



経過記録 1 治療

プロトコール治療終了/中止後速やかにデータセンターに郵送

施設名 〇〇〇〇〇がんセンター 担当医 〇×〇×
 患者イニシャル 姓 A 名 A 性別 男 生年月日 昭和30年10月10日
 カルテ番号 12345-6789 割り付け群 * 群 症例番号 _____

記入者名: CRC記入可(自署) _____
 _____ 西暦 年 月 日

投与日	1 コース				2 コース							
	西暦	年	月	日	5FU実投与量	I-LV実投与量	西暦	年	月	日	5FU実投与量	I-LV実投与量
day1												
day8												
day15												
day22												
day29												
day36												
減量の有無	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり				0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり							
減量理由	1 <input type="checkbox"/> 血液毒性() 2 <input type="checkbox"/> 非血液毒性() 88 <input type="checkbox"/> その他()				1 <input type="checkbox"/> 血液毒性() 2 <input type="checkbox"/> 非血液毒性() 88 <input type="checkbox"/> その他()							
延期の有無	0 <input type="checkbox"/> なし				0 <input type="checkbox"/> なし							
延期理由	1 <input type="checkbox"/> 術後63日を越える延期あり or コース内の延期あり 1 <input type="checkbox"/> 血液毒性() 2 <input type="checkbox"/> 非血液毒性() 88 <input type="checkbox"/> その他()				1 <input type="checkbox"/> コース開始の延期 or コース内の延期あり 1 <input type="checkbox"/> 血液毒性() 2 <input type="checkbox"/> 非血液毒性() 88 <input type="checkbox"/> その他()							
G-CSF	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> 投与あり _____ 日間				0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> 投与あり _____ 日間							

投与日	3 コース				コメント	
	西暦	年	月	日		5FU実投与量
day1						
day8						
day15						
day22						
day29						
day36						
減量の有無	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり					
減量理由	1 <input type="checkbox"/> 血液毒性() 2 <input type="checkbox"/> 非血液毒性() 88 <input type="checkbox"/> その他()					
延期の有無	0 <input type="checkbox"/> なし					
延期理由	1 <input type="checkbox"/> コース開始の延期 or コース内の延期あり 1 <input type="checkbox"/> 血液毒性() 2 <input type="checkbox"/> 非血液毒性() 88 <input type="checkbox"/> その他()					
G-CSF	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> 投与あり _____ 日間					

DC 記入	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm()
	query()	receive2()	check3()	input3()	confirm()	fix()
	()	()	()	()	()	memo



経過記録 5 有害事象

プロトコル治療終了/中止後速やかにデータセンターに郵送

施設名 ○○○○○がんセンター 担当医 ○×○×
患者イニシャル 姓 A 名 A 性別 男 生年月日 昭和30年10月10日
カルテ番号 12345-6789 割り付け群 * 群 症例番号 * * * *

記入者名: CRC記入可(自署)
西暦 年 月 日

有害事象評価 (CTCAE) ・ 最悪gradeの日付は、それが観察された初日を記入 (grade0では"0"と記入。日付は記入不要)

Table with 3 columns: 1コース, 1コース前のgrade (月 日), 1コース中の最悪gradeと日付 (月 日). Rows include symptoms like 発熱, 色素沈着, 手足皮膚反応, 食欲不振, 下痢, 粘膜炎, 悪心, 味覚変化, 嘔吐, 感染性大腸炎, 発熱性好中球減少, G3-4の好中球減少を伴う感染, G0-2の好中球減少を伴う感染.

Table with 3 columns: 1コース, 1コース前のgrade (月 日), 1コース中の最悪gradeと日付 (月 日). Rows include 好中球数不明の感染 (胆管, 胆嚢, 気管支, 肺, 咽頭, 上気道, 膀胱, 腎臓, 尿路), 神経障害: 脳神経-嗅覚, 神経障害-運動性.

上記以外で観察された有害事象がある場合は、下記に記入して下さい

Table for CTCAE Short Name recording. Columns: CTCAEの Short Name を記載, 1コース中の最悪gradeと日付 (月 日).

コメント

DC 記入 receive1() check1() check2() input1() input2() confirm()
query() receive2() check3() input3() confirm() fix()
() () () () () memo



経過記録 7 有害事象

プロトコール治療終了/中止後速やかにデータセンターに郵送

施設名 〇〇〇〇〇がんセンター 担当医 〇×〇×
 患者イニシャル 姓 A 名 A 性別 男 生年月日 昭和30年10月10日
 カルテ番号 12345-6789 割り付け群 * 群 症例番号 * * * *

記入者名: CRC記入可(自署)
 西暦 年 月 日

有害事象評価 (CTCAE) ・最悪gradeの日付は、それが観察された初日を記入 (grade0では"0"と記入。日付は記入不要)

3コース	3コース前の grade 月 日	3コース中の 最悪gradeと日付 月 日
発熱	<input type="text"/>	<input type="text"/>
色素沈着	<input type="text"/>	<input type="text"/>
手足皮膚反応	<input type="text"/>	<input type="text"/>
食欲不振	<input type="text"/>	<input type="text"/>
下痢	<input type="text"/>	<input type="text"/>
粘膜炎(診察所見)-口腔	<input type="text"/>	<input type="text"/>
粘膜炎(機能/症状)-口腔	<input type="text"/>	<input type="text"/>
悪心	<input type="text"/>	<input type="text"/>
味覚変化	<input type="text"/>	<input type="text"/>
嘔吐	<input type="text"/>	<input type="text"/>
感染性大腸炎	<input type="text"/>	<input type="text"/>
発熱性好中球減少	<input type="text"/>	<input type="text"/>
G3-4の好中球減少を伴う感染	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 胆管	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 胆嚢(胆嚢炎)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 気管支	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 肺(肺炎)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 咽頭	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 上気道-細分類不能	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 膀胱	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 腎臓	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 尿路-細分類不能	<input type="text"/>	<input type="text"/>
G0-2の好中球減少を伴う感染	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 胆管	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 胆嚢(胆嚢炎)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 気管支	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 肺(肺炎)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 咽頭	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 上気道-細分類不能	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 膀胱	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 腎臓	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 尿路-細分類不能	<input type="text"/>	<input type="text"/>

