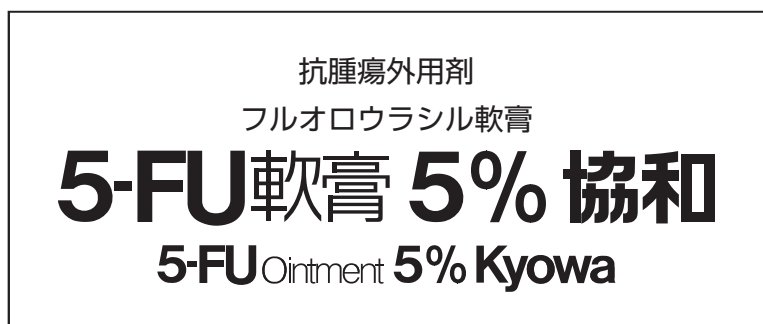


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]



剤形	軟膏
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	5-FU軟膏5%協和 5g：1g 中日局フルオロウラシル 50mg 含有
一般名	和名：フルオロウラシル (JAN) 洋名：Fluorouracil (INN、USP)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	2007年 8月 31日 (5-FU軟膏協和として1972年8月26日) 2007年 12月 21日 (5-FU軟膏協和として1972年11月1日) 1972年 12月 4日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 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) 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2022年2月改訂の添付文書（第1版）の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）が原則となった。この変更に合わせて、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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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-IF を掲載する医薬品情報提供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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

[IF 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。
- ②IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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。

[IF の発行]

- ①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 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 IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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、IF 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、IF 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、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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

IF 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。IF 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かなければならない。

また製薬企業は、IF 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	16. その他	9
1. 開発の経緯		1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性		1
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2. 用法及び用量	10
3. 構造式又は示性式	3. 臨床成績	10
4. 分子式及び分子量	VI. 薬効薬理に関する項目	
5. 化学名（命名法）	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2. 薬理作用	12
7. CAS 登録番号	VII. 薬物動態に関する項目	
III. 有効成分に関する項目	1. 血中濃度の推移・測定法	15
1. 物理化学的性質	2. 薬物速度論的パラメータ	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3. 吸収	17
3. 有効成分の確認試験法	4. 分布	17
4. 有効成分の定量法	5. 代謝	19
IV. 製剤に関する項目	6. 排泄	21
1. 剤形	7. トランスポーターに関する情報	22
2. 製剤の組成	8. 透析等による除去率	23
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	1. 警告内容とその理由	24
5. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	24
6. 溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
8. 溶出性	5. 重要な基本的注意とその理由	24
9. 生物学的試験法	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7. 相互作用	25
11. 製剤中の有効成分の定量法	8. 副作用	25
12. 力価	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 混入する可能性のある夾雑物	10. 過量投与	26
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11. 適用上の注意	27
15. 刺激性	12. その他の注意	27

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1.薬理試験	28
2.毒性試験	29
X. 管理的事項に関する項目	
1.規制区分	31
2.有効期間又は使用期限	31
3.貯法・保存条件	31
4.薬剤取扱い上の注意点	31
5.承認条件等	31
6.包装	31
7.容器の材質	31
8.同一成分・同効薬	32
9.国際誕生年月日	32
10.製造販売承認年月日及び承認番号	32
11.薬価基準収載年月日	32
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	32
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	32
14.再審査期間	32
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16.各種コード	32
17.保険給付上の注意	33
X I . 文献	
1.引用文献	34
2.その他の参考文献	35
X II . 参考資料	
1.主な外国での発売状況	36
2.海外における臨床支援情報	37
X III . 備考	
1.調剤・服薬支援に際して臨床判 断を行うにあたっての参考情報	39
2.その他の関連資料	39

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

フルオロウラシル（5-FU）は、1956年 R.Dushinsky らによって合成され、その後 C.Heidelberger らを中心とした基礎及び臨床にわたる広範な研究で抗腫瘍剤としての評価が確立されたピリミジン系代謝拮抗剤である。本邦では、5-FU 軟膏 5%協和は各種皮膚悪性腫瘍に対する外用製剤として、1968年に臨床試験が開始され、1972年8月に輸入承認を受けた。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. DNA 合成阻害、RNA 機能障害により広い抗腫瘍スペクトラムを示す。
(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

2. 皮膚悪性腫瘍に対する局所療法剤として有用性が認められている。
(「V. 治療に関する項目」の項参照)

3. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 重大な副作用

皮膚塗布部の激しい疼痛（頻度不明）

- その他の副作用（5%以上）

色素沈着、発赤、局所の出血傾向

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名 :

5-FU 軟膏 5%協和

(2) 洋名 :

5-FU Ointment 5% Kyowa

(3) 名称の由来 :

略号に由来する。

2.一般名

(1) 和名 (命名法) :

フルオロウラシル (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

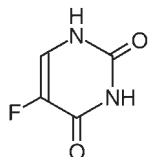
Fluorouracil (INN, USP)

(3) ステム :

-racil : uracil type antineoplastics

3.構造式又は示性式

化学構造式 :



4.分子式及び分子量

分子式 : $C_4H_3FN_2O_2$

分子量 : 130.08

5.化学名 (命名法)

5-Fluorouracil

5-fluoro-1H-pyrimidine-2,4-dione (IUPAC)

6.慣用名、別名、略号、記号番号

略号：5-FU、FU等

7.CAS登録番号

51-21-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 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。

(3) 吸湿性：

ほとんどない。25℃又は37℃、14日、100%RHの保存条件で吸湿性は0.5%であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約282℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa = 8.01（pH滴定法）

(6) 分配係数：

$\log P'_{OCT} = -1.00$

[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]

(7) その他の主な示性値：

吸収スペクトル（0.1mol/L塩酸溶液1→100,000）： λ_{max} 264～267nm

λ_{min} 230～233nm

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ （265nm）= 541～546（5-FU 5mg, 0.1mol/L塩酸溶液1,000mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

粉末状態の安定性

保存条件	保存期間	結果
気密 ^{注1)} 、室温	1、3、6、9、12、 18、24 箇月	変化なし
気密 ^{注1)} 、40℃	1、2、3、6 箇月	変化なし
開放 ^{注2)} 、40℃、50%RH	1、2、3 箇月	変化なし
開放 ^{注2)} 、40℃、90%RH	0.5、1、2 箇月	0.5 箇月では吸湿が認められないが、 1 箇月後でわずかに吸湿し、重量の変 化が認められた。その他の項目では 変化を認めなかった
曝光 ^{注3)} 、室温、室内散光 ^{注4)}	1、2、3 箇月	変化なし
曝光 ^{注3)} 、室温、キセノンランプ ^{注5)}	1、3、5、10 日	変化なし

試験項目：外観、残存率、乾燥減量等

注 1)：本品約 5g を無色透明のガラス瓶に入れ、ゴムパッキン付き金属キャップをして保存

注 2)：本品約 5g を無色透明のガラス瓶に入れ、ふたをしないで保存

注 3)：室内散光の試験では、本品 5g をシャーレに入れ、セロファンで覆い密閉状態で保存
キセノンランプの試験では、本品約 1g をポリエチレン製の袋に入れ、ヒートシールした状態で保存

注 4)：1,000lx 蛍光灯

注 5)：120,000lx

3.有効成分の確認試験法

日本薬局方 フルオロウラシルの「確認試験」による。

4.有効成分の定量法

日本薬局方 フルオロウラシルの「定量法」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路：

経皮

(2) 剤形の区別、外観及び性状：

区 別：軟膏剤

規 格：日局フルオロウラシル 5% (1g 中日局フルオロウラシル 50mg)

性 状：白色の親水性軟膏

(3) 製剤の物性：

展延性：31～71mm φ

(4) 識別コード：

識別記号：KH001 (ラベルに表示)

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

pH 域：4.5～5.5 (本品約 2g/精製水 18mL の懸濁液)

(6) 無菌の有無：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量：

5-FU 軟膏 5%協和 5g チューブ：1g 中日局フルオロウラシル 50mg を含有する

(2) 添加物：

基剤	ステアリルアルコール、プロピレングリコール、白色ワセリン
添加剤	パラオキシ安息香酸メチル、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ビタン (20E.O.)

