

ここで、 C_{24h} 及び C_{6h} はそれぞれ投与開始 24 時間後 (2F-ara-A) 及び 6 時間後 (ブスルファン) の血漿中薬物濃度を示す。AUC は、外挿部分の面積が AUC の 20% 未満の場合にのみ求めた。

2F-ara-A の定常状態における総クリアランス値 (CL_{ss}) は、維持投与量 (D_m) と AUC(0-24h) の割合として算出した:

$$CL_{ss} = \frac{D_m}{AUC(0-24h)}$$

ブスルファンの定常状態における見かけの総クリアランス値 (CL/f_{ss}) は、維持投与量 (D_m) と AUC(0-6h) の割合として算出した:

$$CL/f_{ss} = \frac{D_m}{AUC(0-6h)}$$

結果

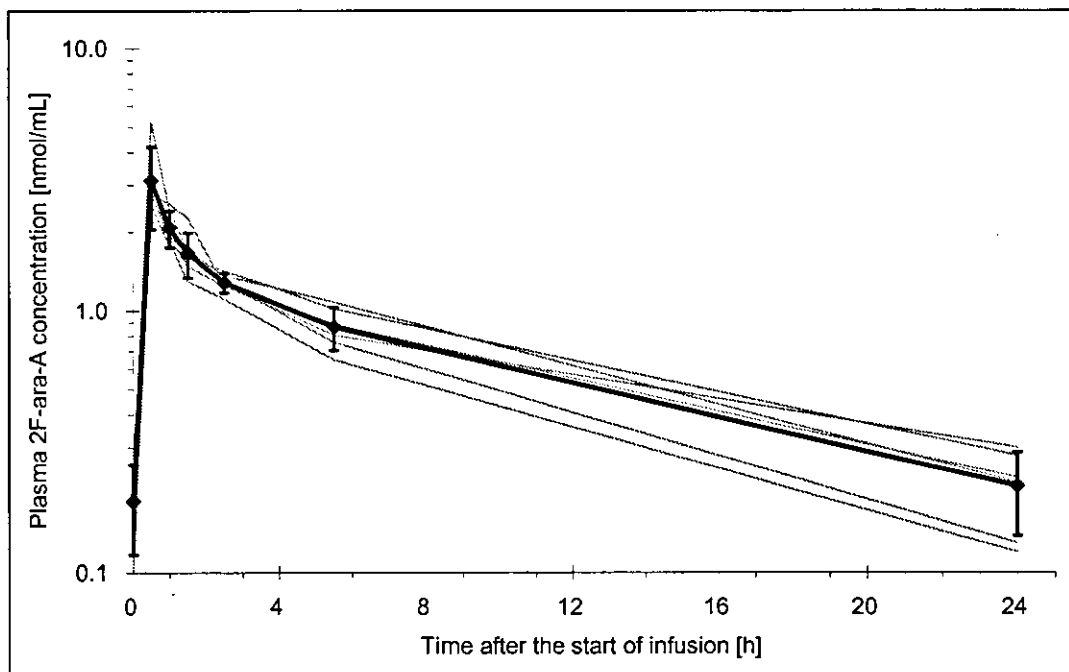
血漿中 2F-ara-A 濃度

患者 6 例にリン酸フルダラビン 30mg/m²/day を 30 分かけて点滴静注により 1 日 1 回 6 日間反復投与したときの 4 回目投与後の平均及び各患者の血漿中 2F-ara-A 濃度推移を T1 に、平均薬物動態パラメータを

TT 4 に示す。各患者ごとの薬物動態パラメータを T1 に、血漿中 2F-ara-A 濃度を Appendix II の T1 に、血漿中 2F-ara-A 濃度推移を Appendix II の 2.1 項に示す。

血漿中 2F-ara-A 濃度は、投与終了時の C_{peak} (3.12 ± 1.08 nmol/mL) 以降、二相性に消失し、終末相消失半減期は 8.59 ± 1.67 時間であった。投与 4 日目における AUC(0-24h) 及び AUC は、それぞれ 17.7 ± 2.82 nmol*h/mL 及び 20.5 ± 3.87 nmol*h/mL であった。 CL_{ss} は 78.9 ± 13.1 mL/min/m² と算出された。4 回目投与 30 分前、投与直前及び 5 回目投与直前の血漿中濃度がほぼ同様の値(それぞれ 0.20 ± 0.07 、 0.19 ± 0.07 及び 0.21 ± 0.07 nmol/mL)を示したことから、血漿中 2F-ara-A 濃度は 4 回目投与までに定常状態に達していると推察された。

TF 1: Mean and individual plasma concentrations of 2F-ara-A in plasma in 6 patients after the start of the 4th infusion in the treatment of once-daily repeated 30-minute intravenous infusion of fludarabine phosphate 30 mg/m² over 6 days (arithmetic mean ± SD).



TT 4: Mean pharmacokinetic parameters of 2F-ara-A in plasma in 6 patients after the start of the 4th infusion in the treatment of once-daily repeated 30-minute intravenous infusion of fludarabine phosphate 30 mg/m² over 6 days.

	C_{peak} [nmol/mL]	$t_{1/2}$ [h]	AUC(0-24h) [nmol*h/mL]	AUC [nmol*h/mL]	CL_{ss} [mL/min/m ²]
N	6	6	6	6	6
Arithmetic mean	3.12	8.59	17.7	20.5	78.9
Arithmetic SD	1.08	1.67	2.82	3.87	13.1
Arithmetic CV	34.5%	19.4%	15.9%	18.8%	16.6%
Geometric mean	3.00	8.46	17.6	20.2	78.0
Geometric CV	30.4%	19.4%	16.4%	20.2%	16.4%
Median	2.79	8.60	18.0	22.0	75.9
Min	2.22	6.75	13.8	15.0	63.7
Max	5.22	11.2	21.5	24.1	99.1

略語は 4.6.節 T 1 参照

血漿中ブスルファン濃度

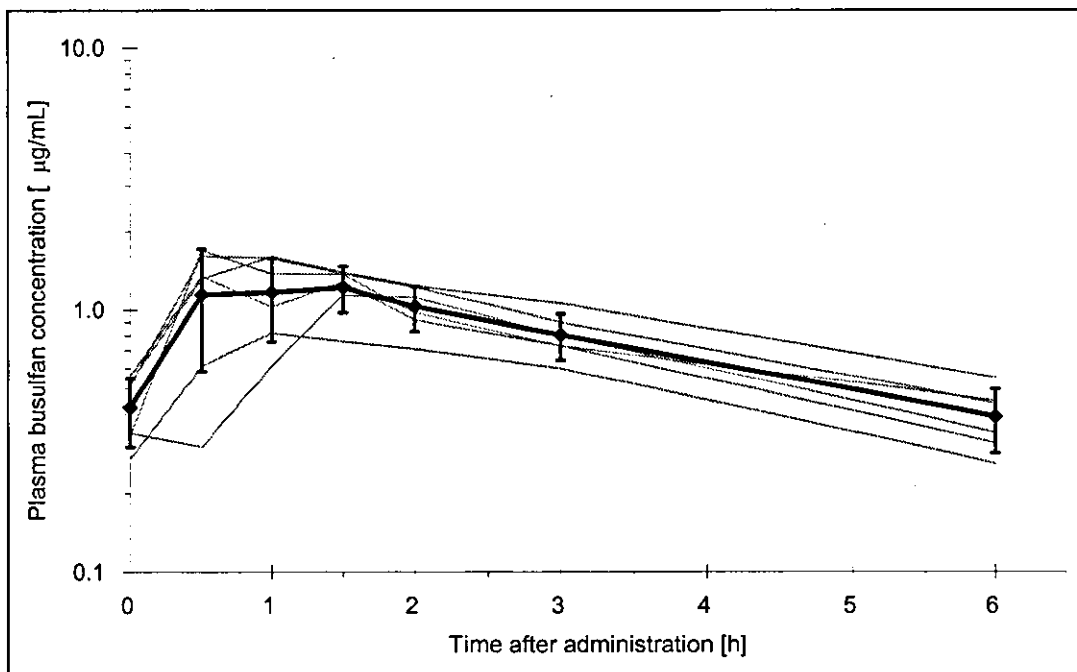
患者 6 例にブスルファン 4mg/kg/day を 2 日間にわたり 4 分割反復経口投与したときの 6 回目投与後の平均及び各患者の血漿中ブスルファン濃度推移を TF 2 に、平均薬物動態パラメータを

