

効能・効果、用法・用量、 使用上の注意(案)及びその設定根拠

効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)

及びその設定根拠

目次

1. 効能・効果及びその設定根拠.....	398
(1) 効能・効果.....	398
(2) 効能・効果に関連する使用上の注意.....	398
(3) 設定根拠.....	398
2. 用法・用量及びその設定根拠.....	399
(1) 用法・用量.....	399
(2) 用法・用量に関連する使用上の注意.....	399
(3) 設定理由.....	400
1) 用法・用量について	400
2) 食事の影響について	400
3. 使用上の注意(案)及びその設定の根拠.....	401
(1) ロイコボリン錠 25mg, ユーゼル錠 25mg	401
(2) ユーエフティ, ユーエフティ E 顆粒	405

効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)

及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠

(1) 効能・効果

ロイコボリン錠 25mg, ユーゼル錠 25mg

ホリナート・テガフル・ウラシル療法
結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強

ユーエフティ、ユーエフティ E 顆粒

下記 下線部を追記する。

テガフル・ウラシル通常療法

次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解：

頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌

ホリナート・テガフル・ウラシル療法

結腸・直腸癌

(2) 効能・効果に関連する使用上の注意

ロイコボリン錠 25mg, ユーゼル錠 25mg

術後補助療法におけるホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性は確立していない。

ユーエフティ、ユーエフティ E 顆粒

術後補助療法におけるホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性は確立していない。

(3) 設定根拠

進行再発結腸・直腸癌を対象に行った欧米での臨床第 III 相試験において、UFT/LV 療法は 5-FU/LV 療法と同等の延命効果が認められ、骨髄抑制などの安全性においては、UFT/LV 療法は 5-FU/LV 療法に比べ優れていた。また、日米で進行再発結腸・直腸癌を対象として行われたブリッジング試験において、日米それぞれ 36.4%, 34.1% の奏効率が得られた。安全性においては、日本でも米国と質的に同様な結果が示され、薬物動態プロフィールも日米間で UFT, LV ともに用量を調整する程度の差は認められなかった。

以上の結果より、ロイコボリン錠 25mg, ユーゼル錠 25mg の効能・効果を「結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強」と設定した。

ユーエフティ、ユーエフティ E 顆粒の効能・効果についてはホリナート・テガフル・ウラシル療法の項を起こし、効能・効果を整備した。

2.用法・用量及びその設定根拠

(1)用法・用量

ロイコボリン錠 25mg, ユーゼル錠 25mg

ホリナート・テガフル・ウラシル療法：

通常，成人にはホリナートとして 75mg を，1 日 3 回に分けて（約 8 時間ごとに），テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

テガフル・ウラシル配合剤の投与量は，通常，1 日量として，テガフル 300～600mg 相当量（300mg/m² を基準）を 1 日 3 回に分けて（約 8 時間ごとに），食事の前後 1 時間を避けて経口投与する。

以上を 28 日間連日経口投与し，その後 7 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

ユーエフティ，ユーエフティ E 顆粒

下記 下線部を追記する。

テガフル・ウラシル通常療法：

通常，1 日量として，テガフル 300～600mg 相当量を 1 日 2～3 回に分割経口投与する。子宮頸癌については通常，1 日量として，テガフル 600mg 相当量を 1 日 2～3 回に分割経口投与する。他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は上記に準じて投与する。

ホリナート・テガフル・ウラシル療法：

結腸・直腸癌に対して通常，1 日量として，テガフル 300～600mg 相当量（300mg/m² を基準）を 1 日 3 回に分けて（約 8 時間ごとに），食事の前後 1 時間を避けて経口投与する。

ホリナートの投与量は通常，成人にはホリナートとして 75mg を，1 日 3 回に分けて（約 8 時間ごとに），テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

以上を 28 日間連日経口投与し，その後 7 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

(2)用法・用量に関連する使用上の注意

ロイコボリン錠 25mg, ユーゼル錠 25mg

本療法は食事の影響を受けるので，食事の前後 1 時間を避けて投与すること

ユーエフティ，ユーエフティ E 顆粒

ホリナート・テガフル・ウラシル療法の場合：

1. ホリナート・テガフル・ウラシル療法は食事の影響を受けるので，食事の前後 1 時間を避けて投与すること

2. 1日の投与スケジュールは以下を参考とする。

体表面積(m ²)	UFT (mg/日)	1日の投与スケジュール(mg)		
		午前	午後	夜間
<1.17	300	100	100	100
1.17-1.49	400	200	100	100
1.50-1.83	500	200	200	100
>1.83	600	200	200	200

(3)設定理由

ロイコボリン錠 25mg , ユーゼル錠 25mg , ユーエフティ , ユーエフティ E 顆粒の用法・用量の設定にあたっては、本療法の有用性が検証された欧米での臨床第 III 相試験および日本人も対象としたブリッジング試験で用いられた用法・用量を基本として設定した。

