

Title	口腔がん化学療法におけるS-1服用時の tegafur, 5-fluorouracil 血中濃度に関する検討 (経口法と簡易懸濁法)
Author(s)	中本, 未央; 佐藤, 一道; 山内, 智博; 森崎, 重規; 外木, 守雄; 山根, 源之; 田中, 陽一; 一場, 秀章; 井上, 義雄
Journal	歯科学報, 109(6): 585-593
URL	http://hdl.handle.net/10130/1114
Right	

口腔がん化学療法における S-1 服用時の tegafur, 5-fluorouracil 血中濃度に関する検討 (経口法と簡易懸濁法)

中本未央¹⁾²⁾ 佐藤一道³⁾ 山内智博³⁾
森崎重規⁴⁾ 外木守雄⁴⁾ 山根源之³⁾⁴⁾
田中陽一⁵⁾ 一場秀章²⁾ 井上義雄²⁾

抄録：S-1 を用いた化学療法は口腔がんの治療において重要な役割を担っている。S-1 は 5-fluorouracil (5-FU) のプロドラッグである tegafur (FT) に dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 阻害剤であるギメラシルと消化管毒性軽減作用を有するオテラシルカリウムを配合した経口抗がん剤である。嚥下困難な口腔がん患者においては、S-1 を経管投与しなければならない場合がある。東京歯科大学口腔がんセンターでは、これらの患者に簡易懸濁法を用いている。

我々は S-1 の経口投与後、簡易懸濁法による経管投与後の FT と 5-FU の血中濃度を測定した。投与方法の違いによる血中濃度、副作用の差異について検討した。

5-FU 血中濃度は個体差が大きかったが、投与方法の違いによる 5-FU、FT 血中濃度および副作用の発現に顕著な差は見られなかった。S-1 投与の際には、5-FU 血中濃度に個体差が大きいことを理解した上での使用が望ましい。簡易懸濁法は、口腔がん患者の治療に有用な方法の一つであることが示唆

された。

緒 言

口腔がんの標準的な治療は、手術、化学療法、放射線療法、またはこれらの併用である。化学療法を行う場合、術前、術後を問わず、5-fluorouracil が中心的役割を果たしている¹⁾。5-fluorouracil は、口腔がんだけでなく、乳がん、胃がんなど様々ながん腫の化学療法に使用され、最も繁用されている抗がん剤のひとつであり、効果増強と副作用の軽減を目的として新しい誘導体の開発、投与方法について検討されている。S-1 は、日本で開発されたバイオケミカルモジュレーションを利用した経口抗がん剤である^{2)~5)}。5-fluorouracil のプロドラッグである tegafur に 5-fluorouracil の分解阻害作用をもつギメラシルと消化管粘膜で 5-fluorouracil のリン酸化を特異的に阻害し、消化管障害に対して毒性軽減作用をもつオテラシルカリウムを配合している。2種類のモジュレーターにより、5-fluorouracil 濃度を上げ、抗腫瘍効果を高め、消化器毒性(食欲不振、下痢、粘膜炎)を軽減している。S-1 は、5-fluorouracil と同様かそれ以上の効果を持つと考えられ⁶⁾⁷⁾⁸⁾、口腔がんに対しても優れた効果を示している⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。S-1 は経口剤であるため、投与が簡便であり、今後も様々な併用療法が開発されると考えられる。消化器毒性に由来する副作用は軽減されたが、副作用には投与量、DPD 活性など様々な因子が関与しており¹⁰⁾、S-1 単独投与での全体の副作用発現率は 87% (白血球減少 45.8%, 好中球減少 43.7%, 悪心 22.8

キーワード：簡易懸濁法、口腔がん、S-1、血中濃度、化学療法

¹⁾東京歯科大学市川総合病院薬局

²⁾東邦大学大学院薬学研究所

³⁾東京歯科大学口腔がんセンター

⁴⁾東京歯科大学オーラルメディスン・口腔外科学講座

⁵⁾東京歯科大学市川総合病院臨床検査科病理

(2009年9月14日受付)

(2009年10月1日受理)

別刷請求先：〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13

東京歯科大学市川総合病院薬局 中本未央

%)であり, Grade 3 以上は22.5%¹²⁾と決して有害事象が少ないわけではなく, 慎重な投与が必要である。

口腔がん患者は, 摂食・嚥下機能に問題が発生することが多く, S-1 を経口投与できなくなる場合がある。我々は, 口腔がん患者における術後の投薬においては, 簡易懸濁法を採用しており, その有用性についてすでに報告した¹³⁾。簡易懸濁法とは, 錠剤・カプセルを粉砕せず, そのままシリンジに入れ温湯(55℃)で約10分間懸濁後, 経管投与する方法である¹⁴⁾¹⁵⁾。投与できない薬剤もあるが, 粉砕時における薬剤のロスや投与時に攪拌した薬剤が容器に残留することもなく, 正確な薬剤量を投与できるという利点をもっている。

