low, and decreased rapidly.

5. Within 168 hr after administration, 8 % and 74% of the dosed radioactivity were excreted into urine and feces, respectively.

Key words: Amrubicin hydrochloride (SM-5887), Antitumor agent, Plasma and blood cells concentrations, Distribution, Excretion, Dog

緒 言

塩酸アムルビシン ((7S, 9S)-9-acetyl-9-amino-7-[(2-deoxy- β -D-erythro-pentopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-5,12-naphthacenedione hydrochloride; SM-5887 と略) は住友製薬株式会社において化学的に全合成されたアンスラサイクリン系の新規抗癌剤であり, 既に上市されている同系抗癌剤の塩酸ドキソルビシンと比較して, 実験動物腫瘍に優れた効果を

を示す¹⁾とともに, 試験動物において心毒性が軽減される²⁾等, 薬効, 安全性両面で優れた特徴を有する化合物である. また, 本剤は動物体内で代謝されて, 細胞障害活性が10~100倍強い代謝物アムルビシノール (SM-5887 の側鎖13位の水酸化体, SM-5887-13-OH) に変換されるという特性を有している³⁾. 他のアンスラサイクリン系抗癌剤も同様な代謝を受けるものの, それらの13-OH 体の活性は親化合物と同等以下であると報告⁴⁾されており, 本剤のこの特性は他のアンスラサイクリン

系抗癌剤にはみられないものである。今回、SM-5887の体内動態を明らかにする目的で ^{14}C 標識したSM-5887をイスに単回静脈内投与し、血中濃度、分布、代謝および排泄について検討したので報告する。

実験材料および実験方法

1. 使用化合物

^{14}C 標識 SM-5887 ($[5,12-^{14}\text{C}]$ SM-5887 free form ; ^{14}C -SM-5887 と略, Lot No. C-92-067) は住友化学工業(株)生物環境科学研究所で合成されたものを使用した (Fig. 1)。この標識化合物の比放射能は 4.5 MBq/mg, 放射化学的純度は96%であり、非標識体で適宜希釈して試験に用いた。純度は、吸着剤としてシリカゲル 60F₂₅₄ (ガラスプレート, 厚さ 0.25 mm ; Merck), 展開溶媒としてクロロホルム/メタノール/酢酸/水 (16/4/3/1, v/v/v/v) を用いる薄層クロマトグラフィーで測定した。非標識 SM-5887 (Lot No. C-143) および代謝

物の合成標品 (7S, 9S)-9-amino-7-[(2-deoxy- β -D-erythro-pentopyranosyl) oxy]-9-(1-hydroxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-5,12-naphthacenedione (アムルビシノール ; SM-5887-13-OH と略), (9S)-9-acetyl-9-amino-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-5,12-naphthacenedione (Met A と略), (9S)-9-amino-9-(1-hydroxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-5,12-naphthacenedione (Met B と略) および (7S, 9S)-9-amino-9-(1-hydroxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,7,11-trihydroxy-5,12-naphthacenedione (Met C と略) は、住友製薬(株)で合成されたものを用いた (Fig. 1)。投与液の調製には SM-5887 ビークル (2.0 mM L-システイン塩酸塩-14.6 mM ラクトース-154 mM 塩化ナトリウム, Lot No. C-247 ; 住友製薬(株)) を用いた。その他の試薬類は市販特級品を用いた。

Fig. 1 Chemical structures of ^{14}C -SM-5887 (free form) and its metabolites

2. 実験動物

雄性ビーグル犬 (White Eagle Laboratories Inc.) を予備飼育および実験期間を通じ温度 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度40～80%の条件下で飼育し、8～9カ月齢 (体重9.5～12.8 kg) で試験に供した。動物には濾過水道水を随時摂取させ、固型飼料 (Lab Rations; ピュリナジャパン) 300 g を1日1回与えた。

3. 投与液の調製および投与方法

^{14}C -SM-5887 (free form) に等モルの HCl を加えて塩酸塩とし、SM-5887 ピークル中で溶解後、非標識 SM-5887 (塩酸塩) を加えて比放射能を0.70～0.76 MBq/mg とした。投与量は臨床用量、最大耐量および排泄系への影響 (下痢、水様便等の毒性症状) の軽微な用量を考慮して1.5 mg/kg とし、投与液量は0.75 ml/kg としてイヌの橈側皮静脈内に投与した。

