

# 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル注射液 <b>5-FU注250mg</b> <b>5-FU注1000mg</b> <b>5-FU Injection</b>
---

剤形	注射剤		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 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注250mg：1瓶5mL中に日局フルオロウラシル250mg含有 5-FU注1000mg：1瓶20mL中に日局フルオロウラシル1000mg含有		
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・ 販売開始年月日		5-FU注250mg	5-FU注1000mg
	製造販売承認年月日	2013年2月15日	2011年1月14日
	薬価基準収載年月日	2013年6月21日	2011年6月24日
	販売開始年月日	2013年6月24日	2011年6月24日
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2023年3月改訂の添付文書（第2版）の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	2	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	3	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	4	
2. 一般名	4	
3. 構造式又は示性式	4	
4. 分子式及び分子量	4	
5. 化学名（命名法）又は本質	4	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
1. 物理化学的性質	6	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	8	
2. 製剤の組成	8	
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	
4. 力価	9	
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	
9. 溶出性	12	
10. 容器・包装	12	
11. 別途提供される資材類	12	
12. その他	12	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	13	
2. 効能又は効果に関連する注意	14	
3. 用法及び用量	14	
4. 用法及び用量に関連する注意	16	
5. 臨床成績	18	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34	
2. 薬理作用	34	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移	41	
2. 薬物速度論的パラメータ	42	
3. 母集団（ポピュレーション）解析	43	
4. 吸収	43	
5. 分布	43	
6. 代謝	45	
7. 排泄	47	
8. トランスポーターに関する情報	48	
9. 透析等による除去率	48	
10. 特定の背景を有する患者	49	
11. その他	49	
<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	50	
2. 禁忌内容とその理由	51	
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	51	
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51	
5. 重要な基本的注意とその理由	51	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	52	
7. 相互作用	55	
8. 副作用	55	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	64	
10. 過量投与	65	

11. 適用上の注意	66
12. その他の注意	66
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	67
2. 毒性試験	68
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	71
2. 有効期間	71
3. 包装状態での貯法	71
4. 取扱い上の注意	71
5. 患者向け資材	71
6. 同一成分・同効薬	71
7. 国際誕生年月日	71
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	71
9. 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	72
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	72
11. 再審査期間	72
12. 投薬期間制限に関する情報	72
13. 各種コード	72
14. 保険給付上の注意	72
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	73
2. その他の参考文献	77
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	78
2. 海外における臨床支援情報	84
<b>X III. 備考</b>	
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	86
2. その他の関連資料	86

---

## 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、その後 C. Heidelberger らを中心として基礎及び臨床に亘る広範な研究で抗悪性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 協和（現：5-FU 注 50mg/1000mg）は 1965 年 10 月～1967 年 1 月に臨床試験が行われ、1967 年 7 月に輸入承認を受けた。次いで 5-FU 軟膏協和（現：5-FU 軟膏 5%協和）は 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。

注射剤については 2005 年 2 月に「抗がん剤併用療法に関する検討会」の報告書に基づき、頭頸部癌に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法、および、結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の効能・効果、用法・用量が追加承認された。これらの用法・用量の追加承認により、複数の関連学会からフルオロウラシルを含む大容量製剤の早期製造に関する要望書が提出された。この要望に応えるべく、フルオロウラシルの大容量バイアル製剤の検討を開始し、1 バイアルあたり 1000mg の日局フルオロウラシルを含有する注射剤の製剤設計を完成し、2011 年 1 月、5-FU 注 1000mg として承認された。その後、2013 年 2 月にバイアル製剤「5-FU 注 250mg」が承認された。

また、2011 年 9 月に膵癌に対する FOLFIRINOX 療法の適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2013 年 12 月に適応が承認された。

さらに、2018 年 9 月に、小腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の「効能又は効果」及び「用法及び用量」が医学薬学上公知であるとして適応が承認された。

2021 年 11 月に、食道癌に対する本剤の高用量投与の有用性が医学薬学上公知であるとして適応が承認された。

2023 年 3 月に、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の「効能又は効果」及び「用法及び用量」が医学薬学上公知であるとして適応が承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

1. DNA 合成阻害、RNA 機能障害により抗腫瘍効果を示すと考えられている。

（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

2. 他剤併用で治癒切除不能な膵癌、小腸癌、食道癌等の有用性が確認されている。

（「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

激しい下痢（頻度不明）、重篤な腸炎（頻度不明）、骨髄機能抑制（頻度不明）、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、白質脳症等を含む精神神経障害（頻度不明）、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、心室性頻拍（いずれも頻度不明）、重篤な腎障害（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）、肝硬変（頻度不明）、消化管潰瘍、重症な口内炎（いずれも頻度不明）、急性膵炎（頻度不明）、意識障害を伴う高アンモニア血症（頻度不明）、肝動脈内投与における肝・胆道障害（頻度不明）、手足症候群（頻度不明）、嗅覚障害（頻度不明）、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）（いずれも頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）

・ その他の副作用（0.1%以上）

食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、倦怠感、味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血、蛋白尿、色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、そう痒感、紅潮、発疹、発熱、頭痛

（「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材，最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

< 公知申請 >

公知申請により、以下に対する適応が承認された。

2018年9月 小腸癌

2021年11月 食道癌

2023年3月 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

## 6.RMPの概要

該当しない



---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名：

5-FU 注 250mg、5-FU 注 1000mg

(2) 洋名：

5-FU Injection 250mg、5-FU Injection 1000mg

(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）：

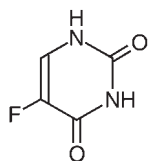
Fluorouracil（INN, USP）

(3) ステム（s t e m）：

-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）又は本質

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

### 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：

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

[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ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月
気密、散光 室温	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	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	白色	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	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	白色	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	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	白色	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	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	白色	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	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	白色	(-)	(-)	(-)	(-)
	残存率 (%)	100.0	99.9	100.6	101.8	100.7

(-) : 変化なし

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

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。

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：

注射剤（バイアル・溶液）

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	5-FU 注 250mg	5-FU 注 1000mg
色・性状	無色～微黄色の澄明な注射液	
キャップの色調	黄色	茶色

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

規格 pH 域：8.2～8.6

浸透圧比：約 4

比重：1.045 [5-FU 注 250mg、1000mg]

安定な pH 域：pH3.0～9.0 の範囲では安定性は比較的高い。

(5) その他：

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名		5-FU 注 250mg	5-FU 注 1000mg
容量（1 瓶中）		5mL	20mL
有効成分	日局フルオロウラシル	250mg	1000mg
添加物	トロメタモール	423.5mg	1694mg

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4.力価

該当しない

#### 5.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。

#### 6.製剤の各種条件下における安定性

##### 【5-FU 注 250mg、1000mg のデータ】

長期保存試験においては、経時的にわずかな尿素的増加が認められた以外は変化を認めず規格内であった。加速試験においては、経時的な含量のわずかな低下傾向、尿素的増加が認められた。そのほかの試験項目については、経時的な変化は認められず規格内であった。苛酷試験の光安定性試験においては、いずれの試験項目についても経時的な変化は認められず規格内であった。

##### 安定性試験結果の概要

試験	温度	湿度	光	期間	保存形態	結果
長期保存	5℃	—	暗所	3、6、9、12、18、24、30、36 ヶ月	無色ガラス製バイアル、倒立、正立	わずかな尿素的増加が認められた <sup>a)</sup>
加速	25℃	60% RH	暗所	1、3、6 ヶ月	無色ガラス製バイアル、倒立	経時的に含量のわずかな低下、尿素的増加が認められた <sup>a)</sup>
苛酷（光）	25℃	60% RH	30,000 lx	40 時間 <sup>b)</sup>	無色ガラス製バイアル	規格内

試験項目：外観、pH、含量、純度試験等

a) 有効成分の含量として規格値内の変動

b) 総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 223.0W・h/m<sup>2</sup>

##### <参考：5-FU 注 250 協和のデータ>

##### (1) 温度に対する安定性

室温及び 37℃における保存安定性：製剤を室温及び 37℃（恒温器中）でそれぞれ 6 ヶ月間保存したときの経時的な残存率を以下に示す。

保存条件	試験項目	Initial	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
室温	残存率 (%)	100.0	98.3	104.7	98.7
37℃	残存率 (%)	100.0	99.1	99.8	97.5

<参考：5-FU 注 250 協和、Hoffman-LaRoch 社のデータ>

サンプル	保存条件	保存期間	最初の力価 (%)	残存率 (%)
A	室温	2.5 年	100.0	88.5
B	室温	2.5 年	100.0	86.5
C	室温	2.0 年	100.0	91.2
D	室温	1.8 年	100.0	96.2

安定性の期間の推定（虐待試験）：製剤を温度 70℃, 80℃の恒温水槽に浸漬したときの経時的な残存率を以下に示す。

保存条件	試験項目	Initial	4 日	7 日	10 日	15 日	30 日
70℃	残存率 (%)	100.0	92.1	88.4	83.4	75.2	71.8
80℃	残存率 (%)	100.0	78.5	71.0	65.4	46.7	—

試験結果をアレニユースの式を利用して残存率が 90%になる期間の推定を行うと製剤は 25℃で約 3.2 年は安定であると推測される。

## (2) 光に対する安定性

製剤を約 500lx（室内放置）、約 2,000lx（窓際に放置）及び約 20,000lx（直射日光）の光にあてたときの経時的な残存率を以下に示す。

保存条件	試験項目	Initial	70 時間	140 時間	210 時間
約 500lx	残存率 (%)	100.0	102.9	102.2	102.4

保存条件	試験項目	Initial	10 時間	20 時間	40 時間	80 時間
約 2,000lx	残存率 (%)	100.0	101.0	85.3	107.8	93.7

保存条件	試験項目	Initial	10 時間	20 時間	30 時間	60 時間
約 20,000lx	残存率 (%)	100.0	88.9	104.5	98.5	99.2

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 注射剤の調製法

該当しない

### 溶解後の安定性

<参考：5-FU 注 250 協和のデータ>

#### 【希釈後の安定性】

〔試験方法〕

注射用蒸留水あるいは生理食塩液により 5-FU 注 250 協和をフルオロウラシル濃度が 10µg/mL 及び 1µg/mL になるように希釈調製し、室温（約 25℃）、冷所（4℃）及び冷凍庫（-20℃）に 7 日間保存して安定性を検討した。

〔結果〕

結果は下表に示すとおりであり、含量低下は認められず、外観変化も認められなかった。

各種条件下で7日間保存した5-FU注250協和の希釈液の安定性（残存率(%)）

希釈液	保存条件	5-FUの希釈濃度	
		10 $\mu$ g/mL	1 $\mu$ g/mL
注射用蒸留水	室温（25 $^{\circ}$ C）	101.8	98.6
	冷所（4 $^{\circ}$ C）	101.8	99.0
	冷凍庫（-20 $^{\circ}$ C）	102.7	98.9
生理食塩液	室温（25 $^{\circ}$ C）	99.2	99.7
	冷所（4 $^{\circ}$ C）	100.0	98.2
	冷凍庫（-20 $^{\circ}$ C）	99.5	98.7

注)フルオロウラシル含量は高速液体クロマトグラフ法により測定した

【高温条件下での安定性（37 $^{\circ}$ C, 50 $^{\circ}$ C）】

〔試験方法〕

5-FU注250協和1管を乳酸リンゲル液500mL及び生理食塩液500mLにそれぞれ混合して試料とし、37 $^{\circ}$ C及び50 $^{\circ}$ Cの温度条件下に保存して安定性を検討した。

〔結果〕

結果は下表に示すとおり、96時間までの観察で含量低下、外観変化は認められなかった。  
5-FU注250協和の高温条件下での安定性（37 $^{\circ}$ C, 50 $^{\circ}$ C）

保存条件	希釈液	項目	保存時間						
			溶解直後	1hr	3hr	6hr	24hr	72hr	96hr
37 $^{\circ}$ C	乳酸リンゲル液 (500mL)	外観	無色澄明	—	—	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	97.6	92.6	93.4	95.6	90.4	95.2
	生理食塩液 (500mL)	外観	無色澄明	—	—	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	97.5	97.7	97.8	100.0	94.3	99.6
50 $^{\circ}$ C	乳酸リンゲル液 (500mL)	外観	無色澄明	—	—	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	97.9	98.1	98.7	100.0	96.0	100.9
	生理食塩液 (500mL)	外観	無色澄明	—	—	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	98.6	98.7	98.0	100.0	94.9	100.3



## 8.他剤との配合変化（物理化学的变化）

＜参考：5-FU 注 250 協和のデータ＞

本剤には緩衝能があるため、他剤と配合しても pH は大きく変動しない（下表）。本剤を他剤と配合した場合、本剤自身が分解される懸念は極めて低いが、アルカリ性の水溶性注射薬なので、アルカリ側で劣化する注射剤との配合は避けるべきである。

### 5-FU 注 250 協和の pH 変動試験成績

試料	規格 pH 域	試料 pH	滴下量 mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化所見
日局フルオロウラシル 250mg/5mL	8.2 ~ 8.6	8.34	0.1mol/L HCl 10mL	7.88	0.46	変化なし
			0.1mol/L NaOH 10mL	8.74	0.40	変化なし

※各種薬剤との配合変化を検討した詳細データは、「XⅢ.2. その他の関連資料 [配合変化試験成績]」を参照のこと。

## 9.溶出性

該当しない

## 10.容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

5-FU 注 250mg : 10 瓶

5-FU 注 1000mg : 5 瓶

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：ブチルゴム製の栓をアルミニウム固定

キャップ：ポリプロピレン樹脂

## 11.別途提供される資材類

該当しない

## 12.その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

○下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。

食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

頭頸部癌、食道癌

○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

#### 〔解説〕

<追記：2018年9月改訂時>

小腸癌：日本臨床腫瘍学会から、本剤（5-FU注250mg、5-FU注1000mg）に対し、小腸癌に係る「効能又は効果」及び「用法及び用量」の適応追加を求める要望書が厚生労働省に提出されていた。2018年4月に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議<sup>注1)</sup>」での報告書に基づき、公知申請<sup>注2)</sup>を行っても差し支えないと判断された。

これを受け、文献等を科学的根拠とし、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認の申請を行い、当該「効能又は効果」及び「用法及び用量」が医学薬学上公知であるとして2018年9月21日付で承認されたことに伴い、追記した。

注1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

欧米では使用が認められているが、国内では未承認の医薬品や適応について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や、承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による「未承認薬・適応外薬」の開発促進に資することを目的として設置されたものである。

注2) 公知申請

医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度である。

<追記：2021年11月改訂時>

食道癌：2021年11月25日付で、本剤の食道癌に対する「効能又は効果」「用法及び用量」が承認されたこと及び記載整備によるものである。

<追記：2023年3月改訂時>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌：

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への適当性に係る報告書」に基づき、2023年3月27日付で、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が承認されたことによるものである。

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0015.html>

## 2. 効能又は効果に関連する注意

### 5. 効能又は効果に関連する注意

#### 〈治癒切除不能な膵癌〉

5.1 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。

5.1.1 患者の病期、全身状態、*UGT1A1*<sup>注)</sup> 遺伝子多型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3 参照]

5.1.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

注)イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素の一分子種である。

#### 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.2 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法において、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 〔解説〕

<追記：2023年3月改訂時>

5.2. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の記載については、「V.1. 効能又は効果」の項〔解説〕を参照

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説：

#### 1. 単独で使用する場合

- 1) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日 5～15mg/kg を最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後 5～7.5mg/kg を隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 2) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日 5～15mg/kg を隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 3) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日 5mg/kg を10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 4) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日 10～20mg/kg を週1回静脈内に注射又は点滴静注する。

また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日 5mg/kg を適宜注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

フルオロウラシルとして、通常、成人には1日 5～10mg/kg を他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

#### 3. 頭頸部癌及び食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして 1 日 1000mg/m<sup>2</sup> (体表面積) までを、4~5 日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

#### 4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 22 時間かけて持続静注する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。

2) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 24 時間持続静注する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。

3) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400~3000mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 46 時間持続静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

#### 5. 小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 46 時間持続静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

#### 〔解説〕

<追記：2018 年 9 月改訂時>

小腸癌の追記については、「V.1. 効能又は効果」の項〔解説〕を参照

<追記：2021 年 11 月改訂時>

食道癌の記載については、「V.1. 効能又は効果」の項〔解説〕を参照

<追記：2023 年 3 月改訂時>

治癒切除不能な進行・再発の胃癌の記載については、「V.1. 効能又は効果」の項〔解説〕を参照

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を根拠に、用法及び用量を設定した。

#### 4.用法及び用量に関連する注意

##### 7.用法及び用量に関連する注意

〈頭頸部癌及び食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

7.1 本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

〈治癒切除不能な膀胱癌〉

7.2 オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法（FOLFIRINOX 法）を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

##### 7.2.1 2クール目以降の投与可能条件

投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「7.2.2 減量基準」及び「7.2.3 減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。

種類	程度
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

##### 7.2.2 減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する（「7.2.3 減量時の投与量」を参考にすること）。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の本剤急速静脈内投与を中止する。

副作用 <sup>注1)</sup>	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm <sup>3</sup> 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm <sup>3</sup> 未満 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱（38℃以上）を伴う	本剤持続静注を減量する。
	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m <sup>2</sup> に減量する。
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m <sup>2</sup> に減量する。
粘膜炎	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	本剤持続静注を減量する。
手足症候群		

注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2) CTCAE version 4.0。

### 7.2.3 減量時の投与量

オキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup>、本剤持続静注 2,400mg/m<sup>2</sup> で投与を開始した場合

投与レベル	オキサリプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤持続静注
-1	65mg/m <sup>2</sup>	150mg/m <sup>2</sup>	1,800mg/m <sup>2</sup>
-2	50mg/m <sup>2</sup>	120mg/m <sup>2</sup>	1,200mg/m <sup>2</sup>
-3	中止	中止	中止

#### 【解説】

放射線療法と化学放射線療法を比較した成績によると、化学放射線療法群において化学療法による副作用の増強、放射線による合併症の増強や晩期障害の発現頻度の上昇が報告されている<sup>1~3)</sup>。

<追記：2021年11月改訂時>

7.1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法については、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考にすることが適切であることから、追記した。

## 5.臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ：

#### 1. 単独で使用する場合

該当しない

#### 2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

該当しない

#### 3. 頭頸部癌、食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

(食道癌：2021年11月 効能又は効果、用法及び用量追加)

該当しない

(食道癌に対する適応は、公知申請に基づき承認された)

#### 4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

該当しない

#### 5. 治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

(2013年12月 効能又は効果、用法及び用量追加)

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
評価	国内	LOHP-PII-05	II	化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	36	FOLFIRINOX	有効性 安全性
	海外	ACCORD11	II/ III	化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	342 ①171 ②171	①FOLFIRINOX ②GEM	有効性 安全性

#### 6. 小腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

(2018年9月 効能又は効果、用法及び用量追加)

該当しない

(本剤は公知申請に基づき、小腸癌に対する適応が承認された医薬品である)

#### 7. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

(2023年3月 効能又は効果、用法及び用量追加)

該当しない

(本剤は公知申請に基づき、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する適応が承認された医薬品である)

### (2) 臨床薬理試験：

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

該当資料なし

2) 安全性試験：

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

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調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

●各種悪性腫瘍

・国内臨床試験

国内 32 施設において、各種悪性腫瘍患者を対象とした単独使用例と併用使用例別の成績概要は以下のとおりであった。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky 判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した<sup>4~11)</sup>。



### [静脈内投与]

対象疾患	単独使用例	併用使用例
	有効率 (有効例/症例数)	有効率 (有効例/症例数)
胃癌	27.3% ( 41/150)	37.8% (202/535)
肝癌	22.2% ( 2/ 9)	40.9% ( 36/ 88)
結腸・直腸癌	41.9% ( 13/ 31)	49.3% ( 36/ 73)
乳癌	35.1% ( 13/ 37)	58.7% ( 37/ 63)
膵癌	21.1% ( 4/ 19)	23.1% ( 3/ 13)
子宮癌 (頸癌、体癌)	—	57.1% ( 24/ 42)
卵巣癌	100.0% ( 1/ 1)	56.0% ( 28/ 50)
食道癌	33.3% ( 2/ 6) <sup>a)</sup>	12.5% ( 2/ 16)
肺癌	9.1% ( 1/ 11) <sup>a)</sup>	25.8% ( 89/345)
頭頸部腫瘍	40.0% ( 2/ 5) <sup>a)</sup>	78.1% ( 25/ 32)

a) 参考値 (他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため)

### [動脈内投与]

対象疾患	有効率 (有効例/症例数)
胃癌	50.0% ( 11/ 22)
肝癌	52.7% ( 29/ 55)
乳癌	81.0% ( 17/ 21)
肺癌	72.7% ( 8/ 11)
頭頸部腫瘍	75.0% ( 18/ 24)

※各判定基準については、「X III.2. その他の関連資料」の項を参照

### ● 治癒切除不能な膵癌

#### ・ 海外第 II/III 相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第 II/III 相臨床試験における FOLFIRINOX 法群 (1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、ホリナート 400mg/m<sup>2</sup><sup>注1)</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、引き続き本剤 400mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与、本剤 2400mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静注) とゲムシタビン塩酸塩 (GEM) 単独投与群 (GEM1000mg/m<sup>2</sup> の週 1 回点滴投与を 7 週連続し、8 週目は休薬する。その後は、週 1 回点滴投与を 3 週連続し、4 週目は休薬として、これを 4 週毎に繰り返す) の中間解析時の有効性は次表のとおりであった。対象患者は ECOG<sup>注2)</sup> Performance status\* 0 及び 1 であった。登録において 2 つの遺伝子多型 (UGT1A1\*6、UGT1A1\*28) に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数 (1,500/mm<sup>3</sup> 以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限の 1.5 倍以下) 等が設定された<sup>12,13)</sup>。

投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
		中央値(月)	ハザード比 P 値 <sup>注3)</sup>
FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62 P<0.001
GEM 単独投与	128	6.9	

FOLFIRINOX 法群における有害事象発現頻度は 100% (166/166 例)<sup>注4)</sup>であった。主な有害事象は、貧血 90.4% (150/166 例)、疲労 87.3% (144/165 例)<sup>注5)</sup>、 $\gamma$ -GTP 増加 83.7% (139/166 例)、血中 ALP 増加 83.0% (137/165 例)<sup>注5)</sup>、好中球数減少 79.9% (131/164 例)<sup>注6)</sup>、悪心 79.5% (132/166 例)、血小板数減少 75.2% (124/165 例)<sup>注5)</sup>、下痢 73.3% (121/165 例)<sup>注5)</sup>及び末梢性感覚ニューロパチー 70.5% (117/166 例) であった。[5.1.1 参照]

注1) ホリナート 400mg/m<sup>2</sup> はレボホリナート 200mg/m<sup>2</sup> に相当

注2) Eastern Cooperative Oncology Group

注3) log-rank 検定

注4) 安全性解析対象集団 167 例のうち、有害事象が収集できなかった 1 例を除く 166 例による集計

注5) 当該事象に関する安全性情報が収集できなかった 1 例を除く 165 例による集計

注6) 当該事象に関する安全性情報が収集できなかった 2 例を除く 164 例による集計

※「X III.2. その他の関連資料」の項を参照

#### ・国内第 II 相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第 II 相臨床試験における FOLFIRINOX 法 (1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート 200mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、引き続き本剤 400mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与、本剤 2400mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静注) の有効性は次表のとおりであった。対象患者は ECOG<sup>注1)</sup> Performance status<sup>\*</sup> 0 及び 1 であった。2 つの遺伝子多型 (*UGT1A1*\*6、*UGT1A1*\*28) について、いずれかをホモ接合体 (*UGT1A1*\*6/\*6、*UGT1A1*\*28/\*28) 又はいずれもヘテロ接合体 (*UGT1A1*\*6/\*28) としてもつ患者は除外された。また、1 クール目の投与可能条件として、好中球数 (2,000/mm<sup>3</sup> 以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限以下) 等が設定された。

奏効率 (有効例/適格例)
38.9% (14/36)

FOLFIRINOX 法における副作用発現頻度は 100% (36/36 例) であった。主な副作用は、好中球数減少 94.4% (34/36 例)、白血球数減少 91.7% (33/36 例)、血小板数減少及び悪心 各 88.9% (32/36 例)、貧血及び食欲不振 各 86.1% (31/36 例)、下痢及び C-反応性タンパク増加 各 83.3% (30/36 例)、末梢性感覚ニューロパチー 75.0% (27/36 例) 及びリンパ球数減少 72.2% (26/36 例) であった。[5.1.1 参照]

注1) Eastern Cooperative Oncology Group

※「X III.2. その他の関連資料」の項を参照

<参考>

●頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（海外データ）

・導入化学療法<sup>14)</sup>

下咽頭癌に対する導入化学療法の有用性を評価する成績によると、両群間における生存期間は統計学的に差を認めなかった。しかし、導入化学療法群では喉頭が温存されての生存であるため、QOLの面から導入化学療法の意義は高く評価されている。

下咽頭癌に対する導入化学療法の成績

試験、報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> /d)	N	奏効率	生存期間中央値
無作為比較試験 Lefebvre JL, 1996 <sup>14)</sup>	手術→RT 2Gy/d (計 50~70Gy)	94	—	25M
	CDDP 100 静注 d1 5-FU 1,000 24 時間持続静注 d1-5 →手術 and/or RT 2Gy/d (計 50~70Gy)	100	86%	44M

RT：放射線療法

・化学放射線療法<sup>1, 2)</sup>

放射線療法と化学放射線療法との比較にて、有意な延命は確認できなかったものの、CR率、局所制御率、無再発生存率は化学放射線療法において有意に優れていた。また、化学放射線療法では奏効率が高いため手術の施行率が低く、機能温存の観点からも有用性が評価されている。

頭頸部癌に対する放射線同時併用療法の成績

試験、報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> /d)	N	CR率	無再発生存率 (5年)	生存率 (5年)
無作為比較試験 Adelstein DJ, 2000 <sup>1)</sup>	RT 1.8~2Gy/d (計 66~72Gy) 腫瘍の増悪例には手術を施行	50	66%	51%	48%
	RT 1.8~2Gy/d (計 50~55Gy) CDDP 20 24 時間持続静注 4 日間 5-FU 1,000 24 時間持続静注 4 日間 d1, 22 に開始 腫瘍の増悪例には手術を施行	50	94%*** ( $\chi^2$ 検定)	62%* (Wilcoxon 検定)	50%
無作為比較試験 Denis F, 2004 <sup>2)</sup>	RT 2Gy/d (計 70Gy)	113	25% <sup>a)</sup>	15%	16%
	RT 2Gy/d (計 70Gy) CBDCA 70 急速静注 4 日間 5-FU 600 24 時間持続静注 4 日間 3 コース (d1, 22, 43 に開始) 施行	109	48% <sup>a)</sup> ** (Mantel-Cox Logrank)	27%* (Mantel-Cox Logrank)	22%

RT：放射線療法、\*：p<0.05、\*\*：p<0.01、\*\*\*：p<0.005

a)：局所制御率〔追跡期間中(中央値 5.5 年)の局所無再発率〕

・転移・再発例における評価<sup>15)</sup>

Jacobs Cらの報告によると奏効率は5-FU/CDDP療法で有意に優れていたものの、生存期間に差はなかった。多変量解析の結果、PSが予後規定因子であったことから、PS低下例には5-FU持続静注単独、PS良好例には5-FU/CDDP療法が治療選択の一つとされている。

下咽頭癌に対する 5-FU, CDDP, 5-FU/CDDP の比較試験の成績

試験、報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> /d)	N	奏効率	長期生存率 (≥9M)	生存期間中央値
無作為比較試験 Jacobs C, 1992 <sup>15)</sup>	CDDP 100 静注 d1 3週間ごとに繰り返す	83	17%	24%	5.0M
	5-FU 1000 24 時間持続静注 d1-4 3週間ごとに繰り返す	83	13%	27%	6.1M
	CDDP 100 静注 d1 5-FU 1000 24 時間持続静注 d1-4 3週間ごとに繰り返す	79	32%*	40%	5.5M

\* : p<0.05 (vs CDDP or 5-FU) Kraskal-Wallis tests

【本剤の承認された用法及び用量】:

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なる。「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

● 進行結腸・直腸癌に対する 5-FU 持続静注/ロイコボリン (LV) 療法 (海外データ) <sup>16~18)</sup>

5-FU 持続静注/LV 療法と 5-FU 急速静注/LV 療法を比較した無作為比較試験の結果、de Gramont らは奏効率及び無増悪生存期間、Kohne らは無増悪生存期間が 5-FU 持続静注/LV 療法において有意に良好であったと報告している。Tournigand らも sLVFU2 (simplified LVFU2) 療法は、他の 5-FU/LV 療法と同等の効果を示すと報告している。5-FU 持続静注/LV 療法は 5-FU 急速静注/LV 療法よりも効果、副作用 (後述) の面で優れ、イリノテカンやオキサリプラチンとの併用療法に適しているとされている。

大腸癌に対する 5-FU 持続静注/LV 療法の成績

試験、報告	療法 (mg/m <sup>2</sup> /d)	N	奏効率	無増悪生存期間中央値	生存期間中央値
無作為比較試験 de Gramont, 1997 <sup>16)</sup>	de Gramont 療法 LV 200 2 時間点滴静注 →5-FU 400 急速静注 →600 22 時間持続静注 d1-2 2 週間ごとに繰り返す	① 175 ② 217	① 32.6%** (Mantel- HaenSze 1 検定)	② 27.6W** (log-rank 検定)	②62.0W
	Mayo 療法 LV 20 急速静注 →5-FU 425 急速静注 d1-5 4 週間ごとに繰り返す	① 173 ② 216	①14.5%	②22W	②56.8W
無作為比較試験 Kohne 2003 <sup>17)</sup>	AIO 療法 LV 500 2 時間点滴静注 →5-FU 2,600 24 時間持続静注 d1 毎週×6 週間投与し、2 週間休薬する	132	17%	5.6M* (log-rank 検定)	13.7M
	Mayo 療法 LV 20 急速静注 →5-FU 425 急速静注 d1-5 4 週間ごとに繰り返す	139	12%	4.0M	11.9M
Tournigand, 1998 <sup>18)</sup>	sLVFU2 療法 I-LV <sup>a)</sup> 200 2 時間点滴静注 →5-FU 400 急速静注 →2,400~3,600 48 時間持続静注 2 週間ごとに繰り返す	59	37%	8.6M	—

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

a) : レボホリナート (I-LV) は、海外で使用されている LV (dl 型) の I 型 LV であり、I-LV の用量は LV の 1/2 用量で設定されている。5-FU との併用で承認されているのは、国内ではレボホリナートのみである。

【本剤の承認された用法及び用量】:

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なる。「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

●転移性膵癌に対する FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン (GEM) 療法の比較 (海外データ)<sup>12)</sup>

Conroy T らは、FOLFIRINOX 療法と GEM 療法とを比較した無作為比較試験の結果、GEM 療法と比較して、FOLFIRINOX 療法における、全生存期間中央値及び無増悪生存期間中央値の有意な延長、客観的奏効率の改善、QOL の明確な低下を認めるまでの時間の有意な延長を報告している。

転移性膵癌に対する FOLFIRINOX 療法と GEM 療法の成績

	FOLFIRINOX 療法 (N = 171)	GEM 療法 (N = 171)
治療方法		
	オキサリプラチン 85mg/m <sup>2</sup> を 2 時間点滴静注 →ロイコボリン 400mg/m <sup>2</sup> を 2 時間点滴静注 30 分後からイリノテカン 180mg/m <sup>2</sup> を 90 分点滴静注 →本剤 400mg/m <sup>2</sup> を直ちに急速静注 本剤 2400mg/m <sup>2</sup> を 46 時間 持続点滴静注 以上を 1 クールとして 2 週間毎に 繰り返す	GEM 1000mg/m <sup>2</sup> を →週 1 回 30 分点滴静注 →週 1 回投与を 7 週間繰り返し、 1 週間休薬 →週 1 回投与を 3 週間繰り返し、 1 週間休薬 以後、4 週間毎に繰り返す
両療法とも、反応が見られた患者に対しては 6 ヶ月間の化学療法を推奨し、 3 ヶ月毎に経過観察		
奏効率—症例数 (%)		
完全奏効 (CR)	1 (0.6)	0
部分奏効 (PR)	53 (31.0)	16 (9.4)
病勢安定 (SD)	66 (38.6)	71 (41.5)
疾患進行 (PD)	26 (15.2)	59 (34.5)
評価不能	25 (14.6)	25 (14.6)
客観的奏効率* (P<0.001; $\chi^2$ 検定)		
症例数 (%)	54 (31.6)	16 (9.4)
95%CI	24.7~39.1	5.4~14.7
疾患制御率** (P<0.001)		
症例数 (%)	120 (70.2)	87 (50.9)
95%CI	62.7~76.9	43.1~58.6
奏効期間 (NS)		
中央値	5.9 ヶ月	3.9 ヶ月
95%CI	4.9~7.1	3.1~7.1
全生存期間 (P<0.001; log-rank 検定)		
中央値	11.1 ヶ月	6.8 ヶ月
95%CI	9.0~13.1	5.5~7.6
無増悪生存期間 (P<0.001; log-rank 検定)		
中央値	6.4 ヶ月	3.3 ヶ月
95%CI	5.5~7.2	2.2~3.6
全般的健康状態、QOL 尺度の明確な低下*** (ハザード比 0.47、95%CI 0.30~0.74、P<0.001)		
6 ヶ月時点	31%	66%

CI : 信頼区間、NS : 有意差なし

\* : 客観的奏効率は、完全奏効あるいは部分奏効であった患者の割合と定義した。

\*\* : 疾患制御率は、完全奏効、部分奏効あるいは病勢安定であった患者の割合と定義した。

\*\*\* : QOL 評価は EORTC ガイドラインに従って、QLQ-C30 質問票 (version 3.0) を用いて実施した。  
臨床で重要な 10 点以上の変化を「QOL の明確な低下を認めるまでの時間」として解析した。

本試験では治療が原因で 2 例が死亡した。1 例は FOLFIRINOX 療法で死因は発熱性好中球減少症であり、もう 1 例はゲムシタビン療法で心不全であった。治療との関連性が

あるグレード3又は4の好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、下痢及び感覚性神経障害の発現率はFOLFIRINOX療法の方が有意に高かったが、グレード3又は4のアラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇はゲムシタビン療法の方が有意に高かった。グレード2の脱毛症がFOLFIRINOX療法では11.4%、ゲムシタビン療法では1.2%に発現した(P<0.001)。胆管炎はみられなかった。両療法とも、胆管ステントの有無に関わらず、血液毒性及び感染症リスクはほぼ同じであった。フィルグラスチムが投与されたのは、FOLFIRINOX療法の42.5%、ゲムシタビン療法の5.3%であった(P<0.001)。

#### グレード3又は4の有害事象の要約\*

有害事象	FOLFIRINOX療法 (N = 171)	GEM療法 (N = 171)	P値
	死亡数 / 症例数 (%)		
血液学的事象			
好中球減少症	75 / 164 (45.7)	35 / 167 (21.0)	<0.001
発熱性好中球減少症	9 / 166 ( 5.4)	2 / 169 ( 1.2)	0.03
血小板減少症	15 / 165 ( 9.1)	6 / 168 ( 3.6)	0.04
貧血	13 / 166 ( 7.8)	10 / 168 ( 6.0)	NS
非血液学的事象			
疲労	39 / 165 (23.6)	30 / 169 (17.8)	NS
嘔吐	24 / 166 (14.5)	14 / 169 ( 8.3)	NS
下痢	21 / 165 (12.7)	3 / 169 ( 1.8)	<0.001
感覚性神経障害	15 / 166 ( 9.0)	0 / 169	<0.001
アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇	12 / 165 ( 7.3)	35 / 168 (20.8)	<0.001
血栓塞栓症	11 / 166 ( 6.6)	7 / 169 ( 4.1)	NS

NS：有意差なし

\*：治療との関連性があるグレード3又は4の有害事象のうち、いずれか一方の群で発現率5%超であった有害事象を記載した。

### ●小腸癌に対するmFOLFOX療法

#### ・有効性の概略

小腸癌患者（十二指腸癌を含む）に対して実施された、国内外の臨床試験成績は以下のとおりであった。

#### <海外における臨床試験>

- 1) 奏効率 [95%CI] は48.5% (16 / 33例) [31.0, 67.0] であった<sup>19)</sup>。
- 2) 奏効率は32.3% (11 / 34例)、病勢制御割合は61.7% (21 / 34例)、PFSの中央値 [95%CI] (ヵ月) は6.3 [3.3, 9.4]、OSの中央値 [95%CI] (ヵ月) は14.2 [10.8, 17.5] であった (CAPOXも含めた解析結果)<sup>20)</sup>。
- 3) 奏効率は34.2% (13 / 38例)、PFSの中央値 [95%CI] (ヵ月) は6.9 [5.0, 9.9]、OSの中央値 [95%CI] (ヵ月) は17.8 [14.2, 24.2] であった<sup>21)</sup>。
- 4) 奏効率は55.6% (10 / 18例)、PFSの中央値は7.0ヵ月、OSの中央値は15.0ヵ月であった<sup>22)</sup>。
- 5) 奏効率は35% (10 / 29例) であった<sup>23)</sup>。

#### <本邦における臨床試験>

- 1) 1年無増悪生存率は23.3%であった<sup>24)</sup>。

- 2) 奏効率は42%、PFSは8.2ヵ月（中央値）、OSは22.2ヵ月（中央値）であった（L-OHP及びS-1の併用投与レジメンも含めた解析結果）<sup>25)</sup>。

上記の海外臨床試験成績等に基づき、NCCNガイドラインでは、小腸癌に対する治療は、結腸癌の診療ガイドラインに従って治療する旨が記載され、結腸癌の診療ガイドラインに記載されたmFOLFOXも小腸癌に対する治療として推奨されている。またPeer-reviewed journalの総説等においても小腸癌に対する治療として、mFOLFOXが推奨されている。

本邦では上記の臨床試験成績に加えて、小腸癌（十二指腸癌を含む）に対してmFOLFOXで治療された症例報告が複数確認され、腫瘍縮小効果が認められている。

#### ・安全性の概略

小腸癌患者（十二指腸癌を含む）に対して実施された、国内外の臨床試験成績は以下のとおりであった。

##### <海外における臨床試験>

- 1) Grade3の治療関連毒性として、好中球減少症4例（12.1%）、末梢神経障害3例（9.1%）、悪心2例（6.1%）、嘔吐、下痢、疲労及び血小板減少症各1例（3.0%）が認められ、Grade4の治療関連毒性は認められなかった<sup>19)</sup>。
- 2) 化学療法に関連したGrade3以上の毒性として、好中球減少症3例（8.0%）、貧血、血小板減少症及び下痢各1例（各2.9%）が認められた<sup>20)</sup>。
- 3) 重篤な有害事象の発現率は、22例（46%）であった。主な有害事象は血液毒性であり、Grade3以上の好中球減少症は、12例（25%）に認められた。9例がL-OHPの投与を中止された（Grade3の神経障害4例、Grade2の神経障害3例、Grade2のアレルギー反応及び治療関連死各1例）<sup>21)</sup>。
- 4) mFOLFOX、FOLFIRI、CDDP/5-FU及びGEM単独投与のGrade3以上の血液毒性は、それぞれ4、3、5及び2例に認められ、当該14例の主な内訳は好中球減少症66%、血小板減少症22%であった<sup>22)</sup>。
- 5) 記載なし<sup>23)</sup>

##### <本邦における臨床試験>

- 1) Grade3以上の有害事象は、好中球減少症9例（37.5%）、貧血及び末梢神経症状各6例（25.0%）、狭窄4例（16.7%）、疲労、食欲不振及び血中ビリルビン増加各2例（8.3%）、下痢、出血及び脳血管虚血各1例（4.2%）であった<sup>24)</sup>。
- 2) 記載なし<sup>25)</sup>

国内外の公表論文において、小腸癌患者（十二指腸癌を含む）に対して、mFOLFOXを施行した際に認められた主なGrade3又は4の有害事象は、原疾患による事象と考えられる狭窄及び脳血管虚血を除き、いずれも本邦の添付文書で既に記載されている事象であった。



## ●食道癌に対する併用療法

海外及び本邦における食道癌患者に対する本剤の高用量投与の有効性等を検討した公表論文のうち、本剤の承認された用法及び用量に言及しているものは以下のとおりであった。

### <海外>食道癌患者に対する本剤の高用量投与の有効性が検討された公表論文

対象	公表論文	例数	本剤の用法及び用量	併用薬	有効性に係る主な結果
術前化学療法	Ann Oncol. 2016; 27: 660-667 <sup>26)</sup>	181	3週間を1サイクルとして、本剤 750mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与 (3サイクル)。	CDDP	組織学的 CR 率： 術前化学療法群 9% 術前 CRT 群 28%
	J Clin Oncol. 2011; 29: 1715-1721 <sup>27)</sup>	224	4週間を1サイクルとして、本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与 (2～3サイクル)。	CDDP	5年 OS 率： 術前化学療法群 38% 手術単独群 24%
	Lancet Oncol. 2017; 18: 1249-1260 <sup>28)</sup>	897	3週間を1サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与 (2サイクル)。	CDDP	OS (中央値)： 本剤/CDDP 群 23.4 カ月 エピルビシン/CDDP/ Cape 群 26.1 カ月
	J Clin Oncol. 2009; 27: 5062-5067 <sup>29)</sup>	802	3週間を1サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与 (2サイクル)。	CDDP	5年 OS 率： 術前化学療法群 23.0% 手術単独群 17.1%
	Lancet. 2002; 359: 1727-1733 <sup>30)</sup>	802	3週間を1サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与 (2サイクル)。	CDDP	OS (中央値)： 術前化学療法群 16.8 カ月 手術単独群 13.3 カ月
周術期 CRT	J Clin Oncol. 2008; 26: 1086-1092 <sup>31)</sup>	56	本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に及び 29～32日目に持続静脈内投与 (術前)。	CDDP	OS (中央値)： 術前 CRT 群 4.48 年 手術単独群 1.79 年
	J Clin Oncol. 2007; 25: 1160-1168 <sup>32)</sup>	259	3週間を1サイクルとして、本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与 (術前2サイクル、術後3サイクル)。	CDDP	OS (中央値)： CRT 群 19.3 カ月 手術単独群 17.7 カ月
	J Clin Oncol. 2014; 32: 2416-2422 <sup>33)</sup>	195	本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に及び 29～32日目に持続静脈内投与 (術前)。	CDDP	R0 切除率： 術前 CRT 群 93.8% 手術単独群 92.1%
	Lancet Oncol. 2005; 6: 659-668 <sup>34)</sup>	256	本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与 (術前)。	CDDP	PFS (中央値)： 術前 CRT 群 16 カ月 手術単独群 12 カ月
	Ann Oncol. 2004; 15: 947-954 <sup>35)</sup>	101	本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第2～5日目に持続静脈内投与 (術前)。	CDDP	OS (中央値)： 術前 CRT 群 28.2 カ月 手術単独群 27.3 カ月
根治的 CRT	JAMA. 1999; 281: 1623-1627 <sup>36)</sup>	196	3又は4週間を1サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与 (4サイクル)。	CDDP	5年 OS 率： CRT 群 26% 放射線療法単独群 0%

