肝細胞癌動注化学療法に用いるピラルビシン(THP)・
エマルジョンの基礎的検討中尾琢磨・城道 修^{*1)}、井口博史・吉岡武男^{*2)}、加藤 仁・
佐藤 博・丹野慶紀^{*3)}、市田隆文・朝倉 均^{*4)}*The study of pirarubicin-emulsion for hepatic arterial infusion chemotherapy*

To develop new dosage form of pirarubicin (THP) for hepatic arterial infusion chemotherapy, we investigated constituents of THP-emulsion, stability of THP in emulsions, and release characteristics of THP from emulsions. The THP-emulsion was prepared by high pressure homogenization using three-way cock. Water and non-ionic contrast media (CM), which are Iopamidol, Iohexol and Ioversol, were used as solvents for THP. Sesame oil, soybean oil, and Lipiodol-ultrafluid (LPD) were used as oily phase, and surfactants and saccharides were used as additives to make the emulsion stable. Stable w/o and o/w types of emulsions were obtained only when THP was dissolved in CM and mixed with LPD. Stability of THP in CM was examined and Iopamidol (Iopamiron 300) was selected as the solvent. Release characteristics of THP from the emulsion consisted of Iopamiron 300 and LPD was examined by means of multistoried method using saline. THP was released rapidly from the o/w type of emulsion, but gradually from the w/o type of emulsion.

In this study, we could propose o/w and w/o types of THP-emulsions using Iopamiron 300 and LPD as constituents to carry preclinical study for hepatic arterial infusion chemotherapy.

Takuma Nakao・Osamu Johdo^{*1)},
Hiroshi Iguchi・Takeo Yoshioka^{*2)},
Masashi Katoh・Hiroshi Satoh・Keiki Tanno^{*3)},
Takafumi Ichida・Hitoshi Asakura^{*4)}**key words** : hepatic arterial infusion chemotherapy,
pirarubicin, Iopamiron 300,
emulsion, Lipiodol-ultrafluid

肝細胞癌動注化学塞栓療法(TAEC)において、油性造影剤であるリピオドール(ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル, LPD)が制癌剤の腫瘍組織へのドラッグキャリアとして使用されている¹⁻³⁾。当初, LPD は脂溶性制癌剤の腫瘍組織へのターゲティングの目的で, サスペンション基剤として用いられていた⁴⁾。現在では, LPD は水溶性の制癌剤においても, drug delivery system を目的としたエマルジョンの構成基剤として用いられており⁵⁻⁹⁾、良好な臨床成績をあげている。このような背景下, これら多種制癌剤のエマルジョンに関する検討がなされているが, 抗腫瘍剤として塩酸ピラルビシン(THP)を用いる場合の, エマルジョンの調製法に関する詳細な報告はなされていない。そこで筆者らは, chemo lipiodolization に供することを目的とした THP・エマルジョンの調製法を提示するために, 医療現場においても容易に扱え, エマルジョン製剤の再現性が高いと考えられる三方活栓を用いた高圧ホモジナイズ法^{10,11)}について, 基礎的な検討を行った。

すでに臨床で用いられている各種薬剤のエマルジョンは, 水相として水溶性の非イオン性X線造影剤(CM), 油相としてLPDを用いて調製されたものが多い¹²⁻¹⁵⁾。エマルジョンを構成する分散相

*1) Process Development Laboratories, Mercian Corporation メルシャン(株)生産技術センター

*2) Central Research Laboratories, Mercian Corporation メルシャン(株)中央研究所

*3) Division of Pharmacy, Niigata University Medical Hospital 新潟大学医学部附属病院薬剤部

*4) The Third Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine 新潟大学医学部第三内科教室

Offprint requests to : Takuma Nakao, Ph. D., Process Development Laboratories, Mercian Corporation, 9-1 Johnan 4 Chome, Fujisawa, Kanagawa 251

および連続相の両方に造影効果を有する基剤を用いることが、投与の確認および治療に対する診断に不可欠である。一方、LPDが有する機能は、他の油剤でも同様の働きをすることが報告されている¹⁶⁾。このことから、筆者らは実際に臨床で用いられているCM-LPD系以外のエマルジョンの可能性についても併せて検討した。