近年, 先発医薬品とジェネリック医薬品の崩壊性が異なる薬剤¹⁶⁾, 体内動態が剤形(錠・細粒)による影響を受ける薬剤¹⁷⁾も報告されている。投与方法においても, 血中濃度に何らかの影響を及ぼす可能性は否定できない。簡易懸濁法を経口法に代わる有効な手段とするためには, 簡易懸濁法を用いた場合と経口投与時に差異がないことを確認する必要がある。したがって, 血中濃度に対する投与方法の影響を調べることが重要である。

本研究では, S-1 の経口投与時と簡易懸濁法での経管投与時の tegafur, 5-fluorouracil の血中濃度を High Performance Liquid Chromatography (HPLC) により測定し, 薬物動態パラメータ (Cmax, Tmax, AUC) を比較検討した。HPLC は, 様々な生体成分, 薬剤の分離や定量のための代表的な手法として, 幅広く利用されている分析方法である¹⁸⁾。測定

した tegafur と 5-fluorouracil の化学構造を図 1 に示した。また, 有害事象の発現頻度についても検討した。

対象および方法

対象は, 2008年5月から2009年7月までの間, 東京歯科大学口腔がんセンターを受診し, 扁平上皮癌と診断され, 入院期間中に S-1 を経口投与または簡易懸濁法を用い経管から投与することになった口腔がん患者のうち, 同意を得た患者とした。「ヘルシンキ宣言」に基づき, 個人の人権の尊重, 個人への不利益および危険性と本研究内容について記述した文書により十分な説明を行った後, 同意を得た。22 症例, 男性11名, 女性11名, 34~82歳, 平均年齢64歳であった。いずれの患者も, クレアチニンクリアランス (Ccr), AST, ALT は正常範囲内であった。

研究目的で利用される情報については, 個人情報保護のために新たに定義されたコード番号で匿名化し, 別途, 管理責任者を置いた。本研究は「疫学研究的倫理指針」¹⁹⁾に従い, 東京歯科大学市川総合病院および東邦大学倫理委員会の承認(承認番号: 137)を得て行った。

方法は以下の通りである。

S-1 は, 体表面積に基づく承認された用法・用量に従い, 1日2回, 朝夕食後, 100mg/day (1回50mg) もしくは80mg/day (1回40mg) で行った。頭頸部領域で使用される2週投薬1週休薬法で行った²⁰⁾。

血中濃度が定常状態になるには, FT は約4日間, 5-FU は約2日間を要すると報告されている³⁾。S-1 の定常状態における血中濃度を測定するために, S-1 の服用開始後8日目(2週間の中日)以降を採血日とした。採血日に服用直前と服用後3, 12時間後に採血した。サンプルチューブに5ml採血し, 3000rpm 5分間遠心分離し, 血清を得た。可能な場合のみ, 服用後1時間後も採血した。

血清は, 測定するまで-80℃で保存した。

Chu D らの報告²¹⁾を参考に内標準法を用い, FT と 5-FU の HPLC 分析を行った。

血清250μL に50μL のメタノールと内標準物質として30μL の 5-bromouracil (5-BU, 10mg/L) を加えた。50mg の硫酸アンモニウムを加え1分間攪拌した後, 6000×g で5分間遠心分離した。1 mL のイ

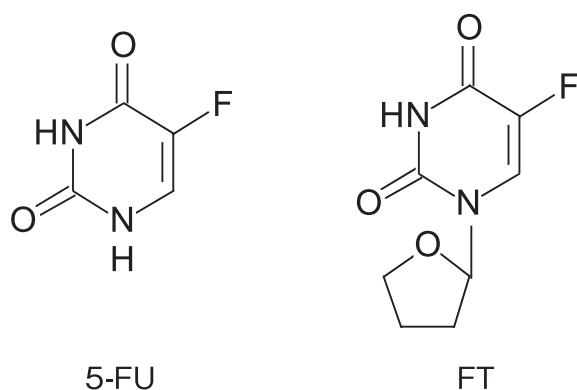


図1 5-FU と FT の化学構造

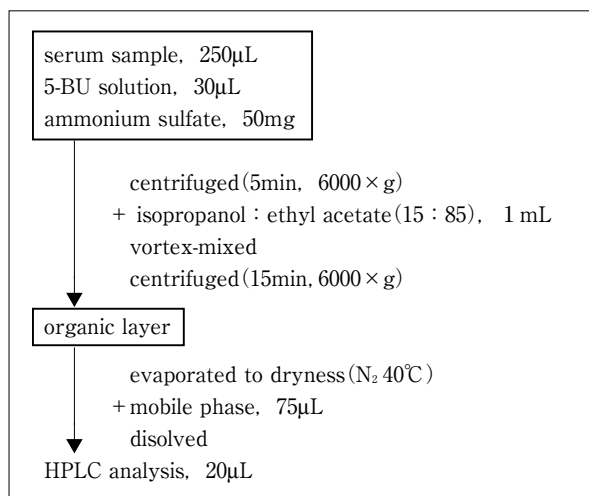


図2 FTと5-FUの抽出方法

ソプロパノール：酢酸エチル(15：85)を抽出液として加えた。攪拌した後、6000×gで15分間遠心分離した。有機層を採取し、40℃で乾燥窒素により溶媒を留去した。残渣に75μLの移動相を加え溶解し、20μLをHPLCにより分析した。FTと5-FUの抽出方法を図2、HPLC測定条件を図3に示した。

HPLCの結果から最高血中濃度(Cmax, [ng/mL]),

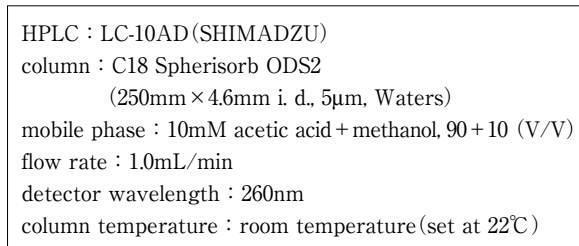


図3 HPLC測定条件

最高血中濃度到達時間(Tmax, [h])を求めた。

血中濃度-時間曲線下面積(AUC, area under the concentration-time curve [ng·h/mL])は、台形法により算出した。

データ解析は2群間の検定にはFischerの直接確立法、t検定を使用し5%の危険率をもって有意な差とした。

対数変換した値を解析に使用し、平均値の比の90%信頼区間を算出した。

有害事象は、National Cancer InstituteのCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0)に基づき評価した²²⁾。評価方法を表1に示した。

表1 有害事象基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
白血球 (/mm ³)	<LLN-3000	3000-2000	2000-1000	<1000	死亡
好中球 (/mm ³)	<LLN-1500	1500-1000	1000-500	<500	死亡
食欲不振	食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化(経口栄養剤による補充を要する)	顕著な体重減少や栄養失調を伴う(静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する)	生命を脅かす症状がある	死亡
口内炎(機能・症状)	わずかな症状で摂食に影響なし	症状があるが食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる	症状があり、十分な栄養や経口摂取ができない	生命を脅かす症状がある	死亡
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数の増加	ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数の増加<24時間の静脈内輸液を要する	ベースラインと比べて≥7回/日の排便回数増加, 便失禁 ≥24時間の静脈内輸液を要する	生命を脅かす症状がある	死亡
手足の皮膚反応	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化	機能障害のない皮膚の変化(剥離, 水疱, 出血, 腫脹)または疼痛	機能障害を伴う皮膚の変化	—	—

結果

HPLC による 5-FU, FT 同時測定

S-1 50mg 経口投与後の HPLC クロマトグラムを図 4 に示した。5-FU は 3.9 分, 内標準物質である 5-BU は 6.8 分, FT は 18.2 分に検出された。各成分の標準品を用い, ピークを同定した。各成分のピークは, それぞれが重なり合わず, よく分離していた。

内標準物質である 5-BU に対する 5-FU, FT のピーク面積比から血中濃度を算出した。

経口, 簡易懸濁ともに, 同様の HPLC クロマトグラムが観察された。

各投与方法(経口, 簡易懸濁)による血中動態の比較と生物学的同等性

HPLC からとめた FT, 5-FU の血中濃度から投与量, 投与方法ごとに平均値および標準偏差を算出した。

各群の患者数は, 経口 50mg (n = 9, 男性 5 (56%) 女性 4 (44%)) 簡易懸濁 50mg (n = 4, 男性 3 (75%) 女性 1 (25%)) 経口 40mg (n = 6, 男性 2 (33%) 女性 4 (67%)) 簡易懸濁 40mg (n = 3, 男性 1 (33%) 女性 2 (67%)) であった。

経口, 簡易懸濁間の患者背景において, 50mg 群 p 値(年齢 > 0.99, 性別 0.557) および 40mg 群 p 値(年齢 > 0.99, 性別 0.574) であり, 有意な差は見られなかった (Fisher の直接確立検定法, t-test)。

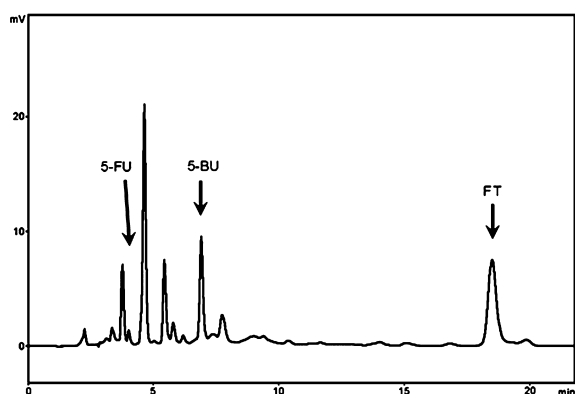


図 4 血清(S-1 50mg 経口)の HPLC クロマトグラム
5-FU (3.9 分), 5-BU (6.8 分), FT (18.2 分)

