

薬物体内動態を考慮した抗ガン薬治療の 至適化に関する研究

学位論文内容の要旨

ガン薬物治療を適切に実施する場合、化学療法薬の動態学的な変動も考慮しながら投与設計をしていくことが重要となる。近年では外科的処置の後に化学療法が適応されることも多く、その術式によって薬物体内動態が変化する製剤特性も明らかになっている。

一般に、抗ガン薬治療は、骨髄抑制等の重篤な副作用と背中合わせの状態で使用されるため、この骨髄抑制が用量規定因子となる。イリノテカン(CPT-11)は骨髄抑制が少ないという利点を有し、肺癌治療の第一選択薬として認知されてきたが、一方では薬物療法の中止を余儀なくされる程の遅延性の激しい下痢を訴える症例が報告されている。CPT-11はプロドラックであり主に肝ミクロソームのカルボキシエステラーゼによって活性代謝物SN-38に変換され抗腫瘍効果を発揮するが、このSN-38消失経路が下痢発症と大きく関わっていると考えられる。そこで、まず初めに臨床現場でより簡便かつ迅速にCPT-11、SN-38のラクトン体、カルボキシル体およびSN-38グルクロナイド(SN-38-Glu)の分別定量を行うための定量法を検討した。その結果、HPLC条件として分離カラム: GL-PACK NUCLEOSIL 100-5C8 (4.6mm i.d.×250mm)、溶離液: 50mMリン酸二水素カリウム, 7.5mM 臭化テトラブチルアンモニウム, 28%アセトニトリル, カラム温度: 40℃, 流速: 0.8mL/minの条件で各薬物の分離は最も良好となった。総濃度測定では除蛋白剤の組成に、硫酸亜鉛, メタノール, エチレングリコール混液を用いることで、ラクトン体測定には抽出液にジエチルエーテルを用いることで測定感度を改善でき、血漿も迅速に処理可能となった。

本定量法を用いCPT-11投与患者における薬物動態を検討した結果、CPT-11総濃度とラクトン体とを比較すると良好な相関を示したもののSN-38およびSN-38-Gluの動態は患者間で非常に大きなばらつきを生じた。しかしながら、血中SN-38-Gluに比べSN-38濃度が高い程、下痢発症の可能性が高いことが示唆された。

CPT-11およびその代謝物の胆汁排泄挙動をさらに明らかにするため、ラットを用い

詳細に検討した。その結果、通常CPT-11はラクトン体として投与され、この場合、多くはSN-38-Gluとして胆管から小腸管腔内に排泄されることが確認された。これに対し、CPT-11のカルボキシル体を投与した時はCPT-11カルボキシル体がそのまま速やかに排泄され、Mrp2などの有機アニオン輸送体の関与が示唆された。

以上のことより、CPT-11およびSN-38のラクトン体割合は体内動態、特にその排泄速度を大きく左右することが示唆された。

肝機能検査薬であるスルフォプロモフタレイン（BSP）をCPT-11と併用した結果、SN-38-Gluの胆汁からの排泄は有意に阻害され、総排泄量は約40%にまで抑制されたが、SN-38の胆汁中排泄は減少する傾向にとどまった。また、15分から120分までのSN-38-Gluの血中動態は、BSPの併用により有意に上昇した。これに対し、SN-38の血中動態はほとんど変化しなかった。以上の結果より、SN-38の胆汁排出経路を抑制し尿中排出経路により体外へと排出させる方法の一つとして、BSPの併用は、従来広く用いられている半夏瀉心湯による β -グルクロニダーゼ阻害による消化管内SN-38の生成抑制をより効果的にすると考えられる。

小腸におけるSN-38の腸管への分泌あるいは管腔内のSN-38の上皮細胞への吸収について小腸切片およびCaco-2細胞を用い検討した。その結果、SN-38は回腸部で、ATP依存的な消化管腔への分泌機構が存在することを明らかにした。この回腸部におけるSN-38の能動的な分泌には、トランスポーターが関与しているものと考えられる。このことは、腸内細菌の殺菌などを行うことによっても、CPT-11投与時に生じる副作用である下痢を完全には回避できないことを意味している。すなわち、血液中から回腸管腔側にSN-38が分泌されることにより、上皮細胞を直接的に暴露し下痢症状を引き起こすことがあると考えられる。

臨床現場で繁用される半夏瀉心湯に含まれるバイカリンによるSN-38の取り込みに対する影響をCaco-2細胞を用い検討した。その結果、バイカリンはSN-38の取り込みに対して濃度依存的に阻害することが示された。さらに、BSPもSN-38の取り込みに対して、濃度依存的かつ強い阻害効果を示した。Mrp2の基質であるBSPは、SN-38胆汁排泄を抑制するばかりではなく、回腸においても、SN-38の透過をバイカリンと同等の抑制効果を示した。以上の結果より、BSPはCPT-11の下痢対策の一つとして腸内アルカリ化や半夏瀉心湯と併用することで、その相乗効果が期待される。

肺内におけるCPT-11とその代謝物の動態を肺癌患者において検討した。静脈内投与されたCPT-11が胸腔中に移行し、胸水中でSN-38に変換されることが示唆された。しかし、胸水中SN-38のAUCの値はカルボキシル体に比べラクトン体の方が明らかに小さく、胸水中で生成したSN-38のうちラクトン体がリンパ移行性に排泄される可能性が示唆された。一方、心嚢液においてはCPT-11、SN-38およびSN-38-Gluの濃度推

