

# 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

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

剤形	錠剤
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	5-FU錠50 協和：1錠中日局フルオロウラシル 50mg 5-FU錠100 協和：1錠中日局フルオロウラシル 100mg
一般名	和名：フルオロウラシル 洋名：Fluorouracil
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：1980年10月25日 薬価基準収載年月日：1980年12月25日 発売年月日：1981年1月7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 <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

本IFは2019年7月改訂の添付文書（第16版）の記載に基づき改訂した。  
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

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能・効果	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法・用量	9
		3. 臨床成績	9
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	2	1. 薬理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	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	15
5. 化学名（命名法）	2	2. 薬物速度論的パラメータ	16
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	16
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	16
		5. 代謝	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	19
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 透析等による除去率	20
3. 有効成分の確認試験法	5		
4. 有効成分の定量法	5	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
		1. 警告内容とその理由	21
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
1. 剤形	6	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	21
2. 製剤の組成	6	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	21
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	5. 慎重投与内容とその理由	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	7. 相互作用	22
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	8. 副作用	23
7. 溶出性	7	9. 高齢者への投与	30
8. 生物学的試験法	7	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	30
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	11. 小児等への投与	30
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
11. 力価	7	13. 過量投与	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	14. 適用上の注意	31
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		

15.その他の注意	32
16.その他	32
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1.薬理試験	33
2.毒性試験	34
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1.規制区分	36
2.有効期間又は使用期限	36
3.貯法・保存条件	36
4.薬剤取扱い上の注意点	36
5.承認条件等	36
6.包装	36
7.容器の材質	37
8.同一成分・同効薬	37
9.国際誕生年月日	37
10.製造販売承認年月日及び承認番号	37
11.薬価基準収載年月日	37
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	37
13.再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	37
14.再審査期間	37
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16.各種コード	38
17.保険給付上の注意	38
<b>X I. 文献</b>	
1.引用文献	39
2.その他の参考文献	40
<b>X II. 参考資料</b>	
1.主な外国での発売状況	41
2.海外における臨床支援情報	41
<b>X III. 備考</b>	
その他の関連資料	42

---

## 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.Duschinsky らによって合成され、C.Heidelberger らによって各種実験腫瘍に対する抗腫瘍効果が実証されたピリミジン系代謝拮抗剤であり、世界各国において汎用されている。

5-FU は一般的には静脈内投与で使用されるが、経口投与による研究は C.Khung (1966), S.Nadler (1968), J.Bateman (1971), S.Lahiri (1971) により実施され、これらの検討結果を基にして本邦においてドライシロップ\*、錠剤を経口用フルオロウラシル製剤として開発した。

(\* : 2009 年 3 月末販売中止)

### 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。(P11-14 参照)

2. 胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、子宮頸癌に対して有用性が認められている。(P9 参照)

3. 副作用 (P23-29 参照)

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)

また、重大な副作用として、脱水症状、出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎、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、白質脳症、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、消化管潰瘍、重症な口内炎、嗅覚障害、嗅覚脱失、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、急性腎障害、急性膵炎があらわれることがある。また類薬において劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフロローゼ症候群、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)、溶血性貧血が報告されている。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名 :

5-FU 錠 50 協和、5-FU 錠 100 協和

(2) 洋名 :

5-FU Tablets 50mg Kyowa

5-FU Tablets 100mg Kyowa

(3) 名称の由来 :

略名に由来する。

### 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) :

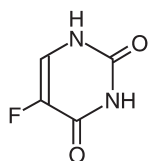
Fluorouracil (INN,USP)

(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

略名：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。

溶 媒	1g を溶かすのに必要な量 (mL)	日局表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	10	溶けやすい
水	84	やや溶けにくい
エタノール (95)	200	溶けにくい
ジエチルエーテル	10,000 以上	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：

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

[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)： $\lambda_{\text{max}}$  264~267nm

$\lambda_{\text{min}}$  230~233nm

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (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

(1) 温度に対する安定性

粉末約 5g を無色透明のガラス瓶に入れ、施栓して保存した。粉末の保存安定性試験結果 (3 ロットの平均値) は以下のとおりである。なお、残存率は吸光度測定法による。

保存条件	試験項目	Initial	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
気密、散光 室温	外 観	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100	99.5	99.3	100.2	100.6
保存条件	試験項目	Initial	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
気密、散光 40℃	外 観	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100	100.3	100.2	100.4	100.7

(-) : 変化なし

## (2) 温度及び湿度に対する安定性

粉末約 5g を無色透明のガラス瓶に入れ、施栓せずに恒温恒湿槽にて保存した。粉末の保存安定性試験結果 (3 ロットの平均値) は以下のとおりである。なお、残存率は吸光度測定法による。

保存条件	試験項目	Initial	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
開放、遮光 40℃, RH 50%	外 観	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100	99.6	99.6	100.7
保存条件	試験項目	Initial	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月
開放、遮光 40℃, RH 90%	外 観	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100	99.7	101.4	100.2

(-) : 変化なし

## (3) 光に対する安定性

粉末約 5g をシャーレに入れ、セロファンで覆い、室内散光 (蛍光灯光) に曝光した。キセノンランプの試験では、粉末約 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した。粉末の保存安定性試験結果 (3 ロットの平均値) は以下のとおりである。なお、残存率は吸光度測定法による。

保存条件	試験項目	Initial	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	
蛍光灯光 1,000 lx, 室温	外 観	(-)	(-)	(-)	(-)	
	残存率 (%)	100	99.6	99.6	100.7	
保存条件	試験項目	Initial	1 日	3 日	5 日	10 日
キセノンランプ 120,000 lx	外 観	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100	99.9	100.6	101.8	100.7

(-) : 変化なし

## 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) 剤形の区別，外観及び性状：

品名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮
5-FU 錠 50 協和	7.1	3.6	0.15				白色 フィルムコーティング錠
5-FU 錠 100 協和	9.1	4.6	0.29				白色 フィルムコーティング錠

(2) 製剤の物性：

5-FU 錠 50 協和、5-FU 錠 100 協和

崩壊試験：第1液 5分以内（実測：1分30秒～2分前後）

(3) 識別コード：

5-FU 錠 50 協和：KH006（錠剤本体、PTPシートに表示）

5-FU 錠 100 協和：KH007（錠剤本体、PTPシートに表示）

(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：

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) 添加物：

「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(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