4. 放射能の測定

各試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター (Tri-CarbTM4640 または Tri-CarbTM460CD; Packard) で測定した。計数効率の補正は外部標準線源を用いたチャンネル比法により行った。試料中放射能濃度は SM-5887 相当量 ($\mu\text{g eq.}$) に換算して表示した。

5. 血漿および血球中放射能濃度の測定

^{14}C -SM-5887 を4匹のイヌに静脈内投与した後、5, 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144 および168時間に橈側皮静脈より血液約5 ml を採取し、ヘパリンを添加した。血液は 4°C 、 $1500\times g$ で10分間遠心分離して血漿と血球を得た。血漿中放射能は溶解法により、血球中放射能は燃焼法により測定した。すなわち、血漿および血球はその一部を秤量した後、血漿については組織溶解剤 (NCSTTM-II; Amersham) を加えて溶解後にシンチレーター (トルエンシンチレーターTM; Packard) を加えることにより、血球については自動試料燃焼装置 (Model 307; Packard) で燃焼処理することにより、それぞれ放射能を測定した。

6. 組織中放射能濃度の測定

^{14}C -SM-5887 を各時点1匹のイヌに静脈内投与後1, 4, 24および168時間にベントバルビタール (1 mg/kg, ネンブタール注射液TM; 大日本製薬㈱) 麻酔下、頸動脈より放血致死させ、各組織を摘出した。採取した組織はその一部を秤量して燃焼法により、あるいはホモジナイズ処理を行った後にその一部を秤量して溶解法により放射能を測定した。

7. 尿および糞中放射能排泄率の測定

^{14}C -SM-5887 を4匹のイヌに静脈内投与後、代謝ケージで飼育し、自然排泄された尿および糞を投与直後から投与後8, 24時間まで、以降は24時間毎に投与後168時間まで採取した。尿はその一部を秤量し、シンチレーター (エマルジファイアーシンチレーター299TM; Packard) を加えて放射能を測定した。糞は適当量の水およびカルボキシメチルセルロースを加えて攪拌均質化した後、その一部を秤量し、燃焼法により放射能を測定した。

8. 血漿および血球中の SM-5887 および代謝物濃度の測定

血漿、血球中の SM-5887 および代謝物濃度は、前報⁵⁾に準じて HPLC により測定した。

9. 組織中の SM-5887 および代謝物濃度の測定

組織中の SM-5887 および代謝物濃度は、前報⁶⁾に準じて TLC により測定した。

10. 薬物動態パラメータの解析

血漿中放射能および SM-5887 濃度の各個体の値を $C=Ae^{-pt}+Be^{-qt}$ の2コンパートメントモデル、または $C=Ae^{-pt}+Be^{-qt}+De^{-rt}$ の3コンパートメントモデル (C : 血漿中濃度, A, B, D : 係数, p, q, r : 複合速度定数, t : 時間) に非線形最小二乗法プログラム MULTI を用いてあてはめ、薬物動態パラメータを求めた^{7,8)}。血漿あるいは血球中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は台形公式により算出した。

結 果

1. 血漿および血球中濃度推移

1) 放射能濃度

イヌに ^{14}C -SM-5887 を1.5 mg/kg で静脈内投与したときの血漿中および血球中放射能濃度推移を Fig. 2 に示した。血漿および血球中の放射能濃度は、いずれも投与直後には速やかに減少し、投与後24時間から168時間まで緩やかに減少して三相性に推移した。血球中の放射能は血漿中の約1/2～1/3の濃度で推移した。血漿中放射能濃度について、3コンパートメントモデルによる薬物速度論的解析を行って得られた薬物動態パラメータを Table I に示した。血漿中濃度推移の α, β 相の半減期はそれぞれ0.40時間 (24分), 13.5時間であった。 γ 相の半減期については、算出された個別値は85時間～ 7.8×10^4 時間と非常に広い範囲にばらつき、80時間を超える極めて大きな値であることは推測されたが、薬物動態的に意味のある平均値を求めることはできなかった。

Fig. 2 Plasma and blood cells concentrations of radioactivity after a single intravenous administration of ^{14}C -SM-5887 at a dose of 1.5 mg/kg to dogs. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of four dogs.

