

α_1 -Acid glycoprotein を指標とした新たなドセタキセル投与量選択基準の提唱

小澤和弘,^{*,a} 南 博信,^{b,c} 佐藤 均^a

Proposal of a Novel Dosing Schedule of Docetaxel by Using α_1 -Acid Glycoprotein as an Index

Kazuhiro OZAWA,^{*,a} Hironobu MINAMI,^{b,c} and Hitoshi SATO^a

^aDepartment of Clinical and Molecular Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, School of Pharmaceutical Sciences, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan, ^bThe Division of Oncology/Hematology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwa-no-ha, Kashiwa, Chiba 277-0882, Japan, and ^cMedical Oncology, Department of Medicine, Kobe University Hospital and Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

(Received May 2, 2009; Accepted August 6, 2009; Published online August 24, 2009)

This study was aimed to propose a novel dosing schedule of docetaxel based on α_1 -acid glycoprotein (AGP) as an index. For this purpose, we performed Monte Carlo simulation using a population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PPK/PPD) model, which we previously developed to estimate the ANC Nadir distribution after docetaxel administration. AGP values, which were incorporated in PPK/PPD, were sampled from normal distributions (S.D. 44, range from 19 to 259), as various mean levels of 125, 150, 175 and 200 (mg/dl). Monte Carlo simulation was conducted using docetaxel doses of 40, 50 and 60 (mg/m²) for each AGP distribution. Simulation was performed 200 times, and distributions of ANC Nadir median were obtained from simulations. We accepted a dose when 20 percentile of the distribution of ANC Nadir median was greater than 500 (counts/ μ l), in order to avoid the grade 4 neutropenia. From the results of simulations, 40, 50, 60 and 60 doses (mg/m²) were recommended for 125, 150, 175, and 200 AGP mean (mg/dl) respectively. Secondly, to evaluate this dosing schedule, we adopted these recommended doses to 16 patients whose ANC Nadir observed is lesser than 500, and simulated the ANC Nadir. The number of patients whose simulated time below ANC=500 was higher than 6 days decreased from 8 to 2, implying that this dosing schedule might be effective to avoid neutropenia induced by docetaxel. In conclusion, we proposed a novel dosing schedule of docetaxel using AGP as an index, which might be effective to avoid neutropenia induced by docetaxel.

Key words—docetaxel; dose schedule; α_1 -acid glycoprotein; Monte Carlo simulation; pharmacokinetic/pharmacodynamic

緒 言

抗悪性腫瘍薬を用いた化学療法では骨髄抑制を伴うことが多く、白血球減少とそれに伴う発熱をコントロールすることが、臨床上重要であることから、抗悪性腫瘍薬の投与量と白血球減少及び発熱についての pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) 研究が行われている。特に、タキソイド系抗悪性腫瘍薬であるドセタキセルは、主に医薬品開発時のデータを用いて、母集団薬物動態/薬力学 (PPK/PPD) 解析の手法により臨床効果及び副作用と投

与量の関係について考察が幅広く行われてきた。¹⁻³⁾ しかしながら、ドセタキセルは投与量調節が必要な薬剤であるにもかかわらず、therapeutic drug monitoring (TDM) の対象外であるため、日常診療時に PK/PD に基づく投与設計を行うことは困難であり、臨床医の経験で投与量調整をするのが現状であった。それゆえ、血中濃度が未知の状態でも、適切な投与量を選択する手法が望まれていた。

一方、抗菌薬治療では、PK パラメータ及び minimum inhibitory concentration (MIC) データの分布に対してモンテカルロ法を適用し、Time above MIC の分布をモンテカルロシミュレーションにより推定して、投与量を選択する手法が有用であるという報告がある。^{4,5)} ドセタキセルの投与量選

^a昭和大学薬学部薬物動態教室, ^b国立がんセンター化学療法科, ^c神戸大学医学部・医学部付属病院腫瘍内科
*e-mail: kazuoz@pharm.showa-u.ac.jp

