

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

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200
FURTULON[®] Capsules

剤 形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	フルツロンカプセル 200： 1カプセル中に日局ドキシフルリジン 200mg 含有
一般名	和名：ドキシフルリジン（JAN） 洋名：Doxifluridine（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1987年6月30日 薬価基準収載年月日：1987年8月28日 発売年月日：1987年9月3日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元 太陽ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	太陽ファルマ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-533-030 医療関係者向けホームページ https://www.taiyo-pharma.co.jp

本 I F は 2019 年 1 月 改訂 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I Fの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I F の発行】

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておくなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1. 効能又は効果……………9
1. 開発の経緯……………1	2. 用法及び用量……………9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1	3. 臨床成績……………9
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目
1. 販売名……………2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………11
2. 一般名……………2	2. 薬理作用……………11
3. 構造式又は示性式……………2	VII. 薬物動態に関する項目
4. 分子式及び分子量……………2	1. 血中濃度の推移・測定法……………13
5. 化学名（命名法）……………2	2. 薬物速度論的パラメータ……………13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………2	3. 吸収……………14
7. CAS登録番号……………3	4. 分布……………14
III. 有効成分に関する項目	5. 代謝……………15
1. 物理化学的性質……………4	6. 排泄……………15
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4	7. トランスポーターに関する情報……………15
3. 有効成分の確認試験法……………5	8. 透析等による除去率……………15
4. 有効成分の定量法……………5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
IV. 製剤に関する項目	1. 警告内容とその理由……………16
1. 剤形……………6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………16
2. 製剤の組成……………6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………16
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………16
4. 製剤の各種条件下における安定性……………7	5. 慎重投与内容とその理由……………16
5. 調製法及び溶解後の安定性……………7	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法……………17
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7	7. 相互作用……………17
7. 溶出性……………7	8. 副作用……………18
8. 生物学的試験法……………7	9. 高齢者への投与……………22
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………22
10. 製剤中の有効成分の定量法……………7	11. 小児等への投与……………22
11. 力価……………7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………23
12. 混入する可能性のある夾雑物……………7	13. 過量投与……………23
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報……………8	
14. その他……………8	
V. 治療に関する項目	

14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

XI. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

XIII. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルツロン（ドキシフルリジン：略号 5'-DFUR）は、フルオロウラシル（5-FU）のパイオニアである米国ロシュ社によって合成され、世界に先がけて日本で商品化された、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤である。

従来のフッ化ピリミジン系薬剤が服薬後、主に肝臓の薬物代謝酵素等により 5-FU に変換されるのに対し、フルツロンは、腫瘍組織で高い活性を示すピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ（PyNPase）によって 5-FU に変換される。

従って、フルツロンは選択的に抗腫瘍効果を発揮しうる 5-FU プロドラッグとして評価されている。

1987年6月に胃癌、結腸・直腸癌、乳癌の適応にて承認され、1994年6月に子宮頸癌、膀胱癌の適応が追加された。1995年3月に再審査結果、2014年4月に再評価結果を得て、それぞれ薬事法第14条第2項（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとされた。

2019年1月、太陽ファルマ株式会社は中外製薬株式会社より製造販売を継承した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 腫瘍組織で活性の高い酵素、ピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ（PyNPase）により 5-FU に変換される。

「VI-2（1）作用部位・作用機序」参照

- (2) 腫瘍組織において、より高い 5-FU 濃度が得られる。

「VII-4（5）その他の組織への移行性」参照

- (3) 承認時まで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）

本剤の重大な副作用として脱水症状、急性腎不全、骨髄機能抑制、溶血性貧血、重篤な腸炎（出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等）、重篤な精神神経障害（白質脳症等）、間質性肺炎、心不全、肝障害、黄疸、急性膵炎、嗅覚脱失が、また、類薬の重大な副作用として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）が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フルツロン® カプセル 200

(2) 洋名

FURTULON® Capsule 200

(3) 名称の由来

FUR (Fluorouridine), TU (tumor) に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ドキシフルリジン (JAN)

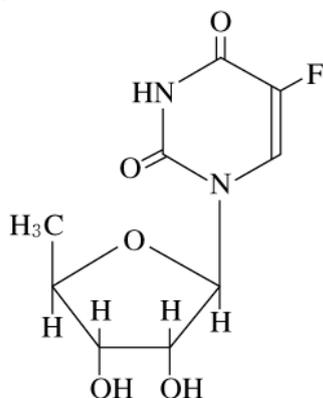
(2) 洋名 (命名法)

Doxifluridine (JAN、INN)

(3) ステム

—uridine : uridine derivatives used as antiviral agents and as antineoplastics

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_9H_{11}FN_2O_5$

分子量 : 246.19

5. 化学名 (命名法)

