

E-1 胸水貯留肺がん患者におけるCPT-11の薬物動態

国立札幌病院 呼吸器科

○磯部 宏, 得地令郎, 蒲池匡文, 長谷川靖, 原田真雄

【目的】塩酸イリノテカン (CPT-11) は現在, 肺がん化学療法法の key drug になってきているが, 大量の胸水貯留患者には禁忌である. そこで安全性を確認する上で, 中等量以下の胸水貯留患者での CPT-11 投与時の有害事象および薬物動態について検討した. 【対象と方法】胸水貯留例は胸水貯留による自覚症状のない肺腺がん患者で, 緊急に排液を必要とする症例は対象から除外した. 対象症例の胸水量の基準は胸部レントゲン写真上, 胸水陰影の最下面が対側健常肺の肺尖と横隔膜最上面の距離の3分の1より低い場合とした. 同時期に入院治療を行った胸水非貯留の肺腺がん患者を対照症例とした. 治療は CPT-11 60mg/m² とシスプラチナム (CDDP) 80mg/m² の併用療法で, 患者の同意を得た上で経時的に採血を行い, CPT-11 および活性代謝物 SN-38 を測定し, 体内動態の評価を行った. 採血は CPT-11 60mg/m² を2時間で投与し, その直後, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間, 10時間, 24時間, 34時間, 48時間, 72時間後に行った. 【結果】胸水貯留例8例, 非貯留例7例で比較検討を行った. Grade3以上の白血球減少, 好中球減少はそれぞれ胸水貯留例で3例, 5例, 非貯留例で3例, 6例と差異を認めなかった. Grade3以上の血小板減少はいずれの群にもなかった. Grade2以上の下痢は胸水貯留例で5例, 非貯留例で4例で, 明らかな差は認めなかった. 胸水貯留例と非貯留例で CPT-11 の投与量はほとんど同量であったが, 胸水貯留例で CPT-11 の AUC および Cmax がやや高く, また生体内半減期 (β相) が長かったが, 明らかな差ではなかった. SN-38 に関しては両者で薬物動態に相違はなかった. 【結論】中等量以下の胸水貯留患者の CPT-11 の投与に関しては, 有害事象および薬物動態の両面から見て大きな差異はなく, 今回の検討からは用量変更の必要性はないと考えられた.

E-3 日本人癌患者におけるグルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A7 の遺伝子多型と塩酸イリノテカンの毒性

名古屋大学 医学部 第一内科¹⁾, 名古屋大学 医学部附属病院 予防医療部²⁾, 名古屋大学 医学部 予防医学部³⁾

○安藤麻紀¹⁾, 関戸好孝²⁾, 安藤昌彦³⁾, 長谷川好規¹⁾, 下方 薫²⁾

【目的】塩酸イリノテカンは大腸・直腸癌, 肺がんの化学療法において広く使用されているが, 白血球減少や下痢など, ときに重篤で致死的な副作用をおこすことが報告されている. 塩酸イリノテカン自体はプロドラッグであり, エステラーゼによって, 母化合物の数百倍高い抗腫瘍活性を示す活性代謝物 SN-38 に変換される. SN-38 は UGT (Uridine diphosphate glucuronosyltransferase) によりグルクロン酸抱合を受けて腸管に排泄される. 我々は UGT1A1 の遺伝子多型と塩酸イリノテカンの副作用について検討し, プロモーター領域にある UGT1A1*28 が塩酸イリノテカンの副作用の危険因子であることを報告している. 別の分子種である UGT1A7 は UGT1A1 より9倍ほど高いグルクロン酸抱合能があると報告され, UGT1A7 の遺伝子多型がみついている. UGT1A7 の多型が塩酸イリノテカンによる重篤な副作用に関与している可能性について研究を行った. 【対象・方法】118人の癌患者と108人の健常者で, UGT1A7*1, UGT1A7*2, UGT1A7*3, UGT1A7*4 を, シークエンス法により遺伝子解析した. 118人の癌患者中26人が塩酸イリノテカンの治療により, grade4の白血球減少もしくはgrade3以上の下痢が出現した. これら副作用と遺伝子多型についての解析を retrospective に行った. 【結果】単変量, 多変量解析とも, 遺伝子多型と重篤な副作用の間には関連を認めなかった. これらの結果は, UGT1A7 遺伝子多型の解析は, 塩酸イリノテカンによる重篤な副作用を予測するのに有用ではないことを示唆している. また, UGT1A7 遺伝子多型の分布は健常者と癌患者で類似していた. 日本人の UGT1A7 遺伝子多型の頻度は, 報告されている白人の頻度より有意に低かった.