5-FU錠 50・100 協和は室温保存で3年、安定であることが確認されている。

#### 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

5-FU錠 50 協和、5-FU錠 100 協和の pH1.2, 4.0, 6.5 における溶出率（%）は下表のとおりである。

pH : 1.2			pH : 4.0			pH : 6.5		
	50mg 錠	100mg 錠		50mg 錠	100mg 錠		50mg 錠	100mg 錠
1分	16.4	6.1	1分	9.8	7.0	1分	13.5	10.3
3分	82.1	64.1	3分	83.7	70.2	3分	66.3	64.9
5分	97.2	88.6	5分	98.8	91.4	5分	80.0	79.2
10分	99.6	98.7	10分	99.5	99.7	10分	94.0	93.5
15分	99.7	99.4	15分	99.4	99.9	15分	98.5	96.4
20分	99.7	99.3	20分	99.4	99.8	20分	99.7	99.6

(溶出率は3 lot×3 回の平均値である。)

#### 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

- 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

#### 10.製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法

#### 11.力価

該当しない

## 12.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。

## 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

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 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：

該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>1～4)</sup>：

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<sup>\*</sup>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)	

※本資料末尾に別途掲載

#### (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

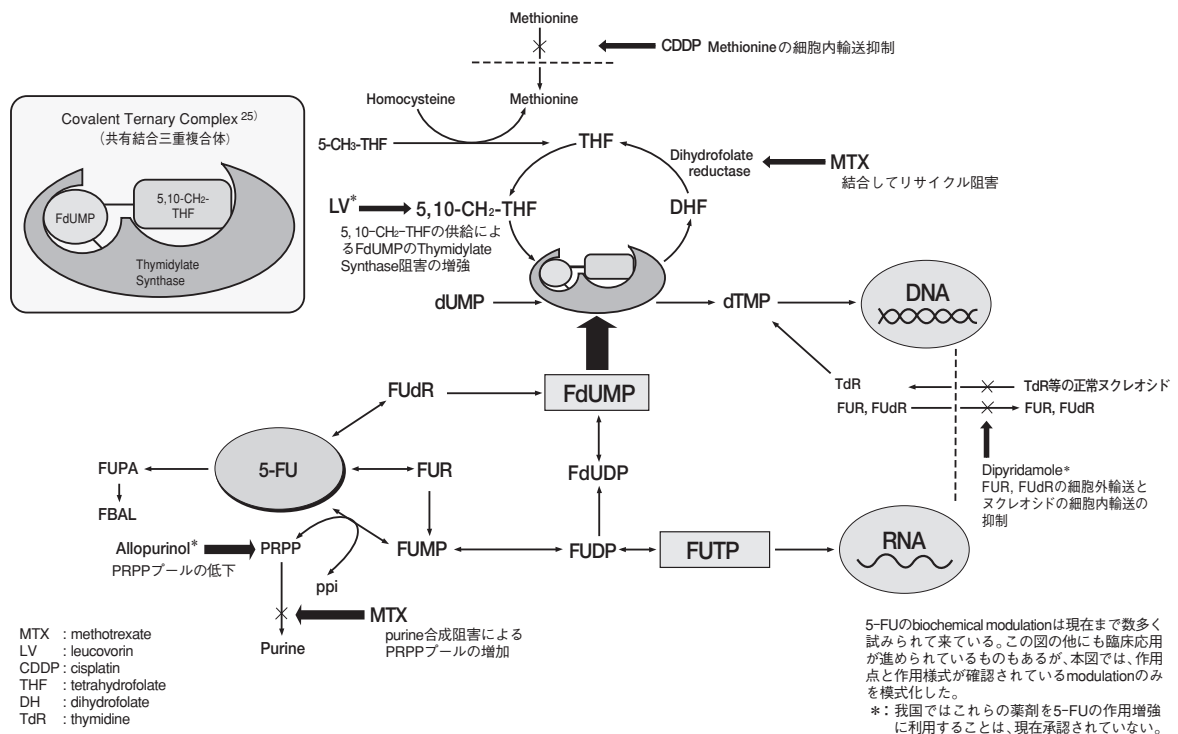
作用機序<sup>5,6)</sup>：

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、腫瘍細胞内に取り込まれた 5-FU はウラシルと同じ経路で F-deoxy UMP (FdUMP) に転換される。FdUMP は deoxy UMP (dUMP) 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。

FdUMP はチミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase : TS)、活性型葉酸 (5,10-methylene-tetrahydrofolate : 5,10-CH<sub>2</sub>-THF) と共有結合三重複合体 (covalent ternary complex) を形成する。即ち、FdUMP の 5 位の炭素に co-factor である活性型葉酸のメチレン基が結合し、FdUMP の 6 位の炭素に TS の nucleophilic 群が結合する。dUMP も同様に共有結合三重複合体を中間体として形成するが、5 位の炭素がメチル化されて thymidine monophosphate (dTMP) を生じ反応は完結する。しかし、FdUMP の三重複合体ではこの反応が完了せず TS は不活性化され、その結果 dTMP が不足して DNA 合成が阻害されると考えられている。

他方、5-FU はウラシルと同じ経路を経て 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。また、5-FU は DNA にも組み込まれて極く微量の F-DNA を生成することが知られているが、これと抗腫瘍効果との関連は明らかにされていない。





(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 抗腫瘍性（マウス、ラット移植腫瘍でのデータ）<sup>7)</sup>

・ 静脈内投与と経口投与の抗腫瘍効果比較

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。

●Sarcoma 180（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 ± 0.99	—
5-FU	経口	20×9 日間	1.60 ± 0.81	0.72
		30×9 日間	0.80 ± 0.36	0.36
		40×9 日間	0.13 ± 0.12	0.06
	静脈内	10×9 日間	0.88 ± 0.58	0.40
		15×9 日間	0.45 ± 0.28	0.20
		20×9 日間	0.15 ± 0.09	0.07

各群：n=10、腫瘍重量：10 日目に測定

●Yoshida Sarcoma (皮下移植) に対する効果 (ラット)

