

## Silicone 基材を用いた徐放性抗癌剤に関する研究

—抗癌剤放出制御の試み—

藤森 恭孝

2液混合常温硬化型 silicone (ファイコン 6600 FX-8) を用いて Mitomycin C (以下 MMC と略す) 徐放性抗癌剤を作製し, 60日間にわたり *in vitro* における MMC 放出と製剤表面積, MMC 封入量, silicone 基材の物理特性 (硬度及び粘度) の関係を観察した. その結果, 製剤表面積及び MMC 封入量と MMC 放出量は正の相関を示し, また, silicone 基材の物理特性は, silicone 2液の混合比を調節することにより変え得るが, silicone 基材の硬度が低下するほど, 徐放製剤からの放出量は多くなり, 硬度最低の製剤からは60日間に全封入量の約 53%, 硬度最高の製剤からは約 0.7%が放出され, 放出量比は最高 100倍にも達することがわかった.

以上の実験結果から, これら三つの因子を適宜調節することにより, 抗癌剤放出制御が可能であることを実証した.

(平成3年2月25日採用)

### Controlled Release of Mitomycin C Embedded in a Silicone Elastomer as a Drug Delivery System

Yasutaka Fujimori

Phycone 6600 FX-8 (FUJI Systems Co., Ltd.) is a new silicone elastomer consisting of two fluid components, which, when mixed, make it solid. This physical property (solidity) can be varied by changing the mix ratio of the two components.

The release property *in vitro* of Mitomycin C (MMC) embedded in this silicone elastomer was investigated experimentally for the use in cancer chemotherapy.

MMC was permitted to diffuse into a phosphate ballanced saline solution at 37°C for 60 days.

The amount of MMC released was affected by the amount of MMC embedded in the silicone elastomer and the surface area of the composite, and was directly proportional to them.

It was also affected by changes in the physical property of the silicone elastomer. The amount of MMC released from the softest composite in 10<sup>2</sup> times larger than that from the hardest one. The cumulative amount of MMC released for 60 days by the former was approximately 53% of the total amount of MMC embedded, while that for the latter was 0.7%.

The results suggest that regulation of these three factors is sufficient to control

川崎医科大学 消化器外科  
(指導: 佐野開三教授)  
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Gastroenterology, Department of Surgery,  
(Director: Prof. Kaiso Sano), Kawasaki Medical  
School: 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01  
Japan

the duration and amount of the release of anti-cancer agents. (Accepted on February 25, 1991) *Kawasaki Igakkaishi* 17(1):37-46, 1991

**Key Words** ① Drug delivery system ② Cancer chemotherapy  
③ Mitomycin C ④ Silicone elastomer

## 緒 言

今日、癌化学療法の領域においては、抗癌剤の有効局所濃度の維持や副作用の軽減を目的とした、各種の抗癌剤局所投与法が検討されている。多くの抗癌剤は、局所投与に際しては一般に水溶液の形で行われるが、抗癌剤水溶液の1回投与では効果が不十分であるため、抗癌剤を化学的に修飾したり、他の物質と混合するなど、徐放化製剤として局所に投与する試みがなされている。<sup>1)~3)</sup>

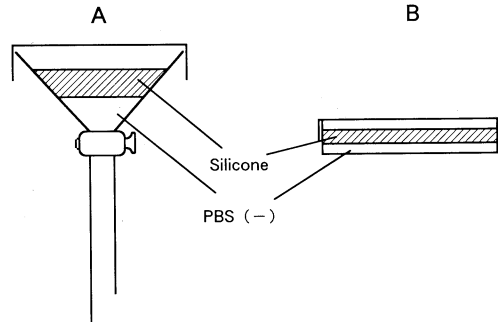
合成有機珪素化合物である silicone に抗癌剤を混合すると、封入された抗癌剤の徐放化が可能となることは古くから知られており、抗癌剤の徐放特性も検討されてきた。しかしながら従来の報告をみると、silicone 基材の物理特性が単一であるため、抗癌剤放出特性は比較的一律で、放出制御は十分とはいえなかった。

今回、必要にして十分量の徐放性抗癌剤からの抗癌剤放出制御を可能とし、抗癌剤の局所投与に応用する目的で、新しい silicone 基材を用いて Mitomycin C (以下 MMC と略す) 徐放化製剤を作製し、その徐放特性を *in vitro* で明らかにした。

## 実験方法

### 1. MMC 徐放化製剤の作製法

MMC は原末 (光和薬品工業) を使用し、基材としての silicone は、2液混合常温硬化型 silicone であるファイコン 6600 FX-8 (富士システムズ(株)、以下 FX-8 と略す) を用いた。FX-8 は2液 (A, B 液) よりなる液状 silicone で、2液を混合することにより加硫反応で硬化する (Fig. 1)。40°C では約20分で硬化は終了し、2液の混合比を変化させることにより、硬度を自由に調節することができる。



**Fig. 1.** Silicone elastomer used in this experiment

This silicone elastomer is used by mixing two fluid components (fluid A and B).

