

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	分子標的薬オシメルチニブの体内動態と有害事象発現に関する探索的臨床研究 [部局・分野横断的研究]				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
	研究分担者	所属・職名	静岡県立総合病院・副院長兼呼吸器内科部長	氏名	白井 敏博
		所属・職名	静岡県立総合病院薬剤部・薬剤師	氏名	中條 倫成
		所属・職名	静岡てんかん・神経医療センター・治験管理主任	氏名	山本 吉章
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	内野 智信
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	谷澤 康玄
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之

講演題目	分子標的薬オシメルチニブの体内動態と有害事象発現に関する探索的臨床研究
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】第3世代上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ(EGFR-TK)阻害剤であるオシメルチニブ(OSM)は、EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に広く用いられている。その有害事象には皮疹、下痢等があり、特に皮疹は忍容性を大きく悪化させる。OSMの消化管吸収は良好で、消失半減期は約48時間である。OSMの血漿タンパク結合率は約95%と高く、併用薬や病態変化によるタンパク結合の置換により遊離形濃度が変動し、薬力学的変化が生じやすい。OSMは肝でCYP3A4/5により代謝され、AZ5104やAZ7550に変換される。また、AZ5104及びAZ7550のEGFR-TK阻害活性はOSMの約4倍及び1/3であり、治療効果や有害事象への寄与が想定されることから、OSMに加えて活性代謝物の体内動態を考慮した解析が必要である。すなわち、OSM及び活性代謝物の体内動態は、代謝酵素の遺伝子多型、併用薬、病態変化等により影響を受けやすいが、上記の影響因子を多面的に検討した報告はない。そこで本研究では、OSMの有害事象に着目し、有害事象軽減のための至適投与設計法の確立を最終的な目標として、肺癌患者におけるOSM及び活性代謝物の体内動態に影響する因子を多面的に探索し、有害事象発現との関連を検討した。</p> <p>【成果及び今後の展望】OSM、AZ5104、AZ7550及び4β-hydroxycholesterol(4β-OHC)の血漿中濃度は、高速液体クロマトグラフタンデム型質量分析計にて測定した。総クリアランスの指標として、血漿中濃度を体重当たりの投与量で除したC/D比を用いた。AZ7550のC/D比は体重と有意な負の相関を示し、低体重がAZ7550のクリアランスを低下させることが示唆された。OSM及びAZ5104のC/D比はCRP値と有意な正の相関を示し、炎症に伴いOSM及びAZ5104のクリアランスが低下することが示唆された。OSM、AZ5104及びAZ7550のC/D比は血清アルブミン値と有意な負の相関を示したことから、アルブミン値の低下はOSM、AZ5104及びAZ7550のクリアランスを低下させることが示された。AZ7550のC/D比はCYP3A活性の指標である4β-OHC濃度と有意な正の相関を示し、CYP3A活性が高い場合にAZ7550のクリアランスが増大することが示唆された。ABCB1の遺伝子多型(C1236T、G2677T/A、C3435T)及びCYP3A5*3多型はOSM、AZ5104及びAZ7550のC/D比に有意な影響を示さなかった。一方、皮疹、皮膚乾燥、皮膚掻痒、口内炎とOSM、AZ5104及びAZ7550の血漿中濃度との間に関連はみられなかったが、下痢発症群でAZ7550の血漿中濃度が有意に低値を示した。以上のことより、本研究によってOSM及び代謝物の体内動態に影響する因子を明らかにすることができた。今後、本研究結果をもとにして、薬物動態学的アプローチからOSM投与時の有害事象軽減に寄与する投与設計法を構築していきたい。</p>