3コース	3コース前の grade 月 日	3コース中の 最悪gradeと日付 月 日
好中球数不明の感染	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 胆管	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 胆嚢(胆嚢炎)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 気管支	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 肺(肺炎)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 咽頭	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 上気道-細分類不能	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 膀胱	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 腎臓	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- 尿路-細分類不能	<input type="text"/>	<input type="text"/>
神経障害:脳神経-嗅覚	<input type="text"/>	<input type="text"/>
神経障害-運動性	<input type="text"/>	<input type="text"/>

上記以外で観察された有害事象がある場合は、下記に記入して下さい

CTCAEの ↓ Short Name を記載	1コース中の 最悪gradeと日付 月 日
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

コメント

DC 記入 receive1() check1() check2() input1() input2() confirm()
 query() receive2() check3() input3() confirm() fix()
 () () () () () memo



治療終了報告

プロトコル治療終了/中止後速やかにデータセンターに郵送

施設名 ○○○○○がんセンター 担当医 ○× ○×
患者イニシャル 姓 A 名 A 性別 男 生年月日 昭和30年10月10日
カルテ番号 12345-6789 割り付け群 * 群 症例番号 ****

記入者名: CRC記入可(自署)
西暦 年 月 日

組織学的病期 (TNM分類) □ p-I □ p-IIA □ p-IIB □ p-IIIA □ p-IIIB □ p-IIIC □ p-IV
術後補助化学療法の有無 □ なし □ あり
p-IIIで術後補助化学療法が行えなかった理由

プロトコル中止の場合 判定日: 西暦 年 月 日

プロトコル治療の主な中止/終了の理由

- 1 □ 規定治療(p-I, p-II:手術, p-III:手術+術後化療)を完了
2 □ プロトコル治療無効と判断し、中止
3 □ 有害事象のため、プロトコル治療中止(規定期間内に毒性が改善せず中止した場合も含む)
4 □ 有害事象との関連が否定できない理由によるプロトコル治療中止
5 □ 有害事象と関連が否定できる理由によるプロトコル治療中止
6 □ プロトコル治療期間中の死亡
88 □ その他の理由によりプロトコル治療中止

コメント

Table with columns for DC 記入 and fields: receive1, check1, check2, input1, input2, confirm, query, receive2, check3, input3, confirm, fix, memo

追跡調査用紙

までにデータセンターに郵送

施設名 ○○○○○がんセンター 担当医 ○× ○×
 患者イニシャル 姓 A 名 A 性別 男 生年月日 昭和30年10月10日
 カルテ番号 12345-6789 症例番号 ****

記入者名: CRC記入可(自署)
 西暦 年 月 日

再発 登録後、再発なし(再発不明を含む) 最新の無再発生存確認日 西暦 年 月 日
 登録後、再発あり 再発判定日 西暦 年 月 日

局所再発部位
 詳細

前回調査までの報告

二次がん なし あり 判定日 西暦 年 月 日
 部位

後治療 なし あり → 化学療法 なし あり 内容、開始日
 その他の治療 なし あり 内容、開始日

転帰 前回調査までの報告 生存 最新の生存確認日 西暦 年 月 日
 死亡 死亡日 西暦 年 月 日
 死因 原病死 他病死 治療関連死 その他 不明

いずれの死因の場合も死亡時の状況を記入
 死亡の状況

術後晚期合併症 (CTCAE) * 各有害事象のgradeの内容については、別紙参照

<ul style="list-style-type: none"> 最近の6ヶ月について記入 術後初回退院に至らない場合は、記入不要 	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">術後晚期合併症の最悪 gradeと日付</th> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> <tr> <td>イレウス</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> <tr> <td>消化管閉塞</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- 結腸</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> <tr> <td>- 小腸-細分類不能</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> <tr> <td>浮腫: 四肢</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> <tr> <td>浮腫: 体幹/生殖器</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> </table>	術後晚期合併症の最悪 gradeと日付			便秘	<input type="text"/>	月 日	下痢	<input type="text"/>	月 日	イレウス	<input type="text"/>	月 日	消化管閉塞			- 結腸	<input type="text"/>	月 日	- 小腸-細分類不能	<input type="text"/>	月 日	浮腫: 四肢	<input type="text"/>	月 日	浮腫: 体幹/生殖器	<input type="text"/>	月 日	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">術後晚期合併症の最悪 gradeと日付</th> </tr> <tr> <td>泌尿生殖器狭窄</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- 尿管</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> <tr> <td>頻尿</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> <tr> <td>残尿・尿閉</td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> </tr> </table> <p>・上記以外の術後合併症を記入</p> <table border="1"> <tr> <th colspan="3">CTCAEの ↓ Short Name を記載</th> <th colspan="3">術後晚期合併症の最悪 gradeと日付</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td><input type="text"/></td> <td>月 日</td> <td></td> </tr> </table>	術後晚期合併症の最悪 gradeと日付			泌尿生殖器狭窄			- 尿管	<input type="text"/>	月 日	頻尿	<input type="text"/>	月 日	残尿・尿閉	<input type="text"/>	月 日	CTCAEの ↓ Short Name を記載			術後晚期合併症の最悪 gradeと日付						<input type="text"/>	月 日					<input type="text"/>	月 日	
術後晚期合併症の最悪 gradeと日付																																																														
便秘	<input type="text"/>	月 日																																																												
下痢	<input type="text"/>	月 日																																																												
イレウス	<input type="text"/>	月 日																																																												
消化管閉塞																																																														
- 結腸	<input type="text"/>	月 日																																																												
- 小腸-細分類不能	<input type="text"/>	月 日																																																												
浮腫: 四肢	<input type="text"/>	月 日																																																												
浮腫: 体幹/生殖器	<input type="text"/>	月 日																																																												
術後晚期合併症の最悪 gradeと日付																																																														
泌尿生殖器狭窄																																																														
- 尿管	<input type="text"/>	月 日																																																												
頻尿	<input type="text"/>	月 日																																																												
残尿・尿閉	<input type="text"/>	月 日																																																												
CTCAEの ↓ Short Name を記載			術後晚期合併症の最悪 gradeと日付																																																											
			<input type="text"/>	月 日																																																										
			<input type="text"/>	月 日																																																										