対象	公表論文	例数	本剤の用法及び用量	併用薬	有効性に係る主な結果
根治的 CRT	Lancet Oncol. 2014; 15: 305-314 <sup>37)</sup>	267	3 又は 4 週間を 1 サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~4 日目に持続静脈内投与 (4 サイクル)。	CDDP	PFS (中央値) : 本剤/CDDP 群 9.4 カ月 FOLFOX 群 9.7 カ月
	J Clin Oncol. 2002; 20: 1167-1174 <sup>38)</sup>	218	4 週間を 1 サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~4 日目に持続静脈内投与 (4 サイクル)。	CDDP	OS (中央値) : 高線量 (64.8Gy) 群 13.0 カ月 標準線量 (50.4Gy) 群 18.1 カ月
根治切除不能な食道癌に対する一次治療	Eur J Cancer. 1997; 33: 1216-1220 <sup>39)</sup>	88	3 週間を 1 サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~5 日目に持続静脈内投与。	CDDP	奏効率 : 本剤/CDDP 群 35% CDDP 群 19%
	Ann Oncol. 2009; 20: 1667-1673 <sup>40)</sup>	62	4 週間を 1 サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~5 日目に持続静脈内投与。	CDDP 又は CDDP/Cmab	奏効率 : 本剤/CDDP 群 13% 本剤/CDDP/Cmab 群 19%
	Ann Oncol. 2020; 31: 228-235 <sup>41)</sup>	146	3 週間を 1 サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~4 日目に持続静脈内投与。	CDDP 又は CDDP/Pmab	OS (中央値) : 本剤/CDDP 群 10.2 カ月 本剤/CDDP/Pmab 群 9.4 カ月

また、上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Ann Oncol. 2016; 27: 660-667<sup>26)</sup> :  
術前化学療法群で 1/91 例 (好中球減少症/敗血症 1 例) 及び術前 CRT 群で 2/90 例 (肺塞栓症及び気管閉塞各 1 例) の死亡が認められた。
- J Clin Oncol. 2011; 29: 1715-1721<sup>27)</sup> :  
術前化学療法群で 1/113 例 (急性腎不全 1 例) の死亡が認められた。
- Lancet. 2002; 359: 1727-1733<sup>30)</sup> :  
死因は不明であるものの、術前化学療法中に 8/372 例の死亡が認められた。
- J Clin Oncol. 2008; 26: 1086-1092<sup>31)</sup> :  
術前 CRT 群で 1/30 例 (感染 1 例) の死亡が認められた。
- Lancet Oncol. 2005; 6: 659-668<sup>34)</sup> :  
術前 CRT の完了後に 1/128 例 (脳血管系イベント 1 例) の死亡が認められた。
- Ann Oncol. 2004; 15: 947-954<sup>35)</sup> :  
術前 CRT 及び手術後に、1/51 例 (死因不明) の死亡が認められた。
- JAMA. 1999; 281: 1623-1627<sup>36)</sup> :  
術前 CRT 群の 2%に死亡が認められた。
- J Clin Oncol. 2002; 20: 1167-1174<sup>38)</sup> :  
高線量群で 11/109 例 (感染 3 例、心毒性、心毒性/泌尿生殖毒性、心毒性/血液毒性、呼吸器毒性、血液毒性/感染/泌尿生殖毒性、泌尿生殖毒性、血液毒性及び瘻孔/消化器毒性各 1 例)、標準線量群で 2/109 例 (感染 2 例) の治療関連の死亡が認められた。
- Eur J Cancer. 1997; 33: 1216-1220<sup>39)</sup> :  
本剤/CDDP 群において、7/44 例 (心血管イベント 3 例、敗血症 2 例、髄膜出血及び下肢塞栓症各 1 例) の治療関連の死亡が認められた。

・ Ann Oncol. 2020; 31: 228-235<sup>41)</sup> :

本剤/CDDP/Pmab 群において、5/73 例（死因不明）の治療関連の死亡が認められた。

<本邦> 食道癌患者に対する本剤の高用量投与の有効性が検討された公表論文

対象	公表論文	例数	本剤の用法及び用量	併用薬	有効性に係る主な結果
早期 食道癌	Jpn J Clin Oncol. 2009; 39: 638-643 <sup>42)</sup>	72	4週間を1サイクルとして、本剤 700mg/m <sup>2</sup> /日を第1~4日目に持続静脈内投与（2サイクル）。	CDDP（放射線療法（30Gy）との併用）	CR 率：87.5%
周術期 化学療法	Ann Surg Oncol. 2012; 19:68-74 <sup>43)</sup>	328	3週間を1サイクルとして、本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1~4日目に持続静脈内投与（術前又は術後2サイクル）。	CDDP	5年 OS 率： 術前化学療法群 55% 術後化学療法群 43%
	J Clin Oncol. 2003; 21: 4592-4596 <sup>44)</sup>	242	3週間を1サイクルとして、本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1~5日目に持続静脈内投与（術後2サイクル）。	CDDP	5年 DFS 率： 手術単独群 45% 術後化学療法群 55%
術前 CRT	Jpn J Clin Oncol. 2012; 42: 807-812 <sup>45)</sup>	91	短期化学療法群：本剤 700mg/m <sup>2</sup> /日を第1~5日目及び29~33日目に持続静脈内投与（術前）。	CDDP	2年 OS 率： 短期化学療法群 46% 長期化学療法群 44%
	Jpn J Clin Oncol. 2013; 43: 608-615 <sup>46)</sup>	51	4週間を1サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第1~4日目に持続静脈内投与（術前2サイクル）。	CDDP	1年 OS 率： 88.2%
根治的 CRT	J Clin Oncol. 2020; 38(15 suppl): 4545 <sup>47)</sup>	94	4週間を1サイクルとして、本剤 1,000mg/m <sup>2</sup> /日を第1~4日目に持続静脈内投与（2サイクル）。	CDDP	5年 OS 率： 64.5%
	Radiother Oncol. 2008; 87: 398-404 <sup>48)</sup>	19	本剤 400mg/m <sup>2</sup> /日を第1~5日目、15~19日目、29~33日目及び43~47日目に持続静脈内投与。	CDDP /DTX	奏効率： 89.5%
	Jpn J Clin Oncol. 2004; 34: 615-619 <sup>49)</sup>	60	本剤 700mg/m <sup>2</sup> /日を第1~4日目及び29~32日目に持続静脈内投与。	CDDP	奏効率： 68.3%
	Cancer Sci. 2015; 106: 407-412 <sup>50)</sup>	142	標準 CRT 群：本剤 700mg/m <sup>2</sup> /日を第1~4日目及び29~32日目に持続静脈内投与。 代替 CRT 群：4週間を1サイクルとして、本剤 200mg/m <sup>2</sup> /日を各週の最初の5日間持続静脈内投与（2サイクル）。	CDDP	OS（中央値）： 標準 CRT 群 13.1カ月 代替 CRT 群 14.4カ月

対象	公表論文	例数	本剤の用法及び用量	併用薬	有効性に係る主な結果
根治切除不能な食道癌に対する一次治療	Jpn J Clin Oncol. 1992; 22: 172-176 <sup>51)</sup>	39	3週間を1サイクルとして、本剤 700mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与（2サイクル以上）。	CDDP	奏効率： 35.9%
	Jpn J Clin Oncol. 2001; 31: 419-423 <sup>52)</sup>	42	4週間を1サイクルとして、本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与（4サイクルまで）。	CDDP	奏効率： 33.3%
	Esophagus. 2014; 11: 183-188 <sup>53)</sup>	42	4週間を1サイクルとして、本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与。	ネダプラチン	奏効率： 39.5%
	Cancer Sci. 2014; 105: 1189-1195 <sup>54)</sup>	62	4週間を1サイクルとして、本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与。	CDDP /DTX	奏効率： 62%
	Oncologist. 2019; 24: 163-e76 <sup>55)</sup>	23	4週間を1サイクルとして、本剤 800mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与。	ネダプラチン /DTX	奏効率： 72.7%

また、公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: 684-690<sup>56)</sup> ※：  
治療関連の晩期毒性として 4/76 例（肺臓炎 2 例、心膜炎及び胸水各 1 例）の死亡が認められた。
- Jpn J Clin Oncol. 2004; 34: 615-619<sup>49)</sup>：  
治療中又は治療直後に 2/60 例（腫瘍出血及び敗血症各 1 例）の死亡が認められた。
- Jpn J Clin Oncol. 2001; 31: 419-423<sup>52)</sup>：  
1/42 例（重度の下痢による血液量減少性ショック 1 例）の治療関連の死亡が認められた。
- Esophagus. 2014; 11: 183-188<sup>53)</sup>：  
1/42 例（発熱性好中球減少症後の敗血症性ショック 1 例）の治療関連の死亡が認められた。
- Cancer Sci. 2014; 105: 1189-1195<sup>54)</sup>：  
1/62 例（肺臓炎 1 例）の治療関連の死亡が認められた。

食道癌に対する本剤の高用量投与した際に係る国内外の公表論文において認められた主な有害事象は、骨髄抑制、感染症、心血管障害、腎障害、消化器障害等であり、いずれも既知の事象であった。

※Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: 684-690<sup>56)</sup> は、胸部食道扁平上皮癌患者 76 例を対象に実施された試験報告である。

本剤の用法及び用量：

5週間を1サイクルとして、本剤 400mg/m<sup>2</sup>/日を第1～4日目、8～12日目に持続静脈内投与（2サイクル）。

併用薬：

CDDP（放射線療法（60Gy）との併用）

**【本剤の承認された用法及び用量】：**

**頭頸部癌及び食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合（抜粋）**

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

● **治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX 療法**

・ **有効性の概略**

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して実施された、国内外の臨床試験成績は以下のとおりであった。

＜海外における臨床試験＞

- ・ 2020年の Iqbal S らによる報告<sup>57)</sup>において、主要評価項目である PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は FOLFOX 群 5.7 [4.4, 7.1]、IRI/DTX 群 2.9 [1.9, 4.1] であり、ハザード比 [95%CI] は 0.71 [0.53, 0.95]、 $p = 0.02$  であった。
- ・ 2016年の Enzinger PC らによる報告<sup>58)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率は、ECF 群、IC 群及び FOLFOX 群でそれぞれ 60.3% (38/63 例)、45.1% (32/71 例) 及び 53.0% (35/66 例) であった。

上記以外の海外臨床試験<sup>59~63)</sup>において、FOLFOX は対照群とされ、FOLFOX に対する他の抗悪性腫瘍剤の上乗せ効果が検討されていた。

＜本邦における臨床試験＞

- ・ 2020年の Mitani S らによる報告<sup>64)</sup>において、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は 27 [13, 46] であった。

上記の前向き試験以外に複数の後方視的検討<sup>65~69)</sup>において有効性の情報が報告されている。

上記の海外臨床試験成績等に基づき、NCCN ガイドラインでは、治癒切除不能な局所進行、再発又は遠隔転移を有する胃癌に対する一次治療において FOLFOX が推奨されるレジメンとして記載されている。さらに、ESMO ガイドラインにおいても遠隔転移を有する進行胃癌の高齢者の一次治療において FOLFOX が記載されている。また、Peer-reviewed journal の総説等においても、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療として FOLFOX が記載されている。

本邦では上記の臨床試験成績に加えて、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して FOLFOX で治療された症例報告が複数確認され、腫瘍縮小効果が認められている。また、国内診療ガイドラインにおいて、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療で推奨されるレジメンとして記載されている。

・ **安全性の概略**

上記の国内外の臨床成績において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、FOLFOX を施行した際に認められた主な Grade 3 以上の有害事象の大部分は、本邦

の添付文書で既に記載されている事象の範囲内であり、それ以外の有害事象（骨軟化症、上大静脈症候群、ステント留置部位における胃穿孔、脳ガス塞栓症及び結腸穿孔）は原疾患によるものと考えられた。また、要望内容に係る用法・用量は、既に本邦においても「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」等の効能・効果で承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されている。

---

## 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抗悪性腫瘍剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

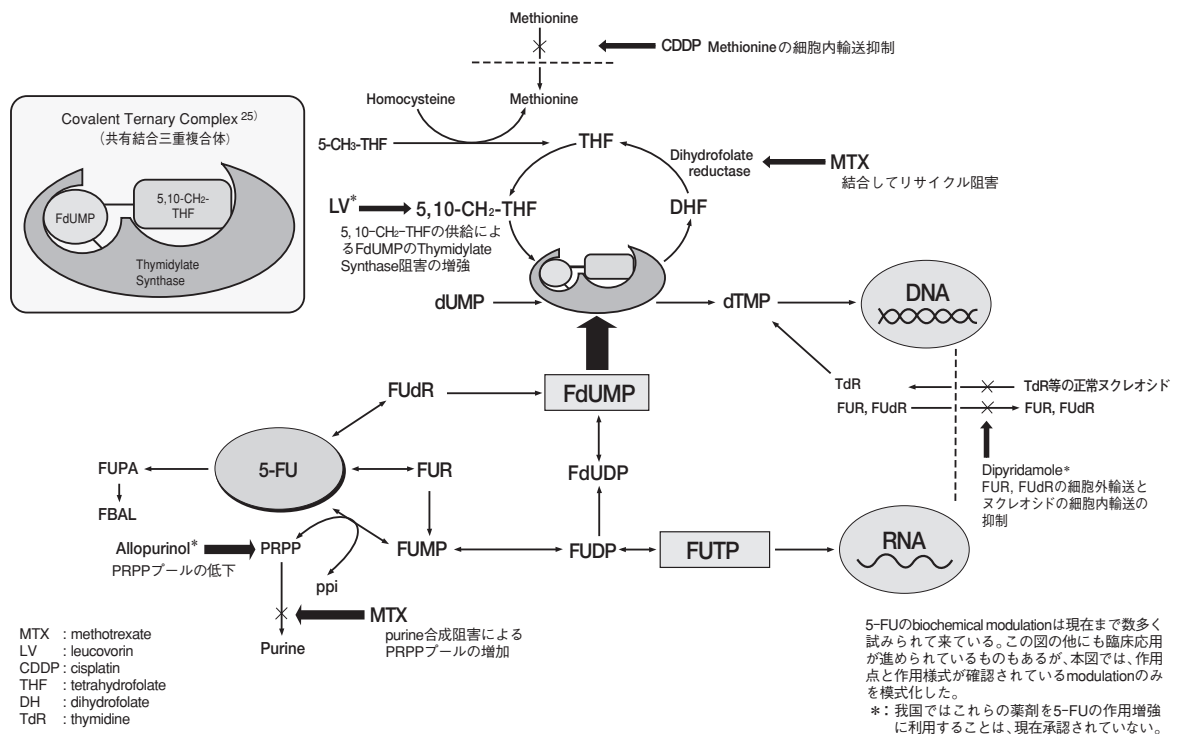
作用部位：腫瘍細胞

作用機序<sup>70~72)</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 の三重結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。



(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) NCI (National Cancer Institute, 米国) 抗癌剤スクリーニングモデルに対する効果 (マウス)<sup>73)</sup>

5-FUはNCI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 (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 ≥ 125%
	Leukemia P388 (白血病)	腹腔内	220	2+	≥ 120
	Melanoma B16 (メラノーマ)	腹腔内	140	+	≥ 125
	Lewis Lung carcinoma (肺癌)	静脈内	150	+	≥ 140
	Colon 26 (大腸癌)	腹腔内	200	2+	≥ 130
固形腫瘍	Colon 38 (大腸癌)	皮下	0	3+	≤ 42
	CD8F <sub>1</sub> (乳癌)	皮下	0	3+	≤ 42

効果：+…やや有効、2+…有効、3+…著効

T/C：腹水型腫瘍…生存日数の対 control 比

固形腫瘍…腫瘍重量の対 control 比



## 2) 固形腫瘍に対する抗腫瘍効果

### ① Sarcoma 180 (皮下移植) に対する効果 (マウス)<sup>74)</sup>

マウスの左腋窩部皮下に約 2mm 立方の腫瘍細片を移植し、移植 24 時間後から 1 日 1 回 9 日間 5-FU を静脈内投与して 10 日目に腫瘍重量を評価したとき、5-FU は Sarcoma 180 に対して腫瘍増殖抑制効果を示した。

#### ● 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	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

腫瘍重量：10 日目に測定

### ② マウス KSP-1 乳癌に対する 5-FU 経口投与の抗腫瘍効果<sup>74)</sup>

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。

### ③ 吉田肉腫 (皮下移植) に対する効果 (ラット)<sup>74)</sup>

ラットの右腹側部皮下に吉田肉腫  $5 \times 10^6$  個を移植し、移植 24 時間後から 1 日 1 回 7 日間 5-FU を静脈内投与して 8 日目に腫瘍重量を評価したとき、5-FU は吉田肉腫に対して腫瘍増殖抑制効果を示した。

#### ● Yoshida sarcoma (皮下移植) に対する効果 (ラット)

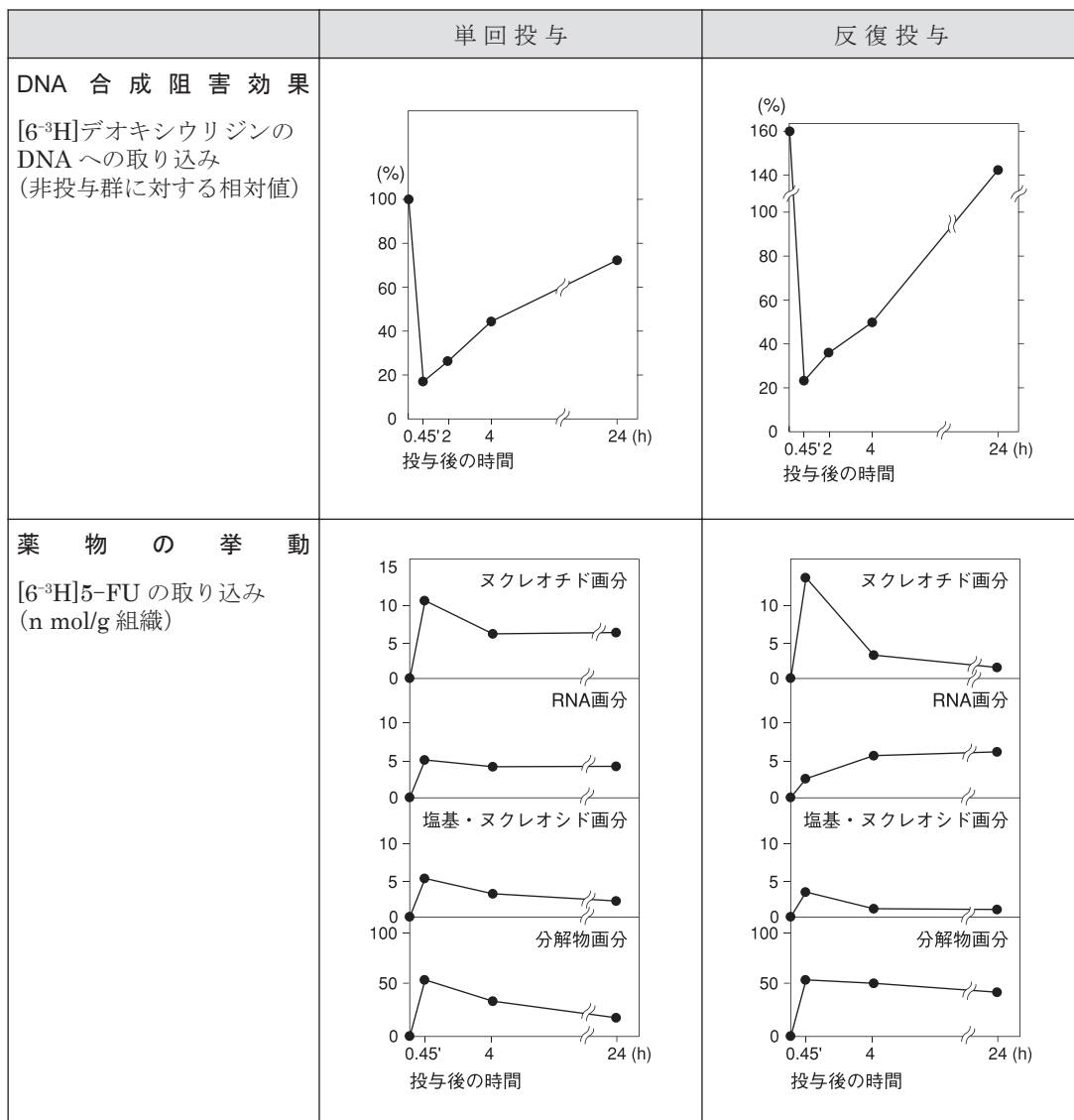
	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (g)	抗腫瘍効果 (T/C)
control	無処理	—	3.64±1.10	—
5-FU	静脈内	10×7 日間	2.25±0.62	0.62
		15×7 日間	2.06±0.43	0.57
		20×7 日間	1.26±0.77	0.35

