

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に表示

	ユーエフティ	ユーエフティE顆粒
承認番号	15800AMZ00446000	20400AMZ00155000
薬価収載	1984年3月	1992年7月
販売開始	1984年3月	1992年7月
再審査結果	1991年3月	—
効能追加	2003年7月	2003年7月

代謝拮抗剤

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品(注意—医師等の処方せん・指示により使用すること)

ユーエフティ[®] ユーエフティE顆粒

UFT[®] capsule・E granule

テガフル・ウラシル配合カプセル剤、テガフル(腸溶)・ウラシル配合顆粒剤

【 警 告 】

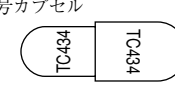
- 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上)に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと(「相互作用」の項参照)。
- ホリナート・テガフル・ウラシル療法：
 - 本療法は、テガフル・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められているので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。
 なお、本療法の開始にあたっては、両剤の添付文書を熟読のこと。
 - 本療法において重篤な下痢が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、患者の状態を十分観察し、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。
 - 本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髓抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重篤な骨髓抑制のある患者[骨髓抑制の増悪により重症感染症を併発することがある。]
- 重篤な下痢のある患者[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こすことがある。]
- 重篤な感染症を合併している患者[骨髓抑制により感染症が増悪することがある。]

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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)
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【 組 成 ・ 性 状 】

販売名	ユーエフティ				ユーエフティE顆粒		
成分・含量	1カプセル中 テガフル 100mg ウラシル 224mg				1g中 テガフル(腸溶) 200mg ウラシル 448mg		
添加物	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン				結晶セルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、タルク、ステアリン酸ポリオキシル40、マクロゴール6000、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化チタン		
性状	キャップ部白色、ボディー部白色の不透明硬カプセル剤で、においはなく、苦味のある白色の顆粒及び粉末を含む。				テガフル(腸溶)顆粒とウラシル顆粒を配合した白～黄白色の顆粒剤で、においはない。		
外形	2号カプセル 				顆粒		
大きさ・重量	全長(mm)	長径(mm)	短径(mm)	重量(mg)	1包中 0.5g	1包中 0.75g	1包中 1.0g
	17.6	6.3	6.0	414.2	(テガフル 100mg)	(テガフル 150mg)	(テガフル 200mg)
識別コード	TC434				TC437	TC438	TC439

【 効 能 ・ 効 果 】

※テガフル・ウラシル通常療法

次の疾患の自覚的並びに他覚的症狀の寛解：

頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌

※ホリナート・テガフル・ウラシル療法

結腸・直腸癌

※<効能・効果に関連する使用上の注意>

術後補助療法におけるホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性は確立していない。

【 用 法 ・ 用 量 】

※テガフル・ウラシル通常療法

通常、1日量として、テガフル300～600mg相当量を1日2～3回に分割経口投与する。

子宮頸癌については通常、1日量として、テガフル600mg相当量を1日2～3回に分割経口投与する。

他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は上記に準じて投与する。

〔製剤換算表〕

販 売 名	1 日 量 (通常)	
	テガフル 300～600mg相当量	(子宮頸癌の場合) テガフル600mg相当量
ユ ー エ フ テ ィ	3～6カプセル	6カプセル
ユ ー エ フ テ ィ E 顆 粒	1.5～3.0g	3.0g

※ホリナート・テガフル・ウラシル療法

結腸・直腸癌に対して通常、1日量として、テガフル300～600mg相当量(300mg/m²を基準)を1日3回に分けて(約8時間ごとに)、食事の前後1時間を避けて経口投与する。

ホリナートの投与量は通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて(約8時間ごとに)、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

※〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

ホリナート・テガフル・ウラシル療法の場合：

- ホリナート・テガフル・ウラシル療法は食事の影響を受けるので、食事の前後1時間を避けて投与すること(「薬物動態」の項参照)。
- 1日の投与スケジュールは以下を参考とする。