FX-8 をそれぞれ、120°C、30分間乾熱滅菌した後、これに MMC 原末を加え、FX-8 と MMC をディスポ・シリンジ内で混合し、MMC 徐放化抗癌製剤を作製した。操作はすべて無菌下で行った。

### 2. MMC の定量法

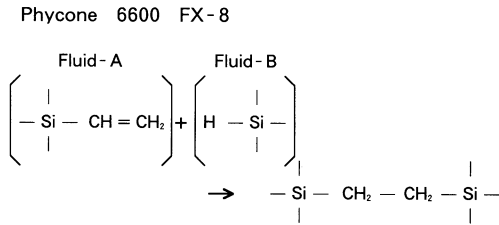
試料中 MMC の定量は、E. coli B 11303 (協和発酵工業) を用いた bioassay method である薄層カップ法 (宮村法変法) で行った。(測定限界: 0.00469  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

### 3. 薬剤放出特性の検討法

silicone からの MMC 放出を左右する三つの因子と、MMC 放出量の関係を以下の方法で実験した。

#### 1) 接触表面積

直径35, 50, 70 mm の3種のプラスチックシャーレ内の磷酸緩衝ダルベッコ塩類溶液 (以下 PBS と略す) 5 ml に、MMC 8 mg を含有する FX-8 (2液混合重量比 (以下 A/B とする) = 1.00) 4 g を重積し、接触表面積が、9.6, 19.6,



**Fig. 2.** Experimental equipment  
 A. This funnel was used for experiments concerning the surface area.  
 B. This plastic dish was used for experiments concerning the amount of MMC embedded in the elastomer and the mix ratio of the two fluid components.

38.5 cm<sup>2</sup>のモデルを作製した (**Fig. 2B**)。それぞれの標本数は2個ずつとした。

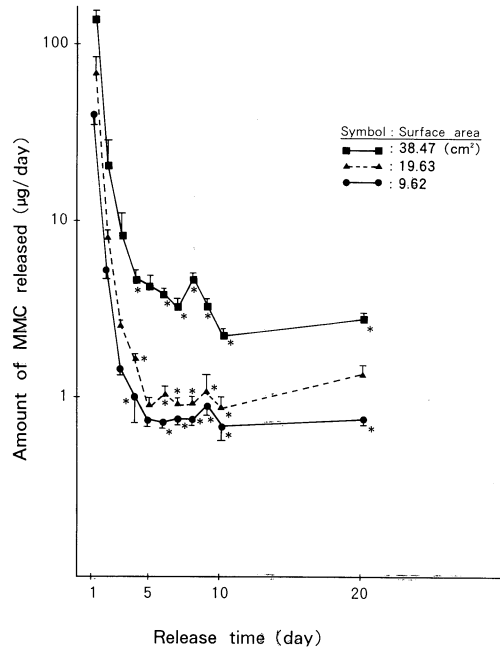
2) Silicone 内封入 MMC 量

**Figure 2A** のごとく、同じ大きさの分液ロート内の PBS 5 ml に 5, 15, 25 mg の MMC を含む A/B=1.00 の FX-8 5 g を重積し、接触表面積、silicone の物理的性状を一定としたモデルを作製した。標本数はそれぞれ 3, 2, 4 個とした。

3) FX-8 の物理特性 (A/B)

**Figure 2A** の実験装置に、封入 MMC 量は 25 mg の一定量として、A/B が 0.33, 0.50, 1.00, 2.00, 3.00、及び A 液、B 液単独の全 7 種の FX-8 5 g を重積し、接触表面積、封入 MMC 量を一定としたモデルを作製した。標本数はそれぞれ 3, 3, 4, 2, 3, 2, 2 個とした。

すべての実験系は、FX-8 と MMC を混合して、5 分後に PBS に重積し、遮光したインキュベーター内で 37°C の一定温度下におき、24 時間ごとに 10 日間 PBS を無菌的に交換、それぞれの PBS について PBS 内に溶出する MMC 量を測定し、10 日以後は、2 日ごとに液交換を行い、19, 20 日, 29, 30 日, 39, 40 日, 49, 50 日, 59, 60 日のそれぞれ 2 日間の検体について測定、測定値の半量を 10 日ごとの放出量とした。接触表面積に関する実験は 20 日間、封入 MMC 量、FX-8 の物理特性に関する実験は 60 日間にわたって行った。



**Fig. 3a.** Relationship between the surface area contacted PBS by the silicone elastomer and the amount of MMC release

The amount of MMC released per day is plotted against time (day). We used 4 g of silicone elastomer (A/B) containing 8 mg of MMC is used in these experiments. Each point represents the mean ± SD.

