

Cisplatin 持続点滴静注法における血中動態の 薬理的解析

和歌山赤十字病院泌尿器科（部長：桐山 奮夫）

日裏 勝, 武繩 淳, 龍治 修, 滝 洋二
林 正, 桐山 奮夫

PHARMACOKINETIC EVALUATION OF CONTINUOUS INFUSION CISPLATIN

Masaru HIURA, Jun TAKENAWA, Osamu RYOJI,
Yoji TAKI, Tadashi HYASHI and Tadao KIRIYAMA
From the Department of Urology, Wakayama Red Cross Hospital

Cisplatin was administered to 11 patients as a continuous infusion, 25 mg/m²/day for 1 to 4 days. Total and filterable platinum in plasma were monitored for 12 courses and a pharmacokinetic study was carried out in 7 patients by computerized nonlinear least-squares analysis. Following interruption of the infusion, the decrease of plasma filterable platinum was biphasic, with initial and terminal half-life of 21.6±11.4 min and 31.7±27.1 hr. Filterable platinum was still detectable in plasma 24 hours after the end of infusion. The total AUC exposure of filterable platinum for 24 hrs, 48 hrs and 96 hrs infusion were 3.67 μg·hr/ml, 13.68 μg·hr/ml and 14.75 μg·hr/ml, which were at least 3-fold higher than that observed for the short-term infusion of equal dose in literature. Gastrointestinal toxicity was evaluated and compared with short-term infusion of equal dose. In the continuous-infusion patients, the reduction of vomiting was observed but the duration of nausea was not shortened.

(Acta Urol. Jpn. 35: 955-961, 1989)

Key words: Cisplatin, Continuous infusion, Filterable platinum, Pharmacokinetics

緒 言

近年, cisplatin による副作用を軽減する目的で cisplatin の持続点滴静注法が試みられているが, この方法に対する薬理的検討はきわめて少ない。今回われわれは cisplatin の持続点滴静注を 11 例に行ない, 抗腫瘍効果を有する蛋白非結合型プラチナ (filterable Pt, filt-Pt と略す) の血中動態を薬理的に解析し, この投与方法の有用性を検討した。

対象と方法

(1) 対象

対象は和歌山赤十字病院泌尿器科に入院し, cisplatin を含む多剤併用療法を受けた 11 例である。前立腺癌が 5 例, 尿路上皮癌が 3 例, 前立腺肉腫・睪丸腫瘍・傍睪丸横紋筋肉腫が各々 1 例である。年齢は 19~82 歳, 男性 9 例, 女性 2 例である。全例が白血球数

4000/μl, 血小板数 13×10⁴/μl 以上, 血清 Cr 1.5 mg/ml 以下, クレアチンクリアランス 60 ml/min 以上であった。

(2) cisplatin 投与方法

1500 ml の輸液の後, cisplatin 持続点滴を開始した。cisplatin は生理的食塩水に混注し遮光して投与した。点滴速度は 1.04 mg/m²/hr つまり 25 mg/m²/day とし, 点滴持続時間は 24~96 時間であった。計 17 コース行ない, 96 時間持続点滴が 5 コース, 76 時間が 1 コース, 48 時間が 6 コース, 30 時間が 4 コース, 24 時間が 1 コースであった。

(3) cisplatin の血中濃度の測定方法

12 コースにおいて血中濃度測定を実施した。肘静脈より 5 ml ヘパリン採血し, 遠心分離で血漿を得て, その Pt 濃度を total Pt 値とした。その血漿の一部をアングル型ローターを用いて Amicon 社製 MPS-3 にて除蛋白 (2000×g, 10 分間) し, 得られたサン

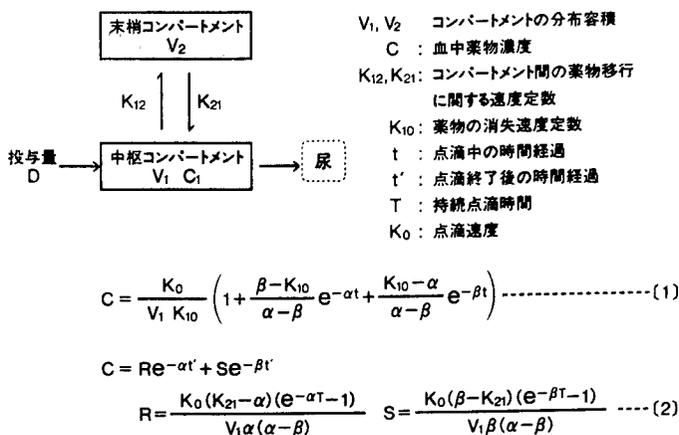


Fig. 1. Cisplatin 持続点滴における2コンパートメント・モデルへの当てはめ

ブル中の Pt を filt-Pt とした. 各サンプルは測定まで -20°C で凍結保存され, 原子吸光法により測定した.

(4) filt-Pt の血中動態の解析方法

持続点滴静注後の filt-Pt の血中動態が2コンパートメント・モデルに従うものと仮定した. 一般に投与された薬物の浸透してゆく部所をコンパートメントと呼び, 薬物血中濃度の推移を具合よく表現するコンパートメント・モデルが考えられており¹⁾, 今回の場合は蛋白非結合型 Pt の分布箇所を中枢コンパートメントとし, 蛋白結合型および組織中の Pt の分布を末梢コンパートメントとしたモデルを想定した (Fig. 1).

Filt-Pt の血中濃度を C, 血中消失曲線を2つの直線に分割して得られる各直線の勾配を α, β として, 持続点滴中の filt-Pt の血中濃度を Fig. 1 の(1)式とした¹⁾. 点滴終了後の filt-Pt の血中濃度は, それが定常状態に到達する以前に点滴を停止したと考え, Fig. 1 の(2)式とした¹⁾. (1)式と(2)式に従い非線型最小二乗法プログラム MULTI²⁾ を用い Gauss-Newton 法 (重みづけを 1/C) により, 各種の薬理学的パラメーターを算出した.

(5) 副作用の検討方法

短期静注法と持続点滴法とで副作用を比較検討した. 96時間, 48時間, 30時間持続点滴の各々に対して, 薬剤のレジメンと cisplatin の総投与量を同じくする短期静注法を行ない比較した. 消化器症状の評価は各コースごとの嘔吐回数と嘔気持続日数で評価した. その他白血球数, 血小板数, 血清 Cr 値を比較した.

結 果

(1) Cisplatin 血中濃度測定の結果

Fig. 2, 3, 4 は24時間, 48時間, 96時間の持続点滴における血中 total Pt, filt-Pt の時間-濃度曲線である. 血中 filt-Pt の上昇は3時間以後は total Pt の上昇に比較してゆるやかであり, 点滴開始6時間後, 12時間後の filt-Pt 値は3時間値よりも小さいか同値が12例中9例にみられた. 点滴終了後の total Pt の減衰は非常にゆるやかであり, 血中消失曲線の各相は今回の測定では明確ではなかった. filt-Pt の減衰は二相性で β 相がかなりゆるやかであった. filt-Pt は点滴終了後5時間を経過しても血中に認められ, 症例によっては48時間後も測定限界値 (25 ng/ml) 以上であった.

Table 1 に持続点滴中の Cisplatin の蛋白非結合率 (filt-Pt/total Pt) の時間的推移を示す. 点滴開始後3時間の非結合率が41.7%で, その後低下し72時間以降は10%以下となった. Fig. 5 に蛋白非結合率と total Pt の血中濃度との関係を示す. 点滴開始直後 total Pt が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ では蛋白非結合率は50%近くある. total Pt が 0.3 $\mu\text{g/ml}$ では非結合率が半減し, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上では多くの症例で10%以下となった.

(2) filt-Pt の血中動態の解析結果

算出した薬理学的パラメーターを Table 2 に示す. $T_{1/2\alpha}$ は α 相の半減期, $T_{1/2\beta}$ は β 相の半減期, V_1 は中枢コンパートメントの分布容積, V_{ss} は中枢コンパートメントと末梢コンパートメントの間の薬物移行が0となる定常状態が成立したときの分布容積, Cl_{tot} は総体内クリアランス, AUC は血中薬物濃度下面積, C_{ss} は定常状態での血中濃度を表わす. $T_{1/2\alpha}$ は $21.6 \pm 11.4 \text{ min}$ (7.5~41.6 min), $T_{1/2\beta}$ は $31.1 \pm 27.1 \text{ hr}$ (36~64.8 hr) で, 値にばらつきはあるも

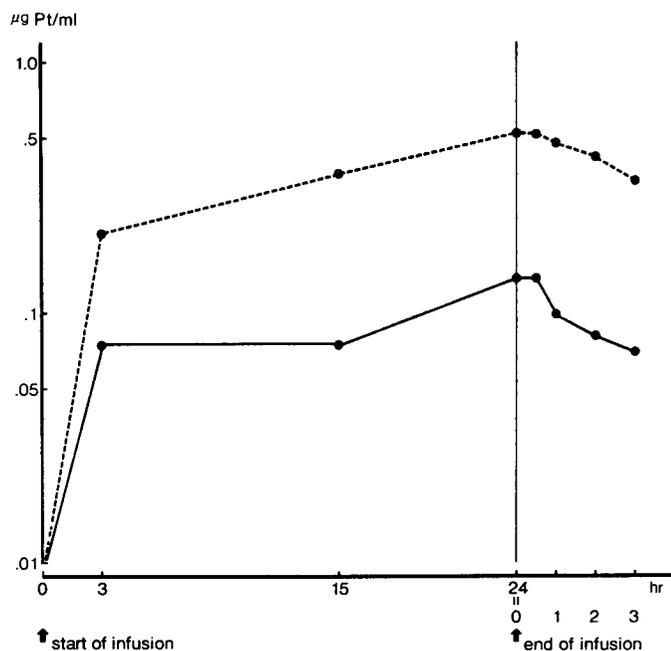


Fig. 2. Semilogarithmic plot of platinum concentrations in plasma vs. time for 24-hr continuous infusion of cisplatin
 total Pt, — filterable Pt

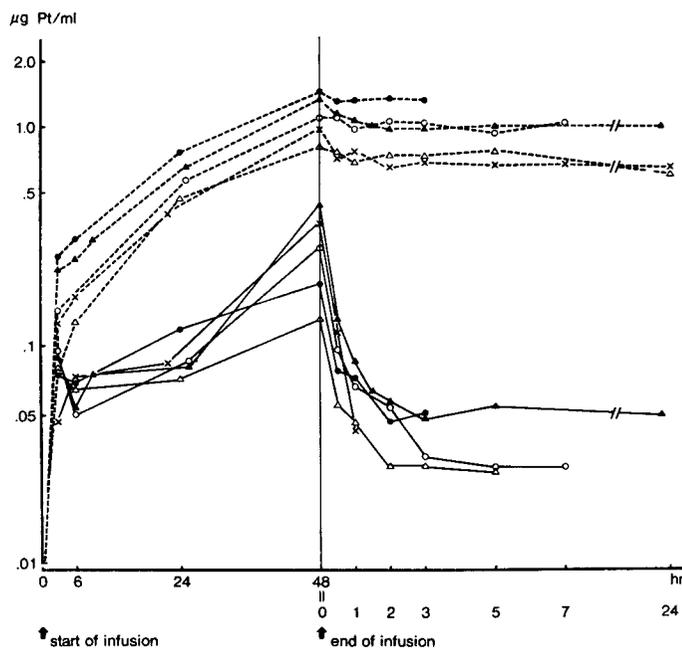


Fig. 3. Semilogarithmic plot of platinum concentrations in plasma vs. time for 48-hr continuous infusion of cisplatin
 total Pt, — filterable Pt

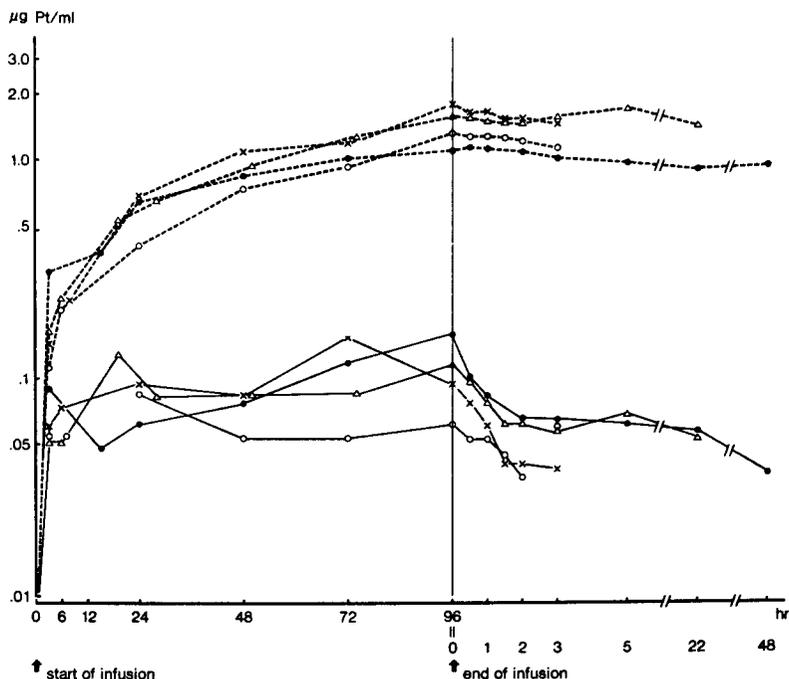


Fig. 4. Semilogarithmic plot of platinum concentrations in plasma vs. time for 96-hr continuous infusion of cisplatin
 total Pt, — filterable Pt

Table 1. Relationship between non-protein bound Pt rate in plasma and infusion time during 25 mg/m²/day continuous infusion

Infusion time	Filterable Pt/Total Pt (%)	(n)
3 hr	41.7 ± 21.6	(12)
6 hr	29.0 ± 10.8	(9)
24 hr	15.8 ± 5.0	(9)
48 hr	18.6 ± 12.6	(9)
72 hr	9.2 ± 3.5	(4)
96 hr	7.9 ± 4.4	(4)

の $T_{1/2\beta}$ の著明な延長が認められた。Cl_{tot} は 2.03 ~ 8.80 l/hr/m² と比較的低値を示した。AUC は 24時間持続点滴で 3.67 µg · hr/ml, 48時間で平均 13.68 µg · hr/ml, 96時間で平均 14.75 µg · hr/ml であった。定常状態での血中 filt-Pt 濃度 (C_{ss}) は実際の最高血中濃度 C_{max}[filt-Pt] に近い値であった。

(3) 副作用の結果 (Table 3)

嘔吐回数の平均は 3 組とも持続点滴法が少ない傾向にあるが、嘔気持続日数は短期静注法において短縮される傾向にあった。骨髄抑制について評価症例数の関係より一定の傾向は得られなかった。持続点滴法にお

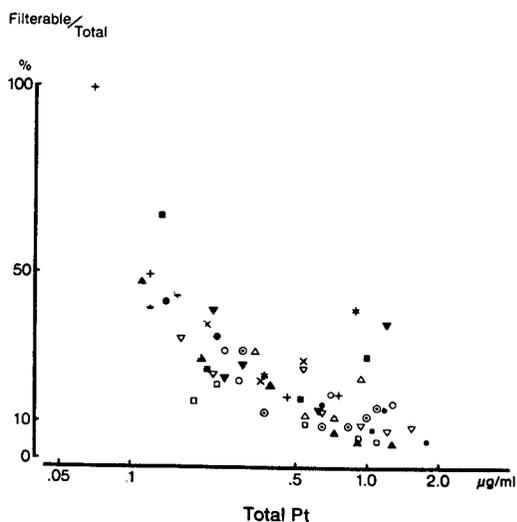


Fig. 5. Relationship between non-protein bound Pt rate and total Pt in plasma during 25 mg/m²/day continuous infusion

いて 1 例に血清クレアチン値上昇を見たが、その上昇は一時的なものであった。

Table 2. Pharmacokinetic parameters of filterable Pt in plasma from patients receiving 25 mg/m²/day continuous infusion of cisplatin

Patient	Total dose (mg)	Infusion time (hr)	T _{1/2α} (min)	T _{1/2β} (hr)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₁₀ (hr ⁻¹)	V ₁ (ℓ)	V _{ss} (ℓ)	Cl _{tot} (ℓ/hr/m ²)	AUC (μg·hr/ml)	C _{max} [FPt] (μg/ml)	C _{ss} (μg/ml)
1	40	24	41.6	8.8	0.204	0.489	0.387	28.1	95.6	6.80	3.67	0.138	0.153
2	80	48	7.5	3.6	0.316	2.073	3.369	2.6	19.7	5.49	9.10	0.190	0.189
3	64	48	16.0	15.2	0.063	0.701	1.890	5.3	64.7	7.87	6.35	0.129	0.132
4	68	48	17.7	49.9	0.018	0.539	1.807	2.6	79.5	3.42	14.61	0.274	0.304
5	80	48	13.7	63.3	0.015	0.791	2.240	1.4	78.7	2.03	24.64	0.438	0.513
6	144	96	24.4	64.8	0.022	0.870	0.821	9.7	388.9	5.51	18.13	0.154	0.189
7	168	96	30.7	12.0	0.111	0.604	0.698	21.2	135.6	8.80	11.37	0.114	0.118

Table 3. Toxicity

	No. of vomiting episodes	Duration of nausea (days)	Leucocytopenia		Thrombocytopenia		Creatinine	
			<2,000	<3,000 (μl)	<5×10 ⁴	<15×10 ⁴ (μl)	2.5 <	1.7 < (mg/ml)
96 hrs continuous infusion	9.6±4.5	6.4±1.8	4/4	0	4/4	0	0	0
Short term infusion	11.0±4.7	5.8±1.2	4/7	3/7	5/7	2/7	1/7	0
48 hrs continuous infusion	0.3±0.8	3.1±3.4	1/8	4/8	1/8	0	0	1/8
Short term infusion	0.5±1.0	1.3±2.5	2/4	1/4	0	2/4	0	1/4
30 hrs continuous infusion	3.3±1.2	5.7±2.9	0	2/3	0	0	0	0
Short term infusion	9.5	4.0	1/2	1/2	0	2/2	0	0

Table 4. Reported values of filterable Pt in plasma

Total dose	Infusion time	T _{1/2} (min)	AUC (μg·hr/ml)	V _d (ℓ)	Cl _{tot} (ℓ/hr/min)
50mg/m ²	15min	1.74±0.21, 46.2±20.2	1.49±0.76	20.2±9.0	31.7±10.3 ¹¹⁾
100mg/m ²	8min	17.4	4.83 ¹²⁾		
100mg/m ²	bolus	9.7±0.2, 40.4±2.5 ¹⁰⁾			
120mg/m ²	30min	39	4.8 ¹³⁾		
100mg/m ²	24hrs	26.2	5.42 ¹²⁾		
125mg/m ²	5days	178	9.6 ¹³⁾		
150mg/m ²	5days	122±7.4	9.2±2.5 ¹⁵⁾		
200mg/m ²	5days	9.5~47.5, 50.9~175.4 (hr)	22.1±8.6		3.3~9.5 ¹⁴⁾