(3) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験結果の概要

保存条件		保存期間	保存形態	結果
温度	湿度			
25±2℃	65±5%RH	48 箇月	5g チューブ	規格内

測定項目：外観、含量、展延性

申請時のデータ（苛酷条件下での試験等）

1. 温度に対する安定性

保存条件	保存期間	試験項目	結果
-10℃ チューブ保存	10 日、1 箇月	外観*	変化なし
		含量	
5℃ チューブ保存	6、12 箇月	外観*	変化なし
		含量	

*：開始時 白色均一

2. サイクルテスト（5℃に2日間、40℃に2日間保存で1サイクル）

保存条件	回数	試験項目	結果
5℃⇔40℃ チューブ保存	4 回（サイクル）	外観*	変化なし
		含量	

*：開始時 白色均一

3. 温度及び湿度に対する安定性

保存条件	保存期間	試験項目	結果
25℃, 54%RH チューブ保存	6、12、18 箇月	外観*	変化なし
		含量	
40℃, 90%RH チューブ保存	1、2、3、6 箇月	外観*	変化なし
		含量	
60℃, 50%RH チューブ保存	7、15 日、30 日	外観*	7 日でわずかに変化 15 日以降で明らかに変化
		含量	変化なし
25℃, 54%RH 開放**	5、10、24 時間	外観*	変化なし
		含量	
40℃, 50%RH 開放**	5、10、24 時間	外観*	変化なし
		含量	

*：開始時 白色均一

**：シャーレに入れ、厚み約 1mm 程度に塗布し開放

4. 光に対する安定性

保存条件	保存期間	試験項目	結果
1,000lx、54%RH 開放**	5、10、24 時間	外 観*	変化なし
		含 量	
太陽光直射 開放**	5、10、24 時間	外 観*	変化なし
		含 量	

* : 開始時 白色均一

** : シャーレに入れ、厚み約 1mm 程度に塗布して開放

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 臭素試液、水酸化バリウム試液による呈色反応
2. 紫外可視吸光度測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来 : 5-メトキシウラシル（第十六改正日本薬局方解説書より）

苛酷条件由来（分解物） : 5-FU は紫外線照射下では、5-フルオロ-6-ヒドロキシヒドロウラシルに変化し、強アルカリ性下では更に尿素とフルオロマロンアルデヒディック酸に分解する。

14.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

15.刺激性

眼粘膜及び皮膚への刺激性を家兎を用いて検討した。眼粘膜に対しては、5-FU 軟膏と軟膏基材間の刺激症状に差はなく、軟膏基材による異物刺激と思える症状が認められた以外、重篤な症状はみられなかった。皮膚に対しては、5-FU 軟膏と軟膏基材との間に差は認められず、刺激症状は active control (10%NaOH) よりも弱かった。また、比較的症狀回復は早く、痂皮形成は認められず、病理所見でも著変は認められなかった (社内データ、未発表)。

16.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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）

2. 用法及び用量

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。

〔解説〕

「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項を参照

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

有効性及び安全性に関する試験

国内臨床試験

国内15施設において実施された、皮膚腫瘍及び他の皮膚疾患患者を対象とした臨床試験のうち、皮膚悪性腫瘍患者における本剤単独使用での結果は以下のとおりであった。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^{1~4)}。

対象疾患	有効率（有効例/症例数）
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）

1) 池田重雄ほか：薬物療法. 1971; 4: 1417-1445

2) 石原和之：臨床皮膚科. 1971; 25: 995-1002

3) 野平睦子: 薬物療法. 1971; 4: 1789-1793

4) 三木吉治: 皮膚. 1969; 11: 408-435

(3) 臨床薬理試験 :

該当資料なし

(4) 探索的試験 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

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）:

該当資料なし

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

テガフル（テガフル・ウラシル、テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤も含む）、ドキシフルリジン、カペシタビン等のフッ化ピリミジン系悪性腫瘍剤。

2. 薬理作用

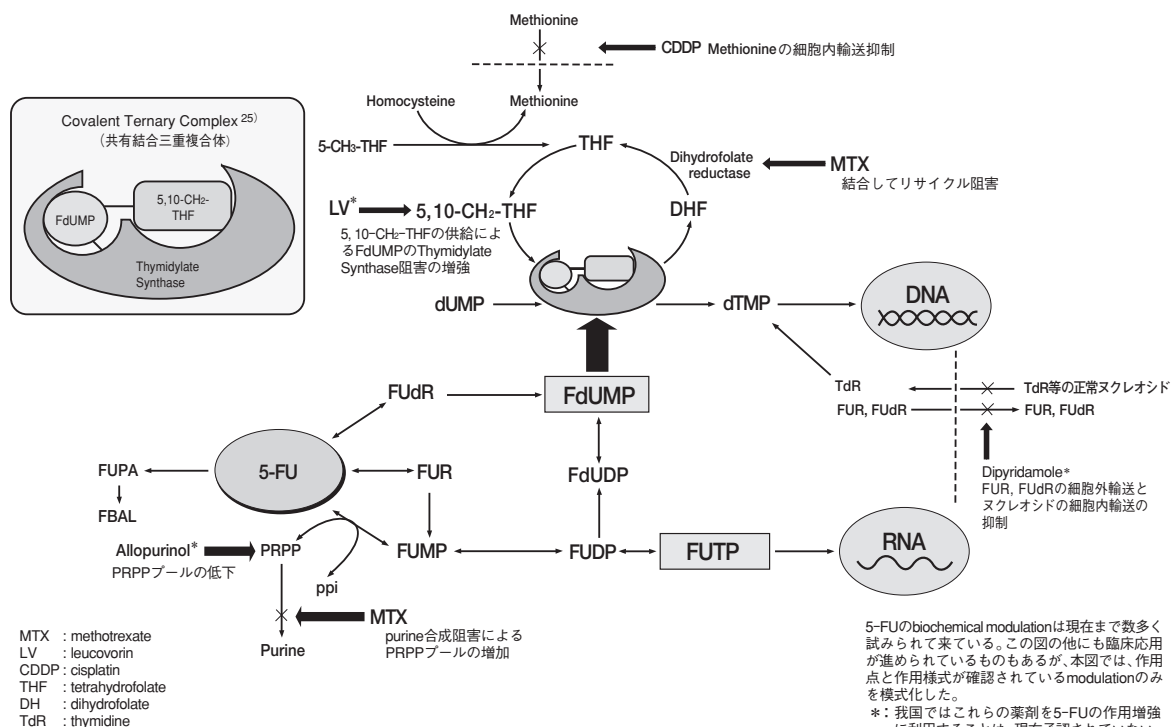
(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：腫瘍細胞

