

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870357

研究課題名(和文)ドセタキセル溶出性ビーズによる肝動脈化学塞栓療法の基礎的研究

研究課題名(英文) Experimental study of transarterial chemo embolization using docetaxel eluting beads for liver tumors

研究代表者

岡田 卓也 (Okada, Takuya)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80514786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ドセタキセルは乳癌や非小細胞肺癌、胃癌などの悪性腫瘍の治療におけるキードラッグの一つであるが、浮腫、骨髄抑制、悪心嘔吐といった消化器障害、脱毛などの副作用が強い。薬剤溶出性ビーズを用いた肝動注化学塞栓療法は薬剤を腫瘍局所内で持続的に放出させることができるため、局所での高濃度および長時間の薬剤暴露を可能とし、一方で全身血中濃度は上昇しにくいことが予測され、副作用の低減が期待できる。本研究によりドセタキセル溶出性ビーズの薬剤動態や肝動注化学塞栓療法における安全性が明らかとなり、実際の臨床に応用する上で重要なデータとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Docetaxel is one of the most important chemotherapy drug for breast cancer, non-small-cell lung cancer, gastric cancer and so on. The side effects of docetaxel and their severity depend on how much the drug is given, but the treatment effects depend on how long the drug is. Transarterial chemo embolization using drug eluting beads is a potential effective treatment because the beads can release drugs locally and gradually. The purpose of this study is to evaluate characteristic of docetaxel-eluting beads and the result should permit clinical investigation.

研究分野：放射線医学

キーワード：肝動注化学塞栓療法 薬剤溶出性ビーズ ドセタキセル

1. 研究開始当初の背景

血管塞栓用ビーズ(以下ビーズ)は動脈塞栓療法(TAE)の際に、標的血管を永久的に遮断することを目的に開発された製品であり、欧米では肝細胞癌や転移性肝腫瘍等の治療に広く用いられている。本邦では限られた施設での使用にとどまっていたが、厚生労働省の「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」で導入が了承され、薬事審査にも承認されている。H26年初頭より販売が予定されており、まもなく全国の施設で広く使用されることが予測される。Superabsorbent polymer (SAP) microsphere (Hepasphere microspheres, Merit Medical/日本化薬)は、本邦で開発されたポリビニルアルコール・アクリル酸共重合体からなる吸水性および膨潤性を有するビーズであり、抗がん剤を吸着・含浸させて血管内に投与することで、標的病変において栄養血管の塞栓とともに抗がん剤も徐放できる、いわゆる薬剤溶出性ビーズと呼ばれる塞栓材である(図1)。他の薬剤溶出性ビーズと異なり、荷電した抗がん剤を吸着するだけでなく、非荷電の抗がん剤を吸収能にて含浸することが可能という特徴があり、これまでにドキソルビシンやイリノテカンなどの抗がん剤を用いた治療が報告されている。治療効果も高く、大腸癌肝転移におけるイリノテカン溶出性ビーズによる動脈化学塞栓療法(TACE)は全身化学療法と比較して副作用は少なく、かつ同等の治療効果および生存率を示したとする報告もある。

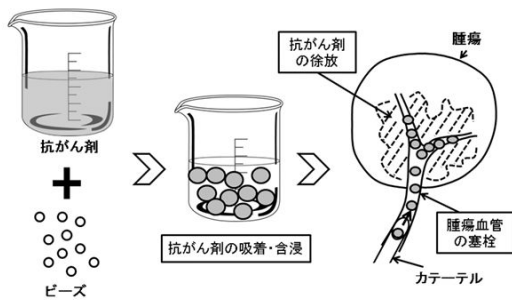


図1 薬剤溶出性ビーズ

一方、タキサン系の抗がん剤であるドセタキセルは乳癌、非小細胞肺癌、胃癌などの幅広い悪性腫瘍の治療におけるキードラッグの一つで抗腫瘍効果の高い薬剤であるが、浮腫、骨髄抑制、悪心嘔吐といった消化器障害、脱毛などの副作用があり、患者への治療負担が大きいことが知られている。副作用は用量依存性であるが、抗腫瘍効果は時間依存性であるため、一定濃度以上の薬剤を長時間存在させることが必要になる。薬剤溶出性ビーズを用いたTACEは薬剤を腫瘍局所内で持続的に放出させることができるため、局所での高濃度および長時間の薬剤暴露を可能とし、一方で全身血中濃度は上昇しにくいことが予測され、副作用の低減が期待できる。そのため、タキサン系抗がん剤のような、抗腫瘍効果が

高いが全身副作用も強く、また時間依存性の薬剤こそ、薬剤溶出性ビーズを用いることによるメリットが大きいものと考えられる。しかし、ドセタキセルを含浸させた薬剤溶出性ビーズを用いたTACEは、大腸癌肝転移の症例が一例報告されているのみで、その安全性や薬物動態および有効性については不明である。以上のような学術的背景より、申請者はドセタキセルを含浸させたSAP microsphere(ドセタキセル溶出性ビーズ)を用いたTACEの基礎研究を計画した。

2. 研究の目的

転移性肝腫瘍におけるドセタキセル溶出性ビーズを用いたTACEの確立のため、(1) in vitroにおけるドセタキセル溶出性ビーズの作成法の確立および特性の解析を行い、(2) VX2 担癌ウサギモデルを用いた動物実験により、当治療法の安全性や有効性を明らかにする。最終的には実用化・標準的治療化に向けた大規模臨床試験につなげていくことが目的である。

