カルボプラチン投与量算出における Calvert式利用に関する実態調査

今村知世¹, 加藤有紀子², 下方智也², 安藤雄一², 谷川原祐介^{*1}

慶應義塾大学医学部臨床薬理学¹

名古屋大学医学部附属病院化学療法部²

Survey on the Usage of the Calvert Formula to Calculate AUC-based Carboplatin Dosing in Japan

Chiyo K Imamura¹, Yukiko Kato², Tomoya Shimokata², Yuichi Ando² and Yusuke Tanigawara^{*1}

Department of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, School of Medicine, Keio University¹,

Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital²

〔 Received July 22, 2015
Accepted August 20, 2015 〕

The renal clearance of carboplatin, which is a second-generation platinum compound, is correlated with the glomerular filtration rate (GFR). As the area under the concentration-time curve (AUC) of free carboplatin is related with efficacy and toxicity following carboplatin administration, carboplatin dosing is defined as a target AUC and generally calculated by the Calvert formula according to the patient's GFR. We conducted a survey on the usage of the Calvert formula to clarify the current situation in Japan. As a result, the value of creatinine clearance (CLcr), which is higher than GFR due to the tubular secretion of creatinine, has been used as a substitute for GFR for the Calvert formula without appropriate correction in 71 of 109 institutions, where CLcr estimated by a Cockcroft-Gault equation and/or obtained by 24-h urinary collection are used. On the other hand, body surface area-indexed values of renal function have been directly used without conversion to individual values in 42 of 71 institutions, where GFR estimated by a Japanese equation and/or CLcr estimated by a Jelliffe equation are used. It was found that the desired dosing of carboplatin has not been administered to patients in a number of institutions. Back to the original concept of the Calvert formula, it is reasonable to use a GFR estimated by the Japanese equation and converted to an individual value. In addition, we need to assess tolerability following carboplatin administration and discuss the appropriateness of the starting dose for each patient without being overly reliant on the dose obtained by the Calvert formula.

Key words — carboplatin, CBDCA, Calvert formula, glomerular filtration rate (GFR), creatinine clearance

緒 言

カルボプラチン (carboplatin: CBDCA) はシスプラチンの抗腫瘍効果を弱めることなく、腎障害、聴覚障害、末梢神経障害などの非血液毒性を軽減することを目的に開発された白金製剤であり、肺がんや婦人科がんなどの標準治療として多くの患者に用いられている。¹⁻³⁾ CBDCAの開発時に得られた薬物動態データより、その消失クリアランス

が糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) と強く相関していることが明らかにされた。⁴⁾ また血漿タンパク質と結合していない遊離形白金濃度から求めた遊離形 CBDCA の血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve: AUC) と投与量との間には線形性が認められた。⁵⁾ これら CBDCA の薬物動態的特徴に基づいて、目標 AUC 値と患者の GFR 値から CBDCA の用量を求める式が Calvert らにより構築された (式 1)。⁶⁾

*〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

$$\text{Dose (mg)} = \text{target AUC} \times (\text{GFR} + 25) \cdots \cdots \text{式 1}$$

CBDCA の腫瘍縮小効果や骨髄抑制は遊離形 CBDCA の AUC と相関し、奏効割合は AUC 値が 4~7 mg・min/mL 以上でほぼ一定となり最大効果が得られるものの、白血球減少や血小板減少の発現率は AUC 値が 17 mg・min/mL までの範囲でシグモイド状に増加することから、⁷⁾ 多くの固形がんの標準治療における CBDCA の投与量は「目標 AUC 値が 4~6 mg・min/mL」と設定されており、その用量算出において Calvert 式が広く用いられている。

