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(その2)

——動物モデルを含めた基礎的検討——

加藤 仁・伊藤晶子・佐藤 博^{*1)}、市田隆文・朝倉 均^{*2)}城道 修・井口 博^{*3)}

The study of pirarubicin-emulsion for hepatic arterial infusion pirarubicin(THP) chemotherapy (Part 2)

Patients with metastatic hepatocellular carcinoma(HCC) and impossibility to cut out primary HCC were treated carcinostatic transcatheter arterial embolization(TAE) combined intra-arterial injected chemo-lipiodolization therapy.

In this study, we were investigated constituents THP-emulsion using non-ionic contrast media (NCM), iopamidol(IOP) and iohexol(OMN), in pirarubicin(THP) emulsion, to use TAE combined chemo-lipiodolization therapy for HCC.

In these emulsion, water phase was NCM used as solvents for THP, oily phase was lipiodol ultrafluid (LPD). THP-emulsion was prepared by high pressure homogenization using two syringes jointed three-way cock. Stable w/o and o/w types of THP-emulsion were uniform at particle size, independent on kind of NCM. The OMN used to THP-emulsion was easier to decompose into doxorubicin.

Therefore, water phase of THP-emulsion was suitable to more IOP than OMN. Stability of THP in NCM was examined and IOP was selected as the solvent.

Further, there was non disfunction, transaminase of GOT and GPT in normal liver when rats were received intra arterial injection of each THP-emulsion. We could propose THP-emulsion using IOP

and LPD as constituents to carry pre-clinical study for TAE combined chemo-lipiodolization therapy for HCC.

Masashi Katoh・Akiko Itoh・Hiroshi Satoh^{*1)},
Takafumi Ichida・Hitoshi Asakura^{*2)},
Osamu Johdo・Hiroshi Iguchi^{*3)}

key words : iopamidol, TAE therapy,
hepatic arterial injection,
pirarubicin hepatocellular carcinoma(HCC)

近年、増加傾向にある転移性肝細胞癌や切除不能な原発性肝細胞癌の治療において、内科領域では経皮エタノール局所注入療法やCDDPなどを含む強力な各種抗癌剤の末梢血管からの全身投与が施行されている。この場合、各臓器に対し副作用がかなりの症例で認められている¹⁾。また、その際に発現する副作用をある程度軽減し、さらに的確に肝細胞癌のみの治療を選択的にするための一手技として、Seldinger法を用いた腹部動脈カテーテル法での抗癌剤動注化学塞栓併用療法(TAE併用療法)が施行されている。

これらのTAE併用療法では、抗癌剤をリピドール(LPД)単独、あるいはLPДと非イオン性造影剤(NCM、イオパミドール(IOP)、イオヘキソール(OMN)、イオベルソールなどに溶解した抗癌剤をエマルジョン化あるいはリポソーム化した製剤を用いている²⁻⁸⁾。塩酸ピラルビシン(THP)に対して中尾ら⁹⁾は、THPとNCMとLPДのエマルジョン作成に関して総合的に製剤学的検討を行っている。

今回、筆者らは、中尾ら⁹⁾が報告しているTHP

^{*1)} Division of Pharmacy, Niigata University Medical Hospital 新潟大学医学部附属病院薬剤部

^{*2)} The Third Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine 新潟大学医学部第三内科学教室

^{*3)} Process Development Laboratories, Mercian Corporation メルシアン衛生産技術センター

Offprint requests to : Masashi Katoh, Ph. D., Division of Pharmacy, Niigata University Medical Hospital, 1-754, Asahimachi-dori, Niigata 951-8520

表 1 Stability of NCM/LPD emulsion

Aqueous phase (ml) - oily phase (ml)	IOP		OMN	
	Form ^{*1)}	Stability ^{*2)}	Form	Stability
1-1	o/w	Stable	o/w	Stable
1-4	w/o	Stable	w/o	Stable
2-1	o/w	Stable	o/w	Stable
2-2	o/w	Stable	o/w	Stable
2-3	o/w-w/o	Stable	o/w	Stable
2-4	—	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.

図 1 Stability of THP in contrast media

と比較的相性がよいとされた NCM である IOP あるいは OMN と LPD を用いた高圧ホモジナイズ法でエマルジョンを調製した。in vitro では、NCM に対する溶解後の安定性、混合比率によるエマルジョンの形状、粒子径の測定などを行い、in vivo ではラット腸間膜動脈を用い血管内走行性を観察し、さらにラット正常肝臓に与える影響の検討を行った。

対象と方法

(1) エマルジョンの調製および粒子径測定

エマルジョンの調製法は既報^{3,5)}に従い、粒子径の測定は画像解析法(Amersham RAS-GN3000)を用い行った。

(2) ラット腸間膜内薬剤注入後の微小循環

エマルジョンの限局性塞栓効果や血管内走行性を検討するため、既報^{3,5)}に従い、経時的に写真撮影し、また VTR 上に記録した。

図 2 Microcirculative movement of THP-emulsion using IOP

(3) ラット正常肝への影響

既報^{3,5)}に準じて生理食塩液および各エマルジョンを投与した。すなわち、1日、3日後に尾静脈より採血、7日後のみエーテル麻酔下で頸静脈より採血した。採血した血液を遠心分離した後、得られた血清を測定試料に用いた。対照群には生理食塩液を投与した。試料について全自動分析装置(COBAS FARA)を用い、GOT および GPT を測定した。

(4) 使用薬剤

- ・リピドール(リピドールウルトラフルイド, 三井製薬, 東京, Lot No. 96LU005)
- ・イオパミドール(イオパミロン 300, 日本シエリング, 大阪, Lot No. 31130)
- ・イオヘキソール(オムニパーク 300, 第一製薬,

図3 Intra-arterial injected drugs on the hepatotoxicity in rats

東京, Lot No. LS11)

・ピラルピシン(ピラルピシン, メルシャン, 東京, Lot No. 94490)

・生理食塩液(大塚製薬, 東京, Lot No. 3F84P)

(5) 臨床検査試薬

・GOT: オートバック・GOT(OPT) (ペーリンガー・マンハイム)

・GPT: モノテスト A GPT(OPT) (ペーリンガー・マンハイム)

結果

(1) 粒子径測定結果

THP を NCM に溶解し LPD とエマルジョン化した製剤の場合は, IOP でも OMN でも良好なエマルジョンが調製できた。また, THP に対する各 NCM の溶解量を検討した結果を表 1 に示したが, 多くの組合わせで安定なエマルジョンを得ることができた。調製されたエマルジョンの形態は, NCM:LPD の配合量が 1 ml:1~4 ml の NCM において w/o 型の安定なエマルジョンを得ることができた。また, NCM:LPD が 1 ml:1 ml, 2 ml:1 ml, 2 ml:2 ml では o/w 型の安定なエマルジョンを得ることができた(表 1)。

また, IOP および OMN で調製された各エマルジョンの粒子径について, 各エマルジョン間に特に差は認められなかった。

(2) ピラルピシンの安定性試験結果

NCM に含有されている THP の安定性につい

て図 1 に示した。24 時間後においても NCM 中の THP の残存率の検討では IOP および OMN とともに 96% 以上であった。しかし, ドキソルピシンの増加率の検討において, OMN で 24 時間後で約 1.5% 以上の増加が認められたが, IOP では 24 時間後で約 0.1% 程度の増加しか認めなかった。

(3) ラット腸間膜動脈内における挙動

調製された各エマルジョンはラット腸間膜動脈内へ投与された後, 毛細血管内へ注入した。各エマルジョンは約 10 分後に塞栓を形成し, どのエマルジョンも形態が保持されていた(図 2)。

(4) ラット正常肝への影響

GOT および GPT 活性に関して, 生理食塩液および被験エマルジョン投与後, いずれも一過性に上昇し, 各投与群とも投与 1 日後に最高値を示し, 投与 3 日後には投与前値と同等のレベルになった。GPT 活性値において IOP を用い調製したエマルジョンでは, 1 日後の値が高いが, 生理食塩液投与群との間に有意な差が認められなかった(図 3)。

考察

肝細胞癌の内科的治療法の一つとして TAE 併用療法が盛んに行われているが, 抗癌剤を LPD 単独に懸濁した懸濁型サスペンション製剤, あるいは NCM に抗癌剤を溶解し LPD と乳化したエマルジョン型製剤を併用している例が多い²⁻⁸⁾。この治療法のメリットは, 抗癌剤が肝臓腫瘍組織に

選択的に停滞し、かつ抗癌剤の徐放性を有していることである。

今回、筆者らは、臨床の現場で汎用されている高圧ホモジナイズ法を用い、THPをNCMであるIOPあるいはOMNで溶解した後にLPDとでエマルジョンを調製した。調製されたおのおのエマルジョンの粒子径は、NCMの種類に関係なく均一で安定であった。また調製されたTHP含有のおのおのエマルジョンのラット肝動脈内投与による肝機能異常は、投与1日目に若干認められたが、動物の個体差などがあり、生理食塩液投与群とも有意差はなく、さらにすべての投与群で投与3日後にすべて投与前値にまで回復していた。

一方、NCM間でのTHPの残存力価に差は認められなかったが、ドキソルビシンへの分解はIOPのほうがOMNにくらべて低いことがわかった。これはTHP自身の力価の低下を生じさせ、本来期待しうる抗腫瘍効果を減少することとなる¹⁰⁾。動注化学塞栓療法に用いる抗癌剤を徐放性を考慮して、LPDとエマルジョン化することで腫瘍組織内に停滞させ徐放効果を得ることを考慮すると、分解率の低いIOPを使用するほうが賢明であろう。

今後、動注化学塞栓併用療法に用いるエマルジョン型抗癌剤の場合、ただ単純に混合するのではなく、LPDとNCMの配合比率、配合変化、残存力価などに対する検討が必要であろう。

文 献

- 1) 住永雅司：CDDPによる副作用防止対策。CDDPを含めた癌化学療法の現状と将来。(栗原 稔・監修), 1993, p 71-86.
- 2) 加藤 仁, 市田隆文, 三浦雅彦, 中郡英次, 佐藤 博・他：シスプラチン・エピルビシン・リピオドール懸濁液(CELE)による肝細胞癌動注療法における有用性。DDS 6(2)：97-101, 1991.
- 3) 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・エピルビシン・リピオドールエマルジョン(CELE)による肝細胞癌の動注化学療法。DDS 7(6)：423-429, 1992.
- 4) Ichida T, Kato M, Hayakawa A, Watanabe M, Igarashi K et al.: Treatment of hepatocellular carcinoma with CDDP・epirubicin lipiodol suspension(CELS): A pilot clinico・pharmacological study. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 31(suppl. 1)：S51-S55, 1992.
- 5) 加藤 仁, 市田隆文, 佐藤 博, 佐々木健一, 高柳義男・他：イオパミドール含有シスプラチン・エピルビシン・リピオドールエマルジョン(CELE)による肝細胞癌動注化学療法の検討。DDS 8(6)：433-439, 1993.
- 6) Ichida T, Kato M, Hayakawa A, Ito S, Mori S et al.: Therapeutic effects of a CDDP・epirubicin・lipiodol emulsion on advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 32(suppl. 1)：S71-S78, 1994.
- 7) 市田隆文, 五十川 修, 加藤 仁, 吉村秀太郎：肝細胞癌に対するリピオドールTAE療法。癌の臨床 40(13)：1484-1489, 1994.
- 8) 加藤 仁, 市田隆文, 佐藤 博, 佐藤万成, 山際 訓・他：肝細胞癌に対する動注化学免疫塞栓療法——シスプラチン・エピルビシン・リピオドールおよびOK-432内包リボソームの併用。DDS 11(5)：355-360, 1996.
- 9) 中尾琢磨, 城道 修, 井口 博, 吉岡武雄, 加藤 仁・他：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。DDS 12(6)：421-430, 1997.
- 10) 杉山朋美, 佐塚泰之, 宮城島惇夫, 野澤靖夫, 長澤一樹・他：Doxorubicinおよびpirarubicinの腫瘍細胞膜輸送と抗腫瘍効果に関する基礎的検討。DDS 13(1)：35-40, 1998.