

審査報告書

令和6年2月13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5年6月14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
[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、本品目の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用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、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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[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、及び食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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、取消線部削除）

審査報告(1)

令和5年12月15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5年6月14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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(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、及び食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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、取消線部削除)

[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.....	5
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.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
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.....	12
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¹⁾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、本薬は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	効能・効果
1967年7月*	• 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	• 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	• 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	• 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
2021年11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 食道癌
2023年3月	• レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

*：1967年7月に承認され、再評価に伴い1982年9月に上記の効能・効果に変更された。

1.2 開発の経緯等

本邦において、本薬は、①胃癌及び②治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注に係る効能・効果に対して、それぞれ①単独投与の場合には5～20 mg/kg、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合には5～10 mg/kgを用量に合わせた投与間隔で静脈内投与又は点滴静注する旨の用法・用量、及び②2週間ごとに400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射した後に2,400 mg/m²（体表面積）を46時間持続静注する旨の用法・用量で承認されている。

海外では、本薬の胃癌に対する高用量²⁾での他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は、2023年11月時点で米国及びフランスにおいて承認されており、承認されている本薬の用量は、米国では200～1,000 mg/m²（体表面積）、フランスでは700～1,000 mg/m²（体表面積）である。

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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

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。

¹⁾ 販売名は、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」に変更された。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。

²⁾ 3週間以上の間隔をあけて、1,000 mg/m²（体表面積）までを4～5日間連日で持続点滴する。

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。

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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬の高用量での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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る記載は、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.2.2023) :
 - HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、①CDDP及びトラスツズマブとの併用並びに②CDDP、トラスツズマブ及びペムブロリズマブとの併用で本薬投与が推奨される。本薬の用法・用量は、3週間を1サイクルとして、それぞれ①750～1,000 mg/m²を第1～4日目及び②800 mg/m²を第1～5日目に持続静脈内投与である。
 - HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、CDDPとの併用で本薬投与が推奨される。本薬の用法・用量は、3週間を1サイクルとして、750～1,000 mg/m²を第1～4日目に持続静脈内投与である。
- Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up (Ann Oncol 2022; 33: 1005-20) :
HER2陽性及び陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、それぞれCDDP及びトラスツズマブとの併用並びにCDDPとの併用で本薬投与が推奨される。

- 国内診療ガイドライン（改訂第6版、日本胃癌学会編、2021年）：
HER2陽性及び陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、それぞれCDDP及びトラスツズマブとの併用並びにCDDPとの併用で本薬投与が条件付きで推奨³⁾される。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Cancer Principles and Practice of Oncology（12th ed., J.B.Lippencott Company, 2018, USA）：
治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、CDDPと本薬との併用投与は最も広く用いられているレジメンの一つである。
- 新臨床腫瘍学（改訂第6版、南江堂、2021年）：
HER2陽性及び陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、それぞれCDDP及びトラスツズマブとの併用⁴⁾並びにCDDPとの併用で本薬投与が条件付きで推奨⁵⁾される。
- がん診療レジデントマニュアル（第9版、医学書院、2022年）：
HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、CDDP及びトラスツズマブとの併用で本薬投与が推奨される。本薬の用法・用量は、3週間を1サイクルとして、800 mg/m²を第1～5日目に持続静脈内投与である。

7.1.2 公表論文

国内外における治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用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（2023年4月27日時点）で「5-FU」及び「Gastric」を検索用語として「Clinical Trial, Phase III」のフィルターを用いて抽出された公表論文のうち、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象にCDDPとの併用投与⁶⁾で本薬が投与された公表論文として14報が提出された（表1、文献番号1～12、14及び16）。加えて、国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書で引用されている公表論文のうち、本一変申請に係る本薬の用法・用量に関する2報（表1、文献番号13及び15）が提出された。

³⁾ 国内診療ガイドラインにおいては、条件付きで推奨されるレジメンの定義として、以下の①又は②のいずれかに該当し、患者の病態、副作用に対する患者の希望等の理由により、推奨されるレジメンの使用が困難又はそれ以外のレジメンを行う方が妥当と判断される場合に想定されるレジメンである旨が記載されている。

① 推奨されるレジメンの使用が適切でない理由が想定可能であり、その理由となる状況での臨床的有用性があると考えられる。

② 明らかなエビデンスはないが、本邦において日常診療で広く用いられている、他の臨床試験結果からの考察等を根拠として、臨床的有用性があると考えられる。

⁴⁾ 根拠として、公表論文（表1、文献番号7）が引用されている。

⁵⁾ 条件付きで推奨される根拠として、国内診療ガイドラインが引用されている。

⁶⁾ 以下の理由から、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象にCDDPとの併用で本薬が投与された公表論文を抽出した。

