

## パクリタキセル：臨床試験と薬物動態

高知大学 医学部医療学講座 医療管理学分野  
高知大学 医学部附属病院 がん治療センター

小林 道也



### 1. はじめに

本邦における胃癌の年齢調整別死亡率は近年大幅に低下してきています。しかしながらご存知のように2005年のデータで、男性では肺癌に次ぎ2番目、女性では最も高値です。その再発様式の1つに癌性腹膜炎があり、治療に難渋するだけでなく患者さんを苦しめる病態となってしまいます。

私が医師になったのは昭和59年です。当時、さまざまな化学療法が施行されていましたが、そのころは癌性腹膜炎に有効な化学療法は皆無といってよい状態でした。近年、胃癌に有効な抗癌剤が開発され、また臨床研究によりその用法についてのさまざまなエビデンスが、創出されてきました。その中でもTS1を用いる化学療法とタキサン系薬剤を用いる化学療法が胃癌癌性腹膜炎に有効であることが臨床的に認識されていると思います。

本稿ではタキサン系のうち特にパクリタキセルの薬物動態について述べたいと思います。

私がパクリタキセルを進行胃癌に用い始めたのは、2001年の半ばからです。パクリタキセルが胃癌に対する適応が追加され、数多くの医師主導型臨床研究が企画されました。私たちは名古屋大学の坂本純一教授の率いる疫学臨床試験研究支援機構（ECRIN）が行ったパクリタキセルを含んだPhase I、Phase II試験に参加いたしました<sup>1-4)</sup>。臨床試験に登録した患者さんで癌性腹水が化学療法後に減少あるいは消失する例を経験し、パクリタキセルの胃癌による

癌性腹膜炎に対する効果を認識いたしました。

まず、ECRINで行った、パクリタキセルを含む2つのregimenにおけるPhase I試験での血中動態について検討<sup>5)</sup>をした後、癌性腹膜炎患者さんの腹水中のパクリタキセル濃度について検討いたしました<sup>6)</sup>。

### 2. パクリタキセルの血中動態の検討

5FUとパクリタキセル、CDDPとパクリタキセルの2つの併用化学療法のPhase I試験を行いました。対象症例は通常の臨床試験における適格基準を満たす20歳から75歳の切除不能・進行再発胃癌症例です。詳細は本稿では省略させていただきます。

#### 1) 投与スケジュール

##### 5-FUとパクリタキセルの併用化学療法<sup>1)</sup>

5-FUは600mg/m<sup>2</sup>/dayを5日間連日投与（day 1-5）、パクリタキセルはday 8、day 15、day 22に1.5時間かけて点滴投与しました（level 1の60mg/m<sup>2</sup>から10mg/m<sup>2</sup>ずつlevel 4の90mg/m<sup>2</sup>まで増量しました：詳細は省略させていただきます）（図1）。

##### CDDPとパクリタキセルの併用化学療法<sup>3)</sup>

CDDPは25mg/m<sup>2</sup>、パクリタキセルは上記の試験と同様に60mg/m<sup>2</sup>から10mg/m<sup>2</sup>ずつ増量し、いずれもday 1、8、15に1.5時間かけて点滴投与しました（図2）。

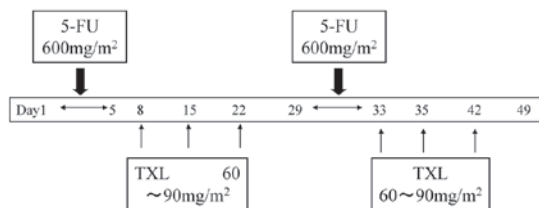


図1 F-T療法  
5-FUは120時間接続点滴静注。  
TXLはPremedicationをし、1.5時間で点滴静注。

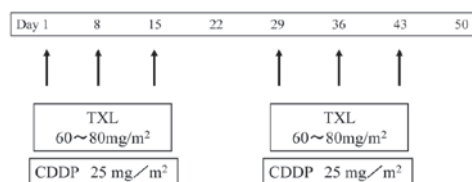


図2 T-C療法

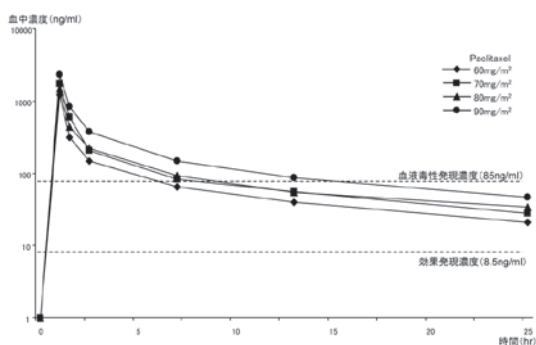


図3 Phase I studyにおけるパクリタキセルの血中動態

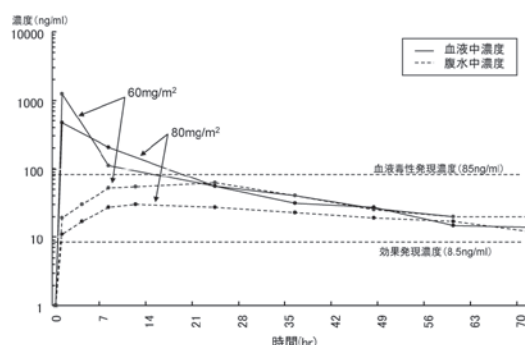


図4 パクリタキセルの腹水中濃度（パクリタキセル60 or 80mg/m<sup>2</sup> iv）

## 2) 血中動態<sup>5)</sup>

2つの異なるPhase I試験において、最初のパクリタキセル投与直後、投与30分後、1.5時間後、6時間後、12時間後、24時間後に血漿中のパクリタキセル濃度を測定しました。その結果を図3に示します。血漿中濃度は投与直後にピークを示し、その後速やかに低下、投与後6時間を過ぎると骨髓抑制をきたしにくくかつ有効な濃度域に入り、その後徐々に低下していきます。