体表面積 (m ²)	UFT (mg/日)	1日の投与スケジュール (mg)		
		午前	午後	夜間
<1.17	300	100	100	100
1.17-1.49	400	200	100	100
1.50-1.83	500	200	200	100
>1.83	600	200	200	200

【 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)

- 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
- 肝障害又はその既往歴のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]
- 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。]
- 感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
- 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。]
- 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。]
- 耐糖能異常のある患者[耐糖能異常が悪化するおそれがある。]¹⁾
- 水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

※(9)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

※(10)他の化学療法、放射線治療を受けている患者[下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]

※(11)前化学療法を受けていた患者[下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上)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。
- 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(「重大な副作用」の項参照)。
- 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 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。
- 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。
- 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)。

※(7)ホリナート・テガフル・ウラシル療法の場合：

- 重篤な下痢・腸炎等が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、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。また、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(「重大な副作用」の項参照)。
- 劇症肝炎、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)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。

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。

(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 ²⁾	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによってフェニトインの代謝が抑制され、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することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	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。

4. 副作用

承認時、再審査終了時及びその後の市販後調査(カプセル、細粒、E顆粒)における副作用評価可能症例は29586例であり、

副作用発現率は14.8% (4388例)であった。主な副作用は食欲不振3.8%、悪心2.4%、嘔吐1.1%、下痢1.5%等の消化器症状、白血球減少3.1%、血小板減少1.1%、貧血0.8%等の血液障害、肝障害1.8%、色素沈着0.7%等であった。³⁻⁸⁾

※〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

[国内臨床試験⁹⁾]

本療法の承認申請時の国内臨床試験における副作用評価可能症例数は44例であり、副作用発現率は95.5% (42/44例)であった。主な副作用は次のとおりであった。

副作用	発現率	副作用	発現率
下痢 (グレード3) ^{注)}	38.6% (9.1%)	口内炎 (グレード3)	34.1% (4.5%)
食欲不振	31.8%	悪心	29.5%
倦怠感	29.5%	色素沈着	18.2%
白血球減少	25.0%	好中球減少	27.3%
赤血球減少 (グレード3)	50.0% (4.5%)	ヘマトクリット値減少	40.9%
血小板減少 (グレード3)	4.5% (2.3%)	AST(GOT)上昇 (グレード3以上)	29.5% (2.3%)
ALT(GPT)上昇 (グレード3以上)	36.4% (2.3%)	総ビリルビン上昇 (グレード3)	47.7% (2.3%)

[外国臨床試験⁹⁻¹¹⁾]

本療法の承認申請時の外国臨床試験(ブリッジング試験)における副作用評価可能症例数は45例であり、副作用発現率は100% (45/45例)であった。主な副作用は、下痢68.9% (31/45例)、倦怠感66.7% (30/45例)、悪心64.4% (29/45例)、嘔吐31.1% (14/45例)、腹痛26.7% (12/45例)であった。このうちグレード3以上の副作用は、下痢22.2% (10/45例)、腹痛6.7% (3/45例)、悪心及び嘔吐4.4% (2/45例)であった。

また、結腸・直腸癌を対象とした2種類の第Ⅲ相比較試験では、本療法施行例594例中575例(96.8%)に有害事象が認められ、主な有害事象は下痢、悪心・嘔吐、無力症、腹痛等であった。

(効能追加時)

注)グレード分類は、NCI-CTC(1998年)を基準とした。

(1)重大な副作用[()内に発現頻度を記載。未記載は頻度不明。]

1)骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害：汎血球減少(0.1%未満)、無顆粒球症(0.1%未満)(症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少(3.1%)、血小板減少(1.1%)、貧血(0.8%)、出血傾向(0.1%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)等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。

2)劇症肝炎等の重篤な肝障害(「警告」の項参照)¹²⁾

3)肝硬変：長期投与においてAST(GOT)、ALT(GPT)の明らかな上昇を伴わずに肝硬変があらわれることがあるので、観察を十分に行い、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。