和名 : 5'-デオキシ-5-フルオロウリジン

英名 : 5'-Deoxy-5-fluorouridine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : 5'-DFUR

開発略号 : Ro21-9738

7. CAS登録番号
3094-09-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

30℃、相対湿度 90%で 3 カ月間保存したところ、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 191℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 7.57（紫外可視吸光度法）

(6) 分配係数

1-オクタノールと pH7.4 緩衝液との分配係数は、 $P=0.042$ ($\log P = -1.38$) で、水溶性であった。

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$: +160~+174°

(乾燥後、0.1g, 水, 10mL, 100mm)

pH: 本品の 1%水溶液の pH は 4.2~5.2 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は気密容器に保存するとき、室温で 3 年間は安定である。

	保存条件	保存形態	保存期間	成績
長期	室温	褐色ガラス瓶 気密	36 カ月	変化なし
加温	40℃	褐色ガラス瓶 気密	12 カ月	変化なし
	50℃	褐色ガラス瓶 気密	6 カ月	変化なし
加湿	25℃、RH75%	褐色ガラス瓶 開放	3 カ月	変化なし
	30℃、RH90%	褐色ガラス瓶 開放	3 カ月	変化なし
曝光	室温、室内散乱光	無色ガラス瓶 気密	3 カ月	変化なし
	室温、太陽光線	無色ガラス瓶 気密	3 カ月	変化なし

試験項目：性状、旋光度、定量試験 等

3. 有効成分の確認試験法

「日局ドキシフルリジン」確認試験による。

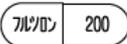
4. 有効成分の定量法

「日局ドキシフルリジン」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	色		剤形	外形	平均重量
	キャップ	ボディー			
フルツロン カプセル 200	淡赤白色	白色	硬カプセル (2号)		約 278mg

(2) 製剤の物性

本剤につき日局「崩壊試験法」によって試験を行うとき、これに適合した。

(3) 識別コード

フルツロンカプセル 200 : フルツロン / 200

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は日局ドキシフルリジンを以下のとおり含有する。

フルツロンカプセル 200 : 1 カプセル中 200mg

(2) 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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は、最終製品（PTP+紙箱）の状態では保管すれば、室温で3年間は安定である。

フルツロンカプセル 200 の安定性

	保 存 条 件	保存形態	保存期間	成績
長 期	室 温	最終製品	36 カ月	変化なし
加 温	40℃	最終製品	6 カ月	変化なし
	50℃	最終製品	3 カ月	変化なし
加 湿	25℃、RH75%	褐色ガラス瓶 開放	3 カ月	変化なし
	30℃、RH90%	最終製品	3 カ月	変化なし
曝 光	室温、室内散乱光	PTP	3 カ月	変化なし
	室温、太陽光線	PTP	3 カ月	変化なし

試験項目：性状、崩壊試験、定量試験 等

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

日局「溶出試験法」パドル法（回転数；50rpm、試験液；水 900mL）により試験を行い、下記の溶出規格を満たすとき適合とする。

	溶出時間	溶出率
フルツロンカプセル 200	30 分	85%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

「日局ドキシフルリジンカプセル」確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

「日局ドキシフルリジンカプセル」定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009年3月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床効果^{1)～11)}

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。

- 1) 仁井谷久暢、他：癌と化学療法 12：2044, 1985
- 2) 漆崎一朗、他：癌と化学療法 12：2358, 1985
- 3) 富永健、他：癌と化学療法 12：2172, 1985
- 4) 村上稔、他：日本癌治療学会誌 21：1026, 1986
- 5) 田口鐵男、他：癌と化学療法 12：2179, 1985
- 6) 星野章、他：癌と化学療法 13：1079, 1986
- 7) 奥村堯：癌と化学療法 12：2365, 1985
- 8) 入江一彦、他：癌と化学療法 12：2371, 1985
- 9) 野田起一郎、他：癌と化学療法 18：2557, 1991
- 10) 窪田吉信、他：癌と化学療法 18：2301, 1991
- 11) 大森弘之、他：癌と化学療法 18：2307, 1991

(3) 臨床薬理試験

○国内第I相臨床試験¹²⁾

対象患者：悪性腫瘍患者（胃癌、結腸・直腸癌、肝癌、胆のう・胆管癌、膵癌、肺癌、乳癌、食道癌、原発不明癌）37例

投与方法：ドキシフルリジン1日量として900、1,200、1,500、1,800、2,100、2,700、3,300、3,900mgを1日3回に分けて5日間連続経口投与（各群3～6例に投与）

承認された用法・用量は1日800～1,200mg、分3～4である

試験結果：自覚症状の発現は1日量2,100mg以上の群で認められ、その症状は腹部不快感、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が主で、2,700mg以上の投与群で強い悪心・嘔吐、食欲不振により投与中止に至った症例が出現した。しかし3,900mgの高用量でも中枢神経系作用を疑わせる症状は認められなかった。