\* Significantly different (Student's t test p < 0.05)

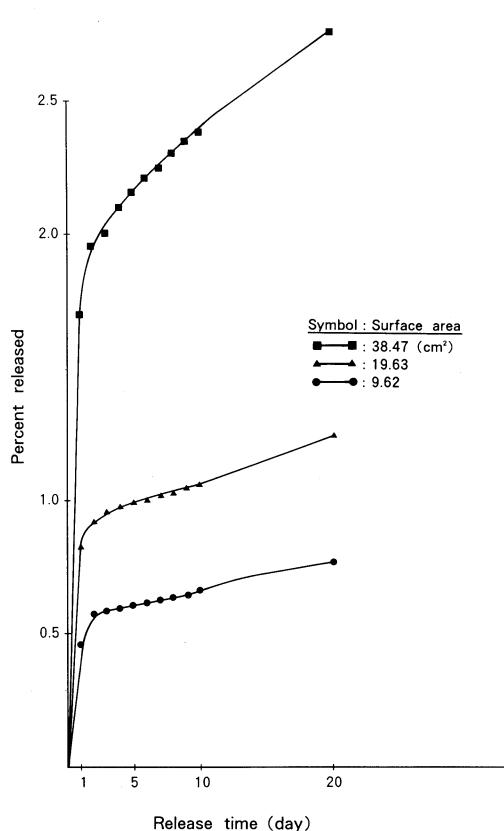
a number of samples

実験結果

MMC 徐放製剤からの MMC 放出特性

1. 接触表面積と MMC 放出特性

PBS に接触する表面積の違いによって、MMC の放出特性に差がみられた。表面積 9.62, 19.63, 38.47 cm<sup>2</sup> の MMC 徐放製剤からの 1 日当たりの放出量は、それぞれ 1 日目で 39.50 ± 4.49 μg/day, 65.75 ± 16.03 μg/day, 135.09 ± 20.50 μg/day, 20 日目で 0.79 ± 0.004 μg/day, 1.43 ± 0.34 μg/day, 2.94 ± 0.24 μg/day であった。すなわち表面積が大きいほど、1 日当たりの MMC 放出量は有意に多かった (Student's t test 5 日以降、3 群間で、p < 0.05, **Fig. 3a**)。



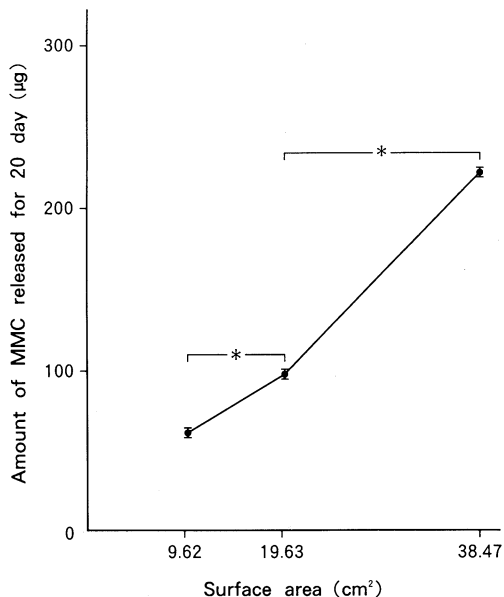
**Fig. 3b.** Relationship between the amount of MMC released and the surface area of the silicone elastomer

The cumulative amount (%) of MMC released from the silicone elastomer was plotted against time (day). Each point represents the mean of two samples.

また、表面積9.62, 19.63, 38.47 cm<sup>2</sup>のMMC徐放製剤から、20日間で全封入量のそれぞれ0.75%, 1.23%, 2.75%が放出され (**Fig. 3b**), 20日間累積放出量 (Y) と接触表面積 (X) の間には正の相関がみられた ( $Y = -1.84 + 5.66X$ ,  $r = 0.993$ , **Fig. 3c**).

## 2. MMC封入量とMMC放出特性

徐放製剤内のMMC封入量が多くなるほど、1日当たりのMMC放出量も増量する傾向にあったが、10日目までは3群間に有意差はなく(10日目, MMC封入量 5 mg 群:  $0.60 \pm 0.20$