症例 1 ~ 9 (50mg 経口), 症例 10 ~ 13 (50mg 簡易懸濁), 症例 14 ~ 19 (40mg 経口), 症例 20 ~ 22 (40mg 簡易懸濁) である。

各症例の FT 血中動態を表 2 (上段) に示した。5-FU の血中動態を表 2 (下段) に示した。

50mg 経口 9 例の FT 血中動態は AUC_{0-12} : 13196.9 ± 4502.3 (ng·h/mL), C_{max} : 1633.6 ± 363.4 (ng/mL), 5-FU 血中動態は AUC_{0-12} : 1428.9 ± 513.1 (ng·h/mL), C_{max} : 223.3 ± 69.5 (ng/mL) であった。

50mg 簡易懸濁 4 例の FT 血中動態は AUC_{0-12} : 12070 ± 1103.1 (ng·h/mL), C_{max} : 1314.8 ± 232 (ng/mL), 5-FU 血中動態は AUC_{0-12} : 1013.9 ± 456.2 (ng·h/mL), C_{max} : 152.4 ± 80.5 (ng/mL) であった。

40mg 経口 6 例の FT 血中動態は AUC_{0-12} : 11604.9 ± 2813.7 (ng·h/mL), C_{max} : 1192.6 ± 321.6 (ng/mL), 5-FU 血中動態は AUC_{0-12} : 804.9 ± 254.8 (ng·h/mL), C_{max} : 124.8 ± 42.2 (ng/mL) であった。

40mg 簡易懸濁 3 例の FT 血中動態は AUC_{0-12} : 8452.9 ± 1234.3 (ng·h/mL), C_{max} : 985 ± 174.8 (ng/mL), 5-FU 血中動態は AUC_{0-12} : 848.5 ± 982.3 (ng·h/mL), C_{max} : 118.9 ± 143.7 (ng/mL) であった。

T_{max} は服用後 1 ~ 3 (h) であった。

50mg 経口, 50mg 簡易懸濁, 40mg 経口, 40mg

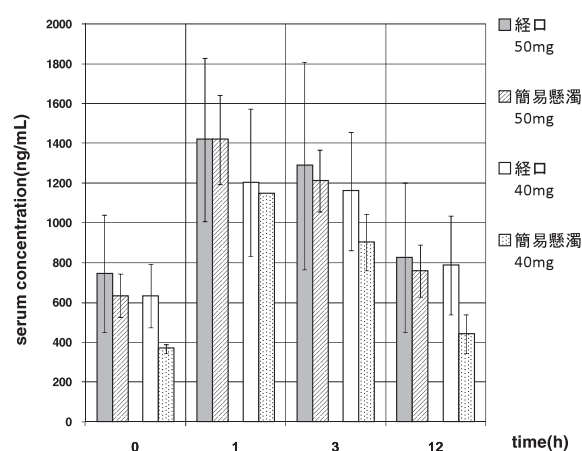


図 5 投与方法別の FT 血中濃度
投与量 (50mg, 40mg), 投与方法 (経口, 簡易懸濁) 別の FT 血中濃度および標準偏差

表2 FT, 5-FU の血中動態

上段

例症	年齢	別性	血清Cr	Ccr	AST	ALT	方法 1回量	血中 FT 濃度 (ng/mL)				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)
				(mL/min)	(IU/L)	(IU/L)		0 h	1 h	3 h	12 h			
1	55	M	0.85	84	17	26	経口 50 mg	1023	—	1966	1199	1966	3	18723
2	69	M	0.73	100	24	29		764	1452	912	643	1452	1	10468
3	69	M	0.87	85	29	25		911	1897	1236	1109	1897	1	15089
4	72	M	0.77	77	22	26		334	883	1483	390	1483	3	11403
5	60	M	0.61	98	20	24		521	1976	1145	928	1976	1	13695
6	55	F	0.97	62	17	12		1311	1344	2087	1491	2087	3	20861
7	75	F	0.62	68	15	13		628	—	1473	699	1473	3	12929
8	43	F	0.57	108	14	9		584	1000	639	497	1000	1	7543
9	34	F	0.63	87	19	12		618	1368	640	484	1368	3	8062
10	57	M	0.59	111	15	15	簡易懸濁 50 mg	739	1575	1164	914	1575	1	13250
11	69	M	0.55	107	21	22		659	—	1161	712	1161	3	11163
12	60	M	0.47	119	20	27		659	—	1082	804	1082	3	11098
13	65	F	0.59	64	26	22		480	1261	1440	604	1440	3	12770
14	63	M	0.92	69	32	36	経口 40 mg	528	—	1320	831	1320	3	12455
15	82	M	0.91	40	21	16		737	—	955	869	955	3	10746
16	73	F	0.50	71	23	21		378	—	687	470	687	3	6807
17	76	F	0.47	66	16	14		749	—	1531	709	1531	3	13500
18	55	F	0.98	61	33	39		796	1465	1268	1200	1465	1	14968
19	75	F	0.98	44	17	17	617	941	1196	634	1196	3	11153	
20	63	M	0.90	70	29	42	簡易懸濁 40 mg	371	—	802	371	802	3	7038
21	73	F	0.42	75	19	21		344	—	1002	552	1002	3	9012
22	65	F	0.48	79	15	9		389	1151	—	402	1151	1	9309