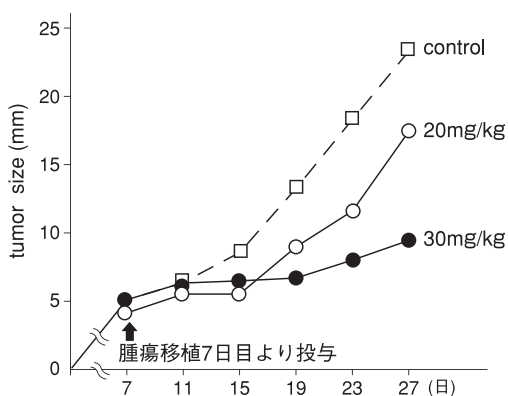
	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (g)	抗腫瘍効果 (T/C)
control	無処理	—	3.64 ± 1.10	—
5-FU	経口	20×7 日間	2.48 ± 0.62	0.68
		30×7 日間	1.76 ± 0.92	0.48
		40×7 日間	0.98 ± 0.43	0.27
	静脈内	10×7 日間	2.25 ± 0.62	0.62
		15×7 日間	2.06 ± 0.43	0.57
		20×7 日間	1.26 ± 0.77	0.35

各群：n=10、腫瘍重量：10 日目に測定

・マウス KSP-1 乳癌に対する 5-FU 経口投与の抗腫瘍効果

腫瘍移植 7 日目から 5-FU を 3 週間連日経口投与し、腫瘍増殖の推移を検討した。  
5-FU 非投与群に比べ投与群は明らかな腫瘍増殖抑制を認めた。

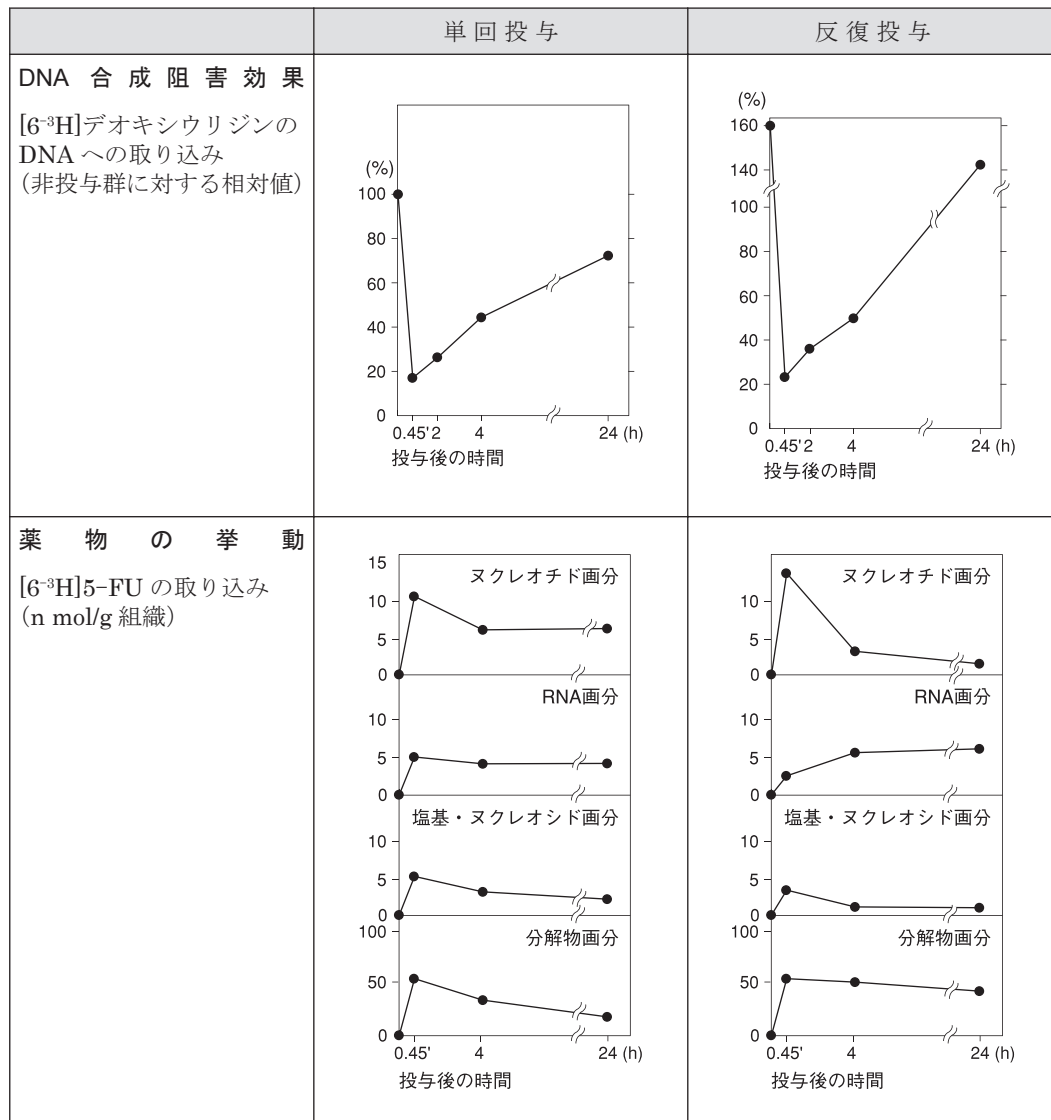
●KPS-1 乳癌に対する効果



## 2) 核酸代謝抑制効果<sup>8,9)</sup>

Sarcoma 180 担癌マウスに 5-FU を単回又は反復経口投与し、DNA 合成阻害効果及び薬物の代謝動態などを検討した。その結果、腫瘍における DNA 合成阻害効果は単回投与、反復投与のいずれにおいても短時間で強く発現した。

他方、薬物の代謝動態の面では有効型と考えられるヌクレオチドへの転換が単回投与、反復投与のいずれにおいても短時間に著明に認められ、本剤の DNA 合成阻害効果とよく相関した結果が得られた。



[ddY マウス (1 群 3 匹) 腋下皮下に Sarcoma 180 を移植。5-FU は 40mg/kg 体重を単回は移植後 day 1 に、反復は day 1~7 に経口投与した。]

### (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：

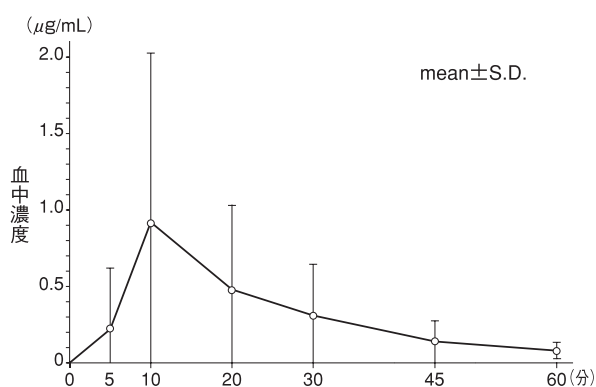
該当資料なし

(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：

単回投与<sup>10)</sup>：消化器癌患者 5 例に 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 $\mu$ g/mL の最高値を示し、30 分 0.31 $\mu$ g/mL、60 分 0.08 $\mu$ g/mL であった。



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

反復投与：該当資料なし

(4) 中毒域：

該当資料なし

(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

「VIII. 7. 相互作用」の項を参照

(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

主たる吸収部位は小腸であるが、胃からも若干吸収される。

<参考 : ラット> <sup>11)</sup>

ラットに 5-FU20mg/kg を経口投与した場合、血中濃度は投与後 5分から 15分でピークを示し、30分後に急激に減少する推移がみられた。

## 4.分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

(米国での試験成績 : 放射能濃度での検討) <sup>12)</sup>

癌患者に 5-FU-2-<sup>14</sup>C 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。

通過性はあると考えられる。

(小脳性運動失調を疑う副作用が認められている。)

(2) 血液－胎盤関門通過性：

＜参考：マウス、ラット＞<sup>13)</sup>

催奇形性：

マウスにおいては 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成（口蓋裂、合指症等）、化骨抑制、発育抑制が認められ、また新生児数の減少、新生児の発育抑制等が認められた。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

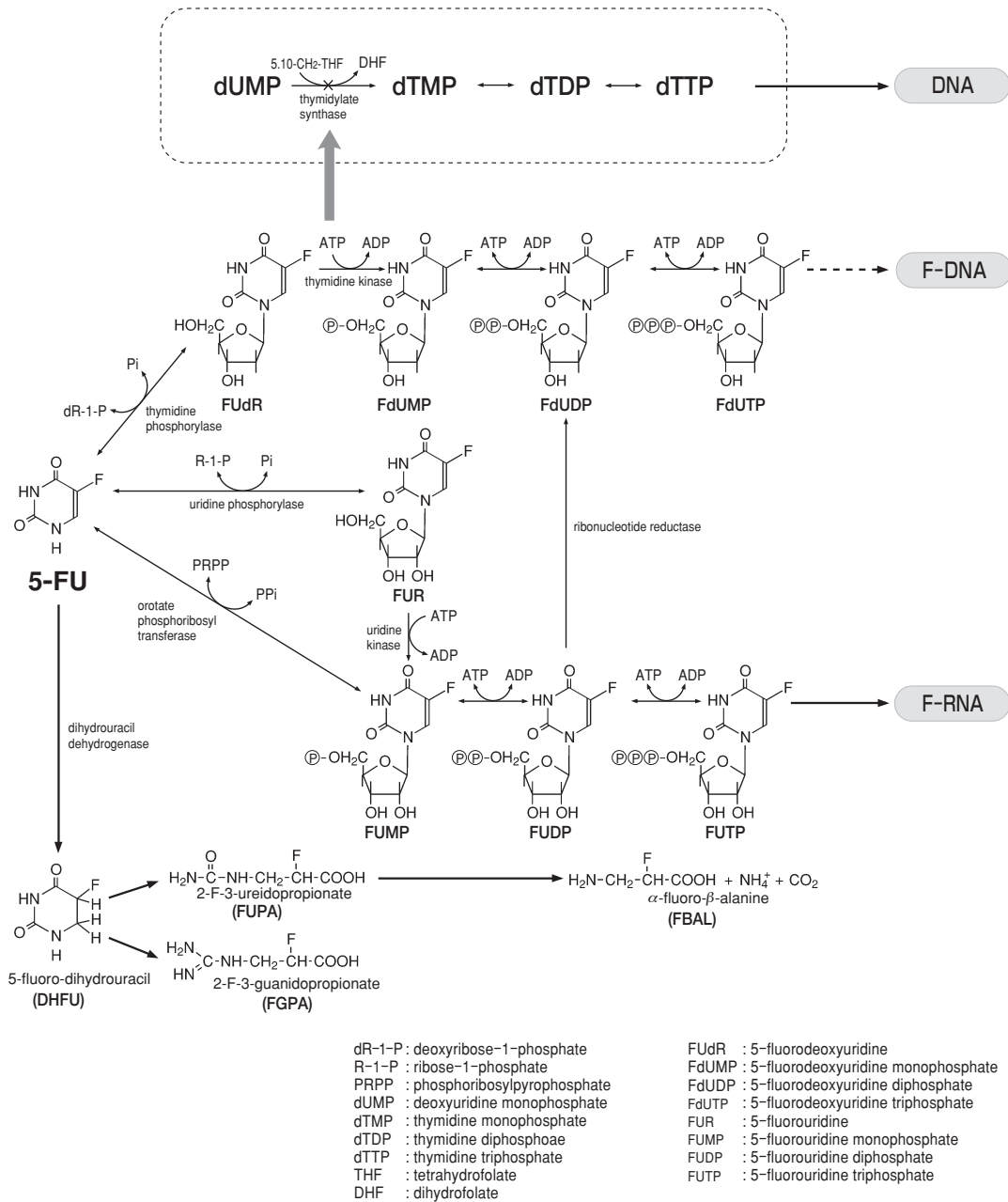
## 5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：主に肝臓であるが、その他の臓器でも代謝される。

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)、 $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (FBAL)、2-fluoro-3-guanidopropionate (FGPA) 等の他、CO<sub>2</sub>、NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 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。



(米国での試験成績：放射能濃度での検討)<sup>11)</sup>

癌患者に 5-FU-2-<sup>14</sup>C 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。

<参考：マウス（放射能濃度での検討）> <sup>14)</sup>

Sarcoma 180 担癌マウスに 5-FU-<sup>14</sup>C 50mg/kg を経口投与した場合、1 時間後の腫瘍、脾臓においてヌクレオチドが多量に認められ、大部分を FdUMP と FUMP が占めていた。なお、代謝物の組成を臓器別に比較すると、腫瘍、脾臓、胃においては 5-FU、FUR、F-nucleotide などの活性代謝物が大部分を占めていたのに対して肝臓では分解物が大部分を占めていた。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

同化系（リン酸化）<sup>15, 16)</sup>：thymidine phospholylase, uridine phospholylase 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<sup>17)</sup>：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：

