

## Carboplatin 点滴静注時の血中動態

—Cisplatin との比較—

佐々木康綱・福田 正明・藤原 康弘  
 田村 友秀・江口 研二・新海 哲  
 西條 長宏

国立がんセンター病院内科\*

(昭和63年7月7日受付)

プラチナ化合物の1つである carboplatin の血中動態を解析し、cisplatin と比較した。carboplatin 450 mg/m<sup>2</sup> と cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> をそれぞれ 30 分間で点滴静注し、薬剤投与前後の患者血漿を採取した。血漿中のプラチナは、原子吸光法を用い、総プラチナと、蛋白非結合型の遊離プラチナとに分けて測定した。carboplatin と cisplatin の総プラチナは、ともに、二相性に減衰した。一方抗腫瘍活性の主体をなす遊離型プラチナでは、cisplatin が一相性に消失するのに対して、carboplatin では二相性に減弱し、この時の carboplatin と cisplatin の最高血中濃度および AUC は、それぞれ、19.90 µg/ml, 3,446 µg/min/ml と 3.09 µg/ml, 208 µg/min/ml であった。

carboplatin における遊離型プラチナの高い最高血中濃度と長時間にわたる血中での存在は、本剤の種々の腫瘍に対する抗腫瘍活性を期待させるものである。

**Key words :** Cisplatin, Carboplatin, Platinum Compounds, Pharmacokinetics

cisplatin(cis-diamminedichloroplatinum II CDDP) は広い抗腫瘍スペクトラムと強力な抗腫瘍活性を有する白金化合物であり、固型癌化学療法における標準薬剤となっている<sup>1)</sup>。肺癌についても、小細胞癌に対しては、etoposide との併用で、また非小細胞癌に対しては vindesine との併用で良好な臨床成績が報告されている<sup>2,3)</sup>。しかし、本剤の有する腎毒性、神経毒性および消化器症状は、本剤投与にあたっての大きな制約となっている。

cisplatin の副作用を軽減し、かつより高い抗腫瘍活性を有する白金化合物の合成およびスクリーニングが精力的に行なわれてきた。carboplatin (cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylatoplatinum II, CBDCA, JM8) (Fig. 1) も、いわゆる第二世代の白金化合物の1つであり、National Cancer Institute (NCI) の tumor panel において、抗腫瘍活性が確認された<sup>4)</sup>。実験動物を用いた毒性試験では、carboplatin は、cisplatin と比較して催吐作用および腎毒性が少ないと報告され<sup>5)</sup>、臨床における有用性が期待されている。

本研究では、carboplatin 点滴静注時の血中動態につ

き、cisplatin と比較検討するとともに、血漿蛋白と薬剤との結合性、肺癌細胞に対する薬剤接触時間と抗腫瘍効果についても基礎的検討を行なった。

## I. 対象及び方法

## 1. 対象症例

carboplatin および cisplatin 投与例は、昭和60年10月～12月に実施した clinical pharmacology study へ登録した切除不能肺癌症例10例である。それぞれ5症例に対して、carboplatin あるいは cisplatin を点滴静注した。対象症例は、組織学的な確定診断が得られた原発性肺癌患者で、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による、Performance Status は全例0～2で、主要臓器の機能は保たれていた。またすべての患者より血中動態解析についての同意を得た。

carboplatin 投与例では、phase I study の最終投与量である 450 mg/m<sup>2</sup> を 5% dextrose 150 ml に溶解し、30 分間にて点滴静注した。また、cisplatin 投与例では標準的投与量である 80 mg/m<sup>2</sup> を 30 分間で点滴静注した。cisplatin 投与に際しては、前後に 3,000 ml の補液を追加した。

