

氏名

藤堂 真紀

2000年頃より分子標的薬剤が多数開発され、がん化学療法の治療成績が大きく改善してきた。マルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブ(以下、SUN)は、転移性腎がんの標準治療であったインターフェロン療法と比較してOSおよびPFSを有意に改善し、現在ではFirst line治療として使用されている。一方で、SUNは、主に肝薬物代謝酵素CYP3A4の代謝を受けること、および種々の排泄トランスポーターによって胆汁排泄されることから多く薬剤と相互作用が生じることが予想され、治療効果および副作用の発現に影響する可能性がある。そこで、CYP3A4を阻害し、かつP糖タンパク質(以下、P-gp)の基質であるシメチジン(以下、CIM)を用いてSUNの代謝および胆汁排泄に及ぼす影響について検討した。さらに、SUNの胆汁排泄に対する排泄トランスポーター(P-gpおよびATP-binding cassette transporter C2: 以下、ABCC2)の寄与について検討した。

SUNの代謝に及ぼすCIMの影響についてはSDラットを用いて、CIMあるいは生食で前処理後、SUN単回静脈内投与し経時的にSUNの血中濃度を測定した。SUNの胆汁排泄に及ぼすCIMの影響についてはSDラットを用いて、SUN投与2時間後に、さらにCIMを投与し、CIM投与前後における胆汁中のSUN濃度を測定した。SUNの胆汁排泄に及ぼすABCC2の寄与については、エーザイ高ビリルビン血症ラット(以下、EHBR)を用いてSUN投与後の血中および胆汁中の濃度を測定した。血中および胆汁中のSUN濃度はLC-MS/MS法を用いて測定した。

CIM処理後のSDラットにおいてSUNの血中からの消失が有意に遅延し、SUNの全身クリアランスの低下および半減期の延長が認められた。一方、SUNの見かけの胆汁クリアランス(以下、CLbile)および胆汁排泄速度には影響を及ぼさなかった。EHBRにおいてSUNのCLbileはSDラットと比較して有意に低下し、血中濃度は有意に上昇したが、胆汁排泄速度には変化を認めなかった。以上のことからCIMは、主にSUNのCYP3A4による代謝を拮抗阻害することによって体内動態を変化させること、CIMは、SUNの胆汁排泄に影響を及ぼさないこと、さらにSUNの胆汁排泄においては、P-gpおよびABCC2の寄与は小さいことが示唆された。

本論文は、これまで報告されていなかったSUNおよびCIM併用時の薬物間相互作用およびSUNの胆汁排泄のトランスポーターの寄与を明らかにしたものであり、臨床でSUNを適正使用するために有用な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。