CPT-11および代謝物の副作用解析と体内動態に関する研究[†]

井藤達也

札幌社会保険総合病院薬剤部[‡]

Study of the Pharmacokinetics and a Side-Effect Analysis of Irinotecan and its Metabolite[†]

Tatsuya Itoh

Department of Pharmacy, Sapporo Social Insurance General Hospital[‡]

〔Received September 27, 2002〕
〔Accepted October 25, 2002〕

The purpose of this study was to evaluate the distribution of CPT-11 and its active metabolite, SN-38, in both pleural and pericardial fluid after intravenous administration.

Two patients with lung cancer were intravenously treated with 60mg/m² CPT-11 on days 1, 8, and 15. The CPT-11 was detected in the pleural fluid 1.5 hrs after the start of intravenous infusion, and its level reached a maximum 24 hrs later. Similarly, the active metabolite SN-38 was detected in the pleural fluid 1.5 hrs after the start of intravenous infusion. In addition, the SN-38 concentration in the pleural fluid was almost as high as that in the plasma 24 hrs later. These results suggest that intravenously administered CPT-11 may penetrate into the thoracic cavity and therefore be metabolized into SN-38 there. The maximum concentrations of CPT-11 and SN-38 in the pleural fluid to the corresponding plasma levels were 20.4% and 28.5%, respectively. In addition, the AUCs of the lactone form of SN-38 were much lower than that of the carboxyl form in the pleural fluid.

CPT-11, SN-38 and SN-38 glucuronide all showed similar pharmacokinetics in the pericardium to that in plasma.

Keywords — irinotecan (CPT-11), SN-38, diarrhea, transporter, pleural fluid, pericardial fluid

緒 言

塩酸イリノテカン (CPT-11; 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy-camptothecin) はプロドラックであり、主に肝ミクロソーム内のカルボキシエステラーゼによって活性代謝物 SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin) に変換され抗腫瘍効果を発揮する¹⁾。また、CPT-11および SN-38は化学構造上、ラクトン環の可逆的開閉を生じ、酸性側では閉環体 (ラクトン体)、アルカリ側では開環体 (カルボキシル体) として存在する

(Fig. 1)。CPT-11投与時はほぼすべてラクトン体であるが、投与後ラクトン体からカルボキシル体に経時的に変換され、抗腫瘍効果が低下するといわれる。また、SN-38も同様の構造変化を生じ、抗腫瘍活性を示す本体はラクトン体の SN-38とされている²⁾。さらに、SN-38は肝でグルクロン酸抱合を受けグルクロナイド (SN-38-Glu) となって胆汁へ排泄される³⁾。

これまでに下痢発症を防ぐための方法として、SN-38-Gluが腸内細菌により SN-38へ脱抱合されるのを抑える目的で半夏瀉心湯の併用⁴⁾、抗生剤による腸内の殺菌⁵⁾、

[†] 本論文は、平成14年度日本医療薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである。

[‡] 札幌市厚別区厚別中央2条6丁目2-1; 2-6-2-1, Atsubetsu-chuo, Atsubetsu-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 004-8618 Japan

Fig. 1. Chemical Structure of CPT-11 and SN-38.

また SN-38の吸収を抑える目的で重曹の併用⁶⁾が知られており、腸管内での SN-38生成を抑えることや吸収を妨げることによって腸管上皮細胞への毒性の軽減を狙った方法が多く見られる。SN-38の腸管への暴露は腸管上皮細胞障害を引き起こすことが知られており、これによって高度の水分・電解質喪失を伴った重篤な下痢に至った例が報告されている³⁾。CPT-11, SN-38, SN-38-Gluの胆汁中排泄経路の存在は下痢発症と大きく関わっている。肝の胆管側膜上でこれらを輸送する cMOAT はアニオン化合物の輸送に大きく寄与していると考えられる。しかし他に P-gp による CPT-11の輸送も関与しており⁷⁾, *in vitro* での両者の寄与のバランスは明確でない。血液の pH 下では平衡が開環方向へ傾き、カルボン酸型となった代謝物は cMOAT に対する親和性が高く排出されやすい。またカルボン酸型への移行は薬効の低下を招くため臨床望ましくない^{8,9)}。上記のような背景から、CPT-11をはじめとした胆汁排泄型抗癌剤の消化器毒性の指標を見出し、薬物療法の至適化を行う目的で、CPT-11のラクトン型およびカルボン酸型の相違が体内動態、主に胆汁排泄に及ぼす影響について検討した。CPT-11を含む種々の胆汁排泄型薬物の *in vivo* 毒性モニタリングの指標については、Biliary Index を用いた方法¹⁰⁾が報告されており、この方法も含めた検討を行った。

