

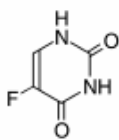
審査報告書

平成17年1月11日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

- 〔販売名〕 5-FU注250協和
〔一般名〕 フルオロウラシル
〔申請者〕 協和醗酵工業株式会社
〔申請年月日〕 平成16年11月17日
〔剤型・含量〕 注射剤・1管中日局フルオロウラシル250mg
〔申請区分〕 医療用医薬品（4）新効能医薬品
医療用医薬品（6）新用量医薬品
〔化学構造〕

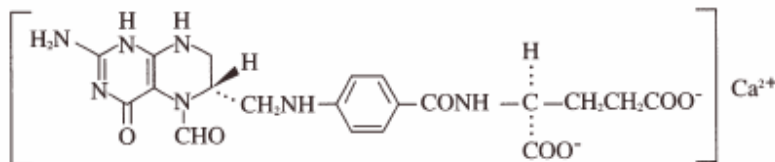


分子式：C₄H₃FN₂O₂

分子量：130.08

化学名：5-フルオロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン

- 〔販売名〕 アイソボリン注25mg
〔一般名〕 レボホリナートカルシウム
〔申請者〕 ワイス株式会社
〔申請年月日〕 平成16年9月28日
〔剤型・含量〕 注射剤・1バイアル中レボホリナートカルシウム27.0mg
〔申請区分〕 医療用医薬品（4）新効能医薬品
医療用医薬品（6）新用量医薬品
〔化学構造〕



分子式：C₂₀H₂₁CaN₇O₇

分子量：511.50

化学名：(-)-*N*-[4-[[[(6*S*)-2-アミノ-5-ホルミル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキソ-6-ペテリジニル]メチル]アミノ]ベンゾイル]-*L*-グルタミン酸 カルシウム

[特記事項]

平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成16年10月4日付薬食審査発第1004011号医薬食品局審査管理課長通知「抗がん剤併用療法検討会で新たに取り扱われた抗がん剤の承認審査について」に基づく審査。

平成16年10月4日付薬食審査発第1004008号医薬食品局審査管理課長通知「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認申請の取扱いについて」に基づく承認事項一部変更承認申請。

「抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン（大腸がん）」は平成16年8月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で事前評価された。

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成17年1月11日作成

〔販 売 名〕 5-FU注250協和
〔一 般 名〕 フルオロウラシル
〔申 請 者〕 協和醸酵工業株式会社
〔申請年月日〕 平成16年11月17日

〔販 売 名〕 アイソボリン注25mg
〔一 般 名〕 レボホリナートカルシウム
〔申 請 者〕 ワイス株式会社
〔申請年月日〕 平成16年9月28日

審査結果

平成16年8月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での「抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン（大腸がん）」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は結腸・直腸癌の抗がん剤併用療法について審査した結果、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、本申請品目のうち、フルオロウラシルは、同時に以下の抗がん剤報告書についての変更申請が行われ、並行して審査を行っている。

- 「抗がん剤報告書：フルオロウラシル（頭頸部がん）」

〔販 売 名〕 5-FU注250協和

〔効能・効果〕（今回追加部分）

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌

〔用法・用量〕（今回追加部分）

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

- 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m²（体表面積）を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
- 2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m²（体表面積）を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m²（体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

[販 売 名] アイソボリン注25mg

[効能・効果] (今回追加部分)

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

[用法・用量] (下線部今回追加部分)

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始 1 時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m² (体表面積) を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1 週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを 1クールとする。

なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、これらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m² (体表面積) を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続行い、2週間ごとに繰り返す。

2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m² (体表面積) を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3000mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、これらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。

3. レボホリナートを投与する際には、3～5mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500mL (レボホリナートとして約0.75mg/mL) とし点滴静脈内注射する。

審査報告

平成17年1月11日

1. 品目の概要

[販 売 名] 5-FU注250協和
[一 般 名] フルオロウラシル
[申 請 者] 協和醸酵工業株式会社
[申請年月日] 平成16年11月17日
[剤型・含量] 注射剤・1管中日局フルオロウラシル250mg

