



5-FU 血中濃度測定による投与量調節の有用性

—インフューザーポンプの種類により 5-FU 持続静注時の 5-FU 血中濃度は異なる—

宗岡 克樹^{*1} 白井 良夫^{*1} 神田 循吉^{*2} 佐々木正貴^{*1} 若井 俊文^{*3}
若林 広行^{*2}

[*Jpn J Cancer Chemother* 42(10): 1215-1218, October, 2015]

Improved Response to 5-FU Using Dose Adjustment and Elastomeric Pump Selection Based on Monitoring of the 5-FU Level—A Case Report: Katsuki Muneoka^{*1}, Yoshio Shirai^{*1}, Junkichi Kanda^{*2}, Masataka Sasaki^{*1}, Toshifumi Wakai^{*3} and Hiroyuki Wakabayashi^{*2} (^{*1}*Dept. of Surgery, Niitsu Medical Center Hospital*, ^{*2}*Dept. of Clinical Therapy and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences*, ^{*3}*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*)

Summary

A 61-year-old man with unresectable multiple hepatic metastases after resection of sigmoid colon carcinoma was treated with irinotecan and infused 5-fluorouracil (5-FU) plus Leucovorin (FOLFIRI). Since the levels of tumor markers increased, the 5-FU dose was increased from 2,700 to 3,000 mg/m² using a Jackson-type pump and an extended infusion time of 53 hours. The blood level of 5-FU was 507 ng/mL 16 hours after starting the infusion. The pump was then changed to a bottle-type pump with the same dose of 3,000 mg/m². At 16 hours, the 5-FU level was 964.5 ng/mL. The areas under the concentration vs. time curve (AUC mg · h/L) were 21 and 44 mg · h/L for the Jackson- and bottle-type pumps, respectively. Owing to the development of Grade 3 stomatitis and hand-foot syndrome, 5-FU was reduced to 2,700 mg/m² with a bottle-type pump. The AUC decreased to 27 mg · h/L, but the liver metastases were reduced and the adverse effects subsided to Grade 1. This case shows that individual dose adjustment of 5-FU to the appropriate AUC based on pharmacokinetic monitoring of the blood 5-FU level can improve the response, reduce adverse effects, and have a clinical benefit. **Key words:** Serum 5-FU concentration, Therapeutic drug monitoring, Colorectal neoplasms (Received Feb. 3, 2015/Accepted Apr. 10, 2015)

要旨 背景: 大腸癌治療では 5-FU 持続静注用インフューザーポンプ (以下, ポンプ) が汎用されるが, 5-FU 血中濃度からの検討は少ない。目的: 2 種類のポンプ間で 5-FU 血中濃度に差を認めた 1 症例を報告する。方法: 61 歳, 男性。S 状結腸癌術後肝転移に対し FOLFIRI+bevacizumab を開始。転移巣が増大し 5-FU を 3,000 mg/m²へ増量した際, 投与時間延長を認めた。ポンプをジャクソン型 (以下, J 型) からボトル型 (以下, B 型) へ変更し, 5-FU 血中濃度測定を行った。結果: J 型の投与時間は約 53 時間, 血中濃度は投与開始後 2 · 16 · 19 時間で 282.5 · 507 · 470.3 ng/mL であった。同一投与量での B 型の投与時間は約 49 時間となり, 血中濃度は投与開始後 2 · 16 · 19 時間で 548.5 · 964.5 · 915.0 ng/mL であったが, Grade 3 の口内炎出現のため 5-FU を 2,700 mg/m²へ減量したところ, 16 時間値は 593.5 ng/mL であった。結語: 投与量が同一であっても, ポンプにより投与時間ならびに 5-FU 血中濃度は異なる。特に増量時は, 5-FU 血中濃度も約 2 倍の差を認めた。このようにポンプの機能特性は 5-FU 血中濃度に影響を与えるため, 血中濃度を測定して投与量調節することは有用である。その結果, 副作用の軽減, 奏効率の上昇が期待できる。