Calvert 式で用いる腎機能値 GFR を実測するためのイヌリンクリアランス検査は煩雑なため患者および医療者ともに負担が大きいことから、米国を中心に Calvert 式の GFR 値にクレアチニンクリアランス (creatinine clearance: CLcr) 値を代用して CBDCA 量が算出されてきた。しかしクレアチニンはその腎排泄において糸球体濾過に加えて尿細管分泌を受けるため CLcr 値は GFR 値より大きく、Calvert 式への CLcr の代用により CBDCA 量が過剰に見積もられてしまうことが指摘されている。⁸⁻¹⁰⁾ 一方、2008 年に日本腎臓学会より「日本人の GFR 推算式」が発表¹¹⁾ されて以降、本推算式から得られる GFR 推算値 (estimated GFR: eGFR) が Calvert 式に用いられるようになってきた。しかし本推算式で得られる eGFR 値は標準体表面積 1.73 m² あたりの値 (mL/min/1.73 m²) であるため、Calvert 式に用いる際には患者の体表面積 (body surface area: BSA) 値を用いて「BSA/1.73」を乗じて個々の患者の GFR 値 (mL/min/body) を求めなければならない。これら Calvert 式に用いる腎機能値の問題点を踏まえ、その使用における現状を明らかにすることを目的として、全国のがん専門薬剤師およびがん指導薬剤師を対象に「カルボプラチンの投与量算出に関する実態調査」を行った。

方 法

1. 対象

一般社団法人日本医療薬学会認定のがん専門薬

剤師およびがん指導薬剤師を対象とした。なお、上記の認定薬剤師が複数名所属する医療機関においては、1 名のみが回答を行った。

2. 期間

2014 年 1 月 6 日~1 月 22 日の 17 日間を回答期間とした。

3. 調査票と回答法

Google フォーム (Google Inc, カリフォルニア州, アメリカ合衆国) にて調査票を作成しウェブ調査を行った。なお対象者の所属医療機関のインターネット環境により本調査票の URL にアクセスできない場合には、紙版の調査票と回答を FAX にて、もしくは PDF として電子メール添付にて送受信した。同一医療機関から複数名より回答された場合の重複集計を避けるため、回答欄に医療機関名と回答者名を設けたが、結果の公表時にはこれらを表示しないことを事前に対象者に通知した。

4. 設問の概要

設問は、①所属医療機関における CBDCA の投与量決定法、② Calvert 式で算出する際に用いる腎機能値、③過量投与を防ぐための上限値または下限値設定の有無、④投与量算出における腎機能変動の反映、に関する内容とし回答は多肢選択とした。なお、②に関しては各医療機関での全体的な傾向ではなく CBDCA の使用頻度が高い診療科である呼吸器内科、呼吸器外科、婦人科での状況を尋ねた。調査票を表 1 として示す。また調査時に選択肢として挙げた Cockcroft-Gault 式、¹²⁾ Jelliffe 式、¹³⁾ 日本腎臓学会による日本人の GFR 算出式¹¹⁾ といった血清クレアチニン (Scr) 値に基づく腎機能指標値推算式を表 2 に示した。