2) SM-5887 および代謝物濃度

イヌに ^{14}C -SM-5887 を 1.5 mg/kg で静脈内投与したときの血漿、血球中の SM-5887 および代謝物濃度推移を **Fig. 3** に示した。

血漿の SM-5887 濃度は投与直後には速やかに減少し、投与後 8 時間には初期濃度の約 1/100 に低下した。血球中 SM-5887 濃度は、投与後 4 時間まで血漿中 SM-5887 濃度とはほぼ平行に推移し、投与後 6 時間以降の消失はやや緩やかであった。また、SM-5887 の $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}}$ は、放射能の $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}}$ に対して血漿では 15%，血球では 49% を占めた。血漿中 SM-5887 濃度の推移について、2-コンパートメントモデルによる薬物速度論的解析を行って得られた薬物動態パラメータを **Table I** に示した。 α , β 相の血漿中濃度半減期はそれぞれ 0.34 時間 (20 分), 3.78 時間であり、定常状態の分布容積 (V_d) は 6.73 l/kg であった。

側鎖カルボニル基が還元された活性代謝物 SM-5887-13-OH の濃度は血漿および血球中において投与後 15 分に最高値となり、投与後 24 時間まで緩やかに減少した。血球中 SM-5887-13-OH 濃度は血漿中濃度の 3~5 倍程度であった。SM-5887-13-OH の $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}}$ は、放射能の $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}}$ に対して血漿では 12%，血球では 57% を占めた (**Table II**)。

その他の代謝物としては SM-5887 のアグリコン代謝物 (Met A) および SM-5887-13-OH のアグリコン代謝物 (Met B, Met C) が検出された。血漿中 Met B, Met C の $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}}$ はそれぞれ血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}}$ の 2.4%, 6.4% を占め、血球中 Met C の $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}}$ は血球中放射能の $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}}$ の 12% を占めた (**Table II**)。

Table I Pharmacokinetic parameters of SM-5887 and radioactivity in plasma after a single intravenous administration of ^{14}C -SM-5887 at a dose of 1.5 mg/kg to dogs

Parameter	SM-5887	Radioactivity
A ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.591 ± 0.063	0.574 ± 0.066
B ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.098 ± 0.057	0.243 ± 0.119
D ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		0.094 ± 0.030
p (hr^{-1})	2.38 ± 0.58	4.16 ± 2.74
q (hr^{-1})	0.31 ± 0.12	0.281 ± 0.202
r (hr^{-1})		0.0038 ± 0.0022
$t_{1/2 \alpha}$ (hr)	0.34 ± 0.06	0.40 ± 0.13
$t_{1/2 \beta}$ (hr)	3.78 ± 1.56	13.5 ± 8.6
$t_{1/2 \gamma}$ (hr)		— a)
V_1 (l/kg)	2.30 ± 0.30	1.76 ± 0.24
V_2 (l/kg)	4.43 ± 1.48	3.69 ± 1.19
V_3 (l/kg)		17.28 ± 8.27
V_d (l/kg)	6.73 ± 1.60	22.73 ± 9.28
CL (l/hr/kg)	2.68 ± 0.30	0.111 ± 0.008
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ or $\mu\text{g eq.} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	0.582 ± 0.068	13.76 ± 0.97

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of four dogs.

a) A valid mean value was not obtained because of the extremely wide range of the individual calculated values (85 hr ~ 7.8×10^4 hr)

1) Plasma SM-5887 concentration profiles was fitted to a 2-compartment open model based on the data observed up to 24 hours after administration.

$$C(t) = Ae^{-pt} + Be^{-qt}$$

2) Plasma Radioactivity concentration profiles was fitted to a 3-compartment open model based on the data observed up to 168 hours after administration.

$$C(t) = Ae^{-pt} + Be^{-qt} + De^{-rt}$$

($C(t)$: concentration at time t, and A, B, D, p, q, r: experimental parameters of various coefficients)

$t_{1/2}$: half-life

V_i : distribution volume for the i-th compartment

V_d : distribution volume in the steady state

CL : plasma clearance

AUC: area under the plasma concentration-time curve

2. 組織中濃度

1) 放射能濃度

イヌに ^{14}C -SM-5887 を 1.5 mg/kg で静脈内投与したときの投与後 1, 4, 24 および 168 時間における組織中放射能濃度を **Table III** に示した。