試薬と方法

(1) 試薬

① 主薬

塩酸ピラルピシン(THP)(ピノルピン注(表示力価 20 mg), メルシャン, Lot No.94490)を使用した。

② THP 溶解液

水は注射用水(大塚製薬, Lot No.K5J78)を用いた。非イオン性造影剤(CM)は、オムニパーク 300(OMN 300, 第一製薬, Lot No.JS41), オムニパーク 240(OMN 240, 第一製薬, Lot No.LS04), イオパミロン 370(IOP 370, 日本シェーリング, Lot No.52081), イオパミロン 300(IOP 300, 日本シェーリング, Lot No.54260), オプチレイ 320(OPT 320, 山之内製薬, Lot No.6020075J)およびオプチレイ 240(OPT 240, 山之内製薬, Lot No.312085J)を用いた。

③ 油剤

ゴマ油(純正化学, Lot No.9K6033), ダイズ油(和光純薬工業, Lot No.LKG5885)およびリピオドールウルトラフルイド(LPD, 一般名: ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル, 三井製薬, Lot No.96LU005)を用いた。

④ 添加剤

セスキオレイン酸ソルビタン(HLB: 3.7, 日光ケミカルズ), ポリソルベート 80(HLB: 15.0, 純正化学), マクロゴール 400(純正化学), グリセリン(純正化学), ブドウ糖(純正化学), ショ糖(和光純薬工業), ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60(HCO-60, HLB: 14.0, 日本油脂)およびボロクサマー188(プルロニック F-68, HLB: ~29, 旭電化工業)を用いた。

(2) 比重測定

日局 13 一般試験法の比重および密度試験法(第 4 法)に従い, 15°Cにおける比重を求めた。15°Cにおける試料の比重は, 15°Cでの試料の密度 ρ_T と 4°Cでの水の密度 ρ_S との比, ρ_T/ρ_S として算出した。測定には京都電子工業製 DA-300 型密度比重計を用い, 測定は 2 回行った。

(3) 動粘度測定

日局 13 一般試験法の粘度測定法(第 1 法)に従い, 37°Cにおける動粘度を測定した。ウペローデ型粘度計は柴田科学器械工業製 SU-8918690 または SU-9832 を用いた。測定は 3 回行った。

(4) エマルジョンの調製方法^{10,11)}

① 器具

エマルジョンはディスポーザブルシリンジ(ニプロシリンジ, 10 ml, ロック付, ニプロ製)および三方活栓(テルフュージョン, R 型, ロック付, テルモ製)を用いて調製した。

② 調製法

注射用 THP に溶解液を加えて完全に溶解させたのち, シリンジで溶解液および油剤をそれぞれとり, 各々を三方活栓で接続し, シリンジを交互に 50 回(25 往復)押すことによりエマルジョンを調製した。

添加剤を加える場合には, あらかじめセスキオレイン酸ソルビタンは油剤に, その他の界面活性剤は溶解液に溶解させ, 上記の方法でエマルジョンを調製した。界面活性剤の濃度は, 溶解液と油剤の総容量(ml)に対して 1%(w/v)または 5%(w/v)とした。

(5) エマルジョンの安定性評価

25°Cにおいて静置し, 調製直後および 1 および 3 時間経過後に肉眼で観察し, エマルジョンの状態を調べた。エマルジョン製剤は用時調製であり, 通常 1 時間以内には投与されるため, 3 時間以上安定であれば十分と考えられた。そこで本報では, 3 時間後において分離の認められなかったエマルジョンを“安定である”とした。

(6) エマルジョン組成の検討

エマルジョン組成として用いる基剤の基礎物性, 水性基剤と油性基剤の組合わせとそのときの

THP の溶解濃度を含めた容量比, および添加剤の効果について検討した。なお, THP の最大投与量は 40 mg 付近, エマルジョンの総量は 10 ml 程度までという前提を考慮に入れた。

① 水-ゴマ油・ダイズ油系エマルジョンの検討

水相に水, 油相にゴマ油およびダイズ油を用い, 水相-油相比を変えて, 水-ゴマ油系および水-ダイズ油系エマルジョンの安定性について詳細に検討した。さらに, 水相-油相比が 1 ml-4 ml および 2 ml-2 ml の場合について, 5 種類の界面活性剤(セスキオレイン酸ソルビタン, ポリソルベート 80, マクロゴール 400, ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 およびポロキサマー-188)を添加し, 安定性に対する効果について検討した。