4)脱水症状：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。

5)重篤な腸炎：出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎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。

と¹³⁾

6)白質脳症等の重篤な精神神経障害：白質脳症(初期症状：めまい・ふらつき、しびれ、舌のもつれ、歩行時のふらつき、もの忘れ等)¹⁴⁾ また、四肢麻痺、錐体外路症状(0.1%未満)、知覚障害(0.1%未満)、意識障害、見当識障害(0.1%未満)、傾眠(0.1%未満)、記憶力低下(0.1%未満)、言語障害(0.1%未満)、歩行障害(0.1%未満)、尿失禁等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。

7)狭心症、心筋梗塞、不整脈：狭心症(0.1%未満)、心筋梗塞、不整脈(心室性頻拍等を含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常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。^{15,16)}

8)急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全(0.1%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)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。

9)嗅覚脱失：嗅覚障害(0.1%未満)(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。

10)間質性肺炎：間質性肺炎(0.1%未満)(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、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、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。

11)急性膵炎：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、血清アミラーゼ値の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)重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血：重篤な口内炎、消化管潰瘍(0.1%)、消化管出血(0.1%未満)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。

13)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※(2)その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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、過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

分類	頻度		頻度不明 ^{注1)}
	0.1~5%未満	0.1%未満	
血液			赤血球減少、色素減少、ヘマトクリット値減少、好中球減少、好酸球増多、リンパ球減少、好塩基球増多、平均赤血球容積(MCV)増加

分類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
肝 臓		肝機能障害 (AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)、黄疸	脂肪肝、AI-P上昇	総ビリルビン上昇
腎 臓		腎機能障害 (BUN、クレアチニンの上昇等)	蛋白尿、血尿	
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、腹痛、味覚異常、心窩部痛、胸やけ	便秘、腹部膨満感、舌炎、口角炎、口渇、胃炎、嚥下困難、腹鳴	胃不快感、胃重感、口唇炎
精 神 神経系		倦怠感、眩暈、しびれ	頭痛、耳鳴	興奮、頭重感
皮膚 ^{注2)}		色素沈着、爪の異常、脱毛、浮腫	び爛・皮膚炎、角化、紅潮、光線過敏症 ¹⁷⁾ 水疱	DLE様皮疹 ^{18,19)} 、皮膚の乾燥、手足症候群
過敏症		発疹、掻痒	蕁麻疹	発赤
循環器			動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常 (ST上昇等)	
その他		LDH上昇、発熱	関節痛、糖尿、血糖値上昇、灼熱感、結膜充血、咳・痰、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛	血痰、CK(CPK)上昇、総蛋白低下、血清ナトリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下

注1) 自発報告及びホリナート・テガフル・ウラシル療法において認められた副作用を含むため、頻度不明。

注2) 色素沈着、皮膚炎等の皮膚障害は手のひら、足裏等に発現しやすいとの報告がある²⁰⁾

※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、特に消化器障害(下痢、口内炎等)、骨髄抑制があらわれやすいので、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。[本剤を投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている)がある²¹⁾]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている²²⁾]

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

(1) 服用時：ユーエフティE顆粒はかまわずに服用するように注意すること。

(2) 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)、骨髄異形成症候群(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】

癌患者にユーエフティ3カプセル(テガフル300mg相当量)を経口投与し、血中テガフル、5-FU及びウラシル濃度を測定した結果、テガフル濃度は投与後2時間で最高値13.7±1.1μg/mLを示し、以後漸次減少し、24時間後では3.6±0.8μg/mLであった。5-FU及びウラシル濃度はいずれも投与後30分にそれぞれ0.21±0.094μg/mL、3.0±1.8μg/mLの最高値を示し、以後低下して5-FUは3時間後で0.05±0.019μg/mL、ウラシルは6時間後で0.30±0.23μg/mLの値を示した²³⁾