結 果

1. 回答率

がん専門薬剤師およびがん指導薬剤師の所属する全国の医療機関 210 施設のうち、112 施設より回答を得た。

表1 「カルボプラチンの投与量算出に関する実態調査」の調査票

カルボプラチンの投与量について

- (1) 貴院では日常診療において、カルボプラチンの投与量は次のいずれの方法で決定されていますか。
- ☐ 目標 AUC 値を用いて Calvert 式より算出 → 質問 (2) 以降へ
- ☐ 体表面積あたりの投与量 (mg/m²) → 終了
- ☐ レジメンごとに異なる → 質問 (2) 以降へ
- ☐ その他 () → 質問 (2) 以降へ
- (2) Calvert 式で用いる GFR は次のいずれの方法より得ていますか。
以下、各診療科 (呼吸器内科, 呼吸器外科, 婦人科) において最もよく用いられている方法を 1 つ選択してください。
- 1) 呼吸器内科
- ☐ 実測 イヌリンクリアランス
- ☐ 実測 24 時間クレアチニンクリアランス
- ☐ Cockcroft-Gault 式
- ☐ Jelliffe 式
- ☐ 日本腎臓学会による「日本人の GFR 推算式」
- ☐ わからない
- ☐ 呼吸器内科がない
- ☐ その他 ()
- 2) 呼吸器外科
- ☐ 実測 イヌリンクリアランス
- ☐ 実測 24 時間クレアチニンクリアランス
- ☐ Cockcroft-Gault 式
- ☐ Jelliffe 式
- ☐ 日本腎臓学会による「日本人の GFR 推算式」
- ☐ わからない
- ☐ 呼吸器外科がない
- ☐ その他 ()
- 3) 婦人科
- ☐ 実測 イヌリンクリアランス
- ☐ 実測 24 時間クレアチニンクリアランス
- ☐ Cockcroft-Gault 式
- ☐ Jelliffe 式
- ☐ 日本腎臓学会による「日本人の GFR 推算式」
- ☐ わからない
- ☐ 婦人科がない
- ☐ その他 ()
- (3) GFR として「実測 24 時間クレアチニンクリアランス」または「Cockcroft-Gault 式」より得た値を用いる場合、血清クレアチニン値の補正 (+0.2) をしていますか。
- ☐ 補正している
- ☐ 補正していない
- ☐ 「実測 24 時間クレアチニンクリアランス」や「Cockcroft-Gault 式」を用いていない
- (4) GFR として「日本人の GFR 推算式」または「Jelliffe 式」より得た値を用いる場合、患者の体表面積による補正 (体表面積 / 1.73) をしていますか。
- ☐ 補正している
- ☐ 補正していない
- ☐ 「日本人の GFR 推算式」や「Jelliffe 式」を用いていない
- (5) カルボプラチンの過量投与を防ぐために投与量算出時に上限値または下限値を設定 (capping) していますか。
- ☐ 設定している
- 設定している項目については、その「上限値 / 下限値」をご記入ください
GFR: 上限値	_____ mL/min
GFR +25: 上限値	_____ mL/min
投与量: 上限値	_____ mg/body
血清クレアチニン: 下限値	_____ mg/dL
- ☐ 設定していない
- (6) 2 回目以降のカルボプラチン投与量は、その時の腎機能により更新していますか。
- ☐ 毎回更新している
- ☐ 更新していない
- ☐ たまに更新している

表2 血清クレアチニン値に基づく腎機能指標値推算式

Cockcroft-Gault 式	$eCLcr \text{ (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{BW}}{72 \times \text{Scr}} \left(\begin{array}{l} \text{女性の場合} \\ \times 0.85 \end{array} \right)$
Jelliffe 式	$eCLcr \text{ (mL/min / 1.73 m}^2\text{)} = \frac{98 - 0.8 \times (\text{Age} - 20)}{\text{Scr}} \left(\begin{array}{l} \text{女性の場合} \\ \times 0.9 \end{array} \right)$
日本人の GFR 推算式	$eGFR \text{ (mL/min / 1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \left(\begin{array}{l} \text{女性の場合} \\ \times 0.739 \end{array} \right)$

Age: 年齢 (歳), BW: 体重 (kg), Scr: 血清クレアチニン (mg/dL).

2. CBDCA の投与量決定法 (図 1)

CBDCA の投与量は, 112 施設中 86 施設 (76.8%) が目標 AUC 値を用いて Calvert 式により算出していると回答し, レジメンごとに異なるとの回答が 26 施設 (23.2%) であった. また, 添付文書の用量単位である体表面積あたりの投与量 (mg/m²) によるレジメンのみの医療機関はなかった.