\* 東京都中央区築地 5-1-1

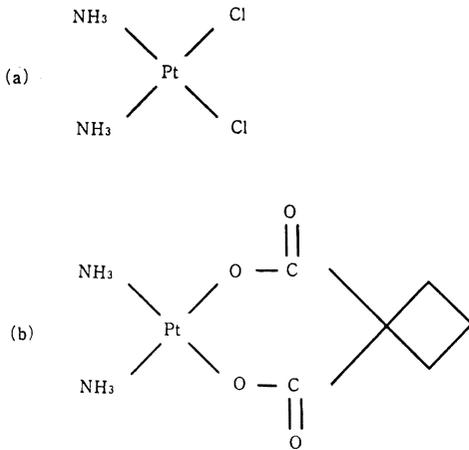


Fig. 1. Structure of cisplatin (a) and carboplatin (b)

carboplatin および cisplatin は、Bristol-Myers Research Institute (東京) より供与された。

## 2. 血液採取と血漿内濃度の測定

薬剤投与を行なった対側の腕静脈にカニューレを挿入し、薬剤投与前後に経時的に採血した。すなわち、薬剤投与前・投与直後、5分、15分、30分、60分、120分、240分、480分後にヘパリンを添加した注射筒で採血し、ただちに、600×g 10分間遠心分離し血漿を得た。これらの血漿の一部を、Amicon CF 25 filter (Amicon Corporation, Lanvers, USA) を用い、2,000×g 30分間の遠心分離で通過させ蛋白を除去した。これら検体は -70°C にて保存した。

血漿中の総プラチナおよび蛋白非結合型プラチナ (遊離プラチナ) を Hitachi model 170-50 A 原子吸光光度計を用いて定量した<sup>6,7)</sup>。

## 3. 血中動態の解析

点滴終了直後より、以下の bi-exponential equation を用いて解析した。

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

(Cは時間 t におけるプラチナ濃度を示す。A, B,  $\alpha$ ,  $\beta$  は定数)

この際、cisplatin における遊離プラチナ濃度は one-compartment model に、cisplatin での総プラチナ濃度および carboplatin における遊離および総プラチナ濃度は、上記 two compartment model にあてはめた。これらの成績の解析は、山岡の Automated Pharmacokinetic Analysis System によった<sup>8)</sup>。また、Area Under the Curve (AUC) は台型公式により算定した。

## 4. *in vitro* 蛋白結合能

*in vitro* における cisplatin, carboplatin の蛋白結合

能を検討した。それぞれの薬剤を最終濃度 1  $\mu\text{g/ml}$  となるように血漿に混和し、37°C の条件下に攪拌した。経時的に一部を取り出し、前述の方法を用いて遊離プラチナを分離し、総プラチナに対する遊離プラチナの比率の経時的变化を求めた。

## 5. 薬剤接触時間の抗腫瘍効果に与える影響

肺腺癌培養細胞である PC 9 (東京医科大学外科早田教授より供与) を標的細胞として、cisplatin, carboplatin との接触時間と抗腫瘍活性につき、*in vitro* colony assay を用いて検討した。PC 9 と、1.0  $\mu\text{g/ml}$  の cisplatin もしくは、10.0  $\mu\text{g/ml}$  の carboplatin を RPMI 1640 培地 (日本製薬, 東京) 内で、5% CO<sub>2</sub>, 37°C の条件下に 0.5~8 時間接触させた。

RPMI 1640 培地にて 2 回洗浄後、1×10<sup>5</sup>/ml の PC 9 細胞を 10% fetal calf serum (FCS), 0.3% agar を含む RPMI 1640 培地 1 ml に混和し、0.5% agar を含む enriched McCoy's 5A 培地より成る下層上に播種した。この二重軟寒天培地を、5% CO<sub>2</sub>, 37°C 下で 9 日間培養し、薬剤を接触させない control plate に形成された colony 数に対する経時的薬剤接触による、colony 数の抑制を、Automatic Colony Analyzer CP-2000 (白井松器機・大阪) で算定した。

## II. 結 果

Cisplatin と carboplatin の血漿蛋白との結合性を *in vitro* で調べると、carboplatin では 8 時間後でも 90% が、遊離型プラチナとして検出できるのに対し、cisplatin では、大部分のプラチナは、血漿蛋白と結合し、遊離型プラチナは、わずかに 10% しか検出できなかった (Fig. 2)。

一方 *in vivo* の血中動態の解析によると総プラチナについては、いずれの薬剤も二相性に減衰し、最高血中濃度は cisplatin で 3.62  $\mu\text{g/ml}$ , carboplatin で 24.67