一方、肺癌の胸膜への浸潤に伴う胸水貯留の治療には抗がん剤の局所注入と全身化学療法が行われる¹¹⁾。癌性胸膜炎が癌の部分症状であることを考えると、全身化学療法が有効であればそれに越したことはない。問題は、全身化学療法剤がはたして胸水中に十分移行しうるかどうかにある。今日、肺癌の全身化学療法としては CPT-11を含めた化学療法が行われるが、癌性胸水中への薬物

の移行性¹²⁾、特に心嚢液への移行性に関する報告は極めて少ない。今回、肺癌患者における CPT-11と SN-38の血中および胸水中濃度、さらに1症例においては癌の心外膜浸潤に伴う心タンポナーデの状況下での心嚢液中濃度を、治療の安全性と有効性を評価することを目的に測定する機会が得られた。そこで、これら薬物の胸水や心嚢液への移行性について検討をするとともに、主活性体であるラクトン体の SN-38濃度の薬物動態を中心に検討した。

方 法

1. 患者の化学療法プログラムと血中濃度測定用サンプルの調製

患者の化学療法は開始日 day 1 に CPT-11を投与し day 2 にアドリマイシン、シスプラチン、またはドセタキセルのいずれかを投与し、day 8, day 15 にこれを繰り返した後2週間の休薬とした。CPT-11の投与量は体表面積に基づき $60\text{mg}/\text{m}^2$ とし輸液ルートから90分で投与した後、経時的に採血し、われわれが開発した蛍光モニターを用いる HPLC 法^{13,14)}により血中の CPT-11および SN-38の総濃度およびラクトン型濃度、SN-38-Gluの総濃度を測定した。

2. 副作用の判定および Biliary Index の算出

副作用の判定は日本癌治療学会の基準¹⁵⁾に従った。下痢の判定については遅発性の下痢発症に関して、前述の基準に従って重度のものから順に、水様便3,4日の場合は level 2, 泥状便2,3日の場合は level 1, それ以下のものは level 0 とした。またこの結果に基づき、患者を下痢発症群と非発症群に分けた。すなわち level 0 を diarrhea(-), level 2 を diarrhea(+)と分類した。

Biliary Index はシカゴ大学の Ratain ら¹⁰⁾によって提唱され、CPT-11投与による副作用の予測指標とされている。以下に示す計算式に従って個々の患者の AUC から Biliary Index を算出した。

$$\text{Biliary Index (B. I.)} = \text{AUC}_{\text{CPT-11}} \times \frac{\text{AUC}_{\text{SN-38}}}{\text{AUC}_{\text{SN-38-Glu}}}$$

3. ラットを用いた実験方法

Kaneda らの方法¹⁶⁾に準じて実験を行った。すなわち、大腿静脈より薬物を投与し、経時的に血液および胆汁を採取した。胆汁はラットの胆管より回収し、得られた各時間ごとのフラクションの重量から胆汁量を求め、総濃度およびラクトン型濃度の測定用サンプルを調製した。ラクトン体のサンプル調製はフラクション回収後速やかに行った。

4. 肺癌患者における薬物の胸水中および心嚢液中への移行性

本研究を行うにあたり、本試験を行う意義、危険性、副作用等につき十分に説明を行った上で、試験への参加、血液・滲出液採取に対する同意を口頭にて取得し、プライバシーの保護を十分配慮することを説明した上で結果を公表することへの同意も得た。検体採取及び結果発表の同意の内容はカルテ上に記載した。

対象は肺癌患者2名で、胸水・心嚢液貯留による患者の自覚症状の改善と救命を目的に、化学療法前に通常臨床的に用いられている方法で排液を施行した。その後、残存する胸水・心嚢液を含む癌の治療を目的に化学療法を行った。プロトコールは、60mg/m²の CPT-11を90分かけて静脈内投与した。化学療法剤の治療効果や副作用の発現を予測するために、血中および胸水・心嚢液中の CPT-11およびその活性体の SN-38の薬理動態の解析を行った。血液は必要最低限の量2mLを、また、検査の重要性を十分説明した上で胸水・心嚢液は排液した後、2mLを経時的に採取した。採取は薬物投与開始後1.5時間（点滴終了時）、1.75時間、2.5時間、3.5時間、7.5時間、24時間、48時間、72時間、96時間、120時間を基本としたが、患者の状態および胸水・心嚢液の貯留状況を慎重に見ながら、採取可能と判断した時のみ採取した。なお、胸水および心嚢液の採取は留置カテーテルから行い、採血も必要最小限にとどめた。また、C_{max}、AUC (0→∞)、t_{1/2}および t_{max}は解析ソフト TOP FIT (Ver.2.0)¹⁷⁾を用いて解析した。

