

JCOG 0603

大腸がん外科/ Adj-mFOLFOX6 PII/III

調査

追跡調査用紙

までにデータセンターに郵送

施設名 ○○○○○がんセンター 担当医 ○× ○×
患者イニシャル 姓: A 名: A 性別 男 生年月日 昭和30年10月10日
カルテ番号 12345-6789 登録番号

記入者名: CRC記入可(自署)
西暦 年 月 日

初回の再発
0 再発なし(不明を含む) 最終無再発確認日: 西暦 年 月 日
1 再発あり 再発判定日: 西暦 年 月 日
2 二次がんとの鑑別困難
再発部位: 残肝 肺 その他
再発の状況

二次がん/異時性重複癌の有無
0 二次がんなし(不明を含む) 二次がんなしの最終確認日: 西暦 年 月 日
1 二次がんあり 二次がん判定日: 西暦 年 月 日
二次がんの部位・状況

プロトコル治療中止 0 なし 1 あり
後/初回再発後の後治療
0 化学療法 0 再肝切除 0 その他
開始日、内容など詳細

画像検査日
0 CT 0 MRI 西暦 年 月 日
1 前回調査から今回調査までに行った画像検査についてすべて記入
0 CT 0 MRI 西暦 年 月 日
0 CT 0 MRI 西暦 年 月 日
0 CT 0 MRI 西暦 年 月 日

術後晩期合併症(有害反応) (CTCAE)
・前回調査から今回調査までの最悪 Grade と発現日を記入 (Grade 0 は日付不要)
・肝切除後で、手術との因果関係が否定できないもの (C: possible, D: probable, E: definite) を記入
最悪 Grade と日付 G3 以上因果関係
GIO06 消化管閉塞-結腸
GIO15 消化管閉塞-小腸-細分類不能
GI031 麻痺性イレウス
GI30 便秘
GI20 下痢
GU03 頻尿
GU02 尿閉
GUT06 泌尿生殖器狭窄-尿管
LY02 浮腫: 四肢
LY03 浮腫: 体幹/生殖器

Table with 4 columns: 有害事象項目 Short name, Grade, 発現日, 因果関係. Includes a '転帰・詳細' column.

転帰
0 生存 最終生存確認日 西暦 年 月 日
1 死亡 死亡日 西暦 年 月 日
死因 0 原病死 1 他病死 2 治療関連死 3 後治療による治療関連死 4 その他 5 不明
死亡の状況
いずれの死因の場合も死亡時の状況を記入

DC 記入 receive1( ) check1( ) check2( ) input1( ) input2( ) confirm( )
query( ) receive2( ) check3( ) input3( ) confirm( ) fix( )
memo

術中・術後合併症	CTCAE Short Name	1	2	3	4
胆汁瘻	消化管瘻 -胆管 -胆嚢	症状がなく、画像所見のみ	症状がある: 消化管機能の変化(例: 摂食習慣の制約、下痢ま たは消化管からの水分 喪失); <24時間の静脈内輸液 を要する	症状があり、消化管機能 に高度の変化(例: 摂食 習慣の制約/下痢/消化 管からの水分喪失); ≥24 時間の静脈内輸液/経 管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
	注: 瘻は、2つの体腔間または体腔と皮膚の間に形成された異常な交通と定義する。瘻の部位は、異常が発生したと思われる部位を選択する。 例えば、食道癌の切除や放射線照射による気管-食道瘻は消化管瘻-食道(Fistula, GI-Esophagus)としてgradingする。				
術中・術後出血	手術に関連する出血	—	—	プロトコールに記載され た予期されるレベルを超 えて非自己由来pRBC 4.5単位※(小児では10 cc/kg)以上の輸血を必 要とする;手術後にIVRIに よる処置/内視鏡的処置 /外科的処置を要する	生命を脅かす
	注: 術後 ≤72時間を術後期間と定義する。濃厚赤血球(pRBC)輸血に関してはプロトコール規定に従う				
創感染	G0-2の好中球減少を伴う感染-創傷	—	限局性、局所的処置を要 する	抗生物質/抗真菌剤/抗 ウイルス剤の静脈内投 与による治療を要する; IVRIによる処置/外科的 処置を要する	生命を脅かす(例: 敗血 症性ショック、血圧低下、 アンドーシス、壊死)
	消化管潰瘍	症状がなく、画像所見ま たは内視鏡所見のみ	症状あり;消化管機能に 変化あり(例: 摂食習慣 の制約、経口栄養補給); <24時間の静脈内輸液 を要する	症状があり、消化管機能 に高度の変化あり(例: カロリーまたは水分の経 口摂取が不十分); ≥24 時間の静脈内輸液/経 管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
麻痺性イレウス	麻痺性イレウス	症状がなく、画像所見の み	症状がある; 消化管機能に変化(例: 摂食習慣の制約); <24時間の静脈内輸液 を要する	症状があり、消化管機能 に高度の変化; ≥24時間の静脈内輸液 /経管栄養/TPNを要す る	生命を脅かす
	注: 消化管イレウスは、上部または下部消化管機能の変化に適用する(例: 胃または結腸の排出遅延)				
機械的イレウス (術後癒着 性など)	消化管閉塞-選択 -盲腸 -空腸 -結腸 -直腸 -十二指腸 -小腸-細分類不能 -食道 -人工肛門 -胆嚢 -胃 -回腸	症状がなく画像所見の み	症状あり;消化管機能に 変化あり(例: 摂食習慣 の制約、嘔吐、下痢、消 化管からの水分喪失); < 24時間の静脈内輸液を 要する	症状があり、消化管機能 に高度の変化あり(例: 摂 食習慣の制約、嘔吐、下 痢、消化管からの水分喪 失); ≥24時間の静脈内 輸液/経管栄養/TPNを 要する;外科的処置を要 する	生命を脅かす;臓器の全 摘が必要な外科的処置 を要する(例: 結腸全摘)
	補足説明	一過性に禁飲食にて改 善する	チューブ減圧にて改善す る	チューブ減圧が無効で臓 器の全摘を伴わないイレ ウス解除手術を要する	絞扼性イレウスで腸切除 術を要する
縫合不全 (消化器系)	消化管リーク-選択 -胆管 -臍 -食道 -咽頭 -大腸 -リーク-細分類不 -直腸 -人工肛門 -小腸 -胃	症状がなく、画像所見の み	症状がある; 内科的治療 を要する	症状があり、消化管機能 障害あり; 侵襲的処置ま たは内視鏡的処置を要 する	生命を脅かす
	補足説明	画像診断上わずかな瘻 孔を認めるが、症状はな い	明らかな瘻孔を認める が、非手術的ドレナージ で軽快	再手術、ドレナージによ り軽快	出血/腹膜炎を併発し、 敗血症など生命を脅か す
吻合部狭窄 (消化器系)	消化管狭窄-選択 -肛門 -空腸 -胆管 -臍/臍管 -盲腸 -咽頭 -結腸 -直腸 -十二指腸 -小腸-細分類不能 -食道 -人工肛門 -回腸 -胃	症状がなく画像所見の み	症状がある; 消化管機能の変化あり (例: 摂食習慣の制約、嘔 吐、出血、下痢); <24時間の静脈内輸液 を要する	症状があり、 消化管機能の高度の変 化あり(例: 摂食習慣の 制約、下痢、消化管から の水分喪失); ≥24時間の静脈内輸液 /経管栄養/TPNを要す る; 外科的処置を要する	生命を脅かす; 臓器全摘が必要な外科 的処置を要する(例: 結 腸全摘)
	補足説明	浮腫による狭窄あるいは 軽度の器質的狭窄を有 するが、症状はない	浮腫による狭窄あるいは 器質的狭窄を有するが、 非手術的処置(拡張術 やステント留置)で軽快	拡張術やステント留置を 要する; 臓器全摘を伴わない再 手術を要する;	—

grade	1	2	3	4
アレルギー反応	一過性の潮紅あるいは皮疹、 38°Cの薬剤熱	皮疹、潮紅、麻疹疹、呼吸困難、 ≥38°C(≥100.4°F)の薬剤熱	麻疹疹の有無によらず症状のある気管支痙 攣、 非経口的治療を要する、 アレルギーによる浮腫/血管性浮腫、 血圧低下	アナフィラキシー
発熱(G3以上の好中球減少なし)	38.0-39.0°C	>39.0-40.0°C	>40.0°Cが≤24時間持続	>40.0°Cが>24時間持続
手足の皮膚反応	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化ま たは皮膚炎(例: 紅斑)	機能障害のない皮膚の変化(例: 角層 剥離、水泡、出血、腫脹)または疼痛	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を 伴う皮膚の変化	—
色素沈着	軽度または限局性の色素沈着	顕著なまたは全身性の色素沈着	—	—
食欲不振	食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わな い摂食量の変化、 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カ ロリーや水分の経口摂取が不十分)、 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失 調を伴わない経口摂取量の減少、 <24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分、≥24時 間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
嘔吐	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2-5エピソードの嘔吐、<24 時間の静脈内輸液を要する	24時間に≥6エピソードの嘔吐、≥24時間の 静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす
下痢	ベースラインと比べて4回/日の排便 回数増加、 ベースラインと比べて人工肛門からの 排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排 便回数増加、 <24時間の静脈内輸液を要する、 ベースラインと比べて人工肛門からの 排泄量が中等度増加、 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≥7/日の排便回数増 加、便秘、 ≥24時間の静脈内輸液を要する、 入院を要する、ベースラインと比べて人工肛 門からの排泄量が高度増加、 日常生活に支障あり	生命を脅かす (例: 循環動態の虚脱)
注: 下痢には小腸または結腸に原因がある下痢と人工肛門に伴う下痢の両者が含まれる				
粘膜炎(診察所見)-選択	粘膜の紅斑 —肛門 —咽頭 —食道 —直腸 —大腸 —小腸 —喉頭 —胃 —口腔 —気管	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜、 わずかな外傷で出血	組織の壊死、 顕著な自然出血、 生命を脅かす
粘膜炎(機能/症状)-選択	上気道/上部消化管、わずかな症状で 摂食に影響なし、わずかな呼吸器症状 があるが機能障害はない	上気道/上部消化管、症状があるが、食 べやすく加工した食事を摂取し難くす ることはできる、呼吸器症状があり機能 障害があるが日常生活に支障はない	上気道/上部消化管、症状があり、十分な栄養 や水分の経口摂取ができない、呼吸器症状が あり日常生活に支障がある	生命を脅かす症状がある
注: 粘膜炎(口内炎(機能/症状))は、放射線、薬剤、GVHDによる上気道/上部消化管の粘膜炎に適用してもよい				
味覚変化	味覚変化はあるが食事に影響なし	味覚変化が食事に影響する (例: 経口栄養剤補給)、 嫌な味がする、味覚の喪失	—	—
神経障害: 脳神経-嗅覚	症状がなく、診察/検査によってのみ確 認される	症状があるが、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり	生命を脅かす; 活動不能/動作不能
神経障害: 感覚性	症状がない、 深部腱反射消失または知覚異常(疼き を含む)があるが機能障害はない	知覚変化または知覚異常(疼きを含 む)による機能障害はあるが、日常生 活には支障がない	日常生活に支障がある知覚変化または知覚 異常	活動不能/動作不能
G3-4の好中球減少を伴う感染 (感染巣不明) (ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L, 発熱≥38.5°C)	—	—	あり	生命を脅かす(例: 敗血症性ショック、血 圧低下、アシドーシス、壊死)
G3-4の好中球減少を伴う感染(臨床 的に確認) (ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L)-選択	—	限局性、局所的処置を要する	抗生物質の静脈内投与/抗真菌剤/抗ウイル ス剤による治療を要する、 IVRIによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例: 敗血症性ショック、血圧低下、アシ ドーシス、壊死)
注: 感染が確認されていないGrade 3-4の好中球減少を伴う発熱は、発熱性好中球減少(臨床的または微生物学的)にgradingする				
G0-2の好中球減少を伴う感染- 選択	—	限局性、局所的処置を要する	抗生物質の静脈内投与/抗真菌剤/抗ウイル ス剤による治療を要する、IVRIによる処置/外科 的処置を要する	生命を脅かす(例: 敗血症性ショック、血 圧低下、アシドーシス、壊死)
好中球数不明の感染-選択	—	限局性、局所的処置を要する	抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の静脈内 投与による治療を要する、IVRIによる処置/外科 的処置を要する	生命を脅かす(例: 敗血症性ショック、血 圧低下、アシドーシス、壊死)
注: 好中球数が不明な感染-選択は、ANCが不明であるまれな症例に適用する。				
感染-選択				
聴覚器/耳	—菌 —外耳(外耳炎) —中耳(中耳炎)	肝胆臓 —胆管 —胆嚢(胆嚢炎) —肝 —脾	眼球 —結膜 —角膜 —眼-細分類不能 —水晶体	腎臓/尿生殖器 —膀胱 —腎臓 —前立腺 —尿管 —尿道 —尿路-細分類不能
心血管系	—動脈 —心臓 —脾臓 —静脈	リンパ管 —リンパ管	肺/上気道 —気管支 —喉頭 —肺(肺炎) —縦隔-細分類不能 —粘膜炎 —頸部-細分類不能 —鼻 —鼻周囲 —咽頭 —胸膜(胸膜炎) —副鼻腔 —気管 —上気道/上部消化管-細分類不能 —上気道-細分類不能	性/生殖機能 —子宮頸部 —卵管 —骨盤-細分類不能 —陰莖 —陰囊 —子宮 —膣 —外陰部
皮膚科/皮膚	—口唇/口周囲 —ストーマ周囲 —皮膚(蜂巣炎) —爪	筋骨格 —骨(骨髄炎) —関節 —筋肉(感染性筋炎) —軟部組織-細分類不能	—	—
消化管	—腹部-細分類不能 —肛門/肛門周囲 —虫垂 —盲腸 —結腸	神経 —脳(感染性脳炎) —脳+脊髄(脳脊髄炎) —髄膜(髄膜炎) —脳神経 —末梢神経 —脊髄(脊髄炎)	—	—
感染性大腸炎	症状がなく、病理所見または画像所見 のみ	粘液便または血便の混入を伴う腹痛	抗生物質の静脈内投与またはTPNを要する	生命を脅かす(例: 穿孔、出血、虚血、壊 死、中毒性巨大結腸症); 外科的切除や腸瘻の造設を要する

