

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

還元型葉酸製剤

ホリナート錠 25mg「タイホウ」
Folate tablet 25mg「TAIHO」

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中にホリナート 25mg に相当する ホリナートカルシウム 27mg を含有
一般名	和名：ホリナートカルシウム 洋名：Calcium Folate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2016年 8月 15日 薬価基準収載年月日：2016年 12月 9日 発売年月日：2017年 1月 17日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元： 岡山大鵬薬品株式会社 販売提携： 大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	岡山大鵬薬品株式会社 お客様相談窓口 TEL 0120-96-9771 FAX 0869-64-1130 受付時間：9時00分～17時30分（土・日・祝日及び当社の休業日を除く） http://www.okayama-taiho.co.jp/

本 IF は 2020 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ① 規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ① I Fは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「I F記載要領 2013」と略す)により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

- ① 「I F記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意して作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 2
2. 一般名 …………… 2
3. 構造式又は示性式 …………… 2
4. 分子式及び分子量 …………… 2
5. 化学名(命名法) …………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …………… 2
7. CAS 登録番号 …………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …………… 3
3. 有効成分の確認試験法 …………… 3
4. 有効成分の定量法 …………… 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 4
2. 製剤の組成 …………… 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 4
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 5
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 5
7. 溶出性 …………… 5
8. 生物学的試験法 …………… 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 5
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 5
11. 力 価 …………… 5
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な
容器に関する情報 …………… 6
14. その他 …………… 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 7
2. 用法及び用量 …………… 7
3. 臨床成績 …………… 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ……17
2. 薬理作用 ……………17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ……………20
2. 薬物速度論的パラメータ ……………25
3. 吸 収 ……………26
4. 分 布 ……………27
5. 代 謝 ……………27
6. 排 泄 ……………28
7. トランスポーターに関する情報 ……28
8. 透析等による除去率 ……………28

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 ……………29
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) ……30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意
とその理由 ……………31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意
とその理由 ……………31
5. 慎重投与内容とその理由 ……………32
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ……………33
7. 相互作用 ……………34
8. 副作用 ……………34
9. 高齢者への投与 ……………42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ……42
11. 小児等への投与 ……………42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……………42
13. 過量投与 ……………42

14. 適用上の注意	42
15. その他の注意	43
16. その他	43

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	44
2. 毒性試験	44

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	46
2. 有効期間又は使用期限	46
3. 貯法・保存条件	46
4. 薬剤取扱い上の注意点	46
5. 承認条件等	46
6. 包装	46
7. 容器の材質	46
8. 同一成分・同効薬	46
9. 国際誕生年月日	46
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
11. 薬価基準収載年月日	47

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	47
17. 保険給付上の注意	47

XI. 文献

1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	48

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	49

XIII. 備考

その他の関連資料	50
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

進行再発結腸・直腸癌に対して用いられていた化学療法である 5-フルオロウラシル・ホリナート (5-FU/LV) 療法にかわる経口の治療法として、UFT (テガフル・ウラシル配合剤) とホリナート (LV) を併用するホリナート・テガフル・ウラシル (UFT/LV) 療法の開発が 1992 年に国内外で始まった。UFT/LV 療法は EU 各国において、進行再発結腸・直腸癌に対する適応を得て、本邦では 2003 年に、ホリナート製剤のユーゼル錠 25mg (大鵬薬品工業株式会社) が「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」の効能・効果で発売された。

ホリナート錠 25mg 「タイハウ」は、ユーゼル錠 25mg のオーソライズドジェネリックであり、2016 年 8 月に「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」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 非臨床的特徴

- 1) LV は、*in vitro* で 5-FU の各種ヒト結腸癌株に対する細胞増殖抑制作用を増強し、また、*in vivo* でヌードマウスに移植した各種ヒト結腸癌株に対する UFT の抗腫瘍効果を増強した。(p19 参照)
- 2) UFT 単独に比べ、LV の併用による UFT の毒性の質的变化は認められなかった。

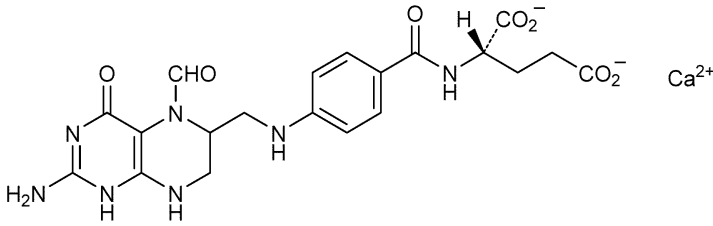
(2) 臨床的特徴及び有用性

- 1) UFT と LV の併用療法による結腸・直腸癌を対象とした日米のブリッジング試験の奏効率は、日本 36.4% (14/44 例)、米国 34.1% (15/44 例) であった。(p8 参照)
- 2) 欧米で実施された進行再発結腸・直腸癌に対する 2 つの臨床第Ⅲ相試験において、
 - ① 標準療法のひとつである 5-FU/LV 療法と同様の延命効果が認められた。(p8 参照)
 - ② 5-FU/LV 療法と比べて、白血球減少、好中球減少、血小板減少、及び口内炎/粘膜炎等が少なかった。(p14、p15 参照)
 - ③ 5-FU/LV 療法と比べて、造血成長因子、制吐剤及び抗菌薬の使用頻度が低かった。

(3) 製剤学的特徴

- 1) UFT と LV は共に経口剤であることから、利便性が高く、外来および在宅治療も可能である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ホリナート錠 25mg 「タイホウ」
(2) 洋名	Folate tablet 25mg 「TAIHO」
(3) 名称の由来	成分名を名称の一部とした。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	ホリナートカルシウム(JAN)
(2) 洋名(命名法)	Calcium Folate(JAN, INN)
(3) ステム	不明
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₀ H ₂₁ CaN ₇ O ₇ 分子量：511.50
5. 化学名(命名法)	Monocalcium <i>N</i> -(4-[(2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl)methyl]amino)benzoyl)-L-glutamate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	局方名：ホリナートカルシウム 別名：ロイコボリンカルシウム(Leucovorin Calcium) 略号：LV, CF, FA
7. CAS 登録番号	1492-18-8(Calcium Folate)




Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～淡黄色の結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	1) 各種溶媒における溶解度 水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。 2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度 該当資料なし
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な 示性値	該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下 における安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	1) 紫外可視吸光度測定法 2) 赤外吸収スペクトル測定法 3) カルシウム塩の定性反応
4. 有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ホリナート錠 25mg 「タイホウ」		
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)		
性状	淡黄白色の錠剤		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ・質量	直径	厚み	質量
	8.0mm	3.5mm	180mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

OT447

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中にホリナート 25mg に相当するホリナートカルシウム 27mg を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

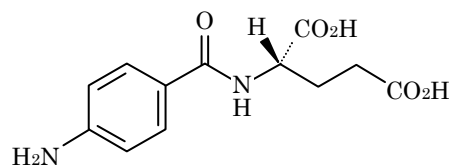
IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性
- ユーゼル錠 25mg を用いた長期保存試験の結果から、ホリナート錠 25mg 「タイホウ」は通常の商品流通下において 3 年間安定であることが確認されている。

ユーゼル錠 25mg の安定性試験結果

	保存条件	保存期間	包装形態	試験結果
長期保存試験	25℃60%RH	36 箇月	PTP 包装／アルミニウム袋／紙箱	変化なし(規格の範囲内)

5. 調製法及び溶解後の安定性
- 該当しない。
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)
- 該当資料なし
7. 溶出性
- [試験方法]
日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
条件：回転数 50rpm、試験液 水 900mL
- [結果]
15 分で 85%以上
8. 生物学的試験法
- 該当しない。
9. 製剤中の有効成分の確認試験法
- 紫外可視吸光度測定法
10. 製剤中の有効成分の定量法
- 液体クロマトグラフィー
11. 力 価
- 該当しない。
12. 混入する可能性のある夾雑物
- 主たる類縁物質
パラアミノベンゾイルグルタミン酸 (PABG)



IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当なし

14. その他

該当なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

2. 用法及び用量

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)。

<参考>UFT(UFTの添付文書より抜粋)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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(「薬物動態」の項参照)。
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

*：テガフル量として

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績^{1~3)}

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

本療法は日米間のブリッジング試験及び外国で実施された臨床試験で検討されたものである。

なお、本項でのテガフル・ウラシル配合剤(以下 UFT)の投与量は、テガフル相当量で表記した。

<国内臨床試験>

1) ブリッジング試験¹⁾

進行再発結腸・直腸癌に対するブリッジング試験[UFT : 300mg/m²/day+LV : 75mg/day、いずれも 1 日 3 分割投与で 28 日間投与・7 日間休薬を 1 クールとする]が日本側は 3 施設で実施され、44 症例が登録された。奏効率は 36.4%(16/44 例)で、奏効例 16 例に関する内訳は CR 2 例、PR14 例であった。主な転移巣は、肝、肺、リンパ節であり、それぞれ抗腫瘍効果がみられ(肺 35.3%(6/17 例)、肝 29.6%(8/27 例)、リンパ節 18.2%(2/11 例))、肝 2 例、リンパ節 1 例に病巣の消失がみられた。

<外国臨床試験>

1) ブリッジング試験¹⁾

上記ブリッジング試験が米国 5 施設で行われ、45 症例が登録された。適格例は 44 例であり、奏効率は 34.1%(15/44 例)で、日本と同様の奏効率が得られた。主な転移巣は、肝、肺、リンパ節であり、それぞれ抗腫瘍効果がみられ(肺 71.4%(5/7 例)、肝 23.5%(8/34 例)、リンパ節 25.0%(2/8 例))、肺 1 例に病巣の消失がみられた。

2) 臨床第Ⅲ相比較試験^{2,3)}

また、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、以下 5-FU/LV)と本療法(ホリナート・テガフル・ウラシル療法、以下 UFT/LV)との非盲検デザインでの 2 つの第Ⅲ相比較試験を実施した。解析は、NDA 再申請時にまとめられたものである。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果(つづき)

① 生存期間の同等性検証を主目的とした試験(011 試験)²⁾

結果は以下のとおりで、生存期間および病勢進行までの期間とも本療法と 5-FU/LV 療法で有意差は認められなかった。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV ^{*1}	5-FU/LV ^{*2}	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 ^{*3} [95%信頼区間]	0.964 [0.826, 1.125] ^{*4}		0.823 [0.708, 0.958] ^{*5}	
層併合ログランク検定 ^{*6}	p=0.630		p=0.011	

*1 LV : 75mg 又は 90mg/日と UFT : 300mg/m²/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

*2 LV : 20mg/m²/日と 5-FU : 425mg/m²/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