② 水-LPD 系エマルジョンの検討

水相に水, 油相に LPD を用いた水-LPD 系エマルジョンについて, ①と同様に, 水相-油相比を変えたときのエマルジョンの安定性, および水相-油相比が 1 ml-4 ml および 2 ml-2 ml のエマルジョンに対する界面活性剤の添加効果について, それぞれ検討した。

③ CM-LPD 系エマルジョンの検討

水相に IP 300, 油相に LPD を用い, 水相-油相比を変えて, IP 300-LPD 系エマルジョンの安定性について詳細に検討した。さらにこのなかから実際に用いることのできる容量比を選び, 水相に 6 種類の CM(OMN 300, OMN 240, IOP 370, IOP 300, OPT 320 および OPT 240)を用いた CM-LPD 系エマルジョンの安定性について検討した。

(7) エマルジョンの型の判定¹⁷⁾

エマルジョンを水相(溶解液)に滴下したときに, エマルジョンが丸くなれば w/o 型, 水相に分散すれば o/w 型であるとした。詳細な確認は, 色素を用いる方法および導電率を求める方法によった。色素を用いる方法では, エマルジョン 1 滴に青色の水溶性色素であるブリリアントブルー・FCF を少量添加し, 連続相に対する色素の拡散を観察した。導電率による方法では, 京都電子工業製 CM-117S 型デジタル導電率計を用いてエマルジョンの導電率を求めた。

(8) THP の溶解液中安定性

THP を 2 ml の溶解液で溶解し, 25°C で静置した。経時的に HPLC 法で定量し, THP の含量(%)および主分解物と考えられるドキシソルピシンの含量(%)を求めた。定量法は日抗基(1993)のピラルピシンの力価試験(液体クロマトグラフ法)に準じて行った。カラムは YMC-Pack ODS A-312(ワイ・エム・シィ)を用い, カラム温度は 35°C, 測定波長は 495 nm とした。HPLC 装置は島津のシステム(ポンプ: LC-10AD, 検出器: SPD-6AV, カラムオープン: CTO-6A, データ処理装置: C-R7A)を用いた。

(9) エマルジョンの *in vitro* 放出試験

試験管にエマルジョン 3 ml を入れ, その上に生理食塩液 3 ml を重層し, 25°C の水浴中で静置した。上層を経時的に HPLC 法で定量し, ピラルピシンの放出率(%)を求めた。試験は 6 回行った。

結 果

(1) エマルジョン組成の検討

① 基剤, THP 水溶液の比重および動粘度

結果を表 1 に示す。ダイズ油とゴマ油の比重は 0.91~0.92 と小さかったが, CM では 1.28~1.42, LPD では 1.29 と大きな値を示した。THP の水溶液の比重は水より約 0.07 だけ増大した。粘度については, LPD が他に比べてかなり大きな値を示した。

② 水-ゴマ油・ダイズ油系エマルジョンの検討

表 2 に示すように, 添加剤がない場合には水-ゴマ油系および水-ダイズ油系のいずれも, 得られたエマルジョンの型はすべて o/w 型であったが, 安定なエマルジョンを得ることはできなかった。また表 3 に示すように, 界面活性剤を添加したときは, 水相 1 ml-油相 4 ml の系に添加した場合には o/w 型ではなく w/o 型エマルジョンの生成もみられたが, 安定なエマルジョンは得られなかった。

③ 水-LPD 系エマルジョンの検討

添加剤を加えないときは, 表 2 に示すように, 水相-油相比が 1:4 以上で w/o 型, 1:1~1:2 で o/w 型のエマルジョンを得たが, 安定なエマルジョンは得られなかった。界面活性剤を添加した

表 1 Specific gravity and kinematic viscosity of various solvents

Solvent	Specific gravity ^{*1)}	Kinematic viscosity ^{*2)} (mm ² /s)
Distilled water	0.9991	—
THP solution ^{*3)}	1.0723	—
Sesame oil	0.914~0.921 ^{*4)}	—
Soybean oil	0.916~0.922 ^{*4)}	—
LPD	1.2850	16.86
OMN 300	1.3462	4.23
OMN 240	1.2766	2.58
IOP 370	1.4150	6.53
IOP 300	1.3354	3.35
OPT 320	1.3687	4.20
OPT 240	1.2829	2.31