抗悪性腫瘍剤

※ 劇薬、指定医薬品、  
処方せん医薬品\*

# 5-FU注250 協和

5-FU Injection 250 Kyowa  
フルオロウラシル注射液

\*注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21400AMZ00037
薬価収載	2002年7月
販売開始	1967年10月
薬効再評価(第20次)	1982年8月
効能追加等	頭頸部癌、結腸・直腸癌(併用療法等):2005年2月
警告設定	1993年10月

## 【警告】

- 1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。  
適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。  
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 2) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法:  
メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。  
なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。
- 3) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- 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。〔相互作用〕の項参照]

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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〔相互作用〕の項参照]

## 【組成・性状】

### 1. 組成

5-FU注250協和は、1管5mL中に次の成分を含有する。

有効成分	日局フルオロウラシル	250mg
添加物	トロメタモール	423.5mg

### 2. 製剤の性状

外観	規格pH域	浸透圧比
無色～微黄色の澄明な注射液	8.2～8.6	約4

## 【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、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

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

## 【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1日5～15mg/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5～7.5mg/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1日5～15mg/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1日5mg/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1日10～20mg/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1日5mg/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1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

### 3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m<sup>2</sup>(体表面積)までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

### 4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

- 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2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250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合(特に同時併用する場合)に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。〔重要な基本的注意〕の項参照]

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。〕
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 3) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- 4) 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。〕
- 5) 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。〕
- 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。〕

### 2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制、激しい下痢等の重篤な副作用が起こることがあるので、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。  
特に、本剤の効果を増強する薬剤を併用した療法（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法等）を実施する場合には、致命的な経過をたどることがあるので各薬剤の添付文書を熟読すること。
- 2) 重篤な腸炎等により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。
- 3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 4) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合（特に同時併用する場合）に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性がある。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となることが知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。
- 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止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。〔相互作用〕の項参照
- 6) 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。
- 7) 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。

### 3. 相互作用

#### 1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名	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）	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日以内は本剤を投与しないこと。	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（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	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、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	骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

### 4. 副作用

承認時及び1970年2月までの副作用頻度調査において、1,936例中、主な副作用は食欲不振295件（15.2%）、下痢・軟便239件（12.3%）、全身倦怠感172件（8.9%）、悪心・嘔吐159件（8.2%）、白血球減少153件（7.9%）、口内炎129件（6.7%）、色素沈着92件（4.8%）、脱毛74件（3.8%）等であった。

#### 1) 重大な副作用

- (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、観察を十分に行い、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。
- (2) 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、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。
- (3) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄機能抑制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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- (5) 白質脳症（初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等）、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (6) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (7) 急性腎不全等の重篤な腎障害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し、適切な処置を行うこと。  
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤（シスプラチン、メトトレキサート等）との併用時には特に注意すること。
- (8) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (9) AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全まで至ることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- (10) 消化管潰瘍、重症な口内炎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し、適切な処置を行うこと。
- (11) 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ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。
- (12) 意識障害を伴う高アンモニア血症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し、適切な処置を行うこと。
- (13) 肝動脈内投与において、肝・胆道障害（胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等）があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。  
なお、異常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。
- (14) 手足症候群（手掌・足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等）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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (15) 嗅覚障害（長期投与症例に多い）があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、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。
- (16) 類薬（テガフル製剤）で劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼



症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常
腎臓		蛋白尿		BUN上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
精神神経系	倦怠感			めまい、末梢神経障害(しびれ、知覚異常等)
皮膚**		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、痒痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏症
過敏症		発疹		
循環器				心電図異常(ST上昇、T逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶
眼				流涙、結膜炎
動脈内投与時				カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成
その他		発熱、頭痛		糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

\* 潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。  
\*\* 動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くなることもある。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄機能抑制、消化器障害(激しい下痢、口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット、マウス)で多胎症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。[「重要な基本的注意」の項6) 7) 参照]

8. 適用上の注意

1) 投与時

- 静脈内投与により、血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

- 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
- 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがある。また、同領域にしびれ、麻痺等の神経障害があらわれることがある。これら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。
- 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような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。

2) アンブルカット時

本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

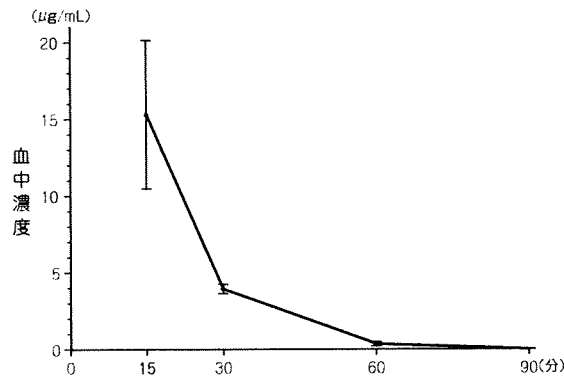
9. その他の注意

- フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、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。
- 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度<sup>1)</sup>

癌患者5名に5-FU 500mg/bodyをone shot 静注後の平均血中濃度は、15分で15.3、30分で3.9、60分で0.35 $\mu$ g/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下になった。



(参考: 5-FU持続静注時の血中濃度)<sup>2)</sup>

5-FU 60mg/kgを1500mLの電解質輸液で希釈し、48時間かけて末梢静脈より持続点滴静注した場合、点滴投与中の5-FU血中濃度は約6時間で定常状態(約0.6 $\mu$ g/mL)に達し、その後持続的に推移した。

薬物動態パラメータ(参考: オーストラリアでの試験成績)<sup>3)</sup>

投与量	パラメータ		CL (mL/min)	Vd (L/kg)
	半減期 (min)	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub>		
9~16mg/kg	2.1 $\pm$ 0.5	18.9 $\pm$ 2.2	776.8 $\pm$ 91.3	0.38 $\pm$ 0.1

mean $\pm$ S.D.

2. 分布

● 体組織への分布(参考: 米国での試験成績)<sup>4)</sup>

癌患者に5-FU-2-<sup>14</sup>C 15mg/kgを静脈内投与した場合、4~5時間後の放射比活性は腫瘍、小腸粘膜で高く、次いで肝臓、リンパ節に高い分布を示した。

● 蛋白結合率(平衡透析法)

添加濃度 ( $\mu$ g/mL)	1	10	25
血漿蛋白結合率 (%)	7.5	10.3	9.0

3. 代謝(参考: 米国での試験成績)<sup>4)</sup>

癌患者に5-FU-2-<sup>14</sup>C 15mg/kgを静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後45分以内では未変化体の比率が91.5%と高かったが、経時的に $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した。

4. 排泄 (参考: 米国での試験成績) 4)

癌患者に5-FU-2-<sup>14</sup>C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO<sub>2</sub>として57%、尿中に18%排泄された。

【臨床成績】<sup>5)~12)</sup>

全国32施設における単独使用例と併用使用例別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。

(医薬品再評価資料, 1982年)

【静脈内投与】

対象疾患	有効率(単独使用例)	有効率(併用使用例)
胃癌	27.3% (41/150)	37.8% (202/535)
肝癌	22.2% ( 2/ 9)	40.9% ( 36/ 88)
結腸・直腸癌	41.9% (13/ 31)	49.3% ( 36/ 73)
乳癌	35.1% (13/ 37)	58.7% ( 37/ 63)
膀胱癌	21.1% ( 4/ 19)	23.1% ( 3/ 13)
子宮癌(頸癌, 体癌)	—	57.1% ( 24/ 42)
卵巣癌	100.0% ( 1/ 1)	56.0% ( 28/ 50)
食道癌	33.3% ( 2/ 6)*	12.5% ( 2/ 16)
肺癌	9.1% ( 1/ 11)*	25.8% ( 89/345)
頭頸部腫瘍	40.0% ( 2/ 5)*	78.1% ( 25/ 32)

\*参考値(他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため)

【動脈内投与】

対象疾患	有効率
胃癌	50.0% ( 11/ 22)
肝癌	52.7% ( 29/ 55)
乳癌	81.0% ( 17/ 21)
肺癌	72.7% ( 8/ 11)
頭頸部腫瘍	75.0% ( 18/ 24)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性 (マウス移植腫瘍でのデータ) <sup>13)</sup>

NCI(National Cancer Institute, 米国) 抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した。

実験腫瘍	投与経路	抗腫瘍効果			
		T/C (%)	効果	効果判定基準	
腹水型腫瘍	Leukemia L1210 (白血病)	腹腔内	180	2+	T/C ≥ 125%
	Leukemia P388 (白血病)	腹腔内	220	2+	≥ 120
	Melanoma B16 (メラノーマ)	腹腔内	140	+	≥ 125
	Lewis Lung carcinoma (肺癌)	静脈内	150	+	≥ 140
	Colon 26 (大腸癌)	腹腔内	200	2+	≥ 130
固形腫瘍	Colon 38 (大腸癌)	皮下	0	3+	≤ 42
	CD8F1 (乳癌)	皮下	0	3+	≤ 42

効果 { + : やや有効  
2+ : 有効  
3+ : 著効 } T/C { 腹水型腫瘍 : 生存日数の対control比  
固形腫瘍 : 腫瘍重量の対control比

2. 作用機序<sup>14) 15)</sup>

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。

他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

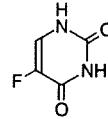
一般名: フルオロウラシル Fluorouracil

化学名: 5-Fluorouracil

略名: 5-FU

分子式: C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 130.08

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

溶解性: N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約282℃(分解)

分配係数: logP<sub>oct</sub> = -1.00

測定法: フラスコシェイクン法  
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

10管

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

(文献請求No.)

- 1) 菊地金男, 他: 癌と化学療法, **6**, (3), 559, (1979) 002-488
- 2) 小池明彦, 他: 癌と化学療法, **17**, (7), 1309, (1990) 010-193
- 3) N. Christophidis, et al.: Clinical Pharmacokinetics, **3**, 330, (1978) 001-423
- 4) Chaudhuri N. K., et al.: Biochem. Pharmacol., **1**, 328, (1958) 003-010
- 5) 菊地金男, 他: 癌の臨床, **13**, (9), 670, (1967) 002-084
- 6) 木村禧代二: 癌の臨床, **14**, (3), 184, (1968) 005-019
- 7) 坂部 孝, 他: 日大医学会誌, **29**, 352, (1970) 005-005
- 8) 古江 尚, 他: 癌の臨床, **16**, (9), 896, (1970) 005-006
- 9) 田口鏡男, 他: 癌の臨床, **19**, (2), 105, (1973) 002-356
- 10) 齊藤達雄, 他: 最新医学, **28**, (5), 903, (1973) 005-020
- 11) 三浦 健, 他: 癌と化学療法, **1**, (4), 595, (1974) 001-637
- 12) 太田和雄, 他: 治療, **56**, (5), 888, (1974) 003-269
- 13) Goldin A., et al.: Eur. J. Cancer, **17**, 129, (1981) 011-814
- 14) Hartmann K. U., et al.: J. Biol. Chem., **236**, (11), 3006, (1961) 001-465
- 15) Spiegelman S., et al.: Cancer, **45**, (5), 1129, (1980) 003-261

※※(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

協和発酵キリン株式会社 <すり相談室>

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

※※製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

HJ

-449-



活性型葉酸製剤

指定医薬品 処方せん医薬品<sup>注1</sup>

**アイソボリン<sup>®</sup>点滴静注用25mg**

**ISOVORIN<sup>®</sup> INJECTION 25mg**  
レボホリナートカルシウム注射剤

**	承認番号	22000AMX00879
**	薬価収載	2008年6月 ※1999年9月
**	販売開始	2008年6月 ※1999年10月
	効能追加	2005年2月

※旧販売名による

貯法：室温保存  
使用期限：表示の使用期限内に  
使用すること。  
(表示の使用期限内  
であっても、開封後  
はなるべく速やかに  
使用すること。)

**【警告】**

- 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】、「1. 慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、両剤の添付文書を参照して十分注意すること。  
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから施行すること。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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(「3. 相互作用」の項参照)。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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
- 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 [「3. 相互作用」の項参照]

**【組成・性状】\*\***

**	販売名	アイソボリン点滴静注用25mg
	成分・含量 1バイアル中	レボホリナートカルシウム 27.0mg (レボホリナートとして 25.0mg)
	添加物 1バイアル中	D-マンニトール 25.0mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
	色・性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊
	pH	6.8～8.2 [レボホリナート10mg/mL注射用水]
	浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約0.2 [5mg/mL注射用水] 約1 [5mg/mL生理食塩液] 約1 [0.5mg/mL生理食塩液]

**【効能・効果】**

- レボホリナート・フルオロウラシル療法  
胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
- レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法  
結腸・直腸癌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】**

- レボホリナート・フルオロウラシル療法  
通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m<sup>2</sup>(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。  
なお、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。
- レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
  - 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
  - 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
  - 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3000mg/m<sup>2</sup>(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。

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること



なお、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。

- レボホリナートを投与する際には、3～5 mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500 mL（レボホリナートとして約0.75 mg/mL）とし点滴静脈内注射する。

### 【使用上の注意】\*

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ので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 骨髄抑制のある患者  
[骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。]
- 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することがある。]
- 心疾患又はその既往歴のある患者  
[症状を増悪又は再発させることがある。]
- 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 高度に進行した肝転移のある患者  
[血小板減少があらわれることがある。]
- 消化管潰瘍又は出血のある患者  
[症状を増悪させることがある。]
- 水痘患者  
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- 高齢者  
[「5. 高齢者への投与」の項参照]
- 他の化学療法、放射線治療を受けている患者  
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]
- 前化学療法を受けていた患者  
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]

#### 2. 重要な基本的注意

- 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。
- 下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- 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、安全性は確立していない。
- 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに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。
- 重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに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。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。
- 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[「3. 相互作用」の項参照]
- 高齢者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。
- 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。

### 3. 相互作用

#### (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)	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（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	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管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。