択においても、同様の手法を用いることにより、投与量選択が可能であると考えられるが、臨床現場で活用する段階には至っていない。

われわれが先に報告した、ドセタキセルを投与された日本人がん患者における absolute neutrophil counts (ANC) の PPK/PPD 解析⁶⁾の結果から、血漿中 α_1 -acid glycoprotein 濃度 (AGP) がドセタキセルの ANC に対する薬効を表すパラメータ *SLOPE* の有意な共変量として検出され、AGP 値の変動に応じて *SLOPE* の母集団平均はおよそ 10 倍変動することより、AGP 値の変動がドセタキセルの ANC に与える影響の大きさが示された。このことから、AGP 値を指標として利用すれば、白血球減少のリスクを考慮したドセタキセルの投与量選択基準を設定可能であることが示唆された。また、AGP 値は日常診療時の検査項目としても測定可能なことから、AGP 値を利用した投与量選択基準は、実際に臨床現場で利用できる可能性が高い。

そこで本研究では、ANC の PPK/PPD モデルから、AGP 値と投与量を変化させたときの ANC の最小値 (ANC Nadir) の変動分布をモンテカルロシミュレーションにより推定し、ANC Nadir の変動分布に基づいた新たな投与量選択基準を提唱したので報告する。

方 法

1. PK モデル PK パラメータは、ドセタキセルを投与された日本人がん患者のデータにより構築された PPK モデル⁷⁾より発生させた。この PPK モデルは線形 3-コンパートメントモデルであり、全身クリアランスの母集団平均の推定値 (\bar{CL}) は以下の Eq. (1) で示される。 \bar{CL} の固定効果として AGP、血漿中アルブミン濃度 (ALB)、body surface area (BSA)、肝機能指標 (HEP) が含まれている。

$$\bar{CL} = \theta_1 \cdot (\text{BSA}/1.53)^{\theta_2} \cdot (\text{ALB}/3.7)^{\theta_3} \cdot (97/\text{AGP})^{\theta_4} \cdot \text{LIV} \quad (1)$$

ここで、 $\text{LIV} = \text{HEP1} + \theta_5 \cdot \text{HEP2} + \theta_6 \cdot \text{HEP3}$ である。また、*HEP2* は、alkaline phosphatase (ALP) が National Cancer Institute Common Toxicity Criteria ver.2 (CTC) grade 1 以上かつ aspartate aminotransferase (AST) 若しくは alanine aminotransferase (ALT) のどちらかが grade 2 のときに 1、

それ以外は 0 をとる変数である。*HEP3* は、ALP が grade 1 以上かつ AST 若しくは ALT のどちらかが grade 3 以上のときに 1、それ以外は 0 をとる変数である。そして、*HEP1* は ALP が grade 1 より小さい又は AST 若しくは ALT のどちらかが grade 1 より小さいときに 1、それ以外は 0 をとる変数である。薬物動態パラメータの個体間変動は、対数正規分布を仮定することにより表現され、クリアランスを例にすると *j* 番目の患者のクリアランスの推定値 (\hat{CL}_j) は、 $\hat{CL}_j = \bar{CL} \cdot \exp(\eta_{jCL})$ のように表される。ここで、 η_{jCL} は、平均 0 で分散が ω^2 の正規分布からサンプリングされた *j* 番目の患者の個体間変動、すなわち母集団平均からのずれである。個体内変動も同様に、対数正規分布のモデルで記述される。

2. PD モデル PD パラメータは、ドセタキセルを投与された日本人がん患者における ANC の PPD モデル⁶⁾より発生させた。この PPD モデルは、Fig. 1 に示したように幹細胞を表す 1 つのコンパートメント (Prol)、細胞の成熟と通過を表す 3 つのコンパートメント (Transit1, Transit2, Transit3)、観測される血中の白血球を表す 1 つのコンパートメント (Circ) を持つモデルに、初期の白血球の上昇を表す 1 つのコンパートメント (Input) を加えた、合計 6 つのコンパートメントからなる。白血球の成熟プロセスには、通過コンパートメントと通過速度定数 (k_{tr}) が仮定されており、投与から実際に循環血中の白血球減少を起こすまでの時間遅れを表現できる。また、 k_{tr} と平均通過時間 (*MTT*) は、 $\text{MTT} = (n+1)/k_{tr}$ のような関係がある。ここで、*n* は通過コンパートメントの数である。Prol コンパートメントでの新しい細胞の生成速度は、コンパートメント内の細胞の数に依存している。この新しい細胞の生成速度定数は、 k_{prol} で表される。循環血中の白血球数からのフィードバック機構は

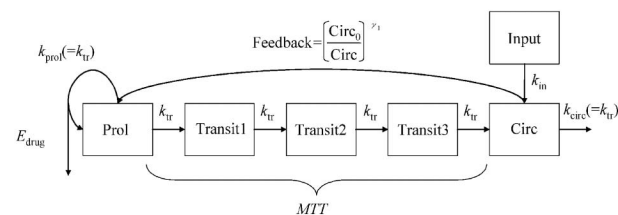


Fig. 1. The PK/PD Model Describing Docetaxel-induced Myelosuppression

$(Circ_0/Circ)^{\gamma_1}$ で表され、 $Circ_0$ はCircコンパートメントの初期値を表しており、 γ_1 は、白血球の生成プロセスを制御する顆粒球刺激因子に対するフィードバックの強さを表している。入力速度定数 (k_{in})は、InputコンパートメントからCircコンパートメントへの入力速度を表しており、 k_{in} と平均入力時間 (MIT)には、 $MIT=1/k_{in}$ のような関係がある。 $IP0$ は、Inputコンパートメントの初期値を表すパラメータである。 k_{circ} は、白血球の循環血中からの消失速度を表している。骨髄幹細胞の増殖抑制率 E_{drug} は、中央コンパートメントのドセタキセルの血中濃度 (CP)のEq.(2)のような線形関数 (係数 $SLOPE$)として表される。

$$E_{drug}=SLOPE \cdot CP \quad (2)$$

また、Eq.(3)に示すように、 $SLOPE$ の母集団平均 ($SL\bar{OPE}$)の固定効果にAGPが含まれている。

$$SL\bar{OPE}=\theta_{Slope} \cdot \left(\frac{AGP}{AGP_{median}}\right)^{\gamma_2} \quad (3)$$

ここで、 AGP_{median} は97 (mg/dl)である。薬物動態パラメータの個体間変動及び個体内変動は、対数正規分布のモデルで記述される。それぞれのモデルに含まれる共変量については、PPK解析に使用されたデータより求めた、それぞれの共変量の分布に基づいて、共変量間の相関関係も考慮して発生させた。ALBとAGPには負の相関 ($r=0.477$, $p<0.01$)、ALBとBSAには正の相関 ($r=0.241$, $p<0.01$)、投与前のANCとALB、AGPにはそれぞれ、負の相関 ($r=0.284$, $p<0.01$)と正の相関 ($r=0.510$, $p<0.01$)が有意な相関として検出された。それぞれのモデルパラメータの推定値、共変量の平均と標準偏差はTable 1に示した。

3. モンテカルロシミュレーション ドセタキセルは通常、1時間の点滴静注により投与を行うことから、本研究でも同様の条件で、1投与サイクルのみのシミュレーションを行うこととした。投与量は、臨床で経験上用いているドセタキセル最低投与量 40 mg/m^2 を投与量の下限値とし、 50 mg/m^2 、 60 mg/m^2 (日本人標準投与量)の3つを用いてシミュレーションを行った。AGP値は、健常人でもおよそ $40\text{--}120$ (mg/dl)の変動があり、腫瘍だけでなく炎症反応などによっても影響される。腫瘍以外の因子によるAGP値への影響は、AGP値が低いときほど大きいと考えられるので、AGP値の平均の場

合分けの最低値は125とし、125以降のAGP値については、AGP値の平均値として150、175、200の3つに場合分けし、合計4つの場合に分けてシミュレーションを行った。なお、標準偏差、最小値、最大値は、データより得られた値、44、19、259をすべてのシミュレーションで共通に用いた。シミュレーションの手順は、Fig. 2のフローチャートに示した。最終的に、200回シミュレーションを行って推定したANC Nadirの中央値の分布により投与量の評価を行った。評価の基準としては、ANC Nadirの中央値の分布の20パーセンタイルがANC >500 (counts per μl)となる場合に、投与量として妥当であると判断した。これは、CTC grade 4の白血球減少症の基準値がANC Nadir ≤ 500 であることから、CTC grade 4の白血球減少症を避ける投与量を設定するために設定した基準である。ANC Nadirの中央値の分布の20パーセンタイルが基準を超えているということは、80%以上のシミュレーションで、その投与量が妥当であることを意味しており、投与量設定の根拠としては十分と考え、今回この基準を採用した。

