

Daunorubicin の白血病患者における体内動態

小川 浩司・松崎 道男・宮下 裕子

本村 茂樹・伊藤 章・大久保隆男

横浜市立大学第一内科教室

丸田 孝郎・児玉 文雄

神奈川県立がんセンター

(昭和61年10月30日受付)

白血病治療の主要薬剤である Daunorubicin (DNR) の代謝、分布、排泄を知るために、白血病患者に DNR 40 mg を3分間で静注し、血中濃度(血漿中、赤血球中濃度)、尿中排泄を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。同時に3コンパートメントオープンモデルを用いて血中濃度の薬物動力学の解析を行ない、以下のような結果を得た。

1. DNR の血漿中、赤血球中濃度のピーク値は5分後にあり、各々 228.00 ± 204.00 ng/ml, 237.00 ± 111.00 ng/g であった。血中濃度曲線は、 α , β , γ の3相を呈した。血漿 DNR の半減期は、 α 相 0.0351 ± 0.0157 hr (約2分)、 β 相 1.83 ± 2.01 hr, γ 相 15.8 ± 8.4 hr であった。

2. DNR の主要代謝物は、Daunorubicinol (DNR-OL) であり、その血漿中、赤血球中濃度のピーク値は、 96.50 ± 62.90 ng/ml, 205.00 ± 115.00 ng/g であった。2時間値で、DNR の血漿中濃度は 20.00 ± 15.80 ng/ml, DNR-OL 41.40 ± 27.20 ng/ml で、赤血球中濃度は 40.00 ± 19.50 ng/g, 40.20 ± 13.60 ng/g であり、2時間以後では、DNR より DNR-OL の濃度が高値となることが示された。

3. 3コンパートメントオープンモデルの解析結果では、DNR の体循環コンパートメントから組織コンパートメントⅡおよびⅢに対する移行速度定数 K_{12} , K_{13} は大きく、逆に組織Ⅱ, Ⅲから体循環コンパートメントへの移行速度定数 K_{21} , K_{31} は小さく、DNR は速やかに組織に移行し、組織に高濃度に保持され、放出は緩やかであることが考えられた。また、体循環コンパートメント分布容量 V_1 は、組織コンパートメント分布容量 $V_2 + V_3$ に比べ極めて小さく、投与された DNR の多くが組織に分布することが示唆された。

4. 尿中排泄率は、24時間において DNR $6.33 \pm 2.93\%$, DNR-OL $5.30 \pm 2.48\%$ で、総排泄率は、 $11.8 \pm 5.1\%$ で尿中への排泄は少ないことが示された。

Anthracycline 系薬剤の Daunorubicin (DNR と略す) は、急性非リンパ性白血病および慢性白血病急性転化例の治療に際して、最も有用な薬剤の一つであり、数々の白血病治療プロトコールに組み入れられている^{1,2)}。また、DNR の主要代謝物は、Aldoketoreductase によって側鎖が水酸化された Daunorubicinol (DNR-OL と略す) であることが明らかとなっている^{3,4)}。一方1970年代後半より、血中および組織中の Anthracycline 系薬剤およびその代謝物が、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により、鋭敏かつ特異的に定量されるようになってきた^{5,6)}。PAUL ら⁷⁾ は、血清および白血病細胞中の DNR およびその代謝物を HPLC を用いて定量し、細胞内の血清中 DNR 濃度の相違について述べて

いるが、血中 DNR およびその代謝物を定量し、薬物動力学の解析を加えた報告は少ない^{8,9)}。今回、私たちは HPLC を用いて、血中および尿中の DNR と主要代謝物である DNR-OL および有機溶剤抽出性代謝物を測定した。血中 DNR 濃度については、3コンパートメントオープンモデルを用いて薬物動力学の解析を行なった。尿中排泄については、投与量に対する DNR および代謝物の経時的排泄率を求めた。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

Daunorubicin (DNR) は、明治製薬(株)の塩酸ダウノルビシンを使用した (Fig. 1)。併用薬は、エノシタラビン(旭化成工業(株))、6-メルカプトプリン(武田薬品

Table 1 Patients characteristics

Patient No. Initial	1 T.T.	2 T.S.	3 S.M.	4 M.N.	5 H.W.	6 M.S.	7 H.K.	8 K.W.	9 M.S.	10 S.I.
Sex	Female	Male	Male	Male	Female	Male	Male	Male	Male	Male
Age	46	22	60	34	34	70	34	44	45	65
FAB classification	M ₄	M ₂	M ₃	L ₂	M ₃	M ₄	BC-CML ¹⁾	M ₂	M ₃	M ₄
*1 Total DNR (mg)	160	640	440 80(ACR)	40(DXR)	360	0	0	560	900	0
*2 (days)	33	174	59	6	26	0	0	168	57	0
Peripheral WBC(/mm ³)	2,100	4,500	4,800	10,400	1,300	42,600	335,200	1,900	3,800	2,600
% Blast	6	6	3	7	0	75	16	9	0	3
TP (g/dl)	7.4	8.4	8.1	7.5	7.8	7.2	7.1	6.3	6.4	7.2
Al-P (79-219mU/ml)	166	63	184	218	426	175	1,018	363	254	140
GOT (9-27mU/ml)	28	43	15	35	39	36	35	76	79	25
GPT (4-27mU/ml)	21	76	20	104	57	20	24	118	78	18
LAP (27-55mU/ml)	47	57	48	68	99	43	140	61	112	33
T-Bilirubin (0.4-1.5mg/dl)	1.0	1.8	0.9	0.7	1.4	0.4	0.8	1.2	1.6	1.3
Creatinine (mg/dl)	0.8	0.9	1.1	1.2	0.9	1.3	1.1	1.3	0.9	1.4

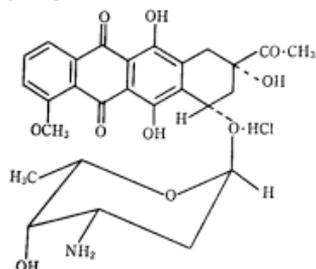
*1 Total dose of DNR previously administered before this study.

*2 Period from the last administration of DNR prior to this study.

*3 Blast crisis of chronic myelogenous leukemia.

DXR: Doxorubicin, ACR: Aclarubicin.

Fig. 1 Structure of daunorubicin hydrochloride (DNR)



工業(株), プレドニゾン(塩野義製薬(株)), 硫酸ビ
ンクリスチン(塩野義製薬(株))である。

2. 対象 (Table 1)

対象は昭和 59 年 2 月から 10 月までに入院した白血病
病患者, 男 8 例, 女 2 例の計 10 例である。年齢は,
22~70 歳で, 平均 45.4 歳である。各症例を急性白血病
の FAB 分類に従って病型別に分けると, M₂: 2 例,
M₃: 3 例, M₄: 2 例, M₆: 1 例, L₂: 1 例であり,
その他に慢性骨髄性白血病急性転化 1 例が含まれる。前
治療として DNR が 6 例, Aclarubicin が 1 例, Dox-
orubicin が 1 例の患者に用いられた。前回投与より今回
投与までの経過日数は, 26~174 日である。症例 No. 2,
4, 5, 8, 9 の 5 例は, Table 1 に示すように, DNR 投与
前に GOT, GPT の軽度の上昇が認められた。No. 4, 6,
7 の 3 例では, 末梢白血球数が 10,000/mm³ 以上であり
No. 4 を除き前治療を施行していない。No. 7 の患者は,
白血球数 335,200/mm³ と極めて多く, 脾を臍下 20 cm
に触れ, 肝胆道系の閉塞を示唆する, Al-P, LAP の上

