

	100	200
承認番号	62AM1006	62AM1007
薬価収載	1987年8月	1987年8月
販売開始	1987年9月	1987年9月
効能追加	1994年6月	1994年6月
再審査結果	1995年3月	1995年3月
再評価結果	2014年4月	2014年4月

規制区分：劇薬 処方箋医薬品 ^{注1)}
貯法：気密容器、室温保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方
ドキシフルリジンカプセル
フルツロン[®]カプセル100
フルツロン[®]カプセル200
FURTULON[®]



【警告】

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと（「相互作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者（「相互作用」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制が増強するおそれがある。〕
- (2) 肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (3) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。〕
- (4) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 消化管潰瘍又は出血のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- (3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- (4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること（「相互作用」の項参照）。
- (5) 小児に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがある ので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

****【組成・性状】**

販売名		フルツロンカプセル100	フルツロンカプセル200
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	日局ドキシフルリジン100mg	日局ドキシフルリジン200mg
	添加物	内容物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム カプセル：酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	
色	キャップ	淡赤白色	
	ポディヤー	白色	
剤形	硬カプセル(4号)	硬カプセル(2号)	
外形			
識別コード	フルツロン/100	フルツロン/200	
平均重量	約147mg	約278mg	

【効能・効果】

○胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌

【用法・用量】

通常、1日量としてドキシフルリジン800～1200mgを3～4回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。
フェニトイン	めまい、眼振、運動失調等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強し出血傾向があらわれることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序不明
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

4.副作用

承認時迄の調査及び承認時以降の調査6,232例において、副作用は1,180例(18.9%)に認められた。主な副作用は下痢502件(8.1%)、白血球減少256件(4.1%)、食欲不振216件(3.5%)等であった。(再評価時)

(1)重大な副作用

- 脱水症状**(頻度不明)：激しい下痢(初期症状：腹痛、頻回の軟便等)があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- 急性腎不全**(頻度不明)：激しい下痢、脱水等が原因の循環不全により、虚血性急性腎不全を起こすことがあるので、激しい下痢、脱水等があらわれた時は投与を中止し、輸液投与等適切な処置をすること。
- 骨髄機能抑制、溶血性貧血**(頻度不明)：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄機能抑制、溶血性貧血があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 重篤な腸炎**(頻度不明)：**出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等**(初期症状：腹痛、頻回の軟便、下痢等)があらわれることがあるので観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 重篤な精神神経障害(白質脳症等)**：健忘、歩行障害、知覚障害、錐体外路症状、口のもつれ、舌のもつれ、意識障害、麻痺、尿失禁(以上頻度不明)が、指南力低下、構音障害(以上0.1%未満)等があらわれることがある。また、上記の症状が白質脳症の初期症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 間質性肺炎**(頻度不明)：間質性肺炎(初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)があらわれることがあるので、このような症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 心不全**(頻度不明)：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 肝障害、黄疸**(頻度不明)：劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 急性膵炎**(頻度不明)：急性膵炎があらわれることがあるので観察を十分に行い、血清アミラーゼ上昇、腹痛等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 嗅覚脱失**(頻度不明)：嗅覚障害があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用(類薬)(頻度不明)

類似化合物(テガフル、テガフル・ウラシル等)で次のような副作用が報告されているので、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

- 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、肝硬変(長期投与時)、安静狭心症、心筋梗塞、不整脈(心室性頻拍等を含む)、ネフローゼ症候群**
- ショック、アナフィラキシー(フルオロウラシルの静脈内投与時)**

(3)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、ビリルビンの上昇	
腎臓		BUN上昇	血尿、蛋白尿、頻尿
消化器	下痢、消化管出血*、舌炎*、口角炎*	麻痺性イレウス、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満感、心窩部痛	口渇、口唇炎、便秘、胃潰瘍、胸やけ
精神神経系	眠気*、頭痛*、味覚異常*	倦怠感、ふらつき	舌しびれ、耳鳴
皮膚	皮膚炎*、光線過敏症*、紅斑*	色素沈着、痒痒感、脱毛	爪異常
過敏症 (注2)		発疹	湿疹、蕁麻疹
循環器	心悸亢進*、不整脈*、心電図異常(ST上昇、QT延長、T波逆転)*		胸部圧迫感
その他	女性化乳房*	発熱	咽頭異和感、眼精疲労、浮腫