腫瘍重量：10 日目に測定

## 3) 核酸代謝抑制効果 (マウス)<sup>75, 76)</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) 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。]

#### 4) チミジル酸合成酵素 (TS) 阻害率、F-RNA 量の変動 (マウス) <sup>77)</sup>

ヌードマウス移植ヒト胃癌株 (SC-1-HU) を用いて、5-FU (腹腔内投与) 投与後の TS 阻害率及び RNA 中に取り込まれた 5-FU (F-RNA) 量の変動を検討した。

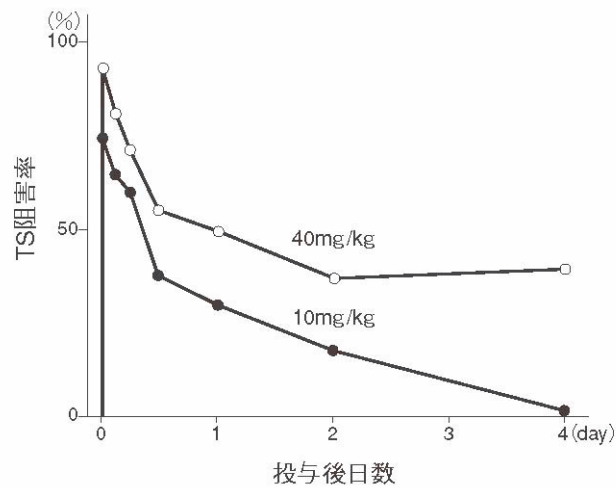
##### 〈単回投与実験〉

TS 阻害率は投与後速やかにピークに達し、以後漸減したが、96 時間後でも高値を維持していた。F-RNA 量は投与後 12 時間でピークに達し、以後漸減したが、96 時間後でも高値を維持していた。

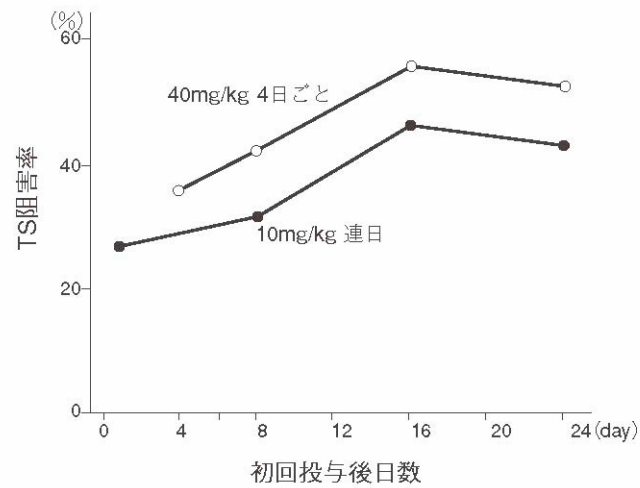
##### 〈連続投与実験〉

次回投与予定時刻に腫瘍を摘出し TS 阻害率、F-RNA 量を測定したところ、次第に高値となる傾向を認めた。

<単回投与>



<連続投与>

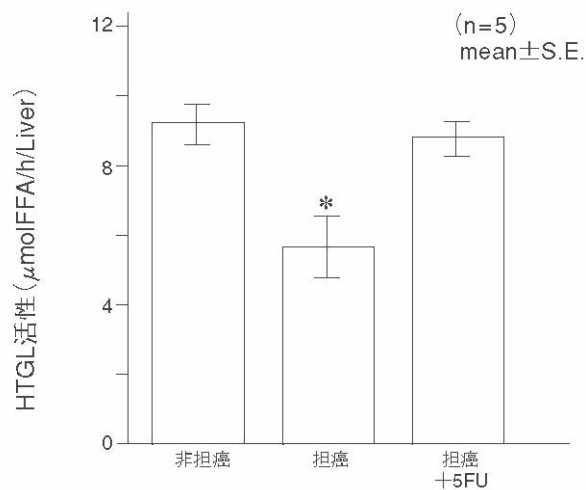


5) 悪液質改善作用 (マウス) <sup>78~80)</sup>

マウス Colon 26 皮下腫瘍を用いてリポ蛋白質代謝の変動を指標に 5-FU の癌悪液質の改善作用を検討した。

CDF1 雄性マウスに Colon 26 を右腹側部皮下に移植し担癌群とした。5-FU 投与群は、腫瘍移植の翌日から 5-FU 水溶液 77 $\mu$ mol/kg を 1 日 1 回経口投与した (グラフは移植後 21 日目の酵素活性を示す)。

担癌化による「るいそう」発症はリポ蛋白質代謝酵素が腫瘍組織で促進し、宿主で抑制されることによることが示唆された。5-FU の投与により、Colon 26 の腫瘍増大が抑制され、このとき担癌化によって変動したりポ蛋白質代謝は非担癌マウスと同程度にまで回復した。



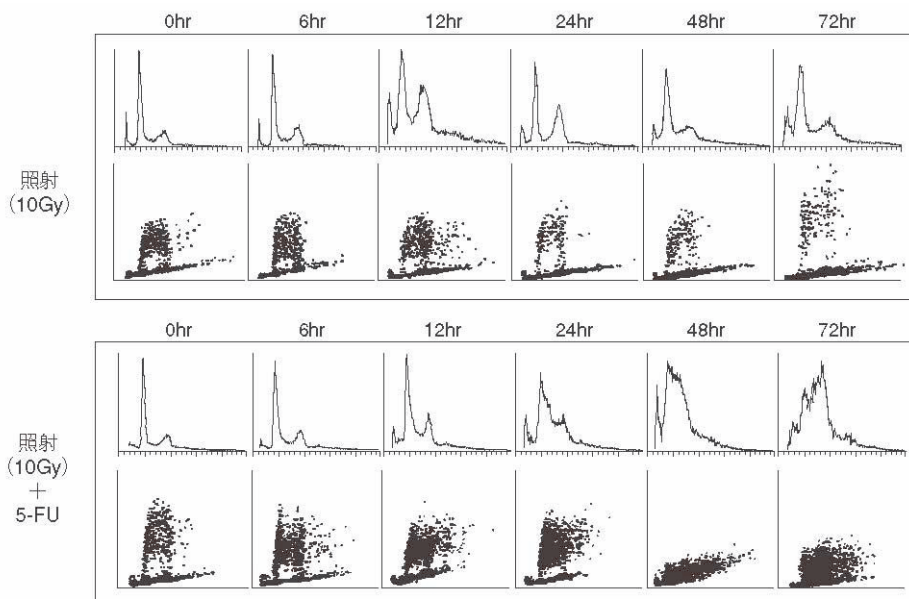
肝臓における HTGL 活性

\*:  $p < 0.01$  (非担癌と比較) (t-検定)

#### 6) 放射線との併用による細胞周期に及ぼす影響 (*in vitro*)<sup>81)</sup>

培養ヒト大腸癌細胞を用いて 5-FU 単独投与、放射線単独照射及び、5-FU 併用照射の細胞周期に及ぼす影響を DNA/BrdU 二重染色法とフローサイトメトリーにより解析した。その結果、5-FU 単独及び 5-FU 併用照射で S 期での細胞周期ブロックと G2 + M 期への集積が遅延した。また、5-FU 併用照射では G1 期の再増加の遅延と細胞増殖抑制が見られた。

COLO201 細胞に放射線単独照射、又は 5-FU 併用照射した後のヒストグラムとサイトグラムの経時的変化



(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

#### (1) 治療上有効な血中濃度：

＜外国での臨床成績＞<sup>82)</sup>

大腸癌 61 例に 5-FU 300mg/m<sup>2</sup>/day を 26 週間まで持続静脈内投与した結果、5-FU 定常血中濃度の平均値は 96ng/mL で、奏効度又は毒性と関連しなかったとの報告がある。

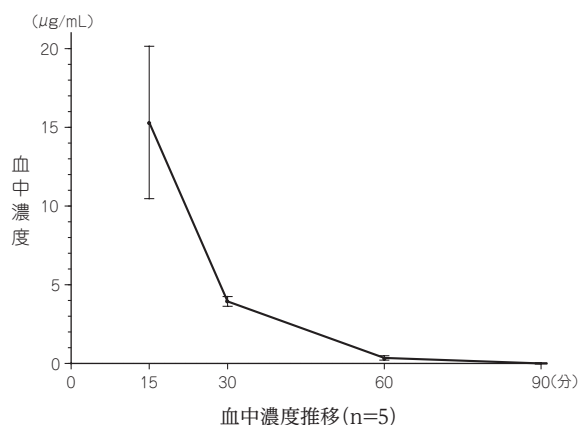
#### 【本剤の承認された用法及び用量】：

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なる。「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度：

##### ●急速静脈内投与

(1) 癌患者 5 例に 5-FU 500mg/body を one shot 静注後の平均血中濃度は、15 分で 15.3、30 分で 3.9、60 分で 0.35 $\mu$ g/mL と推移し、投与後 90 分には検出限界以下になった<sup>83)</sup>。



(2) 癌患者 8 例に 5-FU 9~16mg/kg を投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>84)</sup> (外国人データ)。

薬物動態パラメータ

パラメータ 投与量	半減期(min)		CL (mL/min)	Vd (L/kg)
	T <sub>1/2<math>\alpha</math></sub>	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub>		
9~16mg/kg	2.1 $\pm$ 0.5	18.9 $\pm$ 2.2	776.8 $\pm$ 91.3	0.38 $\pm$ 0.1

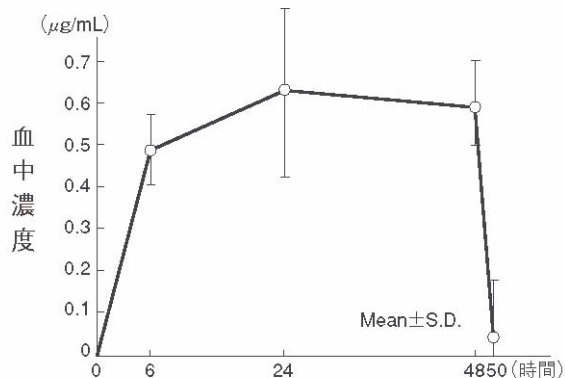
mean $\pm$ SEM, n=8

#### 【本剤の承認された用法及び用量】：

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なる。「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

##### ●持続点滴静脈内投与

癌患者 14 例に 5-FU 60mg/kg を 1,500mL の電解質輸液で希釈し、48 時間かけて末梢静脈より持続点滴静注したとき、点滴投与中の 5-FU 血中濃度は約 6 時間で定常状態 (約 0.6 $\mu$ g/mL) に達し、その後持続的に推移した<sup>85)</sup>。



**【本剤の承認された用法及び用量】：**

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なる。「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

**(3) 中毒域：**

＜外国での臨床成績＞<sup>86)</sup>

大腸癌 117 例に平均 5-FU 1,803mg/m<sup>2</sup>を 8 時間で毎週静脈内投与した結果、5-FU の血中濃度が 3,000μg/L 以上で急性毒性が有意に出現したとの報告がある。

**【本剤の承認された用法及び用量】：**

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なる。「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

**(4) 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

「VII.7. 相互作用」の項を参照

**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：

該当しない

(3) 消失速度定数：

「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス：

「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積：

「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他：

該当資料なし

### 3.母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

### 4.吸収

該当しない

### 5.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

<参考：サル（放射能濃度での検討）> <sup>87)</sup>

サルに 5-FU-2-<sup>14</sup>C を静脈内投与したとき、脳への移行が推察されている。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

<外国での臨床成績> <sup>88)</sup>

妊娠中の患者に 5-FU を含んだ化学療法を実施したとき、新生児に貧血、白血球減少、胎児 成長遅延等が認められたとの報告がある。

(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（放射能濃度での検討）> <sup>87)</sup>

サルに 5-FU-2-<sup>14</sup>C を静脈内投与したとき、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：

●体組織への分布

<外国での臨床成績（放射能濃度での検討）>

癌患者に 5-FU-2-<sup>14</sup>C 14mg/kg を静脈内投与したとき、4～5 時間後の放射比活性は腫瘍、小腸粘膜で高く、次いで肝臓、リンパ節に高い分布を示した<sup>89)</sup>（外国人データ）。

【本剤の承認された用法及び用量】：

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なる。「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

<参考：マウス（放射能濃度での検討）><sup>90)</sup>

Sarcoma 180 担癌マウスに 5-FU-2-<sup>14</sup>C を静脈内投与し、主要組織における代謝産物を分離定量した。その結果、腫瘍、脾臓、胃においては、投与後 1 時間では 5-FU, FUR, F-Nucleotide (FdUMP, FUTP 等) の活性代謝物が大部分を占めていた。

Sarcoma 180担癌マウスに5-FU-2-<sup>14</sup>C (50mg/kg) 静脈内投与時の5-FU及び代謝物の組織内濃度

組成	dpm/g	代謝物の組成(放射活性)					回収率 (%)			
		5-FU	FUR	F-Nucleotide	FUPA	Urea				
腫瘍 (1時間)	391,000	58.9			4.0	15.5	12.9	3.3	94.6	
胃 (1時間)	120,000	33.9	9.2	18.1	29.8		3.5	94.1		
小腸 (1時間)	158,000	43.5		4.0	19.0	25.3		3.5	95.3	
肝 (1時間)	186,000	2.7	15.6	6.8	51.5		11.1	87.7		
脾 (1時間)	234,000	27.2		16.2	49.1		5.0	0.3	97.8	
腫瘍 (24時間)	102,000	38.5		1.6	38.5	55.6		1.8	1.5	99.0

(6) 血漿蛋白結合率：

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった (*in vitro*)。

添加濃度 (µg/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：1/5 mol/L 等張リン酸塩緩衝液 (pH7.2)

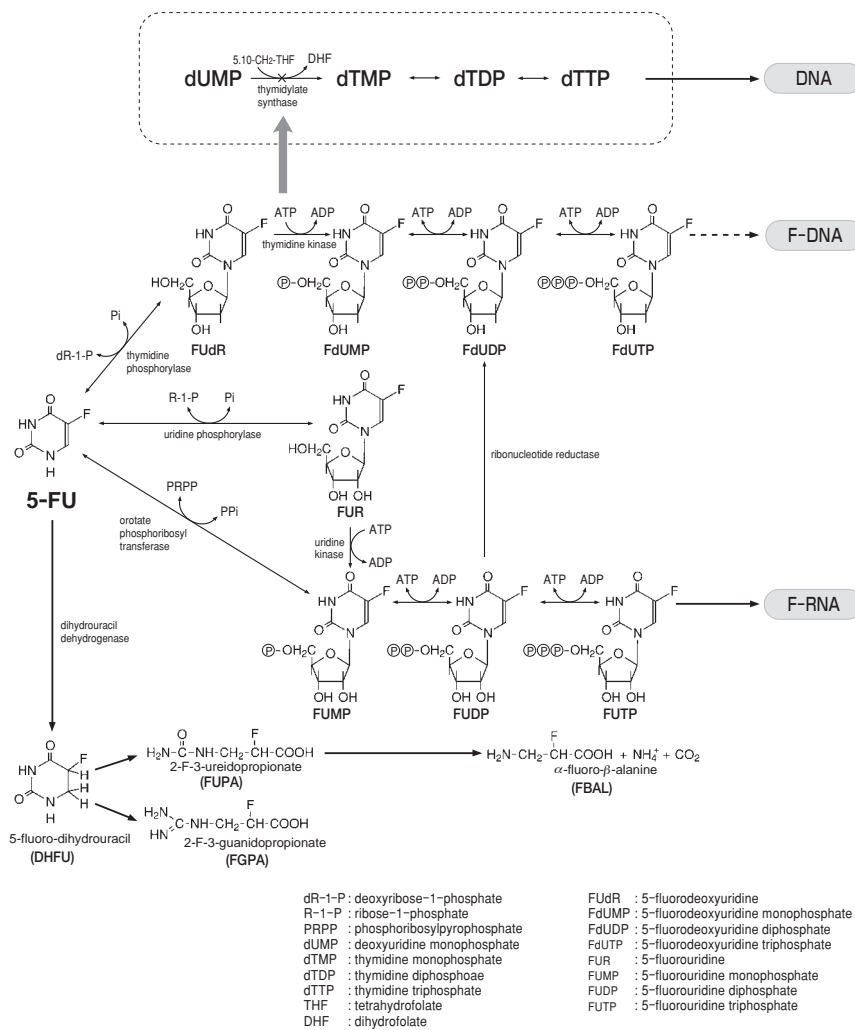
## 6.代謝

### (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、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{NH}_4^+$  に代謝分解される。

一方、PyNPase（pyrimidine nucleotide phospholyase：thymidine phospholyase と uridine phospholyase 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。



代謝：癌患者に 5-FU-2-<sup>14</sup>C 14mg/kg を静脈内投与したとき、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% と高かったが、経時的に  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -ureidopropionic acid 及び尿素の比率が増加した<sup>89)</sup> (外国人データ)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率：

同化系 (リン酸化)<sup>91,92)</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>93)</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活性比、存在比率<sup>94)</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 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	50 $\mu$ mol/L	18 $\mu$ mol/L
マウス骨髄細胞	> 250 $\mu$ mol/L	10 $\mu$ mol/L
ヒト乳癌細胞 MCF-7	350 $\mu$ mol/L	80 $\mu$ mol/L

● 活性代謝物の速度論的パラメータ

<外国での臨床成績 (放射能濃度での検討) ><sup>95)</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

**【本剤の承認された用法及び用量】：**

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なる。「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

## 7.排泄

### ●排泄部位及び経路

腎臓（尿中）、肝臓（胆汁中）、肺（呼気中）

### ●排泄率

<外国での臨床成績（放射能濃度での検討）> <sup>89, 96)</sup>

1. 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。
2. 癌患者に 5-FU-6-<sup>3</sup>H を静脈内投与後 24 時間以内に放射能は尿中に 60~90%、胆汁中から 2~3% 排泄された。尿中代謝物の 70%以上が α-fluoro-β-alanine で、未変化体は投与量の約 10%であった。

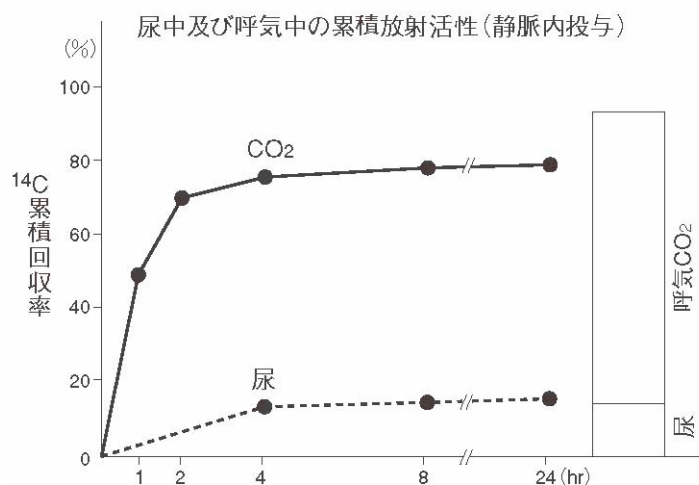
**【本剤の承認された用法及び用量】：**

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なる。「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> <sup>90)</sup>

Wistar 系雄性ラットに 5-FU-2-<sup>14</sup>C を静脈内投与（10mg/kg）したとき、体内からの消失は速やかであり、投与後 4 時間までに投与放射能の約 80%が排泄され、更に投与 24 時間後までには 91~95%が排泄された。

呼気中へは CO<sub>2</sub> として、また、尿中へは主として 5-FU, FUPA, 尿素として排泄された。また、糞中、胆汁中への排泄はわずかであった。



### 尿中代謝物の組成

代謝物	10 mg/kg i.v.	100 mg/kg i.v.
Urine total	100 <sup>a)</sup> (15.10) <sup>b)</sup>	100 (35.10)
5-FU	32.9 ( 4.95)	85.0 (29.84)
FUPA	52.4 ( 7.91)	7.3 ( 2.56)
Urea	10.1 ( 1.53)	5.7 ( 2.00)
F-Nucleotides	0.9 ( 0.14)	0.5 ( 0.18)
Unknown	0.8 ( 0.12)	0.8 ( 0.28)
Total recovery	97.1 (14.64)	99.3 (34.86)

a) : 尿放射活性に対する割合 b) : 投与放射活性に対する割合

### ●排泄速度

該当資料なし

### 8.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9.透析等による除去率

腹膜透析 :

該当資料なし

血液透析<sup>97)</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。

※透析患者に対する投与については、「VIII.6.(2) 腎機能障害患者」の項〔解説〕を参照

直接血流還流 :

該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

11.その他

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

#### 1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。  
適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。[8.1 参照]
- 1.3 頭頸部癌及び食道癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。[8.3 参照]
- 1.4 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。[2.2、10.1 参照]