組織中の放射能は投与後 1 時間あるいは 4 時間に最高濃度となった。投与後 1 時間の放射能濃度は、肝臓および胆嚢に特に高く分布し (血漿の 42~66 倍)、ついで腎臓、肺、脾臓、膵臓および前立腺の順に高く分布した (血漿の 10 倍以上)。投与後 4 時間には、投与後 1 時間と比較して血漿中放射能濃度は約 1/2 に減少したが、多くの組織で放射能濃度は投与後 1 時間とはほぼ同じレベルであった。投与後 24 時間には、組織中放射能濃度

Fig. 3 Plasma and blood cells concentrations of radioactivity, SM-5887 and its metabolites after a single intravenous administration of ^{14}C -SM-5887 at a dose of 1.5 mg/kg to dogs
Each point represents the mean $\pm$ S.E. of four dogs.

Table II Plasma and blood cells concentrations of SM-5887 and its metabolites after a single intravenous administration of ^{14}C -SM-5887 at a dose of 1.5 mg/kg to dogs

1) Plasma

Time ^{a)}	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	SM-5887	SM-5887-13-OH	Met A	Met B	Met C
5 min	0.596 ± 0.075	0.030 ± 0.006	0.012 ± 0.006	N.D.	N.D.
1 hr	0.144 ± 0.018	0.041 ± 0.006	N.D.	0.006 ± 0.006	0.013 ± 0.004
4 hr	0.018 ± 0.002	0.022 ± 0.003	N.D.	0.007 ± 0.007	0.014 ± 0.004
24 hr	N.D.	0.013 ± 0.003	0.005 ± 0.005	N.D.	0.005 ± 0.004
AUC ₀₋₂₄ ^{b)} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	0.582 ± 0.068 [14.7%] ^{c)}	0.463 ± 0.063 [11.7%] ^{c)}	0.052 ± 0.039 [1.3%] ^{c)}	0.097 ± 0.080 [2.4%] ^{c)}	0.253 ± 0.067 [6.4%] ^{c)}

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of four dogs.

N.D. : Not detected ($<0.005 \mu\text{g}/\text{ml}$)

a) Time after administration

b) Area under the plasma concentration-time curve (0~24 hr)

c) Values in the brackets represent percentages of AUC_{0-24 hr} of radioactivity in plasma ($3.97 \mu\text{g eq.} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)

2) Blood cells

Time ^{a)}	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	SM-5887	SM-5887-13-OH	Met A	Met B	Met C
5 min	1.042 ± 0.178	0.158 ± 0.026	N.D.	N.D.	N.D.
1 hr	0.236 ± 0.039	0.141 ± 0.015	N.D.	N.D.	0.033 ± 0.007
4 hr	0.035 ± 0.006	0.088 ± 0.007	N.D.	N.D.	0.024 ± 0.009
24 hr	0.023 ± 0.023	0.041 ± 0.011	N.D.	N.D.	N.D.
AUC _{0-24 hr} ^{b)} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	1.386 ± 0.423 [49.2%] ^{c)}	1.60 ± 0.101 [56.8%] ^{c)}	—	—	0.346 ± 0.126 [12.3%] ^{c)}

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of four dogs.

N.D. : Not detected ($<0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$)

— : Not calculated

a) Time after administration

b) Area under the plasma concentration-time curve (0~24 hr)

c) Values in the brackets represent percentages of AUC_{0-24 hr} of radioactivity in blood cells ($2.82 \mu\text{g eq.} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)

Table III Tissue concentrations of radioactivity after a single intravenous administration of ^{14}C -SM-5887 at a dose of 1.5 mg/kg to dogs

Tissue	Concentration ($\mu\text{g eq./g}$)			
	1 hr	4 hr	24 hr	168 hr
Adrenal	1.65	1.18	0.27	0.03
Bladder	0.78	0.75	0.45	0.02
Blood	0.29	0.17	0.08	0.03
Bone	0.18	0.26	0.05	N.D.
Bone marrow	2.04	2.06	0.38	0.03
Cerebellum	0.17	0.22	0.07	N.D.
Cerebrospinal fluid	0.01	N.D.	N.D.	0.02
Cerebrum	0.16	0.24	0.06	N.D.
Eye	2.21	4.84	2.54	3.38
Fat	0.57	0.49	0.06	N.D.
Gallbladder	11.93	16.22	5.86	0.11
Heart	0.96	0.95	0.20	0.02
Kidney (cortex)	5.06	4.74	1.67	0.81
(medulla)	4.40	1.90	0.26	0.04
(pelvis)	0.55	0.48	0.15	0.03
Lacrimal grand	2.02	1.46	0.37	0.05
Large intestine	1.79	1.18	0.50	0.02
Liver	18.80	19.56	12.42	4.92
Lung	4.01	4.09	1.06	0.06
Mesenteric lymph node	2.83	2.74	1.01	0.05
Muscle	0.53	0.41	0.07	0.01
Pancreas	3.24	2.76	1.37	0.08
Parotid gland	1.77	2.20	0.45	0.02
Pituitary	2.66	2.24	0.28	0.06
Prostate gland	3.21	2.53	0.47	0.03
Plasma	0.29	0.18	0.12	0.03
Skin (pigmented)	0.37	0.48	0.26	0.10
(non-pigmented)	0.39	0.41	0.23	0.03
Small intestine	2.51	2.23	0.40	0.03
Spinal cord	0.08	0.15	0.08	0.01
Spleen	3.68	3.32	1.27	0.21
Stomach	1.97	1.85	0.46	0.02
Submaxillary gland	2.52	2.56	1.28	0.03
Testis	0.57	0.88	0.39	0.18
Thymus	2.05	2.00	0.79	0.08
Thyroid gland	1.91	2.21	1.60	0.01

Values were obtained from one animal at each time point.

N.D. : Not detected (detection limit: 0.009 $\mu\text{g eq./g}$)

はおおむね最高時の1/2~1/7まで減少したが、肝臓、胆嚢では高く（それぞれ血漿濃度の約100および50倍）、眼（網膜、脈絡膜および強膜部分）、腎臓（皮質）、甲状腺、脾臓、顎下腺、脾臓でも比較的高かった（血漿濃度の10倍以上）。投与後168時間には、放射能濃度は肝臓、眼で高く（血漿濃度の100倍以上）、肝臓、眼、皮膚（有色部）および精巣では最高時の1/5を上回る値で消失が緩やかであったが、その他の組織ではおおむね最高時の1/10~1/100まで減少した。

高い放射能分布がみられた肝臓には、投与量に対して投与後24時間では約23%、投与後168時間では約9%の放射能（いずれも、肝臓重量×放射能濃度で算出）が分布した。

2) 代謝物濃度

イヌに ^{14}C -SM-5887 を 1.5 mg/kg で静脈内投与したときの投与後 1, 4 および 24 時間における組織中 SM-5887 および代謝物濃度を **Table IV** に示した。

組織ホモジネート抽出物中の代謝物を分析した結果、4 種類の代謝物が確認された。SM-5887 は投与後 1 時間に脾臓、顎下腺で高濃度に認められたが、ほとんどの組織で比較的低濃度であり、組織からの消失は速やかであった。多くの組織で最も高濃度に検出された代謝物は Met B であり、投与後 1~4 時間には多くの組織で放射能濃度の 6 % 以上の高い比率を占め、特に肝臓と肺において高濃度かつ高い比率で認められた。ついで SM-5887-13-OH が高濃度であり、脾臓、脾臓、肺で比較的高かった。その他の代謝物としては、比較的低濃度ながら Met A, Met C が認められた。なお、投与後 1 および 4 時間における組織ホモジネート中放射能の抽出率は、肝臓および骨髄のホモジネートについては 65% 以下と低かったが、その他の組織ではおおむね 80% 以上と高く、低極性代謝物の比率が大きいと考えられた。

3. 尿糞中放射能排泄率

イヌに ^{14}C -SM-5887 を 1.5 mg/kg で静脈内投与したときの尿糞中への放射能排泄率を **Table V** に示した。尿および糞中への放射能排泄率は、投与後 24 時間までにそれぞれ投与量の 5 % および 34%、投与後 168 時間までにそれぞれ投与量の 8 % および 74% であり、投与後 168 時間までの尿糞中総排泄率は 83% であった。

