

# 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

剤形	軟膏
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軟膏5%協和 5g：250mg/チューブ（5%） 5-FU軟膏5%協和 20g：1000mg/チューブ（5%）
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 <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13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

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・効果	10
2.一般名	2.用法・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		
5.化学名（命名法）	VI. 薬効薬理に関する項目	
6.慣用名，別名，略号，記号番号	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
7.CAS登録番号	2.薬理作用	12
III. 有効成分に関する項目	VII. 薬物動態に関する項目	
1.物理化学的性質	1.血中濃度の推移・測定法	15
2.有効成分の各種条件下における安定性	2.薬物速度論的パラメータ	16
3.有効成分の確認試験法	3.吸収	17
4.有効成分の定量法	4.分布	17
IV. 製剤に関する項目	5.代謝	19
1.剤形	6.排泄	21
2.製剤の組成	7.トランスポーターに関する情報	22
3.用時溶解して使用する製剤の調製法	8.透析等による除去率	23
4.懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5.製剤の各種条件下における安定性	1.警告内容とその理由	24
6.溶解後の安定性	2.禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
7.他剤との配合変化（物理化学的変化）	3.効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	24
8.溶出性	4.用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	24
9.生物学的試験法	5.慎重投与内容とその理由	24
10.製剤中の有効成分の確認試験法	6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
11.製剤中の有効成分の定量法	7.相互作用	24
12.力価	8.副作用	24
13.混入する可能性のある夾雑物	9.高齢者への投与	26
14.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10.妊婦，産婦，授乳婦等への投与	26
15.刺激性	11.小児等への投与	26
	12.臨床検査結果に及ぼす影響	26

13.過量投与	26
14.適用上の注意	27
15.その他の注意	27
16.その他	27
<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>	
1.薬理試験	28
2.毒性試験	29
<b>Ⅹ. 管理的事項に関する項目</b>	
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・効果追加, 用法・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
<b>ⅩⅠ. 文献</b>	
1.引用文献	34
2.その他の参考文献	34
<b>ⅩⅡ. 参考資料</b>	
1.主な外国での発売状況	35
2.海外における臨床支援情報	36
<b>ⅩⅢ. 備考</b>	
その他の関連資料	37

---

## 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。(P12-14 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。(P10 参照)
- 3.副作用 (P24-25 参照)

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。

また、重大な副作用として、皮膚塗布部の激しい疼痛が報告されている。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名：

5-FU 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）：

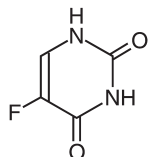
Fluorouracil（INN, USP）

(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<sub>4</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

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。

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 1,000lx、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 120,000lx	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) 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%

性 状：白色の親水性軟膏である。

(3) 製剤の物性：

(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）

展延性：31～71mm φ

(6) 無菌の有無：

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

主薬含量

5-FU 軟膏 5%協和 5g チューブ：5-FU250mg（5%）

5-FU 軟膏 5%協和 20g チューブ：5-FU1,000mg（5%）

(2) 添加物：

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

製剤の保存安定性試験（3ロットの平均値）の結果を以下に示す。

##### 1. 温度に対する安定性

保存条件	試験項目	Initial	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
室温 チューブ保存	外 観	白色均一	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率* (%)	100.0	101.7	101.6	100.1	99.8
		100.0	100.1	99.3	97.0	98.7
保存条件	試験項目	Initial	10 日	1 ヶ月		
-10℃ チューブ保存	外 観	白色均一	(-)	(-)		
	残存率* (%)	100.0	101.9	101.1		
		100.0	101.5	102.3		
保存条件	試験項目	Initial	6 ヶ月	12 ヶ月		
5℃ チューブ保存	外 観	白色均一	(-)	(-)		
	残存率* (%)	100.0	99.5	100.7		
		100.0	99.1	99.0		

(-)：変化なし

\*上段：ペーパークロマト法、下段：カップ法

##### 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	試験項目	Initial	1 回	2 回	3 回	4 回
5℃⇔40℃ チューブ保存	外 観	白色均一	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率* (%)	100.0	103.4	100.8	98.6	102.5
		100.0	100.6	102.1	99.2	103.0

(-)：変化なし

\*上段：ペーパークロマト法、下段：カップ法

##### 3. 温度及び湿度に対する安定性

保存条件	試験項目	Initial	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	
25℃, RH 54% チューブ保存	外 観	白色均一	(-)	(-)	(-)	
	残存率* (%)	100.0	101.3	99.1	100.2	
		100.0	101.3	98.7	99.4	
保存条件	試験項目	Initial	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
40℃, RH 90% チューブ保存	外 観	白色均一	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率* (%)	100.0	100.8	98.9	95.7	91.1
		100.0	97.8	99.1	99.7	100.8

保存条件	試験項目	Initial	7日	15日	1ヵ月
60℃, RH 50% チューブ保存	外 観	白色均一	わずかに変化	明らかに変化	明らかに変化
	残存率* (%)	100.0	103.1	95.2	98.2
		100.0	106.8	95.2	98.1
保存条件	試験項目	Initial	5時間	10時間	24時間
25℃, RH 54% 開放**	外 観	白色均一	(-)	(-)	(-)
	残存率* (%)	100.0	99.0	98.5	97.2
		100.0	99.5	98.8	97.7
40℃, RH 50% 開放**	外 観	白色均一	(-)	(-)	(-)
	残存率* (%)	100.0	96.1	98.0	100.2
		100.0	100.7	95.8	96.6

(-)：変化なし

\*上段：ペーパークロマト法、下段：カップ法

\*\*シャーレに入れ、厚み約 1mm 程度に塗布して開放。

#### 4. 光に対する安定性

保存条件	試験項目	Initial	5時間	10時間	24時間
1,000lx RH 54% 開放**	外 観	白色均一	(-)	(-)	(-)
	残存率* (%)	100.0	102.3	97.8	96.2
		100.0	98.9	97.8	98.9
太陽光直射 開放**	外 観	白色均一	(-)	(-)	(-)
	残存率* (%)	100.0	98.3	98.9	93.4
		100.0	100.6	94.5	96.8

(-)：変化なし

\*上段：ペーパークロマト法、下段：カップ法

\*\*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・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・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. 14. 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<sup>1～4)</sup>：

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)

なお、有効性については、一般的に用いられている皮膚悪性腫瘍における固形癌薬物療法効果判定基準\*によるまとまった成績は得られていない。

※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>5~7)</sup>：

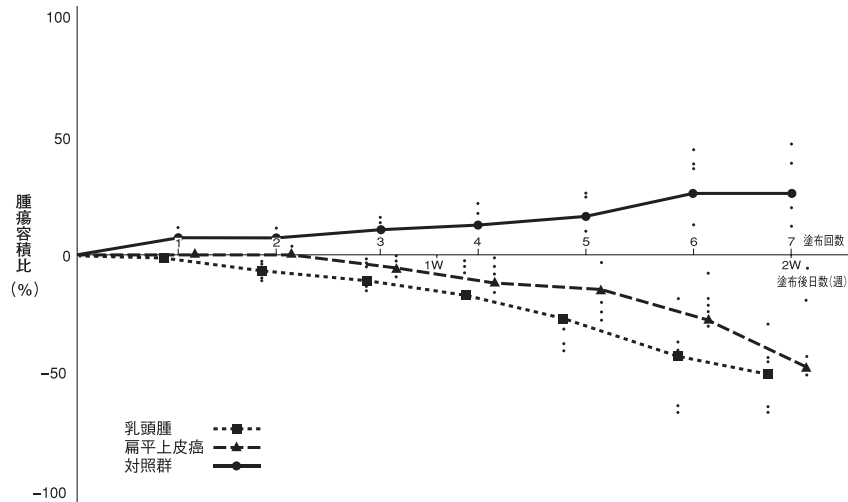
5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられ、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUはウラシルと同じ経路でF-deoxy UMP (FdUMP)に転換される。FdUMPはdeoxy UMP (dUMP)と拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。

