

悪心・嘔吐には有効であるが、遅発性の悪心・嘔吐に対する効果は乏しい。

末梢神経障害は用量依存性に発現する。主な症状は四肢遠位優位に発現する痺れであり、運動障害は軽度である。神経学的所見では、総投与量が  $300\text{mg/m}^2$  以上になると下肢腱反射や振動覚の低下をきたす。聴力障害や耳鳴も用量依存性であり、初期にはオーディオグラムにて高音域における聴力低下をきたす。1回投与量が  $80\text{mg/m}^2$  以上で総投与量が  $300\text{mg/m}^2$  を超えると、聴力障害の傾向は顕著になる。

塩素イオン濃度が低い輸液と cisplatin を配合すると、輸液内で cisplatin は塩素イオンが外れ、薬剤としての活性は低下して副作用が増強する可能性がある。したがって、cisplatin の希釈には必ず生理食塩水（あるいは5%ブドウ糖液と生理食塩水の混合液）を用いる。また、乳酸を含有する輸液（ナリタなど）やアミノ酸輸液との配合によっても cisplatin は分解するため、これらとの配合も避ける。直射日光や白色蛍光灯下にて cisplatin は不安定であり、調製後から投与終了時まで長時間に及ぶ場合は遮光が必要である。腎障害や聴力障害の発現が促進されるため、アミノグリコシド系抗生物質の併用は避ける。通常は、cisplatin 投与前に  $1,000\sim 2,000\text{ml}$  の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。必要に応じて cisplatin を  $500\sim 1,000\text{ml}$  に希釈し、投与には2時間以上かける。さらに、cisplatin 投与後にも  $1,000\sim 2,000\text{ml}$  の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。点滴中は時間当たり  $100\text{ml}$  以上の尿量を目安にして、必要に応じて furosemide や mannitol を投与する。これら mannitol や furosemide の腎障害に対する予防効果は証明されていないが、臨床現場では汎用される。治療当日は1日  $3,000\text{ml}$  以上の尿量を、投与後3日間は1日  $1,500\text{ml}$  以上の尿量を確保することが望ましい。分割投与時など1回投与量が少ない場合には、輸液量は適宜減量されることもある。本剤投与時には大量の輸液が行われるため、腎機能低下例や心機能低下例での投与に際しては十分な注意が必要である。

## 4. carboplatin

第二世代の白金製剤とされる。主な副作用は血液毒性、特に血小板減少である。1990年に日本での販売が開始された。

### a) 薬理

白金二価錯体であり、cisplatin の配位子のうち塩素イオンを cyclobutanedicarboxylate に置き換えた cis-diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum II である。腎毒性は cisplatin と比較して軽減しており、これは脱離基である cyclobutanedicarboxylate が、cisplatin の塩素イオンよりも安定しているためである。さらに、この脱離基の特性の違いは薬物動態にも影響している。投与直後の蛋白結合率はほぼゼロであるが、投与後は徐々に血漿蛋白と結合し、投与後24時間の時点では90%近くが結合する<sup>3)</sup>。主に腎から排泄され、投与後24時間後までに65%は尿中から回収される。尿細管からはほとんど分泌されず、再吸収は受けない。半減期は約2時間であるが、蛋白結合型も含めた総白金では5日以上になる。クリアランスは投与時間や投与量が異なっても一定であり、薬物動態は線形性を示す。したがって、腎機能に基づいた体内薬物動態の予測が可能であり、一般に carboplatin の投与量は、体内の薬物曝露量 [血中濃度-時間曲線下面積 (AUC)] を設定したうえで、腎機能に基づいて決定する。

### b) 臨床

一般に抗腫瘍活性は cisplatin とほぼ同等であり、交差耐性を示す。卵巣がんに対する治療効果には cisplatin との同等性が示されており、carboplatin と paclitaxel の併用療法は標準的治療となっている。非小細胞肺癌では、メタアナリシスによって cisplatin の効果がやや高いことが示されているが、その差は大きなものではなく、特に carboplatin と paclitaxel の併用療法は cisplatin を含む他の標準的治療と同等の効果が証明されている。一方、胚細胞腫瘍では、carboplatin の治療効果は cisplatin より劣ることが比較試験で示されて