下段

例症	年齢	別性	血清Cr	Ccr	AST	ALT	方法 1回量	血中 FT 濃度 (ng/mL)				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)
				(mL/min)	(IU/L)	(IU/L)		0 h	1 h	3 h	12 h			
1	55	M	0.85	84	17	26	経口 50 mg	9	—	140	11	140	3	902
2	69	M	0.73	100	24	29		15	208	320	28	320	3	2207
3	69	M	0.87	85	29	25		18	112	99	40	112	1	902
4	72	M	0.77	77	22	26		12	184	137	13	184	1	1094
5	60	M	0.61	98	20	24		25	238	108	28	238	1	1087
6	55	F	0.97	62	17	12		79	54	266	84	266	3	1960
7	75	F	0.62	68	15	13		17	—	272	38	272	3	1831
8	43	F	0.57	108	14	9		22	198	113	30	198	1	1069
9	34	F	0.63	87	19	12		24	280	217	40	280	1	1808
10	57	M	0.59	111	15	15	簡易懸濁 50 mg	15	24	110	39	110	1	822
11	69	M	0.55	107	21	22		28	—	118	19	118	3	834
12	60	M	0.47	119	20	27		12	—	109	8	109	3	707
13	65	F	0.59	64	26	22		29	67	273	17	273	3	1693
14	63	M	0.92	69	32	36	経口 40 mg	5	—	165	12	165	3	1052
15	82	M	0.91	40	21	16		5	—	147	12	147	3	943
16	73	F	0.50	71	23	21		7	—	80	4	80	3	505
17	76	F	0.47	66	16	14		11	—	174	6	174	3	1087
18	55	F	0.98	61	33	39		67	84	57	19	84	1	560
19	75	F	0.98	44	17	17	26	13	100	22	100	3	682	
20	63	M	0.90	70	29	42	簡易懸濁 40 mg	4	—	22	11	22	3	189
21	73	F	0.42	75	19	21		9	—	50	14	50	3	379
22	65	F	0.48	79	15	9		22	284	—	48	284	1	1977

表3 生物学的同等性の評価

1 回量	FT パラメータ	平均値の比 (簡易懸濁/経口)	90%信頼区間	
			下限	上限
50mg	Cmax	0.972	0.868	1.077
	AUC ₀₋₁₂	0.996	0.868	1.136
40mg	Cmax	0.976	0.804	1.148
	AUC ₀₋₁₂	0.968	0.824	1.113

簡易懸濁における血中 FT 濃度を比較したグラフを図5に示した。FT の Cmax, AUC₀₋₁₂ の生物同等性の評価結果を表3に示した。平均値の比の90%信頼区間が0.80~1.25であれば, 生物学的同等性を意味する²³⁾。各パラメータ平均値の(簡易懸濁/経口)比は90%信頼区間にあり, 有意な差は認められなかった。

以上のことから, 経口法と簡易懸濁法は生物学的に同等であると考えられる。

FT, 5-FU 血中濃度の比較

同一患者において, 経口法および簡易懸濁法で投与した時の FT, 5-FU の血中濃度を測定し, 投与方法による影響を検討した。

S-1 50mg を経口投与した患者 (n = 1) の服用直前, 服用後 1, 3, 12 時間後に採血を行った結果から求めた血中濃度推移 FT (×, 実線), 5-FU (*, 実線) と簡易懸濁法を用いた場合の服用直前, 服用後 3, 12 時間後の FT (■), 5-FU (○) の血中濃度を図6に示した。

FT の AUC₀₋₁₂ は経口 13694.7 (ng·h/mL) 簡易懸濁 11097.9 (ng·h/mL) であった。

5-FU の AUC₀₋₁₂ は経口 1087.2 (ng·h/mL), 簡易懸濁 706.7 (ng·h/mL) であった。

同一患者において, 簡易懸濁法を用いた場合の FT, 5-FU の血中濃度はいずれも経口投与時の血中濃度推移とほぼ一致した。

有害事象の発現頻度

有害事象の発現頻度を表4に示した。

Grade 3 以上のものを重症, Grade 2 以下のものを軽症とした。P 値は Yates $m \times n \chi^2$ -test を用いて算出した。(df = 3, p < 0.05 7.815)

