

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成22年 6月14日現在

研究種目：若手研究 (B)  
研究期間：2008～2009  
課題番号：20790154  
研究課題名 (和文) 抗がん剤パクリタキセルによる過敏反応の発現機序解明と予防薬の探索  
研究課題名 (英文) Clarification of the mechanism of the hypersensitivity induced by the antineoplastic agent paclitaxel and identification of a prophylactic agent for this hypersensitivity  
研究代表者  
五郎丸 剛 (GOROMARU TAKESHI)  
福山大学・薬学部・講師  
研究者番号：70412319

研究成果の概要 (和文)：抗がん剤パクリタキセル (PTX) の副作用である過敏反応は溶媒が原因と考えられている。そこで、溶媒の異なるPTX 3製剤についてラットを用い過敏反応発現の程度を比較検討した結果、製剤間に有意差は認められなかった。この結果は過敏反応の原因が溶媒ではなく主薬自体にあることを示唆している。また、ホスホジエステラーゼ阻害薬イブジラストがラットにおけるPTX過敏反応を改善し、予防薬としての有用性を見出した。

研究成果の概要 (英文)：Paclitaxel-induced hypersensitivity is thought to be caused by the solvent Cremophor EL. We studied the hypersensitivity responses in rats that received 3 paclitaxel formulations prepared using different solvents. The levels of hypersensitivity to the 3 formulations were not significantly different. These findings suggest that paclitaxel-induced hypersensitivity is caused not by the solvent, but by the active ingredient of the formulation. In addition, ibudilast was found to attenuate the paclitaxel-induced pulmonary vascular hyperpermeability. We found that ibudilast was useful for prophylaxis against paclitaxel-induced hypersensitivity.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：医薬品、副作用、過敏反応

## 1. 研究開始当初の背景

パクリタキセル (PTX) は世界的に非常に多く使用されている抗腫瘍薬の1つであり、日本では現在、卵巣癌、乳癌、胃癌およ

び非小細胞肺癌に適応を有している。しかし、投与開始直後に発現する呼吸困難、血圧低下、肺浮腫といった重篤な過敏反応のために投与の中止を余儀なくされることがしばしば

ある。PTXは水に極めて難溶であるため、溶解補助剤としてポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホール EL）が用いられている。クレモホール EL には肥満細胞からのヒスタミン遊離促進作用があるため、PTX過敏反応の原因物質と考えられており、PTX投与の際には、過敏反応の予防目的でヒスタミンH1 およびH2 受容体拮抗薬ならびにデキサメサゾンの前投薬が行なわれている。しかしながら、前投薬を行っていても卵巣癌患者においては、5-14%と高頻度に過敏反応が発症することが報告されている。したがって、PTX過敏反応にはヒスタミン以外のメディエーターの関与も考慮する必要がある。

これまで、PTX過敏反応の発現機序について調べた基礎的研究はほとんど無かったが、2004年に我々が肺血管透過性を指標としたPTXラット過敏反応モデルを作成し検討を行なった結果、PTX誘発ラット肺血管透過性亢進に対し、ヒスタミンH1 およびH2 拮抗薬は有意な抑制効果が見られなかったが、神経ペプチドのNK1 およびNK2 拮抗薬は顕著な抑制を示した。これは、過敏反応の原因として従来考えられていた溶媒クレモホール EL によるヒスタミン遊離よりも、むしろ主薬自体による神経ペプチド遊離促進の関与が大きいことを示唆している。

また我々は肥満細胞膜安定化作用を有するクロモグリク酸およびペミロラストがPTX誘発ラット肺血管透過性亢進に対し抑制効果を示すことを明らかにしたが、興味深いことに、両薬物は既知の作用である肥満細胞膜安定化つまりヒスタミン遊離抑制ではなく、PTXによる神経ペプチド遊離の抑制という新奇な作用により過敏反応を抑制した。特にペミロラストはPTX誘発血管透過性亢進に対し、0.1 mg/kg という臨床用量(0.2 mg/kg) よりも少ない投与量で効果を示した。