コメント

DC 記入	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm()
	query()	receive2()	check3()	input3()	confirm()	fix()
	()	()	()	()	()	memo

grade	1	2	3	4
術中損傷-選択 カテゴリー末尾の項目より 選択 注:ここで「選択すべきAE」は、手術時に認められた、重要でかつ事前に想定していなかった損傷と定義する。術中所見に基づく術式の変更による追加的、外科的処置は「選択すべきAE」に該当しない。術中損傷の結果として生じた患者に好ましくない後遺症はすべて、該当するCTCAE用語で記録しgradingしなければならない	損傷臓器/構造の修復を要するが切除を要さない	損傷臓器/構造の部分切除を要する	損傷臓器/構造の完全切除または再建術を要する	生命を脅かす; 活動不能/動作不能
術中損傷-選択				
聴覚/耳 -内耳 -中耳 -外耳-細分類不能 -外耳-耳介	頭頸部 -歯肉 -喉頭 -口唇/口周囲 -顔面-細分類不能 -鼻腔 -鼻咽頭 -頸部-細分類不能 -鼻 -口腔-細分類不能 -耳下腺 -咽頭 -唾液管 -唾液腺 -副鼻腔 -歯 -舌 -上気道/上部消化管-細分類不能	神経 -脳 -髄膜 -脊髄 -神経 -腕神経叢 -第I脳神経(嗅神経) -第II脳神経(眼神経) -第III脳神経(動眼神経) -第IV脳神経(滑車神経) -第V脳神経(三叉神経)運動系 -第V脳神経(三叉神経)感覚系 -第VI脳神経(外転神経) -第VII脳神経(顔面神経)運動系-顔面 -第VII脳神経(顔面神経)感覚系-味覚 -第VIII脳神経(前庭神経) -第IX脳神経(舌咽神経)咽頭運動系 -第IX脳神経(舌咽神経)耳-咽頭-舌感覚系 -第X脳神経(迷走神経) -第XI脳神経(副神経) -第XII脳神経(舌下神経) -脳神経または分枝-細分類不能 -舌神経 -肺胸郭の神経 -末梢運動神経-細分類不能 -末梢感覚神経-細分類不能 -反回喉頭神経 -仙骨神経叢 -坐骨神経 -胸背神経	眼球 -結膜 -角膜 -眼-細分類不能 -水晶体 -網膜	
心血管系 -大動脈 -頸動脈 -大脳動脈 -下肢の動脈 -上肢の動脈 -肝動脈 -臓器の主要な動脈 -肺動脈 -動脈-細分類不能 -心臓 -脾臓 -下肢の静脈 -上肢の静脈 -肝静脈 -下大静脈 -頸静脈 -臓器の主要な静脈 -門脈 -肺静脈 -上大静脈 -静脈-細分類不能	消化管 -腹部-細分類不能 -肛門括約筋 -肛門 -虫垂 -盲腸 -結腸 -十二指腸 -食道 -回腸 -空腸 -口腔 -腹腔 -直腸 -小腸-細分類不能 -ストーマ -胃		肺/上気道 -気管支 -肺 -縦隔 -胸膜 -胸管 -気管 -上気道-細分類不能	腎/泌尿生殖器 -膀胱 -子宮頸部 -卵管 -腎臓 -卵巢 -骨盤-細分類不能 -陰茎 -前立腺 -陰囊 -精巣 -尿管 -尿道 -尿路導管 -尿路-細分類不能 -子宮 -陰 -外陰部
皮膚科/皮膚 -乳房 -爪 -皮膚				
内分泌 -副腎 -副甲状腺 -下垂体 -甲状腺	肝胆膵 -胆管-総胆管 -胆管-総肝管 -胆管-左肝管 -胆管-右肝管 -胆管-細分類不能 -胆嚢 -肝 -脾 -膵管			
	筋骨格 -骨 -軟骨 -下肢 -上肢 -関節 -靭帯 -筋肉 -軟部組織-細分類不能 -腱			
血栓症/血栓/塞栓症	-	深部静脈血栓症または心内血栓; 処置は要さない(例: 抗凝固薬, 血栓溶解剤, フィルター, 侵襲的処置)	深部静脈血栓症または心内血栓; 処置: 肺塞栓症を含む塞栓症を要する(例: 抗凝固薬, 血栓溶解剤, フィルター, 侵襲的処置)	

grade	1	2	3	4
発熱 (ANC < 1.0 × 10 ⁹ /Lと定義される好中球減少がない場合) 注: ここで示した体温は口腔内または鼓膜測定のものである。	38.0-39.0°C	>39.0-40.0°C	>40.0°Cが≤24時間持続	>40.0°Cが>24時間持続
創傷合併症-非感染性 注: 創傷合併症-非感染性は、創傷、ヘルニア、裂開、内臓露出、創傷再処置のための二次手術に適用する	浅層筋膜を超えない深さの、創長の≤25%の表層性創離開	局所的処置を要する、創長の>25%の創離開; 症状のないヘルニア	絞扼の所見のない、症状を伴うヘルニア; 内臓露出を伴わない筋膜離開/裂開; 創の縫合閉鎖または外科的な再処置を要する; 入院または高圧酸素療法を要する	絞扼の所見があり、症状を伴うヘルニア; 内臓露出を伴う筋膜離開; 皮弁による大規模な再建、移植、切除、切断術を要する
消化管瘻-選択 一腹部の瘻孔-細分類不能 一肛門 一胆管 一結腸/盲腸/虫垂 一十二指腸 一食道 一胆嚢 一回腸 一空腸 一口腔 一臍 一咽頭 一直腸 一唾液腺 一小腸-細分類不能 一胃	症状がなく、画像所見のみ	症状がある; 消化管機能の変化 (例: 摂食習慣の制約、下痢または消化管からの水分喪失); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化 (例: 摂食習慣の制約/下痢/消化管からの水分喪失); ≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
注: 瘻孔は、2つの体腔間または体腔と皮膚の間に形成された異常な交通と定義する。瘻孔の部位は、異常が発生したと思われる部位を選択する。 例えば、食道癌の切除や放射線照射による気管-食道瘻は消化管瘻-食道としてgradingする				
イレウス (腸管の機能的閉塞/神経性便秘) 注: 消化管イレウスは上部または下部消化管機能の変化に適用する。(例: 胃または結腸の排出遅延)	症状がなく、画像所見のみ	症状がある; 消化管機能に変化(例: 摂食習慣の制約); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化; ≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
消化管リーク-選択 一胆管 一食道 一大腸 一リーク-細分類不能 一臍 一咽頭 一直腸 一小腸 一人工肛門 一胃	症状がなく、画像所見のみ	症状がある; 内科的治療を要する	症状があり、消化管機能障害あり; 侵襲的処置または内視鏡的処置を要する	生命を脅かす
注: 消化管リーク(吻合も含む)-選択は、臨床徴候/症状または画像所見により確認された。瘻の形成を伴わない吻合部リークまたは導管リークに適用する。(例: 胆道、食道、腸、臍、咽頭、直腸)				
消化管閉塞-選択 一盲腸 一結腸 一十二指腸 一食道 一胆嚢 一回腸 一空腸 一直腸 一小腸-細分類不能 一人工肛門 一胃	症状がなく画像所見のみ	症状あり; 消化管機能に変化あり(例: 摂食習慣の制約、嘔吐、下痢、消化管からの水分喪失); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化あり(例: 摂食習慣の制約、嘔吐、下痢、消化管からの水分喪失); ≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する; 外科的処置を要する	生命を脅かす; 臓器の全摘が必要な外科的処置を要する (例: 結腸全摘)
消化管出血-選択 一腹部-細分類不能 一肛門 一胆管 一盲腸/虫垂 一結腸 一十二指腸 一食道 一回腸 一空腸 一肝 一下部消化管-細分類不能 一口腔 一臍 一腹腔 一直腸 一人工肛門 一胃 一上部消化管-細分類不能 一静脈瘤(食道) 一静脈瘤(直腸)	軽度(鉄補充以外の治療を要さない)	症状があり、内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する; 放射線照射(出血部位に対する止血目的)	生命を脅かす; 大がかりな(major)緊急処置を要する
注: 輸血とは濃厚赤血球(pRBC)を意味する。				
好中球数が正常またはG 1-2の好中球減少を伴う感染-選択	—	限局性、局所的処置を要する	抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例: 敗血症性ショック、血圧低下、アシドーシス、壊死)
聴覚器/耳 一外耳(外耳炎) 一中耳(中耳炎) 心血管系 一動脈 一心臓 一脾臓 一静脈 皮膚科/皮膚 一口腔/口周囲 一ストーマ周囲 一皮膚(蜂巣炎) 一爪	消化管 一腹部-細分類不能 一肛門/肛門周囲 一虫垂 一盲腸 一結腸 一歯 一十二指腸 一食道 一回腸 一空腸 一口腔-歯肉(歯肉炎) 一腹腔 一直腸 一唾液腺 一小腸-細分類不能 一胃 全身 一血液 一カテーテル感染 一異物(例: 移植片、インプラント、プロテーゼ、ステント) 一創傷	肝胆臓 一胆管 一胆嚢(胆嚢炎) 一肝 一脾 リンパ管 一リンパ管 筋骨格 一骨(骨髄炎) 一関節 一筋肉(感染性筋炎) 一軟部組織-細分類不能 神経 一脳(感染性脳炎) 一脳+脊髄(脳脊髄炎) 一髄膜(髄膜炎) 一脳神経 一末梢神経 一脊髄(脊髄炎)	眼球 一結膜 一角膜 一眼-細分類不能 一水晶体 肺/上気道 一気管支 一喉頭 一肺(肺炎) 一縦隔-細分類不能 一粘膜 一頸部-細分類不能 一鼻 一鼻周囲 一咽頭 一胸膜(胸膜炎) 一副鼻腔 一気管 一上気道/上部消化管-細分類不能 一上気道-細分類不能	腎臓/泌尿生殖器 一膀胱 一腎臓 一前立腺 一尿管 一尿道 一尿路-細分類不能 性/生殖機能 一子宮頸部 一卵管 一骨盤-細分類不能 一陰茎 一陰嚢 一子宮 一陰道 一外陰部
泌尿生殖器閉塞-選択 一膀胱 一卵管 一前立腺 一精索 一ストーマ 一精巣 一尿管 一尿道 一子宮 一陰道 一精管	症状がなく、画像所見または内視鏡的所見のみ	症状があるが、水腎症、敗血症、腎機能障害を伴わない; 拡張術/内視鏡的再建術/ステント留置を要する	症状あり、臓器機能に影響を及ぼす(例: 敗血症、水腎症、腎機能障害); 外科的処置を要する	生命を脅かす; 臓器不全; 臓器の全摘が必要な外科的処置を要する