Fig. 2 Assay procedure for plasma sample

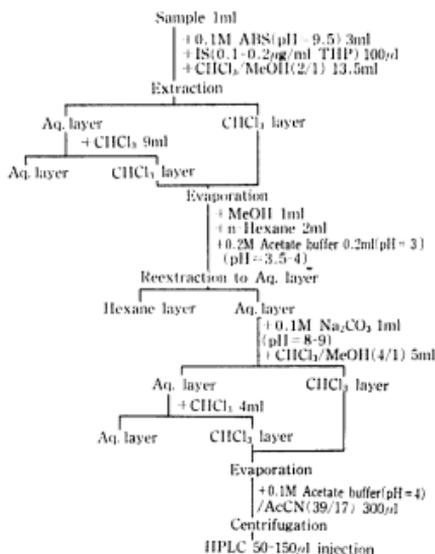
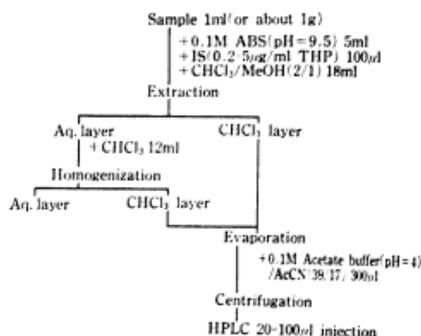


Fig. 3 Assay procedure for blood cell sample



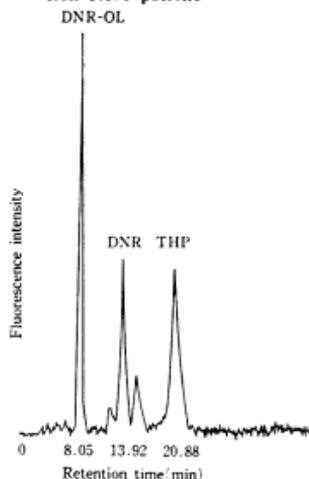
HPLC condition :

Column : Develosil ODS-7, 4 × 250mm

Solvent : 0.2M Acetate buffer (pH = 4) / AcCN (39/17) 1ml/min

Detector : JASCO Fluoromonitor FP-110. Ex : 467nm, Em : 600nm

Fig. 4 Chromatogram of THP and DNR metabolites in blood cell at 10 min after injection No. 9 patient



HPLC condition :

Column : Develosil ODS-7, 4 × 250mm

Solvent : 0.2M Acetate buffer (pH = 4) / AcCN (39/17)

Flow rate : 1.0ml/min

Detection : JASCO Fluoromonitor FP-110. Ex : 467nm, Em : 600nm

した。水層に 0.1M 炭酸ナトリウム 1ml を加え、弱アルカリ (pH 8~9) として、クロロホルム : メタノール = 4 : 1 溶液 5ml にて再抽出し、水層より再抽出したクロロホルム層と合わせ、エバポレーターにて濃縮した。乾燥後、0.1M 酢酸緩衝液 (pH 4.0) : アセトニトリル = 39 : 17 溶液 300 µl に溶解し、遠心後 HPLC に供した (Fig. 2)。

昇が著明であった。

3. 投与方法と採血、採尿方法

DNR は、40 mg を生理食塩液 40 ml に溶解し、3 分間で静注した。採血は、投与前、投与後 5 分、10 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、24 時間に行ない、静注した上肢の、反対側より、血液 5 ml を 20 u ヘパリンを加えた注射器にて採血した。採血後、各試料は、ただちに 4°C、1,500 G、10 分で遠心し、血漿、中間層、赤血球層に分離し、-20°C にて凍結保存し測定に用いた。採尿は、投与前、投与後 2 時間、投与後 4 時間、夕食前 (静注後 8 時間)、就眠前 (静注後 12 時間)、翌日朝食前 (静注後 24 時間) までをそれぞれ別個に蓄尿採取し、-20°C にて保存、測定に用いた。

4. 抽出および測定法

抽出および測定は、BAURAIN⁶⁾の方法を、一部修正し行なった。すなわち血漿 1 ml に内部標準 (IS) として、4'-0-tetrahydropyranlyadriamycin (THP) を加え、弱アルカリ (pH 8~9) となるように、0.1M アンモニウム緩衝液 (ABS) 3 ml を加え、クロロホルム : メタノール = 2 : 1 溶液 13.5 ml を加え 5°C で振盪抽出し、クロロホルム層を採取、水層にクロロホルム 9 ml を加え再抽出し、先のクロロホルム層と合わせ、エバポレーターにて濃縮乾燥後、0.2M 酢酸緩衝液 0.2 ml を加え、弱酸性 (pH 3.5~4) として、メタノール 1 ml、n-ヘキササン 2 ml にて抽出し、脂肪層を n-ヘキササン層に移し除去

Table 2 Daunorubicin and its metabolites concentrations in the plasma of patients beared with leukemia after intravenous injection (40mg/body)