症例は以下の2例である。

症例1：68歳、女性、診断名：癌性胸膜炎、主訴：労作時呼吸困難、現病歴：微熱、呼吸苦により受診した。

左胸水貯留を認め、癌性胸膜炎と診断された。入院後、胸水を排液するために胸腔にトラカールカテーテルを挿入し、症状改善が認められるまで胸水を排液した後、全身的化学療法を開始した。化学療法はカルボプラチン600mgをday1に、CPT-11 90mgをday1, 8, 15に投与し、第1回および第3回 CPT-11投与後の血液と胸水を採取した。

症例2：72歳、男性、癌性胸膜炎・心膜炎、主訴：動悸、現病歴：呼吸苦にて受診し、肺癌と診断された。カルボプラチンとエトポシドの併用療法にて肺病変は縮小し、退院した。その後、体動時の動悸を感じ再入院した。右胸水の貯留と心拡大が著明で、心嚢液の貯留が確認された。心嚢カテーテル、右胸腔に16G IVH カテーテルを留置し、症状コントロールのため適宜排液した。化学療法は CPT-11 90mgをday1, 8, 15に、ドキソルビシン20mgをday2, 9に投与し、第1回 CPT-11投与後経時的に血液、胸水および心嚢液を採取した。

結 果

1. 腸管毒性発現群と非発現群における血中動態の相違および Biliary Index による評価

未変化体である CPT-11血中濃度推移では下痢発症群と非発症群で差が現れた (Fig. 2), 特に活性代謝物 SN-38においてはその差は顕著となった (Fig. 3)。このうち1.5, 1.8, 2.5時間でその血中濃度は下痢発症患者において有意に高い値を示し、SN-38が体内にとどまる傾向が認められた。このことから、SN-38の血中消失が遅延するとき下痢が発症する可能性が高いことが示唆された。

CPT-11は投与後 carboxylesterase (CE) および glucuronosyltransferase (UGT) によって最終的に SN-38-Glu となる。しかし、生成した抱合体は点滴終了後の消失過程において下痢発症群と非発症群で差は見られず、血中濃度と副作用の関連性は見いだされなかった (Fig. 4)。

以上の結果をもとに得られた CPT-11, SN-38および SN-38-Glu の AUC について Table 1 に示す。CPT-11と SN-38の AUC において diarrhea(-) 群と diarrhea(+) 群において p 有意差 (p<0.05, t-test) が見られた。一方 SN-38-Glu の AUC には有意差は認められず、副作用との関連を裏付ける特徴は SN-38ほど顕著には見いだされなかった。

Fig. 5 に示すとおり Biliary Index には下痢発症との関連性が認められた。これは式に示されている SN-38と SN-38-Glu の AUC 比率を大きく反映したものとなった。

Fig. 2. Plasma Profile of CPT-11 after Intravenous Infusion (90min) to the Patients.

Each point represents the mean with S.D. of diarrhea (-); 17 determinations and diarrhea (+); 9 determinations.

*; $p < 0.05$, significantly different from diarrhea (-).

Fig. 3. Plasma Profile of SN-38 after Intravenous Infusion (90 min) of CPT-11 to the Patients.

Each point represents the mean with S.D. of diarrhea (-); 17 determinations and diarrhea (+); 9 determinations.

*; $p < 0.05$, significantly different from diarrhea (-).

2. cMOAT を介した CPT-11 およびその代謝物の胆汁中排泄

ラットを用いてラクトン型 CPT-11 $100 \mu\text{g}/\text{body}$ 静脈内投与時の胆汁中総排泄量を Fig. 6 に示した. 最も多く胆汁中排泄されたのは SN-38-Glu であった. これに対し抱合をうけていない SN-38 の排泄量は少なく, 両化合物のトランスポーターに対する親和性の違い, および SN-38 の迅速な抱合が示唆された結果となった.

また, この胆汁中排泄量に占めるラクトン体の量を Fig. 7 に示した. CPT-11 および SN-38 ラクトン体の占める割合は低く, この理由として SN-38 の排出はカル

ボン酸体を認識するトランスポーター依存的であり, また胆汁が弱塩基性であるためと推察された. 以上のことから SN-38 の多くはカルボン酸体として胆管から小腸内に排泄されることが示された.