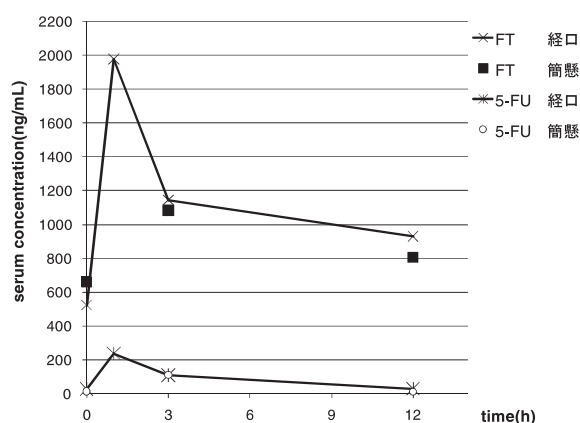


図6 同一患者における FT, 5-FU 血中濃度推移
 FT (×, 実線) : S-1 50mg 経口
 FT (■) : S-1 50mg 簡易懸濁
 5-FU (*, 実線) : S-1 50mg 経口
 5-FU (○) : S-1 50mg 簡易懸濁

各有害事象において, 投与方法による有意差はなかった。

考 察

FT は, *in vitro* において抗腫瘍効果を示さないが, *in vivo* では, 主に薬物代謝酵素 (Cytochrome P450) により furan 基がはずれて 5-FU に変換されることにより抗腫瘍効果を発揮する Masked Compound である。FT は体内で安定であるため, 長時間高い血中濃度を維持し, 徐々に活性物質である 5-FU に変わるため, 持続的に 5-FU の血中濃度を維持できる³⁾。FT を含んだ S-1 は経口剤という利便性から, 自宅など病院外で治療が可能であり, quality of life の向上につながる。口腔がん治療の中心的役割を担っている薬剤の一つである⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。嚥下困難な場合においても, 簡易懸濁法を用いることで, S-1 を用いた化学療法を行うことができる。術後の投薬自己管理にも役立っており, アドヒアランスの維持に繋がっている²⁴⁾。また, 医療従事者や介護者が薬剤を注入する場合においても, S-1 のような抗がん剤などの薬剤被曝を最小限に留めることができる。

S-1 の有効性に反して服用を継続することは必ずしも簡単ではなく, 有害事象の発生頻度も考慮しなければならない²⁵⁾。また, プロドラッグであるがゆえ, FT の血中濃度に比べ 5-FU の血中濃度は個体

表4 有害事象の発現頻度

			白血球減少						好中球減少							
投与方法	投与量	total case	Grade				(%)		P	Grade				(%)		P
			1	2	3	4	All	3・4		1	2	3	4	All	3・4	
経口	50mg	9	2	2	1	0	55.6	11.1	0.13	0	2	3	0	55.6	33.3	4.72
簡易懸濁		4	1	1	0	0	50	0		2	0	0	1	75	25	
経口	40mg	6	1	3	1	0	83.3	16.7	1.11	2	0	3	0	83.3	50	0.02
簡易懸濁		3	0	0	1	0	33.3	33.3		0	0	1	0	33.3	33.3	
			食欲不振						手足皮膚炎							
投与方法	投与量	total case	Grade				(%)		P	Grade				(%)		P
			1	2	3	4	All	3・4		1	2	3	4	All	3・4	
経口	50mg	9	3	1	1	0	55.6	11.1	1.24	3	0	0	0	33.3	0	0.65
簡易懸濁		4	0	0	2	0	50	50		1	0	0	0	25.0	0	
経口	40mg	6	0	0	1	0	16.7	16.7	0.63	2	0	0	0	33.3	0	0.21
簡易懸濁		3	1	1	0	0	66.7	0		1	0	0	0	33.3	0	
			口内炎						下痢							
投与方法	投与量	total case	Grade				(%)		P	Grade				(%)		P
			1	2	3	4	All	3・4		1	2	3	4	All	3・4	
経口	50mg	9	1	2	1	0	44.4	11.1	5.47	4	1	1	0	66.7	11.1	1.07
簡易懸濁		4	0	2	0	0	50	0		1	2	0	0	75	0	
経口	40mg	6	3	1	0	0	66.7	0	2.06	3	0	0	0	50	0	0.15
簡易懸濁		3	0	0	1	0	33.3	33.3		2	0	0	0	66.7	0	

差が大きい²⁶⁾。今回の結果においても、少ない症例数で結論付けることは難しいが、5-FU 血中濃度は個体差が大きい傾向にあり、これまでの報告と一致する。重症(Grade 3以上)の有害事象の発現頻度は、血清クレアチンも高値であり、5-FU 血中濃度も高い傾向にある印象を受けたが、関連性を結論づけることは難しい。しかしながら、腎クリアランスが低下しDPDを長時間障害する結果、5-FUのAUCが増加し有害反応の頻度・程度が増すという以前の報告²⁷⁾とも一致する。

