

28amF-077

大腸癌モデルラットにおける 5-フルオロウラシル連続投与時の体内動態及びバイオマーカー変動

○河瀬 真治¹, 岡田 賀衣¹, 井本 一樹¹, 桑野 翔太¹, 馬場 明子¹, 伊藤 由佳子¹, 高田 寛治¹(¹京都薬大)

【目的】5-fluorouracil (5-FU) は消化器癌化学療法の key drug とされ、肝臓中 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 活性がバイオマーカーとして知られているが、その測定は困難である。近年、血漿中 dihydrouracil/uracil 濃度比 (UH2/Ura) が DPD 活性の間接的バイオマーカーとして注目されている。我々は UH2/Ura を利用した 5-FU 個別化療法を目的として、1,2-ジメチルヒドラジン (DMH) 誘発大腸癌モデルラット (CRC ラット) における、5-FU 連続投与時の 5-FU 体内動態とバイオマーカーの変動及びそれらの関連性について検討した。【方法】DMH を 40 mg/kg の用量で週 1 回、連続 10 週、ラット背部皮下に投与することで CRC ラットを作成した。DPD 活性のサーカディアンリズムを利用し、DPD 活性レベルに応じて CRC ラットを 3 群に分類した。各群ラットに 5-FU をそれぞれ同時刻に 1 日 1 回、連日 7 日間、20 mg/kg の用量で静脈内投与し、血漿中 5-FU 濃度から薬物動態速度論的解析を行った。さらに、5-FU 連続投与後の血漿中 UH2/Ura 及び肝臓中 DPD 活性を測定した。【結果・考察】5-FU 投与初日の血漿中 UH2/Ura、肝臓中 DPD 活性、5-FU 静脈内投与後の血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 及び全身クリアランスには日内変動が認められたが、5-FU 連続投与開始 3 日目以降はこれらの日内変動は確認されなかった。また、連続投与開始 7 日目に、投与初日に比べ、血漿中 UH2/Ura 及び肝臓中 DPD 活性は最大約 56% の低下が認められ、AUC は約 2 倍増加し、全身クリアランスは約 50% 低下した。以上より、5-FU 連続投与により肝臓中 DPD 活性が抑制されたため、5-FU の代謝が遅延し、AUC の上昇を招いたと考えられた。これらの代謝抑制は血漿中 UH2/Ura の測定により予測することが可能であり、個別化医療に向けた有用な基礎的情報となることが示唆された。