## 2. 研究の目的

PTXによる過敏反応が、肥満細胞ではなく知覚神経からのサブスタンス P、ニューロキニン A といった神経ペプチドの遊離を介して発現すること、さらに、肥満細胞膜安定化作用を有するペミロラストがPTXによる知覚神経からの神経ペプチド遊離を抑制することにより、過敏反応の発現を抑える可能性が示唆された。しかし、PTXによる知覚神経興奮のメカニズム、あるいはペミロラストによる知覚神経からの神経ペプチド遊離抑制におけるメカニズムについては依然不明のままであり、将来、PTX過敏反応に対する前投薬としてのペミロラストの有効性を証明するための臨床試験を実施する際に、これらの点について明確にする必要がある。我々はこれまでPTX過敏反応モデルを用

いて、クロモグリク酸、ペミロラストおよびケトチフェンの3種類の肥満細胞膜安定化薬の効果を確認しているが、他の肥満細胞膜安定化薬の効果についても比較検討する。また、PTXによる知覚神経ペプチド遊離亢進あるいはペミロラストによる知覚神経からの神経ペプチド遊離抑制における詳細な機序について検討するために、ラット気管支肺胞洗浄液中の神経ペプチド含量の測定およびラットから摘出した肺切片からの知覚神経ペプチドの遊離量の測定を行う。また、過敏反応の原因が溶媒クレモホール EL ではなく主薬自体であることを証明するために、溶媒が異なる2種のPTXジェネリック注射剤の過敏反応についても検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) PTXジェネリック注射剤による過敏反応の検討

我々は、過敏反応の原因が溶媒クレモホール EL ではなく主薬自体であることを報告しているが、クレモホール EL が過敏反応の原因であることを示唆する報告も幾つかある。従って、我々の見解を証明するために、溶媒が異なる2種のPTXジェネリック注射剤の過敏反応について検討を行った。ジェネリックを含む注射剤3製剤の主薬については同一であるが、溶媒に関してはメーカー独自の工夫がなされており、その組成は異なっている。

方法としてラット過敏反応モデルを用いた。具体的な過敏反応評価法として、我々が今まで用いた色素エバンスブルーを用いた肺血管透過性の測定、気管支肺胞洗浄液中のタンパク定量およびガス交換能評価として動脈血中の酸素および二酸化炭素分圧の測定を行った。

### (2) PTX過敏反応モデルを用いた予防薬の探索

これまで、PTX過敏反応モデルを用いて、3種類の肥満細胞膜安定化薬の効果を検討した。結果、クロモグリク酸およびペミロラストで過敏反応の抑制が見られたが、ケトチフェンでは抑制を示さなかった。肥満細胞膜安定化薬においてはオロパタジンも神経ペプチドを介した気道過敏を抑制した報告がある。また、ホスホジエステラーゼ阻害薬であるイブジラストにも同様に神経ペプチド遊離抑制の報告がある。そこで、PTX過敏反応モデルを用い、これら2種の薬物の効果についてペミロラストと比較検討した。過敏反応の評価法としては、前述(1)と同様の方法を行った。

#### 4. 研究成果

(1) P T X ジェネリック注射剤による過敏反応の検討

##### ①物性比較

添付文書記載の用法に準じ、P T X 注射剤：生理食塩液＝3：2.5の割合で希釈した製剤について粘度、浸透圧及び pH を測定した結果、粘度においては3製剤に有意差は認められなかったが、浸透圧においては有意に低値を示す製剤が見られた。さらに、pH に関しては3製剤で異なり、溶媒が製剤により異なっていることが示唆された。また、これら物性の違いは、希釈後2.4時間経過時の主薬含有量に影響を与えなかった。