S-1 使用時におけるFT、5-FU 血中濃度に対する投与方法の影響を検討した報告はほとんどない。今回、肝機能、腎機能に特に問題のない口腔がん患者において、S-1をカプセルのまま経口投与した場合と、簡易懸濁法により経管からS-1を投与した場合

を比較したが、両群の血中濃度、AUCに有意な差は見られなかった。また、同一患者において、簡易懸濁法を用いた場合のFT、5-FU 血中濃度を比較したところ、共に経口投与時の血中濃度推移にほぼ一致したことから、投与方法による影響はないと考えられる。さらに、副作用の発現についても顕著な差は見られなかった。

以上の結果から、S-1による有害事象の軽減とより効果的な治療を目指してS-1投与時のFT、5-FU 血中濃度の測定は、術前、術後化学療法の治療計画の参考になると考えられる。そして、簡易懸濁法は、経口に代わる有用な方法であり、口腔がん患者に生じる摂食・嚥下機能障害にもとづく服薬上の問題を解決する手助けとなり得ると考えられる。

謝 辞

本研究において、ご指導と助言をいただきました福島健教授(東邦大学大学院薬学研究科 教授)、終始暖かくご支援と励ましをいただきました矢島毅彦教授(元 東邦大学 薬学部長)、石郷岡均先生(東京歯科大学市川総合病院 薬局長)に深く感謝致します。

文 献

- 1) Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauvais I, Bernier J, Lefebvre J.-L : Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*, 357 : 1695~1704, 2007.
- 2) 田口鐵男, 犬山征夫, 金丸龍之介, 長谷川浩一, 赤沢修吾, 仁井谷久暢, 古江 尚, 栗原 稔, 太田和雄, 須賀昭二, 有吉 寛, 高井新一郎, 下山 孝, 峠 哲哉, 高嶋成光, 杉町圭蔵, 原 泰寛, 藤田 浩, 木村禎代二, 齊藤達雄, 塚越 茂, 中尾 功 : S-1 の臨床第 I 相試験. 癌と化学療法, 24 : 2253~2264, 1997.
- 3) Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, Okazaki M, Denno R, Sasaki K, Nakano Y, Ishizuka H, Yamada Y, Uno S, Taguchi T, Shirasaka T : Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug. *Clin Cancer Res*, 5 : 2000~2005, 1999.
- 4) 藤井雅志 : フッ化ピリミジン系抗癌剤と併用する抗癌剤のポイント. 薬局, 59 : 23~27, 2008.
- 5) 田口鐵男, 平田公一, 堀越 昇 : 進行癌患者を対象とした S-1 臨床薬理試験. 大鵬薬品工業株式会社研究報告書, No. 148, 1999.
- 6) Shirasaka T, Yamamitsu S, Tsuji A, Taguchi T : Conceptual Changes in Cancer Chemotherapy, From an Oral Fluoropyrimidine Prodrug, UFT, to a Novel Oral Fluoropyrimidine Prodrug, S-1, and Low-Dose FP Therapy in Japan. *Investigational New Drugs*, 18 : 315~329, 2000.
- 7) 福島正和 : S-1 の薬効薬理作用. 癌と化学療法, 33 : 19~26, 2006.
- 8) 福島正和 : 抗腫瘍効果を高めた薬剤設計 (DIF とプロドラッグ). 薬局, 59 : 17~21, 2008.
- 9) 藤井正人 : 頭頸部癌に対する S-1 と CDDP 併用療法. 癌と化学療法, 33 : 150~154, 2006.
- 10) 佃 守, 石戸谷淳一, 三上康和, 松田秀樹, 香取秀明, 堀内長一, 田口享秀, 吉田高史, トート・ガーボル : 頭頸部扁平上皮癌に対する S-1 単独療法. 癌と化学療法, 33 : 144~149, 2006.
- 11) 白崎 隆, 丸屋信一郎, 南場淳司, 松原 篤, 新川秀一 : 頭頸部癌に対する S-1 の有効性の検討. 癌と化学療法, 36 : 237~240, 2009.
- 12) ティーエスワンカプセル®医薬品インタビューフォーム, 大鵬薬品工業株式会社, 2009.
- 13) 中本未央, 末盛賢司, 石郷岡均, 花上伸明, 渡邊 裕, 山内智博, 岡崎雄一郎, 佐藤道夫, 中濱孝志, 田中葉子, 山根源之, 安藤暢敏 : 口腔がん患者における簡易懸濁法利用についての検討. 第23回日本静脈経腸栄養学会抄録集 : 348, 2008.
- 14) 倉田なおみ : 内服薬経管投与ハンドブック第2版, じほう社, 東京, 2006.
- 15) 倉田なおみ : 簡易懸濁法 Q & A, じほう社, 東京, 2007.
- 16) 矢野勝子, 五十嵐信智, 伊藤清美, 折井孝男, 倉田なおみ, 飯田純一, 杉山 清 : 簡易懸濁法におけるプラバスタチン製剤の先発医薬品と後発医薬品の比較検討. 医療薬学, 34 : 699~704, 2008.
- 17) 山口智子, 向井志乃, 魚谷茂雄, 大谷壽一, 澤田康文 : フェニトインの剤形変更に伴う血清中濃度の上昇 症例と要因の解析. 薬学雑誌, 122 : 331~338, 2002.
- 18) Hideaki I, Nakamoto M, Yajima T, Fukushima T : Analysis of oxidation process of cholecystokinin octapeptide with reactive oxygen species by high-performance liquid chromatography and subsequent electrospray ionization mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*, in press. DOI 10.1002/bmc.1262.
- 19) 疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改正) 文部科学省, 厚生労働省, 2007.
- 20) Tsukuda M, Kida A, Fujii M, Kono N, Yoshihara T, Hasegawa Y, Sugita M : Randomized scheduling feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *British Journal of Cancer*, 93 : 884~889, 2005.
- 21) Chu D, Gu J, Liu W, Fawcett P, Dong Q : Sensitive liquid chromatographic assay for the simultaneous determination of 5-fluorouracil and its prodrug tegafur in beagle dog plasma. *J Chromatogr B*, 795 : 377~382, 2003.
- 22) 有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版, 2007.
- 23) 「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」厚生労働省 医薬安全局, 2001.
- 24) 中本未央, 佐藤一道, 山内智博, 片倉 朗, 山根源之 : 口腔がん患者における術後の薬剤自己管理について—簡易懸濁法の有用性—. 歯科学報, 108 : 196, 2008.
- 25) 桑原晶子, 山森元博, 中村 任, 西口工司, 奥野達哉, 茶屋原菜穂子, 三木生也, 田村孝雄, 平井みどり, 片岡和三郎, 柴田敏之 : 食道がん化学放射線療法における 5-フルオロウラシル血漿中濃度と副作用との相関. TDM 研究, 26 : 7~11, 2009.
- 26) 松本英男, 平井敏弘, 平林葉子, 村上陽昭, 東田正陽, 河邊由貴子, 淵本倫久, 藤倉博之, 羽藤慎二, 浦上 淳, 山下和城, 角田 司 : 胃癌補助化学療法に用いる S-1 内服時の 5-FU 血中濃度の個体差に関する検討. 癌と化学療法, 34 : 869~873, 2007.
- 27) Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, Tatsuta M, Kawasaki T, Satomi T : Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor agent in animal model and in patients with impaired renal function. *Cancer Chemother Pharmacol*, 50 : 25~32, 2002.

