

fluorouracil (JP)

フルオロウラシル

抗悪性腫瘍代謝拮抗剤

422

【基本電子添文】 5-FU注2024年6月改訂・軟膏2022年2月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《5-FU錠50・100協和1980.10.25承認》

5-FU 注250・1,000mg 軟膏5% (5g) (協和キリン)
フルオロウラシル 注250・1,000mg (東和薬品)

【組成】 [注射液]：1バイアル (5mL, 20mL), 1mL中50mg。pH：8.2～8.6 浸透圧比：約4

【軟膏】：5%

【効能・効果】 [注射]：①次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ②胃癌，肝癌，結腸・直腸癌，乳癌，膀胱癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌 ③次の疾患については，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 ④次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，治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ⑤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，治癒切除不能な膀胱癌，治癒切除不能な進行・再発の胃癌。効能関連注意 ①治癒切除不能な膀胱癌：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，次の点に注意する ②患者の病期，全身状態，*UGT1A1* (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) 遺伝子多型等について，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 (臨床成績②a③参照) ③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 ④治癒切除不能な進行・再発の胃癌：他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及びレボホリナート・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

【軟膏】：皮膚悪性腫瘍 (有棘細胞癌，基底細胞癌，皮膚附属器癌，皮膚転移癌，ポーエン病，バジェット病，放射線角化腫，老人性角化腫，紅色肥厚症，皮膚細網症，悪性リンパ腫の皮膚転移)

【用法・用量】 [注射]：フルオロウラシルとして ①単独で使用する場合 (増減) ②1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静注又は点滴静注。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静注又は点滴静注 ③1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静注又は点滴静注 ④1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静注又は点滴静注 ⑤1日10～20mg/kgを週1回静注又は点滴静注 ⑥必要に応じて1日5mg/kgを適宜動注 ⑦他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合：1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し，単独で使用する場合に準じ，又は間欠的に週1～2回用いる ⑧頭頸部癌，食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 (年齢，患者の状態などにより適宜減量)：1日1,000mg/m² (体表面積) まで

を，4～5日間連日で持続点滴。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。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる 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 (年齢，患者の状態などにより適宜減量) ⑤レボホリナートとして1回100mg/m²を2時間かけて点滴静注し，直後にフルオロウラシルとして

400mg/m²を静注，更に600mg/m²を22時間かけて持続静注。これを2日間連続して行い，2週間ごとに繰り返す ⑥レボホリナートとして1回250mg/m²を2時間かけて点滴静注し，直後にフルオロウラシルとして2,600mg/m²を24時間持続静注。1週間ごとに6回繰り返した後，2週間休薬。これを1クールとする

⑦レボホリナートとして1回200mg/m²を2時間かけて点滴静注し，直後にフルオロウラシルとして400mg/m²を静注，更にフルオロウラシルとして2,400～3,000mg/m²を46時間持続静注。これを2週間ごとに繰り返す ⑧小腸癌，治癒切除不能な膀胱癌，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 (年齢，患者の状態などにより適宜減量)：レボホリナートとして1回200mg/m²を2時間かけて点滴静注し，直後にフルオロウラシルとして

400mg/m²を静注，更にフルオロウラシルとして2,400mg/m²を46時間持続静注。これを2週間ごとに繰り返す。用法関連注意

①頭頸部癌，食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：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 ②治癒切除不能な膀胱癌：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 ③2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，④減量基準及び⑤減量時の投与量を参考に，投与再開時に減量する

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

⑥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，次の減量方法に従って，投与レベルを1レベル減量する (⑦減量時の投与量を参考にする)。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，以降の本剤急速静注を中止する

副作用※1	程度	減量方法
好中球減少	次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 ³ 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 ³ 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。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
下痢	発熱 (38℃以上) を伴う グレード3※2以上	本剤持続静注を減量
血小板減少	次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	オキサリプラチンを優先的に減量。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

	たさず投与を延期 (2)50,000/mm ³ 未満	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
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 ² に減量
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m ² に減量
粘膜炎	グレード3※ ² 以上	本剤持続静注を減量
手足症候群		

※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。※2：CTCAE version 4.0

◎減量時の投与量：オキサリプラチン85mg/m²，イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²，本剤持続静注2,400mg/m²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 ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
-2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
-3	中止	中止	中止

〔軟膏〕：1日1～2回塗布。原則として閉鎖密封療法（ODT）を行うのが望ましい

【警告】〔注射〕：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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意する。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 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（重要な基本的注意①a参照） 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（重要な基本的注意②参照） 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（禁忌②，相互作用①参照）

【禁忌】〔注射〕：①本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 ②テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び中止後7日以内の患者（警告④，相互作用①参照）

〔注射〕：【重要な基本的注意】①効能共通 ①a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。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電子添文を熟読する（警告②，特定背景関連注意①a①b，重大な副作用①a①c参照） ①b感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意する ②頭頸部癌及び食道癌：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。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（警告③参照） ③小腸癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌：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）」、「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 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ①a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（重要な基本的注意①a，重大な副作用①c参照） ①b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（重要な基本的注意①a，重大な副作用①c参照） ①c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 ①d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 ①e水痘患者：致命的な全身障害が現れるおそれがある ②腎機能障害患者：副作用が強く現れるおそれがある ③肝機能障害患者：副作用が強く現れるおそれがある 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 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：授乳しないことが望ましい ⑦小児等：副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する。小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧高齢者：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。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現れやすい

【相互作用】①併用禁忌

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン）（警告④，禁忌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中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しない	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

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現れることがある	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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②**激しい下痢**（頻度不明）：脱水症状まで至ることがある。このような症状が現れた場合には中止し、補液等の適切な処置を行う（重要な基本的注意**①a**参照） ③**重篤な腸炎**（頻度不明）：出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等が現れることがある。激しい腹痛・下痢等の症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ④**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、血小板減少等が現れることがある（重要な基本的注意**①a**、特定背景関連注意**①a**②参照） ⑤**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現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う ⑥**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現れることがある ⑦**うつ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、心室性頻拍**（いずれも頻度不明） ⑧**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現れることがある。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 ⑨**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現れた場合には中止し、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 ⑩**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、 γ -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。劇症肝炎が現れることがある ⑪**肝硬変**（頻度不明） ⑫**消化管潰瘍、重症な口内炎**（いずれも頻度不明） ⑬**急性脾炎**（頻度不明）：腹痛、血清アマラーゼ上昇等が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑭**意識障害を伴う高アンモニア血症**（頻度不明）：高アンモニア血症が発症した患者において、乳酸アシドーシスを併発したとの報告がある ⑮**肝動注における肝・胆道障害**（頻度不明）：胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等が現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 ⑯**手足症候群**（頻度不明）：手掌・足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等が現れることがある ⑰**嗅覚障害**（頻度不明）：嗅覚障害（長期投与症例に多い）が現れ、嗅覚脱失まで至ることがある ⑱**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） ⑲**溶血性貧血**（頻度不明）

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※1	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渴、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※2		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、掻痒感、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
動注時				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

発現頻度は1970年2月までの副作用頻度調査を含む。※1：潰瘍又は出血が疑われる場合には中止する。※2：動注により、注入側の皮膚にこれらの症状が強く現れることがある

【適用上の注意】 薬剤投与時の注意 ①静注により、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 ②静注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 ③動注により、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現れ、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現れることがある。これらの症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ④肝動注において、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。なお、このような症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①フルオロウシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）

が発生したとの報告がある ②フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用 (口内炎、下痢、血液障害、神経障害等) が発現するとの報告がある

【保存等】 2~8°Cに保存。有効期間：3年

【軟膏】：【特定背景関連注意】 ①妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。静注による動物実験 (ラット、マウス) で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている ②授乳婦：授乳しないことが望ましい ③小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 皮膚塗布部の激しい疼痛 (頻度不明)：皮膚塗布部の激しい疼痛が認められた場合にはステロイド軟膏を併用するか中止する

②その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
皮膚	色素沈着、発赤、局所の出血傾向	爪の変形、皮膚炎	光線過敏症、爪の変色

発現頻度は1976年4月までの副作用頻度調査を含む

【適用上の注意】 薬剤塗布時の注意 ①眼には接触させない。粘膜周辺に使用する場合には慎重に行う ②手で塗布する場合には塗布後直ちに手を洗う ③塗布部はなるべく日光にあたらぬようにする 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用 (口内炎、下痢、血液障害、神経障害等) が発現するとの報告がある 【保存等】 室温保存。有効期間：4年

【注射】：【薬物動態】 ①血中濃度 ③急速静注 ⑦癌患者5例に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 μg/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下 ④癌患者8例に9~16mg/kgを単回投与時の薬物動態パラメータ (mean ± SEM) は、半減期 $T_{1/2\alpha}$ 2.1 ± 0.5分、 $T_{1/2\beta}$ 18.9 ± 2.2分、CL 776.8 ± 91.3mL/min、Vd 0.38 ± 0.1L/kg (外国人データ) ⑥持続点滴静注：癌患者14例に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から持続点滴静注時、点滴投与中の血中濃度は約6時間で定常状態 (約0.6 μg/mL) に達し、その後持続的に推移 ②分布 ③体組織への分布：癌患者に2-¹⁴C-標識体14mg/kgを静注時、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 (外国人データ) ⑥蛋白結合率：ヒト血漿蛋白結合率は添加濃度1 μg/mLで7.5%、10 μg/mLで10.3%、25 μg/mLで9.0% (in vitro, 平衡透析法) ③代謝：癌患者に2-¹⁴C-標識体14mg/kgを静注時、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 α-fluoro-β-ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加 (外国人データ) ④排泄：癌患者に2-¹⁴C-標識体15mg/kgを静注後24時間以内に放射能は呼気中にCO₂として57%、尿中に18%排泄 (外国人データ) 【臨床成績】 有効性及び安全性

に関する試験 ①各種悪性腫瘍 国内臨床試験：国内32施設での、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次のとおり。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。有効率 (有効例/症例数) は次のとおり ③静注 (単独使用、併用使用の順)：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) 一、57.1% (24/42)、卵巣癌100.0% (1/1)、56.0% (28/50)、食道癌33.3% (2/6) ※、12.5% (2/16)、肺癌9.1% (1/11) ※、25.8% (89/345)、頭頸部腫瘍40.0% (2/5) ※、78.1% (25/32)。※：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) ⑥動注：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) ②治癒切除不能な膵癌 ③海外第II/III相試験 ⑦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クルを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m² (レボホリナート200mg/m²に相当)、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m²を急速静注、本剤2,400mg/m²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 (GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬。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。対象患者はECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 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/mm³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

投与群 [例数 (ITT)]	生存期間 (主要評価項目) 中央値 (月)	生存期間 (主要評価項目) ハザード比, P値※
FOLFIRINOX法 [127]	10.5	0.62
GEM単独投与 [128]	6.9	P<0.001

※：log-rank検定

④FOLFIRINOX法群における有害事象発現頻度は100% (166/166例) ※¹。主な有害事象は、貧血90.4% (150/166例)、疲労87.3% (144/165例) ※²、γ-GTP増加83.7% (139/166例)、血中Al-P増加83.0% (137/165例) ※²、好中球数減少79.9% (131/164例) ※³、悪心79.5% (132/166例)、血小板数減少75.2% (124/165例) ※²、下痢73.3% (121/165例) ※²及び末梢性感覚ニューロパシー70.5% (117/166例) (効能関連注意①参照)。※¹：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。※²：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。※³：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 ⑥国内第II相試験 ⑦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クル

を2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m²を急速静注、本剤2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の有効性〔奏効率(有効例/適格例)〕は38.9% (14/36)。対象患者はECOG Performance status 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/mm³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① FOLFIRINOX法における副作用発現頻度は100% (36/36例)。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-反応性蛋白増加各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)(効能関連注意①参照) 【薬効薬理】①作用機序：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てウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸合成を抑制し、DNAの合成を阻害すると考えられる。他方、ウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成、リボソームRNAの形成を阻害、これらのことも抗腫瘍効果発現に関与すると考えられる ②抗腫瘍性：NCI (National Cancer Institute, 米国) 抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した(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※1	効果※2 [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 ₁ (乳癌) [皮下]	0%, 3+ [≦42]

※1：腹水型腫瘍は生存日数の対control比、固形腫瘍は腫瘍重量の対control比。 ※2：+；やや有効，2+；有効，3+；著効

【軟膏】：【薬物動態】①吸収：6-¹⁴C標識5%軟膏をヒトの正常部皮膚及び病態皮膚に1.4~1.83mg/cm²塗布時、72時間後の未吸収放射能は正常皮膚87.7~95.3%、病態皮膚6.2~70.3%で、病態皮膚で吸収が良好(外国人データ) ②代謝：ラット背部に6-¹⁴C標識体を塗布時の尿中代謝産物は、未変化体が約7.9%、FUPA (α-fluoro-β-ureidopropionic acid) が約13.5%、FGPA (α-fluoro-β-guanidopropionic acid) が約5.8%、FBAL (α-fluoro-β-alanine) が約66.1%排泄 ③排泄：6-¹⁴C標識5%軟膏をヒトの正常部皮膚及び病態皮膚に1.4~1.83mg/cm²塗布時、72時間後の尿中からの累積回収放射能は正常部皮膚塗布で0.3~1.1%、病態皮膚塗布では15.8~61.2%で皮膚吸収の傾向と相関した尿中排泄が認められた(外国人データ) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内臨床試験：15施設で実施した皮膚腫瘍及び他の皮膚疾患患者対象の臨床試験のうち、皮膚悪性腫瘍患者における本剤単独使用での有効率(有効例/症例数)は次のとおり。なお、効果判定は主治医判定によるが、びらん形成後に塗布を中止し、その後腫瘍の大きさが1/2以上縮小したものを有効として算定した。有棘細胞癌71.4% (15/21)、基底細胞癌94.1% (16/17)、皮膚付属器癌100.0% (2/2)、皮膚転移癌33.3% (2/6)、ボーエン病89.5% (17/19)、パジェット病83.3% (10/12)、放射線角化腫100.0% (4/4)、老人性角化腫75.0% (3/4)、紅色肥厚症100.0% (2/2)、皮膚細網症75.0% (3/4)、悪性リンパ腫の皮膚転移100.0% (3/3)、計81.9% (77/94) 【薬効薬理】〔注射〕の項参照

【性状】フルオロウラシル(5-FU)は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。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。融点：約282°C(分解)