

## 徐放性5-Fu (5-Fluorouracil) 製剤の門脈内血中濃度推移

北里大学外科

佐藤 茂 大谷 剛正 比企 能樹 柿田 章

消化器癌の肝転移抑制を目的として徐放性5-Fu 製剤を作製し、その血行動態を家兎にて検討した。in vitro の溶出試験では徐放性5-Fu 製剤は5時間で60%の5-Fu が溶出した。現行の5-Fu 製剤は5分以内に100%の溶出を認めた。この徐放性5-Fu 製剤(以下、徐放群)と現行の5-Fu 製剤(以下、control 群)を家兎の十二指腸内に投与し門脈血、末梢血を経時的に採取しその徐放性を比較検討した。門脈内5-Fu 濃度は投与6時間後徐放群はcontrol 群に比べ有意に高値を示した。末梢血のCmax は徐放群が有意に低値を示した。平均滞留時間(MRT)は徐放群がcontrol 群に比べ有意に長かった。以上より本徐放性5-Fu 製剤は、緩徐な溶出により門脈血中濃度を高濃度、長時間維持しかつ末梢濃度は低濃度に保つことが確認され門脈血中内をターゲットとする肝転移局所療法に有用であると考えられる。

**Key words:** sustained release preparation, 5-Fu (5-Fluorouracil), intraportal concentration, chemotherapy

### はじめに

5-Fluorouracil (5-Fu) は、各種投与経路での臨床応用が最も盛んに試みられている抗癌剤であり、本邦では経口投与により消化器癌、乳癌、子宮頸癌治療に應用されている。

経口投与された5-Fu は、おもに小腸より門脈へ吸収され肝を経て全身へ分布する<sup>1)2)</sup>。この吸収過程における門脈血中5-Fu は転移巣成立前の段階であれば門脈を介して成立する消化器癌肝転移を抑制する可能性を示唆しており興味を持たれて久しい<sup>3)</sup>。しかし、経口投与された5-Fu の血中からの消失は、末梢静脈血中濃度推移における半減期がおおよそ10分と極めて速やかであり<sup>2)</sup>、これに先行する門脈血中5-Fu 濃度推移も同様と推察される。これらから、門脈血中5-Fu 濃度を持続できれば、肝転移抑制効果をより増強できるものと思われる。

しかし、このような徐放製剤は現在まで臨床応用に至る十分なものはみられない。そこで、本研究では内服による肝転移抑制効果増強策を目的として、徐放性5-Fu 製剤を試作し、投与後の門脈血中5-Fu 濃度推移を中心に in vivo における吸収動態の基礎的検討を行った。

### 1. 対象と方法

#### a. 使用薬剤

徐放性5-Fu 製剤は、5-Fu 顆粒製剤をアミノアルキルメタアクリレートコポリマーによって coating し粒子径800mcm の顆粒とした(協和発酵工業株式会社東京支社医薬学術部)(Fig. 1)。この徐放製剤は拡散制御型に属し同型にはセパミット R やヘルベッサ-R カプセルなどが市販されている。この製剤の5-Fu 含有率は33%であり薬物の溶出は pH に依存せず徐放膜中の水の浸透速度を抑制することにより溶出速度が調節されている。

Control に用いた coating を施していない5-Fu 顆粒製剤は径約700mcm であり39%の5-Fu を含有する。

#### b. 方法

##### 1) 5-Fu 溶出試験

溶出試験は日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)に準じた<sup>4)</sup>。試験薬として水900ml を用い、パドルの回転数は100rpm とした。経時的に試験薬をサンプリングし、266nm の波長における吸光度から溶出率を算出

**Fig. 1** Sustained release preparation ; Diffuse control type Formulation ; 5-Fu 33%, Lactose Sucrose 50%, Coating material 17%