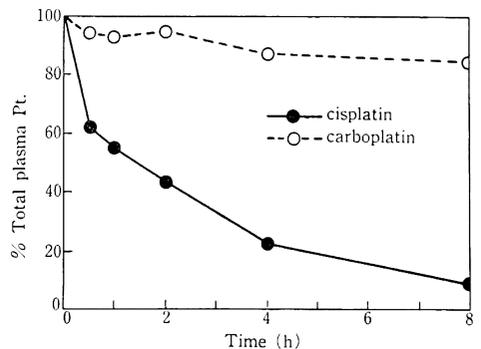
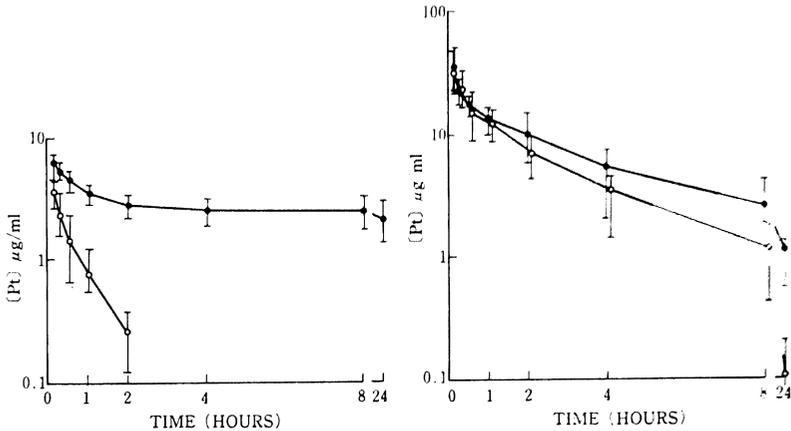


Fig. 2. *In vitro* percentage of plasma platinum that was ultrafilterable. Drug concentrations of cisplatin and carboplatin were adjusted as 1.0  $\mu\text{g/ml}$  *in vitro*

Table 1. Pharmacokinetic parameters of total platinum in plasma of patients treated with platinum compounds

Drug	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	A (μg/ml)	a (min <sup>-1</sup> )	T1/2α (min)	B (μg/ml)	b (min <sup>-1</sup> )	T1/2β (min)	AUC (μg/min/ml)
Cisplatin	80	3.62	0.024	31	2.46	0.0002	2,880	1,545
Carboplatin	450	24.67	0.050	57	10.50	0.0036	840	4,337



Plasma level of total platinum (●) and free platinum (○) in five patients treated with CDDP, 80mg/sqm. CDDP was injected as drip infusion for 30 minutes. Points represent mean  $\pm$  SE of five patients.

Plasma level of total platinum (●) and free platinum (○) in five patients treated with CBDCA, 450mg/sqm. CBDCA was injected as drip infusion for 30 minutes. Points represent means  $\pm$  SE of five patients.

Fig. 3.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of ultrafilterable platinum in plasma of patients treated with platinum compounds

Drug	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	A (μg/ml)	a (min <sup>-1</sup> )	T1/2α (min)	B (μg/ml)	b (min <sup>-1</sup> )	T1/2β (min)	AUC (μg/min/ml)
Cisplatin	80	3.09	0.021	33	—	—	—	208
Carboplatin	450	19.90	0.018	34	7.78	0.0047	145	3,446

μg/ml にまで上昇し、cisplatin と carboplatin の AUC 比率は 1 : 3 であった (Table 1, Fig. 3)。

これに対して、遊離型プラチナの血中動態では、carboplatin の場合二相性に減衰し、かつ投与 8 時間後でも 85% 以上が、血漿蛋白と結合せず、遊離型として検出された。これと対照的に cisplatin の場合、遊離型プラチナは、投与終了 2 時間以降には検出されず、一相性に血中から消失した。また、cisplatin と carboplatin の AUC 比率は、1 : 17 となり、抗腫瘍活性に関する遊離型プラチナでは、相対的に、carboplatin の AUC が増大した (Table 2)。

一方、*in vitro* における薬剤接触時間と抗腫瘍活性の関係の調べると、cisplatin, carboplatin とともに、標的細胞である PC9 との接触時間を延長するに比例して、抗腫瘍活性の増強が示された。また両薬剤間の時間依存性