TT 5 に示す。各患者ごとの薬物動態パラメータを T 2 に、血漿中ブスルファン濃度を Appendix II の T 2 に、血漿中ブスルファン濃度推移を Appendix II の 2.2 項に示す。

8 回目投与 12.5 時間後の血漿中ブスルファン濃度が誤って測定された。このため、この血漿中ブスルファン濃度は薬物動態評価に用いていない。

血漿中ブスルファン濃度は、投与 0.75 時間後 (中央値) に C_{max} ($1.37 \pm 0.34 \mu\text{g/mL}$) に達した後、 $t_{1/2}$ 2.88 ± 0.65 時間で消失した。6 回目投与後の AUC(0-6h) 及び AUC は、それぞれ $4.85 \pm 1.07 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $6.53 \pm 1.66 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。見かけの総クリアランス (CL/f_{ss}) は $3.60 \pm 0.88 \text{ mL/min/kg}$ と算出された。6 回目投与直前及び 7 回目投与直前の血漿中濃度が同様の値 (それぞれ $0.43 \pm 0.13 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.39 \pm 0.11 \mu\text{g/mL}$) を示したことから、血漿中ブスルファン濃度は 6 回目投与までに定常状態に達していると推察された。

TF 2: Mean and individual plasma concentrations of busulfan in plasma in 6 patients after the 6th administration in the treatment of every 6-hour repeated oral administration of busulfan 4mg/kg/day over 2 days (arithmetic mean \pm SD).



TT 5: Mean pharmacokinetic parameters of busulfan in plasma in 6 patients after the 6th administration in the treatment of every 6-hour repeated oral administration of busulfan 4mg/kg/day over 2 days.

	C_{max} [$\mu\text{g/mL}$]	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	AUC(0-6h) [$\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$]	AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$]	CL/f_{ss} [mL/min/kg]
N	6	6	6	6	6	6
Arithmetic mean	1.37	0.83	2.88	4.85	6.53	3.60
Arithmetic SD	0.34	0.41	0.65	1.07	1.66	0.88
Arithmetic CV	24.8%	49.0%	22.7%	22.1%	25.5%	24.3%
Geometric mean	1.33	0.76	2.82	4.74	6.34	3.52
Geometric CV	28.4%	50.6%	21.9%	23.6%	27.0%	23.6%
Median	1.48	0.75	2.70	4.88	6.67	3.42
Min	0.82	0.5	2.23	3.29	4.29	2.70
Max	1.70	1.5	3.97	6.17	8.79	5.07

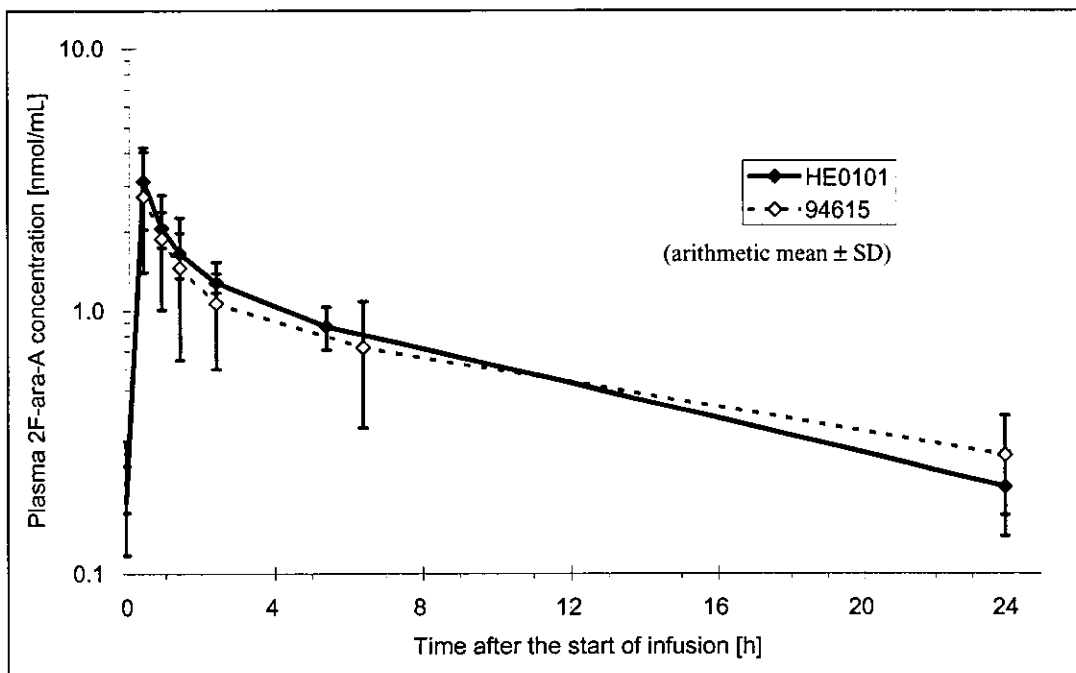
略語は 4.6 節 T 2 参照

考察

本試験では、骨髄非破壊的前処置療法として、6例の患者に対しリン酸フルダラビン 30mg/m²/day の6日間 (-8 から-3 日目) 1日1回30分間静脈内持続投与及びブスルファン 4mg/kg/day の2日間 (-6 から-5 日目) 1日4回経口投与が並行して行われた。リン酸フルダラビンの4回目投与後の血漿中 2F-ara-A 濃度及び6回目投与後の血漿中ブスルファン濃度が測定され、得られた血漿中濃度推移から、いずれの薬物も既に定常状態に到達していると推察された。

2F-ara-A の薬物動態に対するブスルファン併用投与の影響を調べるため、リン酸フルダラビン 15、20 及び 30mg/m²/day を単独で5日間1日1回30分間静脈内持続投与した第1相臨床試験(Study No.94615)の結果[1]と比較した。第1相臨床試験では2-コンパートメントモデルにより薬物動態解析が実施されたが、本試験と解析方法を統一するため、5回目投与後の血漿中 2F-ara-A 濃度 (Appendix II の T3 参照) を用いて、モデルに依存しない解析法により薬物動態パラメータを再解析した (Appendix II の T4 参照)。用量補正を行ったとき、リン酸フルダラビンを単独反復投与及びブスルファンと併用反復投与後の定常状態における血漿中 2F-ara-A 濃度はほぼ同様な推移を示した(TF 3)。さらに、平均 t_{1/2} 及び CL 値は、単独反復投与 (8.35 ± 2.68 h 及び 89.7 ± 36.5 mL/min/m²) 及びブスルファン併用反復投与時 (8.59 ± 1.67 h 及び 78.9 ± 13.1 mL/min/m²) において差は認められなかった。以上のことから、リン酸フルダラビン代謝物 2F-ara-A の薬物動態に対するブスルファン併用投与の影響はないと考えられた。

TF 3: Mean plasma concentrations of 2F-ara-A in plasma in 6 patients (dose-normalized to 30mg/m²) after the start of the 4th infusion in the treatment of once-daily repeated 30-minute intravenous infusion of fludarabine phosphate 30mg/m² over 6 days (HE0101) and after the start of the 5th infusion in the treatment of once-daily repeated 30-minute intravenous infusion of fludarabine phosphate 25mg/m² over 5 days (94615).



一方、ブスルファン 4mg/kg/day を2日間1日4分割反復経口投与したときの6回目投与後のブスルファンの平均 AUC(0-6h)値 (4.85 ± 1.07 µg*h/mL, 平均血漿中濃度として 808 ± 178 ng/mL に相当) は、定常状態時の血漿中ブスルファン濃度の成人での至適濃度範囲 (600-900 ng/mL) [2]内であった。

以上のことから、リン酸フルダラビン及びブスルファンの骨髄非破壊的前処置療法において、リン酸フルダラビン（代謝物 2F-ara-A を測定）の薬物動態はブスルファン併用投与の影響を受けず、また、リン酸フルダラビン併用投与時の定常状態時の血漿中ブスルファン濃度は成人での至適濃度範囲を維持すると考えられた。

引用文献

1. Washio K. Plasma levels and urinary excretion of 2F-ara-A after once daily intravenous 30 min-infusion of fludarabine phosphate to Japanese patients with chronic lymphocytic leukemia and adult T-cell leukemia/lymphoma for 5 days. Research Report. Nihon Schering KK; 1998 Feb. Report No.: AU92. Study No.: 94615.
2. Slattery JT, Risler LJ. Therapeutic Monitoring of Busulfan in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Ther Drug Monit 1998;20:543-9.