また一般血液学的所見では白血球減少3例、血小板減少1例、ヘモグロビン減少1例を認めたが900～3,300mgの用量群に散見され、用量との相関も認められず、またいずれもgrade1の軽度なもので回復も速やかであった。

血液生化学検査及び尿検査では本剤起因性と考えられる異常は認められなかった。以上、本剤の悪性腫瘍患者における最大耐量(MTD)は1日量2,100mgと推定され、dose limiting factorは悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状であった。

(4) 探索的試験

○国内第Ⅱ相臨床試験 1~11)

対象患者：各種悪性腫瘍患者（胃癌、結腸癌、直腸癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌、その他）：839例

投与方法：ドキシフルリジンとして 800~1,200mg/日を 1日3~4回、4週間以上連日経口投与とした。

試験結果（承認された効能・効果を対象とした407例の検討結果）：
癌種別効果（腫瘍縮小効果）は以下の通りであった。

	CR	PR	NC(MR)	PD	合計	奏効率
胃癌	1	19	81(5)	39	140	20/140(14.3)
結腸癌	1	2	22(3)	15	40	3/40 (7.5)
直腸癌		4	18	14	36	4/36 (11.1)
乳癌	11	26	41(6)	25	103	37/103(35.9)
子宮頸癌	2	5	19(2)	8	34	7/34 (20.6)
膀胱癌	1	15	23(3)	15	54	16/54 (29.6)
合計	16	71	204(19)	116	407	87/407(21.4)

- 1) 仁井谷久暢、他：癌と化学療法 12：2044, 1985
- 2) 漆崎一朗、他：癌と化学療法 12：2358, 1985
- 3) 富永健、他：癌と化学療法 12：2172, 1985
- 4) 村上稔、他：日本癌治療学会誌 21：1026, 1986
- 5) 田口鐵男、他：癌と化学療法 12：2179, 1985
- 6) 星野章、他：癌と化学療法 13：1079, 1986
- 7) 奥村堯：癌と化学療法 12：2365, 1985
- 8) 入江一彦、他：癌と化学療法 12：2371, 1985
- 9) 野田起一郎、他：癌と化学療法 18：2557, 1991
- 10) 窪田吉信、他：癌と化学療法 18：2301, 1991
- 11) 大森弘之、他：癌と化学療法 18：2307, 1991

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験¹³⁾

再発乳癌を対象とした本剤 1,200mg/日とテガフル 800mg/日との4週間以上連続経口投与による比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カペシタビン 等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{14~18)}

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 (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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍効果

<動物腫瘍に対する効果>

ドキシフルリジン (5'-DFUR) は経口投与によりサルコーマ 180 肉腫、P388 白血病担癌動物に効果を示し、毒性死が発現する用量より少ない投与量で抗腫瘍効果あるいは生存日数の延長が認められた。¹⁴⁾

①サルコーマ 180 肉腫に対する効果

(試験方法)

ddY マウスにサルコーマ 180 肉腫細胞を 2×10^6 個皮下移植し、移植後 1 日、5 日、9 日目にドキシフルリジンを経口投与した。移植後 14 日目に腫瘍重量を測定し、対照群の腫瘍重量と比較した。

(試験成績)

	投与量 (mg/kg×回)	生存匹数 /実験総匹数	平均腫瘍重量 (g)	腫瘍増殖抑制率 (%)
対照群	—	19/19	1.95±1.07	—
ドキシフルリジン 投与群	62.5×3	10/10	1.86±0.62	5
	125×3	10/10	1.35±0.32	31
	250×3	10/10	0.96±0.50*	51
	500×3	10/10	0.38±0.29***	81
	1000×3	10/10	0.09±0.13***	95
	2000×3	8/10(毒性死)	0.01±0.01***	99

対照群との差：*P<0.05、***P<0.001

$$\text{腫瘍増殖抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{ドキシフルリジン投与群の平均腫瘍重量}}{\text{対照群の平均腫瘍重量}}\right) \times 100$$

②P388 白血病細胞に対する効果

(試験方法)

CDF1 マウスに P388 白血病細胞を 10^6 個腹腔内移植し、移植後 1 日、5 日、9 日目にドキシフルリジンを経口投与した。生存日数を調べ、対照群と比較した。

(試験成績)

	投与量 (mg/kg×回)	毒性死した匹数 /実験総匹数	平均生存日数	生存日数延長率 (%)
対照群	—	0/14	9.5±0.5	—
ドキシフルリジン 投与群	31.3×3	0/6	10.0±0*	5
	62.5×3	0/6	10.6±0.8**	12
	125×3	0/6	13.0±1.7***	37
	250×3	0/6	12.3±0.5***	29
	500×3	0/6	16.3±1.3***	71
	1000×3	0/6	18.1±2.5***	91

