

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

還元型葉酸製剤

ホリナートカルシウム水和物錠

（別名：ロイコボリンカルシウム錠）

処方箋医薬品

ロイコボリン[®]錠 25mg
LEUCOVORIN[®] TABLETS 25mg

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 日局 ホリナートカルシウム水和物 [ホリナート（ロイコボリン）として25.0mg]
一 般 名	和名：ホリナートカルシウム水和物（JAN） 洋名：Calcium Folate Hydrate（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2003年 7月17日 薬価基準収載年月日：2003年 9月12日 販 売 開 始 年 月 日：2003年 9月19日
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 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2025 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII. 薬物動態に関する項目	31
1. 血中濃度の推移	31
2. 薬物速度論的パラメータ	38
3. 母集団（ポピュレーション）解析	38
4. 吸収	39
5. 分布	40

6. 代謝	40
7. 排泄	42
8. トランスポーターに関する情報	42
9. 透析等による除去率	42
10. 特定の背景を有する患者	42
11. その他	42
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	43
1. 警告内容とその理由	43
2. 禁忌内容とその理由	44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	44
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	44
5. 重要な基本的注意とその理由	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	45
7. 相互作用	48
8. 副作用	49
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	56
12. その他の注意	56
IX. 非臨床試験に関する項目	57
1. 薬理試験	57
2. 毒性試験	57
X. 管理的事項に関する項目	59
1. 規制区分	59
2. 有効期間	59
3. 包装状態での貯法	59
4. 取扱い上の注意	59
5. 患者向け資材	59
6. 同一成分・同効薬	59
7. 国際誕生年月日	59
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	60
9. 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	60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	60
11. 再審査期間	60
12. 投薬期間制限に関する情報	60
13. 各種コード	60
14. 保険給付上の注意	60
XI. 文献	61
1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	61
XII. 参考資料	62
1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	62
XIII. 備考	64
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	64
2. その他の関連資料	64

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、経口剤であるテガフル・ウラシル配合剤(以下 UFT)と経口のホリナート(以下 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。

その後、承認条件に基づく製造販売後臨床試験の代替として利用することとした JC060205 試験の成績より、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。)の再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(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-5. (7) その他」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-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (3) 重大な副作用として、骨髄抑制、血液障害、劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、脱水症状、重篤な腸炎、精神神経障害、狭心症、心筋梗塞、不整脈、急性腎障害、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、間質性肺炎、急性膵炎、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、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)、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2003 年 7 月 17 日製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、承認条件に基づく製造販売後臨床試験の代替として利用することとした JCOG0205 試験より、本療法は臨床ガイドラインにおいて治療選択肢の一つとして位置づけられ、本剤の有用性は否定されておらず、十分なサンプルサイズでもって本療法の有効性及び安全性の更なる明確化が行われたと考えられることから、承認条件について更なる対応は不要であると判断されたことから、2020 年 5 月 18 日承認条件が解除となった。（V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要参照）

【承認条件】（解除済み）

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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水和物（JAN）

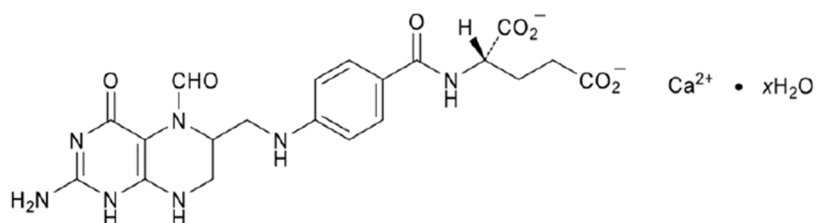
(2) 洋名（命名法）

Calcium Folate Hydrate（JAN, INN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{CaN}_7\text{O}_7 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

5. 化学名（命名法）又は本質

Monocalcium *N*-(4-{[(2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl)methyl]amino}benzoyl)-L-glutamate hydrate

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水和物

別 名：ホリナートカルシウム、ロイコボリンカルシウム

略 号：LV、CF

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

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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法：

液体クロマトグラフィー

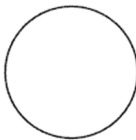
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