した。

## 2) 門脈血中5-Fu 濃度推移

日本白色家兔 (2.8kg~3.6kg) をネブタール静麻下に気管切開し挿管, 気道を確保し, 大腿動脈に20G 静脈筒を挿入し動脈圧をモニターした。耳静脈より輸液し血圧を80mmHg 以上に保ちつつ開腹, 腸管膜静脈より20G 血管留置カテーテルを挿入, 先端を肝門部門脈へ留置した。十二指腸に小切開を加え, 5-Fu を十二指腸内へ投与した。投与量は家兔の1/2LD50である10 mg/kg を用い, 徐放性5-Fu 顆粒投与群 (n=4; 以下, 徐放群と略す), control 5-Fu 顆粒投与群 (n=5; 以下, control 群と略す) の2群にて実験を行った。投与後経時的 (15, 30分, 1, 2, 3および6時間) に門脈血および末梢血をへパリン処理した遠沈管に採血後直ちに血漿を分離, -20°Cにて保存した。血清中5-Fu 濃度は高速液体クロマトグラフィー法にて定量した。

両群の結果を門脈血および末梢血濃度推移, そのAUC (血中濃度曲線下面積), Cmax (最高血中濃度), Tmax (Cmax に到達する時間), MRT (平均滞留時間) にて比較検討した。

なお, 結果は対数換算にて Student's t-test もしくは Aspin Welch test を用い有意差検定を行った。

## 2. 結果

### a. 溶出試験

徐放性5-Fu 顆粒は水温37°Cにて0次関数的に溶出し, 5時間で約60%の溶出が確認された。一方, control の5-Fu 顆粒の溶出は速く約5分で100%溶出した (Fig. 2)。

### b. 門脈血中濃度推移

徐放群の門脈血中5-Fu 濃度は投与後15分に699±

1,093ng/ml (平均±標準偏差) と上昇し2時間後204±129ng/ml と一度低下したが3時間後902±490ng/ml と再度上昇し経過中最高値となった。3時間以降は700 ng/ml 以上の値を保ちつつ投与後6時間目まではほぼ plateau に推移した。

末梢血中濃度もやや遅れて同様の推移を示したが門脈血中濃度に比べ100ng/ml 以下と低濃度であった。3時間以降では門脈血中濃度は末梢血中濃度の約10倍の値であった (Fig. 3, 4)。

一方, control 群の門脈血中濃度は一過性に上昇し

Fig. 3 Mean 5-Fu Concentration in portal vein after p.o. Administration of control and sustain release 5-Fu Granules 10mg/kg to rabbits (n=4 and 5) \*p<0.05

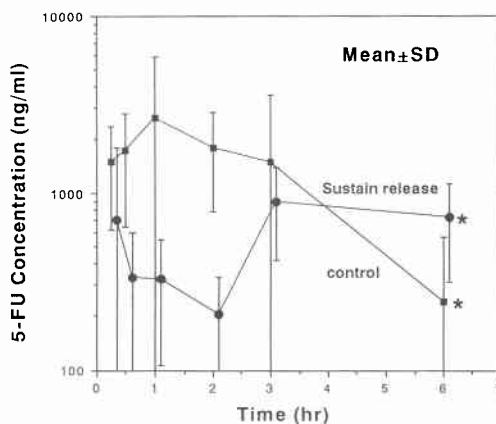


Fig. 4 Mean 5-Fu Concentration of in peripheral vein after p.o. Administration of control and sustained release 5-Fu Granule 10mg/kg to rabbits (n=5 and 4)

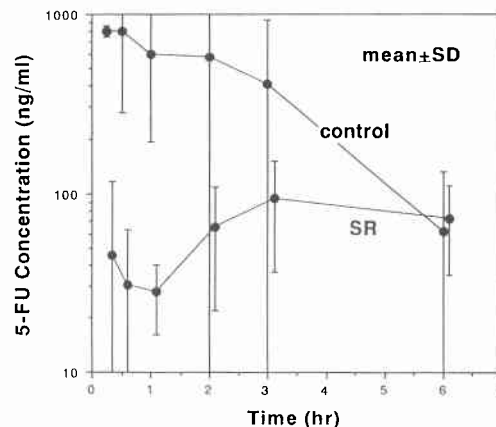
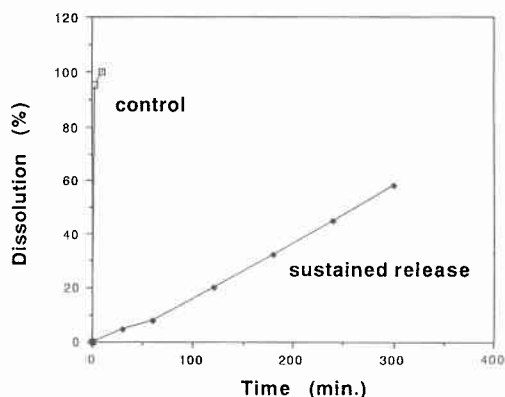


