

## 腹膜播種患者に対するタキサン系抗癌剤の腹腔内投与時における 腹水および血漿中濃度推移

古居奈歩<sup>†1</sup>, 山崎 賢<sup>†1</sup>, 横川弘一<sup>†1</sup>, 伏田幸夫<sup>†2</sup>, 三輪晃一<sup>†2</sup>, 宮本謙一<sup>\*†1</sup>  
金沢大学医学部附属病院薬剤部<sup>†1</sup>, 同附属病院第二外科<sup>†2</sup>

### Ascites and the Plasma Concentration-Time Courses of the Taxanes Antitumor Agents Taxanes after an Intraperitoneal Administration in Patients with Peritoneal Tumors

Naho Furui<sup>†1</sup>, Masaru Yamazaki<sup>†1</sup>, Koichi Yokogawa<sup>†1</sup>, Sachio Fushida<sup>†2</sup>,  
Kouichi Miwa<sup>†2</sup> and Ken-ichi Miyamoto<sup>\*†1</sup>

Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Kanazawa University<sup>†1</sup>

Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University<sup>†2</sup>

[ Received October 1, 2002 ]  
[ Accepted February 8, 2003 ]

We evaluated the disposition kinetics of taxanes, an antitumor agent after the intraperitoneal administration in nine patients with peritoneal tumors. The intraperitoneal concentrations of docetaxel or paclitaxel decreased slowly following the i.p. infusion administration of either docetaxel (60–80mg/day) or paclitaxel (120–180mg/day) over a 1-hour period in patients. There was no difference in the concentration-time courses between both drugs in each patient, and the elimination half-time was about 8hr. The area under the intraperitoneal concentration-time curve (AUC<sub>p</sub>) of paclitaxel relative to the dose was about 3-times larger than that of docetaxel. On the other hand, the permeability of these drugs from the peritoneal cavity into the systemic circulation was extremely small. The plasma concentrations and the AUCs of both drugs showed large individual variations among the patients. The ratios of AUCs/AUC<sub>p</sub> of docetaxel and paclitaxel relative to the dose were  $7.1 \times 10^{-2}$  and  $3.8 \times 10^{-3}$ , respectively. The permeability of paclitaxel was only about 1/20 that of docetaxel.

**Keywords** — taxanes, docetaxel, paclitaxel, peritoneal tumor, intraperitoneal administration, disposition kinetics

### 緒 言

パクリタキセル(タキソール<sup>®</sup>), ドセタキセル(タキソテール<sup>®</sup>)は Taxane alkaloid であり, その作用機序はともに微小管に作用し, 蛋白重合を促進することによって微小管の安定化, 過剰形成を起こすことにより, 染色体の移動を妨げ細胞分裂を阻害するとされている<sup>1)</sup>. 近年ではこれらの薬剤の胃癌に対する抗腫瘍効果が認められ, 臨床において高い奏効率が報告されている<sup>2)</sup>. 一方, 用

量規制因子は白血球減少, 特に好中球減少であり, ほぼ100%の割合で認められるため使用については十分な配慮が必要である<sup>3)</sup>.

腹膜播種は, 腹腔表面に露出する腫瘍組織から腫瘍細胞が剥離・脱落し, 腹腔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%を占めるといわれており, また, その治療成績は悪く, 5年生存率は極めて低いと報告されている<sup>4)</sup>.

<sup>†1,2</sup> 石川県金沢市宝町13-1; 13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8641 Japan

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考えられるが、腹腔内投与時の各種抗癌剤の体内動態に関する報告は少なく、投与量や投与方法は医師の経験によるところが大きい。

したがって、今回、胃癌原発腹膜播種患者に対してのパクリタキセル、ドセタキセルの腹腔内投与における腹水中濃度推移および血液側への移行性について、薬物動態学的な検討を行った。

## 方 法

### 1. 対象患者とその背景

対象は金沢大学医学部附属病院受託臨床研究審査(IRB)の承認を受けて、本人の同意書が得られた胃癌原発腹膜播種患者9名(症例A~I)である(Table 1)。症例A~Cは胃癌に対する開腹手術後、症例D~Fは開腹手術前に腹腔内投与された。投与薬剤については、症例A~Cについてはドセタキセル60mg、症例D~Fについてはドセタキセル80mgの腹腔内投与、症例G~Iについてはパクリタキセル120mgあるいは180mgの2用量で腹腔内投与された。