注2) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[ラットで、胎児に骨格変異、化骨遅延等(50mg/kg/日以上)が報告されている。]
- 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(「重要な基本的注意」の項参照)

8.適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9.その他の注意

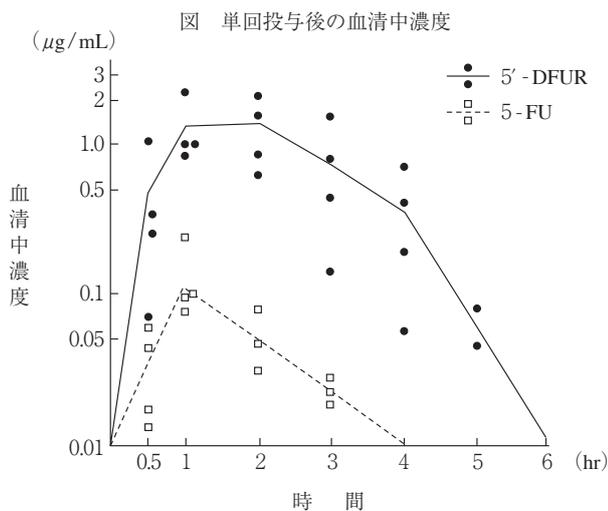
- (1)ドキシフルリジンを経口投与(10mg/kg以上)した場合、脳実質内に多孔性変化、脳・脊髄に小出血巣が認められたとの報告がある。
- (2)フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- (3)フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

【薬物動態】

1.血中濃度¹⁾

悪性腫瘍患者4例にドキシフルリジンとして800mgを単回経口投与*したとき、未変化体の血清中濃度は1~2時間後に最高値約1 μ g/mLに達し、以後速やかに低下した。また、5-FU濃度も1時間後に最高値に達したが、その濃度は未変化体の約1/10と低値であった。

*承認された用法・用量は1日800~1200mg、分3~4である



2.組織内濃度²⁻⁵⁾

胃癌、大腸癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌患者にドキシフルリジンとして1200mgを1日3回に分けて3~7日間連日経口投与し、腫瘍組織、隣接正常組織及び血中の5-FU濃度を測定した。腫瘍組織内5-FU濃度は、隣接正常組織及び血中に比べ、高い値を示した。

3.代謝及び排泄^{6, 7)}

ドキシフルリジンは腫瘍組織で高い活性を有する酵素、ピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼにより5-FUと5-デオキシ-D-リボース-1-リン酸に分解される。

悪性腫瘍患者6例にドキシフルリジンとして800mgを単回経口投与*したとき、投与後12時間までの主な尿中排泄物は、未変化体、5-FU及びその代謝物、5-デオキシ-D-リビトールであった。

*承認された用法・用量は1日800~1200mg、分3~4である

【臨床成績】^{5, 8-17)}

国内152施設において実施された共同研究による臨床試験の成績は、以下のとおりであった。

- (1)固形がん化学療法直接効果判定基準による効果判定可能症例407例の奏効率は、胃癌14.3% (20/140例)、結腸・直腸癌9.2% (7/76例)、乳癌35.9% (37/103例)、子宮頸癌20.6% (7/34例)、膀胱癌29.6% (16/54例)であった。
- (2)病変部位別では、リンパ節転移、局所再発巣、肺転移、肝転移等に対して高い奏効率が得られた。
- (3)本剤の奏効例に生存期間の延長が認められた。

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果^{6, 18-21)}

マウス可移植性腫瘍(Sarcomal80、Ehrlich癌、Lewis肺癌、結腸癌26等)、及びヌードマウス移植ヒト腫瘍(胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌)に対し抗腫瘍効果が認められた。