grade	1	2	3	4
発熱 (ANC < 1.0 × 10 ⁹ /Lと定義される好中球減少がない場合) 注: ここで示した体温は口腔内または鼓膜測定のものである	38.0-39.0°C	>39.0-40.0°C	>40.0°Cが≤24時間持続	>40.0°Cが>24時間持続
色素沈着	軽度または限局性の色素沈着	顕著なまたは全身性の色素沈着	—	—
手足皮膚反応	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例: 紅斑)	機能障害のない皮膚の変化(例: 剥離, 水疱, 出血, 腫脹)または疼痛	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化	—
食欲不振	食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; <24時間の静脈内輸液を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加; 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≥7日の排便回数増加; 便失禁; ≥24時間の静脈内輸液を要する; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加; 日常生活に支障あり	生命を脅かす (例: 循環動態の虚脱)
注: 下痢には小腸または結腸に原因がある下痢と人工肛門に伴う下痢の両者が含まれる				
粘膜炎(診察所見)-選択 —肛門 —咽頭 —食道 —直腸 —大腸 —小腸 —喉頭 —胃 —口腔 —気管	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜;わずかな外傷で出血	組織の壊死; 顕著な自然出血; 生命を脅かす
粘膜炎(機能/症状)-選択 —肛門 —咽頭 —食道 —直腸 —大腸 —小腸 —喉頭 —胃 —口腔 —気管	上気道/上部消化管;わずかな症状で摂食に影響なし;わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない	上気道/上部消化管;症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嘔吐することはできる。呼吸器症状があり機能障害があるが日常生活に支障はない	上気道/上部消化管;症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない。呼吸器症状があり日常生活に支障がある	生命を脅かす症状がある
注: 粘膜炎/口内炎(機能/症状)は、放射線、薬剤、GVHDによる上気道/上部消化管の粘膜炎に適用してもよい				
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少; <24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分; ≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
味覚変化	味覚変化はあるが食事に影響なし	味覚変化が食事に影響する(例: 経口栄養補給); 嫌な味がする; 味覚の喪失	—	—
嘔吐	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2-5エピソードの嘔吐; <24時間の静脈内輸液を要する	24時間に≥6エピソードの嘔吐; ≥24時間の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす
感染性大腸炎	症状がなく、病理所見または画像所見のみ	粘液便または血便の混入を伴う腹痛	抗生物質の静脈内投与またはTPNを要する	生命を脅かす(例: 穿孔, 出血, 虚血, 壊死, 中毒性巨大結腸症); 外科的切除や腸瘻の造設を要する
発熱性好中球減少 (臨床的または微生物学的に感染が確認されない感染不明の発熱) (ANC < 1.0 × 10 ⁹ /L, 発熱 ≥ 38.5°C)	—	—	あり	生命を脅かす (例: 敗血症性ショック, 血圧低下, アシドシス, 壊死)
G3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的または微生物学的に確認)(ANC < 1.0 × 10 ⁹ /L)-選択	—	限局性, 局所的処置を要する	抗生物質の静脈内投与/抗真菌剤/抗ウイルス剤による治療を要する; IVRIによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例: 敗血症性ショック, 血圧低下, アシドシス, 壊死)
注: 感染が確認されていないGrade 3-4の好中球減少を伴う発熱は、発熱性好中球減少(臨床的または微生物学的に感染が確認されない感染不明の発熱)にgradingする				
好中球数が正常またはG1-2の好中球減少を伴う感染-選択	—	限局性, 局所的処置を要する	抗生物質の静脈内投与/抗真菌剤/抗ウイルス剤による治療を要する; IVRIによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例: 敗血症性ショック, 血圧低下, アシドシス, 壊死)
好中球数不明の感染-選択	—	限局性, 局所的処置を要する	抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の静脈内投与による治療を要する; IVRIによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例: 敗血症性ショック, 血圧低下, アシドシス, 壊死)
注: 好中球数が不明な感染-選択はANCが不明であるまれな症例に適用する。				
感染 - 選択				
聴覚器/耳 —外耳(外耳炎) —中耳(中耳炎)	—歯 —十二指腸 —食道 —回腸 —空腸 —口腔-歯肉(歯肉炎) —腹腔 —直腸 —唾液腺 —小腸-細分類不能 —胃	肝胆臓 —胆管 —胆嚢(胆嚢炎) —肝 —脾	眼球 —結膜 —角膜 —眼-細分類不能 —水晶体	腎臓/尿生殖器 —膀胱 —腎臓 —前立腺 —尿管 —尿道 —尿路-細分類不能
心血管系 —動脈 —心臓 —脾臓 —静脈	—血液 —カテーテル感染 —異物(例: 移植片, インプラント, プロテーゼ, スtent)	リンパ管 —リンパ管	肺/上気道 —気管支 —喉頭 —肺(肺炎) —縦隔-細分類不能 —粘膜炎 —頸部-細分類不能 —鼻 —鼻周囲 —咽頭 —胸膜(胸膜炎) —副鼻腔 —気管 —上気道/上部消化管-細分類不能 —上気道-細分類不能	性/生殖機能 —子宮頸部 —卵管 —骨盤-細分類不能 —陰茎 —陰囊 —子宮 —陰莖 —外陰部
皮膚科/皮膚 —口唇/口周囲 —ストーマ周囲 —皮膚(蜂巣炎) —爪	全身 —創傷	筋骨格 —骨(骨髄炎) —関節 —筋肉(感染性筋炎) —軟部組織-細分類不能	—鼻 —鼻周囲 —咽頭 —胸膜(胸膜炎) —副鼻腔 —気管 —上気道/上部消化管-細分類不能 —上気道-細分類不能	
消化管 —腹部-細分類不能 —肛門/肛門周囲 —虫垂 —盲腸 —結腸		神経 —脳(感染性脳炎) —脳+脊髄(脳脊髄炎) —髄膜(髄膜炎) —脳神経 —末梢神経 —脊髄(脊髄炎)		
神経障害: 脳神経-選択 —第I脳神経(嗅覚) —第II脳神経(視覚) —第III脳神経(眼球運動) —第IV脳神経(眼球の下方, 内転運動) —第V脳神経(顎運動; 顔面知覚) —第VI脳神経(眼球の外転) —第VII脳神経(顔面の運動; 味覚) —第VIII脳神経(聴覚および平衡感覚) —第IX脳神経(咽頭の運動; 耳, 咽頭, 舌の知覚) —第X脳神経(口蓋, 咽頭, 喉頭の運動) —第XI脳神経(胸鎖乳突筋および僧帽筋の運動) —第XII脳神経(舌の運動)	症状がなく、診察/検査によってのみ確認される	症状があるが、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり	生命を脅かす; 活動不能/動作不能
神経障害: 運動性	症状がなく、診察/検査によってのみ脱力が確認される	症状を伴う脱力により機能障害はあるが、日常生活には支障がない	脱力により日常生活に支障あり; 歩行時にバランスの確保または補助を要する(例: 杖または歩行器)	生命を脅かす; 活動不能/動作不能(例: 麻痺)
注: 運動性脳神経障害は、神経障害: 脳神経-選択にgradingする				