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 9.6mm	厚さ 4.5mm	重量 333mg

(3) 識別コード

LL 25

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ロイコボリン錠 25mg
有効成分	1 錠中 日局 ホリナートカルシウム水和物 [ホリナート（ロイコボリン）として 25.0mg]
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、 部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

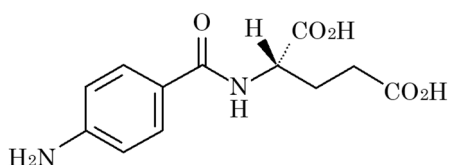
4. 力価

該当しない

5. 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)



6. 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 ・他の試験項目は規格内であった
	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 ・他の試験項目は規格内であった
	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 ・他の試験項目は規格内であった
	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 ・他の試験項目は規格内であった
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 ・他の試験項目は規格内であった
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 ・他の試験項目は規格内であった

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 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

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

42錠 [21錠 (PTP) ×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。〔16. 2. 1 参照〕

<解説>

(外国人データ)

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⁾。（「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

5. 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。

(3) 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	・ 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ヵ月を経過している症例
主な除外基準	・ 合併する感染症を有する症例 ・ 過去6ヵ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/m²/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/m²/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/m²/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ヵ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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

比較試験²⁾、³⁾

＜臨床第Ⅲ相試験＞（外国人データ）

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²⁾ と 012 試験³⁾）。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-5 (7) その他 ＜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²⁾ と 012 試験³⁾ 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）²⁾

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	・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 ヶ月前までに終了していること ・手術は登録の 4 週間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	・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 ヶ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	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。 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。 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。 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 ヶ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。
評価項目	有効性： 主要評価項目 生存期間 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 安全性：有害事象、臨床検査値異常変動 等

<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 ヶ月[95%信頼区間 (11.2, 13.6)]、5-FU/LV 療法で 13.4 ヶ月[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-5. (7) その他 <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-5. (7) その他 <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 の有害事象でみると、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	ALP 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。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

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）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	・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	・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	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。 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。 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。 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 ヶ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。
評価項目	有効性： 主要評価項目 病勢進行までの期間 (time to progression : TTP) 副次評価項目 生存期間、抗腫瘍効果の奏効率 等 安全性：有害事象、臨床検査値異常変動 等

<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-5. (7) その他 <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-5. (7) その他 <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)	*
	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)	** **
消化管障害	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)	*
	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)	*
感染症	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。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

承認条件に基づく製造販売後臨床試験の代替として利用した JCOG0205 試験の成績の概要⁴⁾

目的	試験開始当時の本邦における大腸癌の術後補助化学療法の標準療法であった 5-FU/I-LV 療法に対する UFT/LV 療法の非劣性を無病生存率（以下、「DFS」）において検証する。
登録期間	平成 15 年 2 月～平成 19 年 11 月
施設数	47 施設
有効性解析対象症例数	5-FU/I-LV 療法群：546 例 UFT/LV 療法群：546 例
安全性解析対象症例数	5-FU/I-LV 療法群：544 例 UFT/LV 療法群：540 例
評価項目	安全性、有効性

<安全性>

本試験で発現したグレード 3-4 の有害事象の発現状況は下表に示す。グレード 3-4 の好中球減少は 5-FU/I-LV 療法群で多く、総ビリルビン増加を伴わないグレード 3-4 の AST 又は ALT 増加は、UFT/LV 療法群で多かった。UFT/LV 群においてグレード 3-4 の AST 又は ALT 増加をきたした患者のほとんどは、発熱や黄疸、全身倦怠等の通常の肝機能異常で認められる所見はなく無症状であったため、直ちに投与を中止し経過観察のみで対応し臨床的に問題となることはなく、検査値異常や全身状態に問題がないことを確認した後、減量して投与を再開している。また、下痢や悪心・嘔吐等の消化器毒性は両群でほぼ同等であった。なお、本試験においては、治療関連死及び早期死亡は認められなかった。

