

タキソイド系抗癌剤の生体膜透過に及ぼす注射溶解剤の影響

著者	嶋田 努, 山崎 賢, 伊藤 千恵, 吉原 裕美, 野村 政明, 横川 弘一, 宮本 謙一
雑誌名	薬学雑誌
巻	123
号	supplement
ページ	157-160
発行年	2003-11-13
URL	http://hdl.handle.net/2297/39189

タキソイド系抗癌剤の生体膜透過に及ぼす注射溶解剤の影響

○ 嶋田 努、山崎 賢、伊藤千恵、吉原裕美、野村政明、横川弘一、宮本謙一
(金沢大病院薬剤部)

Influence of surfactant vehicles on membrane permeability of Taxoid anticancer drugs

Tsutomu Shimada, Masaru Yamazaki, Chie Ito, Hiromi Yoshihara, Masaaki Nomura,
Koichi Yokogawa, Ken-ichi Miyamoto
(Department of Hospital Pharmacy, Kanazawa University)

We examined the influence of surfactant vehicles for injection on the disposition kinetics of taxoid anticancer drugs after intraperitoneal administration in normal and rats with AH130-peritoneal dissemination. The rats were intraperitoneally administered at a dose of 40 mg/kg of paclitaxel or docetaxel in a volume of 20 mL of saline. The peritoneal solutions were prepared with 4.2% Cremophor EL (CrEL) for paclitaxel (TXL), 1.5 % Polysorbate-80 (PS-80) for docetaxel (TXT) and 4.2% CrEL for docetaxel (TXT+CrEL). The apparent first-order absorption rate constant from the peritoneal cavity (k_a) of TXL was about 1/20 smaller than that of TXT. The area under concentration-time curve of drug in plasma / in ascites ratio of TXL was about 1/3 smaller than that of TXT. But, these values of TXT+CrEL approached approximately to those of TXL. There was not large difference for these results between normal and rats with AH130-peritoneal dissemination. Then, the uptake of TXT into AH130 cells was significantly higher than that of TXL. At intravenous administration, the permeabilities into red blood cells of TXL and TXT+CrEL were lower than that of TXT. But at intraperitoneal administration, each drug in these three groups was all same. In conclusion, we demonstrated using rats that the disposition kinetics of taxoid anticancer drugs after an intraperitoneal administration was strongly influenced by CrEL.

Keyword; paclitaxel, docetaxel, membrane permeability, Cremophor EL,

【緒言】

腹膜播腫に対して、様々な治療法が開発されているが、その治療成果はきわめて不良で、5年生存率はほとんどない。

金沢大学医学部附属病院外科と我々のグループは、腹膜播種の新たな治療法としてタキソイド系抗癌剤を用いた腹腔内化学療

法の効果と安全性を薬物動態面から検討を行っている。

タキソイド系抗癌剤には、タキソール注とタキソテール注が市販されており、それぞれ paclitaxel あるいは docetaxel を界面活性剤の Cremophor EL (CrEL) と polysorbate-80

(PS-80) によってミセル化した製剤である。このタキソール注あるいはタキソテール注を腹膜播種患者の腹腔内に投与すると、paclitaxel、docetaxel ともに極めて長時間高濃度で腹腔内に存在し、血中への移行性が低いことが示された。しかし、この時の paclitaxel の血漿中と腹水中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) の比は、docetaxel に比較して、約 1/4 と小さく、同じタキソイド系抗癌剤であっても paclitaxel のほうが血中への移行性が低いことが示唆された (1,2)。

一方、Alex ら (3) は paclitaxel の注射溶解剤として用いられている CrEL は、薬物自体の体内動態に影響を及ぼすことを報告している。また、Heleen らは (4) タキソール注を経口投与した時、CrEL が消化管からの paclitaxel の吸収を低下させると報告している。このように、注射溶解剤が、薬物の体内動態に影響を与えることが十分考えられるが、詳細に検討している報告はまだ少ない。

Paclitaxel および docetaxel は物性的にも極めて似通っているにもかかわらずタキソテール注とタキソール注を腹腔内に投与した場合の血中移行性が異なる原因が両薬物の注射溶解剤の違いによるものではないかと考え、ラットを用いて詳細に検討した。