4. 投与量選択基準の妥当性 設定された投与量選択基準の妥当性については、PPK/PPD解析時のベイジアン法によるANCプロファイルのシミュレーションからANC Nadir ≤ 500 の症例を選択し、投与量選択基準による推奨投与量を与えた場合のANCプロファイルのシミュレーションにおいて、ANC Nadir >500 と改善するかどうかにより検証す

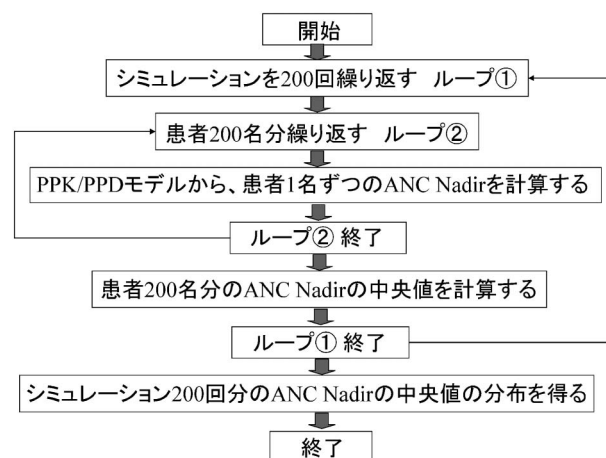


Fig. 2. A Flow Chart of Monte Carlo Simulation Procedure for Predicting the PK/PD of Docetaxel

Table 1. Distribution of Covariates and Population PK/PD Parameters Used in the Simulation

Parameter and Characteristic	Value	Mean (range)	S.D.	%
<i>Covariates</i>				
Albumin (g/dl)		3.68 (1.3–4.6)	0.464	
α_1 -Acid glycoprotein (mg/dl)		108 (19–259)	44	
Absolute neutrophil counts before treatment (counts per μ l)		4170 (1020–15700)	1880	
Body surface area (m ²)		1.54 (1.17–1.99)	0.16	
HEP1				91
HEP2				5
HEP3				4
<i>Population PK model</i>				
CL (l/h)				
θ_1	29.3			
θ_2 (Body surface area)	1.11			
θ_3 (Albumin)	2			
θ_4 (α_1 -Acid glycoprotein)	0.251			
θ_5	0.776			
θ_6	0.623			
θ_{V1} (l)	7.75			
θ_{Q2} (l/h)	5.46			
θ_{V2} (l)	8.69			
θ_{Q3} (l/h)	19			
θ_{V3} (l)	660			
ω_{CL} (CV, %)	31			
ω_{V1} (CV, %)	19			
ω_{Q3} (CV, %)	31			
ω_{V3} (CV, %)	38			
σ (CV, %)	29			
<i>Population PD model</i>				
θ_{MTT} (h)	113			
θ_{SLOPE}	17.9			
θ_{γ_1}	0.196			
θ_{MIT} (h)	35.5			
θ_{IP0} (per μ l)	5190			
θ_{γ_2}	-1.38			
ω_{MTT} (CV, %)	11.1			
ω_{SLOPE} (CV, %)	68.2			
ω_{IP0} (CV, %)	110			
σ (CV, %)	29.1			

る。さらに、投与量を減量する場合には、欧州における医薬品開発時の臨床試験データを用いて開発された非小細胞性肺癌患者 (NSCLC) の生存時間モデル⁸⁾により、標準投与量と減量投与時の1年後生存時間を算出して、1年後生存時間を指標として、臨床効果の減弱の程度の評価を行う。この生存時間モデルでは、確率分布の一種であるワイブル分布により生存時間がモデル化されている。このモデルのハザード関数 $\lambda(t)$ は、Eq.(4)のように表される。

$$\ln(\lambda(t)) = -4.94 + 0.368 \cdot \ln(t) - 0.0745 \\ \cdot \text{Cumulative AUC} \\ + 0.00891 \cdot \text{AGP} + 0.938 \cdot \text{disease site} \quad (4)$$

ここで、Cumulative AUC は全投与サイクルの AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) の合計、disease site は原発巣と転移巣の合計が2ヶ所以上の場合には1、それ以外は0をとる変数である。今回、病巣の情報は得られなかったため、disease site の値については、日本における NSCLC 患者の第II相試験⁹⁾の文献値から0.73