#### 〔解説〕

- 1.1 「抗がん剤の併用療法に関する通知（医政発第 0121004 号・薬食発第 0121002 号、医政発第 0121005 号・薬食発第 0121005 号）」では、抗癌剤併用療法等を行う場合には患者の安全確保を第一に考え、治療関連死等の発生を可能な限り未然に防ぐため、適正使用の確保が重要であるとしている。このため、抗癌剤の使用上の注意等を熟知し、治療内容や副作用等に関する患者への事前説明と同意の取得に努めることが医療機関及び製造業者に求められている。
- 1.2 メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法も **biochemical modulation** を利用した治療である。したがって、本剤の細胞毒性は増強され、本療法における死亡例も認められていることから、本療法実施にあたっての注意を喚起した。  
[「VIII.5.」の項参照]
- 1.3 「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項、「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

<追記：2021 年 11 月改訂時>

食道癌：2021 年 11 月 25 日付で、本剤の食道癌に対する「効能又は効果」「用法及び用量」が承認されたこと及び記載整備によるものである。

1.4 「VIII.2. 禁忌内容とその理由」「VIII.7.(1) 併用禁忌とその理由」の項参照。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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 [1.4、10.1 参照]

#### 〔解説〕

- 2.1 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。
- 2.2 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。  
[「VIII.1.」「VIII.7.(1)」の項参照]

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

- 8.1 骨髄機能抑制、激しい下痢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。  
特に、本剤の効果を増強する薬剤を併用した療法（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法等）を実施する場合には、致命的な経過をたどることがあるので各薬剤の添付文書を熟読すること。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.3 参照]

- 8.2 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

#### 〈頭頸部癌及び食道癌〉

- 8.3 本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合（特に同時併用する場合）に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となることが



知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。[1.3 参照]

#### 〈小腸癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

- 8.4 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルオロウラシル（小腸癌）」もしくは「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルオロウラシル（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）」等）を熟読すること。

#### 〔解説〕

- 8.1 骨髄機能抑制、激しい下痢：「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項、〔解説〕

●重大な副作用の安全性対策参照。

〔Ⅷ.1.〕「Ⅷ.6.(1)」Ⅷ.8.(1)の項参照]

- 8.2 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。

- 8.3 「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

〔Ⅷ.1.〕の項参照]

＜追記：2021年11月改訂時＞

食道癌：2021年11月25日付で、本剤の食道癌に対する「効能又は効果」「用法及び用量」が承認されたこと及び記載整備によるものである。

- 8.4 <追記：2018年9月改訂時＞

小腸癌に本剤を使用する際には、関連文書である「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルオロウラシル（小腸癌）」等を熟読する必要があることから追記した。

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0015.html>

＜追記：2023年3月改訂時＞

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への適当性に係る報告書」に基づき、2023年3月27日付で、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が承認されたことによるものである。

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0015.html>

## 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：

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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。[8.1、11.1.3 参照]

##### 9.1.2 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。[8.1、11.1.3 参照]

##### 9.1.3 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。

#### 9.1.4 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。

#### 9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

#### 〈解説〉

9.1.1 [「VIII.5.」「VIII.8.(1)」の項参照]

9.1.2 [「VIII.5.」「VIII.8.(1)」の項参照]

9.1.5 抗悪性腫瘍剤に共通して記載されている。

#### (2) 腎機能障害患者：

#### 9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

#### 〔解説〕

肝障害や腎障害のある患者では、本剤の不活化や排泄が遅延する可能性がある。また、本剤の毒性によって障害の程度が増悪することもある。

なお、肝障害、腎障害及び透析患者に対する5-FUの投与量には下記のような例がある。

##### ・肝障害患者

血清ビリルビンを指標とした報告では下記のとおりとなっている<sup>98)</sup>。あくまでも目安なので、患者への注意深い観察と臨床検査値を頻回にモニターすることが望まれる。

血清ビリルビン ≤ 5.0mg/dL … 減量の必要なし  
> 5.0mg/dL … 投与禁止

##### ・腎障害患者

5-FUは主に肝臓で代謝されるため、腎機能が著しく低下している患者でも一般に投与量を調節する必要はないとされている<sup>98)</sup>。血清クレアチニン1.5～3.0mg/dLの患者を対象にした5-FU 1,000～2,600mg/m<sup>2</sup>/d（週1回）の持続静注の臨床試験では、5-FUのクリアランスが低下する傾向や副作用が増加する傾向はなかったとしている<sup>99)</sup>。

しかし、慢性腎不全透析患者3名に5-FU 600mg/m<sup>2</sup>を急速静注した際の血中濃度は腎機能正常患者に比べて高いことから<sup>97)</sup>、透析を受けていない腎障害患者でも副作用が強くなる可能性は否定できず、注意する必要がある。また、クレアチンクリアランス<30mL/minのとき、5-FU投与量を75%以下に調節するとよいという指摘もある<sup>100)</sup>。投与に際しては、患者への注意深い観察と臨床検査値を頻回にモニターすることが望まれる。

##### ・透析患者

5-FUは透析によっても除去（除去率79.5%）されやすいため<sup>97)</sup>、一般的に透析時にも減量の必要はないとされている<sup>101,102)</sup>が、急速静注の場合には透析中の投与が望ましいとする報告がある<sup>101)</sup>。

ただし、減量の必要性を示唆する報告もあるので<sup>97,103)</sup>、投与に際しては患者への注意深い観察と臨床検査値を頻回にモニターすることが望まれる。

(3) 肝機能障害患者：

**9.3 肝機能障害患者**

副作用が強くあらわれるおそれがある。

〔解説〕

「Ⅷ.6.(2) 腎機能障害患者」の項〔解説〕を参照

(4) 生殖能を有する者：

**9.4 生殖能を有する者**

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〕

抗癌剤における一般的注意である。

(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。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。

(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**

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

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。

(8) 高齢者：

**9.8 高齢者**

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。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。

## 7.相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由：

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン） [1.4、2.2 参照]	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：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	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

### 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 激しい下痢（頻度不明）

脱水症状まで至ることがある。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。[8.1 参照]

11.1.2 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。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。

11.1.3 骨髄機能抑制（頻度不明）

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 白質脳症等を含む精神神経障害（頻度不明）

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、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、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがある。

11.1.6 うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、心室性頻拍（いずれも頻度不明）

11.1.7 重篤な腎障害（頻度不明）

急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがある。

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。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.9 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全まで至ることがある。劇症肝炎があらわれることがある。

11.1.10 肝硬変（頻度不明）

11.1.11 消化管潰瘍、重症な口内炎（いずれも頻度不明）

11.1.12 急性膵炎（頻度不明）

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。

11.1.13 意識障害を伴う高アンモニア血症（頻度不明）

11.1.14 肝動脈内投与における肝・胆道障害（頻度不明）

胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。

#### 11.1.15 手足症候群（頻度不明）

手掌・足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等があらわれることがある。

#### 11.1.16 嗅覚障害（頻度不明）

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。

#### 11.1.17 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）（いずれも頻度不明）

#### 11.1.18 溶血性貧血（頻度不明）

### 〔解説〕

#### ● 重大な副作用の安全性対策

- 11.1.1 ドーズリミッティングファクターの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>104</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。
- 11.1.2 急激な腹痛と水様性下痢、下血等を特徴とする。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>105</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>106</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>107</sup>。
- 11.1.3 持続静注よりも急速静注にて発現しやすい<sup>108</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。
- 11.1.4 本剤投与後にショック、アナフィラキシー様症状を呈した症例が報告されている<sup>109</sup>。観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状が現れた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
- 11.1.5 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>110</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>111</sup>、それらの有用性は明らかでない。

11.1.6 投与直後又は投与中に発症することが多く<sup>112)</sup>、高用量の持続静注にて頻度が高いとの報告がある<sup>113,114)</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>115)</sup>の他、非虚血性心毒性<sup>116)</sup>や中毒性心筋炎<sup>117)</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。

11.1.7 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。

<追記：2018年9月改訂時>

2017年3月14日付 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡『「使用上の注意」における「急性腎障害」の用語について』に基づき、「急性腎不全」を「急性腎障害」へ変更する記載整備を行った。

詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 No.341（参考資料「急性腎障害」の用語について）を参照のこと。

11.1.8 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>118)</sup>。

11.1.9 AST、ALT、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）。

11.1.11 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>119)</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>120)</sup>。

11.1.12 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>121)</sup>。最初に保存的療法が行われ、ガベキサートメシル酸塩、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）。

- 11.1.13 投与中又は投与直後に高アンモニア血症及び高アンモニア血症による意識障害を発現した症例が報告されている<sup>122)</sup>。激しい嘔吐、意識障害（意識レベル低下、意識消失、せん妄、不穏、傾眠等）があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、血中アンモニア値を確認し、高値を示した場合には、肝不全用アミノ酸製剤（アミノレバン等）の投与を行うなど、早急に適切な処置を行う。特に、高用量持続静注（FOLFOX療法、FOLFIRI療法等）が実施された症例、重度に肝機能が低下している症例、重度に腎機能が低下している症例では高アンモニア血症の発現に注意する必要がある。
- 11.1.14 初期症状として、発熱、黄疸、心窩部・腹痛を認めることが多い。画像診断では胆管狭窄、硬化性胆管炎、肝の壊死、膿瘍等が認められる。長期間投与された症例で発症が目立つ<sup>123)</sup>。胆道炎、胆管壊死、肝膿瘍では、経皮経肝ドレナージ等による胆汁・膿瘍排泄の処置を施行した症例が多い<sup>124)</sup>。胆道系障害の場合、臨床症状の現れる前にAl-P等の胆道系酵素の上昇が認められるため、上昇を認めた場合には画像診断を行う<sup>125)</sup>。
- 11.1.15 投与数日～数週間後に発症し<sup>126)</sup>、持続静注にて頻度が高い<sup>108)</sup>。知覚異常（灼熱感・刺痛感・圧痛感）を伴う手掌、足底の皮膚紅斑、腫脹、皮疹、肥厚又は菲薄化、落屑等の皮膚症状が認められるが、本剤の休薬・中止により回復する<sup>126)</sup>。疼痛を伴うような場合にはステロイド軟膏の使用も試みられ、経口ピリドキシンによる対処が有効であったとの報告もある<sup>126)</sup>。
- 11.1.16 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>127)</sup>。



(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	0.1%未満	頻度不明
消化器 <sup>a)</sup>	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝 臓				AST 上昇、ALT 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、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
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 <sup>b)</sup>		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、そう痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏症
過敏症		発疹		
循環器				心電図異常（ST 上昇、T 逆転、不整脈等）、胸痛、胸内苦悶
眼				流涙、結膜炎
動脈内投与時				カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成
その他		発熱、頭痛		糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

a) 潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。  
b) 動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くあらわれることがある。  
注) 発現頻度は 1970 年 2 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	1967年7月までの調査	1967年7月～1970年2月までの調査
		調査施設数	29	53
調査対象		調査症例数	537	1,399
副作用の種類		承認時までの副作用発現症例数 (%)	承認時以後の副作用発現症例数 (%)	
消化器障害	腹痛	8 (1.5)	3 (0.2)	
	下痢・軟便	106 (19.7)	133 (9.5)	
	胃部不快感	5 (0.9)	0 (0)	
	便秘	1 (0.2)	0 (0)	
	食欲不振	102 (19.0)	193 (13.8)	
	悪心・嘔吐	49 (9.1)	110 (7.9)	
	嘔気	19 (3.5)	0 (0)	
	口内炎	33 (6.2)	96 (6.9)	
	舌炎	2 (0.4)	1 (0.1)	
	異色便	1 (0.2)	0 (0)	
	味覚異常	1 (0.2)	31 (2.2)	
	腹部膨満感	3 (0.6)	1 (0.1)	
	嚥下痛	2 (0.4)	0 (0)	
	食道炎	1 (0.2)	0 (0)	
	唇炎	2 (0.4)	0 (0)	
	口渇	2 (0.4)	0 (0)	
	体重減少	1 (0.2)	0 (0)	
	吐血	0 (0)	1 (0.1)	
	不明	0 (0)	3 (0.2)	
造血・血管障害	白血球減少	41 (7.6)	112 (8.0)	
	血小板減少	10 (1.9)	36 (2.6)	
	栓球減少	6 (1.1)	0 (0)	
	出血傾向	5 (0.9)	6 (0.4)	
	下血	3 (0.6)	0 (0)	
	貧血	1 (0.2)	4 (0.3)	
	静脈炎	13 (2.4)	5 (0.4)	
	赤血球減少	0 (0)	8 (0.6)	
皮膚障害	脱毛	22 (4.1)	52 (3.7)	
	発疹	2 (0.4)	2 (0.1)	
	発赤	4 (0.7)	0 (0)	
	壊死	1 (0.2)	0 (0)	

副作用の種類		承認時までの 副作用発現症例数 (%)	承認時以後の 副作用発現症例数 (%)
皮膚障害	色素沈着	9 (1.7)	83 (5.9)
	水疱	4 (0.7)	0 (0)
	皮膚炎	2 (0.4)	12 (0.9)
	びらん	5 (0.9)	3 (0.2)
	浮腫	9 (1.7)	0 (0)
	皮膚粘膜炎	1 (0.2)	0 (0)
	皮膚掻痒感	0 (0)	2 (0.1)
	不明	0 (0)	1 (0.1)
その他	疼痛	5 (0.9)	0 (0)
	全身倦怠	29 (5.4)	143 (10.2)
	発汗	2 (0.4)	0 (0)
	しびれ	1 (0.2)	0 (0)
	発熱	6 (1.1)	4 (0.3)
	冷感	1 (0.2)	0 (0)
	注射部位疼痛	11 (2.1)	31 (2.2)
	頭痛	2 (0.4)	1 (0.1)
	悪寒	2 (0.4)	0 (0)
	咳嗽	1 (0.2)	0 (0)
	表面剥離	1 (0.2)	0 (0)
	口唇ヘルペス	1 (0.2)	0 (0)
	肝障害	1 (0.2)	0 (0)
	チアノーゼ	2 (0.4)	0 (0)
	蛋白尿	0 (0)	17 (1.2)
	開口障害	0 (0)	3 (0.2)
	喉頭痛	0 (0)	1 (0.1)
	腫瘍崩壊による出血	0 (0)	1 (0.1)
不明	0 (0)	2 (0.1)	

新開発医薬品の副作用の頻度のまとめ (1972年)

・ 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

5-FU 持続静注時の主な副作用は、口内炎、下痢等で、これらに併用する白金製剤等の副作用が加わる<sup>7)</sup>。

5-FU 持続静注と 5-FU /CDDP 療法との grade 3-4 の副作用発現頻度 (%) の比較<sup>15)</sup>

副作用	CDDP 静注 N = 83	5-FU 持続静注 N = 82	5-FU/CDDP 療法 N = 78
白血球減少 (< 1,500/mm <sup>3</sup> )	1	0	10
血小板減少	1	1	4
嘔吐	18*	5	35*
下痢 (grade 1-2)	17	21	26
口内炎 (grade 3-4)	2	13*	13*
聴力障害	1	2	3
心毒性	5	3	5
静脈炎	0	12	13
脱毛	4	2	14*
クレアチニン > 2mg/dL	14	5	10*
Mg < 1.5mg/dL	22*	7	22*

\*:p<0.05 (Fisher の正確確率検定)

放射線治療併用時の主な有害事象は、照射野内の皮膚炎・高度な口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、体重減少、唾液減少等である。これらは放射線治療単独の場合と比較して高度となり、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、痛みに対するコントロール、気道管理等、多岐にわたる補助療法が必要となる<sup>2)</sup>。

放射線療法±5-FU/CBDCA 療法の副作用発現頻度 (%)

副作用	放射線療法	放射線＋ 5-FU/CBDCA 療法
急性期	N = 113	N = 109
好中球減少 (< 900/mm <sup>3</sup> )	0	4*
血小板減少 (< 50,000/mm <sup>3</sup> )	1	6*
血色素減少 (< 8g/dL)	0	3
皮膚炎	59	67*
口内炎 (grade 3-4)	39	71*
経管栄養	15	36*
体重減少 (> 10%)	6	14*
治療関連死	0	1
5年時晩期 (grade 3-4)	N = 17	N = 27
味覚	6	19
聴力	6	0
下顎骨	0	6
歯	12	4
口内乾燥	18	15
皮膚・皮下組織	6	7
口内炎	18	15

\*:p<0.05 ( $\chi^2$  検定)

・結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

de Gramont ら<sup>16)</sup>の報告によると、grade 3-4の毒性の合計頻度、血液毒性、非血液毒性、治療関連死亡ともに、5-FU 持続静注/LV 療法 (de Gramont 療法) で低い傾向にあった。Kohne ら<sup>17)</sup>の報告では、Grade3-4の下痢の頻度は5-FU 持続静注/LV 療法 (AIO 療法) で有意に高いが、その他の血液、非血液毒性、治療関連死亡は急速静注 (Mayo 療法) の方が高い傾向にあった。sLVFU2 療法の検討成績<sup>18)</sup>によると、grade 3の毒性は5-FU 2,400mg/m<sup>2</sup> 3%, 3,000mg/m<sup>2</sup> 0%, 3,600mg/m<sup>2</sup> 16%となっている。

5-FU 持続静注/LV 療法と 5-FU 急速静注/LV 療法との grade 3-4 の副作用発現頻度 (%) の比較

報告	de Gramont		Kohne	
	持続 (de Gramont 療法) (N=208)	急速 (Mayo 療法) (N=205)	持続 (AIO 療法) (N=154)	急速 (Mayo 療法) (N=159)
白血球減少	好中球減少 1.9	7.3**	1.7	6.7
血小板減少	1.0	0.5	0	0.7
血色素低下	—	—	0	4.7*
感染	1.0	3.9	1.4	3
悪心・嘔吐	悪心 3.9	3.4	嘔吐 5.7	1.7
下痢	2.9	7.3*	22*	9
粘膜炎	1.9	12.7***	5	11
皮膚	1.0	0	4	1
脱毛	0.5	1.5	2.7	3
神経症状	0.5	0	—	—
治療関連死	0	0.5	0.6	1.3
合計	11.1	23.9***	—	—
	*:p<0.05,**:p<0.01,***:p<0.001 (Mantel-Haenszel 法)		*:p<0.05 (Fisher's exact test)	

sLVFU2 療法の副作用発現頻度 (%) <sup>18)</sup>

5-FU 投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	2,400	3,000	3,600	副作用の内訳
Grade 2	11	20	35	—
Grade 3	3 <sup>1)</sup>	0	16 <sup>2)</sup>	1)心毒性、悪心 2)手足症候群 5%、口内炎、下痢、貧血、 好中球減少、脱毛、心毒性は それぞれ 2%
Grade 4	0	0	2 <sup>3)</sup>	3)好中球減少

N = 86

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：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）

## 11.適用上の注意

### 14.適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 静脈内投与により、血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
- 14.1.2 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
- 14.1.3 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがある。また、同領域にしびれ、麻痺等の神経障害があらわれることがある。これら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。
- 14.1.4 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような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。

## 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

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>128)</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、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	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）

#### (3) 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>129)</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>129, 130)</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) 遺伝毒性試験 :

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (期間)	成績
遺伝毒性等 <sup>131)</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 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。</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>

## (4) がん原性試験 :

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>131)</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>132)</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>131)</sup>	静脈内	33mg/kg (週 1 回 52 週間)	発癌性は確認されなかった。

## (5) 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>129)</sup>	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) <sup>129)</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)

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：

該当資料なし

## 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<sup>注)</sup>

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

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

貯 法：2～8℃に保存

### 4. 取扱い上の注意

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。

1) 他の注射剤との混合調製時に、薬液が皮膚や手指等に付着しないように注意する。薬液が付着したら、すぐに石けんを用いて、水で洗い流す。

2) 眼に入ったら直ちに流水でよく洗眼する。

\*1. 「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項も参照すること

\*2. 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

「Ⅳ.1.(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
5-FU 注250mg	2013年2月15日	22500AMX00515000	2013年6月21日	2013年6月24日
5-FU 注1000mg	2011年1月14日	22300AMX00065000	2011年6月24日	2011年6月24日

※「5-FU 協和」は1967年7月24日、「5-FU 注 250 協和」は2002年1月22日に承認を受けた。

### 9. 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	追加変更等の年月日	変更追加の内容
効能又は効果 用法及び用量追加	2005年 2月 14日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</li> <li>・ 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</li> </ul>
	2013年 12月 20日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</li> </ul>
	2018年 9月 21日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</li> </ul>
	2021年 11月 25日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</li> </ul>
	2023年 3月 27日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</li> </ul>

### 10. 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

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システムコード
5-FU 注 250mg	4223401A4029	4223401A4029	122291301	622229101
5-FU 注 1000mg	4223401A3022	4223401A3022	120479701	622047901

### 14. 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) Adelstein DJ, et al. : Cancer. 2000; 88: 876-883 (PMID:10679658)   | [018-714] |
| 2) Denis F, et al. : J Clin Oncol. 2004; 22: 69-76 (PMID:14657228)  | [018-715] |
| 3) Calais G, et al. : J Natl Cancer Inst. 1999; 91: 2081-2086 (PMID: 10601378)                                | [018-717] |
| 4) 菊地金男ほか：癌の臨床. 1967; 13: 670-676   | [002-084] |
| 5) 木村禧代二：癌の臨床. 1968; 14: 184-191  | [005-019] |
| 6) 坂部 孝ほか：日大医学雑誌. 1970; 29: 352-366   | [005-005] |
| 7) 古江 尚ほか：癌の臨床. 1970; 16: 896-909   | [005-006] |
| 8) 田口鐵男ほか：癌の臨床. 1973; 19: 105-109   | [002-356] |
| 9) 斉藤達雄ほか：最新医学. 1973; 28: 903-911   | [005-020] |
| 10) 三浦 健ほか：癌と化学療法. 1974; 1: 595-613   | [001-637] |
| 11) 太田和雄ほか：治療. 1974; 56: 888-894  | [003-269] |
| 12) Conroy T, et al. : N Engl J Med. 2011; 364: 1817-1825 (PMID:21561347)                                     | [023-609] |
| 13) 社内資料：腭癌 FOLFIRINOX 法に関する海外臨床試験  |           |
| 14) Lefebvre JL, et al. : J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 890-899 (PMID: 8656441)                               | [018-713] |
| 15) Jacobs C, et al. : J Clin Oncol. 1992; 10: 257-263 (PMID:1732427)   | [011-257] |
| 16) de Gramont A, et al. : J Clin Oncol. 1997; 15: 808-815 (PMID:9053508)                                     | [015-710] |
| 17) Kohne CH, et al. : J Clin Oncol. 2003; 21: 3721-3728 (PMID:12963704)                                      | [016-961] |
| 18) Tournigand C, et al. : Proc ASCO. 1998; 17: 274a [Abstr. 1052]  | [018-716] |
| 19) Xiang XJ, et al. : Anticancer Drugs. 2012; 23: 561-566 (PMID: 22481063)                                   | [029-172] |
| 20) Zhang L, et al. : J BUON. 2011; 16: 689-696 (PMID:22331723)   | [029-171] |
| 21) Zaanani A, et al. : Ann Oncol. 2010; 21: 1786-1793 (PMID:20223786)  | [029-170] |
| 22) Aydin D, et al. : J BUON. 2016; 21: 1242-1249 (PMID:27837629)   | [029-175] |
| 23) Yhim HY, et al. : Oncol Rep. 2015; 34: 155-164 (PMID:25955097)  | [029-174] |
| 24) Horimatsu T, et al. : Int J Clin Oncol. 2017; 22: 905-912 (PMID: 28536826)                                | [029-176] |
| 25) Tsushima T, et al. : Oncologist. 2012; 17: 1163-1170 (PMID:22622149)                                      | [029-173] |
| 26) Klevebro F, et al. : Ann Oncol. 2016; 27: 660-667 (PMID:26782957)   | [031-018] |
| 27) Ychou M, et al. : J Clin Oncol. 2011; 29: 1715-1721 (PMID:21444866)                                       | [031-019] |
| 28) Alderson D, et al. : Lancet Oncol. 2017; 18: 1249-1260 (PMID: 28784312)                                   | [031-020] |
| 29) Allum WH, et al. : J Clin Oncol. 2009; 27: 5062-5067 (PMID:19770374)                                      | [018-870] |
| 30) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. : Lancet. 2002; 359: 1727-1733 (PMID:12049861) | [031-021] |
| 31) Tepper J, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26: 1086-1092 (PMID:18309943)                                      | [017-774] |
| 32) Bedenne L, et al. : J Clin Oncol. 2007; 25: 1160-1168 (PMID:17401004)                                     | [017-504] |

- 33) Mariette C, et al. : J Clin Oncol. 2014; 32: 2416-2422 (PMID:24982463) [031-022]
- 34) Burmeister BH, et al. : Lancet Oncol. 2005; 6: 659-668 (PMID: 16129366) [031-004]
- 35) Lee JL, et al. : Ann Oncol. 2004; 15: 947-954 (PMID:15151953) [031-023]
- 36) Cooper JS, et al. : JAMA. 1999; 281: 1623-1627 (PMID:10235156) [031-011]
- 37) Conroy T, et al. : Lancet Oncol. 2014; 15: 305-314 (PMID:24556041) [031-005]
- 38) Minsky BD, et al. : J Clin Oncol. 2002; 20: 1167-1174 (PMID:11870157) [026-943]
- 39) Bleiberg H, et al. : Eur J Cancer. 1997; 33: 1216-1220 (PMID:9301445) [031-012]
- 40) Lorenzen S, et al. : Ann Oncol. 2009; 20: 1667-1673 (PMID:19549707) [031-013]
- 41) Moehler M, et al. : Ann Oncol. 2020; 31: 228-235 (PMID:31959339) [031-014]
- 42) Kato H, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2009; 39: 638-643 (PMID:19549720) [018-871]
- 43) Ando N, et al. : Ann Surg Oncol. 2012; 19: 68-74 (PMID:21879261) [025-441]
- 44) Ando N, et al. : J Clin Oncol. 2003; 21: 4592-4596 (PMID:14673047) [031-015]
- 45) Nishimura Y, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2012; 42: 807-812 (PMID: 22811410) [031-016]
- 46) Kato K, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2013; 43: 608-615 (PMID:23585687) [031-024]
- 47) Ito Y, et al. : J Clin Oncol. 2020; 38(15 suppl): 4545 [031-025]
- 48) Higuchi K, et al. : Radiother Oncol. 2008; 87: 398-404 (PMID:18405987) [031-006]
- 49) Ishida K, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2004; 34: 615-619 (PMID:15591460) [031-026]
- 50) Shinoda M, et al. : Cancer Sci. 2015; 106: 407-412 (PMID:25640628) [029-618]
- 51) Iizuka T, et al. : Jpn J Clin Oncol. 1992; 22: 172-176 (PMID:1518165) [011-367]
- 52) Hayashi K, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2001; 31: 419-423 (PMID: 11689594) [031-027]
- 53) Kato K, et al. : Esophagus. 2014; 11: 183-188 [031-007]
- 54) Hironaka S, et al. : Cancer Sci. 2014; 105: 1189-1195 (PMID:25041052) [031-008]
- 55) Ueda H, et al. : Oncologist. 2019; 24: 163-e76 (PMID:30361422) [031-889]
- 56) Kato K, et al. : Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: 684-690 (PMID: 20932658) [031-010]
- 57) Iqbal S, et al. : J Clin Oncol. 2020; 38: 472-479 (PMID:31815582) [031-483]
- 58) Enzinger PC, et al. : J Clin Oncol. 2016; 34: 2736-2742 (PMID: 27382098) [031-484]
- 59) Shah MA, et al. : JAMA Oncol. 2017; 3: 620-627 (PMID:27918764) [031-485]
- 60) Yoon HH, et al. : Ann Oncol. 2016; 27: 2196-2203 (PMID:27765757) [031-486]
- 61) Bang YJ, et al. : Eur J Cancer. 2019; 108: 17-24 (PMID:30592991) [031-477]
- 62) Malka D, et al. : Eur J Cancer. 2019; 115: 97-106 (PMID:31129386) [031-478]
- 63) Cleary JM, et al. : Cancer. 2019; 125: 2213-2221 (PMID:30913304) [031-479]
- 64) Mitani S, et al. : Adv Ther. 2020; 37: 2853-2864 (PMID:32378071) [031-480]
- 65) 船坂知華子ほか : 癌と化学療法. 2020; 47: 49-53 (PMID:32381862) [031-481]
- 66) Kondoh C, et al. : Gastric Cancer. 2018; 21: 1050-1057 (PMID: 29658055) [031-495]
- 67) Tsuji K, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2012; 42: 686-690 (PMID:22693245) [031-496]

- 68) Osumi H, et al. : *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 8301-8307 (PMID: 30538499) [031-497]
- 69) Masuishi T, et al. : *Anticancer Res.* 2017; 37: 7037-7042 (PMID: 29187492) [031-498]
- 70) Hartmann KU, et al. : *J Biol Chem.* 1961; 236: 3006-3013 (PMID: 13905041) [001-465]
- 71) Spiegelman S, et al. : *Cancer.* 1980; 45(5 Suppl): 1129-1134 (PMID: 7357507) [003-261]
- 72) Morgan RG. : *Cancer.* 1989; 63(6 Suppl): 1008-1012 (PMID:2521810) [012-909]
- 73) Goldin A, et al. : *Eur J Cancer.* 1981; 17: 129-142 (PMID:6894902) [011-814]
- 74) 穴田久雄ほか : *日本化学療法学会雑誌.* 1974; 22: 1074-1079 [002-378]
- 75) 園田智子ほか : *癌の臨床.* 1993; 39: 799-809 [011-815]
- 76) 園田智子ほか : *癌の臨床.* 1993; 39: 811-817 [011-816]
- 77) 花谷勇治ほか : *日化療会誌.* 1996; 44: 557-559 [012-911]
- 78) 金川麻子ほか : *癌の臨床.* 1994; 40: 1227-1235 [012-912]
- 79) 金川麻子ほか : *癌の臨床.* 1995; 41: 241-246 [012-913]
- 80) 金川麻子ほか : *癌の臨床.* 1996; 42: 501-508 [012-914]
- 81) 藤井良憲ほか : *日本癌治療学雑誌.* 1994; 29: 830-840 [012-915]
- 82) Jodrell DI, et al. : *Br J Cancer.* 2001; 84: 600-603 (PMID:11237378) [016-172]
- 83) 菊地金男ほか : *癌と化学療法.* 1979; 6: 559-565 [002-488]
- 84) Christophidis N, et al. : *Clinical Pharmacokinetics.* 1978; 3: 330-336 (PMID:678346) [001-423]
- 85) 小池明彦ほか : *癌と化学療法.* 1990; 17: 1309-1314 [010-193]
- 86) Gamelin E, et al. : *J Clin Oncol.* 1998; 16: 1470-1478 (PMID:9552054) [016-173]
- 87) Bourke RS, et al. : *Cancer Res.* 1973; 33: 1735-1746 (PMID:4198466) [001-999]
- 88) Giacalone PL, et al. : *Cancer.* 1999; 86: 2266-2272 (PMID:10590367) [016-174]
- 89) Chaudhuri NK, et al. : *Biochem Pharmacol.* 1959; 1: 328-341 [003-010]
- 90) 穴田久雄ほか : *薬学雑誌.* 1974; 94: 1131-1138 (PMID:4476782) [002-377]
- 91) 福島正和ほか : *癌と化学療法.* 1996 23: 721-731 (PMID:8645024) [016-175]
- 92) 内田三千彦ほか : *日本癌治療学会誌.* 1990; 25: 990-996 (PMID:2167917) [010-202]
- 93) Collie-Duguid ES, et al. : *Pharmacogenetics.* 2000; 10: 217-223 (PMID: 10803677) [016-176]
- 94) Diasio RB, et al. : *Cancer Res.* 1985; 45: 4900-4903 (PMID:3928143) [006-775]
- 95) Bocci G, et al. : *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 3032-3037 (PMID:10955781) [016-177]
- 96) Heggie GD, et al. : *Cancer Res.* 1987; 47: 2203-2206 (PMID:3829006) [008-110]
- 97) 岡 秀男ほか : *日本癌治療学会誌.* 1997; 32: 20-26 [015-303]
- 98) 吉田清一 監修 : *がん化学療法の副作用対策－改訂版－.* 東京: 先端医学社; 1996. p487-493
- 99) Fleming GF, et al. : *Ann Oncol.* 2003; 14: 1142-1147 (PMID:12853359) [018-718]
- 100) 太田和雄ほか 監修 : *癌化学療法の副作用対策.* 東京: 癌と化学療法社; 1986. p45-58



- 101) 岸本武利 監修：透析患者への投薬ガイドブック. 東京: 薬業時報社; 1999.  
p309-321
- 102) Rebibou JM, et al. : Nephron. 1996; 74: 611-612 (PMID:8938690) [015-389]
- 103) 長 晴彦ほか：癌と化学療法. 2000; 27: 2135-2138 (PMID:11103248) [015-306]
- 104) 辻 靖ほか：日本臨床. 2003; 61: 966-972 (PMID:12806944) [018-552]
- 105) 松井敏幸ほか：胃と腸. 1992; 27: 849-857 [018-553]
- 106) Iveson TJ, et al. : Lancet. 1992; 339(8786): 192-193 (PMID:1346058) [018-554]
- 107) Zilling TL, et al. : Acta Chir Scand. 1989; 155: 77-78 (PMID:2929212) [018-555]
- 108) Lévy E, et al. : J Clin Oncol. 1998; 16: 3537-3541 (PMID:9817272) [015-715]
- 109) Eppinger T, et al. : Allergy Asthma Proc. 1999; 20: 189-191 (PMID: 10389552) [016-963]
- 110) 平野 剛ほか：薬事. 1998; 40: 873-876 [015-767]
- 111) Galassi G, et al. : Eur Neurol. 1998; 39: 125-126 (PMID:9520074) [018-556]
- 112) Anand AJ. : Ann Pharmacother. 1994; 28: 374-378 (PMID:8193429) [018-559]
- 113) de Forni M, et al. : J Clin Oncol. 1992; 10: 1795-1801 (PMID:1403060) [015-775]
- 114) Weidmann B, et al. : Am J Cardiol. 1995; 75: 194-195 (PMID:7810505) [015-774]
- 115) Keefe DL, et al. : J Clin Pharmacol. 1993; 33: 1060-1070 (PMID: 8300889) [018-560]
- 116) Chaudary S, et al. : Am J Med. 1988; 85: 454-456 (PMID:3046359) [008-713]
- 117) Sasson Z, et al. : Can J Cardiol. 1994; 10: 861-864 (PMID:7954023) [015-769]
- 118) 安藤博彰ほか：日本胸部疾患学会雑誌. 1997; 35: 1080-1083 (PMID: 9465619) [015-692]
- 119) 斎藤 綾ほか：癌と化学療法. 1997; 24: 1019-1022 (PMID:9212812) [018-557]
- 120) 佐藤 温ほか：日本臨床. 2003; 61: 959-965 (PMID:12806943) [017-046]
- 121) 桜沢俊秋ほか：内科. 1998; 81: 383-386 [016-976]
- 122) Yeh KH, et al. : Br J Cancer. 1997; 75: 464-465 (PMID:9020500) [016-463]
- 123) 山野理子ほか：日本医学放射線学会雑誌. 2000; 60: 94-102 (PMID: 10741116) [016-981]
- 124) 松本尚子ほか：癌と化学療法. 1997; 24: 1829-1831 (PMID:9382543) [018-758]
- 125) 辻 寧重ほか：癌と化学療法. 1997; 24: 1838-1842 (PMID:9382546) [015-780]
- 126) Nagore E, et al. : Am J Clin Dermatol. 2000; 1: 225-234 (PMID: 11702367) [018-712]
- 127) 山岸益夫ほか：医学のあゆみ. 1993; 164: 174 [018-558]
- 128) 荒谷春恵ほか：日本化学療法学会雑誌. 1967; 15: 519-526 [002-082]
- 129) 宮崎英治ほか：基礎と臨床. 1974; 8: 2603-2640 [002-401]
- 130) 社内資料：5-Fluorouracil の Rat に依る毒性試験
- 131) IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1981; 26: 217-235 (PMID:6944260) [012-910]
- 132) 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アメリカ、イギリス等において販売されている。

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	<p>4. 効能又は効果</p> <p>○下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。 食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍</p> <p>○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 頭頸部癌、食道癌</p> <p>○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈治癒切除不能な膵癌〉</p> <p>5.1 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。</p> <p>5.1.1 患者の病期、全身状態、<i>UGT1A1</i><sup>(注)</sup> 遺伝子多型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3 参照]</p> <p>5.1.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>注)イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素の一分子種である。</p> <p>〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉</p> <p>5.2 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法において、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</p>

	本邦における承認状況
用法及び用量	<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p><b>6.1. 単独で使用する場合</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</li> <li>2) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</li> <li>3) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</li> <li>4) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。</li> </ol> <p>また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p><b>6.2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合</b> フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、6.1.の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。</p> <p><b>6.3. 頭頸部癌及び食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</b> 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。 なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p><b>6.4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。</li> <li>2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</li> <li>3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。</li> </ol> <p>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p><b>6.5. 小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</b> 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。 なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p>

	本邦における承認状況						
用法及び用量	<p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b></p> <p>〈頭頸部癌及び食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉</p> <p>7.1 本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</p> <p>〈治癒切除不能な肺癌〉</p> <p>7.2 オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法（FOLFIRINOX 法）を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。</p> <p><b>7.2.1 2クール目以降の投与可能条件</b></p> <p>投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「7.2.2 減量基準」及び「7.2.3 減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。</p> <table border="1" data-bbox="520 754 1367 931"> <thead> <tr> <th data-bbox="520 754 900 813">種類</th> <th data-bbox="900 754 1367 813">程度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="520 813 900 873">好中球数</td> <td data-bbox="900 813 1367 873">1,500/mm<sup>3</sup> 以上</td> </tr> <tr> <td data-bbox="520 873 900 931">血小板数</td> <td data-bbox="900 873 1367 931">75,000/mm<sup>3</sup> 以上</td> </tr> </tbody> </table>	種類	程度	好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上	血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上
種類	程度						
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上						
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上						

	本邦における承認状況																								
用法及び用量	<p><b>7.2.2 減量基準</b></p> <p>前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する（「7.2.3 減量時の投与量」を参考にすること）。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の本剤急速静脈内投与を中止する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用<sup>注1)</sup></th> <th>程度</th> <th>減量方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球減少</td> <td>以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm<sup>3</sup>未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm<sup>3</sup>未満 4) 発熱性好中球減少症</td> <td>イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">下痢</td> <td>発熱（38℃以上）を伴う</td> <td rowspan="2">本剤持続静注を減量する。</td> </tr> <tr> <td>グレード3<sup>注2)</sup>以上</td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm<sup>3</sup>未満</td> <td>オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">総ビリルビン上昇</td> <td>2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下</td> <td>イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m<sup>2</sup>に減量する。</td> </tr> <tr> <td>3.0mg/dL超</td> <td>イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m<sup>2</sup>に減量する。</td> </tr> <tr> <td>粘膜炎</td> <td rowspan="2">グレード3<sup>注2)</sup>以上</td> <td rowspan="2">本剤持続静注を減量する。</td> </tr> <tr> <td>手足症候群</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。</p> <p>注2) CTCAE version 4.0。</p>			副作用 <sup>注1)</sup>	程度	減量方法	好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm <sup>3</sup> 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm <sup>3</sup> 未満 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。	下痢	発熱（38℃以上）を伴う	本剤持続静注を減量する。	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。	総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m <sup>2</sup> に減量する。	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m <sup>2</sup> に減量する。	粘膜炎	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	本剤持続静注を減量する。	手足症候群
副作用 <sup>注1)</sup>	程度	減量方法																							
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm <sup>3</sup> 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm <sup>3</sup> 未満 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。																							
下痢	発熱（38℃以上）を伴う	本剤持続静注を減量する。																							
	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上																								
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。																							
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m <sup>2</sup> に減量する。																							
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m <sup>2</sup> に減量する。																							
粘膜炎	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	本剤持続静注を減量する。																							
手足症候群																									

	本邦における承認状況			
用法及び用量	<b>7.2.3 減量時の投与量</b> オキサリプラチン 85mg/m <sup>2</sup> 、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m <sup>2</sup> 、本剤持続静注 2,400mg/m <sup>2</sup> で投与を開始した場合			
	投与レベル	オキサリプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤持続静注
	-1	65mg/m <sup>2</sup>	150mg/m <sup>2</sup>	1,800mg/m <sup>2</sup>
	-2	50mg/m <sup>2</sup>	120mg/m <sup>2</sup>	1,200mg/m <sup>2</sup>
	-3	中止	中止	中止

米国での発売状況

	米国添付文書
販売名	Fluorouracil Injection, USP
剤形・含量	<b>3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b> Fluorouracil injection, USP, is supplied in single dose vials containing 500 mg/10 mL(50 mg/mL) and 1 g/20 mL (50 mg/mL)fluorouracil.
効能又は効果	<b>1 INDICATIONS AND USAGE</b> Fluorouracil is indicated for the treatment of patients with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma of the Colon and Rectum</li> <li>• Adenocarcinoma of the Breast</li> <li>• Gastric Adenocarcinoma</li> <li>• Pancreatic Adenocarcinoma</li> </ul>
用法及び用量	<b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>2.1 General Dosage Information</b> Fluorouracil is recommended for administration either as an intravenous bolus or as an intravenous infusion. Individualize the dose and dosing schedule of fluorouracil based on tumor type, the specific regimen administered, disease state, response to treatment, and patient risk factors. <b>2.2 Recommended Dosage for Adenocarcinoma of the Colon and Rectum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The recommended dose of fluorouracil, administered in an infusional regimen in combination with leucovorin alone, or in combination with leucovorin and oxaliplatin or irinotecan, is 400 mg/m<sup>2</sup> by intravenous bolus on Day 1, followed by 2,400 mg/m<sup>2</sup> to 3,000 mg/m<sup>2</sup> intravenously as a continuous infusion over 46 hours every two weeks.</li> <li>• The recommended dose of fluorouracil, if administered in a bolus dosing regimen in combination with leucovorin, is 500 mg/m<sup>2</sup> by intravenous bolus on Days 1, 8, 15, 22, 29, and 36 in 8-week cycles.</li> </ul>