あるがその割合は不詳

(4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>18)</sup>：

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 LD<sub>50</sub> 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	50µmol/L	18µmol/L
マウス骨髄細胞	> 250µmol/L	10µmol/L
ヒト乳癌細胞 MCF-7	350µmol/L	80µmol/L

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

腎臓（尿中）、肺（呼吸中）

<参考：静脈内投与時の試験データより> <sup>19)</sup>

肝臓（胆汁中）



(2) 排泄率 :

(米国での試験成績：放射能濃度での検討) <sup>11, 12)</sup>

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

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> <sup>14)</sup>

ラットに 5-FU-<sup>14</sup>C 10mg/kg を経口投与した場合、投与後 4 時間までに投与放射能の約 80%が排泄され、投与後 24 時間までに投与放射能の 91%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> <sup>20)</sup>

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

#### 【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]

#### 〔解説〕

「VIII. 7. 相互作用」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【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]

#### 〔解説〕

- 1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者に再投与した場合、重篤な過敏症が再発する可能性が非常に高い。
- 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。

### 3. 効能・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・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

#### 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。]

## 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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。

### 〔解説〕

- 1) 骨髄機能抑制：「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項、「重大な副作用の安全性対策」参照。
- 2) 重篤な腸炎等による脱水症状：「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項、「重大な副作用の安全性対策」参照。
- 3) 骨髄機能抑制が著しい場合には感染症、出血傾向の増悪が懸念される。
- 4) 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照。
- 5) 小児に対して投与されることはあまりなく、安全性も確立されていない。小児は生理機能の発達が十分でないため、投与にあたっては十分注意する。また、体の発達を考慮した投与量の調整が必要である。
- 6) 抗癌剤における一般的注意である。

## 7.相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由：

#### 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) 併用注意とその理由：

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。

## 8.副作用

(1) 副作用の概要：

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）

(2) 重大な副作用と初期症状：

### 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、血小板減少等の骨髄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、 $\gamma$ -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。

## ● 重大な副作用の安全性対策

### (1) 下痢、脱水症状

ドーズリミットングファクターの 1 つである。5-FU による下痢は、止瀉薬（ロペラミド、抗コリン薬、リン酸コデイン等）にて回復する例もあるが、脱水症状を引き起こした重篤な例もある。一般的な処置方法は、栄養状態、全血球、電解質をモニターし、輸液による管理と必要に応じて抗生剤を投与する<sup>21)</sup>。重症例の多くが、絶食、IVH 管理による処置を行っている。激しい下痢により脱水症状とな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、中止等の適切な処置を行う。特にシスプラチンとの併用時の処置時には Na、Cl の保持に十分注意する。

## (2) 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎

急激な腹痛と水様性下痢、下血等の特徴とする。大腸・小腸内視鏡検査により、粘膜壊死・潰瘍が、また、注腸造影検査では、拇指圧痕像 (thumb-printing) が認められる。症状が現れた場合には投与を中止し、補液、鎮痙剤や整腸剤の投与等、保存的療法を行う<sup>22)</sup>。偽膜性腸炎ではバンコマイシンが有効であった症例もある<sup>23)</sup>。なお、壊死性腸炎の場合には嚴重に観察し麻痺性イレウス、腹膜炎の所見がみられたら、直ちに開腹手術を行う<sup>24)</sup>。

## (3) 骨髄機能抑制

持続静注よりも急速静注にて発現しやすい<sup>25)</sup>。一般的に白血球数は投与後 7~14 日に最低値となり、通常約 21~28 日で回復する。血小板減少は、白血球減少とほぼ同時かやや遅れて (投与後 7~17 日) 減少し、投与 30 日後頃までに回復する。貧血は数週間~数ヵ月後に現れることがある。投与時は血液検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行う。また、感染症の発症にも十分注意する。通常、好中球減少に対しては、G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) 製剤が有用である。

## (4) 白質脳症等の精神神経症状

精神神経系の副作用では、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感等の症状が現れ、まれに白質脳症に至ることがあるので観察を十分に行い<sup>26)</sup>、このような症状が現れた場合には投与を中止する。白質脳症に対し、脳代謝賦活剤やステロイド剤を投与している例もあるが<sup>27)</sup>、それらの有用性は明らかでない。

## (5) 間質性肺炎

本疾患の特徴は労作性呼吸困難、乾性咳嗽、胸部 X 線でのびまん性の陰影である。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を行う。なお、治療法として確立されたものはないが、ステロイド剤の投与 (重症の場合はステロイドパルス療法) 等が行われている<sup>28)</sup>。

## (6) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT), ALT(GPT), Al-P,  $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸が現れ、肝不全まで至ることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、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。発症後、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、ウルソデオキシコール酸、グルタチオンや肝臓エキス・フラビンアデニンジヌクレオチド等の投与で軽快、回復している例がある (未発表)。

## (7) 消化管潰瘍、重症な口内炎

食道潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等が現れることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。プロトンポンプインヒビターや H<sub>2</sub> ブロッカーが有効であることがある<sup>29)</sup>。

口内炎は持続注入投与時のドーズリミットングファクターともなる。重篤な場合には潰瘍、出血を伴うこともある。程度により休薬ないし中止する。口内炎の予防法としてクライオセラピー (口腔内を氷冷)、アロプリノールやメシル酸カモスタットでの含嗽等が行われている。

発症した口内炎に対しては、非ステロイド性抗炎症剤での含嗽、ステロイド軟膏の塗布等が行われている<sup>30)</sup>。

**(8) 嗅覚障害、嗅覚脱失**

長期、大量に投与された症例で、嗅覚の減退、脱失が報告されている。脱失にまで至ると不可逆的になるため、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行う。なお、治療法として確立されたものはないが、鼻噴霧用ステロイド薬、血流改善剤、神経賦活剤等の投与が行われている<sup>31)</sup>。

**(9) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**

投与直後又は投与中に発症することが多く<sup>32)</sup>、高用量の持続静注にて頻度が高いとの報告がある<sup>33, 34)</sup>。冠動脈スパズムによる心筋の虚血性変化に基づくもの<sup>35)</sup>の他、非虚血性心毒性<sup>15)</sup>や中毒性心筋炎<sup>36)</sup>等も報告されている。胸痛、胸内苦悶等の自覚症状の他、心電図異常（ST 上昇、T 逆転、不整脈等）が現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。

**(10) 急性腎障害等の重篤な腎障害**

急性腎障害等の重篤な腎障害が報告されている。特に併用薬が腎障害を有する薬剤の場合、BUN、クレアチニン等の検査値の推移に注意する。腎障害を有する薬剤（シスプラチン、メトトレキサート等）を併用する場合、併用薬に応じた予防を行うことが肝要である。

**(11) 急性膵炎**

重要な症状は腹痛である。典型例では、上腹部の激痛を初期症状とし、疼痛は徐々に増強して数時間でピークに達し、悪心・嘔吐を高頻度に伴う。これらに併せ血清アミラーゼ、リパーゼ等の膵酵素の上昇が認められた場合、投与を中止し、適切な処置を行う<sup>37)</sup>。最初に保存的療法が行われ、メシル酸ガベキサート、ナファモスタットメシル酸塩やウリナスタチン等の投与で軽快、回復している症例がある（未発表）。

(3) その他の副作用：

**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		<b>発疹</b>		
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。



(4) 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臨床検査値異常を含む副作用の内訳（種類、発現頻度）は下記のとおりである。

対象	時期	承認時までの副作用調査 [消化器癌・乳癌]	使用成績調査時の副作用調査 [消化器癌・乳癌] [1980.10~1984.10]	適応追加時の副作用調査 [子宮頸癌]
①調査施設数		19	425	13
②調査症例数		373	6929	54
③副作用発現症例数		154	2247	19
④副作用発現件数		300	4750	35
⑤副作用発現症例率 (③÷②×100)		41.3%	32.4%	35.2%

副作用の種類		承認時までの副作用発現症例数 (%) [消化器癌・乳癌]	使用成績調査時の副作用発現症例数 (%) [消化器癌・乳癌] [1980.10~1984.10]	適応追加時の副作用発現症例数 (%) [子宮頸癌]
皮膚症状	皮疹	2 ( 0.54)	12 ( 0.17)	—
	薬疹	—	—	—
	脱毛	1 ( 0.27)	9 ( 0.13)	—
	皮膚変色 (色素沈着を含む)	1 ( 0.27)	6 ( 0.09)	—
	癢痒	1 ( 0.27)	6 ( 0.09)	—
	皮膚肥厚	—	1 ( 0.01)	—
精神神経系	知覚減退	—	3 ( 0.04)	—
	めまい	—	6 ( 0.09)	—
	麻痺	—	1 ( 0.01)	—
神経症状	味覚倒錯	—	5 ( 0.07)	—
消化器系	食欲不振	93 (24.93)	879 (12.69)	16 (29.63)
	嘔気	59 (15.82)	546 ( 7.88)	} 10 (18.52)
	嘔吐	47 (12.60)	244 ( 3.52)	
	下痢	28 ( 7.51)	241 ( 3.48)	7 (12.96)
	口内炎	10 ( 2.68)	159 ( 2.29)	1 ( 1.85)
	潰瘍性口内炎	—	1 ( 0.01)	—
	腹痛	7 ( 1.88)	58 ( 0.84)	—
	鼓脹放屁	1 ( 0.27)	9 ( 0.13)	—
	便秘	—	3 ( 0.04)	—
	下血	—	—	—
	口内乾燥	1 ( 0.27)	2 ( 0.03)	—
	消化不良	—	5 ( 0.07)	—
	腹部膨満感	—	—	—
血液生化学検査	ビリルビン血症	—	97 ( 1.40)	1 ( 2.04 [n=49])
	血清 AST(GOT)上昇	—	224 ( 3.23)	3 ( 6.12 [n=49])
	血清 ALT(GPT)上昇	—	215 ( 3.10)	3 ( 6.12 [n=49])
	ALP 上昇	—	175 ( 2.53)	2 ( 4.08 [n=49])

副作用の種類		承認時までの 副作用発現症例数 (%) [消化器癌・乳癌]	使用成績調査時の 副作用発現症例数 (%) [消化器癌・乳癌] [1980.10~1984.10]	適応追加時の 副作用発現症例数 (%) [子宮頸癌]
血液生化学検査	LDH 上昇	—	170 ( 2.45)	3 ( 6.12 [n=49])
	BUN 上昇	—	101 ( 1.46)	2 ( 4.08 [n=49])
	NPN 上昇	—	17 ( 0.25)	—
	総蛋白減少	1 ( 0.27)	127 ( 1.83)	—
血液生化学検査	肝機能異常	—	2 ( 0.03)	—
	腎機能異常	—	—	—
心電図異常	心悸亢進	—	2 ( 0.03)	—
	ECG 異常	—	3 ( 0.04)	—
血液学的検査	ヘマトクリット減少	—	—	—
	赤血球減少	—	—	7 (13.21 [n=53])
	白血球減少	19 ( 5.09)	683 ( 9.86)	12 (22.64 [n=53])
	血小板減少	17 ( 4.56)	273 ( 3.94)	3 ( 5.66 [n=53])
	リンパ球減少	—	—	—
尿検査	尿糖	2 ( 0.54)	27 ( 0.39)	—
	尿蛋白	1 ( 0.27)	57 ( 0.82)	—
一般的全身症状	体重減少	—	—	—
	不快	5 ( 1.34)	11 ( 0.16)	—
	発熱	1 ( 0.27)	7 ( 0.10)	1 ( 1.85)
	頭痛	—	2 ( 0.03)	—
	全身倦怠感	—	—	—
その他	涙腺障害	—	1 ( 0.01)	—
	貧血	2 ( 0.54)	359 ( 5.18)	—
	尿失禁	1 ( 0.27)	—	—
	顔面浮腫	—	1 ( 0.01)	—

(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：

該当資料なし

(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

## 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
皮膚				光線過敏症*
過敏症		発疹		

※光線過敏症以外の副作用は省略した。

## 9.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、特に骨髄機能抑制、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。

## 10.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。]

## 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（使用経験が少ない）。[「重要な基本的注意」の項 5) 6) 参照]

### 〔解説〕

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

## 12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13.過量投与

<参考：外国での経口投与によるデータ>

事例：

42歳の重篤な状態にある腎移植患者が、フルシトシン 1g の代わりに誤って 5-FU 1g を 6 時間ごとに合計 4 回経口投与された（総量 4g）。血液透析を行ったが、患者の状態は悪