グレード 3-4 の有害事象の発現状況

有害事象の種類	5-FU/I-LV 療法 (544 例) 発現割合 (%)	UFT/LV 療法 (540 例) 発現割合 (%)
白血球減少	1.3	0.2
好中球減少	8.4	1.5
血中ヘモグロビン減少	0.7	1.3
総ビリルビン増加	0.2	1.1
AST 増加	0.2	5.6
ALT 増加	0.7	8.7
低カリウム血症	1.1	1.5
食欲減退	4.0	3.7
下痢	9.6	8.5
悪心	2.8	3.1
嘔吐	1.3	1.3
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1.5	0.2
発熱性好中球減少症	0.4	0

<有効性>

Kaplan-Meyer 法を用いて解析した結果、主要評価項目の 3 年 DFS は、5-FU/I-LV 療法群 79.3%、UFT/LV 療法群 77.8%、ハザード比 1.016 (91.3%信頼区間 : 0.838, 1.232、片側 P=0.0236) で、信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン 1.27 を下回ったことから、標準療法である 5-FU/I-LV 療法に対する UFT/LV 療法の非劣性が確認された。

(「I-5. (1) 承認条件」の項参照)

(7) その他

臨床効果^{2)、3)、5)}

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 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⁵⁾

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。

また、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⁵⁾。

副作用	発現率	副作用	発現率
下痢 (グレード 3 [※])	38.6% (9.1%)	口内炎 (グレード 3 [※])	34.1% (4.5%)
食欲不振	31.8%	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 上昇 (グレード 3 [※] 以上)	29.5% (2.3%)
ALT 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%)

※) グレード分類は NCI-CTC (1998 年) を基準とした。

<外国臨床試験> (外国人データ)

1) ブリッジング試験⁵⁾ ()

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。

承認時の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^{2)、3)、5)}。

※) グレード分類は NCI-CTC (1998 年) を基準とした。

2) 臨床第Ⅲ相比較試験^{2)、3)}

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)²⁾

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

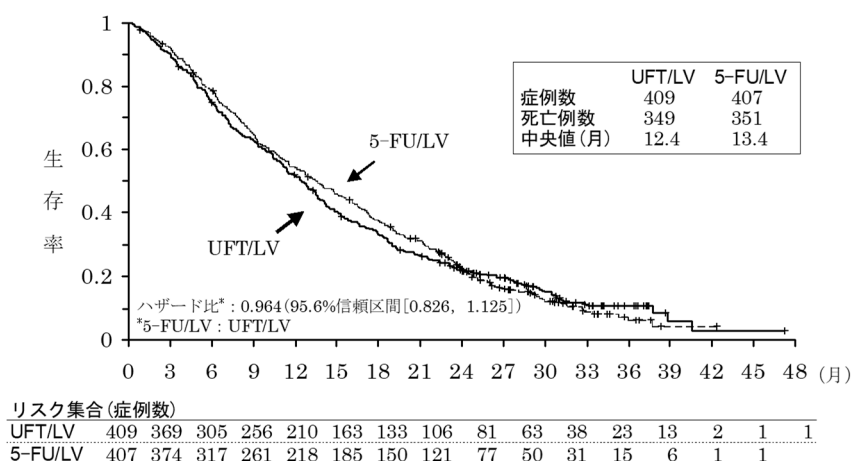
*3 ハザード比 (5-FU/LV: UFT/LV)