*1 新潟医療センター病院・外科

*2 新潟薬科大学・薬学部・臨床薬物治療学研究室

*3 新潟大学大学院医歯学総合研究科・消化器・一般外科学分野 (第一外科)

連絡先: 〒 956-0025 新潟市秋葉区古田 610 新潟医療センター病院・外科
宗岡 克樹

表 1 ポンプの種類による 5-FU 血中濃度の変化

ポンプ 種類	充填 5-FU 量	5-FU 血中濃度 (ng/mL)			5-FU の AUC 濃度×46 h (mg·h/L)
		持続投与の開始後			
		2 時間	16 時間	19 時間	
ジャクソン型	4,500 mg	282.5	507	470.3	21
ボトル型	4,500 mg	548.5	964.5	915.0	44
	4,000 mg	—	593.5	—	27

はじめに

薬物の薬物濃度測定 (therapeutic drug monitoring: TDM) は多くの薬剤で実施されるようになったが, 抗癌剤に関しての報告は少ない¹⁾。今回, 化学療法中のインフューザーポンプ (以下, ポンプ) の種類により, 投与中の 5-FU 血中濃度に 2 倍近い差を生じた 1 症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 61 歳, 男性。

主訴: 大腸癌同時性肝転移の化学療法目的。

既往歴・家族歴: 特になし。

現病歴: 当院にて S 状結腸癌に対し大腸切除術が施行された。肉眼的には 55×50 mm の 2 型腫瘍を認め, 病理組織学的には adenocarcinoma (tub2>tub1), ss, ly0, v1, n2 であった。同時性多発性肝転移 (12 個) が存在し, 肝転移巣は切除不能と判断されたため, 大腸癌肝転移に対する化学療法を目的として術後 7 週目に当科へ入院した。

入院時現症: 下腹部正中に手術瘢痕を認める以外, 特記すべき所見はない。

入院時 CT 所見: 肝両葉に多発性転移巣を認めた。

＜化学療法のレジメン＞

① FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法: FOLFOX6 療法²⁾, FOLFIRI 療法³⁾ では day 1 に *l*-LV 200 mg/m² および oxaliplatin (L-OHP) 85 mg/m², 塩酸イリノテカン (CPT-11) 150 mg/m² の 2 時間点滴静注 (14~16 時) を同時に行い, 5-FU 400 mg/m² を静注後に 5-FU 2,400 mg/m² を 46 時間かけて持続静注する。FOLFOX (FOLFIRI) は 2 週間を 1 コースとし, *l*-LV, L-OHP, CPT-11, 5-FU を 2 日間投与し繰り返す。本症例では, 初回 FOLFOX (FOLFIRI) 施行日およびレジメン変更時に 5-FU 血中濃度を測定した。5-FU 血中濃度は HPLC-UV 法 (波長 268 nm, 内標: 5-chlorouracil)⁴⁾ と, 近年開発された免疫反応を用いた自動分析用試薬「血中 5-FU 測定用試薬 My5-FU」(ファルコバイオシステムズ)⁵⁾ を用いて当院検査室にて測定した。

② FOLFOX 療法開始後の経過: FOLFOX6 (5-FU 投与量 2,400 mg/m²) で肝転移巣は PR となった。FOLFOX 開始 6 か月後にしびれ, 味覚障害が出現したため, L-OHP を中止し, 定位放射線療法を肝転移の 2 か所に 48 Gy/4 回施行した。残存している肝転移に対して, FOLFIRI (5-FU 投与量 2,400 mg/m²) を施行した。その後, capecitabine (Xeloda[®]) + bevacizumab に変更し 1 年間継続後, 新たな肝転移巣が出現したため FOLFIRI + bevacizumab に変更した。肝転移巣が PD となり, 5-FU 投与量を 2,700 mg/m² から 3,000 mg/m² に増量し 5-FU 血中濃度を測定した。この際, 投与時間の延長が認められた。ポンプはバクスターインフューザー SV シリーズ (スタンダードタイプ) のジャクソン型 (コード番号 J2C1075J) とボトル型 SV2.5 (コード番号 J2C1711) を使用した。ポンプをジャクソン型 (以下, J 型) からボトル型 (以下, B 型) へ変更し, 5-FU 血中濃度測定を行った。