1)用法・用量について

UFT 単独での臨床第 I 相試験では米国における UFT の投与スケジュールが検討され、UFT を 1 日 3 分割、28 日間連日で投与し、7 日間の休薬を設けることが推奨された。

その後の、UFT/LV での臨床第 I,II 相試験により、UFT/LV 療法における UFT の推奨用量 300mg/m²/日と LV150mg/日の 28 日間連日投与と 7 日間休薬の 35 日を 1 サイクルとした投与方法が推奨された。LV の投与量は、経口での吸収飽和性から、最終的に臨床第 III 相試験の投与量は 1 日 75mg/日（米国以外では 90mg/日）とされた。

海外で行われた臨床第 III 相試験での UFT の用法および用量は、本邦で現在認可されている用法・用量（通常、1 日量として、テガフル 300 から 600mg 相当量を 1 日 2~3 回に分割経口投与する）の範囲内であった。また、LV の用量は、海外での臨床第 I,II 相試験では 15mg/day と 150mg/day の低用量、高用量の検討が行われたものの、経口投与では 25mg/回での吸収飽和性が示唆されていたため、臨床第 III 相試験では 75mg/day(米国以外では 90mg/day)とされた。

進行再発結腸・直腸癌を対象に行った欧米での臨床第 III 相試験において、UFT/LV 療法は 5-FU/LV 療法と同等の延命効果が得られた。

また、日米で行われたブリッジング試験においても進行再発結腸・直腸癌を対象として、日米それぞれ 36.1% , 34.1% の奏効率が得られた。また、UFT/LV 療法は 5-FU/LV 療法に比べ、安全性に優れ、日本人でも高い忍容性が示された。薬物動態では日米間で併用投与後の LV は同等であったが、他の FT , Uracil , 5-FU , 5-MTHF は同等性は示せなかった。しかしながら、同様の奏効率と安全性が示されたことから、日米間で用量の調整を行う程度の差ではないと考えられた。

2) 食事の影響について

米国及びカナダにおいて、前治療のある固形癌患者を対象として、UFT /LV 療法の経口吸收に及ぼす食事の影響をクロスオーバー法で評価した。その結果、空腹時及び食後(高脂肪食摂取後)に LV 及び UFT を投与した場合、空腹時に比べて食後投与時の Uracil の AUC , FT から変換された 5-FU の AUC はそれぞれ 66% , 37% 減少することが示されており、食事の影響を避けるため、「食事の前後 1 時間を避けて経口投与する」ことを用法・用量に記載することとした。なお、臨床第 III 相試験およびブリッジング試験においても同様の用法が用いられていた。

3. 使用上の注意(案)及びその設定の根拠

使用上の注意(案)は、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(平成9年4月25日,薬発第606号),「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成9年4月25日,薬発第607号),「医療用医薬品の添付文書の記載要領について」(平成9年4月25日,薬安第59号)に従い,本療法の臨床試験における自他覚症状,血液学的検査,血液生化学的検査および尿検査などの成績を踏まえた上で,「テガフル・ウラシル」「レボホリナート」及び「ホリナートカルシウム5mg錠」の使用上の注意を参考として作成した。

(1) ロイコボリン錠25mg, ユーゼル錠25mg

使用上の注意(案)及びその設定根拠

使用上の注意(案)	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>1. ホリナート・テガフル・ウラシル療法は、テガフル・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められているので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。</p> <p>なお、本療法の開始にあたっては、両剤の添付文書を熟読のこと。</p> <p>2. 本療法において重篤な下痢が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、患者の状態を十分観察し、激しい腹痛、下痢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。また、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。</p> <p>3. 本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)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。</p> <p>4. 本療法とテガフル・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、本療法との併用を行わないこと(「相互作用」の項参照)。</p>	<p>1. 類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。</p> <p>2. 本療法の臨床試験に基づき記載した(特に外国人において下痢の発現率が高かった)。</p> <p>3. UFT及び類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。</p> <p>4. UFTの記載に基づく。</p>
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]</p> <p>2. 下痢(水様便)のある患者[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。]</p> <p>3. 重篤な感染症を合併している患者[骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]</p> <p>4. 本剤の成分又はテガフル・ウラシル配合剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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)</p> <p>6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p>	<p>1. 類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。</p> <p>2. 類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。</p> <p>3. 類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。</p> <p>4. UFTの記載に基づく。</p> <p>5. UFTの記載に基づく。</p> <p>6. UFTの記載に基づく。</p>
<p>【用法・用量】</p> <p>ホリナート・テガフル・ウラシル療法</p> <p>通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて(約8時間ごとに)、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。テガフル・ウラシル配合剤の投与量は、通常、1日量として、テガフル300~600mg相当量(300mg/m²を基準)を1日3回に分けて(約8時間ごとに)、食事の前後1時間を避けて経口投与する。</p> <p>以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。</p>	
<p>【用法・用量に関する使用上の注意】</p> <p>本療法は食事の影響を受けるので、食事の前後1時間を避けて投与すること(「薬物動態の項参照」)。</p>	本療法において食事の影響が認められたことから記載した。