作用機序

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がチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジ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、リボゾーム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^{5,6)}。



(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 抗腫瘍性（マウス）

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⁸⁾ (マウス移植腫瘍でのデータ)。

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 \geq 125%
	Leukemia P388 (白血病)	腹腔内	220	2+	\geq 120
	Melanoma B16 (メラノーマ)	腹腔内	140	+	\geq 125
	Lewis Lung carcinoma (肺癌)	静脈内	150	+	\geq 140
	Colon 26 (大腸癌)	腹腔内	200	2+	\geq 130
固形腫瘍	Colon 38 (大腸癌)	皮下	0	3+	\leq 42
	CD8F ₁ (乳癌)	皮下	0	3+	\leq 42

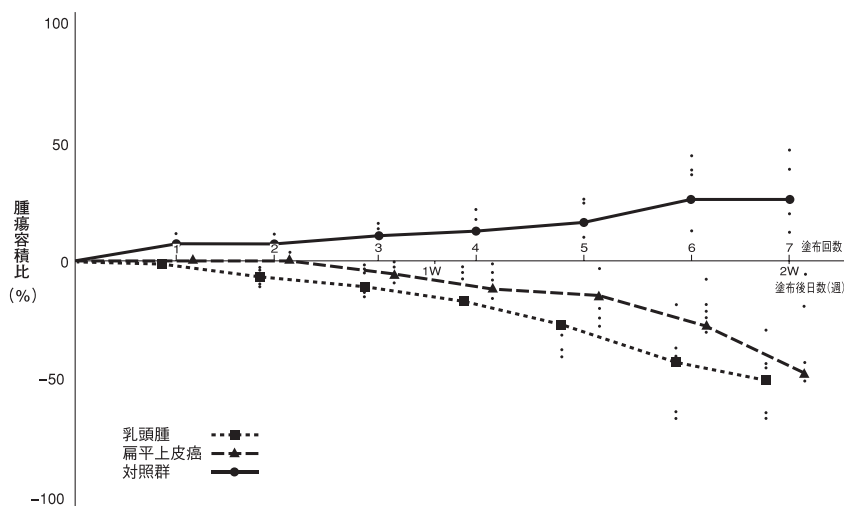
効果：+…やや有効、2+…有効、3+…著効

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) 抗腫瘍効果（マウス）⁹⁾

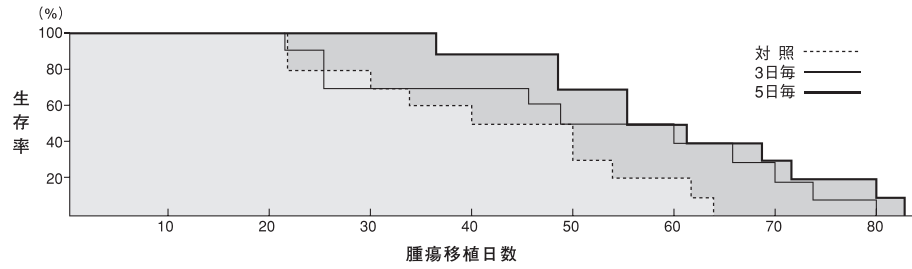
DMBA (9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene) 発癌マウスに 5-FU 軟膏 1.5mg (37.5mg/kg) を 2 日おきに 7 回塗布したところ、乳頭腫、扁平上皮癌に対して強い抗腫瘍効果を示した (各群：n=5)。



3) 延命効果におよぼす影響 (マウス) ¹⁰⁾

C3H/He マウス由来の腹水型乳癌 MM2 をマウス背部皮下に移植し、10 日目から 5-FU 軟膏 0.2g を 3 日毎若しくは 5 日毎に閉鎖密封療法で塗布を繰り返し、対照群と生存期間を比較した。

5-FU 軟膏塗布により延命効果が認められた (各群 : n=10)。



(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：

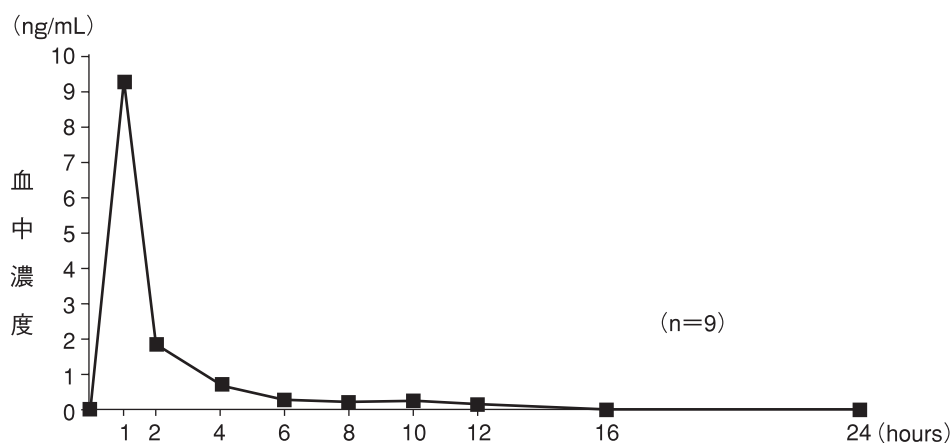
「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

単回塗布：

(外国での試験データ)¹¹⁾

光線角化症患者 10 例に 5% 5-FU クリーム 1g を 1 日 2 回 28 日間塗布し、最終塗布後の 5-FU 血中濃度を経時的に測定したとき、1 例は検出されず、残り 9 例の血中濃度推移及び速度論的パラメータは下記のとおりであった。

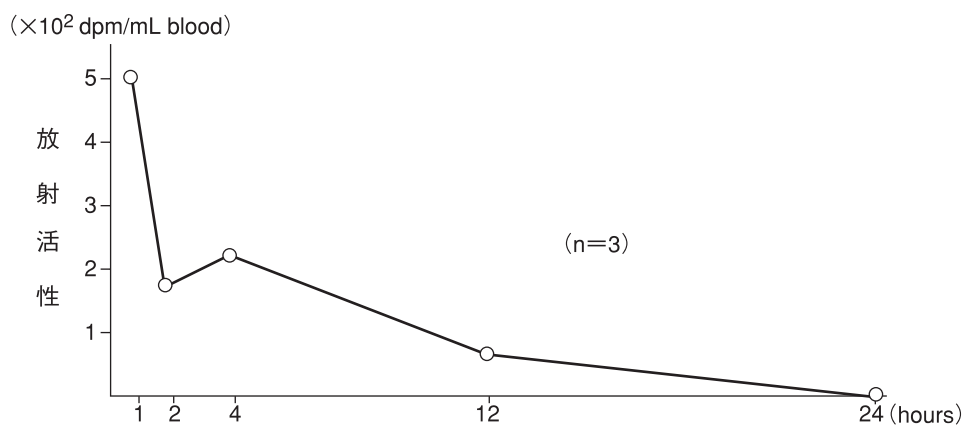


パラメータ	平均値 (n = 6)
C _{max} (ng/mL)	11.49
T _{max} (hr)	1.025
AUC (hr×ng/mL)	22.39