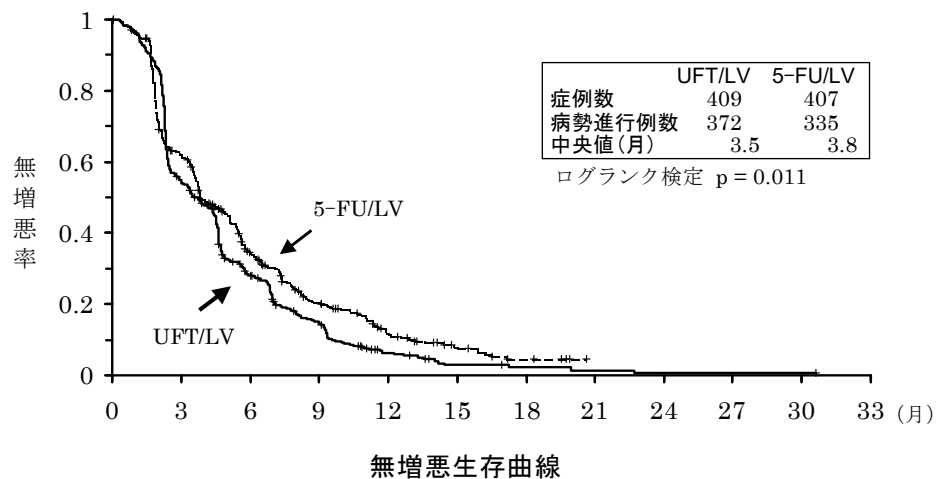
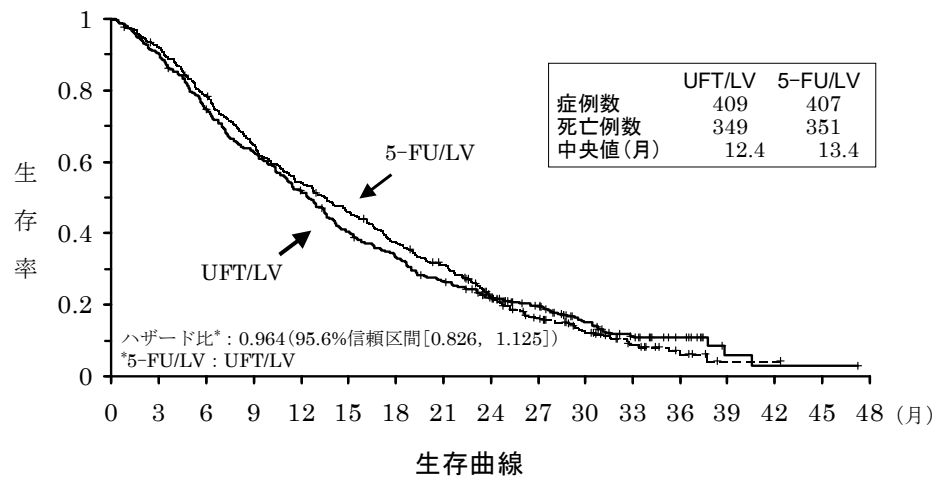
*3 ハザード比(5-FU/LV : UFT/LV)

*4 95.6%信頼区間

*5 95.1%信頼区間

*6 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



V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果(つづき)

② 病勢進行までの期間の優越性検証を主目的とした試験(012 試験)³⁾の結果は以下のとおりで、病勢進行までの期間は本療法と 5-FU/LV 療法で有意差は認められなかった。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV* ¹	5-FU/LV* ²	UFT/LV	5-FU/LV
例数	190	190	190	190
中央値(月) [95%信頼区間]	12.2 [10.4-13.8]	10.3 [8.2-13.0]	3.4 [2.6-3.8]	3.3 [2.5-3.7]
ハザード比* ³ [95%信頼区間]	1.144 [0.920, 1.424]		0.941 [0.753, 1.175]	
層併合ログランク検定* ⁴	p=0.227		p=0.591	

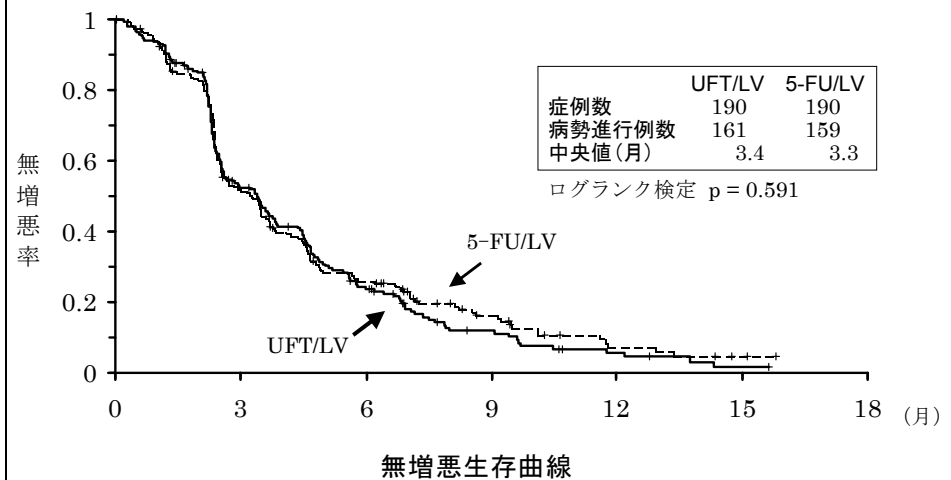
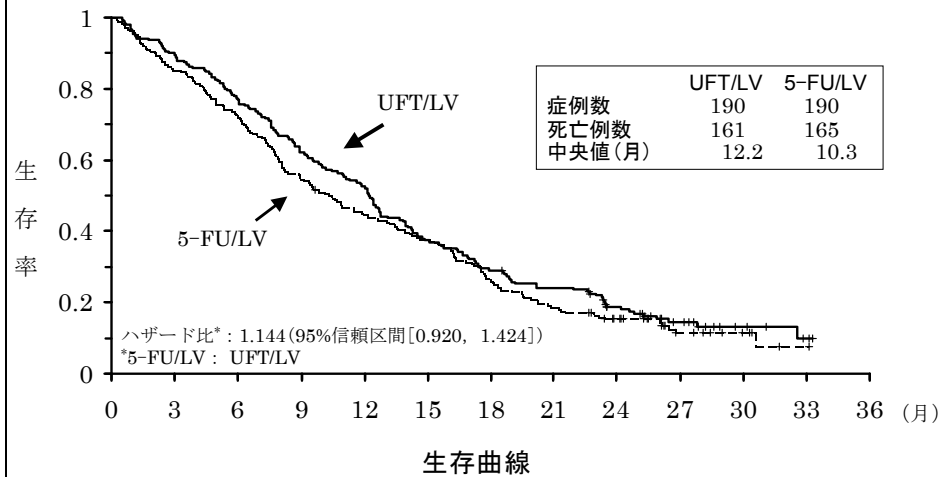
*1 LV: 90mg/日と UFT: 300mg/m²/日(テガフル相当量)を併用連日 28 日間経口投与し、その後 7 日間休薬を 1 クールとする

*2 LV: 20mg/m²/日と 5-FU: 425mg/m²/日を週 5 日間連日静脈内投与し、その後 30 日間休薬を 1 クールとする

*3 ハザード比(5-FU/LV : UFT/LV)

*4 層別因子: 前補助療法の有無、ECOG PS の 0 対 1, 2

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



(3) 臨床薬理試験

<臨床第 I 相試験> (外国データ)

UFT/LV の臨床第 I 相試験は、米国の 4 施設で 5 つの第 I 相試験 (001、002、003、004 及び 010 試験) が実施され、合わせて 86 例の症例が登録された。

最も頻度の高い重篤な副作用は下痢であった。400mg/m²/日以上では下痢の重篤度及び発現率は顕著に高くなった。よって、これらの 5 試験での主な用量制限毒性 (DLT) は下痢とされ、副作用の発現から、臨床第 II 相試験への推奨用量は LV の用量にかかわらず、UFT の用量は 350mg/m²/日とされた。また、010 試験の結果、14 日間投与では、他の第 I 相試験で検討された 28 日間投与の用量強度を上回ることなく、有害事象が 350mg/m²/日以上で高発現率で認められたことから、14 日間投与のスケジュールは第 II 相試験に推奨されなかった。LV 15 又は 150mg/日を併用した UFT 350mg/m²/日を 28 日間連日経口投与し、7 日間の休薬を含めて 35 日サイクルで反復する投与方法が臨床第 II 相試験に推奨され、以後、進行再発結腸・直腸癌を対象とした臨床第 II 相試験がこの 35 日サイクルで反復投与する投与スケジュールを用いて行われることとなった。

臨床第 I 相試験結果

試験名	症例数	1 日投与量 (分 3)		投与方法	用量制限毒性	UFT 推奨用量 (mg/m ² /日)
		UFT (mg/m ²)	LV (mg)			
001	18	200-400*	150	28 日間投与	下痢	350
002	18	200-350*	150	28 日間投与	下痢	350
003	15	200, 300, 350	15	28 日間投与	下痢	350
004	21	200-350*	15	28 日間投与	下痢	350
010	14	350, 400	150	14 日間投与	下痢	—

* : 安全性を確認しつつ、50mg/m² ずつ増量

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

<臨床第Ⅱ相試験> (外国データ)

臨床第Ⅱ相試験は、前治療のない(化学療法歴のない)進行再発結腸・直腸癌患者を対象として、臨床第Ⅰ相試験と同施設で4つの試験(005、006、007及び008試験)が実施された。1日投与量は、UFTは臨床第Ⅰ相試験の推奨用量の350mg/m²、LVは低用量(15mg)又は高用量(150mg)とした。投与スケジュールは、28日間投与法とし、両薬剤は8時間おきに1日3分割で同時に投与された。

臨床第Ⅰ相試験によって推奨されたUFT投与量は350mg/m²/日であったが、005試験においてグレード*3-4の副作用の発現が臨床第Ⅰ相試験データから予想されたものより高頻度であった。これに対し、UFT初回用量300mg/m²/日を投与した症例ではグレード3-4以上の副作用の発現は低かった。臨床第Ⅰ相試験のデータで予想されたように、下痢が最も主要な副作用であった。下痢の発現と程度には用量関連性が見られ、下痢はUFT初回用量を300mg/m²/日とすることで軽減できた。高用量LVと低用量LVの間で発現した副作用の頻度と種類は、ほぼ同様であった。

4試験全体で、すべての臨床第Ⅱ相試験において前治療のない進行再発結腸・直腸癌に対する抗腫瘍効果が観察された(18~43%)。その有効性は5-FU/LVの静脈内投与と同程度と考えられた。UFTの投与量を350mg/m²/日から300mg/m²/日に減量したことで、抗腫瘍効果に影響を与えることなく安全性がより高まった。また、高用量LV併用に比べ、低用量LVでの抗腫瘍効果はやや低い傾向であった。

*グレード分類はNCI-CTC(1988年)を基準とした。

臨床第Ⅱ相試験結果

試験名	症例数	投与量		奏効率 (%)	下痢 (G3-4) (%)
		UFT (mg/m ² /日)	LV (mg/日)		
005	7	350	150	43	71
	39	300	150	44	13
006	8	350	150	29	25
007	9	350	15	38	22
008	12	350	15	18	25

UFTの初回投与量別奏効率

初回投与量 (mg/m ²)	評価例数	CR	PR	奏効率 (%)
350	33 ^{a)}	0	10	30
300	39 ^{b)}	1	16	44

a) 005試験：7例、006試験：7例、007試験：8例、008試験：11例

b) 005試験：39例

LVの投与量別奏効率

UFTの初回投与量350mg/m²の症例(n=33)

LV1日投与量 (mg)	評価例数	CR	PR	奏効率 (%)
150	14 ^{a)}	0	5	36
15	19 ^{b)}	0	5	26

a) 005試験(7例)+006試験(7例)、b) 007試験(8例)+008試験(11例)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行
用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験^{2,3)}

〈臨床第Ⅲ相試験〉(外国データ)

① 有効性

臨床第Ⅲ相試験は FDA にも承認を受け、臨床で広く使用可能であった 5-FU 425mg/m²/日と LV 20mg/m²/日を 5 日間連日静脈内投与で 4~5 週毎に繰り返すという Mayo Clinic レジメン(5-FU/LV 療法)を対照として、UFT 300mg/m²/日に LV を 1 回 25mg 又は 30mg で 1 日 3 回併用し(75mg/日又は 90mg/日)、28 日間連日経口投与後、7 日間の休薬を行う UFT/LV 療法(011 試験²⁾と 012 試験³⁾)を実施した。011 試験の主目的は生存期間の同等性を検証することであり、012 試験は病勢進行(PD)までの期間(TTP)の優越性の検証が主目的であった。

(前項 (1)臨床効果 〈外国臨床試験〉参照)

上記 2 試験すべての無作為化した症例を対象とした有効性の評価(生存期間及び TTP)を下表に示した。

臨床第Ⅲ相試験結果

生存期間 [中央値, 月]

	UFT/LV	5-FU/LV
011 試験	12.4	13.4
012 試験	12.2	10.3
統合	12.4	12.6

TTP [中央値, 月]