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。



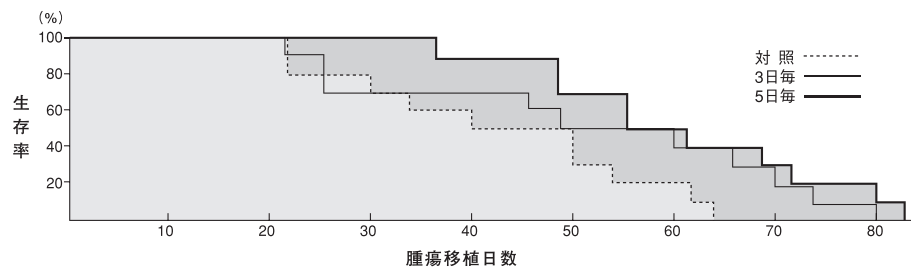
DMBA (9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene) 発癌マウスに 5-FU 軟膏 1.5mg (37.5mg/kg) を 2 日おきに 7 回塗布したところ、乳頭腫、扁平上皮癌に対して強い抗腫瘍効果を示した (各群 : n=5)。



3) 延命効果におよぼす影響 (マウス) <sup>10)</sup>

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：

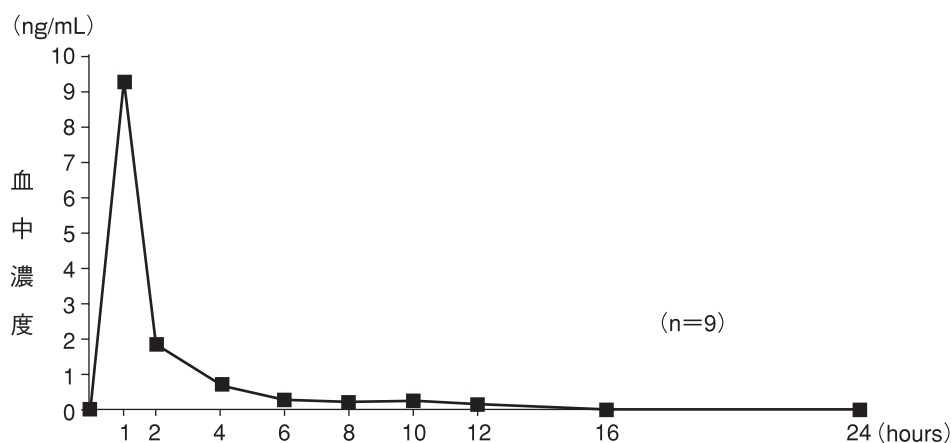
「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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)<sup>11)</sup>

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。

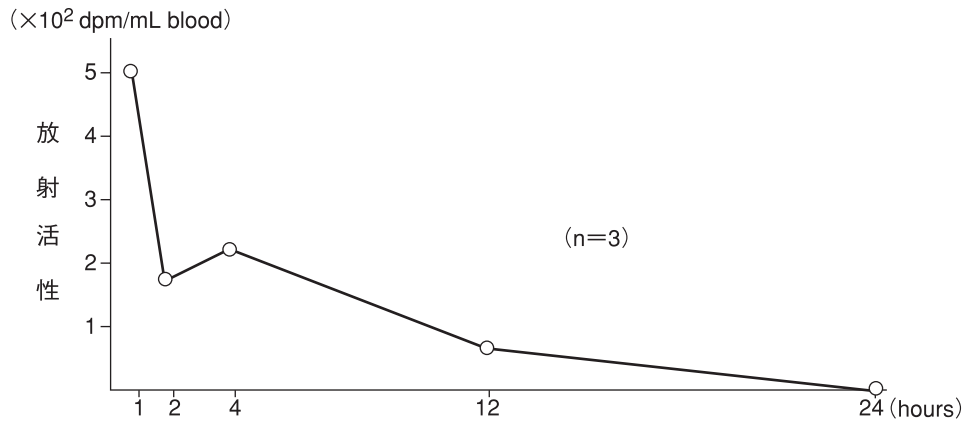


パラメータ	平均値 (n = 6)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	11.45
T <sub>max</sub> (hr)	1.025
AUC (hr×ng/mL)	22.39

※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

<参考：ラットでの試験データ><sup>12)</sup>

正常 Wistar ラット背部に 5% 5-FU-6-<sup>14</sup>C 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)<sup>13)</sup>

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・用量は「V. 2. 用法・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回測定の平均値)