対照群との差：*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001

$$\text{生存日数延長率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{ドキシフルリジン投与群の平均生存日数}}{\text{対照群の平均生存日数}}\right) \times 100$$

<ヒト悪性腫瘍移植動物に対する効果^{19,20)}> (マウス)

ヌードマウスの皮下にヒト悪性腫瘍 16 株 (胃癌 4 株、結腸・直腸癌 1 株、乳癌 3 株、膀胱癌 4 株、子宮頸癌 4 株) を移植した。定着後、腫瘍の直径が 5~8mm、又は腫瘍体積が 100~300mm³ に達した時点から、ドキシフルリジン (5'-DFUR)、テガフル・ウラシル配合剤、テガフル、5-FU を連日経口投与し、腫瘍増殖抑制効果を検討した。その結果、ドキシフルリジンの腫瘍増殖抑制効果が確認された。

2) 免疫機能に及ぼす影響^{21,22)}

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、ドキシフルリジンは他のフッ化ピリミジン系薬剤よりも、免疫抑制作用は少ないと考えられた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

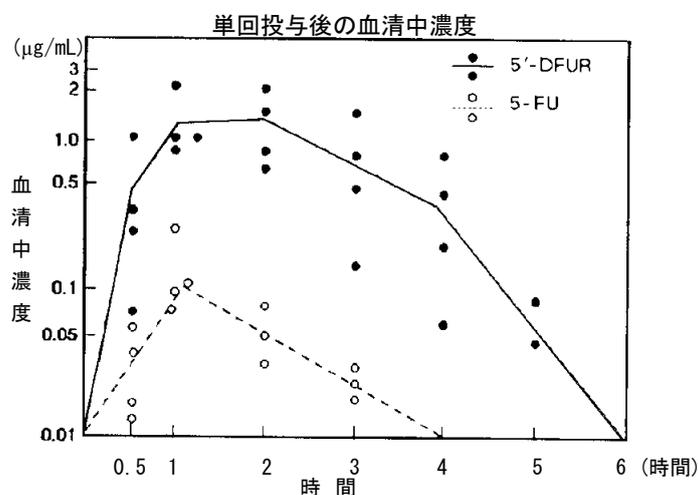
(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²³⁾

悪性腫瘍患者 4 例にドキシフルリジン (5'-DFUR) として 800mg を単回経口投与*したとき、未変化体 (5'-DFUR) の血清中濃度は 1~2 時間後に最高値約 $1 \mu\text{g/mL}$ 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 800~1,200mg、分 3~4 である)



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

in vitro 蛋白結合率

ヒト血清アルブミンに種々の濃度の $5\text{-}^3\text{H}$ -ドキシフルリジンを加え、平衡透析法にて求めた蛋白結合率は以下のとおりであった。

ドキシフルリジン血中濃度	蛋白結合率
0.005 $\mu\text{g/mL}$	40.8%
0.5 $\mu\text{g/mL}$	35.4%
5 $\mu\text{g/mL}$	33.5%
150 $\mu\text{g/mL}$	14.6%

3. 吸収

腸管から速やかに吸収される。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット²⁴⁾>

ラットに ^{14}C -ドキシフルリジン 200mg/kg を単回経口投与したときの脳組織内総放射活性濃度は以下のとおりであった。

組 織 \ 時 間	40 分後	24 時間後
脳 ($\mu\text{g eq./g}$)	3.83	0.98
血 液 ($\mu\text{g eq./ mL}$)	50.7	1.05

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット²⁵⁾>

妊娠 13 日目、19 日目のラットに ^{14}C -ドキシフルリジンを 200mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 1 時間の総放射活性濃度は以下のとおりであった。

組 織 \ 妊娠日数	妊娠 13 日目	妊娠 19 日目
母獣血液 ($\mu\text{g eq./ mL}$)	106.0	123.9
胎 盤 ($\mu\text{g eq./g}$)	45.0	57.0
胎 児 ($\mu\text{g eq./g}$)	34.1	32.2

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット²⁶⁾>

分娩後 11 日目の授乳ラットに ^{14}C -ドキシフルリジン 200mg/kg を単回経口投与したところ、乳汁中総放射活性濃度は、投与後 7 時間で最高値 12.4 $\mu\text{g eq./mL}$ (血中濃度の約 2.5 倍) を示し、

24 時間後では $7 \mu\text{g eq./mL}$ に減少した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性^{11, 12, 27, 28)}

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 1 日 1,200mg を 3 回に分けて 3~7 日間連続経口投与し、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。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁴⁾

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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