※本邦で承認されている用法及び用量は「V.2. 用法及び用量」の項を参照のこと

<参考：ラットでの試験データ>¹²⁾

正常 Wistar ラット背部に 5% 5-FU-6-¹⁴C 軟膏 0.5g を塗布したところ、塗布後 1 時間前後に最高血中濃度を示し、以降徐々に減少していく傾向を示した。このことから 5-FU 軟膏は塗布後比較的早い時期に体内へ吸収されることが示唆された。



反復塗布：該当資料なし

(4) 中毒域：

(外国での試験データ)¹³⁾

5-FU の代謝酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase の欠損症例に 5% 5-FU クリームを塗布したところ、1 週間後に重篤な消化器症状と血液毒性を認めたとの報告がある。

※本邦で承認されている用法及び用量は「V.2. 用法及び用量」の項を参照のこと

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

該当資料なし

(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 :

添加濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	1	10	25
血漿蛋白結合率 (%)	7.5	10.3	9.0

平衡透析法 (3回測定 of 平均値)

透析条件 : 37°C, 3時間

緩衝液 : 1/5mol/L 等張リン酸塩緩衝液 (pH7.2)

3. 吸収

・ 吸収部位 : 皮膚

(スイスでの試験成績 : 放射能濃度での検討)

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 塗布したとき、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¹⁴⁾ (外国人データ)。

・ 体内吸収

(外国での試験データ)

患者皮膚病巣に塗布した場合の体内吸収は 2.4%~約 6%としている報告が多いが^{11, 15, 16)}、潰瘍面では 18~61%としている報告もある¹⁴⁾。

<参考 : ラットでの試験データ (放射能濃度での検討) >¹²⁾

正常 Wistar ラット背部に 5-FU-6-¹⁴C 軟膏 0.5g を塗布したところ、体内に吸収された放射能は 10%前後であり、大部分は塗布後 1時間目までに吸収された。

※皮膚組織への移行については、「VII.4.(5) その他の組織への移行性」の項を参照のこと

※本邦で承認されている用法及び用量は「V.2. 用法及び用量」の項を参照のこと

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

通過性はあると考えられる。

<参考 : ラットでの試験データ (放射能濃度での検討) >¹²⁾

正常 Wistar ラット背部に 5% 5-FU-6-¹⁴C 軟膏を塗布したとき、脳への移行が確認されている。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

軟膏製剤に該当するデータはない。ただし、注射剤でのデータから通過性はあると考えられる（妊娠後期に 5-FU を投与した時、新生児に 5-FU の毒性が認められたとの外国報告がある¹⁷⁾）。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

(4) 髄液への移行性：

<参考：サルでの試験データ（放射能濃度での検討）>¹⁸⁾

サルに 5-FU-2-¹⁴C を静脈内投与したとき、脳、髄液への移行が確認されている。

(5) その他の組織への移行性：

（外国での試験データ：放射能濃度での検討）¹⁴⁾

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。

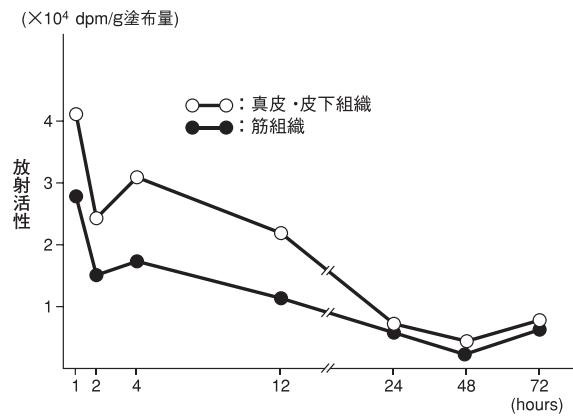
症例	疾患名	総投与量	尿中排泄（～72 時間）	塗布局所残存
1	有棘細胞癌	36.1mg	61.2%	不明
2	胸部の乾癬	63.2mg	18.4%	不明
3	胸部の乾癬	25.6mg	21.7%	33.9%
4	下腿の潰瘍	11.1mg	49.5%	24.7%
5	下腿の潰瘍	14.7mg	46.5%	6.2%
6	胸部の乾癬	40.3mg	15.8%	70.3%
7～11	健康皮膚	11.1～63.2mg	0.27～1.12%	87.7～95.3%

（上記は基礎的参考データであり、本剤の使用を皮膚癌以外に推奨するものではない。）

※本邦で承認されている用法及び用量は「V.2. 用法及び用量」の項を参照のこと

<参考：ラットでの試験データ（放射能濃度での検討）>¹²⁾

正常 Wistar ラット背部に 5% 5-FU-6-¹⁴C 軟膏 0.5g を塗布したとき、塗布部位の真皮と皮下組織中に比較的高濃度の放射能が分布した。



5.代謝

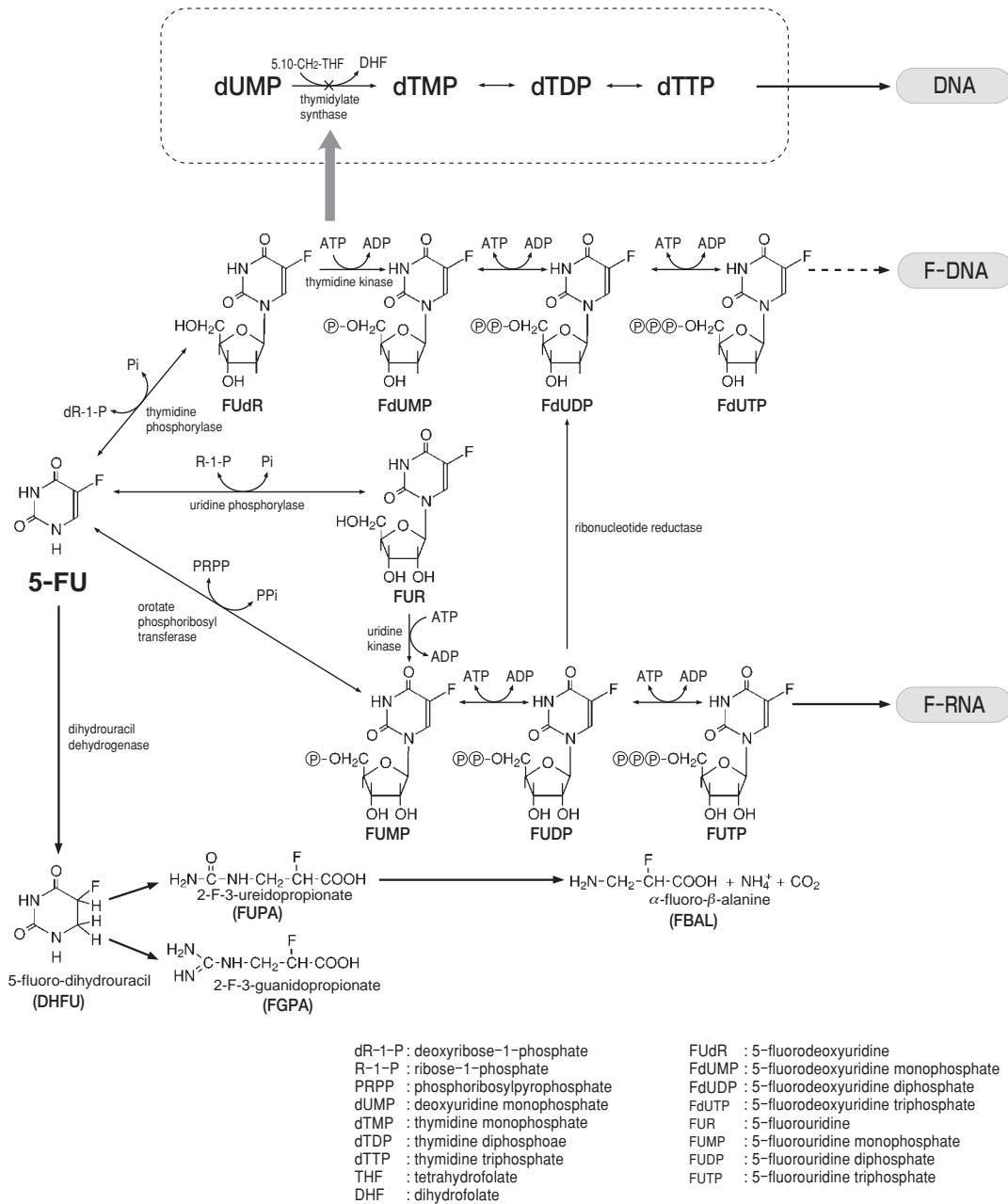
ラット背部に 5-FU-6-¹⁴C を塗布したときの尿中放射性代謝産物は、未変化体 5-FU が尿中放射能の約 7.9%、FUPA (α -fluoro- β -ureidopropionic acid) が約 13.5%、FGPA (α -fluoro- β -guanidopropionic acid) が約 5.8%、FBAL (α -fluoro- β -alanine) が約 66.1%排泄されていることが確認された¹²⁾。

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：全身血に移行した 5-FU は主に肝臓で代謝される。皮膚組織に移行した 5-FU は皮膚組織で代謝される。皮膚上に残留した 5-FU は代謝を受けない。

代謝経路：投与量の 80～90% が主に肝臓の DPD 酵素 (dihydropyrimidine dehydrogenase : dihydrothymidine dehydrogenase と dihydrouracil dehydrogenase の総称) により異化代謝され、5-fluoro-dihydrouracil (DHFU) を経て、2-fluoro-3-ureidopropionate (FUPA)、 α -fluoro- β -alanine (FBAL)、2-fluoro-3-guanidopropionate (FGPA) 等の他、CO₂、NH₄⁺ に代謝分解される。

一方、PyNPase (pyrimidine nucleotide phospholylase : thymidine phospholylase と uridine phospholylase の総称) により同化代謝され、5-fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP)、5-fluorouridine triphosphate (FUTP) の活性代謝物を生成する。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

同化系 (リン酸化) ^{19, 20)} : thymidine phosphorylase と uridine phosphorylase 及び orotate phosphoribosyl transferase が 5-FU の同化系代謝に関与するが、臨床にてこれらの 5-FU のリン酸化に関与する比率は明確でない。ヒト腫瘍細胞株を用いた実験に

よると 5-FU は主に orotate phosphoribosyl transferase でのリン酸化されるとの報告もあれば、腫瘍株により異なるとの報告もある。

異化系²¹⁾：dihydropyrimidine dehydrogenase 酵素が律速酵素である。この酵素をコードする遺伝子 (DPYD) には、多くの変異があることが知られているが、酵素活性と変異との関係は明らかでない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²²⁾：

本剤は細胞内で 5-fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) 及び 5-fluorouridine triphosphate (FUTP) に変換されて活性を示す。FdUMP はチミジル酸合成酵素を阻害して DNA 合成阻害を、FUTP は RNA に取り込まれて RNA 機能障害を起こす。

また、*in vitro* 実験で異化系代謝物である 5-fluoro-dihydrouracil (DHFU) は弱い抗腫瘍効果を有することが報告されている。マウス Ehrlich 腹水腫瘍、マウス骨髄細胞及びヒト乳癌細胞 MCF-7 及びに対する LD₅₀ 値は下記のとおりである。

細胞株	DHFU	5-FU
マウス Ehrlich 腹水腫瘍 マウス骨髄細胞 ヒト乳癌細胞 MCF-7	50µmol/L > 250µmol/L 350µmol/L	18µmol/L 10µmol/L 80µmol/L

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

<参考：外国での臨床成績（静脈内投与での検討）>²³⁾

癌患者に 5-FU 250 又は 370mg/m²急速静脈内投与したときの 5-fluoro-dihydrouracil (DHFU) の速度論的パラメータは下記のとおりである。

パラメータ	5-FU 250mg/m ²		5-FU 370mg/m ²	
	DHFU	5-FU (参考)	DHFU	5-FU (参考)
C _{max} (µg/mL)	3.60±0.16	18.15±1.35	5.26±0.55	48.41±7.69
T _{max} (hr)	0.45±0.03	—	0.69±0.06	—
T _{1/2α} (hr)	0.13±0.02	0.06±0.01	0.14±0.05	0.02±0.01
T _{1/2β} (hr)	0.87±0.13	0.17±0.02	0.80±0.10	0.21±0.02
AUC (hr×µg/mL)	5.39±0.32	3.77±0.21	8.75±1.24	13.61±2.30

※本邦で承認されている用法及び用量は「V.2. 用法及び用量」の項を参照のこと

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

腎臓（尿中）、肺（呼気中）

<参考：静脈内投与時の試験データより> ²⁴⁾
肝臓（胆汁中）

(2) 排泄率：

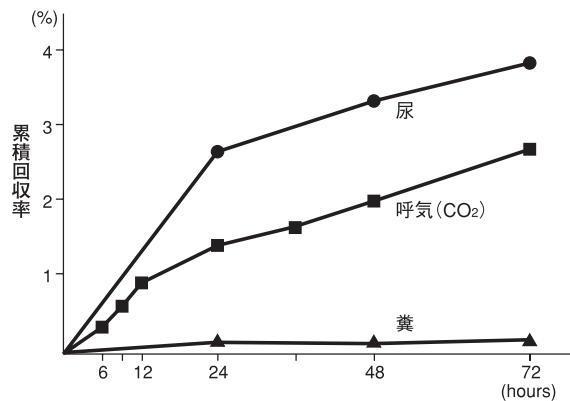
(外国での試験データ：放射能濃度での検討)

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 塗布したとき、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 ¹⁴⁾。
2. 癌患者に 5-FU-2-¹⁴C 15mg/kg を静脈内投与後 24 時間以内に放射能は呼気中に CO₂ として 57%、尿中に 18% 排泄された。尿中代謝物は投与後 45 分以内では未変化体の比率が 91.5% と高く、経時的に 2-F-3-ureidopropionate (FUPA) 及び尿素の比率が増加した ²⁵⁾。

※本邦で承認されている用法及び用量は「V.2. 用法及び用量」の項を参照のこと

<参考：ラットでの試験データ（放射能濃度での検討）> ¹²⁾

1. 正常 Wistar ラット背部に 5-FU-6-¹⁴C 軟膏 0.5g 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。
2. 正常 Wistar ラット背部に 5-FU-6-¹⁴C 軟膏 0.5g を塗布したときの呼気中・尿中排泄について検討した。塗布後 72 時間までに尿中に約 4.0%、糞中に約 0.2%、呼気中には約 2.7% の放射能が排泄された。