grade	1	2	3	4
便秘	不定期または間欠的な症状; 便軟化剤/緩下剤/食事の工夫/洗腸を不定期に使用	緩下剤または洗腸の定期的使用 を要する持続的的症状	日常生活に支障をきたす症状; 排便を要する頑固な便秘	生命を脅かす (例: 腸閉塞, 中毒性巨大結腸)
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; <24時間の静脈内輸液を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加; 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≥7/日の排便回数増加; 便失禁; ≥24時間の静脈内輸液を要する; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加; 日常生活に支障あり	生命を脅かす (例: 循環動態の虚脱)
注: 下痢には小腸または結腸に原因がある下痢と人工肛門に伴う下痢の両者が含まれる				
イレウス	症状がなく、画像所見のみ	症状がある; 消化管機能に変化(例: 摂食習慣の制約); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化; ≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
注: 消化管イレウスは上部または下部消化管機能の変化に適用する。(例: 胃または結腸の排出遅延)				
消化管閉塞-選択 —盲腸 —空腸 —結腸 —直腸 —十二指腸 —小腸-細分類不能 —食道 —人工肛門 —胆嚢 —胃 —回腸	症状がなく画像所見のみ	症状あり; 消化管機能に変化あり(例: 摂食習慣の制約, 嘔吐, 下痢, 消化管からの水分喪失); <24時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化あり(例: 摂食習慣の制約, 嘔吐, 下痢, 消化管からの水分喪失); ≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する; 外科的処置を要する	生命を脅かす; 臓器の全摘が必要な外科的処置を要する(例: 結腸全摘)
浮腫: 四肢	四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積または周長の差が5-10%; 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる; 圧痕浮腫(pitting edema)	四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積または周長の差が>10-30%; 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる; 皮膚のしわの消失; 解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる	体積の差が>30%; リンパ漏; 解剖学的な輪郭の異常が著明である; 日常生活に支障あり	悪化した場合(すなわちリンパ管肉腫); 切断を要する; 活動不能/動作不能
浮腫: 体幹/生殖器	腫脹または解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる; 圧痕浮腫(pitting edema)	解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる; 皮膚のしわの消失; 解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる	リンパ漏; 解剖学的な輪郭の異常が著明である; 日常生活に支障あり;	悪化した場合(すなわちリンパ管肉腫); 活動不能/動作不能
泌尿生殖器狭窄-選択 —膀胱 —卵管 —前立腺 —精索 —ストーマ —精巣 —尿管 —尿道 —子宮 —陰 —精管	症状がなく、画像または内視鏡的所見のみ	症状があるが、水腎症、敗血症、腎機能障害を伴わない; 拡張術/内視鏡的再建術/ステント留置を要する	症状あり、臓器機能に影響を及ぼす(例: 敗血症、水腎症、腎機能障害); 外科的処置を要する	生命を脅かす; 臓器不全; 臓器の切除が必要な外科的処置を要する
頻尿	排尿回数または夜間排尿が正常時の≤2倍の増加; 遺尿	正常時の>2倍の排尿回数増加 ただし1時間に<1回	1時間に≥1回の尿意切迫; カテーテル留置を要する	—
残尿・尿閉	残尿感や尿滴下があるが明らかな残尿はない; 周術期の一時的な残尿	薬物治療が必要な残尿; 周術期を超えて一時的な6週未満のカテーテル留置が必要な術後膀胱アトニー	1日1回以上の導尿を要する; 泌尿器科的処置を要する (例: TURP, 膀胱瘻, 尿道切開)	生命を脅かす; 臓器不全(例: 膀胱破裂); 臓器の切除が必要な外科的処置を要する
注: 残尿の病因が判明している場合は、泌尿生殖器閉塞-選択[腎]; 泌尿生殖器狭窄(吻合部を含む)-選択[腎]にgradingする。				

抗悪性腫瘍剤

劇薬、指定医薬品、
要指示医薬品*

5-FU注250 協和

5-FU Injection 250 Kyowa
フルオロウラシル注射液

*注意一医師等の処方せん・指示により使用すること

承認番号	21400AMZ00037
薬価収載	2002年 7月
販売開始	1967年 10月
薬効再評価(第20次)	1982年 8月
効能追加等	頭頸部癌、結腸・直腸癌(併用療法等):2005年 2月
警告設定	1993年 10月

※※【 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すること。
- 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は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

【組 成・性 状】

1. 組成

5-FU注250協和は、1管5mL中に次の成分を含有する。

有効成分	日高フルオロウラシル	250mg
添加物	トリアミノメタン (トロメタモール)	423.5mg

2. 製剤の性状

外 観	規格pH域	浸透圧比
無色～微黄色澄明の注射液	8.2～8.6	約4

※※【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

【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。

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。

※※ 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週間以上の間隔を空けて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じて投与する。

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通常成人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通常成人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通常成人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。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

【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。

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 (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。
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。
- (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、鉗体外路症状、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) 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、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)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分にを行い、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、観察を十分にを行い、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あらわれることがある。

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

- 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)で多胎症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]
- 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

1) 投与時

- 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。

- 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。

- 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。

2) アンブルカット時

本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

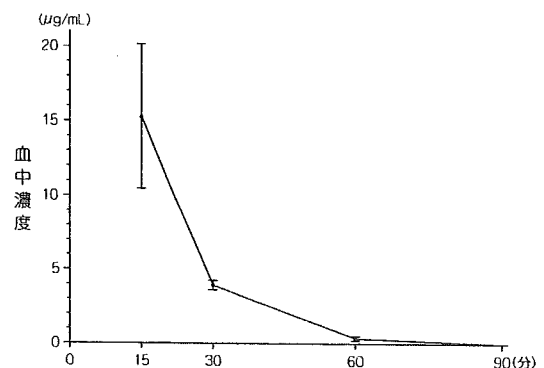
9. その他の注意

- 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。
- フルオロウラシルの異化代謝酵素であるシ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。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

癌患者5名に5-FU 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 μ g/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下になった。



(参考: 5-FU持続静注時の血中濃度)²⁾

5-FU 60mg/kgを1500mLの電解質輸液で希釈し、48時間かけて末梢静脈より持続点滴静注した場合、点滴投与中の5-FU血中濃度は約6時間で定常状態(約0.6 μ g/mL)に達し、その後持続的に推移した。

薬物速度論的パラメータ(参考: オーストラリアでの試験成績)³⁾

投与量	半減期 (min)		CL (mL/min)	Vd (L/kg)
	T _{1/2α}	T _{1/2β}		
9~18mg/kg	2.1 \pm 0.5	18.9 \pm 2.2	776.8 \pm 91.3	0.38 \pm 0.1

mean \pm S.D.

2. 分布

● 体組織への分布(参考: 米国での試験成績)⁴⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを静脈内投与した場合、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。

● 蛋白結合率(平衡透析法)

添加濃度 (μ g/mL)	1	10	25
血漿蛋白結合率 (%)	7.5	10.3	9.0

3. 代謝(参考: 米国での試験成績)⁴⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを静脈内投与した場合の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した。

4. 排泄(参考:米国での試験成績)⁴⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO₂として57%、尿中に18%排泄された。

【臨床成績】^{5)~12)}

全国32施設における単独使用例と併用使用例別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、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した。

(医薬品再評価資料, 1982年)

【静脈内投与】

対象疾患	有効率(単独使用例)	有効率(併用使用例)
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)
肺癌	21.1% (4/19)	23.1% (3/13)
子宮癌(頸癌、体癌)	—	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(他の抗癌性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため)

【動脈内投与】

対象疾患	有効率
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)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性(マウス移植腫瘍でのデータ)¹³⁾

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。

実験腫瘍	投与経路	抗腫瘍効果			
		T/C(%)	効果	効果判定基準	
腹水型腫瘍	Leukemia L 1210 (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
	CD8F1 (乳癌)	皮下	0	3+	≤ 42

効果 { +: やや有効
2+: 有効
3+: 著効 } T/C { 腹水型腫瘍: 生存日数の対control比
固形腫瘍: 腫瘍重量の対control比 }

2. 作用機序¹⁴⁾¹⁵⁾

5-FUの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ており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUが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の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。

他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: フルオロウラシル Fluorouracil

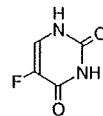
化学名: 5-Fluorouracil

5-Fluoropyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione

略名: 5-FU

分子式: C₄H₃FN₂O₂ = 130.08

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

溶解性: 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℃(分解)

分配係数: logP_{oct} = -1.00

測定法: フラスコシェイクン法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

10管

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 菊地金男, 他: 癌と化学療法, 6, (3), 559, (1979)
- 2) 小池明彦, 他: 癌と化学療法, 17, (7), 1309, (1990)
- 3) N. Christophidis, et al.: Clinical Pharmacokinetics, 3, 330, (1978)
- 4) Chaudhuri N. K., et al.: Biochem. Pharmacol., 1, 328, (1958)
- 5) 菊地金男, 他: 癌の臨床, 13, (9), 670, (1967)
- 6) 木村緒代二: 癌の臨床, 14, (3), 184, (1968)
- 7) 坂部 亨, 他: 日大医学会誌, 29, 352, (1970)
- 8) 古江 尚, 他: 癌の臨床, 16, (9), 896, (1970)
- 9) 山口徳男, 他: 癌の臨床, 19, (2), 105, (1973)
- 10) 斉藤達雄, 他: 最新医学, 28, (5), 903, (1973)
- 11) 三浦 健, 他: 癌と化学療法, 1, (4), 595, (1974)
- 12) 太田和雄, 他: 治療, 56, (5), 885, (1974)
- 13) Goldin A., et al.: Eur. J. Cancer, 17, 129, (1981)
- 14) Hartmann K. U., et al.: J. Biol. Chem., 236, (11), 3006, (1961)
- 15) Spiegelman S., et al.: Cancer, 45, (5), 1129, (1980)

〈文献請求No.〉

- 002-488
010-193
001-423
003-010
002-084
005-019
005-005
005-006
002-356
005-020
001-637
003-269
011-814
001-465
003-261

〈文献請求先〉

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造発売元

協和発酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

EB



KYOWA

還元型葉酸製剤

ロイコボリン[®]錠25mg

LEUCOVORIN[®] TABLETS 25mg

ホリナートカルシウム錠

(別名：ロイコボリンカルシウム錠)

承認番号	21500AMY00111
薬価収載	2003年9月
販売開始	2003年9月

貯法：遮光保存、室温保存
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

【警告】

- 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。
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。
- 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。
- 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。
- 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)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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
- 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]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名	ロイコボリン錠25mg
成分・含量 (1錠中)	ホリナートカルシウム 27mg (ホリナートとして25mg)
添加物	乳糖、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム

色・剤形	淡黄白色の錠剤		
	表面	裏面	側面
外形			
大きさ・重量	直径	厚さ	重量
	9.6mm	4.5mm	333mg
識別コード	LL 25		

【効能・効果】

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

【用法・用量】

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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)。

【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。

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。]

2. 重要な基本的注意

(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・ギメラル・オテラルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施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）。

3. 相互作用

(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・ギメラル・オテラルカリウム配合剤（ティーエスワン）	早期に重篤な血液障害や下痢、11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・ギメラル・オテラルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラ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	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。必要に応じてフェニトインの血中濃度を測定し、フェニトインの用量調節を行い、注意して投与すること。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。	テガフルによっ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	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	消化管障害、血液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。
** 葉酸代謝拮抗剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム等）	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	ホリナートによって葉酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

4. 副作用

<国内臨床試験¹⁾>

本療法の承認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例）であった。主な副作用は次のとおりであった。