Fig. 2 Dissolution of 5-Fu Granule



経過中の最高値を示すがその後直線的に減少し、6時間後では約250ng/ml以下と最高値の9%にとどまった。末梢血中濃度も投与直後に最高値を示したがその後門脈血中と同様にほぼ直線的に減少し6時間後は最高値の7.7%となった。

また3時間以降の門脈血中濃度は末梢血中濃度の約3.8倍の値であった (Fig. 3, 4)。

門脈血中濃度の6時間値は徐放群がcontrol群に比べ有意に高値を示した (p<0.05, Aspin Welch test) (Fig. 3)。

投与直後から6時間までの5-FuのAUCは、門脈血において徐放群は3,715±651ng・hr/mlでありcontrol群では8,167±4,257ng・hr/mlであった。末梢血においては徐放群447±271ng・hr/ml, control群2,405±1,689ng・hr/mlであった (p<0.05 Student's t-test 対数換算) (Fig. 5) (Table 1)。

Cmaxは門脈血にて徐放群1,458±625ng/ml, control群は4,104±2,444ng/mlであった (p<0.05 Student's t-test 対数換算)。末梢血においては徐放群

117±61ng/ml, control群1,100±520mg/mlであった (p<0.05, Student's t-test 対数換算) (Fig. 6) (Table 1)。

Tmaxは、門脈血にて徐放群3.1±2.3hr, control群1.5±1.0hrと徐放群に遅延がみられた。

末梢血では徐放群3.1±2.3hr, control群0.8±0.7hrで門脈血中と同様の傾向を示した (Table 1)。

5-Fu投与後6時間までのMRTは、門脈血にて徐放群3.6±0.3hr, control群1.9±0.9hrと徐放群は長時間滞留し (p<0.05, Aspin Welch test 対数換算)、末梢血にても徐放群3.3±1.7hr, control群1.1±0.7hrと徐放群の滞留時間の方が長かった (p<0.05, Aspin Welch test 対数換算) (Table 1)。

3. 考 察

1985年 Taylor ら<sup>2)</sup>は大腸癌の肝転移抑制を目的とし、大腸癌肝転移経路と同経路の門脈内に手術直後より7日間にわたり5-Fuを持続注入する臨床試験の結果を報告した。これは117例に施行され良好な生存率を示している。これをうけ米国にてNSABPは追試を行い否定的な結論を報告した<sup>5)</sup>。しかし、同試験では患者

Fig. 5 AUC in portal and peripheral vein after p. o. administration of control and Sustained release 5-Fu Granules 10mg/kg to rabbits

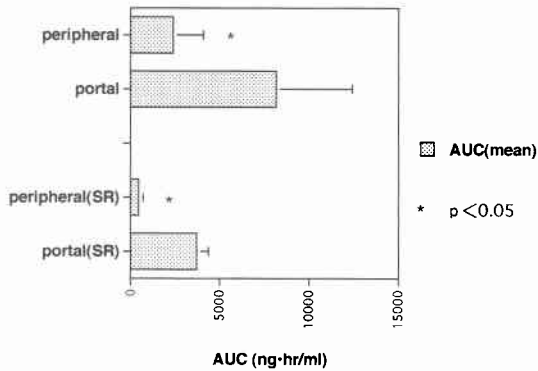


Fig. 6 Cmax in portal and peripheral vein after p. o. administration of control and Sustained release 5-Fu Granules 10mg/kg to rabbits