2.作用機序^{6, 22-25)}

本薬は腫瘍組織で高い活性を有する酵素、ピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ(PyNPase)により5-FUに変換され、抗腫瘍効果を発揮する。

5-FUはFdUMPに代謝され、ウラシル由来のdUMPと拮抗し、チミジル酸合成酵素によるDNA合成経路を阻害する。また、5-FUはFUTPに変換され、ウラシルと同じくRNAにも取り込まれてF-RNAを生成し、RNAの機能を障害すると考えられている。

3.免疫機能に及ぼす影響^{26, 27)}

体液性免疫能、細胞性免疫能、及び骨髄機能に対する影響を検討したところ、本薬は他のフッ化ピリミジン誘導体よりも、免疫抑制作用は少ないと考えられた。

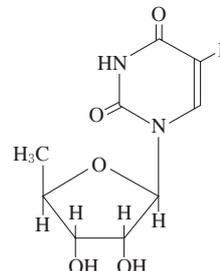
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ドキシフルリジン (Doxifluridine) (JAN)

略名：5'-DFUR

化学名：5'-Deoxy-5-fluorouridine

構造式：



分子式：C₉H₁₁FN₂O₅

分子量：246.19

性状：白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

0.1mol/L塩酸試液又は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約191℃(分解)

*【包装】

フルツロンカプセル100：100カプセル(PTP10カプセル×10)

フルツロンカプセル200：100カプセル(PTP10カプセル×10)

500カプセル(PTP10カプセル×50)

【主要文献】

- 1) 原 泰寛, 他: 癌と化学療法 11: 2261, 1984
- 2) 中尾 功, 他: 癌と化学療法 12: 2037, 1985
- 3) 前田治伸, 他: 癌と化学療法 18: 965, 1991
- 4) 野田起一郎, 他: 癌と化学療法 18: 2551, 1991
- 5) 大森弘之, 他: 癌と化学療法 18: 2307, 1991
- 6) Ishitsuka, H., et al.: Gann 71: 112, 1980
- 7) 小田切脩, 他: 薬理と治療 15: 3257, 1987
- 8) 仁井谷久暢, 他: 癌と化学療法 12: 2044, 1985
- 9) 漆崎一郎, 他: 癌と化学療法 12: 2358, 1985
- 10) 富永 健, 他: 癌と化学療法 12: 2172, 1985
- 11) 村上 稔, 他: 日本癌治療学会誌 21: 1026, 1986
- 12) 田口鐵男, 他: 癌と化学療法 12: 2179, 1985
- 13) 星野 章, 他: 癌と化学療法 13: 1079, 1986
- 14) 奥村 堯: 癌と化学療法 12: 2365, 1985
- 15) 入江一彦, 他: 癌と化学療法 12: 2371, 1985
- 16) 野田起一郎, 他: 癌と化学療法 18: 2557, 1991
- 17) 窪田吉信, 他: 癌と化学療法 18: 2301, 1991
- 18) Uehara, N., et al.: Jap. J. Cancer Res. 76: 1034, 1985
- 19) 三輪昌敬, 他: 癌と化学療法 15: 1755, 1988
- 20) 藤田史子, 他: 癌と化学療法 11: 1635, 1984
- 21) 三輪昌敬, 他: 癌と化学療法 18: 1579, 1991
- 22) 三輪昌敬, 他: 癌と化学療法 14: 2924, 1987
- 23) Kono, A., et al.: Chem. Pharm. Bull. 31: 175, 1983
- 24) Bosch, L., et al.: Cancer Res. 18: 335, 1958
- 25) Spiegelman, S., et al.: Cancer 45: 1129, 1980
- 26) 二宮康行, 他: 癌と化学療法 15: 1747, 1988
- 27) Bollag, W., et al.: Eur. J. Cancer 16: 427, 1980

**【文献請求先】

太陽ファルマ株式会社 お客様相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内1-6-5
電話: 0120-533-030
<https://www.taiyo-pharma.co.jp>

**



製造販売元

太陽ファルマ株式会社

東京都千代田区丸の内 1-6-5

® 登録商標

TYKAA01

FUR 010.01