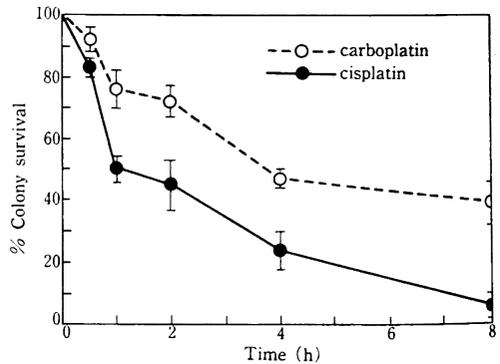


Fig. 4. Cell survival curves of PC9 cells exposed to cisplatin (1.0 μg/ml) and carboplatin (10.0 μg/ml) for 0.5 to 8 hours. The points represent the mean  $\pm$  SD of 6 plates

には大差がないことも示唆された (Fig. 4)。

### III. 考 案

白金化合物においては、主たる抗腫瘍活性は、血漿蛋白と結合していない遊離型プラチナにあることが知られている<sup>9)</sup>。したがって、抗腫瘍活性を考慮した血中動態の解析が不可欠である。

carboplatin の血中動態を、その mother compound である cisplatin と比較し、両薬剤における遊離型プラチナの動態に大きな差異を認めたことが、注目される。すなわち、cisplatin における遊離型プラチナは、一相性に減衰し、投与終了2時間以降には、検出限界以下となるのに対して、carboplatin では、二相性の減衰曲線を示し、点滴終了8時間後においても、総プラチナの85%以上が抗腫瘍活性を有する遊離型プラチナとして、血中に存在した。また、この結果は、これまで、欧米で行なわれた、carboplatin の phase I study における薬理動態の解析結果とも一致した<sup>10-12)</sup>。in vivo の血漿蛋白結合性の特性は、in vitro での白金化合物の経時的な蛋白結合能と類似していた。すなわち白金化合物における遊離型プラチナの血中動態は第一義的に薬剤と血漿蛋白との結合性によって、規定されるものと考えられる。

Carboplatin における遊離型プラチナの、二相性の減衰曲線と、血中における遊離型プラチナが長時間にわたり、高濃度で維持される事実は、carboplatin の抗腫瘍活性発現のための、1つの利点ともなる。in vitro において、cisplatin と carboplatin が、肺癌培養細胞に対して、同様に時間依存性に抗腫瘍活性を示したことは、cisplatin と比較して、carboplatin に対して高い感受性を有する、腫瘍を持つ症例に、carboplatin が投与されれば、血中で、高い抗腫瘍活性が長時間維持され、臨床効果の向上につながる事が、期待される。しかし、この性質は反面副作用の発現についても大きな影響を与える。これまでの報告では、cisplatin の dose limiting toxicity が腎毒性および消化器毒性であるのに対して、carboplatin では骨髄抑制、主として血小板減少が、主たる副作用とされている。この相異の一部には、薬理動態上の差異、すなわち、前述したように、carboplatin では、長時間にわたり有効血中濃度が保たれるため、抗癌剤に対して比較的高い感受性を示す増血細胞に著しい傷害を与えることが推定される。

PC9 に対する抗腫瘍活性における、cisplatin と carboplatin の比較では、cisplatin は少なくとも同一濃度で比較した場合には、carboplatin よりも5倍以上高い活性を有する<sup>13)</sup>。しかし、cisplatin の標準的投与量が80 mg/m<sup>2</sup> であるのに対して、carboplatin の至適投与量は400~600 mg/m<sup>2</sup> とされ<sup>14)</sup>、今回の検討でも、carbopla-

tin は、cisplatin の6倍以上の最高血中濃度に達する。加えて、前述した血中動態上の利点も carboplatin はあわせ持つ。本研究の結果のみでは、両薬剤の有効性および有用性の比較は困難であり、今後、phase II/III study による慎重な検討が必要と思われる。

