

2022年9月改訂（第14版）

日本標準商品分類番号
873929

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

処方箋医薬品

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）

剤形	裸錠
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 日局 ホリナートカルシウム27.0mg（ホリナートとして25.0mg）含有
一般名	和名：ホリナートカルシウム（JAN） 洋名：Calcium Folate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造・輸入承認年月日：2003年 7月17日 薬価基準収載年月日：2003年 9月12日 発売年月日：2003年 9月19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2010年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<https://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 ー日本病院薬剤師会ー

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。

平成20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版、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。
- ②IF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「IF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。

【IFの作成】

- ①IF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。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIF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、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIF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。

【IFの発行】

- ①「IF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、「IF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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF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IF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、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF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。IF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、IF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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24
VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 血中濃度の推移・測定法	27
2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 吸収	34
4. 分布	34
5. 代謝	35
6. 排泄	36
7. トランスポーターに関する情報	36
8. 透析等による除去率	36

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
1. 警告内容とその理由	37
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	38
5. 慎重投与内容とその理由	39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	40
7. 相互作用	41
8. 副作用	42
9. 高齢者への投与	48
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	49
11. 小児等への投与	49
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
13. 過量投与	49
14. 適用上の注意	49
15. その他の注意	50
16. その他	50
IX. 非臨床試験に関する項目	51
1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	51
X. 管理的事項に関する項目	53
1. 規制区分	53
2. 有効期間又は使用期限	53
3. 貯法・保存条件	53
4. 薬剤取扱い上の注意点	53
5. 承認条件等	53
6. 包装	53
7. 容器の材質	53
8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54
11. 薬価基準収載年月日	54
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	54
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
14. 再審査期間	54
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	54
16. 各種コード	54
17. 保険給付上の注意	54
XI. 文献	55
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	55
XII. 参考資料	56
1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	56
XIII. 備考	57
その他の関連資料	57

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロイコボリン（以下 LV）は 1949 年に *citrovorum factor* といわれる葉酸の誘導体として発見され、葉酸代謝拮抗剤のメトトレキサート（以下 MTX）の解毒剤として海外で臨床使用されてきた。国内では日本レダリー（株）（現ファイザー株式会社）が同様の臨床応用の目的で、「筋注用ロイコボリン」（現、ロイコボリン注 3mg）の販売名で 1963 年に当該品目の輸入承認を取得した。1984 年に MTX/LV 救援療法が、1991 年に MTX/5-FU 交代療法が追加承認されたのに伴い、当該療法に対して「筋注用ロイコボリン」（現、ロイコボリン注 3mg）の用法・用量が追加承認された。また、「ロイコボリン錠 5mg」は、MTX/5-FU 交代療法が外来患者の多い胃癌の治療に用いられることから、外来患者の負担を軽減する目的で、経口用剤の開発を行い、1991 年に承認された。

ホリナート・テガフル・ウラシル（以下 UFT/LV）療法については、経口剤である UFT と経口の LV とを併用した進行再発結腸・直腸癌に対する有用性の検討が 1992 年から外国で開始された。本療法に関する臨床第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では、UFT（FT 相当量として）300mg/m²/日（推奨用量）と LV150mg/日を 28 日間連日投与した後、7 日間休薬する 35 日を 1 サイクルとした投与方法が推奨された。LV の推奨投与量については、経口吸収飽和性の観点から、臨床第Ⅲ相試験以降は LV75mg/日（米国以外では使用可能な製剤の関係で 90mg/日）とされた。臨床第Ⅲ相試験に関しては、5-FU/LV 療法*（静脈注射療法、5-FU/LV）を対照に生存期間の同等性検証と病勢進行までの期間（TTP）の優越性を検証する 2 つの大規模試験が 1995 年より外国で行われ、本療法は 5-FU/LV と同等の延命効果を有することが明らかとなった。

*：本邦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とは異なる療法である。

本邦での本療法の開発に関しては、外国で行われた臨床第Ⅲ相試験での UFT に関する用法・用量は、本邦で認可されている UFT の用法・用量（FT として 300～600mg 相当量を 2～3 回/日分割投与）の範囲内であることから、本療法の試験実施が本邦でも可能と考えられた。両地域での有効性と安全性を確認すると共に薬物動態のパラメータを比較し、外国での臨床試験成績が日本人にも外挿可能かどうかを検討する目的で、同一の実施計画書を用いた小規模な臨床試験（ブリッジング試験）を日本と米国で実施した。その結果、外国の臨床データの外挿が可能であると判断し、結腸・直腸癌に対する UFT の抗腫瘍効果の増強を目的にホリナート・テガフル・ウラシル療法として承認申請を行い、2003 年 7 月 17 日承認された。

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。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 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。
(「IX-2. 毒性試験」の項参照)

(2) 臨床的特徴及び有用性

進行再発結腸・直腸癌に対する大規模な臨床第Ⅲ相試験において、

- 1) 標準療法のひとつである 5-FU/LV 療法と同等の延命効果が認められた。
(「V-3. (2) 臨床効果」の項参照)
- 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。
(「V-3. (5) 2) 比較試験」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロイコボリン錠 25mg

(2) 洋名

LEUCOVORIN TABLETS 25mg

(3) 名称の由来

一般名の別名であるロイコボリンカルシウムに由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ホリナートカルシウム（JAN）

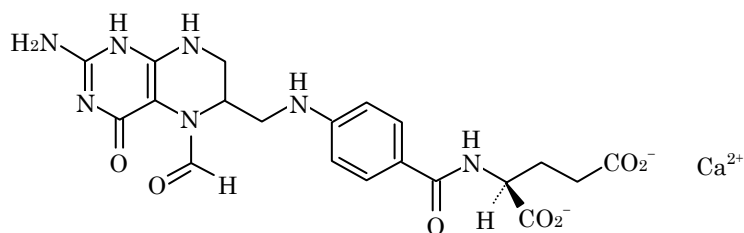
(2) 洋名（命名法）

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：C₂₀H₂₁CaN₇O₇

分子量：511.50

5. 化学名（命名法）

Monocalcium *N*-(4-[(2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl)methylamino]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、ホリン酸カルシウム

略号：LV、CF

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

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

240～250℃（分解）（ロイコボリン） [THE MERCK INDEX]

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.1、4.8、10.4（ロイコボリン） [THE MERCK INDEX]

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

UV : $\lambda_{\max}^{0.1N \text{ NaOH}} = 282\text{nm}$

旋光度 : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.26^{\circ}$ (C=3.42) [THE MERCK INDEX]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

遮光して保存する。 [第十七改正日本薬局方]

3. 有効成分の確認試験法

日局「ホリナートカルシウム」による。


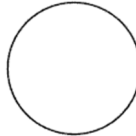

4. 有効成分の定量法

日局「ホリナートカルシウム」による。

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	ロイコボリン錠 25mg		
色・剤形	淡黄白色の錠剤		
外形	上面	下面	側面
			
大きさ・重量	直径	厚さ	重量
	9.6mm	4.5mm	333mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

LL 25

(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 錠中ホリナート（ロイコボリン） 25.0mg に相当する日局 ホリナートカルシウム 27.0mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