[販 売 名] アイソボリン注25mg
[一 般 名] レボホリナートカルシウム
[申 請 者] ワイス株式会社
[申請年月日] 平成16年9月28日
[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中レボホリナートカルシウム27.0mg

[販 売 名] 5-FU注250協和

[申請時の効能・効果] (一重下線部今回追加部分。本報告書においては二重下線部に係る審査について報告する。)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、頭頸部癌

ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。

食道癌、肺癌

レボホリナート・フルオロウラシル療法

結腸・直腸癌、胃癌（手術不能又は再発）

[申請時の用法・用量] (一重下線部今回追加部分。本報告書においては二重下線部に係る審査について報告する。)

1. 単独で使用する場合

- 1) フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 2) フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 3) フルオロウラシルとして、通常成人1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 4) フルオロウラシルとして、通常成人1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。
また、必要に応じて動脈内に通常成人1日5mg/kgを適宜注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

頭頸部癌の場合

5)フルオロウラシルとして、成人1日1000mg/m²(体表面積)を限度とし4～5日間持続静注する。これを3週間以上の間隔で投与する。

2. 他の抗腫瘍剤又は放射線と併用する場合

1)フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

頭頸部癌の場合

2)上記1)又は1.単独で使用する場合は5)に従う。

3. レボホリナート・フルオロウラシル療法

結腸・直腸癌の場合

1)フルオロウラシルとして、通常成人1回600mg/m²(体表面積)を3分以内で緩徐に静脈内注射する。これを週1回6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

2)フルオロウラシルとして、通常成人400mg/m²(体表面積)を静脈内に注射し、続けてフルオロウラシル600mg/m²(体表面積)を22時間持続静注する。これを、2日間連続して行い、2週間毎繰り返す。

3)フルオロウラシルとして、通常成人2600mg/m²(体表面積)を限度とし24時間持続静注する。これを、週1回6回繰り返し、2週間休薬する。

4)フルオロウラシルとして、通常成人400mg/m²(体表面積)を静脈内に注射し、続けてフルオロウラシル通常成人2400～3000mg/m²(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間毎繰り返す。

胃癌(手術不能又は再発)の場合

上記1)に従う。

[販 売 名] アイスボリン注25mg

[申請時の効能・効果](変更なし)

胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

[申請時の用法・用量](一重下線部今回追加部分。本報告書においては二重下線部に係る審査について報告する。)

1. 胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m²を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。

2. 結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

- 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。
レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m²を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。
レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²を3分以内で緩徐に静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m²を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
- 3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。
レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m²を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 4) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²を2時間かけて点滴静脈内注射する。
レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²を3分以内で緩徐に静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3600mg/m²を48時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。

3. レボホリナートを投与する際には、3～5mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を500mLとし点滴静脈内注射する。

[特記事項]

平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成16年10月4日付薬食審査発第1004011号医薬食品局審査管理課長通知「抗がん剤併用療法検討会で新たに取り扱われた抗がん剤の承認審査について」に基づく審査。

平成16年10月4日付薬食審査発第1004008号医薬食品局審査管理課長通知「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認申請の取扱いについて」に基づく承認事項一部変更承認申請。

「抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン（大腸がん）」は平成16年8月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で事前評価された。

2. 承認事項一部変更承認申請に至った経緯と医薬品医療機器総合機構における審査について

適応外使用されている抗がん剤の承認を推進するために平成 16 年 1 月より設置された「抗がん剤併用療法に関する検討会」及びその下部組織であるワーキンググループにより、海外では結腸・直腸癌に対し、フルオロウラシル(5-FU)の急速静注法よりも持続静注法が、有効性及び安全性において優れるとするエビデンスを有し、海外の診療ガイドライン等においても記述されていること、レボホリナート(LV)・フルオロウラシル(5-FU)併用療法(5-FU/LV療法)は国内では胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌を対象とした効能・効果を有しているが、5-FU の投与法は急速静注法(bolus)のみの用法で承認されており、持続静注法(infusional)は未承認であること、既承認の 1 日用量が、持続静注法において設定される用量より低いことから、結腸・直腸癌に対する 5-FU の持続静注法による 5-FU/LV 療法について検討が行われた(ワーキンググループにおいては、抗がん剤の適応外使用に係る効能・効果等が医学薬学上公知であるとする十分なエビデンスを収集し、追加する効能・効果、用法・用量の根拠となる報告書案(以下「WG 報告書案」)を作成し、抗がん剤併用療法に関する検討会へ提出することとされている。)

