Hydroxypropylcellulosum を用いた peplomycin 膀胱内注入療法

薬物動態解析による評価

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

安本 亮二	浅川 正純	尾崎 祐吉	堀井 明範
梅田 優	田中 重人	森 勝志	西島 高明
山口 哲男	川喜多順二	西尾 正一	前川 正信

INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY WITH A INSTILLATION OF A NEW PREPARATION USING PEPLMYCIN EMULSION IN HYDROXYPROPYLCELLULOSUM

Pharmacokinetic Study on its Efficacy

Ryoji Yasumoto, Masazumi Asakawa, Yukichi Ozaki, Akinori Horii, Masaru Umeda, Shigeto Tanaka, Katsushi Mori, Takaaki Nishijima, Tetsuo Yamaguchi, Junji Kawakita, Shoichi Nishio and Masanobu Maekawa

Department of Urology, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan
(Director: Prof. M. Maekawa)

Pharmacokinetic study in 11 patients with bladder tumor to pharmacodynamically evaluate the efficacy of a new Peplomycin emulsion in Hydroxypropylcellulosum (HPC-PEP), which was recently developed at our department. Of the 11 patients, 8 received instillation of HPC-PEP at a diluted concentration of 3000 $\mu\text{g/ml}$ and the remaining 3 was intravesically given the corresponding amount of PEP in saline. The results were pharmacodynamically analysed for the comparative efficacy with intravesical treatment of saline-PEP as to the following 3 aspects, 1) change of urinary PEP level after the instillation 2) transition of PEP to serum, and 3) pharmacodynamic parameters relating to urinary levels at different times. Of pharmacodynamic parameters, the half life of this agent was calculated from the formula on the basis of pharmacodynamic analysis of PEP clearance from the bladder compartment. The mean levels of urinary PEP were (61.0 $\mu\text{g/ml}$ (15—90 $\mu\text{g/ml}$), 16.4 $\mu\text{g/ml}$ (0.09—73 $\mu\text{g/ml}$), 18.3 $\mu\text{g/ml}$ (0.3—105 $\mu\text{g/ml}$), 13.1 $\mu\text{g/ml}$ (0.24—50 $\mu\text{g/ml}$) and 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (0.07—53 $\mu\text{g/ml}$), 6, 12 and 24 hours and 2 and 3 days after the instillation, respectively, and, thereafter, decreased below the minimum measurable value. In contrast, urinary PEP was marginally detected at the level of 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (0.04—0.06 $\mu\text{g/ml}$) only 3 hours after a conventional instillation using saline PEP and, thereafter, below the minimum detectable value any time. No significant serum level of PEP was detected at any time after both of the instillation modalities. The half life was 4.18 and 51.0 hours, respectively, after saline PEP and HPC-PEP instillations. These results suggested that intravesically given HPC-PEP was pharmacokinetically retained longer than the conventional saline PEP preparation by means of virtually enhanced affinity to the bladder mucosa with no transport to systemic blood flow via bladder wall. Therefore, PEP emulsion in HPC might be one of the most useful preparations with less adverse effect not only to conservatively treat a primary bladder tumor but also to prevent recurrence of the tumor after the initial transurethral resection.

要旨: 最終濃度3,000 $\mu\text{g/ml}$ になるように作成した HPC-PEP を8例に, Saline-PEP を3例に投与し, 両群における, 1) 尿中 PEP 濃度の経時的推移, 2) PEP の血液内への移行, さらに, 3) 尿中 PEP 濃度を用いた薬物動態力学的パラメーターの違いを検討した。

HPC-PEP 法では, 尿中 PEP の時間的推移は投与後6時間後では61.0 $\mu\text{g/ml}$ (15~90 $\mu\text{g/ml}$), 12時間後では16.4 $\mu\text{g/ml}$ (0.09~73 $\mu\text{g/ml}$), 1日目では18.3 $\mu\text{g/ml}$ (0.3~105 $\mu\text{g/ml}$), 2日目では13.1 $\mu\text{g/ml}$