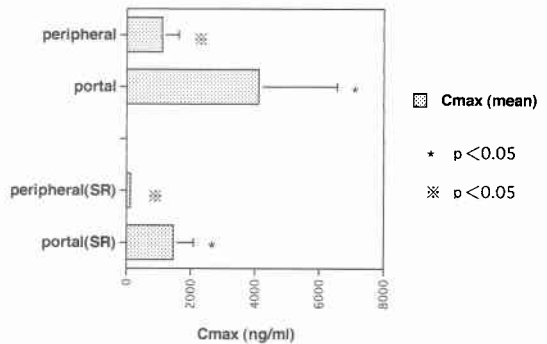


Table 1

		SR	control	p value
portal	Cmax (ng/ml)	1,458±625	4,104±2,444	p<0.05
	Tmax (hr)	3.1±2.3	1.5±1.0	NS
	AUC (ng·hr/ml)	3,715±656	8,167±4,257	NS
	MRT (hr)	3.6±0.3	1.9±0.9	p<0.05
peripheral	Cmax (ng/ml)	117±61	1,100±520	p<0.05
	Tmax (hr)	3.1±2.3	0.8±0.7	NS
	AUC (ng·hr/ml)	447±271	2,405±1,689	p<0.05
	MRT (hr)	3.5±0.3	1.7±0.8	p<0.05

の抽出と方法論に疑問があり<sup>9)</sup>Taylor らの報告結果はいまだその可能性を失っていない。

一方、Douglass ら<sup>7)</sup>は5-Fu 投与経路による体内分布の経時的比較を報告している。末梢血に投与されたものと経口投与されたものにおける門脈血中濃度の比較ではピークに差はなく経口投与では比較的長く高い濃度を維持していた。これらより肝転移抑制を目的とした門脈化学療法での経口剤による可能性は十分期待しうるものと思われる。最近 mitomycin C との併用ではあるが、5-Fu 経口療法が術後補助化学療法として施行された結果、直腸癌の肝転移再発を非施行群よりも有意に抑制したとする成績も得られつつある<sup>8)</sup>。しかし、現行の製剤と用法による門脈血中5-Fu 濃度は pulse 的な上昇に過ぎず、これを持続化できれば肝転移抑制効果をさらに増強しうることが期待される。石田ら<sup>9)</sup>は肝転移モデルラットにおける5-Fu の門脈化学療法を持続的投与と間欠的投与につき検討し、持続的投与は間欠的投与に比較し肝転移抑制効果は高いことを報告している。以上から徐放性5-Fu 製剤を作製し肝転移抑制実験施行する目的でまず門脈血中濃度推移を検討した。

5-Fu 製剤の溶出試験の成績をみると、現行の5-Fu 製剤は5分以内に100%が溶出してしまふのに対し、今回試作した徐放性5-Fu 顆粒は5時間で60%の主薬が溶出することが *in vitro* で確認された。これらの徐放性は家兎における末梢血中、門脈血中濃度推移でも確認できた。

今回の成績でみると徐放性5-Fu 顆粒は門脈血中にてまず二峯性のピークを示すことが判明した。これは十二指腸に投与し吸収され門脈内5-Fu 濃度がまず上昇するが肝臓内での first pass effect により分解され徐々に5-Fu 濃度は減少する(最初のピーク)。しかし徐放性コーティングの溶出試験の結果を反映し肝臓での分解能をうまわる吸収により再び門脈内濃度は上昇に転じ二つ目のピークを示す。その後は5-Fu の分解能がうまわり徐々に減少していくものと推察される。また二つ目のピーク後において比較的高い濃度を長時間にわたり維持することも判明した。6時間後では control 群に比べ有意に高値を示した。今回採用した実験系では、6時間以降は血圧低下をきたし実験の継続を断念せざるをえなかった。6時間以降の血中5-Fu 濃度の消長を追求する追試を検討中であるが、徐放群の ACU 増加がみこまれている。

薬物吸収の速さを表す Cmax, Tmax は control 群

にて Cmax は高く Tmax は速い。滞留時間の指標である MRT は control 群にて小さかった。これらの成績は通常剤型の5-Fu (control 群) は吸収が速く代謝も速いことを表している。