*4 95.6%信頼区間

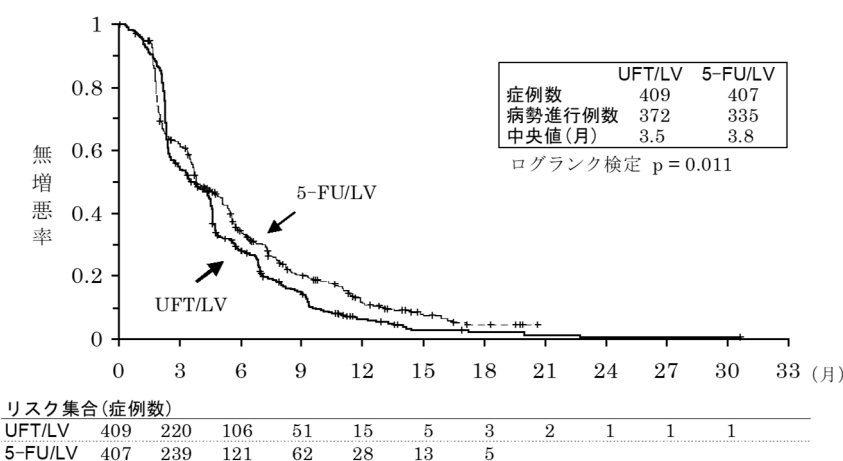
*5 95.1%信頼区間

*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及び用量と異なる



生存曲線



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) ³⁾

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	

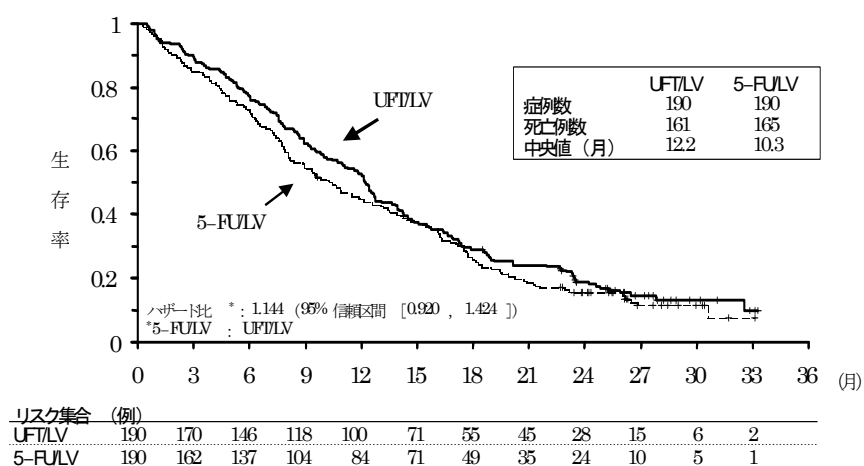
*1 LV : 90mg/日と UFT : 300mg/m²/日 (テガフル相当量) を併用連日 28 日間経口投与し、その後 7 日間休薬を 1 クールとする

*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

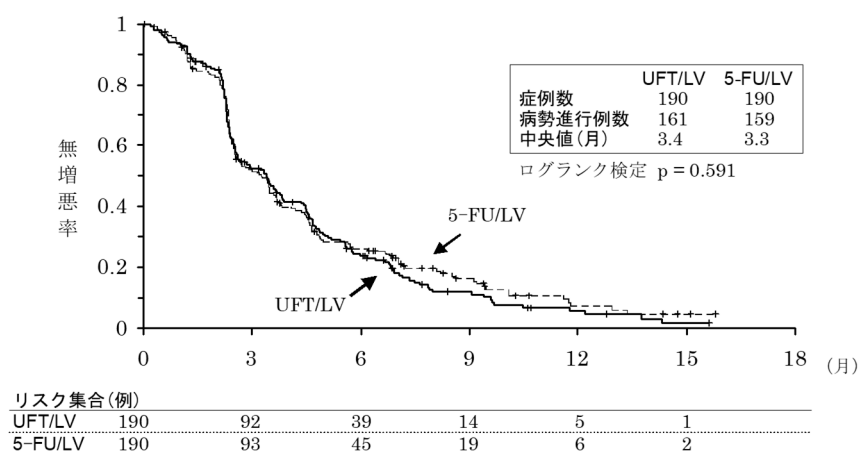
*3 ハザード比 (5-FU/LV : UFT/LV)

*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及び用量と異なる



生存曲線



無増悪生存曲線

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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・ウラシル、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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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 ($5,10\text{-CH}_2\text{-THF}$) が必要であるが、LV は生体内で還元され、この $5,10\text{-CH}_2\text{-THF}$ となる。 $5,10\text{-CH}_2\text{-THF}$ 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 (*L*-LV) として表記した。

(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*＞⁷⁾

下表に示したように、5-FU、5-FU+LV 及び 5-FU+5-MTHF はそれぞれヒト結腸癌細胞 COLO205 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 COLO205

薬剤接触時間：5 日間

T/C：MTT assay 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*＞^{8)、9)}

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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{1)、5)}

