

「効能・効果」「用法・用量」追加に伴う
「使用上の注意改訂」のお知らせ

2015年6月

東和薬品株式会社

抗悪性腫瘍剤

フルオロウラシル注250mg「トーフ」
フルオロウラシル注1000mg「トーフ」

《フルオロウラシル注射液》

このたび、平成27年2月に承認事項一部変更承認申請をしていました弊社上記製品の、「効能・効果」「用法・用量」追加が平成27年6月17日付にて、下記の内容で承認されました。また「使用上の注意」の項も改訂致しましたので、併せてお知らせ申し上げます。

1. 改訂内容

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>【効能・効果】 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>【効能・効果】 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</p>
<p>【効能・効果に関連する使用上の注意】 <u>治癒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。</u> 1) <u>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。</u> 2) <u>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。</u> *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>(←新設)</p>

該当項目のみ記載

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>1. 単独で使用する場合</p> <p>1) フルオロウラシルとして、<u>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。</u></p> <p>2) フルオロウラシルとして、<u>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。</u></p> <p>3) フルオロウラシルとして、<u>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。</u></p> <p>4) フルオロウラシルとして、<u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u></p> <p>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、<u>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。</u></p> <p>5. <u>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</u> <u>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。</u> <u>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</u></p>	<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>1. 単独で使用する場合</p> <p>1) フルオロウラシルとして、通常成人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。</p> <p>2) フルオロウラシルとして、通常成人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。</p> <p>3) フルオロウラシルとして、通常成人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。</p> <p>4) フルオロウラシルとして、通常成人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>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。</p>

該当項目のみ記載

改訂後（下線部改訂）	改訂前									
<p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <p>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>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。）</p>	<p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p>									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>程度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数</td> <td>1,500/mm³以上</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>75,000/mm³以上</td> </tr> </tbody> </table>	種類	程度	好中球数	1,500/mm ³ 以上	血小板数	75,000/mm ³ 以上				
種類	程度									
好中球数	1,500/mm ³ 以上									
血小板数	75,000/mm ³ 以上									
<p>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）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>	<p>(記載なし)</p>									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用^{注2)}</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/mm³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/mm³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>下痢</td> <td>発熱(38℃以上)を伴う グレード3^{注3)}以上</td> <td>本剤持続静注を減量する。</td> </tr> </tbody> </table>	副作用 ^{注2)}	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。	下痢	発熱(38℃以上)を伴う グレード3 ^{注3)} 以上	本剤持続静注を減量する。	
副作用 ^{注2)}	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。								
下痢	発熱(38℃以上)を伴う グレード3 ^{注3)} 以上	本剤持続静注を減量する。								

該当項目のみ記載

改訂後（下線部改訂）			改訂前
<u>副作用</u> ^{注2)}	<u>程度</u>	<u>減量方法</u>	(記載なし)
<u>血小板減少</u>	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。	
<u>総ビリルビン上昇</u>	2.0 mg/dL 超 3.0 mg/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。	
<u>粘膜炎</u> <u>手足症候群</u>	グレード 3 ^{注3)} 以上	本剤持続静注を減量する。	
注2) 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3) CTCAE version 4.0 減量時の投与量 (オキサリプラチン85mg/m ² 、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m ² 、本剤持続静注2,400mg/m ² で投与を開始した場合)			
<u>投与レベル</u>	<u>オキサリプラチン</u>	<u>イリノテカン塩酸塩水和物</u>	<u>本剤持続静注</u>
-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

該当項目のみ記載

改訂後（下線部改訂）	改訂前															
<p style="text-align: center;">【臨床成績】</p> <p>膵癌を対象としたFOLFIRINOX併用療法 （海外臨床試験）</p> <p>欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第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/m²、ホリナート400mg/m²^{注6)}、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル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(GEM1,000mg/m²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)の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG^{注7)}Performance status0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。</p> <p>(5-FU注250mg・1000mgの添付文書による)</p> <table border="1" data-bbox="177 1025 788 1288"> <thead> <tr> <th rowspan="2">疾患名</th> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数 (ITT)</th> <th colspan="2">生存期間 (主要評価項目)</th> </tr> <tr> <th>中央値 (月)</th> <th>ハザード比 P値^{注8)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌</td> <td>FOLFIRINOX法</td> <td>127</td> <td>10.5</td> <td rowspan="2">0.62 P<0.001</td> </tr> <tr> <td>GEM単独投与</td> <td>128</td> <td>6.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>注6) ホリナート400mg/m²はレボホリナート200mg/m²に相当する。 注7) Eastern Cooperative Oncology Group 注8) log-rank検定</p> <p>（国内臨床試験）</p> <p>国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第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/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、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績は、次表のとおりであった。対象患者はECOG^{注9)}Performance status0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</p>	疾患名	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 ^{注8)}	化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001	GEM単独投与	128	6.9	<p>(←新設)</p>
疾患名				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 ^{注8)}														
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001												
	GEM単独投与	128	6.9													

改訂後（下線部改訂）		改訂前
<u>定された。</u> <u>(5-FU注250mg・1000mgの添付文書による)</u>		
<u>疾患名</u>	<u>奏効率（有効例/適格例）</u>	
<u>化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌</u>	<u>38.9% (14/36)</u>	
注9) <u>Eastern Cooperative Oncology Group</u>		

該当項目のみ記載

2. 改訂理由

「効能・効果」「効能・効果に関連する使用上の注意」「用法・用量」「用法・用量に関連する使用上の注意」「臨床成績」の項（自主改訂）

弊社製品：フルオロウラシル注250mg/1000mg「トーワ」において、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ける「治癒切除不能な膵癌」の適応が承認されたことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」「臨床成績」の項を新設し、「効能・効果」「用法・用量」「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を改訂致しました。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（DSU）No. 241（2015年7月）に掲載される予定です。

また、改訂後の添付文書全文につきましては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp>）並びに弊社ホームページの「医療関係者の皆様へ」のページ（<http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff>）に掲載致します。



製造販売元
東和薬品株式会社
 大阪府門真市新橋町2番11号

【製品情報お問い合わせ先】
 学術部DIセンター
 ☎0120-108-932