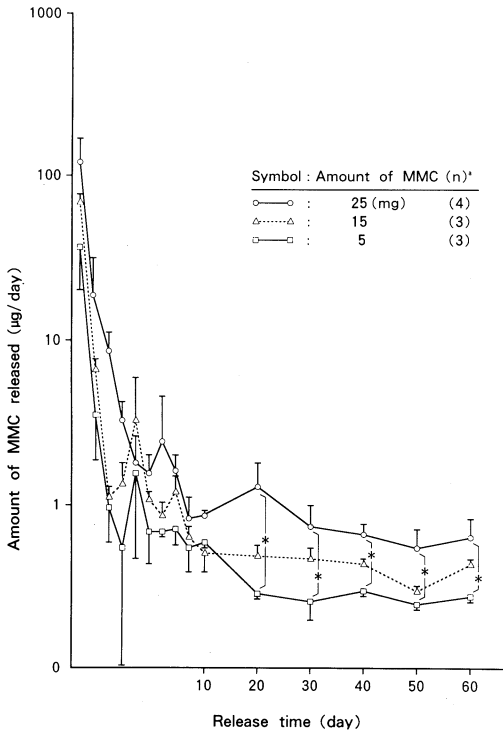


**Fig. 3c.** The cumulative amount of MMC released for 20 days and the surface area of silicone elastomer

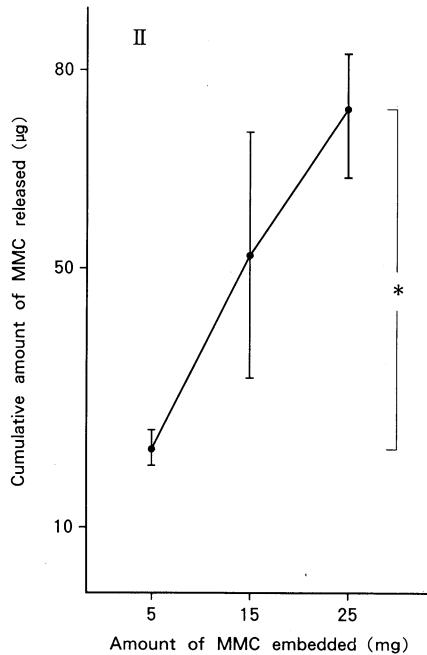
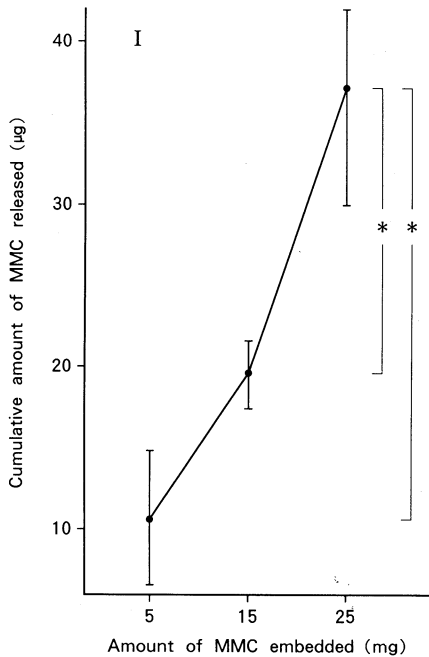
The former (Y) is proportional to the latter (X) ( $Y = -1.84 + 5.66X$ ,  $r = 0.993$ ).

\* Significantly different (Student's t test  $p < 0.05$ )

$\mu\text{g}/\text{day}$ , 15 mg 群:  $0.53 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{day}$ , 25 mg 群:  $0.88 \pm 0.08 \mu\text{g}/\text{day}$ ), 20日目以降, MMC封入量5 mg 群と25 mg 群の2群間にのみ有意差がみられた(60日目, 5 mg 群:  $0.13 \pm 0.0001 \mu\text{g}/\text{day}$ , 15 mg 群:  $0.21 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{day}$ , 25 mg 群:  $0.30 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{day}$ , Student's t test  $p < 0.05$  **Fig. 4a**). またMMC封入量5 mg, 15 mg, 25 mgの徐放製剤からのMMCの60日間累積放出率は、平均でそれぞれ1.22%, 0.98%, 1.07%であった。20日間及び60日間の累積放出量では、MMC封入量5 mg 群に比し25 mg 群が有意に高かった(20日間, 5 mg 群:  $10.70 \pm 3.96 \mu\text{g}/\text{day}$ , 25 mg 群:  $37.20 \pm 7.59 \mu\text{g}/\text{day}$ , Student's t test  $p < 0.05$ , 60日間, 5 mg 群:  $22.63 \pm 3.07 \mu\text{g}/\text{day}$ , 25 mg 群:  $74.77 \pm 9.17 \mu\text{g}/\text{day}$   $p < 0.01$  (**Fig. 4a**)). さらに累積放出量(Y)とMMC封入量(X)は、ほ



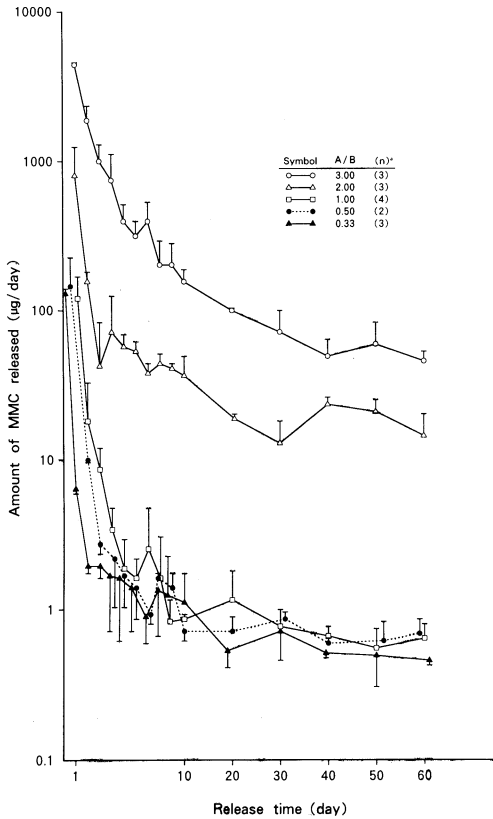
**Fig. 4a.** Relationship between the amount of MMC released and the amount of MMC embedded in the silicone elastomer. The amount of MMC released per day was plotted against the amount of MMC embedded in 5 g of silicone elastomer (A/B=1.00). Each point was plotted as the mean±SD. \* Significantly different (Student's t test  $p < 0.05$ )



**Fig. 4b.** The cumulative amount of MMC released ( I ; for 10 days, II ; for 60 days)

The cumulative amount of MMC released was plotted against the amount of MMC embedded. The former (Y) is proportional to the latter (X) ( I ;  $Y = 2.61 + 1.33X$ , II ;  $Y = 10.67 + 2.61X$ ). Each point represents the mean±SD.