E-2 肺癌に対するカルボプラチン (CBDCA) の最適投与量設定法の提唱

広島大学 医学部 第二内科¹⁾, 慶應義塾大学病院 薬剤部²⁾, 医薬品医療機器 審査センター³⁾

○磯部 威¹⁾, 土井美帆子¹⁾, 満田一博¹⁾, 櫻井穰司¹⁾, 石川暢久¹⁾, 藤高一慶¹⁾, 小栗鉄也¹⁾, 近藤圭一¹⁾, 河野修興¹⁾, 谷川原祐介²⁾, 石田潔正²⁾, 藤原康弘³⁾

【目的】CBDCA の dose limiting toxicity (DLT) は血小板減少であるが, その程度は蛋白非結合プラチナ (free Pt) 濃度の area under the concentration-time curve (AUC) と相関する. このため CBDCA の AUC の予測は重要であり, 現在, Calvert, Chatelut 予測式などが用いられているが, 日本人を対象とした式ではないため, これらの式を日本人に適用した際に, 実測 AUC が高くなることが指摘されており, 予期せぬ重篤な副作用が生じる可能性がある. 従って, 日本人患者に対する最適な投与量設定が必要と考える. 【方法】日本人の非小細胞肺癌患者に CBDCA 423~875 mg/body を1時間かけて点滴静注した75症例, 734点の血漿中プラチナ濃度データ (男性:56症例, 女性:19症例) を解析対象とした. 解析法はフレームレス原子吸光度法を用い, free Pt 濃度を測定した. NONMEM による Population pharmacokinetics (PK) 法に基づきデータを解析し, 日本人における AUC 予測式を導出した. 【結果】解析により得られた CBDCA の母集団平均クリアランスは, 体表面積と腎機能の関数として表された. 次に, 得られた Population PK モデル式と従来の予測式を用いた場合を比較したところ, 繁用される Calvert 法に比して精度の高い推定値が得られた.

E-4 Phase I and pharmacokinetic study of CPT-11 and Taxol in patients with lung cancer

近畿大学医学部第4内科

○倉田宝保, 浅井 暁, 米阪仁雄, 秋山慶太, 田村研治, 植島久雄, 山本信之, 中川和彦, 福岡正博

Purpose: In order to determine MTD and recommended dose, and to examine PK character in this combination. Methods: Eligibility criteria: age < 75 years old; PS 1 or 2; adequate organ function; unresectable NSCLC or ED-SCLC. CPT-11 was given over 90 min. on day 1 and 8, Taxol was given over 3 h. infusion on day 8 after 90 min. from the end of CPT-11 infusion. The treatment was repeated every three or four weeks. After MTD was determined, we tried dose-up with preventive G-CSF support from day 9. We also examined the PK on both day 1 and 8. Results: This study reached MTD in the doses: CPT-11 (C) 60 mg/m² and Taxol (T) 135 mg/m². The DLTs are neutropenia and febrile neutropenia. The study is still going on in the doses: C 60 mg/m² and T 175 mg/m² with preventive G-CSF support. Until now 27% (4/15) with NSCLC achieved PR, and all (5/5) with ED-SCLC achieved PR. In PK analysis, remarkable drug-drug interaction between CPT-11 and Taxol was observed. The AUCs of CPT-11 and its metabolites on day 8 are significantly higher than on day 1. Conclusion: Toxicities of this combination are mainly hematologic toxicities. Non-hematologic toxicities are mild. Taxol makes AUCs of CPT-11 and its metabolites higher in this combination chemotherapy.