とした。そして、この第II相試験での総投与サイクル数の中央値が2であることから、本研究でも総投与サイクル数を2として計算した。

5. 解析ソフトウェア モンテカルロシミュレーションを行うソフトウェアとして、Clinical trial simulation の分野で標準的に使用されている、Trial Simulator (version 2.2, Pharsight Corp, Mountain View, CA, USA) を用いた。また、統計解析には、SPSS (version 15J, SPSS Japan Corporation, Tokyo, Japan) を用いた。

結 果

PPK/PPD モデルに基づいたシミュレーションによって推定した ANC Nadir の中央値の分布の 20 パーセントイル値を、それぞれの AGP 値の平均における投与量毎に Fig. 3 に示した。Figure 3 より、ANC Nadir の中央値の分布の 20 パーセントイル値が ANC Nadir > 500 となる投与量は、AGP 値の平均が 125 のときは 40 mg/m²、150 のときは 50 mg/m² 以下、175 以上のときは減量の必要なし (60 mg/m²) であった。AGP 値の平均が 125 のときに、既に最低投与量 40 mg/m² に達していたことから、125 より小さい AGP については 40 mg/m² を適用することとし、Table 2 のようなドセタキセルの投与量選択基準を作成した。

PPK/PPD 解析時のベイジアン法による ANC プロファイルのシミュレーションの結果、ANC Nadir ≤ 500 となる症例は、AGP 値の測定を行っていた全症例 61 例中 16 症例であった。ドセタキセルの投与量選択基準の妥当性を検証するために、この 16 症例について本研究で提唱した選択基準を用いた投与量設計を行い、推奨投与量における ANC プロファイルのシミュレーションを行った。Table 3 に、これらの症例の推奨投与量及びシミュレーションにより算出した推奨投与量における ANC Nadir 推定値の要約を示した。2 症例について推奨投与量が実際の投与量を上回ったが、そのほかの症例については実際の投与量が推奨投与量の 1.3–1.5 倍であり、医師のさじ加減により設定された投与量は推奨投与量を上回っていた。推奨投与量を適用した場合、6 症例において ANC Nadir は 500 (counts/μl) を上回った。

モンテカルロシミュレーションの結果、AGP の

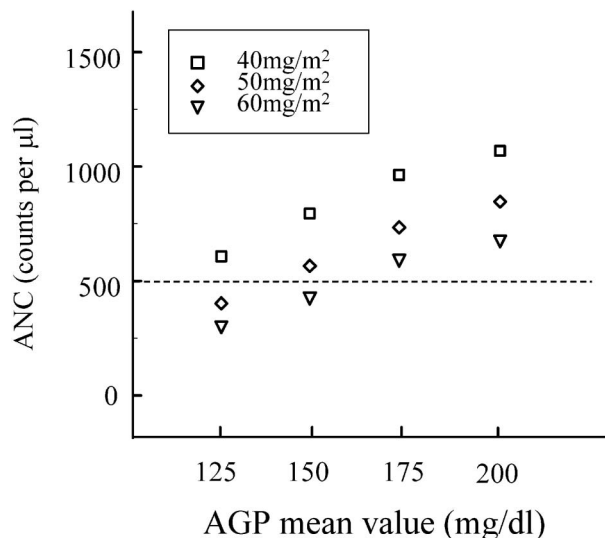


Fig. 3. ANC Values versus AGP Mean Values Predicted by Monte Carlo Simulation Based on the PPK/PPD Model
Each point represents the 20 percentile of 200 ANC Nadir medians obtained from the present simulations. Dotted line represents ANC=500.

Table 2. Recommended Dose of Docetaxel Based on Various AGP Values

Range of AGP (mg/dl)	Recommended dose (mg/m ²)
<150	40
<175	50
≥175	60

平均が 125 と 150 のときに投与量の減量が必要であることが示唆された。そこで、これらの AGP 値を持つ患者に対して推奨投与量を適用した場合、標準投与量に比べてどの程度、臨床効果が減弱するかを評価するために、推奨投与量及び標準投与量を適用した場合の 1 年生存率を計算した。Table 4 にその結果を示した。計算された 1 年生存率は、すべての AGP において推奨投与量及び標準投与量のどちらを適用した場合にも 1% 以下の差しかみられず、各 AGP 値において推奨投与量を適用した場合でも、それほど大きな臨床効果の減弱は起こらないと推察された。