表

T 1: Individual pharmacokinetic parameters of 2F-ara-A in plasma in 6 patients after the start of the 4th infusion in the treatment of once-daily repeated 30-minute intravenous infusion of fludarabine phosphate 30 mg/m² over 6 days.

Patient No.	C _{peak} [nmol/mL]	t _{1/2} [h]	t _{1/2} from [h]	t _{1/2} to [h]	AUC(0-24h) [nmol*h/mL]	AUC [nmol*h/mL]	CL _{ss} [mL/min/m ²]
R-002C	2.78	11.2	2.5	24	18.4	23.2	74.5
R-004M	2.80	9.06	2.5	24	17.7	20.7	77.4
R-005C	5.22	8.14	2.5	24	21.5	24.1	63.7
R-006M	2.22	9.43	2.5	24	19.8	23.6	69.3
R-008M	3.18	6.99	2.5	24	13.8	15.0	99.1
R-009C	2.52	6.75	2.5	24	15.3	16.6	89.2
N	6	6	N/A	N/A	6	6	6
Geometric mean	3.00	8.46	N/A	N/A	17.6	20.2	78.0
Geometric SD	1.35	1.21	N/A	N/A	1.18	1.22	1.18
Geometric CV	30.4	19.4	N/A	N/A	16.4	20.2	16.4
Lower confidence limit of 95% CI of GM	2.19	6.92	N/A	N/A	14.8	16.4	65.7
Upper confidence limit of 95% CI of GM	4.09	10.3	N/A	N/A	20.8	24.9	92.5
Arithmetic mean	3.12	8.59	N/A	N/A	17.7	20.5	78.9
Arithmetic SD	1.08	1.67	N/A	N/A	2.82	3.87	13.1
Arithmetic CV	34.5	19.4	N/A	N/A	15.9	18.8	16.6
Median	2.79	8.60	N/A	N/A	18.0	22.0	75.9
Min	2.22	6.75	N/A	N/A	13.8	15.0	63.7
Max	5.22	11.2	N/A	N/A	21.5	24.1	99.1

C_{peak}: maximum concentration of drug in plasma after the start of drug infusion
t_{1/2}: terminal half-life
AUC(0-24h): area under the concentration versus time curve from the start time of infusion up to 24 hours
AUC: area under the concentration versus time curve from the start time of infusion extrapolated to infinity
CL_{ss}: total clearance at steady state
CI: confidence interval
GM: geometric mean
SD: standard deviation
CV: coefficient of variation
N/A: not applicable

T 2: Individual pharmacokinetic parameters of busulfan in plasma in 6 patients after the 6th administration in the treatment of every 6-hour repeated oral administration of busulfan 4mg/kg/day over 2 days.

Patient No.	C _{max} [µg/mL]	t _{max} [h]	t _{1/2} [h]	t _{1/2} from [h]	t _{1/2} to [h]	AUC(0-6h) [µg*h/mL]	AUC [µg*h/mL]	CL/f _{ss} [mL/min/kg]
R-002C	1.35	0.5	3.97	2	6	4.80	7.37	3.48
R-004M	1.60	1	3.31	1	6	6.17	8.79	2.70
R-005C	1.70	0.5	2.23	0.5	6	4.97	5.97	3.36
R-006M	1.61	0.5	2.70	1	6	5.80	7.51	2.87
R-008M	0.82	1	2.69	2	6	3.29	4.29	5.07
R-009C	1.14	1.5	2.35	2	6	4.06	5.21	4.11
N	6	6	6	N/A	N/A	6	6	6
Geometric mean	1.33	0.76	2.82	N/A	N/A	4.74	6.34	3.52
Geometric SD	1.32	1.61	1.24	N/A	N/A	1.26	1.30	1.26
Geometric CV	28.4	50.6	21.9	N/A	N/A	23.6	27.0	23.6
Lower confidence limit of 95% CI of GM	0.99	0.46	2.25	N/A	N/A	3.71	4.80	2.75
Upper confidence limit of 95% CI of GM	1.78	1.25	3.54	N/A	N/A	6.05	8.38	4.49
Arithmetic mean	1.37	0.83	2.88	N/A	N/A	4.85	6.53	3.60
Arithmetic SD	0.34	0.41	0.65	N/A	N/A	1.07	1.66	0.88
Arithmetic CV	24.8	49.0	22.7	N/A	N/A	22.1	25.5	24.3
Median	1.48	0.75	2.70	N/A	N/A	4.88	6.67	3.42
Min	0.82	0.5	2.23	N/A	N/A	3.29	4.29	2.70
Max	1.70	1.5	3.97	N/A	N/A	6.17	8.79	5.07

C_{max}: maximum concentration of drug in plasma after drug administration
 t_{max}: time to reach maximum concentration following drug administration
 t_{1/2}: terminal half-life
 AUC(0-24h): area under the concentration versus time curve from dosing time up to 24 hours
 AUC: area under the concentration versus time curve from dosing time extrapolated to infinity
 CL/f_{ss}: apparent total clearance at steady state
 CI: confidence interval
 GM: geometric mean
 SD: standard deviation
 CV: coefficient of variation
 N/A: not applicable

添付資料

Appendix I: Bioanalysis (determination of 2F-ara-A and busulfan in plasma)

Appendix II: Individual data

Appendix number: II

Type of document: Individual data

For the report entitled:

リン酸フルダラビン及びブスルファンの体内薬物動態:
骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植に関する研究
～ 骨髄非破壊的前処置療法の有用性、ならびに急性 GVHD の予防方法に関する検討 ～

Author: 長澤 俊樹

Date: 2004 年 3 月 24 日

Table of contents

1. 各患者における血漿中薬物濃度	70
1.1 2F-ara-A.....	70
1.2 Busulfan.....	70
2. 各患者における血漿中濃度-時間推移.....	71
2.1 2F-ara-A.....	71
2.2 Busulfan.....	77
3. 他試験(Study No. 94615)における血漿中薬物濃度	83
3.1 血漿中 2F-ara-A 濃度.....	83
3.2 薬物動態パラメータ	84
3.3 各患者における血漿中 2F-ara-A 濃度-時間推移	85

各患者における血漿中薬物濃度

2F-ara-A

T 3: Individual concentrations of 2F-ara-A in plasma (nmol/mL) in 6 patients after the start of the 4th infusion in the treatment of once-daily repeated 30-minute intravenous infusion of fludarabine phosphate 30 mg/m² over 6 days.

Patient No.	Time after the start of the 4th infusion [h]							
	-0.5	0	0.5	1	1.5	2.5	5.5	24
R-002C	0.20	0.19	2.78	2.55	2.25	1.25	0.81	0.30
R-004M	0.22	0.22	2.80	1.89	1.48	1.24	0.89	0.23
R-005C	0.25	0.22	5.22	2.40	1.70	1.36	1.08	0.22
R-006M	0.30	0.28	2.22	1.96	1.60	1.42	1.02	0.28
R-008M	0.12	0.10	3.18	1.83	1.29	1.11	0.65	0.12
R-009C	0.13	0.11	2.52	1.77	1.62	1.29	0.76	0.13
Mean	0.20	0.19	3.12	2.07	1.66	1.28	0.87	0.21
SD	0.07	0.07	1.08	0.33	0.32	0.11	0.16	0.07
CV	34.2%	37.4%	34.5%	15.8%	19.5%	8.4%	18.6%	35.0%
N	6	6	6	6	6	6	6	6

SD: standard deviation

CV: coefficient of variation

N: number of patients used for the calculation of the mean

LOQ: the lower limit of quantitation (0.06 nmol/mL)

Busulfan

T 4: Individual concentrations of busulfan in plasma (µg/mL) in 6 patients after the 6th administration in the treatment of every 6-hour repeated oral administration of busulfan 4mg/kg/day over 2 days.