すべての患者において投与前に肝機能および腎機能に異常は認められなかった。腹膜播種の所見の記載については、胃癌取り扱い規約第13版より腹膜播種の進行度合いを表現する指標(P1~3)の記載がなくなり、個々の比較は困難であった。また、腹水細胞診の結果を参考までに示したが、個々の症例では、腹腔内投与の他に静脈

内投与による全身化学療法を行っている場合が多く、腹腔内投与のみの効果とは断定できなかった。

### 2. 投与および検体採取方法

投与方法は、ドセタキセル(60, 80mg)またはパクリタキセル(120, 180mg)を生理食塩水1Lで希釈後、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、投与終了後を0時間として腹水および血液を経時的に採取した。採取方法については、腹水は留置カテーテルより、血液は留置針より採取した。採血時間は投与終了後0, 0.5, 1, 2, 3, 6, 24時間とし、採取可能な場合に限りに行った。

### 3. ドセタキセルおよびパクリタキセルの濃度測定法

腹水中および血漿中のドセタキセルあるいはパクリタキセル濃度は Vergniol ら<sup>5)</sup>の方法に準じて HPLC 法により測定した。

#### 1) 検体処理

サンプル1mLに30%アセトニトリル1mLおよび内部標準物質を加え、よく攪拌し、その溶液全量を固相抽出用カラム(ISOLUTE C2, ユニフレックス)に注入し、減圧ろ過を行った。その後1mLの蒸留水でカラムを洗浄後、50%メタノール1mLで薬物を溶出した。この溶出液をHPLCに注入した。内部標準物質には、ドセタキセルの濃度測定時にはパクリタキセル(腹水測定時60 $\mu$ g/mL溶液50 $\mu$ L, 血漿測定時0.6 $\mu$ g/mL溶液100 $\mu$ L)を用いた。一方、パクリタキセル濃度測定時にはドセタキセル(腹水測定時200 $\mu$ g/mL溶液100 $\mu$ L, 血漿測定時2 $\mu$ g/mL溶液100 $\mu$ L)を用いた。

Table 1. Patient Characteristics.

Patient no.	Age · Sex	Height · Wt cm, kg	Gastrectomy	Drug (i.p.)	Dose (mg)	Received weekly	Before i.p.		After i.p.	
							findings	cytodiagnosis	findings	cytodiagnosis
A	49·F	158, 46	(+)	docetaxel	60	2	P1	class V	—	negative
B	79·M	155, 64	(+)	docetaxel	60	4	—	class V	—	negative
C	43·M	173, 53	(+)	docetaxel	60	4	P1	negative	—	—
D	39·M	165, 59	(-)	docetaxel	80	8	P1	class V	P0	negative
E	69·F	141, 47	(-)	docetaxel	80	4	P1	class V	—	negative
F	30·M	181, 88	(-)	docetaxel	80	4	P1	negative	P0	negative
G	39·M	171, 56	(-)	paclitaxel	120, 180	5	P1	negative	P0	negative
H	76·M	161, 55	(-)	paclitaxel	120, 180	—	—	—	—	—
I	72·F	153, 47	(-)	paclitaxel	120, 180	8	P1	class V	P1	negative

## 2) 測定

HPLC 装置には Shimadzu LC-9A システム(島津製作所), 分析カラムには Shim-pack CLC-ODS(150mm×6 mm i.d., 島津製作所)を使用した。測定条件については, 移動層は0.3%リン酸溶液-メタノール(30:70 v/v), カラム温度は37°C, 検出波長は232nm(ドセタキセル)あるいは228nm(パクリタキセル), 流速は1.0mL/minに設定した。検出限界はドセタキセルで20ng/mL, パクリタキセルで5 ng/mLであった。

## 4. 薬物動態パラメーターの解析

薬物動態パラメーターは, 山岡ら<sup>9)</sup>のモーメント解析法を用いて算出した。腹水中あるいは血漿中濃度下面積は, 腹腔内投与開始時から投与終了時までの1時間値を含めて算出した。ここで血漿中濃度の24時間値のない症例においては, 2, 3, 6時間値より外挿して求めた。

## 結 果

## 1. ドセタキセル・パクリタキセル薬物濃度推移

ドセタキセル60mgまたは80mgを各3名の症例に1時間かけて腹腔内投与した時の最高腹水中濃度は投与終了時であり, 平均で各々29および40 $\mu$ g/mLであった(Fig. 1)。その後, 緩やかに消失し, 24時間後には個々でばらつきがみられたが, 60mg投与では1.1~6.4 $\mu$ g/mL, 80mg投与では0.78~3.1 $\mu$ g/mLと投与終了後の約

5~15%にまで低下した。また, ドセタキセルは低濃度ではあるが速やかに血中に移行し, 投与終了後2時間以内に最高血中濃度(平均値で60mg投与では0.112 $\mu$ g/mL, 80mg投与では0.144 $\mu$ g/mL)となり, 以後, 腹水中の約1/100以下の低レベルで推移し, 24時間後では最高濃度の約20~50%にまで低下した。

一方, パクリタキセル120mgまたは180mgの2用量を同一の3名の症例に1時間かけて腹腔内投与した時の最高腹水中濃度は, 平均で各々110および190 $\mu$ g/mLであった(Fig. 2)。その後, 緩徐に低下し, 24時間後には平均で各々16および19 $\mu$ g/mLとなり, 投与終了後の約10~15%まで消失した。また, 最高血漿中濃度は, 投与後3時間以内に見られ, 平均値で120mg投与では $3.8 \times 10^{-2}$   $\mu$ g/mL, 180mg投与では $5.4 \times 10^{-2}$   $\mu$ g/mLであった。24時間後では, 120mgあるいは180mg投与において, 2あるいは1名の症例で検出濃度限界以下であったために, 図には24時間の血漿中濃度は1名あるいは2名の平均値を示した。血漿中濃度は, 腹水中の約1/1000以下と極めて低レベルで推移し, 24時間後では最高濃度の約10~30%以下に低下した。