5-Fu の効果は time-depending な性格を有している<sup>10)</sup>。徐放性5-Fu の門脈内5-Fu 濃度の AUC は上記の理由にて途中で測定が終了しているが MRT は有意に長く、門脈内5-Fu 濃度は6時間後においてもその減少は緩やかでありかつ高濃度である。徐放性5-Fu は現行の5-Fu 製剤と比べよりいっそう time-depending な性格に即した門脈内濃度推移を示している。さらに末梢血中では高濃度に至らないことも判明した。これらは門脈血中濃度の維持をターゲットとする局所療法には甚だ好都合な知見といえる。

今回の成績について、徐放製剤では末梢血中濃度が門脈血中濃度に比べはるかに低値で推移するという結果は、現在臨床で使用されている5-Fu 製剤は投与後速やかに吸収され代謝されていくような製剤設計がなされているが、試作徐放性5-Fu 顆粒は溶出が緩徐なため門脈血中濃度推移に引き続く肝以後の代謝によるものと思われる。

以上の成績より今回試作の製剤は門脈血中5-Fu 濃度の持続化を実現しえたと判断されさらに末梢血中の濃度推移を低値に推移させる可能性が示されており、5-Fu 製剤による肝転移治療の有効性の向上とともに、副作用の軽減の可能性が示唆されたものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 穴田久雄, 中村信雄, 丸茂博大: 5-Fluorouracil の経口投与時における生体内動態. 薬誌 94: 1131-1138, 1974
- 2) Taylor I, Machint D, Mullett M et al: Arandomised controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. Br J Surg 72: 359-363, 1985
- 3) Archer SG, Gray BN: Comparis on of portal vein chemotherapy with hepatic artery chemoterapy in the treatment of liver metastasis. Am J Surg 159: 325-329, 1990
- 4) 朝比奈正人, 井口正信, 石関忠一ほか: 溶出試験法. 鈴木郁生, 福田英臣, 原田正敏ほか編. 日本薬局方解説書. 1巻, 12版. 廣川書店, 東京, 1991, p458-470
- 5) Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL et al: Adjuvant therapy of Dukes A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast

- and Bowel Project protocol C-02. *J Clin Oncol* 8 : 1466—1475, 1990
- 6) J OConnell M: Is portal-vein fluorouracil hepatic infusion effective colon cancer surgical adjuvant therapy? *J Clin Oncol* 8 : 1454—1456, 1990
  - 7) Douglass HO, Mittelman A Jr: Metabolic studies of 5-fluorouracil-II, influence of the route of administration on the dynamics of distribution in Man. *Cancer* 34 : 1878—1881, 1974
  - 8) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan: Five year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 25 : 91—103, 1995
  - 9) 石田秀行, 岩間毅夫, 三島好雄ほか: 肝転移予防に対する持続門脈化学療法の実験的検討. *日消外会誌* 25 : 44—48, 1992
  - 10) 平田公一: Cisplatin/5-FU, Cisplatin/UFT 併用療法. *癌と化療* 22 : 1009—1016, 1995

### Concentrations of 5-Fluorouracil in Portal Vain after p.o. Administration by the Sutained Release Type

Shigeru Sato, Yoshimasa Ootani, Yoshiki Hiki and Akira Kakita  
Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine

We have produced the sustained release type 5-Fluorouracil (5-Fu) for the purpose of the inhibition of liver metastasis of the gastrointestinal tract carcinomas and evaluated its hemodynamics. After 10 mg/kg of sustained release type 5-Fu (Sustained release group) had been administered into the rabbit duodenum, the blood sample was taken from the portal vein with specific intervals. The concentration of 5-Fu reached the plateau three hours after the administration and the high concentration higher than 700 ng/ml was maintained. The concentration of the peripheral blood sample which was taken simultaneously was lower than 100 ng/ml. On the other hand, the portal concentration of presently available 5-Fu (Control group, 10 mg/kg) reached the maximum concentration of 2600 mg/ml followed by the straight lined decrease. The mean retaining time (MRT) was 3.6 hours in sustained release group and 1.9 hours in control group. We conclude that our sustained release type 5-Fu maintain high portal concentration and the low peripheral concentration for the prolonged time. It is effective for the local treatment of liver metastasis which is targetting portal vein.

**Reprint requests:** Shigeru Sato Department of Surgery, Sagamidai Hospital  
6-24-28 Sagamigaoka, Zama, 228-0001 JAPAN

---