

28T-pm12S

カペシタピン反復投与時におけるカペシタピンおよび5-FUの体内動態変動
○篠原 康太¹, 河瀬 真治¹, 伊藤 由佳子¹, 栄田 敏之¹ (¹京都薬大 薬物動態学分野)

【目的】経口フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤であるカペシタピン (Cape) は、体内で段階的に5-フルオロウラシル (5-FU) に変換され、抗腫瘍効果を発揮する。大腸がんに対する標準的なレジメンの1つであるXELOX療法では、Capeを1日2回、計28回経口投与した後、7日間の休薬をおき、これを1サイクルとして治療を繰り返す。本研究では、Cape反復投与後のCapeならびに5-FUの体内動態について評価した。

【方法】Wistar系雄性ラットに、Capeを1日1回、180 mg/kgの用量で14日間、反復経口投与した。1日目および14日目に、頸静脈より経時的に採血を行い、Capeおよび5-FUの血漿中濃度をLC-MS/MSを用いて測定した。また、ウラシル (Ura) とジヒドロウラシル (UH2) の血漿中濃度を測定し、UH2/Ura比をジヒドロピリミジン脱水素酵素 (DPD) 活性の指標とした。

【結果・考察】Capeの反復投与後におけるCapeのAUC_{0-8hr}は $0.12 \pm 0.13 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、単回投与後の $5.36 \pm 1.71 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ (N=4-5、 \pm SD) に比べ、約44分の1に低下した ($p < 0.05$)。さらに、5-FUのAUC_{0-8hr}も $56.1 \pm 9.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、単回投与後の $85.0 \pm 6.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ に比べ、約1.5分の1に低下した ($p < 0.05$)。また、Cape反復投与後のUH2/Ura比は、反復投与開始前に比べて、約1.5~3分の1に低下していた。

【結論】Capeの反復投与によりCapeの体内動態が大きく変動することが示唆された。また、この現象には、少なくとも、DPD活性の低下が関与していると推察された。