一方、ユーエフティ投与後における5-FUの血中、腫瘍周辺正常組織及び腫瘍内濃度を比較すると、腫瘍内濃度が高値を示した²⁴⁻³⁰⁾

また、テガフルから5-FUへの代謝に関与するヒト肝チトクロームP-450分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある(*in vitro*)³¹⁾

※〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

食事の影響³²⁾

癌患者にクロスオーバー法で、空腹時及び食後(高脂肪食摂取後)にホリナート30mg及びテガフル・ウラシル配合剤(テガフル200mg相当量)を投与した場合、空腹時に比べて食後投与時のウラシルのAUC、テガフルから変換されたフルオロウラシルのAUCはそれぞれ66%、37%減少し、ホリナートのAUCは61%上昇した。

一方、テガフルのAUCには著明な変化は認められなかった。

【臨床成績】

ユーエフティ(テガフル300～600mg相当量)、1日2～3回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、効果判定可能例数は699例であり、奏効率は23.3%(163/699例)であった^{5-7,23,28,33-42)}。癌種別奏効率は次のとおりであった。

癌種	奏効率	癌種	奏効率
頭頸部癌	31.0%(22/71)	肺 癌	8.7%(4/46)
胃 癌	25.4%(58/228)	乳 癌	30.2%(29/96)
結腸・直腸癌	18.3%(15/82)	膀胱癌	30.6%(11/36)
肝臓癌	16.7%(6/36)	前立腺癌	14.7%(5/34)
胆のう・胆管癌	18.8%(3/16)	子宮頸癌	19.4%(6/31)
脾臓癌	17.4%(4/23)	合 計	23.3%(163/699)

※※ 非小細胞肺癌術後補助化学療法の大規模比較試験：I期の原発性肺腺癌(完全切除例)を対象とし、ユーエフティ(テガフル250mg/m²相当量)の2年間経口投与による術後補助化学療法群と手術単独の経過観察群を比較(評価対象症例：それぞれ491例及び488例、追跡期間の中央値：それぞれ72ヵ月及び73ヵ月)した結果、生存期間のハザード比は0.71(95%信頼区間0.52-0.98、層別ログランク検定 P=0.04)で、特にpT2(ユーエフティ群129例、経過観察群134例)において、生存期間のハザード比0.48(95%信頼区間0.29-0.81、ログランク検定 P=0.005)と、ユーエ

フティは死亡リスクを低下させた。⁴³⁾

※〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

本療法は国内外のブリッジング試験(国内:44例、外国:44例)及び外国臨床試験で検討されたものである。

1. 国内臨床試験⁹⁾

ホリナート・テガフル・ウラシル療法の国内臨床試験における結腸・直腸癌に対する奏効率は36.4%(16/44例)であった。

2. 外国臨床試験^{9~11)}

(1)ホリナート・テガフル・ウラシル療法の外国臨床試験(ブリッジング試験)における結腸・直腸癌に対する奏効率は34.1%(15/44例)であった。

(2)結腸・直腸癌を対象にホリナート・フルオロウラシル療法(ホリナート注射剤とフルオロウラシル注射剤の併用療法、5-FU/LV)と本療法(ホリナート・テガフル・ウラシル療法、UFT/LV)との非盲検デザインの2つの第Ⅲ相比較試験を実施した。

1)生存期間の同等性検証を主目的とした試験の結果は以下のとおりで、生存期間はUFT/LVと5-FU/LVで同等であった。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV*1	5-FU/LV*2	UFT/LV	5-FU/LV
例数	409	407	409	407
中央値(月) [95%信頼区間]	12.4 [11.2, 13.6]	13.4 [11.6, 15.4]	3.5 [3.0, 4.4]	3.8 [3.6, 5.0]
ハザード比*3 [95%信頼区間]	0.964 [0.826, 1.125]*4		0.823 [0.708, 0.958]*5	
層併合ログランク検定*6	p=0.630		p=0.011	

