

30CG-am02Q

塩酸イリノテカンとその代謝物の体内動態に及ぼす高尿酸血症の影響

○小田 都紀子¹, 松田 紘子^{1,2}, 倉田 朋彦¹, 池村 健治^{1,3}, 岩本 卓也^{1,2}, 奥田 真弘^{1,2} (1三重大院医, 2三重大病院薬, 3金城学院大薬)

【目的】イリノテカン(CPT-11)は様々ながん種に適応され、広く臨床使用されている抗がん剤である。CPT-11の活性本体は代謝物のSN-38であり、抗腫瘍効果及び副作用と関連するものと考えられている。また、高尿酸血症の持続は、腎をはじめ心・脳血管障害など種々の臓器障害の一因となることが報告されており、薬物体内動態に影響を与える可能性が高い。本研究では高尿酸血症時のCPT-11と代謝物の体内動態変動とその要因解明を図った。【方法】高尿酸血症(HU)モデルはWistar系雄性ラット(8週齢)を尿酸及びオキソソルホン酸含有飼料で10日間飼育し作製した。CPT-11を頸静脈より瞬時投与した後、経時的に採血し、血漿中CPT-11、SN-38、SN-38G(SN-38 グルクロニド)を蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフィーにより測定した。カルボキシエステラーゼ(CES)活性及びUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)活性は、精製ラット肝ミクロソームを用い、CPT-11添加時のSN-38、及びSN-38添加時のSN-38G生成量により評価した。【結果・考察】HU群では通常飼料で飼育した対照群と比較し、血漿中尿酸値が5.6倍に増加していた。CPT-11投与後の、HU群におけるSN-38の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は対照群に比べ著しく低下していたが($P<0.05$)、CPT-11、SN-38GのAUCには影響が認められなかった。肝ミクロソーム及び血漿中のCES活性はHU群<対照群($P<0.01$)、肝ミクロソーム中におけるUGT活性はHU群>対照群($P<0.01$)の順であった。これらの結果から、HU群ではCPT-11投与時のSN-38の血漿中濃度が低下し、その機構はCES活性低下、並びにUGT活性上昇が関与することが示唆された。本研究成果は、高尿酸血症患者におけるイリノテカンの有効性・安全性確保を図る上で有益な情報であると考えられる。