③ 5-FU 血中濃度と経過: J 型での投与時間は約 53 時間, 血中濃度は投与開始後 2・16・19 時間で 282.5・507・470.3 ng/mL であった。同一投与量の B 型での投与時間は約 49 時間, 血中濃度は投与開始後 2・16・19 時間で 548.5・964.5・915.0 ng/mL であった (表 1)。5-FU 血中濃度から求めた薬物濃度曲線下面積 (AUC)⁶⁾ は 5-FU 投与量 3,000 mg/m² で J 型では 21 mg·h/L であり, B 型での AUC は 44 mg·h/L であったが, Grade 3 の口内炎と手足症候群 (HFS) を認め AUC の高値によるものと考えられたため, 5-FU 投与量を 3,000 mg/m² から 2,700 mg/m² に減量した。5-FU 血中濃度を測定したところ, 投与開始後 16 時間で 593.5 ng/mL で, AUC は 27 mg·h/L と計算された。肝転移巣は縮小し, 3 か月後の CT で SD であった (図 1)。経過中の副作用としては, Grade 1 の口内炎と HFS を認めたのみであった。5-FU 血中濃度測定の採血のために短期入院を要した以外は外来通院で実施可能であった。その後 FOLFIRI + panitumumab を施行し, 化学療法開始後 48 か月生存した。