\* Significantly different (Student's t test,  $p < 0.05$ )



**Fig. 5a.** Relationship between the amount of MMC released and the mix ratio (A/B) of the two fluid components of silicone elastomer. Each 5 g of silicone elastomer contained 25 mg of embedded MMC. The amount of MMC released per day is plotted against time (day). Each point represents mean  $\pm$  SD. Significant differences were found among five groups (one-way analysis of variance,  $p < 0.05$ ). a number of samples

ば正の相関を示した(20日間:  $Y = 2.61 + 1.33X$   $r = 0.991$ , 60日間:  $Y = 10.67 + 2.61X$   $r = 0.998$  Fig. 4b).

### 3. FX-8の物理特性(2液混合比A/B)とMMC放出特性

1) FX-8の混合比とMMC徐放製剤の性状  
A/Bが小さくなるほど、外観上はMMC徐放製剤の硬度は増し、逆に粘度は低下する傾向がみられた。A/B=0.33, 0.50, 1.00の製剤はゴ

ム様の弾性体であるのに比し、A/B=3.00, 2.00の製剤は流動体であった。

### 2) MMC放出特性

A/Bが大きくなるほど、1日当たりのMMC放出量は多くなる傾向にあった。1日目では、A/B=3.00, 2.00, 1.00, 0.50, 0.33の1日当たりMMC放出量はそれぞれ、 $4520.00 \pm 166.75$   $\mu\text{g/day}$ ,  $810.25 \pm 454.25$   $\mu\text{g/day}$ ,  $121.74 \pm 47.25$   $\mu\text{g/day}$ ,  $145.00 \pm 83.70$   $\mu\text{g/day}$ ,  $133.6 \pm 5.10$   $\mu\text{g/day}$ , 60日目では、 $47.43 \pm 6.85$   $\mu\text{g/day}$ ,  $14.61 \pm 5.74$   $\mu\text{g/day}$ ,  $0.62 \pm 0.17$   $\mu\text{g/day}$ ,  $0.66 \pm 0.20$   $\mu\text{g/day}$ ,  $0.48 \pm 0.05$   $\mu\text{g/day}$ で、A/B=1.00, 0.50, 0.33群間には有意差はなかったが、A/B=3.00, 2.00, 1.00群間では10日目, 60日目ともに有意差がみられた(one-way analysis of variance,  $p < 0.05$  Fig. 5a)。60日目のA/B=3.00群の1日当たり放出量は、平均値でA/B=0.33群の約100倍の値であった。

A/B=3.00群及びA/B=0.33群における1日当たりのMMC放出量を、時間当たりの変化率で比較すると、最初の10日間では、A/B=3.00群の変化率はA/B=0.33群に比し小さく、10~60日間では、A/B=3.00群の変化率がより大きいという結果を得た(Table 1)。

A/B=3.00, 2.00, 1.00, 0.50, 0.33それぞれの群の60日間累積放出率は、平均値で53.00%, 9.11%, 1.07%, 0.81%, 0.72%であった。

また、A液及びB液単独にMMCを混合した場合にも徐放性が認められ(Fig. 5b)、A液の60日間累積放出率は平均で94.03%、B液では76.96%であった。

## 考 察

合成有機珪素化合物であるsiliconeは、すでに臨床で広く使用されているが、徐放製剤への応用は、Folkmannら<sup>4)</sup>による報告が最初であり、以後、抗癌剤<sup>5)~10)</sup>をはじめとして、亜硝酸剤の経皮吸収製剤や抗菌剤に応用されている。

現在までに報告されているsiliconeを用いた徐放化抗癌製剤には、silicone tube内に抗癌剤を

入れた tube 型<sup>5),9)</sup>と, silicone を基材として抗癌剤を混合, 硬化させた Matrix 型<sup>6), 9), 10)</sup>の 2 種類がある. 本実験で作製した徐放製剤は, Matrix 型に属する.

今回行ったすべての実験系においては, 製剤表面に露出した薬剤が初期に大量に放出されるため, 初日の薬剤放出量が極端に多く, 以後漸減するという Matrix 型製剤に共通した徐放特性がみられた.

しかしながら, 観察中に急激な放出量の増加がしばしば認められたのは, silicone 製剤中での MMC がすべて最小の粒子となっていなかったこと, silicone 内での MMC の分布が不均一であったことなどが原因と考えられ, 製剤を作製する上で改良すべき点と思わ