「VII-5 (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

有: 「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁹⁾

主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率²⁹⁾

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 (投与量の 14.8%)、5-FU (0.4%)、及びその代謝物 (30.1%)、5-デオキシ-D-リビトール (7.9%) であった。

(^{*}承認された用法・用量は 1 日 800~1,200mg、分 3~4 である)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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）。

〈解説〉

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤に配合されたギメラシルは、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）を阻害する作用を有する。そのため、本剤と併用された場合、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇し、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがある。また、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のギメラシルの作用消失までの期間及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤による骨髄機能抑制が回復するまでに要する期間を考慮して、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の投与中止後も 7 日以内は本剤を投与禁忌とした。なお、この記載はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（テガフル、テガフル・ウラシル、フルオロウラシル、ドキシフルリジン、カペシタビン）、フッ化ピリジミン系抗真菌剤フルシトシンに共通の注意事項である。

【安全対策】

本剤の投与に際しては、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤が投与されていないこと又はテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の投与中止時期を必ず確認して、併用されないよう十分な注意が必要である。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

（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）

〈解説〉

1. 再投与により、前回よりも更に強く過敏症があらわれる可能性があるため、投与禁忌とした。
2. 警告の項参照。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

5. 慎重投与内容とその理由

（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。]

〈解説〉

- （1）抗悪性腫瘍剤は腫瘍細胞のみならず正常組織、特に増殖の盛んな造血組織に対して著明な障害を惹起することが知られている。本剤においても他のフッ化ピリミジン系薬剤と同様に骨髄機能抑制の副作用報告がある。そのため、骨髄機能抑制のある患者では、本剤投与に

- より骨髄機能抑制が増強するおそれがある。
- (2) 一般に、肝障害・腎障害のある患者では、薬物の代謝・排泄が遅延する傾向がある。そのため、肝障害・腎障害のある患者では、本剤投与により副作用が強くあらわれるおそれがある。
 - (3) 抗悪性腫瘍剤の投与により、骨髄機能・免疫機能の抑制が起こり、感染症を惹起する可能性がある。そのため、感染症を合併している患者では、本剤投与により感染症が悪化するおそれがある。
 - (4) 本剤投与後に、胸部圧迫感、心悸亢進、不整脈、心電図異常が発現したとの副作用報告がある。そのため、心疾患又はその既往歴のある患者では、本剤投与により症状が悪化するおそれがある。
 - (5) 本剤投与後に、消化管潰瘍、消化管出血が発現したとの副作用報告がある。そのため、消化管潰瘍又は出血のある患者では、本剤投与により症状が悪化するおそれがある。
 - (6) 一般に、水痘患者は免疫能が低下しており、このような状態に顆粒球減少や免疫能低下を来す薬剤を投与すると、致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

〈解説〉

- (1) 抗悪性腫瘍剤は腫瘍細胞のみならず正常組織、特に増殖の盛んな造血組織に対して著明な障害を惹起することが知られている。本剤においても他のフッ化ピリミジン系薬剤と同様に骨髄機能抑制の副作用報告がある。
- (2) 抗悪性腫瘍剤による腸管粘膜細胞の障害が強い場合には、腸炎が発現し、脱水症状があらわれる可能性がある。本剤においても他のフッ化ピリミジン系薬剤と同様に腸炎の副作用報告がある。
- (3) 抗悪性腫瘍剤の投与により、骨髄機能・免疫機能の抑制が起こり、感染症が発現又は悪化する可能性がある。また、同様に骨髄機能抑制（血小板・出血凝固障害）が起こり、出血傾向が発現又は悪化する可能性がある。
- (4) 「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項参照
- (5) 小児に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。
- (6) 一般に抗悪性腫瘍剤による精巣・卵巣障害の可能性が考えられる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(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。

(2) 併用注意とその理由

(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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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。

