

審査報告書

平成 25 年 11 月 7 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]	エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg
[一 般 名]	オキサリプラチン
[申 請 者 名]	株式会社ヤクルト本社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル(10mL、20mL 又は 40mL) 中にオキサリプラチンを 50mg、100mg 又は 200mg 含有する注射用液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	優先審査 (平成 25 年 7 月 3 日付け薬食審査発 0703 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) 迅速審査 (平成 25 年 8 月 1 日付け薬食審査発 0801 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 11 月 7 日

[販 売 名] エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg

[一 般 名] オキサリプラチン

[申 請 者 名] 株式会社ヤクルト本社

[申請年月日] 平成 25 年 5 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、治癒切除不能な膵癌に対するオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル及びホリナートカルシウムの併用投与による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸癌における術後補助化学療法

治癒切除不能な膵癌

(下線部追加)

[用法・用量]

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬、又はする。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。

(取消線部削除、下線部追加)

審査報告書

平成 25 年 11 月 7 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]	カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
[一 般 名]	イリノテカン塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	株式会社ヤクルト本社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル(2mL 又は 5mL)中にイリノテカン塩酸塩水和物を 40mg 又は 100mg 含有する注射用液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	優先審査 (平成 25 年 7 月 3 日付け薬食審査発 0703 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) 迅速審査 (平成 25 年 8 月 1 日付け薬食審査発 0801 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 11 月 7 日

[販 売 名] カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg

[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物

[申 請 者 名] 株式会社ヤクルト本社

[申請年月日] 平成 25 年 5 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、治癒切除不能な膵癌に対するオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル及びホリナートカルシウムの併用投与による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能または又は再発）、乳癌（手術不能または又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌
（取消線部削除、下線部追加）

[用法・用量]

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能または又は再発）および及び有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または又は再発）および及び結腸・直腸癌（手術不能または又は再発）は A 法または又は B 法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）は C 法を、小児悪性固形腫瘍は D 法を、治癒切除不能な膵癌は E 法を使用する。

A 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100mg/m² を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150mg/m² を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

C 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、40mg/m² を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2～3 回繰り返し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20mg/m² を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

E 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、180mg/m² を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、D 法及び E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2. A 法~~→~~B 法及び E 法では、本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。C 法では、本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。D 法では、本剤投与時、投与量に応じて 100mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。

(取消線部削除、下線部追加)

審査報告書

平成 25 年 11 月 7 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]	トポテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
[一 般 名]	イリノテカン塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル(2mL 又は 5mL)中にイリノテカン塩酸塩水和物を 40mg 又は 100mg 含有する注射用液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	優先審査 (平成 25 年 7 月 3 日付け薬食審査発 0703 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) 迅速審査 (平成 25 年 8 月 1 日付け薬食審査発 0801 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 11 月 7 日

[販 売 名] トポテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、治癒切除不能な膵癌に対するオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル及びホリナートカルシウムの併用投与による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能または又は再発）、乳癌（手術不能または又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌
（取消線部削除、下線部追加）

[用法・用量]

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能または又は再発）および及び有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または又は再発）および及び結腸・直腸癌（手術不能または又は再発）は A 法または又は B 法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）は C 法を、小児悪性固形腫瘍は D 法を、治癒切除不能な膵癌は E 法を使用する。

A 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

C 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2～3 回繰り返し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

E 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $180\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、D 法及び E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2. A 法~~→~~B 法及び E 法では、本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。C 法では、本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。D 法では、本剤投与時、投与量に応じて 100mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。

(取消線部削除、下線部追加)

審査報告書

平成 25 年 11 月 7 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 250mg、同注 1000mg
[一 般 名]	フルオロウラシル
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル (5mL 又は 20mL) 中にフルオロウラシルを 250mg 又は 1,000mg 含有する注射用液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	優先審査 (平成 25 年 7 月 3 日付け薬食審査発 0703 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) 迅速審査 (平成 25 年 8 月 1 日付け薬食審査発 0801 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 11 月 7 日

[販 売 名] 5-FU 注 250mg、同注 1000mg

[一 般 名] フルオロウラシル

[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 5 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、治癒切除不能な膵癌に対するオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル及びホリナートカルシウムの併用投与による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

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

食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

頭頸部癌

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、治癒切除不能な膵癌

(下線部追加)

[用法・用量]

1. 単独で使用する場合

1) フルオロウラシルとして、通常、成人には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、成人には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、成人には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、成人には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、成人には1 日 5mg/kg を適宜注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

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

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして 1 日 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）までを、4～5 日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

- 1) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして $600\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $2600\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $200\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして $2400\sim 3000\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

5. 治癒切除不能な腭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 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして $2400\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

（下線部追加）

審査報告書

平成 25 年 11 月 7 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]	レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」、同点滴静注用 100mg「ヤクルト」
[一 般 名]	レボホリナートカルシウム
[申 請 者 名]	株式会社ヤクルト本社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にレボホリナートカルシウムを 27mg 又は 108mg（レボホリナートとして 25mg 又は 100mg）含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	優先審査（平成 25 年 7 月 3 日付け薬食審査発 0703 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） 迅速審査（平成 25 年 8 月 1 日付け薬食審査発 0801 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 11 月 7 日

[販 売 名] レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」、同点滴静注用 100mg「ヤクルト」

[一 般 名] レボホリナートカルシウム

[申 請 者 名] 株式会社ヤクルト本社

[申請年月日] 平成 25 年 5 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、治癒切除不能な膵癌に対するオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル及びホリナートカルシウムの併用投与による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法
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
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・直腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強（下線部追加）

[用法・用量]

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 分以内に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 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 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 400mg/m^2 （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 $2400\sim 3000\text{mg/m}^2$ （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。~~

~~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 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。~~

3. 治癒切除不能な腭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
通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m^2 （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 400mg/m^2 （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 2400mg/m^2 （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。

（取消線部削除、下線部追加）

審査報告書

平成 25 年 11 月 7 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]	アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg
[一 般 名]	レボホリナートカルシウム
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にレボホリナートカルシウムを 27mg 又は 108mg（レボホリナートとして 25mg 又は 100mg）含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	優先審査（平成 25 年 7 月 3 日付け薬食審査発 0703 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） 迅速審査（平成 25 年 8 月 1 日付け薬食審査発 0801 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 11 月 7 日

[販 売 名] アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg

[一 般 名] レボホリナートカルシウム

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 5 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、治癒切除不能な膵癌に対するオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル及びホリナートカルシウムの併用投与による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法
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
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・直腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強（下線部追加）

[用法・用量]

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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $600\text{mg}/\text{m}^2$ （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、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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $600\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $2600\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $200\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $2400\sim 3000\text{mg}/\text{m}^2$ （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。~~

~~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 200～500mL（レボホリナートとして約 $0.75\text{mg}/\text{mL}$ ）とし点滴静脈内注射する。~~

3. 治癒切除不能な膀胱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
通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （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
 $2400\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

（取消線部削除、下線部追加）

審査報告 (1)

平成 25 年 10 月 9 日

I. 申請品目

- ① [販 売 名] エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg
[一 般 名] オキサリプラチン
[申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量] 1 バイアル (10mL、20mL 又は 40mL) 中にオキサリプラチンを 50mg、100mg 又は 200mg 含有する注射用液剤
[申請時効能・効果] (下線部追加)
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法
膀胱癌
[申請時用法・用量] (変更なし)
1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬、又は 130mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。
- ② [販 売 名] カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物
[申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量] 1 バイアル (2mL 又は 5mL) 中にイリノテカン塩酸塩水和物を 40mg 又は 100mg 含有する注射用液剤
[申請時効能・効果] (下線部追加)
小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌 (手術不能または再発)、結腸・直腸癌 (手術不能または再発)、乳癌 (手術不能または再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫)、小児悪性固形腫瘍、膀胱癌
[申請時用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)
1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌 (手術不能または再発) および有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌 (手術不能または再発) および結腸・直腸癌 (手術不能または再発) は A 法または B 法を使用する。また、悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫) は C 法を、小児悪性固形腫瘍は D 法を、膀胱癌は E 法を使用する。
A 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100mg/m² を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。
B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150mg/m² を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。
C 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、40mg/m² を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2～3 回繰り返し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

E 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $180\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、D 法および E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2. A 法~~、~~ B 法および E 法では、本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液~~又はまたは~~電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。C 法では、本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液~~又はまたは~~電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。D 法では、本剤投与時、投与量に応じて 100mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液~~又はまたは~~電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。

- ③ [販 売 名] トポテシン点滴静注 40mg 、同点滴静注 100mg
[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量] 1 バイアル (2mL 又は 5mL) 中にイリノテカン塩酸塩水和物を 40mg 又は 100mg 含有する注射用液剤

[申請時効能・効果] (取消線部削除、下線部追加)

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能~~または又は~~再発）、結腸・直腸癌（手術不能~~または又は~~再発）、乳癌（手術不能~~または又は~~再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、膝癌

[申請時用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能~~または又は~~再発）~~および及び~~有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能~~または又は~~再発）~~および及び~~結腸・直腸癌（手術不能~~または又は~~再発）は A 法~~または又は~~ B 法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）は C 法を、小児悪性固形腫瘍は D 法を、膝癌は E 法を使用する。

A 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

C 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2～3 回繰り返し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

E 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $180\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、D 法及び E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2. A 法、B 法及びE 法では、本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。C 法では、本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。D 法では、本剤投与時、投与量に応じて 100mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。

④ [販 売 名]	5-FU 注 250mg、同注 1000mg
[一 般 名]	フルオロウラシル
[申 請 者]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル (5mL 又は 20mL) 中にフルオロウラシルを 250mg 又は 1,000mg 含有する注射用液剤

[申請時効能・効果] (下線部追加)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

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

食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

頭頸部癌

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、膵癌

[申請時用法・用量] (下線部追加)

1. 単独で使用する場合

1) フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5～15mg/kg を最初の 5 日間連日 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。以後 5～7.5mg/kg を隔日に 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。

2) フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5～15mg/kg を隔日に 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。

3) フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5mg/kg を 10～20 日間連日 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。

4) フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 10～20mg/kg を週 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。

また、必要に応じて動脈内に通常成人 1 日 5mg/kg を適宜注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

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

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして 1 日 1000mg/m² (体表面積) までを、4～5 日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロ

ウラシルとして通常成人 400mg/m²（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600mg/m²（体表面積）を 22 時間かけて持続静注する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。

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

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

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

5. 膀胱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

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 2400mg/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。

⑤ [販 売 名]	レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」、同点滴静注用 100mg「ヤクルト」
[一 般 名]	レボホリナートカルシウム
[申 請 者]	株式会社ヤクルト本社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にレボホリナートカルシウムを 27mg 又は 108mg（レボホリナートとして 25mg 又は 100mg）含有する用時溶解注射剤

[申請時効能・効果] （下線部追加）

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

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

2. 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

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

3. 膀胱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

膀胱癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

[申請時用法・用量] （取消線部削除、下線部追加）

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、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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $600\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $2600\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $200\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $2400\sim 3000\text{mg}/\text{m}^2$ (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。~~

~~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 200～500mL (レボホリナートとして約 $0.75\text{mg}/\text{mL}$) とし点滴静脈内注射する。~~

3. 膀胱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

通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $2400\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

⑥ [販 売 名]	アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg
[一 般 名]	レボホリナートカルシウム
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にレボホリナートカルシウムを 27mg 又は 108mg (レボホリナートとして 25mg 又は 100mg) 含有する用時溶解注射剤

[申請時効能・効果] (下線部追加)

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

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

2. 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

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

3. 膀胱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

膀胱癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

[申請時用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)

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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ (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 $600\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 3 分以内に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。~~

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。~~

3. 膵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

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2400mg/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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

今般の承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）では、オキサリプラチン（以下、「L-OHP」）、イリノテカン塩酸塩水和物（以下、「CPT-11」）、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）及びホリナートカルシウム（以下、「LV」）の併用投与（以下、「FOLFIRINOX」）に関する申請がなされた。

L-OHPは、oxalato基と1,2-diaminocyclohexane基を有する白金錯体であり、DNAと白金付加体を形成し、DNA合成の阻害により細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。

CPT-11 は、I 型トポイソメラーゼを阻害し、DNA 合成を阻害することにより細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。

5-FU は、フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤であり、DNA 合成を阻害することにより細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。

LV は、還元型葉酸製剤であり、5-FU の活性代謝物とチミジル酸合成酵素の複合体の安定性を増大することにより、5-FU の腫瘍増殖抑制作用を増強すると考えられている。なお、LV（ラセミ体：dl-LV）は、l 体のみが生物活性を有しており、本邦では l-LV のみを有効成分として含有するレボホリナートカルシウム（以下、「l-LV」）製剤が用いられている（l-LV 製剤の投与量は等モル量の d 体を含む海外 dl-LV 製剤の半量とされている）。

本邦では、申請品目は以下の効能・効果で承認されている。

- L-OHP：
「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」（2005 年 3 月）及び「結腸癌における術後補助化学療法」（2009 年 8 月）。
- CPT-11：
「小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌及び卵巣癌」（1994 年 1 月）、「乳癌（手術不能または再発）、有棘細胞癌、胃癌（手術不能または再発）、結腸・直腸癌（手術不能または再発）及び悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）」（1995 年 9 月）及び「小児悪性固形腫瘍」（2013 年 3 月）。
- 5-FU：
「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 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。：食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍」（1967 年 7 月）、「以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：頭頸部癌」及び「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」（2005 年 2 月）。
- l-LV：
「レボホリナート・フルオロウラシル療法：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」（1999 年 6 月）及び「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」（2005 年 2 月）。

(2) 開発の経緯等

海外では、1998年4月から、固形癌患者を対象としたFOLFIRINOXに関する第Ⅰ相試験（Ann Oncol 2003; 14: 481-9）が、また、2000年6月から、化学療法未治療の膀胱癌患者を対象としたFOLFIRINOXに関する第Ⅱ相試験（J Clin Oncol 2005; 23: 1228-36）が医師主導臨床試験として実施された。その後、2005年1月から、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌患者を対象としたFOLFIRINOXに関する第Ⅱ/Ⅲ相試験（以下、「ACCORD11試験」）が医師主導臨床試験として実施された。

なお、2013 年 9 月時点において、FOLFIRINOX に関する用法・用量が膀胱癌において承認されている国又は地域はない。

本邦では、ACCORD11 試験の開始から 6 年以上経過した 2011 年 6 月から、株式会社ヤクルト本社により、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌患者を対象とした FOLFIRINOX に関する第Ⅱ相試験（以下、「LOHP-PⅡ-05 試験」）が実施された。

今般、ACCORD11 試験及び LOHP-PⅡ-05 試験を主な試験成績として、膀胱癌に対する FOLFIRINOX に関する一変申請がなされた。

なお、FOLFIRINOX は、2012 年 3 月に開催された第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・

適応外薬検討会議での検討を踏まえて、同年 4 月に厚生労働省から申請者に対して膵癌に対する開発要請がなされている (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html)。また、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛発出されている（平成 25 年 8 月 1 日付け薬食審査発 0801 第 1 号）。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）において、オキサリプラチン（以下、「L-OHP」）及びイリノテカン塩酸塩水和物（以下、「CPT-11」）に関する新たな試験成績が提出された。

なお、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）については、既に膵癌の適応を有しており、有効性は示されていること、また、ホリナートカルシウム（以下、「LV」）については、5-FU の腫瘍増殖抑制作用を増強する作用機序を有することが示されていることから、本一変申請では新たな試験成績は提出されなかった。

効力を裏付ける試験

膵癌由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 12DES001、3211-V02）

L-OHP：

ヒト膵癌由来 PANC-1、MIA PaCa-2 及び SW1990 細胞株に対する L-OHP の増殖抑制作用が酸化還元色素を用いた吸光度を指標に検討され、50%増殖阻害濃度（平均値±標準偏差、n=3）はそれぞれ 10.1 ± 2.3 、 4.44 ± 0.92 及び $3.06 \pm 1.25 \mu\text{mol/L}$ であった。

CPT-11：

ヒト膵癌由来 BxPC-3、PANC-1、SPA 及び SUIT-2 細胞株に対する CPT-11 及びその活性代謝物である SN-38 の増殖抑制作用が酸化還元色素を用いた吸光度を指標に検討され、50%増殖阻害濃度が算出された（下表）。なお、対照としてゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）が用いられた。

ヒト膵癌由来細胞株に対する CPT-11 及び SN-38 の増殖抑制作用

細胞株	50%増殖阻害濃度 (ng/mL)		
	CPT-11	SN-38	GEM
BxPC-3	$4,250 \pm 225$	1.51 ± 0.185	1.12 ± 0.0491
PANC-1	$39,000 \pm 1,490$	279 ± 45.0	$> 10,000$
SPA	$3,240 \pm 535$	0.833 ± 0.310	4.31 ± 0.419
SUIT-2	737 ± 67.3	0.324 ± 0.0225	0.265 ± 0.0674

平均値±標準誤差、n=3

なお、本一変申請の適応とは異なる癌腫（大腸癌、肺癌）での検討が行われた試験成績については、記載を省略する。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、L-OHP 及び CPT-11 の膵癌に対する有効性が示唆されていることから、膵癌に対する L-OHP、CPT-11、5-FU 及び LV の併用投与（FOLFIRINOX）の有効性は期待できると判断した。

3. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）において、新たな臨床薬理試験成績は提出されていない。しかしながら、参考資料として提出された下記の公表論文等に基づき、オキサリプラチン（以下、「L-OHP」）、イリノテカン塩酸塩水和物（以下、「CPT-11」）、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）及びホリナートカルシウム（以下、「LV」）の併用投与（以下、「FOLFIRINOX」）時の（1）各薬剤間（①CPT-11と5-FU、②L-OHPと5-FU、及び③L-OHPとCPT-11）の薬物動態学的相互作用、並びに（2）各薬剤の薬物動態（以下、「PK」）の民族差について、申請者は以下のように考察している。

- (1) 各薬剤間の薬物動態学的相互作用 (Cancer Chemother Pharmacol 1990; 26: 352-4、Cancer Res 1994; 54: 3723-5、J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1096-8、Ann Oncol 1995; 6: 141-51、J Clin Oncol 1995; 13: 210-21、J Clin Oncol 1996; 14: 1128-35、J Clin Oncol 1996; 14: 2959-67、J Clin Oncol 1999; 17: 1751-9、J Clin Oncol 1999; 17: 2901-8、Clin Cancer Res 2000; 6: 1205-18、Ann Oncol 2002; 13: 1490-6、J Clin Oncol 2003; 21: 3761-9、Clin Pharmacol Ther 2004 ;76: 45-54 等)

FOLFIRINOX 時において、上記①～③の各薬剤間で、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる懸念はないと考える。なお、LV については、薬物動態学的相互作用に関して検討可能な公表論文等を収集できなかったが、L-OHP 及び CPT-11 とは代謝経路が異なることを考慮すると、当該薬剤間で薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考える。

- (2) 各薬剤の PK の民族差 (Cancer Res 1978; 38: 3479-82、Clin Pharmacokinet 1978; 3: 330-6、癌と化学療法 1979; 6: 559-65、Acta Oncol 2002; 41: 525-31、Cancer Chemother Pharmacol 2009; 65: 97-105、Jpn J Clin Oncol 2011; 41: 204-9 等)

L-OHP、CPT-11 及び 5-FU の PK について、日本人と外国人との間で明確な民族差は認められていないと考える。なお、LV については、民族差に関して検討可能な公表論文等を収集できず、民族差の有無は不明であるが、FOLFOX (L-OHP、5-FU 及び LV の併用投与) 及び FOLFIRI (CPT-11、5-FU 及び LV の併用投与) が国内外で同一の用法・用量で標準的に使用されており、FOLFIRINOX 時に臨床上問題となる民族差が生じる可能性は低いと考える。

<審査の概略>

機構は、FOLFIRINOX時の各薬剤間の薬物動態学的相互作用及び各薬剤（CPT-11を除く）のPKの民族差について、参考資料として提出された公表論文等に基づく申請者の説明を了承した。なお、CPT-11に関しては、UDP-グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）の分子種であるUGT1A1遺伝子多型により代謝が異なることが報告されている。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験 1 試験、及び海外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	LOHP-P11-05	Ⅱ	化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	36	FOLFIRINOX	有効性 安全性
	海外	ACCORD11	Ⅱ/Ⅲ	化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	342 ①171 ②171	①FOLFIRINOX ②GEM	有効性 安全性

GEM：ゲムシタビン塩酸塩

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験におけるFOLFIRINOX及びゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）の用法・用量は下表のとおりであった。なお、LV（ラセミ体：*dl*-LV）は、*l*体のみが生物活性を有しており、本邦では*l*-LVのみを有効成分として含有するレボホリナートカルシウム（以下、「*l*-LV」）製剤が用いられている（*l*-LV製剤の投与量は等モル量の*d*体を含む海外*dl*-LV製剤の半量とされている）。

	用法・用量
FOLFIRINOX	2週間を1サイクルとして、1日目に①L-OHP（85mg/m ² ）を2時間かけて点滴静注、②CPT-11（180mg/m ² ）を90分かけて点滴静注、③LV（400mg/m ² ）を2時間かけて点滴静注、④5-FU（400mg/m ² ）を急速静注する。その後、5-FU（2,400mg/m ² ）を1日目から46時間かけて持続静注する。
GEM	1,000mg/m ² を30分かけて点滴静注する。なお、第1サイクルは週1回点滴静注を7週間連続し8週目は休薬（7週投与1週休薬）、第2サイクル以降は週1回点滴静注を3週間連続し4週目は休薬（3週投与1週休薬）を繰り返す。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「（iii）臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

<評価資料>

（1）国内臨床試験

国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1：LOHP-PII-05試験＜2011年6月～実施中〔データカットオフ：20■年■月■日〕＞）

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者*1（目標症例数：35例*2）を対象に、FOLFIRINOXの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内7施設で実施された。

*1：腺癌又は腺扁平上皮癌であることが病理学的に確認された患者とされた。また、ECOG Performance status（以下、「PS」）0及び1が対象とされた。

*2：10例が登録された時点で登録を一時中断し、当該患者の第2サイクルまでの安全性データを集計して、効果安全性評価委員会で試験の変更又は中止の必要性について検討することとされた。

投与期間は、各サイクル開始時の投与開始基準を満たし、安全性に問題がないと判断された場合には、投与中止基準に合致するまで継続投与することとされた。

本試験に登録された36例全例に治験薬が投与され、最大の解析対象集団（以下、「FAS」）として、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、登録開始から10例の第2サイクルまでの安全性データが効果安全性評価委員会で検討され、試験の変更又は中止を要する安全性上の問題は認められなかったため、登録が再開された。

有効性について、主要評価項目とされたResponse Evaluation Criteria In Solid Tumors, ver.1.0（以下、「RECIST」）の最良総合効果（判定委員会評価）に基づく奏効率は下表のとおりであり、二項分布による正確な95%信頼区間（以下、「CI」）の下限は事前に設定した10%を上回った。

最良総合効果及び奏効率（RECIST（判定委員会評価）、FAS、20■年■月■日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%） 36例
完全奏効（CR）	0
部分奏効（PR）	14（38.9）
安定（SD）	11（30.6）
進行（PD）	10（27.8）
評価不能（NE）	1（2.8）
奏効（CR+PR）	14
（奏効率〔95%CI〕（%））	（38.9〔23.1, 56.5〕）

安全性について、投与期間中又は最終投与後28日までの死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : ACCORD11試験<2005年1月～2010年4月>)

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者* (目標症例数：第Ⅱ相部分88例、第Ⅲ相部分360例) を対象に、FOLFIRINOXの有効性及び安全性をGEMと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外48施設で実施された。

*：腺癌であることが病理学的に確認された患者とされた。また、PS 0及び1が対象とされた。

投与期間は計6カ月 (FOLFIRINOX群：最大12サイクルまで、GEM群：最大5サイクルまで) とされた。

本試験では、第Ⅱ相部分に登録された88例 (FOLFIRINOX群44例、GEM群44例) を含めた342例 (FOLFIRINOX群171例、GEM群171例) 全例がintent-to-treat (以下、「ITT」) 集団として、第Ⅲ相部分における有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が1回以上投与された336例 (FOLFIRINOX群167例、GEM群169例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験では第Ⅱ相部分において、奏効率を指標として、閾値奏効率10%、有意水準を両側5%としたFlemingの多段階デザインにより、FOLFIRINOX群の有効性が評価され、予め設定した有効性評価基準を満たしたことから、第Ⅲ相部分に移行した。

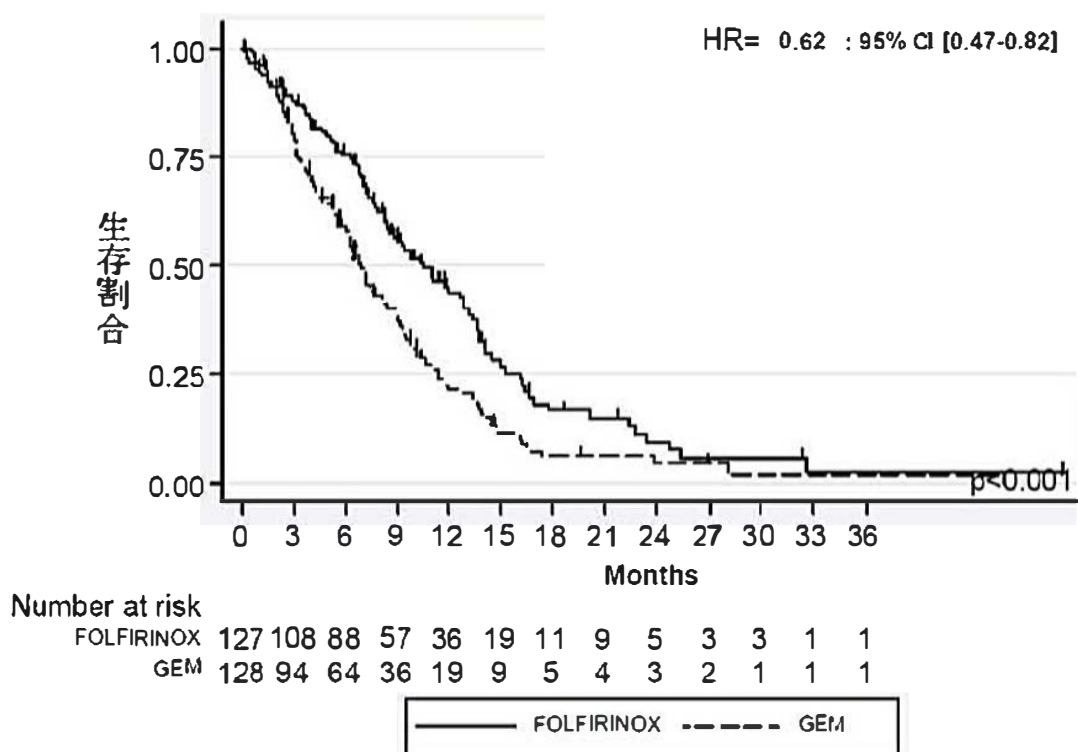
第Ⅲ相部分において、本試験の開始時点では、CR、PR及びPDが120例収集した時点で中間解析を行うことが計画されていたが、第Ⅲ相部分実施中である2008年■月■日に開催された独立データモニタリング委員会 (以下、「IDMC」) において、試験開始時の仮説設定 (6カ月生存率の15%の改善) は現実的でない判断され、①主要評価項目である全生存期間 (Overall survival、以下、「OS」) の中央値が3カ月延長と仮定して症例数を再設計すること、②それに伴い中間解析は167件のイベント (目標イベント数は250件) が収集された時点で行うこと、③中間解析及び最終解析における有意水準を両側0.001及び0.049と設定すること等が提言された。なお、当該IDMC開催日の直前において、162件のイベントが観察されていた。

中間解析のためにデータベースをロックした時点で192件のイベントが収集され、OSの中間解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであり、2009年9月30日に開催されたIDMCにより試験の早期終了が提言された。

OSの中間解析結果 (ITT集団、20■年■月■日データカットオフ)

	FOLFIRINOX群	GEM群
例数	127	128
死亡率 (%)	90 (70.9)	102 (79.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.5 [8.4,12.9]	6.9 [5.6,8.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.62 [0.47,0.82]	
p値 (両側) *2	<0.001	

*1：予後因子 (PS (0又は1)、原発巣の部位 (膵頭部又は膵頭部以外)、試験施設) により調整したCox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定 (PS (0又は1) 及び原発巣の部位 (膵頭部又は膵頭部以外) により層別)



OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2011年11月15日データカットオフ）

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与30日後までの死亡は、FOLFIRINOX群で16例、GEM群で31例に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例（FOLFIRINOX群10例、GEM群25例）を除く患者の死因は、FOLFIRINOX群では不明3例、敗血症を伴う好中球減少、モルヒネ過剰投与及び胃腸出血各1例、GEM群では脳血管発作3例、心不全、Grade 4の血小板減少/抗凝固剤過剰投与及び不明各1例であった。このうち、FOLFIRINOX群の敗血症を伴う好中球減少1例、GEM群の心不全1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、FOLFIRINOXの有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者を対象に、FOLFIRINOXの有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（ACCORD11試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人におけるFOLFIRINOXの有効性及び安全性については、国内第Ⅱ相試験（LOHP-P11-05試験）を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者に対して、FOLFIRINOXの有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、ACCORD11試験の開始時点（2005年1月）における、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する標準的な治療はGEMとされていたこと（J Natl Compr Canc Netw 2005; 3: 598, Ann Oncol 2005; 16 (Suppl1)）から、当該試験における対照群としてGEMを設定した旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

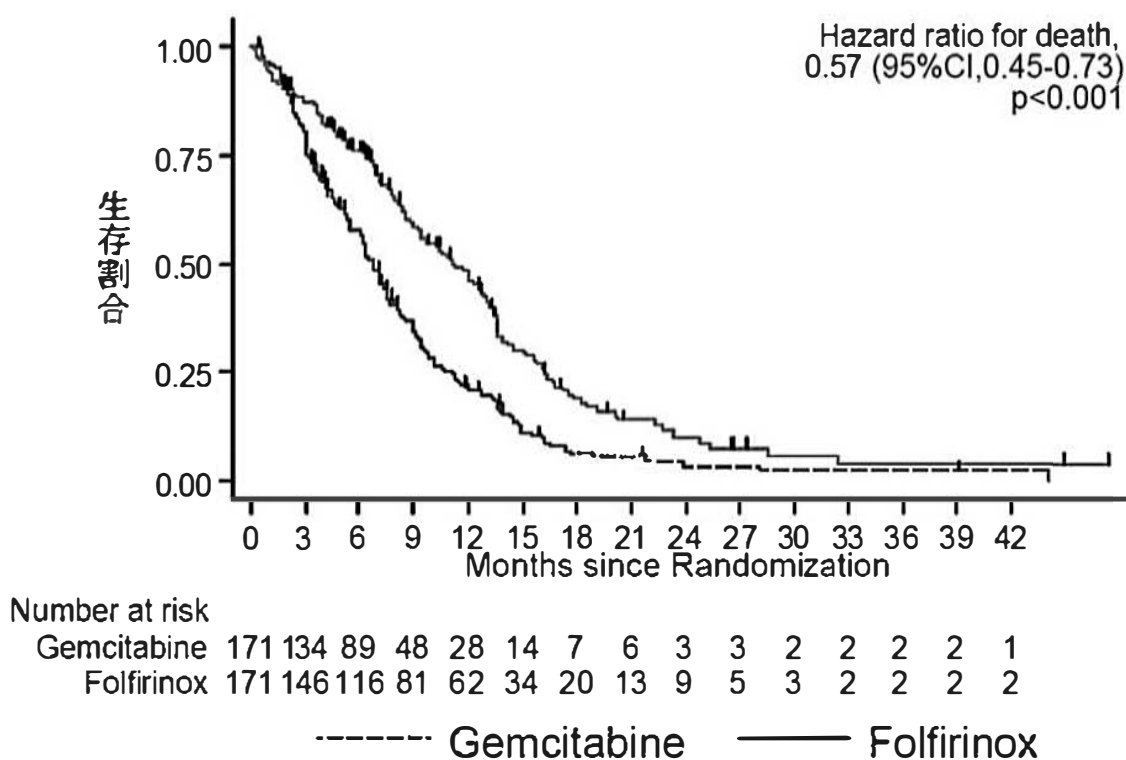
2) 有効性の評価項目と評価結果について

機構は、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者を対象としたACCORD11試験における主要評価項目をOSと設定したことは適切であったと考える。

また、有効性の評価結果について、ACCORD11試験において、GEM群との比較において、予め設定した有効性の判断基準を満たした（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）海外臨床試験」の項参照）。また、OSの最終結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

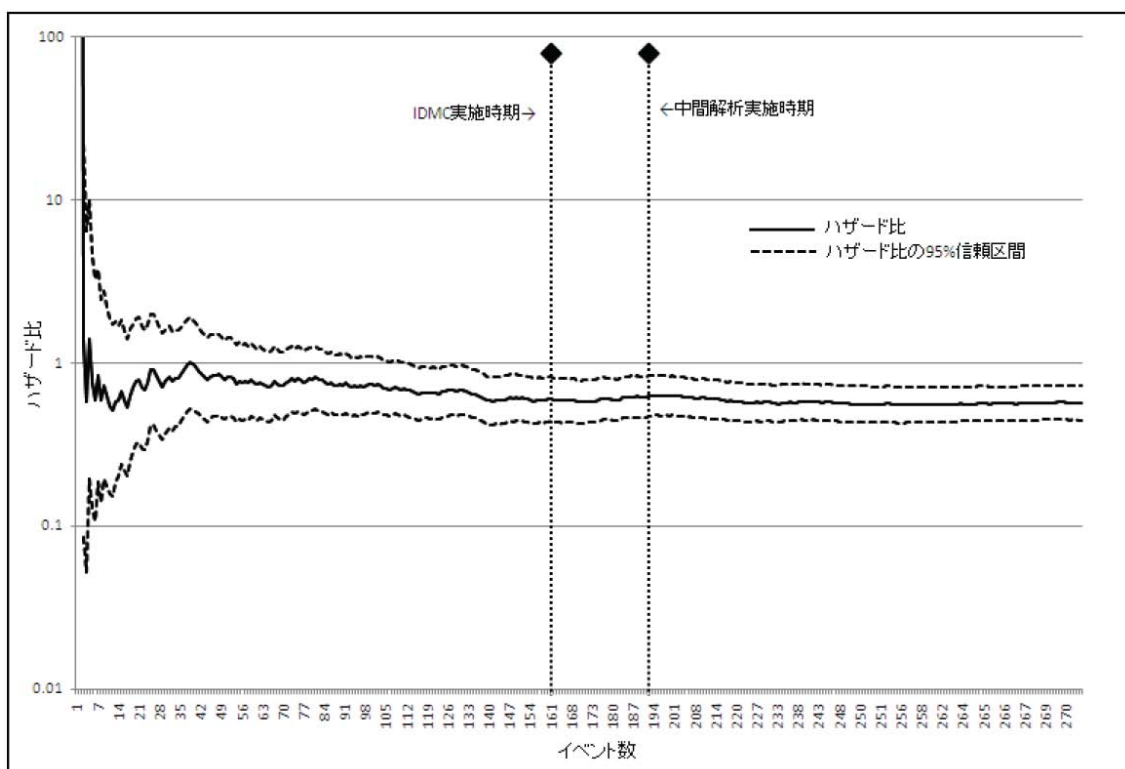
OSの最終解析結果（ITT集団、2010年4月16日データカットオフ）		
	FOLFIRINOX群	GEM群
例数	171	171
死亡例（％）	126（73.7）	147（86.0）
中央値［95％CI］（カ月）	11.1［9.0, 13.1］	6.8［5.6, 7.6］
ハザード比［95％CI］ ^{*1}	0.57［0.45, 0.73］	
p値（両側） ^{*2}	<0.001	

*1：予後因子（PS（0又は1）、原発巣の部位（膵頭部又は膵頭部以外）、試験施設）により調整したCox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（PS（0又は1）及び原発巣の部位（膵頭部又は膵頭部以外）により層別）

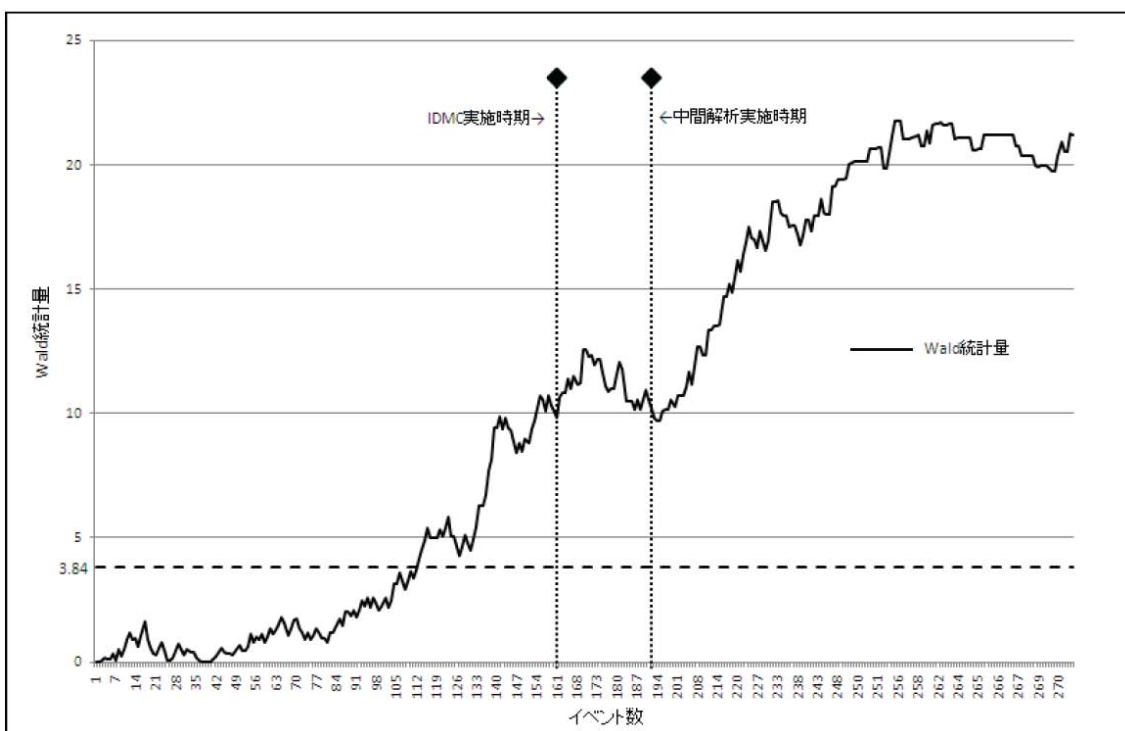


OSの最終解析のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2010年4月16日データカットオフ）

なお、ACCORD11試験におけるOSのハザード比及び検定統計量（Wald統計量）の推移は下図のとおりであり、2008年■月■日にIDMCが開催された時点では162件、中間解析の実施時点では192件のイベントが観察された。



OS のハザード比の推移 (ITT 集団)



OS の検定統計量 (Wald 統計量) の推移 (ITT 集団)

機構は、以下のように考える。

中間解析で得られた検定結果 (p 値) は予め設定した有意水準を下回る結果であったものの、①ACCORD11 試験は非盲検試験であること、②OS に関して相当数 (162 件) のイベン

トが観察された時点で開催（2008年■月■日）されたIDMCにおいて、その直後に中間解析による有効性の評価を行うことが決定されたこと等を踏まえると、中間解析結果においては第一種の過誤確率が増大している可能性が考えられる。

しかしながら、本試験では中間解析の実施後もデータが収集され、最終解析結果においても、統計学的に高度な有意差が得られており、GEM 群に対する FOLFIRINOX 群の有効性が認められていることから、ACCORD11 試験の対象患者における FOLFIRINOX の有効性は示されたと判断した。

3) 日本人患者における有効性について

ACCORD11 試験の副次評価項目とされた RECIST の最良総合効果に基づく奏効率* (%) は、FOLFIRINOX 群で 31.6 [24.7, 39.1]、GEM 群で 9.9 [5.9, 15.4] であった。

*：第Ⅱ相部分の 88 例（各群 44 例）は判定委員会判定、第Ⅲ相部分の 254 例（各群 127 例）は主治医判定とされた。

機構は、以下のように考える。

LOHP-P11-05 試験における奏効率について、外部対照である ACCORD11 試験における奏効率と比較することには限界があるものの、ACCORD11 試験における GEM 群の奏効率に基づき事前に設定した閾値奏効率 10%に対して、奏効率の 95%信頼区間の下限値が上回ったこと、及び ACCORD11 試験と同様の奏効率が得られていること（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）国内臨床試験」の項参照）から、ACCORD11 試験の結果を踏まえ、日本人の化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者においても FOLFIRINOX の有効性は期待できると考える。

(3) 安全性について（有害事象については、「（Ⅲ）臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討を行った結果、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者に対する FOLFIRINOX 時に認められた有害事象は、個々の薬剤投与時に認められる特徴的な事象であり、FOLFIRINOX 時に注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した。

また、機構は、FOLFIRINOX 時には上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、FOLFIRINOX は日本人の化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者において忍容可能であると判断した。

1) FOLFIRINOX の安全性プロファイルについて

申請者は、ACCORD11 試験において認められた FOLFIRINOX 群及び GEM 群の安全性情報に基づき、膵癌患者における FOLFIRINOX の安全性プロファイルについて、以下のよう

に説明している。
ACCORD11 試験における FOLFIRINOX 群及び GEM 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (ACCORD11 試験)

	例数 (%)	
	FOLFIRINOX 群 167 例	GEM 群 169 例
全有害事象	166 (100) *	169 (100)
Grade 3 以上の有害事象	153 (92.2) *	141 (83.4)
死亡に至った有害事象	6 (3.6)	6 (3.6)
重篤な有害事象	92 (55.1)	90 (53.3)
第 12 サイクルまでに投与中止に至った有害事象	5 (3.0)	10 (5.9)

*: 安全性解析対象集団 167 例のうち、有害事象が収集できなかった 1 例を除く 166 例による集計

FOLFIRINOX 群で GEM 群よりも発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、悪心、下痢、嘔吐、粘膜の炎症、好中球数減少、血小板数減少、体重変動、末梢性感覚ニューロパチー及び脱毛症であり、Grade 3 以上では下痢及び好中球数減少であった。一方で、GEM 群で FOLFIRINOX 群よりも発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、便秘、発熱、血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加であり、Grade 3 以上では ALT 増加であった（「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等 (2) 海外第 II/III 相試験 (ACCORD11 試験)」の項参照）。また、休薬（投与開始延期）に至った患者は、FOLFIRINOX 群で 122/167 例 (73.0%)、GEM 群で 85/169 (50.3%)、減量に至った患者は、FOLFIRINOX 群で 116/167 例 (69.5%)、GEM 群で 56/169 例 (33.1%) であった。投与中止に至った有害事象の内訳は、FOLFIRINOX 群で腎不全、感染、呼吸不全を伴った敗血症、胃腸出血及び敗血症各 1 例、GEM 群で脳血管発作 4 例、肺塞栓症 2 例、胃腸出血、低体温、Grade 4 の血小板減少症/抗凝固剤過剰投与及び詳細不明各 1 例であった。

機構は、以下のように考える。

GEM 群と比較して FOLFIRINOX 群では、各薬剤において特徴的と考えられる有害事象を中心に高い頻度で発現しており、特にこれらの有害事象に対しては、臨床試験での対応状況も踏まえ、適切に対応を行う必要があると考える。しかしながら、投与中止又は死亡に至った有害事象、及び重篤な有害事象の発現率については両群間で大きな差異はなく、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により FOLFIRINOX は忍容可能と判断した。

2) 安全性の国内外差について

申請者は、FOLFIRINOX の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

LOHP-P-II-05 試験における日本人患者の安全性と ACCORD11 試験における外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

国内外の安全性の概要 (LOHP-P-II-05 試験及び ACCORD11 試験)

	例数 (%)	
	LOHP-P-II-05 試験 36 例	ACCORD11 試験 FOLFIRINOX 群 167 例
全有害事象	36 (100)	166 (100) * ¹
Grade 3 以上の有害事象	31 (86.1)	153 (92.2) * ¹
死亡に至った有害事象	0	6 (3.6)
重篤な有害事象	11 (30.6)	92 (55.1)
投与中止に至った有害事象* ²	6 (16.7)	5 (3.0)

*¹: 安全性解析対象集団 167 例のうち、有害事象が収集できなかった 1 例を除く 166 例による集計、

*²: LOHP-P-II-05 試験は中間解析時点まで、ACCORD11 試験は第 12 サイクルまでの集計

LOHP-P-II-05 試験において、ACCORD11 試験の FOLFIRINOX 群よりも発現率が 10%以上

高い有害事象は、発熱性好中球減少症（LOHP-P11-05 試験：22.2%（8/36 例）、ACCORD11 試験：7.2%（12/166 例）、以下、同順）、下痢（83.3%（30/36 例）、73.3%（121/165 例））、好中球数減少（94.4%（34/36 例）、79.9%（131/164 例））、血小板数減少（88.9%（32/36 例）、75.2%（124/165 例））、脱毛症（66.7%（24/36 例）、32.5%（54/166 例））及び食欲減退（86.1%（31/36 例）、48.8%（81/166 例））であった。また、LOHP-P11-05 試験において ACCORD11 試験の FOLFIRINOX 群よりも発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（22.2%（8/36 例）、5.4%（9/166 例））、好中球数減少（77.8%（28/36 例）、45.7%（75/164 例））、白血球数減少（44.4%（16/36 例）、4.8%（8/167 例））、リンパ球数減少（25.0%（9/36 例）、0.6%（1/167 例））、AST 増加（11.1%（4/36 例）、6.1%（10/164 例））及び食欲減退（11.1%（4/36 例）、4.8%（8/166 例））であった。

機構は、以下のように考える。

検討された日本人患者数は限られており、FOLFIRINOX の国内外差について結論付けることは難しいものの、LOHP-P11-05 試験において ACCORD11 試験の FOLFIRINOX 群と比較して、主に骨髄抑制が高い頻度で発現する傾向にあったものの、日本人で発現率が高かった事象についても休薬・減量・投与中止等により管理可能であったことを踏まえると、日本人患者においても FOLFIRINOX は忍容可能と考える。ただし、日本人で発現率が高かった事象については、日本人患者において特に注意する必要があることから、当該事象の LOHP-P11-05 試験における発現状況については、添付文書等で適切に注意喚起する必要があると考える。なお、LOHP-P11-05 試験において、5-FU の急速静注の相対投薬強度*（中央値）は 15.9%と著しく低かったことから、臨床現場において適切に減量・休薬・投与中止等の判断がなされるための情報として、LOHP-P11-05 試験における相対投薬強度についても資料等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

*: 相対投薬強度 (%) = (薬剤総投与量 (mg/m²) / 総投与期間 / (1 サイクルあたりの予定投与量 (mg/m²) / 1 サイクルの間隔)) × 100

3) 骨髄抑制及び発熱性好中球減少症

申請者は、FOLFIRINOX による骨髄抑制（好中球数減少、血小板数減少、貧血及び発熱性好中球減少症）について、以下のように説明している。

ACCORD11 試験の FOLFIRINOX 群における好中球数減少、血小板数減少及び貧血の発現率は、それぞれ 131/164 例（79.9%）、124/165 例（75.2%）及び 150/166 例（90.4%）であり、Grade 3 以上の発現率は、それぞれ 75/164 例（45.7%）、15/165 例（9.1%）及び 13/166 例（7.8%）であった。また、敗血症を伴う Grade 3 の好中球数減少を発現し、死亡に至った患者が認められた。骨髄抑制により投与中止に至った患者は認められなかった。

LOHP-P11-05 試験における好中球数減少、血小板数減少及び貧血の発現率は、それぞれ 34/36 例（94.4%）、32/36 例（88.9%）及び 31/36 例（86.1%）であり、Grade 3 以上の発現率は、それぞれ 28/36 例（77.8%）、4/36 例（11.1%）（いずれも Grade 3）及び 4/36 例（11.1%）（いずれも Grade 3）であった。また、骨髄抑制により投与中止に至った患者は 2 例（好中球数減少 1 例、血小板数減少 1 例）に認められた。

好中球数減少、血小板数減少及び貧血の発現時期（サイクル）の中央値は、ACCORD11 試験の FOLFIRINOX 群でいずれも第 2 サイクル、LOHP-P11-05 試験でいずれも第 1 サイクルであった。また、LOHP-P11-05 試験における、好中球数減少、血小板数減少及び貧血の発現時期（日数）の中央値は、それぞれ 13 日、7 日及び 13 日、持続期間（日数）の中央値は、それぞれ 8.5 日、8.5 日及び 43 日、G-CSF 製剤の治療としての使用頻度は 19/36 例（52.8%）であった。一方、ACCORD11 試験の FOLFIRINOX 群における G-CSF 製剤の治療としての使用頻度は 71/167 例（42.5%）であり、発現時期（日数）及び持続期間（日数）のデータは集計されなかった。

ACCORD11 試験の FOLFIRINOX 群及び LOHP-P11-05 試験における、発熱性好中球減少症

の発現率は、それぞれ 12/166 例 (7.2%) 及び 8/36 例 (22.2%) であり、Grade 3 以上の発熱性好中球減少症の発現率は、それぞれ 9/166 例 (5.4%) 及び 8/36 例 (22.2%) であった。なお、LOHP-P11-05 試験における発熱性好中球減少症は、8 例全例で第 1 サイクルのみで認められた。

機構は、LOHP-P11-05 試験において発熱性好中球減少症が第 1 サイクルのみで認められた理由について、G-CSF 製剤の投与状況等を踏まえて考察するとともに、発熱性好中球減少症に対して推奨される処置内容について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

発熱性好中球減少症を発現した 8 例全例で、第 1 サイクル中に G-CSF 製剤又は抗菌剤が治療的に投与された。当該 8 例のうち 5 例で第 2 サイクルが開始され、5 例全例でいずれかの薬剤が減量され、第 2 サイクル以降で G-CSF 製剤を予防的に投与された症例は 2 例（第 2 サイクル及び第 4 サイクル各 1 例）であった。したがって、第 2 サイクル以降で発熱性好中球減少症が認められなかった原因の一つとして、薬剤の減量が影響したと考えられた。なお、G-CSF 製剤については、治験実施計画書において一次的予防投与（好中球数減少を発現する前からの予防投与）を禁止しており、該当例は認められなかったことから、一次的予防投与の効果について考察することは困難である（機構注：ACCORD11 試験では、G-CSF 製剤の投与時期の情報を収集していないため、詳細な情報は不明。）。

以上より、患者の状態に応じて、医師が適切に G-CSF 製剤の治療的投与及び薬剤を減量することにより、発熱性好中球減少症は忍容可能と考える。なお、LOHP-P11-05 試験における発熱性好中球減少症の発現率 (22.2%) は、発熱性好中球減少症に関する国内外の診療ガイドラインにおいて「高リスク（発熱性好中球減少症の発現率が 20%以上）」に分類されることから、FOLFIRINOX 時には G-CSF 製剤の一次的予防投与も考慮しつつ、好中球数を定期的にモニタリングすることが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

FOLFIRINOX では、骨髄抑制作用を有する複数の薬剤が併用されており、ACCORD11 試験においては、敗血症を伴う骨髄抑制により死亡に至った患者も認められたこと、及び外国人患者と比較して日本人患者で発熱性好中球減少症の発現率が高かったことから、FOLFIRINOX 時には骨髄抑制及び発熱性好中球減少症に対して注意が必要であると考ええる。しかしながら、ACCORD11 試験において骨髄抑制により投与中止に至った患者は認められないこと、LOHP-P11-05 試験において当該患者は 2/36 例 (5.6%) のみであったこと、また LOHP-P11-05 試験において、減量等の対応により第 2 サイクル以降に発熱性好中球減少症は認められておらず適切な処置により対応可能であったと考えることから、FOLFIRINOX 時には、現行の添付文書において既に注意喚起されているとおり定期的に臨床検査を行うことに加えて、患者の状態に応じて、G-CSF 製剤の治療的投与及び休薬・減量・投与中止等の適切な対応を行うことにより、FOLFIRINOX は忍容可能と判断した。

4) 悪心・嘔吐

申請者は、FOLFIRINOX による悪心・嘔吐について、以下のように説明している。

ACCORD11 試験の FOLFIRINOX 群における悪心及び嘔吐の発現率は、それぞれ 132/166 例 (79.5%) 及び 102/166 例 (61.4%) であり、また、Grade 3 以上の発現率はそれぞれ 20/166 例 (12.0%) 及び 24/166 例 (14.5%) であった。悪心・嘔吐により FOLFIRINOX の投与中止に至った患者は認められなかった。

LOHP-P11-05 試験における悪心及び嘔吐の発現率は、それぞれ 32/36 例 (88.9%) 及び 12/36 例 (33.3%) であり、また、Grade 3 以上の発現率はそれぞれ 3/36 例 (8.3%) 及び 0 例であった。悪心・嘔吐により投与中止に至った患者は認められなかった。

また、制吐剤の投与については試験では規定されていなかったが、第 1 サイクルの前投薬として選択的 NK₁ 受容体拮抗剤が投与された患者は、ACCORD11 試験では認められず、

LOHP-P11-05 試験では 30/36 例 (83.3%) であった。LOHP-P11-05 試験において選択的 NK₁ 受容体拮抗剤が前投薬された患者での悪心及び嘔吐の発現率は、それぞれ 25/30 例 (83.3%) 及び 5/30 例 (16.7%)、また、Grade 3 以上の発現率はそれぞれ 2/30 例 (6.7%) 及び 0 例であった。一方、選択的 NK₁ 受容体拮抗剤が前投薬されなかった患者での悪心及び嘔吐の発現率は、それぞれ 6/6 例 (100%) 及び 3/6 例 (50.0%)、また、Grade 3 以上の発現率はそれぞれ 1/6 例 (16.7%) 及び 0 例であった。

以上より、選択的 NK₁ 受容体拮抗剤を含む前投薬が投与された患者では、されなかった患者と比較して悪心・嘔吐の発現率が低い傾向が認められたことから、5HT₃ 受容体拮抗剤及びデキサメタゾンに選択的 NK₁ 受容体拮抗剤を加えた前投薬を投与することが推奨され、と考える。

機構は、以下のように考える。

FOLFIRINOX による悪心・嘔吐について、個々の薬剤で既知の有害事象の範囲内であることから、休薬・減量・投与中止、制吐剤の使用等の適切な対応を行うことにより忍容可能であると判断した。

また、使用する制吐剤について、LOHP-P11-05 試験を踏まえると、選択的 NK₁ 受容体拮抗剤を含む前投薬を行うことも選択肢の一つと考えることから、当該試験で使用された制吐剤に関する情報等については、資材等を用いて情報提供する必要があると考える。一方、ACCORD11 試験では選択的 NK₁ 受容体拮抗剤を含む前投薬は投与されなかったことを踏まえると、FOLFIRINOX 時に NK₁ 受容体拮抗剤を含む前投薬の投与が推奨されるか否かについて現時点では結論付けられていないと考えることから、最新の国内外の診療ガイドラインを参考にして、使用する制吐剤を選択することが適切であると考え。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

L-OHP、CPT-11 及び 5-FU の申請効能・効果は「膵癌」と設定されていた。効能・効果に関連する使用上の注意の項では、L-OHP のみにおいて以下の旨が注意喚起されていた。

- ・ 膵癌の術後補助化学療法として、本薬の有効性及び安全性は確立していない。

また、I-LV の申請効能・効果は「膵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」における「膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」と設定されていた。効能・効果に関連する使用上の注意の項では、承認申請された 2 つの製剤のうち、「アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg」のみにおいて以下の旨が注意喚起されていた。

- ・ 膵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については、本薬以外のレボホリナート製剤（あるいはホリナート製剤）を用いた FOLFIRINOX 療法による臨床試験のみ実施されている。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに本項における以下の検討の結果、L-OHP、CPT-11 及び 5-FU の添付文書の臨床試験の項において臨床試験に組み入れられた患者の病期等を記載した上で、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を設定することが適切であると判断した。

- ・ L-OHP、CPT-11 及び 5-FU の効能・効果：
治癒切除不能な膵癌
- ・ I-LV の効能・効果：
治癒切除不能な膵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
治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
- ・ L-OHP、CPT-11 及び 5-FU の効能・効果に関連する使用上の注意：
 - 患者の病期、PS、遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、

- 本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

1) FOLFIRINOX の臨床的位置付け及び投与対象について

機構は、国内外の主要な診療ガイドライン及び国際的な教科書における、FOLFIRINOX の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Cancer (以下、「NCCN ガイドライン」) (v1.2013) :
ACCORD11 試験の結果に基づき、FOLFIRINOX は、遠隔転移を有する膵癌に対しては category 1、局所進行膵癌に対しては category 2A として推奨される。
Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query :
FOLFIRINOX は、局所進行膵癌及び遠隔転移を有する膵癌に対する治療選択肢の一つである。

<教科書>

- Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2011, PA, USA) :
ACCORD11 試験結果の概要が記載され、FOLFIRINOX では、毒性が増えるものの、状態の良い患者においては、治療選択肢の一つとなる旨が記載されている。

また、申請者は、FOLFIRINOX の有効性及び安全性が検証された ACCORD11 試験の対象とされなかった局所進行膵癌患者に対して FOLFIRINOX が推奨されるか否かについて、以下のように説明している。

本一変申請で提出した資料に局所進行膵癌患者に対する FOLFIRINOX の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は含まれていない。しかしながら、FOLFIRINOX により、①局所進行膵癌患者において、8/16 例 (50.0%) で奏効が得られた旨の報告 (Med Oncol 2013; 30: 361)、並びに②局所進行及び切除可能な膵癌患者において、6/18 例 (33.3%) で奏効が得られた旨の報告 (J Pancreas 2012; 13: 497-501) がなされており、局所進行膵癌患者に対しても FOLFIRINOX の有効性が示唆されていることを考慮すると、当該患者に対しても FOLFIRINOX は推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討の結果、FOLFIRINOX は、ACCORD11 試験の対象とされた「遠隔転移を有する膵癌患者」に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、当該内容を効能・効果においてより明確にする必要があると考える。一方、下記の点を考慮すると、FOLFIRINOX の投与対象から局所進行膵癌患者を承認事項である効能・効果で除外する必要はないと考える。

- 局所進行膵癌患者に対する治療体系は、遠隔転移を有する膵癌患者と大きく異ならないこと (国内外の診療ガイドライン等)。
- 局所進行膵癌患者において FOLFIRINOX により一定の奏効が得られた旨の上記の報告があること。
- 膵癌患者に対する治療選択肢は限られており、予後が極めて不良であること。

以上より、L-OHP、CPT-11 及び 5-FU の効能・効果については「治癒切除不能な膵癌」、I-LV の効能・効果については「レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法」における「治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」と設定することが適切であると判断した。ただし、①現時点では、局所進行膵癌患者に対する FOLFIRINOX の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないこと、② ACCORD11 試験及び LOHP-P11-05 試験では PS 0 及び 1 の患者が対象とされていたこと、③「(5) 1) ②CPT-11」の項における議論を踏まえると、添付文書の臨床試験の項において、臨床試験に組み入れられた患者の病期等を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 患者の病期、PS、遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、I-LV のうち、「アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg」の効能・効果に関連する使用上の注意の項において承認申請時に設定されていた上記の内容については、LOHP-P11-05 試験で用いられた製剤と同等であることが示されていることを踏まえると、設定する必要はないと考える。

2) 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、現時点では、術後補助化学療法における FOLFIRINOX の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、当該内容について L-OHP の効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、上記の内容は CPT-11 及び 5-FU でも同様であることから、L-OHP に加えて、CPT-11 及び 5-FU の効能・効果に関連する使用上の注意の項においても注意喚起する必要があると判断した。

(5) 用法・用量について

申請者は、FOLFIRINOX の有効性及び安全性が検証された ACCORD11 試験における FOLFIRINOX の用法・用量について、進行固形癌患者を対象に FOLFIRINOX の忍容性及び最大耐用量 (MTD) を検討した海外第 I 相試験の結果 (Ann Oncol 2003; 14: 481-9) に基づき決定した旨を説明している。

機構は、L-OHP、CPT-11、5-FU 及び I-LV の膵癌に関する用法・用量については、ACCORD11 試験及び LOHP-P11-05 試験において設定された用法・用量を踏まえ、下記の 1) のように設定することが適切であると判断した。

1) 各薬剤の用法・用量について

①L-OHP

膵癌に対する用法・用量は、既承認の用法・用量と同一であり、新たな用法・用量は設定されていなかった。

機構は、以下のように考える。

本一変申請において、新たな用法・用量を設定する必要はないと考える。ただし、用法・用量の内容がより明確になるよう、既承認の効能に関する用法・用量を含め、下記のように記載整備することが適切であると考え。

<用法・用量>

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法

又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして $85\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
- B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして $130\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

②CPT-11

申請用法・用量は、「イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $180\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。」旨が設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- LOHP-P11-05 試験では、2 つの遺伝子多型（*UGT1A1**6 及び *UGT1A1**28）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1**6/*6 及び *UGT1A1**28/*28）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1**6/*28）としてもつ患者は除外されているため、これらの遺伝子多型をもつ膵癌患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

機構は、以下のように考える。

CPT-11 の用法・用量として、申請用法・用量の内容を設定することが適切であると判断した。

また、下記の点を踏まえると、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起を行う必要はないと判断した。

- 特定の *UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者において、SN-38 の代謝が遅延することにより、因果関係が否定できない有害事象（特に好中球減少）発現の可能性が高くなることについては、既に添付文書において注意喚起されていること。
- LOHP-P11-05 試験にて、上記の *UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者が除外されていたことについては、適切に情報提供する必要があると考え、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意及び臨床成績の項で注意喚起していること（「(4) 1) FOLFIRINOX の臨床的位置付け及び投与対象について」の項参照）。

③5-FU

申請用法・用量は、「膵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」として「通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして $2400\text{mg}/\text{m}^2$ （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。」と設定されていた。

機構は、5-FU の用法・用量として、申請用法・用量の内容を設定することが適切であると判断した。

④I-LV

申請用法・用量は、「膵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」として「通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （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

2400mg/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。」と設定されていた。

機構は、I-LV の用法・用量として、申請用法・用量の内容を設定することが適切であると判断した。

2) 休薬・減量・投与中止の目安について

申請者は、FOLFIRINOX 時における各薬剤の休薬・減量・投与中止の目安について、以下のように説明している。

ACCORD11 試験及び LOHP-PII-05 試験では、休薬・減量・投与中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより FOLFIRINOX の忍容性が確認されたことから、L-OHP 及び CPT-11 の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、ACCORD11 試験及び LOHP-PII-05 試験における休薬・減量・投与中止基準を参考にした下記の目安を設定した。

＜第 2 サイクル以降の投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する）＞

種類	程度
好中球数*	1,500/mm ³ 以上
血小板数*	75,000/mm ³ 以上

*：2 サイクル目以降の投与予定日において、好中球数 1,500/mm³ 未満、血小板数 75,000/mm³ 未満の場合は、投与可能条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、次表の「減量基準」を参考に、投与再開時に減量すること。

＜減量基準＞

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当するごとに、以下の減量ルールに従って、L-OHP 又は CPT-11 のいずれか一方の投与レベルを 1 レベル減量する。なお、次表の「減量時の投与量」を参考にすること。

副作用*2	程度	減量基準
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件*1 を満たさず投与を延期した場合 2) 最悪時の程度 (1) 500/mm ³ 未満が 7 日以上持続、又は (2) 感染症又は下痢を併発し、かつ 1,000/mm ³ 未満、又は (3) 発熱性好中球減少症	CPT-11 を優先的に減量する。 ただし、CPT-11 の投与レベルが L-OHP より低い場合は、CPT-11 と同じレベルになるまで L-OHP を減量する。
下痢	最悪時の程度 発熱（38℃以上）を伴う	
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件*1 を満たさず投与を延期した場合 2) 最悪時の程度 50,000/mm ³ 未満	L-OHP を優先的に減量する。 ただし、L-OHP の投与レベルが CPT-11 よりも低い場合には、L-OHP と同じレベルになるまで CPT-11 を減量する。

*1：2 サイクル目以降の投与予定日において、好中球数 1,500/mm³ 未満、血小板数 75,000/mm³ 未満の場合は、投与可能条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、次表の「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。

*2：複数の副作用が発現した場合は、薬剤ごとに減量が最大となる基準を適用すること。

また、CPT-11 の用法・用量に関連する使用上の注意の項では上記に加え、下記の減量基準を設定した。

副作用*	程度	減量基準
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL 超 3.0mg/dL 以下	CPT-11 を 120mg/m ² に減量する。
	3.0mg/dL 超	CPT-11 を 90mg/m ² に減量する。

*：複数の副作用が発現した場合は、薬剤ごとに減量が最大となる基準を適用すること。

＜減量時の投与量（L-OHP：85mg/m²、CPT-11：180mg/m²で投与を開始した場合）＞

投与レベル	L-OHP	CPT-11	5-FU 急速静脈内投与
－1	65mg/m ²	150mg/m ²	減量基準に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の投与を中止する。
－2	50mg/m ²	120mg/m ²	
－3	中止	中止	

なお、ACCORD11 試験では①L-OHP 及び CPT-11 について、1 段階（レベル）の減量が設定され、減量時の投与量はそれぞれ 60mg/m²、150mg/m²であったこと、並びに②5-FU の急速静脈内投与も 1 段階（レベル）の減量が設定され、減量時の投与量は 300mg/m²又は中止と設定されていたことが、上記の用法・用量に関連する使用上の注意の項で設定する内容とは異なるものの、安全性、実施可能性、既承認効能での減量基準等を踏まえて変更した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ACCORD11 試験及び LOHP-P11-05 試験では 5-FU に関する休薬・減量・投与中止基準（申請者が説明している 5-FU 急速静脈内投与に関する目安に加え、5-FU 持続静脈内投与に 2 段階（レベル）の減量が設定され、減量時の投与量は、投与レベル－1 が 1,800mg/m²、投与レベル－2 が 1,200mg/m²とされていた）も設定されていたことから、L-OHP 及び CPT-11 に加えて、5-FU の用法・用量に関連する使用上の注意の項においても注意喚起する必要があると判断した。

（6）製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、今般の一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はないと考え、現時点では新たな製造販売後調査を実施する必要はない旨を説明している。

- ACCORD11 試験及び LOHP-P11-05 試験において、FOLFIRINOX 時に認められた有害事象は、個々の薬剤投与時に認められている既知の有害事象の範囲内であったこと。
- ACCORD11 試験の FOLFIRINOX 群及び LOHP-P11-05 試験の結果、外国人患者と比較して日本人患者では骨髄抑制等の発現率が高かったものの、減量等を適切に行うことで日本人患者でも FOLFIRINOX は管理可能であったこと。
- FOLFIRINOX に含まれる、個々の薬剤の安全性情報は十分に蓄積していること。
- CPT-11 の 1 回投与量として 180mg/m²を投与した際の安全性について、既承認の効能に関する公表論文が複数報告されており（Int J Clin Oncol 2011; 16: 488-93 等）、既承認用量の 150mg/m²と比較して大きな懸念はなく、管理可能であったこと。

機構は、以下のように考える。

現時点では新たな製造販売後調査を実施する必要はない旨の申請者の説明を了承し、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集していくことで差し支えないと考える。なお、通常の安全性監視活動により、新たな安全性上の問題点や検討課題が見出された場合には、使用成績調査等の実施や必要なリスク最小化活動の実施を速やかに検討する必要があると考える。

（iii）臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (LOHP-PⅡ-05 試験)

有害事象は 36/36 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 36/36 例 (100%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA Ver.14.0)	例数 (%) 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (100)	31 (86.1)
血液及びリンパ系障害		
貧血	31 (86.1)	4 (11.1)
発熱性好中球減少症	8 (22.2)	8 (22.2)
胃腸障害		
悪心	32 (88.9)	3 (8.3)
下痢	30 (83.3)	3 (8.3)
便秘	19 (52.8)	0
口内炎	19 (52.8)	0
嘔吐	12 (33.3)	0
腹痛	6 (16.7)	0
腹部不快感	4 (11.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	16 (44.4)	0
疲労	15 (41.7)	0
発熱	11 (30.6)	1 (2.8)
末梢性浮腫	6 (16.7)	0
臨床検査		
好中球数減少	34 (94.4)	28 (77.8)
白血球数減少	33 (91.7)	16 (44.4)
血小板数減少	32 (88.9)	4 (11.1)
C-反応性タンパク増加	30 (83.3)	2 (5.6)
リンパ球数減少	26 (72.2)	9 (25.0)
AST 増加	25 (69.4)	4 (11.1)
血中アルブミン減少	25 (69.4)	2 (5.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	24 (66.7)	0
ALT 増加	23 (63.9)	4 (11.1)
血中 Na 減少	22 (61.1)	4 (11.1)
体重減少	22 (61.1)	0
血中 ALP 増加	15 (41.7)	3 (8.3)
血中 Cl 増加	14 (38.9)	0
尿中タンパク陽性	13 (36.1)	0
血中 Cl 減少	12 (33.3)	0
血中 K 減少	12 (33.3)	2 (5.6)
血中 K 増加	12 (33.3)	0
血中尿素増加	11 (30.6)	0
尿中ブドウ糖陽性	9 (25.0)	0
血中ビリルビン増加	7 (19.4)	2 (5.6)
γ-GTP 増加	7 (19.4)	3 (8.3)
血中 Na 増加	5 (13.9)	0
総タンパク減少	4 (11.1)	0
体重増加	4 (11.1)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	31 (86.1)	4 (11.1)
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	27 (75.0)	0
味覚異常	17 (47.2)	0

器官区分・事象名 (MedDRA Ver.14.0)	例数 (%) 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
コリン作動性症候群	12 (33.3)	0
構語障害	5 (13.9)	0
頭痛	4 (11.1)	0
精神障害		
不眠症	4 (11.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
しゃっくり	13 (36.1)	0
発声障害	4 (11.1)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	24 (66.7)	—*
多汗症	7 (19.4)	0
発疹	5 (13.9)	0
色素沈着障害	5 (13.9)	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	4 (11.1)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		
癌疼痛	8 (22.2)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、 γ -GTP： γ -グルタミルトランスフェラーゼ、*：脱毛症の最大 Grade は Grade 2

重篤な有害事象は、11/36 例（30.6%）に認められ、認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 3/36 例（8.3%）、敗血症、食欲減退、悪心、腸炎、胃潰瘍、胆管炎及び血中ビリルビン増加各 2/36 例（5.6%）、肝膿瘍、胆道感染、播種性血管内凝固、うつ病、下痢、胃腸管狭窄、AST 増加及び ALT 増加各 1/36 例（2.8%）であった。このうち、発熱性好中球減少症 3 例、敗血症、食欲減退、悪心及び腸炎各 2 例、肝膿瘍、うつ病、下痢及び胃潰瘍各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6/36 例（16.7%）に認められ、認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、胆管炎 2 例、好中球数減少、血小板数減少、敗血症・肝膿瘍及び倦怠感各 1 例であった。このうち、好中球数減少、血小板数減少、敗血症・肝膿瘍及び倦怠感各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（ACCORD11試験）

有害事象は、FOLFIRINOX 群で 166/166*例（100%）、GEM 群で 169/169 例（100%）に認められた。また、有害事象の治験薬との関連性は、重篤な有害事象を除き評価されなかった。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

*：安全性解析対象集団 167 例のうち、有害事象が収集できなかった 1 例を除く 166 例による集計

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象（ACCORD11 試験）

器官区分・事象名 (MedDRA Ver.14.0)	例数 (%)			
	FOLFIRINOX 群 166 例* ¹		GEM 群 169 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	166 (100)	153 (92.2)	169 (100)	141 (83.4)
血液及びリンパ系障害				
貧血	150 (90.4)	13 (7.8)	161 (95.8)	10 (6.0)
胃腸障害				
悪心	132 (79.5)	20 (12.0)	116 (68.6)	10 (5.9)
下痢	121 (73.3) * ²	21 (12.7) * ²	66 (39.1)	3 (1.8)
嘔吐	102 (61.4)	24 (14.5)	82 (48.5)	14 (8.3)

器官区分・事象名 (MedDRA Ver.14.0)	例数 (%)			
	FOLFIRINOX 群 166 例*1		GEM 群 169 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	75 (45.2)	1 (0.6)	99 (58.6)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	144 (87.3) *2	39 (23.6) *2	145 (85.8)	30 (17.8)
粘膜の炎症	44 (26.5)	1 (0.6)	22 (13.0)	0
発熱	37 (22.4) *2	2 (1.2) *2	60 (35.5)	4 (2.4)
浮腫	23 (13.9)	2 (1.2)	36 (21.3)	1 (0.6)
臨床検査				
血中 ALP 増加	137 (83.0) *2	30 (18.2) *2	129 (77.2)	24 (14.4)
好中球数減少	131 (79.9) *3	75 (45.7) *3	102 (61.1)	35 (21.0)
血小板数減少	124 (75.2) *2	15 (9.1) *2	108 (64.3)	6 (3.6)
ALT 増加	107 (64.8) *2	12 (7.3) *2	148 (88.1)	35 (20.8)
AST 増加	106 (64.6) *3	10 (6.1) *3	133 (79.2)	18 (10.7)
血中ビリルビン増加	40 (24.2) *2	13 (7.9) *2	62 (36.9)	21 (12.5)
血中クレアチニン増加	24 (14.5)	1 (0.6)	26 (15.5)	0
γ-GTP 増加	139 (83.7)	73 (44.0)	145 (85.8)	86 (50.9)
代謝及び栄養障害				
体重変動	90 (54.2)	4 (2.4)	65 (38.5)	2 (1.2)
食欲減退	81 (44.8)	8 (4.8)	70 (41.4)	8 (4.7)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	117 (70.5)	15 (9.0)	5 (3.0)	0
Somnolence*5	7 (4.2)	0	19 (11.2)	1 (0.6)
精神障害				
不眠症	17 (10.2)	1 (0.6)	22 (13.0)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	17 (10.3) *2	3 (1.8) *2	23 (13.6)	5 (3.0)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	54 (32.5)	—*4	12 (7.1)	—*4
皮膚反応	18 (10.8)	0	2 (1.2)	0
血管障害				
静脈炎	19 (11.4)	11 (6.6)	18 (10.7)	7 (4.1)
該当なし				
Infection without neutropenia*5	10 (6.0)	2 (1.2)	19 (11.2)	5 (3.0)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、*1：安全性解析対象集団 167 例のうち、有害事象が収集できなかった 1 例を除く 166 例による集計、*2：当該事象に関する安全性情報が収集できなかった 1 例を除く 165 例による集計、*3：当該事象に関する安全性情報が収集できなかった 2 例を除く 164 例による集計、*4：脱毛症の最大 Grade は Grade 2、*5：MedDRA/J ver.14.0 に含まれない用語であったため総括報告書のとおり記載

重篤な有害事象は、FOLFIRINOX 群で 92/167 例 (55.1%)、GEM 群で 90/169 例 (53.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象 (発現率 1%以上) は、FOLFIRINOX 群で好中球減少症 23 例 (13.8%)、全身健康状態低下 14 例 (8.4%)、肝酵素上昇 13 例 (7.8%)、嘔吐 12 例 (7.2%)、下痢及び肺塞栓症各 6 例 (3.6%)、貧血 5 例 (3.0%)、発熱 4 例 (2.4%)、腹痛 3 例 (1.8%)、血小板数減少症、死亡、医療機器機能不良、医療機器合併症、腸閉塞、吐血、胃腸出血、口内炎、深部静脈血栓症、胸水、敗血症、感染、胆汁うっ滞及び糖尿病各 2 例 (1.2%)、GEM 群で全身健康状態低下 16 例 (9.5%)、腹痛 12 例 (7.1%)、肝酵素上昇 9 例 (5.3%)、発熱及び嘔吐各 8 例 (4.7%)、腸閉塞 5 例 (3.0%)、好中球減少症、死亡、上腹部痛及び肺塞栓症各 4 例 (2.4%)、疼痛、脳血管発作、呼吸困難、敗血症及び黄疸各 3 例 (1.8%)、肝酵素異常、血小板数減少症、無力症、腹水、食道炎、静脈血栓症、脱水及び胸水各 2 例 (1.2%) であった。このうち、FOLFIRINOX 群の好中球減少症 23 例、嘔吐 10 例、肝酵素

上昇 9 例、全身健康状態低下 8 例、下痢 6 例、貧血 5 例、肺塞栓症 4 例、発熱、血小板数減少症、吐血、口内炎及び敗血症各 2 例、死亡、感染及び胆汁うっ滞各 1 例、GEM 群の発熱及び肝酵素上昇各 6 例、好中球減少症及び嘔吐各 4 例、腹痛 3 例、全身健康状態低下、無力症及び腹水各 2 例、死亡、上腹部痛、肺塞栓症、疼痛、呼吸困難、黄疸、肝酵素異常、血小板数減少症、食道炎、静脈血栓症、脱水及び胸水各 1 例は、L-OHP、CPT-11、5-FU、LV 又は GEM との因果関係が否定されなかった。

予定投与期間である第 12 サイクルまでに投与中止に至った有害事象は、FOLFIRINOX 群で 5/167 例 (3.0%)、GEM 群で 10/169 例 (5.9%) に認められた。認められた治験薬 (L-OHP、CPT-11、5-FU、LV 又は GEM) の投与中止に至った有害事象は、FOLFIRINOX 群で腎不全、感染、呼吸不全を伴った敗血症、胃腸出血及び敗血症各 1 例、GEM 群で脳血管発作 4 例、肺塞栓症 2 例、胃腸出血、低体温、Grade 4 の血小板減少/抗凝固剤過剰投与及び詳細不明各 1 例であった。なお、投与中止に至った有害事象と治験薬の因果関係は評価されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、治癒切除不能な膵癌に対するオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル及びホリナートカルシウムの併用投与（以下、「FOLFIRINOX」）による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。FOLFIRINOX は、治癒切除不能な膵癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請に係る申請品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 11 月 5 日

I. 申請品目

- | | |
|-----------|--|
| ① [販 売 名] | エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg |
| [一 般 名] | オキサリプラチン |
| [申 請 者] | 株式会社ヤクルト本社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 5 月 31 日 |
| ② [販 売 名] | カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg |
| [一 般 名] | イリノテカン塩酸塩水和物 |
| [申 請 者] | 株式会社ヤクルト本社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 5 月 31 日 |
| ③ [販 売 名] | トボテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg |
| [一 般 名] | イリノテカン塩酸塩水和物 |
| [申 請 者] | 第一三共株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 5 月 31 日 |
| ④ [販 売 名] | 5-FU 注 250mg、同注 1000mg |
| [一 般 名] | フルオロウラシル |
| [申 請 者] | 協和発酵キリン株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 5 月 31 日 |
| ⑤ [販 売 名] | レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」、同点滴静注用 100mg「ヤクルト」 |
| [一 般 名] | レボホリナートカルシウム |
| [申 請 者] | 株式会社ヤクルト本社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 5 月 31 日 |
| ⑥ [販 売 名] | アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg |
| [一 般 名] | レボホリナートカルシウム |
| [申 請 者] | ファイザー株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 5 月 31 日 |

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者を対象とした海外第 II/III 相試験（以下、「ACCORD11 試験」）において、全生存期間（以下、「OS」）について、ゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）群と比較してオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）、イリノテカン塩酸塩水和物（以下、「CPT-11」）、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）及びホ

リナートカルシウム（以下、「LV」）の併用投与（以下、「FOLFIRINOX」）群で統計学的に高度な有意差が認められたこと等から、当該患者に対して FOLFIRINOX の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、FOLFIRINOX時に認められた有害事象は、個々の薬剤投与時に認められる特徴的な事象であり、FOLFIRINOX時に注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した。

また、機構は、FOLFIRINOX時には、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、適切な患者選択、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、FOLFIRINOXは日本人の化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者において忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、FOLFIRINOXはACCORD11試験の対象とされた「遠隔転移を有する膵癌患者」に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、当該内容をL-OHP、CPT-11及び5-FUの効能・効果においてより明確にする必要があると考え、「治癒切除不能な膵癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、①現時点では、局所進行膵癌患者に対するFOLFIRINOXの有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないこと、②ACCORD11試験及び国内第Ⅱ相試験（以下、「LOHP-PⅡ-05試験」）ではECOG Performance status（以下、「PS」）0及び1の患者が対象とされていたこと、③審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (5) 1) ②CPT-11」の項における議論を踏まえると、添付文書の臨床試験の項において、臨床試験に組み入れられた患者の病期、PS、遺伝子多型等を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 患者の病期、PS、遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

また、L-LV の効能・効果は「レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法」における「治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ①膵癌領域ではCPT-11を使用した経験のない又は少ない医師も存在すること、及び②FOLFIRINOXでは骨髄抑制の発現率が高いことを考慮すると、FOLFIRINOXの投与前にUDP-グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）の分子種であるUGT1A1遺伝子多型を検査することが重要であることを、より明確に注意喚起すべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、「UGT1A1 遺伝子多型」と明記し、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<L-OHP、CPT-11 及び 5-FU の効能・効果>

治癒切除不能な膵癌

<L-OHP、CPT-11 及び 5-FU の効能・効果に関連する使用上の注意>

- 患者の病期、PS、*UGT1A1* 遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<I-LV の効能・効果>

治癒切除不能な膵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

治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、各申請品目の用法・用量として、申請用法・用量の内容を設定することが適切であると判断した。

また、CPT-11 の承認申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、特定の *UGT1A1* 遺伝子多型を有する膵癌患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨が設定されていたが(審査報告(1)の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (5) 1) ②CPT-11」の項参照)、以下の点を踏まえると、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起を行う必要はないと判断した。

- 特定の *UGT1A1* 遺伝子多型を有する膵癌患者において、SN-38 の代謝が遅延することにより、因果関係が否定できない重篤な有害事象(特に好中球減少)の発現の可能性が高くなることについては、既に添付文書において注意喚起されていること。
- LOHP-P11-05 試験において、特定の *UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者が除外されていたことについては、適切に情報提供する必要があると考え、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意及び臨床成績の項で注意喚起していること(「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照)。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように L-OHP、CPT-11、5-FU 及び I-LV の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

- L-OHP: 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - A 法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
 - B 法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
- CPT-11: イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $180\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。
- 5-FU: 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ (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 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 2400mg/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。

- I-LV： 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 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 2400mg/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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

2 サイクル目以降の投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。）：

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準：

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当するごとに、以下の減量方法に従って、投与レベルを 1 レベル減量する（「減量時の投与量」を参考にすること）。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の 5-FU 急速静脈内投与を中止する。

副作用*1	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm ³ 未満が 7 日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ 1,000/mm ³ 未満 4) 発熱性好中球減少症	CPT-11 を優先的に減量する。 ただし、CPT-11 の投与レベルが L-OHP より低い場合は、CPT-11 と同じレベルになるまで L-OHP を減量する。
下痢	発熱（38℃以上）を伴う Grade 3*2 以上	
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未満	L-OHP を優先的に減量する。 ただし、L-OHP の投与レベルが CPT-11 より低い場合は、L-OHP と同じレベルになるまで CPT-11 を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL 超 3.0mg/dL 以下	CPT-11 を 120mg/m ² に減量する。
	3.0mg/dL 超	CPT-11 を 90mg/m ² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	Grade 3*2 以上	5-FU 持続静注を減量する。

*1：複数の副作用が発現した場合は、薬剤ごとに減量が最大となる基準を適用すること。

*2：CTCAE version 4.0

減量時の投与量（L-OHP：85mg/m²、CPT-11：180mg/m²、5-FU 持続静注：2,400mg/m² で投与を開始した場合）：

投与レベル	L-OHP	CPT-11	5-FU 持続静注
－1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
－2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
－3	中止	中止	中止

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 3. （ii）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、FOLFIRINOX 時に認められた有害事象は、個々の薬剤投与時に認められている既知の有害事象の範囲内であったこと等を踏まえ、今般の一変承認後直ちに、肺癌患者を対象とした FOLFIRINOX における製造販売後調査を実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集していくことで差し支えないと判断した。

また、機構は、今般の承認申請では、CPT-11 の 1 回投与量が 180mg/m² に増量されること等に伴い、骨髄抑制等の発現率が高くなることが予想されることから、以下の対応が必要と判断した。

- 申請者が、関連学会（日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本脾臓学会等）に協力を依頼し、関連学会とともに FOLFIRINOX の適正使用を促す注意喚起（FOLFIRINOX の安全性プロファイル、臨床試験における安全管理に関する情報提供）等を行うことにより、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、FOLFIRINOX が適切と判断される症例についてのみ実施する必要があること等、安全性確保のために適正使用を徹底すること。
- 通常的安全性監視活動により新たな安全性上の問題点や検討課題が見出された場合には、使用成績調査等の実施や必要なリスク最小化活動の実施を速やかに検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、本承認申請に関する医薬品リスク管理計画において、追加的安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は現時点では不要と判断した。

Ⅲ. 審査報告（1）の追記

機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（治験薬及び併用薬の投与に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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製造販売後に適切に実施され、また、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル及びホリナートカルシウムの併用投与にあたっては、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と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

（エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg）

[効能・効果] (下線部追加)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法
治癒切除不能な膵癌

[用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬、又はする。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。

[警告] (変更なし)

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与後数分以内の発疹、瘙痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシーが報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状（気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと。
3. 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法等との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

[禁忌] (変更なし)

- (1) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者〔末梢神経症状が増悪するおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する検討は行われていない。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法においては、臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1^注 遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解

した上で、適応患者の選択を行うこと。

注) イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素の一分子種である。

(4) 治癒切除不能な膵癌に対して、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (取消線部削除、下線部追加)

- (1) 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法において、レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない (投与経験がない)。
- (3) 国内臨床第Ⅰ相試験において、単剤では130mg/m² (体表面積) の耐容性が認められているが、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない。
- (4) 国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与法での併用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない。
- (5) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること。
 - ① 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
 - ② 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
 - ③ 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
 - ④ 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器 (注射針等) は使用しないこと。
- (6) 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法^{注1)}を行う場合、以下のような投与スケジュール (FOLFOX4法) を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250～500mLに溶解した本剤85mg/m ² 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m ² ^{注2)} を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m ² を2～4分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL (推奨) に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m ² ^{注2)} を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m ² を2～4分間で急速静脈内投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL (推奨) に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減量基準、投与可能条件の記載がある。

2 サイクル目以降の投与可能条件 (投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準（前回の投与後に発現した有害事象により判断する）

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を 65mg/m ² 注4) 又は 75mg/m ² 注5) に減量 フルオロウラシルを 20%減量（300mg/m ² の静脈内 急速投与及び 500mg/m ² の 22 時間持続静注）
血小板数	50,000/mm ³ 未満	
消化器系の有害事象 （予防的治療の施行にもか かわらず発現）	Grade 3 注3) 以上	

投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する）

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

注 1) 国内において、ホリナート注射剤の「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」に関する効能・効果は承認されていない。

注 2) レボホリナート 100mg/m² に相当する。

注 3) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合は NCI-CTC version 2.0（1998 年）。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合は NCI-CTC version 1（1982 年）。

注 4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注 5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

(7) カペシタビンとの併用療法（XELOX 法）を行う場合には、次の投与可能条件及び減量基準及び投与可能条件を参考にすること。

2 サイクル目以降の投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する）

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3 注6) 以上	1 回目発現時：本剤を 100mg/m ² に減量 2 回目発現時：本剤を 85mg/m ² に減量

注 6) CTCAE version 3.0（2003 年）

投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する）

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

(8) イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法（FOLFIRINOX 法）を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2 サイクル目以降の投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。）

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する（「減量時の投与量」を参考にするこ
と）。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降
のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用 ^{注7)}	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm ³ 未満が 7 日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ 1,000/mm ³ 未満 4) 発熱性好中球減少症 発熱（38℃以上）を伴う	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルが本剤より低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまで本剤を減量する。
下痢	Grade 3 ^{注8)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未満	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、本剤と同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL 超 3.0mg/dL 以下 3.0mg/dL 超	イリノテカン塩酸塩水和物を 120mg/m ² に減量する。 イリノテカン塩酸塩水和物を 90mg/m ² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	Grade 3 ^{注8)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注 7) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注 8) CTCAE version 4.0 (2009 年)

減量時の投与量（本剤85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合）

投与レベル	本剤	イリノテカン塩酸塩水和物	フルオロウラシル持続静注
－1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
－2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
－3	中止	中止	中止

（カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg）

（トポテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg）

〔効能・効果〕（取消線部削除、下線部追加）

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能または又は再発）、乳癌（手術不能または又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌

〔用法・用量〕（取消線部削除、下線部追加）

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能または又は再発）および及び有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または又は再発）および及び結腸・直腸癌（手術不能または又は再発）は A 法または又は B 法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）は C 法を、小児悪性固形腫瘍は D 法を、治癒切除不能な膵癌は E 法を使用する。

A 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100mg/m² を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

C 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2～3 回繰り返し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

E 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、 $180\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、D 法及び E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2. A 法→ B 法及び E 法では、本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。C 法では、本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。D 法では、本剤投与時、投与量に応じて 100mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。

[警告] (下線部追加)

1. 本剤使用にあたっては、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を開始すること。
2. 本剤の臨床試験において、骨髓機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。
 - (1) 骨髓機能抑制のある患者
 - (2) 感染症を合併している患者
 - (3) 下痢（水様便）のある患者
 - (4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
 - (5) 間質性肺炎又は肺線維症の患者
 - (6) 多量の腹水、胸水のある患者
 - (7) 黄疸のある患者
 - (8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
 - (9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
4. 投与に際しては、骨髓機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
5. 骨髓機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。
 - (1) 投与予定日（投与前 24 時間以内）に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
 - (2) 投与予定日の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 未満 (臍

癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm³未満) の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。

- (3) 投与予定日の白血球数が 3,000/mm³ 以上かつ血小板数が 10 万/mm³ 以上 (癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm³ 以上) であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髓機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〔禁忌〕(変更なし)

- (1) 骨髓機能抑制のある患者〔骨髓機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。〕
- (2) 感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者〔腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
- (5) 間質性肺炎又は肺線維症の患者〔症状が増悪し、致命的となることがある。〕
- (6) 多量の腹水、胸水のある患者〔重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
- (7) 黄疸のある患者〔重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
- (8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
- (9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕（下線部追加）

- (1) 治癒切除不能な膀胱癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1^注 遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注）本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素の一分子種である。

- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（下線部追加）

オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法（FOLFIRINOX 法）を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にする
こと。

2クール目以降の投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。）

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する（「減量時の投与量」を参考にするこ
と）。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用 ^{注1)}	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm ³ 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm ³ 未満 4) 発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱（38℃以上）を伴う グレード3 ^{注2)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下 3.0mg/dL超	本剤を120mg/m ² に減量する。 本剤を90mg/m ² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3 ^{注2)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2) CTCAE version 4.0。

減量時の投与量（オキサリプラチン85mg/m²、本剤180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合）

投与レベル	オキサリプラチン	本剤	フルオロウラシル持続静注
—1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
—2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
—3	中止	中止	中止

(5-FU 注 250mg、同注 1000mg)

[効能・効果]（下線部追加）

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

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

食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

頭頸部癌

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、治癒切除不能な膀胱癌

[用法・用量]（取消線部削除、下線部追加）

1. 単独で使用する場合

1) フルオロウラシルとして、通常、成人には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、成人には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、成人には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、成人には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、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

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

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

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

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

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

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

5. 治癒切除不能な腭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

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2400mg/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〕（変更なし）

- 1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

- 2) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法：

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる

死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。

なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。

- 3) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
- 4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。

[禁忌] (変更なし)

- 1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

治癒切除不能な腭癌に対して、レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。

1. 患者の病期、全身状態、UGT1A1*遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

*イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素の一分子種である。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合 (特に同時併用する場合) に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。
2. オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法 (FOLFIRINOX法) を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件 (投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種類	程度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する (「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の本剤急速静脈内投与を中止する。

副作用 ^{注1)}	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm ³ 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm ³ 未満 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱（38℃以上）を伴う グレード3 ^{注2)} 以上	本剤持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL 超 3.0mg/dL 以下 3.0mg/dL 超	イリノテカン塩酸塩水和物を 120mg/m ² に減量する。 イリノテカン塩酸塩水和物を 90mg/m ² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3 ^{注2)} 以上	本剤持続静注を減量する。

注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2) CTCAE version 4.0。

減量時の投与量（オキサリプラチン85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、本剤持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合）

投与レベル	オキサリプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤持続静注
－1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
－2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
－3	中止	中止	中止

（レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」、同点滴静注用 100mg「ヤクルト」）

（アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg）

【効能・効果】（下線部追加）

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

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

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・直腸癌及び治癒切除不能な膵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】（取消線部削除、下線部追加）

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分以内に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。~~

- ~~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。~~
3. 治癒切除不能な膀胱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
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2400mg/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。

〔警告〕（変更なし）

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」、「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。
2. 本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等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（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
3. 本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
4. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。

5. 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。

〔禁忌〕（変更なし）

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. 多量の腹水、胸水のある患者〔重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
5. 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者〔症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。〕
6. 全身状態が悪化している患者〔重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
7. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
8. 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

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（下線部追加）

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。

（注射液の調製法）

レボホリナートを投与する際には、25mg製剤の場合は3～5mL、100mg製剤の場合は10～15mL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。