考 察

ドセタキセルの投与量と臨床効果及び副作用の関係、及びそれらに影響を及ぼす共変量について、PPK/PPD 解析の手法により検討が行われてきた。しかし、ドセタキセルは PPK/PPD 解析のエビデ

Table 3. Predicted ANC Nadir for Patients Administered with Respective Recommended Doses

Patient No.	AGP (mg/dl)	Actual dose (mg)	Observed ANC Nadir (counts/ μ l)	Recommended dose (mg)	Predicted ANC Nadir (counts/ μ l)
49	83	70	375	48	651
50	82	82	197	54	364
75	80	86	358	58	501
76	79	110	83	74	236
79	62	98	481	65	729
83	64	70	219	56	326
89	51	86	52	57	168
119	78	89	228	59	328
123	57	89	197	59	371
165	52	85	208	58	400
167	64	99	192	66	370
170	58	86	319	63	586
171	88	58	253	59	246
177	119	95	494	65	843
193	78	94	340	63	609
210	111	48	482	64	309

Table 4. Calculated 1-year Survival for Patients Who Received the Standard Dose or Recommended Dose of Docetaxel

AGP (mg/dl)	Standard dose			Recommended dose		
	Dose (mg/m ²)	Cumulative AUC (mg*h/l)	1-year survival (%)	Dose (mg/m ²)	Cumulative AUC (mg*h/l)	1-year survival (%)
125	60	7.05	38.4	40	4.72	38.2
150	60	7.41	30.3	50	6.18	30.2

ンスの蓄積があるにもかかわらず、TDMの対象外であるため、日常診療時に患者毎の血中濃度データは入手できず、PK/PDに基づく投与設計を行うことは困難であった。そこで今回、ドセタキセルの臨床効果及び副作用のバイオマーカーとして重要であり、かつ、日常診療時にも測定可能なAGPに注目して、ドセタキセルの投与量選択基準の作成を試みた。PPK/PPDモデルを用いたモンテカルロシミュレーションにより、AGP値に応じた最適投与量、すなわち、ANC Nadirの中央値の分布の20パーセント値が、ANC Nadir > 500となる投与量を探索した結果、われわれはTable 2のような投与量選択基準を作成した。次にわれわれは、この選択基準の妥当性を検証するために、PPK/PPD解析時のベイジアン法による、ANCプロファイルのシミュレーションの結果、ANC Nadir ≤ 500となる症例についてこの選択基準による投与設計を試みた。推奨投与量を用いてANCプロファイルをシミュレ

ーションした結果、16症例中6症例についてANC Nadir > 500と改善されていた。実際の臨床現場ではANCが500を下回る期間を重要視しており、5-6日間以上、ANCが500を下回った場合に投与量の減量や投与中止を検討することが多い。今回のシミュレーションでは、推奨投与量を用いることにより、ANCが500を下回る期間が6日間以上続く症例は推奨投与量適用前が8症例であったが、推奨投与量適用後は2症例に減少していた。

また、投与量の減量を伴う推奨投与量を適用した場合、標準投与量に比べてどの程度、臨床効果が減弱するかを評価するために計算した1年生存率で、推奨投与量と標準投与量の間にもみられた差は1%以下にすぎなかった。したがって、本研究の推奨投与量を適用した場合でも、考慮すべき臨床効果の減弱は起こらないと推察された。そして、本研究で計算に用いた総投与サイクル数は、日本人標準投与量を用いて実施された第II相試験⁹⁾の結果を基に設定し

たものであり、推奨投与量を用いた場合は、白血球減少症や発熱など、投与中止につながる副作用の発現頻度が低下することが予想されるため、実際には推奨投与量の総投与サイクル数は、2サイクル以上になる可能性が高い。このことより、推奨投与量を適用した場合、むしろ臨床効果の増強が期待できる。しかしながら、臨床効果面からの妥当性の評価を行うためには、最終的には臨床試験を実施する必要がある。以上のように、妥当性の検証の余地は残されているものの、AGPという臨床現場でも比較的容易に測定可能な臨床検査値を用いたため、この投与量選択基準の臨床における有用性は高いと思われる。