## 2. 薬物動態パラメーターの解析

Table 2には, 各薬剤投与群の腹水中における薬物動態パラメーターを示した。ドセタキセルおよびパクリタキセルの半減期は, ともに約8hrであり, 両薬剤間お

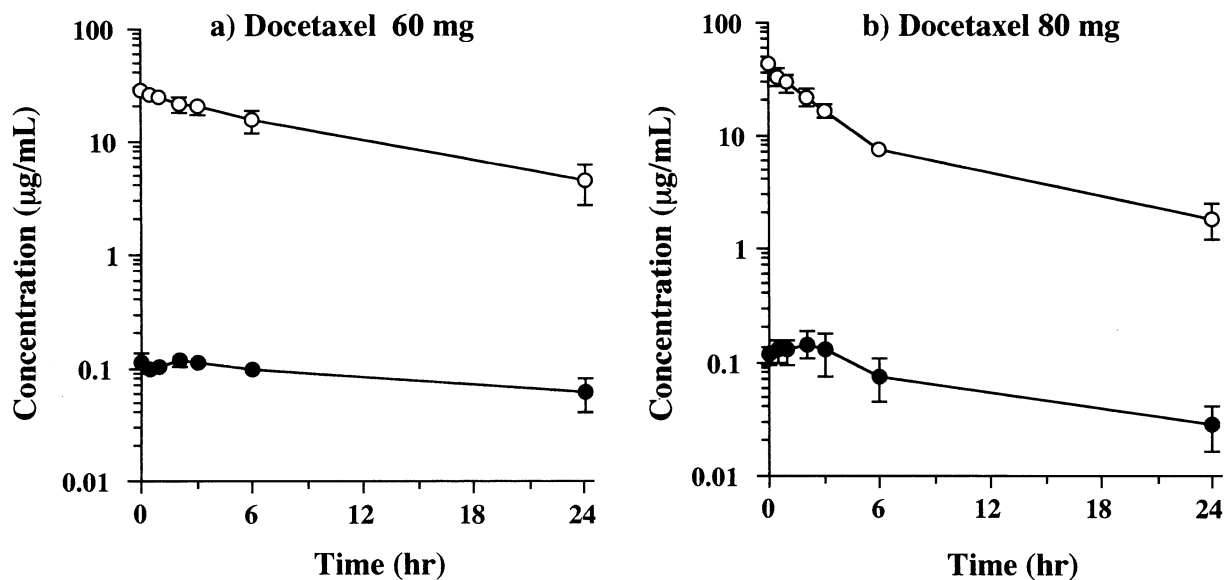


Fig. 1. Intraperitoneal (○) and Plasma (●) Concentration-time Courses of Docetaxel after an i.p. Infusion Administration of Docetaxel (60 (a) or 80(b) mg/body) over 1 hr in Patients with Peritoneal Tumor.

Each point and bar represents the mean  $\pm$  S.E. of three patients.

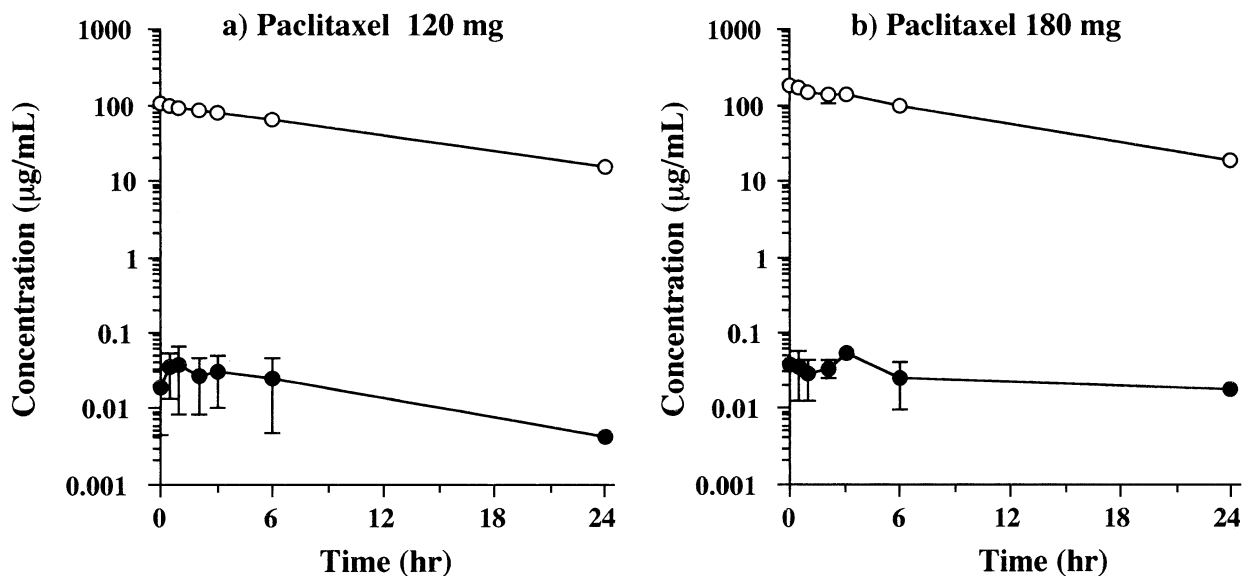


Fig. 2. Intrapерitoneal (○) and Plasma (●) Concentration-time Courses of Paclitaxel after an i.p. Infusion Administration of Paclitaxel (120 (a) or 180 (b) mg/body) over 1 hr in Patients with Peritoneal Tumor.

Each point and bar represents the mean  $\pm$  S.E. of 1-3 (a) or 2-3 patients (b).

Table 2. Pharmacokinetic Parameters in the Peritoneal Cavity after an i.p. Infusion Administration of Docetaxel and Paclitaxel.