当該併用療法における承認効能・効果、用法・用量の変更についての WG 報告書案は平成 16 年 7 月 23 日に開催された厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」において検討が行われ、その内容は有効性及び安全性に関する情報を適切に評価したものであるとして了承された。「WG 報告書案」は「検討会報告書」とされ、同年 8 月 27 日の薬事食品衛生審議会医薬品第二部会で、「検討会報告書」を元に承認事項一部変更承認申請前の時点でその有効性及び安全性に係る評価(事前評価)が行われた。その結果、5-FU 持続静注法による 5-FU/LV 療法については当該効能・効果及び用法・用量に関する有効性及び安全性が一定の根拠を有し、承認事項一部変更承認申請が可能と判断された。

同年 10 月 4 日にフルオロウラシル製剤の申請者である協和醗酵工業株式会社及びレボホリナート製剤の申請者であるワイズ株式会社に対し、厚生労働省医薬食品局審査管理課長より結腸・直腸癌に対する効能に関して承認事項一部変更承認申請の依頼並びにこの変更申請の取扱い(迅速審査の対象とすること)が通知された(平成 16 年 10 月 4 日付薬食審査発第 1004008 号医薬食品局審査管理課長通知)。

なお、本申請に対する審査については、平成 16 年 4 月 28 日付薬食審査発第 0428001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」並びに、平成 16 年 10 月 4 日付薬食審査発第 1004011 号「抗がん剤併用療法検討会で新たに取扱われた抗がん剤の承認審査について」の通知に従い、医薬品第二部会において指摘された事項、市販後の留意点、申請者から提出された添付文書(案)を中心に審査をし、専門協議を実施せず承認の判断を行うこととした。

3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

(1) 提出された資料の概要

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」が医薬品第二部会へ提出した検討会報告書が資料として提出された。

当該報告書では、公知の取扱いとして、無作為化比較試験等の公表論文を 3 報、教科書 1 種類、総説等 2 報、学会等の診療ガイドライン 2 種類を示し、医学薬学上公知であるとしている。

本邦で承認されている 5-FU の用法は、急速静注法(bolus)であり、海外で用いられている

持続静注法（infusional）による 5-FU/LV 療法（他の抗悪性腫瘍剤との併用も含む）の代表的レジメンとして、以下のものが検討会報告書に示されている。

レジメン	用法・用量
de Gramont 療法	1 日量として、LV 100mg/m ² を 2 時間で点滴静注し、直後に 5-FU 400mg/m ² を静脈内急速静注、さらに 5-FU 600mg/m ² を 22 時間持続静注する。これを 2 日間連日投与し、2 週間毎に繰り返す。
AIO 療法	1 日量として、LV 250mg/m ² を 2 時間で点滴静注し、直後に 5-FU 2600mg/m ² を 24 時間持続静注する。これを、週一回投与し、8 週間を 1 サイクルとして、6 週投与後 2 週休薬する。
sLVFU2 療法	1 日量として、LV 200mg/m ² を 2 時間で点滴静注し、直後に 5-FU 400mg/m ² を静脈内急速静注、さらに 5-FU 2400～3000mg/m ² を 46 時間持続静注する。これを 2 週間毎に繰り返す。

併用療法	併用薬	使用される 5-FU/LV 療法
FOLFIRI 療法	CPT-11	de Gramont 療法
		AIO 療法
		sLVFU2 療法
FOLFOX 療法	Oxaliplatin	de Gramont 療法（FOLFOX4）
		sLVFU2 療法（FOLFOX6）