^{*1)} n=2, ^{*2)} n=3, ^{*3)} see experimental, ^{*4)} cited from JPXIII

表 2 Stability of water/sesame oil emulsion, water/soybean oil emulsion, and water/LPD emulsion

Aqueous phase (ml) - oily phase (ml)	Water/sesame oil system		Water/soybean oil system		Water/LPD system	
	Form ^{*1)}	Stability ^{*2)}	Form	Stability	Form	Stability
1-1	o/w	w	o/w	w	—	w
1-2	o/w	w	o/w	w	o/w	w
1-3	o/w	w	o/w	wo	—	wo
1-4	—	wo	—	wo	w/o	w
1-5	—	wo	—	wo	w/o	w
2-1	o/w	w	o/w	w	—	w
2-2	o/w	w	o/w	w	o/w	w
2-3	o/w	w	o/w	w	o/w-w/o	w
2-4	o/w	w	o/w	w	o/w-w/o	w
2-5	—	wo	—	wo	—	o
2-6	—	wo	—	wo	—	o
2-8	—	wo	—	wo	—	o
2-10	—	wo	—	wo	w/o	w
3-3	—	w	—	w	o/w	w
3-6	o/w	w	o/w	w	o/w	w
3-9	—	wo	—	wo	o/w-w/o	wo

^{*1)} “—” means unable to judge because of immediate aggregation and separation. “o/w-w/o” means that it is near phase inversion.

^{*2)} Stability at 1 hour after preparation. “w” and “o” mean separation of aqueous phase and oily phase, respectively. “wo” means separation into three phases consisted of aqueous phase, emulsion phase, and oily phase.

ときは、表 3 に示すように、水相 1 ml-油相 4 ml に対して HCO-60 を 5% 添加したときに限り、安定な w/o 型エマルジョンを得ることができた。しかし、o/w 型エマルジョンにおいては安定な製剤を得ることはできなかった。

水相と油相の比重を合わせるために、水相にブドウ糖またはシヨ糖を加えることを試みたが、水

相-油相の比重差を解消するには 60% 以上の濃度で添加する必要があり、THP 溶解が困難になるという問題が生じた。また比重の大きい (1.22~1.23) グリセリンを溶解剤として用いることも考えたが、THP を 2 mg 力価/ml 以上の濃度で溶解させることは困難であった。

表 3 Effect of surfactants on stability of water/sesame oil emulsion, water/soybean oil emulsion, and water/LPD emulsion

Aqueous phase(ml)- oily phase(ml)	Surfactant	Conc. (%)	Water/sesame oil system		Water/soybean oil system		Water/LPD system	
			Form* ¹⁾	Stability* ²⁾	Form	Stability	Form	Stability
1-4	Sorbitan sesquileate	1.0	w/o	w+o	w/o	w+o	—	w
		5.0	w/o	o	w/o	o	w/o	no fluidity
	Polysorbate 80	1.0	o/w	no fluidity	o/w	no fluidity	o/w	w
		5.0	w/o	wo	o/w	wo	o/w-w/o	wo
	HCO-60	1.0	o/w	no fluidity	o/w	no fluidity	o/w-w/o	no fluidity
		5.0	w/o	wo	o/w	wo	w/o	stable
	Poloxamer 188	1.0	o/w	no fluidity	o/w	no fluidity	o/w-w/o	wo
		5.0	w/o	o	o/w	o	o/w-w/o	wo
	Macrogol 400	1.0	—	o	—	o	o/w-w/o	w
		5.0	—	o	o/w	o	w/o	w
2-2	Sorbitan sesquileate	1.0	—	w+o	—	w+o	o/w	w
		5.0	—	w+o	—	w+o	o/w	o
	Polysorbate 80	1.0	o/w	w	o/w	w	o/w	w
		5.0	o/w	w	o/w	w	o/w	w
	HCO-60	1.0	o/w	w	o/w	w	o/w	w
		5.0	o/w	w	o/w	w	o/w	w
	Poloxamer 188	1.0	o/w	w	o/w	w	o/w	w
		5.0	o/w	w	o/w	w	o/w	w
	Macrogol 400	1.0	o/w	w	o/w	w	o/w	w
		5.0	o/w	w	o/w	w	o/w	w

*¹⁾ “—” means unable to judge because of immediate aggregation and separation.