苛酷試験、加速試験及び長期保存試験での各種条件下における安定性について、性状、確認試験、類縁物質、溶出試験（15 分間の溶出率）、定量、水分並びに硬度を調べた。結果の概略を下記表に一括した。

	保存条件	保存期間	包装形態	試験結果
苛酷試験	50℃	3 ヶ月	褐色ガラス瓶（閉栓）	・類縁物質増加 ・他の試験項目は特に変化を認めず
	40℃75%RH	6 ヶ月	褐色ガラス瓶（開栓）	・類縁物質及び水分の増加 ・硬度の低下 ・他の試験項目は特に変化を認めず
	D65 ランプ (25℃60%RH)	積算照射量 121 万 Lux・hr	無色ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムでカバー)	・性状が淡黄白色から淡黄色に変化 ・類縁物質のわずかな増加 ・他の試験項目は特に変化を認めず
	D65 ランプ (25℃60%RH)	積算照射量 121 万 Lux・hr	PTP 包装	・性状が淡黄白色から黄白色に変化 ・他の試験項目は特に変化を認めず
加速試験	40℃75%RH	6 ヶ月	PTP 包装＋ アルミニウム製袋	・類縁物質の増加 ・他の試験項目は特に変化を認めず
長期保存試験	25℃60%RH	36 ヶ月	PTP 包装＋ アルミニウム製袋	・類縁物質のわずかな増加 ・変化を認めず安定であった ・他の試験項目は特に変化を認めず

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（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

日本薬局方一般試験法の溶出試験法第 2 法（パドル法）により試験を行う。

試験液：水 900mL

回転数：毎分 50 回転

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

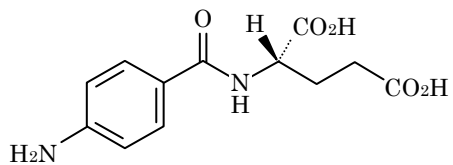
11. 力価

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)



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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〕。

<解説>

米国及びカナダにおいて、前治療のある固形癌患者を対象として本療法の経口吸収に及ぼす食事の影響をクロスオーバー法で評価した結果、空腹時及び食後（高脂肪食摂取後）にLV及びUFTを投与した場合、空腹時に比べて食後投与時のウラシルのAUC、テガフルから変換された5-FUのAUCはそれぞれ66%及び37%減少し、LV及び5-MTHFのAUCはそれぞれ61%及び46%上昇することが示された¹⁾。

<参考>テガフル・ウラシル配合剤〔ユーエフティ（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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

(2) 臨床効果²⁾～⁴⁾

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²⁾

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CR2例、PR14例であった。

<外国臨床試験>

1) ブリッジング試験²⁾

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。

2) 臨床第Ⅲ相比較試験^{3)、4)}

また、結腸・直腸癌を対象に5-FU/LV療法と本療法との非盲検デザイン³⁾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 (011試験)³⁾

結果は以下のとおりで、生存期間は本療法と5-FU/LV療法で同等であった。

	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

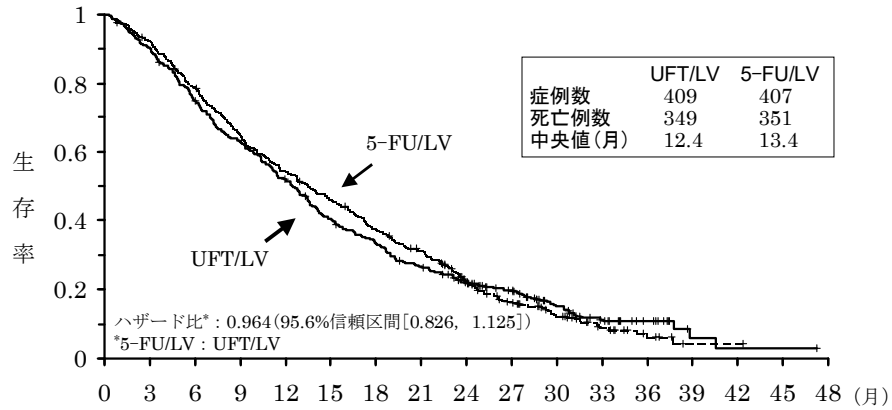
*3 ハザード比 (5-FU/LV : UFT/LV)

*4 95.6%信頼区間

*5 95.1%信頼区間

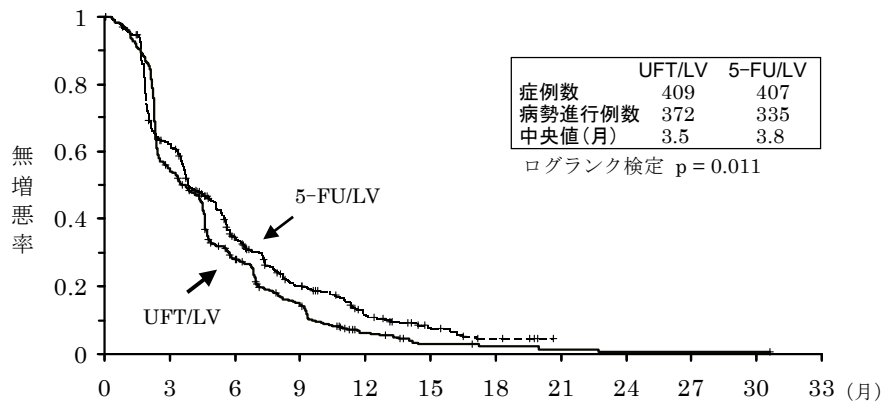
*6 層別因子 : 前補助療法の有無、ECOG PS の 0, 1 対 2、測定可能病変の有無

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



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



リスク集合(症例数)	UFT/LV	220	106	51	15	5	3	2	1	1	1
5-FU/LV	407	239	121	62	28	13	5				

無増悪生存曲線

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)⁴⁾

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)	12.2	10.3	3.4	3.3
[95%信頼区間]	[10.4, 13.8]	[8.2, 13.0]	[2.6, 3.8]	[2.5, 3.7]
ハザード比*3	1.144		0.941	
[95%信頼区間]	[0.920, 1.424]		[0.753, 1.175]	
層併合ログランク検定*4	p=0.227		p=0.591	

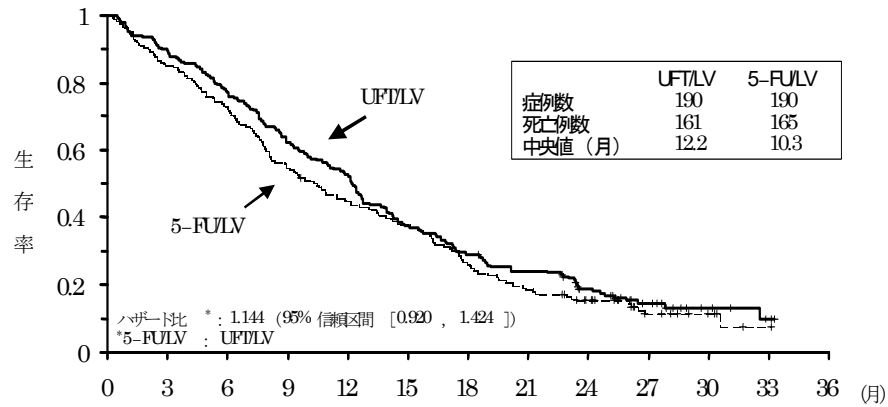
*1 LV: 90mg/日と UFT: 300mg/m²/日 (テガフル相当量) を併用連日 28 日間経口投与し、その後 7 日間休薬を 1 クールとする