【実験の部】

市販のタキソール注 (50 % CrEL 含有、以下、TXL) あるいはタキソテール注 (29.5 % PS-80 含有、以下、TXT) を使用した。

9 週令雌性 Donryu ラットに薬液 20 mL を腹腔内に投与した後、経時的に頸静脈より採血および腹腔より腹水を採取した。また、適宜に小腸を採取した。薬物の投与量はい

ずれも 40 mg/kg とした。この時、TXL は 4.2 % CrEL、TXT は 1.5 % PS-80 を含有していた。また、TXT に 4.2 % CrEL (以下、TXT+CrEL) を添加したものを調製した。

腹膜播種モデルラットはラット腹水肝癌 AH130 細胞を腹腔内に移植して 2 週間後に使用した。

Paclitaxel および docetaxel の濃度は HPLC により測定した。

【結果および考察】

《腹膜透過に及ぼす溶解剤の影響》

ラットの腹腔内に TXL、TXT あるいは TXT+CrEL を投与した時、腹水中の docetaxel の消失速度定数は、paclitaxel に比べて 20 倍大きかった。また、CrEL を添加することにより docetaxel の腹水からの消失は遅くなった (Fig. 1)。

一方、血漿中薬物濃度推移は、docetaxel では 2 時間後に最高濃度 (Cmax) になり、その後速やかに低下したが、paclitaxel では 12 時間後に Cmax となった。同様に、CrEL を添加することで docetaxel の血漿中移行が低下・遅延した (Fig. 1)。

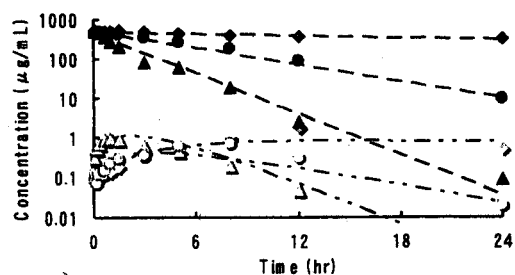


Fig. 1 Concentration-time courses of paclitaxel and docetaxel in ascites (Black symbol) and plasma (gray symbol) after an i.p. administration of TXL (◇), TXT (△) and TXT+CrEL (○) (40 mg/kg).

即ち、タキソイド系抗癌剤の腹腔内から血中への移行には注射溶解剤である CrEL の影響が大きいことが示唆された。

《血球移行に及ぼす溶解剤の影響》

TXL、TXT あるいは TXT+CrEL を静脈内あるいは腹腔内に投与し、1 時間後の血液-血漿分配率 (RBP) 値を Fig. 2 に示した。静脈内投与後、docetaxel の RBP 値は paclitaxel に比べ有意に大きかったが、CrEL を加えることによって docetaxel の RBP 値は paclitaxel と同程度にまで低下した。一方、腹腔内投与後の RBP 値はそれぞれ有意な差はなかった。これらのことから、直接血管内に CrEL が加わると薬物の血球移行性が低下するが、腹腔内に投与された CrEL は、腹膜を透過せず、血管内の薬物の血球移行には影響を及ぼさないものと考えられた。

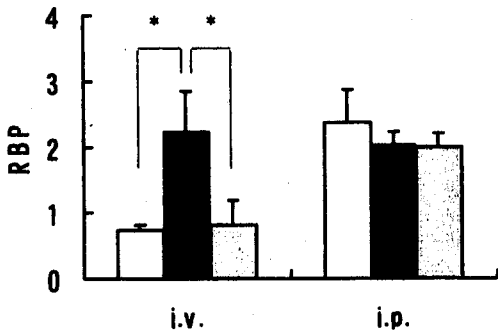


Fig. 2 Blood-to-plasma concentration ratio (RBP) of paclitaxel and docetaxel at 1 h after i.v. or i.p. administration. Rats were administrated TXL (□), TXT (■) and TXT+CrEL (▨) at a dose of 40 mg/kg (i.p.) or 5 mg/kg (i.v.).