	Dose	$t_{1/2}$ (hr)	$V_{d_p}$ (L)	$CL_p$ (L/hr)	$AUC_p$ (mg $\cdot$ hr/L)
Docetaxel	60 mg	$9.57 \pm 1.96$	$2.31 \pm 0.21$	$0.190 \pm 0.058$	$370 \pm 87$
	80 mg	$7.86 \pm 1.13$	$3.92 \pm 0.70$	$0.346 \pm 0.036$	$238 \pm 24$
Paclitaxel	120 mg	$7.65 \pm 0.38$	$1.08 \pm 0.16$	$0.100 \pm 0.021$	$1298 \pm 238$
	180 mg	$7.57 \pm 0.67$	$0.90 \pm 0.11$	$0.0818 \pm 0.0046$	$2214 \pm 128$

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of three patients.

The value of AUC was calculated from 0 to 25 hr including the period of the infusion administration.

よび投与量間には大きな差が認められなかった。しかし、腹腔内における分布容積( $V_{dp}$ )およびクリアランス( $CL_p$ )値は、ドセタキセルの方が約2~3倍大きかった。腹腔内投与開始から25時間までの投与量あたりに換算した腹水中濃度下面積( $AUC_p$ )値はパクリタキセルの方が約3倍大きかった。

また、両薬剤の血漿中における薬物動態パラメーターをTable 3に示した。これらのパラメーターは各薬剤間および投与量間でも大きなバラツキが見られた。しかし、血漿中の分布容積( $V_{ds}$ )およびクリアランス( $CL_s$ )値は、パクリタキセルの方が、それぞれ約4倍および15倍大きかった。また、投与量あたりに換算した血漿中濃度下面積( $AUC_s$ )値は、ドセタキセルの方が大きい傾向が見られた。

### 3. ドセタキセルおよびパクリタキセルの血漿中への移行性

Fig. 3には、各症例のドセタキセルおよびパクリタキセルの腹腔内投与時における投与量あたりの血漿中 $AUC_s$ 値と腹水中 $AUC_p$ 値およびその比を示した。ドセタキセルにおけるAUC比の平均は $7.1 \times 10^{-3}$ であり、手術前後で、その比に差は見られなかった。同様にパクリタキセルにおけるAUC比の平均値は $3.8 \times 10^{-4}$ であり、パクリタキセルの血液側への移行はドセタキセルよりもさらに小さいものであった。

### 4. 腹腔内投与時の副作用について

腹腔内投与は、副作用などの症状が認められなければ週に1回の投与間隔にて施行された。化学療法初期には、明らかな副作用は見られないが、投与回数が増える

Table 3. Pharmacokinetic Parameters in the Plasma after an i.p. Infusion Administration of Docetaxel and Paclitaxel.

	Dose	$t_{1/2}$ (hr)	$Vd_s$ (L)	$CL_s$ (L/hr)	$AUC_s$ (mg · hr/L)
Docetaxel	60 mg	38.1 ± 21.5	500 ± 14	16.9 ± 7.8	6.65 ± 3.75
	80 mg	11.3 ± 2.6	648 ± 102	52.5 ± 22.5	2.27 ± 0.65
Paclitaxel	120 mg	25.2 ± 13.5	2431 ± 441	664 ± 369	2.57 ± 1.43
	180 mg	16.3 ± 13.4	2205 ± 780	422 ± 270	1.30 ± 0.86

Each value represents the mean ± S.E. of three patients.

The value of AUC was calculated from 0 to 25 hr including the period of the infusion administration.