これに対しカルボン酸型 CPT-11 投与時は速やかに CPT-11 および SN-38 が排泄され (Fig. 8), cMOAT 等の有機アニオン輸送体の関与が示唆された. 一方, SN-38-Glu の排泄量はラクトン型 CPT-11 投与時に比べ $1/2$ 以下となり, CPT-11 や SN-38 に見られる急速な排泄過程は認められなかった.

Fig. 4. Plasma Profile of SN-38 Glucuronide after Intravenous Infusion (90min) of CPT-11 to the Patients. Each point represents the mean with S.D. of diarrhea (-); 17 determinations and diarrhea (+); 9 determinations.

Table 1. AUC of CPT-11 and Its Metabolites as a Function of Diarrhea Grade.

group	CPT-11 AUC (ng·h/mL)	SN-38 AUC (ng·h/mL)	SN-38-Glu AUC (ng·h/mL)
diarrhea (-)	2791.9 ± 199.9	178.2 ± 26.3	2297.4 ± 1027.1
diarrhea (+)	3991.3 ± 668.0	304.4 ± 64.0	1661.1 ± 470.4

Data are expressed as mean with S.E of diarrhea (-); 17 determinations and diarrhea (+); 9 determinations.

Fig. 5. Biliary Index as a Function of Diarrhea Grade at dose Level 60mg/m². Each column represents the mean with S.E. of diarrhea (-); 17 determinations and diarrhea (+); 9 determinations. The t-test demonstrated a significant difference between two groups ($p < 0.01$).

Fig. 6. Cumulative Biliary Excretion of CPT-11 and its Metabolites after Intravenous Administration of CPT-11 (100 µg) into Rats. Each point represents the mean with S.D. of 3 determinations.

Fig. 7. Cumulative Biliary Excretion of Lactone Forms of CPT-11 and SN-38 after Intravenous Administration of CPT-11 (100 μ g) into Rats. Each point represents the mean with S.D. of 3 determinations.

Fig. 8. Cumulative Biliary Excretion of CPT-11 and its Metabolites after Intravenous Administration of Carboxylate Form of CPT-11 (100 μ g) into Rats. Each point represents the mean with S.D. of 3 determinations.

3. 胸水中薬物動態

今回採取した胸水は滲出液の指標となるマーカー値が蛋白量で4.0g/dL以上、胸水/血清比0.5以上であり、LDHで200 IU/dL以上、胸水/血清比0.6以上の条件を満たしていたことから2症例ともに滲出性であった。

症例2におけるCPT-11投与開始後のCPT-11、SN-38のラクトン体およびグルクロナイドの血中濃度、胸水中濃度、心嚢液中濃度の推移をFig. 9に示した。また、これをもとに解析ソフトTOP FIT (Ver. 2.0)¹⁷⁾を用いて

解析した結果をTable 2に集計した。

CPT-11もSN-38もラクトン体とカルボキシル体で存在するので、活性体であるラクトン体と両者を合わせた全量に分けて検討した。胸水や心嚢液中への移行の程度をみるために血中 C_{max} に対する胸水中 C_{max} の割合を算出した (Table 2-A)。CPT-11の胸水中への移行はラクトン体も全量もほぼ20%前後であった。SN-38は血中ではほとんどラクトン体として存在していたが、胸水中のラクトン体は全SN-38の C_{max} の1/3にすぎず、明らかに低かった。しかし、血中に対する胸水中の全SN-38の C_{max} の比は28.5%で、全CPT-11の場合に比較して高かった。グルクロナイドは血中では全SN-38の2.8倍存在したが、胸水中では4.8倍とさらに高く、グルクロナイドの胸水移行性がよいのか胸水中でグルクロン酸抱合を受けやすいものと考えられた。

胸水中の t_{max} (Table 2-B)は点滴開始後CPT-11が7.5時間、SN-38が24-32時間であり、血漿中の t_{max} がいずれも点滴終了直後(点滴開始1.5時間後)であったことから、胸水中の t_{max} はCPT-11で6 hr、SN-38で22.5-30.5時間遅延していた。CPT-11の胸水中への移行には時間を要し、SN-38が最高濃度に至るまでにはさらに時間を要したことは、胸水中のSN-38のほとんどが胸水中でCPT-11から変換されたことを示唆する。胸水中グルクロナイド濃度の t_{max} もSN-38と同様に遅かったが、その後の消失は血中濃度推移に近似していた (Fig. 9)。 $t_{1/2}$ についてもほぼ同様の結果 (Table 2-C)であった。

また、報告¹⁴⁾されているように血中ではSN-38の多くがラクトン体として存在していることは C_{max} でもみられたが、AUCでも同様の結果であった。全量に対するラクトン体量の比として算出した場合、ラクトン体CPT-11量は血中でも胸水中でも10%台でやや胸水中の方が高い程度であったが、SN-38は血中では80%前後であったのに対し胸水中では35%前後と低下し、胸水中ではその多くがカルボキシル体として存在していた (Table 2-D)。

4. 心嚢液中薬物動態

全体量でみた血中 C_{max} に対する心嚢液中 C_{max} の割合はCPT-11で56.5%、SN-38で64.0%であり、胸水中の平均値である20.4%、28.5%と比較すると高濃度であった。しかし、主活性体であるラクトン体SN-38濃度は血中の39.5%にすぎず、心嚢液中においてもその多くはカルボキシル体として存在していた (Table 2-A)。このように胸水中と血中では明らかに C_{max} の値は異なっていたが、心嚢液中の C_{max} は、ラクトン体のSN-38を除けば、血中の60%前後で、血中の動態をよく反映していた。

Fig. 9. Concentration Profile of Plasma, Pericardial Fluid and Pleural fluid (case 2).

■ ; plasma, ▲ ; pericardial fluid, ● ; pleural fluid

CPT-11の心嚢液中濃度推移では、 $t_{\max}$ が1.75時間であり胸水中の7.5時間より短かった。しかし、SN-38総濃度の $t_{\max}$ は24時間と遅く (Table 2-B), CPT-11に比べSN-38の心嚢液中での最高濃度到達時間は胸水同様に遅延していた。

また、全SN-38のAUCに対するラクトン体の割合

は、心嚢液中でも37.8%であり、血中の半分程度でむしろ胸水中に近かった (Table 2-D)。

心嚢液中グルクロナイド濃度推移は、ピークが血中より遅かったが、その後の消失は血中濃度推移に近似していた (Fig. 9)。

考 察

下痢との相関がもっともよく観察されたのはSN-38の血中濃度推移とそれに伴うAUCであり、Kehrerらの報告¹⁸⁾と同じ傾向がみられた。下痢発症群では未変化体であるCPT-11においても高い濃度を示したものの、その差はSN-38の方がより顕著であり、UGT抱合活性の差が下痢発症と関係することが示唆された。さらに下痢発症の背景には腸肝循環の関与が示唆されていることから、腸管内SN-38の再吸収に伴って腸管の上皮細胞が障害を受けている可能性が考えられた。最終的な代謝物であるSN-38-Gluの推移に有意差は見られなかった。これはcMOAT以外にUGTの抱合活性など複数の要因が関与するため、個体差が大きくなったことも一因と思われる。

Biliary Indexは副作用との関連性が認められたものの、その構成要素であるSN-38単独でのモニタリングに比べ優位な点は認められなかった。以上の知見より、下痢対策としてさまざまな薬物療法を行う場合も含め、SN-38の血中濃度モニタリングは消化器毒性発現を予測していく上で有意義なものであると考えられた。

SN-38-Gluは肝細胞の胆管側腹上に存在する有機アニオントランスポーター (canalicular multispecific organic anion transporter) によって胆汁中に排泄されることが報告されている¹⁹⁾。cMOATは薬物およびグルクロン酸抱合体の胆汁中排泄に関するATP依存的選択的能動輸送系で、多くのアニオン型化合物が基質として認識される。血液のpHは7.4前後であるが、このpH領域でラクトン体は開環する²⁰⁾ためCPT-11はカルボン酸型へ変換され、cMOATに認識されることで速やかに胆汁中に排泄されることが考えられた。

CPT-11の開環体と閉環体で排泄に非常に大きな差が認められるため、ラクトン環の開環速度が排泄速度に影響を及ぼす可能性は高い。また、ラクTONの開環速度はpH7からpH8の間で飛躍的に上昇する²⁰⁾。このことから血液のpHの僅かな変動がCPT-11の体内動態に影響を及ぼす可能性がある。すなわち血液のpH上昇はラクTONの開環を促し、カルボン酸となったCPT-11が速やかに排泄されるため、副作用は軽減されるが抗腫瘍効果も減弱する可能性がある。副作用軽減の方法として、重曹の大量投与による腸内のアルカリ化が提案されてい

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Patients.

A. Cmax (ng/mL)

	CPT-11		SN-38		Glucuronide
	Lactone	Total	Lactone	Total	Total
plasma	88.8±11.7	513.8±14.4	18.0±6.5	18.9±6.8	52.7±9.4
pleural fluid	15.5± 2.6	104.4± 5.3	1.6±0.44	4.8±0.95	22.0±10.7
pleural fluid/serum(%)	17.6± 3.4	20.4± 1.5	9.2±1.06	28.5±13.0	40.6±13.4
pericardial fluid	61.0	281.3	4.2	7.1	41.0
pericardial fluid/serum(%)	64.2	56.5	39.5	64.0	67.2

B. t max (hr)

	CPT-11		SN-38		Glucuronide
	Lactone	Total	Lactone	Total	Total
plasma	1.58±0.14	1.58±0.14	2.25±1.09	2.25±1.09	2.58±0.88
pleural fluid	7.50±0	7.50±0	24.0±0	32.0±13.9	24.0±0
pericardial fluid	1.75	1.75	1.75	24	24

C. t 1/2 (hr)

	CPT-11		SN-38		Glucuronide
	Lactone	Total	Lactone	Total	Total
plasma	12.8±5.6	11.7±4.4	18.4± 5.7	19.9±4.9	15.9±2.9
pleural fluid	14.3±2.9	14.2±5.2	39.7±10.2	33.6±3.6	21.2±5.4
pericardial fluid	19.34	17.81	31.01	37.86	27.84

D. AUC (0→∞) (ng · hr/mL) and Lactone/Total (%)

	CPT-11			SN-38		
	Lactone	Total	L/T	Lactone	Total	L/T
plasma	481.1±134.5	4541.5±850.2	10.6	308.3±9.6	380.9±52.6	80.9
pleural fluid	413.4±124.6	3020.5±1050.6	13.7	126.0±11.9	350.4±65.8	36.0
pericardial fluid	647.01	4265.21	15.2	167.16	441.81	37.8

(plasma, pleural fluid n=3, pericardial fluid n=1)

る⁶⁾。しかしながら重曹の大量投与は血液のアルカリ化を導くため、抗腫瘍効果を減弱することも考えられる。したがって消化管内のアルカリ化の目的で投与する場合には、血中への移行が少ない酸化マグネシウム等を用いる方法が適切と思われる。また、CPT-11は経口投与も可能であり、この場合血中ラクトン型割合は非常に高い⁹⁾。このことは、アニオントランスポーターによる排泄を受けにくく、結果的にAUCを高めることにつながると考えられる。以上のことより、CPT-11およびSN-38のラクトン型割合が、その排泄速度を左右することが示唆された。

胸水、心嚢液の検討によって明らかになったことは、①CPT-11の胸水中と心嚢液中への移行は異なり、心嚢液は血中に類似しているが胸水は独特であること、②

SN-38の動態は胸水中と心嚢液中で類似していること、③グルクロン酸抱合は血中よりも胸水中や心嚢液中で起こりやすいことなどである²¹⁾。

肺癌患者においてCPT-11およびSN-38の胸水中への移行性は良好でかつ血中に比べ長時間貯留すること²²⁾、SN-38の抗腫瘍効果は時間依存的であること²³⁾が報告されている。さらに、CPT-11に関してはカルボキシル体とラクトン体との間に体内動態で差があり²⁴⁾、肝ミクロソームにおけるCPT-11からSN-38への変換はカルボキシル体とラクトン体とで差があることが明らかになっている²⁵⁾。また、CPT-11からSN-38への変換は肝臓において活性が高いものの肺を含めた他の組織および腫瘍細胞においても変換されることも報告されている²⁶⁾。以上のような報告を踏まえた上で、活性体であるラクトン体

の胸腔や心嚢内への移行性について検討した。全 CPT-11 も全 SN-38 も胸水中の濃度は血中の 20% 程度にすぎなかったが、特に、ラクトン体 SN-38 の胸水中濃度は低かった。興味深いことは、心嚢液中の全 CPT-11、ラクトン体 CPT-11、全 SN-38、グルクロナイドの $C_{\max}$ がいずれも血中の 60% 程度であったにもかかわらず、ラクトン体の SN-38 のみが 40% 程度と低かったことである。生体内移行経路にこれらラクトン体とカルボキシル体を識別するトランスポーター機能の存在も考えられるが、cMOAT のようなカルボン酸体を認識しているとするならば、ラクトン体の CPT-11 も低値を示すはずである。したがって、ラクトン体の胸水中への移行が悪いと考えるよりは、酸性側ではラクトン体、アルカリ側ではカルボキシル体として存在することより、血中と胸水中の pH の違いを反映しているとも推測されるが、今回は、血液、胸水、心嚢液の pH を測定しなかったため、今後の検討が必要である。また、胸水がリンパ行性に胸腔から吸収されることを考えると、水溶性が高いカルボキシル体に比べ脂溶性が高いラクトン体の SN-38 の方が優位に吸収されやすいとも考えられ、これが胸水中でカルボキシル体に比べラクトン体濃度が低かった理由とも考えられる。しかし、ラクトン体は胸水中に比較的一定に存在しており、 $C_{\max}$ に至ってからの低下は全 SN-38 量の方が激しく、ラクトン体の SN-38 の再吸収はそれほど強くないものと考えられる。