れる。

シミュレーションでは、使用するモデルにより大きく結果が変動することがあるため、モデルの予測精度を評価することが非常に重要である。そこで、PPK/PPDモデルの予測精度の評価に一般的に用いられている、ドセタキセルの血中濃度の実測値とベイジアン法を使わずに共変量の情報を使って予測した予測値のプロット (Observed value vs. Population predicted value plot) を用いることにより、PPK/PPDモデルの評価を行った。PPKモデルの Observed value vs. Population predicted value plot [Fig. 4(a)] を検討した結果、ドセタキセルの血中

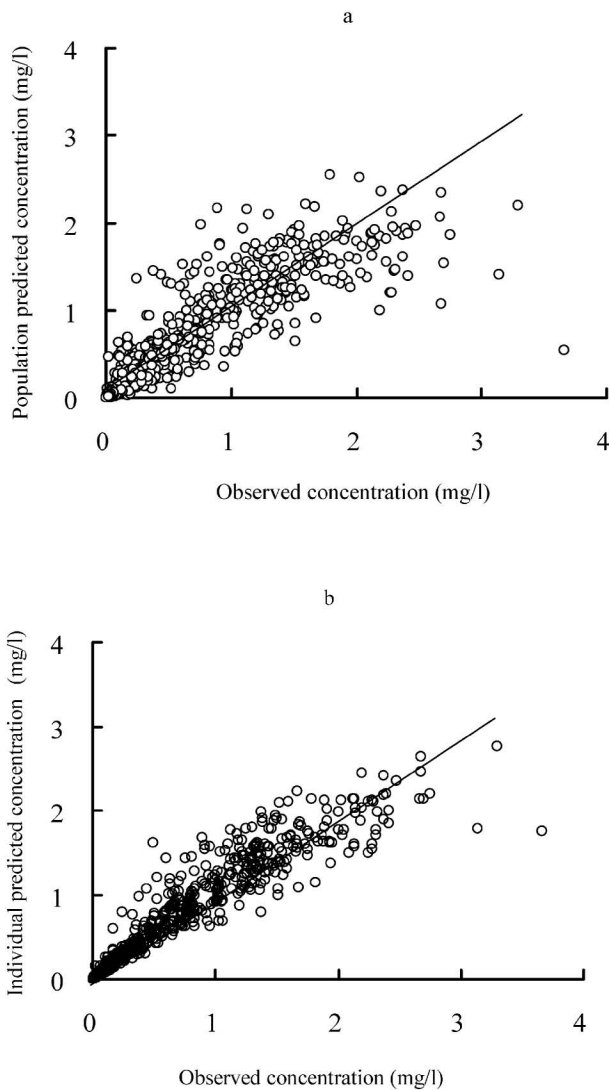


Fig. 4. Observed Docetaxel Concentration versus Predicted Docetaxel Concentration

(a) From population mean parameters of the model. The solid line represents the unit line. (b) From a Bayesian post hoc analysis of the model.⁷⁾ The solid line represents the unit line.

