

## 審査報告書

令和3年10月15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] 協和キリン株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月28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 1000 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] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請  
迅速審査（令和3年5月18日付け薬生薬審発0518第4号）  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の食道癌に対する高用量投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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、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、食道癌

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

[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. 頭頸部癌及び食道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/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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(1)

令和3年9月3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

[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] 協和キリン株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月28日  
[剤形・含量] 1 パイアル (5 mL 又は 20 mL) 中にフルオロウラシル 250 mg 又は 1000 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、食道癌

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. 頭頸部癌及び食道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/m<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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)

[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.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 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.....	13
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価.....	13

[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

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤であり、DNA 合成を阻害することにより腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬<sup>1)</sup>は、1967年7月に「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」、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」、「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」、2018年9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 小腸癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

本邦において、本薬は食道癌に対して、5～10 mg/kg/日の用量で承認されている。なお、海外では、2021年7月時点で、本薬は食道癌に係る効能・効果にてドイツ及びフランスで承認されており、ドイツでは200～1,000 mg/m<sup>2</sup>/日、フランスでは300～1,000 mg/m<sup>2</sup>/日の用量でそれぞれ承認されている。

今般、申請者により、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を根拠として、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号・医薬審第104号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、食道癌に対する本薬の高用量投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

なお、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より、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に発出されている（令和3年5月18日付け薬生薬審発0518第4号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

<sup>1)</sup> 2002年1月に「5-FU 協和」から「5-FU 注 250 協和」、2013年2月に「5-FU 注 250 協和」から「5-FU 注 250 mg」へ販売名が変更された。なお、フルオロウラシル 1,000 mg 含有製剤は、2011年1月に承認された。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、評価資料の提出はなく、食道癌に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有用性及びその用法・用量が医学薬学上公知であることを示すために、参考資料として、申請者が実施した国内外の診療ガイドライン、公表論文等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

### 7.1 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

#### 7.1.1 診療ガイドライン及び教科書

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、食道癌に対する本薬の申請用法・用量に係る記載は、以下のとおりであった。

#### <診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン (v.4.2020) :
  - 食道癌患者に対する術前化学療法の治療選択肢として、本薬/CDDP投与が推奨される。用法・用量は、3週間を1サイクルとして、CDDPとの併用において、本薬1,000 mg/m<sup>2</sup>/日を第1～4日目に持続静脈内投与する (2サイクル)。
  - 食道癌患者に対する術前CRTの治療選択肢の一つとして、本薬/CDDP投与が強く推奨される。用法・用量は、5週間を1サイクルとして、CDDPとの併用において、本薬750～1,000 mg/m<sup>2</sup>/日を第1～4及び29～32日目に持続静脈内投与 (1サイクル)、又は3週間を1サイクルとして、CDDPとの併用において、本薬800 mg/m<sup>2</sup>/日を第1～5日目に持続静脈内投与する (2サイクル)。
  - 食道癌患者に対する根治的CRTの治療選択肢の一つとして、本薬/CDDP投与が強く推奨される。用法・用量は、4週間を1サイクルとして、CDDPとの併用において、本薬750～1,000 mg/m<sup>2</sup>/日を第1～4日目に持続静脈内投与する (放射線療法併用で2サイクル施行後に、化学療法のみで2サイクル)。
  - 根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する一次治療の治療選択肢の一つとして、本薬/CDDP投与が推奨される。用法・用量は、4週間を1サイクルとして、CDDPとの併用において、本薬750～1,000 mg/m<sup>2</sup>/日を第1～4日目に持続静脈内投与する。
- 国内診療ガイドライン (食道癌) :
  - cStage II 及び III の食道癌患者に対して、術前化学療法が推奨され、本薬/CDDP 投与が標準とされる。
  - cStage II 及び III の食道癌患者に対して術前 CRT 又は根治的 CRT が、cStage IVA の食道癌患者に対して根治的 CRT が治療選択肢の一つとして推奨される。本薬を含む CRT について、表 1 に示す報告がある。

表1 CRTに用いられる化学療法の報告

公表論文	病期 組織型 例数	用法・用量	CR率	生存率
Jpn J Clin Oncol 2009; 39: 638-43	cStage I b SCC 72	本薬 700 mg/m <sup>2</sup> を第1~4及び29~32日目 CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> を第1及び29日目	87.5%	4年生存率： 80.5%
JAMA 1999; 281: 1623-7	cStage I, II, III SCC・腺癌 196	本薬 1,000 mg/m <sup>2</sup> を第1~4及び29~32日目 CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> を第1及び29日目	NA	5年生存率： 26%
J Clin Oncol 2002; 20: 1167-74	cStage I, II, III SCC・腺癌 218	本薬 1,000 mg/m <sup>2</sup> を第1~4及び29~32日目 CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> を第1及び29日目	NA	2年生存率： 31%
Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 608-15	cStage II, III SCC 51	本薬 1,000 mg/m <sup>2</sup> を第1~4及び29~32日目 CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> を第1及び29日目	70.6%	2年生存率： 40%
Jpn J Clin Oncol 2004; 34: 615-9	局所進行 SCC 60	本薬 700 mg/m <sup>2</sup> を第1~4及び29~32日目 CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> を第1及び29日目	15%	2年生存率： 31.5%
Cancer Sci 2015; 106: 407-12	局所進行 SCC 142	本薬 700 mg/m <sup>2</sup> を第1~4及び29~32日目 CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> を第1及び29日目	0%	2年生存率： 25.9%
Jpn J Clin Oncol 2012; 42: 807-12	cStage II~IVA SCC 91	本薬 700 mg/m <sup>2</sup> を第1~5及び第29~33日目 CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> を第1及び29日目	NA	2年生存率： 46%

- 根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する一次治療として、本薬/CDDP投与が推奨され、腎機能が低下している場合は、本薬/ネダプラチン投与も選択肢となる。当該一次治療について表2に示す報告がある。

表2 根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する一次治療の報告

公表論文	組織型 例数	用法・用量	奏効率	PFS (中央値)	OS (中央値)
Eur J Cancer 1997; 33: 1216-20	SCC 44	3週間を1サイクルとして、 本薬 1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1~5日目 CDDP 100 mg/m <sup>2</sup> を第1日目	35%	6.2カ月	7.6カ月
Jpn J Clin Oncol 1992; 22: 172-6	SCC 39	3週間を1サイクルとして、 本薬 700 mg/m <sup>2</sup> /日を第1~5日目 CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> を第1日目	35.9%	3.5カ月*	9.5カ月*
Esophagus 2014; 11: 183-8	SCC 42	4週間を1サイクルとして、 本薬 800 mg/m <sup>2</sup> /日を第1~5日目 ネダプラチン 90 mg/m <sup>2</sup> を1日目	39.5%	2.5カ月	8.8カ月

\*: 奏効した患者における結果

<教科書>

- Cancer Principles and Practice of Oncology 11th ed. (J.B.Lippencott Company, 2018, USA)
  - 根治切除可能な食道癌に対する術前化学療法として本薬/CDDP投与が用いられる。用法・用量は、3週間を1サイクルとして、CDDPとの併用において、本薬 1,000 mg/m<sup>2</sup>/日を第1~4日目に持続静脈内投与する(2サイクル)。
  - 根治切除可能な食道癌に対する術前CRTとして、本薬/CDDP投与が用いられる。用法・用量は、CDDPとの併用において、本薬 1,000 mg/m<sup>2</sup>/日を第2~5日目に持続静脈内投与(1サイクル)等が報告されている。

- 局所進行食道癌に対する根治的 CRT として、本薬/CDDP 投与が用いられる。用法・用量は、3 又は 4 週間（3 及び 4 サイクル目は 3 週間）を 1 サイクルとして、CDDP との併用において、本薬 1,000 mg/m<sup>2</sup>/日を第 1～4 日目に静脈内投与する（4 サイクル）。
  - 根治切除不能な遠隔転移を有する食道癌に対する標準的な化学療法として、本薬/CDDP 投与が用いられる。用法・用量は、3 週間で 1 サイクルとして、CDDP との併用において、本薬 1,000 mg/m<sup>2</sup>/日を 4～5 日間持続静脈内投与する。
- 新臨床腫瘍学（改訂第 5 版、日本臨床腫瘍学会編、2018 年）
    - cStage II～III（T4 を除く）等の食道癌患者に対する術前化学療法として、本薬/CDDP 投与が標準的に実施されており、表 3 に示す用法・用量が用いられる。
    - cStage II～III（T4 を除く）等、III（T4）及び IV の食道癌患者に対する根治的 CRT は治療選択肢であり、本薬/CDDP 投与が標準的に実施されており、表 4 に示す用法・用量が用いられる。
    - 遠隔転移を有する食道癌に対して、本薬/CDDP 投与が標準的治療とみなされており、表 3 に示す用法・用量が用いられる。

表 3 全身化学療法

病期	薬剤	1 日の投与量	投与日	投与間隔と サイクル数
cStage II、III（T4 を除く）*	①本薬 ②CDDP	①800 mg/m <sup>2</sup> ② 80 mg/m <sup>2</sup>	①第 1～5 日目 ②第 1 日目	3 週ごと 2 サイクル
cStage IV 又は再発	①本薬 ②CDDP	①800 mg/m <sup>2</sup> ② 80 mg/m <sup>2</sup>	①第 1～5 日目 ②第 1 日目	4 週ごと

\*：術前化学療法として

表 4 根治的 CRT

病期	薬剤	1 日の投与量	投与日
cStage II、III（T4）、IV	①本薬 ②CDDP ③放射線	①700 mg/m <sup>2</sup> ② 70 mg/m <sup>2</sup> ③ 2 Gy	①第 1～4 及び 29～32 日目 ②第 1 及び 29 日目 ③30 回（週 5 回）
cStage II、III（T4 を除く）	①本薬 ②CDDP ③放射線	①1,000 mg/m <sup>2</sup> ② 75 mg/m <sup>2</sup> ③ 1.8 Gy	①第 1～4 及び 29～32 日目 ②第 1 日目 ③28 回（週 5 回）

### 7.1.2 公表論文

(i) 海外及び (ii) 本邦における食道癌患者に対する本薬の高用量投与の有効性等を検討した使用実態に関する公表論文について、申請者より、PubMed (2020 年 12 月 8 日時点) を用いて、それぞれ (i) 「5-FU」、「esophageal」、「cisplatin」、「not Japan」及び「not gastric」、並びに (ii) 「5-FU」、「esophageal」、「Japan」及び「not gastric」の検索条件で抽出された公表論文のうち、clinical trial に該当し、かつ本薬の用法・用量や有効性及び安全性の結果が記載されている公表論文として、31 報の公表論文が提出された。そのうち、本一変申請に係る用法・用量に言及している、海外及び本邦における論文は、それぞれ表 5 及び表 6 に示す 30 報であった。

表5 食道癌患者に対する本薬の高用量投与の有効性が検討された公表論文（海外）

対象	公表論文	例数	本薬の用法・用量	併用薬	有効性に係る 主な結果
術前化学療法	Ann Oncol 2016; 27: 660-7	181	3週間を1サイクルとして、本薬750 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与（3サイクル）。	CDDP	組織学的CR率： 術前化学療法群9% 術前CRT群28%
	J Clin Oncol 2011; 29: 1715-21	224	4週間を1サイクルとして、本薬800 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与（2～3サイクル）。	CDDP	5年OS率： 術前化学療法群38% 手術単独群24%
	Lancet Oncol 2017; 18: 1249-60	897	3週間を1サイクルとして、本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与（2サイクル）。	CDDP	OS（中央値）： 本薬/CDDP群 23.4カ月 エピルビシン/CDDP/Cape群 26.1カ月
	J Clin Oncol 2009; 27: 5062-7	802	3週間を1サイクルとして、本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与（2サイクル）。	CDDP	5年OS率： 術前化学療法群23.0% 手術単独群17.1%
	Lancet 2002; 359: 1727-33	802	3週間を1サイクルとして、本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与（2サイクル）。	CDDP	OS（中央値）： 術前化学療法群16.8カ月 手術単独群13.3カ月
周術期CRT	J Clin Oncol 2008; 26: 1086-92	56	本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目及び29～32日目に持続静脈内投与（術前）。	CDDP	OS（中央値）： 術前CRT群4.48年 手術単独群1.79年
	J Clin Oncol 2007; 25: 1160-8	259	3週間を1サイクルとして、本薬800 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与（術前2サイクル、術後3サイクル）。	CDDP	OS（中央値）： CRT群19.3カ月 手術単独群17.7カ月
	J Clin Oncol 2014; 32: 2416-22	195	本薬800 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目及び29～32日目に持続静脈内投与（術前）。	CDDP	R0切除率： 術前CRT群93.8% 手術単独群92.1%
	Lancet Oncol 2005; 6: 659-68	256	本薬800 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与（術前）。	CDDP	PFS（中央値）： 術前CRT群16カ月 手術単独群12カ月
	Ann Oncol 2004; 15: 947-54	101	本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第2～5日目に持続静脈内投与（術前）。	CDDP	OS（中央値）： 術前CRT群28.2カ月 手術単独群27.3カ月
根治的CRT	JAMA 1999; 281: 1623-7	196	3又は4週間を1サイクルとして、本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与（4サイクル）。	CDDP	5年OS率： CRT群26% 放射線療法単独群0%
	Lancet Oncol 2014; 15: 305-14	267	3又は4週間を1サイクルとして、本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与（4サイクル）。	CDDP	PFS（中央値）： 本薬/CDDP群9.4カ月 FOLFOX群9.7カ月
	J Clin Oncol 2002; 20: 1167-74	218	4週間を1サイクルとして、本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与（4サイクル）。	CDDP	OS（中央値）： 高線量（64.8Gy）群13.0カ月 標準線量（50.4Gy）群18.1カ月
根治切除不能な食道癌に対する一次治療	Eur J Cancer 1997; 33: 1216-20	88	3週間を1サイクルとして、本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与。	CDDP	奏効率： 本薬/CDDP群35% CDDP群19%
	Ann Oncol 2009; 20: 1667-73	62	4週間を1サイクルとして、本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与。	CDDP又はCDDP/Cmab	奏効率： 本薬/CDDP群13% 本薬/CDDP/Cmab群19%
	Ann Oncol 2020; 31: 228-35	146	3週間を1サイクルとして、本薬1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与。	CDDP又はCDDP/Pmab	OS（中央値）： 本薬/CDDP群10.2カ月 本薬/CDDP/Pmab群9.4カ月

また、上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Ann Oncol 2016; 27: 660-7 : 術前化学療法群で 1/91 例 (好中球減少症/敗血症 1 例) 及び術前 CRT 群で 2/90 例 (肺塞栓症及び気管閉塞各 1 例) の死亡が認められた。
- J Clin Oncol 2011; 29: 1715-21 : 術前化学療法群で 1/113 例 (急性腎不全 1 例) の死亡が認められた。
- Lancet 2002; 359: 1727-33 : 死因は不明であるものの、術前化学療法中に 8/372 例の死亡が認められた。
- J Clin Oncol 2008; 26: 1086-92 : 術前 CRT 群で 1/30 例 (感染 1 例) の死亡が認められた。
- Lancet Oncol 2005; 6: 659-68 : 術前 CRT の完了後に 1/128 例 (脳血管系イベント 1 例) の死亡が認められた。
- Ann Oncol 2004; 15: 947-54 : 術前 CRT 及び手術後に、1/51 例 (死因不明) の死亡が認められた。
- JAMA 1999; 281: 1623-7 : 術前 CRT 群の 2% に死亡が認められた。
- J Clin Oncol 2002; 20: 1167-74 : 高線量群で 11/109 例 (感染 3 例、心毒性、心毒性/泌尿生殖毒性、心毒性/血液毒性、呼吸器毒性、血液毒性/感染/泌尿生殖毒性、泌尿生殖毒性、血液毒性及び瘻孔/消化器毒性各 1 例)、標準線量群で 2/109 例 (感染 2 例) の治療関連の死亡が認められた。
- Eur J Cancer 1997; 33: 1216-20 : 本薬/CDDP 群において、7/44 例 (心血管イベント 3 例、敗血症 2 例、髄膜出血及び下肢塞栓症各 1 例) の治療関連の死亡が認められた。
- Ann Oncol 2020; 31: 228-35 : 本薬/CDDP/Pmab 群において、5/73 例 (死因不明) の治療関連の死亡が認められた。

<本邦>

表 6 食道癌患者に対する本の高用量投与の有効性が検討された公表論文 (本邦)

対象	公表論文	例数	本薬の用法・用量	併用薬	有効性に係る主な結果
早期食道癌	Jpn J Clin Oncol 2009; 39: 638-43	72	4 週間を 1 サイクルとして、本薬 700 mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~4 日目に持続静脈内投与 (2 サイクル)。	CDDP (放射線療法 (30 Gy) との併用)	CR 率 : 87.5%
周術期化学療法	Ann Surg Oncol 2012; 19:68-74	328	3 週間を 1 サイクルとして、本薬 800 mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~4 日目に持続静脈内投与 (術前又は術後 2 サイクル)。	CDDP	5 年 OS 率 : 術前化学療法群 55% 術後化学療法群 43%
	J Clin Oncol 2003; 21: 4592-6	242	3 週間を 1 サイクルとして、本薬 800 mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~5 日目に持続静脈内投与 (術後 2 サイクル)。	CDDP	5 年 DFS 率 : 手術単独群 45% 術後化学療法群 55%
術前 CRT	Jpn J Clin Oncol 2012; 42: 807-12	91	短期化学療法群 : 本薬 700 mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~5 日目及び 29~33 日目に持続静脈内投与 (術前)。	CDDP	2 年 OS 率 : 短期化学療法群 46% 長期化学療法群 44%
	Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 608-15	51	4 週間を 1 サイクルとして、本薬 1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第 1~4 日目に持続静脈内投与 (術前 2 サイクル)。	CDDP	1 年 OS 率 : 88.2%

対象	公表論文	例数	本薬の用法・用量	併用薬	有効性に係る 主な結果
根治的 CRT	J Clin Oncol 2020; 38(15 suppl): 4545	94	4週間を1サイクルとして、本薬 1,000 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目に持続静脈内投与（2サイクル）。	CDDP	5年 OS 率： 64.5%
	Radiother Oncol 2008; 87: 398-404	19	本薬 400 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目、15～19日目、29～33日目及び43～47日目に持続静脈内投与。	CDDP/DTX	奏効率： 89.5%
	Jpn J Clin Oncol 2004; 34: 615-9	60	本薬 700 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目及び29～32日目に持続静脈内投与。	CDDP	奏効率： 68.3%
	Cancer Sci 2015; 106: 407-12	142	標準 CRT 群：本薬 700 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～4日目及び29～32日目に持続静脈内投与。 代替 CRT 群：4週間を1サイクルとして、本薬 200 mg/m <sup>2</sup> /日を各週の最初の5日間持続静脈内投与（2サイクル）。	CDDP	OS（中央値）： 標準 CRT 群 13.1 カ月 代替 CRT 群 14.4
根治切除 不能な食 道癌に対 する一次 治療	Jpn J Clin Oncol 1992; 22: 172-6	39	3週間を1サイクルとして、本薬 700 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与（2サイクル以上）。	CDDP	奏効率： 35.9%
	Jpn J Clin Oncol 2001; 31: 419-23	42	4週間を1サイクルとして、本薬 800 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与（4サイクルまで）。	CDDP	奏効率： 33.3%
	Esophagus 2014; 11: 183-8	42	4週間を1サイクルとして、本薬 800 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与。	ネダプラチン	奏効率： 39.5%
	Cancer Sci 2014; 105: 1189-95	62	4週間を1サイクルとして、本薬 800 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与。	CDDP/DTX	奏効率： 62%
	Oncologist 2019; 24: 163-e76	23	4週間を1サイクルとして、本薬 800 mg/m <sup>2</sup> /日を第1～5日目に持続静脈内投与。	ネダプラチ ン/DTX	奏効率： 72.7%

また、上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 684-90：治療関連の晩期毒性として4/76例（肺臓炎2例、心膜炎及び胸水各1例）の死亡が認められた。
- Jpn J Clin Oncol 2004; 34: 615-9：治療中又は治療直後に2/60例（腫瘍出血及び敗血症各1例）の死亡が認められた。
- Jpn J Clin Oncol 2001; 31: 419-23：1/42例（重度の下痢による血液量減少性ショック1例）の治療関連の死亡が認められた。
- Esophagus 2014; 11: 183-8：1/42例（発熱性好中球減少症後の敗血症性ショック1例）の治療関連の死亡が認められた。
- Cancer Sci 2014; 105: 1189-95：1/62例（肺臓炎1例）の治療関連の死亡が認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 食道癌に対する本薬の用法・用量の公知性について

機構は、以下に示す検討の結果、食道癌に対する本一変申請に係る用法・用量については、医学薬学上公知であると判断した。

#### 7.R.1.1 有効性について

申請者は、食道癌に対する本一変申請に係る用法・用量の有効性について、以下のように説明している。

海外における承認状況（1.2 参照）、国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容（7.1.1 参照）、並びに国内外の食道癌患者に対する本薬の高用量投与の有効性等が検討された公表論文（7.1.2 参照）を踏まえると、食道癌に対する本一変申請に係る用法・用量における、本薬の有効性は医学薬学上公知であると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.1.2 安全性について

申請者は、食道癌患者に対する本薬の高用量投与を行った際に新たに注意すべき安全性上の懸念等について、以下のように説明している。

診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査により抽出された、食道癌に対する本薬の高用量投与に係る国内外の公表論文において認められた主な有害事象は、骨髄抑制、感染症、心血管障害、腎障害、消化器障害等であり、いずれも既知の事象であった。

以上より、食道癌患者に対する本薬の高用量投与に際し、新たに注意すべき安全性の懸念は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、食道癌患者に対する本薬の高用量投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.2 用法・用量について

本一変申請に係る用法・用量は以下のとおり設定され、用法・用量に関連する注意の項は、設定されなかった。

<用法・用量> (既承認の内容から下線部追加)

頭頸部癌及び食道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/m<sup>2</sup> (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。本薬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。

機構は、「7.R.1.1 有効性について」及び「7.R.1.2 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において、以下の注意喚起を記載した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意> (既承認の内容から追加)

〈頭頸部癌及び食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

- 本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

#### 7.R.2.1 本薬の用法・用量について

申請者は、食道癌に対する本薬の高用量投与に係る用法・用量について、以下のように説明している。

国内外の食道癌に対する本薬の高用量投与の有効性等が検討された公表論文（7.1.2 参照）において、他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の主な用法・用量は、1 サイクルあたり、本薬 700～1,000 mg/m<sup>2</sup>/日、4～5 日間連日静脈内投与であった。また、本薬の主な投与間隔は、3 週間又は 4 週間で 1 サイクルであった。

公表論文の情報に加えて、国内外の診療ガイドライン及び教科書において、食道癌に対する術前化学療法、術前 CRT、根治的 CRT 及び根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する化学療法として推奨される本薬と CDDP 等との併用療法の用法・用量が記載されていること（7.1.1 参照）等を踏まえると、食道癌に対する高用量投与に係る用法・用量は、本薬 1,000 mg/m<sup>2</sup> を上限として 4～5 日間連日で持続点滴とし、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る旨を設定することで、適切に使用されると考えた。

なお、本薬単独投与については、NCCN ガイドライン等において、根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する標準的治療は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与とされている一方で、他の推奨レジメンとして記載されている。本邦において、食道癌に対して使用される白金系抗悪性腫瘍剤であるシスプラチンは腎機能障害を有する患者や腎機能の低下した高齢者に投与困難な場合もあることから、本薬単独投与の一定の臨床的意義はあると考える。

以上より、食道癌に対する本薬の高用量投与に係る用法・用量を、既承認の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と同一の、「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/m<sup>2</sup>（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。本薬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。」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の単独投与を考慮すべき場合を含め、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法については、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考にすることが適切であり、当該内容を下記のとおり用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

<頭頸部癌及び食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法>

- 本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

### 7.R.3 効能・効果について

本一変申請に係る効能・効果は、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として既承認の頭頸部癌（平成 17 年 1 月 11 日付け審査報告書 5-FU 注 250 協和参照）と同様に、以下のとおり設定されていた。

<効能・効果>（既承認の内容から下線部追加）

- 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、食道癌

機構は、「7.R.2.1 本薬の用法・用量について」の項における検討を踏まえ、本一変申請に係る食道癌患者に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関する本薬の効能・効果について、申請どおり設定することが適切であると判断した。

#### **7.R.4 製造販売後の検討事項について**

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

食道癌患者に対する、本一変申請に係る用法・用量における本薬の高用量投与において認められた有害事象は、既知の有害事象の範囲内であり、新たな安全性上の懸念は認められないこと（7.R.1.2 参照）等を考慮すると、現時点で食道癌患者を対象とした本薬の製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動にて安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

#### **8. 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**

本申請においては、適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

#### **9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価**

提出された資料（公表論文等）から、食道癌に対する本薬の高用量投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和3年10月13日

### 申請品目

[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] 協和キリン株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

#### 1.1 食道癌に対する本薬の用法・用量の公知性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 食道癌に対する本薬の用法・用量の公知性について」の項における検討の結果、本薬に関する食道癌に対する本薬の高用量投与の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

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。

#### 1.2 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量> (既承認の内容から下線部追加)

頭頸部癌及び食道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/m<sup>2</sup> (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。本薬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。

<用法・用量に関連する注意> (既承認の内容から追加)

<頭頸部癌及び食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法>

- 本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する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。

### 1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を以下のように設定することが適切であると判断した。

<効能・効果> (既承認の内容から下線部追加)

- 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、食道癌

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、上記のように効能・効果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。

### 1.4 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 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、製造販売後調査等を承認取得後直ちに行う必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、機構は、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する。

[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、食道癌

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. 頭頸部癌及び食道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/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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<sup>2</sup>（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]（下線部追加）

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

<治癒切除不能な膵癌>

1. 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。
  - 1.1 患者の病期、全身状態、*UGT1A1*<sup>注)</sup> 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。

1.2 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。

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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

＜頭頸部癌及び食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法＞

1. 本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

＜治癒切除不能な膀胱癌＞

24. 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。

24.2 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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

24.2 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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>3</sup> 未滿が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm <sup>3</sup> 未滿 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。
	発熱(38℃以上)を伴う	
下痢	グレード3 <sup>注2)</sup> 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 <sup>3</sup> 未滿	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。
	2.0 mg/dL 超 3.0 mg/dL 以下	
総ビリルビン上昇	3.0 mg/dL 超	イリノテカン塩酸塩水和物を 120 mg/m <sup>2</sup> に減量する。
粘膜炎	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	イリノテカン塩酸塩水和物を 90 mg/m <sup>2</sup> に減量する。
手足症候群		

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。

### 24.3 減量時の投与量

オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180 mg/m<sup>2</sup>、本剤持続静注 2,400 mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	1,800 mg/m <sup>2</sup>
-2	50 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	1,200 mg/m <sup>2</sup>
-3	中止	中止	中止

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASCO	American Society of Clinical Oncology	
ASCO ガイドライン	Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO Guideline	
Cape	capecitabine	カペシタビン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/DTX		CDDP と DTX との併用
CDDP/Cmab		CDDP と Cmab との併用
CDDP/Pmab		CDDP と Pmab との併用
Cmab	cetuximab (genetical recombination)	セツキシマブ (遺伝子組換え)
CR	complete response	完全奏効
CRT	chemo-radiotherapy	化学放射線療法
DFS	disease free survival	無病生存期間
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FOLFOX		5-FU、ホリナート (又はレボホリナート) 及びオキサリプラチンの併用
NA	not available	該当なし
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
Pmab	panitumumab (genetical recombination)	パニツムマブ (遺伝子組換え)
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
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
国内診療ガイドライン (食道癌)		食道癌診療ガイドライン 2017 年版 日本食道学会編
本薬		フルオロウラシル
本薬/CDDP		本薬と CDDP との併用
本薬/CDDP/Cmab		本薬、CDDP 及び Cmab の併用
本薬/CDDP/Pmab		本薬、CDDP 及び Pmab の併用
本薬/ネダプラチン		本薬とネダプラチンとの併用
エピルビシン/CDDP/Cape		エピルビシン塩酸塩、CDDP 及び Cape の併用
ネダプラチン/DTX		ネダプラチンと DTX との併用