一方、CPT-11 の動態は胸水中と血中で似た挙動を示したが、心嚢液中 CPT-11 の $C_{\max}$ が血中に比較して 60% に近いのに対して胸水中のそれは 20% と明らかに低く、水溶性である CPT-11 は血行性に癌性胸水中へ移行したものと考えられた。これに対し、胸水中の SN-38 の $t_{\max}$ は血中濃度推移の $T_{\max}$ より 20 時間以上も遅延したことから、胸水中の SN-38 は血中から胸水中へ移行したと考えるよりはむしろ、胸水中へ移行した CPT-11 が胸水中で徐々に変換されたことが強く示唆された。癌性胸水中には、癌細胞をはじめ、マクロファージや中皮細胞および血液細胞と血しょうタンパクが存在し、これらのカルボキシエステラーゼが複合的に作用するものと考えられる。一方、心嚢液中の全 SN-38 量はその動態が血中と類似することから、血液からそのまま移行したと考えられ、このことから胸水中の全 SN-38 量は血液からの直接移行によるものではないといえよう。

このように、心嚢液へは主に血行性に薬物が移行するため、CPT-11、SN-38 ともに血漿中動態に近い挙動を示したが、胸水中へはまったく異なった移行性を示し、癌化学療法を行う際にはこの点によく留意する必要があるものと思われる。

謝辞 本研究は札幌社会保険総合病院薬剤部、同・呼吸器内科と北海道大学大学院薬学研究科医療薬学専攻臨床薬剤学分野との共同で行われたものであり、御指導、御鞭撻を賜りました井関 健教授に深謝いたします。さらに、本研究に御協力いただいた竹本 功薬剤部長と薬剤部の方々に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Y. Satoh, M. Hosokawa, R. Atsumi, W. Suzuki, H. Hakusui, E. Nagai, Metabolic activation of CPT-11, 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin, a novel antitumor agent, by carboxylesterase, *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 662-664 (1994).
- 2) L.P. Rivory, E. Chatelut, P. Canal, A. Mathieu-Boue, J. Robert, Kinetics of the in vivo interconversion of the carboxylate and lactone form of irinotecan (CPT-11) and of its metabolite SN-38 in patients, *Cancer Res.*, **54**, 6330-6333 (1994).
- 3) L. Iyer, C.D. Kung, P.F. Whittington, M.D. Green, S. K. Roy, T.R. Tephly, B.L. Coffman, M.J. Ratain, Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes, *J. Clin. Invest.*, **101**, 847-854 (1998).
- 4) K. Takasuna, T. Hagiwara, M. Hirohashi, M. Kato, M. Nomura, E. Nagai, T. Yokoi, T. Kamataki, Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in Rats, *Cancer Res.*, **56**, 3752-3757 (1996).
- 5) D.F.S. Kehrner, A. Sparreboom, J. Verweij, P. de Bruijn, C.A. Nierop, J. van de Schraaf, E.J. Ruijgrok, J.A. de Jonge, Modulation of irinotecan-induced diarrhea by cotreatment with neomycin in cancer patients, *Clin. Cancer Res.*, **7**, 1136-1141 (2001).
- 6) Y. Takeda, K. Kobayashi, Y. Akiyama, T. Soma, S. Honda, S. Kudoh, K. Kudo, Prevention of irinotecan (CPT-11) induced diarrhea by oral alkalization combined with control of defecation in cancer patients, *Int. J. Cancer*, **92**, 269-275 (2001).
- 7) X. Chu, Y. Kato, Y. Sugiyama, Possible involvement of P-glycoprotein in biliary excretion of CPT-11 in rats, *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 440-441 (1999).
- 8) R.L. Drengler, J.G. Kuhn, L.J. Schaaf, G.I. Rodriguez, M.A. Villalona-Calero, L.A. Hammond, J. A. Stephenson, S. Hodges, M.A. Kraynak, B.A. Stanton, G.L. Elfring, P.K. Locker, L.L. Miller, D.D. von Hoff, M.L. Rothenberg, Phase I and pharmacokinetic trial of oral irinotecan administered daily for 5 days every 3 weeks in patients with solid tumors, *J. Clin.*