Patient No.	Time after 6th administration [h]							
	0	0.5	1	1.5	2	3	6	24.5
R-002C	0.56	1.35	1.03	1.28	0.92	0.73	0.45	0.13
R-004M	0.53	1.32	1.60	1.40	1.24	1.06	0.55	0.16
R-005C	0.33	1.70	1.38	1.37	0.98	0.73	0.31	<LOQ
R-006M	0.52	1.61	1.58	1.38	1.23	0.90	0.44	0.09
R-008M	0.27	0.61	0.82	0.76	0.71	0.60	0.26	<LOQ
R-009C	0.34	0.30	0.61	1.14	1.12	0.80	0.34	0.06
Mean	0.43	1.15	1.17	1.22	1.03	0.80	0.39	0.07
SD	0.13	0.57	0.41	0.25	0.20	0.16	0.11	0.07
CV	29.5%	49.2%	35.3%	20.1%	19.8%	19.9%	27.4%	90.3%
N	6	6	6	6	6	6	6	6

SD: standard deviation

CV: coefficient of variation

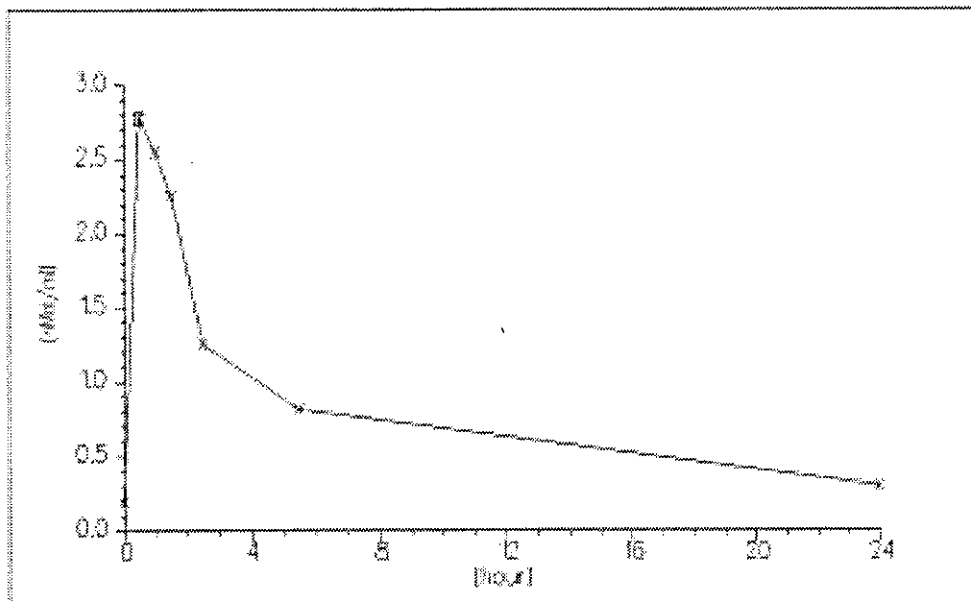
N: number of patients used for the calculation of the mean

<LOQ: below the lower limit of quantitation (0.05 µg/mL), set to zero for the calculation of mean, SD and CV

各患者における血漿中濃度-時間推移

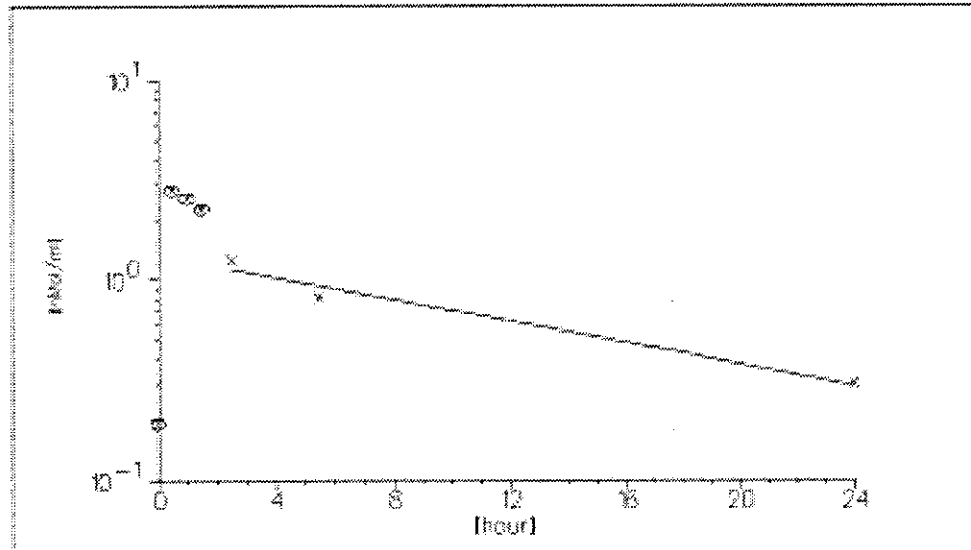
2F-ara-A

Patient No.R-002C 2F-ara-A
Linear plot



default

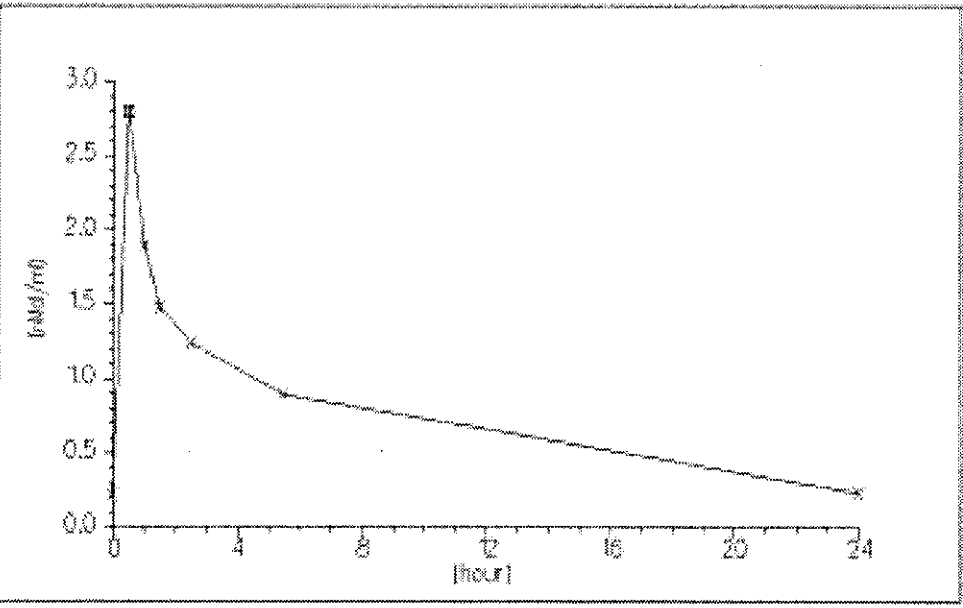
Patient No.R-002C 2F-ara-A
Semilogarithmic plot