*²⁾ Stability at 3 hours after preparation. “w” and “o” mean separation of aqueous phase and oily phase, respectively.

“wo” means separation into three phases consisted of aqueous phase, emulsion phase, and oily phase.

“w+o” means separation into two phases consisted of aqueous phase and oily phase.

表 4 Stability of CM(IOP 300)/LPD emulsion

Aqueous phase(ml) - oily phase(ml)	Form ^{*1)}	Stability ^{*2)}	
		1 hr	3 hr
0.5-2	o/w-w/o	stable	w
0.75-3	o/w-w/o	stable	w
1-1	o/w	stable	stable
1-2	o/w-w/o	o	o
1-3	w/o	stable	w
1-4	w/o	stable	stable
1-5	w/o	stable	stable
1.5-1.5	o/w	stable	stable
1.5-3	o/w	stable	o
2-1	o/w	stable	stable
2-2	o/w	stable	stable
2-3	o/w-w/o	stable	stable
2-4	o/w-w/o	o	o
2-5	o/w-w/o	stable	w
2-6	o/w-w/o	stable	w
2-8	w/o	stable	w
2-10	w/o	stable	stable
3-3	o/w	stable	stable
3-6	o/w-w/o	w	w
3-9	o/w-w/o	w	w
3-12	w/o	stable	stable

*1) “—” means unable to judge because of immediate aggregation and separation.
“o/w-w/o” means that it is near phase inversion.

*2) Stability at 3 hours after preparation. “w” and “o” mean separation of aqueous phase and oily phase, respectively.

④ CM-LPD 系エマルジョンの検討

IP 300-LPD 系エマルジョンに関する水相-油相の容量比の検討では、表 4 に示すように、多くの領域で w/o 型または o/w 型の安定なエマルジョンを得ることができた。また、6 種類の CM を用いた CM-LPD 系エマルジョンの検討では、結果を表 5 に示すが、すべての CM において、水相-油相比が 1 ml-4 ml のときに w/o 型の、1 ml-1 ml, 2 ml-1 ml, 2 ml-2 ml のときに o/w 型の安定なエマルジョンを得ることができた。水相 2 ml-油相 3 ml のときは、IOP 370 を除く他の CM で o/w 型の安定なエマルジョンが得られた。

水相として CM と水の混合液を用い、水相と油相の比重を正確に合わせたエマルジョンについても安定性の評価を行ったが、CM 単独に溶解させた場合と同様の結果となった。

(2) CM-LPD 系エマルジョンの評価

① CM-LPD 系エマルジョンの型

得られたエマルジョンの型を正確に判定するために、水相に IOP 300、油相に LPD を用いた容量比 2 ml-2 ml および 1 ml-4 ml のエマルジョンについて、水性色素の添加および導電率の測定を行った。前者のエマルジョンでは添加した色素が全体に拡散したが、後者のエマルジョンでは色素は添加部位にとどまった。導電率は、前者で 126 μ S、後者で 4.54 μ S であり、IOP 300 と LPD の導電率はそれぞれ 181 μ S、0.90 μ S であった。したがって、前者の連続相は水相であり、後者の連続相は油相であることが示された。

② THP の CM 中における安定性

6 種類の CM (OMN 300, OMN 240, IOP 370, IOP 300, OPT 320 および OPT 240) を選び、THP の CM 中における安定性について検討した。結果

表 5 Stability of CM/LPD emulsion

Aqueous phase(ml) - oily phase(ml)	OMN 300		OMN 240		IOP 370	
	Form ^{*1)}	Stability ^{*2)}	Form	Stability	Form	Stability
1-1	o/w	stable	o/w	stable	o/w	stable
1-4	w/o	stable	w/o	stable	w/o	stable
2-1	o/w	stable	o/w	stable	o/w	stable
2-2	o/w	stable	o/w	stable	o/w	stable
2-3	o/w	stable	o/w	stable	o/w-w/o	o
2-4	—	o	—	o	o/w-w/o	o

Aqueous phase(ml) - oily phase(ml)	IOP 300		OPT 320		OPT 240	
	Form	Stability	Form	Stability	Form	Stability
1-1	o/w	stable	o/w	stable	o/w	stable
1-4	w/o	stable	w/o	stable	w/o	stable
2-1	o/w	stable	o/w	stable	o/w	stable
2-2	o/w	stable	o/w	stable	o/w	stable
2-3	o/w-w/o	stable	o/w	stable	o/w	stable
2-4	—	o	o/w-w/o	o	o/w-w/o	o

*1) “—” means unable to judge because of immediate aggregation and separation.

