

○5-FU 注 [注]

【重要度】★★ 【一般製剤名】フルオロウラシル (U) Fluorouracil 【分類】抗悪性腫瘍剤 [代謝拮抗薬]

【単位】▼○250mg/A [5mL]

【常用量】■内服：200～300mg/日

■注射：5～15mg/kg/日 [添付文書参照]

【用法】■内服：分1～3

■注射：1日1回静注または点滴静注

【透析患者への投与方法】減量の必要なし (3,6)

【その他の報告】減量の必要はないと思われる [HD日はHD後投与]。また、非HD時のFBALの消失が遅延する可能性もあるがFBALは透析性を有するので対応できるとと思われる (Janus N, et al: Ann Oncol 21:1395-403, 2010)

Bolus投与では血中濃度が高くなるので、減量やHD実施中に投与することも選択肢 (岡 秀男, 他: 日癌治 32: 20-26, 1997)

FBALとFMA上昇により高アンモニア血症がもたらされる可能性 [TCAサイクルを止める] (Nishikawa Y, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2017 PMID: 28204913)

【PD】PD液内へ移行するがクリアランス寄与率はわずか (Eads JR, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2016 PMID: 26687170)

【保存期CKD患者への投与方法】減量の必要なし (3,10,12)

【その他の報告】mFOLFOX6療法時の高アンモニア血症の発現は腎障害患者に多い (山本秀紀, 他: 日病薬誌 51: 193-6, 2015)
腎障害合併時の高アンモニア血症の症例 (Tokuyama S, et al: Gan To Kagaku Ryoho 2018 PMID: 29650854)

CKDは静脈内5-FU投与時の高アンモニア血症と関連 [JADER 解析] (Oura M, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2023 PMID: 37204512)

【特徴】ピリミジン代謝拮抗剤。消化器癌 (胃, 結腸, 直腸), 乳癌, 子宮頸癌に有用性が認められている。

【主な副作用・毒性】重篤な腸炎, 白質脳症, 骨髄障害, 安静狭心症, 消化器症状, 口内炎, 嗅覚脱失, 脱毛, 色素沈着など

急速静注では骨髄抑制が, 持続投与では粘膜障害に特に注意

【安全性に関する情報】代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) の遺伝的欠損者では副作用が起りやすい (1)

【モニターすべき項目】血清AST・ALT, LDH, ビルルビン, 口腔内潰瘍検査, CBC

【吸収】28%だが個人差が大きい (11)

【F】28%, しかし0～78%と幅広い (10) 28%だが0～80%と幅広く, Fが高いのは吸収が速いときで, Fが低いのは吸収が遅いとき。これは初回通過効果が飽和することによる (13) 0～100% (U) 小腸粘膜のdihydrouracil dehydrogenase活性が高く初回通過効果を受けるが用量増加に伴い飽和するため, 経口剤では用量増加によりFは上昇する (11) 経口78%、動脈内投与57% (Schuller J, et al: Pharmazie 46: 587-588, 1991)

【tmax】10～30min (経口) (1) 【Cmax】300～500mg/m²/日を持続静注したときの定常状態濃度は11.2μM (13) 【定常状態濃度】1.9nM/m²/日を5日間持続静注したときの定常状態濃度は0.6μM (Ho DH, et al: Clin Cancer Res 4: 2085-2088, 1998)

【代謝】主な代謝臓器は肝臓でさまざまな経路を経て活性代謝物FdUMPに変換されてチミジル酸合成酵素の反応を拮抗阻害する。またFUTPに変換されRNAに取り込まれ, RNA機能障害を発揮する (1) 1hr以内に臓器内で複雑な経路を経て活性代謝物floxuridine monophosphateになる。肝では異化分解が起こる (U) 異化にはdihydropyrimidine dehydrogenaseが律速酵素 (1)

【排泄】主な排泄経路は呼吸器 [60～80%がCO₂として排泄], 腎 [約7～20%が未変化体として排泄], 90%が1hr以内に排泄される (U) 尿中未変化体排泄率10%以下 (13) 0% (14) 5%未満 (12)

【CL】1050mL/min (10) 16mL/min/kg (13) 腎CLは約40mL/min (Leissner KH and Gustavsson B: J Urol 128: 697-9, 1982) 【非腎CL/総CL】100% (10)

【t_{1/2}】16min [iv] (U) 0.25hr (10,14) α相: 10～20min (fluorouracil), β相: 細胞内に代謝物として貯蔵されるため20hrに延長する (U) 活性代謝物20hr (10) 11min (11) 11minだが臓器からの再分布によりterminal相は20hr足らずになる (13) 0.1hr (12) 【透析患者のt_{1/2}】変化なし (10,12)

【蛋白結合率】7.5～10.3% (1) 74.3% [1μg/mL]～59.5% [10μg/mL] (1) 8～12% (6,13) 10% (12)

【Vd】0.25L/kg (10,11,13,14) 0.1～0.4L/kg (U) 0.25～0.5L/kg (12) FBALのVdも大きくないと推定 (5)

【分布】脂溶性は低いが, 急速静注により脳脊髄液や脳内に入り2時間以内にピーク値に達する (11) 血液関門を通過, 活性代謝物は細胞内に限局 (10)

【MW】130.08

【透析性】おそらく除去される (Onkologie 13: 289-94, 1990) 34.4% (日化療誌 37: 684, 1989)

PD液にはほとんど移行しない (Eads JR, et al: Cancer Chemother Pharmacol 77: 333-8, 2016 PMID: 26687170)

高アンモニア血症に対するHDによる管理 (Ozaki Y, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2020 PMID: 33011861)

HDで除去され, 5-FU, FBALの血中濃度は50%程度に低下 (Imamaki H, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2024 PMID: 37608127)

【TDMのポイント】有効血中濃度は5-FUとして50ng/mL以上 (胃と腸 14: 1613-1616, 1979) 一般的にTDMは実施されていない (5) TDMが有用な可能性 (栗原 晶子, 他: TDM 研究 25: 145-51, 2008) 低用量テストドーズでのPKチェックが有用 (Bocci G, et al: Clin Pharmacol Ther 80: 384-95, 2006)

【OW係数】LogP=-1.01 [1-オクタノール/buffer, pH7.4] (1) 【pKa】8.01

【相互作用】フェニトイン・ワルファリンの作用増強 (1) オキサリプラチンとの薬物動態学的相互作用は認められない (Joel SP, et al: Clin Pharmacol Ther 76:45, 2004)

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各業務の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。