II. 考 察

大腸癌化学療法の標準レジメンとしては FOLFOX,

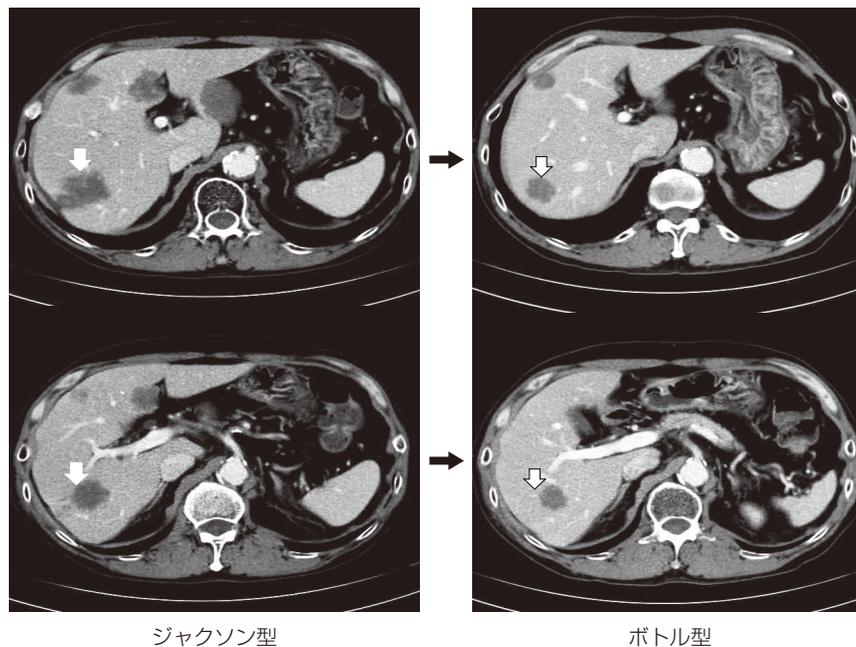


図1 肝転移巣のCT像 (CT上の白矢印は病変部)
ジャクソン型からボトル型に変更後3か月で肝転移巣の縮小を認めた。

FOLFIRI などがあるが²⁾、これらは5-FUの持続静注に他の抗癌剤を併用するレジメンである。

5-FUの持続静注は $2,400 \text{ mg/m}^2$ といわれているが、GERCOR study⁷⁾では副作用がなければ5-FUは $2,400 \sim 3,000 \text{ mg/m}^2$ へ増量可能とされている。本症例でも $3,000 \text{ mg/m}^2$ まで増量したが、5-FUの粘度が増加し、従来のポンプのバルーンの能力⁸⁾では46時間での注入が不可能であった。そのため新型のポンプに変更し、規定時間に注入可能となるとともに、有効5-FU血中濃度に達した。

5-FU血中濃度測定による投与量調節、すなわち5-FUのTDMの研究は広く海外で行われている。Capitainらは、FOLFOXレジメンについて体表面積に基づく投与量群と5-FU血中濃度に基づく投与量調節(AUC値を $20 \sim 24 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ へ調節)群を比較した結果、奏効率が46.6%から69.7%に向上し、全生存期間中央値も22か月から28か月へと延長したことを報告している⁹⁾。しかし、彼らのグループは電動ポンプを使用しており、粘度が上昇しても規定時間で注入することが可能であるが、日本では多くは風船型のポンプが使用されており、5-FU投与量が増量すると規定容量が注入されず、有効なAUCも得られない可能性があることが今回の症例で判明した。

5-FUのAUCに影響を及ぼす因子としては年齢、性別、BSA、肝腎機能などがあげられるが、本症例の経験から5-FU増量時にはポンプの機能も要因の一つになると考えられた。ポンプの機能特性は5-FUの血中濃度、AUCに影響を与えるため、5-FU血中濃度を測定して投

与量調節をすることが有用である。

結 論

投与量が同一であっても、ポンプにより投与時間ならびに5-FU血中濃度は異なる。特に増量投与時には5-FU血中濃度に約2倍の差を認めた。ポンプの機能特性は5-FUの血中濃度、AUCに影響を与えるため、5-FU血中濃度を測定して投与量調節をすることが有用である。その結果、副作用の軽減、奏効率の上昇が期待できる。

文 献

- 1) Merkel U, Farker K, Wedding U, *et al*: Pharmacokinetics of oxaliplatin and non-hematological toxicity in metastatic gastrointestinal cancer patients treated with chronomodulated oxaliplatin, 5-FU and sodium folinate in a pilot investigation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 44(3): 128-134, 2006.
- 2) de Gramont A, Figuer A, Seymour M, *et al*: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18(16): 2938-2947, 2000.
- 3) Saam J, Critchfield GC, Hamilton SA, *et al*: Body surface area-based dosing of 5-fluorouracil results in extensive interindividual variability in 5-fluorouracil exposure in colorectal cancer patients on FOLFOX regimens. *Clin Colorectal Cancer* 10(3): 203-206, 2011.
- 4) Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, *et al*: Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer* 77(3): 441-451, 1996.
- 5) Beumer JH, Boisdron-Celle M, Clarke W, *et al*: Multicenter evaluation of a novel nanoparticle immunoassay for 5-fluorouracil on the Olympus AU400 analyzer. *Ther Drug Monit* 31(6): 688-694, 2009.

- 6) Gamelin E, Delva R, Jacob J, *et al*: Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26**(13): 2099-2105, 2008.
 - 7) Tournigand C, André T, Achille E, *et al*: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22**(2): 229-237, 2004.
 - 8) Kawabata Y and Nakagawa A: Optimal volume of medicinal solution in the portable disposable infusion pump (SUREFUSER A) for FOLFOX6, FOLFIRI therapy of colorectal cancer patients (2nd report)-influence of temperature on outflow speed of the medicinal solution. *Yakugaku Zasshi* **130**(4): 621-627, 2010.
 - 9) Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, *et al*: Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clin Colorectal Cancer* **11**(4): 263-267, 2012.
-