

28R-pm21S

ゲムシタピン肝動注化学療法時の AUC の非線形性

○横野 里奈^{1,3}, 本田 恭子^{1,3}, 高林 真貴子³, 山崎 舞子^{1,3}, 田原^{2,3}, 島田 拓弥¹, 宮地 佑佳³, 澤本 一樹^{1,2,3}, 崔 吉道^{1,2,3}, 田島 秀浩⁴, 北川 裕久⁴, 太田 哲生⁴, 宮本 謙一^{1,2,3} (1金沢大薬, 2金沢大院医, 3金沢大病院薬, 4金沢大病院肝胆膵・移植外)

【目的】ゲムシタピン (GEM) は膵癌に対して全身投与されるが、膵癌に対する手術は侵襲が大きく、術後補助化学療法の開始の遅延や、免疫力低下による GEM の減量が必要となる症例がある。GEM は大部分が肝臓に取り込まれ、シチジンデアミナーゼにより不活性型の 2', 2' -ジフルオロデオキシウリジン (dFdU) に代謝される。従って、膵癌の肝転移に対して肝動注 (HAI) 化学療法を施行することにより、全身的な副作用を軽減し、肝転移巣への曝露を高めることができる可能性があると考えられる。しかし、肝抽出率が低下すると副作用の発現率が高まる可能性があるため、GEM HAI 時の肝抽出率の飽和の有無を明らかにすることを本研究の目的とした。

【方法】金沢大学附属病院臨床試験審査委員会による承認を得て、膵胆道癌肝転移症例に対し肝動注リザーバーより 30 分かけて GEM を投与し、投与中および投与終了後に末梢血を採取した。肝取り込みの飽和性は、ラットを用いた Liver uptake index 法に従い、肝抽出率で評価した。GEM、dFdU は LCMS 法により定量した。

【結果】GEM の血中濃度時間下面積 (AUC) は非線形性を示し、高投与量で顕著に増大した。一方、dFdU の AUC は低投与量からほぼ一定値を示し、投与量に依存しなかった。また、ラットでも投与量の増大に伴い肝抽出率の低下が観察されたが、いずれの場合も dFdU はほとんど検出されなかった。

【考察】GEM を HAI 後の肝抽出率は高投与量で飽和し、AUC は非線形性を示すことが示唆された。dFdU への代謝は低投与量で既に飽和していることから、高投与量での AUC の非線形性の原因は主として肝取り込み過程の飽和である可能性が考えられた。