考 察

Cisplatin の持続点滴法の有効性を評価した報告は少なく、抗腫瘍効果の上で従来の投与方法との優劣は臨床的に証明されていない。cisplatin 持続点滴法の根拠には二つある。一つは Drewinko らが *in vitro* において cisplatin 少量長期投与が抗腫瘍効果の上で大量短期の接触と同等であると報告したこと³⁾、もう一つは副作用の緩和、とくに消化器症状と腎毒性の軽快が認められていることである⁴⁻⁶⁾。今回 25 mg/m²/day の持続点滴を行ない、抗腫瘍効果を有す

るとされる非結合型 Pt^{7,8)} を含む filt-Pt の血中動態を明らかにし、cisplatin 持続点滴法を薬理学的に評価した。

25 mg/m²/day (1.04 mg/m²/hr) の速度で点滴を開始すると filt-Pt 値は多くの例で点滴開始 6 時間あるいは 12 時間後に一時的に減少するか、3 時間値と同等であった。これは非結合型 Pt が血漿蛋白と結合することによるものと考えられ、蛋白結合の half life が 200 min である⁹⁾ という事実はこれを裏付けられる。また、蛋白非結合率が 10% 以下となるのは、点滴時間が 72 時間以上経過したとき、あるいは

total Pt が $1.0\mu\text{g/ml}$ 以上となったときであった。

Cisplatin 投与終了後の血中 filt-Pt の減衰は、短期静注法においては二相性の減衰を示すことが証明されており^{8,10,11}、しかも点滴終了後3~5時間で血中 filt-Pt は測定限界以下となってしまう^{8,10,11}。今回の持続点滴の結果でも投与後の filt-Pt は二相性の減衰を示したが、投与終了5時間後でも血中 filt-Pt は認められ、48時間後も測定限界以上の症例もあった。それと関連して $T_{1/2\beta}$ は 31.1 ± 27.1 hr で、Table 4 に示す短期静注法の $T_{1/2}$ と比較して延長しており、これは $40\text{mg/m}^2/\text{day}$ 、5日間の持続点滴を行った Bucs-Charbit らの結果¹⁴ と大体等しいものであった。

AUC は薬物動態学上、重要なパラメーターの1つであるが、cisplatin において filt-Pt の AUC は抗腫瘍効果を考える上で重要な意味を持つ。今回えられた持続点滴の AUC は、Table 4 に示す短期静注法の AUC と比較して、総投与量が等しい場合には約3倍以上の値を示した。同じような AUC の増大が、最近の5日間持続点滴の報告においてみられている¹³⁻¹⁵。総体内クリアランス Cltot は薬物が体内から消失する速度を表わすパラメーターであるが、今回の filt-Pt の Cltot は比較的低値であり、filt-Pt の消失を低値で維持しているといえる。以上のことから持続点滴での血中 filt-Pt の各パラメーターは、短期静注法に比し薬理学的に有利な結果となった。

Cisplatin の腎再吸収能は投与方法により異なることが言われている。Reece らの報告では、短期大量の cisplatin を投与した直後は腎尿細管の free Pt に対する再吸収能が saturation を起こし、free Pt の尿中排泄が増加し、後に血・尿中の Pt 値が減少すると再吸収能は再び高まるという¹⁶。このことから、持続点滴は free Pt に対する腎尿細管の再吸収能を一定の範囲に保ち、生体内の free Pt の濃度を比較的長時間維持することが可能と考えられる。free Pt の生体内動態は、(1)組織・血中での蛋白結合、(2)組織への移行あるいは組織よりの帰還、(3)腎での排泄・分泌・再吸収、などにより影響を受けると考えられるが、持続点滴では(2)と(3)において血中 filt-Pt が効率よくふるまい、生体内での滞留時間が延長し、短期静注法に比し薬理学的に有利な効果が持続点滴では期待できると思われた。

さて、今回のように filt-Pt の血中動態から cisplatin の効果を薬理学的に評価するうえで問題となるのは、filt-Pt すべてが抗腫瘍活性を持った free Pt で構成されているとは必ずしも言えないということである。

cisplatin は蛋白以外にも血中の多くの物質と反応し、低分子量物質との結合型も見られる¹⁷。Daley-Yates ら¹⁸によれば filt-Pt は 1) unchanged cisplatin, 2) methionine substitution complexes, 3) hydrolysis products に大別でき、1) は in vitro において3時間以降はほとんど認められなくなり、2) は抗腫瘍活性がみられない。これら filt-Pt の species が持続点滴におなていかなる動態を示し、抗腫瘍活性にどんな影響を与えるかは不明である。

