

# Anthracycline 系抗悪性腫瘍剤 adriamycin, 4'-epi adriamycin および 4'-o-tetrahydropyranyl adriamycin の体内動態

岡山大学医学部附属病院薬剤部 (主任: 五味田 裕教授)

矢尾 和久, 篠沢 真哉, 五味田 裕

(平成 6 年 9 月 22 日受稿)

Key words : adriamycin, 4'-epi adriamycin, 4'-o-tetrahydropyranyl adriamycin

## 緒 言

Anthracycline 系の抗悪性腫瘍剤 adriamycin (ADM) は、急性白血病、悪性リンパ腫、肺癌、消化器癌および乳癌などに現在もっとも広範囲に用いられているものの一つである。しかしながら本剤は、心毒性および腎毒性などの重篤な副作用を有し、薬物治療上問題となっている。そして、これらの副作用の軽減を目的とした新しい類縁化合物の開発は最近の癌化学療法課題となっている。

今回この副作用軽減の目的により、開発された anthracycline 系薬剤である 4'-epi adriamycin (4'-epi) と 4'-o-tetrahydropyranyl adriamycin (THP) について、それらの体内動態を調べるとともに、ADM のそれと比較することによりその抗腫瘍効果ならびに心毒性について考察を試みたので報告する。

## 材 料 と 方 法

今回使用した adriamycin (ADM) は協和発酵KKより、4'-o-tetrahydropyranyl adriamycin (THP) は明治製菓KKより、また 4'-epi adriamycin (4'-epi) は Farmitalia Carlo Erba KK より提供を受けたものである。

実験には体重22~32gのICR雄性マウスを用いた。1群3匹として動物に5mg/kgの各薬剤を腹腔内に投与し、その後0.5, 1, 6, 12, 24の各時間ごとに肝、腎、心臓の臓器を摘出した。そ

して各臓器を phosphate buffered saline (pH 8.0) で10%ホモジネートとし、HPLC用のsampleを調製した<sup>1)</sup>。

## 結 果

図1~3はADM, THP, および4'-epi投与後の各時間における肝臓、腎臓ならびに心臓組織内の濃度を示し、その左側にそれぞれの代謝産物の一つである aglycone の濃度を、また右側には未変化体の濃度を示した。

図1の右側に示すように、肝臓における未変化体の濃度は、4'-epi > ADM > THP の順で高く、THP投与群では投与2時間後3.2μg/gと高値を示した。しかし6時間後1.0μg/g、12時間後で0.67μg/gと急速に低下した。また図1左側に示す aglycone の生成では、ADMより生成した aglycone の濃度は、投与2時間後9.77μg/gと高値を示し、以降も他の2剤の aglycone に比較して高値を示した。また4'-epiより生成した aglycone は、投与後の2時間値に比較し急速に低下し、6時間値は2.73μg/gであった。24時間値をそれぞれ比較すると、ADM > 4'-epi > THP の順でそれぞれ4.46μg/g, 1.94μg/g, 1.25μg/gの値を示し、ADMより生成した aglycone の値は他の2剤の2~3倍高い値を示した。

腎臓では各薬剤の未変化体は肝臓とほぼ同様の動態を示し、THPはその消失が速く、それぞれの濃度は、4'-epi > ADM > THP の順で、aglycone は ADMより生成したものがもっとも高