3. Calvert 式で CBDCA 投与量を算出する際に用いる腎機能値

(1) 診療科による違い (表 3)

①呼吸器内科

Calvert 式の GFR 値として Cockcroft-Gault 式より得られる estimated CLcr (eCLcr) 値を用いている施設が最も多く (80 施設, 71.4%), 次いで

レジメンごとに異なる
(26 施設, 23.2%)

目標AUC値を用いて
Calvert式より算出
(86 施設, 76.8%)

図1 カルボプラチンの投与量決定法

実測 24 時間 CLcr (11 施設, 9.8%), Jelliffe 式より得られる eCLcr 値 (6 施設, 5.4%), 日本人の GFR 推算式より得られる eGFR 値 (4 施設, 3.6%) であった.

②呼吸器外科

Calvert 式の GFR 値として Cockcroft-Gault 式より得られる eCLcr 値を用いている施設が最も多く (58 施設, 51.7%), 次いで Jelliffe 式より得られる eCLcr 値 (6 施設, 5.4%), 実測 24 時間 CLcr (5 施設, 4.5%), 日本人の GFR 推算式より得られる eGFR 値 (1 施設, 0.9%) であった.

③婦人科

Calvert 式の GFR 値として Cockcroft-Gault 式より得られる eCLcr 値を用いている施設が最も多く (54 施設, 48.2%), 次いで Jelliffe 式より得られる eCLcr 値 (29 施設, 25.9%), 実測 24 時間 CLcr (15 施設, 13.4%), 日本人の GFR 推算式より得られる eGFR 値 (2 施設, 1.8%) であり, 呼吸器内科や呼吸器外科と比べて Jelliffe 式より得られる eCLcr 値を代用しているケースが多かった.

表3 Calvert 式でカルボプラチン投与量を算出する際に用いる腎機能値 (112 施設)

選択肢	得られる腎機能値	呼吸器内科 施設数 (%)	呼吸器外科 施設数 (%)	婦人科 施設数 (%)
実測イヌリンクリアランス	GFR (mL/min)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
実測 24 時間クレアチニンクリアランス	CLcr (mL/min)	11 (9.8)	5 (4.5)	15 (13.4)
Cockcroft-Gault 式	eCLcr (mL/min)	80 (71.4)	58 (51.7)	54 (48.2)
Jelliffe 式	eCLcr (mL/min / 1.73 m ²)	6 (5.4)	6 (5.4)	29 (25.9)
日本人の GFR 推算式	eGFR (mL/min / 1.73 m ²)	4 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.8)
わからない	—	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.8)
当該診療科なし	—	11 (9.8)	24 (21.4)	10 (8.9)
当該診療科では化学療法実施せず	—	0 (0)	16 (14.3)	0 (0)

A

B

図2 Calvert式に用いる腎機能値の取り扱い

A：血清クレアチニン値の補正，B：標準体表面積あたりの値の補正。

(2) 血清クレアチニン値の補正 (図2A)

実測24時間CLcr値またはCockcroft-Gault式より得られるeCLcr値をGFRに代用しているのは109施設(97.3%)であり、Scr値に0.2 mg/dLを加えて補正を行っているのは38施設(33.9%)、補正を行っていないのは71施設(63.4%)であった。

(3) 標準体表面積あたりの値の補正 (図2B)

日本人のGFR推算式より得られるeGFR値およびJelliffe式より得られるeCLcr値をCalvert式のGFR値として用いているのは71施設(63.4%)であり、「BSA/1.73」を乗じて個々の患者の腎機能(mL/min/body)を算出したうえでCBDCA量を求めているのは29施設(25.9%)であり、42施設(37.5%)において標準体表面積1.73 m²あたりの値(mL/min/1.73 m²)がそのままCalvert式に用いられていた。

4. 過量投与を防ぐための上限値または下限値設定の有無 (図3)

CBDCAの過量投与を防ぐために投与量算出時に何らかの上限値もしくは下限値を設定しているのは112施設のうち54施設(48.2%)であった。なお複数回答可として尋ねた設定値については、GFR上限値が13施設、GFR+25の上限値が11施設、投与量の上限値が4施設、Scr下限値が2施設であった(表4)。

