

審査の結果の要旨

氏名 塚本友子

経口抗癌剤カペシタピンは5-FUのトリプルプロドラッグで、その活性化プロセスに組織分布の異なる数種類の酵素を利用して、先行開発された経口抗癌剤ドキシフルリジン（5-FUのプロドラッグ）の副作用（下痢）を改善し、かつ5-FUの癌組織選択的暴露が得られるように分子設計されている。本研究は、カペシタピン及びその代謝物の複雑な体内動態の解析に生理学的モデルを適用して、カペシタピン投与後の癌組織選択的5-FU暴露のメカニズムを解明し、5-FUの体内動態に影響を与える因子を明らかにする事を試みた。また、ヒト癌 xenograft モデルにおけるカペシタピン及び代謝物の体内動態を同様に検討し、生理学的モデルを応用してヒト癌 xenograft モデルの pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) の関係からヒトにおけるPK-PDを予測する方法論が提唱された。

1. 生理学的モデルを用いたカペシタピン及びその代謝物の非線形体内動態の記述

文献情報を基にした生理学的パラメータと *in vitro* 実験で測定した酵素反応速度パラメータ等を組み込んだ生理学的モデルによってカペシタピン、5-FUを含む代謝物の体内動態を記述する事が可能であった。また、カペシタピンの投与量を変化させた時の5'-DFURの線形な増加と5-FUの非線形な増加を再現する事が可能であった。5-FUに認められた非線形性は、5-FUの消失に関与するDPDが5-FUに対して高親和性を示す為、カペシタピンの投与量が増加するにつれて5-FUの消失過程が飽和する為であると考えられた。

2. 癌組織への5-FUターゲティングに影響を与える諸因子の解明

個人間変動が大きいと考えられるパラメータを変動させた sensitivity analysisにより、そのパラメータがカペシタピン及びその代謝物の体内動態に及ぼす影響を検討した結果、副作用発現臓器である消化管中の5-FU AUCに影響を与えるのは、消化管中の4種の酵素活性であること、また、循環血中5-FU AUCに大きく影響を与えるのは肝臓中DPD活性である事が示唆された。癌組織中5-FU AUCに大きく影響するのは癌組織中のPyNPase (dThdPase)、DPD活性と癌組織血流速度である事、特にDPD活性の変動は5-FU AUCの非線形な増減の原因となる事が示唆された。血流速度は5-FUの前駆体、前々駆体である5'-DFURと5'-DFCRの癌組織への供給量に影響する事によって5-FU AUCの変動要因となっていると考えられた。

3. 他の5-FU系抗癌剤とのターゲティング効率の比較

生理学的モデルによる予測計算により、5-FUの癌組織へのターゲティング効率をカペシタピン、5'-DFURおよび5-FUで比較した。腫瘍中の5-FU AUC/血液中の5-FU AUCで定義される治療係数は、カペシタピン投与で最も高く18.6と計算され、臨床試験成績をほぼ再現した。

消化管で生成する5-FUの量は5'-DFUR投与と比較してカペシタビン投与時の方が低く、消化管初回通過効果はカペシタビン投与時で大きく改善されていることが示され、また、癌組織における5-FUの生成はカペシタビン投与時の方がより多いことが計算により示された。以上より、カペシタビン投与では、消化管での初回通過効果の回避により5-FUの生成が抑制され、その結果、癌組織での5-FUの消失が飽和し5-FUの暴露量が非線形に上昇するレベルにまで投与量を上げることができ、治療係数が増大したと考えられた。

4. カペシタビン及び代謝物のヒトとヒト癌 xenograft モデルとの種差の解析

マウスにおける種々のパラメータを組み込んだ生理学的モデルにより、ヒト癌 xenograft モデルにおけるカペシタビン及びその代謝物の血中ならびに癌組織中の濃度推移を記述することができた。消化管の5-FUが最も顕著な非線形性の増加を示した。治療係数を比較した結果、カペシタビン投与時の治療係数が他剤と比較して最も大きく、最も癌選択的に5-FUが集積されていることが示された。

ヒトとヒト癌 xenograft モデルで同じ特徴の癌を持っていると仮定し、5-FUの生成酵素および消失酵素と血流速度を変化させて、血中、消化管中、癌組織中5-FU AUCを予測計算した。ヒトとヒト癌 xenograft モデルにそれぞれの薬効有効投与量で投与した時の癌組織中5-FU AUCはほぼ一致した。また、この時の治療係数は両種間でほぼ1対1の対応が認められた。

以上の結果より、体内動態に種差があっても、癌組織選択的に5-FUが集積されるという特徴を、ヒト癌 xenograft モデルとヒトで共通して持っていること、体内動態が異なっても、同じ特徴を有する癌であるならば、ヒト癌 xenograft モデルにおける有効投与量からヒトにおける有効投与量を予測することが可能であることが示唆された。

以上、in vitro 実験で測定した酵素活性の非線形性を組み込んだ生理学的モデルを用いる事によって、トリプルプロドラッグ投与後の癌組織選択的5-FUの暴露メカニズムが明らかになり、また、その暴露量に影響を与える因子が明らかとなった。また、体内動態に大きな種差があっても、動物モデルにおいて薬効発現投与量での癌組織中のAUCを基に、生理学的モデルを用いてヒトにおける有効投与量を推定できることが示唆された。本研究は、生理学的モデルを用いた解析が癌組織にターゲティングする薬物を開発していく上で、重要な情報を与え、かつ個別化治療に対しても応用性がある事を示し、また癌組織にターゲティングした薬物のように血中濃度から、効果副作用臓器の薬物濃度を予測し得ない場合や、非線形動態を示す為血中濃度が投与量に比例し得ない場合においても、抗がん剤の臨床試験のデザインに使用できる根拠を与えるものであり、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと考えられた。