5-FU の持続静注法による 5-FU/LV 療法の臨床的な位置付けとしては、「切除不能・再発結腸直腸癌に対して、infusional 5-FU/LV を含む de Gramont 療法および AIO 療法、sLVFU2 療法は、現在わが国で認可されている bolus 5FU/LV（Roswell Park 療法）よりも実施手技及び管理上やや複雑であるが、効能・安全性において優れている」（検討会報告書 p.6）「他剤との組み合わせにおいて FOLFOX4 または FOLFOX6、FOLFIRI は、いずれの治療方法も世界標準治療と認識されるに至っている」（検討会報告書 p.7）と結論している。

国内における施行状況については、国内の実地医療では de Gramont 療法、AIO 療法、sLVFU2 療法は一般に行われていないが、FOLFIRI 療法の検討結果が国立がんセンターから 2004 年日本癌治療学会総会で発表予定としている（検討会報告書 p.7）。

安全性評価に関しては、「5-FU/LV は現在わが国で認可されている bolus よりも infusion の方が安全性が高い」、「ただし、国内の実地医療では de Gramont 療法、AIO 療法、sLVFU2 療法は一般に行われていないため、安全性の確認のために当初はがん療法に精通した医師の下で使用するなどの対応が考えられる」と結論している（検討会報告書 p.8）。

（2）機構での審査の概要

機構は、通知（平成 16 年 4 月 28 日付薬食審査発第 0428001 号、並びに平成 16 年 10 月 4 日付薬食審査発 1004011 号）に基づき下記の審査を行った。

本申請は、2. に記載したとおり、医薬品第二部会で事前評価された上で承認申請がされているものであり、機構は、当該内容に関する審査にあたり医薬品第二部会の意見・判断を尊重し、医薬品第二部会において指摘された事項、市販後の留意点及び申請者から提出された添付文書（案）の記載を中心に審査を行った。なお、参考資料とされた個々の文献等の内容をあらためて繰り返し確認する事は行わず、検討会報告書の内容に沿って公知性、有効性、安全性を確認し、本承認事項一部変更承認に際して、承認事項及び添付文書等の必要な薬事規制上の措置について検討した。

1) 医薬品第二部会における事前確認において指摘された事項について

医薬品第二部会において指摘された事項はない。

2) 市販後の留意点について

検討会報告書に示された情報(検討会報告書 p.8～9)から、申請された効能・効果及び用法・用量での安全性については、既承認の内容と比べ、新たに認められる重篤な副作用は無いと機構は判断した。

機構は、抗がん剤併用療法では複数の薬剤が治療に用いられるため、市販後においては、関連企業が共同で情報収集を行う等の安全性確保策が必要と考え、本療法の市販後安全対策については、厚生労働省医薬食品局審査管理課及び安全対策課並びに機構安全部による、関連学会と連携した情報収集システムを用いて情報収集を図るように申請者に指示した。

これに対して、申請者は、協力し情報収集する旨回答した。

3) 申請者から提出された添付文書(案)について

機構は、今回の承認事項一部変更申請にあたり、添付文書(案)の記載について検討を行った。

警告欄の記載について

結腸・直腸癌に対する本療法の安全性を担保するためには、がん化学療法に精通した医師の下での使用の必要性が示されており(検討会報告書 p.8)、機構は、本療法の実施に当たっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもと本療法が適切と判断される症例についてのみ使用されるべきであり、本療法の有効性及び危険性について、患者或いはその家族へ十分説明してから本療法を実施すべきと考え、添付文書の警告欄に当該内容を記載するよう申請者へ指示した。

申請者は、5-FUの添付文書の警告欄に「本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。」と記載すると回答した。また、FLVの添付文書の警告欄には「レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシル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。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、【禁忌】、「1. 慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、両剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから施行すること。」と記載すると回答した。

効能・効果及び用法・用量について

機構は、「抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン(大腸がん)」は、結腸・直腸癌に対する5-FUの持続静注法による5-FU/FLV療法に関するものであることから、同報告書に基づく今回の承認申請において5-FUの胃癌に対する5-FU/FLV療法については審査の対象としないこととし、申請者は今回の承認申請において胃癌に対する5-FU/FLV療法の効能追加は取り下げる旨を回答した。更に、今回の承認申請において5-FUの申請時用法・用量の3. レボ