いる。したがって、cisplatinによる標準的治療が存在する腫瘍に対しては、治療効果にcisplatinとの同等性が証明されない限り、安易にcarboplatinを使用すべきではない。たとえば、卵巣がんに対する白金製剤の腹腔内投与の有用性を証明した比較試験は全てcisplatinを使用しているため、carboplatinの腹腔内投与はcisplatinが使用できない場合に限るべきである<sup>4)</sup>。

通常の使用量では、cisplatinと比較して腎毒性、悪心・嘔吐、神経毒性は軽減され、大量輸液は不要である。0.1%未満にアナフィラキシーショックが発現する。250ml以上の生理食塩水あるいは5%ブドウ糖注射液に溶解して、30分以上かけて点滴静注する。投与時間が短く、投与方法も簡便であるため、外来化学療法で好んで使用される。

血液毒性、特に血小板減少はcarboplatin投与量よりも、薬物曝露量の指標であるAUCと相関する。さらにAUCは腎機能と相関する。したがって、腎機能を指標として投与量を決定すれば、薬物曝露量すなわちAUCの個体差(ばらつき)は最小限となり、その結果として重篤な血液毒性や過少治療のリスクが減少すると期待できる。このような臨床薬理学的な考えから、carboplatinでは個々の患者の腎機能を指標として投与量を設定する方法が一般的である。この場合、投与量の設定に体表面積は使用しない。実際には、「Calvertの式」と呼ばれる計算式：投与量 =  $AUC \times (\text{糸球体濾過量} + 25)$  を用い、腎機能を指標として糸球体濾過量 (ml/min) を代入し、あらかじめ設定したAUC (mg/ml × min) が得られるように投与量 (mg) を計算する<sup>5)</sup>。通常の治療におけるAUCは5~7と設定されるが、未治療例に単剤で用いる場合は7、既治療例や他剤との併用療法では5を設定することが多い。また、薬物血中濃度の測定を行わなくても、投与量と腎機能からAUCを逆算することができるため、「Calvertの式」によってcarboplatinに関する臨床薬理学的研究が大いに発展した。卵巣がん症例を対象とした後ろ向き研究によると、奏効率はAUC 5以上で頭打ちとなり、血液毒性はAUC 7以上で増加していた。「Calvertの式」中の25は、腎以外から排泄されるcarboplatinのクリアランスである。この腎以外のクリ

アランスは、小児や極端に体格の小さい成人では体格(体表面積)に相関する可能性があるが、一般にはその個体差は無視できるほど小さい。糸球体濾過量の正確な測定は、放射性同位元素標識物質(<sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-DTPAなど)やイヌリン投与(ヒトに未認可)を必要とするため困難であり、日本の臨床現場では簡便な24時間クレアチニンクリアランス(Ccr)をその代用としている。この場合、単位はl/dayではなくml/minである点、Ccrは体表面積による補正をしない点に注意する。

慢性腎不全維持透析患者に対しても、「Calvertの式」は応用できる。糸球体濾過量をゼロとして投与量を計算するので、たとえばAUCを5と設定すれば投与量は125mgとなる。透析は投与終了24時間後に行い、この方法によってほぼ目標とするAUCが得られる<sup>6)</sup>。

Ccrの計算には血清クレアチニン値が必要であるが、その測定法にはJaffé法(rate assay法)と酵素法があるので注意する。酵素法は、最近10年間に日本で急速に普及した。Jaffé法による測定値は、血清中の非特異的発色物質の存在により、酵素法よりも系統誤差として平均0.2mg/dl高値になる<sup>7)</sup>。したがって、クレアチニン測定法をJaffé法から酵素法に変更すると、血清クレアチニンの基準値範囲が低下する。そもそもクレアチニンは真の糸球体濾過物質ではなく、尿細管からも排泄されるため、正確なCcrは糸球体濾過量よりも大きいはずである。Jaffé法を用いた場合、血清クレアチニンが真の値よりも高値になることから、計算されるCcrは真の値よりも小さくなるため、このCcrと糸球体濾過量の差は相殺される。したがって、Ccrを糸球体濾過量の代用としても、臨床的には差し支えない。一方、酵素法を用いる場合、この差は相殺されず、計算されるCcrは正確な値となる<sup>8)</sup>。すなわち、計算されるCcrは糸球体濾過量よりも大きく、これをcarboplatinの投与量の計算に用いると、AUCは目標値よりも大きくなる危険がある。