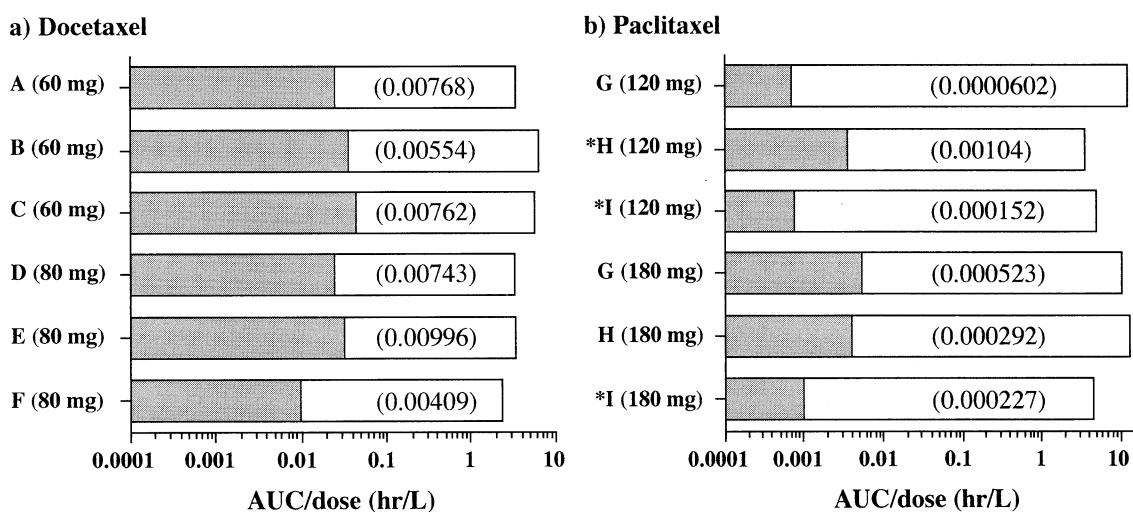


Fig. 3. The Values of AUC of Intraperitoneal (open column) and Plasma (closed column) of Docetaxel (a) and Paclitaxel (b) from 0 to 25 hr Including the Period of the Infusion Administration for the Patients. The patients were administered and i.p. infusion administration of docetaxel (60 or 80 mg/body) or paclitaxel (120 or 180mg/body) over 1 hr.

Each value in parenthesis shows the ratio of AUCs/AUCp relative to the dose.

\*AUC from 0 to 7 hr including the period of the infusion administration. Patients A, B, C: before the laparotomy (ventrotomy), other patients: after the laparotomy (ventrotomy)

に従い、骨髄抑制、脱毛、悪心、食欲低下が見られた。しかし、いずれの症例も各種抗癌剤が併用されているため原因薬剤の特定は困難であった。腹腔内投与によって誘発されたものとして可能性が高い症状としては、ドセタキセル群では、しみるような、チクチクとした腹痛、腸管・腹腔内の浮腫とそれに伴う腹水の増加、下痢が多く認められたが、パクリタキセル群ではそのような症状は見られなかった。また、パクリタキセル静注時に頻度の高い副作用として知られている関節痛、筋肉痛、末梢神経障害も認められなかった。

### 考 察

著者らは、タキサン系抗癌剤の腹腔内投与後、腹腔から血液側への薬物移行性がドセタキセルよりもパクリタキセルの方が小さく、また、パクリタキセルの  $AUC_s/AUC_p$  値に患者間で大きな個体差が認められることを明らかにした。

一般に、腹膜播種の浸潤が大きいと腹膜は硬くなり薬物の透過性は悪くなるといわれている<sup>7)</sup>。また、腹腔内の表面積も、患者個々の体格、播種の進行度合い、腸管の癒着の有無などによって異なり、それらは薬物の吸収

面積の差となるものと考えられる。また、手術後では腸管の癒着の頻度が高く、それによって吸収面積の縮小が起こりうること、手術侵襲によって腹膜透過性が変化することも考えられる。したがってこれらのさまざまな要因が薬物の腹腔側から血液側への移行性の変動因子となって影響してくるものと考えられた。しかし、ドセタキセル投与の症例群で見られたように、手術有無によって薬物の  $AUC_s/AUC_p$  値に、大きな差が認められなかったことから、個体差の要因としては小さく、腹腔内投与時には手術の有無を考慮する必要はないものと思われた (Fig. 3)。