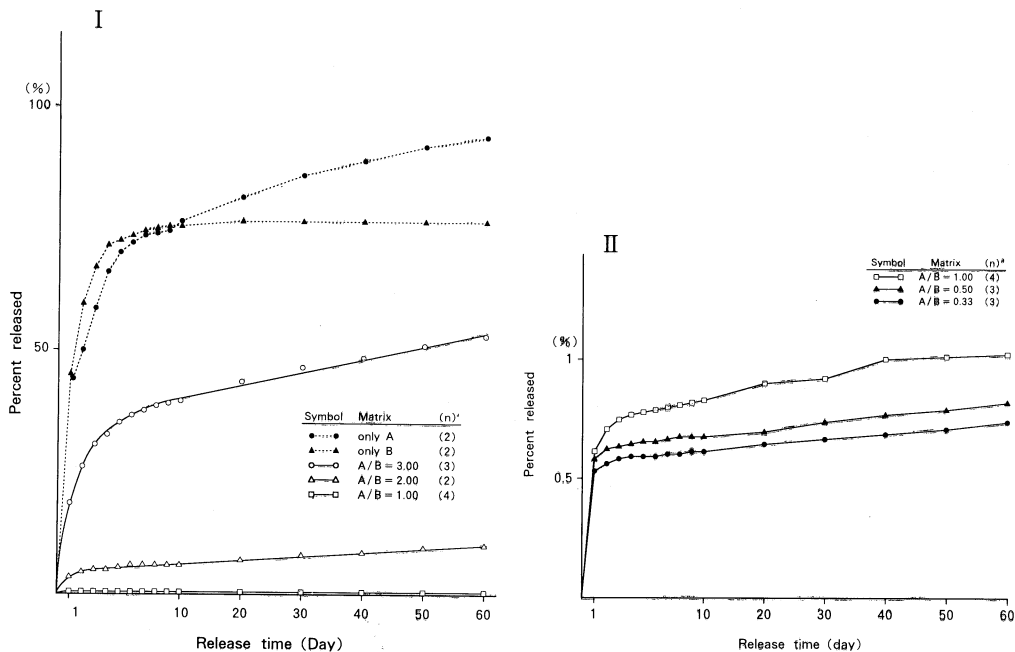
れた.

1) 接触表面積と MMC 放出特性  
Rosenblum ら,<sup>5)</sup> 柳谷<sup>6)</sup>の報告と同様, 接触表面積

**Table 1.** Rates of decrease in MMC released from an A/B=2.00 silicone elastomer and an A/B=0.33 elastomer for 60 days

A	10D <sup>b</sup>	60D <sup>c</sup>	60D
B	1D <sup>a</sup>	10D	1D
3.00	35.08 ± 8.94 <sup>a</sup> *	322.53 ± 322.53 <sup>c</sup> **	10.57 ± 1.920 <sup>d</sup> *
0.33	8.17 ± 3.42 <sup>a</sup> *	650.00 ± 400 <sup>c</sup> **	3.34 ± 0.53 <sup>d</sup> *

a Amount of MMC released at 1st day  
b At 10th day  
c At 60th day  
d Mean ± SD ( $\times 10^{-3}$ )  
\* Significantly different (Student's t test  $p < 0.01$ )  
\*\* No significant difference (Student's t test  $p > 0.05$ )



**Fig. 5b.** The cumulative amount of MMC released and the mix ratio (A/B) of the two fluid components (I : Fluid A alone, B alone, A/B=1.00, 2.00, 3.00 II : A/B=1.00, 0.50, 0.33)

The cumulative amount (%) of MMC released from the silicone elastomer in five different groups; A/B, fluid A alone, and B alone. The percent of MMC released was plotted against time. Each point represents the mean of samples, a number of samples

面積の増大に伴い、MMC 1日当たりの放出量及び累積放出量は増加し、実験結果はほぼ期待値を満足させるものであった。

## 2) MMC 封入量と MMC 放出特性

織田ら<sup>8),9)</sup>の報告によると、silicone 内の封入抗癌剤量と抗癌剤放出量間には正の相関があるが、silicone 内に封入する抗癌剤量が多すぎると、silicone の硬化が不十分となるため、抗癌剤放出量は封入量との比例関係を逸し、異常に多量となる。今回の実験では、基材として用いた silicone に対して、重量比0.1%から0.5%の MMC を封入した製剤を用いた結果、この範囲の封入量では、基材の硬化に影響を与えることはなかった。

著者らの検討でも、従来の報告にみるように、MMC 封入量と放出量とは、接触表面積と同様、正の相関を示したが、封入量及び表面積と20日間累積放出量の回帰係数 ( $b = \text{傾き}$ ) は、それぞれ1.33及び5.66で、接触表面積の傾きの方が封入量のそれより大きかった。すなわち、表面積が大きい製剤からは抗癌剤の放出量が多くなるため、期待どおりの接触時間を得るには、封入抗癌剤量のみならず、他の方法でも放出をコントロールする必要があると考えられた。

## 3) silicone 製剤の物理特性と MMC 放出特性

薬剤が封入される silicone の物理特性と、薬剤放出特性との関係についての報告はいまだ少ないが、FX-8の混合比を変化させると、FX-8の物理特性は硬度、粘度の点で大きく変わり、それに伴って MMC 放出特性も大きく変化することがわかった。柳谷ら<sup>6)</sup>は、silicone elastomer 100 mg に5 mg の adriamycin を封入した製剤からの放出は、10日間で1.4%にすぎず、薬剤の有効利用の点で不十分であるとして、adriamycin よりも放出速度の速い glycin, mannitol を silicone 内に封入し、両者が放出された後に、製剤が多孔体となることを利用して接触表面積を増加させ、adriamycin の放出を6倍まで高めることに成功した。今回は、基材側の因子としての silicone 2液の混合比を変化させ、silicone の物理特性を調節することによって、放出量を最

