

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

還元型葉酸製剤

ホリナートカルシウム水和物錠

処方箋医薬品

ホリナート錠 25mg「タイホウ」
Folinate tablets 25mg「TAIHO」

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ホリナートカルシウム水和物 （1錠中 ホリナートとして25mg）
一般名	和名：ホリナートカルシウム水和物（JAN） 洋名：Calcium Folate Hydrate（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年 8月 15日 薬価基準収載年月日：2016年 12月 9日 販売開始年月日：2017年 1月 17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：岡山大鵬薬品株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	岡山大鵬薬品株式会社 お客様相談窓口 TEL 0120-96-9771 FAX 0869-64-1130 受付時間：9時00分～17時30分（土・日・祝日及び当社の休業日を除く） https://www.okayama-taiho.co.jp/

本IFは2025年1月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「VII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	7
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 用法及び用量	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	8
6. RMPの概要	2		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	21
2. 一般名	3	2. 薬理作用	21
3. 構造式又は示性式	3		
4. 分子式及び分子量	3	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名(命名法)又は本質	3	1. 血中濃度の推移	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	31
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	31
		4. 吸収	31
		5. 分布	32
		6. 代謝	33
		7. 排泄	34
		8. トランスポーターに関する情報	34
		9. 透析等による除去率	34
		10. 特定の背景を有する患者	34
		11. その他	34
III. 有効成分に関する項目		VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 物理化学的性質	4	1. 警告内容とその理由	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2. 禁忌内容とその理由	36
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	37
		4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	37
		5. 重要な基本的注意とその理由	37
		6. 特定の背景を有する患者に関する 注意	38
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤形	5		
2. 製剤の組成	5		
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	5		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
9. 溶出性	6		
10. 容器・包装	6		
11. 別途提供される資材類	6		
12. その他	6		

7. 相互作用	40
8. 副作用	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
10. 過量投与	48
11. 適用上の注意	48
12. その他の注意	48

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	49
2. 毒性試験	49

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	50
2. 有効期間	50
3. 包装状態での貯法	50
4. 取扱い上の注意	50
5. 患者向け資材	50
6. 同一成分・同効薬	50
7. 国際誕生年月日	50
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	50

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	50
11. 再審査期間	51
12. 投薬期間制限に関する情報	51
13. 各種コード	51
14. 保険給付上の注意	51

XI. 文献

1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	53

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	54

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	55
2. その他の関連資料	55

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

進行再発結腸・直腸癌に対して用いられていた化学療法である5-フルオロウラシル・ホリナート療法にかわる経口の治療法として、テガフル・ウラシル配合剤とホリナート(LV)を併用するホリナート・テガフル・ウラシル療法の開発が1992年に国内外で始まった。本療法はEU各国において、進行再発結腸・直腸癌に対する適応を得て、本邦では2003年に、ホリナート製剤のユーゼル[®]錠25mg(大鵬薬品工業株式会社)が「ホリナート・テガフル・ウラシル療法：結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強」の効能又は効果で発売された。

ホリナート錠25mg「タイホウ」は、ユーゼル[®]錠25mgのオーソライズドジェネリックであり、2016年8月に「ホリナート・テガフル・ウラシル療法：結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 非臨床的特徴

- 1) LVは、*in vitro*でフルオロウラシル(5-FU)の各種ヒト結腸癌株に対する細胞増殖抑制作用を増強し、また、*in vivo*でヌードマウスに移植した各種ヒト結腸癌株に対するテガフル・ウラシル配合剤の抗腫瘍効果を増強した。(「VI-2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 2) LVとテガフル・ウラシル配合剤との併用で、相互の吸収、代謝、排泄への影響はなかった。(「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)

(2) 臨床的特徴及び有用性

- 1) テガフル・ウラシル配合剤とLVの併用療法による結腸・直腸癌を対象とした日米のブリッジング試験の奏効率は、日本36.4%(14/44例)、米国34.1%(15/44例)であった。(「V-5. (7)その他」の項参照)
- 2) 欧米で実施された進行再発結腸・直腸癌に対する2つの臨床第Ⅲ相試験において、標準療法のひとつである5-FU/レボホリナートカルシウム(*l*-LV)療法と同様の延命効果が認められた。(「V-5. (7)その他」の項参照)
- 3) 重大な副作用として、骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害、劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、脱水症状、重篤な腸炎、白質脳症等を含む精神神経障害、狭心症、心筋梗塞、不整脈、急性腎障害、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、間質性肺炎、急性膵炎、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、ショック、アナフィラキシーが報告されている。(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

ホリナート錠25mg「タイホウ」は経口剤である。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して 周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024年11月時点)

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限
事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 ホリナート錠25mg「タイホウ」

(2) 洋名 Folate tablets 25mg「TAIHO」

(3) 名称の由来 成分名を名称の一部とした。

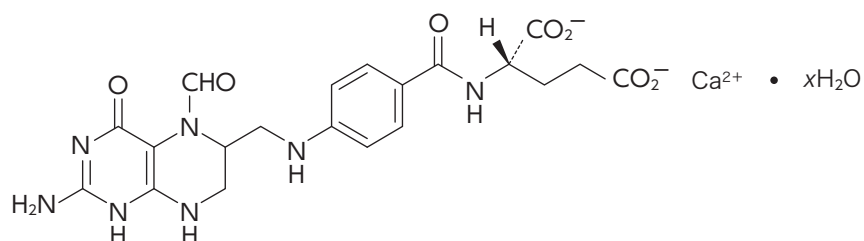
2. 一般名

(1) 和名(命名法) ホリナートカルシウム水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法) Calcium Folate Hydrate(JAN, INN)

(3) ステム 不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot xH_2O$

分子量：511.50

5. 化学名(命名法)又は本質

Monocalcium *N*-(4-[[2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl]methyl]amino)benzoyl)-L-glutamate hydrate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

局方名：ホリナートカルシウム水和物

別 名：ロイコボリンカルシウム(Leucovorin Calcium)

略 号：LV, CF, FA

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下 における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、 定量法

確認試験法：1)紫外可視吸光度測定法
2)赤外吸収スペクトル測定法
3)カルシウム塩の定性反応
定量法：液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ホリナート錠25mg「タイホウ」		
性状	淡黄白色の錠剤である。		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ・質量	直径(mm)	厚み(mm)	質量(mg)
	8.0	3.5	180
識別コード	OT447		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤表面、PTPシート

表示内容：OT447

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)
の含量及び添加剤

販売名	ホリナート錠25mg「タイホウ」
有効成分	ホリナートカルシウム水和物 (1錠中 ホリナートとして25mg)
添加剤	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び
容量

該当しない

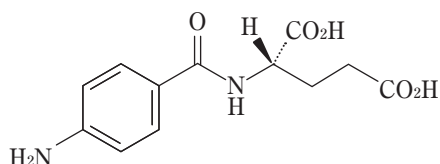
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある
夾雑物

主たる類縁物質

パラアミノベンゾイルグルタミン酸(PABG)



IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性	<p>ユーゼル[®]錠25mgを用いた長期保存試験の結果から、ホリナート錠25mg「タイハウ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認されている。</p> <p style="text-align: center;">ユーゼル[®]錠25mgの安定性試験結果</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 15%;">保存条件</th> <th style="width: 15%;">保存期間</th> <th style="width: 30%;">包装形態</th> <th style="width: 25%;">試験結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">長期保存試験</td> <td style="text-align: center;">25℃60%RH</td> <td style="text-align: center;">36箇月</td> <td style="text-align: center;">PTP包装／アルミニウム袋／紙箱</td> <td style="text-align: center;">変化なし (規格の範囲内)</td> </tr> </tbody> </table>		保存条件	保存期間	包装形態	試験結果	長期保存試験	25℃60%RH	36箇月	PTP包装／アルミニウム袋／紙箱	変化なし (規格の範囲内)
	保存条件	保存期間	包装形態	試験結果							
長期保存試験	25℃60%RH	36箇月	PTP包装／アルミニウム袋／紙箱	変化なし (規格の範囲内)							
7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない										
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし										
9. 溶出性	<p>[試験方法] 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 条件：回転数 50rpm、試験液 水 900mL</p> <p>[結果] 15分で85%以上</p>										
10. 容器・包装	<p>(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報</p> <p style="padding-left: 20px;">該当しない</p> <p>(2) 包装</p> <p style="padding-left: 20px;">ホリナート錠25mg「タイハウ」 PTP包装：42錠(21錠×2)</p> <p>(3) 予備容量</p> <p style="padding-left: 20px;">該当しない</p> <p>(4) 容器の材質</p> <p style="padding-left: 20px;">PTP シート：ポリプロピレン-アルミニウム ピロー包装：ポリエチレン-アルミニウム</p>										
11. 別途提供される資材類	該当しない										
12. その他	該当しない										

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強

(解説)

「V-5. (4) 検証的試験、(6) 治療的使用及び(7) その他」の項参照。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈ホリナート・テガフル・ウラシル療法〉

通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて(約8時間ごとに)、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

テガフル・ウラシル配合剤の投与量は、通常、1日量として、テガフル300~600mg相当量(300mg/m²を基準)を1日3回に分けて(約8時間ごとに)、食事の前後1時間を避けて経口投与する。

以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

(解説)

用法及び用量について 「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照。

食事の影響について 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項及び「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本療法は食事の影響を受けるので、食事の前後1時間を避けて投与すること。[16.2.1参照]

(解説)

「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意 (つづき)

<参考>テガフル・ウラシル配合剤

(テガフル・ウラシル配合剤の電子添文より抜粋)

7. 用法及び用量に関連する使用上の注意

<ホリナート・テガフル・ウラシル療法>

7.1 食事の影響を受けるので、食事の前後1時間を避けて投与すること。

[16.2.1参照]

7.2 1日の投与スケジュールは以下を参考とする。

体表面積 (m ²)	テガフル・ウラシル 配合剤(mg/日)	1日の投与スケジュール(mg)		
		午前	午後	夜間
<1.17	300	100	100	100
1.17-1.49	400	200	100	100
1.50-1.83	500	200	200	100
>1.83	600	200	200	200

5. 臨床成績

臨床成績はすべてユーゼル[®]錠25mg の臨床試験結果を記載した。

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

<臨床第 I 相試験>(外国データ)

テガフル・ウラシル配合剤/LVの臨床第 I 相試験は、米国の4施設で5つの第 I 相試験(001、002、003、004及び010試験)が実施され、合わせて86例の症例が登録された。

最も頻度の高い重篤な副作用は下痢であった。400mg/m²/日以上では下痢の重篤度及び発現率は顕著に高くなった。よって、これらの5試験での主な用量制限毒性(DLT)は下痢とされ、副作用の発現から、臨床第 II 相試験への推奨用量はLVの用量にかかわらず、テガフル・ウラシル配合剤の用量は350mg/m²/日とされた。また、010試験の結果、14日間投与では、他の第 I 相試験で検討された28日間投与の用量強度を上回ることなく、有害事象が350mg/m²/日以上で高発現率で認められたことから、14日間投与のスケジュールは第 II 相試験に推奨されなかった。LV 15又は150mg/日を併用したテガフル・ウラシル配合剤 350mg/m²/日を28日間連日経口投与し、7日間の休薬を含めて35日サイクルで反復する投与方法が臨床第 II 相試験に推奨され、以後、進行再発結腸・直腸癌を対象とした臨床第 II 相試験がこの35日サイクルで反復投与する投与スケジュールを用いて行われることとなった。

(2) 臨床薬理試験
(つづき)

臨床第 I 相試験結果

試験名	症例数	1日投与量(分3)		投与方法	用量制限毒性	テガフル・ウラシル配合剤推奨用量(mg/m ² /日)
		テガフル・ウラシル配合剤(mg/m ²)	LV(mg)			
001	18	200-400*	150	28日間投与	下痢	350
002	18	200-350*	150	28日間投与	下痢	350
003	15	200, 300, 350	15	28日間投与	下痢	350
004	21	200-350*	15	28日間投与	下痢	350
010	14	350, 400	150	14日間投与	下痢	-

*：安全性を確認しつつ、50mg/m²ずつ増量

注)承認されているホリナート・テガフル・ウラシル療法の用法及び用量と異なる。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

<臨床第 II 相試験>(外国データ)

臨床第 II 相試験は、前治療のない(化学療法歴のない)進行再発結腸・直腸癌患者を対象として、臨床第 I 相試験と同施設で4つの試験(005、006、007及び008試験)が実施された。1日投与量は、テガフル・ウラシル配合剤は臨床第 I 相試験の推奨用量の350mg/m²、LVは低用量(15mg)又は高用量(150mg)とした。投与スケジュールは、28日間投与方法とし、両薬剤は8時間おきに1日3分割で同時に投与された。

臨床第 I 相試験によって推奨されたテガフル・ウラシル配合剤投与量は350mg/m²/日であったが、005試験においてグレード*3-4の副作用の発現が臨床第 I 相試験データから予想されたものより高頻度であった。これに対し、テガフル・ウラシル配合剤初回用量300mg/m²/日を投与した症例ではグレード3-4以上の副作用の発現は低かった。臨床第 I 相試験のデータで予想されたように、下痢が最も主要な副作用であった。下痢の発現と程度には用量関連性が見られ、下痢はテガフル・ウラシル配合剤初回用量を300mg/m²/日とすることで軽減できた。高用量LVと低用量LVの間で発現した副作用の頻度と種類は、ほぼ同様であった。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験 (つづき)

4試験全体で、すべての臨床第Ⅱ相試験において前治療のない進行再発結腸・直腸癌に対する抗腫瘍効果が観察された(奏効率：18～43%)。その有効性は5-FU/I-LVの静脈内投与と同程度と考えられた。テガフル・ウラシル配合剤の投与量を350mg/m²/日から300mg/m²/日に減量したことで、抗腫瘍効果に影響を与えることなく安全性がより高まった。また、高用量LV併用に比べ、低用量LVでの抗腫瘍効果はやや低い傾向であった。

* グレード分類はNCI-CTC v1.0を基準とした。

臨床第Ⅱ相試験結果

試験名	症例数	投与量		奏効率 (%)	下痢 (G3-4) (%)
		テガフル・ウラシル配合剤 (mg/m ² /日)	LV (mg/日)		
005	7	350	150	43	71
	39	300	150	44	13
006	8	350	150	29	25
007	9	350	15	38	22
008	12	350	15	18	25

テガフル・ウラシル配合剤の初回投与量別奏効率

初回投与量 (mg/m ²)	評価例数	CR	PR	奏効率 (%)
350	33 ^{a)}	0	10	30
300	39 ^{b)}	1	16	44

a) 005試験：7例、006試験：7例、007試験：8例、008試験：11例

b) 005試験：39例

LVの投与量別奏効率

テガフル・ウラシル配合剤の初回投与量350mg/m²の症例 (n = 33)

LV 1日投与量 (mg)	評価例数	CR	PR	奏効率 (%)
150	14 ^{a)}	0	5	36
15	19 ^{b)}	0	5	26

a) 005試験(7例) + 006試験(7例)、b) 007試験(8例) + 008試験(11例)

注) 承認されているホリナート・テガフル・ウラシル療法の用法及び用量と異なる。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験^{1, 2)}

〈臨床第Ⅲ相試験〉(外国データ)

① 有効性

臨床第Ⅲ相試験はFDAにも承認を受け、臨床で広く使用可能であった5-FU 425mg/m²/日とl-LV 20mg/m²/日を5日間連日静脈内投与で4~5週毎に繰り返すというMayo Clinicレジメン(5-FU/l-LV療法)を対照として、テガフル・ウラシル配合剤300mg/m²/日にLVを1回25mg又は30mgで1日3回併用し(75mg/日又は90mg/日)、28日間連日経口投与後、7日間の休薬を行うテガフル・ウラシル配合剤/LV療法(011試験¹⁾と012試験²⁾)を実施した。011試験の主目的は生存期間の同等性を検証することであり、012試験は病勢進行(PD)までの期間(TTP)の優越性の検証が主目的であった。

「V-5. (7)その他〈外国臨床試験〉」の項参照。

上記2試験すべての無作為化した症例を対象とした有効性の評価(生存期間及びTTP)を下表に示した。

臨床第Ⅲ相試験結果

生存期間[中央値, 月]

	テガフル・ウラシル配合剤/LV	5-FU/l-LV
011試験	12.4	13.4
012試験	12.2	10.3
統合	12.4	12.6

TTP[中央値, 月]

	テガフル・ウラシル配合剤/LV	5-FU/l-LV
011試験	3.5	3.8
012試験	3.4	3.3

また、2試験を統合したときの奏効率は、5-FU/l-LV投与群13%(76/597例)、テガフル・ウラシル配合剤/LV投与群11%(68/599例)で、両群に統計学的有意差は認められなかった(p=0.463(名目上のp値)、CMH検定)。

注)承認されているホリナート・テガフル・ウラシル療法の用法及び用量と異なる。

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験^{1,2)} (つづき)

② 安全性

安全性についてはNDA再申請時のデータをもとに解析を行った。

i. 011試験

全グレードの有害事象発現率が50%以上であった項目は、テガフル・ウラシル配合剤/LV投与群で貧血、下痢、悪心・嘔吐、AI-Pであり、5-FU/I-LV投与群で白血球減少、好中球減少、貧血、下痢、口内炎/粘膜炎、悪心・嘔吐、AI-Pであった。

またグレード3以上の有害事象発現率が5%以上であった項目は、テガフル・ウラシル配合剤/LV投与群で下痢、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、総ビリルビンであり、5-FU/I-LV投与群で白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少、貧血、下痢、口内炎/粘膜症、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、感染症、総ビリルビンであった。

副作用による死亡はテガフル・ウラシル配合剤/LV投与群で3例(下痢・粘膜炎1例、敗血症1例、事象名不明1例)であり、5-FU/I-LV投与群で4例(好中球減少・感染症2例、敗血症・粘膜炎1例、事象名不明1例)であった。

投与中止に至った有害事象は、テガフル・ウラシル配合剤/LV投与群で22例(下痢9件、悪心3件、小腸閉塞3件、嘔吐2件、血小板減少2件、食欲不振、粘膜炎、腸炎、胃炎、イレウス、腹痛、体重減少、乳酸血症、腸穿孔、副作用治療による2週間以上の延期が各1件)であり、5-FU/I-LV投与群で29例(下痢8件、粘膜炎6件、悪心4件、嘔吐3件、口内炎2件、神経毒性2件、疲労2件、食欲不振、倦怠感、好中球減少、骨髄抑制、心毒性、骨髄炎、感染症、体重減少、小腸閉塞の治療による2週間以上の延期、腎毒性及び肝毒性の回復のため2週間以上延期が各1件)であった。

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験^{1, 2)}
(つづき)

011試験における主な有害事象

			テガフル・ウラシル配合剤/LV	5-FU/I-LV
			% (例数)	% (例数)
血液毒性	白血球減少	全グレード グレード3-4	15(61/403) <1(1/403)	66(261/394) 19(75/394)
	好中球減少	全グレード グレード3-4	13(53/403) 1(3/403)	77(302/394) 56(219/394)
	発熱性好中球減少	無し 有り	100(406/406) 0(0/406)	87(345/396) 13(51/396)
	血小板減少	全グレード グレード3-4	21(84/403) 0(0/403)	31(123/394) 2(8/394)
	貧血	全グレード グレード3-4	83(336/403) 3(14/403)	87(343/394) 7(26/394)
消化器毒性と感染症	下痢	全グレード グレード3-4	67(271/406) 21(87/406)	76(299/396) 16(64/396)
	口内炎/粘膜炎	全グレード グレード3-4	24(98/406) 1(6/406)	75(297/396) 19(76/396)
	悪心・嘔吐	全グレード グレード3-4	68(275/406) 13(52/406)	75(298/396) 10(39/396)
	同サイクルでの 発熱・感染症	無し 有り	95(385/406) 5(21/406)	91(359/396) 9(37/396)
	感染症	全グレード グレード3-4	23(94/406) 2(10/406)	31(121/396) 7(26/396)
肝機能異常	AL-P	全グレード グレード3-4	54(205/382) 4(17/382)	56(215/381) 4(15/381)
	AST(GOT)	全グレード グレード3-4	41(150/365) 2(9/365)	40(144/359) 1(3/359)
	ALT(GPT)	全グレード グレード3-4	29(93/325) 1(2/325)	29(97/336) 1(2/336)
	総ビリルビン	全グレード グレード3-4	39(150/381) 15(58/381)	22(83/381) 8(31/381)
その他	無力症	全グレード グレード3-4	59(238/406) 8(34/406)	63(251/396) 8(32/396)
	腹痛	全グレード グレード3-4	53(215/406) 12(48/406)	50(199/396) 8(30/396)

グレード分類はNCI-CTC v1.0を基準とした

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験^{1,2)}

(つづき)

ii. 012試験

全グレードの有害事象発現率が50%以上であった項目は、テガフル・ウラシル配合剤/LV投与群で貧血、下痢、悪心・嘔吐、AI-Pであり、5-FU/l-LV投与群で白血球減少、好中球減少、貧血、下痢、口内炎/粘膜炎、悪心・嘔吐、AI-Pであった。

またグレード3以上の有害事象発現率が5%以上であった項目は、テガフル・ウラシル配合剤/LV投与群で貧血、下痢、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、AI-P、総ビリルビンであり、5-FU/l-LV投与群で白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少、下痢、口内炎/粘膜症、悪心・嘔吐、同クール中の発熱・感染症、感染症、AI-P、総ビリルビンであった。

副作用による死亡はテガフル・ウラシル配合剤/LV投与群では認められず、5-FU/l-LV投与群で4例(事象名不明)であった。

投与中止に至った有害事象は、テガフル・ウラシル配合剤/LV投与群で23例(下痢11件、嘔吐5件、疲労5件、悪心2件、口内炎2件、好中球減少、粘膜炎、胃痛、倦怠感、急性心筋梗塞、ALP上昇、めまい、テガフル・ウラシル配合剤カプセルの服薬ができない、顔面浮腫、黄斑部発疹、集中力欠如が各1件)であり、5-FU/l-LV投与群で8例(下痢2件、好中球減少2件、発熱性好中球減少2件、口内炎、粘膜炎、疲労、一般状態の悪化、恐怖、感染症、2週間以上の延期が各1件)であった。

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験^{1, 2)}
(つづき)

012試験における主な有害事象

			テガフル・ウラシル配合剤/LV	5-FU/l-LV
			% (例数)	% (例数)
血液毒性	白血球減少	全グレード グレード3-4	13(24/187) 2(4/187)	57(102/180) 13(23/180)
	好中球減少	全グレード グレード3-4	12(23/187) 3(5/187)	67(121/180) 31(55/180)
	発熱性好中球減少	無し 有り	99(187/188) 1(1/188)	92(171/185) 8(14/185)
	血小板減少	全グレード グレード3-4	18(33/187) 1(1/187)	28(50/180) 2(4/180)
	貧血	全グレード グレード3-4	78(146/187) 5(10/187)	89(161/180) 4(7/180)
消化器毒性と感染症	下痢	全グレード グレード3-4	55(103/188) 18(33/188)	60(111/185) 11(21/185)
	口内炎/粘膜炎	全グレード グレード3-4	18(34/188) 2(3/188)	55(102/185) 16(29/185)
	悪心・嘔吐	全グレード グレード3-4	56(106/188) 9(17/188)	59(109/185) 9(17/185)
	同サイクルでの 発熱・感染症	無し 有り	94(177/188) 6(11/188)	87(161/185) 13(24/185)
	感染症	全グレード グレード3-4	20(37/188) 4(8/188)	29(54/185) 8(15/185)
肝機能異常	AL-P	全グレード グレード3-4	63(111/177) 5(8/177)	68(117/171) 8(14/171)
	AST(GOT)	全グレード グレード3-4	35(60/171) 1(1/171)	41(68/165) 1(2/165)
	ALT(GPT)	全グレード グレード3-4	31(53/172) 1(2/172)	33(55/165) 2(3/165)
	総ビリルビン	全グレード グレード3-4	30(54/179) 16(28/179)	24(41/170) 11(19/170)
その他	無力症	全グレード グレード3-4	62(117/188) 11(21/188)	69(127/185) 13(24/185)
	腹痛	全グレード グレード3-4	52(97/188) ^{注)} 13(24/188)	57(105/185) 16(30/185)

注)1例重篤度不明
グレード分類はNCI-CTC v1.0を基準とした

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験 該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査

(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査(特別調査)

ユーゼル[®]錠25mgの長期使用に関する調査

ホリナート・テガフル・ウラシル療法を3クール以上投与する予定の患者を対象に、投与開始後1年まで調査を実施した。副作用発現率は48.13% (733/1523例)であり、主な副作用発現率と発現クール(初発)を以下に示した。

副作用名	副作用発現例数 (発現率)	発現クール											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11<	不明
白血球数減少	64(4.20%)	33	9	7	1	6	2	1	3	2			
好中球数減少	39(2.56%)	22	3	7	4	1	1						1
血中ビリルビン増加	94(6.17%)	15	25	20	10	9	8	2	2	3			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	70(4.60%)	28	15	11	5	4	2	2				1	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	66(4.33%)	21	16	14	4	5	3	1		1		1	
下痢	191(12.54%)	132	28	12	6	5	1	3	1		1		2
食欲不振	112(7.35%)	63	17	11	10	3	2	1	1			2	2
口内炎	87(5.71%)	54	15	7	5	3	1		1				1
悪心	83(5.45%)	53	13	5	6	1	1		2			1	1
倦怠感	48(3.15%)	27	10	5	4	1	1						
色素沈着障害	21(1.38%)	5	8	6	1			1					

副作用用語はMedDRA/J v10.0により分類

また、術後補助療法症例での副作用発現率は47.48% (386/813例)と全体の副作用発現率と違いは認められなかった。

なお、使用成績調査は実施していない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I-5. (1)承認条件」の項参照。

