

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

竹中 美貴 印

(学位論文のタイトル)

The impact of sunitinib N-oxide as a photodegradation product of sunitinib
(スニチニブの光分解生成物としてのスニチニブN - オキシドの影響)

(学位論文の要旨)

マルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブは転移性腎細胞癌に対する第一選択薬である。スニチニブの抗腫瘍効果は血液中薬物濃度に依存することが知られており、スニチニブの臨床試験に関するメタアナリシスにおいて、スニチニブとスニチニブの活性代謝物（SU12662）を合わせたスニチニブ関連活性物質の血中薬物濃度 時間曲線下面積の累積が高い患者群で、無増悪期間や全生存期間が有意に長いことが確認されている。また、血液中スニチニブ関連活性物質濃度は食欲不振や疲労感などの副作用の発現にも大きく影響すると報告されている。このように、スニチニブを用いた治療においては、スニチニブおよび SU12662 の血液中濃度解析に基づくスニチニブの投与設計が有用であると考えられている。

一方、一定量のスニチニブを内服した場合、日本人と欧米人で血液中薬物濃度に大きな違いはないが、HFSR 発現頻度は日本人で有意に高いことが報告されているなど、手足皮膚反応（HFSR）や高血圧などのスニチニブの用量制限毒性の発現は血液中スニチニブ関連活性物質濃度に依存しないとされている。

スニチニブによる HFSR の発現要因は明らかにされていないが、医薬品の使用に伴う皮膚障害の発現要因は様々な薬物で検討されている。皮膚障害の一つである光線依存性光過敏症は、薬物に対する光照射によって生成した反応活性物質が生体構成物質と相互作用することにより引き起こされることが知られている。スニチニブは、その水溶液に対する光照射によって光誘起異性化が生じ、水溶液中では E 体と Z 体の混合物となることが知られているが、生体への影響は十分に評価されていない。また、これまでの報告ではスニチニブ水溶液に対する光照射後の E 体および Z 体の総量は光照射前のスニチニブの量と一致していないことから、他の光分解物が生じている可能性も考えられる。そこで本研究では、スニチニブの光分解物が皮膚障害等の副作用の発現に与える影響を検討するために、スニチニブ水溶液に光照射した際に生じる光分解物を詳細に解析した。

50% メタノールで 500 ng/mL に希釈したスニチニブ溶液に対して室温で UV 光 (185 nm) を照射し、強制的に光分解物を生成させた。飛行時間型質量分析計を用いて光分解物を探索し、四重極型タンデム質量分析計 (qMS/MS) でその構造を解析したところ、スニチニブの光分解物として、スニチニブ N-オキシドが生成することが確認された。また、抗腫瘍活性を MTT assay で評価したところ、スニチニブ N-オキシドはスニチニブや N-脱エチルスニチニブに比べて細胞障害性活性が低いことが確認された (各 IC_{50} は 121.9、8.6、11.6 $\mu\text{mol/L}$)。さらに、スニチニブ服用中患者の血液を高速液体クロマトグラフィー (HPLC)-qMS/MS 法で分析したところ、スニチニブ服用中患者の血液中からもスニチニブ N-オキシドが検出された。

スニチニブ N-オキシドはラットを用いた実験において微量分解分として確認されているが、ヒ

トの血液を用いた検討は行われていない。また、薬効や副作用に及ぼす影響も検討されておらず、生体への影響については不明である。近年、 α -トコフェロールニコチン酸エステル（ α -TN）の併用によってスニチニブの副作用が低減でき、その際、スニチニブによる抗腫瘍効果の減弱は認められなかったことが動物実験の結果として報告されている。本論文において著者らは α -TN の過酸化水素捕捉効果によって副作用が低減されたとしているが、 α -TN は強力な抗酸化作用を有することから、スニチニブ N-オキシドの生成が抑制されたことによって副作用が低減された可能性も十分に考えられる。今後、スニチニブ N-オキシドが生体に与える影響を詳細に評価するとともに、HFSR の発現との関係性を評価する必要がある。

また、本研究では、スニチニブ N-オキシドの抗腫瘍効果はスニチニブや N-脱エチルスニチニブによるものとは異なることが確認された。しかし、各物質の細胞内取り込み等に関する違いを評価しておらず、詳細な薬理作用についても評価していないことから、スニチニブによる副作用の発現に与える影響は不明であり、さらに詳細な検討が必要である。

結論として、我々は、スニチニブ溶液に対する光照射によってスニチニブ N-オキシドが生成され、同成分がスニチニブ服用中患者の血液からも検出されることを発見した。スニチニブの副作用は抗酸化剤治療によって改善されると報告されていることから、スニチニブ N-オキシドがスニチニブの副作用に関係している可能性が十分に考えられる。今後、スニチニブ N-オキシドの皮膚への集積性や薬理学的効果を評価し、スニチニブの副作用発現に与える影響を評価する必要があると考えられる。