

〈抄録〉第25回 日本臨床薬理学会年会 2004年9月17～18日 静岡
シンポジウム3 (個別化分野): 抗がん薬におけるTDM, 進歩と展望

5. 腹膜播種患者への抗癌剤投与における腹腔内化学療法の検討

古居 奈歩*¹ 伏田 幸夫*² 横川 弘一*¹ 宮本 謙一*¹

【目的】腹膜播種とは、腹腔表面に露出する腫瘍組織から腫瘍細胞が剥離して脱落し、腹腔内の他の部位に散布されて増殖する形式の転移であり、全胃癌患者の10～15%、治癒切除後再発の50～60%を占めると言われている。しかしながらその治療成績は悪く、5年生存率は殆どない。腹膜播種の治療法としては外科的切除、放射線療法、化学療法があり、化学療法では従来の全身投与に加えて、近年では腹腔内へ局所的に投与する方法が試みられている。高濃度の抗癌剤を直接癌細胞に接触させることができるため、より効果的な投与方法として頻用されつつあるが、腹腔内投与時の抗癌剤の薬物動態に関する報告は少なく、投与量や投与間隔については医師の経験によるところが大きい。

そこで、より有効的かつ副作用が軽減できるような投与の確立を目指し、当院消化器外科で使用されているタキソテール(TXT)、タキソール(TXL)、エトポシド(VP-16)、シスプラチン(CDDP)の腹腔内投与時の腹水中濃度推移や血中への移行性について比較検討した。

【方法】対象は金沢大学医学部附属病院臨床研究審査委員会(IRB)の承認を受けて、本人より書面による同意が得られた胃癌原発腹膜播種患者とした(VP-16 2例、CDDP 2例、TXT 6例、TXL 3例)。

各種薬剤TXT(60 mg、80 mg)、TXL(120 mg、180 mg)、VP-16(100 mg)、CDDP(150 mg)を生理食塩水500～1000 mLで希釈し腹腔内に埋め込んだリザーバーより1時間かけて投与し、投与直後を0分として腹水・血液の採取を行なった。

測定方法は、CDDPは原子吸光度法(プラチナ量として測定)、VP-16、TXT、TXLに関してはHPLC法を用いて行なった。

【結果】TXT 60 mgまたは80 mgを輸液1000 mLに混合

し、1時間かけて腹腔内投与したときの腹水・血漿中濃度を測定した結果、腹水中濃度は投与直後に最高値に達し、その後緩やかに消失し、6時間後には60 mg投与群では平均値で53%、80 mg投与群では18%まで消失した。一方、血漿中濃度は腹水中の約1/100以下の低濃度で推移し、6時間まではほぼ一定の値を示した。

同様にTXL 120 mgまたは180 mg腹腔内投与したときの腹水・血漿中濃度を測定した結果、腹水中濃度はTXLと同様に投与直後に最高値に達し、その後さらに緩やかに消失し、6時間後には120 mg投与群では平均値で61%、180 mg投与群では51%までの消失にとどまった。一方、血漿中濃度は腹水中の約1/1000以下の非常に低い濃度で推移し、6時間まではほぼ一定の値を示した。

各種抗癌剤(CDDP・MMC・VP-16)を輸液500 mLに溶解し、30分かけて腹腔内投与したときのVP-16の腹水・血漿中濃度を測定した結果、腹水中濃度は最高値で約200 µg/mLの濃度を示し、その後緩やかに減少し、5時間後には最高値の約15%にまで減少した。血漿中濃度はほぼ横ばいに推移し、5時間後にもはっきりとした消失相は見られなかった。

一方、手術直後各種抗癌剤を1000 mLの輸液に混合し腹腔内に投与し、1時間後、留置ドレーンから自然流出させた時のPtの腹水・血漿中濃度を測定した結果、腹水中濃度は投与直後、又は投与5分後に最高値に達し、6時間後にはその3～6%にまで減少した。血漿中濃度は腹水中濃度とほぼ並行して推移し、最高血漿中濃度は2例とも約5 µg/mLとなった。消失は2例で異なっており、1例は3時間後で6%、1例は4時間後で27%と個人差が見られた。

各種抗癌剤の腹腔内投与時の腹水及び血漿中の投与量あたりの0～240(又は360)分までの濃度曲線下面積(AUC/dose)の比についてFig.1に示す。AUCを一定の時間で限定していることより一定の条件ではないが

*¹ 金沢大学医学部附属病院薬剤部
〒920-8641 金沢市宝町13-1

*² 金沢大学医学部附属病院消化器外科

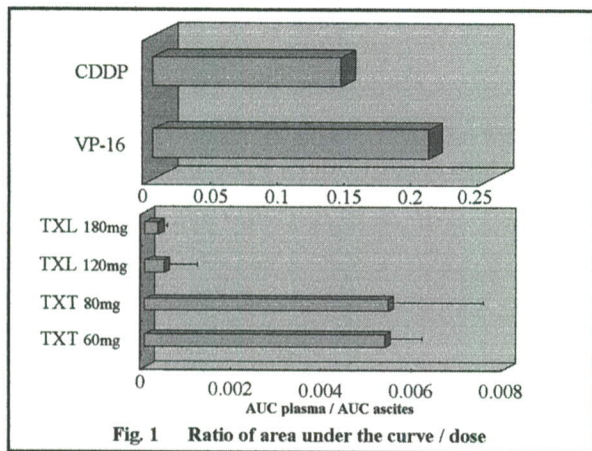


Fig. 1 Ratio of area under the curve / dose

この AUC の比から見積もられる移行性の良いものとしては VP-16、CDDP が挙げられ、その値は個人差があるものの 0.2 程度、その次に TXT で 0.0036~0.0074 程度、最も移行性の低い薬物として TXL が挙げられ 0.00039~0.0011 と低い値を示した。参考として、5-FU は当院にて測定した 1 例においては、0.0064、MMC は文献より 0.012 という値が報告されている。