考 察

イヌに ^{14}C -SM-5887 を静脈内投与した場合、血漿中および血球中の放射能濃度はいずれも三相性で推移した。このような放射能の三相性推移はラットでも同様に認められており、本剤の高い組織移行性を示唆するものであった。ただし、ラットと比較して、特に消失相における放射能の消失は非常に緩やかであった。血漿中および血球中の SM-5887 は放射能と比較して速やかに消失した。一方、側鎖カルボニル基が還元された薬理活性代謝物である SM-5887-13-OH は投与直後から血中で比較的高濃度に認められ、かつ長時間持続し、投与後 2 時間以降は SM-5887 と同等またはそれ以上の濃度で推移した。また、SM-5887-13-OH は組織中においても比較的高濃度に認められた。これらの結果より、SM-5887-13-OH は体内で速やかに SM-5887 より生成した後、緩やかに消失することが明らかになった。なお、代

Table IV Concentrations of radioactivity, SM-5887 and its metabolites in tissues after a single intravenous administration of 14 C-SM-5887 at a dose of 1.5 mg/kg to dogs

Tissue	Time ^{a)} (hr)	Concentration (μ g eq. of SM-5887/g tissue)							
		Total(14 C)	SM-5887	13-OH ^{b)}	Met A	Met B	Met C	Others	Unextracted
Adrenal	1	1.94	0.14	0.35	0.05	0.63	0.03	0.38	0.36
	4	1.07	0.04	0.25	N.D.	0.25	0.07	0.24	0.22
	24	0.27	N.D.	0.03	N.D.	0.01	N.D.	0.02	0.20
Bone marrow	1	1.89	0.19	0.18	N.D.	N.D.	N.D.	0.57	0.95
	4	1.95	0.13	0.54	N.D.	0.02	0.05	0.53	0.68
	24	0.31	N.D.	0.09	N.D.	0.02	0.01	0.09	0.11
Heart	1	1.06	0.04	0.05	0.21	0.28	0.05	0.29	0.14
	4	1.12	N.D.	0.09	N.D.	0.55	0.08	0.21	0.19
	24	0.21	N.D.	0.01	N.D.	0.07	0.01	0.07	0.05
Kidney	1	4.20	N.D.	0.11	0.55	2.20	N.D.	0.90	0.80
	4	3.12	N.D.	0.15	0.05	1.27	N.D.	0.30	0.33
	24	0.82	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.36
Liver	1	15.13	N.D.	0.59	0.19	3.68	N.D.	2.10	8.58
	4	18.13	N.D.	0.50	N.D.	7.89	N.D.	1.41	8.33
	24	8.10	N.D.	0.18	N.D.	1.05	N.D.	0.65	6.22
Lung	1	4.25	0.07	0.42	0.27	2.52	N.D.	0.50	0.46
	4	4.47	0.09	0.90	0.11	2.33	0.18	0.33	0.54
	24	1.23	N.D.	0.38	N.D.	0.36	N.D.	0.27	0.22
Pancreas	1	—	—	—	—	—	—	—	—
	4	3.22	0.18	1.27	0.10	0.93	0.20	0.24	0.30
	24	—	—	—	—	—	—	—	—
Small intestine	1	4.11	0.16	0.28	0.14	0.36	0.05	0.54	2.59
	4	2.31	0.06	0.21	0.09	1.09	0.10	0.34	0.42
	24	0.34	N.D.	0.03	N.D.	0.06	N.D.	0.08	0.17
Spleen	1	3.65	0.67	0.76	0.28	0.66	0.08	0.69	0.51
	4	3.60	0.30	1.51	N.D.	0.44	0.20	0.67	0.48
	24	1.33	0.08	0.56	N.D.	0.08	N.D.	0.37	0.24
Stomach	1	0.83	0.05	0.04	0.15	0.22	N.D.	0.20	0.17
	4	1.00	0.03	0.09	0.04	0.38	N.D.	0.21	0.25
	24	0.28	0.01	0.02	N.D.	0.04	N.D.	0.06	0.15
Submaxillary gland	1	2.43	0.35	0.57	0.23	0.38	0.04	0.50	0.36
	4	2.53	0.03	0.28	0.02	0.15	0.03	0.10	1.92
	24	1.19	0.03	0.29	N.D.	0.06	N.D.	0.07	0.74
Plasma	1	0.31	0.09	0.02	N.D.	N.D.	N.D.	0.15	0.04
	4	0.17	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.19	N.D.
	24	0.09	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.09

Values were obtained from one animal at each time point.