### 4. 副作用

レボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった336例中、297例（88.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢160例（47.6%）、食欲不振160例（47.6%）、悪心・嘔吐155例（46.1%）、口内炎69例（20.5%）、発熱64例（19.0%）であった。このうちグレード3<sup>※2</sup>以上の副作用は、下痢47例（14.0%）、食欲不振45例（13.4%）、悪心・嘔吐27例（8.0%）、発熱5例（1.5%）、口内炎3例（0.9%）であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少204例/336例（60.7%）、血色素減少136例/336例（40.5%）、総蛋白低下48例/332例（14.5%）、血小板減少46例/336例（13.7%）であった。このうちグレード3<sup>※2</sup>以上の臨床検査値異常例は、白血球減少59例（17.6%）、血色素減少30例（8.9%）、血小板減少8例（2.4%）であった。[承認時の集計]

注2）日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986年

#### (1) 重大な副作用

##### 1) 激しい下痢（5%以上）

激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢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。

##### 2) 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、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。

3) 骨髄抑制 (頻度不明)

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

4) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明)

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

5) 白質脳症、精神・神経障害 (頻度不明)

白質脳症 (初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

6) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症 (いずれも頻度不明)

うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、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。

8) 急性腎不全 (頻度不明)

急性腎不全等の重篤な腎障害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し、適切な処置を行うこと。

9) 間質性肺炎 (頻度不明)

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

10) 消化管潰瘍 (頻度不明)、重篤な口内炎 (0.1~5%未満)

消化管潰瘍、重篤な口内炎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し、適切な処置を行うこと。

11) 手足症候群 (頻度不明)

手足症候群 (手掌、足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等) 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し、適切な処置を行うこと。

12) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (頻度不明)

播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。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。

13) 嗅覚脱失 (頻度不明)

嗅覚障害 (長期投与症例に多い) があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、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。

14) 高アンモニア血症 (頻度不明)

意識障害を伴う高アンモニア血症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し、適切な処置を行うこと。

15) 急性膵炎 (頻度不明)

急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等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。

16) 劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、溶血性貧血 (頻度不明)

フルオロウラシルの類似化合物 (テガフル等) で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記のような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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度		
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
消化器 <sup>注3)</sup>	食欲不振、悪心・嘔吐	味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、口唇炎	下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	AL-P上昇、LDH上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿	クレアチニンクリアランス低下、血尿
精神神経系		しびれ	めまい、末梢神経障害
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化	糜爛、水疱、浮腫、紅潮、そう痒感、爪の異常、光線過敏症
過敏症 <sup>注4)</sup>		発疹	
循環器			心電図異常 (ST上昇、T逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎
その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、電解質異常 (低ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低カルシウム血症)	頭痛、耐糖能異常、白血球增多、CRP上昇、好酸球增多

注3) 潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。

注4) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄抑制、消化器障害 (激しい下痢、重篤な口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[フルオロウラシルの動物実験 (ラット、マウス) で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない [使用経験がない]。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

## (2) 投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

## (3) 調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

## 9. その他の注意

(1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、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。

(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。

\* (3) 葉酸の投与により、ビタミンB<sub>12</sub>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。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

健康成人にレボホリナート125mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5μg/mLである。また、半減期は0.67時間である。<sup>2</sup>

癌患者にレボホリナート125、250mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9μg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である。

### 2. 代謝<sup>2,3</sup>

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物としてS-methyl tetrahydrofolate（S-5-CH<sub>3</sub>-THF）が検出されている。S-5-CH<sub>3</sub>-THFのC<sub>max</sub>及びAUCは、2時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

### 3. 排泄<sup>2</sup>

健康成人にレボホリナート125mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいはS-5-CH<sub>3</sub>-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後で投与量の46.4%、31.8%である。

## 【臨床成績】

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法の臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率（有効以上例/適格例）
胃 癌	29.8% (50/168)
結腸・直腸癌	30.2% (54/179)

## 【薬効薬理】

### 1. 抗腫瘍効果増強作用

#### (1) in vitro試験<sup>4</sup>

ヒト結腸・直腸癌細胞（COLO201）、ヒト胃癌細胞（TMK-1, KATO III, MKN28）に対し20μM濃度のレボホリナートを用いたin vitro試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている。

#### (2) in vivo試験<sup>5,6</sup>

ヒト大腸癌Co-4細胞及びヒト胃癌H-111細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート（200mg/kg）とフルオロウラシル（90mg/kg）の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す。

## 2. 作用機序

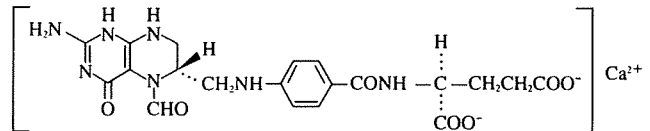
レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジンリン酸（FdUMP）が、チミジル酸合成酵素（thymidylate synthase: TS）と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10メチレンテトラヒドロ葉酸（5,10-CH<sub>2</sub>-THF）となる。この5,10-CH<sub>2</sub>-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体（ternary complex）を形成し、TSの解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボホリナートカルシウム（Levofolinate Calcium）〔JAN〕

化学名：(-)-calcium N-[4-[[[(6S)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridinyl]methyl]amino]benzoyl]-L-glutamate

構造式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CaN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>

分子量：511.50

融点：約264℃（分解）

旋光度：[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>：-15～-19°

（脱水物に換算したものの0.250g、0.2mol/Lトリス緩衝液pH 8.1、25mL、100mm）

性状：本品は淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品は酢酸（100）又は水にやや溶けにくく、エタノール（95）、ジエチルエーテル又はメタノールにほとんど溶けない。

## 【包 装】

〔バイアル〕 25mg×10

## 【主要文献及び文献請求先】\*\*

### 〈主要文献〉

- 1) ワイス株式会社集計（副作用集計）
- 2) 川田 和仁，他：薬理と治療，22(9)：3889(1994)
- 3) 佐々木 常雄，他：癌と化学療法，20(4)：485(1993)
- 4) Sugimoto, Y., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 30:417 (1992)
- 5) Kase, S., et al. : Surg Today, 23:615(1993)
- 6) 加瀬 卓，他：日本外科学会雑誌，94(6)：659(1993)

