

氏 名	いし ばし とおる 石 橋 徹
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 730 号
学位授与の日付	平 成 17 年 7 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	白金錯体抗癌剤ネダプラチンの体内動態・副作用の速度論的解析と最適 投与設計に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 乾 賢 一 教 授 橋 田 充 教 授 辻 本 豪 三
--------	--

論 文 内 容 の 要 旨

現在の医療では根拠に基づく医療（Evidence-Based Medicine）が標準になりつつあるが、薬物療法においても科学的根拠に基づき、患者ごとに有効で安全な投与設計を行うことが重要である。従って、薬物の体内動態（ファーマコキネティクス）と薬効あるいは副作用とを速度論的に関連付ける研究（ファーマコダイナミクスあるいはトキシコダイナミクス）が注目されており、医薬品の適正使用に著実に貢献しつつある。抗癌剤は、他の疾患領域で用いられる薬剤に比較し、薬物血中濃度の有効域と毒性域が近接すること、癌という病態の進行は生死に直接関わる場合が多いことから、一般に副作用に対する最大耐用量が用いられる。しかしながら抗癌剤の副作用は重篤であり、また体内動態や副作用の個体差もあることから、副作用を回避しながら抗癌剤の効果を最大限に生かすためには、患者ごとに最適な投与設計を行うことが重要である。そこで本研究では、白金錯体抗癌剤であるネダプラチンについてファーマコキネティクス/トキシコダイナミクス解析を行い、最適投与設計法の確立を試みた。

I. ネダプラチンの体内動態と患者背景との関係

カルボプラチンやネダプラチンの主な副作用である血液毒性の程度は、血漿中薬物濃度下面積（AUC）と関連付けられることが報告されており、患者での AUC を調節するためには、その患者におけるクリアランスを推定することが重要である。そこで、ネダプラチンの市販後調査において得られた肺癌、食道癌、子宮頸癌、卵巣癌等の患者における血漿中遊離型白金濃度の AUC と投与量との関係から算出したクリアランス（CL）を従属変数とし、患者ごとの腎機能指標（クレアチニンクリアランス（CLcr）あるいは血清クレアチニン濃度）や患者背景（年齢、体重）を独立変数とした重回帰分析を行い、(1)式を得た。

$$CL \text{ (L/hr)} = 0.0836 \times CLcr \text{ (mL/min)} + 3.45 \quad (1)$$

すなわち、この関係式を用いて患者のクレアチニンクリアランスから平均的なネダプラチンクリアランスを算出し、目標 AUC を定めることにより患者ごとの投与量を決定することが可能となった。

さらに、ネダプラチン投与後の血漿中遊離型白金の体内動態における変動要因を明らかにするとともに、個体間・個体内変動の程度を評価するためポピュレーション解析を行った。解析にはネダプラチンの市販後調査において、141名から得られた183コースの血漿中遊離型白金濃度と共に、血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス、年齢、体重などの患者背景データを用い、非線形混合効果モデル解析ソフトウェア NONMEM によって解析した。体内動態モデルとして 2-コンパートメントモデルを仮定し解析を行った結果、クリアランスに対してクレアチニンクリアランスが、分布容積に対して体重が有意な変動要因であることが明らかになった。

II. 副作用発現の回避を目指した投与設計

副作用発現の回避あるいは軽減を目的とした投与設計を行うため、副作用指標と体内動態指標である AUC との関連について検討を行った。ネダプラチンの市販後調査において74名から得られた108コースの血漿中白金濃度、及びネダプラチン投与前後の血清クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス、血小板数及び白血球数の測定データを用いた。ネダプラチ

ン投与前後の血清クレアチニン濃度及びクレアチンクリアランスの変化はほとんど認められなかったが、血小板数及び白血球数は有意に減少した。白血球減少率は AUC と有意な相関を示すものの、他の抗癌剤の併用の影響を受けたため、ネダプラチンに特徴的な血小板減少率を副作用指標に用いて投与設計を行った。ネダプラチン投与後における血小板減少率 (PLT_{ratio} : (投与後最低値-投与前値)/投与前値) と AUC との回帰分析を行った結果、血小板減少率は(2)式に示すように AUC と有意な負の相関を示した。また、ネダプラチン投与回数及び併用抗癌剤はこの関係に影響を与えなかった。従って、患者ごとに許容可能な血小板減少レベルを設定することにより、(2)式から目標 AUC を決定することができる。さらに、I 章(1)式から患者のネダプラチンクリアランスを推定することによって、個々の患者における最適投与量を求めることが可能となった。

$$PLT_{ratio}(\%) = -3.76 \times AUC(\mu g \cdot hr/mL) \quad (2)$$

Ⅲ. 血漿中濃度測定値に基づく個別投与設計の最適化

ネダプラチン投与後の血漿中白金濃度測定値を用いて、ポピュレーションパラメータに基づきベジアン法により個々の患者の体内動態パラメータを推定する場合、その推定精度は採血ポイント数や採血時間に依存する。そこで、ネダプラチン投与後の血漿中遊離型白金の AUC 推定精度を最良にするために、ベジアン法を行う際の最適採血デザインを検討した。血漿中遊離型白金濃度が経時的に測定された27コースについて、各種採血ポイント数と採血時間の組合せにおけるクリアランスの推定精度を評価した。その結果、1ポイント採血を想定した場合には点滴終了4時間後のデータを、また2ポイント採血を想定した場合には、点滴終了時及び点滴終了4時間後のデータを用いることで推定精度が $0.55 \mu g/mL$ となり、臨床上満足できる結果を得ることができた。

ベジアン法は少数の血漿中濃度データを有効活用できるため薬物投与計画に繁用されているが、その実行には高度な計算プログラムが必要であり、臨床においては簡便な手法とは言いがたい。そこで、少数の血漿中濃度データと患者背景情報のみから、その患者固有の血漿中遊離型白金の AUC を推定するための簡便な式の構築を試みた。血漿中濃度データ及び患者背景情報を用いて重回帰分析を行った結果、投与量 (dose) 及び点滴終了4時間後の血漿中濃度 (Cp_{4hr}) のみを用いて AUC を推定する(3)式を得た。またこの式を用いた AUC の予測性は、ベジアン法と同程度であることが明らかとなった。

$$AUC(\mu g \cdot hr/mL) = 0.039 \times dose(mg) + 11.6 \times Cp_{4hr}(\mu g/mL) - 0.88 \quad (3)$$

以上、著者は癌患者におけるネダプラチンの最適投与設計法を確立することを目的として、ファーマコキネティクス/トキシコダイナミクス解析を行った。その結果、ネダプラチンクリアランスと腎機能の関係や、ネダプラチン AUC と血小板減少率との関係を明らかにし、ネダプラチン初期投与設計の個別化を可能にした。さらに、ネダプラチン血漿中濃度データを用いた体内動態パラメータ推定のための最適採血デザインを提示することができた。これらの研究成果は、ネダプラチンの科学的根拠に基づく個別化最適投与設計に貢献するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

抗癌剤の安全係数は低くしかも副作用は重篤であるため、患者ごとに最適な投与設計を行うことが重要である。白金錯体抗癌剤として日本では、シスプラチン、カルボプラチン及びネダプラチンが市販されている。ネダプラチンはシスプラチンに次ぐ抗腫瘍活性を示し、またカルボプラチン同様腎毒性が低いという特徴を有するが、添付文書の投与量は患者の体表面積あたりで設定されている。そこで申請者は、ネダプラチン最適投与設計法を確立するため、市販後臨床データを用いてファーマコキネティクス/トキシコダイナミクス解析を行い、以下の新知見を得た。

市販後にネダプラチンが投与された肺癌、食道癌、子宮頸癌、卵巣癌等の患者における血漿中遊離型白金濃度を用いて、重回帰分析並びにポピュレーション解析を行った結果、ネダプラチンクリアランスの個体間変動因子としてクレアチンクリアランスの寄与が大きく、患者腎機能に基づきネダプラチン投与量を決定することが可能であることが判明した。

次に、副作用指標と血漿中遊離型白金濃度 (AUC) との関連について検討を行った。ネダプラチン投与前後における白血球減少率は、ネダプラチン AUC と有意な相関を示すものの併用抗癌剤の影響を受けた。一方、血小板数はネダプラチン投与回数及び併用抗癌剤の影響を受けず、血小板減少率はネダプラチン AUC と有意な負の相関を示した。従って、患者ごとに許容可能な血小板減少レベルを設定することによりネダプラチンの目標 AUC を決定することができ、さらに患者腎機

能を考慮することによって個々の患者における最適投与量を求めることの妥当性を明らかにした。

さらに、ネダプラチン投与後に血漿中濃度が得られた場合には、本研究で得られたポピュレーションパラメータを用いてベジアン法により個々の患者の体内動態パラメータを推定することができる。そこで、ベジアン法での最適採血デザインを検討したところ、1ポイント採血の場合には点滴終了4時間後のデータが、2ポイント採血の場合には点滴終了時及び点滴終了4時間後のデータを用いることで臨床上満足できる結果が得られることが判明した。さらに、ネダプラチン投与量及び点滴終了4時間後の血漿中濃度のみを用いることによって、ベジアン法と同程度の予測精度で患者固有のAUCを推定することができることを明らかにした。

以上の研究は、市販後の様々な患者背景や併用薬物が投与された患者群におけるネダプラチンのファーマコキネティクスとトキシコダイナミクスを初めて解明したものである。これらの研究成果は、ネダプラチンの科学的根拠に基づく個別化最適投与設計に直接貢献するものであり、薬物動態学・薬力学の発展に寄与するところ大である。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成17年6月28日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。