Serum concentrations of FT and 5-FU after S-1 oral-
or tube-administration for chemotherapy in oral cancer patients.
(oral administration, a simple suspension method)

Mio NAKAMOTO¹⁾²⁾, Kazumichi SATO³⁾, Tomohiro YAMAUCHI³⁾
Sigeki MORISAKI⁴⁾, Morio TONOGI⁴⁾, Genyuki YAMANE³⁾⁴⁾
Yoichi TANAKA⁵⁾, Hideaki ICHIBA²⁾, Yoshio INOUE²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College

²⁾Faculty of Pharmaceutical Sciences Toho University

³⁾Oral Cancer Center Tokyo Dental College

⁴⁾Department of Oral medicine, Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College

⁵⁾Clinical Laboratory, Division of Surgical Pathology, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College

Key words : *the simple suspension method, oral cancer, S-1, blood concentration, Chemotherapy*

Chemotherapy with S-1 plays a major role in the treatment of oral cancer. S-1 is an oral 5-fluorouracil(5-FU) anti-tumor drug consisting of three pharmacological agents : tegafur(FT), gimestat, which inhibits dihydropyrimidine dehydrogenase activity, and potassium oxonate, which reduces the gastrointestinal toxicity of FT.

In cases where an oral cancer patient has dysphagia, S-1 may have to be tube-administered. At the Tokyo Dental College Oral Cancer Center, such patients are treated using a simple suspension method.

We measure FT and 5-FU concentrations in the blood after S-1 oral-administration or tube-administration using the simple suspension method. We examine the difference of the serum concentration and side effect by the kind of method.

Although serum concentration of 5-FU differs from patient to patient, no remarkable difference in blood concentration or extent of side effects is seen between the two modes of administration.

In conclusion, we must pay attention to individual difference in the serum concentrations of 5-FU when S-1 is administered to oral cancer patients, and the simple suspension method seems to be useful for the treatment of oral cancer patients.

(*The Shikwa Gakuho*, 109 : 585~593, 2009)