図3 カルボプラチン過量投与を防ぐための上限値または下限値設定の有無

表4 カルボプラチン過量投与を防ぐために設定されている項目と設定値の例 (複数回答可)

項目	施設数	設定値の例
GFR	13	上限値 125 mL/min
GFR +25	11	上限値 150 mL/min
投与量	4	上限値 600 mg (AUC 4) 750 mg (AUC 5) 900 mg (AUC 6)
血清クレアチニン	2	下限値 0.6 mg/dL, 0.7 mg/dL

5. 投与量算出における腎機能変動の反映 (図4)

CBDCA投与開始後の腎機能の変動を投与量に反映するために用量の再計算を毎回行っているのは112施設のうち50施設(44.6%)、たまに更新(再計算)しているのは13施設(11.6%)であり、更新せずに初回投与量を継続しているのは49施設(43.8%)であった。

考 察

CBDCAの用法・用量は添付文書に「体表面積あたり(mg/m²)」で記載されているにもかかわらず

図 4 カルボプラチン投与量算出における腎機能変動の反映

らず、CBDCA を含む多くのレジメンでは「目標 AUC 値」として投与量が規定されている。非小細胞肺癌に対するパクリタキセル 200 mg/m² との併用療法では AUC 6,¹⁾ 卵巣がんに対するパクリタキセル 175~180 mg/m² との併用療法では AUC 5~6²⁾ が標準治療とされており、これらは Calvert 式で算出された用量で日本人における有効性と安全性が大規模臨床試験にて検証されている。^{14, 15)} 本調査において日常診療での CBDCA 投与量の決定法を尋ねたところ、レジメンごとに異なるとの回答だった 26 施設も含め、回答の得られた全 112 施設で Calvert 式が用いられていた (図 1)。なおレジメンごとに異なるとの回答には、婦人科における Chatelut 式の使用があった。Chatelut 式は 1995 年に発表された CBDCA クリアランスの推算式であり、本式より得られたクリアランス値を目標 AUC 値に乘じることで CBDCA 投与量が求められる。¹⁶⁾ またほとんどの施設において診療科の意向に基づく方法で CBDCA の用量算出が行われており、薬剤師が診療科ごとに異なる算出法に対応している現状が明らかとなった。

Calvert 式により CBDCA 投与量を求める場合には、通例的に GFR 値に CLcr 値を代用することが行われてきた。クレアチニンはその腎排泄において糸球体濾過のみならず尿細管分泌も受けるため CLcr 値は GFR 値より大きい (CLcr > GFR)¹⁷⁾ ことから、Calvert 式における GFR 値に CLcr 値を代用すると CBDCA 量は過剰に見積もられてしまう。しかしながら米国においては、従来より Scr 測定法として実施されていたヤッフ法が非特異的反応のため、真の値より約 0.2 mg/dL 高い Scr 値が臨床現場で用いられてきた。従ってこの Scr 値から求められる CLcr 値は、その過剰分の 0.2

mg/dL が尿細管から分泌されるクレアチニン量 (CLcr 全体量の 10~20%) を相殺して、結果として CLcr 値が GFR 値に近似するという状況をもたらしていた。つまりこのような米国の状況下では Calvert 式の GFR 値に対し CLcr 値の代用が許容されていたと言える。Scr 値の測定法にはヤッフ法と酵素法があり、酵素法は特異的反応であるため真の値が得られる。日本では 1990 年代半ばよりほとんどの医療機関において酵素法が採用されているため、Scr 値は正確ではあるものの CLcr 値を GFR 値として代用する際には、Scr 値に 0.2 を加えてヤッフ法による Scr 値に換算する補正を行う必要性が提唱されてきた。⁸⁻¹⁰⁾ 補正を行わない場合の Cockcroft-Gault 式による eCLcr 値はイヌリンクリアランス検査による実測 GFR 値に比べて 12.5% 高値であり、また 24 時間蓄尿による実測 CLcr 値は 24.2% 高値となる。¹⁸⁾ なお日本腎臓学会からは「eGFR = 0.719 × 実測 CLcr」という関係式が提示されている。¹⁰⁾ 本調査において Calvert 式の GFR 値に Cockcroft-Gault 式より求めた eCLcr 値もしくは 24 時間蓄尿による実測 CLcr 値を代用している医療機関は 109 施設に及び、そのうち Scr 値の補正を行っているのはわずか 38 施設であり、6 割以上の施設において意図した量より CBDCA が過剰に投与されている現状が明らかになった (図 2A)。