not used x d limit

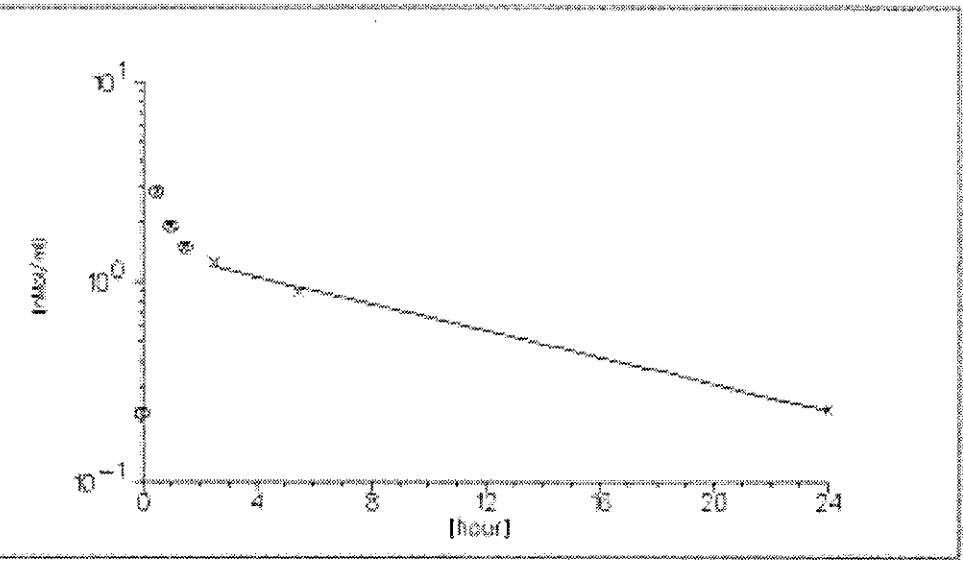
$t_{1/2} = 11.20$

Patient No.R-004M ZF-pro-A
 Linear plot



default

Patient No.R-004M ZF-pro-A
 Semilogarithmic plot

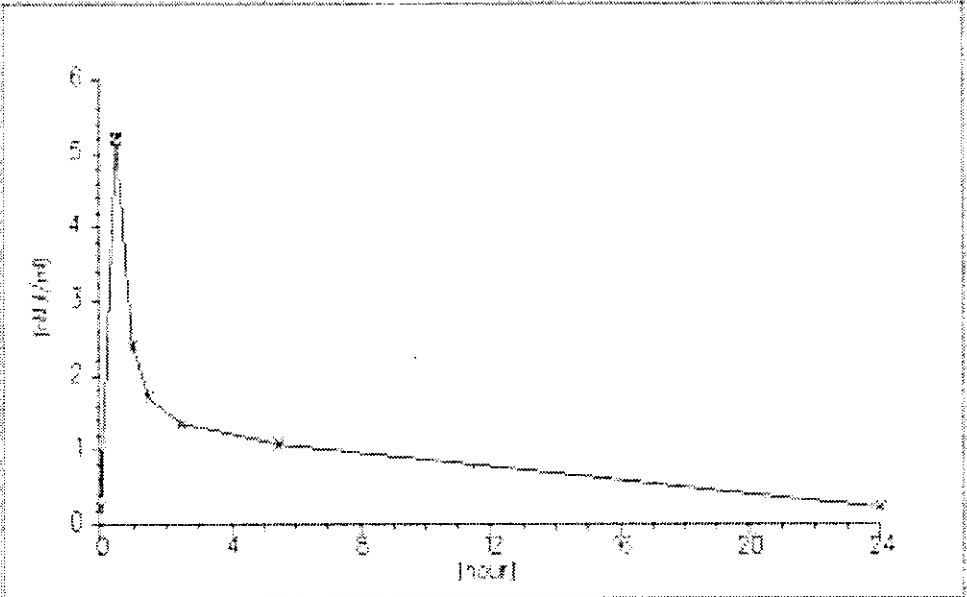


not used < d.f.mit

$t_{1/2} = 9.06$

Patient No. P-0050 ZF-pro-A

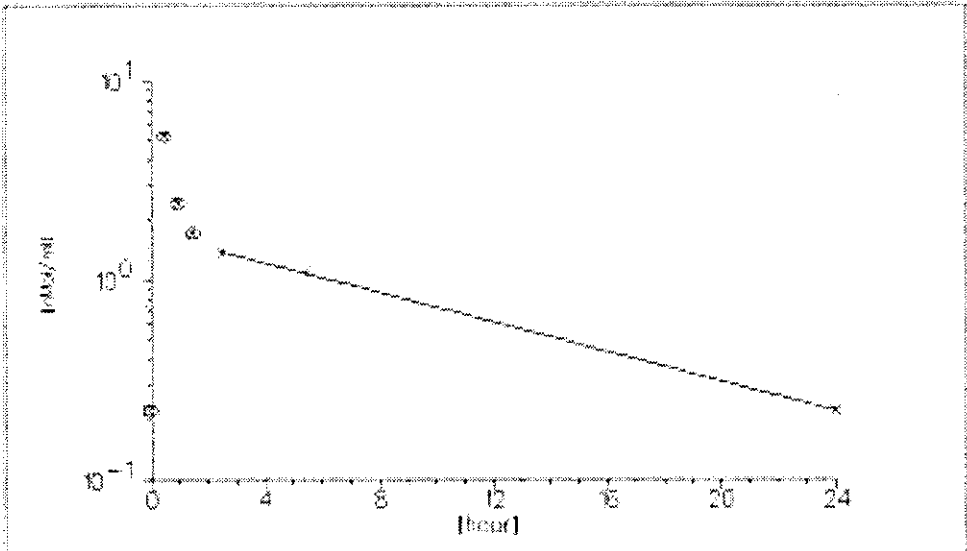
Linear plot



default

Patient No. P-0050 ZF-pro-A

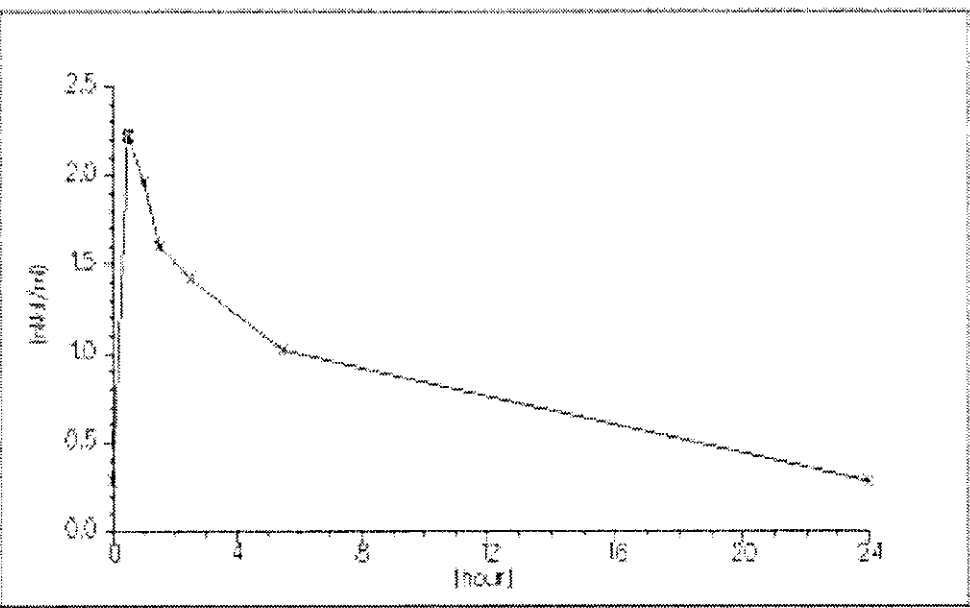
Semilogarithmic plot



not used < limit

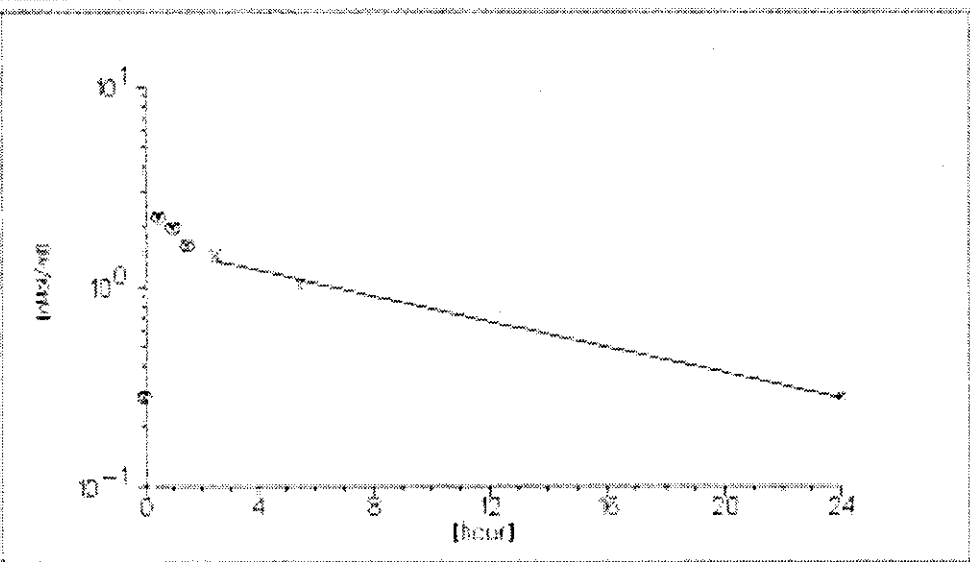
$$11/2 = 2.74$$

Patient No.R-006M ZF-oro-A
Linear plot