	UFT/LV	5-FU/LV
011 試験	3.5	3.8
012 試験	3.4	3.3

また、2 試験を統合したときの奏効率は、5-FU/LV 投与群 13%(76/597 例)、UFT/LV 投与群 11%(68/599 例)で、両群に統計学的有意差は認められなかった(p=0.463、CMH 検定)。

② 安全性

一方、安全性については NDA 再申請時のデータをもとに解析を行った。

i. 011 試験

全グレードの有害事象発現率が 50%以上であった項目は、UFT/LV 投与群で貧血、下痢、悪心・嘔吐、Al-P であり、5-FU/LV 投与群で白血球減少、好中球減少、貧血、下痢、口内炎/粘膜炎、悪心・嘔吐、Al-P であった。

V. 治療に関する項目

2) 比較試験^{2,3)} (つづき)

またグレード 3 以上の有害事象発現率が 5%以上であった項目は、UFT/LV 投与群で下痢、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、総ビリルビンであり、5-FU/LV 投与群で白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少、貧血、下痢、口内炎/粘膜症、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、感染症、総ビリルビンであった。

011 試験における主な有害事象

		UFT/LV		5-FU/LV	
		%	(例数)	%	(例数)
血液毒性	白血球減少				
	全グレード	15	(61/403)	66	(261/394)
	グレード 3-4	<1	(1/403)	19	(75/394)
	好中球減少				
	全グレード	13	(53/403)	77	(302/394)
	グレード 3-4	1	(3/403)	56	(219/394)
毒	発熱性好中球減少				
	無し	100	(406/406)	87	(345/396)
	有り	0	(0/406)	13	(51/396)
性	血小板減少				
	全グレード	21	(84/403)	31	(123/394)
	グレード 3-4	0	(0/403)	2	(8/394)
	貧血				
	全グレード	83	(336/403)	87	(343/394)
	グレード 3-4	3	(14/403)	7	(26/394)
消化器毒性と感染症	下痢				
	全グレード	67	(271/406)	76	(299/396)
	グレード 3-4	21	(87/406)	16	(64/396)
	口内炎/粘膜炎				
	全グレード	24	(98/406)	75	(297/396)
	グレード 3-4	1	(6/406)	19	(76/396)
悪心・嘔吐	全グレード	68	(275/406)	75	(298/396)
	グレード 3-4	13	(52/406)	10	(39/396)
同サイクルでの発熱・感染症	無し	95	(385/406)	91	(359/396)
	有り	5	(21/406)	9	(37/396)
感染症	全グレード	23	(94/406)	31	(121/396)
	グレード 3-4	2	(10/406)	7	(26/396)
肝機能異常	ALP				
	全グレード	54	(205/382)	56	(215/381)
	グレード 3-4	4	(17/382)	4	(15/381)
	AST(GOT)				
全グレード	41	(150/365)	40	(144/359)	
グレード 3-4	2	(9/365)	1	(3/359)	
ALT(GPT)					
全グレード	29	(93/325)	29	(97/336)	
グレード 3-4	1	(2/325)	1	(2/336)	
総ビリルビン	全グレード	39	(150/381)	22	(83/381)
	グレード 3-4	15	(58/381)	8	(31/381)
その他	無力症				
	全グレード	59	(238/406)	63	(251/396)
	グレード 3-4	8	(34/406)	8	(32/396)
腹痛	全グレード	53	(215/406)	50	(199/396)
	グレード 3-4	12	(48/406)	8	(30/396)

グレード分類は NCI-CTC(1988)を基準とした

2) 比較試験^{2,3)}
(つづき)

ii. 012 試験

全グレードの有害事象発現率が 50%以上であった項目は、UFT/LV 投与群で貧血、下痢、悪心・嘔吐、Al-P であり、5-FU/LV 投与群で白血球減少、好中球減少、貧血、下痢、口内炎/粘膜炎、悪心・嘔吐、Al-P であった。

またグレード 3 以上の有害事象発現率が 5%以上であった項目は、UFT/LV 投与群で貧血、下痢、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、Al-P、総ビリルビンであり、5-FU/LV 投与群で白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少、下痢、口内炎/粘膜症、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、感染症、Al-P、総ビリルビンであった。

012 試験における主な有害事象

		UFT/LV	5-FU/LV
		% (例数)	% (例数)
血液毒性	白血球減少		
	全グレード	13(24/187)	57(102/180)
	グレード 3-4	2(4/187)	13(23/180)
	好中球減少		
	全グレード	12(23/187)	67(121/180)
	グレード 3-4	3(5/187)	31(55/180)
毒	発熱性好中球減少		
	無し	99(187/188)	92(171/185)
性	有り	1(1/188)	8(14/185)
	血小板減少		
	全グレード	18(33/187)	28(50/180)
	グレード 3-4	1(1/187)	2(4/180)
	貧血		
	全グレード	78(146/187)	89(161/180)
	グレード 3-4	5(10/187)	4(7/180)
	下痢		
消化器	全グレード	55(103/188)	60(111/185)
	グレード 3-4	18(33/188)	11(21/185)
毒性	口内炎/粘膜炎		
	全グレード	18(34/188)	55(102/185)
と	グレード 3-4	2(3/188)	16(29/185)
	悪心・嘔吐		
感染症	全グレード	56(106/188)	59(109/185)
	グレード 3-4	9(17/188)	9(17/185)
	同サイクルでの発熱・感染症		
	無し	94(177/188)	87(161/185)
	有り	6(11/188)	13(24/185)
	感染症		
	全グレード	20(37/188)	29(54/185)
	グレード 3-4	4(8/188)	8(15/185)
肝機能異常	AL-P		
	全グレード	63(111/177)	68(117/171)
	グレード 3-4	5(8/177)	8(14/171)
	AST(GOT)		
	全グレード	35(60/171)	41(68/165)
	グレード 3-4	1(1/171)	1(2/165)
	ALT(GPT)		
	全グレード	31(53/172)	33(55/165)
	グレード 3-4	1(2/172)	2(3/165)
	総ビリルビン		
	全グレード	30(54/179)	24(41/170)
	グレード 3-4	16(28/179)	11(19/170)
その他	無力症		
	全グレード	62(117/188)	69(127/185)
	グレード 3-4	11(21/188)	13(24/185)
	腹痛		
	全グレード	52(97/188) ^{注)}	57(105/185)
	グレード 3-4	13(24/188)	16(30/185)

注) 1 例重篤度不明

グレード分類は NCI-CTC(1988)を基準とした

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験 該当資料なし

4) 患者・病態別試験 該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・ 特定使用成績調査(特別調査)

特定使用成績調査 ユーゼル錠 25mg の長期使用に関する調査

(特別調査)・製造 ホリナート・テガフル・ウラシル療法を 3 クール以上投与する予定の患者を対象に、投与開始後 1 年まで調査を実施した。副作用発現率は 48.13% (733/1523 例) であり、主な副作用発現率と発現クール(初発)を以下に示した。

副作用名	副作用発現例数 (発現率)	発現クール											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11<	不明
白血球数減少	64(4.20%)	33	9	7	1	6	2	1	3	2			
好中球数減少	39(2.56%)	22	3	7	4	1	1						1
血中ビリルビン増加	94(6.17%)	15	25	20	10	9	8	2	2	3			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	70(4.60%)	28	15	11	5	4	2	2				1	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	66(4.33%)	21	16	14	4	5	3	1		1		1	
下痢	191(12.54%)	132	28	12	6	5	1	3	1		1		2
食欲不振	112(7.35%)	63	17	11	10	3	2	1	1			2	2
口内炎	87(5.71%)	54	15	7	5	3	1		1				1
悪心	83(5.45%)	53	13	5	6	1	1		2			1	1
倦怠感	48(3.15%)	27	10	5	4	1	1						
色素沈着障害	21(1.38%)	5	8	6	1			1					

副作用用語は MedDRA/J の Ver 10.0 により分類

また、術後補助療法症例での副作用発現率は 47.48% (386/813 例) と全体の副作用発現率と違いは認められなかった。

なお、使用成績調査は実施していない。

2) 承認条件として
実施予定の内容
又は実施した試験の概要
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

葉酸系化合物：葉酸、レボホリナートカルシウム (*l*-LV)

フルオロウラシル系化合物：フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、カペシタビン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

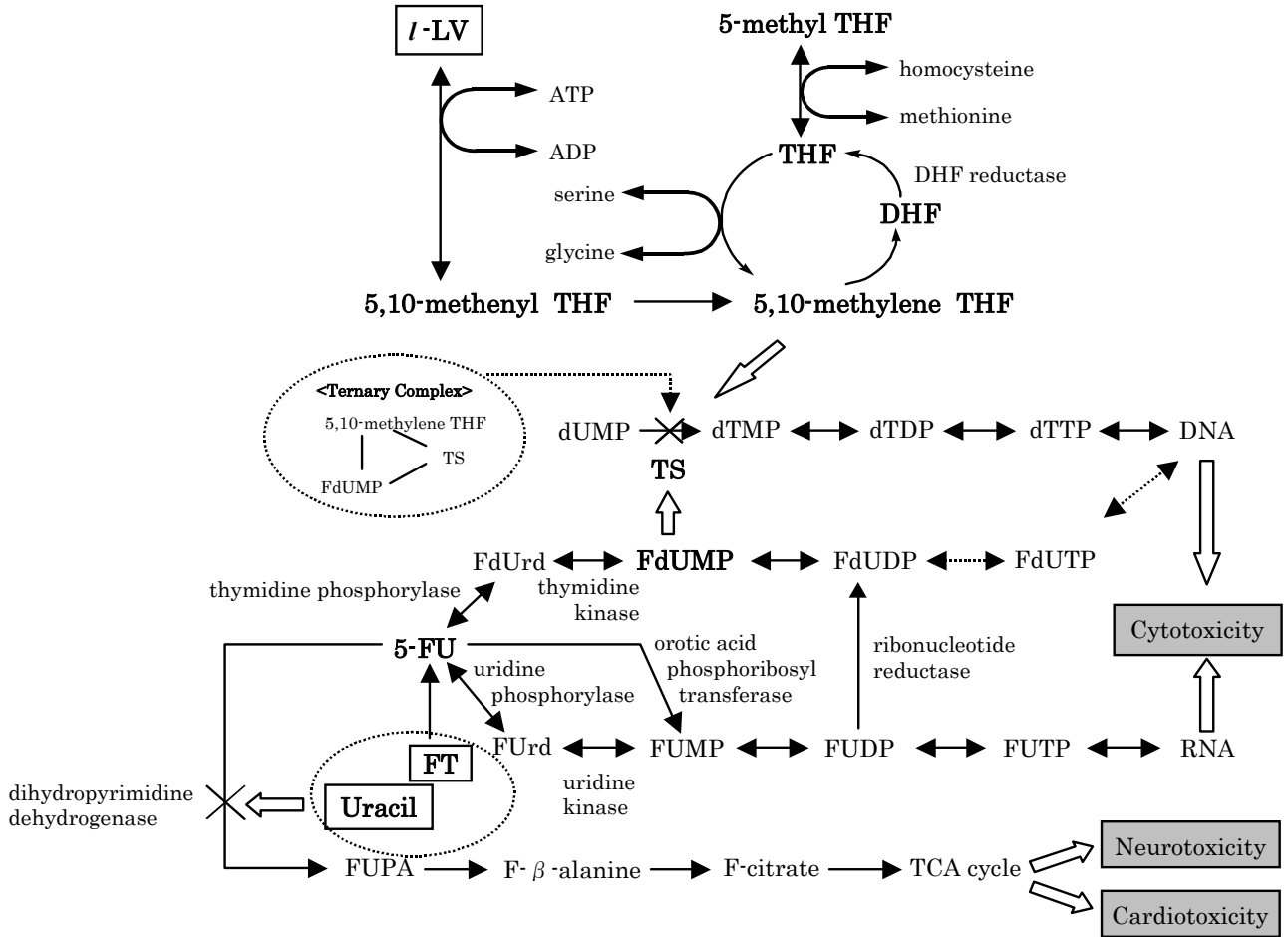
LV は、Biochemical Modulation により、5-FU の抗腫瘍効果を増強する。UFT の主成分である FT は生体内で 5-FU になり、抗腫瘍効果を発揮するが、この 5-FU の抗腫瘍効果発現機構のひとつにチミジル酸合成酵素 (TS) 阻害がある。生体内で 5-FU はチミジンホスホリラーゼによりフルオロデオキシウリジン (FdUrd) となり、さらにチミジンキナーゼによりフルオロデオキシウリジン一リン酸 (FdUMP) となるか、もしくはフルオロウリジン一リン酸 (FUMP) からフルオロウリジン二リン酸 (FUDP) となり、還元されて FdUMP となる。この FdUMP が DNA の合成・修復に必要とされるチミジル酸の生合成を触媒する重要な酵素である TS と結合するため、TS 活性が阻害され、デオキシウリジン一リン酸 (dUMP) からチミジル酸への TS によるメチル化を阻害することにより、チミジン欠乏をきたし、DNA 合成を抑制する。