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)<sup>14)</sup>

5% 5-FU-6-<sup>14</sup>C 軟膏をヒトの正常部皮膚及び病態皮膚に 1.4~1.83mg/cm<sup>2</sup> 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。

・ 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<sup>11, 15, 16)</sup>、潰瘍面では 18~61%としている報告もある<sup>14)</sup>。

<参考 : ラットでの試験データ (放射能濃度での検討) ><sup>12)</sup>

正常 Wistar ラット背部に 5-FU-6-<sup>14</sup>C 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・用量は「V. 2. 用法・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) ><sup>12)</sup>

正常 Wistar ラット背部に 5% 5-FU-6-<sup>14</sup>C 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<sup>17)</sup>）。

(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）><sup>18)</sup>

サルに 5-FU-2-<sup>14</sup>C 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）<sup>14)</sup>

5% 5-FU-6-<sup>14</sup>C 軟膏をヒトの正常部皮膚及び病態皮膚に 1.4～1.83mg/cm<sup>2</sup> 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。

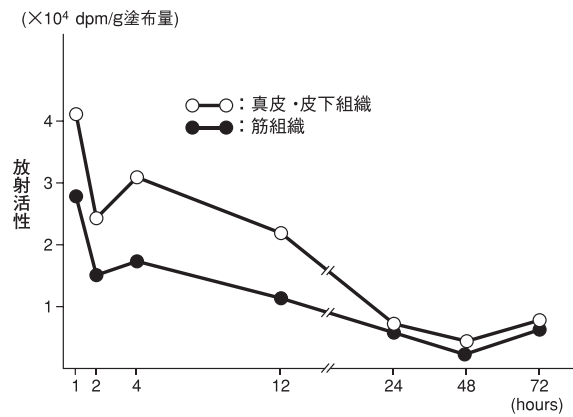
症例	疾患名	総投与量	尿中排泄（～72 時間）	塗布局所残存
1	有棘細胞癌	36.1mg	61.2%	不明
2	尋常性乾癬	63.2mg	18.4%	不明
3	尋常性乾癬	25.6mg	21.7%	33.9%
4	下腿の潰瘍	11.1mg	49.5%	24.7%
5	下腿の潰瘍	14.7mg	46.5%	6.2%
6	尋常性乾癬	40.3mg	15.8%	70.3%
7～11	健康皮膚	11.1～64.2mg	0.27～1.12%	87.7～95.3%

（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・用量は「V. 2. 用法・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）><sup>12)</sup>

正常 Wistar ラット背部に 5% 5-FU-6-<sup>14</sup>C 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

### (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)、 $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (FBAL)、2-fluoro-3-guanidopropionate (FGPA) 等の他、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{NH}_4^+$  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。





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<sup>21)</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：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>22)</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 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）><sup>23)</sup>

癌患者に 5-FU 250 又は 370mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>		5-FU 370mg/m <sup>2</sup>	
	DHFU	5-FU (参考)	DHFU	5-FU (参考)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3.60±0.16	18.15±1.35	5.26±0.55	48.41±7.69
T <sub>max</sub> (hr)	0.45±0.03	—	0.69±0.06	—
T <sub>1/2α</sub> (hr)	0.13±0.02	0.06±0.01	0.14±0.05	0.02±0.01
T <sub>1/2β</sub> (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・用量は「V. 2. 用法・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> <sup>24)</sup>

肝臓（胆汁中）

## (2) 排泄率：

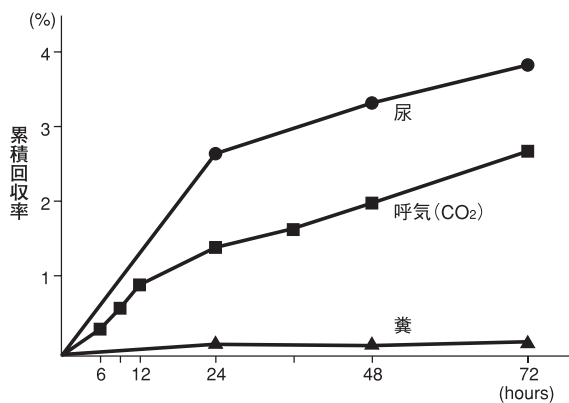
（外国での試験データ：放射能濃度での検討） <sup>14, 25)</sup>

1. 5% 5-FU-6-<sup>14</sup>C 軟膏をヒトの正常部皮膚及び病態皮膚に 1.4～1.83mg/cm<sup>2</sup> 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。
2. 癌患者に 5-FU-2-<sup>14</sup>C 15mg/kg を静脈内投与後 24 時間以内に放射能は呼気中に CO<sub>2</sub> 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。

※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

<参考：ラットでの試験データ（放射能濃度での検討）> <sup>12)</sup>

1. 正常 Wistar ラット背部に 5-FU-6-<sup>14</sup>C 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-<sup>14</sup>C 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> <sup>26)</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

設定されていない。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

設定されていない。

### 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

設定されていない。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

#### (1) 副作用の概要：

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。

(2) 重大な副作用と初期症状：

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。

(3) 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

(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副作用の内訳（種類、発現頻度）は下記のとおりである。

対象	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)
痒痒感	0	11 ( 3.6)
*潰瘍、瘢痕形成	0	8 ( 2.6)
*水泡形成	0	1 ( 0.3)

(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：

皮膚：  
光線過敏症（頻度不明）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。

#### 9.高齢者への投与

設定されていない。

#### 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。[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。]
- 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。]

#### <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<sup>27, 28)</sup>。ただし、医薬品情報データベース； Drugs.com には 5-FU 外用剤を妊婦の粘膜面に使用し、口唇蓋裂、心室中隔欠損、流産を認めた例があると記載されている\*。

※：詳細については「XⅢ. 備考」の項を参照のこと

#### 11.小児等への投与

設定されていない。

#### 12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

#### 13.過量投与

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。

## 14.適用上の注意

### 塗布時

- 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。
- 2) 手で塗布する場合には塗布後直ちに手を洗うこと。
- 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>

医薬品情報データベース ; [Drugs.com](https://www.drugs.com) には 5-FU 外用剤使用時の注意が紹介されている。詳細については「XIII. 備考」の項を参照のこと

## 15.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。

## 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：

軟膏製剤での該当資料なし

<参考：注射剤での試験成績> <sup>29)</sup>

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>	$10^{-7}$ ～ $2 \times 10^{-2}$ 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	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 (LD<sub>50</sub>mg/kg)：

体重 130～175g の Wistar 系ラットの皮膚に塗布した場合、LD<sub>50</sub> 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<sup>30, 31)</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	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、塗布局所の脱毛、浮腫、体重減少、飼料摂取量の減少を認めた。100mg, 500mg 塗布群では下痢症状、体重増加の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。なお、全身的症状に著変は認められなかった。
			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、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、発毛不全及び脱毛傾向が認められた。また、100mg 塗布群で軽度の肝機能障害がみられた他、全身的な影響はほとんど認められなかった。

(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) (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) <sup>32)</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>32)</sup>	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) <sup>33)</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>34)</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>33)</sup>	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 <sup>33)</sup>

- ・ 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 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。
- ・ 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

4年（包装に表示の使用期限内に使用すること。）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：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. 14. 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. 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：

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 チューブ入り：1本

20g チューブ入り：1本

### 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錠 50 協和、5-FU錠 100 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