<p>【使用上の注意】 ホリナート・テガフル・ウラシル療法はテガフル・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。</p>		本療法はUFTの細胞毒性を増強することから記載した。												
<p>【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】</p> <ul style="list-style-type: none"> (1)骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。] (2)肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。] (3)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。] (4)感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。] (5)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。] (6)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。] (7)耐糖能異常のある患者 [耐糖能異常が悪化するおそれがある。] (8)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)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (10)他の化学療法、放射線治療を受けている患者 [下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。] (11)前化学療法を受けていた患者 [下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。] 		<ul style="list-style-type: none"> (1)UFTの記載に基づく。 (2)UFTの記載に基づく。 (3)UFTの記載に基づく。 (4)UFTの記載に基づく。 (5)UFTの記載に基づく。 (6)UFTの記載に基づく。 (7)UFTの記載に基づく。 (8)UFTの記載に基づく。 (9)類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。 (10)類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。 (11)類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。 												
<p>【重要な基本的注意】</p> <ul style="list-style-type: none"> (1)重篤な下痢・腸炎等が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、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。また、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。（「重大な副作用」の項参照） (2)劇症肝炎、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上）に臨床検査（肝機能検査、血液検査等）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。 (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)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。 (5)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。 (6)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、本療法を実行する場合は少なくとも7日以上の間隔をあけること（「相互作用」の項参照）。 		<ul style="list-style-type: none"> (1)UFT及び類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。 (2)UFT及び類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。 (3)UFTの記載に基づく。 (4)UFTの記載に基づく。 (5)UFTの記載に基づく。 (6)UFTの記載に基づく。 												
<p>【相互作用】</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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）</td> <td>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日以内は本療法を実行しないこと。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>		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）	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日以内は本療法を実行しないこと。	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。	(1)UFTの記載に基づく。						
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）	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日以内は本療法を実行しないこと。	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。												
<p>(2)併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェニトイント</td> <td>フェニトイント中毒（嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等）が発現することがある。異常が認められた場合には本療法を中止するなど適切な処置を行うこと。</td> <td>テガフルによつてフェニトイントの代謝が抑制され、フェニトイントの血中濃度が上昇する。</td> </tr> <tr> <td>ワルファリンカリウム</td> <td>テガフルがワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射</td> <td>血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、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。</td> <td>副作用が相互に増強される。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フェニトイント	フェニトイント中毒（嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等）が発現することがある。異常が認められた場合には本療法を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによつてフェニトイントの代謝が抑制され、フェニトイントの血中濃度が上昇する。	ワルファリンカリウム	テガフルがワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。	他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、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。	副作用が相互に増強される。	(2)UFTの記載に基づく。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
フェニトイント	フェニトイント中毒（嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等）が発現することがある。異常が認められた場合には本療法を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによつてフェニトイントの代謝が抑制され、フェニトイントの血中濃度が上昇する。												
ワルファリンカリウム	テガフルがワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。												
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、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。	副作用が相互に増強される。												
<p>【副作用】</p> <p>1)国内臨床試験 本療法の承認申請時の国内臨床試験における副作用評価可能症例数は44例であり、副作用発現率は95.5%(42/44)であった。主な副作用は次のとおりであった。</p>		1)本療法の国内臨床試験における副作用の発現状況の概要について記載した。												

副作用	発現率	副作用	発現率		
下痢 (グレード3)	38.6% (9.1%)	口内炎 (グレード3)	34.1% (4.5%)		
食欲不振	31.8%	恶心	29.5%		
倦怠感	29.5%	色素沈着	18.2%		
白血球減少	25.0%	好中球減少	27.3%		
赤血球減少 (グレード3)	50.0% (4.5%)	ヘマトクリット値減少	40.9%		
血小板減少 (グレード3)	4.5% (2.3%)	AST(GOT)上昇 (グレード3以上)	29.5% (2.3%)		
ALT(GPT)上昇 (グレード3以上)	36.4% (2.3%)	総ビリルビン上昇 (グレード3)	47.7% (2.3%)		

2)外国臨床試験
本療法の承認申請時の外国臨床試験(ブリッジング試験)における副作用評価可能症例数は45例であり、副作用発現率は100%(45/45)であった。主な副作用は、下痢68.9%(31/45)、倦怠感66.7%(30/45)、恶心64.4%(29/45)、嘔吐31.1%(14/45)、腹痛26.7%(12/45)であった。このうちグレード¹⁾以上の副作用は、下痢22.2%(10/45)、腹痛6.7%(3/45)、恶心及び嘔吐4.4%(2/45)であった。
また、結腸・直腸癌を対象とした2種類の第Ⅲ相比較試験では、本療法施行例594例中575例(96.8%)に有害事象が認められ、主な有害事象は下痢、恶心・嘔吐、無力症、腹痛等であった。

¹⁾NCI-CTC 1998年

(1)重大な副作用〔発現頻度は不明^{注1)}〕

- 1)骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害：汎血球減少、無顆粒球症(症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向、溶血性貧血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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2)劇症肝炎等の重篤な肝障害(「警告」の項参照)
- 3)肝硬変：長期投与においてAST(GOT)、ALT(GPT)の明らかな上昇を伴わずに肝硬変があらわれることがあるので、観察を十分に行い、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。
- 4)脱水症状：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。
- 5)重篤な腸炎：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。
- 6)白質脳症等の重篤な精神神経障害：白質脳症(初期症状：めまい・ふらつき、しひれ、舌のもつれ、歩行時のふらつき、もの忘れ等)、また、四肢麻痺、錐体外路症状、知覚障害、意識障害、見当識障害、傾眠、記憶力低下、言語障害、歩行障害、尿失禁等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。
- 7)狭心症、心筋梗塞、不整脈：狭心症、心筋梗塞、不整脈(心室性頻拍等を含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常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。
- 8)急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全、ネフローゼ症候群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。
- 9)嗅覚脱失：嗅覚障害があらわれ、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。
- 10)間質性肺炎：間質性肺炎(初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)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投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 11)急性膀胱炎：急性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の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)重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血：重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血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)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死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。
- 14)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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。

2)本療法の外国臨床試験における副作用の発現状況の概要について記載した。

(1)重大な副作用
UFT及びホリナートカルシウム錠5mgの記載を参考にした。

- 1)UFTの記載に基づく。
- 2)UFTの記載に基づく。
- 3)UFTの記載に基づく。
- 4)UFTの記載に基づく。
- 5)UFTの記載に基づく。
- 6)UFTの記載に基づく。
- 7)UFTの記載に基づく。
- 8)UFTの記載に基づく。
- 9)UFTの記載に基づく。
- 10)UFTの記載に基づく。
- 11)UFTの記載に基づく。
- 12)UFTの記載に基づく。
- 13)UFTの記載に基づく。
- 14)ホリナートカルシウム錠5mgの記載に基づく。

(2)その他の副作用 次の副作用があらわ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こと。なお、過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。				(2)その他の副作用 UFT及びホリナートカルシウム錠5mg錠の記載を基本とし、本療法の国内臨床試験及び外国臨床試験結果に基づき記載した。また、国内での本療法における発現頻度を付した。
分類\頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}	
血液	赤血球減少、血色素減少、ヘマトクリット値減少、好中球減少、好酸球增多、リバ球減少	好塩基球增多	平均赤血球容積(MCV)増加	
肝臓	肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)、総ビリルビン上昇、AI-P上昇		黄疸、脂肪肝	
腎臓	蛋白尿	腎機能障害(BUN、クレアチニンの上昇等)	血尿	
消化器	食欲不振、恶心・嘔吐、下痢、口内炎、便秘、味覚異常	腹痛、心窓部痛、胸やけ、腹部膨満感、胃不快感、胃重感、舌炎、口唇炎	口角炎、口渴、胃炎、嚥下困難、腹鳴	
精神神経系	倦怠感	眩暈、しびれ、頭痛、頭重感、耳鳴	興奮	
皮膚 ^{注2)}	色素沈着	皮膚炎、皮膚の乾燥、手足症候群	皮膚びらん、角化、紅潮、光線過敏症、水疱、DLE様皮疹、爪の異常、脱毛、浮腫	
過敏症	発疹、瘙痒		尋麻疹、発赤	
循環器			動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常(ST上昇等)	
その他	総蛋白低下、LDH上昇、発熱、血糖値上昇、糖尿、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下	頻尿、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下、血清カルシウム上昇	血痰、関節痛、灼熱感、結膜充血、咳痰、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛、CK(CPK)上昇	
注1)テガフル・ウラシル又はホリナートカルシウム錠5mgにおいて認められた副作用のため、本療法においては頻度不明				
注2)色素沈着、皮膚炎等の皮膚障害は手のひら、足裏等に発現しやすいとの報告がある。				
【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、特に消化器障害(下痢、口内炎等)、骨髄抑制があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。
【妊娠、産婦、授乳婦等への投与】 (1)妊娠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。[テガフル・ウラシルを投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている)がある。] (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止せること。[テガフル・ウラシルの動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]				(1)UFTの記載に基づく。 (2)UFTの記載に基づく。
【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(「重要な基本的注意」の項参照)。				UFTの記載に基づく。
【適用上の注意】 薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]				日薬連申し合わせ事項。
【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。				(1)UFTの記載に基づく。 (2)UFTの記載に基づく。

(2)ユーエフティ、ユーエフティ E 顆粒

使用上の注意(案)	設定根拠											
<p>【警告】</p> <p>1.劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヶ月間は1ヶ月に1回以上)に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)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。</p> <p>2.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)。</p> <p>3.ホリナート・テガフル・ウラシル療法:</p> <p>(1)本療法は、テガフル・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められているので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。なお、本療法の開始にあたっては、両剤の添付文書を熟読のこと。</p> <p>(2)本療法において重篤な下痢が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、患者の状態を十分観察し、激しい腹痛、下痢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。また、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。</p> <p>(3)本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも1ケールに1回以上、特に投与開始から2ケールは、各ケール開始前及び当該ケール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)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。</p>	<p>1.変更なし。</p> <p>2.変更なし。</p> <p>3.ホリナート・テガフル・ウラシル療法として使用する場合の注意を、レボホリナートカルシウムの記載を参考にして記載した。</p>											
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1.重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発することがある。]</p> <p>2.重篤な下痢のある患者[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こすことがある。]</p> <p>3.重篤な感染症を合併している患者[骨髄抑制により感染症が増悪することがある。]</p> <p>4.本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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)</p> <p>6.妊娠又は妊娠している可能性のある婦人(「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p>	<p>1.ホリナート・テガフル・ウラシル療法において禁忌としており、本剤においても禁忌とすることが妥当と考えられる。</p> <p>2.上記と同様。</p> <p>3.上記と同様。</p> <p>4.変更なし。</p> <p>5.変更なし。</p> <p>6.変更なし。</p>											
<p>【用法・用量】</p> <p><テガフル・ウラシル通常療法></p> <p>通常、1日量として、テガフル 300~600mg相当量を1日2~3回に分割経口投与する。子宮頸癌については通常、1日量として、テガフル 600mg相当量を1日2~3回に分割経口投与する。</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は上記に準じて投与する。</p> <p>[製剤換算表]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">販売名</th> <th colspan="2">1日量(通常)</th> </tr> <tr> <th>テガフル300~600mg相当量</th> <th>(子宮頸癌の場合)テガフル600mg相当量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ユーエフティ</td> <td>3~6カプセル</td> <td>6カプセル</td> </tr> <tr> <td>ユーエフティ E顆粒</td> <td>1.5~3.0g</td> <td>3.0g</td> </tr> </tbody> </table> <p><ホリナート・テガフル・ウラシル療法></p> <p>結腸・直腸癌に対して通常、1日量として、テガフル 300~600mg相当量(300mg/m²を基準)を1日3回に分けて(約8時間ごとに)食事の前後1時間を避けて経口投与する。</p> <p>ホリナートの投与量は通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて(約8時間ごとに)テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。</p> <p>以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1ケールとして投与を繰り返す。</p>	販売名	1日量(通常)		テガフル300~600mg相当量	(子宮頸癌の場合)テガフル600mg相当量	ユーエフティ	3~6カプセル	6カプセル	ユーエフティ E顆粒	1.5~3.0g	3.0g	ホリナート・テガフル・ウラシル療法の用法・用量を追加した。
販売名		1日量(通常)										
	テガフル300~600mg相当量	(子宮頸癌の場合)テガフル600mg相当量										
ユーエフティ	3~6カプセル	6カプセル										
ユーエフティ E顆粒	1.5~3.0g	3.0g										

<p>【用法・用量に関する使用上の注意】</p> <p>ホリナート・テガフール・ウラシル療法の場合：</p> <ol style="list-style-type: none"> ホリナート・テガフール・ウラシル療法は食事の影響を受けるので、食事の前後1時間をお避け投与すること（「薬物動態の項参照」）。 1日の投与スケジュールは以下を参考とする。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体表面積 (m²)</th><th rowspan="2">UFT (mg/日)</th><th colspan="3">1日の投与スケジュール (mg)</th><th rowspan="2"></th></tr> <tr> <th>午前</th><th>午後</th><th>夜間</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><1.17</td><td>300</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td></td></tr> <tr> <td>1.17- 1.49</td><td>400</td><td>200</td><td>100</td><td>100</td><td></td></tr> <tr> <td>1.50- 1.83</td><td>500</td><td>200</td><td>200</td><td>100</td><td></td></tr> <tr> <td>>1.83</td><td>600</td><td>200</td><td>200</td><td>200</td><td></td></tr> </tbody> </table>	体表面積 (m ²)	UFT (mg/日)	1日の投与スケジュール (mg)				午前	午後	夜間	<1.17	300	100	100	100		1.17- 1.49	400	200	100	100		1.50- 1.83	500	200	200	100		>1.83	600	200	200	200		<p>外国における添付文書を参考にして記載した。</p>	
体表面積 (m ²)			UFT (mg/日)	1日の投与スケジュール (mg)																															
	午前	午後		夜間																															
<1.17	300	100	100	100																															
1.17- 1.49	400	200	100	100																															
1.50- 1.83	500	200	200	100																															
>1.83	600	200	200	200																															
<p>【使用上の注意】</p> <p>【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。] 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。] 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。] 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。] 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。] 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。] 耐糖能異常のある患者 [耐糖能異常が悪化するおそれがある。] 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。] 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 他の化学療法、放射線治療を受けている患者 [下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。] 前化学療法を受けていた患者 [下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。] 	<p>(1)変更なし。 (2)変更なし。 (3)変更なし。 (4)変更なし。 (5)変更なし。 (6)変更なし。 (7)変更なし。 (8)変更なし。 (9)類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。 (10)類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。 (11)類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。</p>																																		
<p>【重要な基本的注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上に臨床検査(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。 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（「重大な副作用」の項参照）。 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。 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。 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。 テガフール・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）。 <p>＜ホリナート・テガフール・ウラシル療法の場合＞</p> <ol style="list-style-type: none"> 重篤な下痢・腸炎等が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、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。また、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。（「重大な副作用」の項参照）。 劇症肝炎、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上）に臨床検査（肝機能検査、血液検査等）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。 	<p>変更なし。</p>																																		
<p>ホリナート・テガフール・ウラシル療法として使用する場合の注意を、レボホリナートカルシウムの記載を参考にして記載した。</p>																																			
<p>【相互作用】</p> <ol style="list-style-type: none"> 併用禁忌 	<p>(1)併用禁忌 変更なし。</p>																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワントン)</td> <td>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、テガフール・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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワントン)	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ので、テガフール・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。	<p>(1)併用禁忌 変更なし。</p>																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワントン)	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ので、テガフール・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。																																	

