

◎ピリミジン薬

薬 剤

- フルオロウラシル (5-FU): 5-FU[®]
- テガフル・ウラシル (UFT): ユーエフティ[®]
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1): ティーエスワン (TS-1)[®]
- カペシタビン: ゼローダ[®]
- ゲムシタビン (GEM): ジェムザール[®]
- シタラビン (Ara-C): キロサイド[®], キロサイド N[®], ストラシド[®]

特 徴

5-FU系抗がん薬は多くのがん種に用いられる薬剤であり、インフューザーポンプや内服抗がん薬などさまざまな投与方法がある。患者の希望や生活などを考えて投与経路を選択する必要がある。また、バイオケミカルモジュレーションの効果増強をねらったロイコボリン併用も行われる。より良好な腫瘍効果を得るため、相互作用や臓器機能障害を考慮した投与設計が必要である。

作用機序

ピリミジン系代謝拮抗薬は、細胞の核酸代謝である DNA 複製に必要な基質や酵素に似た構造があり、細胞内に取り込まれた後に、それぞれの酵素の作用により活性物質となって、DNA または RNA 合成を阻害する。



KEY POINT

- ・S-1, カペシタビンやテガフル・ウラシルなどの内服抗がん薬は、十分な効果を得るためには、アドヒアランスの維持が重要である。
- ・ゲムシタビンは、副作用は少ないが、投与中血管痛が起こることがある。また頻度は少ないが間質性肺炎にも注意が必要である。

(野村久祥)

1 フルオロウラシル

一般名英語 fluorouracil 略語 5-FU

商品名 5-FU

① 特徴

5-FU はウラシルのピリミジン環 5 位の水素がフッ素に置換された構造を持つ。腫瘍細胞の DNA ではウラシルがよく取り込まれることから開発された。5-FU は代謝を受けて、5-FdUMP となり、チミシル酸シンターゼを阻害して DNA 合成を抑える。また、5-FUTP となり RNA の中に入り込み RNA 合成を抑える。

② 薬物動態

投与終了直後、最高血中濃度に到達する。投与量の 80～90% が主に肝臓の DPD 酵素 (dihydropyrimidine dehydrogenase: dihydrothymine dehydrogenase と dihydrouracil dehydrogenase の総称) により異化代謝され、DHFU を経て、FUPA, FBAL, FGPA などのほか、 CO_2 , NH_4^+ に代謝分解される。

排泄は、尿中、胆汁中、呼気中とされている。

③ 適応

- 胃がん、肝がん、結腸・直腸がん、乳がん、膵がん、子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん
- 放射線との併用：食道がん、肺がん、頭頸部腫瘍
- レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法：結腸・直腸がん

④ 禁忌

- 5-FU の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者。
- S-1 投与中、もしくは投与中止後 7 日以内の患者。

⑤ 主な副作用（毒性）とその対策

脱毛 少ない

悪心・嘔吐のリスク分類 軽度リスク

薬剤特有の副作用

副作用名 **【重大】** 神経障害、血液障害、錯乱状態、感染症、腫瘍崩壊症

5%以上：めまい、頭痛、胸水、呼吸困難、咳、下痢、悪心、

嘔吐、便秘、筋肉痛、末梢性浮腫、疼痛、発熱、疲労、無力症
副作用対策 白質脳症：初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれなど、また、錐体外路症状、顔面麻痺、言語障害、運動失調、眼振、せん妄、意識障害、見当識障害、記憶力低下、自発性低下、尿失禁などの精神神経症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には投与を中止すること。

⑥ 臓器障害時の注意点

肝機能障害時

日本の添付文書 記載なし

日本のインタビューフォーム 記載なし

米国の添付文書 血清ビリルビンを指標とした記載がある。血清ビリルビン $\leq 5.0\text{mg/dL}$ では減量の必要なしとされ、血清ビリルビン $> 5.0\text{mg/dL}$ では投与禁止とされている。肝機能障害時は本剤の不活化や排泄が遅延する可能性があるため、注意深い観察と臨床検査値を頻回にモニターすることが必要である。