*1 LV:75mg又は90mg/日とUFT:300mg/m²/日(テガフル相当量)を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする

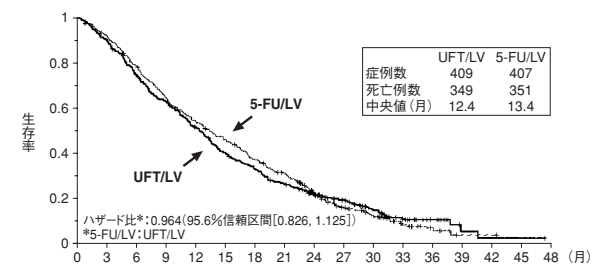
*2 LV:20mg/m²/日と5-FU:425mg/m²/日を週5日間連日静脈内投与し、その後23日間休薬を1クールとする

*3 5-FU/LVに対するUFT/LVのハザード比

*4 95.6%信頼区間 *5 95.1%信頼区間

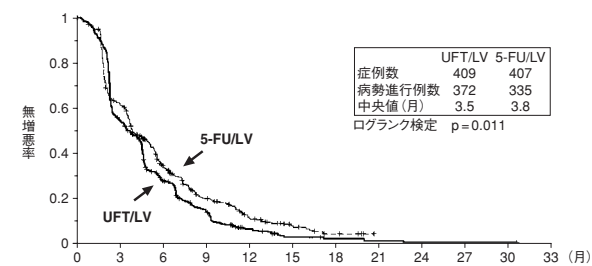
*6 層別因子:前補助療法の有無、ECOG PSの0,1対2、測定可能病変の有無

なお、本試験における5-FU/LVは国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法・用量と異なる



リスク集合(症例数)	UFT/LV	5-FU/LV
UFT/LV	409	369
5-FU/LV	407	374

生存曲線



リスク集合(症例数)	UFT/LV	5-FU/LV
UFT/LV	409	220
5-FU/LV	407	239

無増悪生存曲線

2)病勢進行までの期間の優越性検証を主目的とした試験

の結果は以下のとおりで、病勢進行までの期間はUFT/LVと5-FU/LVで有意差は認められなかった。

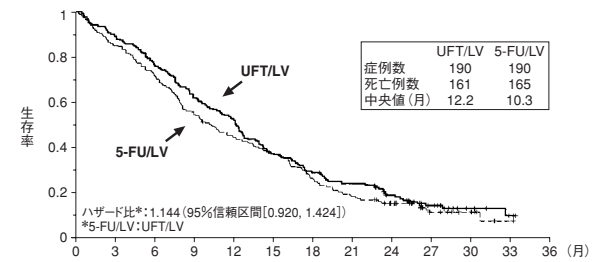
	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV*1	5-FU/LV*2	UFT/LV	5-FU/LV
例数	190	190	190	190
中央値(月) [95%信頼区間]	12.2 [10.4, 13.8]	10.3 [8.2, 13.0]	3.4 [2.6, 3.8]	3.3 [2.5, 3.7]
ハザード比*3 [95%信頼区間]	1.144 [0.920, 1.424]		0.941 [0.753, 1.175]	
層併合ログランク検定*4	p=0.227		p=0.591	

*1 LV:90mg/日とUFT:300mg/m²/日(テガフル相当量)を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする

*2 LV:20mg/m²/日と5-FU:425mg/m²/日を週5日間連日静脈内投与し、その後30日間休薬を1クールとする

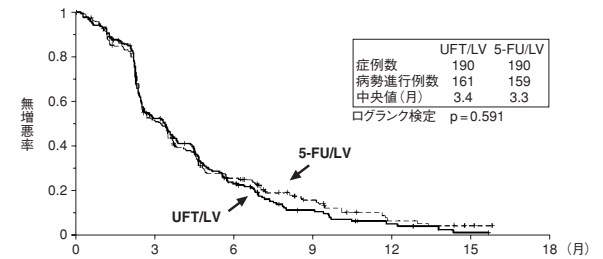
*3 5-FU/LVに対するUFT/LVのハザード比

*4 層別因子:前補助療法の有無、ECOG PSの0対1,2
なお、本試験における5-FU/LVは国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法・用量と異なる