(7) その他

本療法は日米間のブリッジング試験及び外国で実施された臨床試験で検討されたものである。

なお、本項でのテガフル・ウラシル配合剤の投与量は、テガフル相当量で表記した。

<国内臨床試験>

1) ブリッジング試験³⁾

進行再発結腸・直腸癌に対するブリッジング試験 [テガフル・ウラシル配合剤：300mg/m²/day+LV：75mg/day、いずれも1日3分割投与で28日間投与・7日間休薬を1クールとする] が日本側は3施設で実施され、44症例が登録された。奏効率は36.4% (16/44例) で、奏効例16例に関する内訳はCR2例、PR14例であった。主な転移巣は、肝、肺、リンパ節であり、それぞれ抗腫瘍効果がみられ (肺35.3% (6/17例)、肝29.6% (8/27例)、リンパ節18.2% (2/11例))、肝2例、リンパ節1例に病巣の消失がみられた。

副作用評価可能症例数は44例であり、副作用発現率は95.5% (42/44例) であった。主な副作用は下表のとおりであった。

重篤な副作用は、薬剤性肝障害1例、投与中止に至った副作用は、薬剤性肝障害が1例であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

副作用	発現率
下痢 (グレード3) ^{注1)}	38.6% (9.1%)
口内炎 (グレード3)	34.1% (4.5%)
食欲不振	31.8%
悪心	29.5%
倦怠感	29.5%
色素沈着	18.2%
白血球減少	25.0%
好中球減少	27.3%
赤血球減少 (グレード3)	50.0% (4.5%)
ヘマトクリット値減少	40.9%
血小板減少 (グレード3)	4.5% (2.3%)
AST(GOT)上昇 (グレード3以上)	29.5% (2.3%)
ALT(GPT)上昇 (グレード3以上)	36.4% (2.3%)
総ビリルビン上昇 (グレード3)	47.7% (2.3%)

注1) グレード分類はNCI-CTC v1.0を基準とした。

V. 治療に関する項目

(7) その他
(つづき)

<外国臨床試験>

1) ブリッジング試験³⁾

上記ブリッジング試験が米国5施設で行われ、45症例が登録された。適格例は44例であり、奏効率は34.1% (15/44例) で、日本と同様の奏効率が得られた。主な転移巣は、肝、肺、リンパ節であり、それぞれ抗腫瘍効果がみられ (肺71.4% (5/7例)、肝23.5% (8/34例)、リンパ節25.0% (2/8例))、肺1例に病巣の消失がみられた。

副作用評価可能症例数は45例であり、副作用発現率は100% (45/45例) であった。主な副作用は、下痢68.9% (31/45例)、倦怠感66.7% (30/45例)、悪心64.4% (29/45例)、嘔吐31.1% (14/45例)、腹痛26.7% (12/45例) であった。このうちグレード3以上の副作用は、下痢22.2% (10/45例)、腹痛6.7% (3/45例)、悪心及び嘔吐4.4% (2/45例) であった。

重篤な副作用は、総ビリルビン値上昇3例、アミラーゼ上昇1例、リパーゼ上昇1例、部分的小腸閉塞1例、腹痛増加1例、胃痛1例、悪心6例、嘔吐3例、脱水5例、下痢7例、手足症候群1例、*C. difficile*感染1例、脱力感1例、疲労1例、めまい1例であった。

投与中止に至った副作用は、脱水・悪心・下痢の併発が1例であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

2) 臨床第Ⅲ相比較試験^{1, 2)}

また、結腸・直腸癌を対象にホリナート・フルオロウラシル療法 (ホリナート注射剤とフルオロウラシル注射剤の併用療法、以下5-FU/I-LV) と本療法 (ホリナート・テガフル・ウラシル療法) との非盲検デザインでの2つの第Ⅲ相比較試験を実施した。解析は、NDA再申請時にまとめられたものである。

V. 治療に関する項目

(7) その他
(つづき)

① 生存期間の同等性検証を主目的とした試験(011試験)¹⁾

結果は以下のとおりで、生存期間および病勢進行までの期間とも本療法と5-FU/*l*-LV療法で有意差は認められなかった。

	生 存 期 間		病勢進行までの期間	
	テガフル・ ウラシル配合剤 /LV* ¹	5-FU/ <i>l</i> -LV* ²	テガフル・ ウラシル配合剤 /LV	5-FU/ <i>l</i> -LV
例 数	409	407	409	407
中央値(月) [95%信頼区間]	12.4 [11.2-13.6]	13.4 [11.6-15.4]	3.5 [3.0-4.4]	3.8 [3.6-5.0]
ハザード比* ³ [95%信頼区間]	0.964 [0.826, 1.125]* ⁴		0.823 [0.708, 0.958]* ⁵	
層別ログランク 検定* ⁶	p = 0.630 (検証的解析のp値)		p = 0.011 (名目上のp値)	

*1 LV： 75mg又は90mg/日とテガフル・ウラシル配合剤：300mg/m²/日(テガフル相当量)を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする

*2 *l*-LV： 20mg/m²/日と5-FU：425mg/m²/日を週5日間連日静脈内投与し、その後23日間休薬を1クールとする

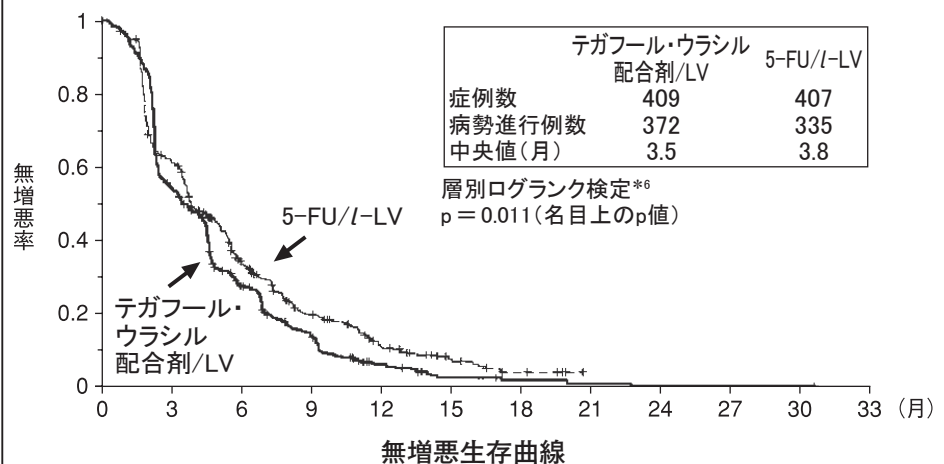
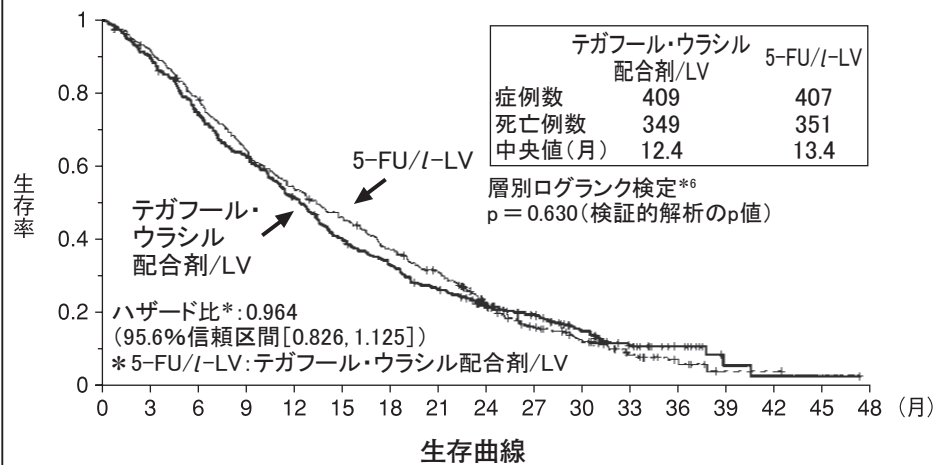
*3 ハザード比(5-FU/*l*-LV：テガフル・ウラシル配合剤/LV)

*4 95.6%信頼区間

*5 95.1%信頼区間

*6 層別因子：前補助療法の有無、ECOG PSの0, 1対2、測定可能病変の有無

なお、本試験における5-FU/*l*-LVは国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法及び用量と異なる



V. 治療に関する項目

(7) その他
(つづき)

② 病勢進行までの期間の優越性検証を主目的とした試験 (012試験)²⁾ の結果は以下のとおりで、病勢進行までの期間は本療法と5-FU/l-LV療法で有意差は認められなかった。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	テガフル・ウラシル配合剤/LV ^{*1}	5-FU/l-LV ^{*2}	テガフル・ウラシル配合剤/LV	5-FU/l-LV
例数	190	190	190	190
中央値(月) [95%信頼区間]	12.2 [10.4-13.8]	10.3 [8.2-13.0]	3.4 [2.6-3.8]	3.3 [2.5-3.7]
ハザード比 ^{*3} [95%信頼区間]	1.144 [0.920, 1.424]		0.941 [0.753, 1.175]	
層別ログランク検定 ^{*4}	p=0.226 (名目上のp値)		p=0.591 (検証的解析のp値)	

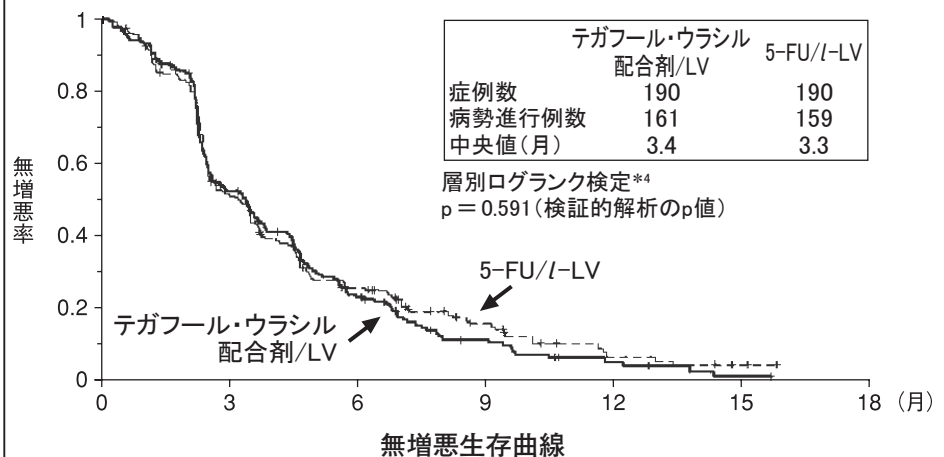
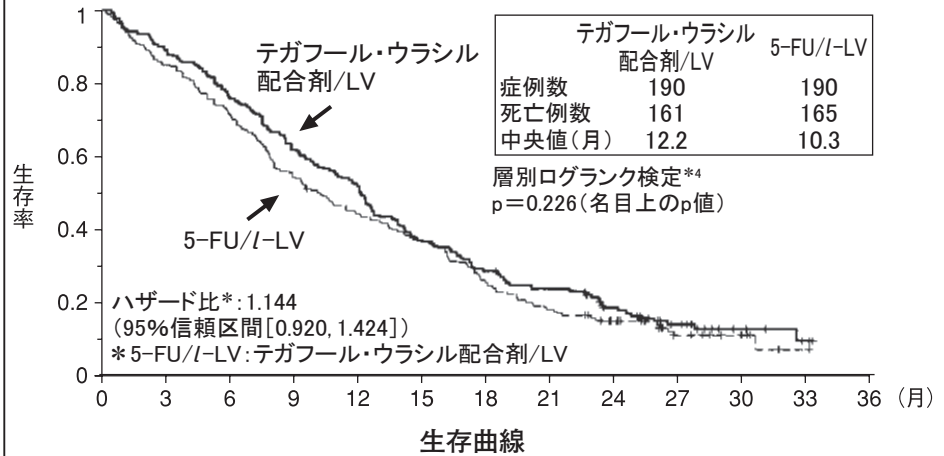
*1 LV：90mg/日とテガフル・ウラシル配合剤：300mg/m²/日(テガフル相当量)を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする

*2 l-LV：20mg/m²/日と5-FU：425mg/m²/日を週5日間連日静脈内投与し、その後30日間休薬を1クールとする

*3 ハザード比(5-FU/l-LV：テガフル・ウラシル配合剤/LV)

*4 層別因子：前補助療法の有無、ECOG PSの0対1, 2

なお、本試験における5-FU/l-LVは国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法及び用量と異なる



VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

葉酸系化合物：葉酸、レボホリナートカルシウム (*l*-LV)

フルオロウラシル系化合物：フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、カペシタビン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