Patient No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Average	SD	
Sex	Female	Male	Male	Male	Female	Male	Male	Male	Male	Male			
Age (y.)	46	22	60	34	34	70	34	44	45	65			
Body weight (kg)	48	76	55	64	54	53	57	64	65	50			
	(ng/ml)												
DNR	0min.	0.00	2.51	1.08	0.00	0.801	0.00	0.00	0.729	0.00	0.00	0.512	0.818
	5min.	99.50	115.00	202.00	65.10	352.00	698.00	67.90	420.00	159.00	101.00	228.00	204.00
	10min.	31.20	34.20	35.70	40.00	125.00	200.00	41.70	135.00	50.90	47.50	74.10	58.20
	30min.	18.10	23.10	28.60	19.30	70.30	77.60	20.70	64.40	29.20	30.20	38.20	23.10
	60min.	16.30	15.70	19.10	17.10	40.60	52.40	22.30	25.80	19.80	21.50	25.10	12.00
	2hr.	14.20	9.30	13.30	10.00	22.80	60.90	19.40	29.10	11.60	9.36	20.00	15.80
	4hr.	7.94	5.24	5.19	8.60	10.70	7.12	16.10	16.30	6.50	7.39	9.11	4.07
	8hr.	4.63	2.29	4.85	5.78	5.67	5.34	11.20	6.73	3.44	3.45	5.34	2.45
	24hr.	1.96	1.57	1.86	3.52	1.52	1.63	2.00	1.39	0.669	1.35	1.75	0.73
DNR-OL	0min.	0.00	1.79	0.29	0.530	0.82	0.00	0.00	0.00	1.09	0.451	0.613	
	5min.	64.20	83.40	97.60	45.60	36.50	184.00	23.30	206.00	149.00	75.10	96.50	62.90
	10min.	27.20	97.30	32.30	28.60	56.40	85.90	28.70	92.70	67.50	37.10	55.40	28.50
	30min.	21.20	25.90	32.10	19.60	60.10	52.20	15.60	46.10	36.10	25.10	33.40	15.00
	60min.	25.40	24.60	22.50	21.30	64.80	56.10	24.90	30.10	36.80	26.00	33.30	15.10
	2hr.	29.30	24.60	28.40	18.50	57.70	105.00	26.70	66.70	31.40	25.70	41.40	27.20
	4hr.	28.60	23.60	22.50	21.50	54.50	22.80	44.80	77.00	33.10	27.90	34.90	16.40
	8hr.	26.60	17.80	16.20	24.70	48.70	25.60	27.80	68.10	32.80	23.30	31.20	15.80
	24hr.	16.00	7.63	12.70	13.80	22.10	15.30	16.00	26.30	16.90	17.60	16.40	5.10
Others	0min.	0.000	0.000	0.693	0.000	9.36	14.70	4.87	8.62	0.439	0.00	3.87	5.30
	5min.	8.400	9.440	11.200	5.960	16.60	86.20	14.10	66.20	8.24	6.23	23.30	28.50
	10min.	3.130	8.280	2.220	2.790	16.70	42.00	18.70	21.70	2.40	2.70	12.10	13.00
	30min.	1.580	1.720	1.750	1.130	17.00	18.10	9.37	11.00	1.61	1.47	6.47	6.84
	60min.	1.200	1.120	1.040	1.380	10.10	15.70	10.90	7.12	1.30	1.16	5.10	5.44
	2hr.	1.050	0.610	0.761	0.851	9.37	30.90	11.80	19.90	0.731	0.347	7.63	10.53
	4hr.	0.494	0.600	0.421	0.625	7.33	15.50	13.30	11.40	1.49	1.60	5.28	6.04
	8hr.	0.485	0.365	0.360	0.665	8.31	27.00	10.30	15.80	2.88	1.32	6.75	8.88
	24hr.	0.843	0.347	0.270	0.620	7.58	8.67	7.40	11.40	4.15	1.07	4.24	4.19
Total	0min.	0.00	4.30	2.06	0.53	11.00	14.70	4.87	9.35	0.439	1.09	4.83	5.15
	5min.	172.00	208.00	311.00	117.00	405.00	968.00	105.20	692.00	317.00	182.00	348.00	2.79
	10min.	61.60	140.00	70.20	71.40	198.00	328.00	89.10	250.00	121.00	87.40	142.00	89.60
	30min.	40.90	50.70	62.50	40.00	147.00	148.00	45.70	121.00	66.90	56.80	78.00	43.40
	60min.	42.90	41.40	42.60	39.80	116.00	124.00	58.10	63.00	58.00	48.70	63.50	30.90
	2hr.	44.60	34.50	42.50	29.40	89.90	196.00	58.00	116.00	43.70	35.40	69.00	52.40
	4hr.	37.00	29.40	28.10	30.70	72.50	45.40	74.10	97.70	41.10	36.80	49.30	23.80
	8hr.	31.70	20.50	21.40	31.10	62.70	57.90	49.30	90.70	39.20	28.10	43.30	22.10
	24hr.	18.80	9.55	14.80	17.90	31.20	25.60	25.40	39.10	21.70	20.00	22.40	8.42

The results were obtained to three significant digits.

血層層は、試料 1g を秤量し、ABS 5ml を加え、赤血球を溶血させると同時に弱アルカリ性とし、クロロホルム:メタノール=2:1 溶液 18ml で抽出、遠心分離した。水層に残った細胞膜は、クロロホルムによる再抽出の際、ポジットロンホモジェナイザーを用い、15 秒、3,000 回転にてホモジェネートし、振盪、抽出、先のクロロホルム層と合わせ、エバポレーターにて濃縮、乾

燥し、0.1M 酢酸緩衝液 (pH 4.0):アセトニトリル=39:17 溶液 300 μ l に溶解し、HPLC に供した(Fig. 3)。

尿からの抽出は、血漿に準じて行なった。上記抽出法にて、回収率は 90% 以上であった。HPLC は、Develosil ODS-7、内径 4mm、長さ 250mm のカラムを用い、0.2M 酢酸緩衝液 (pH 4.0):アセトニトリル=39:17 溶液により展開し、蛍光検出機 (JASCO Fluoro-

Table 3 Daunorubicin and its metabolites concentrations in the blood cells of patients beared with leukemia after intravenous injection (40mg/body)

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Average	SD	
Sex	Female	Male	Male	Male	Female	Male	Male	Male	Male	Male			
Age (y.)	46	22	60	34	34	70	34	44	45	65			
Body weight (kg)	48	76	55	64	54	53	57	64	65	50			
	(ng/g)												
DNR	0min.	0.00	2.21	0.582	2.60	0.00	1.21	14.30	2.05	0.00	0.00	2.30	4.34
	5min.	100.00	194.00	364.00	156.00	202.00	224.00	176.00	477.00	187.00	203.00	237.00	111.00
	10min.	48.30	75.40	60.30	110.00	94.00	400.00	158.00	100.00	68.40	170.00	129.00	103.00
	30min.	29.00	50.00	53.70	47.40	68.60	151.00	81.40	68.70	58.80	102.00	71.10	34.50
	60min.	18.80	53.50	40.30	36.60	51.30	85.00	78.30	46.90	47.80	88.50	54.70	22.50
	2hr.	22.00	20.30	24.60	30.90	31.90	74.20	62.40	37.80	31.00	63.80	40.00	19.50
	4hr.	15.70	21.60	10.70	18.50	18.50	64.70	34.90	23.10	17.30	30.00	25.50	15.40
	8hr.	8.86	5.10	23.70	19.10	9.06	67.20	17.40	7.57	12.20	19.70	19.00	18.00
	24hr.	2.92	4.71	3.71	4.67	2.14	13.90	8.42	3.55	2.57	4.13	5.07	3.56
	DNR-OL	0min.	0.00	2.13	0.00	1.25	0.00	1.51	22.20	0.934	0.00	0.00	2.80
5min.		90.90	154.00	209.00	85.50	144.00	375.00	11300	309.00	200.00	178.00	205.00	115.00
10min.		42.00	63.80	45.50	53.80	54.30	112.00	72.10	88.30	124.00	76.00	73.20	27.70
30min.		22.90	39.40	36.40	28.90	55.00	46.30	47.70	47.80	50.60	42.20	41.70	10.00
60min.		16.30	40.90	48.30	25.60	58.10	41.20	42.00	40.00	56.00	53.10	40.20	13.60
2hr.		24.20	23.30	25.80	25.40	51.10	41.80	47.90	41.40	53.40	48.70	38.30	12.30
4hr.		25.70	23.40	26.20	26.30	63.10	44.10	32.10	40.30	47.30	42.20	37.10	12.70
8hr.		24.90	21.50	33.60	28.50	52.80	51.80	19.90	30.80	44.10	59.20	37.30	14.00
24hr.		13.00	13.00	13.30	13.50	11.10	34.00	19.30	25.90	23.00	31.50	19.80	8.40
Others		0min.	0.000	0.000	0.000	0.000	38.00	28.30	60.00	29.70	0.000	0.000	15.70
	5min.	6.410	12.400	14.300	6.730	56.50	83.70	82.00	60.30	13.000	7.390	34.90	33.00
	10min.	1.970	3.700	2.150	3.720	87.80	43.40	89.90	30.20	4.798	3.180	27.10	35.50
	30min.	1.080	2.760	1.570	1.980	61.50	24.40	61.80	23.30	1.870	1.800	18.20	24.60
	60min.	0.899	1.140	0.867	1.630	54.90	35.50	49.70	23.80	1.020	1.900	17.10	22.10
	2hr.	0.975	0.700	0.784	1.550	29.90	35.30	51.00	23.90	1.190	1.540	14.70	18.90
	4hr.	0.742	0.716	0.605	0.661	34.00	25.00	54.30	22.80	0.012	1.440	14.10	19.00
	8hr.	0.867	0.000	0.484	1.070	19.70	23.80	36.90	26.90	0.025	1.100	11.10	14.20
	24hr.	0.000	0.000	0.437	0.223	28.10	29.80	54.90	39.40	2.050	0.373	15.60	20.60
	Total	0min.	0.00	4.34	0.582	3.85	38.00	31.10	97.10	32.70	0.00	0.00	20.80
5min.		197.00	360.00	587.00	248.00	403.00	683.00	370.00	942.00	499.00	477.00	477.00	219.00
10min.		92.30	143.00	108.00	168.00	236.00	556.00	320.00	149.00	197.00	249.00	222.00	136.00
30min.		53.00	92.90	91.70	78.30	185.00	222.00	191.00	140.00	111.00	145.00	131.00	55.00
60min.		36.00	95.50	69.50	63.80	164.00	162.00	170.00	111.00	105.00	144.00	112.00	46.00
2hr.		47.20	44.30	51.20	57.90	113.00	151.00	102.00	163.00	86.20	114.00	93.00	42.90
4hr.		42.10	45.70	37.50	45.50	115.00	134.00	121.00	86.20	85.60	73.60	76.60	35.90
8hr.		34.60	26.60	57.80	48.70	81.50	143.00	74.20	71.30	57.00	80.00	67.50	32.40
24hr.		15.90	17.70	17.40	18.40	41.80	77.70	82.00	88.80	28.00	36.00	40.40	26.40

The results were obtained to three significant digits.

monitor FP-110) を用い、励起波長 467 nm、検出波長 600 nm にて測定した。定量は、既知量を加えた血漿、血球および尿を試料と同様に処理して得られた検量線を用い、内部標準に対する薬剤のピーク高の比から濃度を算出した。Fig. 4 にクロマトグラムを示す。

5. データ分析

Pharmacokinetic study は、3 コンパートメントオー

ンモデル (Fig. 7) を用い、Damping-Gaus-Newton 法による最小二乗法により算出した。

II. 成 績

1. DNR, DNR-OL および他の代謝物の血漿および赤血球中濃度を Table 2, 3 に、血漿中濃度推移と赤血球中濃度推移を Fig. 5, 6 に示す。DNR を前投与されている患者 No. 2, 3, 5, 8 では、投与前の血漿中濃度

Table 4 Pharmacokinetic parameters of daunorubicin in plasma of patients after intravenous injection (40 mg/body)

Patient No. Sex Age (yr.) Body weight (kg)	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		Average	SD	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male			
K_{12}	(1/hr)	24.1	30.1	31.1	11.6	25.1	21.0	10.4	17.8	26.3	28.7	22.6	7.3										
K_{13}	(1/hr)	0.342	0.693	0.930	0.920	1.140	0.616	0.1040	0.172	1.030	1.190	0.714	0.396										
K_{17}	(1/hr)	0.0327	0.0327	0.0541	0.0368	0.0964	0.0229	0.0316	0.0961	0.1110	0.0764	0.0588	0.0332										
A	($\mu\text{g/ml}$)	0.585	1.06	1.59	1.01	2.03	3.44	0.11	1.57	1.06	0.600	1.31	0.94										
B	($\mu\text{g/ml}$)	0.0174	0.0270	0.0316	0.0198	0.0978	0.1040	0.0206	0.0253	0.0343	0.0427	0.0421	0.0319										
C	($\mu\text{g/ml}$)	0.00328	0.00312	0.00666	0.00833	0.01370	0.00303	0.00163	0.01130	0.00885	0.00757	0.00675	0.00397										
V_1	(L/body)	66.0	36.6	24.6	310.0	18.7	11.3	303.0	25.0	36.2	61.5	89.3	115.8										
V_2	(L/body)	968	388	198	644	96.7	91.4	1,340	561	227	630	484	407										
V_3	(L/body)	2,870	4,030	1,910	2,800	537	1,020	447	84.4	1,020	1,800	1,650	1,270										
V_4	($V_1 + V_2 + V_3$, L/body)	3,900	4,450	2,130	3,750	653	1,130	2,090	670	1,280	2,190	2,220	1,380										
V_1	(L/kg)	1.37	0.482	0.447	4.84	0.347	0.212	5.32	0.390	0.558	1.23	1.52	1.92										
V_2	(L/kg)	20.20	5.10	3.60	10.10	1.79	1.72	23.60	8.76	3.50	6.40	8.48	7.63										
V_3	(L/kg)	59.8	53.0	34.7	43.8	10.0	19.3	7.84	1.32	15.7	36.1	28.2	20.2										
V_4	($V_1 + V_2 + V_3$, L/kg)	81.3	58.6	38.7	58.6	12.1	21.2	36.76	10.5	19.7	43.7	38.1	23.1										
K_{12}	(1/hr)	16.90	15.50	12.60	6.40	12.00	9.89	8.12	12.40	12.00	16.70	12.3	3.5										
K_{21}	(1/hr)	1.15	1.47	1.57	3.08	2.32	1.22	1.83	0.544	1.92	3.21	1.83	0.84										
K_{13}	(1/hr)	3.49	7.65	9.93	2.28	4.93	2.88	0.0542	0.394	6.10	5.71	4.34	3.14										
K_{31}	(1/hr)	0.0302	0.0696	0.128	0.253	0.171	0.0318	0.0368	0.117	0.217	0.195	0.125	0.082										
K_{11}	(1/hr)	1.93	6.11	7.83	0.502	6.94	7.63	0.507	4.54	7.17	4.17	4.83	2.79										
AUC 0-inf	($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	0.207	0.179	0.208	0.257	0.308	0.464	0.260	0.353	0.154	0.156	0.255	0.098										
AUC 0-24	($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	0.147	0.128	0.174	0.163	0.294	0.388	0.220	0.339	0.148	0.140	0.214	0.093										
Body clearance	($V_1, K_{11}, L/hr\cdot\text{body}$)	193	224	192	156	130	86.1	154	113	260	257	177	59										
α phase $T_{1/2}$	(hr)	0.0287	0.0230	0.0223	0.0599	0.0276	0.0330	0.0665	0.0390	0.0264	0.0241	0.0351	0.0157										
β phase $T_{1/2}$	(hr)	2.63	1.00	0.745	0.753	0.607	1.13	6.68	4.03	0.675	0.583	1.82	2.01										
γ phase $T_{1/2}$	(hr)	21.2	23.2	12.8	18.9	7.19	30.3	21.9	7.21	6.27	9.07	15.8	8.4										

The values were calculated using the three compartment model. As for the abbreviations above, see Fig. 5 and the text.