リスク集合(症例数)	UFT/LV	5-FU/LV
UFT/LV	190	170
5-FU/LV	190	162

生存曲線



リスク集合(症例数)	UFT/LV	5-FU/LV
UFT/LV	190	92
5-FU/LV	190	93

無増悪生存曲線

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{44~49)}

Walker-256、吉田肉腫、腹水肝癌(ラット)及びSarcoma-180、Ehrlich腫瘍、Lewis肺癌、B-16メラノーマ(マウス)等の各種皮下移植腫瘍、また、ヒト胃癌、乳癌、脾臓皮下移植腫瘍(ヌードマウス)に対して腫瘍増殖抑制効果を示し、さらにL-1210移植担癌動物(マウス)に対しても延命効果を示した。

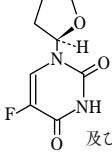
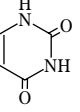
2. 作用機序^{50~57)}

ユーエフティの抗腫瘍効果は体内でテガフルから徐々に変換される5-FUに基づいている。

5-FUの作用機序は活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthaseを抑制することによるDNAの合成阻害と、FUTPがRNAに取込まれることによるRNAの機能障害に起因するものと考えられている(*in vitro*)。

ユーエフティに含有されるウラシルによるテガフルの抗腫瘍効果の増強はリン酸化及び分解酵素に対する5-FUとウラシルの酵素親和性の差により5-FUの分解が抑制されることに起因し、特に腫瘍内において5-FUとそのリン酸化活性代謝物が高濃度に維持されることによるものと考えられている(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

項目	成分名	テガフル	ウラシル
構造式		 及び鏡像異性体	
一般名		テガフル (Tegafur)	ウラシル (Uracil)
化学名		5-Fluoro-1-[(RS)-tetrahydrofuran-2-yl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione	2,4(1H,3H)-Pyrimidinedione
分子式		C ₈ H ₉ FN ₂ O ₃	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂
分子量		200.17	112.09
融点		166~171℃	約335℃(分解)
性状		白色の結晶性の粉末である。メタノール又はアセトンにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。	白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。水に溶けにくく、メタノール、エタノール(95)又はアセトンに極めて溶けにくく、酢酸エチル又はクロロホルムにはほとんど溶けない。

【承認条件】

※結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。

【包装】

ユーエフティ

PTP包装：60カプセル(10カプセル×6)、
120カプセル(10カプセル×12)、
840カプセル(21カプセル×40)

バラ包装：120カプセル

ユーエフティE顆粒

ヒートシール：0.5g×105包、0.75g×105包、1.0g×105包

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 高橋達雄 他：外科, 45(9)955(1983)
- 2) 原富英 他：九州神経精神医学, 38(1)36(1992)
- 3) 野口勇 他：社内資料, 研究報告書No.52(1991)
- 4) 広岡禎 他：新薬と臨床, 46(6)733(1997)
- 5) 田口鐵男 他：癌と化学療法, 17(7)1295(1990)
- 6) 高橋秀夫 他：癌と化学療法, 17(10)2043(1990)
- 7) 菊地金男 他：癌と化学療法, 17(11)2183(1990)
- 8) 大山勝 他：癌と化学療法, 17(6)1211(1990)
- ※9) Shirao, K. et al. : 社内資料, 研究報告書No.215(2003)
- ※10) Douillard, J.-Y. et al. : J. Clin. Oncol., 20(17)3605(2002)
- ※11) Carmichael, J. et al. : J. Clin. Oncol., 20(17)3617(2002)
- 12) 大元謙治 他：臨床消化器内科, 10(5)705(1995)
- 13) 向井正哉 他：日本癌治療学会誌, 28(6)942(1993)