1969年にスイスで初めて販売が許可された

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・効果追加，用法・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, 他 : 薬物療法, 4, (9), 1417 (1971)	002-105
2) 石原和之 : 臨床皮膚科, 25, (10), 995 (1971)	002-106
3) 野平睦子 : 薬物療法, 4, (11), 1789 (1971)	002-107
4) 三木吉治 : 皮膚, 11, (4), 408 (1969)	002-110
5) Hartmann, KU., et al. : J. Biol. Chem., 236, (11), 3006 (1961)	001-465
6) Spiegelman, S., et al. : Cancer, 45, (5), 1129 (1980)	003-261
7) Moran, RG. : Cancer, 63, 1008 (1989)	012-909
8) Goldin A., et al. : Eur. J. Cancer, 17, 129, (1981)	011-814
9) 森田悦弥 : 日口外誌, 29, 1806 (1983)	012-026
10) 芦川和高, 他 : 薬物療法, 4, 1989 (1971)	004-583
11) Levy, S., et al. : Clin. Ther., 23, 908 (2001)	015-999
12) 大石孝義, 他 : 薬学雑誌, 93, (6), 749 (1973)	004-521
13) Johnson, MR., et al. : Clin. Cancer Res., 5, 2006 (1999)	016-000
14) Erlanger, M., et al. : Dermatologica, 140, (Suppl. 1), 7 (1970)	001-482
15) Dillaha, CJ., et al. : Arch. Dermatol., 92, 410 (1965)	002-119
16) Mukherjee, KL., et al. : Cancer, Res., 23, 67 (1963)	016-051
17) Stadler, HE., et al. : JAMA., 217, 214 (1971)	022-436
18) Bourke, RS., et al. : Cancer, Res., 33, 1735 (1973)	001-999
19) 福島正和, 他 : 癌と化学療法, 23, 721 (1996)	016-175
20) 内田三千彦, 他 : J. Jpn. Soc. Cancer, Ther., 25, 990 (1990)	010-202
21) Collie-Duguid, ES., et al. : Pharmacogenetics, 10, 217 (2000)	016-176
22) Diasio, RB., et al. : Cancer, Res., 45, 4900 (1985)	006-775
23) Bocci, G., et al. : Clin. Cancer Res., 6, 3032 (2000)	016-177
24) Heggie, G. D., et al. : Cancer Res., 47, 2203 (1987)	008-110
25) Chaudhuri, N.K., et al. : Biochem, Pharmacol., 1, 328 (1958)	003-010
26) 岡 秀男, 他 : J. Jpn. Soc. Cancer, Ther., 32, 20 (1997)	015-303
27) Van, Le, L., et al. : J. Repro. Med., 36, 872 (1991)	015-435
28) Odom, LD., et al. : Am, J. Obstet, Gynecol., 163, 76 (1990)	015-436
29) 荒谷春恵 他 : Chemotherapy, 15, 519 (1967)	002-082
30) 宮崎英治, 他 : 薬物療法, 4, 1227 (1971)	001-353
31) 宮崎英治, 他 : 薬物療法, 4, 1450 (1971)	001-313
32) 宮崎英治, 他 : 基礎と臨床, 8, 2603 (1974)	002-401
33) IARC, Monographs., 26, 217 (1981)	012-910
34) 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

フルオロウラシルは外用剤がアメリカ、イギリス等で販売されている。

なお、本邦における承認された効能・効果、用法・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・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。

以下に、米国での効能・効果、用法・用量を示す。

	米国添付文書（EFUDEX®：2012年6月改訂）
INDICATIONS AND USAGE	<p>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.</p> <p>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 lesion 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.</p>
DOSAGE AND ADMINISTRATION	<p>When Efudex is applied to a lesion, a response occurs with the following sequence: erythema, Usually followed by vesiculation, desquamation, erosion and reepithelialization.</p> <p>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.</p> <p><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.</p> <p><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.</p>

米国添付文書（EFUDEX®：2012年6月改訂）の詳細は下記を参照のこと



## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報 (FDA 分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA 分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「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。[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。]
- 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。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	X (2012年6月米国添付文書)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

X : Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities or if there is positive evidence of fetal risk based on adverse reaction reports from investigational or marketing experience, or both, and the risk of the use of the drug in a pregnant woman clearly outweighs any possible benefit.

### (2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意においては「小児等への投与」の項の記載はない。参考として米国の添付文書を記載する。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2012年6月)	Pediatric Use: Safety and effectiveness in children have not been established.

### ⅩⅢ. 備考

#### その他の関連資料

〈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	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	PD
進行：浸潤の25%以上増強又は新病変出現			