(0.24~50 μ g/ml), 3日目では6.25 μ g/ml(0.07~53 μ g/ml), 4日目以降は平均値0.03 μ g/ml以下でいずれも測定限界以下であった。一方, Saline-PEPを膀胱内へ注入した場合, 投与後3時間後では0.05 μ g/ml(0.04~0.06 μ g/ml)を示したが, それ以降3日目まですべて測定限界値以下であった。

薬物動態力学理論で解析すると, Saline-PEP法では半減期が平均4.18時間であるのに対し, HPC-PEP法では平均51.0時間と有意に延長しており, PEPの膀胱内での貯留性が示唆された。以上より, HPC-PEPの膀胱内注入療法は薬物動態の検討より, 従来のSaline-PEP法より優れている臨床的に有用な膀胱内注入療法と考える。

はじめに

膀胱腫瘍に対する治療法としては手術療法が一番であるが, その治療前後の補助的療法として膀胱内注入療法^{1)~3)}がある。以前は, 制ガン剤を単剤または数種類を混合したものを生理的食塩水に溶かし, 一定時間膀胱内に溜めさせておく方法を数日間1クールとして行うのが一般的であった。しかし, この方法では薬剤と腫瘍との接触時間は長くて数時間ほどで必ずしも十分な抗腫瘍効果が期待できなかったし, 何回も注入したりカテーテル操作などを行うので膀胱刺激症状や膀胱炎が起り易い欠点があった。最近, 上田⁴⁾はこの問題点をヒドロキシプロピルセルロースム hydroxy-propylcellulosum (以下 HPC と略す) と混合し, 一回または数回膀胱内に注入することにより, 制ガン剤の腫瘍への接触性を高めかつ持続性のある抗癌効果が期待できる投与方法を開発し, 臨床的にも十分な効果が期待できることを報告した。私たちは今回上田らの使用したアドリアマイシン (ADR) ではなく, dose and time-dependent である抗癌剤ペプロマイシン peplomycin (以下 PEP と略す) を用いて膀胱内注入療法を試みた。

今回, 私たちは上田らの方法に準拠して, HPCを混合した PEP (以下 HPC-PEP と略す) を作成し, 従来の PEP 生理的食塩水溶解液を用いた療法 (以下 Saline-PEP と略す) との比較を薬物動態解析法にて行い, 若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 膀胱内注入薬の作成と PEP 濃度の測定

1) HPC-PEP と Saline-PEP の作成と投与方法について

HPC (局方) を蒸留水に混ぜ 2% の HPC 液 15ml を作成し, 15ml の生食に溶かした PEP 90mg を混合して, 総量 30ml の HPC-PEP を作成する。一方, Saline-PEP は生食 30ml に PEP を溶かして作成した。これら薬剤はいつも投与直前に調合・作成し, カテーテルを用いて膀胱内に注入した。

2) PEP 濃度の測定

検査 48 時間前から抗生物質の投与中止したのち, *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とした bioassay 法にて PEP 濃度の測定を行った。この方法による測定限界濃度値は 0.03 μ g/ml であった。

2. 検討対象と検討項目

腫瘍研究グループにて経験した膀胱腫瘍 8 例を今回の検討に資した。前述して作成した HPC-PEP を 8 例に, Saline-PEP を 3 例に投与し, 注入後 1 時間排尿を我慢させた後は自由に排尿させ, 定期的に尿と血液を採取した。そして, それぞれ両群での, 1) 尿中 PEP 濃度の経時的推移, 2) PEP の血液内への移行, さらに, 3) 尿中 PEP 濃度を用いた薬物動態力学的パラメーターを調べた。次に今回考えた薬物動態解析の理論を述べる。