(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

(1) 腹膜透析：

該当資料なし

(2) 血液透析：

＜参考：静脈内投与時の試験データ＞²⁶⁾

5-FU の血液透析による除去率は 79.5%と報告されている。

(3) 直接血流還流：

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

設定されていない

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

<参考>

海外では、パピローマウイルスによる感染性疾患の治療のために、妊娠に気付かずに5-FU外用剤を外陰部に塗布した例がある。これらの報告では薬剤に起因すると考えられる異常は出生児には認められなかったとしている^{27, 28)}。

(「XII.2.(1) 妊婦に対する海外情報」の項も参照)

(6) 授乳婦 :

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等 :

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者 :

設定されていない

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 :

設定されていない

(2) 併用注意とその理由 :

設定されていない

8.副作用

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状 :

11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚塗布部の激しい疼痛 (頻度不明)

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 :

11.2 その他の副作用

	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

注) 発現頻度は1976年4月までの副作用頻度調査を含む。

●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤によると判定された副作用の内訳（種類、発現頻度）は下記のとおりである。

対象	時期	承認時までの調査	使用成績調査 (1976.4 まで)
①調査施設数		15	58
②調査症例数		274	307
③副作用発現症例数		不明	不明
④副作用発現件数		63	233
⑤副作用発現症例率 (③÷②×100)		不明	不明
副作用の種類		承認時までの副作用発現件数 (%)	使用成績調査時の副作用発現件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害		63件 (23.0)	233件 (75.9)
疼痛		33件 (12.0)	37件 (12.0)
色素沈着		14 (5.3)	52 (16.9)
爪変形		4 (1.3)	9 (2.9)
局所の出血傾向		2 (0.7)	30 (9.8)
皮膚炎		3 (1.1)	17 (5.5)
*びらん		0	8 (2.6)
発赤		6 (2.2)	35 (11.4)
刺激症状		1 (0.3)	25 (8.1)
掻痒感		0	11 (3.6)
*潰瘍、瘢痕形成		0	8 (2.6)
*水泡形成		0	1 (0.3)

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
該当資料なし

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

<参考>

過量投与の事例の報告はない。通常、局所の過量塗布は急性の毒性を示さない。仮に誤って服用してしまった場合には、嘔吐誘発や胃洗浄も考慮する。必要であれば対処療法を行う。

11.適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤塗布時の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 手で塗布する場合には塗布後直ちに手を洗うこと。
- 14.1.3 塗布部はなるべく日光にあたらないようにすること。

<参考>

5-FU の閉鎖密封療法 (Occlusive dressing technique ; ODT)

5-FU 軟膏を厚めに塗擦した病巣の上に、薄いプラスチックフィルム（サランラップ等）をのせ、周辺を絆創膏で固定する方法である。1日1回交換する。一般的に ODT 療法は単純塗擦法よりも効果は優れるとされている。ODT 療法の特徴は、下記のとおりである。

- ・治療薬剤と病巣面の接触が密になる。
- ・軟膏が衣服やその他で擦り採られることがないため、無駄なく利用される。
- ・汗や皮脂の貯留が表皮の浸軟化に役立ち、薬剤の経皮吸収を増進する。
- ・密封することにより、血流の増加、温度の上昇のような有利な変化をもたらす。
- ・密封により角質層の水分量が増加し、経表皮性吸収の増大と毛嚢脂腺系の経皮吸収が促進される。

<参考>

米国添付文書（2021年10月版）には5-FU外用剤使用時の注意が紹介されている。詳細は下記を参照のこと。

<https://www.bauschhealth.com/Portals/25/Pdf/PI/Efudex-PI.pdf>

（2021年12月7日アクセス）

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

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：

軟膏製剤での該当資料なし

<参考：注射剤での試験成績> ²⁹⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量（期間）	成績
一般症状	マウス	皮下、腹腔内	250～2,500mg/kg (単回)	自発運動の亢進あるいは低下、眼瞼下垂あるいは眼球突出、被刺激性の増大、前庭障害、跳躍、腹水貯留（死亡例は体位保持不能状態となり、間代性痙攣後、死に至る）
			5～20mg/kg (1日1回20～60日間)	体重減少、脾臓重量の増加、辜丸・心臓重量の減少以外著変を認めない
		脳実質内	25mg/kg (単回)	皮下、腹腔内投与時と同様の症状の他、挙尾、伸展性痙攣、横転
心臓	ウサギ	静脈内	2～40mg/kg (単回)	I～III誘電心電図の各棘波の形状に変化を認めない 徐脈及び刺激伝達の遅延（4～10mg/kg）、頻脈（20～40mg/kg）を認めるが、軽度、一過性
摘出腸管	ウサギ	<i>in vitro</i>	10^{-7} ～ 2×10^{-2} g/mL	振巾の増大（ 10^{-6} g/mL）、筋緊張の下降及び振巾の軽度下降（ 5×10^{-4} ～ 10^{-3} g/mL）（Magnus 法）
血管	ウサギ	静脈内	10^{-6} ～ 10^{-2} g/mL の 0.5mL	耳殻血管灌流量は変化なし（Krawkow-Pissemski 法）
		皮内	0.1～1,000μg	皮膚血管透過性亢進（1,000μg、ヒスタミンと動態が類似）（Soudi 法）
呼吸	ウサギ	静脈内	1～25mg/kg (単回)	軽度、一過性の抑制（10～25mg/kg）
血圧	ウサギ	静脈内	1～25mg/kg (単回)	軽度、一過性の下降（10～25mg/kg、アトロピン前処置で拮抗される傾向）
眼	ウサギ	点眼	10、100、1,000μg (1日1回7日間)	角膜混濁、結膜・瞬膜等の充血、浮腫等を認めない。眼圧上昇（1,000μg、点眼中止後7日目には回復）

(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 (LD₅₀mg/kg)：

体重 130～175g の Wistar 系ラットの皮膚に塗布した場合、LD₅₀ は > 500mg/kg であった (ロシュ社内データ、未発表)。

(2) 反復投与毒性試験^{30, 31)}：

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (期間)	成績
反復投与毒性	ウサギ (雌雄)	正常皮膚への塗布	5% 5-FU 軟膏 50,100,500mg (1日1回30日間)	500mg 塗布群では、9日目までに雌雄それぞれ10匹中に7匹の死亡を認め、下痢、著明な体重減少、飼料摂取量及び飲水量の減少、塗布局所の発赤・脱毛及び浮腫傾向を認めた。100mg, 50mg 塗布群では下痢症状、体重増加抑制傾向が認められた。また、塗布局所に軽度の発赤、浮腫傾向が認められた。
			5% 5-FU 軟膏 50,100mg (1日1回180日間)	50mg 塗布群では180日の塗布が可能であったが (途中死亡例あり)、100mg 投与群では途中死亡が多く、143日目に塗布を中止した。塗布局所に発赤、浮腫、脱毛不全及び脱毛傾向が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験：