default

Patient No.R-006M ZF-oro-A
Semilogarithmic plot

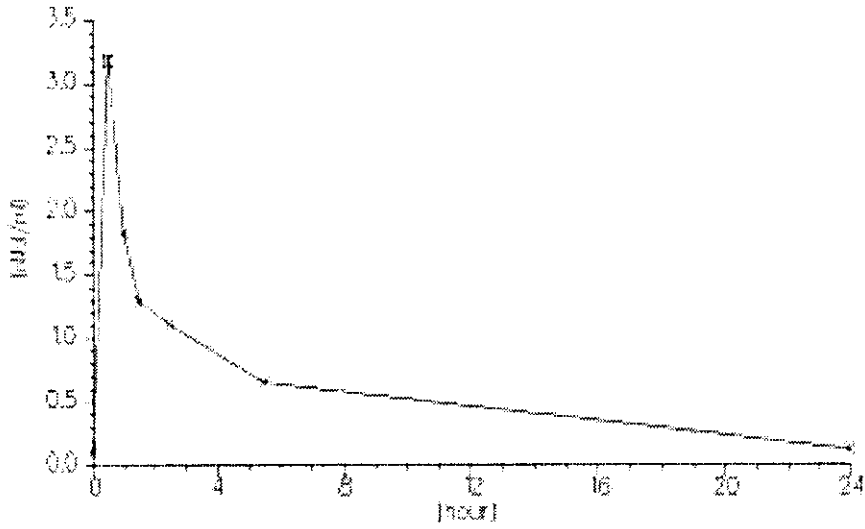


not used κ clinal

$t_{1/2} = 9.45$

Patient No.R-008M ZF-pro-A

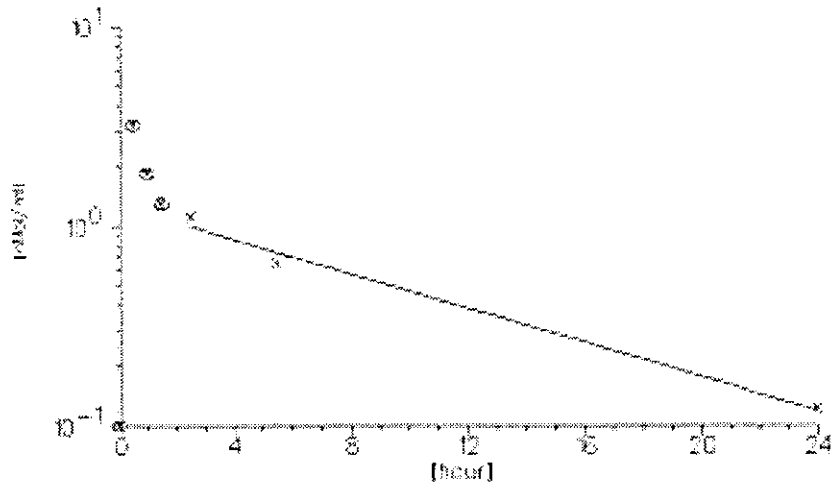
Linear plot



□ default

Patient No.R-008M ZF-pro-A

Semilogarithmic plot

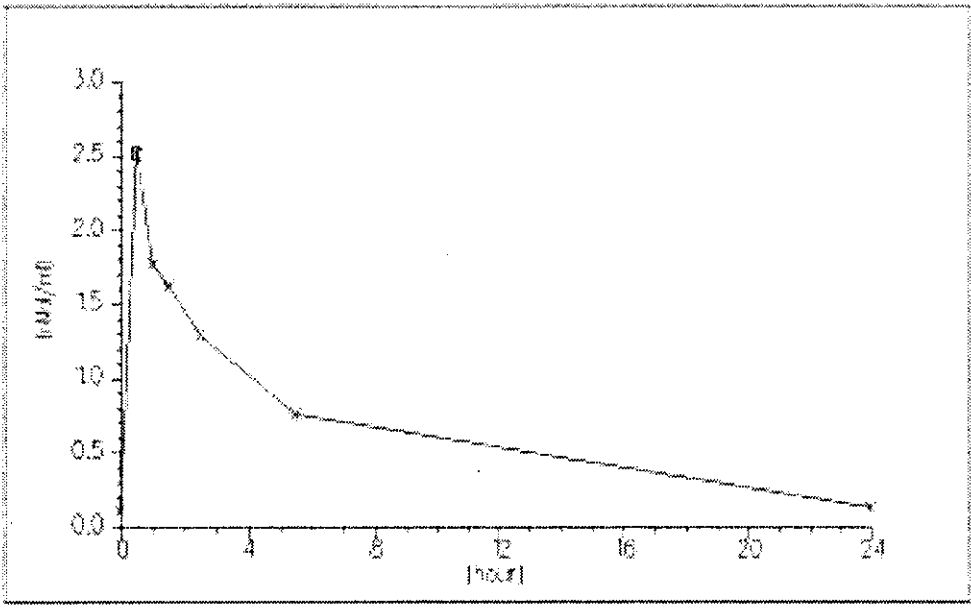


- not used

□ < d.limit

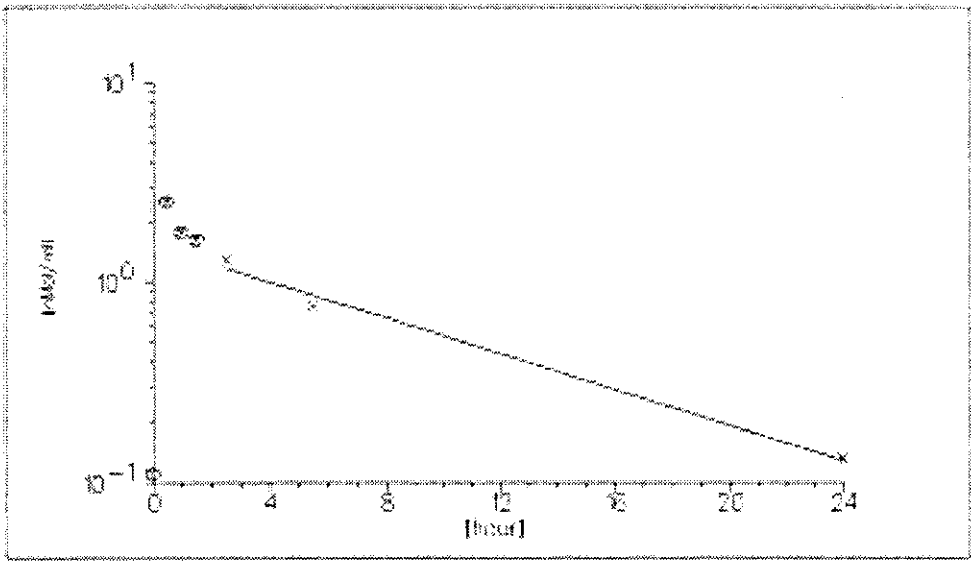
$$t_{1/2} = 6.99$$

Patient No.R-0090 ZF-pro-A
 Linear plot



default

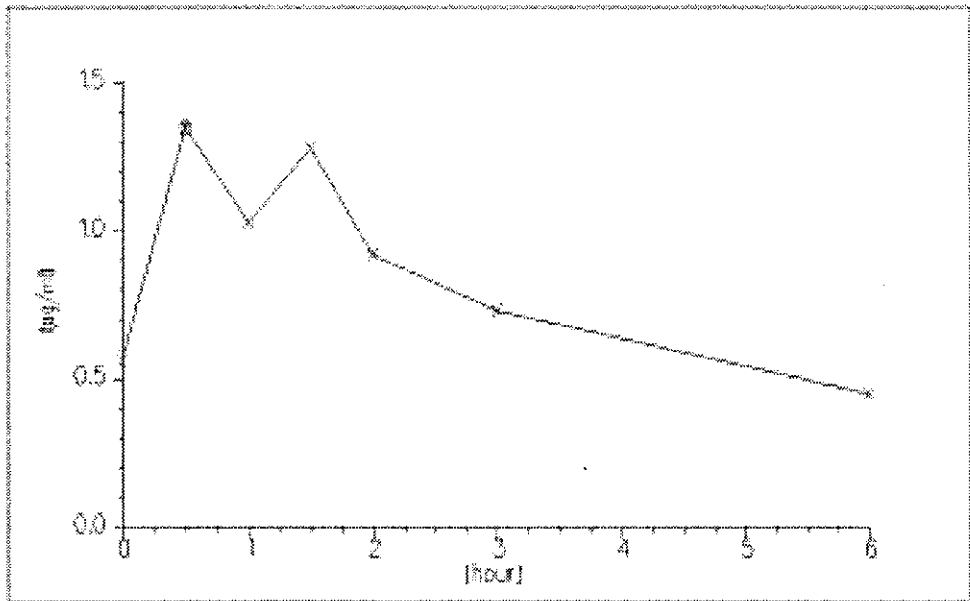
Patient No.R-0090 ZF-pro-A
 Semilogarithmic plot



