

Doxifluridine の毒性に関する研究

〈第2報〉 ラットにおける13週間経口毒性試験

日本ロシュ研究所 毒性学病理学部

堀井 郁夫 八木下 正行 岡本 敏
森 典子 宇高 奎二

Toxicity Study of Doxifluridine (2)

—13 Weeks Oral Toxicity Study in Rats—

Ikuro Horii *et al.*

Department of Toxicology and Pathology, Nippon Roche Research Center

緒 言

5'-deoxy-5-fluorouridine(一般名 doxifluridine: 5'-DFUR, 以下 5'-DFUR と称す)は, fluoropyrimidine 系抗悪性腫瘍薬として Hoffmann-La Roche 社で新しく開発された 5-FU の誘導体である¹⁾。

抗悪性腫瘍薬としての 5-FU の有効性は, 一般に広く認められているが²⁾, 吸収排泄速度が極めて速く有効血中濃度レベルを維持しにくいこと, およびその毒性が強く, 悪心, 嘔吐, 下痢, 脱毛, 白血球減少を頻発する等^{3,4)}の点で問題があった。一方, 本剤, 5'-DFUR は, 5-FU の masked compound であり, 腫瘍細胞内に高い活性を示す pyrimidine nucleoside phosphorylase により 5-FU に変換され, active metabolite として効力を発現すること⁵⁾ からより高い有効性と安全性が期待される薬剤である。

今回, 5'-DFUR のラットに対する13週間連

続経口投与による亜急性毒性試験を行ったので報告する。

実験期間は1979年3月から1980年2月までである。

I 実験材料および実験方法

1 被験薬物

被験薬物 5'-DFUR は化学名を 5'-deoxy-5-fluorouridine と称し, 分子量 246.20, 水に約 7% (w/v) 溶解し, エタノールに可溶性白色結晶性粉末である。その構造式を Fig. 1 に示す。

2 動物および飼育条件

雌雄の Sprague-Dawley 系ラットを日本チャールス・リバー(株)より4週齢(雄75~85g, 雌65~75g)で購入し, 約1週間の予備飼育をした後, 順調な発育を示し, 体重が雄110~140g, 雌90~120g に増加した健康な動物を実験に供した。予備飼育期間を含めて動物は室温 22±