

## 5-FU ドライシロップの消化管内動態 (第1報)

井上顯信・近藤 明・磯矢 誠・田中正生  
協和醸酵工業株式会社富士工場医薬研究所

(昭和 52 年 7 月 29 日受付)

## I. 緒 言

5-Fluorouracil (以下 5-FU と省略) は 1956 年 DUS-CHINSKY<sup>1)</sup> らによりピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤として合成され、HEIDELBERGER<sup>2)</sup> らを中心に基礎的、臨床的試験が行なわれた結果、優れた抗腫瘍性が認められ、今日広汎に使用されている抗癌剤である。

現在 5-FU は静脈内への点滴投与とドライシロップによる経口投与、および外用剤として使用されているが、とくに最近汎用されている経口投与法は胃癌に有効<sup>3)~6)</sup>とされている。

そこで我々は本剤の胃組織への直接作用を知るため、動物(ラット)を用い、5-FUの胃組織への親和性と種々の投与条件下における消化管内動態について検討した。これらの基礎的な知見は臨床におけるヒトへの投与方法にも示唆を与えるものと思われる。

## II. 実 験

実験材料：5-FU ドライシロップは協和醸酵工業(株)の Lot No. 146A を用いた。ドライシロップ 2g 中には 5-FU 100 mg を含有する。Atropine は局方硫酸アトロピン注射液(田辺製薬(株))を用いた。これは 1ml 中に硫酸アトロピン 0.5g を含有する。Histamine は和光純薬工業(株)の二塩酸ヒスタミン(特級)を 2 mg/ml 水溶液として用いた。

実験動物：Donryu 系雄性ラット体重 200±10g を使用した。特別の場合を除いて実験前に 24 時間の絶食をおこなった。

定量法：5-FU の定量はすべて Bioassay 法でおこなった。試験菌は *Staphylococcus aureus* 209 P ATCC (6538 P) 株で、培地は感受性デスク用培地“栄研”を使用し、測定は薄層カップ法でおこなった。

生体試料の処理は以下の方法によった：

a) 血漿中濃度—投与後経時的に断頭しへパリンで処理した遠沈管に採血後、遠心分離(4,000 rpm, 10 min.)し、上澄の血漿を上記 Bioassay 法にて定量した。

b) 胃内残存量—胃を注意深く摘出し、メスフラスコ上のロート内で切開し、内容を蒸留水で洗いだした。この液を一定容量に希釈した後、定量用のサンプルとした。

c) 胃壁内濃度—上記内容物をとりだした胃をさらに水道水と、蒸留水でよく洗滌した後、細断し、リン酸 buffer (pH 6.0) 5 ml を加えポリトロン超高速ホモジナイザー (Kinematica PT 10 ST “OD-S” 型) で 5 分間ホモジナイズした。次に 100°C, 5 分間水浴中で加熱し、冷却後遠心分離(4,000 rpm, 10 min.)をおこない上澄を必要に応じて希釈して定量用のサンプルとした。

d) 小腸壁内濃度—幽門部から約 10 cm の長さの小腸をとりだし上記胃壁と同様の操作をおこない定量用のサンプルを調製した。

胃壁・小腸壁の透過性 (*in vitro*) :

a) 胃壁—Donryu 系雄性ラット (200±10g) から胃を摘出し胃内容物を洗滌し、実験に供した。幽門部を結紮し噴門部から濃度を 10 mg/ml に調製した 5-FU を 0.2 ml 注入した後結紮し、これを pH 6.0 のリン酸 buffer 10 ml 中に浸し 37°C 恒温槽中に保ち、経時的に外液および胃壁中の 5-FU を測定した。

b) 小腸壁—幽門部から約 10 cm の長さの小腸をとりだし上記胃壁と同様の操作をおこなった。

胃液・分泌作用薬物の投与法：

5-FU ドライシロップを経口投与する 15 分前に硫酸アトロピン、または、二塩酸ヒスタミンをそれぞれ 2 mg/kg, 10 mg/kg 量を腹腔内に投与した。

## III. 結果と考察

## III-1 5-FU の胃壁親和性

投与薬物量と組織内濃度

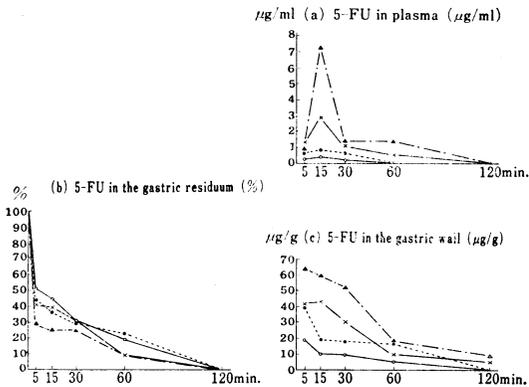
5-FU を 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg 投与したときの血漿中濃度、胃内残存量、胃壁内濃度を Fig.1(a), (b), (c) に示した。

血漿中濃度、胃壁内濃度に投与薬物量依存性がみられた。血漿中濃度のピークはいずれの投与量の場合も 5 分から 15 分の間に現われ、120 分でほとんど血漿中から消失する。ピーク時の血漿中濃度は投与量 5, 10, 20, 40 mg/kg に対応して 0.40, 0.695, 2.90, 7.45  $\mu$ g/ml でその比は 5 mg/kg を 1 とするときそれぞれ 1.7, 7.2, 18.6 であった。また、吸収曲線下の面積を表わす AUC 値 (Area under drug concentration-time curve) を 120 分まで求めると、5 mg/kg を 1 とするときそれぞれ 2.5,

Fig.1 The distribution of 5-FU in tissues of rats after administration of 5-FU dry syrup

Conc. of 5-FU : 10 mg/ml, 24 hrs fasting :  
 n=6

dose (mg/kg)	volume (ml/rat)
5.0	0.1
10.0	0.2
20.0	0.4
40.0	0.8



9.3, 36 であった。胃壁内濃度は血漿中濃度に比べやや消失速度は遅く、120 分までの AUC は前記投与量に対し 1 : 2.7 : 3.4 : 6.0 で血漿中濃度に比べ投与量に対する増加率は小さい傾向がみられた。

5-FU の胃内滞留時間は比較的短かく、投与後 120 分で胃内にほとんど認められない。しかし、30 分、60 分での胃内残存量 (%) は血漿中 5-FU の挙動から予想される値よりは意外に多かった。これは、5-FU の肝臓での代謝が速く、胃内残存 5-FU が吸収されても、血漿中に頭在化する量は、吸収量に比べて低くなるためと考えられる。事実、われわれの実験では、家兎血漿中における 5-FU の代謝は、その半減期が 14.5 分となり、比較的速いことが証明されている<sup>7)</sup>。また、Fig.1(b)において胃内残存量 (%) の 5 分値は投与量の少ないほど、高い結果を得たが、これは後に述べるように投与容量による影響と考えられる。

#### 投与ルートと組織内濃度

5-FU ドライシロップ 10 mg/kg を経口投与した時と、5-FU 注を同量だけ尾静脈から投与した時の血漿中濃度と胃壁内濃度を Fig.2 (a), (b) に示した。血漿中の 5-FU はいずれもすみやかに消失するが、経口投与に比して、静注したときの値は 5 分値で約 5 倍、15 分値で約 3 倍高い値を示した。一方、胃壁内濃度は経口のほうが高い値を示しており 120 分においても高濃度に持続している。60 分後における胃壁内濃度は経口で 6.57 µg/g、静注で 0.84 µg/g であった。経口投与による胃壁内濃度に

Fig.2 The concentration of 5-FU in plasma and the gastric wall after oral or intravenous administration of 5-FU dry syrup

Animal : rat ; Dose : 10 mg/kg ; Conc. of 5-FU : 10 mg/ml ; 24 hr fasting ; n=6

○—○ P. O. ●—● I. V.

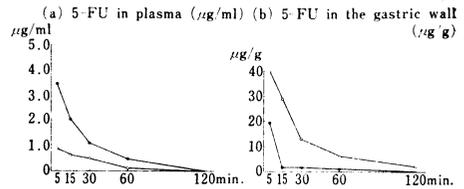
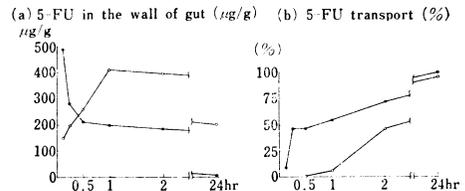


Fig.3 *In vitro* studies on the transport of 5-FU (dry syrup) through the rat guts

Dose : 2 mg/rat ; Conc. of 5-FU : 10 mg/ml ; Length of small intestine : 10 cm ; n=5

○—○ gastric wall  
 ●—● small intestinal wall



については成犬<sup>8)</sup>、ヒト<sup>9)</sup>でもしらべた報告があり、これらの結果は 5-FU の胃壁からの直接吸収のあることを示唆している。

#### 胃壁、小腸壁の透過性 (*in vitro*)

前節において 5-FU の胃壁からの直接吸収が示唆されたが、さらに *in vitro* において、ラットの胃および小腸における透過性をしらべる目的で実験をおこなった。Fig.3 (a), (b) にその結果を示した。

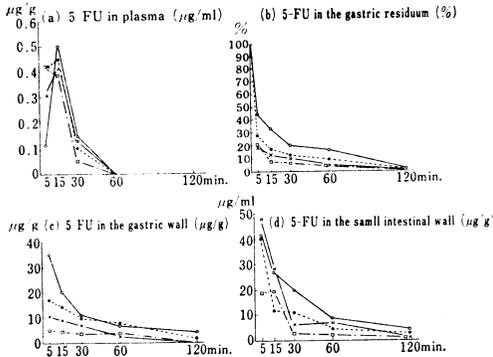
Fig.3(a) から 5-FU の組織内濃度は小腸壁のほうが、初めの 5 分間までは高いが経時的に低下していくことがわかる。一方、胃壁では 1 時間まで徐々に上昇し、その後は極めてゆるやかに透過し、24 時間に至っても 200 mg/g の高濃度を示した。

また、外液への透過量 (Fig.3(b)) では小腸壁の場合、非常に透過速度が速く、胃壁の場合は 30 分後にも透過量はわずかであり、透過速度の遅いことがわかった。これらのことは胃壁は小腸壁に比べ透過速度は遅いが、吸着性の強いことを示しており、5-FU を経口投与した時の主な吸収経路はあくまでも小腸であるが<sup>10)</sup>、胃からも充分 5-FU の吸収のあることを示唆している。さらに、胃壁からの吸収については成犬において投与後の各胃壁層、血管、リンパ管への移行がオートラジオグラフ

Fig. 4 The volume effect of 5-FU dry syrup on the distribution of 5-FU in tissues

Animal : rat ; Dose : 10mg/kg ; n=6  
 volume conc. of 5-FU  
 (ml/rat) (mg/ml)

○—○	0.2	10.0
●---●	1.0	2.0
×—×	2.0	1.0
□- - -□	4.0	0.5



ィーによっても確認されている<sup>11)</sup>。

Ⅲ-2 5-FU の血中濃度，消化管内分布に及ぼす投与条件の影響

#### 投与薬物容量の影響

現在，ヒトの場合，5-FU ドライシロップは 2g (5-FU 100 mg 含有) を約 100 ml の水で溶解して使用しており，溶解に使った水の容量による 5-FU の血漿中濃度，消化管内分布に及ぼす影響も充分考慮しなければならない。そこで，投与薬物量を同じにして (10 mg/kg) 投与容量を変えたときの影響をラットについて検討した。10 mg/kg の 5-FU を投与容量としてラット (体重: 200±10g) 当り 0.2, 1.0, 2.0, 4.0ml 投与したときの血漿中濃度および各組織内濃度を Fig. 4(a), (b), (c), (d) に示した。投与容量の最小限度は 5-FU の溶解度 (約 13 mg/ml, 25°C) から，また最大限はラットの胃の容量から設定した。血漿中へは Fig. 4(a) の 5 分値の血漿中濃度値にみられるように，投与容量の多いほど，速く移行すると思われる。これは投与容量の多いほど，小腸への移行が速いためである。胃内容排出の速度は一般に内容物の容積，温度<sup>12,13)</sup>，粘度<sup>14)</sup>，薬物<sup>15)</sup>などの影響を受けることはよく知られており，この実験では，投与容量の影響が顕著であった。このことは Fig. 4(b) の胃内残存量からも明らかであり，投与容量依存性 (Volume Dependency) が認められた。

一方，胃壁内濃度は投与容量の小さいほど，すなわち薬物濃度の高いほど，高い値を示しており，ここでも投

与容量依存性がみられた (Fig. 4 (c))。これは投与容量の小さいほど，胃壁へ高濃度に接触するため胃壁への取り込みが多くなること，また，Gastric emptying rate が遅くなるなどの原因が考えられる。

小腸壁内濃度 (Fig. 4(d)) は投与容量に依存するような結果は認められなかった。

#### 食餌 (絶食) の影響

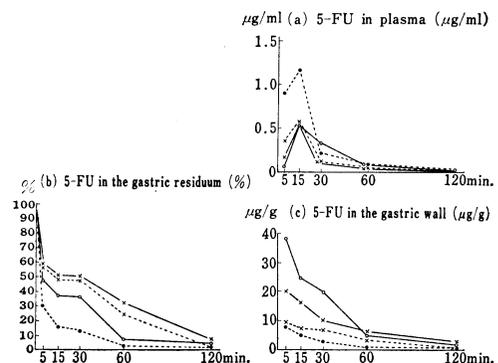
食餌が薬物の吸収に影響を及ぼしたという例は多数報告されており<sup>16)~18)</sup>，薬物を投与するとき考慮すべき問題である。一般に，食餌をとると薬物の吸収は悪くなると言われているが griseofulvin の場合，高脂肪食といっしょに投与すると吸収が良くなったという報告もある<sup>19)</sup>。そこで，われわれは 5-FU ドライシロップ経口投与において食餌 (絶食) が吸収に及ぼす影響をみた。

投与量は 10 mg/kg，薬物濃度 10 mg/ml，すなわち，投与容量にして体重 200g のラットに 0.2 ml を投与したときと，薬物濃度 1 mg/ml，すなわち投与容量にして体重 200g のラットに 2.0 ml を投与したときの血漿中濃度，胃内残存量 (%)，胃壁内濃度を 24 時間絶食した場合と自由に採餌させた場合についてしらべた。この結果を Fig. 5(a), (b), (c) に示した。図から明らかのように，血漿中濃度は 24 時間絶食で，かつ投与容量の多い (2.0ml/rat) ときに 5 分値，15 分値共に有意に高い値を示した。一方，胃内残存量は急減した。すなわち，胃内残存量 (%) と，血漿中濃度が逆の対応をしていることから，胃内が空の時は投与容量が多いと，剤型が流動体であるため，胃内への滞留時間が短くなり<sup>14)</sup>，小腸への

Fig. 5 The effect of fasting and volume of administered 5-FU drysyrup on the distribution of 5-FU in tissues

Animal : rat ; Dose : 10 mg/kg ; n=9  
 volume(ml/rat)

○—○	24 hr fasting	0.2
●---●	24 hr fasting	2.0
×—×	fed	0.2
×- - -×	fed	2.0



移行が速くなったと思われる。一方、胃壁内濃度をみると、投与容量の影響の大きいことがわかる (Fig.5(c))。24 時間絶食をして、投与容量の少ない条件のときに胃壁への吸着が大きい。

以上のことは、5-FU の胃壁への取り込みを多くするには、絶食時に高濃度に投与すればよいことを示唆している。しかし、ヒトとラットの胃の容量と投与容量については不明な点が多いのでこれらについてはさらに種々の要因を考慮した検討をする必要がある。いずれにしても投与条件によって5-FUの消化管吸収は大きく影響されることが明らかになった。

#### 胃液分泌作用薬物の影響

胃液分泌が胃内の pH, ひいては薬物の消化管吸収に影響を及ぼすことはよく知られている。5-FU ドライシロップは、とくに消化器系統の薬物との併用が多い。そこで胃液の分泌が5-FUの吸収、組織内分布にどのような影響を与えるかについて調べる目的で副交感神経興奮薬で胃液分泌を促す Histamine と副交感神経抑制薬で胃液の分泌を抑制する Atropine の併用を検討した。5-FU の投与量は 10 mg/kg (10 mg/ml) とし、Histamine および Atropine は 5-FU シロップ投与 15 分前にそれぞれ 10 mg/kg, 2 mg/kg を腹腔内に注入した。

Fig.6 (a), (b), (c), (d) に 5-FU の血漿中濃度、胃内残存量 (%), 胃壁内濃度、小腸壁内濃度を示した。Histamine を前投与した場合、投与後初期の血漿中 5-FU に有意な差が認められなかった。しかし、60 分値

では対照に比べ Histamine, Atropine を前投与した場合には血漿中に 5-FU が相当量残存していた (Fig.6(a))。この傾向は胃内残存量 (%) においても同様であった。すなわち、Histamine および Atropine を前投与すると 5-FU はより長く胃内へ滞留し、血漿中への移行が遅れると考えられる。

一方、5-FU の胃壁内濃度は Atropine 存在下で有意に高い値を示しており、かつ持続していた (Fig.6(c))。Histamine においてはこのような現象はみられなかった。Insulin の胃内滞留時間を遅延させるため Atropine を用いるとの報告<sup>20)</sup>がある。これは Atropine が消化管の運動を抑制するためである。今回の結果においても Atropine の作用は胃液分泌より消化管の運動抑制に大きく関与していると考えられる。Histamine についても同様のことが言えるが胃壁での 5-FU 吸収パターンは Atropine の場合と異なっており胃壁への吸収を阻止するなんらかの要因があるものと思われる。5-FU の小腸壁濃度についても、従来の 5-FU だけを与えたパターンと異なっており、この原因に興味ももてる。現在、われわれは胃液分泌促進物質の Gastrin, あるいは消化性潰瘍治療剤などの併用効果についても検討を加えており 5-FU の消化管内動態に対するこれら薬物の作用がさらに詳しく推察できるものとする。これら薬物の併用は当然、作用部位、さらには抗癌効果にも影響を与えるものと考えられるので今後ともこのような検討を継続したい。

#### 結 論

ラットにおける実験で次の結果を得た。

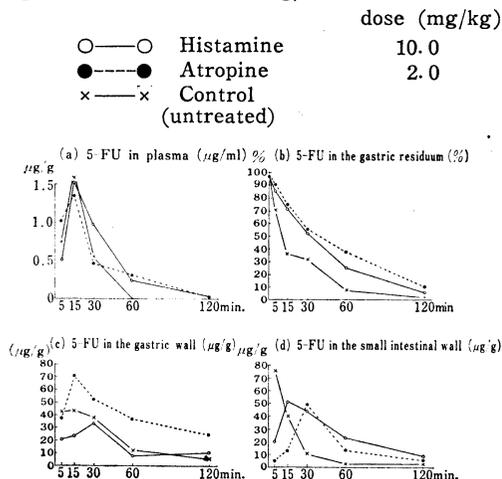
1. 5-FU ドライシロップの消化管からの主な吸収経路は小腸であるが、胃壁からも吸収された。
2. 5-FU ドライシロップの胃壁への吸着性は比較的強く、持続性がみられた。
3. 5-FU を経口投与するとき静脈内投与と比較して、5-FU の胃壁内濃度が高く、かつ持続した。
4. 投与条件によって 5-FU の胃壁内濃度は大きく影響をうけた。同一投与量では投与容量の小さいほど胃壁内濃度が高く、かつ持続した。胃壁内濃度は絶食による影響よりむしろ投与容量による影響をより大きくうけた。すなわち同一投与量では投与容量の小さいほど胃壁内濃度が高かった。
5. Atropine は 5-FU の血漿中への移行を遅延させ、かつ胃壁への吸着性を強め、持続させた。一方、Histamine は 5-FU の血漿中への移行を遅延させたが、胃壁への吸着性には影響を与えなかった。

#### 文 献

- 1) DUSHINSKY, R.; F. PLEVEN & C. HEIDELBER-

Fig.6 The effect of histamine or atropine on the distribution of 5-FU in tissues of rats

Histamine or atropine is given intraperitoneally 15 min. before administration of 5-FU dry syrup. Administered dose of 5-FU : 10 mg/kg ; Conc. of 5-FU : 10 mg/ml ; n=5



- GER : The synthesis of 5-fluoro-pyrimidines. J. Am. Chem. Soc. 79 : 4559, 1957
- 2) HEIDELBERGER, C.; L. GRIESBACH & B. J. MONTAG : Studies on fluorinated pyrimidines. II. Effects on transplanted tumors. Cancer Res. 18 : 305, 1958
  - 3) 中津喬義, 植松義和, 鈴木吉太郎 : 共同研究による 5-FU ドライシロップ経口投与の臨床成績。癌と化学療法 2 : 131, 1975
  - 4) 内藤敏徳, 佐藤孝次, 原田元夫, 他 : 進行胃癌に対する 5-FU ドライシロップ経口投与の臨床例について。癌と化学療法 1 : 419, 1974
  - 5) 渡辺 裕 : 5-FU 経口投与の臨床経験。癌と化学療法 1 : 669, 1974
  - 6) 栗原 稔, 泉 嗣彦, 宮坂圭一, 他 : 制癌剤治療による胃癌の X 線, 内視鏡, 生検所見の改善。癌と化学療法 4 : 330, 1977
  - 7) 投稿準備中
  - 8) 宮坂圭一, 栗原 稔, 泉 嗣彦, 白壁彦夫 : 5-FU dry syrup の大胃粘膜濃度について。癌と化学療法 3 : 143, 1976
  - 9) 菊地金男, 姉齒安正, 菅野久義, 他 : 胃癌リンパ節転移の治療と防止に関する臨床的研究。第 1 報。組織内濃度からみた抗腫瘍剤投与法の検討。日癌治 11 : 519, 1976
  - 10) 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。薬学雑誌 94 : 1131, 1974
  - 11) 投稿準備中
  - 12) HUNT, J. N. & W. R. SPURREL : Pattern of emptying of the human stomach. J. Physiol. 113 : 157, 1951
  - 13) HUNT, J. N. & I. MACDONALD : Influence of volume on gastric emptying. J. Physiol, 126 : 459, 1954
  - 14) LEVY, G. & W. JUSKO : Effect of viscosity on drug absorption. J. Pharm. Sci. 54 : 219, 1965
  - 15) WEIKEL, J. H. & P. M. LISH : Gastrointestinal pharmacology of antipyretic-analgesic agents. II. Absorption and smooth muscle effects. Arch. Intern. Pharmacodyn. 119 : 398, 1959
  - 16) KIRBY, W. M. M.; C. E. ROBERTS & R. E. BARDICK : Comparison of two new tetracyclines with tetracycline and demethylchlortetracycline. Antimicrob. Agents & Chemoth. 286, 1961
  - 17) KLEIN, J. O. & M. FINLAND : The new penicillins. New Engl. J. Med. 269 : 1019, 1963
  - 18) PRICE, K. E.; Z. ZOLLI, C. J. ATOKINSON & H. G. LUTHER : Antibiotic inhibitors. I & II. Antibiot. & Chemother. 7 : 672, 1957
  - 19) KRAML, J.; J. DUBUC & D. BEALL : Gastrointestinal absorption of griseofulvin. I. Addition of surfactants and corn oil on level of griseofulvin in serum of rats. Canad. J. Biochem. Physiol. 40 : 1449, 1962
  - 20) GALLOWAY, J. A. & M. A. ROOT : New forms of insulin. Diabetes 21 : 637, 1972

## STUDIES ON ORAL ADMINISTRATION OF 5-FU (1)

### The Distribution of 5-FU in the Gastrointestinal Tracts under Various Conditions of Administration

AKINOBU INOUE, AKIRA KONDO, MAKOTO ISOYA and MASAO TANAKA

Pharmaceutical Research Laboratories, Fuji Plant, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

The distribution of 5-FU in the gastrointestinal tracts was studied under various conditions of administration in rats.

1) Concerning absorption site of 5-FU in syrup form, it is said the intestinal wall is main route of absorption. By this experiment, it is elucidated that 5-FU is also considerably absorbed through the gastric wall.

2) Adsorption of 5-FU on the gastric wall was strong, and 5-FU remained long in the gastric wall.

3) When 5-FU was administered orally, 5-FU in the gastric wall was higher in concentration and remained longer than in case of intravenous administration.

4) The concentration of 5-FU in the gastric wall was much affected by various conditions of administration. When 5-FU was given at the same dose, the higher the concentration of the drug was, the higher the concentration of 5-FU in the gastric wall was and the longer 5-FU remained.

The concentration of the drug administered influenced more intensively on the concentration of 5-FU in the gastric wall than the fasting did.

5) As the result of delay in 5-FU transfer into plasma by atropine, adsorption of 5-FU on the gastric wall became much stronger and it remained much longer. While, delay in 5-FU transfer into plasma by histamine did not affect on adsorption of 5-FU on the gastric wall.