Table 5 Pharmacokinetic parameters of daunorubicin in blood cells of patients after intravenous injection (40 mg/body)

Patient No.	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		Average	SD	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male			
K_a	(1 hr)	14.0	15.7	25.0	6.81	16.3	2.77	5.36	27.7	54.1	12.6	18.0	15.0										
K_d	(1 hr)	0.128	0.452	1.230	0.969	0.706	0.071	0.196	0.340	0.651	0.233	0.498	0.385										
K_r	(1 hr)	0.00832	0.00650	0.6120	0.0710	0.1050	0.0680	0.0188	0.0310	0.0982	0.00101	0.102	0.183										
A	($\mu\text{g/ml}$)	0.240	0.490	1.710	0.177	0.458	0.323	0.145	0.380	7.270	0.529	1.53	2.34										
B	($\mu\text{g/ml}$)	0.0247	0.0600	0.0791	0.0300	0.0701	0.0274	0.0719	0.0705	0.0000	0.1060	0.0601	0.0259										
C	($\mu\text{g/ml}$)	0.00170	0.00790	0.01900	0.01900	0.02330	0.04720	0.00965	0.00327	0.01880	0.00381	0.0163	0.0142										
V_1	(L/body)	150.0	71.7	26.5	170.0	72.5	101.0	170.0	9.86	5.44	62.6	84.6	63.4										
V_2	(L/body)	1,160	346	107	240	239	337	262	191	117	247	325	304										
V_3	(L/body)	4,750	3,520	917	690	431	0.230	981	544	355	7,890	2,010	2,580										
V_4	($V_1 + V_2 + V_3$, L/body)	6,060	3,940	1,050	1,100	742	438	1,420	745	477	8,200	2,420	2,730										
V_1	(L/kg)	3.13	0.948	0.481	2.66	1.34	1.89	3.10	0.154	0.0837	1.25	1.32	1.06										
V_2	(L/kg)	24.2	4.56	1.95	3.75	4.42	6.34	4.50	2.98	1.88	4.94	3.93	1.47										
V_3	(L/kg)	99.0	46.3	16.7	10.8	7.97	0.00432	17.2	8.50	5.46	158.0	30.1	49.8										
V_4	($V_1 + V_2 + V_3$, L/kg)	126.0	51.8	19.1	17.2	13.7	8.24	24.9	11.6	7.34	164.0	35.3	50.1										
K_{12}	(1/hr)	11.5	11.0	11.7	3.07	10.7	1.93	3.03	16.1	24.9	9.27	10.3	6.9										
K_{21}	(1/hr)	1.50	2.27	2.40	2.17	3.24	0.576	2.04	0.829	1.16	2.35	1.85	0.82										
K_{13}	(1/hr)	0.490	2.47	7.96	1.68	1.40	0.000160	0.215	2.23	11.10	1.06	2.86	3.68										
K_{21}	(1/hr)	0.0155	0.0502	0.1920	0.4130	0.2960	0.0699	0.0388	0.0405	0.1700	0.00842	0.123	0.129										
K_{41}	(1/hr)	0.643	0.404	4.080	0.523	1.580	0.332	0.250	8.940	17.500	0.149	3.44	5.66										
AUC 0-inf	($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	0.414	1.380	0.443	0.450	0.350	1.200	0.906	0.454	0.420	4.280	1.03	1.20										
AUC 0-24	($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	0.238	0.340	0.371	0.379	0.332	0.991	0.576	0.406	0.491	0.586	0.462	0.214										
Body clearance	($V_1\cdot K_{11}$, L/hr-body)	96.6	29.0	90.3	88.9	114.0	33.4	44.2	88.1	95.3	9.34	68.9	36.1										
α phase $T_{1/2}$	(hr)	0.0495	0.0411	0.0277	0.1020	0.0426	0.2500	0.1280	0.0250	0.0128	0.0550	0.0738	0.0714										
β phase $T_{1/2}$	(hr)	5.41	1.53	0.562	0.715	0.982	9.76	3.53	2.04	1.06	2.98	2.86	2.86										
τ phase $T_{1/2}$	(hr)	83.3	107.0	11.3	9.76	6.63	10.2	26.8	21.8	7.06	689.0	97.3	210.8										

The values were calculated using the three compartment model. As for the abbreviations above, see Fig. 5 and the text.

Fig. 5 Average plasma levels of DNR and its metabolites in patients after intravenous injection (40 mg/body)

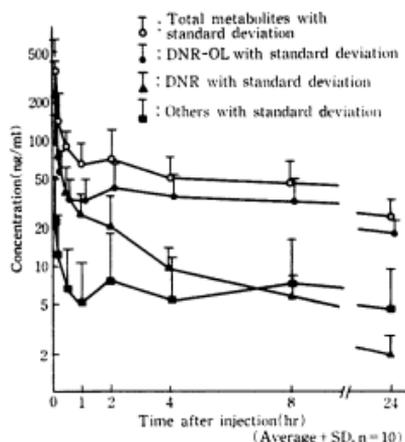
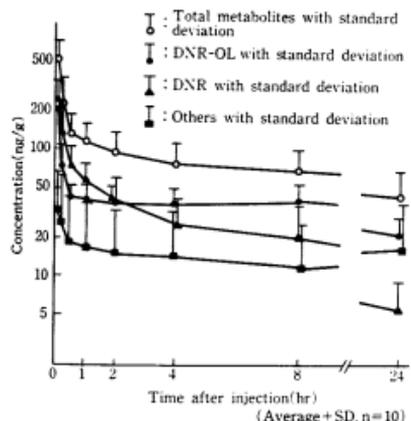
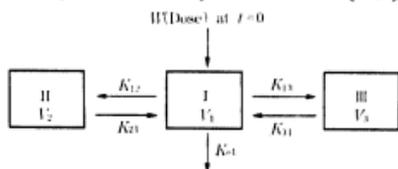


Fig. 6 Average blood cell levels of DNR and its metabolites in patients after intravenous injection (40 mg/body)



は、それぞれ 2.51, 1.08, 0.801, 0.729 ng/ml を示した。DNR の 5 分値は、228.00 ± 204.00 ng/ml であり、10 分、30 分値は、74.10 ± 58.20, 38.20 ± 23.10 ng/ml であった。これにより血漿中の DNR は、極めて速やかに消失することがわかった。DNR-OL は 5 分値で、すでに 96.50 ± 62.90 ng/ml を示し、投与された DNR は、短時間の内に DNR-OL に代謝されるものと思われる。また、DNR-OL は、30 分値および 60 分値が 33.40 ± 15.00 ng/ml, 33.30 ± 15.10 ng/ml であり、2 時間値では 41.40 ± 27.20 ng/ml と血中濃度の再上昇がみ

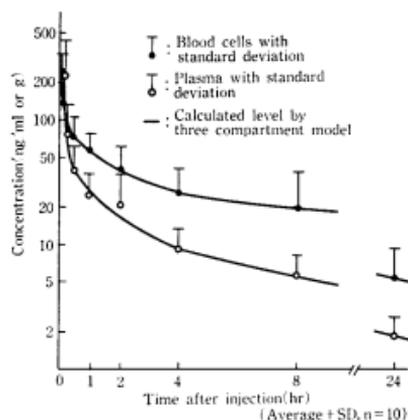
Fig. 7 Three compartment model (I.V.)