ホリナート・フルオロウラシル療法 1)部分(結腸・直腸癌に対する急速静注法による5-FU/LV療法に関する用法・用量)についても同様に審査の対象としないこととし、申請者は今回の承認申請において、上記用法・用量の追加は取り下げを旨を回答した。

機構は、今般の申請用法・用量は、結腸・直腸癌に対する抗がん剤併用療法であるレボホリナート・フルオロウラシル療法の5-FU並びにLVの用法・用量であるため、既承認のレボホリナート・フルオロウラシル療法の効能・効果、用法・用量と区別して、新たに追記するように指示した。

申請者は、5-FU並びにLVの効能・効果及び用法・用量を以下のように設定すると回答した。

5-FU

(効能・効果)

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌

(用法・用量)

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

- 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m²(体表面積)を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
- 2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m²(体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m²(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

LV

(効能・効果)

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

(用法・用量)

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

- 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m²(体表面積)を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続行い、2週間ごとに繰り返す。
- 2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m²(体表面積)を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した

後、2週間休薬する。これを1クールとする。

- 3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400 ~ 3000mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。

機構は、申請者より提示された効能・効果及び用法・用量の変更について了承した。また、機構は、レボホリナートナトリウムの既承認のレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法・用量についても、体表面積あたりの投与量であることをより明確にするために「250mg/m²」及び「600mg/m²」から「250mg/m² (体表面積)」及び「600mg/m² (体表面積)」に記載整備するように指示し、申請者は了承した。

米国添付文書の記載と本申請効能での添付文書案の記載内容の差異について

機構は、フルオロウラシル及びレボホリナートカルシウムの最新の米国添付文書及び CCDS と本申請効能での添付文書案の安全性に関する記載内容との差異について申請者に尋ね、差異をつける必要がある箇所については、その理由について説明を求めた。

フルオロウラシルの申請者は、米国の添付文書 (2002 年 2 月) の内容との差異については、それぞれの記載様式による記載箇所、副作用の処置及び非臨床試験の結果の記載等に差異が認められるが、基本的には安全性の情報は網羅されていること、CCDS については、最新の改訂版 (1997 年 10 月) と現行の添付文書との整合性はとれていると説明した。また、米国添付文書又は CCDS に記載があり、国内添付文書に記載のない副作用 (食道咽頭炎、無顆粒球症、皮膚乾燥、亀裂、視覚変化、羞明、錯乱、多幸感・多幸症、血栓性静脈炎、鼻出血、視神経炎、溶血性貧血、気管支攣縮、薬物相互作用) に関しては、国内での報告がないこと、本剤との関連性が考えにくい、他に原因が認められる、あるいは既に同様な副作用の記載がなされていること等から、特別な対応は行わないと説明した。

レボホリナートカルシウムの申請者は、米国においては、レボホリナートカルシウムは承認されていないため、ホリナートカルシウム (機構注: レボホリナートカルシウムは *d* 体であるホリナートカルシウムから、非活性体である *d* 体を除いた *l* 体を含有している製剤である) の米国添付文書及び CCDS と国内添付文書案の本療法に関する安全性についての注意記載の差異を比較した。米国の添付文書及び CCDS では、悪性貧血をはじめビタミン B12 欠乏症による巨赤芽球性貧血に対しては禁忌とされており、国内添付文書ではその他の注意の項に記載予定であること、抗てんかん薬の効果を減弱させる薬物相互作用の可能性については、根拠となる内容が乏しいため追記しないと回答した。米国添付文書では、5-FU/*L*-LV 療法における臨床検査の実施時期及びその結果に基づく 5-FU の減量や投与時期の延長に関する記載を行っているが、国内添付文書には具体的な数値の記載はないものの、それに相当する記載があるため、追記は行わないこと、CCDS には葉酸拮抗薬と併用した場合の葉酸拮抗剤の効果減弱についての記載がされているが、相互作用の併用注意に記載予定であると回答した。

機構は、米国添付文書及び CCDS と国内添付文書の記載方法が異なることから、記載内容を全て同等に扱うことはできないことも含めて、申請者の回答を了承した。

4) その他の事項について

機構は、外国でのフルオロウラシル及びレボホリナートカルシウムの承認状況（承認効能・効果、用法・用量、承認時期）について、説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

