

令和 6 年 4 月 19 日現在

機関番号：13701

研究種目：奨励研究

研究期間：2023～2023

課題番号：23H05265

研究課題名 子宮体がんおよび腎細胞がん患者におけるレンパチニブの個別化薬物療法の構築

研究代表者

廣瀬 智恵美 (Hirose, Chiemi)

岐阜大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：本研究ではレンパチニブの体内動態解析のために、まずはHPLC-MS/MSを用いた迅速血中濃度測定系の確立を行った。レンパチニブの重水素ラベル体を内標準物質として、液液抽出法による血漿中の薬物の抽出を行った。検量点は2.5ng～2500ng/mLとし、良好な直線性が得られたことから、測定系の確立が完了した。一方、2023年9月より、岐阜大学医学部附属病院で子宮体癌に対してレンパチニブが導入された患者の登録を開始したが、半年で1例しか患者が登録できず、LENの血中濃度と副作用の関係についてまだ明らかにできていない。引き続き症例収集を継続する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の最終目的は、レンパチニブの体内動態と副作用や治療効果との関係を明らかにし、患者個々における最適な投与方法の構築を目指すものである。まずは、目的達成のためのレンパチニブの血中薬物濃度の測定系の構築し、迅速分析可能な測定系を確立した。今後、確立した測定系を用いて血中濃度と副作用の関連性を明らかにしていく。

研究分野：臨床薬物動態

キーワード：レンパチニブ 子宮体癌 血中濃度

1. 研究の目的

経口マルチキナーゼ阻害剤であるレンパチニブ (LEN) はペムプロリズマブと併用で子宮体がんや腎細胞がんにも適応が拡大され、臨床での使用機会が増えている。一方で、LEN は高血圧、下痢、倦怠感や尿蛋白などの重篤な有害事象が高頻度で発現することが報告されており、これらの副作用による投与中止・休薬・減量を余儀なくされ、最大限の治療効果が望めないことが問題となっている。さらに、LEN の投与量には個人差が存在し、患者ごとに忍容性を確認しながら至適投与量を設定せざるを得ず、有害事象の予測が困難である。

同じ経口マルチキナーゼ阻害剤であるスニチニブは 2018 年に TDM 対象の薬剤として保険適応され、治療効果の向上、副作用の予防の観点から薬物血中濃度のモニタリングが推奨されているが、LEN に関しては有効な血中濃度域に関するエビデンスは未だ不十分である。

本研究では LEN の体内動態と副作用や治療効果との関係を明らかにするため、まずは LEN の血中薬物濃度測定系の確立を行った。

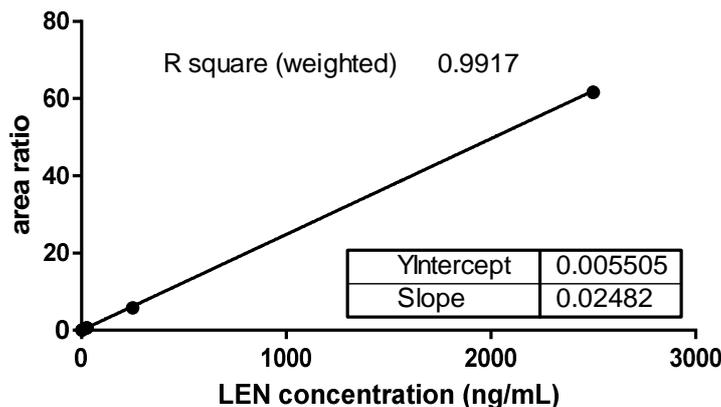
2. 研究成果

LEN の血中薬物濃度測定には HPLC/MS/MS を用いた。HPLC 部分には Nexera X2 UHPLC system を用い、試料注入量は 10 μ L、カラムオープン温度は 40°C、オートサンプラー温度は 4°C とした。分析カラムには Synergi polar-RP column (2.0 x 50 mm, 4 μ m) を用いた。移動相には 0.2% ギ酸含有の水と 0.2% ギ酸含有のアセトニトリル:メタノール=90:10 溶液を用い、グラジエントモードを用いて 0.35 mL/min で送液した。

MS/MS 装置には LCMS8040 system を用い、エレクトロスプレーイオン化法のポジティブイオンモードを採用した。スキャンモードは Multiple reaction monitoring (MRM) モードとし、イオンスプレーニードルは 4.5 kV、ターボガス温度は 400°C に設定した。モニタリング条件として、LEN の質量イオン比は 427.0 / 370.1、内標準物質である重水素ラベル LEN (LEN-d₅) の質量イオン比は 432.0 / 370.1 で設定した。

血漿からの薬物抽出方法は 0.1% ギ酸含有の TBME:IPA=70:30 溶液を用いた液液抽出法を採用した。血漿 100 μ L に 3 mL の抽出液を加え、激しく攪拌後、上清 2.7 mL を採取し、窒素ガスによって乾固後、初期移動相 100 μ L で再溶解させ注入試料とした。

検量点は 2.5 ng/mL, 25 ng/mL, 250 ng/mL, 2500 ng/mL の 4 点とし、図に示すような検量線の範囲で良好な直線性が得られた。また LEN および、内標準物質の保持時間は 1.3 分であり、1 検体あたり 4 分以内に測定が完了する系の確立ができた。



今後は確立した測定系を用いて患者の血中濃度および副作用、治療効果との関連性を調査していく予定である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
林 秀樹	(Hayashi Hideki)
山田 悠人	(Yamada Yuto)