【考察】今回の結果より、薬物によって腹水中濃度推移や血漿中濃度推移が異なることが示され、VP-16、CDDP は比較的速く腹水中から消失するのに対し、TXT、TXL はほとんど消失しない傾向が認められた。分子量は VP-16、CDDP が 589、300 に対し、TXT、TXL が 862、854 であり、後者のほうが比較的大きい。また、脂溶性に関しても後者の方が高い。各薬剤の投与条件や患者背景が異なっているため比較は困難だが、以上の結果を考慮すると、脂溶性が低くても比較的小さいほうが腹水からの消失が速く、血漿中への移行が高い傾向であることが考えられた。

また、同じタキサン系で分子量、骨格共に類似している TXT と TXL では TXL の方が血漿中への移行が更に低いことが示唆された。血液側への移行が低ければ腹腔内に高濃度の薬剤を維持できる上に、全身性の副作用も軽減される可能性がある。実際、本試験における副作用の発現頻度、重症度は TXL の方が低い傾向が認められた。逆に血液側への移行性が高ければ、腹腔内の癌細胞に対する直接的効果以外に、原発巣や遠隔転移巣に対する抗腫瘍効果も期待しうる。TXL では、重篤な血液毒性の発現が $4.2 \times 10^{-2} \sim 8.5 \times 10^{-2} \mu\text{g/mL}$ の濃度を超える持続時間に相関している¹⁾。また、AUC 値が $20 \text{ mg}\cdot\text{hr/L}$ 以下であれば毒性を避けられるとの報告もある²⁾。腹腔内投与時の血漿中濃度は、ほぼこの条件を下回っており、用量規制因子である骨髄抑制の発現を避けられることが予測される。逆に作用機序である微小

管重合促進効果発現濃度が $8.5 \times 10^{-3} \mu\text{g/mL}$ 以上³⁾であることを考えると、腹水中薬物濃度は高濃度に保たれており、抗腫瘍効果が期待できる。一方、TXT では、in vitro において 50%細胞増殖抑制濃度 (IC₅₀) が $4 \times 10^{-3} \sim 3.5 \times 10^{-2} \mu\text{g/mL}$ であることが報告されている⁴⁾。従って、腹水中、血漿中濃度共にこの濃度を上回っているため腹腔内あるいは全身性の抗腫瘍効果を期待できる。しかし、好中球 50%減少率は AUC が $0.97 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり⁵⁾、今回の結果では大幅に上回っている。また、最高血中濃度は、 60 mg/m^2 静脈投与時に比較して 1/20 程度と低かったが、AUC 値は 1~3 倍と大きい結果となったため慎重な副作用の確認が必須である。

最近、TXL に用いられている注射溶剤 cremophor EL[®] (ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、Sigma 社) が、TXL の体内動態に影響を及ぼすことが報告された。Gelderblom ら⁶⁾は、cremophor EL[®] を使用しないで TXL を腹腔内投与した場合、その bioavailability や血漿中濃度が、使用した場合に比較して有意に上昇することを報告している。今回、患者に投与された TXL には、溶剤として cremophor EL[®] が、一方、TXT にはポリソルベート 80[®] が含まれている。従って、両剤間における腹膜から血液側への移行性の違いは、これらの溶解補助剤の違いによる可能性が考えられるが、詳細は不明である。

【参考文献】

- 1) L. Gianni, C. M. Kearns, A. Giani, G. Capri, L. Viganò, A. Lacatelli, G. Bonadonna and M. J. Egorin, Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. *J. Clin. Oncol* 1995; **13**: 180-190
- 2) J.H. Beijnen, M.T. Huizing, W.W. ten B. Huinink, C.H.N. Veenhof, J.B. Vermorken, G. Giaccone and H.M. Pinedo, Bioanalysis, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Anticancer Drug Paclitaxel (Taxol). *Semin. Oncol* 1994; **21**: 53-62
- 3) Y. F. Chang, L. L. Li, C. W. Wu, T. Y. Lui, F. K. Peng and C. W. Chi, Paclitaxel-induced apoptosis in human gastric carcinoma cell Lines. *Cancer* 1996; **77**: 14-18
- 4) M. Bissery, G. Nohynek, G. Sanderink and F. Lavelle, Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part I: preclinical experience. *Anti-Cancer Drugs* 1995; **6**: 339-368
- 5) R. Bruno, G. J. Sanderink, Pharmacokinetics and Metabolism of Taxotere (Docetaxel). *Cancer Surv* 1993; **17**: 305-313
- 6) H. Gelderblom, J. Verweij, D. M. van Zomeren, D. Buijs, L. Ouwens, K. Nooter, G. Stoter, A. Sparreboom, Influence of cremophor EL on the bioavailability of intraperitoneal paclitaxel. *Clin. Cancer Res* 2002; **8**: 1237-1241