not used < limit
 $t_{1/2} = 5.75$

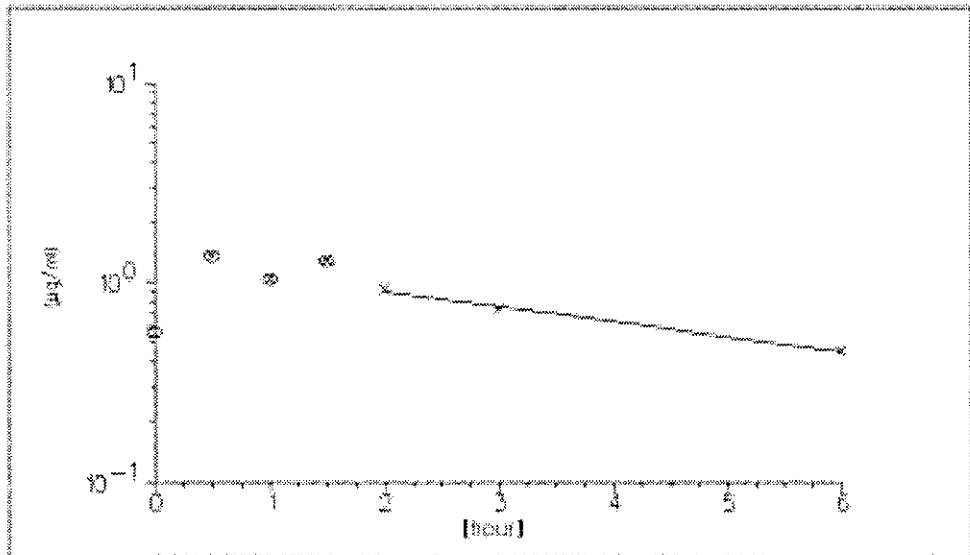
Busulfan

Patient No.R-0020 Busulfan
Linear plot



default

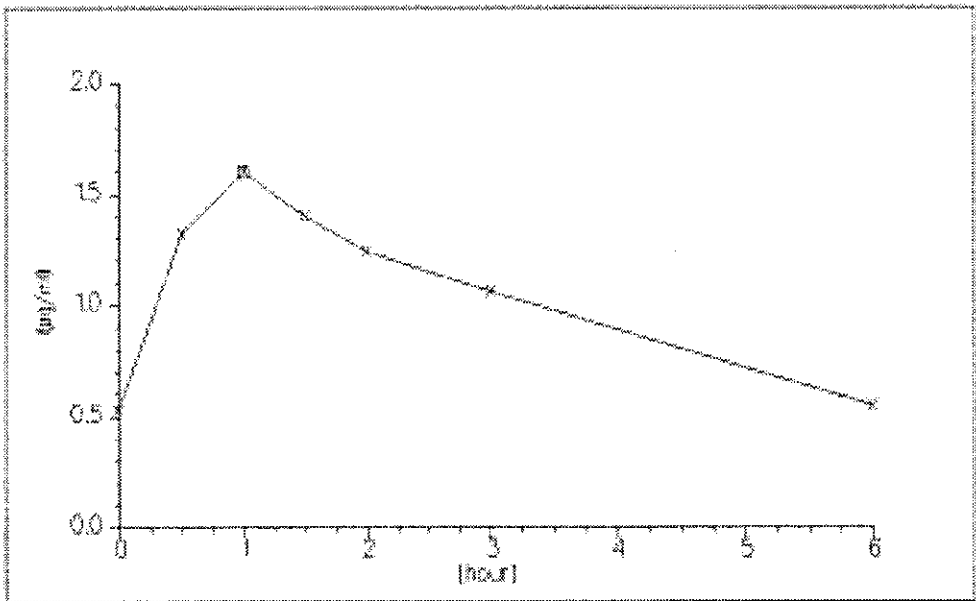
Patient No.R-0020 Busulfan
Semilogarithmic plot



- not used < d.finit

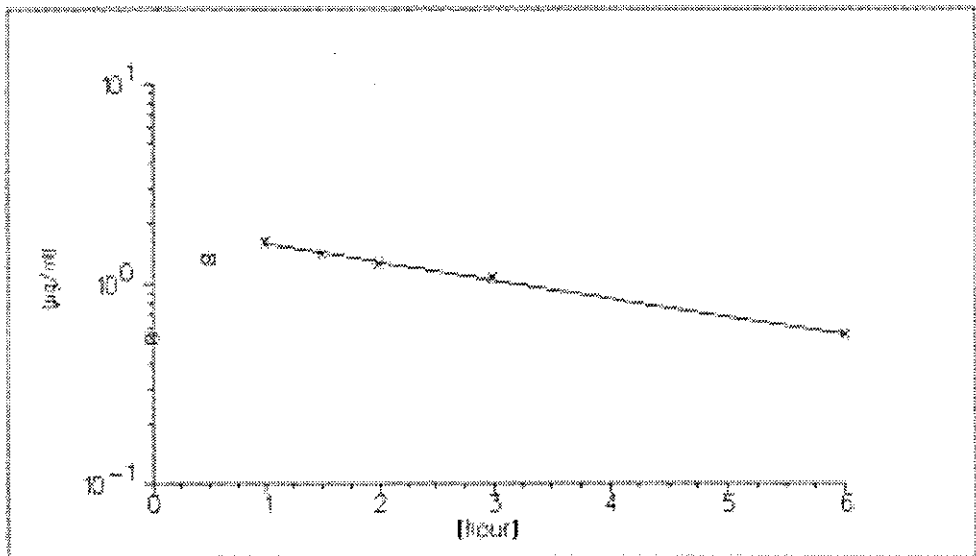
$t_{1/2} = 3.97$

Patient No.R-004M Busulfon
 Linear plot



default

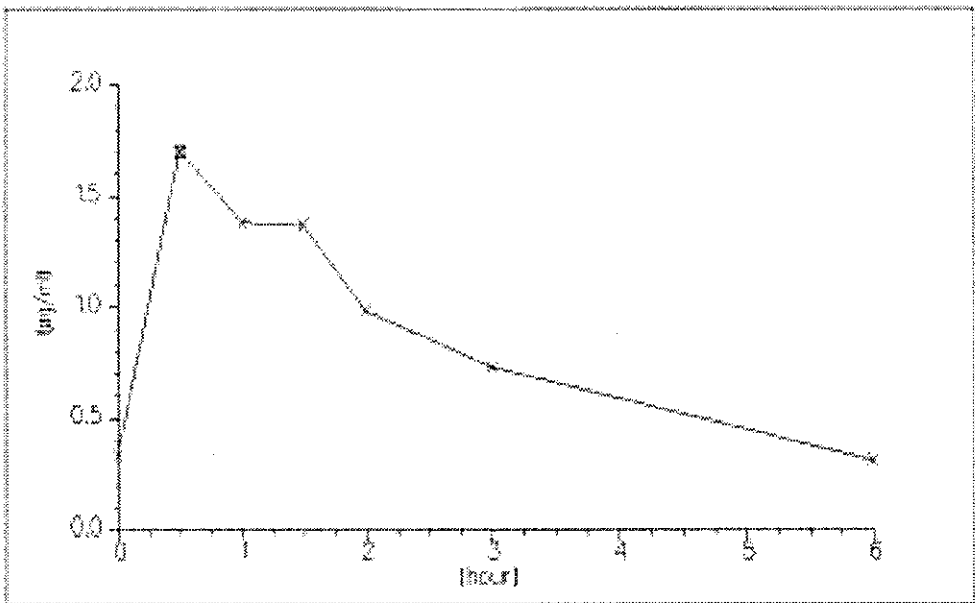
Patient No.R-004M Busulfon
 Semilogarithmic plot