- Oncol.*, **17**, 685-696 (1999).
- 9) Y. Sadzuka, S. Hirotsu, S. Hirota, Effect of liposomalization on the antitumor activity, side-effects and tissue distribution of CPT-11, *Cancer Lett.*, **127**, 99-106 (1998).
 - 10) E. Gupta, T.M. Lestingi, R. Mick, J. Ramirez, E.E. Vokes, M. Ratain, Metabolic fate of irinotecan in humans : correlation of glucuronidation with diarrhea, *J. Cancer Res.*, **54**, 3723-3725 (1994).
 - 11) 高岡和夫, “実践がん化学療法”, 犬山征夫, 三国主税, 井上勝一編, 篠原出版新社, 東京, 2001, pp. 226-233.
 - 12) D. Abigerges, G.G. Chabot, J.P. Armand, P. Herait, A. Gouyette, D. Gandia, Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients, *J. Clin. Oncol.*, **13**, 210-221 (1995).
 - 13) P. de Bruijn, J. Verweij, W.J. Loos, K. Nooter, G. Stoter, A. Sparreboom, Determination of irinotecan (CPT-11) and its active metabolite SN-38 in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *J. Chromatogr. B.*, **698**, 277-285 (1997).
 - 14) 井藤達也, 竹本功, 秦温信, 高岡和夫, 菅原満, 井関健, 宮崎勝巳, イリノテカンと活性代謝物のラクトン体・カルボキシル体およびその抱合体のHPLC 同時定量法の確立, *TDM 研究*, **17**, 383-389 (2000).
 - 15) 日本癌治療学会固形癌化学療法の臨床効果判定基準, *Jpn. Soc. Cancer Ther.*, **21**, 929-942 (1986).
 - 16) N. Kaneda, T. Yookura, Nonlinear pharmacokinetics of CPT-11 in rats, *Cancer Res.*, **50**, 1721-1725 (1990).
 - 17) P. Tanswell, J. Koup, Top Fit : a PC-based pharmacokinetic/pharmacodynamic data analysis program, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **31**, 514-520 (1993).
 - 18) D.F.S. Kehrer, W. Yamamoto, J. Verweij, M.J.A. de Jonge, P. de Bruijn, A. Sparreboom, Factors involved in prolongation of the terminal disposition phase of SN-38 : clinical and experimental studies, *Clin. Cancer. Res.*, **6**, 3451-3458 (2000).
 - 19) Y. Sugiyama, Y. Kato, X. Chu, Biliary excretion mechanism of CPT-11 and its metabolites in humans involvement of primary active transporters, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **42**, S44-49 (1998).
 - 20) K. Akimoto, A. Kawai, K. Ohya, Kinetic studies of the hydrolysis and lactonization of camptothecin and its derivatives CPT-11 and SN-38 in aqueous solution, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2135-2138 (1994).
 - 21) 井藤達也, 高岡和夫, 竹本功, 秦温信, 井上勝一, 佐々木健太郎, 平野剛, 井関健, 菅原満, 宮崎勝巳, 肺癌患者における塩酸イリノテカン (CPT-11) の胸水中および心臓液中への移行性, *臨床薬理*, **33**, 47-52 (2002).
 - 22) T. Nakano, A.P. Chahinian, M. Shinjo, N. Tagawa, A. Tonomura, M. Miyake, K. Ninomiya, T. Yamamoto, K. Higashino, Cisplatin in combination irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma, *Cancer*, **85**, 2375-2384 (1999).
 - 23) Y. Kawato, M. Aonuma, Y. Hirota, H. Kuga, K.K. Sato, Intracellular roles of SN-38 a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11 in the antitumor effect of CPT-11, *Cancer Res.*, **51**, 4187-4191 (1991).
 - 24) Y. Sasaki, Y. Yoshida, K. Sudoh, H. Hokusui, H. Fujii, T. Ohtsu, H. Wakita, T. Igarashi, K. Itoh, Pharmacological correlation between total drug concentration and lactones of CPT-11 and SN-38 in patients treated with CPT-11, *Jpn. J. Cancer Res.*, **86**, 111-116 (1995).
 - 25) M.C. Haaz, L.P. Rivory, C. Riche, J. Robert, The transformation of irinotecan (CPT-11) to its active metabolite SN-38 by human liver microsomes, Differential hydrolysis for the lactone and carboxylate forms, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **356**, 257-262 (1997).
 - 26) 河野彬, 原泰寛, ヒト各組織におけるカンプトテシン誘導体 (CPT-11) からその代謝物 (SN-38) の生成, *癌と化療*, **18**, 2175-2178 (1991).