9) 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。

10) 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。

1) 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

2) 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※	けん怠感、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、そう痒感、脱毛	爪異常
過敏症 ^{注)}		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) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査		使用成績調査の 累計 (1987. 6. 30~ 1993. 6. 29)	合 計
	従来効能 (胃癌、結腸・ 直腸癌、乳 癌)	追加効能 (子宮頸癌、 膀胱癌)		
安全性評価対象例数	571	133	5528	6232
副作用発現例数 (%)	249 (43.61)	52 (39.10)	879 (15.90)	1180 (18.93)
副作用の種類	副作用発現件数 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害				
色素沈着	7 (1.23)	1 (0.75)	24 (0.43)	32 (0.51)
発疹	2 (0.35)		23 (0.42)	25 (0.40)
脱毛 (症)	2 (0.35)		13 (0.24)	15 (0.24)
そう痒感	2 (0.35)		7 (0.13)	9 (0.14)
湿疹			3 (0.05)	3 (0.05)
蕁麻疹			2 (0.04)	2 (0.03)
爪変色			1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚亀裂			1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚剥離			1 (0.02)	1 (0.02)
手掌角化性紅斑			1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経障害				
ふらつき (感)	2 (0.35)	1 (0.75)	12 (0.22)	15 (0.24)
舌しびれ			2 (0.04)	2 (0.03)
構音障害	1 (0.18)			1 (0.02)
指南力低下	1 (0.18)			1 (0.02)
末梢神経炎			1 (0.02)	1 (0.02)
下肢しびれ (感)			1 (0.02)	1 (0.02)
自律神経障害				
多汗			1 (0.02)	1 (0.02)
聴覚・前庭障害				
耳鳴			2 (0.04)	2 (0.03)
その他の特殊感覚障害				
味覚低下	1 (0.18)		8 (0.14)	9 (0.14)
嗅覚変化			1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害				
不眠 (症)			1 (0.02)	1 (0.02)
頭がボーっとする			1 (0.02)	1 (0.02)
消化管障害				
下痢	149 (26.09)	29 (21.80)	324 (5.86)	502 (8.06)
食欲不振	65 (11.38)	15 (11.28)	136 (2.46)	216 (3.47)
悪心・嘔吐	76 (13.31)	13 (9.77)	59 (1.07)	148 (2.37)
腹痛	21 (3.68)		36 (0.65)	57 (0.91)
嘔気			38 (0.69)	38 (0.61)
腹部不快感	4 (0.70)		20 (0.36)	24 (0.39)
口内炎	5 (0.88)		18 (0.33)	23 (0.37)
胃痛	3 (0.53)	2 (1.50)	15 (0.27)	20 (0.32)
心窩部痛	1 (0.18)	3 (2.26)	15 (0.27)	19 (0.30)
腹部膨満感	2 (0.35)		9 (0.16)	11 (0.18)
嘔吐			8 (0.14)	8 (0.13)
麻痺性イレウス	2 (0.35)		4 (0.07)	6 (0.10)
口唇炎	1 (0.18)		3 (0.05)	4 (0.06)
口渇	2 (0.35)		2 (0.04)	4 (0.06)
便秘	1 (0.18)		3 (0.05)	4 (0.06)
胃炎			3 (0.05)	3 (0.05)
舌炎			3 (0.05)	3 (0.05)

	承認時迄の調査		使用成績調査の 累計 (1987. 6. 30~ 1993. 6. 29)	合 計
	従来効能 (胃癌、結腸・ 直腸癌、乳 癌)	追加効能 (子宮頸癌、 膀胱癌)		
安全性評価対象例数	571	133	5528	6232
副作用発現例数 (%)	249 (43.61)	52 (39.10)	879 (15.90)	1180 (18.93)
副作用の種類	副作用発現件数 (%)			
胃潰瘍			2 (0.04)	2 (0.03)
胸やけ			2 (0.04)	2 (0.03)
鼓腸	1 (0.18)		1 (0.02)	2 (0.03)
大腸炎			1 (0.02)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害				
AST(GOT)上昇	2 (0.35)	4 (3.01)	35 (0.63)	41 (0.66)
ALT(GPT)上昇	4 (0.70)	2 (1.50)	28 (0.51)	34 (0.55)
血清ビリルビン上昇	1 (0.18)	8 (6.02)	9 (0.16)	18 (0.29)
肝機能障害			7 (0.13)	7 (0.11)
肝障害			2 (0.04)	2 (0.03)
黄疸			1 (0.02)	1 (0.02)
代謝・栄養障害				
血清アルカリフォスファターゼ上昇	1 (0.18)		13 (0.24)	14 (0.22)
内分泌障害				
女性型乳房			1 (0.02)	1 (0.02)
心・血管障害 (一般)				
低血圧			2 (0.04)	2 (0.03)
心電図異常			1 (0.02)	1 (0.02)
胸部圧迫感	1 (0.18)			1 (0.02)
赤血球障害				
貧血	3 (0.53)		48 (0.87)	51 (0.82)
赤血球減少	3 (0.53)	7 (5.26)	34 (0.62)	44 (0.71)
ヘモグロビン減少		3 (2.26)	3 (0.05)	6 (0.10)
ヘマトクリット値減少		2 (1.50)		2 (0.03)
汎血球減少 (症)			1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害				
白血球減少 (症)	30 (5.25)	3 (2.26)	223 (4.03)	256 (4.11)
血小板・出血凝固障害				
血小板減少 (症)	12 (2.10)	2 (1.50)	74 (1.34)	88 (1.41)
泌尿器系障害				
BUN 上昇	1 (0.18)		8 (0.14)	9 (0.14)
血尿	2 (0.35)			2 (0.03)
蛋白尿	1 (0.18)		1 (0.02)	2 (0.03)
腎不全			1 (0.02)	1 (0.02)
頻尿			1 (0.02)	1 (0.02)
排尿障害			1 (0.02)	1 (0.02)
一般の全身障害				
けん怠 (感)	4 (0.70)		13 (0.24)	17 (0.27)
発熱	1 (0.18)		6 (0.11)	7 (0.11)
体重減少			2 (0.04)	2 (0.03)
浮腫			2 (0.04)	2 (0.03)
疼痛			1 (0.02)	1 (0.02)
脱力 (感)			1 (0.02)	1 (0.02)
眼精疲労	1 (0.18)			1 (0.02)
抵抗機構障害				
带状疱疹			2 (0.04)	2 (0.03)
咽頭違和感	1 (0.18)			1 (0.02)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