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (期間)	成績
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ^{a)}	ラット (雌)	腹腔内	25,50mg/kg/週 (排卵前3週間)	受胎率の低下、胎児の発育遅延、着床前受精卵の死亡及びこれらに染色体異常を認めた。
胚・胎児発生に関する試験	マウス (雌) ラット (雌) (社内データ、未発表)	静脈内	8,16,32mg/kg (1日1回を妊娠8～14日目まで)	16mg/kg 以上の大量投与群では胎児の死亡吸収、多指症、口蓋裂の発生が有意であったが、8mg/kg 以下の少量投与群では顕著な異常は認められなかった。
	マウス (雌) ³²⁾	経口	5,10,25,30mg/kg (1日1回を妊娠7～13日目まで)	マウスにおいて25mg/kg 以上、ラットでは15mg/kg 以上の経口投与で、胎児に対する催奇形性 (口蓋裂、合肢症等)、化骨抑制、発育抑制が認められ、また新生児の減少、新生児の発育抑制等が認められた。
	ラット (雌) ³²⁾	経口	5,10,15,25mg/kg (1日1回を妊娠7～13日目まで)	

a) USPDI：米国薬局方医薬品情報集より

(4) その他の特殊毒性：

1) がん原性

軟膏製剤での該当資料なし

<参考>

動物種	投与経路	投与量 (期間)	成績
マウス (雌) ³³⁾	静脈内	1mg (週 1 回 16 週間)	肺腫瘍の発生への影響はなかった。
マウス (雌雄) ³⁴⁾	腹腔内	30mg/kg (週 1 回 50 週間)	肺腫瘍の発生が有意に増加した。
ラット (雄) ³³⁾	静脈内	33mg/kg (週 1 回 52 週間)	発癌性は確認されなかった。

2) 遺伝毒性等³³⁾

- ・ 5-FU は細菌に対して変異原性はなく、DNA 修復を起こさなかったが、酵母に対してはプチット突然変異を起こした。
- ・ 高濃度では、*in vitro*において CHO 細胞に染色体異常がみられた。また、5-FU は *in vivo*でマウスの骨髄細胞に小核を起こした。
- ・ 細胞毒性を示す濃度で C3H/10T1/2 細胞にトランスフォーメーションを起こし、代謝物である FUdR も本細胞をトランスフォームさせた。また免疫抑制した同系のマウスに注射すると腫瘍を形成した。
- ・ 5-FU で治療した固形腫瘍の患者の末梢血リンパ球で、染色体異常の発生率が、わずかに上昇していた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：4年

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は細胞障害性のある抗悪性腫瘍剤であり、直接の接触により粘膜の刺激作用、潰瘍、組織の壊死等を起こす可能性があるため、取扱いにあたっては十分な注意が必要である。

(「VIII.11. 適用上の注意」の項参照)

(1) 薬局での取扱上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5-FU 軟膏 5%協和：5g [1本（チューブ入り）]

7. 容器の材質

チューブ：アルミニウム

キャップ：高密度ポリエチレン

8.同一成分・同効薬

同一成分：5-FU 注 250mg、5-FU 注 1000mg 等

同効薬：テガフル（テガフル・ウラシル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤も含む）、ドキシフルリジン、カペシタビン等のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤

9.国際誕生年月日

1969 年

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2007 年 8 月 31 日（5-FU 軟膏協和として 1972 年 8 月 26 日）

承認番号：21900AMX01263000

11.薬価基準収載年月日

2007 年 12 月 21 日（5-FU 軟膏協和として 1972 年 11 月 1 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

該当しない

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：2014 年 4 月 7 日

結果：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 99 号（平成 14 年 3 月 18 日付）において、投与期間に制限が設けられている医薬品に該当しない。

16.各種コード

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
109134201	4223701M1047	620006502

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1.引用文献	文献請求 No
1) 池田重雄ほか：薬物療法. 1971; 4: 1417-1445	002-105
2) 石原和之：臨床皮膚科. 1971; 25: 995-1002	002-106
3) 野平睦子：薬物療法. 1971; 4: 1789-1793	002-107
4) 三木吉治：皮膚. 1969; 11: 408-435	002-110
5) Hartmann KU, et al. : J Biol Chem. 1961; 236: 3006-3013 (PMID: 13905041)	001-465
6) Spiegelman S, et al. : Cancer. 1980; 45: 1129-1134 (PMID:7357507)	003-261
7) Morgan RG. : Cancer, 1989; 63: 1008-1012 (PMID:2521810)	012-909
8) Goldin A, et al. : Eur J Cancer. 1981; 17: 129-142	011-814
9) 森田悦弥：日口外誌. 1983; 29: 1806-1825	012-026
10) 芦川和高ほか：薬物療法. 1971; 4: 1989-1994	004-583
11) Levy S, et al. : Clin. Ther. 2001; 23: 908-920 (PMID:11440290)	015-999
12) 大石孝義ほか：薬学雑誌. 1973; 93: 749-755 (PMID:4738639)	004-521
13) Johnson MR, et al. : Clin Cancer Res. 1999; 5: 2006-2011 (PMID: 10473079)	016-000
14) Erlanger M, et al. : Dermatologica. 1970; 140: 7-14 (PMID:5471367)	001-482
15) Dillaha CJ, et al. : Arch Dermatol. 1965; 92: 410-417 (PMID:5835333)	002-119
16) Mukherjee KL, et al. : Cancer Res. 1963; 23: 67-77	016-051
17) Stadler HE, et al. : JAMA. 1971; 217: 214-215 (PMID:5108795)	022-436
18) Bourke RS, et al. : Cancer Res. 1973; 33: 1735-1746 (PMID:4198466)	001-999
19) 福島正和ほか：癌と化学療法. 1996; 23: 721-731 (PMID:8645024)	016-175
20) 内田三千彦ほか：日本癌治療学会誌. 1990; 25: 990-996 (PMID:2167917)	010-202
21) Collie-Duguid ES, et al. : Pharmacogenetics. 2000; 10: 217-223 (PMID: 10803677)	016-176
22) Diasio RB, et al. : Cancer Res. 1985; 45 :4900-4903 (PMID:3928143)	006-775
23) Bocci G, et al. : Clin Cancer Res. 2000; 6: 3032-3037 (PMID:10955781)	016-177
24) Heggie GD, et al. : Cancer Res. 1987; 47: 2203-2206 (PMID:3829006)	008-110
25) Chaudhuri NK, et al. : Biochem Pharmacol. 1958; 1: 328-341	003-010
26) 岡 秀男ほか：日本癌治療学会誌. 1997; 32: 20-26	015-303
27) Van Le L, et al. : J Repro Med. 1991; 36: 872-874 (PMID:1667807)	015-435
28) Odom LD, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 76-77 (PMID: 2165354)	015-436
29) 荒谷春恵ほか：日本化学療法学会雑誌. 1967; 15: 519-526	002-082
30) 宮崎英治ほか：薬物療法. 1971; 4: 1227-1245	001-353
31) 宮崎英治ほか：薬物療法. 1971; 4: 1450-1469	001-313
32) 宮崎英治ほか：基礎と臨床. 1974; 8: 2603-2640	002-401
33) IARC Monographs. 1981; 26: 217-235 (PMID:6944260)	012-910
34) Cavaliere A, et al. : Tumori. 1990; 76: 179-181 (PMID:2184547)	012-027