Phase I試験でしたので投与レベルごとの血漿中濃度は当然ではありますがレベルが上がるに従いそのAUCは上昇しました。また、両試験での推奨用量であるlevel 3ではDLT症例とDLTを示さなかった症例の間でAUCに統計学的に有意差を認めなかったのに対し、MTDであるlevel 4においてはDLT症例はDLTを示さなかった症例に

比し、AUCが有意に高く、特に血液毒性でDLTとなった症例ではこれが顕著でした。

## 3) まとめ

血漿中パクリタキセル濃度は用量設定のためのPhase I試験の結果を科学的に裏付けすることができました。

## 3. 癌性腹膜炎とパクリタキセル

腹水を有する胃癌癌性腹膜炎の患者さんにパクリタキセルを用いて効果があったという症例報告が多く認められます。実際に私たちも前述2つのレジメンのPhase I、Phase II試験をする過程で癌性腹膜炎患者さんに対する有効性を実感していました。そこで、点滴静注したパクリタキセルがどれくらい

量がまたどれくらいの期間腹水に移行していくのか癌性腹水を有する2名の患者さんに同意を得た上で検討することとしました<sup>6)</sup>。

症例1は5-FUとパクリタキセルの併用化学療法のPhase I試験に参加していただいた患者さんです。パクリタキセルの投与量はlevel 1の60mg/m<sup>2</sup>でした。投与直後、4、8、12、24、36、48、60、72時間後に腹水を採取し腹水中のパクリタキセルを測定いたしました。血漿中の基準で“骨髄抑制をきたしにくくかつ有効な濃度域”を腹水中で72時間後まで保っていました(図4)。

症例2はCDDPとパクリタキセルの併用化学療法のPhase II試験に参加していただいた患者さんです。パクリタキセルの投与量はPhase I試験で決定された推奨用量である80mg/m<sup>2</sup>でした。症例1の患者さんでは72時間までしか測定せず、なおかつ72時間まで有効濃度域にあったため、この患者さんではさらに84時間後から12時間おきに168時間後(7日後)まで腹水を採取し、パクリタキセル濃度を測定いたしました。その結果、この患者さんにおいても72時間まで“骨髄抑制をきたしにくくかつ有効な濃度域”を保っていました(図4)。

当然、殺細胞性の効果は薬剤の癌細胞に対する感受性が重要です。たった2例での検討ですが、点滴静注したパクリタキセルが確実に腹水に移行し、しかも約3日間有効濃度を保つことを証明することができました。

腹水中に移行したパクリタキセルが長時間腹水中にとどまっていることについては、パクリタキセルの分子量が大きく、蛋白との結合性が良いため、吸収されにくいという考察がされていますが、それではなぜ腹水に確実に移行していくのか? このあたりを十分に説明することはできません。

その後、著名な先生方をご講演や学会発表でパクリタキセルの腹水移行を示す私のデータを引用していただいている場面に数多く遭遇いたしました。この研究は、お2人の患者さんの献身的な協力があっ

てこそその成果です。残念ながらお亡くなりになられたお2人にこの紙面をお借りして深謝いたします。

#### 4. おわりに

抗癌剤の腹腔内投与の検討も数多くあります。一般的には腹腔内投与しても腹膜下のごく浅い層までしか薬剤が到達しないと考えられます。また、腹膜播種症例において、癌細胞が腹膜だけにあるわけでは当然ありません。全身投与された抗癌剤が腹膜播種にも効果が認められるというのは局所投与に比べ、理にかなっていると個人的には考えています。今後臨床試験を推進していくためには薬物動態の検討も含めて計画していくことが重要と思います。

#### 【参考文献】

- 1) Kondo K, Kobayashi M, Kojima H, et al : Phase I Evaluation of Continuous 5-Fluorouracil Infusion Followed by Weekly Paclitaxel in Patients with Advanced or Recurrent Gastric Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 35 : 332-337, 2005.
- 2) Ninomiya M, Kondo K, Matsuno K, et al : Multicenter phase II trial of combination chemotherapy with weekly paclitaxel and 5-fluorouracil for the treatment of advanced or recurrent gastric carcinoma. *J Chemother* 19 : 444-450, 2007.
- 3) Nagata N, Kobayashi M, Kojima H, et al : Phase I study of paclitaxel and cisplatin for patients with advanced or recurrent gastric cancer. *Hepato-Gastroenterology* 52 : 1905-1910, 2005.
- 4) Nagata N, Kimura M, Hirabayashi N, et al : Phase II study of weekly paclitaxel and cisplatin combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Hepato-Gastroenterology* 55 : 1846-1850, 2008.
- 5) Kobayashi M, Oba K, Sakamoto J, et al : Pharmacokinetic study of weekly administration dose of paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 10 : 52-57, 2007.
- 6) Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, et al : Pharmacokinetic study of Paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 12 : 1412-1415, 2006.