$I(t)$: Blood level at time t
 I: Compartment I
 II: Compartment II
 III: Compartment III
 V_1, V_2, V_3 : Distribution volume of compartment I, II, III
 K_{12}, K_{21} : Intercompartmental distribution rate constant for II
 K_{13}, K_{31} : Intercompartmental distribution rate constant for III
 K_{10} : Elimination rate constant from compartment I

$$I(t) = Ae^{-k_1 t} + B e^{-k_2 t} + C e^{-k_3 t}$$

Fig. 8 Average blood levels of DNR in patients after intravenous injection (40 mg/body)



られた。他の代謝物は、DNR および DNR-OL に比べ血中濃度は低値で、5 分値は、DNR の約 10 分の 1、DNR-OL の約 4 分の 1 である。Table 3 に認められるように、赤血球中の DNR は、血漿と同じように推移し、5 分値は、237.00 ± 111.00 ng/g であり、血漿中濃度とほぼ同値であった。DNR-OL は、5 分値 205.00 ± 115.00 ng/g で、血漿中 DNR-OL 5 分値、96.50 ± 62.90 ng/ml より高値を示していた。2 時間値は、38.30 ± 12.30 ng/g であったが、血漿と異なり、30 分値、60 分値の 41.70 ± 10.00 ng/g, 40.20 ± 13.60 ng/g より高い濃度を示すことはなかった。

Fig. 5 に見られるように、血漿中 DNR および DNR-OL の濃度曲線はともに、投与後 1 時間までに急激に減少した。その中で、DNR-OL は他の代謝物とと

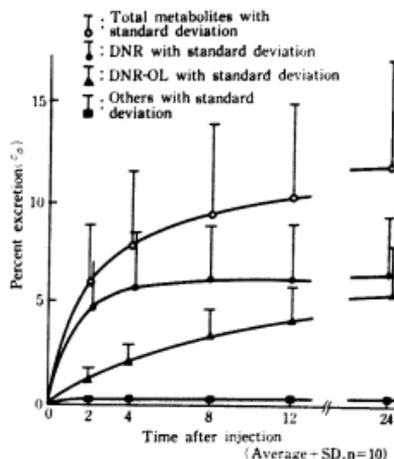
もに2時間において再上昇がみられた。2時間以後では、DNR-OLはDNRより血漿中濃度が高値となった。DNRは、投与後1時間までは急峻な、1~4時間までは、比較的緩やかな、4~24時間までは、さらに緩やかな3相性の曲線を示したが、DNR-OLおよび代謝物の曲線は、1時間以後極めて緩やかになる2相性の曲線を描いていた。Fig. 6の赤血球中濃度曲線も、血漿と同じように、DNRは3相性の、DNR-OLおよび代謝物は、2相性の曲線を示した。しかし、血漿濃度曲線と異なり、DNR-OLおよび他の代謝物の再上昇はみられなかった。

2. 3コンパートメントオープンモデルによる血中濃度解析 (Table 4, Table 5)

Fig. 7に示す3コンパートメントオープンモデルを用い、血漿および赤血球中のDNR濃度の薬物動学的解析を行なった。Fig. 8のシミュレーションカーブは、 α 相、 β 相、 γ 相の3相の曲線よりなり、実測値と一致している。また、赤血球中のDNRは、血漿DNRより高値となること示された。血漿および赤血球中DNR濃度の解析より、血漿中および赤血球中 α 相半減期は各々 0.0351 ± 0.0157 hr (2.11 ± 0.94 min) および 0.0738 ± 0.0714 hr (4.43 ± 4.28 min) であり、赤血球中 α 相半減期は、血漿 α 相半減期の約2倍であった。 β 相半減期は、 1.82 ± 2.01 hr, 2.86 ± 2.86 hrで、赤血球中 β 相半減期は、血漿 β 相半減期よりも長かった。 γ 相半減期は、極めて長く 15.8 ± 8.4 hr, 97.3 ± 210.8 hrであり、 γ 相においても、赤血球中半減期は、血漿中半減期よりも長いことが示された。このように赤血球中のDNRは、血漿よりも半減期が長く、赤血球中に移行したDNRは、血漿に比べ消失が遅いことが考えられる。

Table 4に示されたように、体循環コンパートメント (V_1) より組織IIコンパートメント (V_2) への移行速度定数 (K_{12}) は、 12.3 ± 3.5 (1/hr) であり、組織IIコンパートメント (V_2) より体循環コンパートメント (V_1) への移行速度定数 (K_{21}) は、 1.83 ± 0.84 (1/hr) で、その比 (K_{12}/K_{21}) は、約6倍 (6.72) であり、血漿中のDNRは、体循環コンパートメント (V_1) より組織IIコンパートメント (V_2) に速やかに移行し、移行したDNRは、体循環コンパートメント (V_1) へはもどりにくいものと思われる。体循環コンパートメント (V_1) より、組織IIIコンパートメント (V_3) への移行速度定数 (K_{13}) は、 4.34 ± 3.14 (1/hr) であり、これに対して組織IIIコンパートメント (V_3) から体循環コンパートメント (V_1) への移行速度定数 (K_{31}) は、 0.125 ± 0.082 (1/hr) で、その比 (K_{13}/K_{31}) は約35倍 (34.72) である。すなわち、血漿中DNRは、体循環コンパートメント (V_1) か

Fig. 9 Urinary excretions of DNR and its metabolites in the patients after intravenous injection (40 mg/body)



ら組織コンパートメント (V_3) に速やかに移行するとともに、組織IIIコンパートメント (V_3) から、体循環コンパートメント (V_1) へのDNRの移行は、組織IIコンパートメント (V_2) から体循環コンパートメント (V_1) への移行よりも緩徐であることが示された。赤血球中DNRの解析で、赤血球中DNRも血漿とはほぼ同じ動態を取ることが示された。血漿DNRの解析では、体循環コンパートメント (V_1)、組織IIコンパートメント (V_2)、組織IIIコンパートメント (V_3) はそれぞれ 89.3 ± 115.8 , 484 ± 407 , $1,650 \pm 1,270$ (L/body) で、その全分布容積 (V_d) に対する百分率は、それぞれ4.0%, 21.8%, 74.3%であった。赤血球中DNR濃度の解析では、体循環コンパートメント (V_1)、組織IIコンパートメント (V_2)、組織IIIコンパートメント (V_3) の全分布容積 (V_d) に対する百分率は、それぞれ3.5%, 13.4%, 83.1%であった。これより投与されたDNRの大部分は、組織IIIコンパートメント (V_3) に分布し、体循環コンパートメント (V_1) への分布はごくわずかであることが示唆された。血漿中DNRの血中濃度下面積 (AUC) は、 0.214 ± 0.093 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$) であり、赤血球中DNRの血中濃度下面積 (AUC) は、 0.462 ± 0.214 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$) で赤血球中濃度下面積は、血漿中濃度下面積より大きいことが示された。Body clearance は、血漿で 177 ± 59 (L/hr·body)、赤血球で 68.9 ± 36.1 (L/hr·body) で、その比は2.57であった。

3. DNR, DNR-OLおよびその他の代謝物の尿中排泄率 (Table 6, Fig. 9)

Table 6 Cumulative percent excretions of daurorubicin and its metabolites in the urine of patients with leukemia after intravenous injection (40 mg/body)

Patient No. Sex Age (y.) Body weight (kg)											(%)	
	1 Female 46 48	2 Male 22 76	3 Male 60 55	4 Male 34 64	5 Female 34 54	6 Male 70 53	7 Male 34 57	8 Male 44 64	9 Male 45 65	10 Male 65 50	Average	SD
DNR	0hr.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	4hr.	2.53	9.95	4.78	2.22	3.53	3.10	6.45	4.65	6.65	2.88	4.68
	2hr.	3.15	11.6	5.25	3.10	4.65	4.40	7.23	5.33	8.85	3.20	5.68
	8hr.	3.35	11.9	5.33	3.60	5.13	5.20	7.33	5.43	9.80	3.25	6.03
	12hr.	3.38	11.9	5.33	3.68	5.18	5.35	7.33	5.43	9.90	3.33	6.08
	24hr.	3.70	12.2	5.60	3.88	5.48	5.43	7.60	5.43	10.4	3.43	6.33
DNR-OL	0hr.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2hr.	0.723	2.28	0.703	0.720	1.02	1.39	1.40	0.898	1.33	0.675	1.11
	4hr.	1.32	4.03	1.29	1.33	1.88	2.37	2.23	1.69	2.59	1.07	1.97
	8hr.	2.23	6.38	2.16	2.28	3.23	3.55	3.00	3.00	4.00	1.19	3.15
	12hr.	2.85	7.75	2.75	2.95	4.20	4.15	3.20	4.03	6.25	1.82	4.00
	24hr.	3.80	9.50	3.63	4.03	5.75	4.68	3.78	5.95	9.60	2.23	5.30
Others	0hr.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2hr.	0.0615	0.263	0.109	0.0530	0.111	0.125	0.335	0.190	0.140	0.130	0.146
	4hr.	0.0970	0.325	0.125	0.0823	0.187	0.212	0.308	0.182	0.228	0.171	0.200
	8hr.	0.130	0.343	0.128	0.107	0.275	0.283	0.413	0.198	0.300	0.188	0.236
	24hr.	0.161	0.368	0.143	0.128	0.355	0.343	0.443	0.239	0.303	0.196	0.273
	Total	0hr.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2hr.		3.30	12.5	5.58	3.00	4.65	4.60	8.18	5.68	8.13	3.68	5.93
4hr.		4.58	15.9	6.65	4.50	6.73	6.98	9.85	7.20	11.6	4.43	7.85
8hr.		5.70	18.6	7.63	5.98	8.63	9.03	10.8	8.63	14.7	4.63	9.43
12hr.		6.38	20.0	8.20	6.75	9.70	9.83	11.0	0.65	10.5	5.33	10.3
24hr.		7.65	22.1	9.38	7.85	11.3	10.5	11.8	11.6	20.4	5.85	11.8

尿中への排泄は、主に DNR および DNR-OL の形で排泄された。最初の 4 時間までは、主として DNR の形で排泄されたが、それ以後は、DNR-OL の比率が高くなった。24 時間総排泄率は、DNR が $6.33 \pm 2.93\%$ で DNR-OL が $5.30 \pm 2.48\%$ であり、DNR の比が大きくなっていった。24 時間までの DNR および DNR 代謝物の総排泄率は、 $11.8 \pm 5.1\%$ であった。

III. 考 察

血漿および赤血球中の DNR 濃度は、BAURAIN, R.⁹⁾, PAUL, C.⁷⁾, HALHOVEN, R.⁸⁾らと同様に 3 相性の曲線を呈した。DNR の主要代謝物は、DNR-OL であることが知られている⁹⁾が、私たちの測定結果も同様であった (Fig. 10)。また、DNR-OL は、HALHOVEN, R.⁸⁾と同様に 2 相性のカーブを描いた。2 時間値において、DNR-OL と他の代謝物の再上昇がみられたが、その理由は、腸肝循環により、胆汁汁、小腸と排泄された DNR、DNR-OL や代謝物が、再吸収されたためと考えられる¹⁰⁾。No. 7 の患者は、肝胆道系酵素の著明な上昇があり、胆道系の閉塞が考えられ、また、血漿 DNR の

消失速度定数 (K_{d1}) が 0.0507 (1/hr) と低値であった。その No. 7 の患者で血中 DNR 濃度が低値であった理由は、投与された DNR が、膈下 5 cm までに腫大した脾臓に移行したためかもしれない (Fig. 11)。一般的に Anthracycline 系薬剤は、3 相性の血中濃度曲線を描き、 α 相半減期が非常に短く、 γ 相半減期が長いのが特徴として知られている。今回の測定結果により、DNR についても、同様な血中濃度曲線を呈することが示された。すなわち血中濃度解析で、血漿中 α 相半減期は 2.11 ± 0.94 分、 β 相半減期は 1.82 ± 2.01 時間、 γ 相半減期は 15.8 ± 8.4 時間であり、 α 相半減期が非常に短く、 γ 相半減期が長いことが示された。HALHOVEN, R.⁸⁾は、 α 相半減期 0.94 ± 0.07 分、 β 相半減期 1.04 ± 0.31 時間、 γ 相半減期 24.6 ± 5.4 時間と報告している。私たちのデータを HALHOVEN, R.⁸⁾ のデータと比較すると、 α 相半減期、 β 相半減期は長く、 γ 相半減期は短縮していた。

血中 DNR 濃度の薬物力学的解析より、体循環コンパートメントから組織コンパートメントへの移行速度定数 (K_{12} , K_{13}) が大きく、組織コンパートメントから体

Fig. 10 Daunorubicin metabolites in human urine

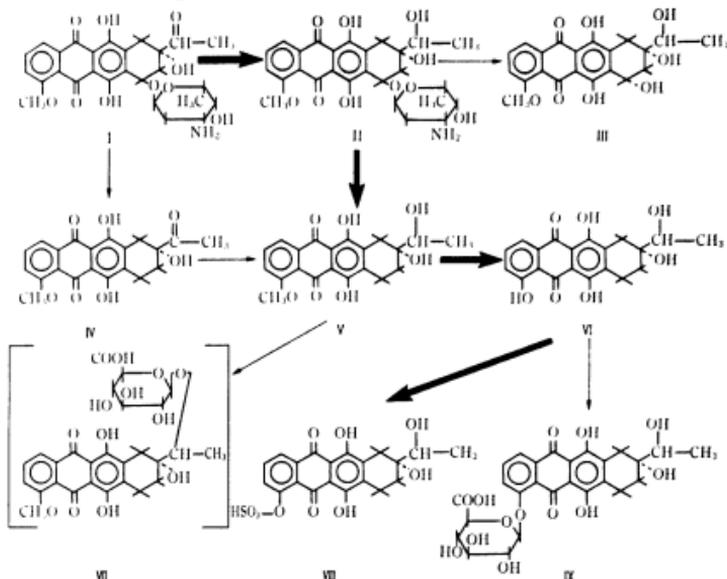
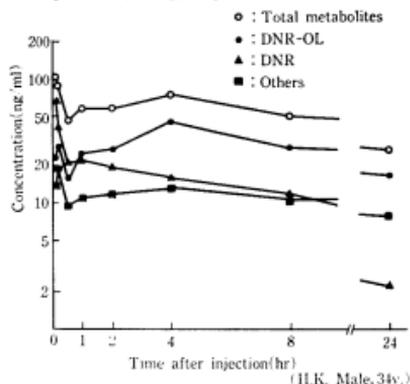


Fig. 10 Proposed pathway for human daunorubicin metabolism. I, daunorubicin (D); II, daunorubicinol (D₁); III, daunorubicinol aglycone (D₂); IV, deoxydaunorubicin aglycone; V, deoxydaunorubicinol aglycone; VI, demethyl deoxydaunorubicinol aglycone-13-O-β-glucuronide; VII, demethyl deoxydaunorubicinol aglycone-4-O-β-glucuronide; IX, demethyl deoxydaunorubicinol aglycone-4-O-β-glucuronide.
文献4)より引用

Fig. 11 Plasma levels of DNR and its metabolites in a patient after intravenous injection (40 mg/body)



循環コンパートメントへの移行速度定数 (K_{21} , K_{12}) が小さいこと, また体循環コンパートメント (V_1) が, 組織コンパートメント ($V_2 + V_3$) に比べ極めて小さいこと