“o/w-w/o” means that it is near phase inversion.

*2) Stability at 3 hours after preparation. “o” means separation of oily phase.

を図1に示す。THP 残存率は、24 時間後でもすべての CM で 94%以上を維持していた。一方、ドキソルピシンの増加については、OMN 300 および OMN 240 中では他の CM にくらべて明らかに多かったが、イオパミロンとオプチレイではほとんど増加せず、イオパミロン中での増加がもっとも少なかった。

③ THP エマルジョンの *in vitro* 放出試験

エマルジョンからの THP の放出性について調べるために、CM として IOP 300 を用いた w/o 型(水相 1 ml-油相 4 ml)および o/w 型(水相 2 ml-油相 2 ml)のエマルジョンについて、*in vitro* の THP 放出試験を行った。結果を図2に示す。w/o 型エマルジョンでは時間が経過しても放出率の増加はほとんど認められなかったが、o/w 型エマルジョンでは時間とともに放出率が直線的に増加していることが観察された。

考 察

エマルジョン組成として、THP の溶解液となる水相に水および CM、エマルジョンの構成基剤となる油相に、動注または静注で使用前歴のあるゴマ油、ダイズ油および LPD を用い、その組合

せと THP の溶解濃度および容量比について検討した。

はじめに、安全性が高いと思われる基剤として、水相に水、油相にゴマ油およびダイズ油をそれぞれ用い、水相の容量と油相の容量の組合わせを変化させることによって、主薬の濃度および水相-油相の容量比とエマルジョンの安定性との関係について調べた。THP の溶解濃度、水相-油相の容量比にかかわらず、得られたエマルジョンの型はすべて o/w 型で、また安定なエマルジョンは得られなかった。さらに油相の第二候補として LPD を用い、水-LPD 系エマルジョンについて同様の検討を行ったところ、水相-油相比 1:4 以上で w/o 型、1:1~1:2 で o/w 型のエマルジョンが得られたが、安定なものは得られなかった。

エマルジョンの安定度に影響する基礎的因子としては、密度差、粘度(特に連続相)、二液界面粘性、粒子荷電、界面張力などが知られている¹⁷⁾。エマルジョンの破壊過程ではクリーミングを経て合一および分離が起きるため、クリーミング速度を遅らせることによりエマルジョンの分離を抑えることが可能である¹⁸⁾。クリーミング速度は、分散相と連続相の比重差、分散相の粒子径の 2 乗、また

図 1 Stability of THP in contrast media

図 2 Release profiles of CM/LPD emulsion

は連続相の粘度の逆数に比例することが³, Stokes の式¹⁷⁾によって科学的に説明されている。先のいずれの組合わせにおいても、水相と油相の比重差が大きく、このことがエマルジョンの生成を妨げ、または分離の促進につながったものと考えられた。また、エマルジョンの安定度に影響する基礎的因子を支配する因子としては、容積比、乳化剤とその HLB、濃度、温度、混合方法など種々の因子が示されている¹⁷⁾。

エマルジョンを安定化させるための最も一般的な方法としては、界面活性剤(乳化剤)の添加が用

いられており、界面張力を下げ、界面に乳化膜を生じさせることによって合一を防ぐことができる¹⁸⁾。そこで、HLB 値の異なる 5 種類の界面活性剤を、水相-油相の容量比を 1 ml-4 ml および 2 ml-2 ml とした系に添加し、その効果について調べた。水-ゴマ油、水-ダイズ油系エマルジョンでは界面活性剤の添加による安定化の効果は得られなかったが、界面活性剤を 1 ml-4 ml の系に添加した場合には、o/w 型ではなく w/o 型エマルジョンの生成もみられ、その効果は HLB 値が小さいセスキオレイン酸ソルピタンにおいて顕著であっ

た。水-LPD 系エマルジョンにおいても界面活性剤添加による安定化効果はほとんどなかったが、水相 1 ml-油相 4 ml の系に HCO-60 を 5% 添加したときに限り、w/o 型の安定なエマルジョンを得ることができた。