副作用	発現率	副作用	発現率
下痢（グレード3 ^{III} ）	38.6% (9.1%)	口内炎（グレード3 ^{III} ）	34.1% (4.5%)
食欲不振	31.8%	悪心	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 ^{III} ）	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 ^{III} ）	4.5% (2.3%)	AST (GOT) 上昇（グレード3 ^{III} 以上）	29.5% (2.3%)
ALT (GPT) 上昇（グレード3 ^{III} 以上）	36.4% (2.3%)	総ビリルビン上昇（グレード3 ^{III} ）	47.7% (2.3%)

<外国臨床試験¹⁻²⁾>

本療法の承認時の外国臨床試験（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例）であった。主な副作用は、下痢68.9%（31/45例）、倦怠感66.7%（30/45例）、悪心64.4%（29/45例）、嘔吐31.1%（14/45例）、腹痛26.7%（12/45例）であった。このうちグレード3^{III}以上の副作用は、下痢22.2%（10/45例）、腹痛6.7%（3/45例）、悪心及び嘔吐4.4%（2/45例）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、悪心・嘔吐、無力症、腹痛等であった。注1：グレード分類はNCI-CTC（1998年）を基準とした。

(1) 重大な副作用〔発現頻度は不明^(4,2)〕

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) 白質脳症等を含む精神神経障害

白質脳症（意識障害、小脳失調、痲呆様症状等を主症状とする）や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害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。

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) 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。

	副作用の頻度		
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{※2)}
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、好酸球増多、リンパ球減少	好塩基球増多	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、ALP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、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便秘、味覚異常	腹痛、心窩部痛、腹部膨満感、胃不快感、胃重感、舌炎、口唇炎	胸やけ、口角炎、口渇、胃炎、嚥下困難、腹鳴
神経系	倦怠感	頭痛、頭重感、耳鳴	眩暈、しびれ、興奮
皮膚 ^{※3)}	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、そう痒		蕁麻疹、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、血清クレアチニン低下、血清カルシウム上昇	血痰、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、無月経、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2) テガフル・ウラシル配合剤又はレボホリナート・フルオロウラシル療法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3) 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。

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、特に消化器障害(下痢、口内炎等)、骨髄抑制があらわれやすいため、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。[テガフル・ウラシル配合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。[テガフル・ウラシル配合剤の動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

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(「重要な基本的注意」の項参照)。

8. 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。]

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。

** (3) 葉酸の投与により、ビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血(悪性貧血等)が隠蔽されるとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

癌患者(日本人)にホリナート25mgを経口投与後の血中ホリナート濃度は、投与1.5～3時間後に最高値(473.6±214.0ng/mL)に達し、半減期は7時間であった。また、活性型葉酸(5-MTHF)は投与0.3～5時間後に最高値(468.0±193.0ng/mL)に達し、半減期は3.1時間であった。

2. 食事の影響²⁾

癌患者にクロスオーバー法で、空腹時及び食後(高脂肪食摂取後)にホリナート30mg及びテガフル・ウラシル配合剤(テガフル200mg相当量)を投与した場合、空腹時に比べて食後投与時のウラシルのAUC、テガフルから変換されたフルオロウラシルのAUCはそれぞれ66%、37%減少し、ホリナートのAUCは61%上昇した。一方、テガフルのAUCには著明な変化は認められなかった。

【臨床成績】

本療法は国内外のブリッジング試験(国内:44例、外国:44例)及び外国臨床試験で検討されたものである。

1. 国内臨床試験¹⁾

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結腸・直腸癌に対する奏効率は36.4%(16/44例)であった。

2. 外国臨床試験^{1) 3)}

(1) ホリナート・テガフル・ウラシル療法の外国臨床試験(ブリッジング試験)における結腸・直腸癌に対する奏効率は34.1%(15/44例)であった。

(2) 結腸・直腸癌を対象にホリナート・フルオロウラシル療法(ホリナート注射剤とフルオロウラシル注射剤の併用療法、5-FU/LV)と本療法(ホリナート・テガフル・ウラシル療法、UFT/LV)との非盲検デザインの2つの第Ⅲ相比較試験を実施した。

1) 生存期間の同等性検証を主目的とした試験の結果は以下のとおりで、生存期間はUFT/LVと5-FU/LVで同等であった。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV ^{※4)}	5-FU/LV ^{※4)}	UFT/LV	5-FU/LV
例数	409	407	409	407
中央値(月) [95%信頼区間]	12.4 [11.2, 13.6]	13.4 [11.6, 15.4]	3.5 [3.0, 4.4]	3.8 [3.6, 5.0]
ハザード比 ^{※5)} [95%信頼区間]	0.964 [0.826, 1.125] ^{※6)}		0.823 [0.708, 0.958] ^{※6)}	
層併合コグランク検定 ^{※7)}	p=0.630		p=0.011	

注4) LV:75mg又は90mg/日とUFT:300mg/㎡/日(テガフル相当量)を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする

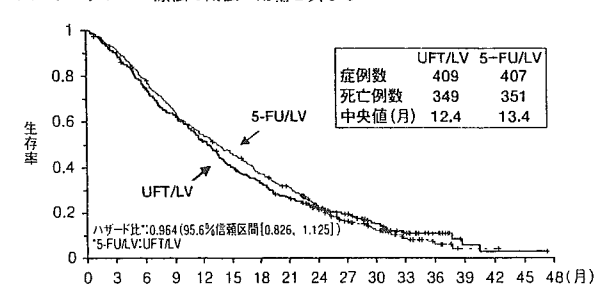
注5) LV:20mg/㎡/日と5-FU:425mg/㎡/日を週5日間連日静脈内投与し、その後23日間休薬を1クールとする

注6) 5-FU/LVに対するUFT/LVのハザード比

注7) 95.6%信頼区間 注8) 95.1%信頼区間

注9) 層別因子:前補助療法の有無、ECOG PSの0,1対2、測定可能病変の有無

なお、本試験における5-FU/LVは国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法・用量と異なる



リスク集合(症例数)

	UFT/LV	369	305	256	210	163	133	106	81	63	38	23	13	2	1	1
5-FU/LV	407	374	317	261	218	185	150	121	77	50	31	15	6	1	1	

生存曲線