が示された。³H-DNR を投与したラットの実験¹²⁾では, DNR は速やかに組織に移行し, 肺, 腎, 心への取り込みが高く, これらの組織に長期にわたり保持されることが示されている。この実験より, 人においても, 投与された DNR は, 血中より組織に速やかに移行し, 組織に大部分が分布, 長期にわたり保持されることが想定される。今回, DNR の血中濃度曲線が, 半減期の短い α 相と半減期の長い β 相を含む 3 相性の曲線を呈したことは, 上記のように血中 DNR が組織に速やかに移行し, 組織に大部分が分布, 長時間留まることを反映していると考えられる。

尿中排泄率は, 24 時間で $11.8 \pm 5.1\%$ であった。私たちの今回の成績では, 投与後 24 時間の尿中排泄率は, DNR $6.33 \pm 2.93\%$, DNR-OL $5.30 \pm 2.48\%$ で, HALHOVEN, R. ら¹¹⁾ の DNR $4.69 \pm 0.59\%$, DNR-OL $3.78 \pm 0.26\%$ の値とはほぼ一致していたが, PAUL ら¹¹⁾ の 24 時間総排泄率で DNR-OL が DNR より多いという報告とは異なっていた。

我々の行なった白血病患者 10 人より得られた血中

DNRの薬物動力学の解析の結果は、投与されたDNRが血中より速やかに消失するとともに、大部分が組織に移行し、しかも長時間とどまることを示唆した。このことより、DNRの投与に際しては、組織への蓄積毒性を考慮し、心、肝、胆道系などへの副作用に関して注意深い観察が望まれる。

文 献

- 1) UZUKA, Y. et al.: Treatment of acute non-lymphocytic leukemia using intermittent combination chemotherapy with daunomycin, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine and prednisolone-DCMP two step therapy. *Tohoku. J. Exp. Mtd.* 118: 217~225, 1976
- 2) 加藤幸男, 川島康平, 大野竜三, 山田一正: 成人急性非リンパ性白血病に対するBH-AC-DMP療法の臨床的研究。日本血液学会雑誌 46: 1077~1086, 1983
- 3) BACHUR, N. R.: Daunorubicinol, a major metabolite of daunorubicin: Isolation from human urine and enzymatic reactions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 177: 573~578, 1971
- 4) TAKANASHI, S.; N. R. BACHUR: Daunorubicin metabolites in human urine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 195: 41~49, 1975
- 5) EKSBERG, S.; H. EHRSSON, B. ANDERSSON & M. BERAN: Liquid chromatographic determination of daunorubicin and daunorubicinol in plasma from leukemic patients. *J. Chromatogr.* 153: 211~218, 1978
- 6) BAURAIN, R.; D. DEPPEZ-DE CAMPENEERE & A. TROUET: Determination of daunorubicin,

doxorubicin and their fluorescent metabolites by high-pressure liquid chromatography: plasma levels in DBA mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2: 11~14, 1979

- 7) PAUL, C.; R. BAURAIN, G. CAHRTON & C. PETERSON: Determination of daunorubicin and its main metabolites in plasma, urine and leukemic cells in patients with acute myeloblastic leukemia. *Cancer Letters.* 9: 263~269, 1980
- 8) NILSSON, S.; B. ANDERSSON, S. EKSBERG, M. BERAN & H. EHRSSON: Pharmacokinetics of daunorubicin after administration as free drug as DNA complex in leukemic patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 5: 261~266, 1981
- 9) HULHOVEN, R.; G. SOKAL & C. HARVENGT: Human pharmacokinetics of the daunorubicin-DNA complex. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 3: 243~247, 1979
- 10) UMEMURA, K.; S. MURATA & T. SHOMURA: Pharmacokinetic studies on daunomycin in rats. *Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy II: 892~898, 1970*
- 11) 藤田 浩, 乃根 弘, 井口博史, 庄村知子: 抗癌剤のPharmacodynamics—とくに Adriamycin, THP-adriamycin, aclacinomycin について。 *Oncologia* 7: 92~106, 1983
- 12) RUSCONI, A.; G. D. FRONZO & A. D. MARCO: Distribution of tritiated daunomycin (NSC-82151) in normal rats. *Cancer Chemotherapy Reports* 52(3): 331~335, 1968

PHARMACOKINETIC STUDY OF DAUNORUBICIN IN PATIENTS WITH LEUKEMIA

KOHJI OGAWA, MICHIO MATSUZAKI, HIROKO MIYASHITA,
SIGEKI MOTOMURA, AKIRA ITO and TAKAO OKUBOThe First Department of Internal Medicine, Yokohama City
University, School of Medicine, 3-46 Urafunecho, Minami-ku,
Yokohama City 232, Japan

ATSUO MARUTA and FUMIO KODAMA

Department of Hematology/Chemotherapy, Kanagawa Cancer Center,
54-2 Nakaicho, Asahi-ku, Yokohama City 241, Japan

Daunorubicin (DNR) is one of the most important chemotherapeutic agents used in the treatment of patients with leukemia. In order to elucidate the pharmacodynamics of DNR administered into patients with leukemia, 40 mg of DNR was administered intravenously for 3 minutes into the patients with leukemia in the course of combination chemotherapy. Concentration of DNR in plasma, red blood cells and urine was measured by high-performance liquid chromatography (HPLC). A three-compartment-open-body model was applied to kinetic study of the blood concentration of DNR. The results from ten patients with leukemia are concluded as follows.

1. Peak level of DNR concentration was 228.00 ± 204.00 ng/ml in plasma and 237.00 ± 111.00 ng/g in red blood cells, both of which were revealed five minutes after the injection. Blood concentration curve was composed of α , β and γ phase. Half-life of α , β and γ phase was 0.0351 ± 0.0157 hr (almost 2 minutes), 1.82 ± 2.01 hr and 15.8 ± 8.4 hr, respectively.

2. Daunorubicinol (DNR-OL) was proved to be a main metabolite of DNR. The peak level of DNR-OL was 96.50 ± 62.90 ng/ml in plasma and 205.00 ± 115.00 ng/g in red blood cells, both of which reached five minutes after injection. It was found two hours after DNR injection that the concentration of DNR was 20.00 ± 15.80 ng/ml in plasma and 40.00 ± 19.5 ng/g in red blood cells and that DNR-OL concentration was 41.40 ± 27.20 ng/ml in plasma and 40.20 ± 13.60 ng/g in red blood cells. Thus DNR-OL concentration was revealed to be higher than that of DNR two hours after the injection.

3. Pharmacokinetic study using three-compartment-open-body model revealed that intercompartmental distribution rate constant for circulating compartment I to tissue compartment II (K_{12}) and tissue compartment III (K_{13}) were greater than that for tissue compartment II and III to circulating compartment (K_{21} , K_{31}). Pharmacokinetic study also revealed that the distribution volume of circulating compartment (V_1) was smaller than that of tissue compartment ($V_2 + V_3$). These results support that DNR injected intravenously in a bolus dose transfers to tissue quickly, and is sustained in tissue at higher concentration and released from tissue very slowly.

4. Percent excretion of DNR into urine was $6.33 \pm 2.93\%$ for DNR and $5.30 \pm 2.48\%$ for DNR-OL within 24 hours after the injection respectively. The cumulative percent excretion of DNR and metabolites into urine was only $11.8 \pm 5.1\%$ at 24 hours after the injection. This result shows that the part of DNR which is excreted into urine within 24 hours after the injection is very small.