項目名		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)
性別	男	2402	337	482	14.03
	女	3105	537	835	17.29
	不明	21	6	10	28.57
年齢(歳)	～49	1173	180	269	15.35
	50～64	2108	311	493	14.75
	65～	2233	385	563	17.24
	不明	14	3	4	21.43
使用理由	胃癌	1347	231	357	17.15
	結腸癌	718	89	136	12.40
	直腸癌	470	63	87	13.40
	乳癌	1437	210	313	14.61
1日投与量 (mg)	≤600	3021	318	448	10.53
	600< ≤800	1544	284	414	18.39
	800< ≤1000	131	57	98	43.51
	1000< ≤1200	685	160	268	23.36
	1200<	90	34	61	37.78
	不明	57	27	38	47.37
併用薬	有	3460	596	931	17.23
	無	2060	283	395	13.74
	不明	8	1	1	12.50
合併症	有	1180	233	348	19.75
	無	4329	645	977	14.90
	不明	19	2	2	10.53

使用成績調査 (1987年6月30日～1993年6月29日) より

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

重大な副作用 (類薬)

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)

9. 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ので、慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。]

(2) 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。]

11. 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)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 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。]

15. その他の注意

- (1) ドキシフルリジンをイヌに経口投与（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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験³⁰⁾

マウス、ラット、モルモット、ネコ及びイヌを用いて中枢及び末梢神経系、呼吸循環器系、平滑筋及び骨格筋系、腎機能などに及ぼす影響を検討した。その結果、イヌ (30mg/kg 経口投与) で他のフッ化ピリミジン系薬剤と同様の中枢作用 (一般行動の異常等) が認められたが、その他、特記すべき影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³¹⁾

LD₅₀(mg/kg)

動物	性	経口	静脈内	皮下
マウス (ICR系)	♂	>5,000	>1,000	>2,000
	♀	>5,000	>1,000	>2,000
ラット (SD系)	♂	3,471	>1,000	>2,000
	♀	3,390	>1,000	>2,000

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性³²⁾

ラット (SD系) にドキシフルリジン 15、35、85、200mg/kg/日を 13 週間連続経口投与したとき、死亡例はなく、85mg/kg 以上で胸腺重量減少が、200mg/kg で体重増加抑制、赤芽球の出現、Al-P・グルコースの低下、尿蛋白強陽性、胸腺・精巣の縮小が認められた。

2) 慢性毒性³³⁾

ラット (SD系) にドキシフルリジン 15、35、85、200mg/kg/日を 26 週間連続経口投与したとき、死亡例はなく、35mg/kg 以上に赤血球数の減少、Al-P の低下が、85mg/kg 以上に被毛の薄化と脱毛、尿蛋白強陽性が、200mg/kg では体重増加抑制、足裏の角質化・出血・腫脹、ヘモグロビン量・PCV 値・骨髄有核細胞数の低下、胸腺の縮小、肝臓の辺縁部腫脹が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験³⁴⁾

ラット (SD系) にドキシフルリジン 25、50、100mg/kg/日を連続経口投与したとき、50mg/kg 以上で胎児に吸収胚数の増加、骨格変異、化骨遅延等が認められた。

2) 器官形成期投与試験^{35,36)}

ラット (SD系) にドキシフルリジン 25、50、100、200mg/kg/日を連続経口投与したとき、母体に重篤な異常所見は認められなかったが、胎児に 50mg/kg 以上で外形異常、化骨遅延、骨格変異、骨格異常等が、100mg/kg 以上で生存率の低下が認められた。

ウサギ (日本白色在来種) にドキシフルリジン 2.5、5、10 mg/kg/日を連続経口投与したとき、母体に 5mg/kg 以上で体重増加抑制、10mg/kg で死亡例がみられたが、胎児には本薬によると考えられる異常所見は認められなかった。