not used < limit

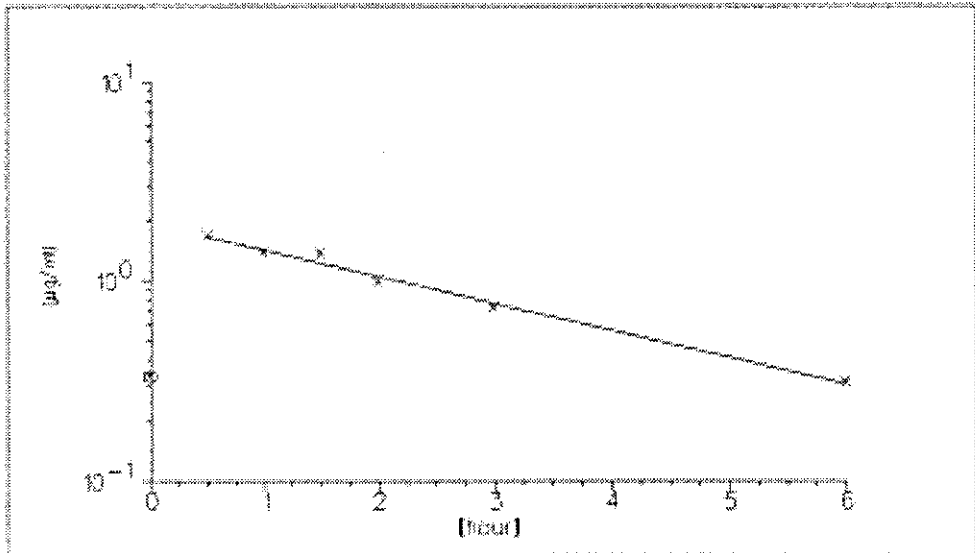
$t_{1/2} = 3.37$

Patient No.R-0050 Busulfon
 Linear plot



default

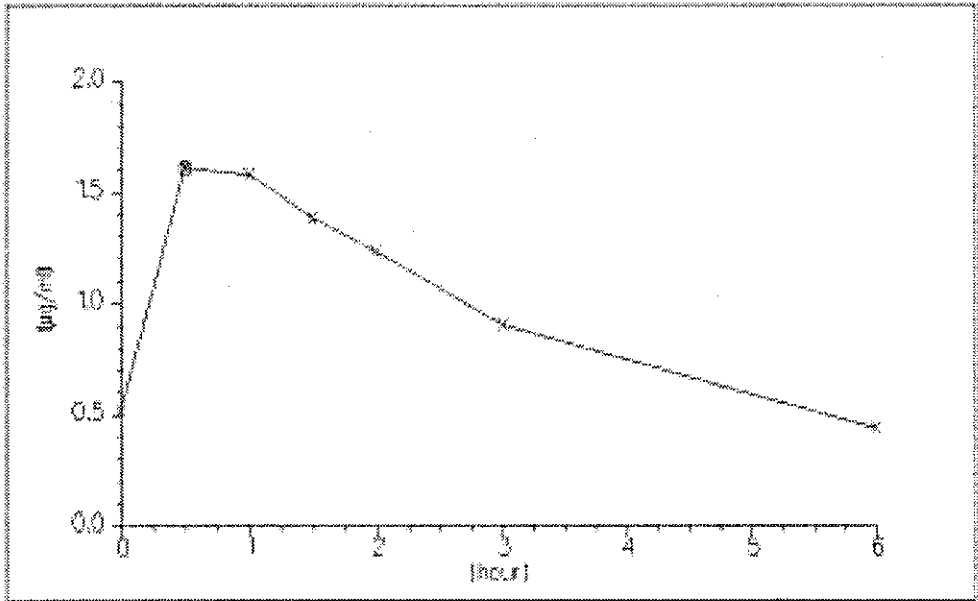
Patient No.R-0050 Busulfon
 Semilogarithmic plot



not used < d limit

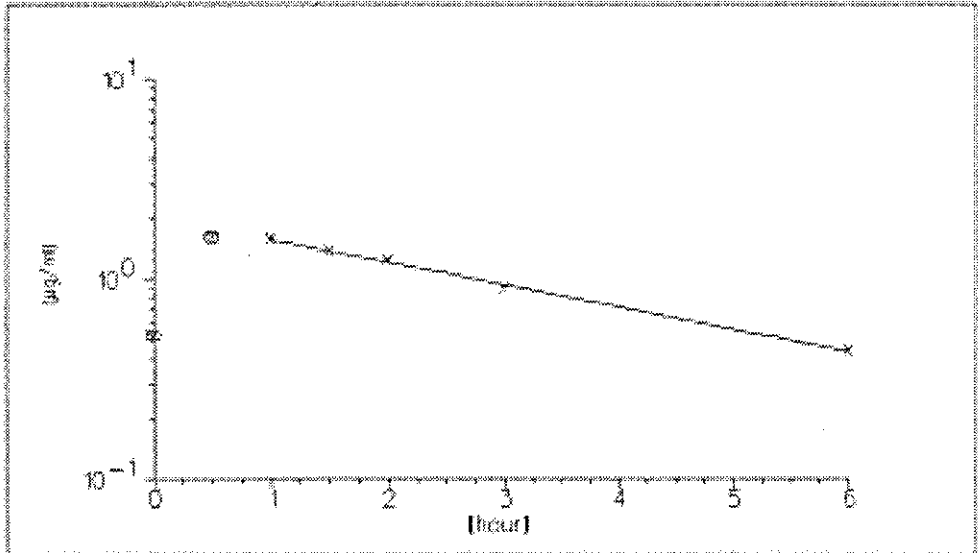
$t_{1/2} = 2.23$

Patient No.F-006M Busulfon
 Linear plot



default

Patient No.F-006M Busulfon
 Semilogarithmic plot

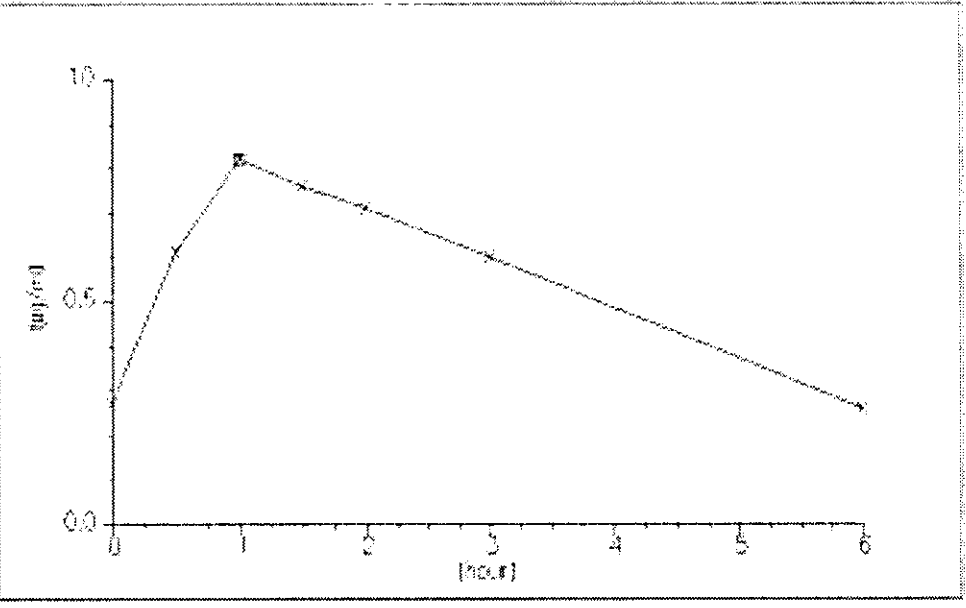


- not used < d.limit

$t_{1/2} = 2.70$

Patient No.R-008M Busulfan

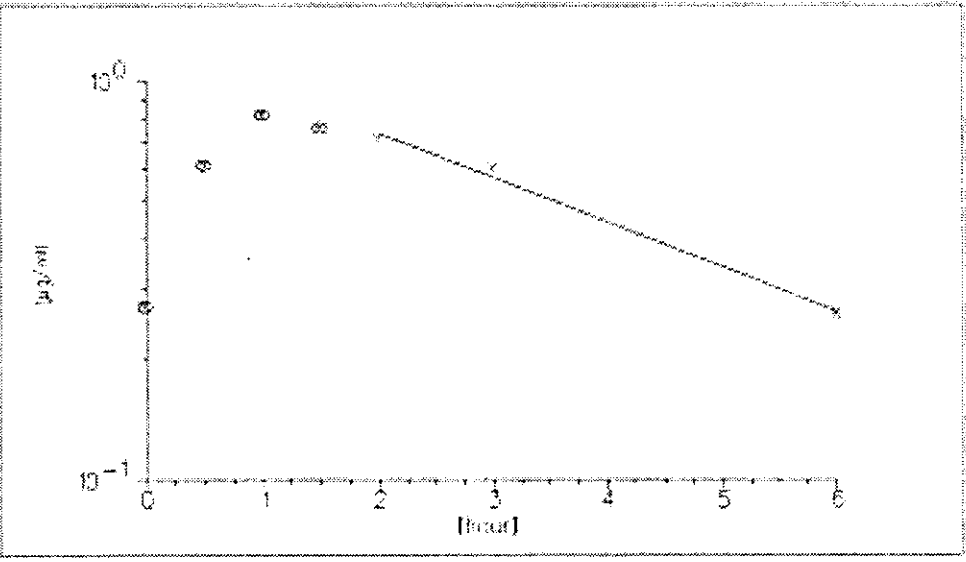
Linear plot



default

Patient No.R-008M Busulfan

Semilogarithmic plot



not used λ limit

$1.1/2 = 2.69$