フルオロウラシルの承認効能・効果は、米国では「結腸癌・直腸癌」、英国では「結腸癌」であり、用法・用量は、米国では「静脈内投与で1日総投与量上限800mg」、英国では「点滴静注（30～60分、4時間、24時間持続注入）静注又は動脈内注入で1日総投与量上限1g」であった。なお、両国での承認時期はいずれも確認不可能であった。

レボホリナートカルシウムは、米国では承認されていないが、ホリナートカルシウムは2000年4月に承認されている。また、レボホリナートカルシウムは、英国では1998年6月に、フランスでは1992年8月に承認されている。ホリナートカルシウムの承認効能・効果は、米国が「進行性結腸直腸癌の治療における5-FUとの併用」、レボホリナートカルシウムの承認・効能・効果は英国が「進行大腸癌（5-FUの細胞毒性増強）」、フランスが「大腸癌の治療における5-FUとの併用」である。用法・用量は、米国が「本剤200mg/m²を3分間以上かけてゆっくり静注し、続いて5-FU 370mg/m²静注する。」及び「本剤20mg/m²を静注し、続いて5-FU 425mg/m²を静注する。」、英国が「100mg/m²の用量で低速静脈内注射（3分以上）し、その後5-FU 370mg/m²の初期量で静脈内注射する。この投与を連続5日間にわたって毎日繰り返す。21～28日間の休薬期間。」、フランスが「100mg/m²の用量で低速静脈内注射（10分）後、5-FU 300～400mg/m²で急速注入又はbolus注射、3～4週間毎に5日間連続投与」とされている。

機構は、申請者に対して、国内の適応外使用（副作用等安全性の報告・情報を含む）等での安全性情報があれば、これを示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

5-FUの持続静注法による5-FU/ALV療法が一定の根拠として適当であると評価を受けた、平成16年8月27日開催の「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会」以降（機構注：当該部会開催以降は、特定療養費として本剤の使用が実施されることとなる）、白血球減少と下痢の1例、狭心症の1例の副作用報告があるが、いずれも既に添付文書の重要な副作用に記載済みである。この2例を含め、1999年1月1日～2004年12月17日に、大腸癌に対して5-FUの持続静注による5-FU/ALV療法が行われた症例のうち、厚生労働省へ副作用・感染症報告を行った症例が20例34件認められた。内訳は、下痢4件、腸炎2件、間質性肺炎又は間質性肺疾患3件、白血球減少等の骨髄抑制4件、尿路感染症2件、急性腎不全1件、心原性ショック1件、突然死1件、関節痛1件、皮膚炎1件、咳嗽1件、無精液症1件、痙攣1件、意識レベルの低下1件、うつ血性心不全1件、嘔吐1件、クロストリジウム性大腸炎1件、発熱1件、皮膚壊死1件、筋壊死1件、腹痛1件、口唇炎1件、再生不良性貧血1件、狭心症1件であった。

機構は、これらの副作用報告に基づく国内添付文書へ追記の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、これらの報告のうち未知の副作用は、心原性ショック、突然死、関節痛、無精液症、皮膚壊死、筋壊死、再生不良貧血であるが、国内1件のみの報告あるいは本剤との関連性が明確でないため、特に対応は行わないと回答した。

機構は、今後の副作用報告の集積状況により、これらの副作用に関する添付文書への追記を検討する必要があると考えるものの、現時点での追記に関しては必要なしとする申請者の回答を了承した。

機構は、国内の適応外使用等で結腸・直腸癌に対して、5-FUの持続静注法による5-FU/ALV療法を行った報告があれば、これらについて報告の内容を整理した上で示し、国内の使用実態