1) 単回投与

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

（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 AUC_{0-24} 、Uracil 及び 5-FU の AUC_{0-24} 、 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。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量：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（ 300 mg/m^2 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。

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	—	—	—

$C_{\max}$ 、 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：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。

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 日目で定常状態に達し、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

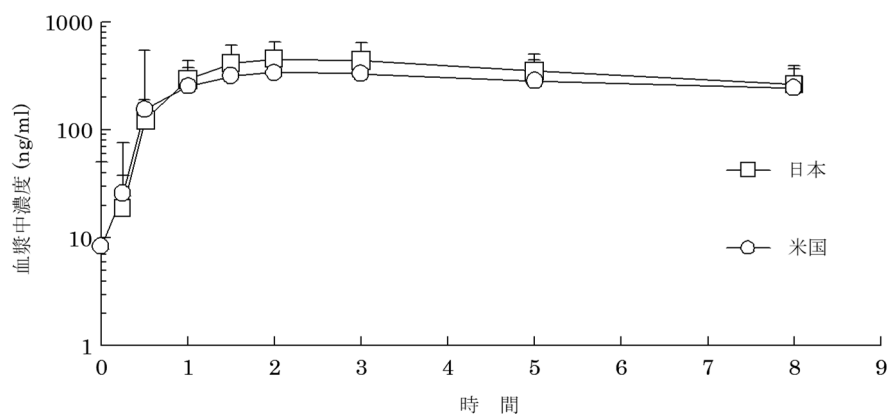
測定物質	例数	採血日 (日目)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CLT/F (L/h/m ²)	Vd/F (L/m ²)
FT	17	8	10733±3702	0.5 (0.25-3.0)	51888 ^a ±19076	6.6±2.3	4.6±1.8	39.4±7.8
	17	15	10909±3130	1.0 (0.25-3.0)	55955 ^c ±21158	7.1±4.0	4.4±1.8	39.5±14.6
	17	28	10752±2727	1.0 (0.5-5.0)	56807±16828	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
 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）（外国人データを含む）⁵⁾

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

<参考>最高血中濃度到達時間⁵⁾

LV：約2時間（1.5－5時間）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）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 ^e
	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又は効果、用法及び用量：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
	$AUC_{0-\infty}$ (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
	$AUC_{0-\infty}$ (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
	$AUC_{0-\infty}$ (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、 $AUC_{0-\infty}$ ：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又は効果、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（外国人データ）

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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(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) 消失速度定数*

LV : 0.099hr^{-1}

<参考>

FT : 0.107hr^{-1}

Uracil : 3.465hr^{-1}

*日米ブリッジング試験 (UFT : $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ と LV : $75\text{mg}/\text{日}$ の併用投与) での日本人のデータである。

(4) クリアランス

(CL/F) *

LV : $3.8\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$

<参考>

FT : $1.9\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$

Uracil : $64.1\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$

*日米ブリッジング試験 (UFT : $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ と LV : $75\text{mg}/\text{日}$ の併用投与) での日本人のデータである。

(5) 分布容積

(Vd/F) *

LV : $39.1\text{L}/\text{m}^2$

<参考>

FT : $17.3\text{L}/\text{m}^2$

Uracil : $60.5\text{L}/\text{m}^2$

*日米ブリッジング試験 (UFT : $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ と LV : $75\text{mg}/\text{日}$ の併用投与) での日本人のデータである。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

