

審査報告書

令和5年2月2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] ①エルプラット点滴静注液 50 mg、同点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 200 mg
②オキサリプラチン点滴静注液 50 mg/10 mL「サンド」、同点滴静注液 100 mg/20 mL
「サンド」、同点滴静注液 200 mg/40 mL「サンド」
- [一 般 名] オキサリプラチン
- [申 請 者] ①株式会社ヤクルト本社
②サンド株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和4年11月24日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 パイアル (10 mL、20 mL 又は 40 mL) 中にオキサリプラチン 50 mg、100 mg 又は 200 mg を含有する注射用液剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年10月31日付け薬生薬審発1031第5号)に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号)に基づく迅速審査
- [審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、令和4年10月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オキサリプラチン（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の胃癌に対する 85 mg/m^2 （体表面積）の2週間間隔投与の有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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

[効能又は効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸癌における術後補助化学療法

治癒切除不能な膵癌

胃癌

小腸癌

(取消線部削除)

[用法及び用量]

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

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

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

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告

令和5年2月2日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

1.

[販売名] 5-FU注 250 mg、同注 1,000 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4年11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 1,000 mg を含有する注射用液剤

[申請時の効能・効果] 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌
ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。
食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
頭頸部癌、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、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、及び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。

(下線部追加、取消線部削除)

2.

[販 売 名] アイソボリン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg
[一 般 名] レボホリナートカルシウム水和物
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 11 月 24 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にレボホリナートカルシウム水和物 31.8 mg 又は 127.1 mg (レボホリナートとして 25.0 mg 又は 100.0 mg) を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果] ○レボホリナート・フルオロウラシル療法
胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
胃癌(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌
に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 〈レボホリナート・フルオロウラシル療法〉
通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250 mg/m² (体表面積)を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始 1 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600 mg/m² (体表面積)を 3 分以内で緩徐に静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。

〈結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法〉

- 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100 mg/m² (体表面積)を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m² (体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600 mg/m² (体表面積)を 22 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。
- 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 時間かけて持続静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。

- 通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2,400~3,000 mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

〔胃癌 (手術不能又は再発)、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法〕

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

(下線部追加)

3.

[販 売 名] ①エルプラット点滴静注液 50 mg、同点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 200 mg
②オキサリプラチン点滴静注液 50 mg/10 mL「サンド」、同点滴静注液 100 mg/20 mL「サンド」、同点滴静注液 200 mg/40 mL「サンド」

[一 般 名] オキサリプラチン

[申 請 者] ①株式会社ヤクルト本社
②サンド株式会社

[申請年月日] 令和4年11月24日

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

[申請時の効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法
治癒切除不能な膵癌
胃癌
小腸癌

(取消線部削除)

[申請時の用法・用量] 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、及び結腸癌における術後補助化学療法及び胃癌には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌には A 法を、~~胃癌には B 法~~を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。
A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85 mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130 mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

(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	6
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略	7
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	8
4. 総合評価	8

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

5-FU 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。

l-LV は、還元型葉酸製剤であり、5-FU の活性代謝物とチミジル酸合成酵素の複合体の安定性を増大することにより、5-FU の腫瘍増殖抑制作用を増強すると考えられている。

L-OHP は、oxalato 基と 1,2-diaminocyclohexane 基を有する白金錯体系抗悪性腫瘍剤であり、DNA と白金付加体を形成し、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。

申請者による治癒切除不能な進行・再発の胃癌における FOLFOX¹⁾ の開発はこれまでに進行しておらず、欧米等 6 カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）において承認されていないものの、海外診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v2.2022）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2016; 27: v38-49）等）及び教科書（DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th edition（Wolters Kluwer, 2019, Netherlands））において、FOLFOX は治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療選択肢の一つとして記載されている。

以上の状況を踏まえて、日本胃癌学会から、5-FU、*l*-LV 及び L-OHP の効能・効果及び用法・用量の追加に係る要望が提出された。令和 4 年 8 月 31 日に開催された検討会議において、以下の①及び②の内容から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX の有用性は医学薬学上公知と判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。

- ① 下記の点等を考慮すると、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
 - 海外臨床試験成績等に基づき、国際的な診療ガイドライン及び教科書では、FOLFOX が治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療選択肢の一つとして記載されていること。
 - 本邦では、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して FOLFOX が投与された症例報告が複数確認され、腫瘍縮小効果等が認められており、国内診療ガイドライン（2021 年版）において、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で推奨されるレジメンとして記載されていること。
- ② 下記の点等を考慮すると、がん化学療法に精通した医師により、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・再発の胃癌に対する FOLFOX は忍容可能と考えること。
 - 国内外の臨床試験成績より、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する FOLFOX による主な有害事象は、いずれも 5-FU、*l*-LV 又は L-OHP の本邦の添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であったこと。
 - 本邦では、要望内容と同一の用法・用量が承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていること。

上記の公知申請の該当性報告書に基づき、令和 4 年 10 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する FOLFOX の有効性及び安全性に係る事前

¹⁾ LV（ラセミ体：*dl*-LV）は、*l* 体のみが生物活性を有しており、本邦では *l*-LV のみを有効成分として含有する製剤が用いられている。

評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量で、5-FU、I-LV 及び L-OHP の一変申請を行うことは可能と判断された²⁾。

本一変申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」³⁾ 及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づくものである。

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

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本一変申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 添付文書（案）について

2.R.1.1 5-FU

機構は、提出された添付文書（案）について、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

2.R.1.2 I-LV

本一変申請において、I-LV の効能・効果は「胃癌（手術不能又は再発）」と設定されていた。

機構は、本一変申請に係る I-LV の効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

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。

2.R.1.3 L-OHP

機構は、提出された添付文書（案）について、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

2.R.2 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果での安全性プロファイルと比較して、本一変申請におい