GFR 値を実測するイヌリンクリアランス検査は煩雑なため、患者の Scr 値と年齢から GFR を求める推算式が腎疾患の診断においては臨床で広く用いられている。1999 年に米国にて発表された Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式¹⁹⁾ はヤッフ法での Scr 値に基づくため、酵素法で測定を行っている日本の医療機関で使用する場合には補正が必要とされていたが、2006 年には特異的測定法である同位体希釈質量分析 (isotope dilution mass spectrometry: IDMS) 法による Scr 値に対応した式 (IDMS-MDRD 式) も発表された。²⁰⁾ しかし GFR と Scr の関係においては人種も 1 つの影響因子となることから、IDMS-MDRD 式を日本人に適用する際には民族係数を乗じなければならない。そこで日本腎臓学会は、日本人でのより正確な推算を目指して日本人の

データに基づく「日本人の GFR 推算式」を構築するプロジェクトを立ち上げ、2008 年に完成した推算式を発表した。¹¹⁾ なお本式により得られる eGFR は標準体表面積あたりの値 (mL/min/1.73 m²) であるため、個々の患者の eGFR 値 (mL/min/body) を得るには患者の体表面積 (BSA) を用いて BSA/1.73 を乗じなければならない。また婦人科領域で比較的好んで用いられている Jelliffe 式で得られる eCLcr 値も標準体表面積あたり (mL/min/1.73 m²) である。本調査において、日本人の推算式にて求めた eGFR 値もしくは Jelliffe 式より求めた eCLcr 値を用いて Calvert 式により CBDCA 投与量を算出している 71 施設のうち、BSA/1.73 を乗じて個々の患者の腎機能値 (mL/min/body) を求めているのはわずか 29 施設であり、それ以外の施設においては意図した量の CBDCA が投与されていない現状が明らかとなった (図 2B)。すなわち体表面積が 1.73 m² より小さい患者では過剰投与、1.73 m² より大きい患者では過少投与が行われている。

米国における Scr 測定法は、2010 年末までに IDMS 法に標準化され (<http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr/creatinine-standardization.shtml>, 2015 年 7 月 7 日)、真の Scr 値が臨床で用いられるようになった。しかし標準化への移行過程において CBDCA の過剰投与に伴う副作用が全米各地で認められた。すなわち標準化により Scr 測定値が 0.1~0.3 mg/dL 低下したことから、Cockcroft-Gault 式で得られる eCLcr 値で本来の「CLcr > GFR」の関係が成り立つようになり、今までと同様に Calvert 式の GFR 値に eCLcr を代用すると CBDCA が過剰に見積もられることとなった。そこで食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は、2010 年 10 月 8 日に本事象への対策として Calvert 式に用いる GFR 値の上限を 125 mL/min に設定し、AUC 4, 5, 6 での CBDCA 投与量上限値をそれぞれ 600 mg, 750 mg, 900 mg として使用するよう通知した (<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm228974.htm>, 2015 年 7 月 7 日)。さらに本通知では、米国の CBDCA 添付文書 (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/>