LV：該当資料なし

<参考>

FT：100%¹⁰⁾

Uracil：該当資料なし

吸収部位

(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

(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

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

<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。

腸肝循環：該当資料なし

5. 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。

(6) 血漿蛋白結合率

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%¹³⁾

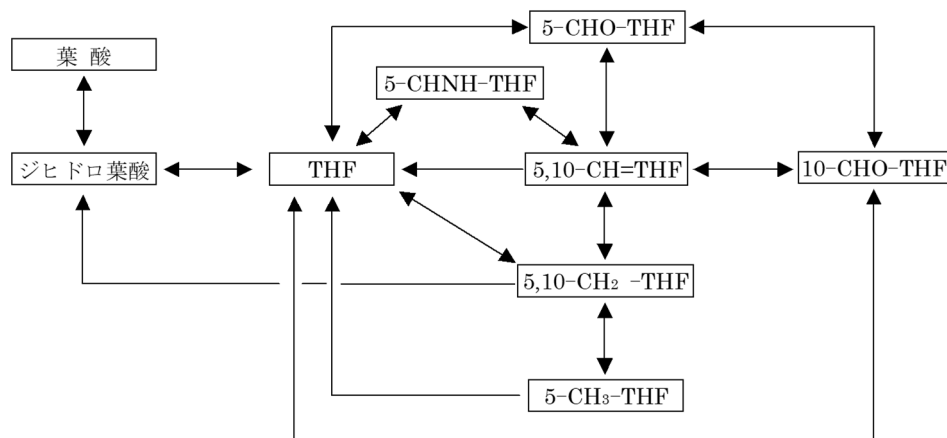
Uracil : 蛋白との結合なし

6. 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。

参考となる葉酸代謝経路 [代謝マップ、東京化学同人 (1981)]



《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-CH ₂ -THF	: 5,10-methylene tetrahydrofolate
5-CH ₃ -THF	: 5-methyl tetrahydrofolate

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考> (*in vitro*)

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¹⁴⁾。

(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活性比、存在比率

In vitro で 5 日間ヒト結腸癌株に接触させた場合、LV は $0.006 \mu\text{M}$ 以上、また LV の代謝物である 5-MTHF は $1 \mu\text{M}$ 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)。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎臓

(2) 排泄率

ヒトに $125\text{mg}/\text{m}^2$ 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¹⁵⁾、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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量：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 $300\sim 600\text{mg}$ 相当量 ($300\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

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

1. 警告

- 1.1 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、「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」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。
- 1.2 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。[11.1.4 参照]
- 1.3 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。[8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.4 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。[2.5、10.1 参照]

<解説>

- 1.1 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、UFT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至った症例が報告されている。
- 1.2 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)}。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。
- 1.3 UFTにおいて、劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告されている¹⁶⁾。また、重篤な骨髄抑制は、UFT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。
- 1.4 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。〔9.1.1 参照〕

2.2 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。

2.3 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。〔9.1.2 参照〕

2.4 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

2.5 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

〔1.4、10.1 参照〕

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

〔9.5 参照〕

<解説>

- 2.1 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。
- 2.2 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 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⁵⁾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。
- 2.3 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⁵⁾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。
- 2.4 UFT の記載に基づく。
- 2.5 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。
- 2.6 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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[1.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

<解説>

- 8.1 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¹⁶⁾。
- 8.2 骨髄抑制により感染症・出血傾向をおこすおそれがある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者を除く）

骨髄抑制が増強するおそれがある。[1.3、2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[1.3、2.3、8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 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。[11.1.7 参照]

9.1.4 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。[11.1.12 参照]

9.1.5 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。

9.1.6 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.1.7 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。

9.1.8 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>

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 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。
- 9.1.4 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。
- 9.1.5 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¹⁹⁾。
- 9.1.6 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。

9.1.7、9.1.8 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。

<解説>

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。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[9.7 参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

<解説>

9.4.1 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^{20)、21)}。

9.4.2、9.4.3 本剤は UFT との併用を前提としており、UFT の非臨床試験に基づく遺伝毒性の結果、避妊期間および避妊法の注意喚起を追加することとし、改訂した。（2025 年 4 月）

(5) 妊婦^{17)、18)}

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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女性において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告（妊娠ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている）がある。〔2.6、9.4.2 参照〕

<解説>

「Ⅷ-2. 禁忌」の項参照

(6) 授乳婦²²⁾

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。テガフル・ウラシル配合剤の動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。〔9.4.1 参照〕

<解説>

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。小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

<解説>

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン） [1.4、2.5 参照]	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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトイン中毒（嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等）が発現することがある。必要に応じてフェニトインの血中濃度を測定し、フェニトインの用量調節を行い、注意して投与すること。異常が認められた場合には本療法を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	テガフルがワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	消化管障害、血液障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。
葉酸代謝拮抗剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム等	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	ホリナートによって葉酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制（頻度不明）、血液障害（頻度不明）