*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)

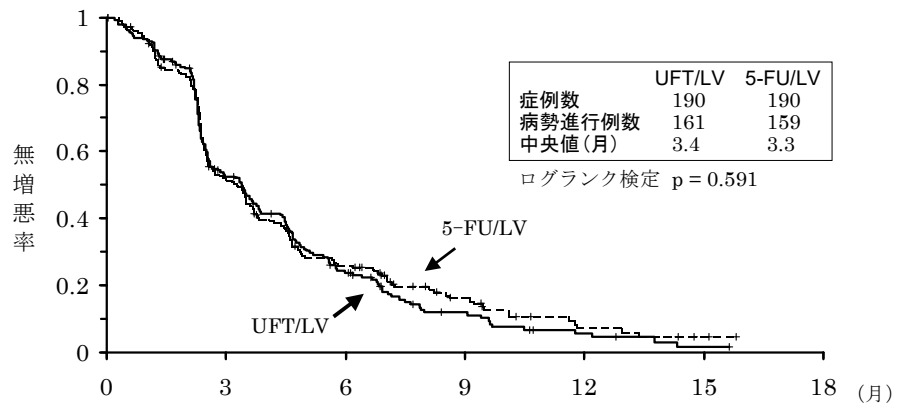
*4 層別因子: 前補助療法の有無、ECOG PS の 0 対 1, 2

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



リスク集合 (例)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
UFT/LV	190	170	146	118	100	71	55	45	28	15	6	2	
5-FU/LV	190	162	137	104	84	71	49	35	24	10	5	1	

生存曲線



リスク集合 (例)	0	3	6	9	12	15	18
UFT/LV	190	92	39	14	5	1	
5-FU/LV	190	93	45	19	6	2	

無増悪生存曲線

- 2) Shirao, K. et al. : J Clin Oncol 22 (17) : 3466, 2004 [L7001000023]
- 3) Douillard, J. Y. et al. : J Clin Oncol 20 (17) : 3605, 2002 [L7001000024]
- 4) Carmichael, J. et al. : J Clin Oncol 20 (17) : 3617, 2002 [L7001000025]

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験

<臨床第 I 相試験> (外国人データ)

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はなく、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 日投与のスケジュールは第 II 相試験に推奨されなかった。LV15 又は 150mg/日を併用した UFT350mg/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)
		LV (mg)	UFT (mg/m ²)			
001	18	150	200-400*	28 日間投与	下痢	350
002	18	150	200-350*	28 日間投与	下痢	350
003	15	15	200、300、350	28 日間投与	下痢	350
004	21	15	200-350*	28 日間投与	下痢	350
010	14	150	350、400	14 日間投与	下痢	—

* : 安全性を確認しつつ、50mg/m²ずつ増量

注) 本剤の承認された用法・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。

(4) 探索的試験

用量反応探索試験

＜臨床第Ⅱ相試験＞（外国人データ）

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。

目的	推奨用量で進行再発結腸・直腸癌の症例を追加し、副作用のより詳細な観察を行う。
試験デザイン	オープン試験（実施国：米国）
対象	進行再発結腸・直腸癌患者 75 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・ 組織学的に確認され、外科切除が出来ない前治療未実施の進行再発結腸・直腸癌患者・ 測定可能病変を有する症例・ 5-FU による前治療がない症例、あったとしてもその試験の終了から少なくとも 6 ヶ月を経過している症例
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 合併する感染症を有する症例・ 過去 6 ヶ月以内に心筋梗塞の既往歴や制御し難い不整脈といった病態の安定しない症例・ 登録時に Oncologic emergency (上大静脈症候群、脊髄圧迫) のある症例 等
試験方法	UFT：350mg/m ² /日（臨床第Ⅰ相試験の推奨用量） LV：150mg 又は 15mg/body/日 LV を 1 日 150mg 又は 15mg に固定し、上記 UFT 及び LV を 1 日 8 時間毎に分 3 投与で 28 日間連日経口投与後 7 日間休薬(1 サイクル)し、少なくとも 2 サイクル以上実施する。 各試験の投与スケジュールは以下の通りである。 005, 006 試験：UFT 350mg/m ² /日 + 経口 LV 150mg/日を連続 28 日間投与し、投与サイクルを 35 日毎に反復した。 007, 008 試験：UFT 350mg/m ² /日 + 経口 LV 15mg/日を連続 28 日間投与し、投与サイクルを 35 日毎に反復した。 病態の急激な悪化が認められない限り、投与は少なくとも 2 サイクルを行う。完全奏功 (CR) が認められた症例は、著効が継続する限り最長 6 ヶ月まで継続投与することを可能とする。
評価項目	有効性：抗腫瘍効果を WHO 基準に従って評価する。 安全性：有害事象を NCI の CTC (Common Toxicity Criteria) に従って評価する。

<結果>

有効性：

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。

臨床第Ⅱ相試験結果

試験名	症例数	投 与 量		奏効率 (%)	下 痢 (グレード*3-4) (%)
		LV (mg/日)	UFT (mg/m ² /日)		
005	7	150	350	43	71
	39	150	300	44	13
006	8	150	350	29	25
007	9	15	350	38	22
008	12	15	350	18	25

*グレード分類は NCI-CTC (1988 年) を基準とした。

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)

安全性：

- ・副作用は 71/75 例 (95%) に認められ、そのうちグレード*3-4 は 25/75 例 (33%) であった。頻度の高い副作用は消化管障害 66/75 例 (88%) であり、その中でも下痢が 50/75 例 (67%) と高かった。
- ・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。
- ・本剤と関連がある死亡は認められなかった。

*グレード分類は NCI-CTC (1988 年) を基準とした。

注) 本剤の承認された用法・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。

(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^{3)、4)}

<臨床第Ⅲ相試験>

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-FU425mg/m²/日と LV20mg/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 レジメンを対照として、UFT300mg/m²/日に LV を 1 回 25mg 又は 30mg で 1 日 3 回 (75mg/日又は 90mg/日) 併用し、28 日間連日経口投与後、7 日間の休薬を行う療法を実施した (011 試験³⁾ と 012 試験⁴⁾)。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。(「V-3 (2) 臨床効果 <外国臨床試験>」の項参照)

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、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。以下に 011 試験³⁾ と 012 試験⁴⁾ を示す。

①生存期間の同等性検証を主目的とした試験（外国人データ、011 試験）³⁾

目的	前治療のない進行再発結腸・直腸癌患者を対象に、標準的な 5-FU/LV の静注療法と、UFT/LV の経口療法の生存期間を比較してその非劣性(同等性)を検証する
試験デザイン	無作為化比較、多施設共同試験（実施国：米国、カナダ、欧州、イスラエル）
対象	進行再発結腸・直腸癌患者（転移病巣に対する初回治療例） 安全性解析対象症例：802 例 UFT/LV406 例、5-FU/LV396 例 有効性解析対象症例：816 例 UFT/LV409 例、5-FU/LV407 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上で、評価可能あるいは測定可能病変を有すること ・組織学的に確認された進行再発結腸・直腸癌で手術の適応とはならないもの ・結腸・直腸癌に対し以前に補助療法を受けていてもよいが、登録の少なくとも6ヵ月前までに終了していること ・手術は登録の4週間前までに終了しており、その侵襲から回復していること ・Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) が0-2 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・転移病巣に対して治療を施行された患者や以前に結腸・直腸癌以外に悪性腫瘍のあった患者(適切に処置された上皮、扁平皮膚癌や、局所的な子宮頸癌を除く) ・高度な感染症を有する場合(体温 37.5℃以上) ・6ヵ月以内のコントロール不能な不整脈や心筋梗塞の既往歴を有する臨床不安定な状態 ・腫瘍を原因とした緊急症状(oncologic emergency)（上大静脈閉塞症候群あるいは脊髄圧迫）を有する 等
試験方法	<p>UFT/LV 療法：UFT 300mg/m²/日を28日間、連日投与し、7日間休薬する。LVはUFTと同時に75mg/日あるいは90mg/日を経口投与する。UFT、LVともに8時間おきに1日3分割投与する。投与の前後1時間は食事をとらない。</p> <p>5-FU/LV 療法：5-FUを425mg/m²/日、LVを20mg/m²/日で5日間急速静注を行い、23日間休薬する。</p> <p>body surface area (BSA) が2.0m²以上の場合は、2.0m²を上限として投与を行う。</p> <p>投与期間：完全奏功 (CR) 例は、CRと確定されたときから少なくとも6ヵ月治療を続けることができる。部分奏功 (PR) 例は病勢進行 (PD) となるまで、あるいはCRが確定するまで治療を行う。安定 (SD) の場合には1年間あるいはPDが観察されるまで治療を続けることができる。</p>
評価項目	<p>有効性：</p> <p>主要評価項目 生存期間</p> <p>副次評価項目 抗腫瘍効果の奏効率、病勢進行までの期間 (time to progression: TTP) 等</p> <p>安全性：有害事象、臨床検査値異常変動 等</p>

<結果>

有効性

主要評価項目

・生存期間

生存期間の中央値は、UFT/LV 療法で12.4ヵ月[95%信頼区間(11.2, 13.6)]、5-FU/LV 療法で13.4ヵ月[95%信頼区間(11.6, 15.4)]であった。5-FU/LV:UFT/LV のハザード比は0.964[95.6%信頼区間(0.826, 1.125)]であり、信頼区間の下限が0.80を越えたことから、非劣性(同等性)が確認された。

生存期間には統計的に有意な群間差は認められなかった(p=0.630, 層併合ログランク検定)。

(「V-3. (2) <外国臨床試験> 2) ①生存期間の同等性検証を主目的とした試験」の項参照)

副次評価項目

- ・抗腫瘍効果の奏効率（CR 及び PR の割合）

奏効率は、UFT/LV 療法で 12% [48/409 例、95%信頼区間 (9, 15)]、5-FU/LV 療法で 14% [59/407 例、95%信頼区間 (11, 18)]であった。投与群間に有意な差は認められなかった [p=0.232、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定]。

- ・病勢進行までの期間（time to progression：TTP）

UFT/LV 療法及び 5-FU/LV 療法での TTP の中央値は、それぞれ 3.5 ヶ月 [95%信頼区間 (3.0, 4.4)] 及び 3.8 ヶ月 [95%信頼区間 (3.6, 5.0)]であった。5-FU/LV 療法で TTP が統計学的に有意な延長を示した (p=0.011、層併合ログランク検定)。この 5-FU/LV : UFT/LV のハザード比は 0.823 [95.1% 信頼区間 (0.708, 0.958)]であった。

（「V-3. (2) <外国臨床試験> 2) ①生存期間の同等性検証を主目的とした試験」の項参照）

安全性

次ページに示したように、全般的に UFT/LV 療法は、5-FU/LV 療法に比べて安全性に優れていた。全グレードの有害事象発現率を比較すると、血液毒性では白血球減少、好中球減少及び血小板減少が UFT/LV 投与群で有意に低かった。また発熱性の好中球減少の発現や、感染症及び同サイクルでの発熱・感染症の併発の頻度も UFT/LV 療法で有意に低かった。消化管障害では下痢、口内炎/粘膜炎及び悪心・嘔吐が UFT/LV 投与群で有意に低かった。

グレード 3-4 の有害事象で見ると、血液毒性では白血球減少、好中球減少、及び血小板減少が UFT/LV 投与群で有意に低かった。消化管障害では口内炎/粘膜炎で有意に低かった。全グレード及びグレード 3-4 の総ビリルビン値上昇は UFT/LV 投与群で有意に高かったが、その他の肝機能異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-P] には投与群間に差は見られなかった。

最終投与後 30 日以内の死亡において、治験薬との因果関係が否定できない症例は、UFT/LV 療法 3 例、5-FU/LV 療法 4 例であった。

011 試験における主な有害事象

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

*P<0.05 **P<0.001

グレード分類はNCI-CTC (1988) を基準とした。

3) Douillard, J. Y. et al. : J Clin Oncol 20 (17) : 3605, 2002 [L7001000024]

注) 本剤の承認された用法・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。

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（外国人データ、012 試験）⁴⁾

目的	前治療のない進行再発結腸・直腸癌患者を対象に、標準的な 5-FU/LV の静注療法と、UFT/LV の経口療法の病勢進行までの期間を比較してその優越性を検証する
試験デザイン	無作為化、多施設共同試験（実施国：欧州、カナダ、オーストラリア等）
対象	進行再発結腸・直腸癌患者（転移に対する初回治療例） 安全性解析対象症例：373 例 UFT/LV188 例、5-FU/LV185 例 有効性解析対象症例：380 例 UFT/LV190 例、5-FU/LV190 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上で、評価可能あるいは測定可能病変を有すること ・組織学的に確認された進行再発結腸・直腸癌 ・結腸・直腸癌に対し以前に補助療法を受けていてもよいが、登録の少なくとも 6 ヶ月前までに終了していること ・Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) が 0-2 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・転移病巣に対して治療を施行された患者や以前に結腸・直腸癌以外に悪性腫瘍のあった患者（基底細胞の皮膚癌及び子宮頸部の上皮内腺癌は除く） 等
試験方法	<p>UFT/LV 療法：UFT 300mg/m²/日を 28 日間、連日投与し、7 日間休薬する。LV は UFT と同時に 90mg/日を経口投与する。UFT、LV とともに 8 時間おきに 1 日 3 分割投与する。投与の前後 1 時間は食事をとらない。</p> <p>5-FU/LV 療法：5-FU を 425mg/m²/日、LV を 20mg/m²/日で 5 日間急速静注を行い、30 日間休薬する。</p> <p>body surface area (BSA) が 2.0m²以上の場合は、2.0m²を上限として投与を行う。</p> <p>投与期間：完全奏功 (CR) 例は、CRと確定されたときから少なくとも6ヵ月治療を続けることができる。部分奏功 (PR) 例は病勢進行 (PD) となるまで、あるいはCRが確定するまで治療を行う。安定 (SD) の場合には1年間あるいはPDが観察されるまで治療を続けることができる。</p>
評価項目	<p>有効性：</p> <p>主要評価項目 病勢進行までの期間 (time to progression: TTP)</p> <p>副次評価項目 生存期間、抗腫瘍効果の奏効率 等</p> <p>安全性：有害事象、臨床検査値異常変動 等</p>

<結果>

有効性

主要評価項目

- ・病勢進行までの期間 (time to progression: TTP)

UFT/LV 療法及び 5-FU/LV 療法での TTP の中央値は、それぞれ 3.4 ヶ月 [95%信頼区間 (2.6, 3.8)] 及び 3.3 ヶ月 [95%信頼区間 (2.5, 3.7)] であった。優越性は示せず、両群間で有意差は認められなかった (p=0.591、層併合ログランク検定)。この 5-FU/LV : UFT/LV のハザード比は 0.941 [95.1% 信頼区間 (0.753, 1.175)] であった。

（「V-3. (2) <外国臨床試験> 2) 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」の項参照）

副次評価項目

- ・抗腫瘍効果の奏効率（CR 及び PR の割合）

奏効率は、UFT/LV 療法で 11%[20/190 例、95%信頼区間（7, 16）]、5-FU/LV 療法で 9%[17/190 例、95%信頼区間（5, 14）]であった。投与群間に有意な差は認められなかった[p=0.593、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定]。

- ・生存期間

生存期間の中央値は、UFT/LV 療法で 12.2 ヶ月[95%信頼区間（10.4, 13.8）]、5-FU/LV 療法で 10.3 ヶ月[95%信頼区間（8.2, 13.0）]であった。5-FU/LV:UFT/LV のハザード比は 1.144[95%信頼区間（0.920, 1.424）]であり、011 試験の 5-FU/LV 療法に対する UFT/LV 療法の延命効果の同等性を支持する結果であった。

生存期間には統計的に有意な群間差は認められなかった（p=0.227、層併合ログランク検定）。

（「V-3. (2) <外国臨床試験> 2) 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」の項参照）

安全性

次ページに示すように、全般的に UFT/LV 療法は、5-FU/LV 療法に比べて安全性に優れていた。全グレードの有害事象発現率を比較すると、血液毒性、口内炎/粘膜炎は UFT/LV 療法で低かった。また、下痢の発現率は同程度であり有意な差は見られなかった。肝機能異常[AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P]、腎機能異常、その他の臨床検査値についても両群間に差はなかった。しかしながら、総ビリルビン値上昇に関しては、UFT/LV 投与群で高い傾向が見られたが、有意な差ではなかった。最終投与後 30 日以内の死亡において、UFT/LV 療法で 19 例、5-FU/LV 療法で 17 例認められた。UFT/LV 療法はすべて病勢進行によるものであった。5-FU/LV 療法では 4 例が治療との関連性が否定されなかった。

012 試験における主な有害事象

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

*P<0.05 **P<0.001

グレード分類はNCI-CTC (1988) を基準とした。

4) Carmichael, J. et al. : J Clin Oncol 20 (17) : 3617, 2002 [L7001000025]

注) 本剤の承認された用法・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。

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）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
該当資料なし

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
[「X-5. 承認条件等」の項参照]

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 (*I*-LV)

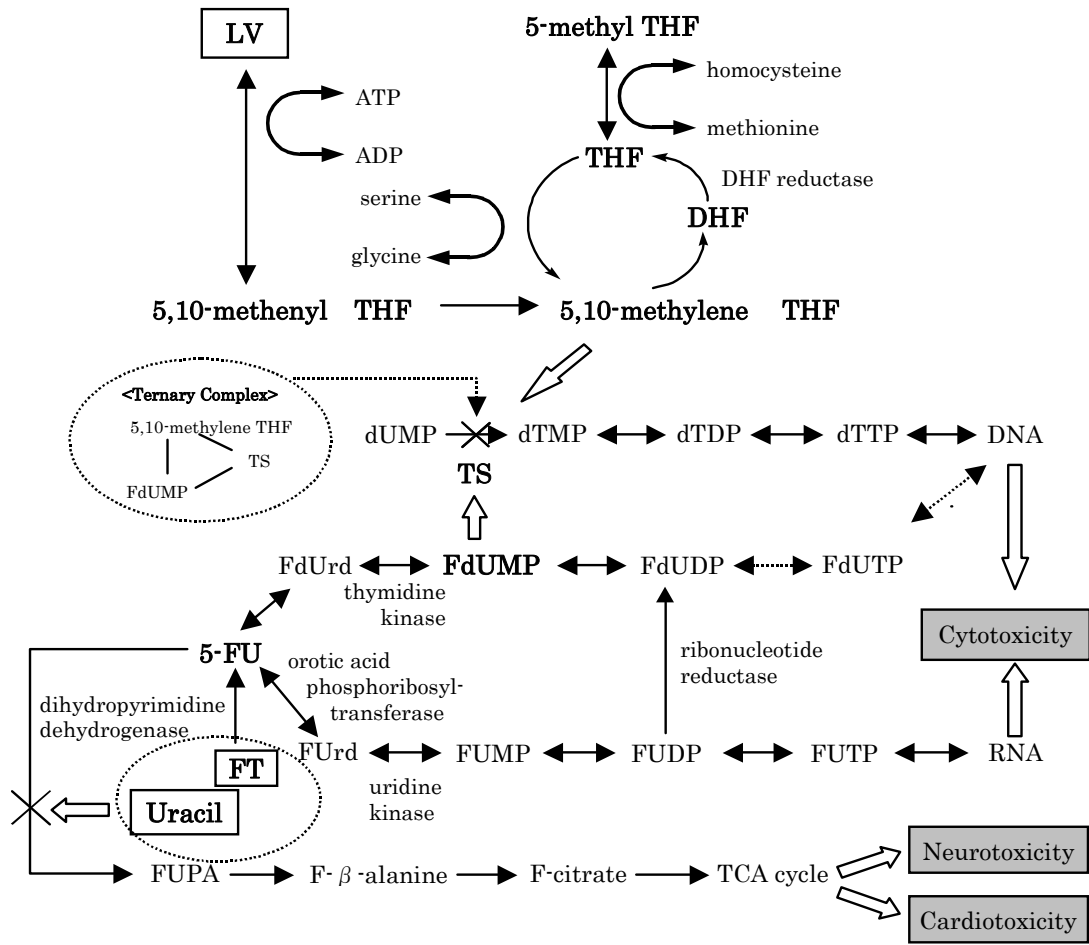
フルオロウラシル系化合物：フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、カペシタビン

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ナーリン酸 (FdUMP) となるか、もしくはフルオロウリジナーリン酸 (FUMP) からフルオロウリジンニリン酸 (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、デオキシウリジナーリン酸 (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dUMPとTSの結合によるチミジル酸の合成には、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とTSの結合がさらに強固な三元複合体 (ternary complex) となり、三元複合体からのTSの解離を遅延させ、且つ三元複合体を安定化させることにより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。従って、次ページのUFT/LVの作用機序ではLVを*l*体 (*I*-LV)として表記した。



《略語表》

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

UFT/LV の作用機序⁵⁾

[文献 5) より作図]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 5-FU の効果を増強する LV 及び LV の代謝物である 5-MTHF (5-メチルテトラヒドロキシ葉酸) の濃度 < *in vitro* >⁶⁾

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 COL0205 に対して有意な細胞増殖抑制効果を示した。また、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			5-FU の効果を増強する 5-MTHF の濃度		
薬 剤 濃 度		T/C (%)	薬 剤 濃 度		T/C (%)
5-FU (μM)	LV* (nM)		5-FU (μM)	5-MTHF* (μM)	
0.4	0	65.0	0.4	0	56.4
	1.5	59.3		0.25	57.3
	3	58.4		0.5	59.2
	6	54.4		1	50.1
	12	53.1		2	40.8
	24	52.2		4	39.0

細胞：ヒト結腸癌株 COL0205 薬剤接触時間：5 日間
T/C：MTTassay における薬剤投与群の吸光度/薬剤無処理対照群の吸光度
*：濃度はいずれも 1 体として表記

2) ヒト結腸癌株に対する UFT と LV の併用効果 < *in vivo* >^{7), 8)}

本療法の適応目的癌種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 と 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 と LV 併用投与群は、3 腫瘍株全てに対していずれも有意な腫瘍増殖抑制効果を示した。UFT 単独投与群の IR は 29.1~53.9%であったが、LV20mg/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。また、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 LV と UFT の併用効果

腫瘍株	UFT		UFT+LV	
	IR (%)	BW (%)	IR (%)	BW (%)
KM20C	53.9	-5.1	69.8	-5.7
KM12C	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：腫瘍増殖抑制率 BW：体重変化率

(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²⁾

LV：約 2 時間 (1.5-5 時間)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{1)、2)}

1) 単回投与 (外国人データ)

米国における進行再発結腸・直腸癌患者 18 例を 3 群に分け、各 6 例の患者に UFT100mg、200mg、400mg を LV25mg (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。

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、C_{max} は UFT の用量の増加率以上の上昇がみられたが、FT の C_{max} 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)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CLT/F (L/h/m ²)	Vd/F (L/m ²)
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	—	—	—

C_{max}、AUC₀₋₈、t_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差 T_{max}：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

注) 本剤の承認された用法・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。

2) 反復投与（外国人データ）

米国における進行再発結腸・直腸癌患者 18 例を 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。

UFT300mg/m²/日、LV75mg/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 C_{max}、T_{max} 及び AUC₀₋₈ はほぼ同じ値を示しており、8 日目にて定常状態に達し、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 200ng/mL であった。

LV や 5-MTHF においても C_{max}、T_{max} 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 C_{max} 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

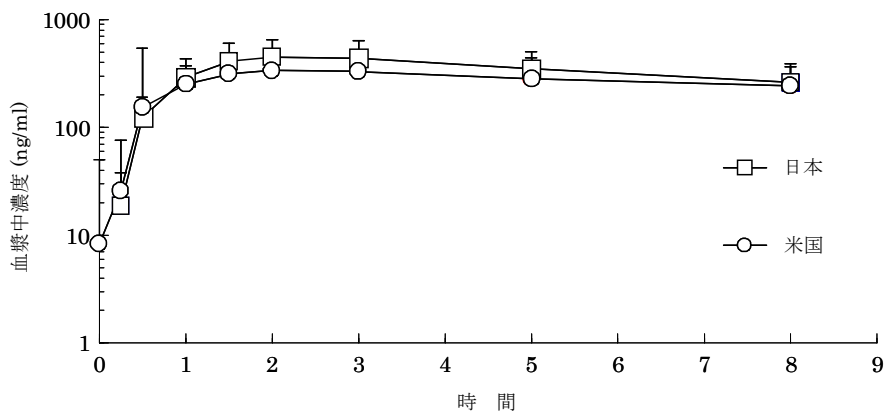
測定物質	例数	採血日 (日目)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CLT/F (L/h/m ²)	Vd/F (L/m ²)
FT	17	8	10733±3702	0.5 (0.25-3.0)	51888 ^c ±19076	6.6±2.3	4.6±1.8	39.4±7.8
	17	15	10909±3130	1.0 (0.25-3.0)	55955 ^c ±21158	7.1±4.0	4.4±1.8	39.5±14.6
	17	28	10752±2727	1.0 (0.5-5.0)	56807±16828	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	—	—	—

C_{max}、AUC₀₋₈、t_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差
 T_{max}：中央値（最小値-最大値）
 解析例数：a：14 例、b：15 例、c：16 例、d：17 例
 —：解析せず

3) 人種差 (ブリッジング試験) ²⁾

進行再発結腸・直腸癌に対する日米のブリッジング試験 [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コース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。

FT、5-FU、Uracil、LV及び5-MTHFのC_{max}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。



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 _{0-8h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁾

米国及びカナダにおける進行癌患者 25 例に UFT200mg/body 及び LV30mg/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。

①LV 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 C_{max} 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	C_{max} (ng/mL)	346 ± 252 ^e	453 ± 254 ^g
	T_{max} (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
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) ^d	5552 ± 2983 ^f	7372 ± 5723 ^h
5-MTHF	C_{max} (ng/mL)	343 ± 139	391 ± 107
	T_{max} (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)	8.8 ± 7.4 ⁱ	9.5 ± 5.4 ^j
	$AUC_{0-\infty}$ (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、 $AUC_{0-\infty}$ ：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

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量：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に対して、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。

②FT、Uracil 及び 5-FU の薬物動態に及ぼす食事の影響

FT については C_{max} 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 C_{max} 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	C_{max} (ng/mL)	6623±1598	4391±960
	T_{max} (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	C_{max} (ng/mL)	2823±2647	682±757
	T_{max} (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	C_{max} (ng/mL)	115±116	34±42
	T_{max} (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。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量：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に対して、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。

2) 併用薬の影響

LV と UFT の相互作用

米国における進行再発結腸・直腸癌患者 19 例（1 例は併用時の採血が得られず、解析から除外）に UFT200mg/body、LV30mg/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。

①LV の薬物動態に対する UFT の影響

UFT の併用により LV の C_{max} 、 AUC_{0-8} は上昇したが、有意な差ではなかった。また、5-MTHF の C_{max} 、 AUC_{0-8} 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	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (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	—	—	—

C_{max} 、 AUC_{0-8} 、 $t_{1/2}$ 、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差 T_{max} ：中央値（最小値-最大値）
解析例数：a：13 例、b：14 例、c：16 例、d：17 例、—：解析せず

②UFT 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 C_{max} と AUC_{0-8} 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	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (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	—	—	—

C_{max} 、 AUC_{0-8} 、 $t_{1/2}$ 、CLT/F、Vd/F：平均値±標準偏差 T_{max} ：中央値（最小値-最大値）
解析例数：a：17 例、b：15 例、—：解析せず

注) 本剤の承認された用法・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 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。

- (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更要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

*：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。

(1) 解析方法

該当資料なし

(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

(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>外国人データ¹¹⁾

腸管でメチル化されて吸収される。

吸収率：該当資料なし

<参考>

雄性マウスに 0.31、1.25、5 又は 20mg/kg の ³H 標識した *l*-LV (³H-*l*-LV) を単回経口投与 (UFT20mg/kg と併用投与) したとき、³H-*l*-LV の C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例した増加を示し、20mg/kg の単回静脈内投与に対する AUC 比は 99.6% であった。雄性ラットに 1、10 又は 100mg/kg の ³H-*l*-LV を単回経口投与したとき、放射能の血漿中濃度-時間曲線下面積を投与量で除した値 (AUC/Dose) は投与量の増加と共に減少し、同じ投与量の単回静脈内投与に対する AUC 比はそれぞれ 30.7、16.5 及び 5.7% と吸収の飽和が認められた。

<参考>外国人データ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	107.0±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

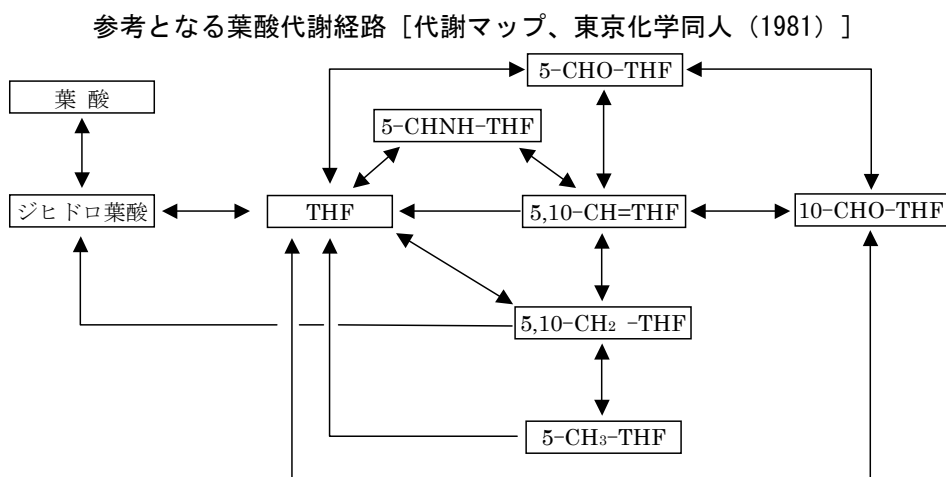
<参考>

ラットに 10mg/kg の ^3H -*I*-LV を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の組織中放射能濃度は腎臓>膀胱>血漿>血液>肺>胃>大腸の順に高い分布を示し、投与 96 時間後では、ほとんどの組織で $1\mu\text{g}$ (*I*-LV 換算) /g 以下であった。

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》

THF : tetrahydrofolate

5-CHNH-THF : 5-formimino tetrahydrofolate

5-CHO-THF : 5-formyl 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¹³⁾

該当資料なし

<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⁾。

(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

*In vitro*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I体として)。

[「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照]

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

[「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照]

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎臓

(2) 排泄率¹⁴⁾

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-LV及び5-MTHFの尿中排泄率はI-LV投与量の29及び31%、*d*-LVの尿中排泄率は*d*-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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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^{3)、4)、15)}

【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〕

〈解説〉

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³⁾。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^{3)、4)}。
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。
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・オテラシル配合剤（テガフルとして5mg/kg）単独あるいはUFT（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・オテラシル配合剤単独投与に比較してUFT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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）^{2) ~4)、16)、17)}

【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]

〈解説〉

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。すなわち、UFT の投与により、また類似療法であるレボホリナート・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^{3)、4)}では下痢の発現率は 594 例中 374 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²⁾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^{3)、4)}及び日米でのブリッジング試験²⁾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 43 例（7%）であった。
4. ユーエフティの記載に基づく。
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 UFT 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. UFT 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¹⁶⁾。また、動物実験で UFT について催奇形作用の報告（妊娠ラットで胎児の骨格異変、化骨遅延等が認められた）がある¹⁷⁾。

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」を参照すること。

4. 用法及び用量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」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由¹⁸⁾

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。]

〈解説〉

- (1) UFT 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) UFT において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) UFT において腎排泄が減少し、副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎障害（急性腎不全、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) UFT 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) UFT において狭心症、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) UFT において消化管潰瘍、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) UFT 及び本療法において耐糖能異常の報告があり、耐糖能異常が悪化するおそれがある¹⁸⁾。
- (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^{2) ~4)、15)、19)、20)}

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]

〈解説〉

- (1) 外国で実施された本療法の臨床第Ⅲ相試験^{3)、4)}での下痢の発現率は594例中374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²⁾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) UFT及び本療法には骨髄抑制作用があり、UFTにおいて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がある^{19)、20)}。
- (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UFT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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。

(2) 併用注意とその理由²¹⁾

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 ²¹⁾ 。
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要^{2) ~4)}

<国内臨床試験²⁾>

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 ^{注)})	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 ^{注)})	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 ^{注)})	4.5% (2.3%)	AST (GOT) 上昇 (グレード3 ^{注)} 以上)	29.5% (2.3%)
ALT (GPT) 上昇 (グレード3 ^{注)} 以上)	36.4% (2.3%)	総ビリルビン上昇 (グレード3 ^{注)})	47.7% (2.3%)

<外国臨床試験^{2) ~4)}>

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^{注)} 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) : 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)、22) ~29)}

重大な副作用 (発現頻度は不明^{注)})

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²²⁾

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²³⁾

白質脳症（意識障害、小脳失調、痴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^{24)、25)}

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^{26)、27)}

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）^{28)、29)}

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。

注) 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。

(3) その他の副作用^{30) ~33)}

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 ^{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、Al-P 上昇		黄疸、脂肪肝
腎臓	蛋白尿	腎機能障害 (BUN、クレアチニンの上昇等)	血尿
消化器	食欲不振、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
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 ³⁰⁾ 、水疱、DLE様皮疹 ^{31)、32)} 、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³³⁾がある。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用（臨床所見）

副作用（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（臨床所見）一覧をグレード別に下表に示した。副作用（臨床所見）の発現頻度は 77.3% (34/44 例) であり、主な副作用（20%以上）は、下痢 38.6% (17 件)、口内炎 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。また、グレード 1 のみの副作用を発現した症例は 17/44 例 (38.6%)、グレード 2 のみの副作用は 11/44 例 (25.0%)、グレード 3-4 の副作用は 6/44 例 (13.6%) に認められた。

グレード 3 の副作用は下痢 4 件 (9.1%) 及び口内炎 2 件 (4.5%) に認められ、グレード 4 に至るものは認められなかった。

副作用（臨床所見）一覧表

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)		
そう痒感	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)		
頬尿	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。]

副作用（臨床検査）

副作用（臨床検査）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（20%以上）は、赤血球減少50.0%（22件）、総ビリルビン値上昇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。また、グレード1のみの副作用を発現した症例は15/44例（34.1%）、グレード2のみの副作用は15/44例（34.1%）、グレード3-4の副作用は6/44例（13.6%）に認められた。グレード3の副作用は高血糖3件（6.8%）、赤血球減少2件（4.5%）、血小板減少、総ビリルビン値上昇、血清ナトリウム変動、及び尿糖陽性が各1件（2.3%）であり、グレード4の副作用はAST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各1件（2.3%）であった。

副作用（臨床検査）一覧表

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)
総ビリルビン値上昇	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。]

(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

副作用（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（臨床所見）発現頻度

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
	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
	そう痒感	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

副作用（臨床検査値）

同様に、背景因子別に分類した副作用（臨床検査値）の副作用発現頻度について下表に示した（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（臨床検査値）発現頻度

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
総ビリルビン値上昇	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

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に消化器障害（下痢、口内炎等）、骨髄抑制があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{16)、17)、34)}

(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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。]

(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³⁴⁾。]

11. 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]

〈解説〉

(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。

(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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。]

15. 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

該当しない

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 I-LV

①試験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、*dI*-LV5000mg/kg 又は *I*-LV の 2500mg/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 *dI*-LV で 500～860mg/kg、*I*-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。*I*-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) *I*-LV と UFT の併用単回投与

ラットを用いて *I*-LV と UFT を単回併用投与し、UFT の急性毒性に及ぼす *I*-LV の影響を検討した。各群 5 例の雄性ラットに、UFT1393.2mg/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、*I*-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、UFT10mg/kg 及び *I*-LV30mg/kg 併用群で各 2 例、UFT100mg/kg 及び *I*-LV300mg/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 *I*-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 UFT/*I*-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

1) LV

ラット及びイヌ反復静脈内投与毒性試験

ラット及びイヌに反復投与可能な技術的限界量の LV200 及び 120mg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与しても異常は認められず、I-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。

2) I-LV と UFT の併用反復投与

雌雄ラットの各群 7 例に UFT81mg/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、I-LV の 30、100 又は 300mg/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。

I-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。I-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 I-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。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>

既承認 I-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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ロイコボリン錠 25mg：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：日局 ホリナートカルシウム

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）
（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光保存、室温保存

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) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

承認条件：

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

〔PTP包装〕 42錠（21錠×2）

7. 容器の材質

PTP包装：遮光剤を配合した透明のポリプロピレンフィルム

容器：アルミニウム製袋

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、ロイコボリン注 3mg

同効薬：アイソボリン点滴静注用 25mg・100mg

9. 国際誕生年月日

1952年 6月 20日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2003年 7月 17日

承認番号：21500AMY00111

11. 薬価基準収載年月日

2003年 9月 12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

該当資料なし

14. 再審査期間

4年（2003年 7月 17日～2007年 7月 16日）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

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
ロイコボリン錠 25mg	115685002	3929004F2030	620000424

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Damle, B. et al. : Clin Cancer Res 7 (3) : 517, 2001 [L70010000016]
- 2) Shirao, K. et al. : J Clin Oncol 22 (17) : 3466, 2004 [L70010000023]
- 3) Douillard, J. Y. et al. : J Clin Oncol 20 (17) : 3605, 2002 [L70010000024]
- 4) Carmichael, J. et al. : J Clin Oncol 20 (17) : 3617, 2002 [L70010000025]
- 5) 相羽 恵介ほか：“第1章 基礎編 4. LV/5-FU” Biochemical modulation の基礎と臨床
(金丸龍之介ほか編集) 医学書院 : 29, 1995 [L70010000004]
- 6) ヒト結腸癌細胞株 COL0205 における 5-fluorouracil の抗腫瘍効果に対する LV 及び 5-methyl tetrahydrofolate の効果増強濃度検討 (in vitro) [L70010000098]
- 7) ヒト結腸癌株 KM20C のヌードマウス皮下移植モデルにおける UFT の抗腫瘍効果に対する LV 併用投与による効果増強量の検討 [L70010000099]
- 8) ヒト大腸癌株のヌードマウス皮下移植モデルにおける UFT の抗腫瘍効果に対する LV 併用投与による効果増強の検討 [L70010000100]
- 9) Anttila, M. I. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 10 (3) : 150, 1983 [L70010000011]
- 10) 東岡 俊之ほか：応用薬理 20 (5) : 919, 1980 [L70010000067]
- 11) Nixon, P. F. et al. : N Engl J Med 286 (4) : 175, 1972 [L70010000033]
- 12) Straw, J. A. et al. : Cancer Res 44 (7) : 3114, 1984 [L70010000014]
- 13) Ikeda, K. et al. : Clin Cancer Res 6 (11) : 4409, 2000 [L70010000017]
- 14) 川田 和仁ほか：薬理と治療 22 (9) : 3889, 1994 [L70010000129]
- 15) 大元 謙治ほか：臨牀消化器内科 10 (5) : 705, 1995 [L70010000133]
- 16) 寺浦 康子ほか：産科と婦人科 69 (4) : 483, 2002 [L70010000093]
- 17) 浅野間 光治ほか：応用薬理 22 (1) : 85, 1981 [L70010000063]
- 18) 高橋 達雄ほか：外科 45 (9) : 955, 1983 [L70010000069]
- 19) Sobrinho, L. G. et al. : Am J Obstet Gynecol 109 (1) : 135, 1971 [L70010000001]
- 20) Morgenfeld, M. C. et al. : Surg Gynecol Obstet 134 (5) : 826, 1972 [L70010000046]
- 21) 原 富英ほか：九州神経精神医学 38 (1) : 36, 1992 [L70010000091]
- 22) 向井 正哉ほか：日本癌治療学会誌 28 (6) : 942, 1993 [L70010000120]
- 23) 長沼 睦雄ほか：臨牀神経学 28 (9) : 1058, 1988 [L70010000132]
- 24) 河田 典子ほか：心臓 22 (12) : 1401, 1990 [L70010000096]
- 25) 中川 義久ほか：呼吸と循環 36 (11) : 1265, 1988 [L70010000092]
- 26) 馬島 尚ほか：癌と化学療法 13 (6) : 2128, 1986 [L70010000087]
- 27) 中村 英生ほか：日本鼻科学会会誌 32 (2) : 256, 1994 [L70010000125]
- 28) 叶内 匡ほか：旭中央病院医報 13 (1) : 14, 1991 [L70010000061]
- 29) 鈴木 かやのほか：日本皮膚アレルギー学会雑誌 7 (2) : 48, 1999 [L70010000124]
- 30) Horio, T. et al. : Arch Dermatol 114 (10) : 1498, 1978 [L70010000003]
- 31) 田中 信ほか：皮膚科の臨牀 25 (4) : 383, 1983 [L70010000126]
- 32) 荒瀬 誠治ほか：皮膚科の臨牀 29 (10) : 951, 1987 [L70010000127]
- 33) 都留 紀子ほか：皮膚科の臨牀 19 (13) : 1157, 1977 [L70010000128]
- 34) 川口 安郎ほか：応用薬理 21 (3) : 389, 1981 [L70010000064]

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

2022年9月現在、フランスで「Lederfoline 25mg」が販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