今回、タキサン系抗癌剤の腹腔内投与時の血液側への移行性の比較には、 $AUC_s/AUC_p$  値で評価したが、体内動態の異なる薬物間の比較を行うには、ある時点での濃度よりも  $AUC$  値を用いたほうが妥当と考えたため、また、他薬剤の腹腔内投与時の移行性について  $AUC_s/AUC_p$  値が報告されているためである<sup>8-10</sup>。著者ら<sup>9</sup>は、すでに腹膜播種患者にシスプラチンの腹腔内投与を行った際の  $AUC_s/AUC_p$  値の比が  $5 \times 10^{-2} \sim 3.5 \times 10^{-1}$  であったことを報告している。また、Kuzuya ら<sup>10</sup>は、人における 5-FU およびマイトマイシン C の腹腔内投与後の各  $AUC_s/AUC_p$  値が、 $7.3 \times 10^{-4}$  および  $1.2 \times 10^{-2}$  であることを報告している。本研究の結果、ドセタキセルとパクリタキセルの  $AUC_s/AUC_p$  値は、 $7.1 \times 10^{-3}$  と  $3.8 \times 10^{-4}$  であった。このように抗癌剤の腹腔内から血液側への移行性は、薬剤間で異なっていることが明らかとなった。腹膜透過性は薬物の分子量<sup>11</sup>、脂溶性<sup>12</sup>が関与しているといわれている。しかし、今回、患者に投与された薬剤は、分子量、分子構造、脂溶性ともに類似しているにもかかわらず、ドセタキセルよりパクリタキセルの方が血液側への移行性がさらに低いことが明らかとなった。このことは、腹腔内投与時にパクリタキセルで副作用がほとんど見られなかった要因の一つと考えられる。

最近、パクリタキセル注射剤に用いられている注射溶剤 cremophor EL<sup>®</sup>(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油, Sigma 社)が、パクリタキセルの体内動態に影響を及ぼすことが報告された。Gelderblom ら<sup>13</sup>は、cremophor EL を使用しないでパクリタキセル注射剤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。Bardelmeijer ら<sup>14</sup>は、パクリタキセルの腸管からの吸収が cremophor EL によって低下することを報告している。さらに、Ellis ら<sup>15</sup>は、ラットの摘出肝灌流法によりパクリタキセルの肝消失を検討したところ、cremophor EL により阻害されることを報告している。今回、患者に投与されたパクリタキセル注射剤には、溶剤として cremo-

phor EL が、一方、ドセタキセル注射剤にはポリソルベート 80 が含まれている。したがって、両剤間における腹膜から血液側への移行性の違い、あるいはパクリタキセルにおける患者個体差の大きさは、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、詳細は今後の検討課題である。

抗癌剤の腹腔内投与の場合、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うえに、全身性の副作用も軽減される。逆に血液側への移行性が高ければ、腹腔内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できる。

パクリタキセルでは、重篤な血液毒性の発現が  $4.2 \times 10^{-2} \sim 8.5 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度を超える持続時間に相関している<sup>16</sup>。また、 $AUC$  値が  $20 \text{mg} \cdot \text{hr}/\text{L}$  以下であれば毒性を避けられるとの報告もある<sup>17</sup>。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髓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  $8.5 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{mL}$  以上<sup>18</sup>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、ドセタキセルでは、*in vitro* において 50% 細胞増殖抑制濃度 ( $IC_{50}$ ) が  $4 \times 10^{-3} \sim 3.5 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{mL}$  であることが報告されている<sup>19</sup>。また、パクリタキセルの約半量で同等な効果のあることが知られている<sup>20</sup>。したがって、腹水中あるいは血漿中濃度も条件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。しかしながら、好中球 50% 減少率は  $AUC$  が  $0.97 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  であり<sup>21</sup>、今回の結果では大幅に上回っている。また、通常  $60 \text{mg}/\text{m}^2$  静脈投与時の最高血中濃度<sup>22</sup>に比較して、 $1/20$  程度と低かったが、 $AUC$  値が 1~3 倍と大きかったため慎重な副作用の観察が必須である。

以上、本研究の結果は、タキサン系抗癌剤を用いる腹膜播種治療において、患者の病態や治療目的にあった薬剤の選択の指針になるものと考えられる。

## 引用文献

- 1) 渡辺裕子, 佐々木康綱, Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere), 癌の臨床, **43**, 813-818 (1997).
- 2) 吉田元樹, 大津敦, Paclitaxel および Docetaxel, 日本臨牀, **59**, 404-408 (2001).
- 3) 福岡和也, 西條長宏, 微小管阻害剤, 癌と化学療法, **24**, 1519-1525 (1997).
- 4) 米村豊, 藤村隆, 伏田幸夫, 二宮致, 津川浩一郎, 谷口桂三, 坂東悦郎, 西村元一, 三輪晃一, 杉山和夫, I. 胃癌 8. 腹膜播種の治療, 外科, **60**, 1028-1036 (1998-1999).