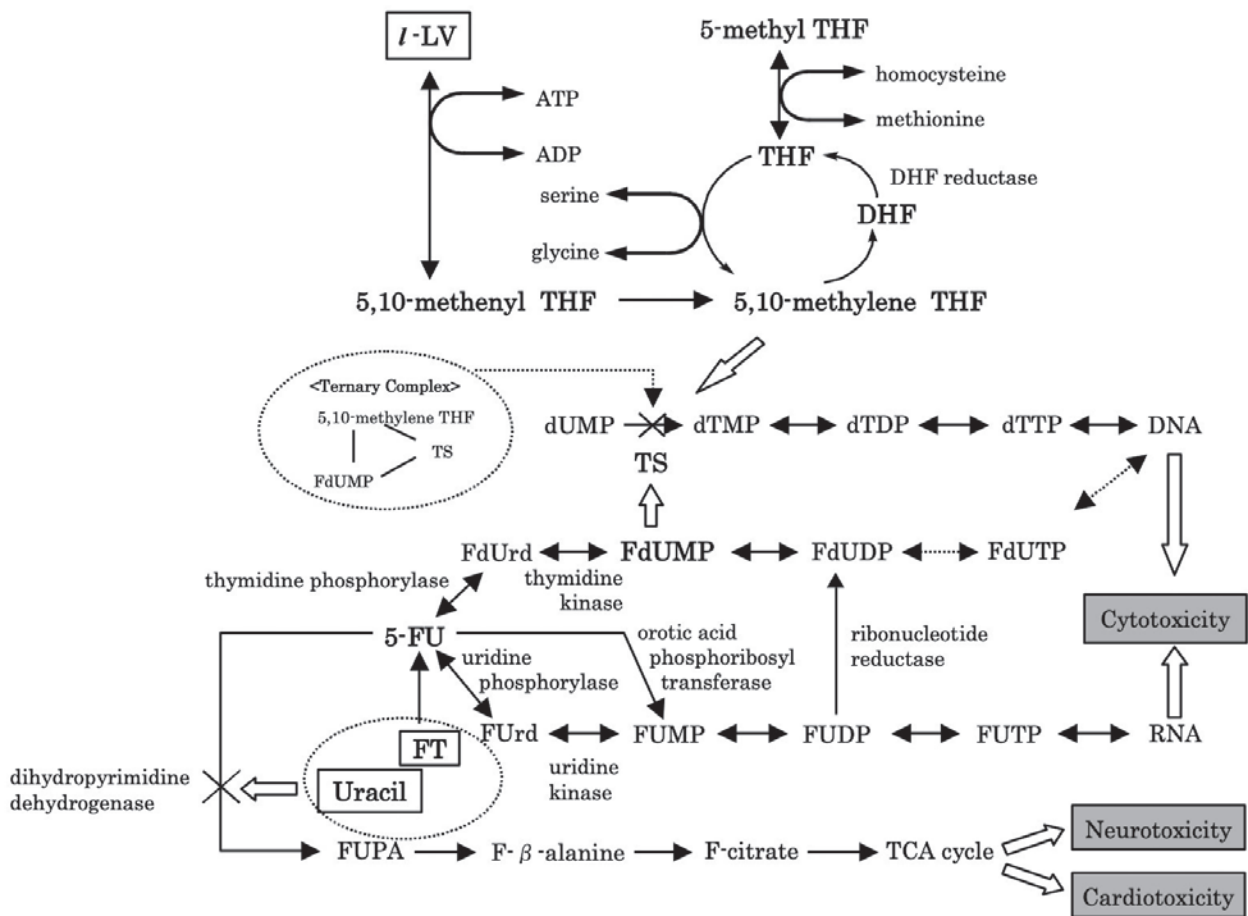
LVは、Biochemical Modulationにより、5-FUの抗腫瘍効果を増強する。テガフル・ウラシル配合剤の主成分であるFTは生体内で5-FUになり、抗腫瘍効果を発揮するが、この5-FUの抗腫瘍効果発現機構のひとつにチミジル酸合成酵素 (TS) 阻害がある。生体内で5-FUはチミジンホスホリラーゼによりフルオロデオキシウリジン (FdUrd) となり、さらにチミジンキナーゼによりフルオロデオキシウリジン一リン酸 (FdUMP) となるか、もしくはフルオロウリジン一リン酸 (FUMP) からフルオロウリジン二リン酸 (FUDP) となり、還元されてFdUMPとなる。このFdUMPがDNAの合成・修復に必要とされるチミジル酸の生合成を触媒する重要な酵素であるTSと結合するため、TS活性が阻害され、デオキシウリジン一リン酸 (dUMP) からチミジル酸へのTSによるメチル化を阻害することにより、チミジン欠乏をきたし、DNA合成を抑制する。

このFdUMPとTSの結合によるチミジル酸の合成阻害には、基質として5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH₂-THF) が必要であるが、LVは生体内で還元され、この5,10-CH₂-THFとなる。5,10-CH₂-THFが豊富に存在するとFdUMP-TS結合にさらに強固な三元複合体 (ternary complex) を形成することで、三元複合体からのTSの解離を遅延させることにより、5-FUの抗腫瘍効果を増強する。

なお、LVは等量のdiastereoisomers (*d*-体、*l*-体) よりなる合成葉酸誘導体である。Cofactorとして働くのはnatural isomerである*l*-体であり、*d*-体はほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されることが知られている。従って、次ページのテガフル・ウラシル配合剤/LVの作用機序ではLVを*l*-体 (*l*-LV) として表記した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序 (つづき)



《略語表》

THF : tetrahydrofolate	DHF : dihydrofolate
5,10-methylene THF : 5,10-methylene tetrahydrofolate	
5,10-methenyl THF : 5,10-methenyl tetrahydrofolate	
5-methyl THF : 5-methyl tetrahydrofolate	TS : thymidylate synthase
dUMP : deoxyuridine monophosphate	dTMP : deoxythymidine monophosphate
dTDP : deoxythymidine diphosphate	dTTP : deoxythymidine triphosphate
FUrd : fluorouridine	FUMP : fluorouridine monophosphate
FUDP : fluorouridine diphosphate	FUTP : fluorouridine triphosphate
FdUrd : fluorodeoxyuridine	FdUMP : fluorodeoxyuridine monophosphate
FdUDP : fluorodeoxyuridine diphosphate	FdUTP : fluorodeoxyuridine triphosphate

テガフルール・ウラシル配合剤/LVの作用機序

[文献4)より改変]

(2) 薬効を裏付ける
試験成績⁵⁻⁷⁾

1) 5-FUの効果を増強するLV及びLVの代謝物である5-メチルテトラヒドロ葉酸(5-MTHF)の濃度<in vitro>⁵⁾

下表に示したように、5-FU、5-FU+LV及び5-FU+5-MTHFはそれぞれ結腸癌細胞COLO205に対して、ホルマザン吸光度を指標とした細胞増殖抑制率において有意な抑制効果を示した。LVは ℓ -体として6nM以上の濃度で、5-MTHFは ℓ -体として1 μ M以上の濃度で5-FUの細胞増殖抑制作用を有意に増強した。

5-FUの効果を増強するLVの濃度

5-FUの効果を増強する5-MTHFの濃度

薬 剤 濃 度		T/C (%)	薬 剤 濃 度		T/C (%)
5-FU (μ M)	LV ^{*1)} (nM)		5-FU (μ M)	5-MTHF ^{*1)} (μ M)	
0.4	0	65.0	0.4	0	56.4
	1.5	59.3		0.25	57.3
	3	58.4		0.5	59.2
	6	54.4 ^{*2)}		1	50.1 ^{*2)}
	12	53.1 ^{*2)}		2	40.8 ^{*2)}
	24	52.2 ^{*2)}		4	39.0 ^{*2)}

細胞：ヒト結腸癌株COLO205

薬剤接触時間：5日間

T/C：MTT-assayにおける薬剤処理群の平均吸光度/薬剤無処理対照群の平均吸光度

*1)：濃度はいずれも ℓ -体として表記

*2)：p<0.01(5-FU単独群に対して、Dunnett検定)

2) ヒト結腸癌株に対するテガフル・ウラシル配合剤とLVの併用効果
<in vivo>^{6,7)}

本療法の適応目的癌腫である大腸癌に対するLVによるテガフル・ウラシル配合剤の効果増強作用を評価する目的で、ヒト結腸癌由来株KM20C、KM12C及びCo-3を用いてテガフル・ウラシル配合剤単独投与とテガフル・ウラシル配合剤/LV併用投与による抗腫瘍効果と毒性をヌードマウス皮下移植系にて比較した。

テガフル・ウラシル配合剤単独投与群及びテガフル・ウラシル配合剤/LV併用投与群は、腫瘍体積比より算出した増殖抑制率(IR)において無処置対照群に対して3腫瘍株とも有意な抑制効果を示した。また、テガフル・ウラシル配合剤単独投与群のIRは29.1~53.9%、LV 20mg/kg/dayの併用投与群のIRは43.6~69.8%を示し、すべての株においてLVの併用投与によりテガフル・ウラシル配合剤の抗腫瘍効果は有意に増強された。なお、いずれの株の系においてもテガフル・ウラシル配合剤単独投与群とテガフル・ウラシル配合剤/LV併用投与群の体重変化率間に有意な差は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{5~7)}
(つづき)

ヌードマウス移植ヒト結腸癌に対する
テガフル・ウラシル配合剤とLVの併用効果

腫瘍株	テガフル・ウラシル配合剤		テガフル・ウラシル配合剤/LV	
	IR(%)	BW(%)	IR(%)	BW(%)
KM20C	53.9	-5.1	69.8**	-5.7
KM12C	49.7	-13.3	67.0**	-16.4
Co-3	29.1	-15.2	43.6*	-16.2

薬剤は9日間連続経口投与

IR：腫瘍体積比より算出した腫瘍増殖抑制率 BW：体重変化率

*p<0.05、**p<0.01(テガフル・ウラシル配合剤単独投与群に対して、Dunnett検定)

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

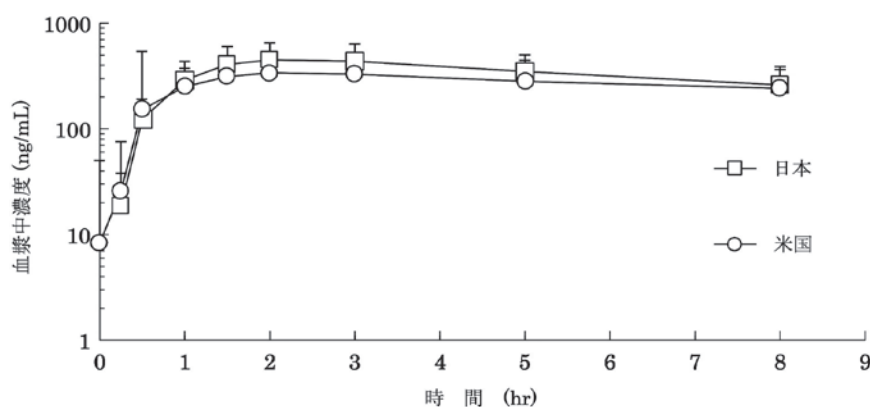
(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認
された血中濃度³⁾

1) テガフル・ウラシル配合剤/LV投与後の血漿中LV濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータ³⁾

進行再発結腸・直腸癌に対するブリッジング試験 [テガフル・ウラシル配合剤：300mg/m²/日+LV：75mg/日、いずれも1日3分割投与で28日間投与・7日間休薬を1クールとする] の第1クール初日の初回投与時に測定されたLVの血漿中濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータを下に示した。



テガフル・ウラシル配合剤/LV投与後の血漿中LV濃度推移

テガフル・ウラシル配合剤/LV投与後の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
FT	日本 41063.2 ± 10376.9 (44)	9158.7 ± 1910.1 (44)	0.8 ± 0.4 (44)	6.5 ± 1.8 (44)
	米国 23857.8 ± 7469.2 (43)	5470.7 ± 2013.7 (43)	1.3 ± 1.0 (43)	5.4 ± 1.3 (40)
Uracil	日本 5989.5 ± 3255.1 (44)	6867.2 ± 3772.3 (44)	0.8 ± 0.4 (44)	0.2 ± 0.1 (39)
	米国 3610.6 ± 3218.7 (39)	3409.2 ± 3305.3 (43)	1.2 ± 0.8 (43)	0.2 ± 0.1 (24)
5-FU	日本 223.1 ± 154.8 (44)	245.0 ± 192.6 (44)	0.7 ± 0.4 (44)	0.3 ± 0.1 (44)
	米国 164.0 ± 118.4 (43)	152.2 ± 154.2 (43)	1.1 ± 0.9 (43)	0.6 ± 0.8 (41)
LV	日本 2659.8 ± 1156.5 (44)	473.6 ± 214.0 (44)	2.2 ± 0.6 (44)	7.0 ± 1.9 (44)
	米国 2241.2 ± 942.2 (42)	436.3 ± 293.1 (43)	2.3 ± 1.1 (43)	7.7 ± 2.6 (38)
5-MTHF	日本 2046.7 ± 889.7 (43)	468.0 ± 193.0 (44)	2.3 ± 0.9 (44)	3.1 ± 1.4 (36)
	米国 1498.5 ± 544.9 (37)	337.8 ± 116.4 (43)	2.8 ± 1.7 (43)	3.9 ± 1.3 (26)

() : 解析例数

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度³⁾
(つづき)

2) テガフル・ウラシル配合剤とLVの相互作用

米国における進行再発結腸・直腸癌患者19名(1例は併用時の採血が得られず、解析から除外)にテガフル・ウラシル配合剤200mg/body、LV 30mg/bodyをクロスオーバーで単独あるいは同時併用投与し、FT、Uracil及び5-FUの体内動態に対するLVの影響と、LV及び5-MTHFの体内動態に対するテガフル・ウラシル配合剤の影響を検討した。