高約100倍まで変化させることができた。silicone のような、生体内非分解性の基材を用いた徐放製剤からの薬剤放出は、固体である封入薬剤が、重力にしたがって製剤内を沈降し製剤表面に露出することと、製剤内での拡散や分配によると考えられるが、<sup>11)</sup> 今回の実験で認められた放出特性の違いは、silicone の物理特性の変化に伴った、製剤内の MMC 粒子の移動速度の違いによるものであろう。

また、A/Bが1.00より大きい群とA/Bが1.00より小さい群では、A/Bの変化によるMMC放出量の変化に差があり、A/B=3.00, 2.00, A/B $\leq$ 1.00の群の間には有意差があったが、一方、A/B=1.00, 0.50, 0.33の60日間累積放出量はそれぞれ1.1%, 0.7%, 0.6%で、A/Bが小さいほど、MMC放出量も少ない傾向にあるものの、1日当たり放出量では観察期間中、有意差は認められなかった。これは実験数の関係と、前述した突然の放出増加のためと考えられ、今後検討を重ねる必要がある。さらに、A/Bを3.00以上、または0.33以下にすると、silicone 製剤の物理特性が均一にならず、放出制御の点で不適当と思われた。

また、本実験で、1日当たりMMC放出量の変化率が、A/Bによって異なることがわかった。すなわち、硬度の高いA/B=0.33群では、A/B=3.00群よりも速やかにしかも大きく低下し、プラトーとなる時期も早い。一方A/B=3.00群では、プラトーは形成されにくく、MMC放出は低下の一途をたどった。したがって、これらの放出特性の違いを利用することにより、製剤表面積及び薬剤封入量を一定にした場合にも、放出量、放出時間を適正に設定しようと思われた。さらに、A液、B液単独に抗癌剤を混合した場合の徐放特性も観察したが、これら2液からは初日にすでに封入量の約50%が放出され、60日間にわたるMMC放出量の算定では、A液からの放出量がB液よりもやや多いことを知った。そのため両者とも、emulsion型として血管内塞栓療法や体腔内投与に使用できるものと考えられる。



silicone を用いた徐放性抗癌製剤を、他の報告における使用抗癌剤、放出特性で調べてみると、bleomycin；10日間 10%（小高<sup>10)</sup>）、MMC；6週間 0.9%（水谷<sup>7)</sup>）、5-FU；5週間 3.5%（織田<sup>8)</sup>）などがあり、一方、silicone 以外の基材の場合、lipiodol-mitomycin 製剤；1日間 5%（谷口<sup>12)</sup>）、ethylcellulose-peplomycin 製剤；45日間100%（加藤<sup>13)</sup>）、diethylen glycol-MMC 製剤；60日間80%（嘉悦<sup>14)</sup>）、Polyglycolic acid-5-FU 製剤；6日間100%（平野<sup>15)</sup>）などであった。

以上、各種の徐放製剤からの抗癌剤の放出特性は広い範囲にあるが、FX-8を用いると、2液の混合比を調節することによって、前述のほとんどの放出特性を網羅することができると考えられる。

封入される抗癌剤の選択について下山ら<sup>16)</sup>は、時間依存性作用群 (type II) はもちろん、速効性かつ遅効性濃度依存性作用群 (type I b) も、depot 化による効果が十分期待できるとしており、5-FUなど、type II群の抗癌剤はA/Bが小さな製剤とし、MMC、bleomycinなど、type I bはA/Bが比較的大きな製剤として使用すると、抗癌剤の作用機作に適合した製剤となると考えられる。

今回、著者はまた、cisplatinum の徐放性製剤化と定量を試みたが、FX-8に含まれる白金触媒が溶液中に流出するため、cisplatinum の定量は原子吸光法では不可能であった。しかし、cisplatinum も type I b に属しており、徐放効果は期待できるものと思われる。

本剤の生体に対する副作用の点についてみると、silicone は生体反応が少ないとされてはいるが、silicone oil の mouse 腹腔内投与により、

肝、脾で silicone の粒子が観察されたという発表<sup>17)</sup>や、リンパ節への沈着、<sup>18)</sup> 膠原病発生<sup>19)</sup>など幾多の報告がある。また前述したように、FX-8の硬化反応完了後に、本剤から、触媒として添加されている白金が、PBS内に流出することを観察しており、FX-8本体及び白金触媒による副作用の検討も必要である。

本剤における今後実用の可能性としては、製剤化の容易さや本剤の物理特性を活用して、癌患者に対する体腔内投与、手術時術野への使用、例えば後腹膜リンパ節郭清や直腸切断術後に局所再発を防止する目的での使用等が考えられる。

## ま と め

1. 常温硬化型 2液混合 silicone を用い、MMC 徐放化抗癌製剤を作製、in vitro での放出特性を60日間にわたり検討した。
2. 封入抗癌剤量、製剤表面積と MMC 放出量は正の相関を示し、後者がより MMC 放出に影響を与えられた。
3. silicone 2液混合比 (A/B) が大きいほど、MMC の放出量も増加する傾向があり、放出量の変化は約100倍に及んだ。
4. 以上三つの因子の調節により、抗癌剤放出制御が可能となると考えられた。