3. 薬物動態解析の理論

薬物動態解析の方法としては次にあげる考え方にて行った。すなわち, 膀胱を箱 B と考え時刻 t における PEP の膀胱内濃度を Ct とする。膀胱から体内への PEP の吸収はないと仮定すると, 膀胱内 PEP の消失は尿により Ct に応じて消失する一次過程として推測される。すなわち, Eq. 1 の式が成立する。

$$dC_t/dt = -K_e \cdot C_t \quad \text{Eq. 1} \quad (K_e \text{ は排泄速度定数})$$

この微分方程式を解くと Eq. 2 の式が得られる。

$$C_t = C_0 \cdot e^{-K_e t} \quad \text{Eq. 2}$$

(C_0 は時刻 0 での濃度を表す)

従って半減期 $T_{1/2}$ は

$$T_{1/2} = (\ln 2) / K_e \text{ (hr)} \text{ となり,}$$

有効膀胱内濃度を C_e とすると有効濃度膀胱内貯留時間 T_e は

$$\begin{aligned} T_e &= 1 / K_e \cdot \ln (C_0 / C_e) \\ &= 59.06 \cdot \ln (1.375 / C_e) \text{ (hr)} \end{aligned}$$

で表される。

結 果

1. 尿中 PEP 濃度の推移 (表 1)

HPC-PEP を膀胱内へ注入した後の尿中 PEP の時

表 1 Hydroxypropylcellulosum を用いた peplomycin 膀胱内注入療法：尿中ならびに血中 peplomycin 濃度の経時的変化

投与後 (時間・日)	(n=8)		
	PEP 濃度 (μg/ml) 尿 mean(range)	血液	PEP 回収量 μg
6 時間	61.0(15.0-90.0)	nd	23370
12 時間	16.4(0.09-73.0)	nd	6396
1	18.3(0.30-105)	nd	14640
2	13.1(0.24-50.0)	nd	18340
3	6.25(0.07-53.0)	nd	9375
4	nd	nd	
5	nd	nd	
6	nd	nd	
7	nd	nd	

PEP : peplomycin, nd: not detected, 回収率 80.1%

表 2 Peplomycin 生理的食塩水溶解液膀胱内注入療法：尿中ならびに血中 peplomycin 濃度の経時的変化 (n=3)

投与後 (時間・日)	peplomycin 濃度 (μg/ml)	
	尿 mean(range)	血液
3 時間	0.05(0.04-0.06)	nd
6 時間	nd	nd
12 時間	nd	nd
1	nd	nd
2	nd	nd
3	nd	nd

nd: not detected

間の推移について調べたところ、投与後 6 時間後では平均 61.0μg/ml (15~90μg/ml)、12 時間後では 16.4 μg/ml (0.09~73μg/ml)、1 日目では 18.3μg/ml (0.3~105μg/ml)、2 日目では 13.1μg/ml (0.24~50 μg/ml)、3 日目では 6.25μg/ml (0.07~53μg/ml)、4 日目以降は平均値 0.03μg/ml 以下でいずれも測定限界以下であった。また、PEP の回収率は 80.1% であった。

Saline-PEP を膀胱内へ注入した場合、投与後 3 時間後では 0.05μg/ml (0.04~0.06μg/ml) で、それ以降 3 日目まですべて測定限界値以下であった (表 2)。

2. PEP の血液内への移行 (表 1, 2)

いずれの群においても PEP の血液内濃度は投与以降 7 日目まですべて測定限界値以下であった。

3. 尿中 PEP 濃度を用いた薬物動態学的解析 (表 3)

尿中 PEP の薬物動態学的解析の結果、HPC-PEP 群では排泄速度定数は 0.09、半減期は平均 51.0 時間であったのに対し、Saline-PEP 群ではそれらが 0.59 と 4.18 時間であった。また、有効膀胱内濃度を 1.0μg/ml と仮定して計算した有効濃度膀胱内貯留時間について

表 3 膀胱内注入療法時の薬物動態学パラメーターの比較

	薬物動態学パラメーター (平均)		
	Ke	T ^{1/2}	Te
HPC-PEP 法	0.09	51.0	226.5
Saline-PEP 法	0.59	4.18	3.89