① テガフル・ウラシル配合剤の薬物動態に対するLVの影響

LVはFTの血漿中薬物動態に影響を与えなかった。また、Uracilと5-FUはLVの併用によりCmaxとAUC₀₋₈が低下したが、有意な差ではなかった。

テガフル・ウラシル配合剤の薬物動態に対するLVの影響

測定物質	投与群	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₈ (ng/mL)	T _{1/2} (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
FT	テガフル・ウラシル配合剤	18	6714 ± 2400	0.5 (0.25-3)	26129 ^a ± 7929	6.2 ± 2.9	5.3 ± 2.0	44.1 ± 18.7
	テガフル・ウラシル配合剤/LV	18	6356 ± 2180	0.75 (0.25-3)	26931 ^a ± 8150	6.4 ± 2.6	4.6 ± 1.6	40.3 ± 12.1
Uracil	テガフル・ウラシル配合剤	18	2975 ± 2706	0.75 (0.5-3)	1981 ± 1034	0.42 ^b ± 0.57	254 ^b ± 116	223 ^b ± 489
	テガフル・ウラシル配合剤/LV	18	2730 ± 2230	1.0 (0.25-2)	1843 ± 1266	0.31 ^b ± 0.22	436 ^b ± 687	384 ^b ± 1078
5-FU	テガフル・ウラシル配合剤	18	161.9 ± 141.8	0.5 (0.25-3)	120.8 ± 67.3	-	-	-
	テガフル・ウラシル配合剤/LV	18	98.3 ± 67.5	1.0 (0.25-2)	96.0 ± 58.3	-	-	-

Cmax、AUC₀₋₈、T_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値 ± 標準偏差 Tmax：中央値(最小値-最大値)
解析例数：a：17例、b：15例、-：解析せず

② LVの薬物動態に対するテガフル・ウラシル配合剤の影響

テガフル・ウラシル配合剤の併用によりLVのCmax、AUC₀₋₈は上昇したが、有意な差ではなかった。また、5-MTHFのCmax、AUC₀₋₈についてもテガフル・ウラシル配合剤は影響を与えなかった。

LVの薬物動態に対するテガフル・ウラシル配合剤の影響

測定物質	投与群	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₈ (ng/mL)	T _{1/2} (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
LV	LV	17	252 ± 111	2.0 (1.5-5)	1439 ± 678	7.7 ^a ± 2.2	10.8 ^a ± 3.8	117 ^a ± 50
	テガフル・ウラシル配合剤/LV	17	293 ± 126	2.0 (1.5-5)	1628 ^c ± 765	7.5 ^b ± 2.6	9.6 ^b ± 3.6	99 ^b ± 38
5-MTHF	LV	18	317 ± 119	2.0 (1.5-3)	1373 ± 448	-	-	-
	テガフル・ウラシル配合剤/LV	18	319 ± 98	2.0 (1.5-5)	1393 ^d ± 495	-	-	-

Cmax、AUC₀₋₈、T_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値 ± 標準偏差 Tmax：中央値(最小値-最大値)
解析例数：a：13例、b：14例、c：16例、d：17例、-：解析せず

注)承認されているホリナート・テガフル・ウラシル療法の用法及び用量と異なる。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度³⁾
(つづき)

3) 用量反応性及び定常状態の確認

米国における進行再発結腸・直腸癌患者18名を3群に分け、各6名の患者にテガフル・ウラシル配合剤100mg、200mg、400mgをLV 25mg (固定) と同時に経口単回投与し、テガフル・ウラシル配合剤の用量とFT、Uracil及び5-FUの薬物動態との関係を検討した。また、テガフル・ウラシル配合剤 (300mg/m²/日) 及びLV (75mg/日) を併用し、1日3回に分割し28日間反復経口投与したときのFT、Uracil、5-FU、LV及び5-MTHFの薬物動態を検討し、定常状態の確認を行った。

① 単回投与における薬物動態

テガフル・ウラシル配合剤/LV単回投与後のFT、Uracil、5-FU、LV及び5-MTHFの薬物動態パラメータを下表に示した。

FTのAUC₀₋₂₄、Uracil及び5-FUのAUC₀₋₂₄、Cmaxはテガフル・ウラシル配合剤の用量の増加率以上の上昇がみられたが、FTのCmaxはテガフル・ウラシル配合剤の100~400mgの範囲で用量に対して線形であった。

テガフル・ウラシル配合剤/LV単回投与後の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	例数	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
FT	6	100	3178 ± 944	0.8 (0.5-1.5)	17762 ± 5449	5.9 ± 2.2	5.6 ± 2.0	43.1 ± 6.9
	6	200	6586 ± 2722	1.0 (0.25-2.0)	39035 ± 15311	7.5 ± 3.0	5.3 ± 2.6	49.6 ± 10.0
	6	400	12795 ± 4592	1.3 (1.0-5.0)	107716 ± 33374	8.4 ± 1.0	3.5 ± 1.4	41.6 ± 11.7
Uracil	6	100	704 ± 625	1.3 (0.25-1.5)	496 ± 319	0.4 ^a ± 0.1	488 ^a ± 299	302 ^a ± 245
	6	200	3754 ± 2807	1.0 (0.25-2.0)	2640 ± 1755	0.5 ^c ± 0.5	468 ^c ± 668	704 ^c ± 1430
	6	400	8754 ± 6609	1.8 (1.5-3.0)	11875 ± 8786	0.5 ^b ± 0.2	72.8 ^b ± 48.9	59.6 ^b ± 61.7
5-FU	6	100	41 ± 37	0.8 (0.25-1.5)	32 ± 16	—	—	—
	6	200	215 ± 192	1.0 (0.25-3.0)	172 ± 109	—	—	—
	6	400	373 ± 307	1.8 (1.5-5.0)	690 ± 517	—	—	—
LV	18	25	402 ± 253	2.0 (1.5-5.0)	4029 ± 3083	10.3 ^d ± 5.4	6.6 ^d ± 5.3	85.1 ^d ± 69.9
5-MTHF	18	25	345 ± 90	2.5 (1.5-5.0)	1741 ± 785	—	—	—

Cmax、AUC₀₋₂₄、T_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値 ± 標準偏差
Tmax：中央値(最小値-最大値)
解析例数：a：3例、b：4例、c：5例、d：17例、—：解析せず

注)承認されているホリナート・テガフル・ウラシル療法の用法及び用量と異なる。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度³⁾(つづき)

② 反復投与における薬物動態

テガフル・ウラシル配合剤300mg/m²/日、LV 75mg/日を連日投与したときの8、15、28日目のFT、Uracil、5-FU、LV及び5-MTHFの薬物動態パラメータを下表に示した。

FT、Uracil、5-FUの血漿中濃度推移は8、15、28日目ではほぼ同様の推移を示した。これらのCmax、Tmax及びAUC₀₋₈はほぼ同じ値を示しており、8日目で定常状態に達し、28日間投与で蓄積は生じないものと考えられた。5-FUの血漿中濃度はテガフル・ウラシル配合剤投与後30分から1時間でピークに達し、おおよそ200ng/mLであった。

LVや5-MTHFにおいてもCmax、Tmax及びAUC₀₋₈は8、15、28日目ではほぼ同じ値であった。LV、5-MTHFのCmaxは単回投与時と比較して反復投与時で高い値を示した。

テガフル・ウラシル配合剤/LV反復投与後の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	例数	採血日(日目)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₈ (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)	CLT/F (L/h)	Vd/F (L)
FT	17	8	10733 ± 3702	0.5 (0.25-3.0)	51888 ^c ± 19076	6.6 ± 2.3	4.6 ± 1.8	39.4 ± 7.8
	17	15	10909 ± 3130	1.0 (0.25-3.0)	55955 ^c ± 21158	7.1 ± 4.0	4.4 ± 1.8	39.5 ± 14.6
	17	28	10752 ± 2727	1.0 (0.5-5.0)	56807 ± 16828	10.7 ± 3.2	4.0 ± 1.2	58.9 ± 14.8
Uracil	17	8	3361 ± 2894	1.0 (0.25-3.0)	2972 ^b ± 2833	0.7 ^a ± 1.0	250 ^a ± 190	285 ^a ± 522
	17	15	4539 ± 2815	1.0 (0.25-3.0)	3856 ^c ± 2466	0.6 ^c ± 1.0	159 ^c ± 123	112 ^c ± 129
	17	28	3765 ± 2740	1.0 (0.5-1.5)	3215 ^c ± 2309	2.0 ± 5.7	194 ± 156	474 ± 1304
5-FU	17	8	226 ± 172	0.5 (0.25-3.0)	249 ^c ± 153	—	—	—
	17	15	235 ± 137	0.5 (0.25-5.0)	269 ^c ± 129	—	—	—
	17	28	196 ± 153	1.0 (0.5-1.5)	226 ^c ± 134	—	—	—
LV	18	8	768 ± 323	1.8 (0.5-3.0)	4683 ^d ± 1774	10.6 ± 7.3	6.1 ± 2.2	98 ± 85
	18	15	742 ± 252	1.5 (0.0-3.0)	4250 ^c ± 1288	15.2 ± 26.7	6.3 ± 1.9	110 ± 130
	16	28	684 ± 373	1.5 (1.0-3.0)	4214 ± 2294	11.7 ± 5.6	7.4 ± 3.7	137 ± 154
5-MTHF	18	8	642 ± 116	3.0 (2.0-5.0)	3622 ^d ± 811	—	—	—
	18	15	665 ± 106	2.0 (1.5-8.0)	3701 ± 901	—	—	—
	16	28	634 ± 198	2.0 (1.0-5.0)	3755 ± 1264	—	—	—

Cmax、AUC₀₋₈、T_{1/2}、CLT/F、Vd/F：平均値 ± 標準偏差 Tmax：中央値(最小値-最大値)
 解析例数：a：14例、b：15例、c：16例、d：17例、—：解析せず

(2) 臨床試験で確認された血中濃度³⁾
(つづき)

4) 人種差(ブリッジング)³⁾

日米のブリッジング試験での成績 [1) テガフルール・ウラシル配合剤/LV投与後の血漿中LV濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータ] に示すように、FT、5-FU、Uracil、LV及び5-MTHFのCmax及びAUC₀₋₈はすべて日本人で高い傾向が見られた。しかし、LVについての日米間の差は小さかった。

<参考>

最高血中濃度到達時間³⁾

LV：約2時間

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響⁸⁾

米国及びカナダにおける進行癌患者25名にテガフルール・ウラシル配合剤200mg/body及びLV 30mg/bodyをクロスオーバーで絶食後(10時間)あるいは摂食後(5分)に投薬し、FT、Uracil、5-FU、LV及び5-MTHFの体内動態に対する食事の影響について検討した。なお、摂食時の食事は721kcalの高脂肪食とした。

注)承認されているホリナート・テガフルール・ウラシル療法の用法及び用量と異なる。

① テガフルール・ウラシル配合剤の薬物動態に及ぼす食事の影響

FTについてはCmaxは摂食群に比べ絶食群で高く、食事の影響が見られた。AUC_{0-t}に関しては両群間で差が見られず、食事の影響はないと考えられた。

Uracilと5-FUについては絶食群に比べ摂食群のCmaxとAUC_{0-t}が低く、食事の影響が見られた。摂食群のUracil及び5-FUのAUCはそれぞれ66%及び37%減少した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響⁸⁾
(つづき)

**絶食群、摂食群におけるテガフル・ウラシル配合剤/LV投与後の
FT、Uracil及び5-FUの薬物動態パラメータ**

測定物質	薬物動態パラメータ ^a	絶食群	摂食群
FT	Cmax (ng/mL)	6623 ± 1598	4391 ± 960
	Tmax (h) ^b	1.0(0.5, 2.0)	3.0(1.5, 5.0)
	AUC _{0-t} (ng · h/mL) ^c	51338 ± 16202	50138 ± 13840
	T _{1/2} (h) ^d	8.3 ± 2.8	7.5 ± 1.5
	AUC _{0-∞} (ng · h/mL) ^d	57622 ± 20092	53637 ± 18229
Uracil	Cmax (ng/mL)	2823 ± 2647	682 ± 757
	Tmax (h) ^b	1.0(0.25, 2.0)	2.0(0.5, 5.0)
	AUC _{0-t} (ng · h/mL) ^c	2362 ± 1894	808 ± 928
	T _{1/2} (h)	0.88 ± 1.9 ^e	- ^f
	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	2430 ± 1782 ^e	- ^f
5-FU	Cmax (ng/mL)	115 ± 116	34 ± 42
	Tmax (h) ^b	0.5(0.25, 2.0)	2.0(0.5, 5.0)
	AUC _{0-t} (ng · h/mL) ^c	118 ± 95	74 ± 85
	T _{1/2} (h)	3.4 ± 2.0	3.2 ± 2.1 ^e
	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	126 ± 96	82 ± 79 ^e

平均値 ± 標準偏差

a 解析例数：22例

b 中央値(最小値, 最大値)

c 解析に用いた最終時点はFTでは8-24h、5-FUでは3-24h、Uracilでは1.5-8h

d T_{1/2}：見かけの半減期、AUC_{0-∞}：見かけの半減期より計算

e 解析例数：19例

f 14例で最終消失相が認められず、解析できなかった

② LV及び5-MTHFの薬物動態に及ぼす食事の影響

LVと5-MTHFについては絶食群に比べ摂食群のCmaxとAUC_{0-t}が高く、食事の影響が見られた。LV及び5-MTHFのAUCはそれぞれ61%及び46%上昇した。

**絶食群、摂食群におけるテガフル・ウラシル配合剤/LV投与後の
LV及び5-MTHFの薬物動態パラメータ**

測定物質	薬物動態パラメータ ^a	絶食群	摂食群
LV	Cmax (ng/mL)	346 ± 252 ^e	453 ± 254 ^g
	Tmax (h) ^b	2.5(1.5, 5.0) ^e	3.0(2.0, 8.0) ^g
	AUC _{0-t} (ng · h/mL) ^c	3131 ± 2841 ^e	5039 ± 4110 ^g
	T _{1/2} (h) ^d	15.4 ± 13.4 ^f	9.8 ± 4.1 ^h
	AUC _{0-∞} (ng · h/mL) ^d	5552 ± 2983 ^f	7372 ± 5723 ^h
5-MTHF	Cmax (ng/mL)	343 ± 139	391 ± 107
	Tmax (h) ^b	3.0(1.5, 5.0)	5.0(2.0, 8.0)
	AUC _{0-t} (ng · h/mL) ^c	2975 ± 2319	4333 ± 2074
	T _{1/2} (h) ^d	8.8 ± 7.4 ⁱ	9.5 ± 5.4 ^j
	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	4959 ± 4658 ⁱ	5815 ± 4463 ^j

平均値 ± 標準偏差

a 解析例数：22例

b 中央値(最小値, 最大値)

c 解析に用いた最終時点はLVでは1.5-24h、5-MTHFでは3-24h

d T_{1/2}：見かけの半減期、AUC_{0-∞}：見かけの半減期より計算

e 解析例数：18例、f 解析例数：16例、g 解析例数：19例

h 解析例数：14例、i 解析例数：20例、j 解析例数：15例

<p>2. 薬物速度論的 パラメータ</p>	<p>*：下記(3)～(5)については、日米ブリッジング試験(テガフルール・ウラシル配合剤：300mg/m²/日とLV：75mg/日の併用投与)での日本人のデータである。</p>
<p>(1) 解析方法</p>	<p>日米ブリッジング試験で日本人44症例にテガフルール・ウラシル配合剤：300mg/m²/日とLV：75mg/日を併用経口投与し、FT、5-FU、Uracil、LVの血漿中濃度測定データ(9時点)をノン・コンパートメントモデルで薬物動態解析ソフトWinNonlin (version 3.1；Pharsight Co、Apex、North Carolina)を用いて解析した。</p>
<p>(2) 吸収速度定数</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(3) 消失速度定数*</p>	<p>LV：0.099hr⁻¹ <参考> FT：0.107hr⁻¹ Uracil：3.465hr⁻¹</p>
<p>(4) クリアランス (CL/F)*</p>	<p>LV：3.8L/h/m² <参考> FT：1.9L/h/m² Uracil：64.1L/h/m²</p>
<p>(5) 分布容積*</p>	<p>LV：39.1L/m² <参考> FT：17.3L/m² Uracil：60.5L/m²</p>
<p>(6) その他</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>3. 母集団(ポピュレーション)解析</p>	
<p>(1) 解析方法</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(2) パラメータ変動要因</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>4. 吸収^{9, 10)}</p>	<p>吸収部位：該当資料なし <参考>外国データ⁹⁾ 腸管から吸収される。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収^{9, 10)}

(つづき)

吸収率：該当資料なし

<参考>外国データ¹⁰⁾

ヒトに25、50又は100mgのLVを経口投与したとき、血漿中 l -LV及び l -LV由来の5-MTHFのAUC/Doseは投与量の増加と共に減少し、吸収の飽和が示唆された。

LV投与後の l -LV、 d -LV及び5-MTHFのAUC

投与法	n	AUC ₀₋₈ (units : mg · min/L)		
		l -LV	d -LV	5-MTHF
静注				
25mg×1	6	28.4 ± 3.5 ^{a)}	956 ± 97	129 ± 12
50mg×1	12	78.3 ± 7.4	2303 ± 213	310 ± 35
100mg×1	6	107 ± 5.2	4379 ± 332	480 ± 55
経口				
25mg×9 ^{b)}	6	0.89 ± 0.17	193 ± 26	226 ± 14
50mg×1	12	0.78 ± 0.20	392 ± 61	240 ± 29
100mg×1	12	0.72 ± 1.5	264 ± 43	234 ± 26

a) Mean ± S.E.

b) 8時間間隔で9回投与し、最終投与後の血漿中濃度より算出

腸肝循環：該当資料なし

バイオアベイラビリティ¹¹⁾

LV：データなし

<参考> FT：100%¹¹⁾

Uracil：データなし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門
通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への
移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率¹²⁾

LV：該当資料なし

<参考>

FTはヒトγ-グロブリンに対して約3%¹²⁾

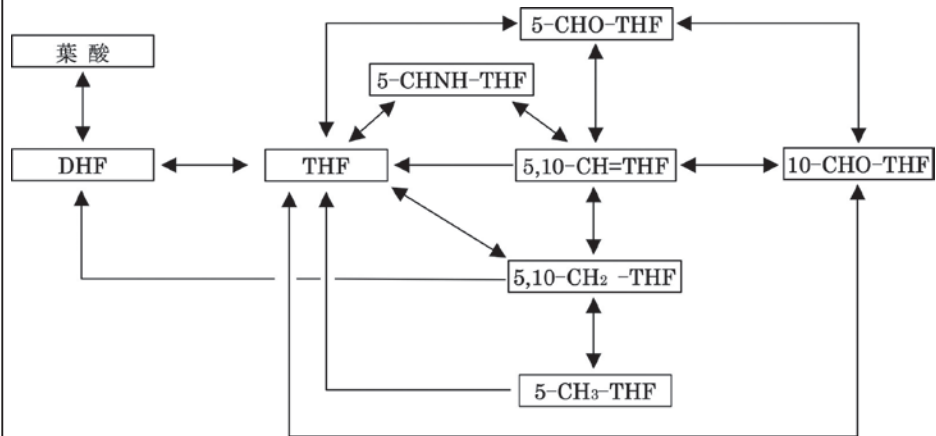
Uracil：蛋白との結合なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

LVは還元型葉酸であり、等量のdiastereoisomers (*d*-体、*l*-体)よりなる合成葉酸誘導体である。Cofactorとして働くのはnatural isomerである*l*-体であり、*d*-体はほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されることが知られている。参考となる葉酸代謝経路を下図に示した。

葉酸代謝経路 [代謝マップ、東京化学同人(1981)]



<略語表>

DHF：dihydrofolate

THF：tetrahydrofolate

5-CHNH-THF：5-formimino tetrahydrofolate

5-CH-THF：5-methenyl tetrahydrofolate

5,10-CH=THF：5,10-methenyl tetrahydrofolate

10-CHO-THF：10-formyl tetrahydrofolate

5,10-CH₂-THF：5,10-methylene tetrahydrofolate

5-CH₃-THF：5-methyl tetrahydrofolate

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

<参考>

FTから5-FUへの変換(代謝)に、ヒト肝チトクロームP-450の分子種としてCYP2A6が主に関与している¹³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁵⁾

*In vitro*で5日間ヒト結腸癌株に接触させた場合、LVは0.006μM以上、またLVの代謝物である5-MTHFは1μM以上の濃度で5-FUの細胞増殖抑制効果を増強した(いずれも*l*-体として)⁵⁾。

「Ⅵ-2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄	<p>(1) 排泄部位及び経路 主に腎臓</p> <p>(2) 排泄率¹⁴⁾</p> <p>(3) 排泄速度 ヒトに125mg/m²のLVを静脈内投与したとき、投与後24時間までの<i>l</i>-LV及び5-MTHFの尿中排泄率は<i>l</i>-LV投与量の29及び31%、<i>d</i>-LVの尿中排泄率は<i>d</i>-LV投与量の75%であり¹⁴⁾、腎が主要排泄経路であると考えられた。</p> <p>注)承認されているホリナート・テガフル・ウラシル療法の用法及び用量と異なる。</p>
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容と

その理由^{1, 2, 15, 16)}

1. 警告

1.1 ホリナート・テガフル・ウラシル療法は、テガフル・ウラシル配合剤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ので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、「2.禁忌」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。

1.2 本療法において重篤な下痢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、患者の状態を十分観察し、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.4、11.1.5参照]

1.3 本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制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(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、11.1.1、11.1.2参照]

1.4 本療法とテガフル・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。[2.5、10.1参照]

(解説)

1.1 外国で実施された生存期間をエンドポイントとした本療法の臨床第Ⅲ相試験において、病勢進行以外の理由により死亡した症例は409例中15例(4%)で、そのうち本療法の毒性にも関連があるとされた症例は409例中3例(<1%)認められた¹⁾。また、テガフル・ウラシル配合剤の通常療法やレボホリナート・フルオロウラシル療法においても、重篤な副作用により死亡に至った症例が報告されている。

1.2 外国で実施された本療法の臨床第Ⅲ相試験で下痢の発現率は594例中373例(63%)であり、グレード3-4は120例(20%)であった^{1, 2)}。

1.3 テガフル・ウラシル配合剤において、劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告されている¹⁵⁾。また、重篤な骨髄抑制は、テガフル・ウラシル配合剤及びレボホリナート・フルオロウラシル療法で報告されている。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容と

その理由^{1, 2, 15, 16)}

(つづき)

1.4 薬理的にはギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝酵素(ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD))を可逆的に阻害することにより、血中5-FU濃度が上昇する。ラットでテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(テガフルとして5mg/kg)単独あるいはテガフル・ウラシル配合剤(テガフルとして6mg/kg)との併用7日間反復経口投与の最終投与2時間後の血漿中5-FU濃度を測定した結果、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤単独投与に比較してテガフル・ウラシル配合剤の併用投与で2.8倍の濃度を示し、相乗的な増加が認められた¹⁶⁾。

2. 禁忌内容と

その理由^{1~3, 17, 18)}

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 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。〕

2.2 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。〕

2.3 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。〕

2.4 本剤の成分又はテガフル・ウラシル配合剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.5 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〔1.4、10.1参照〕

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕

(解説)

2.1 同効薬(I-LV)の記載を参考に、臨床試験の結果に基づいた。また、テガフル・ウラシル配合剤の投与やレボホリナート・フルオロウラシル療法では、重篤な骨髄抑制により死亡に至った症例が報告されている。

2.2 同効薬(I-LV)の記載を参考に、臨床試験の結果に基づいた。すなわち、外国で実施された本療法の臨床第Ⅲ相試験^{1, 2)}では下痢の発現率は594例中373例(63%)であり、グレード3-4は120例(20%)であった。また、ブリッジング試験³⁾においても臨床第Ⅲ相試験と同様、グレード3-4を含め高い発現率で下痢が認められた。

2.3 同効薬(I-LV)の記載を参考に、臨床試験の結果に基づいた。すなわち、外国での臨床第Ⅲ相試験^{1, 2)}及び日米でのブリッジング試験³⁾で、グレード3-4を含め高い発現率で骨髄抑制が認められた。また、臨床第Ⅲ相試験では、感染症の報告があったものは594例中131例(22%)で、そのうちグレード3-4は18例(3%)であった。

2.4 テガフル・ウラシル配合剤の記載に基づく。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2. 禁忌内容と

その理由^{1~3, 17, 18)}

(つづき)

2.5 ギメラシルの血中からの消失及びDPDへの影響、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤のDLT(用量制限毒性)である骨髄抑制の回復までに要する期間(概ね1週間)を考慮し、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の投与中止後少なくとも7日以内はテガフル・ウラシル配合剤を投与しないこととしたことより、本療法もこれに従った。

2.6 テガフル・ウラシル配合剤を投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告¹⁷⁾がある。また、動物実験でテガフル・ウラシル配合剤について催奇形作用の報告¹⁸⁾(妊娠ラットで胎児の骨格異変、化骨遅延等が認められている)がある。

3. 効能又は効果に関連する注意と

その理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由⁸⁾

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

5. 重要な基本的注意とその理由^{1~3, 15)}

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な下痢・腸炎等が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、11.1.4、11.1.5参照]

8.2 劇症肝炎、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.1、11.1.2参照]

8.3 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[1.3、9.1.2参照]

(解説)

8.1 外国で実施された本療法の臨床第Ⅲ相試験^{1, 2)}での下痢の発現率は63%(373/594例)であり、グレード3-4は20%(120/594例)であった。また、ブリッジング試験³⁾においても臨床第Ⅲ相試験と同様、グレード3-4を含め高い発現率で下痢が認められた。

8.2 テガフル・ウラシル配合剤及び本療法には骨髄抑制作用があり、テガフル・ウラシル配合剤では劇症肝炎等の重篤な副作用が報告されている¹⁵⁾。

8.3 骨髄抑制により感染症・出血傾向をおこすおそれがある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 特定の背景を有する

患者に関する注意

- (1) 合併症・既往歴等のある患者¹⁹⁾

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者(重篤な骨髄抑制を除く)

骨髄抑制が増強するおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者(重篤な感染症を除く)

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.1参照]

9.1.3 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.7参照]

9.1.4 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.12参照]

9.1.5 耐糖能異常のある患者

耐糖能異常が悪化するおそれがある。

9.1.6 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.1.7 前化学療法を受けていた患者

下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

(解説)

9.1.1 テガフル・ウラシル配合剤及び本療法には骨髄抑制作用があり、骨髄抑制が増強されるおそれがある。

9.1.2 テガフル・ウラシル配合剤及び本療法には骨髄抑制作用があり、感染症が悪化するおそれがある。

9.1.3 テガフル・ウラシル配合剤には狭心症、不整脈、心筋梗塞等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 テガフル・ウラシル配合剤には消化管潰瘍、消化管出血が報告されており、症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 テガフル・ウラシル配合剤及び本療法には耐糖能異常が報告されており、耐糖能異常が悪化するおそれがある¹⁹⁾。

9.1.6 他の抗悪性腫瘍剤において水痘患者で致命的な全身障害があらわれたとの報告がある。

9.1.7 他の化学療法や放射線治療においても下痢、骨髄抑制等の副作用が発現するため、これらの副作用が増強されるおそれがある。

- (2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(解説)

テガフル・ウラシル配合剤で腎排泄が減少し、副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎障害(急性腎障害、ネフローゼ症候群、BUN上昇、クレアチニン上昇等)が報告されており、腎障害が悪化するおそれがある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者

肝障害が悪化するおそれがある。

(解説)

9.3.1 テガフル・ウラシル配合剤で劇症肝炎等の肝障害が報告されており、肝障害が悪化又は再発するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者^{20, 21)}

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

(解説)

一般にフルオロウラシル系薬剤の性腺に対する影響は他の抗悪性腫瘍剤に比べ強いものではないが、精巣等に影響を及ぼすおそれがある。また、抗悪性腫瘍剤により、無月経、卵巣病変所見が認められたとの報告^{20, 21)}がある。

(5) 妊婦^{17, 18)}

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。テガフル・ウラシル配合剤を投与された女性において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている)がある。[2.6参照]。

(6) 授乳婦²²⁾

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。テガフル・ウラシル配合剤の動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児での使用経験がないため、小児に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しているため、特に消化器障害(下痢、口内炎等)、骨髄抑制があらわれやすい。

(解説)

一般的に、高齢者では生理機能が低下しているため副作用が発現しやすい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌と

その理由¹⁶⁾

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン) [1.4、2.5参照]	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(2) 併用注意と

その理由²³⁾

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがある。必要に応じてフェニトインの血中濃度を測定し、フェニトインの用量調節を行い、注意して投与すること。異常が認められた場合には本療法を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	テガフルがワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	消化管障害、血液障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。
葉酸代謝拮抗剤(スルファメトキサゾール・トリメトプリム等)	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	ホリナートによって葉酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

8. 副作用

(1) 重大な副作用と
初期症状^{15, 24~31)}

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制(頻度不明^{注1)})、溶血性貧血等の血液障害(頻度不明^{注1)})

汎血球減少、無顆粒球症(症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向、溶血性貧血等があらわれることがある。

[1.3、8.2、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 劇症肝炎等の重篤な肝障害(頻度不明^{注1)})

[1.3、8.2参照]

11.1.3 肝硬変(頻度不明^{注1)})

長期投与においてAST、ALTの明らかな上昇を伴わずに肝硬変があらわれることがあるので、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。

11.1.4 脱水症状(頻度不明^{注1)})

激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1参照]

11.1.5 重篤な腸炎(頻度不明^{注1)})

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがあるので、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1参照]

11.1.6 白質脳症等を含む精神神経障害(頻度不明^{注1)})

白質脳症(意識障害、小脳失調、認知症様症状等を主症状とする)や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害等があらわれることがある。

11.1.7 狭心症(頻度不明^{注1)})、心筋梗塞(頻度不明^{注1)})、不整脈(頻度不明^{注1)})

狭心症、心筋梗塞、不整脈(心室頻拍等を含む)があらわれることがあるので、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3参照]

11.1.8 急性腎障害(頻度不明^{注1)})、ネフローゼ症候群(頻度不明^{注1)})

11.1.9 嗅覚脱失(頻度不明^{注1)})

嗅覚障害があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがある。

注1)テガフル・ウラシル配合剤又はレボホリナート・フルオロウラシル療法において認められた副作用のため、本療法においては頻度不明。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状^{15, 24~31)}
(つづき)

11.1.10 間質性肺炎(頻度不明^{注1)})

間質性肺炎(初期症状: 咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。

11.1.11 急性膵炎(頻度不明^{注1)})

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 重篤な口内炎(頻度不明^{注1)})、消化管潰瘍(頻度不明^{注1)})、消化管出血(頻度不明^{注1)})

[9.1.4参照]

11.1.13 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{注1)})、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明^{注1)})

11.1.14 ショック(頻度不明^{注1)})、アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)テガフル・ウラシル配合剤又はレボホリナート・フルオロウラシル療法において認められた副作用のため、本療法においては頻度不明。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用^{32~35)}

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液	赤血球減少、血色素減少、ヘマトクリット値減少、好中球減少、好酸球増多、リンパ球減少	好塩基球増多	平均赤血球容積(MCV)増加
肝臓	肝機能障害(AST、ALTの上昇等)、総ビリルビン上昇、Al-P上昇		黄疸、脂肪肝
腎臓	蛋白尿	腎機能障害(BUN、クレアチニンの上昇等)	血尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便秘、味覚異常	腹痛、心窩部痛、腹部膨満感、胃不快感、胃重感、舌炎、口唇炎	胸やけ、口角炎、口渇、胃炎、嚥下困難、腹鳴
精神神経系	倦怠感	頭痛、頭重感、耳鳴	眩暈、しびれ、興奮、末梢性ニューロパチー
皮膚 ^{注2)}	色素沈着	皮膚炎、皮膚の乾燥、手足症候群	皮膚びらん、角化、紅潮、光線過敏症、水疱、DLE様皮疹、爪の異常、脱毛、浮腫
過敏症	発疹、そう痒		蕁麻疹、発赤
循環器			動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常(ST上昇等)
その他	総蛋白低下、LDH上昇、発熱、血糖値上昇、糖尿、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下	頻尿、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下、血清カルシウム上昇	血痰、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、無月経、関節痛、灼熱感、結膜充血、咳・痰、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛、CK上昇

注1)テガフル・ウラシル配合剤又はレボホリナート・フルオロウラシル療法において認められた副作用のため、本療法においては頻度不明。

注2)色素沈着、皮膚炎等の皮膚障害は手のひら、足裏等に発現しやすいとの報告がある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用^{32~35)}
(つづき)

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度(臨床所見)

承認申請時における日米ブリッジング試験の結果より、ホリナート・テガフル・ウラシル療法の日本人に対する副作用について以下に示した。

臨床所見の評価は、登録44例の全例が対象であった。副作用のグレード別発現頻度一覧表を以下に示した。臨床所見の副作用の発現頻度は77.3% (34/44例)であり、主な副作用の内訳は、下痢38.6% (17件)、口内炎/粘膜炎34.1% (15件)、食欲不振31.8% (14件)、悪心(嘔気)と倦怠感が各29.5% (13件)であった。

重篤な副作用は、薬剤性肝障害1例、投与中止に至った副作用は、薬剤性肝障害が1例であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

項目別副作用発現頻度(臨床所見)

臨床所見	グレード				合計	副作用発現率 %		
	1	2	3	4		グレード1-4	グレード2-4	グレード3-4
副作用発現例数	17	11	6	0	34	77.3(34 / 44)	38.6(17 / 44)	13.6(6 / 44)
下痢	7	6	4		17	38.6(17 / 44)	22.7(10 / 44)	9.1(4 / 44)
口内炎	12	1	2		15	34.1(15 / 44)	6.8(3 / 44)	4.5(2 / 44)
食欲不振	11	3			14	31.8(14 / 44)	6.8(3 / 44)	
悪心(嘔気)	8	5			13	29.5(13 / 44)	11.4(5 / 44)	
倦怠感	10	3			13	29.5(13 / 44)	6.8(3 / 44)	
嘔吐	5	3			8	18.2(8 / 44)	6.8(3 / 44)	
色素沈着	8				8	18.2(8 / 44)		
発疹(皮疹)	5	2			7	15.9(7 / 44)	4.5(2 / 44)	
味覚異常	7				7	15.9(7 / 44)		
発熱	2	1			3	6.8(3 / 44)	2.3(1 / 44)	
便秘	2	1			3	6.8(3 / 44)	2.3(1 / 44)	
体重減少	1	1			2	4.5(2 / 44)	2.3(1 / 44)	
胃不快感	2				2	4.5(2 / 44)		
手足皮膚反応	2				2	4.5(2 / 44)		
掻痒感	2				2	4.5(2 / 44)		
頭痛	2				2	4.5(2 / 44)		
腹痛	2				2	4.5(2 / 44)		
頭重感	2				2	4.5(2 / 44)		
口唇炎		1			1	2.3(1 / 44)	2.3(1 / 44)	
かゆみ	1				1	2.3(1 / 44)		
しゃっくり	1				1	2.3(1 / 44)		
胃重感	1				1	2.3(1 / 44)		
乾皮症	1				1	2.3(1 / 44)		
耳鳴	1				1	2.3(1 / 44)		
心窩部不快感	1				1	2.3(1 / 44)		
舌炎	1				1	2.3(1 / 44)		
ふらつき	1				1	2.3(1 / 44)		
尿失禁	1				1	2.3(1 / 44)		
背部不快感	1				1	2.3(1 / 44)		
皮膚炎	1				1	2.3(1 / 44)		
鼻汁	1				1	2.3(1 / 44)		
頻尿	1				1	2.3(1 / 44)		
腹部膨満感	1				1	2.3(1 / 44)		
嗅覚障害	1				1	2.3(1 / 44)		

[グレード分類はNCI-CTC v1.0を基準とした。]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用^{32~35)}
(つづき)

項目別副作用発現頻度(臨床検査値異常)

臨床検査の副作用の発現頻度は81.8%(36/44例)であり、実施計画書に規定の検査項目の主な副作用の内訳は、赤血球減少50.0%(22件)、総ビリルビン上昇47.7%(21件)、ヘマトクリット値減少40.9%(18件)、ALT(GPT)上昇36.4%(16件)、AST(GOT)上昇29.5%(13件)、血色素減少と好中球減少が各27.3%(12件)及び白血球減少25.0%(11件)であった。

項目別副作用発現頻度(臨床検査値異常)

臨床所見	グレード				合計	副作用発現率 %		
	1	2	3	4		グレード1-4	グレード2-4	グレード3-4
副作用発現例数	15	15	5	1	36	81.8(36 / 44)	47.7(21 / 44)	13.6(6 / 44)
赤血球減少	14	6	2		22	50.0(22 / 44)	18.2(8 / 44)	4.5(2 / 44)
総ビリルビン上昇	10	10	1		21	47.7(21 / 44)	25.0(11 / 44)	2.3(1 / 44)
ヘマトクリット値減少	15	3			18	40.9(18 / 44)	6.8(3 / 44)	
ALT(GPT)上昇	13	2		1	16	36.4(16 / 44)	6.8(3 / 44)	2.3(1 / 44)
AST(GOT)上昇	11	1		1	13	29.5(13 / 44)	4.5(2 / 44)	2.3(1 / 44)
血色素減少	9	3			12	27.3(12 / 44)	6.8(3 / 44)	
好中球減少	10	2			12	27.3(12 / 44)	4.5(2 / 44)	
白血球減少	9	2			11	25.0(11 / 44)	4.5(2 / 44)	
リンパ球減少		8			8	18.2(8 / 44)	18.2(8 / 44)	
AL-P上昇	8				8	18.2(8 / 44)		
総蛋白低下	8				8	18.2(8 / 44)		
血清ナトリウム変動	6		1		7	15.9(7 / 44)	2.3(1 / 44)	2.3(1 / 44)
LDH上昇	5	1			6	66.7(6 / 9)	11.1(1 / 9)	
尿糖陽性	1	3	1		5	11.4(5 / 44)	9.1(4 / 44)	2.3(1 / 44)
ウロビリノーゲン陽性	3	2			5	11.4(5 / 44)	4.5(2 / 44)	
血清カルシウム変動	4	1			5	11.4(5 / 44)	2.3(1 / 44)	
高血糖			3		3	60.0(3 / 5)	60.0(3 / 5)	60.0(3 / 5)
蛋白尿	1	2			3	6.8(3 / 44)	4.5(2 / 44)	
血清クロール変動	3				3	6.8(3 / 44)		
好酸球増多	3				3	6.8(3 / 44)		
血小板減少	1		1		2	4.5(2 / 44)	2.3(1 / 44)	2.3(1 / 44)
血清カリウム変動	2				2	4.5(2 / 44)		
CRP陽性		1			1	100(1 / 1)	100(1 / 1)	
BUN上昇	1				1	2.3(1 / 44)		
クレアチニン上昇	1				1	2.3(1 / 44)		
好塩基球増多	1				1	2.3(1 / 44)		

[グレード分類はNCI-CTC v1.0を基準とした。]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用^{32~35)}
(つづき)

背景因子別副作用発現頻度(臨床所見)

日米ブリッジング試験における日本人評価対象の全例を背景因子別に分類し、副作用(臨床所見)の発現頻度について下記表に示した(背景に該当例がない場合の各副作用件数は-で示した)。

背景因子別副作用発現頻度(臨床所見)