##### ②P T X 過敏反応モデルを用いた検討

物性の異なる3製剤をラットに投与して、過敏反応発現の程度を検討した。

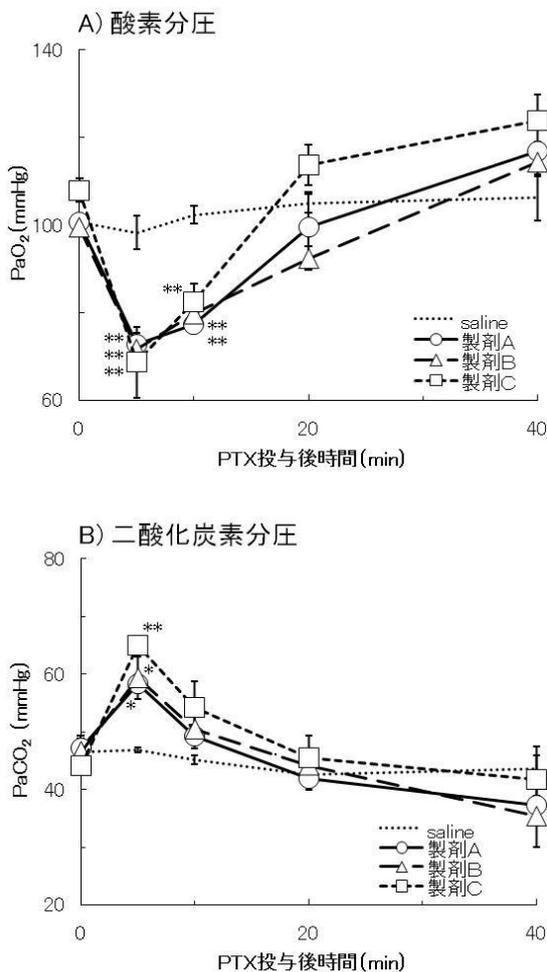


Fig. 1 PTX 投与後のラット動脈血ガス分圧 ((A) 酸素分圧、(B) 二酸化炭素分圧) の変動

値は平均値±標準誤差 (n=4) を示す

\*P<0.05, \*\*P<0.01 v. s. saline

ガス交換能の評価として動脈血中の酸素および二酸化炭素分圧を測定した結果、3製剤共に投与5分後に有意な酸素分圧の低下および二酸化炭素分圧の上昇が見られた。これら3製剤間に有意差は認められなかった (Fig. 1)。

呼吸困難を引き起こす肺胞への血漿成分漏出について検討するため、気管支肺胞洗浄液をP T X投与後のラットより採取し、気管支肺胞洗浄液のタンパク量を測定した。P T Xをラットに投与 (15, 20mg/kg) した結果、投与量依存的にタンパク量は増加し、20mg/kg の投与量では生理食塩液投与群に比べ有意な増加が認められた。3製剤とも同様の傾向が見られ、各投与量において3製剤間に有意差は認められなかった。

肺胞への血漿成分漏出は、肺血管透過性の亢進が一因となる。P T X投与後のラット肺血管透過性について、アルブミンと強い親和性を有する色素エバンスブルーを用いて検討した結果、P T X (15mg/kg) 投与後10分のラット肺組織において、血管外に漏出したエバンスブルー量が増加し、肺血管透過性の亢進が見られた。生理食塩液投与群に比べ、各製剤とも有意な亢進を認め、3製剤間に有意差は認められなかった。

##### (2) P T X 過敏反応モデルを用いた予防薬の探索

神経ペプチドの遊離抑制作用が報告されているイブジラストおよびオロパタジンの効果について検討した。オロパタジンは、有意差は見られなかったが、P T X誘発肺血管透過性亢進に対し用量依存的な抑制効果を示した。さらに、イブジラストにおいてもP T X誘発肺血管透過性亢進を抑制した。イブジラストは、ペミロラストよりもさらに低用量 (0.01mg/kg, iv) で有意に肺血管透過性亢進を抑制したが、投与量依存的な抑制効果を示さなかった。臨床応用するために、今後詳細に投与条件を設定する必要がある。また、ペミロラストに続きイブジラストにおいても抑制効果が見られたことから、P T X過敏反応における神経ペプチド関与の可能性が一層高まった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計4件)

①長谷 悠紀、パクリタキセル誘発過敏反応に対する前投与薬の検討、日本薬学会第130年会、2010年3月28-30日、岡山市

②守田 尚史、パクリタキセル先発および後発医薬品の副作用発現について—ラットを用いた過敏反応の比較—、第 19 回日本医療薬学会年会、2009 年 10 月 24-25 日、長崎市

③篠原 義剛、パクリタキセル注射液の先発及び後発医薬品の品質評価—過敏反応と配合変化における比較—、医療薬学フォーラム 2009/第 17 回クリニカルファーマシーシンポジウム、2009 年 7 月 11-12 日、京都市

④守田 尚史、注射用パクリタキセルの先発及び後発医薬品の品質評価—過敏反応と配合変化における比較—、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26-28 日、京都市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

五郎丸 剛 (GOROMARU TAKESHI)

福山大学・薬学部・講師

研究者番号：70412319

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者