

— 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。 —

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

2024年6-7月

協和キリン株式会社

この度、標記製品の「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、変更)

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>1. 警告</p> <p>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。</p> <p>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こと。</p> <p>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。</p> <p>1.2～1.4 省略(変更なし)</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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こと。</p> <p>[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.3参照]</p> <p>8.2～8.4 省略(変更なし)</p>	<p>1. 警告</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>1.2～1.4 省略</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.3参照]</p> <p>8.2～8.4 省略</p>

改訂後(下線部)	←	改訂前
11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.12 省略(変更なし) 11.1.13 意識障害を伴う高アンモニア血症(頻度不明) <u>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。</u> 11.1.14～11.1.18 省略(変更なし)		11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.12 省略 11.1.13 意識障害を伴う高アンモニア血症(頻度不明) 11.1.14～11.1.18 省略

「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. 「1. 警告」及び「8. 重要な基本的注意」の項

「添付文書」を「電子添文」に変更しました。

2. 「11. 副作用」の「11.1 重大な副作用」の項

乳酸アシドーシスに関して、欧州医薬品庁(EMA)のファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)の審査報告書及び欧州添付文書(SmPC)の改訂情報を入手しました。これらの情報を踏まえ、弊社で集積された国内外の症例及び文献報告を総合的に再評価した結果、高アンモニア血症に伴う乳酸アシドーシスの発現が報告されていることから、本項への追記が必要と判断したため、改訂を行うこととしました。

(自主改訂)

〔使用上の注意〕全文

5-FU注250mg・1000mg

(下線部分:改訂箇所)

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、各併用薬剤の電子添文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]

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]

5. 効能又は効果に関連する注意

(治癒切除不能な膀胱癌)

- 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*^{注)}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 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

(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)

- 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 ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 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 ^{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。
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 に減量する。
	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。
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。

7.2.3 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

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電子添文を熟読すること。[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 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)」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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

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。

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。

10. 相互作用

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(ディーエスワン)[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。

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。

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。

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、 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。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)

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。

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・足趾の紅斑、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)

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 ^{a)}	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 ^{b)}		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水泡、そう痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏症

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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。

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、水泡、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。

15. その他の注意

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。

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(<https://www.pmda.go.jp/>)」に最新の電子添文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。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150