CPT-11の体内動態（第6報）：**ラットにおける乳汁移行性**

伯水 英夫, 渥美 亮, 鈴木 亘

第一製薬株式会社中央研究所 〒134 東京都江戸川区北葛西1-16-13

江角 凱夫, 高市 松夫, 埴 真也, 根本 和枝, 柏崎 清

第一化学薬品株式会社東海研究所 〒319-11 茨城県那珂郡東海村松2117

Key words : CPT-11, mammary excretion, rats, radioactivity

Studies on the Metabolic Fate of CPT-11 (6) :**Transfer into the milk in Rats.**

Hideo HAKUSUI, Ryo ATSUMI and Wataru SUZUKI

Research Institute, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.,

1-16-13, Kikakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134, Japan

Yoshio ESUMI, Matsuo TAKAICHI, Shinya HANAWA, Kazue NEMOTO and Kiyoshi KASHIWAZAKI

Tokai Research Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.,

2117, Muramatsu, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki-ken, 319-11, Japan

Summary

Transfer of the radioactivity into the milk was studied after a single intravenous administration of ^{14}C -CPT-11 to lactating rats at a dose of 10mg/kg. The levels of radioactivity in the milk were significantly higher than that in the plasma and the milk-to-plasma concentration ratio reached the maximum value of 64.7 at 4hr after dosing. The disappearance of the radioactivity from the milk was relatively rapid and the milk-to-plasma concentration ratio reached the value of 1.0 at 24hr after administration.

緒 言

CPT-11, (+)-(4S)-4, 11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidino-piperidino) carbonyloxy]-1H-pyrano[3', 4' : 6, 7]indolizino[1, 2-b]quinoline-3, 14(4H, 12H)-dione hydrochloride trihydrate は、中国原産の「喜樹」などに含有される植物アルカロイドの一種で、強い抗腫瘍活性を有するカンプトテシン (CPT) の新規な半合成誘導体である¹⁾。CPT-11は高い抗腫瘍活性と、広範囲な抗腫瘍スペクトルを有し、臨床への展開が図られている^{2, 3, 4)}。本報では、CPT-11のラットにおける静脈内投与後の乳汁移行性について報告する。

試験材料および方法

1. 標識化合物

前報と同じ方法で合成して得られた¹⁴C-CPT-11 (Lot No. CP-1088) の比放射能は1.92MBq

(51.9 μ Ci)/mg、放射化学的純度は99%以上であった⁵⁾。

2. 試験動物

試験動物として生後10週齢交配、分娩後10日目、体重312g~341gのWistar系SPF哺育中ラット (日本チャールズ・リバー) を用いた。

購入後のラットには水および固形飼料 (MF, オリエンタル酵母工業) を自由に摂取させ、室温23 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、湿度55 $\pm$ 10%の条件下で1週間以上予備飼育したのち、試験に供した。動物の例数は1群3匹とした。

3. 投与液の調製

¹⁴C-CPT-11に比放射能が370kBq (10 μ Ci)/mgとなるように非標識CPT-11 (Lot No.100101) を加えたのち、注射用蒸留水 (大塚製薬) を加えて超音波処理により5mg/ml溶液を調製

Fig. 1 Milk and plasma concentrations of radioactivity after intravenous administration of ¹⁴C-CPT-11 to non-fasting lactating rats (dose : 10mg/kg)
Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. from three animals

した。次いで塩化ナトリウム濃度が0.9%になるように塩化ナトリウムを加え、再び超音波により溶解し、投与液を調製した。

4. 投与量および投与方法

^{14}C -CPT-11の投与液を10mg/2ml/kgの割合で中足静脈内に投与した。投与放射能は3.70MBq (100 μCi)/kg とした。

5. 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 (LSC-903, ALOKA) で2分間計数して測定した。計数効率の補正は外部標準線源によるチャンネル比法によった。

6. 乳汁中濃度の測定

^{14}C -CPT-11を分娩後10日目の哺乳中ラットに静脈内投与したのち、哺育ケージ (TR-PC-200 A, トキワ科学器械) に収め、乳汁および血漿を採取した。測定時間は乳汁および血漿とも投与後5分、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間および48時間とした。乳汁は母獣の胸部および腹部の乳頭から搾乳し、マイクロピペットを用いて100 μl を採取した。血漿は尾静脈より血液を約250 μl 採取後、遠心分離し、その100 μl を採取した。なお乳仔は乳汁採取1時間前に母獣から離し、乳汁採取後再び同居させた。また、乳汁分泌を促進させるため、乳汁採取15分前にオキシトシン (アトニン-0, 帝国臓器製薬) の生理食塩水溶液を母獣に0.5U/0.1ml/kg 腹腔内投与した。

採取した乳汁および血漿は組織溶解剤 SOLU-ENE-350 (PACKARD) 2 mlを加え、それぞれシンチレーター ECONOFLUOR (Du Pont NEN Research Products) 13mlを加えて放射能を測定し、得られた値より乳汁および血漿中濃度を求めた。

試験結果 (Fig. 1) :

分娩後10日目の哺育中ラットに ^{14}C -CPT-11を10mg/kg 静脈内投与した際、乳汁中濃度は最初の測定時間である投与後5分に44.89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示したのち、8時間まで半減期1.6時間で消失し、投与後24時間には5分の濃度の0.1%に減少した。

同時に測定した血漿中濃度と比較すると、乳汁/血漿中濃度比は投与後5分では15.06を示し、その後経時的に上昇して投与後4時間では64.71を示したものの、投与後24時間には血漿中濃度と同濃度になった。

考 察

CPT-11は静脈内投与後、極めて速やかに乳汁中に移行した。投与後5分の乳汁/血漿濃度比は15.06であり、本剤が乳汁中に能動的に排泄されることが示唆された。一方、乳汁中からの消失も比較的速やかで、投与後24時間では5分の濃度の0.1%に減少し、血漿中濃度とほぼ同等であった。前報で報告した妊娠ラットの全身オートラジオグラムにおいても、静脈内投与後初期の乳腺に高い放射能の分布が認められており、本剤の高い乳汁中への移行性に関連していると考えられた。

文 献

- 1) 沢田誠吾, 野方健一郎, 杉野栄一: 新規なカンプトテシン誘導体, 公開特許公報, 昭60-19790 (特許番号) 1985.
- 2) 新田和男, 横倉輝男, 沢田誠吾: 新規カンプトテシン誘導体の抗腫瘍作用. 癌と化学療法, 14(3): 850-857 (1987).
- 3) 吉田富雄, 横倉輝男, 務台方彦: カンプトテシン誘導体 CPT-11のラット Walker 256に対する抗腫瘍作用. 癌と化学療法, 15(9): 2757-2760 (1988).
- 4) 田口鐵男, 涌井 昭, 長谷川浩一, 仁井谷久暢, 古江 尚, 太田和雄, 服部孝雄: CPT-11の第I相臨床試験. 癌と化学療法, 17(1): 115-120 (1990).
- 5) 伯水英夫, 鈴木 亘, 渥美 亮, 江角凱夫, 神 義容, 柏崎 清, 石川久子, 林 一志, 渡辺裕子: CPT-11の体内動態 (第1報) ラット単回静脈内投与における体内動態(1), 薬物動態, 6(1): 73-95 (1991).