	米国添付文書
用法及び用量	<p><b>2.3 Recommended Dosage for Adenocarcinoma of the Breast</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The recommended dose of fluorouracil, administered as a component of a cyclophosphamide-based multidrug regimen, is 500 mg/m<sup>2</sup> or 600 mg/m<sup>2</sup> intravenously on Days 1 and 8 every 28 days for 6 cycles.</li> </ul> <p><b>2.4 Recommended Dosage for Gastric Adenocarcinoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The recommended dose of fluorouracil, administered as a component of a platinum-containing multidrug chemotherapy regimen, is 200 mg/m<sup>2</sup> to 1,000 mg/m<sup>2</sup> intravenously as a continuous infusion over 24 hours. The frequency of dosing in each cycle and the length of each cycle will depend on the dose of fluorouracil and the specific regimen administered.</li> </ul> <p><b>2.5 Recommended Dosage for Pancreatic Adenocarcinoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The recommended dose of fluorouracil, administered as an infusional regimen in combination with leucovorin or as a component of a multidrug chemotherapy regimen that includes leucovorin, is 400 mg/m<sup>2</sup> intravenous bolus on Day 1, followed by 2,400 mg/m<sup>2</sup> intravenously as a continuous infusion over 46 hours every two weeks.</li> </ul> <p><b>2.6 Dose Modifications</b></p> <p>Withhold fluorouracil for any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Development of angina, myocardial infarction/ischemia, arrhythmia, or heart failure in patients with no history of coronary artery disease or myocardial dysfunction [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]</li> <li>Hyperammonemic encephalopathy [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>]</li> <li>Acute cerebellar syndrome, confusion, disorientation, ataxia, or visual disturbances [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>]</li> <li>Grade 3 or 4 diarrhea [see <i>Warnings and Precautions (5.5)</i>]</li> <li>Grade 2 or 3 palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome) [see <i>Warnings and Precautions (5.6)</i>]</li> <li>Grade 3 or 4 mucositis [see <i>Warnings and Precautions (5.8)</i>]</li> <li>Grade 4 myelosuppression [see <i>Warnings and Precautions (5.7)</i>]</li> </ul> <p>Upon resolution or improvement to Grade 1 diarrhea, mucositis, myelosuppression, or palmar-plantar erythrodysesthesia, resume fluorouracil administration at a reduced dose.</p> <p>There is no recommended dose for resumption of fluorouracil administration following development of any of the following adverse reactions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiac toxicity</li> <li>Hyperammonemic encephalopathy</li> <li>Acute cerebellar syndrome, confusion, disorientation, ataxia, or visual disturbances</li> </ul>



	米国添付文書
用法及び用量	<p><b>2.7 Preparation for Administration</b></p> <p>The 10 mL and 20 mL vials are only intended for preparation under appropriate conditions for cytotoxic drugs [see Reference (15)].</p> <p>Store vial at room temperature. Under aseptic conditions, withdraw the calculated dose for an individual patient into a sterile syringe. Inspect the solution in syringe for particulate matter and discoloration prior to administration or further dilution. Discard syringe if the solution is discolored or contains particulate matter. Discard unused portion.</p> <p><b>2.8 Administration</b></p> <p>Do not administer in the same intravenous line concomitantly with other medicinal products.</p> <p>For bolus administration, store undiluted fluorouracil in the syringe for up to 4 hours at room temperature (25°C). Administer fluorouracil as an intravenous bolus through an established intravenous line.</p> <p>Store diluted solutions of fluorouracil for up to 4 hours at room temperature (25°C) prior to administration to the patient. For intravenous infusion regimens, administer through a central venous line using an infusion pump.</p>

米国添付文書（Fluorouracil Injection, USP）：2019年10月改訂の詳細は下記を参照のこと  
<https://www.myfreseniuskabi.com/medias/US-PH-Fluorouracil-FK-45648H-Oct-2019-PI.pdf?context=bWFzdGVyfHBkZnN8MjMzMTM4fGFwcGxpY2F0aW9uL3BkZnxxwZGZzL2hmNC9oODcvOTgyMTc2NDY0ODk5MC5wZGZ8YmUwZWw3Y2U0NWExN2l0ODVjYzU5ZGQ0NWY4OTljYmI3NGJhMmJkMTRiMGYyNmFmNjY5NjIzZDIwODI0Mg>

(2023年2月20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（FDA、オーストラリア分類）

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FDA、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	<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>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。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。</p>
	<p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>授乳しないことが望ましい。</p>

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (2019年10月米国添付文書※ <sup>1</sup> )
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2022年5月 database※ <sup>2</sup> )

※1:Fluorouracil Injection, USP

※2:fluorouracil

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.

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「9.4 生殖能を有する者」、「9.7 小児等」の項の記載」は以下のとおりであるが、参考として米国で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	<b>9.4 生殖能を有する者</b> 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。
	<b>9.7 小児等</b> 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。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※ (2019年10月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

※:Fluorouracil Injection, USP

---

### 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

●医療従事者向け資料

適正使用情報（FOLFIRINOX 療法）

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/5-fu-injection-250mg/index.html>

※「配合変化試験成績」、「効果判定基準」を次頁以降に掲載

<付表>

[配合変化試験成績]

- ここに記載している配合変化試験成績は参考情報であり、配合を推奨するものではありません。
- 保存状態ほか、試験（配合）条件により結果が異なる場合があります。
- 本項目中記載の「5-FU注250協和（注射剤）」は、2013年8月をもって販売を中止しています。

希釈後の安定性

●希釈後の安定性

[試験方法]

注射用蒸留水あるいは生理食塩液によりフルオロウラシル濃度が10 $\mu$ g/mL及び1 $\mu$ g/mLになるように希釈調製し、室温（約25 $^{\circ}$ C）、冷所（4 $^{\circ}$ C）及び冷凍庫（-20 $^{\circ}$ C）に7日間保存して安定性を検討した。

[結論]

結果は下表に示すとおりであり、含量低下は認められず、外観変化も認められなかった。

希釈後の安定性（各種条件下で7日間保存）

希釈液	保存条件	5-FUの希釈濃度	
		10 $\mu$ g/mL	1 $\mu$ g/mL
注射用蒸留水	室温（25 $^{\circ}$ C）	101.8	98.6
	冷所（4 $^{\circ}$ C）	101.8	99.0
	冷凍庫（-20 $^{\circ}$ C）	102.7	98.9
生理食塩液	室温（25 $^{\circ}$ C）	99.2	99.7
	冷所（4 $^{\circ}$ C）	100.0	98.2
	冷凍庫（-20 $^{\circ}$ C）	99.5	98.7

注）フルオロウラシル含量は高速液体クロマトグラフ法により測定した。

別条件で注射用蒸留水、生理食塩液、5%ブドウ糖液で希釈し、30日間の安定性を試験した結果、下表に示すとおり、特に懸念すべき変化は認められなかった。

(5-FU 注2A)

(保存条件：室温散光下)

品名	外観 pH	試験項目	時間		
			配合直後	14日	30日
注射用蒸留水 500mL	無色澄明 6.37	外観	無色澄明	-	-
		pH	8.35	8.47	8.91
		残存率(%)	100.0	98.8	98.0
生理食塩液 230mL	無色澄明 6.23	外観	無色澄明	-	-
		pH	8.38	8.72	9.03
		残存率(%)	100.0	99.2	98.1
生理食塩液 500mL	無色澄明 5.74	外観	無色澄明	-	-
		pH	8.38	8.72	9.05
		残存率(%)	100.0	99.4	99.3
5%ブドウ糖液 500mL	無色澄明 5.15	外観	無色澄明	-	-
		pH	8.33	8.44	8.87
		残存率(%)	100.0	99.2	98.3

(5-FU 注1A)

(保存条件：室温散光下)

品名	外観 pH	試験項目	時間		
			配合直後	14日	30日
注射用蒸留水 100mL	無色澄明 6.36	外観	無色澄明	-	-
		pH	8.35	8.47	8.91
		残存率(%)	100.0	98.5	99.5
5%ブドウ糖液 100mL	無色澄明 5.76	外観	無色澄明	-	-
		pH	8.34	8.50	8.90
		残存率(%)	100.0	98.7	98.1

●高温条件下での安定性 (37℃, 50℃)

[試験方法]

5-FU注250 協和1管を乳酸リンゲル液500mL及び生理食塩液500mLにそれぞれ混合して試料とし、37℃及び50℃の温度条件下に保存して安定性を検討した。

[結論]

結果は下表に示すとおり、96時間までの観察で含量低下、外観変化は認められなかった。

高温条件下での安定性 (37℃, 50℃)

保存条件	希釈液		保存期間 項目	溶解直後	1hr	3hr	6hr	24hr	72hr	96hr
	乳 リンゲル液 (500mL)	酸 リンゲル液 (500mL)								
37℃	乳 リンゲル液 (500mL)	酸 リンゲル液 (500mL)	外 観	無色澄明	-	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100.0	97.6	92.6	93.4	95.6	90.4	95.2
	生理食塩液 (500mL)		外 観	無色澄明	-	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100.0	97.5	97.7	97.8	100.0	94.3	99.6
50℃	乳 リンゲル液 (500mL)	酸 リンゲル液 (500mL)	外 観	無色澄明	-	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100.0	97.9	98.1	98.7	100.0	96.0	100.9
	生理食塩液 (500mL)		外 観	無色澄明	-	-	-	-	-	-
			残存率 (%)	100.0	98.6	98.7	98.0	100.0	94.9	100.3

## 高カロリー輸液中での安定性

本剤の高カロリー輸液中での安全性について、3回にわたり検討した試験成績を以下に示す。

### ① [試験方法]

混合調製後、冷所（約6℃）及び室温（約25℃）に保存し、外観、着色度（OD430nm）、pH、5-FU 含量を14日目まで経時的に評価した。

### [処方]

	処方1		処方2	
基本液	ハイカリック液3号	700mL	トリバレン2号	600mL
アミノ酸液	モリブロンF	400mL	アミニック	400mL
その他の配合剤	生理食塩液	40mL	生理食塩液	20mL
	ネオMVI-9注	5mL	ネオラミンマルチV注射用	5mL
	MVI-3注	5mL	5-FU注250 協和(2管)	10mL
	5-FU注250 協和(2管)	10mL		

### [試験結果]

結果は表1に示すとおりである。処方1では5-FU 含量の低下は認められなかったが、処方2では冷所で3日目、室温で1日目に5-FU 含量が90% 以下に低下した。

表1 高カロリー輸液中における配合安定性

処方	保存条件	試験項目	調製直後	1日	3日	5日	7日	10日	14日
1	冷所 (約6℃)	外 観	淡黄色澄明	-	-	-	-	-	-
		着色度 (OD430nm)	0.084	0.089	0.085	0.085	0.085	0.087	0.086
		pH	5.00	4.97	4.96	4.98	4.96	4.95	4.97
		実測含量 (%)	98.4	99.1	98.7	98.3	98.5	98.6	99.1
	室温 (約25℃)	外 観	淡黄色澄明	-	-	+淡黄色澄明	+淡黄色澄明	+淡黄色澄明	+黄色澄明
		着色度 (OD430nm)	0.085	0.088	0.087	0.105	0.121	0.158	0.197
		pH	5.01	4.96	4.95	4.97	4.94	4.93	4.95
		実測含量 (%)	101.7	100.2	101.8	100.1	99.7	99.7	101.3
2	冷所 (約6℃)	外 観	淡黄色澄明	-	-	-	-	-	-
		着色度 (OD430nm)	0.122	0.127	0.124	0.123	0.122	0.124	0.13
		pH	6.72	6.66	6.65	6.58	6.63	6.65	6.61
		実測含量 (%)	101.3	96.9	90.7	86.6	85.0	81.7	78.0
	室温 (約25℃)	外 観	淡黄色澄明	-	-	+淡黄色澄明	+淡黄色澄明	+淡黄色澄明	+淡黄色澄明
		着色度 (OD430nm)	0.123	0.126	0.126	0.109	0.104	0.097	0.097
		pH	6.72	6.64	6.64	6.54	6.59	6.59	6.52
		実測含量 (%)	101.3	89.6	83.2	82.0	81.1	79.3	80.2

注) 処方2における5-FU 含量の低下は主としてアミニックの影響によることが確認されているが、その機序は不明である。

② [試験方法]

5-FU注250 協和1管と下記の輸液を混合調製後、外観、pH、5-FU含量を48時間まで経時的に評価した。

[試験結果]

結果は表2に示すとおりである。ネオラミンマルチVを用いた配合において、48時間後にビタミンの分解によると思われる若干の外観変化(退色)が認められた。

表2 高カロリー輸液中における配合安定性

品名 容量	外観 pH	試験項目	5-FU注 250 1管 pH8.33					
			溶解直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間
ハイカリック液1号 900mL ネオラミンマルチV	無色澄明 4.45 黄色澄明 4.83	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	退色
		pH	4.63	4.63	4.64	4.64	4.65	4.64
		含量(%)	100.0	100.3	101.6	101.7	101.4	101.9
ハイカリック液2号 900mL ネオラミンマルチV	無色澄明 4.43 黄色澄明 4.83	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	退色
		pH	4.61	4.61	4.62	4.62	4.62	4.59
		含量(%)	100.0	100.9	100.2	101.0	99.3	100.1
ハイカリック液3号 900mL ネオラミンマルチV	無色澄明 4.03 黄色澄明 4.83	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	退色
		pH	4.18	4.18	4.18	4.18	4.19	4.16
		含量(%)	100.0	99.3	101.9	102.3	101.9	100.9
トリバレン1号 400mL ネオラミンマルチV	無色澄明 4.66 黄色澄明 4.83	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	やや退色
		pH	5.51	5.51	5.51	5.50	5.47	5.47
		含量(%)	100.0	100.6	100.2	100.4	100.8	97.4
トリバレン2号 400mL ネオラミンマルチV	無色澄明 4.66 黄色澄明 4.83	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	やや退色
		pH	6.02	6.02	6.01	6.01	5.99	5.98
		含量(%)	100.0	102.6	102.3	103.3	99.8	97.4
ハイカリック液1号 900mL M.V.I注	無色澄明 4.45 黄色澄明 5.01	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	〃
		pH	4.62	4.64	4.64	4.63	4.62	4.63
		含量(%)	100.0	100.8	100.3	99.9	101.0	98.1
ハイカリック液2号 900mL M.V.I注	無色澄明 4.43 黄色澄明 5.01	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	〃
		pH	4.60	4.60	4.60	4.61	4.60	4.60
		含量(%)	100.0	99.2	100.1	99.3	100.5	98.4
ハイカリック液3号 900mL M.V.I注	無色澄明 4.03 黄色澄明 5.01	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	〃
		pH	4.19	4.19	4.19	4.19	4.19	4.19
		含量(%)	100.0	99.1	98.7	98.4	99.2	98.4
トリバレン1号 400mL M.V.I注	無色澄明 4.66 黄色澄明 5.01	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	〃
		pH	5.29	5.30	5.30	5.29	5.27	5.27
		含量(%)	100.0	100.4	99.8	100.8	97.5	97.9
トリバレン2号 400mL M.V.I注	無色澄明 4.66 黄色澄明 5.01	外 観	黄色澄明	〃	〃	〃	〃	〃
		pH	5.71	5.71	5.71	5.69	5.67	5.66
		含量(%)	100.0	97.8	98.5	99.1	101.1	100.1

### ③[試験方法]

5-FU注250 協和2管と下記の輸液を混合調製後、冷所(5℃)、室温(25℃)の2条件における外観、pH、5-FU含量を96時間まで経時的に評価した。

#### [試験結果]

結果は表3-1, 2に示すとおりである。

アミカリックを含む配合において、経時的に含量の低下が認められた。

表3-1-1 高カロリー輸液中における配合安定性(5℃)

配合・条件	測定項目	配合直後	24時間	48時間	72時間	96時間
5-FU注250 協和単独	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	8.38	8.38	8.38	8.38	8.31
	5-FU含量(%)	100.0	99.9	98.9	99.9	98.5
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン1号	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.29	5.28	5.29	5.27	5.28
	5-FU含量(%)	100.0	97.8	100.1	97.9	97.8
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン2号	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.35	5.34	5.34	5.34	5.34
	5-FU含量(%)	100.0	99.4	101.4	100.5	99.6
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン3号	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.40	5.41	5.38	5.38	5.38
	5-FU含量(%)	100.0	99.9	97.0	97.1	98.4
5-FU注250 協和 2管 +ユニカリックN	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	4.55	4.55	4.56	4.55	4.56
	5-FU含量(%)	100.0	100.1	98.5	96.4	99.8
5-FU注250 協和 2管 +ユニカリックL	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	4.54	4.54	4.54	4.53	4.54
	5-FU含量(%)	100.0	99.9	96.8	97.2	97.8
5-FU注250 協和 2管 +アミカリック	外 観	微黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	6.53	6.55	6.54	6.55	6.52
	5-FU含量(%)	100.0	90.3	84.5	80.7	78.4
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液1号 +プロテアミン12	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.19	5.19	5.20	5.20	5.20
	5-FU含量(%)	100.0	99.4	98.8	98.0	97.7
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液2号 +プロテアミン12	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.17	5.16	5.15	5.15	5.16
	5-FU含量(%)	100.0	99.5	96.5	98.7	95.3
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液3号 +プロテアミン12	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	4.76	4.75	4.75	4.75	4.75
	5-FU含量(%)	100.0	98.8	96.7	99.7	95.3
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン1号 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.29	5.31	5.30	5.28	5.29
	5-FU含量(%)	100.0	98.0	99.8	102.0	101.8
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン2号 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.36	5.37	5.36	5.33	5.34
	5-FU含量(%)	100.0	97.7	99.2	100.9	99.8
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン3号 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.41	5.41	5.38	5.37	5.39
	5-FU含量(%)	100.0	97.9	98.7	101.4	98.3
5-FU注250 協和 2管 +ユニカリックN +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	4.57	4.60	4.60	4.59	4.53
	5-FU含量(%)	100.0	97.9	99.3	99.9	96.7



表3-1-2 高カロリー輸液中における配合安定性(5℃)

配合・条件	測定項目	配合直後	24時間	48時間	72時間	96時間
5-FU注250 協和 2管 +ユニカリックL +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	4.55	4.52	4.54	4.53	4.53
	5-FU含量(%)	100.0	97.6	99.4	102.0	100.0
5-FU注250 協和 2管 +アミカリック +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	6.47	6.51	6.49	6.45	6.50
	5-FU含量(%)	100.0	93.3	89.1	86.6	83.9
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液1号 +プロテアミン12 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.20	5.21	5.18	5.17	5.19
	5-FU含量(%)	100.0	97.3	99.9	102.3	99.9
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液2号 +プロテアミン12 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.17	5.19	5.16	5.16	5.13
	5-FU含量(%)	100.0	97.6	101.3	103.0	102.0
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液3号 +プロテアミン12 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	4.76	4.76	4.76	4.77	4.77
	5-FU含量(%)	100.0	98.7	101.8	102.6	102.8

表3-2-1 高カロリー輸液中における配合安定性(25℃)

配合・条件	測定項目	配合直後	24時間	48時間	72時間	96時間
5-FU注250 協和 単独	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	8.39	8.41	8.40	8.39	8.38
	5-FU含量(%)	100.0	99.2	98.2	99.0	98.0
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン1号	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.28	5.26	5.26	5.26	5.27
	5-FU含量(%)	100.0	100.1	97.5	97.3	96.2
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン2号	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.36	5.34	5.33	5.33	5.33
	5-FU含量(%)	100.0	100.3	98.4	99.1	99.3
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン3号	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.39	5.38	5.37	5.38	5.38
	5-FU含量(%)	100.0	97.4	96.5	95.8	96.3
5-FU注250 協和 2管 +ユニカリックN	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	4.55	4.55	4.55	4.54	4.55
	5-FU含量(%)	100.0	99.1	99.7	97.4	98.5
5-FU注250 協和 2管 +ユニカリックL	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	4.54	4.54	4.54	4.53	4.53
	5-FU含量(%)	100.0	96.0	94.6	93.1	93.1
5-FU注250 協和 2管 +アミカリック	外 観	微黄色	〃	〃	〃	淡黄色
	pH	6.54	6.56	6.52	6.53	6.50
	5-FU含量(%)	100.0	85.1	78.0	77.5	77.5
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液1号 +プロテアミン12	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.18	5.17	5.17	5.17	5.16
	5-FU含量(%)	100.0	98.8	98.2	97.9	98.5
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液2号 +プロテアミン12	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	5.15	5.15	5.13	5.14	5.16
	5-FU含量(%)	100.0	99.0	97.7	97.3	98.8
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液3号 +プロテアミン12	外 観	無色澄明	〃	〃	〃	〃
	pH	4.76	4.74	4.74	4.74	4.74
	5-FU含量(%)	100.0	100.1	96.1	98.1	97.8

表3-2-2 高カロリー輸液中における配合安定性 (25℃)