²⁾ L-OHP は、既に胃癌に係る効能・効果で承認されている。

³⁾ 5-FU：令和 4 年 10 月 31 日付け薬生薬審発 1031 第 6 号、I-LV：令和 4 年 10 月 31 日付け薬生薬審発 1031 第 4 号、L-OHP：令和 4 年 10 月 31 日付け薬生薬審発 1031 第 5 号。

て新たに注意すべき事象はなく、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に安全性が管理されるのであれば、5-FU、I-LV 及び L-OHP の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、承認取得後直ちに製造販売後調査等を実施する必要性は低いと考えており、通常の安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が認められた場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

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

本一変申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」³⁾に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和4年10月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、5-FU、I-LV 及び L-OHP 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、I-LV の承認申請された効能・効果を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

(5-FU 注 250 mg、同注 1,000 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、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

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、及び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、取消線部削除)

〈治療切除不能な膵癌〉

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。

〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉

2. 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] (変更なし)

〈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。
〈治療切除不能な膵癌〉
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℃以上）を伴う グレード3 ^{注2)} 以上	
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。
	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 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

(アイソボリン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg)

[効能・効果]（下線部追加、取消線部削除）

○レボホリナート・フルオロウラシル療法

胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、小腸癌、及び治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

〈レボホリナート・フルオロウラシル療法〉

通常、成人にはレボホリナートとして1回 250 mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回 600 mg/m² (体表面積) を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

〈結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法〉

- 通常、成人にはレボホリナートとして1回 100 mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600 mg/m² (体表面積) を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
- 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時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2,400~3,000 mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

〈小腸癌、及び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) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2,400 mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

[警告] (変更なし)

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、「禁忌」、「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、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。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから施行すること。
2. 本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)

を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

3. 本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
4. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。
5. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと。

[禁忌] (変更なし)

1. 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
2. 下痢のある患者 [下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。]
3. 重篤な感染症を合併している患者 [骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]
4. 多量の腹水、胸水のある患者 [重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
5. 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者 [症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。]
6. 全身状態が悪化している患者 [重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
7. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
8. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後 7 日以内の患者

[効能・効果に関連する注意] (取消線部削除)

国内では、本療法による手術後の補助化学療法については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] (変更なし)

1. 本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。
2. 下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮すること。

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

(オキサリプラチン点滴静注液 50 mg/10 mL「サンド」、同点滴静注液 100 mg/20 mL「サンド」、同点滴静注液 200 mg/40 mL「サンド」)

[効能・効果] (取消線部削除)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸癌における術後補助化学療法

治癒切除不能な膵癌

胃癌
小腸癌

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

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

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

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

[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。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与後数分以内の発疹、そう痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシーが報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと。
3. 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法等との併用の場合に有用性が認められており、用法及び用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

1. 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者
2. 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意] (取消線部削除)

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

1. 国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない。
2. 臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈治癒切除不能な膵癌〉

3. 患者の病期、全身状態、UGT1A1^{注1)} 遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
注) イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素の一分子種である。
4. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

1. 本剤の用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。
2. 国内臨床第 I 相試験において、単剤では 130 mg/m² (体表面積) の耐容性が認められているが、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない。
3. 国内臨床第 I / II 相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない。
4. 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法^{注1)}を行う場合、以下のような投与スケジュール (FOLFOX4 法) を 2 週毎に行うことが推奨されるとの記載がある。

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

また、米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減量基準の記載がある。

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

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

減量基準 (前回の投与後に発現した有害事象により判断する)

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を 65 mg/m ² ^{注5)} 又は 75 mg/m ² ^{注6)} に減量 フルオロウラシルを 20%減量 (300 mg/m ² の急速静脈内投与及び 500 mg/m ² の 22 時間持続静注)
発熱性好中球減少症 ^{注3)}	—	
血小板数	50,000/mm ³ 未満	
消化器系の有害事象 (予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade 3 ^{注4)} 以上	

注 1) 国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。

注 2) レボホリナート 100 mg/m² に相当する。

注 3) 発熱性好中球減少症が発現した場合は、次回投与量に従い減量する。

注 4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合は NCI-CTC version 2.0 (1998 年)。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合は NCI-CTC version 1 (1982 年)。

注 5) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注 6) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

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

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

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

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3 ^{注7)} 以上	1 回目発現時：本剤を 100 mg/m ² に減量 2 回目発現時：本剤を 85 mg/m ² に減量

注7) CTCAE version 3.0（2003年）。

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

6. レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用では投与期間が 12 サイクル、カペシタビンとの併用では 8 サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

〈治癒切除不能な膵癌〉

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

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

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

減量基準

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

副作用 ^{注8)}	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm ³ 未満が 7 日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ 1,000/mm ³ 未満 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルが本剤より低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまで本剤を減量する。
下痢	発熱（38℃以上）を伴う Grade 3 ^{注9)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未満	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、本剤と同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0 mg/dL 超 3.0 mg/dL 以下	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	Grade 3 ^{注9)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
手足症候群		

注8) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注9) CTCAE version 4.0（2009年）。

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

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

〈胃癌における術後補助化学療法〉

8. A 法を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

98. カペシタビンとの併用では 8 サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
ESMO ガイドライン	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FOLFOX		5-FU、LV 又は I-LV 並びに L-OHP の併用投与
5-FU		フルオロウラシル
I-LV		レボホリナートカルシウム
L-OHP		オキサリプラチン
LV		ホリナートカルシウム
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書		「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルオロウラシル（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：レボホリナートカルシウム（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）」及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オキサリプラチン（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）」
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