持続点滴法により消化器症状と腎毒性が軽減できるとする報告は多い^{4,6}。Salem ら⁵は $20\text{mg/m}^2/\text{day}$ 、5日間の持続点滴の結果、42%に消化器症状を認めず、腎毒性は5%であったとした。しかし近年の報告によると、持続点滴の19%に $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下の血小板減少がみられたり¹⁹、持続点滴といえども一日3000 ml の輸液が腎毒性予防のために必要であること⁶などが指摘されている。Forastiere ら¹⁵は連日間投与と持続点滴法を比較し、腎毒性は長期間の観察では両者の有意差はなく、消化器症状も同等で、骨髄抑制と低 Mg 血症は後者が強いと報告した。われわれの結果では、比較的高度の消化器症状は、持続点滴では少なくなる傾向にあるものの、嘔気の持続日数は短期静注法のものより少なくとも短かくはならなかった。また、cisplatin による腎毒性の機序もいまだ充分解明されておらず、血中 Pt の peak level²⁰が、あるいは尿中 Pt 濃度²¹が腎毒性と相関するという意見や、腎組織内の Pt 濃度が直接影響を与えているという報告²²がある。腎毒性を有するのは filt-Pt であって²³、持続点滴では血中 filt-Pt の peak level や尿中 Pt 濃度は低値であるが、腎組織内の Pt 濃度については不明であり、この面での持続点滴の評価も今後の課題である。

結 語

1. Cisplatin の持続点滴を11例に施行し、点滴中および点滴終了後の血漿中の total Pt, filt-Pt を測定した。さらに、2コンパートメント・モデルに従い、非線型最少二乗法により filt-Pt の各種の薬理学的パラメーターを算出した。

2. 点滴終了後 filt-Pt は二相性の減衰を示し、点滴終了22~24時間後でも測定範囲内にあった。filt-Pt の $T_{1/2\beta}$ の延長、Cltot の低値が認められ、AUC は短期静注法の3倍以上の値を示し、薬理学的有利性を認めた。