### \*\*〈文献請求先〉

ワイス株式会社  
ワイスくすりの情報室  
〒141-0032 東京都品川区大崎一丁目2番2号  
TEL 0120-007013, 03-5759-8720

活性型葉酸製剤

指定医薬品 処方せん医薬品<sup>注1</sup>

**アイソボリン<sup>®</sup>点滴静注用100mg**

**ISOVORIN<sup>®</sup> INJECTION 100mg**  
レボホリナートカルシウム注射剤

** 承認番号	22000AMX00802
** 薬価収載	2008年6月 ※2006年7月
** 販売開始	2008年6月 ※2006年10月

※旧販売名による

貯法：室温保存  
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。  
(表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

**【警 告】**

- 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】、「1. 慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。  
適応患者の選択にあたっては、両剤の添付文書を参照して十分注意すること。  
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから施行すること。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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(「3. 相互作用」の項参照)

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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
- 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[「3. 相互作用」の項参照]

**【組成・性状】\*\***

** 販売名	アイソボリン点滴静注用100mg
成分・含量 1バイアル中	レボホリナートカルシウム 108.0mg (レボホリナートとして 100.0mg)
添加物 1バイアル中	D-マンニトール 100.0mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
色・性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊
pH	6.8～8.2 [レボホリナート10mg/mL注射用水]
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約0.2 [5mg/mL注射用水] 約1 [5mg/mL生理食塩液] 約1 [0.5mg/mL生理食塩液]

**【効能・効果】**

- レボホリナート・フルオロウラシル療法  
胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
- レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法  
結腸・直腸癌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】**

- レボホリナート・フルオロウラシル療法  
通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m<sup>2</sup>(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。  
なお、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。
- レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
  - 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
  - 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人2600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
  - 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3000mg/m<sup>2</sup>(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。

注1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

なお、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。

- レボホリナートを投与する際には、10～15mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500mL（レボホリナートとして約0.75mg/mL）とし点滴静脈内注射する。

### 【使用上の注意】\*

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ので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 骨髄抑制のある患者  
[骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。]
- 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することがある。]
- 心疾患又はその既往歴のある患者  
[症状を増悪又は再発させることがある。]
- 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 高度に進行した肝転移のある患者  
[血小板減少があらわれることがある。]
- 消化管潰瘍又は出血のある患者  
[症状を増悪させることがある。]
- 水痘患者  
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- 高齢者  
[[ 5. 高齢者への投与 ] の項参照]
- 他の化学療法、放射線治療を受けている患者  
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]
- 前化学療法を受けていた患者  
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]

#### 2. 重要な基本的注意

- 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。
- 下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- 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、安全性は確立していない。
- 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに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。
- 重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに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。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。
- 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[[ 3. 相互作用 ] の項参照]
- 高齢者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。
- 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。

### 3. 相互作用

#### (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)	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（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	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管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。

#### 4. 副作用

レボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった336例中、297例（88.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢160例（47.6%）、食欲不振160例（47.6%）、悪心・嘔吐155例（46.1%）、口内炎69例（20.5%）、発熱64例（19.0%）であった。このうちグレード3<sup>※2</sup>以上の副作用は、下痢47例（14.0%）、食欲不振45例（13.4%）、悪心・嘔吐27例（8.0%）、発熱5例（1.5%）、口内炎3例（0.9%）であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少204例/336例（60.7%）、血色素減少136例/336例（40.5%）、総蛋白低下48例/332例（14.5%）、血小板減少46例/336例（13.7%）であった。このうちグレード3<sup>※2</sup>以上の臨床検査値異常例は、白血球減少59例（17.6%）、血色素減少30例（8.9%）、血小板減少8例（2.4%）であった。[承認時の集計<sup>1</sup>]

注2）日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986年

#### (1) 重大な副作用

##### 1) 激しい下痢（5%以上）

激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢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。

##### 2) 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、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。

3) 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

4) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

5) 白質脳症、精神・神経障害（頻度不明）

白質脳症（初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等）、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

6) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症（いずれも頻度不明）

うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、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。

8) 急性腎不全（頻度不明）

急性腎不全等の重篤な腎障害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し、適切な処置を行うこと。

9) 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

10) 消化管潰瘍（頻度不明）、重篤な口内炎（0.1～5%未満）

消化管潰瘍、重篤な口内炎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し、適切な処置を行うこと。

11) 手足症候群（頻度不明）

手足症候群（手掌、足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等）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し、適切な処置を行うこと。

12) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、定期的な血液検査を行うこと。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。

13) 嗅覚脱失（頻度不明）

嗅覚障害（長期投与症例に多い）があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、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。

14) 高アンモニア血症（頻度不明）

意識障害を伴う高アンモニア血症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し、適切な処置を行うこと。

15) 急性膵炎（頻度不明）

急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等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。

16) 劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、溶血性貧血（頻度不明）

フルオロウラルシの類似化合物（テガフル等）で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記のような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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度		
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器 <sup>注3)</sup>	食欲不振、 悪心・嘔吐	味覚異常、腹痛、 心窩部痛、口渇、 便秘、歯肉炎、 口唇炎	下血、口角炎、 舌炎、胸やけ、 腹部膨満感
肝 臓	AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、 ビリルビン上昇	AL-P上昇、 LDH上昇	
腎 臓		BUN上昇、 クレアチニン上昇、 蛋白尿	クレアチニンクリア ランス低下、血尿
精 神 神 経 系		しびれ	めまい、末梢神 経障害
皮 膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、 表皮剥離、角化	糜爛、水疱、 浮腫、紅潮、 そう痒感、 爪の異常、 光線過敏症
過敏症 <sup>注4)</sup>		発疹	
循 環 器			心電図異常（ST 上昇、T逆転、 不整脈等）、 胸痛、胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、 眼脂	結膜炎
そ の 他	発熱、 低蛋白血症、 低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、 頭重感、呼吸困 難、顔面浮腫、 手指の腫脹、鼻 出血、筋肉痛、 電解質異常（低 ナトリウム血症、 低カリウム血症、 高カリウム血症、 低クロール血症、 高クロール血症、 低カルシウム血症）	頭痛、耐糖能異 常、白血球增多、 CRP上昇、好酸 球增多