配合・条件	測定項目	配合直後	24時間	48時間	72時間	96時間
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン1号 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.29	5.28	5.28	5.27	5.27
	5-FU含量 (%)	100.0	97.2	101.5	103.8	100.5
5-FU注250 協和 2管 +ピーエヌツイン2号 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.36	5.34	5.33	5.32	5.33
	5-FU含量 (%)	100.0	96.1	100.0	99.4	99.2
5-FU注250 協和 2管 +PNツイン3号 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.41	5.38	5.38	5.37	5.37
	5-FU含量 (%)	100.0	96.8	99.5	100.6	99.5
5-FU注250 協和 2管 +ユニカリックN +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	4.56	4.55	4.55	4.53	4.53
	5-FU含量 (%)	100.0	97.5	98.0	99.1	97.3
5-FU注250 協和 2管 +ユニカリックL +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	4.54	4.53	4.53	4.51	4.51
	5-FU含量 (%)	100.0	97.3	98.9	100.9	100.3
5-FU注250 協和 2管 +アミカリック +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	6.50	6.51	6.49	6.46	6.46
	5-FU含量 (%)	100.0	84.9	83.6	81.5	76.8
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液1号 +プロテアミン12 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.19	5.18	5.18	5.15	5.15
	5-FU含量 (%)	100.0	97.0	98.3	102.8	100.2
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液2号 +プロテアミン12 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	5.17	5.17	5.14	5.14	5.13
	5-FU含量 (%)	100.0	96.9	99.4	101.6	99.9
5-FU注250 協和 2管 +ハイカリック液3号 +プロテアミン12 +ネオラミンマルチV	外 観	黄色	〃	〃	〃	〃
	pH	4.76	4.75	4.73	4.73	4.75
	5-FU含量 (%)	100.0	97.5	98.6	98.9	97.5

## 5-FU 注 250 協和—他剤・輸液との配合安定性

2014.10 版

### 試験法

#### 他の注射剤との配合安定性

- ① 5-FU 注 250 協和 1 管と注射剤 1 アンプルもしくは 1 バイアル（用時溶解して用いるものは用法に準じて溶解後）を配合し、外観、pH、残存率を測定した。残存率は高速液体クロマトグラフ法 (HPLC 法) により測定した。（エレメンミック注は各々 16 管ずつ使用）
- ② 5-FU 注 250 協和を生食塩液で希釈後、注射剤と配合し、外観、pH、残存率を測定した。残存率は HPLC 法により測定した。
- ③ 5-FU 注 250 協和 10 管と注射剤 10 管を配合し、室温（約 23℃）、散光下（約 500 lx）で保存し、外観、pH、残存率を測定した。残存率は HPLC 法により測定した。

#### 輸液との配合安定性

- ③ 5-FU 注 250 協和 1 管と輸液 1 袋を配合し、外観、pH、残存率を測定した。（アミノトリパ 1 号、ソリタ-T3 号、ラクテック G については、5℃及び 25℃において検討）
- ④ 5-FU 注 250 協和 2 管と輸液 1 袋を配合し、外観、pH、残存率を測定した。（アミカリック、ピーエヌツイン 1・2・3 号、ユニカリック L・N については、5℃及び 25℃において検討）
- ⑤ 5-FU 注 250 協和 1 管～4 管と輸液 1 袋を配合し、室温（19 ± 2℃）遮光下で保存し、外観、pH、残存率を測定した。残存率は HPLC 法により測定した。
- ⑥ 5-FU 注 250 協和 4 管～7 管と輸液 1 袋を配合し、室温（21 ± 2℃）散光下で保存し、外観、pH、残存率を測定した。残存率は HPLC 法により測定した。
- ⑦ 5-FU 注と輸液 1 袋を混合し、室温（約 23℃）、散光下（約 600 lx）で保存し、外観、pH、残存率を測定した。残存率は HPLC 法により測定した。

#### ●他の注射剤との配合安定性

/ : 未測定

試験方法	配合薬剤		試験項目	時間								
	商品名	含量/容量		配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr	3日	7日	14日	
①	アインボリン点滴静注25mg	25mg/ 生食5mL	外観・pH	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明			
			7.0	pH	8.4	8.4	8.4	8.4	8.4			
			残存率(%)	100.0	100.2	100.0	100.8	100.4				
①	アデラビン9号注	1mL	外観	無色澄明	/	無色澄明	無色澄明	無色澄明				
			6.16	pH	8.40	/	8.41	8.42	8.38			
			残存率(%)	100.0	/	99.4	98.0	100.1				
①	アドリアシン注用10*	10mg/D.W.5mL	外観	暗赤色澄明	/	暗赤色澄明	暗赤色澄明	暗赤色濁り				
			/	pH	8.37	/	8.35	8.38	8.38			
			残存率(%)	100.0	/	100.3	100.9	100.8				
①	アナフラニール	25mg/2mL	外観	白濁	/	/	/	/				
			4.38	pH	8.36	/	/	/	/			
			残存率(%)	/	/	/	/	/				
①	注射用エフオーワイ100	100mg/5mL	外観	白濁沈澱	/	/	/	/				
			4.43	pH	8.36	/	/	/	/			
			残存率(%)	/	/	/	/	/				
①	エレメンミック注 (5-FU 16A使用)	2mL (×16A使用)	外観	暗赤褐色コロイド状	赤褐色の溶液	赤褐色の溶液	赤褐色の溶液	赤褐色の溶液	赤褐色の溶液	赤褐色の溶液	赤褐色の溶液	
			5.3	pH	8.4	8.3	8.3	8.4	8.4	8.3	8.3	8.3
			残存率(%)	100.0	98.3	98.2	98.2	98.2	98.2	98.2	98.2	98.2
①	注射用エンドキサン100mg*	100mg/5mL	外観	無色澄明	/	無色澄明	無色澄明	無色澄明				
			/	pH	8.51	/	8.45	8.51	8.58			
			残存率(%)	100.0	/	100.5	100.2	98.6				
①	カシワドール静注	20mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明				
			5.29	pH	8.36	8.37	8.37	8.38	8.42			
			残存率(%)	100.0	98.8	98.6	97.0	99.2				
①	ケイツーN静注10mg	10mg/1mL	外観	無色澄明	/	無色澄明	無色澄明	無色澄明				
			6.23	pH	8.40	/	8.42	8.42	8.37			
			残存率(%)	100.0	/	99.2	100.2	101.3				
①	ゲンタシン注10	10mg/1mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明				
			/	pH	8.35	8.34	8.35	8.33	8.34			
			残存率(%)	100.0	104.2	98.6	97.3	100.2				
①	シオマリン静注用0.5g*1	0.5g/D.W.10mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明				
			/	pH	8.37	8.33	8.36	8.36	8.20			
			残存率(%)	100.0	99.3	99.7	97.7	92.2				
①	セファメジン α 注射用0.5g*2	0.5g/D.W.5mL	外観	帯黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明				
			5.03	pH	8.41	8.40	8.34	8.33	8.27			
			残存率(%)	100.0	99.5	96.6	91.7	86.5				
①	セフォラザン注射用1g	1g/D.W.10mL	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明				
			/	pH	8.38	8.32	8.34	8.36	8.15			
			残存率(%)	100.0	100.0	98.1	94.8	87.1				







## 5-FU 注 1000mg 輸液との配合安定性

2014.10 版

### 試験法

5-FU 注 1000mg1 瓶と輸液 1 袋 (大塚生食注 250mL は 5-FU 注 1000mg4 瓶) を混合し、室温、散光下 (約 500 lx) で保存し、外観、pH、残存率を測定した。

残存率は HPLC 法により測定した。

商品名	含量/容量	外観 pH	試験項目	時間						
				配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr	48hr	72hr
大塚生食注	1000mL	無色澄明 6.28	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.45	8.44	8.42	8.41	8.41	8.42	8.42
			残存率 (%)	100.0	99.8	100.3	100.1	99.7	100.8	100.8
ブドウ糖注5%PL 「フソー」	1000mL	無色澄明 5.28	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.43	8.42	8.40	8.39	8.38	8.39	8.40
			残存率 (%)	100.0	100.0	100.1	100.0	99.7	100.6	100.5
エルネオ/バ1号輸液	1000mL	黄色澄明 5.10	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	6.13	6.14	6.13	6.12	6.11	6.13	6.14
			残存率 (%)	100.0	100.2	100.0	100.1	99.2	100.0	100.3
大塚生食注 (5-FU 4V 使用)	250mL	無色澄明 5.82	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.47	8.46	8.45	8.44	8.42	8.45	8.46
			残存率 (%)	100.0	100.1	100.6	100.5	100.0	100.9	100.9

## 5-FU 注 1000mg、5-FU 注 250 協和 輸液との配合安定性

### 試験法

5-FU 注と輸液 1 袋を混合し、室温 (約 23℃)、散光下 (約 600 lx) で保存し、外観、pH、残存率を測定した。

残存率は HPLC 法により測定した。

商品名 (容量)	5FU量	外観 pH	試験項目	時間							
				配合直後	1hr	3hr	6hr	24hr	48hr	72hr	
フィジオ35輸液* (250mL)	1000mg	無色澄明 5.0	外観	無色澄明	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	-
			pH	-	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1	-
			残存率 (%)	-	100.1	100.1	100.4	100.0	100.7	-	
フィジオ35輸液 (500mL)	1000mg	無色澄明 5.1	外観	無色澄明	無色澄明	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	-	7.8	-	7.7	7.7	7.7	7.7	
			残存率 (%)	-	100.0	-	100.2	101.7	101.2	101.2	
フィジオ35輸液 (500mL)	1125mg	無色澄明 5.1	外観	無色澄明	無色澄明	-	無色澄明	無色澄明	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
			pH	-	7.9	-	7.8	7.8	7.8	7.8	
			残存率 (%)	-	100.0	-	99.1	99.9	100.3	100.9	
フィジオ35輸液 (500mL)	1250mg	無色澄明 5.1	外観	白色沈殿	白色沈殿	-	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
			pH	-	8.0	-	7.9	7.9	7.8	7.8	
			残存率 (%)	-	100.0	-	100.1	100.5	100.2	100.7	
フィジオ140輸液 (500mL)	500mg	無色澄明 6.1	外観	無色澄明	無色澄明	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	-	8.5	-	8.4	8.4	8.4	8.4	
			残存率 (%)	-	100.0	-	99.5	99.8	100.3	100.5	
ピカナイト輸液 (500mL)	500mg	無色澄明 8.0	外観	無色澄明	無色澄明	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	-	8.5	-	8.4	8.4	8.4	8.4	
			残存率 (%)	-	100.0	-	100.3	99.5	100.5	100.8	
ネオパレン1号輸液 (1000mL)	5000mg	淡黄色澄 明 5.7	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	-	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			pH	-	8.2	-	8.0	8.0	8.0	8.0	
			残存率 (%)	-	100.0	-	99.1	100.2	100.3	100.0	
エルネオ/バ2号輸液 (1000mL)	5000mg	淡黄色澄 明 5.4	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	-	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			pH	-	7.9	-	7.7	7.7	7.7	7.7	
			残存率 (%)	-	100.0	-	99.8	100.6	100.4	100.6	
ハイカリック液-2号 (700mL)	1500mg	無色澄明 4.5	外観	無色澄明	無色澄明	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	-	6.5	-	6.4	6.3	6.3	6.3	
			残存率 (%)	-	100.0	-	99.8	100.7	100.7	101.8	
ハイカリック液-2号 (700mL)	1750mg	無色澄明 4.5	外観	白色混濁	白色混濁	-	白色混濁	白色混濁	白色混濁	白色混濁	白色混濁
			pH	-	7.0	-	6.9	6.8	6.8	6.8	
			残存率 (%)	-	100.0	-	99.7	100.7	100.8	101.1	
ハイカリック液-2号 (700mL)	2000mg	無色澄明 4.5	外観	白色沈殿	白色沈殿	-	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
			pH	-	7.3	-	7.2	7.1	7.1	7.1	
			残存率 (%)	-	100.0	-	99.9	100.9	100.7	100.7	

※ フィジオ35輸液 (250mL) については、室温 (約 23℃)、散光下 (約 500 lx) において検討

# 商品名は2013年11月時点で調査して記載

## <参考：昭和48年取得データ>

弊社で実施検討した配合変化試験結果を別表-1～2に示す。

### 【試験方法】

5-FU注250 協和250mg/5mLと配合薬剤を混合し、外観、pH、力価を測定した。5-FUの力価は paperchromatography で展開し、5-FU部分を切りとり、抽出後、265 $\mu$ mのOD値より換算して求めた。

### 【試験結果】

18品目中、5-FUの力価低下を来したものは認められなかった。

<別表-1>

配合薬剤			試験項目	時 間			
品名	含量/容量	pH		配合直後	3hr	6hr	24hr
アスパラ注射液	1g/10mL	6.80	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.30	/	(5hr) 8.31	8.50
			力価(%)	100.0	97.2	/	104.2
アドナ注	10mg/2mL	5.80	外 観	赤褐色	〃	〃	〃
			pH	8.42	/	(5hr) 8.42	8.48
			力価(%)	100.0	/	(5hr) 101.0	110.5
アリナミンF5注	5mg/1mL	3.60	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.42	/	(5hr) 8.48	8.48
			力価(%)	100.0	/	(5hr) 96.4	97.4
注射用エンドキサン*	100mg/D.W.5mL	5.48	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.62	/	(5hr) 8.40	8.38
			力価(%)	100.0	105.1	/	99.4
オンコピン注射用*	1mg/D.W.10mL	6.41	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.40	8.40	8.41	8.40
			力価(%)	100.0	94.5	/	95.3
500mgグロンサン注	500mg/2mL	5.80	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.40	8.40	8.40	8.31
			力価(%)	100.0	100.0	/	99.0
ソリタ-T3号輸液	500mL→50mL	5.92	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.32	8.32	8.32	8.32
			力価(%)	100.0	98.4	/	101.1
タチオン注射用	100mg/D.W.2mL	5.85	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.48	/	(5hr) 8.48	8.48
			力価(%)	100.0	101.0	/	98.5
デトキソール静注液	2g/20mL	8.01	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.50	8.51	8.51	8.60
			力価(%)	100.0	97.3	/	100.0
トランサミン注	250mg/5mL	7.35	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.42	/	(5hr) 8.45	8.48
			力価(%)	100.0	/	(5hr) 107.3	100.1
強力ネオミノファーゲンシー静注	20mL	6.80	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.29	8.41	8.41	8.51
			力価(%)	100.0	100.2	/	101.1
フラビタン注射液	20mg/2mL	5.40	外 観	黄色液	〃	〃	〃
			pH	8.35	(1hr) 8.40	8.40	8.50
			力価(%)	100.0	/	101.1	99.5
フルクトン注 [5%]	500mL→50mL	3.92	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.31	8.49	8.48	8.55
			力価(%)	100.0	100.2	/	103.7

\* 併用注意 (5-FU注250協和は他の抗悪性腫瘍剤との相互作用が指摘されている)



〈別表-2〉

配合薬剤			試験項目	時 間			
品名	含量/容量	pH		配合直後	3hr	6hr	24hr
フルクトン注 [20%]	20mL	3.65	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.30	8.35	8.40	8.38
			力価 (%)	100.0	103.2		98.7
メイロン静注7%	3.5g/50mL	8.20	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.35	8.45	8.55	8.91
			力価 (%)	100.0	101.0		102.0
注射用メソトレキセート	5mg/D.W.2mL	8.40	外 観	黄色液	〃	〃	〃
			pH	8.39	8.52	8.52	8.60
			力価 (%)	100.0	100.5		99.7
リンゲル液	20mL	5.05	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.40		(5hr)8.40	8.40
			力価 (%)	100.0		(5hr)99.0	103.4
リンデロン注4mg	4mg/1mL	8.65	外 観	無色澄明	〃	〃	〃
			pH	8.40	8.40	8.45	8.41
			力価 (%)	100.0	99.4		99.0

## 〈参考資料〉 効果判定基準

### ●癌化学療法効果判定基準(日本癌治療学会癌化学療法効果判定委員会試案)

		判定項目			
		腫瘍 (A)	自覚症状 (B)	他覚所見 (C)	検査成績 (D)
原発巣 (A1)	転移巣 肺、肝、腹膜(腹水)リンパ節、その他 (A2)		1. 食欲 2. 主症状	1. 体重 2. 可動性	1. 血沈 2. 貧血(HbあるいはRBC) 3. A/G 4. 血清鉄 5. LDH

### 各項目についての判定

- A1 軽快……………-26%～-100%  
 不変……………-25%～+25%  
 悪化……………+26%以上
- A2 軽快……………縮小ないし消失  
 不変……………不変  
 悪化……………悪化
- B 軽快……………2項目とも軽快  
 不変……………一方のみ軽快、他は不変、あるいはいずれも不変  
 悪化……………いずれか1つ、あるいは2項目とも悪化
- C 軽快……………2項目とも軽快  
 不変……………一方のみ軽快、他は不変あるいは、いずれも不変  
 悪化……………いずれか1つ、あるいは2項目とも悪化
- D 軽快……………5項目のうち、3項目以上正常化  
 不変……………軽快、悪化が2項目以内のもの  
 悪化……………5項目のうち、3項目以上悪化

### 効果判定

- 軽快……………1) A1, A2ともに軽快あるいはいずれか1つが軽快、他は不変  
 (B, C, Dのいかにかかわらず軽快)  
 2) A1, A2ともに不変で、B, C, Dすべてが軽快
- 不変……………A1, A2ともに不変で、B, C, Dのうち、1つでも軽快しないものがある場合
- 悪化……………1) A1, A2のうちいずれか1つ、あるいは2つとも悪化  
 2) A1, A2不変で、B, C, Dすべて悪化

### ●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-O：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ヵ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ヵ月ないしそれ以上、それが続く。  
 I-B：腫瘍の明らかな縮小が1ヵ月ないしそれ以上続き、自覚症の少なかつた症例では、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。
- 薬効 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、感覚は問題としない。
- 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。

●固形がん化学療法直接効果判定基準(奏効度の表現)

[子宮頸癌及び体癌化学療法効果判定基準に準用]

著効 Complete Response (CR)	測定可能病変、評価可能病変及び腫瘍による二次的病変がすべて消失し、新病変の出現がない状態が4週間以上持続したもの。
有効 Partial Response (PR)	1)二方向測定可能病変の縮小率が50%以上であるとともに、評価可能病変及び腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。 2)一方向測定可能病変において、それぞれの算定式で求めた縮小率が30%以上であり、評価可能病変及び腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。
不変 No Change (NC)	二方向測定可能病変の縮小率が50%未満、一方向測定可能病変においては縮小率が30%未満であるか、又はそれぞれの25%以内の増大にとどまり、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。
進行 Progressive Disease (PD)	測定可能病変の積又は径の和が25%以上の増大、又は他病変の増悪、新病変の出現がある場合。

●東京癌化学療法研究会判定基準

著効	有効	やや有効	無効
腫瘍の縮小率90%以上	腫瘍の縮小率50%以上、90%未満	腫瘍の縮小率25%以上、50%未満	腫瘍の縮小率25%未満、不変、悪化

●大阪癌化学療法共同研究グループ判定基準

有効	やや有効	無効
腫瘍の50%以上の縮小	腫瘍の25%以上の縮小	腫瘍の25%未満の縮小、不変、悪化

●各部門判定基準

判定基準名	有効例の範囲
施設ごとの判定基準	腫瘍の25%以上の縮小。 腫瘍の30%以上の縮小。 明らかな腫瘍の縮小。

●組織学的効果判定基準(大星分類)

効果判定	組織学的変化
Grade 0	癌に照射効果を認めない。
Grade I	細胞障害は認められるが癌胞巣パターン破壊は認められない。
Grade II	細胞障害、癌胞巣パターン破壊が認められる。
A→A	再増殖の可能性の強い形態的にかかなりよく保たれた癌細胞が広い範囲に存在する。(例えば腫瘍全断面の1/4以上に。)
B→B	増殖の可能性のあるかなりよく保たれた癌細胞が小範囲に認められる。(例えば腫瘍全断面の1/4以下に。)
Grade III	“non-viable”と思われる癌細胞のみが認められる。
Grade IV	癌細胞はまったく認められない。
A→A	広範囲な壊死巣を伴う。
B→B	主として肉芽組織よりなる。
C→C	癩痕組織よりなる。

●組織学的効果判定基準(高橋分類)

効果判定度	癌細胞の組織学的変化
Grade 0	変化なし。
Grade 1	細胞質の膨化・空胞化、核の濃縮等の細胞障害の認められるもの。
Grade 2	癌細胞の巨細胞化、腺腔の単純化等の癌細胞巣パターンの破壊が認められるもの。
Grade 3	広範囲な癌細胞の変性・融解、ムシ喰い像等の変化が大部分を示すもの。

●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	
不変：紅斑の25%未満消褪、25%未満増強	4週間以上	NC	
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	
不変：浸潤の25%未満消失、25%未満増強	4週間以上	NC	
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。

●組織学的効果判定基準(高橋分類)

効果判定度	癌細胞の組織学的変化
Grade 0	変化なし。
Grade 1	細胞質の膨化・空胞化、核の濃縮等の細胞障害の認められるもの。
Grade 2	癌細胞の巨細胞化、腺腔の単純化等の癌細胞巣パターンの破壊が認められるもの。
Grade 3	広範囲な癌細胞の変性・融解、ムシ喰い像等の変化が大部分を示すもの。

●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	
不変：紅斑の25%未満消褪、25%未満増強	4週間以上	NC	
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	
不変：浸潤の25%未満消失、25%未満増強	4週間以上	NC	
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。

●ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

出典 Common Toxicity Criteria, Version2.0 Publish Date April 30, 1999  
[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf)  
 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>



協和キリン株式会社

5FU0001CCA23C