腎機能障害時

日本の添付文書 記載なし

日本のインタビューフォーム 記載なし

⑦ 投与時の注意

- アルカリ性の水溶液注射剤のため、アルカリ側で劣化する可能性のある注射剤との混合は避ける。

⑧ 投与方法

疾患により用法用量が異なるため、各疾患の項を参照のこと。

〈野村久祥〉

代表的
レジメン

肺	食道	胃	大腸	GIST
小腸	肝細胞	胆道	膵臓	NET
乳腺	泌尿器・ 腎臓	婦人科	頭頸部	血液・ リンパ

食道がん

〈長島文夫〉

❖ CDDP + 5-FU (FP) 療法

① 位置づけ

術前化学療法＋手術，根治的放射線療法，化学療法において用いられる。

② 適応と使用上の注意

適応： 術前化学療法，化学放射線療法，化学療法を行う症例

注意： 腎機能低下のある場合にはシスプラチンの使用は困難

③ 根拠となる論文とその概要

- Stage II, III (T4 を除く) 症例に対する術前 FP 療法と術後 FP 療法群の比較試験 (JCOG9907) では，術前 FP 群で無再発生存期間・全生存期間において有意に良好な成績が得られており，本邦では，切除可能食道がんの標準治療として術前化学療法が選択される。

Ando N, et al. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 68-74.

- 遠隔転移を有する症例 (M1b) や術後の遠隔再発例に対する標準治療は確立されていないが，FP 療法を含む化学療法，化学放射線療法などが実地臨床で用いられることが多い。

④ 実際の投与方法

術前化学療法

CDDP 80mg/m², day 1

5-FU 800mg/m², day 1-5 3 週毎, 2 サイクル

化学放射線療法

CDDP 70mg/m², day 1, 29

5-FU 700mg/m², day 1-4, 29-32

放射線: 3.0Gy x20fr, total 60Gy

化学療法単独

CDDP 80mg/m², day 1

5-FU 800mg/m², day 1-5 4 週毎

⑤ 本レジメンに特徴的な有害事象対策と注意点

- 悪心・嘔吐は高リスクに分類され、NK₁ 受容体拮抗薬であるアプレピタントと第2世代5-HT₃ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの3剤併用が推奨される。
- Grade 3～4の白血球減少14%、血小板減少14%と報告されている。Grade 4以上の好中球減少、Grade 3以上の発熱性好中球減少時には、G-CSF製剤、広域抗生剤を使用する。
- CDDPによる腎機能障害発症予防として、1日1.5L～2Lの水分摂取をすすめる。アミノ糖系抗生物質との併用で増強されることがある。尿量の確保、体重の測定を行い、適宜利尿薬を併用する。
- 末梢神経障害と高音域聴力障害が問題とされている。一般的にCDDPの総投与量が300～500mg/m²以上になると聴力障害の頻度が高くなると報告されており、軽度なものは投与中止により軽減することもあるが、不可逆的な場合も少なくない。

胃がん

〈高須充子〉

❖ 5-FU 単剤療法

① 位置づけ

S-1 が出現する以前は胃がんでの中心的役割を果たしていた。

② 禁忌

高度の臓器障害

③ 根拠となる論文とその概要

JCOG9205において、5-FU vs FP vs UFTMの比較試験にてMSTに差を認めず5-FU単独療法を次期比較試験の対照群とすると結論づけられた。5-FUの奏効率は11%、無増悪生存期間1.9カ月、生存期間中央値7.1カ月であった。

Ohtsu A, et al. J Clin Oncol. 2003; 21: 54-9.

④ 実際の投与方法

5-FU 800mg/m², day 1-5, 持続点滴 (4週毎に繰り返す)

⑤ 本レジメンに特徴的な有害事象と注意点

食思不振、嘔気、粘膜障害 (下痢、口内炎等)、骨髄抑制などDPD活性低下例では短期間に重篤な粘膜障害や骨髄抑制が生じるおそれがあり注意が必要。