

抗悪性腫瘍内服剤

劇薬、
処方箋医薬品*

5-FU錠50 協和

5-FU錠100 協和

5-FU Tablets Kyowa
フルオロウラシル錠

*注意—医師等の処方箋により使用すること

	50mg錠	100mg錠
承認番号	15500AMZ01604	15500AMZ01605
薬価収載	1980年12月	1980年12月
販売開始	1981年 1月	1981年 1月
再審査結果	1986年 1月	
再評価結果	2014年 4月	
効能追加	子宮頸癌: 1988年11月	
警告設定	1993年10月	

【 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〕

【組 成・性 状】

1. 組成

品 名	5-FU錠50協和	5-FU錠100協和
有効成分	1錠中日局フルオロウラシル50mg	1錠中日局フルオロウラシル100mg
添 加 物	日局カルナウバロウ、日局クロスカルメロースナトリウム、日局軽質無水ケイ酸、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース (置換度タイプ: 2910)、日局マクロゴール6000、日局D-マンニトール	

2. 製剤の性状

品 名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号
5-FU錠 50協和	7.1	3.6	0.15	KH 006	○	◐	白色 フィルム コーティング錠	KH006 (錠剤本体、 PTPシート に表示)
5-FU錠 100協和	9.1	4.6	0.29	KH 007	○	◐	白色 フィルム コーティング錠	KH007 (錠剤本体、 PTPシート に表示)

【効 能・効 果】

下記諸疾患の自覚的および他覚的症状の緩解
消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌、子宮頸癌

【用 法・用 量】

通常、1日量フルオロウラシルとして200~300mgを1~3回に分けて連日経口投与する。

なお、年令、症状により適宜増減する。

【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〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。〕
- 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	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。

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
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害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を上昇させる。
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させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
※ トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンのDNA取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査において、7,302例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は2,401例(発現率32.9%)で、5,050件であった。

主な副作用は食欲不振972件(13.3%)、白血球減少702件(9.6%)、嘔気605件(8.3%)、貧血361件(4.9%)、嘔吐291件(4.0%)、血小板減少290件(4.0%)、下痢269件(3.7%)、口内炎169件(2.3%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

- (1) 激しい下痢があらわれ、**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。
- (2) **出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎**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。
- (3) **汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髓機能抑制**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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) **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、舌のもつれ等)、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、歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、尿失禁等の精神神経症状が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。
- (5) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (6) AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTPの上昇等を伴う**肝機能障害**や**黄疸**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し、適切な処置を行うこと。
- (7) **消化管潰瘍、重症な口内炎**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し、適切な処置を行うこと。
- (8) **嗅覚障害**(長期投与症例に多い)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。
- (9) 注射剤の静脈内投与により、**うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (10) 注射剤の静脈内投与により、**急性腎障害**等の重篤な腎障害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し、適切な処置を行うこと。
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。
- (11) 注射剤の静脈内投与により、**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、腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (12) 類薬(テガフル製剤)で**劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、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)、溶血性貧血**があらわれることが報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	食欲不振、 悪心・嘔吐	腹部膨満感、 下痢、腹痛	便秘、 味覚異常、 口角炎、口渇、 胸やけ	下血、舌炎
肝 臓		AST(GOT) 上昇、ALT (GPT)上昇、 ビリルビン 上昇等の肝 機能検査値 異常		
腎 臓		蛋白尿、 BUN上昇		
精神神経系		倦怠感	めまい	末梢神経障 害(しびれ、 知覚異常等)
皮 膚		脱毛、 色素沈着	掻痒感、 皮膚肥厚	紅斑、浮腫、 水疱、 びらん、 手足症候群、 爪の異常、 光線過敏症
過敏症		発疹		
循環器			心電図異常 (ST上昇、 T逆転、 不整脈等)、 動悸	胸痛、 胸内苦悶
その他		発熱、糖尿	頭痛、流涙	低カルシ ウム血症、 耐糖能異 常、大球性 貧血

*潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髓機能抑制、消化器障害(激しい下痢、口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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。〔動物実験(ラット、マウス)で口蓋裂、合指症等の催奇形作用が認められている。〕
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

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(使用経験が少ない)。〔「重要な基本的注意」の項5) 6) 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。〕

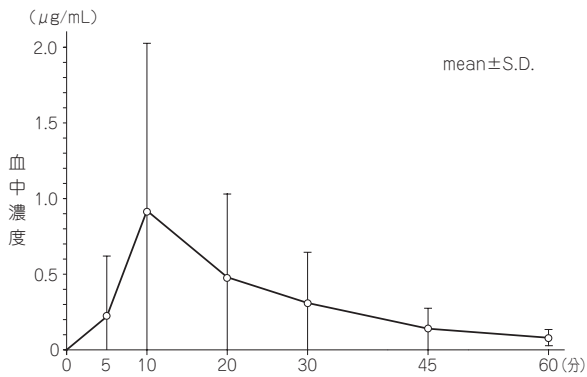
9. その他の注意

- 1) 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)、骨髓異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- 2) 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. 吸収¹⁾

消化器癌患者5名に5-FU 300mgを経口投与した場合、血中濃度の平均値は投与後10分で0.92 μ g/mLの最高値を示し、30分0.31 μ g/mL、60分0.08 μ g/mLであった。