3. 研究の方法

(1) In vitroにおけるドセタキセル溶出性ビーズの作成および解析

含浸量の測定

ドセタキセル(20mg/0.5mL)0.5mLを専用溶解液(13%エタノール溶液)1.5mLしたもの、生理食塩水3mLと非イオン系造影剤5mLを加えて計10mLとし、これをHepasphere(50-100μm)25mgに15分間含浸させる。上記薬剤を1mL濾過し、採取したHepasphereを破碎したのちにH₂Oと混和し、遠心分離を行って上澄み液のタキソール濃度を測定する。

粒子径の測定

Hepasphereは溶液を含浸することでその膨潤するため、上記薬剤を含浸させたHepasphereを測定する。

放出能の測定

と同様に薬剤を1mL濾過し、採取したHepasphereを10mLの生理食塩水に注入してshakingし、30分後、1時間後、2時間後、6時間後において上澄み液のドセタキセル濃度を測定する。

(2) VX2 担癌ウサギモデルを用いたドセタキセル溶出性ビーズの抗腫瘍効果および安全性の検討

VX2 腫瘍移植後3週のウサギ8羽を用いる。VX2 担癌ウサギの肝動脈までカテーテルを挿入し、ドセタキセル溶出性ビーズ(in vitroで用いたものと同じ薬剤)を用いて塞栓を行う。対象として、含浸した量と同量のドセタキセルを動注する。塞栓直後、30分、1時間、1日、3日、8日後で血中ドセタキセル濃度および一般血液検査を行う。実験動物は1時間後の採血の後に覚醒させ、常食管理とし、1週間後に薬殺、臓器摘出を行う。摘出された臓器においては、塞栓物質の分布や肝実質の障

害などを検討する。

4. 研究成果

(1) In vitroにおけるドセタキセル溶出性ビーズの作成および解析

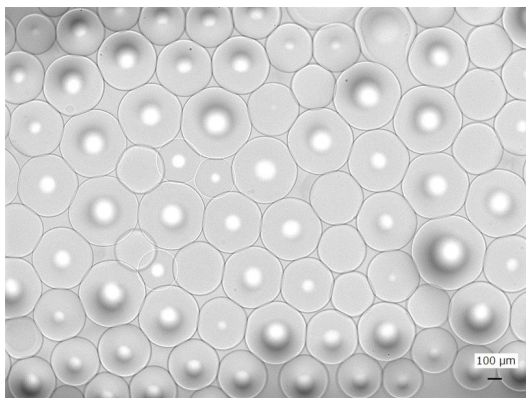
含浸量

上記測定を3回行い、ドセタキセルの平均含浸量は7.24mg/25mg Hepasphereであった。

粒子径

20粒子の直径を測定し、平均431 μ mであった。膨潤前の粒径は50~100 μ mであり、4~8倍に膨潤することがわかった(図2)

図2 薬剤を含浸したHepasphere



放出能

上記測定を3回行い、ドセタキセルの平均放出能は3.52mg(30min)、4.32mg(1時間)、4.46mg(2時間)、3.91mg(6時間)であった。Hepasphereの放出能については、ドセタキセルと同じく電荷を持たない抗がん剤であるアイエーコール(動注用シスプラチン粉末)でも30分~1時間内に大部分が放出されており、タキソテルでも含浸させた薬剤のおよそ50-60%が30分以内に放出され、残りは6時間以内には放出されないようであった。6時間以降の放出能は測定しておらず、不明である。

(2) VX2 担癌ウサギモデルを用いたドセタキセル溶出性ビーズの抗腫瘍効果および安全性の検討

ウサギ8羽をA群(ドセタキセル溶出性ビーズ動注群)B群(ドセタキセル動注群)にの2群に分け、総肝動脈より薬剤の注入を行った(図3)。塞栓直後、30分、1時間、1日、3日、8日後にドセタキセルの薬剤濃度を測定するために採血を行った。また8日後に薬剤停滞量の測定を行うためにウサギを屠殺し、肝臓及び腫瘍を摘出した(図4)。

動物実験は既に終了しており、A・B群共に屠殺までに異常な症状は生じず、肝不全などの重篤な合併症は来していないものと判断している。血中薬剤濃度および薬剤停滞量および肝や腫瘍の病理組織学的評価については現在解析中である。

論文発表においては、(2)の解析終了後に行う予定であり、現時点では(1)の研究内容

も含め、未発表である。



図3 ウサギ総肝動脈への動注

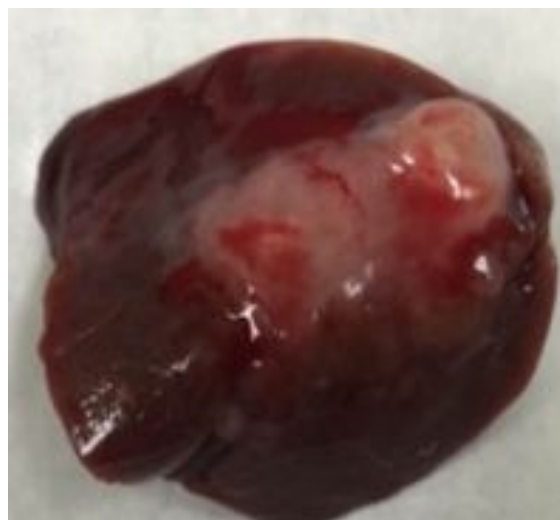


図4 摘出した肝臓

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)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

岡田卓也「肝転移に対するDEB-TACEの現状と将来展望」第37回日本癌局所療法研究会

岡田卓也「原発性および転移性肝癌に対するマイクロスフィアを用いたTACEの立ち位置」2015 JCR ミッドサマーセミナー

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況（計0件）

〔その他〕
特になし

6．研究組織

(1)研究代表者

岡田 卓也 (TAKUYA OKADA)

神戸大学医学部附属病院 助教

研究者番号：80514786

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし