

HPLCによるゲムシタピンおよび代謝物の血中濃度測定法の構築

工藤 由起¹, 田村 淳¹, 前川 正充², 鈴木 裕之², 森 大², ○島田 美樹^{1,2},
眞野 成康^{1,2}(¹東北大院薬,²東北大病薬)

【目的】膵癌は早期発見が難しく、高い浸潤性と転移性を示すため、難治性かつ予後不良である。2006年にゲムシタピン(Gem)の膵癌への適応が承認されて生存率が向上したが、一方で骨髄抑制に起因する治療中止も少なくない。最近、Gemに対する感受性や副作用の発現に個人差のあることが報告されたが、その詳細は未だ不明である。治療の効果を最大限に引き出しつつ、安全に治療を実施するうえで、Gemおよび代謝物の体内動態の把握が不可欠となる。そこで今回、HPLCを用いて、血清中のGemと代謝物(dFdU)の定量法を構築することとした。

【方法】血清200 μ Lにテトラヒドロウリジン(1 mg/mL)および、内標準物質(IS)(20 ng/mL)を各100 μ L添加して混和した後、アセトニトリル2 mLを加えてタンパク質を凝集させた。遠心分離した上清を濃縮後、固相抽出カラムで精製したものを試料とした。分析カラムにHydrosphere C18(2.0 mm i.d. \times 150 mm, 5 μ m)を、移動相に10 mMリン酸カリウム緩衝液(pH 7.5) / メタノール(98:2, v/v)を用い、UV 265 nmをモニターして分析対象物を検出した。

【結果・考察】血清試料の前処理条件を検討したところ、アセトニトリルを用いる除タンパクのみでは、夾雑物の除去は十分とは言えなかった。そこで、除タンパク後の上清を乾固後、残渣を水に溶解し、Bond Elut C18に通導した。水で洗浄し、50%メタノールで溶出したところ、目的化合物を定量的に回収することができた。本法において、Gem、dFdUともに30-100,000 ng/mLの範囲で良好な直線性を示したうえ、日内、日間変動を調べたところ、RSDならびにREともに \pm 15%以内に入ったことから、本法は、精度および真度に優れた血中濃度測定法であることが明らかとなった。