水相として水を用いた場合は、添加剤を加えたときに限り、一部安定なエマルジョンが得られたが、実際の臨床現場では添加剤を用いることは望ましくないと考える。

先に述べた Stokes の式から、クリーミング速度を遅らせるためには水相-油相の比重差を小さくすることが一つの方法となる。油相に LPD を用いたエマルジョンにおいては、水相の比重 (1.04~1.07) よりも油相の比重 (1.29) のほうが大きいので、水相と油相の比重を合わせるために水相にブドウ糖またはショ糖を加えることや、はじめから比重の大きいグリセリンを水相に用いることを考えたが、浸透圧や溶解性の問題で実用的ではなかった。

そこで水相の第二候補として、実際に多用されており、LPD に近い比重を示す非イオン性造影剤 (CM) を用い、CM-LPD 系エマルジョンについて安定性の検討を行った。まず、IOP 300 を用いて水相-油相の容量比を詳細に検討したところ、広範な条件で良好なエマルジョンを調製することができ、水相-油相比が 1:4 以上で安定な w/o 型のエマルジョンが、水相-油相比約 2:1~2:3 で安定な o/w 型のエマルジョンが得られた。これは、CM の比重 (1.28~1.42) が LPD の比重 (1.29) とほぼ同等であるうえ、CM そのものが界面活性作用を有しているためと考えられた。w/o 型エマルジョンでは、その容量比と最大投与量を考慮すると容量比は 1:4 がよく、また THP 溶解濃度を 20 mg/ml より大きくすると安定性が低下することから、THP 20 mg に対して CM が 1 ml, LPD が 4 ml を最適と考えた。o/w 型エマルジョンでは、水相-油相比は幅をもって選択できるが、ちょうど中間であり間違いが起りにくい 1:1 がよいと考えられた。1 ml-1 ml と 2 ml-2 ml では安定性に差がなかったが、THP 溶解の容易さから、THP 20 mg に対して CM を 2 ml, LPD を 2 ml

とするのが最適と考えた。CM の種類はエマルジョンの安定性にはあまり影響しなかったが、IOP 370 のように LPD との比重差が大きくなると不利であると考えられた。容量比 2 ml-2 ml および 1 ml-4 ml で調製したエマルジョンの型については、色素を用いる方法および導電率による方法から、それぞれ o/w 型および w/o 型であることが確認された。

THP は水溶性であり、その大部分は水相中に存在するため、水相として用いる CM 中での安定性はエマルジョン中の THP の安定性に影響を及ぼす。そこで、THP の CM 中での安定性について検討したところ、THP の残存率では CM 間に明確な違いはみられなかったが、ドキシソルビシンの生成量では CM 間に差異がみられ、イオパミロンではその生成がもっとも抑えられているものと考えられた。粘度については CM 間で少し差はあるが、LPD の粘度が非常に大きいので、CM の粘度の差はあまり影響しないものと考えた。これらのこととアントラサイクリン系制癌剤のエマルジョンにおける過去の使用実績や副作用情報から、IOP 300 を CM として選ぶことが望ましいと考えられた。

IOP 300 を CM として用いた CM-LPD 系エマルジョンからの THP の *in vitro* 放出試験では、o/w 型で速やかな溶出を認めたが、w/o 型ではほとんど溶出が認められなかった。このことから、w/o 型では長期間にわたって徐放性を示し、o/w 型では速放性を示すことが予想できた。徐放性が速放性かどちらのエマルジョンが治療に対して有効であるかは、CM-LPD 系エマルジョンの体内における詳細な挙動が不明であることや、その塞栓性との関わりが不明確なことから、現時点では判断できないので、今後の評価結果をもって議論する予定である。

おわりに

以上、添加物が不要でしかも頑健性にすぐれた CM-LPD 系エマルジョンが、造影効果の点も併せて THP の肝細胞癌に対する chemo lipiodolization に適していると判断された。なお、今回選