《組織移行に及ぼす溶解剤の影響》

TXL あるいは TXT、TXT+CrEL を腹腔内投与した後の各抗癌剤の小腸組織内濃度は、docetaxel が 1 時間後に Cmax となり、その後低下したのに対して、CrEL が添加された paclitaxel や docetaxel は、ともに 12 時間まで徐々に組織濃度が上昇した (Fig. 3)。しかし、Kp,app 値は 3 群で有意な差は見られなかった (Fig. 4)。

これらのことは、腹腔内投与された薬物は、腹膜内皮を通過後、直接小腸組織へ分布するのではなく、血中へ移行した後、組織内に分布することを示唆している。

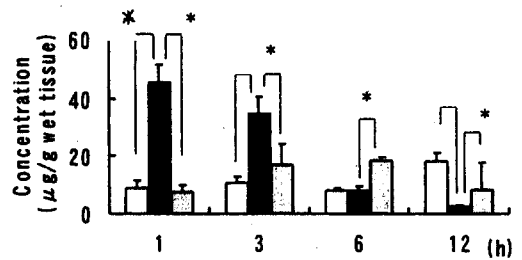


Fig. 3 Intestine concentration of paclitaxel and docetaxel after an i.p. administration of TXL (□), TXT (■) and TXT+CrEL (▨) (40 mg/kg).

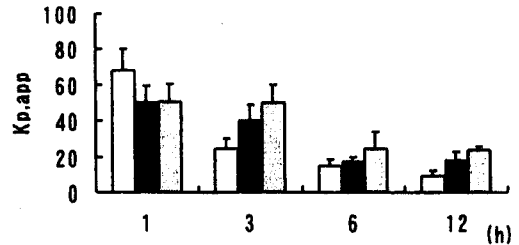


Fig.4 Apparent intestine to plasma concentration ratio (Kp,app) of paclitaxel and docetaxel after an i.p. administration of TXL (□), TXT (■) and TXT+CrEL (▨) (40 mg/kg).

《癌細胞移行に及ぼす溶解剤の影響》

腹水肝癌担癌ラットにおけるタキソイド系抗癌剤の腹腔内投与後の血中および腹水中薬物濃度推移は正常ラットの場合とほぼ同様であった。TXT 投与後、腹腔内 AH130 細胞への docetaxel の取り込みは、2 時間後に Cmax となり、その後徐々に低下した。一方、paclitaxel では 24 時間までほとんど取り込まれなかった (Fig. 5)。すなわち、腹膜や血球膜透過と同様に、CrEL により薬物の癌細胞膜透過も抑制されることが示された。

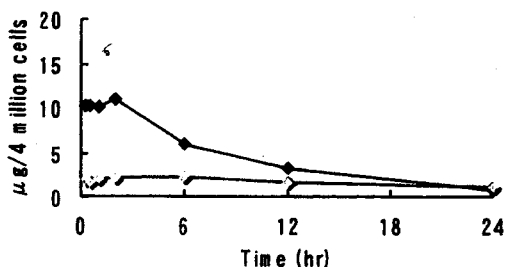


Fig. 5 Concentration of paclitaxel and docetaxel in AH130 cells after an i.p. administration of TXL (◊) or TXT (◆) (40 mg/kg).

【結論】腹腔内投与された薬物の腹膜透過に及ぼす注射溶解剤の影響は、4.2% CrELのほうが、1.5% PS-80 に比べて強いことが示された。また、血球や癌細胞への薬物透過にも同様な阻害効果が示された。

【REFERENCE】

1. 伏田幸夫, 古居奈歩, 木南伸一, 二宮致, 藤村隆, 西本元一, 太田哲生, 横川弘一, 宮本謙一, 三輪晃一: 胃癌腹膜播種症例に対する Docetaxel (Taxotere) 腹腔内投与時の薬物動態と安全性の検討. *癌と化学療法*, **29**(10), 1759-1763 (2002)
2. 伏田幸夫, 古居奈歩, 木南伸一, 二宮致, 藤村隆, 西本元一, 太田哲生, 横川弘一, 宮本謙一, 三輪晃一: 胃癌腹膜播種に対する Taxane 系抗癌剤 (Paclitaxel) を用いた腹腔内化学療法の可能性. *癌と化学療法*, **29**(12), 2164-2167, (2002)
3. 古居奈歩, 山崎賢, 横川弘一, 伏田幸夫, 三輪晃一, 宮本謙一: タキサン系薬剤の腹腔内投与時における薬物動態の比較検討. “第122年会日本薬学会講演要旨集” No.4, 124 (2002)
4. Sparreboom A., van Tellingen O., Nuijten W.J., Beijnen J.H.: Nonlinear Pharmacokinetics of Paclitaxel in Mice Results from the Pharmaceutical Vehicle Cremophor EL. *Cancer Res.*, **56**, 2112-2115 (1996)