<p>(2)併用注意</p> <table border="1" data-bbox="198 168 737 640"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェニトイン</td><td>フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがある。異常が認められた場合には本療法を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>テガフルによつてフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。</td></tr> <tr> <td>ワルファリンカリウム</td><td>ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。</td><td>機序は不明である。</td></tr> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射</td><td>血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、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。</td><td>副作用が相互に増強される。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フェニトイン	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがある。異常が認められた場合には本療法を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによつてフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。	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することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。	他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、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。	副作用が相互に増強される。	<p>(2)併用注意 変更なし。</p>																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																															
フェニトイン	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがある。異常が認められた場合には本療法を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによつてフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。																															
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することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。																															
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、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。	副作用が相互に増強される。																															
<p>【副作用】</p> <p>承認時、再審査終了時及びその後の市販後調査(カプセル、細粒、E顆粒)における副作用評価可能症例は29586例であり、副作用発現率は14.8%(4388例)であった。主な副作用は食欲不振3.8%、恶心2.4%、嘔吐1.1%、下痢1.5%等の消化器症状、白血球減少3.1%、血小板減少1.1%、貧血0.8%等の血液障害、肝障害1.8%、色素沈着0.7%等であった。</p> <p><ホリナート・テガフル・ウラシル療法></p> <p>1)国内臨床試験</p> <p>本療法の承認申請時の国内臨床試験における副作用評価可能症例数は44例であり、副作用発現率は95.5%(42/44)であった。主な副作用は次のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="198 932 714 1313"> <thead> <tr> <th>副作用</th><th>発現率</th><th>副作用</th><th>発現率</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>下痢 (グレード3)</td><td>38.6% (9.1%)</td><td>口内炎 (グレード3)</td><td>34.1% (4.5%)</td></tr> <tr> <td>食欲不振</td><td>31.8%</td><td>恶心</td><td>29.5%</td></tr> <tr> <td>倦怠感</td><td>29.5%</td><td>色素沈着</td><td>18.2%</td></tr> <tr> <td>白血球減少</td><td>25.0%</td><td>好中球減少</td><td>27.3%</td></tr> <tr> <td>赤血球減少 (グレード3)</td><td>50.0% (4.5%)</td><td>ヘマトクリット値減少</td><td>40.9%</td></tr> <tr> <td>血小板減少 (グレード3)</td><td>4.5% (2.3%)</td><td>AST(GOT)上昇 (グレード3以上)</td><td>29.5% (2.3%)</td></tr> <tr> <td>ALT(GPT)上昇 (グレード3以上)</td><td>36.4% (2.3%)</td><td>総ビリルビン上昇 (グレード3)</td><td>47.7% (2.3%)</td></tr> </tbody> </table> <p>2)国外臨床試験</p> <p>本療法の承認申請時の外国臨床試験(ブリッジング試験)における副作用評価可能症例数は45例であり、副作用発現率は100%(45/45)であった。主な副作用は、下痢68.9%(31/45)、倦怠感66.7%(30/45)、恶心64.4%(29/45)、嘔吐31.1%(14/45)、腹痛26.7%(12/45)であった。このうちグレード3¹⁾以上の副作用は、下痢22.2%(10/45)、腹痛6.7%(3/45)、恶心及び嘔吐4.4%(2/45)であった。</p> <p>また、結腸・直腸癌を対象とした2種類の第I相比較試験では、本療法施行例594例中575例(96.8%)に有害事象が認められ、主な有害事象は下痢、恶心・嘔吐、無力症、腹痛等であった。</p> <p style="text-align: right;">¹⁾NCI-CTC 1998年</p>	副作用	発現率	副作用	発現率	下痢 (グレード3)	38.6% (9.1%)	口内炎 (グレード3)	34.1% (4.5%)	食欲不振	31.8%	恶心	29.5%	倦怠感	29.5%	色素沈着	18.2%	白血球減少	25.0%	好中球減少	27.3%	赤血球減少 (グレード3)	50.0% (4.5%)	ヘマトクリット値減少	40.9%	血小板減少 (グレード3)	4.5% (2.3%)	AST(GOT)上昇 (グレード3以上)	29.5% (2.3%)	ALT(GPT)上昇 (グレード3以上)	36.4% (2.3%)	総ビリルビン上昇 (グレード3)	47.7% (2.3%)	<p>ホリナート・テガフル・ウラシル療法の国内臨床試験及び外国臨床試験における副作用の発現状況の概要について記載した。</p>
副作用	発現率	副作用	発現率																														
下痢 (グレード3)	38.6% (9.1%)	口内炎 (グレード3)	34.1% (4.5%)																														
食欲不振	31.8%	恶心	29.5%																														
倦怠感	29.5%	色素沈着	18.2%																														
白血球減少	25.0%	好中球減少	27.3%																														
赤血球減少 (グレード3)	50.0% (4.5%)	ヘマトクリット値減少	40.9%																														
血小板減少 (グレード3)	4.5% (2.3%)	AST(GOT)上昇 (グレード3以上)	29.5% (2.3%)																														
ALT(GPT)上昇 (グレード3以上)	36.4% (2.3%)	総ビリルビン上昇 (グレード3)	47.7% (2.3%)																														
<p>(1)重大な副作用 [()内に発現頻度を記載。未記載は頻度不明。]</p> <p>1)骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害：汎白血球減少(0.1%未満)、無顆粒球症(0.1%未満)(症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少(3.1%)、血小板減少(1.1%)、貧血(0.8%)、出血傾向(0.1%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2)劇症肝炎等の重篤な肝障害(「警告」の項参照)</p> <p>3)肝硬変：長期投与においてAST(GOT)、ALT(GPT)の明らかな上昇を伴わずに肝硬変があらわれることがあるので、観察を十分に行い、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>4)脱水症状：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。</p> <p>5)重篤な腸炎：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。</p>	<p>(1)重大な副作用 変更なし。</p>																																

