

審査報告書

平成 30 年 8 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 250 mg、同注 1000 mg
[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 30 年 5 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル (5 mL 又は 20 mL) 中にフルオロウラシル 250 mg 又は 1,000 mg を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] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 30 年 4 月 25 日付け薬生薬審発 0425 第 9 号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、平成 30 年 4 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルオロウラシル (小腸癌)」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の小腸癌に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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、小腸癌、治癒切除不能な膵癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

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5～15 mg/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5～7.5 mg/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5～15 mg/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5 mg/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10～20 mg/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5 mg/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5～10 mg/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 mg/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100 mg/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400 mg/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600 mg/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250 mg/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2600 mg/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200 mg/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400 mg/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2400～3000 mg/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. 小腸癌及び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
通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/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 mg/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 mg/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

平成 30 年 8 月 6 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

1.

- [販売名] ①エルプラット点滴静注液 50 mg、同点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 200 mg
②オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「DSEP」、同点滴静注液 100 mg 「DSEP」、
同点滴静注液 200 mg 「DSEP」
③オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「NK」、同点滴静注液 100 mg 「NK」、同
点滴静注液 200 mg 「NK」
④オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「サワイ」、同点滴静注液 100 mg 「サワ
イ」、同点滴静注液 200 mg 「サワイ」
⑤オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「ニプロ」、同点滴静注液 100 mg 「ニプ
ロ」、同点滴静注液 200 mg 「ニプロ」

[一般名] オキサリプラチン

- [申請者] ①株式会社ヤクルト本社
②第一三共エスファ株式会社
③日本化薬株式会社
④沢井製薬株式会社
⑤ニプロ株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 5 月 25 日

[剤形・含量] 1 バイアル (10 mL、20 mL 又は 40 mL) 中にオキサリプラチン 50 mg、100 mg
又は 200 mg を含有する注射用液剤

[申請時の効能・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

胃癌

小腸癌

(下線部追加)

[申請時の用法・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及び小腸癌には A 法を、胃癌には B 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 mg/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 mg/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。

~~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）

2.

[販 売 名] 5-FU 注 250 mg、同注 1000 mg

[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 30 年 5 月 25 日

[剤形・含量] 1 バイアル（5 mL 又は 20 mL）中にフルオロウラシル 250 mg 又は 1,000 mg を含有する注射用液剤

[申請時の効能・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、小腸癌、治癒切除不能な膵癌

（下線部追加）

[申請時の用法・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 5～15 mg/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 5～7.5 mg/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 5～15 mg/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 5 mg/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 10～20 mg/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5 mg/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5～10 mg/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 mg/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100 mg/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400 mg/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600 mg/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250 mg/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2600 mg/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200 mg/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400 mg/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2400～3000 mg/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. 小腸癌及び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

通常、成人にはレボホリナートとして1回200 mg/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400 mg/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 mg/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。

（下線部追加）

3.

〔販売名〕

①アイソボリン点滴静注用25 mg、同点滴静注用100 mg

②レボホリナート点滴静注用25 mg「NK」、同点滴静注用100 mg「NK」

③レボホリナート点滴静注用25 mg「NP」、同点滴静注用100 mg「NP」

④レボホリナート点滴静注用25 mg「ヤクルト」、同点滴静注用100 mg「ヤクルト」

⑤レボホリナート点滴静注用25「オーハラ」、同点滴静注用100「オーハラ」

- [一般名] ①～④レボホリナートカルシウム
⑤レボホリナートカルシウム水和物
- [申請者] ①ファイザー株式会社
②高田製薬株式会社
③ニプロ株式会社
④株式会社ヤクルト本社
⑤大原薬品工業株式会社
- [申請年月日] ①平成30年5月28日
②～⑤平成30年5月25日
- [剤形・含量] ①～④1バイアル中にレボホリナートカルシウム27mg又は108mg（レボホリナートとして25mg又は100mg）を含有する用時溶解注射剤
⑤1バイアル中にレボホリナートカルシウム水和物31.9mg又は127.6mg（レボホリナートとして25mg又は100mg）を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

- 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
- 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、小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)

[申請時の用法・用量]

- 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。
- 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
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- 小腸癌及び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

通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/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 400 mg/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 mg/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。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	6
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略	7
3. 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	7
4. 総合評価	8

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

申請者による小腸癌におけるmFOLFOXの開発はこれまでに終わっておらず、欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）において承認されていないものの、海外診療ガイドライン（NCCNガイドライン（v.2.2018））では、mFOLFOXは小腸癌に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。

本邦では、後述のとおり、検討会議にて医学薬学上公知と判断され、今般、一変申請に至った。

なお、本邦において、本薬は1967年7月に承認され、1982年9月に再評価結果に伴い「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」の効能・効果にて一変承認されて以降、2005年2月に「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」、2013年12月に「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」の効能・効果が承認されている。

平成30年3月23日に開催された検討会議において、以下の①及び②の内容からmFOLFOXの小腸癌に対する有用性は医学薬学上公知と判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。

- ① 下記の点等を踏まえると、十二指腸癌を含め、小腸癌に対する mFOLFOX の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
 - ▶ 海外臨床試験成績等に基づき、NCCN ガイドラインでは、小腸癌に対する治療は、結腸癌の診療ガイドラインに従って治療する旨が記載され、結腸癌の診療ガイドラインに記載された mFOLFOX も小腸癌に対する治療として推奨されていること。
 - ▶ 本邦において、小腸癌（十二指腸癌を含む）に対して mFOLFOX を投与した臨床試験及び症例報告が複数確認され、腫瘍縮小効果が認められていること。
- ② 下記の点等を踏まえると、上記の国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に安全性が管理されるのであれば、十二指腸癌を含め、小腸癌に対する mFOLFOX は忍容可能と考えること。
 - ▶ 国内外の臨床試験成績及び本邦での臨床使用実態より、十二指腸癌を含め、小腸癌患者に対する mFOLFOX による主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であること。
 - ▶ 本邦では、要望内容と同一の用法・用量が承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていること。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 30 年 4 月 25 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、小腸癌に対する mFOLFOX の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量で、本薬の一変申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 30 年 4 月 25 日付け薬生薬審発 0425 第 9 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、さらに追記・修正すべき点の検討を行った。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、申請効能・効果に対して本薬を使用する際の用量調節基準について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

公知申請の該当性報告書に記載されている、小腸癌患者を対象とした mFOLFOX の国内第 II 相試験において、各薬剤の具体的な休薬・減量・中止基準が設定されていた。しかしながら、本薬の既承認効能・効果に対する mFOLFOX としての使用実績が蓄積されており、また、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで小腸癌患者に対して使用されることから、本薬の用法・用量は患者の状態により適切に用量調節されるものと考え。したがって、添付文書において、本薬の用量調節に関する使用上の注意を追記する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果での安全性プロファイルと比較して、本申請において新たに注意すべき事象はなく、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に安全性が管理されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、承認取得後直ちに製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が認められた場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

3. 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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 30 年 4 月 25 日付け薬生薬審発 0425 第 9 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

平成 30 年 4 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び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、本薬の使用にあたっては、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・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、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する。

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

(オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「DSEP」、同点滴静注液 100 mg 「DSEP」、同点滴静注液 200 mg 「DSEP」)

(オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「NK」、同点滴静注液 100 mg 「NK」、同点滴静注液 200 mg 「NK」)

(オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「サワイ」、同点滴静注液 100 mg 「サワイ」、同点滴静注液 200 mg 「サワイ」)

(オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「ニプロ」、同点滴静注液 100 mg 「ニプロ」、同点滴静注液 200 mg 「ニプロ」)

[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

胃癌

小腸癌

[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及び小腸癌には A 法を、胃癌には B 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 mg/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 mg/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。

~~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、痒痒、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] (変更なし)

- (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) 胃癌の術後補助化学療法において、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)。
- (4) 国内臨床第 I 相試験において、単剤では130 mg/m² (体表面積) の耐受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。
- (5) 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、耐受性が認められているが、その有用性は確立していない。
- (6) 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500 mLとして、静脈内に点滴投与する。

(7) 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。

-(7) (8) 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方法との併用療法^{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250～500 mLに溶解した本剤85 mg/m ² 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200 mg/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400 mg/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500 mL（推奨）に溶解したフルオロウラシル600 mg/m ² を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200 mg/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400 mg/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500 mL（推奨）に溶解したフルオロウラシル600 mg/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 65 mg/m ² ^{注5)} 又は 75 mg/m ² ^{注6)} に減量 フルオロウラシルを 20%減量 (300 mg/m ² の急速静脈内投与及び 500 mg/m ² の 22 時間持続静注)
発熱性好中球減少症 ^{注3)}	-	
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4)} 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 100 mg/m²に相当する。

注3) 発熱性好中球減少症が発現した場合は、次回投与量に従い減量する。

注4) 「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5) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注6) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

-(8) (9) 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7)} 以上	1 回目発現時：本剤を 100 mg/m ² に減量 2 回目発現時：本剤を 85 mg/m ² に減量

注7) CTCAE version 3.0 (2003 年)。

-(9)(10) 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8)}	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	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	発熱 (38℃以上) を伴う Grade 3 ^{注9)} 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	2.0 mg/dL 超 3.0 mg/dL 以下 3.0 mg/dL 超	イリノテカン塩酸塩水和物を 120 mg/m ² に減量する。 イリノテカン塩酸塩水和物を 90 mg/m ² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	Grade 3 ^{注9)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注8) 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9) CTCAE version 4.0 (2009 年)。

減量時の投与量

(本剤85 mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180 mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400 mg/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	65 mg/m ²	150 mg/m ²	1,800 mg/m ²
-2	50 mg/m ²	120 mg/m ²	1,200 mg/m ²
-3	中止	中止	中止

(5-FU 注 250 mg、同注 1000 mg)

[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、小腸癌、治癒切除不能な膵癌

[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、成人には1日 5～15 mg/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 5～7.5 mg/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 5～15 mg/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 5 mg/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 10～20 mg/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 5 mg/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 5～10 mg/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 mg/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 100 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 $2400 \sim 3000 \text{ mg/m}^2$ (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. 小腸癌及び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

通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/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 mg/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 mg/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。

[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] (変更なし)

治癒切除不能な膵癌に対して、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] (変更なし)

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	2.0 mg/dL 超 3.0 mg/dL 以下	イリノテカン塩酸塩水和物を 120 mg/m ² に減量する。
	3.0 mg/dL 超	イリノテカン塩酸塩水和物を 90 mg/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85 mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180 mg/m²、本剤持続静注2,400 mg/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	65 mg/m ²	150 mg/m ²	1,800 mg/m ²
-2	50 mg/m ²	120 mg/m ²	1,200 mg/m ²
-3	中止	中止	中止

（アイソボリン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg）

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

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

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

（レボホリナート点滴静注用 25 「オーハラ」、同点滴静注用 100 「オーハラ」）

〔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、小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〕（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 mg/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 600 mg/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。

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 mg/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 400 mg/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 600 mg/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 250 mg/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 2600 mg/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 200 mg/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 400 mg/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 2400~3000 mg/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。

3. 小腸癌及び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

通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/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 400 mg/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 mg/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] (変更なし)

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、25 mg製剤の場合は3～5 mL、100 mg製剤の場合は10～15 mL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を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500 mL (レボホリナートとして約0.75 mg/mL) とし点滴静脈内注射する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
mFOLFOX		フルオロウラシル、ホリナートカルシウム及びオキサリプラチンの併用投与
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
一変承認		製造販売承認事項一部変更承認
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書		「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルオロウラシル（小腸癌）」
本薬		フルオロウラシル