2005-4180b_03_05_Carboplatin%20label%201-9-04%20FDA.pdf/, 2015 年 7 月 7 日) に記載されている目標 AUC 値に基づく CBDCA 投与時の安全性データは実測 GFR 値に基づく投与量であることが併せて説明された。また米国国立がん研究所 (National Cancer Institute: NCI) のがん治療評価プログラム (cancer therapy evaluation program: CTEP) は NCI 研究費で実施されている CTEP 管理下の臨床試験の研究者に対して 10 月 1 日にアクションレターを、そして 10 月 22 日にはフォローアップレターを发出し、CBDCA を含む試験での過剰投与を避けることを目的に ① Calvert 式の GFR 値は実測もしくは推算式より得ること、② FDA の提示した GFR 上限値 125 mL/min (GFR +25 の上限値は 150 mL/min) に準じた最大投与量を設定すること、③ 筋肉量の少ない患者では GFR 推算式を用いずに実測することが望ましいこと、④ Scr 低値の患者では Scr の下限を 0.6 mg/dL (現在は 0.7 mg/dL が推奨) 並びに GFR 値上限を 125 mL/min とすることなどを実施計画書に追記するよう改訂の指示を行った (http://ctep.cancer.gov/content/docs/Carboplatin_Information_Letter.pdf, 2015 年 7 月 7 日)。今回の調査において、FDA や NCI/CTEP の通知に基づく投与量の上限設定を行っている医療機関は 54 施設 (48.2%) であり (図 3)、その設定値はこれらに準じていた (表 4)。

また CBDCA 治療開始後の腎機能の変化に伴う用量の再計算について尋ねたところ、毎回更新 (再計算) しているのが 50 施設 (44.6%)、たまに更新 (再計算) を行っているのが 13 施設 (11.6%)、全く更新を行っていないのは 49 施設 (43.8%) であった (図 4)。前述の NCI/CTEP による実施計画書改訂指示においては、毒性のために減量する場合を除き、コースごとの再計算は不要と明記されており、標準治療確立のために実施された臨床試験と臨床現場での乖離が認められた。臨床試験参加には厳しい基準が設定されているため、比較的状态の安定した患者のみが対象となっている場合が多い。一方、日常臨床においては併存症をはじめ様々な背景を有する患者が抗がん薬治療の対象となることから、患者の状態を考慮したうえでの用量再計算は否定されるものではない。

実臨床におけるがん薬物療法では、当該治療の有用性が検証された臨床試験での投与方法、休薬や減量基準、副作用に対する支持療法などを個々の患者に再現することが基本となる。従って CBDCA 投与時には Calvert 式により用量算出が行われ、また海外で当該レジメンが検証された臨床試験に基づけば Cockcroft-Gault 式や Jelliffe 式より得られる eCLcr 値を Calvert 式の GFR 値に代用することも当然として行われる。しかしながら本代用が「 $GFR = eCLcr$ 」の関係式が成り立っていた米国の状況下のみで妥当であったことを踏まえれば、同様の算出法を日本が追随すべきでないことは明らかである。また海外で構築された Cockcroft-Gault 式や Jelliffe 式、Chatelut 式の日本人での再現性や適用妥当性は、人種差や血清クレアチニン測定法の違いのために不確かであることは言うまでもない。そこで Calvert 式が CBDCA のクリアランスと GFR の相関性に基づく式であることを再認識し、本式に忠実に CBDCA の投与量を求めることに立ち返れば、臨床での簡便性も考慮すると 2008 年に発表された日本人のための GFR 推算式により得られる eGFR を用いることが理にかなっていると考えられる。またその際には「 $BSA / 1.73$ 」を乗じて患者個々の eGFR (mL/min/body) を求めることも推算値の単位を理解していれば当然のことである。しかしながら本 eGFR 値に基づく CBDCA 用量設定が最も適切であるという実績は現時点においては存在していない。また GFR 推算式は腎機能安定時の使用が前提であり、その適用には限界があるため、急激に腎機能が変化している入院患者などでは推算式は用いずイヌリンクリアランス検査法により実測することが勧められている (<http://nkdep.nih.gov/identify-manage/evaluate-patients/estimate-gfr.shtml>, 2015 年 7 月 7 日)。一方で Calvert 式もまた欧米人のデータに基づいて構築されていることから、式の切片を規定する腎外排泄速度 25 mL/min が日本人にとっては大き過ぎるとして Calvert 式そのものの日本人への外挿妥当性も疑問視されている。^{18, 21)} これらの状況並びに要因を考慮すると、日本で Calvert 式により CBDCA 投与量を算出するにあたり、何をどこまで注意して徹底すべきかの回答