<p>6)白質脳症等の重篤な精神神経障害：白質脳症（初期症状：めまい・ふらつき、しごれ、舌のもつれ、歩行時のふらつき、もの忘れ等）また、四肢麻痺、錐体外路症状（0.1%未満）知覚障害（0.1%未満）、意識障害、見当識障害（0.1%未満）、傾眠（0.1%未満）、記憶力低下（0.1%未満）、言語障害（0.1%未満）、歩行障害（0.1%未満）、尿失禁等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。</p> <p>7)狭心症、心筋梗塞、不整脈：狭心症（0.1%未満）、心筋梗塞、不整脈（心室性頻拍等を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常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。</p> <p>8)急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全（0.1%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）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。</p> <p>9)嗅覚脱失：嗅覚障害（0.1%未満）（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。</p> <p>10)間質性肺炎：間質性肺炎（0.1%未満）（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）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投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。</p> <p>11)急性膵炎：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、血清アミラーゼ値の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。</p> <p>12)重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血：重篤な口内炎、消化管潰瘍（0.1%）、消化管出血（0.1%未満）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。</p> <p>13)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死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。</p>																																									
<p>(2)その他の副作用 次の副作用があらわ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こと。なお、過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。</p>	<p>(2)その他の副作用 ホリナート・テガフル・ウラシル療法の国内臨床試験における副作用を追加した。</p>																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>分類\頻度</th><th>0.1~5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明^{注1)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td><td></td><td></td><td>赤血球減少、血色素減少、ヘマクリット値減少、好中球減少、好酸球增多、リンパ球減少、好塩基球增多、平均赤血球容積(MCV)増加</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)、黄疸</td><td>脂肪肝、AI-P上昇</td><td>総ビリルビン上昇</td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td>腎機能障害(BUN、クリアチニンの上昇等)</td><td>蛋白尿、血尿</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>食欲不振、恶心・嘔吐、下痢、口内炎、腹痛、味覚異常、心窓部痛、胸やけ</td><td>便秘、腹部膨満感、舌炎、口角炎、口渴、胃炎、嚥下困難、腹鳴</td><td>胃不快感、胃重感、口唇炎</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>倦怠感、眩暈、しごれ</td><td>頭痛、耳鳴</td><td>興奮、頭重感</td></tr> <tr> <td>皮膚^{注2)}</td><td>色素沈着、爪の異常、脱毛、浮腫</td><td>びく皮膚炎、角化、紅潮、光線過敏症、水泡</td><td>DLE様皮疹、皮膚の乾燥、手足症候群</td></tr> <tr> <td>過敏症</td><td>発疹、瘙痒</td><td>尋麻疹</td><td>発赤</td></tr> <tr> <td>循環器</td><td></td><td>動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常(ST上昇等)</td><td></td></tr> <tr> <td>その他</td><td>LDH上昇、発熱</td><td>関節痛、糖尿、血糖値上昇、灼熱感、結膜充血、咳・痰、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛</td><td>血痰、CK(CPK)上昇、総蛋白低下、血清ナトリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルボル上昇、血清カルボル低下</td></tr> </tbody> </table>	分類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}	血液			赤血球減少、血色素減少、ヘマクリット値減少、好中球減少、好酸球增多、リンパ球減少、好塩基球增多、平均赤血球容積(MCV)増加	肝臓	肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)、黄疸	脂肪肝、AI-P上昇	総ビリルビン上昇	腎臓	腎機能障害(BUN、クリアチニンの上昇等)	蛋白尿、血尿		消化器	食欲不振、恶心・嘔吐、下痢、口内炎、腹痛、味覚異常、心窓部痛、胸やけ	便秘、腹部膨満感、舌炎、口角炎、口渴、胃炎、嚥下困難、腹鳴	胃不快感、胃重感、口唇炎	精神神経系	倦怠感、眩暈、しごれ	頭痛、耳鳴	興奮、頭重感	皮膚 ^{注2)}	色素沈着、爪の異常、脱毛、浮腫	びく皮膚炎、角化、紅潮、光線過敏症、水泡	DLE様皮疹、皮膚の乾燥、手足症候群	過敏症	発疹、瘙痒	尋麻疹	発赤	循環器		動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常(ST上昇等)		その他	LDH上昇、発熱	関節痛、糖尿、血糖値上昇、灼熱感、結膜充血、咳・痰、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛	血痰、CK(CPK)上昇、総蛋白低下、血清ナトリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルボル上昇、血清カルボル低下	
分類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																						
血液			赤血球減少、血色素減少、ヘマクリット値減少、好中球減少、好酸球增多、リンパ球減少、好塩基球增多、平均赤血球容積(MCV)増加																																						
肝臓	肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)、黄疸	脂肪肝、AI-P上昇	総ビリルビン上昇																																						
腎臓	腎機能障害(BUN、クリアチニンの上昇等)	蛋白尿、血尿																																							
消化器	食欲不振、恶心・嘔吐、下痢、口内炎、腹痛、味覚異常、心窓部痛、胸やけ	便秘、腹部膨満感、舌炎、口角炎、口渴、胃炎、嚥下困難、腹鳴	胃不快感、胃重感、口唇炎																																						
精神神経系	倦怠感、眩暈、しごれ	頭痛、耳鳴	興奮、頭重感																																						
皮膚 ^{注2)}	色素沈着、爪の異常、脱毛、浮腫	びく皮膚炎、角化、紅潮、光線過敏症、水泡	DLE様皮疹、皮膚の乾燥、手足症候群																																						
過敏症	発疹、瘙痒	尋麻疹	発赤																																						
循環器		動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常(ST上昇等)																																							
その他	LDH上昇、発熱	関節痛、糖尿、血糖値上昇、灼熱感、結膜充血、咳・痰、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛	血痰、CK(CPK)上昇、総蛋白低下、血清ナトリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルボル上昇、血清カルボル低下																																						
<p>注 1)自発報告及びホリナート・テガフル・ウラシル療法において認められた副作用を含むため、頻度不明</p> <p>注 2)色素沈着、皮膚炎等の皮膚障害は手のひら、足裏等に発現しやすいとの報告がある。</p>																																									
<p>【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、特に消化器障害（下痢、口内炎等）、骨髄抑制があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>類薬(レボホリナートカルシウム)の記載を参考にした。</p>																																								
<p>【妊娠、産婦、授乳婦等への投与】 (1)妊娠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。[本剤を投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている)がある。] (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]</p>	<p>変更なし。</p>																																								
<p>【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(「重要な基本的注意」の項参照)。</p>	<p>変更なし。</p>																																								

<p>【適用上の注意】</p> <p>(1)服用時：ユーエフティ E 顆粒はかまざに服用するように注意すること。</p> <p>(2)薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	変更なし。
<p>【その他の注意】</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	変更なし。