- 国内診療ガイドラインにおいて、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与が推奨されていること

- 国内診療ガイドラインにおいて、本薬と併用する白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP及びオキサリプラチン）について、オキサリプラチンとの併用投与は既承認のレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法として記載されていること

表1 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する
本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性等が検討された公表論文

文献 番号	標題 [公表論文]	実施 地域	例数	用法・用量 (本薬以外は省略)	有効性に係る 主な結果	安全性に係る主な結果 (死亡例)
1	A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer [Cancer 1993; 71: 3813-8]		①103 ② 98 ③ 94	3週間を1サイクルとして、①CDDPとの併用、②ドキソルビシン及びマイトマイシンCとの併用、又は③本薬単独で、本薬1,000 mg/m ² を12時間かけて第1～5日目に静脈内投与		早期死亡が①1例、②0例、③1例に認められた。
2	Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group [J Clin Oncol 2000; 18: 2648-57]		①132 ②134 ③133	①本薬/ホリナートカルシウム/エトポシド投与 ②29日間を1サイクルとして、CDDPとの併用で、本薬1,000 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与 ③本薬/ドキソルビシン/メトトレキサート投与		治験薬との因果関係が否定できない死亡が①0例、②2例、③5例に認められた。
3	Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group [J Clin Oncol 2006; 24: 4991-7]	海外	①227 ②230	①3週間を1サイクルとして、CDDP/DTXとの併用で、本薬750 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与 (中央値) ②4週間を1サイクルとして、CDDPとの併用で、本薬1,000 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与		治験薬投与中又は治験薬投与終了後30日以内の死亡が①23例、②19例に認められた。治験薬との因果関係が否定できない死亡が①8例、②12例に認められ、主な死因は感染(①7例、②8例)であった。
4	Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial [Ann Oncol 2009; 20: 666-73]		①160 ②156	①XP投与 ②3週間を1サイクルとして、CDDPとの併用で、本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与		治験薬投与開始後60日以内の死亡が①8例、②5例に認められ、うち、①1例、②2例は治験薬との因果関係が否定されなかった。
5	Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study [Eur J Cancer 2013; 49: 3616-24]		①521 ②508	①S-1/CDDP投与 ②4週間を1サイクルとして、CDDPとの併用で、本薬1,000 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与		治験薬との因果関係が否定できない死亡が①13例、②25例に認められた。
6	A phase III trial comparing oral S-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer [Ann Oncol 2017; 28: 2142-8]		①239 ②122	①S-1/CDDP投与 ②3週間を1サイクルとして、CDDPとの併用で、本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与		治験薬との因果関係が否定できない死亡が①1例、②1例に認められた。

文献番号	標題 [公表論文]	実施地域	例数	用法・用量 (本薬以外は省略)	有効性に係る 主な結果	安全性に係る主な結果 (死亡例)
7	Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [Lancet 2010; 376: 687-97]		①294 (i) 256 (ii) 38 ②290 (i) 255 (ii) 35	3週間を1サイクルとして、 ①トラスツズマブ及び(i) XP 投与又は(ii) CDDPとの併用で本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与 ②プラセボ及び(i) XP投与又は(ii) CDDPとの併用で本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与	OS (中央値) ①13.8カ月 ②11.1カ月	治験薬投与開始後60日以内の死亡が①15例、②20例に認められ、うち、①10例、②3例は治験薬との因果関係が否定されなかった。
8	Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J Clin Oncol 2011; 29: 3968-76]		①387 (i) 364 (ii) 23 ②387 (i) 365 (ii) 22	3週間を1サイクルとして、 ①ベバシズマブ及び(i) XP 投与又は(ii) CDDPとの併用で本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与 ②プラセボ及び(i) XP投与又は(ii) CDDPとの併用で本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与	OS (中央値) ①12.1カ月 ②10.1カ月	死亡が①7例、②12例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。
9	Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study [Lancet Oncol 2018; 19: 1372-84]	国際共同	①388 ②392	3週間を1サイクルとして、 ①ペルツズマブ、トラスツズマブ及びCDDPとの併用で、本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与又はカペシタビン投与 ②プラセボ、トラスツズマブ及びCDDPとの併用で、本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与又はカペシタビン投与	OS (中央値) ①17.5カ月 ②14.2カ月	死亡に至った有害事象が①27例、②30例に認められ、うち、②7例(敗血症性ショック3例、多臓器不全、肺塞栓症、血行動態不安定及び原因不明の死亡各1例)は、治験薬との因果関係が否定されなかった。
10	Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [Lancet Oncol 2019; 20: 420-35]		①326 (i) 269 (ii) 54 ②319 (i) 269 (ii) 46	3週間を1サイクルとして、 ①ラムシルマブ及び(i) XP 投与又は(ii) CDDPとの併用で本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与 ②プラセボ及び(i) XP投与又は(ii) CDDPとの併用で本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与	PFS (中央値) ①5.7カ月 ②5.4カ月	治験薬投与中又は治験薬投与終了後30日以内の死亡に至った有害事象が①18例、②19例に認められ、うち、①7例(急性腎障害、心停止、胃出血、腹膜炎、気胸、敗血症性ショック及び突然死各1例)並びに②7例(多臓器機能不全症候群及び肺塞栓症各2例、脳卒中、敗血症及び小腸穿孔各1例)は、治験薬との因果関係が否定されなかった。
11	Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study [Gastric Cancer 2019; 22: 828-37]		①25 ②31	①3週間を1サイクルとして、ペムブロリズマブ及びCDDPとの併用で、本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与又はカペシタビン投与 ②ペムブロリズマブ投与	奏効率 ①60.0% ②25.8%	治験薬との因果関係が否定できない死亡が①0例、②1例(肺臓炎)に認められた。

文献番号	標題 [公表論文]	実施地域	例数	用法・用量 (本薬以外は省略)	有効性に係る 主な結果	安全性に係る主な結果 (死亡例)
12	Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial [JAMA Oncol 2020; 6: 1571-80]		①256 ②257 (i) 159 (ii) 98 ③250 (i) 155 (ii) 95	3週間を1サイクルとして、 ①ペムブロリズマブ投与 ②ペムブロリズマブ及び(i) XP投与又は(ii) CDDPとの併用で本薬 800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与 ③プラセボと及び(i) XP投与又は(ii) CDDPとの併用で本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与	OS (中央値) ①10.6カ月 ②12.5カ月 ③11.1カ月	治験薬との因果関係が否定できない死亡が①3例(肺臓炎、悪性新生物進行及び心嚢液貯留各1例)、②5例(発熱性好中球減少症、心筋虚血、大腸炎、敗血症及び悪性進行各1例)、③3例(多臓器不全、肺臓炎及び肺塞栓症各1例)に認められた。
13	The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer [Nature 2021; 600: 727-30]		①133 ②131	3週間を1サイクルとして、 ①ペムブロリズマブ、トラスツズマブ及びCDDPとの併用で、本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与又はカペシタビン投与 ②プラセボ、トラスツズマブ及びCDDPとの併用で、本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与又はカペシタビン投与	奏効率 ①74.4% ②51.9%	治験薬との因果関係が否定できない死亡が①2例(肺臓炎及び肝炎各1例)、②2例(胆管炎及び心筋炎各1例)に認められた。
14	Phase II study of protracted infusional 5-fluorouracil combined with cisplatin for advanced gastric cancer: report from the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) [Eur J Cancer 1994; 30A: 2091-3]		40	4週間を1サイクルとして、 CDDPとの併用で、本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与	奏効率 43%	記載なし
15	進行・再発胃癌に対する5-fluorouracil (5-FU)・cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) 併用化学療法 の臨床的検討 [J Jpn Soc Cancer Ther 1995; 30: 1735-45]	国内	10	3週間を1サイクルとして、 CDDPとの併用で、本薬1,000 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与	奏効率 80.0%	死亡が8例(癌死7例、肝不全1例)に認められた。
16	Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205) [J Clin Oncol 2003; 21: 54-9]		①105 ②105 ③ 70	①4週間を1サイクルとして、 本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与 ②4週間を1サイクルとして、 CDDPとの併用で、本薬800 mg/m ² を第1～5日目に持続静脈内投与 ③テガフル・ウラシル配合剤とマイトマイシンCとの併用投与	OS (中央値) ①7.1カ月 ②7.3カ月 ③6.0カ月	治験薬投与終了後30日以内の死亡が①10例、②7例、③15例に認められ、うち、①1例、②4例、③1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 治癒切除不能な進行・再発の胃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、治癒切除不能な進行・再発の胃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、治癒切除不能な進行・再発の胃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）、並びに国内外の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用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、治癒切除不能な進行・再発の胃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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して本薬を高用量で他の抗悪性腫瘍剤と併用投与する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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用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、下痢、悪心・嘔吐、食欲不振、口内炎、感染症等であり、いずれも既知の事象であった。

以上より、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に際し、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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用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

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のとおり設定されていた。

<用法・用量>（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）

頭頸部癌、及び食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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>（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）

（頭頸部癌、及び食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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。

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、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.2.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は、国内外の診療ガイドライン及び教科書において推奨されており、本薬の用法・用量として本一変申請における用法・用量と同様の内容が記載されている（7.1.1 参照）。また、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して本一変申請における用法・用量と同様の用法・用量で本薬を投与した際の有効性等が検討された国内外の臨床試験成績が報告されている（7.1.2 参照）。

本一変申請に係る用法・用量のうち本薬の投与量が最大となる、3週間を1サイクルとした1,000 mg/m²/日の5日間連日投与での他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する有効性等が検討された国内外の臨床試験成績が報告されていること（表1の文献番号1及び15）に加えて、本邦における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投与に係る既承認の用法・用量の範囲内であること等も考慮すると、日本人の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者において本一変申請における用法・用量は忍容可能と考える。

なお、本薬の高用量での単独投与については、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する有効性等が検討された国内臨床試験の成績が報告されていること（表1の文献番号16、Lancet Oncol 2009; 10: 1063-9、Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 972-80）、腹膜転移を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する有効性等が検討された国内臨床試験の成績（Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 972-80）に基づいて国内診療ガイドラインにおいて当該患者に対する治療選択肢の一つとされていること、NCCNガイドラインにおいて他の推奨されるレジメンの一つとして記載されていること等を考慮すると、一定の臨床的意義はありと考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本一変申請に係る用法・用量を、本邦における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投与に係る既承認の用法・用量と同一の内容とすることは可能と見え、「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。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果は、以下のように設定されていた。また、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する術後補助療法における本薬の有効性及び安全性は確立していないことから、レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法に係る承認時に設定された効能・効果に関連する注意の項（「令和5年2月2日付け審査報告書 5-FU注250mg、同注1000mg」参照）が以下のように変更されていた。

＜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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

＜効能・効果に関連する注意＞（既承認の内容から取消線部削除）

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

- ~~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いて、~~本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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、本一変申請に係る本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。効能・効果に関連する注意については、既承認のレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法に係る記載は削除せず、以下のように本一変申請に係る記載を追加して設定することが適切と判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞（既承認の内容から下線部追加）

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法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において、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用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、現時点で当該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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用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 6 年 2 月 8 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 5 年 6 月 14 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 治癒切除不能な進行・再発の胃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 治癒切除不能な進行・再発の胃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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬の高用量での他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性は、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と判断した。

<用法・用量> (既承認の内容から下線部追加、取消線部削除)

頭頸部癌、及び食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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> (既承認の内容から下線部追加、取消線部削除)

〈頭頸部癌、及び食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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。

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・効果及び効能・効果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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

〈効能・効果に関連する注意〉（既承認の内容から下線部追加）

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法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において、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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・効果及び効能・効果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。

1.4 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、通常の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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

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、治癒切除不能な膀胱癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

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、及び食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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1,000 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 2,600 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 2,400~3,000 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、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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 2,400 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。

[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] (下線部追加)

〈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* ^{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。
 - 1.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
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。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法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において、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[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、及び食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

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。

2.1 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

2.2 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 ^{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。
	発熱 (38°C以上) を伴う	
下痢	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。

2.3 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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/DTX		CDDP と DTX との併用
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	
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
S-1/CDDP		S-1 と CDDP との併用
XP		カペシタビンと CDDP との併用
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		胃癌治療ガイドライン 日本胃癌学会編
ドキシソルビシン		ドキシソルビシン塩酸塩
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
ペバシズマブ		ペバシズマブ (遺伝子組換え)
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
ペルツズマブ		ペルツズマブ (遺伝子組換え)
本薬		フルオロウラシル
本薬/ドキシソルビシン/ メトトレキサート		本薬、ドキシソルビシン及びメトトレキサートの併用
本薬/ホリナートカルシウム/ エトポシド		本薬、ホリナートカルシウム及びエトポシドの併用
ラムシルマブ		ラムシルマブ (遺伝子組換え)