蓄尿を行わずに血清クレアチニンと患者背景(年齢、体重、性別など)からCcrを推定する方法は、外来患者や高齢者などの蓄尿が困難な場合に汎用されている。「Cockcroft-Gaultの式」や「Chate

の式」などの計算式を用いる<sup>8)</sup>。しかし、その利用に際しては、前述のクレアチニン測定法をはじめ、人種や病態など患者背景の違いに注意する。さらに、個体内変動、最近の cisplatin 投与歴、emetidine など併用薬による尿中クレアチニン排泄の低下、蓄尿の状況など Ccr には多くの要因が影響する。最終的な投与量の決定に当たっては、これらの限界を熟知したうえで、臨床医が慎重に判断する。

## 5. oxaliplatin

第三世代の白金製剤と位置付けられている。名古屋市立大学のグループによって合成と構造決定がなされた。当初日本で臨床開発が進められたが失敗し、その後フランスにおいて臨床開発に成功した経緯がある。2005年、日本では大腸がんに対する併用療法において承認された。

### a) 薬理<sup>9)</sup>

担体配位子として DACH、脱離基として oxalate を持つ白金二価錯体 (*trans*-1-diaminocyclohexaneoxalatoplatinum II) である (図 1)。担体配位子として DACH を持つため、diammine を持つ cisplatin や carboplatin とは異なる抗がんスペクトルを示し、cisplatin 耐性の細胞系を用いた実験においても、cisplatin と非交差耐性を示す。他の白金製剤とは異なり、MMR 機構が oxaliplatin の耐性化の機序に関与しないことも非交差耐性の理由にあげられる。体内投与後、速やかに oxalate 基を遊離し、投与後 2~5 時間のうちに約 85% が血漿蛋白と非可逆的に結合する。赤血球と結合して長期間蓄積するが、その臨床的な意義は不明である。蛋白非結合型の白金濃度は三相性に減衰し、半減期は  $\alpha$  相 0.28 時間、 $\beta$  相 16.3 時間である。 $\gamma$  相 (最終期半減期) は 273 時間と長い。ほとんどが白金を含む分解産物であり不活性である。白金として約 54% が尿中から回収されるが、腎機能は oxaliplatin の不活化の律速段階ではないため、Ccr が 20 ml/min 以下でない限り減量の必要はない<sup>10)</sup>。

### b) 臨床

他の白金製剤と異なり、大腸がんに対して有効性を示すが、特に 5-FU との相乗効果により高い有効性を示す。これは、oxaliplatin によってチミジル酸合成酵素 (thymidilate synthase) がダウンレギュレーションされるためと考えられている。5-FU 持続静注と levofolinate calcium (L-LV) との併用療法 (FOLFOX 療法) は、大腸がんに対する標準的治療となっている<sup>11)</sup>。通常、FOLFOX 療法では 85 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間で点滴投与する。塩化物含有溶液や塩基性溶液により分解するため、生理食塩水を避け、5% ブドウ糖注射液に溶解する。