ばれた CM-LPD 系エマルジョンの詳細な物性、塞栓性、肝毒性等については引き続き報告する予定である。

本研究の実施にあたり、有用な御助言を賜りました大阪大学医学部 中村仁信教授に深謝致します。

文 献

- 市田隆文, 五十川 修, 加藤 仁・他: 肝細胞癌に対するリピオドール TAE 療法, 癌の臨床 40:1484-1489, 1994.
- 岸本若彦, 野浪敏明, 中尾昭公, 原田明生, 黒江幸四郎・他: リザーバによるリピオドール FAM 動注療法の検討, 癌と化学療法 15(PART-II):2531-2534, 1988.
- 内野純一, 宇根良衛, 神山俊哉, 河田 聡: 肝癌ターゲティング療法研究の進歩, 癌と化学療法 21:765-771, 1994.
- 前田 浩, 今野俊光, 岩井 颯, 牧 祥二郎, 田代征記: 油性制癌剤(SMANCS/LIPIODOL)動注による腫瘍の選択的攻撃: 持続的制癌作用と診断的有用性をもつ化学療法の基礎と臨床, 癌と化学療法 11:814-826, 1984.
- 山下康行, 中川伸生, 宮脇正行, 佛坂博正, 高橋睦正・他: 各種剤型の抗癌剤-Lipiodol による肝動脈塞栓療法の実験的研究, 日本医放会誌 45:1313-1321, 1985.
- 中村仁信, 橋本 勉, 田口鐵男, 大井博道: Adriamycin-in-oil Emulsion の安定性に関する検討: 肝動脈塞栓化学療法における意義, 癌と化学療法 13:3276-3279, 1986.
- 上野雅晴, 若松伸子, 吉松清信, 石塚安治, 堀越 勇・他: アドリアマイシン/リピオドールエマルジョンからの薬剤放出の制御および放出速度測定に関するコメント, 癌と化学療法 13:3291-3293, 1986.
- 小玉俊典, 在間和弘, 坂本裕史, 菅 充生, 谷内 昭: 肝細胞癌に対するリピオドール・アドリアマイシン・エマルジョンの基礎的および臨床的研究, 癌と化学療法 15(PART-II):2544-2548, 1988.
- 大河内秀昭, 中野真汎: 水溶性薬物封入 w/o/w type multiple emulsion の調製とその放出性に関する基礎的検討—油相としてリピオドールと大豆油混合油の使用—, DDS 9:31-36, 1994.
- 加藤 仁, 市田隆文, 佐藤 博, 三浦雅彦, 中郡英次・他: シスプラチン・エピルピシン・リピオドールエマルジョンによる肝細胞癌の動注化学療法, DDS 7:423-429, 1992.
- 加藤 仁, 石川正明, 関本涼子, 佐藤 博, 市田隆文・他: *In vitro* と *in vivo* におけるシスプラチン・エピルピシン・リピオドールエマルジョン(CELE)の徐放性について, 東北薬科大学研究年報 40:279-286, 1993.
- 村上卓道, 堀 信一, 西川正則, 橋本 達, 藤田典彦・他: CT における肝選択的造影剤: Lipiodol-Iopamidol Emulsion の安定性に関する基礎的検討, 日本医放会誌 49:1509-1516, 1989.
- 阪口 浩, 打田日出夫, 西村幸広, 郭 啓勇, 吉村 均・他: 抗癌剤混入リピオドール注入肝動脈塞栓術(Lp-TAE)—エマルジョン組成・作成法による差異とラット腸管膜動脈内注入後の変化—, 癌と化学療法 18:1349-1355, 1991.
- Yoshikawa M, Saisho H, Ebara M, Iijima T, Iwama S et al.: A randomized trial of interhepatic arterial infusion of 4'-epidoxorubicin with Lipiodol versus 4'-epidoxorubicin alone in the treatment of hepatocellular carcinoma, Cancer Chemother. Pharmacol. 33:S 149-S 152, 1994.
- 利野 靖, 今田敏夫, 天野富薫, 松本昭彦, 本橋久彦: OK-432 溶解液とリピオドールとの混合液のエマルジョン化の判定, DDS 11:111-118, 1996.
- Iwai K, Maeda H, Konno T, Matsumura Y, Yamashita R et al.: Tumor targeting by arterial administration of lipids: Rabbit model with VX2 carcinoma in the liver, Anticancer Res. 7:321-328, 1987.
- 加村東雄: エマルジョンのつくり方と型, 工業材料 19:16-35, 1971.
- 後藤 茂, 永井恒司, 林 信一: 新総合薬剤学 < I >, 医歯薬出版, 東京, 1981, p 305-318.