

抗腫瘍外用剤

劇薬、

※ 処方箋医薬品*

5-FU軟膏 5% 協和

5-FU Ointment 5% Kyowa
フルオロウラシル軟膏

承認番号	21900AMX01263
薬価収載	2007年12月
販売開始	1972年12月
再評価結果	2014年 4月

※ *注意—医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

1. 組成

5-FU軟膏5%協和は、次の成分を含有する。

有効成分	日局フルオロウラシル 5%
基 剤	日局ステアリルアルコール、日局プロピレングリコール、日局白色ワセリン
添 加 物	日局パラオキシ安息香酸メチル、日局パラオキシ安息香酸プロピル、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルピタン (20E.O.)

2. 製剤の性状

本剤は白色の親水性軟膏である。
識別記号: KH001(ラベルに表示)

【効能・効果】

皮膚悪性腫瘍(有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚附属器癌、皮膚転移癌、ボーエン病、パジェット病、放射線角化腫、老人性角化腫、紅色肥厚症、皮膚細網症、悪性リンパ腫の皮膚転移)

【用法・用量】

本剤適量を1日1~2回患部に塗布する。
原則として閉鎖密封療法(ODT)を行うのが望ましい。

【使用上の注意】

1. 副作用

承認時及び1976年4月30日までの副作用頻度調査において、581例中、主な副作用は疼痛70件(12.0%)、色素沈着66件(11.4%)、発赤41件(7.1%)、局所の出血傾向32件(5.5%)等であった。

1) 重大な副作用

皮膚塗布部の激しい疼痛が認められた場合にはステロイド軟膏を併用するか投与を中止すること。

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。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
皮膚	色素沈着、発赤、局所の出血傾向	爪の変形、皮膚炎	光線過敏症、爪の変色

2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。[静脈内投与による動物実験(ラット、マウス)で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]
- 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。]

3. 適用上の注意

塗布時

- 眼には接触させないこと。粘膜周辺に使用する場合には慎重に行うこと。
- 手で塗布する場合には塗布後直ちに手を洗うこと。
- 塗布部はなるべく日光にあたらぬようにすること。

4. その他の注意

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(参考: スイスでの試験成績)¹⁾

5% 5-FU-6-¹⁴C軟膏をヒトの正常部皮膚及び病態皮膚に1.4~1.83mg/cm²塗布した場合、72時間後の未吸収放射能は正常皮膚87.7~95.3%、病態皮膚6.2~70.3%で、病態皮膚で吸収が良好であることが確認された。

2. 代謝(参考: ラットでのデータ)²⁾

ラット背部に5-FU-6-¹⁴Cを塗布した場合の尿中放射性代謝産物は、未変化体5-FUが尿中放射能の約7.9%、FUPA(α-fluoro-β-ureidopropionic acid)が約13.5%、FGPA(α-fluoro-β-guanidopropionic acid)が約5.8%、FBAL(α-fluoro-β-alanine)が約66.1%排泄されていることが確認された。

3. 排泄(参考: スイスでの試験成績)¹⁾

5% 5-FU-6-¹⁴C軟膏をヒトの正常部皮膚及び病態皮膚に1.4~1.83mg/cm²塗布した結果、72時間後の尿中からの累積回収放射能は正常部皮膚塗布の場合0.3~1.1%、病態皮膚塗布では15.8~61.2%であって皮膚吸収の傾向と相関した尿中排泄が認められた。

【臨床成績】^{3)~6)}

国内15施設において実施された臨床試験の結果は次のとおりである。なお、効果判定は主治医判定によるが、びらん形成後に塗布を中止し、その後腫瘍の大きさが1/2以上縮小したものを有効として有効率を算定した。(製造承認申請資料, 1972年)

対象疾患	有効率(有効例/症例)
有棘細胞癌	71.4% (15/21)
基底細胞癌	94.1% (16/17)
皮膚附属器癌	100.0% (2/2)
皮膚転移癌	33.3% (2/6)
ボーエン病	89.5% (17/19)
パジェット病	83.3% (10/12)
放射線角化腫	100.0% (4/4)
老人性角化腫	75.0% (3/4)
紅色肥厚症	100.0% (2/2)
皮膚細網症	75.0% (3/4)
悪性リンパ腫の皮膚転移	100.0% (3/3)
計	81.9% (77/94)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性(マウス移植腫瘍でのデータ)⁷⁾

NCI(National Cancer Institute, 米国)抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した。

腫瘍	実験腫瘍	投与経路	抗腫瘍効果		
			T/C(%)	効果	効果判定基準
腹水型腫瘍	Leukemia L1210(白血病)	腹腔内	180	2+	T/C ≥ 125%
	Leukemia P388(白血病)	腹腔内	220	2+	≥ 120
	Melanoma B16(メラノーマ)	腹腔内	140	+	≥ 125
	Lewis Lung carcinoma(肺癌)	静脈内	150	+	≥ 140
固形腫瘍	Colon 26(大腸癌)	腹腔内	200	2+	≥ 130
	Colon 38(大腸癌)	皮下	0	3+	≤ 42
	CD8F1(乳癌)	皮下	0	3+	≤ 42

効果 { + : やや有効
2+ : 有効
3+ : 著効 } T/C { 腹水型腫瘍: 生存日数の対control比
固形腫瘍: 腫瘍重量の対control比 }

2. 作用機序^{8) 9)}

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】

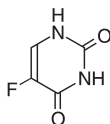
一般名：フルオロウラシル Fluorouracil

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℃(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軟膏5%協和：5g チューブ入り：1本

20g チューブ入り：1本

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- | | |
|--|---------|
| 1) Erlanger M., et al.: Dermatologica, 140 (suppl.1), 7, (1970) | 001-482 |
| 2) 大石孝義, 他: 薬学雑誌, 93 , (6), 749, (1973) | 004-521 |
| 3) 池田重雄, 他: 薬物療法, 4 , (9), 1417, (1971) | 002-105 |
| 4) 石原和之: 臨床皮膚科, 25 , (10), 995, (1971) | 002-106 |
| 5) 野平睦子: 薬物療法, 4 , (11), 1789, (1971) | 002-107 |
| 6) 三木吉治: 皮膚, 11 , (4), 408, (1969) | 002-110 |
| 7) Goldin A., et al.: Eur. J. Cancer, 17 , 129, (1981) | 011-814 |
| 8) Hartmann K. U., et al.: J. Biol. Chem., 236 , (11), 3006, (1961) | 001-465 |
| 9) Spiegelman S., et al.: Cancer, 45 , (5), 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