N.D. : Not detected

— : Not measured

a) Time after administration

b) SM 5887-13-OH

謝物として Met A, Met B および Met C が認められたことや、組織中で Met B が高濃度であったことはラットと同様であった^{5,9)}。

組織中放射能は、投与直後は肝臓、胆嚢で特に高濃度であり、腎臓、肺、脾臓等、その他の多くの組織にも高濃度に分布した。また、放射能の組織からの消失は緩や

Table V Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after a single intravenous administration of ^{14}C -SM-5887 at a dose of 1.5 mg/kg to dogs

Time ^{a)} (hr)	Excretion of radioactivity (% of dose)		
	Urine	Feces	Total
0~ 8	1.7±0.3	0.1±0.1	1.8±0.4
24	5.1±0.4	34.0±6.3	39.1±6.4
48	6.9±0.6	60.7±1.7	67.6±2.0
72	7.6±0.7	68.3±0.6	75.9±0.6
96	7.9±0.7	71.3±0.7	79.2±0.8
120	8.1±0.7	72.7±0.6	80.8±0.7
144	8.3±0.7	73.5±0.7	81.7±0.7
168	8.4±0.7	74.1±0.6	82.6±0.6

Each value represents the mean±S.E. of four dogs.

a) Time after administration

かであった。特に高濃度の放射能が認められた肝臓では、抽出されない放射能画分の割合が高く、抱合体などの高極性代謝物として存在したことが推測された。このような高極性代謝物はラットにおいて尿、胆汁中に多く認められており⁹⁾、今回イヌにおいて顕著に認められた血漿中放射能の消失相での緩やかな減少は、本剤が組織に分布した後、高極性代謝物となって組織から血中に徐々に再放出されることによるものと推測された。放射能の消失は眼、皮膚（有色部）および精巣でも緩やかであったが、皮膚の有色部（有色毛の位置）では、白色部（白色毛の位置）よりも放射能濃度が高い傾向にあったこと、さらにラット（アルビノ）では眼球への放射能分布が低かったことなどから、SM-5887あるいはその代謝物はメラニン含有組織への高い親和性を有するため、消失が緩やかとなると考えられた。一般に多環性の塩基性化合物はメラニンに対する高い親和性を有し¹⁰⁾、眼のブドウ膜に高濃度に取り込まれること¹¹⁾が知られており、今回認められた本剤の眼などへの分布は、本剤の構造上の特性に由来するものと考えられた。また、アンスラサイクリン系抗癌剤の重篤な副作用として心毒性が知られている¹²⁾が、本剤の心臓への放射能分布はラットの場合⁵⁾と同様、他組織と比較して低濃度であり、また、他のアンスラサイクリン系抗癌剤をイヌに投与した時の心臓への分布^{13,14)}と比較すると、放射能、薬理活性体とも本剤投与時のほうが低濃度であった。このような結果は本剤の心毒性の低さを裏付ける要因の一つと考えられた。

尿および糞中への放射能排泄率は、投与後168時間までにそれぞれ投与放射能量の8%および74%であり、主排泄経路はラットと同様⁵⁾糞中排泄であった。また、尿糞中への放射能の排泄は、投与後48時間以降は緩やかであり、投与後168時間における総排泄率は投与量の

83%であり、この時点でもっとも高濃度であった肝臓中の放射能残存量は投与量の9%を占めた。これらの結果は、SM-5887およびその代謝物の組織からの緩徐な排泄を示唆するものであった。

要 約

イヌに ^{14}C -SM-5887を1.5 mg/kgで静脈内投与したときの体内動態について検討し、以下の結果を得た。

1. 血漿および血球中の放射能濃度は投与後速やかに減少し、投与後24時間から168時間までは緩やかに減少して三相性の推移を示した。また、血球中濃度は血漿中濃度の1/2~1/3であった。

2. 血漿および血球中SM-5887濃度は放射能濃度と比較して速やかに減少した。側鎖カルボニル基が還元された活性代謝物SM-5887-13-OHの血漿および血球中濃度は投与後速やかに増加し、投与後24時間まで緩やかに減少した。その他、血中の代謝物としてアグリコン代謝物（Met A, Met B および Met C）が検出された。

3. 組織中放射能は、投与後1~4時間に最高濃度となり、肝臓、胆嚢に特に高く分布し、ついで腎臓、肺、脾臓、膵臓および前立腺で高濃度であった。肝臓、眼、皮膚（有色部）および精巣では放射能の消失は緩やかであった。常時高濃度に放射能が分布した肝臓では、投与後168時間においても投与量の9%の放射能が存在した。

4. 組織中代謝物ではMet Bがもっとも高濃度であり、ついでSM-5887-13-OHが高濃度であった。これらの代謝物と比較してSM-5887は低濃度であり、消失も速やかであった。

5. 投与後168時間までの尿中および糞中に、それぞれ投与放射能の8%および74%が排泄された。

文 献

- 1) Noguchi, T. *et al.*: Tumor selective distribution of active metabolite of amrubicin (SM-5887) in tumor bearing mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* (in press.).
- 2) 足立春彦, 中山厚美, 木村重紀, 堀井和成, 尾崎正和, 宇和川賢, 紙田祐介, 関 高樹, 奥野泰由, 細川俊治: 5日間連続静脈内投与による塩酸アムルビシン (SM-5887) と塩酸ドキソルビシンの雄ラットにおける比較毒性試験, 薬理と治療, (in press.).
- 3) Yamaoka, T. *et al.*: Comparative cytotoxicity and cellular incorporation of 9-aminoanthracycline, amrubicin and its metabolites. *Cancer Chemother. Pharmacol.* (in press.).
- 4) Schott, B. and Robert, J.: Comparative activity of anthracycline 13-dihydrmetabolites against rat glioblastoma cells in culture. *Biochem. Pharmacol.*, 38: 4069-4074 (1989).
- 5) 仲井俊司, 赤尾恭子, 伊藤正樹, 水野佳子, 小室勢津子, 金丸 博, 中塚 巖, 江角凱夫, 石崎正男, 群司 忍, 高尾厚志, 木村和枝, 中山知子, 二宮真一: 新規抗癌剤塩酸

- アムルピシン (SM-5887) の体内動態 (第1報): ラットにおける単回静脈内投与時の体内動態. 薬物動態, **13**; 61-77 (1998).
- 6) 仲井俊司, 赤尾恭子, 伊藤正樹, 金丸 博, 中塚 巖: 新規抗癌剤塩酸アムルピシン (SM-5887) の体内動態 (第2報): ラットにおける反復静脈内投与時の体内動態. 薬物動態, **13**; 78-90 (1998).
- 7) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門 東京: 南江堂, (1983).
- 8) Gibaldi, M. and Perrier, D. (eds.): "Drugs and Pharmaceutical Sciences", *Pharmacokinetics*, Vol. 15, New York; Marcel Dekker INC., (1982).
- 9) 仲井俊司, 赤尾恭子, 伊藤正樹, 金丸 博, 中塚 巖: 新規抗癌剤塩酸アムルピシン (SM-5887) の体内動態 (第4報): ラットおよびイヌにおける代謝. 薬物動態, **13**; 100-112 (1998).
- 10) Ings, R. M. J.: The melanin binding of drugs and its implications. *Drug Metab. Rev.* **15**: 1183-1212 (1987).
- 11) Leinweber, F. J.: Drug disposition in the mammalian eye and brain. *Drug Metab. Rev.* **23**: 133-246 (1991).
- 12) 大熊 攻, 太田和雄: 制癌剤による心毒性—Adriamycin 心毒性を中心に—, 癌と化学療法, **7**: 917-923 (1980).
- 13) Iguchi, H., Tone, H., Kiyosaki, T. and Ishikura, T.: Pharmacokinetics and disposition of (2'R)-4'-O-tetrahydropyranyladriamycin in dogs. *Jpn. J. Antibiotics.*, **39**(2): 638-652 (1986).
- 14) Yesair, D. W., Schwartzbach, E., Shuck, D., Denine, E. P. and Asbell, M. A.: Comparative pharmacokinetics of daunomycin and adriamycin in several animal species. *Cancer Res.*, **32**: 1177-1183 (1972).