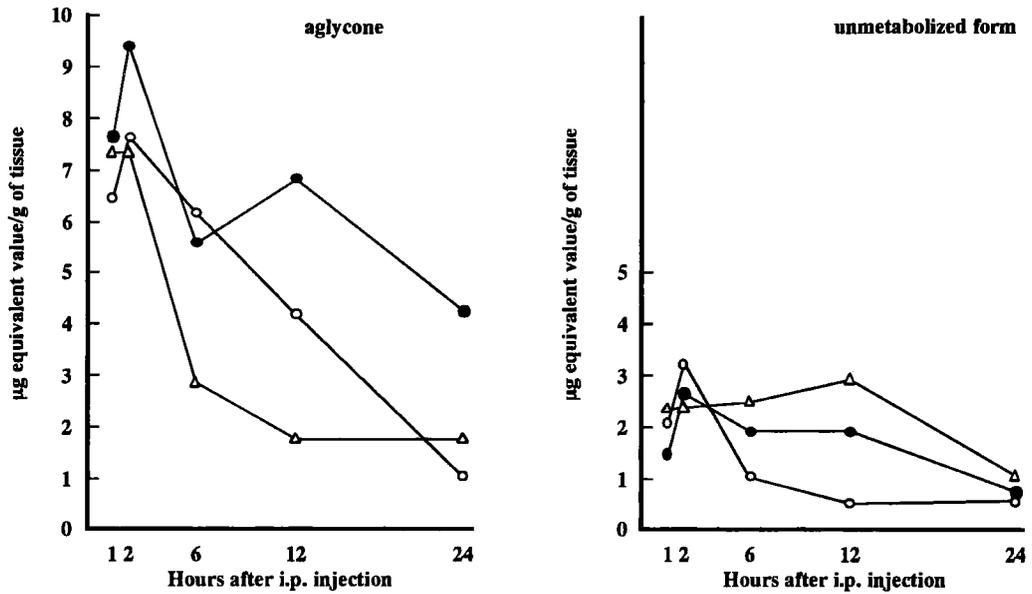


図1 Liver  
Concentrations of ADM (●—●), THP (○—○), 4'-epi (△—△) and these aglycones in ICR mouse after a single intraperitoneal injection (5.0 mg/kg)

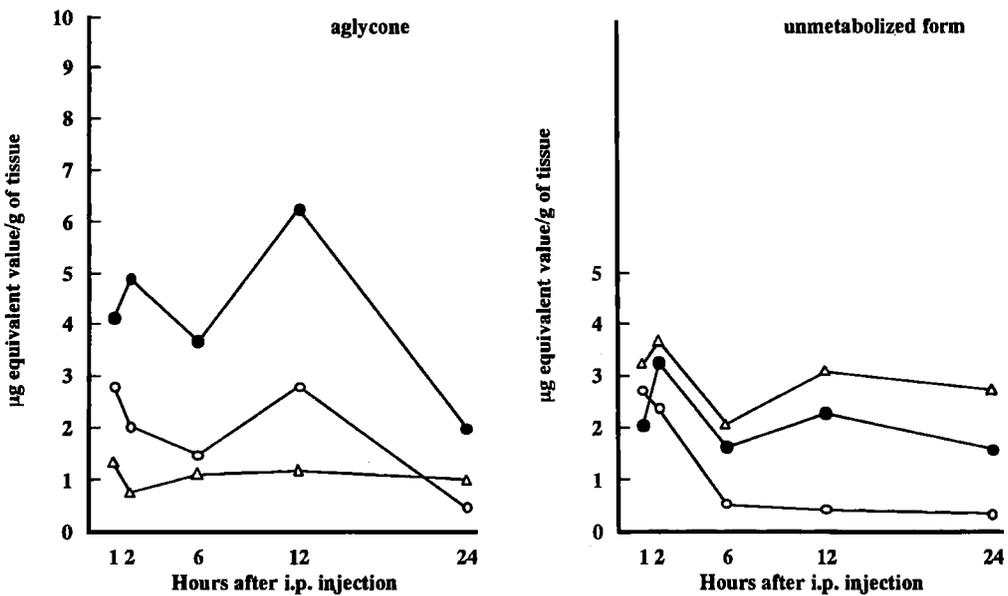


図2 Kidney  
Concentrations of ADM (●—●), THP (○—○), 4'-epi (△—△) and these aglycones in ICR mouse after a single intraperitoneal injection (5.0 mg/kg)