### 謝 辞

本研究の一部は、厚生省がん研究助成金、対がん10年戦略による研究助成金および、がん研究振興財団による研究助成金の援助を受けた。

### 文 献

- 1) EINHORN L H, DONOHUE J: Cisdiamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.* 87: 293~298, 1977
- 2) GRALLA R J: Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung: a randomized trial investigating two dosage schedules. *Ann. Intern. Med.* 95: 414~420, 1981
- 3) SHINKAI T, SAIJO N, TOMINAGA K, EGUCHI K, SHIMIZU E, SASAKI Y, FUJITA J, FUTAMI H: Comparison of vindesine plus cisplatin or mitomycin C in the treatment of advanced non small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rep.* 69: 945~951, 1985
- 4) Clinical Brochure. CBDCA (NSC-241240). Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1982
- 5) CALVERT A H, HARLAND S J, NEWELL D R et al.: Early studies with cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 9: 140~147, 1982
- 6) KON S, SARCOZI L: Platinum determination in blood and biological tissues by flameless atomic absorption. *Clin. Chem.* 22: 1211, 1976
- 7) TAKAHASHI K, SEKI T, NISHIKAWA K, MINAMIDE S, HORINISHI H: Antitumor activity and toxicity of serum protein-bound platinum formed from cisplatin. *Jpn. J. Cancer Res.* (Gann) 76: 68~74, 1985
- 8) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門 55~63 頁, 南江堂, 1983
- 9) SASAKI Y, SAIJO N, LEE Y C, TAKAHASHI H, ISHIHARA J, SAKURAI M, SANO T, NAKANO H, KANAZAWA F, HOSHI A, HAMBURGER A W: A bioassay of cisplatin by human tumor clonogenic assay. *Jpn. J. Cancer Res.* (Gann): 77, 494~501, 1986
- 10) VAN ECHO D A, EGORIN M J, MARGARET Y, WHITACRE E A, AISNER J: Phase I clinical and pharmacologic trial of carboplatin daily

- for 5 days. *Cancer Treat. Rep.* 68:1103~1114, 1984
- 11) HARLAND S J, NEWELL D R, SIDDIK Z H, CHADWICK R, CALVERT A H, HARRAP K R: Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum (II) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Research* 44:1693~1697, 1984
- 12) CURT G A, GRYGIEL J J, CORDEN B J, OZOLS R F, TELL D T, MYERS C E, COLLINS J M: A phase I and pharmacokinetic study of diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum (NSC 241240). *Cancer Research* 43:4470~4473, 1983
- 13) TAKAHASHI H, SASAKI Y, SAIJO N, SAKURAI M, NAKANO H, NAKAGAWA K, HOSHI A, JETT J R, HONG W S: *In vitro* colony inhibition of carboplatin against stomach and lung cancer cell lines in comparison with cisplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 19:197~200, 1987
- 14) 木村 謙代二他: Carboplatin の第 I 相試験。 *Oncologia* (in press)

## PHARMACOKINETIC STUDY OF CARBOPLATIN IN COMPARISON WITH CISPLATIN

YASUTSUNA SASAKI, MASAOKI FUKUDA, YASUHIRO FUJIWARA,  
TOMOHIDE TAMURA, KENJI EGUCHI, TETSU SHINKAI  
and NAGAIHIRO SAIJO

National Cancer Center Hospital, Department of Internal Medicine,  
1-1, Tsukiji 5-Chome, Chuo-ku, Tokyo 104, Japan

We performed pharmacokinetic studies on carboplatin, one of the new platinum analogues, and compared it with cisplatin. Both drugs were administered by intravenous short term (30 min) drip infusion. The doses of carboplatin and cisplatin were 450 mg/m<sup>2</sup> and 80 mg/m<sup>2</sup>, respectively. Platinum (Pt) concentrations were determined in whole plasma and plasma ultrafiltrate by atomic absorption spectrometry. Following the end of the infusion, plasma concentration of total platinum of carboplatin and cisplatin decayed biphasically. Ultrafilterable platinum in plasma decreased in a biexponential mode with carboplatin, whereas the free platinum of cisplatin showed monoexponential disappearance. Peak plasma concentrations and AUCs of the drugs were 19.90 µg/ml and 3446 µg/min/ml with carboplatin and 3.09 µg/ml and 208 µg/min/ml with cisplatin, respectively. The higher peak plasma concentration and longer retention time of active and non protein-bound platinum of carboplatin in plasma than of cisplatin suggest promising anticancer activity of this agent against a variety of tumor types.