移は血漿中濃度推移と類似した挙動を示した。

今後の研究を始めとする薬物動態学的な基礎的治験を積み上げ、ガン化学療法による副作用を適切に回避することで、患者のQOLを飛躍的に改善し治療全体を最適化することが期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 井 関 健 (臨床薬学分野)
副 査 教 授 宮 崎 勝 巳 (薬物動態解析学分野)
副 査 教 授 鎌 滝 哲 也 (代謝分析学分野)
副 査 助 教 授 菅 原 満 (薬物動態解析学分野)

学位論文題名

薬物体内動態を考慮した抗ガン薬治療の 至適化に関する研究

ガン薬物治療を適切に実施する場合、化学療法薬の動態学的な変動も考慮しながら投与設計をしていくことが重要となる。近年では外科的処置の後に化学療法が適応されることも多く、その術式によって薬物体内動態が変化する製剤特性も明らかになっている。

一般に、抗ガン薬治療は、骨髄抑制等の重篤な副作用と背中合わせの状態で使用されるため、この骨髄抑制が用量規定因子となる。イリノテカン (CPT-11) は骨髄抑制が少ないという利点を有し、肺癌治療の第一選択薬として認知されてきたが、一方では薬物療法の中止を余儀なくされる程の遅延性の激しい下痢を訴える症例が報告されている。CPT-11 はプロドラックであり主に肝ミクロソームのカルボキシエステラーゼによって活性代謝物 SN-38 に変換され抗腫瘍効果を発揮するが、この SN-38 消失経路が下痢発症と大きく関わっていると考えられる。そこで、まず初めに臨床現場でより簡便かつ迅速に CPT-11, SN-38 のラクトン体、カルボキシル体および SN-38-Glu の分別定量を行うための定量法を開発した。その結果、HPLC 法により血漿および各組織中の CPT-11, SN-38 のラクトン体、カルボキシル体および SN-38-Glu を一斉分離定量する条件を見いだすことに成功した。

本定量法を用い CPT-11 投与患者における薬物動態を検討した結果、患者間で非常に大きなばらつきを生じたものの、血中の SN-38-Glu に比べ SN-38 濃度が高い程、下痢発症の可能性が高いことが示唆された。

CPT-11 およびその代謝物の胆汁排泄挙動をさらに明らかにするため、ラットを用い詳細に検討した結果、CPT-11 をラクトン体として投与した場合、多くは SN-38-Glu として胆管から小腸管腔内に排泄され、カルボキシル体を投与した時は CPT-11 カルボキシル体がそのまま速やかに排泄され、Mrp2 などの有機アニオン輸送体が関与していることが明らかになった。このことより、CPT-11 および SN-38 のラクトン体割合は体内動態、特にその排泄速度を大きく左右することが示唆された。

sulfobromophthalein (BSP) を CPT-11 と併用した結果、SN-38-Glu の胆汁からの排泄は有意に抑制され、総排泄量は約 40% にまで抑制されたが、SN-38 の胆汁中排泄は減少する傾向にとどまった。

小腸における SN-38 の腸管への分泌あるいは管腔内の SN-38 の上皮細胞への吸収について小腸切片および Caco-2 細胞を用い検討したところ、回腸部において SN-38 が ATP 依存的に消化管腔へ排

出することを明らかにできた。この回腸部における SN-38 の能動的な分泌には、トランスポーターが関与しているものと考えられる。このことは、腸内細菌の殺菌などを行うことによっても、CPT-11 投与時に生じる副作用である下痢を完全には回避できない部分があることを意味している。すなわち、血液中から回腸管腔側に SN-38 が分泌されることにより、上皮細胞を直接的に暴露し下痢症状を引き起こしている可能性を示唆するものであった。

一方、半夏瀉心湯に含まれるバイカリンは SN-38 の小腸内取り込みに対して濃度依存的に阻害することが示された。さらに、BSP も SN-38 の取り込みに対して、濃度依存的かつ強い阻害効果を示した。Mrp2 の基質でもある BSP は、SN-38 胆汁排泄を抑制するばかりではなく、回腸部の SN-38 の透過をバイカリンと同等の抑制効果を示した。すでに述べたように BSP の併用は、SN-38 の胆汁排出経路を抑制し尿中排出経路により体外へと排出させる方法として、効果的であると考えられるが、小腸からの SN-38 取り込みも阻害することから、BSP は CPT-11 の下痢対策の一つとして半夏瀉心湯と併用することで、その相乗効果が期待される。

肺癌患者における CPT-11 とその代謝物の肺組織動態を検討したところ、静脈内投与された CPT-11 は胸腔中に速やかに移行し、胸水中で SN-38 に変換されることが示唆された。しかし、胸水中 SN-38 の AUC の値はカルボキシル体に比べラクトン体の方が明らかに小さく、胸水中で生成した SN-38 のうちラクトン体がリンパ移行性に排泄される可能性も示唆された。一方、心嚢液においては CPT-11、SN-38 および SN-38-Glu の濃度推移は血漿中濃度推移と類似した挙動を示した。これらの研究成果は、病態生理学的にも臨床薬学の面においても極めて意義あることと認められ、今後の新たな研究への発展が期待されるものである。

審査に当たっては、各審査担当者による持ち回り審査を実施し、各審査員からのコメントを基に申請者に対して主査より諮問並びに論文に対する加筆訂正を求めた。当論文提出者から本論文および関連領域に関する試問に適切な応答が得られ、十分な学力を有することが示された。

以上から、本論文は学位（薬学）に値するものと判断する。