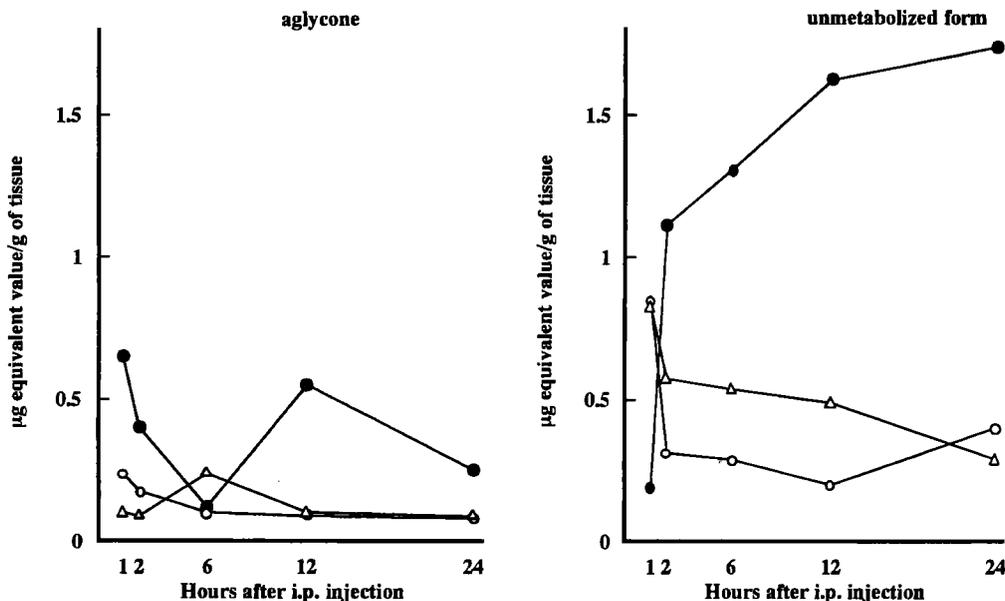


図3 Heart  
Concentrations of ADM (●—●), THP (○—○), 4'-epi (△—△) and these aglycones in ICR mouse after a single intraperitoneal injection (5.0mg/kg)

値を示し、12時間後でも6.44 $\mu$ g/gであった。

各薬剤投与時の心臓では他の組織に比較して低値ではあったが、ADM投与群で未変化体および aglycone とともに高値を示した。特にその未変化体は経時的に増加し（投与6, 12, 24時間後の値はそれぞれ1.33, 1.59, 1.70 $\mu$ g/g）、蓄積性が認められた。24時間後の THP および 4'-epi の値は、それぞれ0.42, 0.32 $\mu$ g/gで、ADMの値は THP および 4'-epi のほぼ4~5倍の高値を示した。また aglycone の値も、ADMは THP および 4'-epi より生成した aglycone の2~4倍の高濃度を示し、ADMがより心毒性が強いことを示す一因であることが示唆された。

考 察

抗悪性腫瘍剤がより効果的な治療を示すためには、薬剤が標的組織で有効濃度に達し、かつ十分な時間が維持され、しかも好ましくない組織への移行ができるだけ少量で、排泄が速やかなことが望まれる。すぐれた抗腫瘍効果を示す ADM の最大の欠点は、この好ましくない組織—心臓（心筋組織）への高い親和性と蓄積性で

ある。今回の実験で判明したように、4'-epi と THP は、心筋組織において未変化体および aglycone の濃度は比較的lowく、その代謝も速やかであった。また今回の4'-epiの腹腔内投与時でもほとんど蓄積傾向は認められなかった。しかし THP においては僅かながら未変化体の蓄積傾向が認められた。臨床的には ADM の慢性心毒性の発生頻度は、Pragaら<sup>2)</sup>の報告では1.7%、あるいは Hann Hoffら<sup>3)</sup>の報告では2.2%であるのに対して、4'-epiのそれは0.3%とその出現頻度も低く<sup>4)</sup>、この薬剤の心筋での低毒性と低移行性とは密接な関連があるものと考えられる。THPにおいても Dantchevら<sup>5)</sup>のハムスターの心筋での観察により、THPの心毒性は ADM や daunomycin より軽度であり、また aclacinomycin とほぼ同程度であると報告している。さらに小川ら<sup>6)</sup>の phase I study ではその毒性がほとんど認められなかったと報告されている。一方肝臓および腎臓での未変化体は4'-epiでは高濃度に移行するのに対して、THPではもっとも低かった。しかし毒性の本体とも考えられている aglycone<sup>7)</sup>の生成は ADM がもっ

とも高値を示した。これらのことより、肝臓および腎臓を標的組織とした場合には、4'-epi がもっともその効果が期待されるものと推察される。実験腫瘍での検討では、4'-epi は ADM とほぼ同等の抗腫瘍効果を示し、また THP の効果も ADM に劣らないと報告<sup>8)</sup>されている。富永<sup>9)</sup>のラット乳癌に対する3薬剤の比較では、THP はやや劣ると言われており、今回の著者ら