- 5) J.C. Vergniol, R. Bruno, G. Montay and A. Frydman, Determination of Taxotere in human plasma by a semi-automated high-performance liquid chromatographic method, *Journal of Chromatography*, **582**, 273-278(1992).
- 6) K. Yamaoka, T. Nakagawa, T. Uno, Statistical moments in pharmacokinetics, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **6**, 547-558(1978).
- 7) 奥正孝, 野田恒夫, 清塚康彦, 二宮有子, 日野晃治, 岡村義郎, 丸山雅代, 一条元彦, Cisplatinum 腹腔内投与における生体内薬物動態の解析, 日癌治, **23**, 657-664(1988).
- 8) L. Hofstra, A. Bos, E. de Vries, A. van der Zee, J. Beijen, H. Rosing, N. Mulder, J. Aalder and P. Willemse, A phase I and pharmacokinetic study of intraperitoneal topotecan, *Br. J. Cancer*, **85**, 1627-1633(2001).
- 9) 古居奈歩, 林絵美, 青森達, 上林由紀子, 横川弘一, 伏田幸夫, 三輪晃一, 宮本謙一, シスプラチン又はドセタキセル腹腔内投与時における腹水および血中濃度推移の検討, “第121年会日本薬学会講演要旨集”, No. 3, 2001, p. 143.
- 10) T. Kuzuya, M. Yamauchi, A. Ito, M. Hasegawa, T. Nabeshima, Pharmacokinetic Characteristics of 5-Fluorouracil and Mitomycin C in Intraperitoneal Chemotherapy, *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**, 685-689(1994).
- 11) P. Jacquet, P.H. Sugarbacker, Peritoneal-plasma barrier, *Peritoneal Carcinomatosis*, **82**, 53-63(1996).
- 12) E. Nakashima, R. Matsushita, T. Ohshima, A. Tsuji, F. Ichimura, Quantitative relationship between structure and peritoneal membrane transport based on physiological pharmacokinetic concepts for acidic drugs, *Drug Metab. Dispos.*, **23**, 1220-1224(1995).
- 13) 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.*, **8**, 1237-1241(2002).
- 14) H.A. Bardelmeijer, M. Ouwehand, M.M. Malingre, J.H. Schellens, J.H. Beijnen, O. van Tellingen, Entrapment by cremophor EL decreases the absorption of paclitaxel from gut, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **49**, 119-125(2002).
- 15) A.G. Ellis, L.K. Webster, Inhibition of paclitaxel elimination in the isolated perfused rat liver by cremophor EL, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **43**, 13-18(1999).
- 16) 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.*, **13**, 180-190(1995).
- 17) J.H. Beijnen, M.T. Huizing, W.W. ten B. Huinink, C.H.N. Veenhof, J.B. Vermorcken, G. Giaccone and H.M. Pinedo, Bioanalysis, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Anticancer Drug Paclitaxel (Taxol), *Semin. Oncol.*, **21**, 53-62(1994).
- 18) 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*, **77**, 14-18(1996).
- 19) 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*, **6**, 339-368(1995).
- 20) P. Garcia, D. Braguer, G. Carles, S.E. Khyari, Y. Barra, C. de Ines, I. Barasoain and C. Briand, Comparative effects of taxol and Taxotere on two different human carcinoma cell lines, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **34**, 335-343(1994).
- 21) R. Bruno, G.J. Sanderink, Pharmacokinetics and Metabolism of Taxotere (Docetaxel), *Cancer Surv.*, **17**, 305-313(1993).
- 22) 田口鐵男, 古江尚, 仁井谷久楊, 石谷邦彦, 金丸龍之介, 長谷川浩一, 有吉寛, 野田起一郎, 古瀬清行, 福岡正博, 薬師寺道明, 櫻村正樹, 新規抗癌剤 RP56976(docetaxel)の第I相臨床試験, 癌と化学療法, **21**, 1997-2005(1994).