

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤

劇薬、
処方箋医薬品*

5-FU注 250mg
5-FU注 1000mg

フルオロウラシル注射液

*注意—医師等の処方箋により使用すること

2018年9-10月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「効能・効果」、「用法・用量」が追加承認されたことに伴い、「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記又は変更)

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p style="text-align: center;">【効能・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 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、<u>小腸癌</u>、<u>治癒切除不能な膵癌</u></p> <p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>1. ~ 4. 省略(変更なし)</p> <p>5. <u>小腸癌及び治癒切除不能な膵癌</u>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/m²(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/m²(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/m²(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>	<p style="text-align: center;">【効能・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 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、<u>治癒切除不能な膵癌</u></p> <p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>1. ~ 4. 省略</p> <p>5. <u>治癒切除不能な膵癌</u>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/m²(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/m²(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/m²(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>

改訂後(下線部)	←	改訂前
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意 1) ～ 7) 省略(変更なし) <u>8) 小腸癌に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)」等)を熟読すること。</u></p> <p>4. 副作用 1) 重大な副作用 (1) ～ (6) 省略(変更なし) (7) 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。 (8) ～ (16) 省略(変更なし)</p>		<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意 1) ～ 7) 省略</p> <p>4. 副作用 1) 重大な副作用 (1) ～ (6) 省略 (7) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。 (8) ～ (16) 省略</p>

「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の全文は、3～5ページをご参照ください。

【改訂理由】

1. 「効能・効果」及び「用法・用量」

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・効果」及び「用法・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ました。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^{注1)}」での報告書に基づき、公知申請^{注2)}を行っても差し支えないと判断されました。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・効果」及び「用法・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、追記しました。

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す。

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す。

2. 「重要な基本的注意」

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ました。

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

3. 「重大な副作用」

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いました。

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)をご参照ください。

〔効能・効果〕、〔用法・用量〕、〔使用上の注意〕全文

5-FU注250mg・1000mg

(下線部分：改訂箇所)

【 警 告 】

- 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。
- 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：
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。
なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。
- 3) 頭頸部癌に対して、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。〔重要な基本的注意〕の項参照
- 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、併用を行わないこと。〔相互作用〕の項参照

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【効能・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

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、治療切除不能な膵癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

治療切除不能な膵癌に対して、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。

1. 患者の病期、全身状態、*UGT1A1**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こと。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
*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。

【用法・用量】

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/m²(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/m²(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/m²(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/m²(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/m²(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/m²(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/m²(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/m²(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/m²(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. 小腸癌及び治療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

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²(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/m²(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/m²(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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合（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。〔重要な基本的注意〕の項参照

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。

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、「減量基準」及び「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 ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

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(「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 ^{注1)}	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 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。
	発熱(38℃以上)を伴う	
下痢	グレード3 ^{注2)} 以上	本剤持続静注を減量する。
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 ³ 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。
	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 に減量する。
総ビリルビン上昇	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m ² に減量する。
	グレード3 ^{注2)} 以上	本剤持続静注を減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3 ^{注2)} 以上	本剤持続静注を減量する。

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。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 3) 感染症を合併している患者[骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
- 4) 心疾患又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 5) 消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 6) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 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。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
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。
- 2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 4) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合(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。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。
- 5) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。〔相互作用〕の項参照]
- 6) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 7) 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。
- 8) 小腸癌に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)」等)を熟読すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ディーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるため、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(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

承認時及び1970年2月までの副作用頻度調査において、1,936例中、主な副作用は食欲不振295件(15.2%)、下痢・軟便239件(12.3%)、全身倦怠感172件(8.9%)、悪心・嘔吐159件(8.2%)、白血球減少153件(7.9%)、口内炎129件(6.7%)、色素沈着92件(4.8%)、脱毛74件(3.8%)等であった。

1) 重大な副作用

- (1) 激しい下痢があらわれ、**脱水症状**まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- (2) **出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄機能抑制**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) **ショック、アナフィラキシー**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- (5) **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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (6) **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (7) **急性腎障害**等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。
- (8) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (9) AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) **消化管潰瘍、重症な口内炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (11) **急性膵炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (12) **意識障害を伴う高アンモニア血症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (13) 肝動脈内投与において、**肝・胆道障害(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。なお、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (14) **手足症候群**(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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (15) **嗅覚障害**(長期投与症例に多い)があらわれ、**嗅覚脱失**まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (16) 類薬(テガフル製剤)で**劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、溶血性貧血**があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	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(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常
腎臓		蛋白尿		BUN上昇、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**		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、痒痒感、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

* 潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。

** 動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くなることもある。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄機能抑制、消化器障害(激しい下痢、口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット、マウス)で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。[「重要な基本的注意」の項6) 7) 参照]

8. 適用上の注意

投与時

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

9. その他の注意

- 1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- 2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03 (3282) 0069 FAX 03 (3282) 0102