

# 審査報告書

平成31年 2月12日

薬学研究科長

殿

論文審査委員会

主査 教授 杉岡信幸

副査 教授 福島昭二

教授 屋山勝俊



本学学位規則第8条の規定により論文審査の結果の要旨および学位の授与に関し下記のとおり報告致します。

記

論文題目	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析計を用いた 抗がん剤の生体中濃度測定法の構築と臨床薬物動態学的研究
氏 名	入江 慶

## 論文審査の結果の要旨

がん化学療法は分子標的薬や抗体医薬の開発により、優れた効果が期待できる治療法に変貌しつつあり、多数の新薬が開発され続けている。これらの薬物を含む抗がん薬の生体内濃度測定と動態解析は、薬物適正使用に重要であるが、測定法も含めいまだ発展途上にある。本研究は、近年、感度と定量性、および操作の簡便さが飛躍的に改善・改良されている高速液体クロマトグラフィータンデム型質量分析装置(LC-MS/MS)を用い、新しい抗がん薬に対し、これまでは測定が困難であった試料などでの、簡便・迅速な定量法の確立と患者での臨床薬物動態学的解析を行った研究である。

第一章では、コリン作用を有するイリノテカンが投与された患者では、しばしば発汗を伴うことから、汗を介した職業暴露の可能性に注目し、汗中のイリノテカンおよび活性代謝物であるSN-38をLC-MS/MSを用いて測定した。その結果、イリノテカンは、測定した4人全ての患者の汗から、看護師など医療従事者への暴露上、無視できない濃度で検出され、また1例ではSN-38も同様に無視できない濃度で検出された。経時的な分泌挙動や実質的な影響、SN-38が1例のみで検出された理由など、さらに検討すべき項目はあるが、注目すべき知見であり、今後の研究の発展に興味を持たれる。

第二章では、ろ紙に滴下・乾固した微量血液中の薬物濃度の測定にLC-MS/MSを利用し、分子標的薬ゲフィチニブについて、医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインに基づいた、分析法のバリデーションを行った。その結果、本方法:Dried Blood Spot (DBS)法は、ガイドラインで必要とされる条件を満たし、臨床応用が可能であることを明らかにした。さらに、非小細胞性肺癌患者10名を対象に、血漿中濃度とDBS法で測定された濃度を比較した結果、相関性は良好であり、他法により得られた血漿中濃度に基づく情報との整合性に問題ないことを実証した。また、ゲフィチニブと同じく、非小細胞性肺癌治療に用いられるエルロチニブとアファチニブについても検討を行い、同様な結果を得た。DBS法は、血糖値測定のような指先採血での血中薬物濃度測定を可能とする方法であり、血中濃度測定と解析の対象を大幅に拡大できる可能性がある。すなわち、看護師の採血に頼らない薬剤師独自のTDM業務を可能とし、あるいは調剤薬局でのTDM業務の可能性も広がり、今後の展開に期待が持たれる。

第三章では、免疫チェックポイント阻害薬である抗体医薬・ニボルマブのLC-MS/MSでの測定法を構築した。すなわち、血漿からのIgGの精製・トリプシン消化・ニボルマブ特異的ペプチド配列の特定等により、前述した分析法のガイドラインで必要とされる条件を満たす測定法を確立した。従来、抗体医薬の血中濃度はELISA法で測定されてきたが、交差性や測定キットの入手が難しいことなど、臨床検体での測定は困難な点が多々あった。LC-MS/MSでの測定は、交差性がなく汎用性もあり、またその他の抗体医薬品にも適応可能であり、今後、測定法の主流になると考えられることから、ニボルマブで測定法を確立した意義は大きい。さらには、14名の非小細胞性肺癌患者において、126ポイントの血中濃度を用いた母集団薬物動態解析を行い、ベイジアン法と組み合わせることで、1ポイント採血での薬物動態パラメーターの推定が可能であることを示した。現状では、ニボルマブ血中濃度測定の臨床的意義は明らかではないが、本研究成果により、血中濃度と効果・副作用との関連性がより詳細に解析され、重要な臨床的意義が見つかることが期待される。

第四章では、LC-MS/MSを用い、分子標的薬・オシメルチニブの髄液中濃度に対し、ガイドラインで必要とされる条件を満たす測定法を確立した。さらに、13名の患者で髄液中濃度と血漿中濃度を比較し、オシメルチニブは血漿中濃度に相関して髄液に移行するが、ばらつきが大きいことを明らかにした。オシメルチニブは、その他の上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬と比較し、髄膜炎に有効性が高いとされているが、髄液中への移行性に関する研究はほとんどなく、本研究の結果は重要である。

以上のように本論文は、LC-MS/MSを用い、新しい抗がん薬に対し、生体試料中薬物濃度分析法のガイドラインで必要とされる条件を満たす測定法を開発し、さらにそれら測定法の臨床試料への適用が可能であることを実証し、さらには複数の新しい臨床的知見を得たものである。得られた知見や方法論は、今後の抗がん薬の生体内濃度測定と動態解析に有用である。よって審査委員会は申請者を、博士(薬学)の学位を授与するに相応しいものと認める。