稿を終えるにあたり、直接ご指導、ご校閲いただいた川崎医科大学消化器外科 佐野開三教授に深甚の謝意を表します。また、MMC 定量に際し、ご協力、ご指導くださった同微生物学教室 美弥弘子先生、山田作夫先生、同中央検査部の皆様、協和発酵工業 (株)、統計学的解析に当たりご指導くださった同数学教室 有田清三郎先生、終始有益な御助言とご協力をいただいた各センター及び当教室の諸兄に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 矢口豊久、山内晶司、永田二郎、高木 弘、林 豊、大石誠子、八木國夫：アドリアマイシン包埋リポソームを使用した消化器癌のターゲティング療法。日臨 47：1369—1372, 1989
- 2) 佐藤一成、加藤哲郎：マイクロカプセルを用いる化学塞栓療法。日臨 47：1379—1383, 1989
- 3) 今野俊光：リポドールを担体とする癌の targetting chemotherapy。日臨 47：1384—1390, 1989
- 4) Folkman, J. and Long, D. M. : The use of silicone rubber as carrier for prolonged drug therapy. J.

- Surg. Res. 4 : 139—142, 1964
- 5) Rosenblum, M. L., Bowie, D. L. and Walker, M. D. : Diffusion of in vitro and in vivo of 1-(2-chloroethyl)-3-(trans 4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea from silicone rubber capsules, a potentially new mode of chemotherapy administration. *Cancer Res.* 33 : 906—914, 1973
  - 6) 柳谷謙一 : アドリアマイシン徐放製剤の薬剤徐放特性とその腫瘍効果に関する実験的研究. *口腔病会誌* 53 : 386—405, 1986
  - 7) 水谷 雄, 柳谷謙一, 横矢重俊, 橋本賢二, 塩田重利, 佐藤温重 : 徐放性抗癌剤による局所化学療法の基礎的研究 —薬剤徐放性と細胞障害性について—. *日口腔科会誌* 35 : 68—74, 1986
  - 8) 織田祥史, 内田泰史, 中尾 哲, 山下純宏, 竹内重二, 半田 肇 : 抗癌剤局所療法の試み. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 13 : 126—132, 1978
  - 9) 織田祥史, 上条純成, 姜 裕, 奥村禎三, 徳力康彦, 半田 肇 : シリコン基材を用いた徐放性抗癌剤ペレットの基礎的研究. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 20 : 2236—2242, 1985
  - 10) 小高修司, 堤内邦彦, 渡辺 勲 : 徐放性抗癌剤を利用した上顎癌の新しい治療法. *日癌治* 16 : 246—247, 1981
  - 11) 中野真汎, 森本擁憲, 杉林堅次 : ドラッグデリバリーシステム—現状と将来—. 東京, 南山堂. 1986, pp. 16—24
  - 12) 谷口弘毅, 山口俊晴, 高橋俊雄 : 制癌剤 (5-FU, ADM, MMC) 懸濁油性造影剤リピオドールからの薬剤徐放性に関する基礎的研究. *癌と化療* 13 : 255—260, 1986
  - 13) 加藤哲郎, 森 久, 阿部良悦, 餌取和美, 海野勝男, 後藤昭雄, 室田英行, 原田昌興, 新藤雅章, 千葉隆一 : ペプロマイシンマイクロカプセルの製剤化と微小化学塞栓術への応用に関する基礎的研究. *人工臓器* 11 : 213—216, 1982
  - 14) 嘉悦 勲, 吉田 勝, 浅野雅春, 山田明夫, 岡野光夫, 片岡一則, 桜井靖久, 高崎 健, 中村光司, 羽生富士夫, 古謝哲哉, 安井平造, 多嘉良稔, 酒徳治五郎 : 徐放性抗癌剤の開発とその適用. *人工臓器* 11 : 217—220, 1982
  - 15) 平野 誠, 若狭林一郎, 市橋 匠, 渡辺洋宇, 岩 喬, 中原理人, 坂井勝也 : 新しい埋込み用制癌剤—高分子複合体の開発とその適用. *人工臓器* 11 : 221—224, 1982
  - 16) 下山正徳 : 制癌剤の cell-kill-kinetics と至適投与方法. *癌と化療* 3 : 1103—1110, 1975
  - 17) Ben-hur, N., Ballantyne, D. L., Rees, T. D. and Siedman, I. : Local and systemic effects of Dimethylpolysiloxane fluid in mice. *Plast. Reconstr. Surg.* 39 : 423—426, 1967
  - 18) Murakata, L. A. and Rangwala, A. F. : Silicone lymphadenopathy with concomitant malignant lymphoma. *J. Rheumatol.* 16 : 1480—1483, 1989
  - 19) Travis, W. D., Balogh, K. and Abraham, J. L. : Silicone granuloma ; Report of three cases and review of the literature. *Hum. Pathol.* 16 : 19—27, 1985