3) 授乳期投与試験³⁷⁾

ラット (SD系) にドキシフルリジン 25、50、100mg/kg/日を連続経口投与したとき、母体、新

生児ともに本薬によると考えられる異常所見は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモット (STD-Hartley 系) における能動感作試験、ラット (SD-SLC 系) における受身感作 (PCA) 試験、*in vitro* 系での受身赤血球凝集反応試験において、本薬に抗原性は認められなかった。

2) 遺伝子変異性

細菌を用いた復帰変異試験及び修復変異試験、酵母を用いた有糸分裂組換え遺伝子変換及び復帰突然変異試験、細菌を用いた突然変異誘発頻度試験、マウスを用いた小核試験、チャイニーズハムスター由来 CHL 細胞による染色体異常試験において、染色体異常試験及び小核試験で高用量群に染色分体切断及び小核を有する多染性赤血球数の増加が認められた他は、いずれも陽性対照で明らかに変異原性を示す条件下において、本薬に変異原性は認められなかった。

3) 依存性³⁰⁾

ラットでの身体依存形成能試験において依存性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：フルツロンカプセル 200 劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ドキシフルリジン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

貯法：気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ－1 4. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調、デザイン等に注意し、取り違えないこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

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）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、金属

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：フッ化ピリミジン誘導体

フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル配合剤、

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、カペシタビン

9. 国際誕生年月日

1987年6月30日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1987年6月30日

承認番号：62AM1007

11. 薬価基準収載年月日

1987年8月28日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加：1994年6月1日（子宮頸癌、膀胱癌）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1995年3月9日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

再評価結果公表年月日：2014年4月7日

薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

14. 再審査期間

6年：1987年6月30日～1993年6月29日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
フルーツロンカプセル 200	109099403	4223004M2023	614210129

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 仁井谷久暢、他：癌と化学療法 12 : 2044, 1985
- 2) 漆崎一朗、他：癌と化学療法 12 : 2358, 1985
- 3) 富永健、他：癌と化学療法 12 : 2172, 1985
- 4) 村上稔、他：日本癌治療学会誌 21 : 1026, 1986
- 5) 田口鐵男、他：癌と化学療法 12 : 2179, 1985
- 6) 星野章、他：癌と化学療法 13 : 1079, 1986
- 7) 奥村堯：癌と化学療法 12 : 2365, 1985
- 8) 入江一彦、他：癌と化学療法 12 : 2371, 1985
- 9) 野田起一郎、他：癌と化学療法 18 : 2557, 1991
- 10) 窪田吉信、他：癌と化学療法 18 : 2301, 1991
- 11) 大森弘之、他：癌と化学療法 18 : 2307, 1991
- 12) 中尾功、他：癌と化学療法 12 : 2037, 1985
- 13) 田口鐵男、他：癌と化学療法 12 : 2052, 1985
- 14) Ishitsuka, H., et al.: Gann 71 : 112, 1980
- 15) Kono, A., et al.: Chem. Pharm. Bull. 31 : 175, 1983
- 16) Bosch, L., et al.: Cancer Res. 18 : 335, 1958
- 17) Spiegelman, S., et al.: Cancer 45 : 1129, 1980
- 18) 三輪昌敬、他：癌と化学療法 14 : 2924, 1987
- 19) 藤田史子、他：癌と化学療法 11 : 1635, 1984
- 20) 三輪昌敬、他：癌と化学療法 18 : 1579, 1991
- 21) Bollag, W., et al.: Eur. J. Cancer 16 : 427, 1980
- 22) 二宮康行、他：癌と化学療法 15 : 1747, 1988
- 23) 原泰寛、他：癌と化学療法 11 : 2261, 1984
- 24) 深沢英雄、他：応用薬理 29 : 591, 1985
- 25) 深沢英雄、他：応用薬理 29 : 769, 1985
- 26) 深沢英雄、他：応用薬理 29 : 655, 1985
- 27) 前田治伸、他：癌と化学療法 18 : 965, 1991
- 28) 野田起一郎、他：癌と化学療法 18 : 2551, 1991
- 29) 小田切脩、他：薬理と治療 15 : 3257, 1987
- 30) 松浦昭宏、他：応用薬理 29 : 803, 1985
- 31) 清水万律子、他：薬理と治療 13 (臨2) : 209, 1985
- 32) 堀井郁夫、他：薬理と治療 13 (臨2) : 221, 1985
- 33) 堀井郁夫、他：薬理と治療 13 (臨2) : 431, 1985
- 34) 清水万律子、他：薬理と治療 13 (臨2) : 469, 1985
- 35) 塩崎裕通、他：薬理と治療 13 (臨2) : 481, 1985
- 36) 塩崎裕通、他：薬理と治療 13 (臨2) : 507, 1985
- 37) 清水万律子、他：薬理と治療 13 (臨2) : 515, 1985

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報
該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