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。〔1.3、8.1、9.1.1、9.1.2 参照〕

11.1.2 劇症肝炎等の重篤な肝障害（頻度不明）¹⁶⁾

〔1.3、8.1 参照〕

11.1.3 肝硬変（頻度不明）

長期投与において AST、ALT 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。

11.1.4 脱水症状（頻度不明）

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。〔1.2 参照〕

11.1.5 重篤な腸炎（頻度不明）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。

11.1.6 精神神経障害（頻度不明）²⁴⁾

白質脳症（症状：意識障害、小脳失調、痴呆様症状等）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。

11.1.7 狭心症（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、不整脈（頻度不明）^{25)、26)}

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。〔9.1.3 参照〕

11.1.8 急性腎障害（頻度不明）、ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.1.9 嗅覚脱失（頻度不明）^{27)、28)}

嗅覚障害があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがある。

11.1.10 間質性肺炎（頻度不明）

初期症状として咳嗽、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。

11.1.11 急性膵炎（頻度不明）

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。

11.1.12 重篤な口内炎（頻度不明）、消化管潰瘍（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）

〔9.1.4 参照〕

11.1.13 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)（頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)（頻度不明）^{29)、30)}

11.1.14 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
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、ALT 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
皮膚 ^{a)}	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、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 上昇

a) 色素沈着、皮膚炎等の皮膚障害は手のひら、足裏等に発現しやすいとの報告がある³⁴⁾。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ブリッジング試験における日本人評価対象の副作用及び有害事象集計

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)		
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。]

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。]

◆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

ブリッジング試験における日本人評価対象の副作用及び有害事象集計

副作用（臨床所見）

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												
	背景因子 副作用	P. S.			合併症		前 治 療					
		0	1	2	有	無	手 術	化 療	放射線			
	対象例数 異常発現 例数 異常発現 件数	32 26 102	10 7 33	2 1 3	25 19 69	19 15 69	43 33 131	1 1 7	5 4 9	39 30 129	0 0 0	44 34 138
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
特殊感覚障害	発疹/皮疹	4	2	1	3	4	7			7	—	7
	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一で示した）。

背景因子別副作用（臨床検査値）発現頻度

副作用 背景因子	P. S.			合併症		前 治 療					
						手 術		化 療		放射線	
	0	1	2	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	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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

テガフル・ウラシル配合剤の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2、9.4.3 参照]

<解説>

本剤は UFT との併用を前提としており、UFT の非臨床試験において、遺伝毒性が報告されている旨の注意喚起を追加することとし、改訂した。（2025 年 4 月）

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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)及び消瘦が認められたが、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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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则认为られている。

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水和物

2. 有効期間

有効期間：3 年
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分：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

7. 国際誕生年月日

1952 年 6 月 20 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ロイコボリン錠25mg	2003年 7月17日	21500AMY00111	2003年 9月12日	2003年 9月19日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2020年6月25日

再 審 査 結 果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

4年（2003年7月17日～2007年7月16日）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロイコボリン錠 25mg	3929004F2030	3929004F2030	115685002	620000424

14. 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. 2001 ; 7 (3) : 517-523 (PMID: 11297242)
- 2) Douillard, J. Y. et al. : J Clin Oncol. 2002 ; 20 (17) : 3605-3616 (PMID: 12202661)
- 3) Carmichael, J. et al. : J Clin Oncol. 2002 ; 20 (17) : 3617-3627 (PMID: 12202662)
- 4) European Journal of Cancer(2014)50,2231-2240
- 5) Shirao, K. et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 (17) : 3466-3474 (PMID: 15277535)
- 6) 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. 1995 ; 29-39
- 7) 社内資料：フルオロウラシルの抗腫瘍効果に対する効果増強濃度検討 (*in vitro*)
[L70010000098]
- 8) 社内資料：UFT の抗腫瘍効果に対する効果増強用量の検討 (KM20C) [L70010000099]
- 9) 社内資料：UFT の抗腫瘍効果に対する効果増強の検討 (KM12C、Co-3) [L70010000100]
- 10) Anttila, M. I. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1983 ; 10 (3) : 150-153 (PMID: 6305522)
- 11) Nixon, P. F. et al. : N Engl J Med. 1972 ; 286 (4) : 175-179 (PMID: 4536622)
- 12) Straw, J. A. et al. : Cancer Res. 1984 ; 44 (7) : 3114-3119 (PMID: 6609768)
- 13) 東岡 俊之ほか：応用薬理. 1980 ; 20 (5) : 919-929
- 14) Ikeda, K. et al. : Clin Cancer Res. 2000 ; 6 (11) : 4409-4415 (PMID: 11106261)
- 15) 川田 和仁ほか：薬理と治療. 1994 ; 22 (9) : 3889-3904
- 16) 大元 謙治ほか：臨床消化器内科. 1995 ; 10 (5) : 705-709
- 17) 寺浦 康子ほか：産科と婦人科. 2002 ; 69 (4) : 483-488
- 18) 浅野間 光治ほか：応用薬理. 1981 ; 22 (1) : 85-107
- 19) 高橋 達雄ほか：外科. 1983 ; 45 (9) : 955-959
- 20) Sobrinho, L. G. et al. : Am J Obstet Gynecol. 1971 ; 109 (1) : 135-139 (PMID: 5538962)
- 21) Morgenfeld, M. C. et al. : Surg Gynecol Obstet. 1972 ; 134 (5) : 826-828 (PMID: 5031498)
- 22) 川口 安郎ほか：応用薬理. 1981 ; 21 (3) : 389-403
- 23) 向井 正哉ほか：日本癌治療学会誌. 1993 ; 28 (6) : 942-948
- 24) 長沼 睦雄ほか：臨床神経学. 1988 ; 28 (9) : 1058-1064
- 25) 河田 典子ほか：心臓. 1990 ; 22 (12) : 1401-1405
- 26) 中川 義久ほか：呼吸と循環. 1988 ; 36 (11) : 1265-1268
- 27) 馬島 尚ほか：癌と化学療法. 1986 ; 13 (6) : 2128-2133
- 28) 中村 英生ほか：日本鼻科学会会誌. 1994 ; 32 (2) : 256-261
- 29) 叶内 匡ほか：旭中央病院医報. 1991 ; 13 (1) : 14-17
- 30) 鈴木 かやのほか：日本皮膚アレルギー学会雑誌. 1999 ; 7 (2) : 48-52
- 31) Horio, T. et al. : Arch Dermatol. 1978 ; 114 (10) : 1498-1500 (PMID: 363059)
- 32) 田中 信ほか：皮膚科の臨床. 1983 ; 25 (4) : 383-386
- 33) 荒瀬 誠治ほか：皮膚科の臨床. 1987 ; 29 (10) : 951-957
- 34) 都留 紀子ほか：皮膚科の臨床. 1977 ; 19 (13) : 1157-1166

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

2025 年 4 月現在、フランスで「Lederfoline 25mg」が販売されている。

注意：本邦の承認内容と対象疾患が全く異なっている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[9.7 参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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女性において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告（妊娠ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている）がある。[2.6、9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	A (2019 年 12 月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類

Category A

Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

(2) 小児に関する海外情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

（1）粉砕

ロイコボリン錠 25mg を粉砕しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を行っていないため、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。参考としてロイコボリン錠 25mg の粉砕後の安定性を検討した報告（下記の試験方法による）を以下に示す。

保存条件：・25℃/60%RH（粉砕後、グラシン紙に分包）

・40℃/75%RH（粉砕後、グラシン紙に分包）

測定時期：開始時、1、2、4 週

測定項目：外観、含量、水分量

試験結果：

試験項目	保存条件	開始時	1 週	2 週	4 週
外観	25℃/60%RH	淡黄色	変化なし	変化なし	変化なし
	40℃/75%RH	淡黄色	変化なし	黄色増加	黄色増加 軽微な凝集
含量(%)	25℃/60%RH	99.0	99.2	97.6	98.2
	40℃/75%RH	99.0	95.1	93.3	96.2
水分(%)	25℃/60%RH	6.9	7.6	7.0	7.2
	40℃/75%RH	6.9	8.6	7.7	7.8

（社内資料）

本剤を粉砕しての投与は弊社としては推奨していない。

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. 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

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

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