2. 分布

● 体組織への分布 (参考: 米国での試験成績)²⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを経口投与した場合、24時間後の放射活性は腫瘍、筋肉、皮膚に認められたが脂肪組織には検出されなかった。

● 蛋白結合率 (平衡透析法)

添加濃度(μg/mL)	1	10	25
血漿蛋白結合率(%)	7.5	10.3	9.0

3. 代謝 (参考: 米国での試験成績)³⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴Cを経口投与した場合の尿中代謝産物は投与後4時間まで未変化体の比率が高く、経時的に α -fluoro- β -ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した。

4. 排泄 (参考: 米国での試験成績)²⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを経口投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO₂として約80%、尿中に約10%排泄された。

【臨床成績】^{4)~7)}

承認申請時(評価可能208例)及び承認後(医薬品再審査1986年 評価可能122例)の胃癌、結腸・直腸癌、乳癌に対する臨床成績の概要及び子宮頸癌(効能・効果追加申請資料1988年 評価可能44例)に対する臨床成績の概要は次のとおりである。

なお、有効率は承認申請時においてはKarnofskyの効果判定基準の1-A以上を有効とし、承認後においてはKarnofskyの効果判定基準の1-A以上、固形がん化学療法直接効果判定基準のPR以上、あるいは進行・再発乳癌における治療効果判定基準のPR以上を有効として、ひとつあるいは複数の判定基準を用い総合的に算定した。また、子宮頸癌に関しては、固形がん化学療法直接効果判定基準のPR以上を有効として算定した。

対象疾患		有効率(有効例/判定可能例)	
消化器癌	胃癌	承認時	20.1% (28/139)
		承認後	17.1% (12/70)
	結腸・直腸癌	承認時	29.0% (9/31)
		承認後	26.7% (8/30)
乳癌	承認時	28.9% (11/38)	
	承認後	18.2% (4/22)	
子宮頸癌		31.8% (14/44)	

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性 (マウス、ラット移植腫瘍でのデータ)⁸⁾

腫瘍移植翌日から5-FUを静脈内若しくは経口投与を行い、抗腫瘍効果を比較した。経口投与は静脈内投与の約2倍量で静脈内投与に匹敵する抗腫瘍効果を示した。

Sarcoma180(皮下移植)に対する効果(マウス)

	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (g)	抗腫瘍効果 (T/C)
control	無処理	—	2.22 \pm 0.99	—
5-FU	経口	20 \times 9日間	1.60 \pm 0.81	0.72
		30 \times 9日間	0.80 \pm 0.36	0.36
		40 \times 9日間	0.13 \pm 0.12	0.06
	静脈内	10 \times 9日間	0.88 \pm 0.58	0.40
		15 \times 9日間	0.45 \pm 0.28	0.20
		20 \times 9日間	0.15 \pm 0.09	0.07

Yoshida Sarcoma(皮下移植)に対する効果(ラット)

	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (g)	抗腫瘍効果 (T/C)
control	無処理	—	3.64 \pm 1.10	—
5-FU	経口	20 \times 7日間	2.48 \pm 0.62	0.68
		30 \times 7日間	1.76 \pm 0.92	0.48
		40 \times 7日間	0.98 \pm 0.43	0.27
	静脈内	10 \times 7日間	2.25 \pm 0.62	0.62
		15 \times 7日間	2.06 \pm 0.43	0.57
		20 \times 7日間	1.26 \pm 0.77	0.35

2. 作用機序^{9) 10)}

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミシル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミシル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

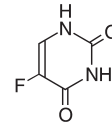
一般名: フルオロウラシル Fluorouracil

化学名: 5-Fluorouracil

略名: 5-FU

分子式: C₄H₃FN₂O₂ = 130.08

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

溶解性: N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約282 $^{\circ}$ C (分解)

分配係数: logP_{oct} = -1.00

測定法: フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

5-FU錠50協和: [PTP] 100錠 (10錠 \times 10)

5-FU錠100協和: [PTP] 100錠 (10錠 \times 10)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)	(文献請求No.)
1) 栗原 稔, 他: 癌と化学療法, 5 , (2), 369, (1978)	002-499
2) Chaudhuri N. K., et al.: Biochem. Pharmacol., 1 , (4), 328, (1959)	003-010
3) Mukherjee K. L., et al.: Cancer Res., 23 , (1), 49, (1963)	001-551
4) 菊地金男, 他: 癌と化学療法, 6 , (3), 559, (1979)	002-488
5) 田口鐘男, 他: 癌と化学療法, 6 , (4), 737, (1979)	002-501
6) 神代龍之介, 他: 癌と化学療法, 6 , (5), 1021, (1979)	002-495
7) 羽田良洋, 他: 癌と化学療法, 6 , (6), 1299, (1979)	002-492
8) 穴田久雄, 他: Chemotherapy, 22 , (6), 1074, (1974)	002-378
9) Hartmann K. U., et al.: J. Biol. Chem., 236 , (11), 3006, (1961)	001-465
10) Spiegelman S., et al.: Cancer, 45 , (5 Suppl), 1129, (1980)	003-261

※※(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG