

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	坊 岡 英 祐
主 論 文 題 名				
Development of an S-1 dosage formula based on renal function by a prospective pharmacokinetic study (腎機能に基づいたS-1用量算出式の構築)				
(内容の要旨)				
<p>S-1は5-fluorouracil (5-FU)のプロドラッグであるtegafur (FT)に2つのモジュレーター、gimeracil (CDHP)とoteracil potassium (Oxo)を配合した経口抗悪性腫瘍剤である。5-FUはdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)により代謝され抗腫瘍活性を失うが、CDHPは選択的にDPDを阻害することにより5-FU血中濃度を維持して抗腫瘍効果を増強する。しかしCDHPは腎臓より排泄されるため、腎機能低下者ではCDHPの蓄積によりDPD阻害が増強され副作用が強くと発現してしまう。したがって腎機能低下者にS-1を投与する際には減量が必要とされているが、未だエビデンスに基づいた用量調節指針が存在していない。</p> <p>そこで本研究では、腎機能に基づいたS-1用量算出式構築を目指し、様々な腎機能のがん患者を対象に薬物動態 (pharmacokinetic : PK) 試験を実施した。Cockcroft-Gault式より算出したクレアチニンクリアランス (CLcr) が15.9mL/minから108.8mL/minの16人の被験者にS-1を40mg/m²単回投与し、経時的 (服薬直前、服薬後1時間、2時間、4時間、7時間、12時間、24時間) 採血を行って5-FU, CDHP, FTの血中濃度を測定し、これら血中濃度に及ぼす腎機能の影響を検討した。その結果、重度の腎機能低下者 (CLcr<30 mL/min) では5-FUおよびCDHPの血中濃度が著明に上昇しており、一方FTの血中濃度には差が認められなかった。血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve : AUC) に関しては、5-FUのAUCとCDHPのAUCは強い相関関係にあったが、5-FUとFTのAUCの間に相関は認められず、5-FUの曝露量はCDHPの曝露量により規定されていることが確認された。また母集団薬物動態 (population pharmacokinetic : PPK) 解析を行ったところ、S-1投与時の5-FUのクリアランスは体表面積 (body surface area : BSA) とCLcrに規定されることが明らかとなった。この結果に基づいて、S-1の推奨用量は、その有用性が検証された治験で得られたAUCを「目標AUC値 (target AUC)」として、その値に一致させること (exposure matching) で得られるとし、用量算出式を以下のように導いた。</p> $\text{dose} = \text{target AUC} \times (21.9 + 0.375 \times \text{CLcr}) \times \text{BSA}$ <p>さらに本式より求められるS-1推奨用量をノモグラムとして示した。なおS-1の承認用量はアジアと欧州で異なることから、ノモグラム作成にあたっては各地域でのS-1の承認製剤の含量を考慮した。</p> <p>以上、本研究により腎機能に基づいたS-1の用量算出式が構築された。本式およびノモグラムの臨床応用には今後の検証試験が必要であるが、本研究は高齢者を含む腎機能低下患者へのがん薬物療法に大きく貢献するものと考えられる。</p>				