副作用	背景因子	P.S.			合併症		前 治 療					
		0	1	2	有	無	手 術		化 療		放 射 線	
							有	無	有	無	有	無
対象例数		32	10	2	25	19	43	1	5	39	0	44
異常発現 例数		26	7	1	19	15	33	1	4	30	0	34
異常発現 件数		102	33	3	69	69	131	7	9	129	0	138
一般的全身障害	倦怠感	10	2	1	7	6	12	1	1	12	-	13
	背部不快感	1			1		1			1	-	1
	頭 痛	1	1			2	2			2	-	2
	腹 痛	2			1	1	2			2	-	2
	発 熱	3			2	1	3			3	-	3
消化管障害	食欲不振	9	4	1	7	7	13	1		14	-	14
	悪心/嘔気	11	2		5	8	12	1	1	12	-	13
	嘔 吐	6	2		3	5	8		1	7	-	8
	下 痢	14	3		7	10	16	1	1	16	-	17
	便 秘	3			1	2	3			3	-	3
	胃不快感	2			2		2		1	1	-	2
	胃重感		1			1	1			1	-	1
	腹部膨満感	1			1		1			1	-	1
	心窩部不快感	1				1	1		1		-	1
	口内炎	10	5		6	9	14	1	1	14	-	15
	口唇炎		1		1		1			1	-	1
舌 炎		1		1		1			1	-	1	
代謝栄養障害	体重減少	2			1	1	2			2	-	2
神経系障害	頭重感	1	1			2	2			2	-	2
	ふらつき		1			1	1			1	-	1
呼吸器系障害	鼻 汁	1				1	1			1	-	1
	しゃっくり	1			1		1			1	-	1
皮膚 / 皮膚付属器障害	乾皮症		1		1		1			1	-	1
	手足皮膚反応	2			2		2			2	-	2
	皮膚炎	1			1		1			1	-	1
	痒痒感	2				2	2		1	1	-	2
	かゆみ		1		1		1			1	-	1
	色素沈着	5	3		6	2	7	1		8	-	8
	発疹/皮疹	4	2	1	3	4	7			7	-	7
特殊感覚障害	味覚異常	6	1		5	2	6	1	1	6	-	7
	嗅覚障害		1			1	1			1	-	1
	耳鳴	1			1		1			1	-	1
尿生殖器障害	尿失禁	1			1		1			1	-	1
	頻 尿	1			1		1			1	-	1

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用^{32~35)}
(つづき)

背景因子別副作用発現頻度(臨床検査値異常)

同様に、背景因子別に分類した臨床検査値の副作用発現頻度について下記表に示した(背景に該当例がない場合の発現件数は-で示した)。

背景因子別副作用発現頻度(臨床検査値異常)

副作用	背景因子			P.S.		合併症		前 治 療					
								手 術		化 療		放 射 線	
	0	1	2	有	無	有	無	有	無	有	無		
対象例数	32	10	2	25	19	43	1	5	39	0	44		
異常発現 例数	29	6	1	18	18	36	0	4	32	0	36		
異常発現 件数	157	39	4	75	122	197	0	14	183	0	197		
CRP陽性	1				1	1			1	-	1		
赤血球減少	18	4		7	15	22		1	21	-	22		
血色素減少	10	2		4	8	12		1	11	-	12		
ヘマトクリット値減少	15	3		5	13	18		1	17	-	18		
白血球減少	9	2		6	5	11		1	10	-	11		
好中球減少	10	2		7	5	12		1	11	-	12		
好塩基球増多	1				1	1			1	-	1		
好酸球増多	3			1	2	3			3	-	3		
リンパ球減少	7	1		4	4	8			8	-	8		
血小板減少	2				2	2			2	-	2		
AL-P上昇	6	2		4	4	8		2	6	-	8		
AST(GOT)上昇	10	3		6	7	13			13	-	13		
ALT(GPT)上昇	13	3		6	10	16		2	14	-	16		
総ビリルビン上昇	15(1)	6		8	13(1)	21(1)		3	18(1)	-	21(1)		
総蛋白低下	6	2		2	6	8		1	7	-	8		
BUN上昇	1				1	1			1	-	1		
クレアチニン上昇	1				1	1			1	-	1		
血清Na変動	6	1		2	5	7			7	-	7		
血清K変動	2			1	1	2			2	-	2		
血清Cl変動	3			1	2	3			3	-	3		
血清Ca変動	3	2			5	5			5	-	5		
高血糖	1	1	1	2	1	3			3	-	3		
尿糖陽性	3	1	1	3	2	5			5	-	5		
LDH上昇	5	1		4	2	6		1	5	-	6		
尿蛋白	2	1		1	2	3			3	-	3		
ウロビリノーゲン陽性	4	1		1	4	5			5	-	5		

() : 中止例

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	設定されていない
11. 適用上の注意	14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
12. その他の注意	(解説) 日本製薬団体連合会の申し合わせ事項に基づき設定した。
(1) 臨床使用に基づく情報	15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 本剤と併用されるテガフル・ウラシル配合剤を投与した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。 15.1.2 フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。 15.1.3 葉酸の投与により、ビタミンB ₁₂ 欠乏による巨赤芽球性貧血(悪性貧血等)が隠蔽されるとの報告がある。
(2) 非臨床試験に基づく情報	設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- | | |
|--------------|-----------------------|
| (1) 薬効薬理試験 | 「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。 |
| (2) 安全性薬理試験 | 該当資料なし |
| (3) その他の薬理試験 | 該当資料なし |

2. 毒性試験

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 単回投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (2) 反復投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (3) 遺伝毒性試験 | 該当資料なし |
| (4) がん原性試験 | 該当資料なし |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 該当資料なし |
| (6) 局所刺激性試験 | 該当資料なし |
| (7) その他の特殊毒性 | 該当資料なし |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤：処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること) ・ 有効成分：ホリナートカルシウム水和物 なし
2. 有効期間	3年
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	<p>20. 取扱い上の注意</p> <p>アルミピロー包装開封後は湿気をさけ遮光して保存すること。</p>
5. 患者向け資材	<p>「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。</p> <p>患者向け医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者向け資材：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者指導用小冊子(ユーエフティ+ホリナート「タイホウ」療法を受けられる方へ 服用のてびき) ・ 患者指導箋(ユーエフティとホリナート「タイホウ」を服用される方へ)
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：ユーゼル[®]錠25mg、ロイコボリン[®]錠5mg、 ロイコボリン[®]錠25mg、筋注用ロイコボリン[®]</p> <p>同 効 薬：レボホリナートカルシウム</p>
7. 国際誕生年月日	1952年6月20日
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	<p>製造販売承認年月日：2016年 8月15日 承認番号：22800AMX00535000 薬価基準収載年月日：2016年12月 9日 販売開始年月日：2017年 1月17日</p>
9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更 追加等の年月日 及びその内容	該当しない
10. 再審査結果、 再評価結果公表年月日 及びその内容	該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間	該当しない										
12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は投与期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。										
13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th style="width: 20%;">HOT(9桁) 番号</th> <th style="width: 20%;">レセプト電算 処理システム 用コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ホリナート錠 25mg「タイホウ」</td> <td>3929004F2048</td> <td>3929004F2048</td> <td>125130201</td> <td>622513001</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード	ホリナート錠 25mg「タイホウ」	3929004F2048	3929004F2048	125130201	622513001
販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード							
ホリナート錠 25mg「タイホウ」	3929004F2048	3929004F2048	125130201	622513001							
14. 保険給付上の注意	<p>(1) 本製剤の使用上の注意において、ホリナート・テガフル・ウラシル療法は、テガフル・ウラシル配合剤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ので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、適応患者の選択を慎重に行い実施することとされているので、使用にあたっては十分留意すること。</p> <p>(2) 本製剤は、結腸・直腸癌の患者に対し、ホリナート・テガフル・ウラシル療法を行なう場合に限り使用されるものであること。</p> <p>(3) 本製剤は保険診療上の後発品である。</p>										

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Douillard J.Y. et al. : J. Clin. Oncol., **20**(17), 3605-3616(2002) (PMID: 12202661)
- 2) Carmichael J. et al. : J. Clin. Oncol., **20**(17), 3617-3627(2002) (PMID: 12202662)
- 3) Shirao K. et al. : J. Clin. Oncol., **22**(17), 3466-3474(2004) (PMID: 15277535)
- 4) 相羽恵介 他 : Biochemical modulationの基礎と臨床(金丸龍之介, 小西敏郎編集), 医学書院, 29-39(1995)
- 5) 岡部博之 他 : 大鵬薬品工業(株)社内資料, 研究報告書 No.204(2002)
(ユーゼル[®]錠25mg : 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.1.(5))
- 6) 岡部博之 他 : 大鵬薬品工業(株)社内資料, 研究報告書 No.205(2002)
(ユーゼル[®]錠25mg : 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.1.(1))
- 7) 岡部博之 他 : 大鵬薬品工業(株)社内資料, 研究報告書 No.206(2002)
(ユーゼル[®]錠25mg : 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.1.(2))
- 8) Damle B. et al. : Clin. Cancer Res., **7**, 517-523(2001) (PMID: 11297242)
- 9) Nixon P.F. et al. : N. Engl. J. Med., **286**(4), 175-179(1972) (PMID: 4536622)
- 10) Straw J.A. et al. : Cancer Res., **44**, 3114-3119(1984) (PMID: 6609768)
- 11) Anttila M.I. et al. : Cancer Chemother Pharmacol., **10**, 150-153(1983)
(PMID: 6305522)
- 12) 東岡俊之 他 : 応用薬理, **20**(5), 919-929(1980)
- 13) Ikeda K. et al. : Clinical Cancer Res., **6**, 4409-4415(2000) (PMID: 11106261)
- 14) 川田和仁 他 : 薬理と治療, **22**, 3889-3904(1994)
- 15) 大元謙治 他 : 臨床消化器内科, **10**(5), 705-709(1995)
- 16) 吉末訓弘 他 : 大鵬薬品工業(株)社内資料, 研究報告書 No.135(1999)
- 17) 寺浦康子 他 : 産科と婦人科, **69**(4), 483-488(2002)
- 18) 浅野間光治 他 : 応用薬理, **22**(1), 85-107(1981)
- 19) 高橋達雄 他 : 外科, **45**(9), 955-959(1983)
- 20) Sobrinho L.G. et al. : Amer. J. Obstet. Gynec., **109**(1), 135-139(1971)
(PMID: 5538962)
- 21) Morgenfeld M.C. et al. : Surg. Gynecol. Obstet., **134**, 826-828(1972)
(PMID: 5031498)
- 22) 川口安郎 他 : 応用薬理, **21**(3), 389-403(1981)
- 23) 原 富英 他 : 九州神経精神医学, **38**(1), 36-41(1992)
- 24) 向井正哉 他 : 日本癌治療学会誌, **28**(6), 942-948(1993)
- 25) 長沼睦雄 他 : 臨床神経学, **28**(9), 1058-1064(1988)
- 26) 河田典子 他 : 心臓, **22**(12), 1401-1405(1990)
- 27) 中川義久 他 : 呼吸と循環, **36**(11), 1265-1268(1988)
- 28) 馬島 尚 他 : 癌と化学療法, **13**(6), 2128-2133(1986)
- 29) 中村英生 他 : 日本鼻科学会会誌, **32**(2), 256-261(1994)
- 30) 叶内 匡 他 : 旭中央医報, **13**(1), 14-17(1991)

1. 引用文献
(つづき)

- 31) 鈴木かやの 他：日皮アレルギー, 7(2), 48-52(1999)
- 32) Horio T. et al. : Arch.Dermatol., 114(10), 1498-1500(1978) (PMID: 363059)
- 33) 田中 信 他：皮膚科の臨床, 25(4), 383-386(1983)
- 34) 荒瀬誠治 他：皮膚科の臨床, 29(10), 951-957(1987)
- 35) 都留紀子 他：皮膚科の臨床, 19(13), 1157-1166(1977)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

テガフル・ウラシル配合剤/LVの承認国

承認年	承認国
1997	モロッコ
1999	ルーマニア
2000	スペイン スウェーデン
2001	イギリス オーストリア オランダ フランス ポルトガル 南アフリカ
2002	イタリア ドイツ トルコ

効能又は効果：転移性結腸・直腸癌

用法及び用量等：テガフル・ウラシル配合剤（テガフル相当量として300mg/m²/日）をホリナートカルシウム経口剤90mg/日と併用し、1日3回の分割投与とする。食事の1時間以上前又は食後1時間以上を経ってから服用することとし、28日間連用する。以後も継続する場合は、テガフル・ウラシル配合剤/ホリナートカルシウム療法を7日間休薬した後に行う。

2. 海外における 臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

2) 小児等に関する情報

本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.4 生殖能を有する者 9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、EU (英国) のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
EUのSPC (2009年10月22日)	Adolescents, children, and infants: the safety and efficacy of the UFT and calcium folinate combination has not been established and should not be used in these patient populations.

XIII. 備考

- | | |
|---------------------------------|--------|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | |
| (1) 粉碎 | 該当資料なし |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 該当資料なし |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

MEMO

製造販売元



文献請求先及び問い合わせ先

岡山大鵬薬品株式会社

〒705-8555 岡山県備前市久々井字沖1775-1

TEL.0120-96-9771 FAX.0869-64-1130

<https://www.okayama-taiho.co.jp/>