

|    |       |
|----|-------|
| 氏名 | 遠山 幸男 |
|----|-------|

スニチニブ（以下、SUN）は、2008年に我国で上市されて以降、腎がん、消化管間質腫瘍、膵神経内分泌腫瘍に対して臨床で広く使用されている。SUNは塩基性薬物であり、かつ高い脂溶性と高いタンパク結合率を示す薬物である。薬物と結合するタンパク質としてアルブミン（以下、Alb）、 $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質（以下、AAG）、リポタンパク質などが知られており、塩基性薬物は、特にAAGと結合しやすいとされている。また、がん患者は一般的に血漿中AAG濃度が高く、Alb濃度が低いことが報告されていることからがん患者にSUNを投与した場合、血漿タンパク質の変動によってSUNのタンパク結合率が変化し、これに伴ってSUNの体内動態が変動する可能性が考えられる。そこで本研究では、SUNの体内動態に及ぼす血漿タンパク質の影響を明らかにするために、AlbおよびAAGに対するSUNのタンパク結合様式、結合率ならびにSUNのタンパク結合の変化がその体内動態に及ぼす影響について検討した。

AlbのSUN体内動態に及ぼす影響を検討するために無Alb血症ラットおよびSDラットを用いてSUNを単回静脈内投与した時のSUNの血中濃度を継時的に測定した。両ラットにおけるSUNのタンパク結合率を検討するために各ラットの血漿を用いて平衡透析法によってSUNの非結合型分率（以下、 $f_U$ ）を算出した。また、SUNの体内動態に及ぼすAlbおよびAAGの影響を検討するために健常人の血漿タンパク濃度の標準値を参考に4.5%Alb溶液および0.1%AAG溶液を調製し、平衡透析法により結合率を算出した。各測定におけるSUN濃度はLC-MS/MS法を用いた。

単回静脈内投与におけるSUNの半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）は両ラット間で有意な差を認めなかったが、全身クリアランス（以下、 $CL_{SYS}$ ）および分布容積（以下、 $V_{SS}$ ）は無Alb血症ラットで有意な上昇が認められた。両ラットの血漿に対してSUNは線形のタンパク結合様式を示したが、無Alb血症ラットでは $f_U$ が高値を示した。得られた $f_U$ から遊離型SUN濃度を算出し、両ラットにおける薬物速度論パラメータを比較した結果、両ラット間で $CL_{SYS}$ 、 $V_{SS}$ 、 $t_{1/2}$ のいずれにおいても有意な差を認めなかった。4.5%Alb溶液および0.1%AAG溶液におけるSUNのタンパク結合様式は線形を示し、その結合率はそれぞれ $65.3 \pm 4.6\%$ および $33.7 \pm 6.3\%$ であった。

以上の結果より両ラット間において認められた薬物動態の差はタンパク結合の変化によるものであること、SUNのタンパク結合への寄与はAAGよりもALBの方が高いことが示唆された。がん患者の背景を考慮すると、SUN治療ではAlb濃度を指標として投与方法を調節することが望ましいと推察された。

本論文は、SUNのタンパク結合が体内動態に及ぼす影響を明らかにしたものであり臨床におけるSUNの安全性向上に寄与する基礎的情報を提供するものであることから学位を授与するに値する論文であると判定した。