化し続け、重度の白血球減少、血小板減少及び進行性肺障害を来した。顆粒球輸血を行ったが、5-FU 投与から 16 日後に死亡した。

**モニタリング：**

- 1) 5-FU の投与後数週間は、全血球計算値を綿密にフォローして遅発性骨髄抑制をモニターする。
- 2) 嘔吐及び下痢を来した患者は、電解質をモニターする。必要な場合は、体液及び電解質の補充を行う。
- 3) 感染の症状について、患者をモニターする。骨髄と免疫系の抑制により、敗血症が致死性合併症となることがある。

**症状及び対処：**

- 1) 5-FU の過量投与に対する管理法は、支持療法である。
- 2) 重度の顆粒球減少を来した患者には、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）製剤が有用であることがある。感染が起こった場合は、培養検査を行い、適切な抗生物質で治療する。  
出血が発生した場合は、必要であれば、赤血球と血小板の濃厚液を輸血する。
- 3) 最も早く現れる有害反応は、食欲不振と嘔気である。この後、まもなく口内炎と下痢が発生する。口内炎の前に口渇を感じる場合がある。口内炎の後には紅斑がみられ、白い斑状の膜が形成され、これが潰瘍と壊死に進展することもある。
- 4) 主な毒性は骨髄抑制から生じる。臨床症状は、白血球減少、血小板減少及び貧血である。  
脱毛（ときには完全な脱毛に進展することもある）、爪の変化、皮膚炎、及び皮膚の色素沈着並びに萎縮が起こることもある。
- 5) 頻度は少ないが重度の毒性に、神経毒性（精神状態の変化、運動失調及び神経障害）、心原性ショック、消化管出血、及び胃腸穿孔がある。

（医薬品情報データベース；POISINDEX<sup>®</sup>，2008 Thomson MICROMEDEX INC.より抜粋し、一部改変）

**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) 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。

## 16. その他

該当しない

## 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<sup>38)</sup>：

細胞障害作用以外に特記すべき薬理作用を有さない。

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、睾丸・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>	$10^{-7}$ ～ $2 \times 10^{-2}$ 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（ $5 \times 10^{-4}$ ～ $10^{-3}$ g/mL）（Magnus法）
血管	ウサギ	動脈内	$10^{-6}$ ～ $10^{-2}$ g/mLの 0.5mL	耳殻血管灌流量は変化なし （Krawkow-Pissemski法）
		皮内	0.1～1,000 $\mu$ g	皮膚血管透過性亢進（1,000 $\mu$ g、ヒスタミン動態が類似）（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、1,000 $\mu$ g (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。（1日1回7日間）眼圧上昇（1,000 $\mu$ g、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<sup>13)</sup> :

(LD<sub>50</sub> : mg/kg)

動物種	雌雄	静脈内	腹腔内	経口	皮下
マウス	雄	262	242	226	200
	雌	274	242	247	226
ラット	雄	640	1,025	781	669
	雌	669	1,071	653	669
ウサギ	雄	—	—	18.9	—
	雌	—	—	21.6	—

### (2) 反復投与毒性試験<sup>13, 39)</sup> :

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (期間)	成績
反復投与 毒性	ラット (雌雄)	腹腔内	7.5,15,30,42,60mg/kg (1日1回3ヵ月間)	30mg/kg以上の投与群で死亡がみられた。摂餌量及び体重の減少、赤血球数、白血球数及び血小板数の減少、骨髄での出血や造血細胞の減少、胸腺及び脾臓の萎縮を認めた。消化管障害として消化管の粘膜上皮の腺腔拡張、カタル性剥離なども認められた。また、BUNの増加も認められた。
			5,10,20,30mg/kg (1日1回6ヵ月間)	20mg/kg群で体重減少、造血機能の低下、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、肝・腎機能の低下、肝・腎に変性像、骨形成の変化が認められ、30mg/kg群では約3週間の投与で約半数の死亡がみられた。
		経口	7.5,15,30,42,60mg/kg (1日1回1ヵ月間)	42mg/kg以上の投与群で死亡がみられた。摂餌量及び体重の減少、赤血球数、白血球数及び血小板数の減少、骨髄での出血や造血細胞の減少、胸腺及び脾臓の萎縮を認めた。消化管障害として胃粘膜のびらんや粘膜の腺腔拡張、カタル性剥離などが認められた。また、BUNの増加も認められた。
			7.5,15,30,42mg/kg (1日1回6ヵ月間)	42mg/kgの投与群で死亡がみられた。摂餌量の減少、体重増加抑制そして消瘦がみられた。さらに、赤血球数及び白血球の減少傾向、骨髄での造血細胞の減少、胸腺細胞の減少、腸間膜リンパ節のリンパ球減少などが認められた。また、消化管粘膜上皮のカタル性剥離、肝臓での限局性の凝固壊死、そして腎臓での尿細管上皮の変性なども確認された。

(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 <sup>a)</sup>	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) (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) <sup>13)</sup>	経口	5,10,15,30mg/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) <sup>13)</sup>	経口	5,10,15,25mg/kg (1日1回を妊娠7～13日目まで)	

a) 24th Ed. USPDI® (米国薬局方医薬品情報集)

(4) その他の特殊毒性：

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (期間)	成績
がん原性	マウス (雌) <sup>40)</sup>	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) <sup>41)</sup>	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) <sup>40)</sup>	静脈内	33mg/kg (週1回52週間)	発癌性は確認されなかった。
遺伝毒性等 <sup>40)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>高濃度では、<i>in vitro</i>においてCHO細胞に染色体異常がみられた。また、5-FUは<i>in vitro</i>でマウスの骨髄細胞に小核を起こした。</li> <li>細胞毒性を示す濃度でC3H/10T<sub>1/2</sub>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FdUMP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。</li> <li>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。</li> </ul>			



## 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

使用期限：3年（包装に表示の期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：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) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「Ⅷ. 14. 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：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート色調

販売名	色調
5-FU 錠 50 協和	シート：金 文字色：朱
5-FU 錠 100 協和	シート：銀 文字色：緑

（各製品の色調、外形については「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

5-FU 錠 50 協和：[PTP] 100 錠（10 錠×10）

5-FU 錠 100 協和：[PTP] 100 錠（10 錠×10）

## 7.容器の材質

[PTP] 表面：ポリ塩化ビニル、裏面：アルミ箔、バンド：ポリプロピレン

## 8.同一成分・同効薬

同一成分：5-FU 軟膏 5%協和、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

1975年8月（日本：5-FU ドライシロップ協和として）

## 10.製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
5-FU 錠 50 協和	1980年10月25日	15500AMZ01604000
5-FU 錠 100 協和	1980年10月25日	15500AMZ01605000

