

# 28K-am14

オキサリプラチン誘発末梢神経障害の発現リスクと血漿中体内動態との関連性  
○清水 理紗<sup>1</sup>, 高橋 千春<sup>1</sup>, 武貞 和希<sup>1</sup>, 武田 茉莉<sup>1</sup>, 森本 実希<sup>1</sup>, 河瀬 真治<sup>1</sup>,  
伊藤 由佳子<sup>1</sup>, 柴田 敏之<sup>1</sup> (京都薬大・薬物動態)

【目的】白金系抗癌剤のオキサリプラチン (L-OHP) は、消化器がんに対する癌化学療法において汎用される薬剤の一つである。しかし、有害事象である末梢神経障害は多くの患者で認められ、癌化学療法施行中止へと繋がるなど完全奏功の妨げとなっている。これまで、“Stop and Go 療法”や薬物投与などの対処方法が提案されているが未だ決定的な解決には至っていない。そこで本研究では、L-OHP 誘発末梢神経障害の発現リスクを未然に防ぐための薬物動態学的 (PK) / 毒性薬理学的 (TD) 評価方法を試みたので報告する。

【方法】Wistar 系雄性ラット (10 週齢) に、L-OHP を週 1 回、5、8 mg/kg の用量で 4 週間、静脈内投与した。投与開始 1 および 21 日目に頸静脈より経時的に採血し、血漿中 L-OHP 濃度を LC-MS/MS を用いて測定した。毒性薬理学的評価として、同投与量にて L-OHP 誘発急性および蓄積性末梢神経障害を、それぞれ acetone 法および von Frey test 法を用いて経時的に評価した。

【結果・考察】血漿中 L-OHP 濃度-時間データから、投与開始 21 日目の  $AUC_{0-2hr}$  はそれぞれ  $3.9 \pm 1.0$  (5 mg/kg)、 $14.1 \pm 9.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  (8 mg/kg) であり、投与開始 1 日目に比べ約 2~4 倍の増大を示した。急性末梢神経障害に関して、両投与量において投与開始 3 日目から発現を認めた。蓄積性末梢神経障害では投与開始約 7 日目から発現が認められ、von Frey test における反応閾値はそれぞれ投与開始前に比べて  $21.7 \pm 11.7$  (5 mg/kg)、 $50.0 \pm 12.0 \%$  (8 mg/kg) 低下しており、その発現には投与量依存性が認められた。

【結論】L-OHP 反復投与により血漿中 L-OHP 濃度に蓄積を認めた上、蓄積性末梢神経障害の発現においても用量依存的に検出されたことから、血漿中 L-OHP 濃度と有害事象発現リスクとの関連性が示唆された。今回得られた知見は PK/TD モデル構築に関して有用なデータとなり得る。