について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

過去 5 年間の国内での学会発表、文献等を調査した結果、5-FU の持続静注法を用いた報告は 20 報であった。これらの報告のうち、今回検討されている 3 療法に準じた投与法は 3 施設 4 報のみであり、それぞれの報告症例数は、de Gramont 療法が 61 例、AIO 療法が 12 例、sLVFU2 療法が 5 例であった。その他は、FOLFIRI 又は FOLFOX 療法に準じた投与方法が 3 報、今回検討されている 3 療法とは明らかに投与方法の異なる 5-FU 1000mg/日以下の持続静注に、レボホリナートカルシウム又はホリナートカルシウムを併用した報告が 13 報であった。以上より、今回検討されている 3 療法は、国内ではごく限られた施設でのみ実施されており、多くの施設で実施されているものではないと推測される。

さらに機構は、今回申請された新たな持続静注法は国内使用実態が限られていることを踏まえ、5-FU の持続静注療法に用いられるデバイスについて、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

5-FU の持続静注療法において用いられたデバイスについて、本邦の報告では、5-FU を 1500mL の電解質輸液に溶解し、48 時間末梢血管より持続点滴、5-FU を高カロリー輸液併用下、自然落下点滴法により中心静脈より注入、バクスター社インフューザー LV5 を用いて、5-FU 2600mg/m² を中心静脈経路より 24 時間持続静注（カテーテルは末梢血管から中心静脈にアクセスでき、1 週間に一度の生理食塩液のフラッシュでメンテナンス可能な Groshong カテーテルを使用）、5-FU をヘパリン 5,000 単位と生理食塩液 15～35mL で希釈し、ディスポーザブルインフューザーに充填し、これを MRI ポートに接続して 24 時間持続静注、が示されている。また、海外の報告では、Implantable port と disposable or electronic pump で投与、Hickman catheter or Port-a-Cath と portable pump で投与、が報告されている。実際に用いられるデバイスは、入院治療と外来・在宅治療で大きく分かれ、使用実態は医療機関により異なると考えられる。このため、承認後はがん専門病院での情報を収集し、医療機関に情報提供に努める予定である。

機構は、5-FU の持続静注法による 5-FU/LV 療法に関する情報提供と共に、デバイスに関する情報提供も医療機関に対して行う必要があると考え、申請者にその旨指示を行った。

また、機構は、レボホリナートカルシウムの投与量の新たな設定に伴い、溶解する注射容量が増加するため、用法・用量を「レボホリナートを投与する際には、3～5mL の 5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 200～500mL（レボホリナートとして約 0.75mg/mL）とし点滴静脈内注射する。」（下線部追加）に変更することは妥当と考え、これを了承した。

申請者より、検討会報告書の誤記等の内容について資料が提示され、機構は当該資料の内容については特段承認の可否の判断に関わる問題となるものではないことを確認した。

4. 資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査の結果に対する機構の判断

調査すべき資料はない。

(2) GCP実地調査結果に対する機構の判断

調査すべき資料はない。

5. 総合評価

以上のような検討を行った結果、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が市販後に適切に実施され、また、本療法の実施に当たっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用され、本剤の適正使用が遵守されるのであれば、本承認事項一部変更承認申請については申請時の効能・効果、用法・用量を以下のように変更し、承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は新効能・新用量医薬品の申請であるが、申請効能は既承認効能の範囲に含まれ、また、用量の大幅な増加に伴い新たな薬理効果を期待したものではないことから、再審査期間は設定する必要はないと判断した。

【販 売 名】 5-FU注250協和

【効能・効果】（今回追加部分）

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌

【用法・用量】（今回下線部追加）

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

- 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m²（体表面積）を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
- 2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m²（体表面積）を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m²（体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

【警 告】（今回下線部追加）

- 1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【販 売 名】 アイソボリン注25mg

【効能・効果】（今回追加部分）

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

[用法・用量] (下線部今回追加部分)

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始 1 時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m² (体表面積) を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1 週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを 1クールとする。

なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、これらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m² (体表面積) を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続行い、2週間ごとに繰り返す。

2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m² (体表面積) を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3000mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、これらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。

3. レボホリナートを投与する際には、3～5mL の 5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 200～500mL (レボホリナートとして約 0.75mg/mL) とし点滴静脈内注射する。

[警告] (下線部今回追加・変更)

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシル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。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、【禁忌】、「1. 慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
適応患者の選択にあたっては、両剤の添付文書を参照して十分注意すること。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから施行すること。