## 11.薬価基準収載年月日

1980年12月25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

項目	追加変更等の年月	変更追加の内容
効能・効果追加	1988年11月	子宮頸癌

## 13.再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1986年1月30日

結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

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

4年：1980年10月25日～1984年10月24日

#### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間制限医薬品に該当しない。

#### 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
5-FU錠 50 協和	109093201	4223003F1031	614210004
5-FU錠 100 協和	109095601	4223003F2038	614210003

#### 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) 菊地金男, 他 : 癌と化学療法, 6, (3), 559 (1979)	002-488
2) 田口鐵男, 他 : 癌と化学療法, 6, (4), 737 (1979)	002-501
3) 神代龍之助, 他 : 癌と化学療法, 6, (5), 1021 (1979)	002-495
4) 羽田良洋, 他 : 癌と化学療法, 6, (6), 1299 (1979)	002-492
5) Hartman, K. U., et al. : J. Biol.Chem., 236, (11), 3006 (1961)	001-465
6) Spiegelman, S., et al. : Cancer, 45, (5 Suppl), 1129 (1980)	003-261
7) 穴田久雄, 他 : Chemotherapy, 22, (6), 1074 (1974)	002-378
8) 園田智子, 他 : 癌の臨床, 39, (7), 799 (1993)	011-815
9) 園田智子, 他 : 癌の臨床, 39, (7), 811 (1993)	011-816
10) 栗原 稔, 他 : 癌と化学療法, 5, (2), 369 (1978)	002-499
11) Mukherjee K.L., et al. : Cancer.Res., 23, (1), 49 (1963)	001-551
12) Chaudhuri, N. K., et al. : Biochem.Pharmacol., 1, (4), 328 (1959)	003-010
13) 宮崎英治, 他 : 基礎と臨床, 8, 2603 (1974)	002-401
14) 穴田久雄, 他 : 薬学雑誌, 94, 1131 (1974)	002-377
15) Chaudary, S., et al. : Am, J. Med., 85, 454 (1988)	008-713
16) 内田三千彦 他 : J.Jpn.Soc.Cancer.Ther., 25, 990 (1990)	010-202
17) Collie-Duguid, E.S., et al. : Pharmacogenetics., 10, 217 (2000)	016-176
18) Diasio, R.B., et al. : Cancer.Res., 45, 4900 (1985)	006-775
19) Heggie, G. D., et al. : Cancer Res., 47, 2203 (1987)	008-110
20) 岡 秀男, 他 : J. Jpn. Soc. Cancer, Ther., 32, 20 (1997)	015-303
21) 辻 靖 他 : 日本臨床, 61, 966 (2003)	018-552
22) 松井敏幸 他 : 胃と腸, 27, 849 (1992)	018-553
23) Iveson, T.J., et al. : Lancet., 8786, 192 (1992)	018-554
24) Zilling, T.L., et al. : Acta.Chir.Scand., 155, 77 (1989)	018-555
25) Anonymous. : J.Clin.Oncol., 16, 3537 (1998)	015-715
26) 平野 剛 他 : 月刊薬事, 40, 873 (1998)	015-767
27) Galassi, G., et al. : Eur.Neurol., 39, 125 (1998)	018-556
28) 安藤博彰 他 : 日胸疾会誌, 35, 1080 (1997)	015-692
29) 斎藤 綾 他 : 癌と化学療法, 24, 1019 (1997)	018-557
30) 佐藤 温 他 : 日本臨床, 61, 959 (2003)	017-046
31) 山岸益夫 他 : 医学のあゆみ, 164, 174 (1993)	018-558
32) Anand, A.J., : Ann, Pharmacother., 28, 374 (1994)	018-559
33) de Forni, M., et al. : J.Clin.Oncol., 10, 1795 (1992)	015-775
34) Weidmann, B., et al. : Am.J.Cardiol., 75, 194 (1995)	015-774
35) Keefe, D.L., et al. : J.Clin.Pharmacol., 33, 1060 (1993)	018-560
36) Sasson, Z., et al. : Can.J.Cardiol., 10, 861 (1994)	015-769
37) 桜沢俊秋 他 : 内科, 81, 383 (1998)	016-976
38) 荒谷春恵 他 : Chemotherapy, 15, 519 (1967)	002-082

- 39) 社内資料 : 5-Fluorouracil の Rat に依る毒性試験  
40) IARC. Monogr, Eval., Carcinog, Risk, Chem, Hum., 26, 217 (1981) 012-910  
41) Cavaliere A., et al. : Tumori., 76, 179 (1990) 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

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

その他の関連資料

〈参考資料〉 [効果判定基準]

●Karnofsky 判定基準

- 薬効 0 群：腫瘍の縮小、自覚症の改善を臨床的に認めず。  
0-0：腫瘍の縮小、自覚症の改善を全く認めず。疾病進行。  
0-A：腫瘍の縮小を認めぬが、自覚症は改善される。疾病進行。  
0-B：腫瘍の縮小を認めるが、自覚症は改善されない。  
0-C：腫瘍の縮小と、自覚症の改善が認められる。しかし、1 ヶ月以内しかそれが続かない。疾病進行。
- 薬効 I 群：腫瘍の縮小と自覚症の改善とを臨床的に認める。  
I-A：腫瘍の明らかな縮小と、自覚症の改善が認められる。1 ヶ月ないしそれ以上、それが続く。  
I-B：腫瘍の明らかな縮小が1 ヶ月ないしそれ以上続き、自覚症の少なかった症例では、たいした支障なしに日常活動ができる。  
この項への分類は、腫瘍の大きさをはっきり測定できて、しかも全体として少なくとも50%縮小している症例であること。  
また腫瘍の縮小が続いている間だけに限る。すなわち縮小した腫瘍が再び大きくなりはじめ、あるいは新しい腫瘍が発生したときには、その症例はこの項への分類から除外する。  
I-C：1 年ないしそれ以上にわたり腫瘍が縮小し、治療前の自覚症が全てなくなる。  
治療を行っていない時期に腫瘍の再発がないならば治療の回数、間隔は問題としない。
- 薬効 II 群：腫瘍の進行がとまり、あるいはおそくなるが、腫瘍の縮小や自覚症の改善の認められない場合。

協和キリン株式会社

5FU0002IGA19G