2.その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フルオロウラシルは外用剤がアメリカ等で販売されている。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

	本邦における承認状況
効能又は効果	4. 効能又は効果 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、バジェット病、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）
用法及び用量	6. 用法及び用量 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。

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

	米国添付文書（EFUDEX®：2021年10月改訂）
INDICATIONS AND USAGE	EFUDEX is recommended for the topical treatment of multiple actinic or solar keratoses. In the 5% strength, it is also useful in the treatment of superficial basal cell carcinomas when conventional methods are impractical, such as with multiple lesions or difficult treatment sites. Safety and efficacy in other indications have not been established. The diagnosis should be established prior to treatment, since this method has not been proven effective in other types of basal cell carcinomas. With isolated, easily accessible basal cell carcinomas, surgery is preferred since success with such lesions is almost 100%. The success rate with EFUDEX Cream and Solution is approximately 93%, based on 113 lesions in 54 patients. Twenty-five lesions treated with the solution produced 1 failure and 88 lesions treated with the cream produced 7 failures.
DOSAGE AND ADMINISTRATION	When EFUDEX is applied to a lesion, a response occurs with the following sequence: erythema, usually followed by vesiculation, desquamation, erosion and reepithelialization. EFUDEX should be applied preferably with a nonmetal applicator or suitable glove. If EFUDEX is applied with the fingers, the hands should be washed immediately afterward. <i>Actinic or Solar Keratosis:</i> Apply cream or solution twice daily in an amount sufficient to cover the lesions. Medication should be continued until the inflammatory response reaches the erosion stage, at which time use of the drug should be terminated. The usual duration of therapy is from 2 to 4 weeks. Complete healing of the lesions may not be evident for 1 to 2 months following cessation of EFUDEX therapy. <i>Superficial Basal Cell Carcinomas:</i> Only the 5% strength is recommended. Apply cream or solution twice daily in an amount sufficient to cover the lesions. Treatment should be continued for at least 3 to 6 weeks. Therapy may be required for as long as 10 to 12 weeks before the lesions are obliterated. As in any neoplastic condition, the patient should be followed for a reasonable period of time to determine if a cure has been obtained.

米国添付文書（EFUDEX®：2021年10月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<https://www.bauschhealth.com/Portals/25/Pdf/PI/Efudex-PI.pdf>

(2021年12月7日アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における「添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載」は以下の通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。
	9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年10月)	<p>CONTRAINDICATIONS:EFUDEX may cause fetal harm when administered to a pregnant woman.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women with either the topical or the parenteral forms of fluorouracil. One birth defect (cleft lip and palate) has been reported in the newborn of a patient using EFUDEX as recommended. One birth defect (ventricular septal defect) and cases of miscarriage have been reported when EFUDEX was applied to mucous membrane areas. Multiple birth defects have been reported in a fetus of a patient treated with intravenous fluorouracil.</p> <p>Animal reproduction studies have not been conducted with EFUDEX. Fluorouracil administered parenterally has been shown to be teratogenic in mice, rats, and hamsters when given at doses equivalent to the usual human intravenous dose; however, the amount of fluorouracil absorbed systemically after topical administration to actinic keratoses is minimal (see CLINICAL PHARMACOLOGY). Fluorouracil exhibited maximum teratogenicity when given to mice as single intraperitoneal injections of 10 to 40 mg/kg on Day 10 or 12 of gestation. Similarly, intraperitoneal doses of 12 to 37 mg/kg given to rats between Days 9 and 12 of gestation and intramuscular doses of 3 to 9 mg/kg given to hamsters between Days 8 and 11 of gestation were teratogenic and/or embryotoxic (i.e., resulted in increased resorptions or embryoletality). In monkeys, divided doses of 40 mg/kg given between Days 20 and 24 of gestation were not teratogenic. Doses higher than 40 mg/kg resulted in abortion.</p> <p>EFUDEX should not be used in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) enzyme deficiency. A large percentage of fluorouracil is catabolized by the DPD enzyme. DPD enzyme deficiency can result in shunting of fluorouracil to the anabolic pathway, leading to cytotoxic activity and potential toxicities.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年10月)	<p>EFUDEX is contraindicated in women who are or may become pregnant during therapy. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while using this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.</p> <p>EFUDEX is also contraindicated in patients with known hypersensitivity to any of its components.</p> <p>WARNINGS: Application to mucous membranes should be avoided due to the possibility of local inflammation and ulceration. Additionally, cases of miscarriage and a birth defect (ventricular septal defect) have been reported when EFUDEX was applied to mucous membrane areas during pregnancy.</p> <p><i>Nursing Mothers:</i> It is not known whether EFUDEX is excreted in human milk. Because there is some systemic absorption of fluorouracil after topical administration (see CLINICAL PHARMACOLOGY), because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue use of the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D* (2021年4月 database)

※：fluorouracil の情報

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦における「添付文書「9.7 小児等」の項の記載」は以下の通りである。参考として米国の添付文書を記載する。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年10月)	<i>Pediatric Use:</i> Safety and effectiveness in children have not been established.

XIII. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2.その他の関連資料

該当資料なし

〈参考資料〉 [効果判定基準]

皮膚悪性腫瘍における固形癌薬物療法効果判定基準

■測定可能病変

腫瘍径を測定し、総和又は積和から求めた縮小率により次のように判定する。

測定可能病変	縮小率	持続期間	判定
三方向 二方向 一方向	いずれもすべて消失	4週間以上	CR
		4週間未満	PR
三方向 二方向 一方向	70%以上 50%以上 30%以上	4週間以上	PR
		4週間未満	MR
三方向 二方向	40%以上、70%未満 25%以上、50%未満	4週間以上	
三方向 二方向 一方向	40%未満、-40%以内 25%未満、-25%以内 30%未満、-25%以内	4週間以上	NC
三方向 二方向 一方向	40%以上増大 25%以上増大 25%以上増大		PD
他病変の増悪、又は新病変の出現			

MRは奏効率の算出に加えない。

■評価可能病変（皮膚悪性リンパ腫等の計測不可能な場合）

臨床病状の改善度により、次のように効果判定を行う。

評価項目	評価方法	持続期間	判定
紅 斑	著効：完全消褪又は色素沈着のみ	4 週間以上	CR
		4 週間未満	PR
	有効：50%以上消褪	4 週間以上	
		4 週間未満	
	やや有効：紅斑の 25%以上、50%未満消褪	4 週間以上	NC
	不変：紅斑の 25%未満消褪、25%未満増強	4 週間以上	
進行：紅斑の 25%以上増強又は新病変出現		PD	
浸 潤	著効：完全消褪又は色素沈着のみ	4 週間以上	CR
		4 週間未満	PR
	有効：浸潤の 50%以上消失、あるいは紅斑のみ残存	4 週間以上	
		4 週間未満	
	やや有効：浸潤の 25%以上、50%未満消失	4 週間以上	NC
	不変：浸潤の 25%未満消失、25%未満増強	4 週間以上	
進行：浸潤の 25%以上増強又は新病変出現		PD	

やや有効（MR）は奏効率の算出に加えない。

※添付文書（第 13 版：2019 年 7 月）におけるインタビューフォームの改訂
2020 年 6 月：包装規格の一部削除 等

協和キリン株式会社

5FU0003BBA22B