腎障害や聴力障害は cisplatin と比較して軽度であり、血液毒性も carboplatin と比較して軽度である。一方、神経障害が臨床上問題となる。投与直後より出現して数日間持続する急性期の感覚異常と、繰り返し投与により用量依存性に発現してくる末梢神経障害である。感覚異常は初回投与時よりほぼ全例に発現し、低温によって惹起され、四肢や口周囲などに痺れに似た疼痛が生じる。末梢神経障害は、cisplatin による神経障害と似ており、持続する四肢の痺れと運動障害である。海外の臨床試験からは、末梢神経障害が半数の患者に発現する時期は、グレード 2 は 10 サイクル後、グレード 3 は 14 サイクル後とされる<sup>11)</sup>。国内で行われた臨床試験では、痛みを伴わない感覚異常や違和感は 61%、痛みを伴うものは 33% で発現している。投与中止によっても回復までには月単位の時間を要する。重篤なアナフィラキシーやアレルギー反応は、市販後調査の対象となった約 5,000 例のうち約 70 例で報告されている。治療サイクル回数に関わらずに発現し、投与中とくに 30 分以内に発現する場合が多い。

## 6. nedaplatin

脱離基として glycolate を持つ白金二価錯体 (*cis*-diammineglycolatoplatinum II) である (図 1)。日本で開発され、cisplatin と比較して悪心・嘔吐、腎障害は軽減しているが、血小板減少を中心とす

る血液毒性は強い。1995年に販売が開始された。

a) 薬理

投与後の血漿中の総白金濃度と蛋白非結合型の白金濃度はほぼ一致しており、ほとんどが蛋白非結合型として存在する。AUCは投与量に比例する。白金濃度は二相性に減衰し、半減期は $\alpha$ 相で0.1~1時間、 $\beta$ 相は2~13時間である。このうち、蛋白非結合型の $\beta$ 相の半減期はやや短い。投与24時間後までの白金の尿中回収率は平均50%である。クリアランスは糸球体濾過量とは相関せず、これはcisplatinと同様、腎尿細管からの再吸収が関わるためとされる。

b) 臨床

いずれのがん種に対しても標準的治療に組み込まれておらず、その臨床的な位置付けは十分確立していない。非小細胞肺癌を対象として、試験当時の標準的治療であったcisplatinとvindesineの併用療法と、nedaplatinとvindesineの併用療法との比較試験が行われている。悪心・嘔吐、腎障害はnedaplatin使用群で軽度であったが、血小板減少は増強し、奏効率は両群間で有意差はないが同等性は立証されていない。一方、婦人科がんを対象とした単剤での第Ⅱ相試験では、白金製剤による前治療がある卵巣がんに対する奏効率は34.3% (12/35) であり、卵巣がんに対する二次治療としての有効性は示唆されている<sup>12)</sup>。

通常、成人には80~100mg/m<sup>2</sup>を、300ml以上の生理食塩水あるいは5%キシリトール注射液に溶解して、60分以上かけて点滴静注する。腎障害は軽減したものの、投与に引き続き1,000ml以上の輸液は必要とされている。

■文献

1) Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T : Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 205 : 698-699, 1965

2) Safaei R, Howell SB : Copper transporters regulate the cellular pharmacology and sensitivity to Pt drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 53 : 13-23, 2005

3) Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH et al : Pharmacokinetics of *cis*-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum (Ⅱ) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Res* 44 : 1693-1697, 1984

4) Markman M, Walker JL : Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer : a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol* 24 : 988-994, 2006

5) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al : Carboplatin dosage : prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7 : 1748-1756, 1989

6) Chatelut E, Rostaing L, Gualano V et al : Pharmacokinetics of carboplatin in a patient suffering from advanced ovarian carcinoma with hemodialysis-dependent renal insufficiency. *Nephron* 66 : 157-161, 1994

7) 日本腎臓学会特別報告：日本腎臓学会腎機能 (GFR)・尿蛋白測定委員会報告書。日腎会誌 43 : 1-19, 2001

8) Cockcroft DW, Gault MH : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16 : 31-41, 1976

9) Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D et al : Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin : a critical review. *Clin Cancer Res* 6 : 1205-1218, 2000

10) Takimoto CH, Remick SC, Sharma S et al : Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function : a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 21 : 2664-2572, 2003

11) de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18 : 2938-2947, 2000

12) Itoh K, Yamashita T, Wakita H et al : Successful treatment with nedaplatin in patients with ovarian cancer that recurred after platinum-containing chemotherapy : report of two cases. *Jpn J Clin Oncol* 28 : 343-346, 1998