の肝臓および腎臓での移行性とほぼ相関する結果が得られている。

以上、3種の anthracycline 系薬剤の未変化体および aglycone の移行性を肝臓、腎臓および心臓組織について比較検討し、その効果および心毒性について結果、考察を加えたが、今後さらに腫瘍組織およびリンパ移行性などについても検討する必要がある。

#### 文 献

- 1) Shinozawa S, Mimaki Y, Araki Y and Oda T : Determination of the concentration of adriamycin and its metabolites in the serum and tissue of Ehrlich carcinoma-bearing mice by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* (1980) **196**, 463—469.
- 2) Praga C, Beretta G, Virgo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G, Canetta R, Castellani R, Villa H, Gallagher CG, von Melchner H, Hayat M, Ribaud P, De Wasch G, Mattsson W, Heintz R, Waldner R, Kollarik K, Buehner R, Ten Bokkel-Huyninck W, Perevodchikova NI, Manziuk LA, Senn HJ and Mayr AC : Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep* (1979) **63**, 827—834.
- 3) Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M and Muggia FM : Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* (1979) **91**, 710—717.
- 4) Ganzina F : 4'-epi-doxorubicin, a new analogue of doxorubicin: a preliminary overview of pre-clinical and clinical data. *Cancer Treat Rev* (1983) **10**, 1—22.
- 5) Dantchev D, Paintrand M, Hayat M, Bourut M and Mathé G : Low heart and skin toxicity of a tetrahydropyranyl derivative of adriamycin (THP-ADM) as observed by electron and light microscopy. *J Antibiot* (1979) **32**, 1085—1086.
- 6) 小川一誠, 宮極宏明, 稲垣治郎, 堀越 昇, 江崎幸治, 井上雄弘, 池田幸市, 薄井紀子, 仲田浩之 : 新しい Anthracycline, 4-O-Tetrahydropyranyladriamycin の Phase I study. *癌と化学療法* (1983) **10**, 129—133.
- 7) 三牧祐一, 苫野陽彦, 篠沢真哉, 福田 保, 荒木泰典 : 蛍光高速液体クロマトグラフィーによるアドリアマイシンおよびその代謝産物の腹腔内投与での Ehrlich 胆癌マウスにおける動態. *癌と化学療法* (1981) **8**, 86—92.
- 8) Umezawa H, Takahashi H, Kinoshita M, Naganawa H, Masuda T, Ishizuka M, Tatsuta K and Takeuchi T : Tetrahydropyranyl derivatives of daunomycin and adriamycin. *J Antibiot* (1979) **32**, 1082—1084.
- 9) 富永 健, 北村正治, 吉田陽子, 神前五郎 : ラット7, 12-DMBA 乳癌に対する 4'-Epi-Adriamycin, THP-Adriamycin ならびに Mitoxantrone の抗腫瘍効果に関する実験的検討. *癌と化学療法* (1984) **11**, 1663—1668.

**Tissue distribution of anthracycline, antitumor drugs (adriamycin,  
4'-o-tetrahydropyranyl adriamycin and 4'-epi adriamycin)**

**Kazuhisa YAO, Shinya SHINOZAWA and Yutaka GOMITA**

**Department of Hospital Pharmacy,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. Y. Gomita)**

Adriamycin (ADM), an anthracycline antibiotic, has shown marked activity against a wide range of human neoplasms, but its clinical use has been limited because of the risk of dose-dependent severe cardiotoxicity. The tissue distribution of ADM was studied by high-performance liquid chromatography in comparison to those of anthracycline analogues, 4'-o-tetrahydropyranyl adriamycin (THP) and 4'-epi adriamycin (4'-epi) synthesized to decrease the toxicity. The concentration of unmetabolized ADM in the heart was higher than those of THP and 4'-epi 24hr after administration; namely, the concentrations of THP and 4'-epi were one-fourth and one-fifth of that of ADM, respectively. The concentrations of the metabolized THP and 4'-epi (aglycones) showed low values 12hr after administration, being about one-fourth or one-eighth of that of ADM. The concentrations of these unmetabolized drugs in the liver and kidney were in the decreasing order of 4'-epi, ADM and THP and that of the aglycones was in the decreasing order of ADM, THP and 4'-epi. Because of the low affinity to heart tissue and low aglycone production, 4'-epi and THP were considered to be improved in the cardiotoxicity.