やや有効（MR）は奏効率の算出に加えない。

医薬品情報データベース ; Drugs.com における 5-FU 外用剤に関する記載

	記載内容
Fluorouracil topical Pregnancy Warnings <sup>a)</sup>	<p>Fluorouracil topical has been assigned to pregnancy category X by the FDA. Animal studies with injectable and intraperitoneal fluorouracil have revealed evidence of teratogenicity and embryotoxicity (increased resorption, abortion, or embryoletality). There are no controlled data in human pregnancy; however, birth defects have been reported with the topical and parenteral forms of fluorouracil. The use of fluorouracil topical is contraindicated in women who are pregnant or may become pregnant during treatment. Patients should be advised of the potential risk to the fetus.</p> <p>A ventricular septal defect and miscarriages have been reported when fluorouracil topical was applied to mucous membranes. A cleft lip and palate have been reported when fluorouracil topical was administered as recommended. The fetus of a patient treated with intravenous fluorouracil developed multiple birth defects.</p>
How to use fluorouracil cream <sup>b)</sup>	<p>Use fluorouracil cream as directed by your doctor. Check the label on the medicine for exact dosing instructions.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Use a nonmetallic applicator or wear rubber gloves while applying fluorouracil cream.</li> <li>• Gently wash the area where you will apply fluorouracil cream. Rinse well, pat dry with a towel, and wait 10 minutes before applying fluorouracil cream.</li> <li>• Apply enough of fluorouracil cream to cover the affected area.</li> <li>• Wash your hands immediately after applying fluorouracil cream, unless they are part of the treated area.</li> <li>• Do not bandage or cover the treated area, unless directed to do so by your doctor.</li> <li>• Fluorouracil cream is for external use only. Do not get it in your eyes, nose, mouth, or genital area. If you get it in your eyes, rinse with a generous amount of cool water right away and contact your doctor.</li> <li>• If you miss a dose of fluorouracil cream, use it as soon as possible. If it is almost time for your next dose, skip the missed dose. Go back to your regular dosing schedule. Do not use 2 doses at once.</li> </ul> <p>Ask your health care provider any questions you may have about how to use fluorouracil cream.</p>

	記載内容
Important safety information <sup>b)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complete healing of the lesions may not occur for 1 to 2 months after you stop using fluorouracil cream.</li> <li>• The treated areas may be unattractive during therapy and for several weeks after treatment has stopped.</li> <li>• Fluorouracil cream may cause you to become sunburned more easily. Avoid the sun, sunlamps, or tanning booths until you know how you react to fluorouracil cream. Use a sunscreen or wear protective clothing if you must be outside for more than a short time.</li> <li>• Do not use other medicines or products on the treated area without first checking with your doctor.</li> <li>• Do not use fluorouracil cream for future skin problems without first checking with your doctor.</li> <li>• Lab tests, including biopsies, may be performed while you use fluorouracil cream. These tests may be used to monitor your condition or check for side effects. Be sure to keep all doctor and lab appointments.</li> <li>• Fluorouracil cream should be used with extreme caution in CHILDREN; safety and effectiveness in children have not been confirmed.</li> <li>• PREGNANCY and BREAST-FEEDING: Do not use fluorouracil cream if you are pregnant. It may cause harm to the fetus. Avoid becoming pregnant while you are taking it. If you think you may be pregnant, contact your doctor right away. It is not known if this medicine is found in breast milk. Do not breast-feed while taking fluorouracil cream.</li> </ul>
Possible side effects of fluorouracil cream <sup>b)</sup>	<p>All medicines may cause side effects, but many people have no, or minor, side effects. Check with your doctor if any of these most COMMON side effects persist or become bothersome:</p> <p style="padding-left: 2em;">Burning, crusting, redness, pain, soreness, inflammation, or irritation of the skin.</p> <p>Seek medical attention right away if any of these SEVERE side effects occur:</p> <p style="padding-left: 2em;">Severe allergic reactions (rash; hives; itching; difficulty breathing; tightness in the chest; swelling of the mouth, face, lips, or tongue); bloody diarrhea; change in skin color; chills; fever; scarring or sores on the treated area; severe or persistent burning, crusting, redness, pain, soreness, inflammation, or irritation of the skin; severe stomach pain; vomiting.</p> <p>This is not a complete list of all side effects that may occur. If you have questions about side effects, contact your health care provider. Call your doctor for medical advice about side effects. To report side effects to the appropriate agency, please read the Guide to Reporting Problems to FDA.</p>

記載内容の詳細は下記を参照のこと

a) <http://www.drugs.com/pregnancy/fluorouracil-topical.html>

b) <http://www.drugs.com/cdi/fluorouracil-cream.html>

(2015年5月22日アクセス)



協和キリン株式会社

5FU0003IGA19G