

## 論文概要

○論文題目 Effects of gastric acid secretion on pharmacokinetics of lapatinib and erlotinib

(胃酸分泌の変動がラパチニブ及びエルロチニブの薬物動態に及ぼす影響)

○指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 本間 真人 教授

(所属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏名) 大神 正宏

目的：チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）はチロシンキナーゼの ATP 結合部位において ATP と競合的に拮抗し、タンパク質のリン酸化を阻害する。このことにより、細胞内シグナル伝達を遮断することで細胞増殖や血管新生を抑制し、抗がん作用を発揮する。

TKI は食事や胃酸分泌抑制薬の併用により薬物動態が変動する薬剤である。すなわち食事や胃酸分泌抑制薬の併用により消化管内での TKI の溶解性が変動し、吸収率が変動することが知られている。TKI の中でも乳癌に用いられるラパチニブや肺癌に用いられるエルロチニブは、食事や胃酸分泌抑制薬により受ける影響が大きく、それらの添付文書には空腹時投与することや胃酸分泌抑制薬との併用は避けることとの記載がある。しかしながら、これらは健康成人を対象とした研究に基づいた結果であり、臨床的に検証されたことはない。

本研究では、ラパチニブやエルロチニブの血中濃度が食事や胃酸分泌抑制薬併用による影響を実際の患者で確認することを目的とした。そのためにまず、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた血中ラパチニブ及びエルロチニブの測定法を開発した。次いで、投与タイミング（食事の前後）がラパチニブの血中濃度に及ぼす影響と胃酸分泌抑制薬の併用がエルロチニブの血中濃度に及ぼす影響について実際の投与患者を対象に検討した。

対象と方法：(1) HPLC 法の開発；血漿に内部標準物質（ラパチニブ測定時はエルロチニブ、エルロチニブ測定時はラパチニブ）を添加し、アセトニトリルを加えて除タンパクした。上清を蒸発乾固した後、移動相溶媒で溶解し、オクタデシルシリル化シリカゲル（ODS）カラムを用いた逆相 HPLC で分析した。移動相にはアセトニトリル：メタノール：水：トリフルオロ酢酸（26：26：48：0.1）を流速 1.0 mL/min で送液した。検出波長は 316 nm に設定した。両剤ともに 0.125-8.00 µg/mL の範囲において回収率、日内・日間変動を検討した。

(2) 投与タイミングがラパチニブの血中濃度に及ぼす影響；乳癌患者 21 例（54.6 ± 12.5 歳、51.3 ± 10.2 kg）を対象とした。ラパチニブの服用タイミングは添付文書に基づいて行い、食事 1 時間以上前に投与した群（食前群 8 名）と食後 1 時間以降に服用した群（食後群 13 名）の 2 群に分け、トラフ血中濃度（投与後 21.8 ± 4.5 時間）を比較した。

(3) 胃酸分泌抑制薬の併用がエルロチニブの血中濃度に及ぼす影響；非小細胞肺癌患者 42 例（男/女：18/24、66.5 ± 7.1 歳）を対象とし、投与後 22.3 ± 6.1 時

間に採血し、343 検体を採取した。患者を胃酸分泌抑制薬併用なし（コントロール群：24 名）、プロトンポンプ阻害薬（PPI）併用（PPI 群：12 名）、H2 受容体拮抗薬（H2-B）併用（H2-B 群：6 名）の 3 群に分け、血中濃度、血中濃度/投与量（C/D）比及び見かけの経口クリアランス（CL/F）を比較した。CL/F は母集団薬物動態解析により推定した。

結果：(1) ラパチニブ及びエルロチニブの保持時間は 8.5 min、4.8 min であり、定量限界は共に 0.125 µg/ml であった。検量線は 0.125-8.00 µg/mL の範囲で良好な直線性を示した ( $r = 0.9999$ )。ラパチニブ及びエルロチニブの血漿からの回収率は 89.9%以上、測定値の日内・日間変動の変動係数は 6.1%以内であった。

(2) ラパチニブのトラフ血中濃度は食前群に比べて食後群の方が有意に高かった (1405 [230-2486] vs. 340 [167-1288] ng/ml,  $P < 0.01$ )。また C/D 比についても同様にであった (66 [13-115] vs. 17 [7-54] ng/ml/mg/kg,  $P < 0.01$ )。

(3) エルロチニブの C/D 比はコントロール群、PPI 群、H2-B 群でそれぞれ 0.51 [0.28-1.28]、0.39 [0.08-0.76]、0.48 [0.33-0.81] µg/ml/mg/kg であり、コントロール群より PPI 群と H2-B 群では低く、PPI 群では有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。母集団薬物動態解析により推定した CL/F はコントロール群、PPI 群、H2-B 群でそれぞれ 3.95 [2.01-10.44]、5.55 [3.36-14.52]、4.82 [2.08-6.32] L/hr であり、コントロール群に比べて PPI 群と H2-B 群の方が高く、PPI 群で有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。

考察：ラパチニブとエルロチニブを同じ条件で測定できる HPLC 法を開発した。本法は ODS カラム、紫外線検出器を使用しており、測定時間も 10 分以内と短く、汎用性の高い方法であった。回収率、測定値の再現性も高く、通常の治療薬物モニタリングに用いられることを確認した。

ラパチニブは空腹時に投与する薬剤であり、添付文書には、「食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する」と記載されている。しかしながら、同じ空腹時でも食後 1 時間以降の投与タイミングのほうが、食事 1 時間以上前と比べてラパチニブの血中濃度と C/D 比が約 4 倍高いことが明らかとなった。このことは添付文書を遵守しても投与タイミングによって血中濃度に差が生じることを示している。血中濃度とラパチニブの効果との関連は不明であるが、血中濃度が高い患者では Grade2 以上の下痢や皮疹が多い傾向を認めた。

エルロチニブの血中濃度は胃内 pH を上昇させる胃酸分泌抑制薬併用によって低下しており、その影響は PPI と H2-B で異なっていた。PPI 群はコントロール群と比較して C/D 比は有意に減少し ( $P < 0.05$ )、クリアランスは有意に増加した ( $P < 0.05$ )。同様な傾向は H2-B 群でも認められたが、有意な変動ではなかった。PPI は 1 日 1 回の服用で胃酸分泌抑制作用が 24 時間持続するが、H2-B は 1 日 1 回の投与ではその作用の持続時間は限られており、エルロチニブの血中濃度に及ぼす影響は PPI ほどではないと考えられた。

結論：ラパチニブは同じ空腹時投与であっても、食事 1 時間以上前と食後 1 時間以降の服用では血中濃度が異なり、前者に比べて後者の方が高い血中濃度を示すことが明らかとなった。エルロチニブは胃酸分泌抑制薬の併用により血中濃度が低下することが患者においても検証された。その強度は胃酸分泌抑制薬の種類によって異なり、PPI の方が H2-B と比較して顕著であることが明らかとなった。