第10回 日本臨床薬理学会 1989年11月14~15日 九段会館

プラチナ誘導体 254-S 点滴静注時の血小板減少と
クレアチニークリアランスとの相関性

佐々木 康綱* 新海 哲* 江口 研二*
 田村 友秀* 大江 裕一郎* 中川 和彦*
 藤原 康弘* 豊後 雅巳* 笠原 寿郎*
 大森 亨* 西條 長宏*

抗癌剤は治療域が狭いため、安全かつ効果的な投与を行うためには正確な臨床薬理の成績が必須である。この際、AUC (area under the curve) は、抗癌剤の pharmacodynamic parameter である抗腫瘍活性や毒性と相関する指標の一つとされている^{1~3)}。

Cisplatin の誘導体である, Carboplatin と 254-S は、①血漿蛋白との結合が緩徐であり、②血中で二相性に減衰し、③尿中排泄が主体であり、④血小板減少が主たる副作用であるという共通した pharmacokinetics と pharmacodynamics の特性をもつ⁶⁾。また Carboplatin では、クレアチニークリアランス (Ccr) と血小板減少率が相関することが証明されている^{3,4)}。本研究では薬理学的に Carboplatin と共通した特性をもつ 254-S の安全な投与法を確立するために、Carboplatin と同様な strategy が適用されるか否かを検討した。

方法：254-S の第二相試験として、100 mg/m² の点滴静注投与を受けた患者のうち、投与前に Ccr が測定され、投与終了後、1週ごとの血球数の算定が5週間にわたって行われた 38 例 (M/F=23/5) を retrospective analysis の対象とした。平均年齢 60 歳 (30~79) 平均 PS 2 (0~3) で 19 例が未治療であった。血小板最低値および治療前値に対する血小板減少率を prognostic factor 別に

Student's t test により検定するとともに血小板減少との相関性につき、最小二乗法で検討した。

結果：血小板減少に対する prognostic variable では、PS, 性別, 前治療の有無, 年齢, Ccr のなかで、治療前の Ccr のみが、血小板減少と相関した (P=0.001) (Tab.)。Ccr と血小板最低値には

(A) [血小板最低値]

$$= -64, 264.7 + 2783.4[\text{Ccr}]$$

(R²=0.637) の関係式が成立した (Fig.)。また

(B) log [血小板最低値]

$$= -1.6743 \log [\text{RD}] + 5.32$$

$$= -1.6743 \log [\text{Dose/Ccr}] + 5.32$$

(R²=0.707)

Tab. Distribution of Thrombocytopenia by Pognostic Variable

Variable		Number of patients (total:38)	Nadir of number (10 ⁴ /mm ³)	%platelet nadir value**
PS	0-1	19	10.5±6.1 ^{b)}	40.5±20.6
	2-3	19	11.2±8.5	37.0±25.5
Sex	Male	23	10.8±8.0	40.3±24.7
	Female	15	10.7±6.4	37.3±20.0
Prior CT ^{a)}	No	19	13.1±8.7	44.4±24.0
	Yes	19	8.6±5.7	34.9±21.5
Age	<60	17	11.1±8.5	35.4±23.7
	≥61	21	11.1±6.3	43.2±21.8
Ccr (ml/min)	≥60	20	15.4±6.4	53.4±15.5
	<60	18	6.2±5.4*	24.4±20.5*

^{a)}CT=chemotherapy ^{b)}Mean±S.D.

*P=0.001

**%platelet nadir value

$\frac{\text{platelet number after chemotherapy}}{\text{platelet number before chemotherapy}} \times 100$

* 国立がんセンター内科薬効試験部

〒104 東京都中央区築地 5-1-1

Fig. Relationship of Ccr to platelet nadir count in patients treated with 100 mg of 254-S per m^2 .

も同時に相関性が認められた。

結論および考察：254-S を、100 mg/m^2 の標準的投与量により点滴静注する際⁵⁾、血小板最低値は、治療前の Ccr により式(A)を用いて予測されることがとなる。この際、血小板最低値を 50,000/ mm^3 以下、つまり ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の grade 3 の血小板減少が生ずると仮定すると(A)より Ccr は、40.3 ml/min となる。このことは、もし、Ccr 40.3 ml/min 以下の患者に 100 mg/m^2 の 254-S を点滴静注すると、ECOG grade 3 以上の血小板減少をきたす可能性があることを意味する。ここで、安全な投与量を決定するためには、式(B)を用いて投与量の modification を行うことが必要となる。

今回の検討の前提として、Carboplatin および 254-S では、体中のプラチナの大部分が尿中に排泄される特性を有し、Ccr が低下した場合、AUC 上昇が確認されている。また AUC は Carboplatin 投与における dose limiting toxicity である血小板減少と相関するため、Ccr と血小板減少とは相関

性が認められることとなる。抗癌剤開発において誘導体の研究は大きな要因をしめる。Carboplatin と 254-S のように、薬理学的特性を比較検討し、同じ strategy により副作用に対する対策を計ることが、抗癌剤においても、重要な approach であることが、われわれの結果により示された。

本研究は、retrospective analysis であるため今後、本研究の正当性は prospective study により証明されなくてはならない。

文 献

- 1) Bishop, J. F., Raghavan, D., Oliver, I. et al.: A phase I study of trimetrexate (NSC 352122) administered by 5-day continuous intravenous infusion. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **24**: 246-250 (1989).
- 2) Egorin, M. J., Van Echo, D. A., Tipping, S. J. et al.: Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res.*, **44**: 5432-5438 (1984).
- 3) Egorin, M. J., Forrest, A., Belani, C. P. et al.: A limited sampling strategy for cyclophosphamide pharmacokinetics. *Cancer Res.*, **49**: 3129-3133 (1989).
- 4) Taguchi, J., Saijo, N., Miura, K. et al.: Prediction of hematologic toxicity of carboplatin by creatinin clearance rate. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **78**: 977-982 (1987).
- 5) Ariyoshi, Y., Fujii, M., Kurita, Y. et al.: Phase II clinical study of (glycolato-O, O') diammine platinum (II) (254-S), a new platinum complex, for primary lung cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **8**: 927 (1989).
- 6) Sasaki, Y., Tamura, T., Eguchi, K. et al.: Pharmacokinetics of (glycolato O, O')-diammine platinum (II), a new platinum derivative, in comparison with cisplatin and carboplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **23**: 243-246 (1989).