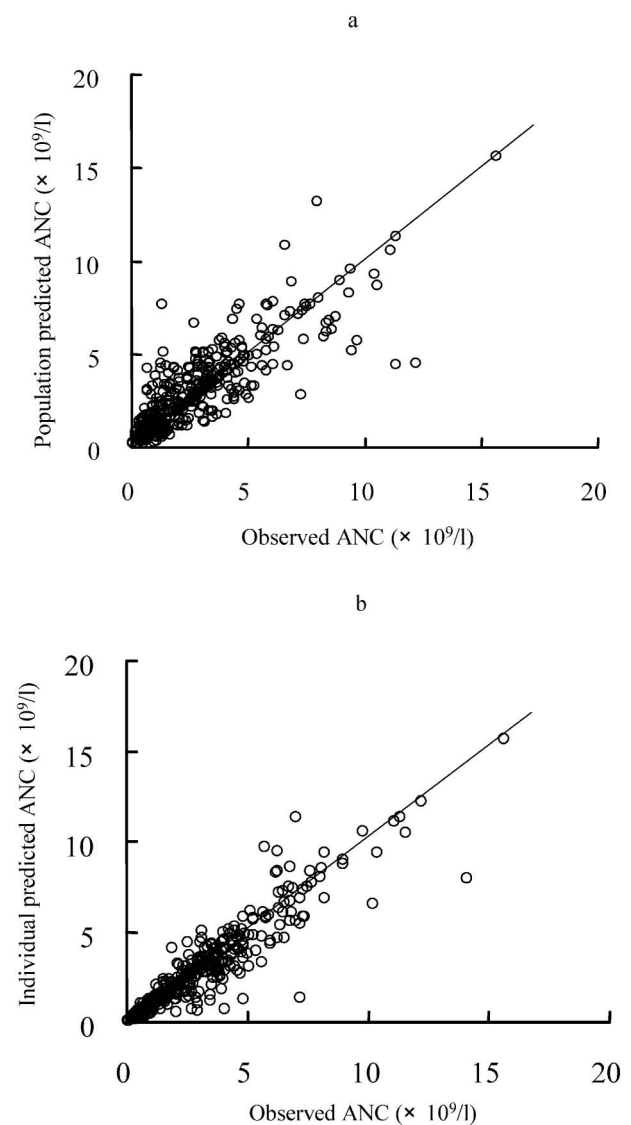


Fig. 5. Observed ANC versus Predicted ANC

(a) From population mean parameters of the final model.⁶⁾ The solid line represents the unit line. (b) From a Bayesian post hoc analysis of the final model.⁶⁾ The solid line represents the unit line.

濃度の実測値とベイジアン法による予測値のプロット [Observed value vs. Individual predicted value plot, Fig. 4(b)] と比較すると unit line から離れているデータポイントがより多く存在するものの、特に問題となるようなバイアスはみられなかった。PPD モデルの Observed value vs. Population predicted value plot [Fig. 5(a)] を検討した結果、ドセタキセルの血中濃度の実測値とベイジアン法による予測値のプロット [Observed value vs. Individual predicted value plot, Fig. 5(b)] と比較すると unit line から離れているデータポイントがより多く存在するものの、特に問題となるようなバイアスはみられなかった。以上より、この PPK/PPD モデルの予測精度に問題はないと判断した。

ドセタキセル全身クリアランスの母集団平均の有意な共変量として、ドセタキセルの結合タンパク質の 1 つである ALB が PPK モデルに組み込まれたが、同じくドセタキセルの結合タンパク質の 1 つである AGP が全身クリアランスに負の相関を示したのに対して、ALB は全身クリアランスに正の相関を示した。この理由として、結合タンパク質として寄与が一番大きいのは AGP であり、全身クリアランスの共変量としての ALB は、結合タンパク質としてよりも、肝機能マーカーとして有意な相関が検出されたものと考えられる。

結論として、われわれは今回、AGP 値を用いたドセタキセルの新たな投与量選択基準を提唱した。AGP は日常診療時でも測定可能なため、臨床医がドセタキセルの投与量を決定する際の、有用なバイオマーカーとなると考えられる。

謝辞 本研究は、昭和大学ハイテクリサーチ助

成金によるものである。

REFERENCES

- 1) Bruno R., Vivier N., Vergniol J. C., De Phillips S. L., Montay G., Sheiner L.B., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **24**, 153–172 (1996).
- 2) Bruno R., Hille D., Riva A., Vivier N., ten Bokkel Huinnink W. W., van Oosterom A. T., Kaye S. B., Verweij J., Fossella F. V., Valero V., Rigas J. R., Seidman A. D., Chevallier B., Fumoleau P., Burris H. A., Ravdin P. M., Sheiner L. B., *J. Clin. Oncol.*, **16**, 187–196 (1998).
- 3) Tanigawara Y., Sasaki Y., Otsu T., Fujii H., Kashimura M., Sasaki T., Okumura K., Taguchi T., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **15**, 479 (1996).
- 4) Lomaestro B. M., Drusano G. L., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **49**, 461–463 (2005).
- 5) Frei C. R., Burgess D. S., *Pharmacotherapy*, **25**, 1161–1167 (2005).
- 6) Ozawa K., Minami H., Sato H., *Cancer Sci.*, **98**, 1985–1992 (2007).
- 7) Minami H., Kawada K., Sasaki Y., Tahara M., Igarashi T., Itoh K., Fujii H., Saeki T., Ozawa K., Sato H., *Cancer Sci.*, **100**, 144–149 (2009).
- 8) Veyrat-Follet C., Bruno R., Olivares R., Rhodes G. R., Chaikin P., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**, 677–687 (2000).
- 9) Kunitoh H., Watanabe K., Onoshi T., Furuse K., Niitani H., Taguchi T., *J. Clin. Oncol.*, **14**, 1649–1655 (1996).