Ke : 排泄速度定数 (/hr)、T^{1/2} : 半減期 (hr)、Te : 有効濃度膀胱内留時間 (hr)

も、Saline-PEP 群では 3.89 時間であったのに対し、HPC-PEP 群では 226.5 と約 58 倍長い有効濃度時間を示した。

考 案

表在性膀胱腫瘍に対する化学療法としては、膀胱内注入療法^{1)~3)}、腫瘍局所注入療法⁵⁾⁶⁾などが従来補助的療法として行われており、私たちも PEP を用いた膀胱内注入療法や温水療法などの成績を報告してきた⁷⁾⁸⁾。このうち、膀胱内注入療法の問題点として、①使用している薬剤がどの程度の抗腫瘍作用を示すのか？ ②排尿のため、使用薬剤と腫瘍との接触時間が短く、*in vitro* での効果ほど充分抗腫瘍効果が見られないのでは？ などの疑問があげられていた。最近、上田はこれらの問題点を粘膜に附着しさらに徐放性の作用のある HPC と混合することにより、制がん剤の腫瘍への接触性を高め、かつ持続性のある制癌効果が期待できる投与方法を報告した。今回、私たちは HPC-PEP 法と従来の Saline-PEP 法との違いを明らかにするため薬物動態解析法を行った。

まず、上田らの場合と異なり使用した制がん剤として PEP を使用した理由とその濃度設定については、以前の Saline-PEP 法による膀胱内注入療法の臨床研究の結果、3,000μg/ml 注入にて 5 例中 3 例が有効以上の成績が見られ、しかも投与に伴う副作用を経験しなかったこと⁹⁾、PEP と ADR との制癌効果の比較にて前者の方が良好な成績が見られたとの論文⁹⁾などに基づいて設定した。この設定については、今回の検討中血液内への PEP の移行が無かったこと、膀胱局所への刺激などの副作用も全く経験しなかったこと、さらに浅川ら¹⁰⁾が報告しているように内視鏡的判定にて 6 例中 5 例に有効以上の効果が見られた点より臨床妥当と考えている。また、今回決めた濃度“3,000μg/ml”も臨床上ほぼ至適濃度と考えている。

一方、HPC との混合による PEP の安定性についての検討では、混合後 1 週間の冷所保存でも失活せず、さらに臨床上的検討でも有効な成績が見られたことよ

り、HPC との混合による PEP の配合変化は無いものと考えている。

さて、血液や尿を含めさまざまなものの薬物濃度測定が迅速かつ正確に測定できるようになり、多くの施設で臨床薬理学的研究がなされるようになった。そのひとつとして薬物動態力学的パラメータの解析により、治療効果や治療方法の評価を行おうとする試みが広くなされている¹¹⁾。また、最近では Drug delivery system(DDS)¹²⁾という考え方が広く行われ、膀胱腫瘍の治療に際し、さまざまな剤型の作成¹³⁾やその投与経路の改良・開発¹⁴⁾がなされており、その評価にも薬物動態力学的な考え方が利用されている。今回行った HPC-PEP 法は前者の考えより考案されたものであるが、従来の投与方法と比較するために前述した薬物動態解析法よりみたこの方法の利点を追究した。

その結果、HPC-PEP を膀胱内へ注入した後の尿中 PEP の時間的推移について調べたところ、3 日目でも $6.25\mu\text{g/ml}$ と高い値を示し、Saline-PEP 群での成績と比較しても、明らかに抗癌剤と腫瘍との接触時間の延長が見られた。

また、私たちの考えた薬物動態解析モデルによると、Saline-PEP 法では半減期が平均4.18時間であるのに対し、HPC-PEP 法では平均51.0時間と有意に延長しており、HPC-PEP の膀胱内での貯留性が再確認された。

また有効薬物濃度を $1\mu\text{g/ml}$ と設定したときの有効濃度膀胱内貯留時間が saline-PEP 法では3.89時間であったのに対し、HPC-PEP 法では226.5時間と明らかに延長しており、dose and time-dependent である PEP の特徴からみてこの投与方法の有効性が示唆された。今後、HPC-PEP の膀胱内注入療法についての臨床評価を行っていく予定である。