3. 副作用では、消化器症状の高度の嘔吐は持続点滴により改善される傾向にあるものの、嘔気の持続日

数は短縮されなかった。腎毒性は軽度であった。

本論文の要旨は第25回日本癌治療学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 高田寛治: 臨床薬物動態学, pp1-39, 薬業時報社, 東京, 1982
- 2) 山岡 清: マイコンによる薬物体内動態解析法, pp15-143, 南江堂, 東京, 1984
- 3) Drewinko B, Brown BW and Gottlieb JA: The effect of cis-diammine-dichloroplatinum (II) on cultured human lymphoma cells and its therapeutic implication. *Cancer Res* **33**: 3091-3095, 1973
- 4) Lokich JJ: Phase I study of cis-diammine-dichloroplatinum (II) administered as a constant 5-day infusion. *Cancer Treat Rep* **64**: 905-908, 1980
- 5) Salem P, Khalyl M, Jabboury K and Hashimi R: Cis-diamminedichloro-platinum (II) by 5-day continuous infusion. *Cancer* **53**: 837-840, 1984
- 6) Posner MR, Ferrari L, Belliveau JF, Cummings FJ, Wiemann MC, O'Rourke A, Weitberg AB and Calabresi P: A phase I trial of continuous infusion cisplatin. *Cancer* **59**: 15-18- 1987
- 7) Cole WC and Wolf W: Preparation and metabolism of a cisplatin/serum protein complex. *ChemBiol Interact* **30**: 223-235, 1980
- 8) Gormley PE, Bull JM, LeRoy AF and Cysyk R: Kinetics of cis-dichloro-diammineplatinum. *Clin Pharmacol Ther* **25**: 351-357, 1979
- 9) Manaka RC and Wolf W: Radiopharmacokinetics of cisplatin. In: *Cisplatin, current status and new developments*. Edited by Prestayko AW, Crooke ST and Carter SK. pp271-283, Academic Press Inc, London, 1980
- 10) Vermorken JB, Van der Vijgh WJF, Klein I, Hart AAM, Gall HE and Pinedo HM: Pharmacokinetics of free and total platinum species after short-term infusion of cisplatin. *Cancer Treat Rep* **68**: 505-513, 1984
- 11) Erhichman C, Soldin SJ, Thiessen JJ, Sturgeon JFG and Fine S: Disposition of total and free cisplatin on two consecutive treatment cycles in patients with ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **19**: 75-79, 1987
- 12) Vermorken JB, Van der Vijgh WJF, Klein I, Gall HE and Pinedo HM: Pharmacokinetics of free platinum species following rapid, 3-hr and 24-hr infusions of cis-diamminedichloroplatinum (II) and its therapeutic implications. *Eur J Cancer Clin Oncol* **18**: 1069-1074, 1982
- 13) Belliveau JF, Posner MR, Ferrari L, Crabtree GW, Cummings FJ, Wiemann MC, O'Leary GP Jr, Griffin H, Phaneuf MA, O'Rourke A and Caiabresy P: Cisplatin administered as a continuous 5-day infusion. Plasma platinum levels and urine platinum excretion. *Cancer Treat Rep* **70**: 1215-1217, 1986
- 14) Bues-Charbit M, Genetet JC, Bernard JL, Breant V, Cano JP and Raybaud C: Continuous of high-dose cisplatin in children. Pharmacokinetics infusion of free and total platinum. *Eur J Cancer Clin Oncol* **23**: 1649-1652, 1987
- 15) Forastiere AA, Belliveau JF, Goren MP, Vogel WC, Posner MR and O'Leary GP JR: Pharmacokinetic and toxicity evaluation of five-day continuous infusion versus intermittent bolus cis-diamminedichloroplatinum (II) in head and neck cancer patients. *Cancer Res* **48**: 3869-3874, 1988
- 16) Reece PA, Stafford I, Russell J and Gill PG: Nonlinear renal clearance of ultrafilterable platinum in patients with cis-dichloro-diammineplatinum (II). *Cancer Chemother Pharmacol* **15**: 295-299, 1985
- 17) Repta AJ and Long DF: Reactions of cisplatin with human plasma and plasma fractions. In: *Cisplatin, current status and new developments*. Edited by Prestayko AW, Crooke ST and Carter SK. pp271-283, Academic Press Inc, London, 1980
- 18) Daley-Yates PT and McBrien DCH: Cisplatin metabolites in plasma, a study of their pharmacokinetics and importance in the nephrotoxic and antitumor activity of cisplatin. *Biochem Pharmacol* **33**: 3063-3070, 1984
- 19) Posner MR, Skarin AT, Clark J and Ervin TJ: Phase I study of continuous-infusion cisplatin. *Cancer Treat Rep* **70**: 847-850, 1986
- 20) Campbell AB, Kalman SM and Jacobs C: Plasma platinum levels: relationship to cisplatin dose and nephrotoxicity. *Cancer Treat Rep* **57**: 169-172, 1983
- 21) Nanji AA, Stewart DJ and Mikhael NZ: Relationship between urine beta-2-microglobulin and platinum levels during cisplatin treatment. *Clin Biochem* **21**: 69-71, 1988
- 22) Uozumi J and Litterst CL: The effect of platinum levels in plasma, urine and kidney on blood urea nitrogen levels after cisplatin injection in] rats. *J Pharmacobiodyn* **11**: 277-283, 1988
- 23) Cole WC and Wolf W: Renal toxicity studies of protein-bound platinum (cis). *Chem Boil Interact* **35**: 341-348, 1981

(1989年1月18日迅速掲載受付)