

氏名	大神 正宏		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8696号		
学位授与年月	平成 30年 3月 23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	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)		
主査	筑波大学教授	医学博士	兵頭 一之介
副査	筑波大学教授	薬学博士	熊谷 嘉人
副査	筑波大学教授	医学博士	島居 徹
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	大越 靖

論文の内容の要旨

大神正宏氏の博士学位論文は、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について検討したものである。その要旨は、以下の通りである。

(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し、細胞内シグナル伝達を遮断することで抗がん作用を発揮する。TKIは胃内pHが上昇した状況で投与すると、消化管内でのTKIの溶解性が低下し、吸収率が低下するとされているが、がん患者の治療において臨床的に検証されたことはない。

著者は、TKIであるラパチニブやエルロチニブの血中濃度の測定のため、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、制酸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。(2) 食事とラパチニブの血中濃度：乳癌患者 21 例を対象とした。ラパチニブを食事 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、トラフ血中濃度を比較した。(3) 制酸薬とエルロチニブ血中濃度：非小細胞肺癌患者 42 例を対象とし、投与後 22.3±6.1 時間に採血し、343 検体を採取した。患者を制酸薬併用なし (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。

(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)

著者は、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、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が確認されている。

ラパチニブの添付文書には、「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、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 倍高いことを明らかにした。また、血中濃度とラパチニブの毒性との関連では、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としている。

エルロチニブの血中濃度は胃内 pH を上昇させる制酸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、クリアランスは有意に増加した。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 ほどではないと考察している。

審査の結果の要旨

(批評)

著者は、本研究において、ラパチニブは同じ空腹時投与であっても、食前と食後の服用では後者の方が高い血中濃度を示すことを明らかにした。また、エルロチニブは制酸剤、特にPPIの併用により血中濃度が低下することを示した。これらの結果は、臨床検体から得られたもので、がん患者の実臨床における治療に還元される有用な成果と考えられる。

平成 29 年 12 月 21 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。