この FdUMP と TS の結合によるチミジル酸の合成阻害には、基質として 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH₂-THF) が必要であるが、LV は生体内で還元され、この 5,10-CH₂-THF となる。5,10-CH₂-THF が豊富に存在すると FdUMP-TS 結合にさらに強固な三元複合体 (ternary complex) を形成することで、三元複合体からの TS の解離を遅延させることにより、5-FU の抗腫瘍効果を増強する。

なお、LV は等量の diastereoisomers (*d* 体、*l* 体) よりなる合成葉酸誘導体である。Cofactor として働くのは natural isomer である *l* 体であり、*d* 体はほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されることが知られている。従って、次ページの UFT/LV の作用機序では LV を *l* 体 (*l*-LV) として表記した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序
(つづき)



《略語表》

THF : tetrahydrofolate	DHF : dihydrofolate
5,10-methylene THF : 5,10-methylene tetrahydrofolate	TS : thymidylate synthase
5,10-methenyl THF : 5,10-methenyl tetrahydrofolate	dTMP : deoxythymidine monophosphate
5-methyl THF : 5-methyl tetrahydrofolate	dTDP : deoxythymidine diphosphate
dUMP : deoxyuridine monophosphate	dTTP : deoxythymidine triphosphate
dTDP : deoxythymidine diphosphate	FUMP : fluorouridine monophosphate
FUrd : fluorouridine	FUTP : fluorouridine triphosphate
FUDP : fluorouridine diphosphate	FdUMP : fluorodeoxyuridine monophosphate
FdUrd : fluorodeoxyuridine	FdUDP : fluorodeoxyuridine diphosphate
FdUDP : fluorodeoxyuridine diphosphate	FdUTP : fluorodeoxyuridine triphosphate

UFT/LV の作用機序
[文献 4) より改変]

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{5~7)}

1) 5-FU の効果を増強する LV 及び LV の代謝物である 5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-MTHF) の濃度 < *in vitro* >⁵⁾

下表に示したように、5-FU、5-FU+LV 及び 5-FU+5-MTHF はそれぞれ結腸癌細胞 COLO205 に対して、ホルマザン吸光度を指標とした細胞増殖抑制率において有意な抑制効果を示した。LV は 1 体として 6nM 以上の濃度で、5-MTHF は 1 体として 1 μM 以上の濃度で 5-FU の細胞増殖抑制作用を有意に増強した。

5-FU の効果を増強する LV の濃度

薬 剤 濃 度		T/C (%)
5-FU (μM)	LV ^{*1)} (nM)	
0.4	0	65.0
	1.5	59.3
	3	58.4
	6	54.4 ^{*2)}
	12	53.1 ^{*2)}
	24	52.2 ^{*2)}

5-FU の効果を増強する 5-MTHF の濃度

薬 剤 濃 度		T/C (%)
5-FU (μM)	5-MTHF ^{*1)} (μM)	
0.4	0	56.4
	0.25	57.3
	0.5	59.2
	1	50.1 ^{*2)}
	2	40.8 ^{*2)}
	4	39.0 ^{*2)}

細胞：ヒト結腸癌株 COLO205

薬剤接触時間：5 日間

T/C：MTT-assay における薬剤処理群の平均吸光度/薬剤無処理対照群の平均吸光度

*1)：濃度はいずれも 1 体として表記

*2)：P<0.01 (5-FU 単独群に対して、Dunnett 検定)

2) ヒト結腸癌株に対する UFT と LV の併用効果 < *in vivo* >^{6,7)}

本療法の適応目的癌腫である大腸癌に対する LV による UFT の効果増強作用を評価する目的で、ヒト結腸癌由来株 KM20C、KM12C 及び Co-3 を用いて UFT 単独投与と UFT+LV 併用投与による抗腫瘍効果と毒性をヌードマウス皮下移植系にて比較した。

UFT 単独投与群及び UFT+LV 併用投与群は、腫瘍体積比より算出した増殖抑制率 (IR) において無処置対照群に対して 3 腫瘍株とも有意な抑制効果を示した。また、UFT 単独投与群の IR は 29.1~53.9%、LV 20mg/kg/day の併用投与群の IR は 43.6~69.8% を示し、全ての株において LV の併用投与により UFT の抗腫瘍効果は有意に増強された。なお、いずれの株の系においても UFT 単独投与群と UFT と LV 併用投与群の体重変化率間に有意な差は認められなかった。

ヌードマウス移植ヒト結腸癌に対する UFT と LV の併用効果

腫瘍株	UFT		UFT+LV	
	IR (%)	BW (%)	IR (%)	BW (%)
KM 20C	53.9	-5.1	69.8**	-5.7
KM 12C	49.7	-13.3	67.0**	-16.4
Co-3	29.1	-15.2	43.6*	-16.2

薬剤は 9 日間連続経口投与

IR：腫瘍体積比より算出した腫瘍増殖抑制率

BW：体重変化率

*P<0.05、**P<0.01 (UFT 単独投与群に対して、Dunnett 検定)

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

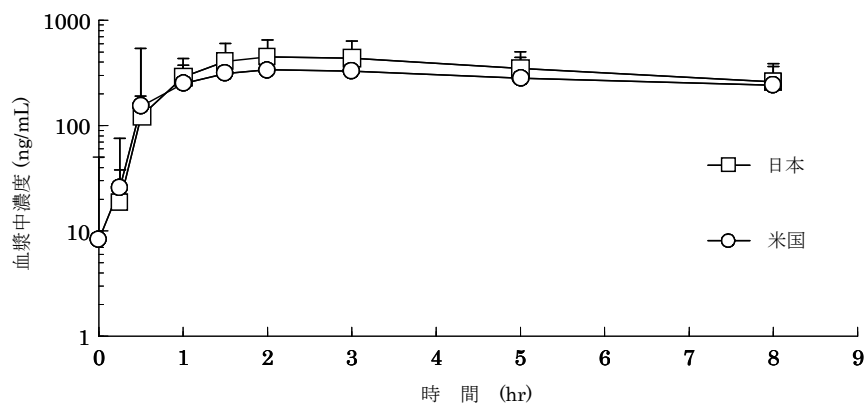
(2) 最高血中濃度
到達時間¹⁾

LV：約 2 時間(1.5-3 時間)

(3) 臨床試験で確認され
た血中濃度¹⁾

1) UFT/LV 投与後の血漿中 LV 濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータ¹⁾

進行再発結腸・直腸癌に対するブリッジング試験[UFT：300mg/m²/日+LV：75mg/日、いずれも 1 日 3 分割投与で 28 日間投与・7 日間休薬を 1クールとする]の第 1クール初日の初回投与時に測定された LV の血漿中濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータを下に示した。



UFT/LV 投与後の血漿中 LV 濃度推移

UFT/LV 投与後の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
FT	日本 41063.2±10376.9 (44)	9158.7±1910.1 (44)	0.8±0.4 (44)	6.5±1.8 (44)
	米国 23857.8±7469.2 (43)	5470.7±2013.7 (43)	1.3±1.0 (43)	5.4±1.3 (40)
Uracil	日本 5989.5±3255.1 (44)	6867.2±3772.3 (44)	0.8±0.4 (44)	0.2±0.1 (39)
	米国 3610.6±3218.7 (39)	3409.2±3305.3 (43)	1.2±0.8 (43)	0.2±0.1 (24)
5-FU	日本 223.1±154.8 (44)	245.0±192.6 (44)	0.7±0.4 (44)	0.3±0.1 (44)
	米国 164.0±118.4 (43)	152.2±154.2 (43)	1.1±0.9 (43)	0.6±0.8 (41)
LV	日本 2659.8±1156.5 (44)	473.6±214.0 (44)	2.2±0.6 (44)	7.0±1.9 (44)
	米国 2241.2±942.2 (42)	436.3±293.1 (43)	2.3±1.1 (43)	7.7±2.6 (38)
5-MTHF	日本 2046.7±889.7 (43)	468.0±193.0 (44)	2.3±0.9 (44)	3.1±1.4 (36)
	米国 1498.5±544.9 (37)	337.8±116.4 (43)	2.8±1.7 (43)	3.9±1.3 (26)

(): 解析例数

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁾
(つづき)

2) UFT と LV の相互作用

米国における進行再発結腸・直腸癌患者 19 名(1 例は併用時の採血が得られず、解析から除外)に UFT 200mg/body、LV 30mg/body をクロスオーバーで単独あるいは同時併用投与し、FT、Uracil 及び 5-FU の体内動態に対する LV の影響と、LV 及び 5-MTHF の体内動態に対する UFT の影響を検討した。

① UFT の薬物動態に対する LV の影響

LV は FT の血漿中薬物動態に影響を与えなかった。また、Uracil と 5-FU は LV の併用により Cmax と AUC₀₋₈が低下したが、有意な差ではなかった。

UFT の薬物動態に対する LV の影響

測定物質	投与群	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
FT	UFT	18	6714 ± 2400	0.50 (0.25-3)	26129 ^a ± 7929	6.2 ± 2.9	5.3 ± 2.0	44.1 ± 18.7
	UFT/LV	18	6356 ± 2180	0.75 (0.25-3)	26931 ^a ± 8150	6.4 ± 2.6	4.6 ± 1.6	40.3 ± 12.1
Uracil	UFT	18	2975 ± 2706	0.75 (0.5-3)	1981 ± 1034	0.42 ^b ± 0.57	254 ^b ± 116	223 ^b ± 489
	UFT/LV	18	2730 ± 2230	1.0 (0.25-2)	1843 ± 1266	0.31 ^b ± 0.22	436 ^b ± 687	384 ^b ± 1078
5-FU	UFT	18	161.9 ± 141.8	0.5 (0.25-3)	120.8 ± 67.3	—	—	—
	UFT/LV	18	98.3 ± 67.5	1.0 (0.25-2)	96.0 ± 58.3	—	—	—

Cmax、AUC₀₋₈、T_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差
解析例数：a：17 例、b：15 例、—：解析せず

Tmax：中央値(最小値-最大値)

② LV の薬物動態に対する UFT の影響

UFT の併用により LV の Cmax、AUC₀₋₈ は上昇したが、有意な差ではなかった。また、5-MTHF の Cmax、AUC₀₋₈ についても UFT は影響を与えなかった。

LV の薬物動態に対する UFT の影響

測定物質	投与群	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
LV	LV	17	252 ± 111	2.0 (1.5-5)	1439 ± 678	7.7 ^a ± 2.2	10.8 ^a ± 3.8	117 ^a ± 50
	UFT/LV	17	293 ± 126	2.0 (1.5-5)	1628 ^c ± 765	7.5 ^b ± 2.6	9.6 ^b ± 3.6	99 ^b ± 38
5-MTHF	LV	18	317 ± 119	2.0 (1.5-3)	1373 ± 448	—	—	—
	UFT/LV	18	319 ± 98	2.0 (1.5-5)	1393 ^d ± 495	—	—	—

Cmax、AUC₀₋₈、T_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差
解析例数：a：13 例、b：14 例、c：16 例、d：17 例、—：解析せず

Tmax：中央値(最小値-最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁾
(つづき)

3) 用量反応性及び定常状態の確認

米国における進行再発結腸・直腸癌患者 18 名を 3 群に分け、各 6 名の患者に UFT 100mg、200mg、400mg を LV 25mg (固定) と同時に経口単回投与し、UFT の用量と FT、Uracil 及び 5-FU の薬物動態との関係を検討した。また、UFT (300mg/m²/日) 及び LV (75mg/日) を併用し、1 日 3 回に分割し 28 日間反復経口投与したときの FT、Uracil、5-FU、LV 及び 5-MTHF の薬物動態を検討し、定常状態の確認を行った。

① 単回投与における薬物動態

UFT/LV 単回投与後の FT、Uracil、5-FU、LV 及び 5-MTHF の薬物動態パラメータを下表に示した。

FT の AUC₀₋₂₄、Uracil 及び 5-FU の AUC₀₋₂₄、Cmax は UFT の用量の増加率以上の上昇がみられたが、FT の Cmax は UFT の 100~400mg の範囲で用量に対して線形であった。

UFT/LV 単回投与後の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	例数	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
FT	6	100	3178±944	0.8 (0.5-1.5)	17762±5449	5.9±2.2	5.6±2.0	43.1±6.9
	6	200	6586±2722	1.0 (0.25-2.0)	39035±15311	7.5±3.0	5.3±2.6	49.6±10.0
	6	400	12795±4592	1.3 (1.0-5.0)	107716±33374	8.4±1.0	3.5±1.4	41.6±11.7
Uracil	6	100	704±625	1.3 (0.25-1.5)	496±319	0.4 ^a ±0.1	488 ^a ±299	302 ^a ±245
	6	200	3754±2807	1.0 (0.25-2.0)	2640±1755	0.5 ^c ±0.5	468 ^c ±668	704 ^c ±1430
	6	400	8754±6609	1.8 (1.5-3.0)	11875±8786	0.5 ^b ±0.2	72.8 ^b ±48.9	59.6 ^b ±61.7
5-FU	6	100	41±37	0.8 (0.25-1.5)	32±16	—	—	—
	6	200	215±192	1.0 (0.25-3.0)	172±109	—	—	—
	6	400	373±307	1.8 (1.5-5.0)	690±517	—	—	—
LV	18	25	402±253	2.0 (1.5-5.0)	4029±3083	10.3 ^d ±5.4	6.6 ^d ±5.3	85.1 ^d ±69.9
5-MTHF	18	25	345±90	2.5 (1.5-5.0)	1741±785	—	—	—

Cmax、AUC₀₋₂₄、T_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差

Tmax：中央値(最小値-最大値)

解析例数：a：3例、b：4例、c：5例、d：17例

—：解析せず

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁾
(つづき)

② 反復投与における薬物動態

UFT 300mg/m²/日、LV 75mg/日を連日投与したときの 8、15、28 日目の FT、Uracil、5-FU、LV 及び 5-MTHF の薬物動態パラメータを下表に示した。

FT、Uracil、5-FU の血漿中濃度推移は 8、15、28 日目ではほぼ同様の推移を示した。これらの Cmax、Tmax 及び AUC₀₋₈ はほぼ同じ値を示しており、8 日目では定常状態に達し、28 日間投与で蓄積は生じないものと考えられた。5-FU の血漿中濃度は UFT 投与後 30 分から 1 時間でピークに達し、おおよそ 200ng/mL であった。

LV や 5-MTHF においても Cmax、Tmax 及び AUC₀₋₈ は 8、15、28 日目ではほぼ同じ値であった。LV、5-MTHF の Cmax は単回投与時と比較して反復投与時で高い値を示した。

UFT/LV 反復投与後の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	例数	採血日 (日目)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
FT	17	8	10733±3702	0.5 (0.25-3.0)	51888 ^c ±19076	6.6±2.3	4.6±1.8	39.4±7.8
	17	15	10909±3130	1.0 (0.25-3.0)	55955 ^c ±21158	7.1±4.0	4.4±1.8	39.5±14.6
	17	28	10752±2727	1.0 (0.5-5.0)	56807±16828	10.7±3.2	4.0±1.2	58.9±14.8
Uracil	17	8	3361±2894	1.0 (0.25-3.0)	2972 ^b ±2833	0.7 ^a ±1.0	250 ^a ±190	285 ^a ±522
	17	15	4539±2815	1.0 (0.25-3.0)	3856 ^c ±2466	0.6 ^c ±1.0	159 ^c ±123	112 ^c ±129
	17	28	3765±2740	1.0 (0.5-1.5)	3215 ^c ±2309	2.0±5.7	194±156	474±1304
5-FU	17	8	226±172	0.5 (0.25-3.0)	249 ^c ±153	—	—	—
	17	15	235±137	0.5 (0.25-5.0)	269 ^c ±129	—	—	—
	17	28	196±153	1.0 (0.5-1.5)	226 ^c ±134	—	—	—
LV	18	8	768±323	1.8 (0.5-3.0)	4683 ^d ±1774	10.6±7.3	6.1±2.2	98±85
	18	15	742±252	1.5 (0.0-3.0)	4250 ^c ±1288	15.2±26.7	6.3±1.9	110±130
	16	28	684±373	1.5 (1.0-3.0)	4214±2294	11.7±5.6	7.4±3.7	137±154
5-MTHF	18	8	642±116	3.0 (2.0-5.0)	3622 ^d ±811	—	—	—
	18	15	665±106	2.0 (1.5-8.0)	3701±901	—	—	—
	16	28	634±198	2.0 (1.0-5.0)	3755±1264	—	—	—

Cmax、AUC₀₋₈、T_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差
解析例数：a：14 例、b：15 例、c：16 例、d：17 例
—：解析せず

Tmax：中央値(最小値-最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁾
(つづき)

4) 人種差(ブリッジング)¹⁾

日米のブリッジング試験での成績[1] UFT/LV 投与後の血漿中 LV 濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータ]に示すように、FT、5-FU、Uracil、LV 及び 5-MTHF の Cmax 及び AUC₀₋₈ はすべて日本人で高い傾向が見られた。しかし、LV についての日米間の差は小さかった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響⁸⁾

米国及びカナダにおける進行癌患者 25 名に UFT 200mg/body 及び LV 30mg/body をクロスオーバーで絶食後(10時間)あるいは摂食後(5分)に投薬し、FT、Uracil、5-FU、LV 及び 5-MTHF の体内動態に対する食事の影響について検討した。なお、摂食時の食事は 721kcal の高脂肪食とした。

① UFT の薬物動態に及ぼす食事の影響

FT については Cmax は摂食群に比べ絶食群で高く、食事の影響が見られた。AUC_{0-t} に関しては両群間で差が見られず、食事の影響はないと考えられた。

Uracil と 5-FU については絶食群に比べ摂食群の Cmax と AUC_{0-t} が低く、食事の影響が見られた。摂食群の Uracil 及び 5-FU の AUC はそれぞれ 66%及び 37%減少した。

絶食群、摂食群における UFT/LV 投与後の
FT、Uracil 及び 5-FU の薬物動態パラメータ

測定物質	薬物動態パラメータ ^a	絶食群	摂食群
FT	Cmax (ng/mL)	6623±1598	4391±960
	Tmax (h) ^b	1.0(0.5, 2.0)	3.0(1.5, 5.0)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL) ^c	51338±16202	50138±13840
	T _{1/2} (h) ^d	8.3±2.8	7.5±1.5
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) ^d	57622±20092	53637±18229
Uracil	Cmax (ng/mL)	2823±2647	682±757
	Tmax (h) ^b	1.0(0.25, 2.0)	2.0(0.5, 5.0)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL) ^c	2362±1894	808±928
	T _{1/2} (h)	0.88±1.9 ^e	- ^f
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	2430±1782 ^e	- ^f
5-FU	Cmax (ng/mL)	115±116	34±42
	Tmax (h) ^b	0.5(0.25, 2.0)	2.0(0.5, 5.0)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL) ^c	118±95	74±85
	T _{1/2} (h)	3.4±2.0	3.2±2.1 ^e
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	126±96	82±79 ^e

平均値±標準偏差

^a 解析例数：22 例

^b 中央値(最小値、最大値)

^c 解析に用いた最終時点は FT では 8-24h、5-FU では 3-24h、Uracil では 1.5-8h

^d T_{1/2}：見かけの半減期、AUC_{0-∞}：見かけの半減期より計算 ^e 解析例数：19 例

^f 14 例で最終消失相が認められず、解析できなかった

(5) 食事・併用薬の影響⁸⁾
(つづき)

② LV 及び 5-MTHF の薬物動態に及ぼす食事の影響

LV と 5-MTHF については絶食群に比べ摂食群の Cmax と AUC_{0-t} が高く、食事の影響が見られた。LV 及び 5-MTHF の AUC はそれぞれ 61%及び 46%上昇した。

絶食群、摂食群における UFT/LV 投与後の
LV 及び 5-MTHF の薬物動態パラメータ

測定物質	薬物動態パラメータ ^a	絶食群	摂食群
LV	Cmax (ng/mL)	346 ± 252 ^e	453 ± 254 ^g
	Tmax (h) ^b	2.5 (1.5, 5.0) ^e	3.0 (2.0, 8.0) ^g
	AUC _{0-t} (ng·h/mL) ^c	3131 ± 2841 ^e	5039 ± 4110 ^g
	T _{1/2} (h) ^d	15.4 ± 13.4 ^f	9.8 ± 4.1 ^h
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) ^d	5552 ± 2983 ^f	7372 ± 5723 ^h
5-MTHF	Cmax (ng/mL)	343 ± 139	391 ± 107
	Tmax (h) ^b	3.0 (1.5, 5.0)	5.0 (2.0, 8.0)
	AUC _{0-t} (ng·h/mL) ^c	2975 ± 2319	4333 ± 2074
	T _{1/2} (h) ^d	8.8 ± 7.4 ⁱ	9.5 ± 5.4 ^j
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	4959 ± 4658 ⁱ	5815 ± 4463 ^j

平均値 ± 標準偏差

^a 解析例数：22 例

^b 中央値(最小値, 最大値)

^c 解析に用いた最終時点は LV では 1.5-24h、5-MTHF では 3-24h

^d T_{1/2}：見かけの半減期、AUC_{0-∞}：見かけの半減期より計算

^e 解析例数：18 例、^f 解析例数：16 例、^g 解析例数：19 例

^h 解析例数：14 例、ⁱ 解析例数：20 例、^j 解析例数：15 例

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的
パラメータ

(1) 解析方法

*：下記(4)～(6)については、日米ブリッジング試験(UFT：300mg/m²/日と LV：75mg/日の併用投与)での日本人のデータである。

日米ブリッジング試験で日本人 44 症例に UFT:300mg/m²/日と LV:75mg/日を併用経口投与し、FT, 5-FU, Uracil, LV の血漿中濃度測定データ(9 時点)をノン・コンパートメントモデルで薬物動態解析ソフト WinNonlin (version 3.1 ; Pharsight Co, Apex, North Carolina)を用いて解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ⁹⁾

LV：データなし

<参考> FT：100%⁹⁾

Uracil：データなし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数*

LV : 0.099hr⁻¹

<参考>

FT : 0.107hr⁻¹ Uracil : 3.465hr⁻¹

(5) クリアランス
(CL/F)*

LV : 3.8L/h/m²

<参考>

FT : 1.9L/h/m² Uracil : 64.1L/h/m²

(6) 分布容積(Vd/F)*

LV : 39.1L/m²

<参考>

FT : 17.3L/m² Uracil : 60.5L/m²

(7) 血漿蛋白結合率¹⁰⁾

LV : 該当資料なし

<参考>

FT はヒトγ-グロブリンに対して約 3%¹⁰⁾

Uracil : 蛋白との結合なし

3. 吸 収^{11,12)}

吸収部位 : 該当資料なし

<参考>外国データ¹¹⁾

腸管から吸収される。

吸収率 : 該当資料なし

<参考>外国データ¹²⁾

ヒトに 25、50 又は 100mg の LV を経口投与したとき、血漿中 *l*-LV 及び *l*-LV 由来の 5-MTHF の AUC/Dose は投与量の増加と共に減少し、吸収の飽和が示唆された。

LV 投与後の *l*-LV, *d*-LV 及び 5-MTHF の AUC

投 与 法	n	AUC ₀₋₈ (units : mg·min/L)		
		<i>l</i> -LV	<i>d</i> -LV	5-MTHF
静 注				
25mg×1	6	28.4 ± 3.5 ^{a)}	956 ± 97	129 ± 12
50mg×1	12	78.3 ± 7.4	2303 ± 213	310 ± 35
100mg×1	6	107 ± 5.2	4379 ± 332	480 ± 55
経 口				
25mg×9 ^{b)}	6	0.89 ± 0.17	193 ± 26	226 ± 14
50mg×1	12	0.78 ± 0.20	392 ± 61	240 ± 29
100mg×1	12	0.72 ± 1.5	264 ± 43	234 ± 26

a) Mean ± S.E.

b) 8時間間隔で9回投与し、最終投与後の血漿中濃度より算出

腸肝循環 : 該当資料なし

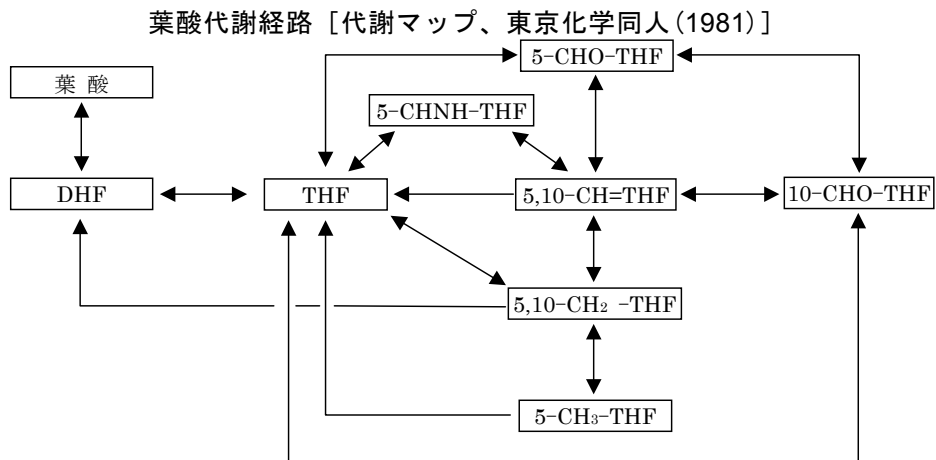
4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし
- (2) 血液-胎盤関門通過性 該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性 該当資料なし
- (4) 髄液への移行性 該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性 該当資料なし

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路

LV は還元型葉酸であり、等量の diastereoisomers (*d*-体、*l*-体) よりなる合成葉酸誘導体である。Cofactor として働くのは natural isomer である *l*-体であり、*d*-体はほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されることが知られている。参考となる葉酸代謝経路を下図に示した。



《略語表》

- DHF : dihydrofolate
- THF : tetrahydrofolate
- 5-CHNH-THF : 5-formimino tetrahydrofolate
- 5-CH-THF : 5-methenyl tetrahydrofolate
- 5,10-CH=THF : 5,10-methenyl tetrahydrofolate
- 10-CHO-THF : 10-formyl tetrahydrofolate
- 5,10-CH₂-THF : 5,10-methylene tetrahydrofolate
- 5-CH₃-THF : 5-methyl tetrahydrofolate

- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

<参考>

FT から 5-FU への変換(代謝)に、ヒト肝チトクローム P-450 の分子種として CYP2A6 が主に関与している¹³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ⁵⁾	<p><i>In vitro</i> で 5 日間ヒト結腸癌株に接触させた場合、LV は 0.006 μ M 以上、また LV の代謝物である 5-MTHF は 1 μ M 以上の濃度で 5-FU の細胞増殖抑制効果を増強した(いずれも 1 体として)⁵⁾。</p> <p>[(VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績) 参照]</p>
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	[(VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度) 参照]
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	主に腎臓
(2) 排泄率 ¹⁴⁾	<p>ヒトに 125mg/m² の LV を静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの <i>l</i>-LV 及び 5-MTHF の尿中排泄率は <i>l</i>-LV 投与量の 29 及び 31%、<i>d</i>-LV の尿中排泄率は <i>d</i>-LV 投与量の 75% であり¹⁴⁾、腎が主要排泄経路であると考えられた。</p>
(3) 排泄速度	
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容と

その理由^{2, 3, 15, 16)}

【警告】

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。**
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。
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。
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。**
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)。

理由

1. 外国で実施された生存期間をエンドポイントとした本療法の臨床第Ⅲ相試験において、病勢進行以外の理由により死亡した症例は409例中15例(4%)で、そのうち本療法の毒性にも関連があるとされた症例は409例中3例(<1%)認められた²⁾。また、ユーエフティの通常療法やレボホリナート・フルオロウラシル療法においても、重篤な副作用により死亡に至った症例が報告されている。
2. 外国で実施された本療法の臨床第Ⅲ相試験で下痢の発現率は594例中373例(63%)であり、グレード3-4は120例(20%)であった^{2, 3)}。
3. ユーエフティにおいて、劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告されている¹⁵⁾。また、重篤な骨髄抑制は、ユーエフティ及びレボホリナート・フルオロウラシル療法で報告されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容と

その理由^{2, 3, 15, 16)}

(つづき)

4. 薬理的にはギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝酵素(ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD))を可逆的に阻害することにより、血中5-FU濃度が上昇する。ラットでテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(テガフルとして5mg/kg)単独あるいはユーエフティ(テガフルとして6mg/kg)との併用7日間反復経口投与の最終投与2時間後の血漿中5-FU濃度を測定した結果、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤単独投与と比較してユーエフティの併用投与で2.8倍の濃度を示し、相乗的な増加が認められた¹⁶⁾。

2. 禁忌内容と

その理由(原則禁忌を含む)^{1~3, 17, 18)}

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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。]
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。]
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。]
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
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)
6. 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)

理由

1. 同効薬(I-LV)の記載を参考に、臨床試験の結果に基づいた。また、UFTの投与やレボホリナート・フルオロウラシル療法では、重篤な骨髄抑制により死亡に至った症例が報告されている。
2. 同効薬(I-LV)の記載を参考に、臨床試験の結果に基づいた。すなわち、外国で実施された本療法の臨床第Ⅲ相試験^{2, 3)}では下痢の発現率は594例中373例(63%)であり、グレード3-4は120例(20%)であった。また、ブリッジング試験¹⁾においても臨床第Ⅲ相試験と同様、グレード3-4を含め高い発現率で下痢が認められた。
3. 同効薬(I-LV)の記載を参考に、臨床試験の結果に基づいた。すなわち、外国での臨床第Ⅲ相試験^{2, 3)}及び日米でのブリッジング試験¹⁾で、グレード3-4を含め高い発現率で骨髄抑制が認められた。また、臨床第Ⅲ相試験では、感染症の報告があったものは594例中131例(22%)で、そのうちグレード3-4は18例(3%)であった。
4. ユーエフティの記載に基づく。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2. 禁忌内容と

その理由(原則禁忌を含む)^{1~3, 17, 18)}

(つづき)

5. ギメラシルの血中からの消失及び DPD への影響、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の DLT(用量制限毒性)である骨髄抑制の回復までに要する期間(概ね 1 週間)を考慮し、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の投与中止後少なくとも 7 日以内はユーエフティを投与しないこととしたことより、本療法もこれに従った。

6. ユーエフティ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¹⁷⁾がある。また、動物実験でユーエフティについて催奇形作用の報告¹⁸⁾(妊娠ラットで胎児の骨格異変、化骨遅延等が認められている)がある。

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「1.効能又は効果」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由⁹⁾

「V. 治療に関する項目」の「2.用法及び用量」の項参照。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由¹⁹⁾

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]

理由

- (1) ユーエフティ及び本療法には骨髄抑制作用があり、骨髄抑制が増強されるおそれがある。
- (2) ユーエフティで劇症肝炎等の肝障害が報告されており、肝障害が悪化又は再発するおそれがある。
- (3) ユーエフティで腎排泄が減少し、副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎障害(急性腎障害、ネフローゼ症候群、BUN 上昇、クレアチニン上昇等)が報告されており、腎障害が悪化するおそれがある。
- (4) ユーエフティ及び本療法には骨髄抑制作用があり、感染症が悪化するおそれがある。
- (5) ユーエフティには狭心症、不整脈、心筋梗塞等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。
- (6) ユーエフティには消化管潰瘍、消化管出血が報告されており、症状が悪化するおそれがある。
- (7) ユーエフティ及び本療法には耐糖能異常が報告されており、耐糖能異常が悪化するおそれがある¹⁹⁾。
- (8) 他の抗悪性腫瘍剤において水痘患者で致命的な全身障害があらわれたとの報告がある。
- (9) 一般的に、高齢者では生理機能が低下しているため副作用が発現しやすい。
- (10)、(11) 他の化学療法や放射線治療においても下痢、骨髄抑制等の副作用が発現するため、これらの副作用が増強されるおそれがある。

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置
方法^{1~3, 15, 20, 21)}

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・ギメラシル・オテラシ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)。

理由

- (1) 外国で実施された本療法の臨床第Ⅲ相試験^{2,3)}での下痢の発現率は63%(373/594例)であり、グレード3-4は20%(120/594例)であった。また、ブリッジング試験¹⁾においても臨床第Ⅲ相試験と同様、グレード3-4を含め高い発現率で下痢が認められた。
- (2) ユーエフティ及び本療法には骨髄抑制作用があり、ユーエフティでは劇症肝炎等の重篤な副作用が報告されている¹⁵⁾。
- (3) 骨髄抑制により感染症・出血傾向をおこすおそれがある。
- (4) 小児では代謝系が未発達であるため副作用が現れやすい。また、小児に対する安全性は確立していない。
- (5) 一般にフルオロウラシル系薬剤の性腺に対する影響は他の抗悪性腫瘍剤に比べ強いものではないが、精巣等に影響を及ぼすおそれがある。また、抗悪性腫瘍剤により、無月経、卵巣病変所見が認められたとの報告^{20,21)}がある。
- (6) ギメラシルの血中からの消失及びDPDへの影響、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤のDLT(用量規制毒性)である骨髄抑制の回復までに要する期間(概ね1週間)を考慮し、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の投与中止後少なくとも7日以内はユーエフティを投与しないこととしたことより、本療法もこれに従った。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌と
その理由¹⁶⁾

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(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日以内は本療法を施行しないこと。	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 ¹⁶⁾ 。

- (2) 併用注意とその理由²²⁾

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 ²²⁾ 。
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。
薬酸代謝拮抗剤(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薬酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

8. 副作用

- (1) 副作用の概要^{1~3)}

(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) ^{注)}	38.6% (9.1%)	口内炎 (グレード3)	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)	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%)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 副作用の概要^{1~3)} (つづき)

〈外国臨床試験¹⁻³⁾〉

本療法の承認時の外国臨床試験(ブリッジング試験)¹⁾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^{2,3)}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)：グレード分類はNCI-CTC(1998年)を基準とした。

(2) 重大な副作用と 初期症状^{15, 23~30)}

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)¹⁵⁾
- 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²³⁾：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²⁴⁾：白質脳症(意識障害、小脳失調、認知症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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と
初期症状^{15, 23~30)}
(つづき)

- 7) 狭心症、心筋梗塞、不整脈^{25, 26)} : 狭心症、心筋梗塞、不整脈(心室頻拍等を含む)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) 急性腎障害、ネフローゼ症候群 : 急性腎障害、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^{27, 28)} : 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)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)^{29, 30)} : 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解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 : 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。

注 1) 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の
副作用^{31~34)}

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。

頻度 分類	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
精神神経系	倦怠感	頭痛、頭重感、耳鳴	眩暈、しびれ、興奮、末梢性ニューロパチー
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 ³¹⁾ 、水疱、DLE様皮疹 ^{32,33)} 、爪の異常、脱毛、浮腫
過敏症	発疹、瘙痒		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、血清クロール上昇、血清クロール低下、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1) 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³⁴⁾がある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査
値異常一覧

項目別副作用発現頻度(臨床所見)

臨床所見の評価は、登録 44 例の全例が対象であった。副作用のグレード別発現頻度一覧表を以下に示した。臨床所見の副作用の発現頻度は 77.3%(34/44 例)であり、主な副作用の内訳は、下痢 38.6%(17 件)、口内炎/粘膜炎 34.1%(15 件)、食欲不振 31.8%(14 件)、悪心(嘔気)と倦怠感が各 29.5%(13 件)であった。

項目別副作用発現頻度(臨床所見)

臨床所見	グレード				合計	副作用発現率 %		
	1	2	3	4		グレード 1-4	グレード 2-4	グレード 3-4
副作用発現例数	17	11	6	0	34	77.3 (34 / 44)	38.6 (17 / 44)	13.6 (6 / 44)
下痢	7	6	4		17	38.6 (17 / 44)	22.7 (10 / 44)	9.1 (4 / 44)
口内炎	12	1	2		15	34.1 (15 / 44)	6.8 (3 / 44)	4.5 (2 / 44)
食欲不振	11	3			14	31.8 (14 / 44)	6.8 (3 / 44)	
悪心(嘔気)	8	5			13	29.5 (13 / 44)	11.4 (5 / 44)	
倦怠感	10	3			13	29.5 (13 / 44)	6.8 (3 / 44)	
嘔吐	5	3			8	18.2 (8 / 44)	6.8 (3 / 44)	
色素沈着	8				8	18.2 (8 / 44)		
発疹(皮疹)	5	2			7	15.9 (7 / 44)	4.5 (2 / 44)	
味覚異常	7				7	15.9 (7 / 44)		
発熱	2	1			3	6.8 (3 / 44)	2.3 (1 / 44)	
便秘	2	1			3	6.8 (3 / 44)	2.3 (1 / 44)	
体重減少	1	1			2	4.5 (2 / 44)	2.3 (1 / 44)	
胃不快感	2				2	4.5 (2 / 44)		
手足皮膚反応	2				2	4.5 (2 / 44)		
癢痒感	2				2	4.5 (2 / 44)		
頭痛	2				2	4.5 (2 / 44)		
腹痛	2				2	4.5 (2 / 44)		
頭重感	2				2	4.5 (2 / 44)		
口唇炎		1			1	2.3 (1 / 44)	2.3 (1 / 44)	
かゆみ	1				1	2.3 (1 / 44)		
しゃっくり	1				1	2.3 (1 / 44)		
胃重感	1				1	2.3 (1 / 44)		
乾皮症	1				1	2.3 (1 / 44)		
耳鳴	1				1	2.3 (1 / 44)		
心窩部不快感	1				1	2.3 (1 / 44)		
舌炎	1				1	2.3 (1 / 44)		
ふらつき	1				1	2.3 (1 / 44)		
尿失禁	1				1	2.3 (1 / 44)		
背部不快感	1				1	2.3 (1 / 44)		
皮膚炎	1				1	2.3 (1 / 44)		
鼻汁	1				1	2.3 (1 / 44)		
頻尿	1				1	2.3 (1 / 44)		
腹部膨満感	1				1	2.3 (1 / 44)		
嗅覚障害	1				1	2.3 (1 / 44)		

[グレード分類は NCI-CTC(1998 年)を基準とした。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査
値異常一覧
(つづき)

項目別副作用発現頻度(臨床検査値異常)

臨床検査の副作用の発現頻度は 81.8%(36/44 例)であり、実施計画書に規定の検査項目の主な副作用の内訳は、赤血球減少 50.0%(22 件)、総ビリルビン上昇 47.7%(21 件)、ヘマトクリット値減少 40.9%(18 件)、ALT(GPT)上昇 36.4%(16 件)、AST(GOT)上昇 29.5%(13 件)、血色素減少と好中球減少が各 27.3%(12 件)及び白血球減少 25.0%(11 件)であった。

項目別副作用発現頻度(臨床検査値異常)

臨床所見	グレード				合計	副作用発現率 %		
	1	2	3	4		グレード 1-4	グレード 2-4	グレード 3-4
副作用発現例数	15	15	5	1	36	81.8 (36 / 44)	47.7 (21 / 44)	13.6 (6 / 44)
赤血球減少	14	6	2		22	50.0 (22 / 44)	18.2 (8 / 44)	4.5 (2 / 44)
総ビリルビン上昇	10	10	1		21	47.7 (21 / 44)	25.0 (11 / 44)	2.3 (1 / 44)
ヘマトクリット値減少	15	3			18	40.9 (18 / 44)	6.8 (3 / 44)	
ALT(GPT)上昇	13	2		1	16	36.4 (16 / 44)	6.8 (3 / 44)	2.3 (1 / 44)
AST(GOT)上昇	11	1		1	13	29.5 (13 / 44)	4.5 (2 / 44)	2.3 (1 / 44)
血色素減少	9	3			12	27.3 (12 / 44)	6.8 (3 / 44)	
好中球減少	10	2			12	27.3 (12 / 44)	4.5 (2 / 44)	
白血球減少	9	2			11	25.0 (11 / 44)	4.5 (2 / 44)	
リンパ球減少		8			8	18.2 (8 / 44)	18.2 (8 / 44)	
AL-P 上昇	8				8	18.2 (8 / 44)		
総蛋白低下	8				8	18.2 (8 / 44)		
血清ナトリウム変動	6		1		7	15.9 (7 / 44)	2.3 (1 / 44)	2.3 (1 / 44)
LDH 上昇	5	1			6	66.7 (6 / 9)	11.1 (1 / 9)	
尿糖陽性	1	3	1		5	11.4 (5 / 44)	9.1 (4 / 44)	2.3 (1 / 44)
ウロビリノーゲン陽性	3	2			5	11.4 (5 / 44)	4.5 (2 / 44)	
血清カルシウム変動	4	1			5	11.4 (5 / 44)	2.3 (1 / 44)	
高血糖			3		3	60.0 (3 / 5)	60.0 (3 / 5)	60.0 (3 / 5)
蛋白尿	1	2			3	6.8 (3 / 44)	4.5 (2 / 44)	
血清クロール変動	3				3	6.8 (3 / 44)		
好酸球増多	3				3	6.8 (3 / 44)		
血小板減少	1		1		2	4.5 (2 / 44)	2.3 (1 / 44)	2.3 (1 / 44)
血清カリウム変動	2				2	4.5 (2 / 44)		
CRP 陽性		1			1	100 (1 / 1)	100 (1 / 1)	
BUN 上昇	1				1	2.3 (1 / 44)		
クレアチニン上昇	1				1	2.3 (1 / 44)		
好塩基球増多	1				1	2.3 (1 / 44)		

[グレード分類は NCI-CTC(1998 年)を基準とした。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

背景因子別副作用発現頻度(臨床所見)

日米ブリッジング試験における日本人評価対象の全例を背景因子別に分類し、副作用(臨床所見)の発現頻度について下記表に示した(背景に該当例がない場合の各副作用件数は-で示した)。

背景因子別副作用発現頻度(臨床所見)

	副作用 背景因子	P.S.			合併症		前 治 療					
		0	1	2	有	無	手 術		化 療		放 射 線	
		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	
	対象例数	32	10	2	25	19	43	1	5	39	0	44
	異常発現 例数	26	7	1	19	15	33	1	4	30	0	34
	異常発現 件数	102	33	3	69	69	131	7	9	129	0	138
一般的全身障害	倦怠感	10	2	1	7	6	12	1	1	12	-	13
	背部不快感	1			1		1			1	-	1
	頭 痛	1	1			2	2			2	-	2
	腹 痛	2			1	1	2			2	-	2
	発 熱	3			2	1	3			3	-	3
消化管障害	食欲不振	9	4	1	7	7	13	1		14	-	14
	悪心/嘔気	11	2		5	8	12	1	1	12	-	13
	嘔 吐	6	2		3	5	8		1	7	-	8
	下 痢	14	3		7	10	16	1	1	16	-	17
	便 秘	3			1	2	3			3	-	3
	胃不快感	2			2		2		1	1	-	2
	胃重感		1			1	1			1	-	1
	腹部膨満感	1			1		1			1	-	1
	心窩部不快感	1				1	1		1		-	1
	口内炎	10	5		6	9	14	1	1	14	-	15
	口唇炎		1		1		1			1	-	1
舌 炎		1		1		1			1	-	1	
代謝栄養障害	体重減少	2			1	1	2			2	-	2
神経系障害	頭重感	1	1			2	2			2	-	2
	ふらつき		1			1	1			1	-	1
呼吸器系障害	鼻 汁	1				1	1			1	-	1
	しゃっくり	1			1		1			1	-	1
皮膚 / 皮膚 付属器障害	乾皮症		1		1		1			1	-	1
	手足皮膚反応	2			2		2			2	-	2
	皮膚炎	1			1		1			1	-	1
	掻痒感	2				2	2		1	1	-	2
	かゆみ		1		1		1			1	-	1
	色素沈着	5	3		6	2	7	1		8	-	8
	発疹/皮疹	4	2	1	3	4	7			7	-	7
特殊感覚障害	味覚異常	6	1		5	2	6	1	1	6	-	7
	嗅覚障害		1			1	1			1	-	1
	耳鳴	1			1		1			1	-	1
尿生殖器障害	尿失禁	1			1		1			1	-	1
	頻 尿	1			1		1			1	-	1

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度(つづき)
- 背景因子別副作用発現頻度(臨床検査値異常)
- 同様に、背景因子別に分類した臨床検査値の副作用発現頻度について下記表に示した(背景に該当例がない場合の発現件数は-で示した)。

背景因子別副作用発現頻度(臨床検査値異常)

副作用	背景因子			合併症		前 治 療					
	P.S.			有	無	手 術		化 療		放 射 線	
	0	1	2			有	無	有	無	有	無
対象例数	32	10	2	25	19	43	1	5	39	0	44
異常発現 例数	29	6	1	18	18	36	0	4	32	0	36
異常発現 件数	157	39	4	75	122	197	0	14	183	0	197
CRP 陽性	1				1	1			1	-	1
赤血球減少	18	4		7	15	22		1	21	-	22
血色素減少	10	2		4	8	12		1	11	-	12
ヘマトクリット値減少	15	3		5	13	18		1	17	-	18
白血球減少	9	2		6	5	11		1	10	-	11
好中球減少	10	2		7	5	12		1	11	-	12
好塩基球増多	1				1	1			1	-	1
好酸球増多	3			1	2	3			3	-	3
リンパ球減少	7	1		4	4	8			8	-	8
血小板減少	2				2	2			2	-	2
AL-P 上昇	6	2		4	4	8		2	6	-	8
AST(GOT) 上昇	10	3		6	7	13			13	-	13
ALT(GPT) 上昇	13	3		6	10	16		2	14	-	16
総ビリルビン上昇	15(1)	6		8	13(1)	21(1)		3	18(1)	-	21(1)
総蛋白低下	6	2		2	6	8		1	7	-	8
BUN 上昇	1				1	1			1	-	1
クレアチニン上昇	1				1	1			1	-	1
血清 Na 変動	6	1		2	5	7			7	-	7
血清 K 変動	2			1	1	2			2	-	2
血清 Cl 変動	3			1	2	3			3	-	3
血清 Ca 変動	3	2			5	5			5	-	5
高血糖	1	1	1	2	1	3			3	-	3
尿糖陽性	3	1	1	3	2	5			5	-	5
LDH 上昇	5	1		4	2	6		1	5	-	6
尿蛋白	2	1		1	2	3			3	-	3
ウロビリノーゲン陽性	4	1		1	4	5			5	-	5

() : 中止例

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

薬物アレルギーに対する注意

- (1) 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には投与しないこと。
- (2) テガフル・ウラシル配合剤で皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)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。
- (3) 発疹、痒痒(いずれも5%以上)、蕁麻疹、発赤(いずれも頻度不明)等の過敏症があらわれることがある。
過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与	<p>高齢者への投与</p> <p>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>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ^{17, 18, 35)}	<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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¹⁷⁾。 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¹⁸⁾。]</p> <p>(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³⁵⁾。]</p>
11. 小児等への投与	<p>小児等への投与</p> <p>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>〈解説〉</p> <p>(1) 小児での使用経験がないため、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。</p> <p>(2) 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。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当なし
13. 過量投与	該当なし
14. 適用上の注意	<p>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>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 本剤と併用されるテガフル・ウラシル配合剤を投与した患者に、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。

16. その他

該当なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) LV 及び l-LV の単回投与

① マウス及びラットの単回経口投与試験

マウス及びラットの単回経口投与では、dl-LV 5,000mg/kg 又は l-LV の 2,500mg/kg において一過性の不活発等の症状がみられたが死亡は発現せず、概略の致死量はそれぞれ 5,000mg/kg 以上及び 2,500mg/kg 以上であった。

② マウス、ラット及びイヌ単回静脈内投与試験

マウス、ラットの単回静脈内投与では概略の致死量が dl-LV で 500～860mg/kg、l-LV で 500～720mg/kg であり、一般状態ではいずれも投与直後に呼吸異常や痙攣等が認められた。l-LV のイヌの単回静脈内投与では、最高用量の 500mg/kg のみで呼吸異常や四肢のふるえ等がみられたものの死亡は認められなかった。

2) l-LV と UFT の併用単回投与

ラットを用いて l-LV と UFT を単回併用投与し、UFT の急性毒性に及ぼす l-LV の影響を検討した。各群 5 例の雄性ラットに、UFT 1393.2 mg/kg (FT として 430mg/kg、臨床用量 8.4mg/kg の約 51 倍)の単回経口投与(溶媒は 5%アラビアゴム溶液)に加え、l-LV の 10, 30, 100 又は 300mg/kg(臨床用量 1.5mg/kg の約 7～200 倍)を単回併用経口投与(溶媒は注射用水)し、21 日間の観察を行った。

UFT 単独群、UFT+l-LV 10 及び 30mg/kg 併用群で各 2 例、UFT+l-LV 100 及び 300mg/kg 併用群で各 1 例が死亡した。死亡及び生存例はともに投与日及び投与翌日の一般状態において白濁尿及び流涎が、それ以降は脱毛、異常便(軟便、水様便、タール様便、粘液便、赤色便)及び削瘦が認められたが、UFT 単独群と l-LV 併用投与群に差は認められなかった。観察期間中の体重では試験 3 日に一過性の減少が散見されたが、UFT 単独群と l-LV 併用群に差は認められなかった。死亡例の剖検所見ではリンパ器官の萎縮、消化管の出血を示唆する所見等が認められたが、単独群と併用群に差異はなく、また生存例の剖検所見に異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験	<p>1) LV 及び l-LV の反復投与</p> <p>ラット及びイヌ反復静脈内投与毒性試験</p> <p>ラット及びイヌに反復投与可能な技術的限界量の dl-LV 200 及び 120 mg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与しても異常は認められず、l-LV の 200 及び 60mg/kg/日をラット及びイヌに反復静脈内投与しても薬物起因性の変化は認められなかった。</p>
	<p>2) l-LV と UFT の併用反復投与</p> <p>雌雄ラットの各群 7 例に UFT 81mg/kg/日 (FT として 25mg/kg, 臨床用量 8.4mg/kg/日の約 3 倍)の経口投与に加え、l-LV の 30, 100 又は 300 mg/kg/日 (臨床用量 1.5mg/kg/日の約 20~200 倍)を 2 週間又は 6 週間併用反復経口投与(溶媒は注射用水)した。</p> <p>l-LV 単独の 2 及び 6 週間投与ではほとんど影響は認められなかった。l-LV と UFT の併用投与群で死亡(1 例)、骨髄・リンパ抑制等の毒性増強が認められ、雌より雄でそれはやや強かったが、増強の程度は総じて軽度であり、雄の l-LV 投与量間で毒性所見の頻度又は程度に明らかな差はなく、これらの変化は既に報告されている UFT の毒性試験で認められた骨髄、リンパ器官及び精巣等の毒性変化と質的に同等であった。</p>
(3) 生殖発生 毒性試験	該当資料なし
(4) その他の特殊毒性	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>既承認 l-LV については、モルモット能動全身性アナフィラキシー試験やマウス抗体産生能試験が陰性であることから、抗原性を有する可能性は否定されると考えられている。</p>

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<ul style="list-style-type: none">・ 製剤：処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること・ 有効成分：ホリナートカルシウム なし
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	遮光、室温保存、気密容器
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い 上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取り扱い について(患者等に 留意すべき必須事項 等)	<ul style="list-style-type: none">・ 「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項参照。・ 患者使用説明書：患者指導用小冊子(ユーエフティ+ホリナート「タイハウ」療法を受けられる方へ 服用のてびき)、患者指導箋(ユーエフティとホリナート「タイハウ」を服用される方へ)を用意している。
(3) 調剤時の留意点 について	該当しない
5. 承認条件等	結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
6. 包装	ホリナート錠 25mg PTP包装：42錠(21錠×2) 84錠(21錠×2×2)
7. 容器の材質	PTPシート：ポリプロピレン-アルミニウム ピロー包装：ポリエチレン-アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ユーゼル®錠 25mg、ロイコボリン®錠 5mg、 ロイコボリン®錠 25mg、筋注用ロイコボリン® 同効薬：レボホリナートカルシウム
9. 国際誕生年月日	1952年6月20日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	承認年月日：2016年8月15日 承認番号：22800AMX00535000								
11. 薬価基準収載年月日	2016年12月9日								
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない								
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない								
14. 再審査期間	該当しない								
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	本剤は投与期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。								
16. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT(9桁)番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ホリナート錠 25mg 「タイホウ」</td> <td>125130201</td> <td>3929004F2048</td> <td>622513001</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	ホリナート錠 25mg 「タイホウ」	125130201	3929004F2048	622513001
販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード						
ホリナート錠 25mg 「タイホウ」	125130201	3929004F2048	622513001						
17. 保険給付上の注意	<p>(1) 本製剤の使用上の注意において、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、適応患者の選択を慎重に行い実施することとされているので、使用にあたっては十分留意すること。</p> <p>(2) 本製剤は、結腸・直腸癌の患者に対し、ホリナート・テガフル・ウラシル療法を行なう場合に限り使用されるものであること。</p> <p>(3) 本製剤は保険診療上の後発品である。</p>								

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Shirao K. et al. : J. Clin. Oncol., **22**(17), 3466-3474 (2004)
- 2) Douillard J.Y. et al. : J. Clin. Oncol., **20**(17), 3605-3616 (2002)
- 3) Carmichael J. et al. : J. Clin. Oncol., **20**(17), 3617-3627 (2002)
- 4) 相羽恵介 他 : Biochemical modulation の基礎と臨床 (金丸龍之介, 小西敏郎編集), 医学書院, 29-39 (1995)
- 5) 岡部博之 他 : 大鵬薬品工業(株)社内資料, 研究報告書 No.204 (2002)
- 6) 岡部博之 他 : 大鵬薬品工業(株)社内資料, 研究報告書 No.205 (2002)
- 7) 岡部博之 他 : 大鵬薬品工業(株)社内資料, 研究報告書 No.206 (2002)
- 8) Damle B. et al. : Clin. Cancer Res., **7**, 517-523 (2001)
- 9) Anttila M.I. et al. : Cancer Chemother Pharmacol., **10**, 150-153 (1983)
- 10) 東岡俊之 他 : 応用薬理, **20** (5), 919-929 (1980)
- 11) Nixon P.F. et al. : N. Engl. J. Med., **286**(4), 175-179 (1972)
- 12) Straw J.A. et al. : Cancer Res., **44**, 3114-3119 (1984)
- 13) Ikeda K. et al. : Clinical Cancer Res., **6**, 4409-4415 (2000)
- 14) 川田和仁 他 : 薬理と治療, **22**, 3889-3904 (1994)
- 15) 大元謙治 他 : 臨牀消化器内科, **10**(5) 705-709 (1995)
- 16) 吉末訓弘 他 : 大鵬薬品工業(株)社内資料, 研究報告書 No.135 (1999)
- 17) 寺浦康子 他 : 産科と婦人科, **69**(4) 483-488 (2002)
- 18) 浅野間光治 他 : 応用薬理, **22**(1) 85-107 (1981)
- 19) 高橋達雄 他 : 外科, **45**(9) 955-959 (1983)
- 20) Sobrinho L.G. et al. : Amer. J. Obstet. Gynec., **109**(1) 135-139 (1971)
- 21) Morgenfeld M.C. et al. : Surg. Gynecol. Obstet., **134**, 826-828 (1972)
- 22) 原 富英 他 : 九州神経精神医学, **38**(1) 36-41 (1992)
- 23) 向井正哉 他 : 日本癌治療学会誌, **28**(6) 942-948 (1993)
- 24) 長沼睦雄 他 : 臨牀神経学, **28**(9) 1058-1064 (1988)
- 25) 河田典子 他 : 心臓, **22**(12) 1401-1405 (1990)
- 26) 中川義久 他 : 呼吸と循環, **36**(11) 1265-1268 (1988)
- 27) 馬島 尚 他 : 癌と化学療法, **13**(6) 2128-2133 (1986)
- 28) 中村英生 他 : 日本鼻科学会会誌, **32**(2) 256-261 (1994)
- 29) 叶内 匡 他 : 旭中央医報, **13**(1) 14-17 (1991)
- 30) 鈴木かやの 他 : 日皮アレルギー, **7**(2) 48-52 (1999)
- 31) Horio T. et al. : Arch.Dermatol., **114**(10) 1498-1500 (1978)
- 32) 田中 信 他 : 皮膚科の臨牀, **25**(4) 383-386 (1983)
- 33) 荒瀬誠治 他 : 皮膚科の臨牀, **29**(10) 951-957 (1987)
- 34) 都留紀子 他 : 皮膚科の臨牀, **19**(13) 1157-1166 (1977)
- 35) 川口安郎 他 : 応用薬理, **21**(3) 389-403 (1981)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

UFT/LV の承認国

承認年	承認国
1997	モロッコ
1999	ルーマニア
2000	スペイン スウェーデン
2001	イギリス オーストリア オランダ フランス ポルトガル 南アフリカ
2002	イタリア ドイツ トルコ

効能・効果：転移性結腸・直腸癌

用法・用量等：UFT(テガフル相当量として 300mg/m²/日)をホリナートカルシウム経口剤 90mg/日と併用し、1日3回の分割投与とする。食事の1時間以上前又は食後1時間以上を経ってから服用することとし、28日間連用する。以後も継続する場合は、UFT/ホリナートカルシウム療法を7日間休薬した後に行う。

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

2) 小児等に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、EU(英国)のSPCとは異なる。

【使用上の注意】(「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」：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。小児およ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)。

出典	記載内容
EUのSPC (2009年10月22日)	Adolescents, children, and infants: the safety and efficacy of the UFT and calcium folinate combination has not been established and should not be used in these patient populations.

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