- 14) 長沼睦雄 他：臨床神経学, 28(9)1058(1988)
- 15) 河田典子 他：心臓, 22(12)1401(1990)
- 16) 中川義久 他：呼吸と循環, 36(11)1265(1988)
- 17) Horio, T. et al. : Arch. Dermatol., 114(10)1498(1978)
- 18) 田中信 他：皮膚科の臨床, 25(4)383(1983)
- 19) 荒瀬誠治 他：皮膚科の臨床, 29(10)951(1987)
- 20) 都留紀子 他：皮膚科の臨床, 19(13)1157(1977)
- 21) 浅野間光治 他：応用薬理, 22(1)85(1981)
- 22) 川口安郎 他：応用薬理, 21(3)389(1981)
- 23) 中島修 他：癌と化学療法, 7(9)1558(1980)
- 24) 木村禮代二 他：癌と化学療法, 6(2)237(1979)
- 25) Kimura, K. et al. : Gastroenterol. Jpn., 15(4)324(1980)
- 26) 前田迪郎 他：医学のあゆみ, 116(2)97(1981)
- 27) 秋谷清 他：日本産科婦人科学会雑誌, 33(9)1328(1981)
- 28) 朝日俊彦 他：癌と化学療法, 9(3)503(1982)
- 29) 末益公人 他：癌と化学療法, 9(4)667(1982)
- 30) 辻本俊弥 他：癌と化学療法, 10(1)78(1983)
- 31) Ikeda, K. et al. : Clin. Cancer Res., 6 4409(2000)
- ※32) Damle, B. et al. : Clin. Cancer Res., 7 517(2001)
- 33) 太田和雄 他：癌と化学療法, 14(9)2749(1987)
- 34) 志田圭三 他：癌と化学療法, 11(6)1307(1984)
- 35) 野代忠宏 他：基礎と臨床, 18(7)3433(1984)
- 36) 波多江正紀 他：癌と化学療法, 11(11)2386(1984)
- 37) 犬山征夫 他：癌と化学療法, 12(3)PART.1 479(1985)
- 38) 野田起一郎 他：癌と化学療法, 12(4)900(1985)
- 39) 内藤克輔 他：癌と化学療法, 12(7)1440(1985)
- 40) 向井洋 他：臨床と研究, 62(11)3717(1985)
- 41) 田口鐵男 他：癌と化学療法, 14(10)2936(1987)
- 42) ニッ木浩一 他：癌と化学療法, 14(5)1274(1987)
- ※※43) Kato, H. et al. : N. Engl. J. Med., 350(17)1713(2004)
- 44) Fujii, S. et al. : Gann, 69(6)763(1978)
- 45) Fujii, S. et al. : Gann, 70(2)209(1979)
- 46) 田口鐵男 他：癌と化学療法, 5(6)1161(1978)
- 47) Unemi, N. et al. : Chemotherapy, 29(2)164(1981)
- 48) 大山公三 他：癌と化学療法, 9(12)2168(1982)
- 49) 藤田昌英：癌と化学療法, 7(6)949(1980)
- 50) Heidelberger, C. et al. : Cancer Res., 20 903(1960)
- 51) Hartmann, K-U. et al. : J. Biol. Chem., 236(11)3006(1961)
- 52) Heidelberger, C. et al. : Cancer Res., 23 1226(1963)
- 53) Wilkinson, D.S. et al. : J. Biol. Chem., 248(1)63(1973)
- 54) Wilkinson, D.S. et al. : Cancer Res., 35 3014(1975)
- 55) 中村秀次 他：癌と化学療法, 11(5)1049(1984)
- 56) Ikenaka, K. et al. : Gann, 70(3)353(1979)
- 57) Unemi, N. et al. : Chemotherapy, 29(2)176(1981)

2. 文献請求先

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 03-3293-4508