結 論

HPC-PEP の膀胱内注入療法は薬物動態的検討により、従来の Saline-PEP 法より優れており、臨床的に有用な膀胱内注入療法と考える。

校を終えるにあたりご指導いただいた恩師前川正信教授に深く深謝するとともに、本研究に際し、HPC の作成にあたり並々ならぬ御尽力下さいました大阪市立北市民病院薬剤部並びに大阪鉄道病院薬剤部の薬剤師の方々、さらに薬物動態解析についてご協力くださいました大際市立大学麻酔科学教室 西 信一助手に衷心より感謝いたします。

文 献

- 1) Mishina, T., Oda, K., Murata, S., Ooe, H. and Mori, Y.: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumours. *J. Urol.*, 114, 217—219, 1975.
- 2) 新島端夫, 松村陽右, 近藤捷嘉, 片山泰弘, 尾崎雄次郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法(予報). 泌尿紀要, 21, 233—241, 1975.
- 3) Lamm DL, 森 勝志, Crawford ED: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 療法とアドリアマイシン膀胱内注入の臨床比較試験, 米国南西部泌尿器科研究班の経験. 日泌尿会誌, 77, 1784—1789, 1986.
- 4) 上田公介, 増井靖彦, 岡村武彦, 大田黒和生, 井上和彦: 膀胱腫瘍に対する粘膜付着性抗癌剤の研究. 日泌尿会誌, 79, 44—48, 1988.
- 5) 安本亮二, 西尾正一: 膀胱腫瘍に対する局所注入療法. 第一報. 一抗癌剤(アドリアマイシン)の効果について. 泌尿紀要, 26, 984—994, 1980.
- 6) 安本亮二, 堀井明範, 井関達男, 川喜多順二, 西島高明, 西尾正一, 早原信行, 前川正信: 膀胱腫瘍に対する局所注入療法. 第3報. Bacillus Calmette Guerin (BCG) の効果について. 泌尿紀要, 27, 65—68, 1981.
- 7) 山口哲男, 加藤禎一, 船井勝七, 和田誠次, 西尾正一, 安本亮二, 前川正信: 膀胱癌の PEP 温化学療法. 第10回尿路悪性腫瘍研究会抄録集, p. 59—60, 1985.
- 8) 西尾正一, 安本亮二, 浅川正純, 川喜多順二, 西島高明, 堀井明範, 尾崎祐吉, 辻田正昭, 結城清之, 前川正信: 膀胱腫瘍に対するペプロマイシン注入療法. 第3報. 膀胱腫瘍に対するペプロマイシン注入療法の効果(未発表).
- 9) 山下 巧, 伊藤潤平, 高橋克俊, 榎本 真: 膀胱内注入療法. 動物評価モデルの検討. 癌と化学療法, 15(7), 2087—2092, 1988.
- 10) 浅川正純, 尾崎祐吉, 堀井明範, 安本亮二, 西尾正一, 前川正信: Hydroxypropylcellulose(HPC)を用いた peplomycin (PEP) 膀胱内注入療法. 第36回日本化学療法学会総会講演集, p. 219, 1988.
- 11) 西 信一, 浅田 章, 藤森 貢: リドカインによる局所麻酔薬中毒に対する薬物動態解析. 第4回日本蘇生学会総会予稿集, 1985.
- 12) 宮尾興平: ドラッグ・デリバリー・システムの実験—開発の側面から—. 医薬ジャーナル社, 1986.
- 13) 加藤哲郎: 癌場誘導による膀胱腔内癌化学療法. 総合臨床, 34, 201—202, 1985.
- 14) 小早川等, 安本亮二, 前川正信: Vascular-access-port を使用した動注療法の一例. 泌尿紀要, 33, 964—967, 1987.

(1988年7月26日受理, 特別掲載)