は一概には得られない。従って、これら Calvert 式の問題点を理解したうえで Calvert 式により算出された初回投与量を過信せず、また薬物血中濃度や薬物感受性には大きな個人差があることを念頭に、個々の患者において忍容性と初回投与量の妥当性を評価して対応していくことが安全性のみならず有効性確保のためにも必須であり、これは CBDCA に限らず全ての抗がん薬投与における基本姿勢と言える。

謝 辞

本実態調査にあたり、ご回答くださったがん専門薬剤師、がん指導薬剤師の方々に深謝いたします。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 日本肺癌学会編, “EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2014年版”, 金原出版, 東京, 2014.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会編, “卵巣がん治療ガイドライン 2015年版”, 金原出版, 東京, 2015.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会編, “子宮体がん治療ガイドライン 2013年版”, 金原出版, 東京, 2013.
- 4) Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Chadwick R, Calvert AH, Harrap KR, Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum (II) in patients with normal and impaired renal function, *Cancer Res*, 1984, **44**, 1693-1697.
- 5) Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Harrap KR, Phase I studies with carboplatin at The Royal Marsden Hospital, *Cancer Treat Rev*, 1985, **12**, 51-57.
- 6) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E, Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function, *J Clin Oncol*, 1989, **7**, 1748-1756.
- 7) Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldbloom EP, Burroughs JN, Goodlow JL, Tan S, Wiltshaw E, Relationships between carboplatin

- exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 1992, **10**, 520-528.
- 8) Horio M, Orita Y, Comparison of Jaffé rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance, *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 1996, **38**, 296-299.
 - 9) Ando M, Minami H, Ando Y, Saka H, Yamamoto M, Sasaki Y, Shimokata K, Hasegawa Y, Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level, *Clin Cancer Res*, 2000, **6**, 4733-4738.
 - 10) 日本腎臓学会 編, “エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン2009”, 東京医学社, 東京, 2009, pp1-10.
 - 11) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR, Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan, *Am J Kidney Dis*, 2009, **53**, 982-992.
 - 12) Cockcroft DW, Gault MH, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, 1976, **16**, 31-41.
 - 13) Jelliffe RW, Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected, *Lancet*, 1971, **1**, 975-976.
 - 14) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M, Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan, *Ann Oncol*, 2007, **18**, 317-323.
 - 15) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K, Japanese Gynecologic Oncology Group, Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial, *Lancet*, 2009, **374**, 1331-1338.
 - 16) Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, Roché H, Houin G, Bugat R, Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics, *J Natl Cancer Inst*, 1995, **87**, 573-580.
 - 17) Levey AS, Measurement of renal function in chronic renal disease, *Kidney Int*, 1990, **38**, 167-184.
 - 18) Shimokata T, Ando Y, Yasuda Y, Hamada A, Kawada K, Saito H, Matsuo S, Kondo M, Imaizumi K, Hasegawa Y, Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer, *Cancer Sci*, 2010, **101**, 2601-2605.
 - 19) Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D, A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation, *Ann Intern Med*, 1999, **130**, 461-470.
 - 20) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F, Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration, Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate, *Ann Intern Med*, 2006, **145**, 247-254.
 - 21) Ando Y, Shimokata T, Yasuda Y, Hasegawa Y, Carboplatin dosing for adult Japanese patients, *Nagoya J Med Sci*, 2014, **76**, 1-9.