注3) 潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。

注4) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄抑制、消化器障害（激しい下痢、重篤な口内炎等）、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[フルオロウラルシの動物実験（ラット、マウス）で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験がない]。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

## (2) 投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

## (3) 調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

## 9. その他の注意

(1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、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。

(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。

\* (3) 葉酸の投与により、ビタミンB<sub>12</sub>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。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

健康成人にレボホリナート125mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5μg/mLである。また、半減期は0.67時間である。<sup>2</sup>

癌患者にレボホリナート125、250mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9μg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である。

### 2. 代謝<sup>2,3</sup>

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物としてS-methyl tetrahydrofolate（S-5-CH<sub>3</sub>-THF）が検出されている。S-5-CH<sub>3</sub>-THFのC<sub>max</sub>及びAUCは、2時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

### 3. 排泄<sup>2</sup>

健康成人にレボホリナート125mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいはS-5-CH<sub>3</sub>-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後で投与量の46.4%、31.8%である。

## 【臨床成績】

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法の臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率（有効以上例/適格例）
胃 癌	29.8% (50/168)
結腸・直腸癌	30.2% (54/179)

## 【薬効薬理】

### 1. 抗腫瘍効果増強作用

#### (1) in vitro試験<sup>4</sup>

ヒト結腸・直腸癌細胞（COLO201）、ヒト胃癌細胞（TMK-1, KATOⅢ, MKN28）に対し20μM濃度のレボホリナートを用いたin vitro試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている。

#### (2) in vivo試験<sup>5,6</sup>

ヒト大腸癌Co-4細胞及びヒト胃癌H-111細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート（200mg/kg）とフルオロウラシル（90mg/kg）の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す。

## 2. 作用機序

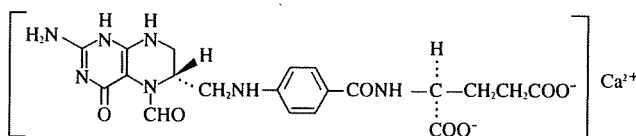
レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン酸（FdUMP）が、チミジル酸合成酵素（thymidylate synthase: TS）と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10メチレンテトラヒドロ葉酸（5,10-CH<sub>2</sub>-THF）となる。この5,10-CH<sub>2</sub>-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体（ternary complex）を形成し、TSの解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボホリナートカルシウム（Levofolinate Calcium）〔JAN〕

化学名：Monocalcium N-(4-[(6S)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxopteridin-6-yl]methylamino)benzoyl-L-glutamate

構造式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CaN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>

分子量：511.50

融点：約264℃（分解）

旋光度：〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup>：-15～-19°

（脱水物に換算したもの0.250g、0.2mol/Lトリス緩衝液pH 8.1、25mL、100mm）

性状：本品は淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品は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。

## 【包 装】

〔バイアル〕 100mg×5

## 【主要文献及び文献請求先】\*\*

### 〈主要文献〉

- 1) ワイス株式会社集計（副作用集計）
- 2) 川田 和仁，他：薬理と治療，22(9)：3889(1994)
- 3) 佐々木 常雄，他：癌と化学療法，20(4)：485(1993)
- 4) Sugimoto, Y., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 30:417 (1992)
- 5) Kase, S., et al. : Surg Today, 23:615(1993)
- 6) 加瀬 卓，他：日本外科学会雑誌，94(6)：659(1993)

### \*\*〈文献請求先〉

ワイス株式会社  
ワイスくすりの情報室  
〒141-0032 東京都品川区大崎一丁目2番2号  
TEL 0120-007013, 03-5759-8720

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤

毒薬・指定医薬品・処方せん医薬品\*

日本標準商品分類番号  
874291

承認番号	21700AMY00137
薬価収載	2005年4月
販売開始	2005年4月
再審査結果	再審査期間中
国際誕生	1996年4月

# エルプラット®注射用100mg

オキサリプラチン注射用

ELPLAT® FOR INJECTION 100mg

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与後数分以内の発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシー様反応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(「重要な基本的注意」の項参照)。
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との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

## 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者  
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- (2) 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

## 【組成・性状】

### 1. 組成

成分		1バイアル中
有効成分	オキサリプラチン	100mg
添加物	乳糖水和物	900mg

### 2. 性状

本剤は、白色の塊又は粉末で、用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。

本剤1バイアルに水50mLを加えて穏やかに振り混ぜるとき、内容物は30秒以内に完全に溶解し、その液は無色澄明でpHは4.0~7.0である。

## 【効能・効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

再発予防を目的とした術後補助化学療法において、本剤を含む化学療法の有効性及び安全性は確認されていない。

## 【用法・用量】

- (1) 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との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>(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日間休業し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

- (2) 本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液20~50mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与する。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、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での併用療法(FOLFOX4法)として使用した場合の有用性が報告されている(「臨床成績」の項参照)<sup>1)~4)</sup>。
- (2) 国内臨床第I相試験において、単剤では130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)の耐容性が認められているが<sup>5)</sup>、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(「臨床成績」の項参照)<sup>6)</sup>。
- (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(「臨床成績」の項参照)<sup>7)</sup>。
- (4) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること。
  - ① 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
  - ② 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
  - ③ 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
  - ④ 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。
- (5) 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<sup>注1)</sup>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250~500mLに溶解した本剤85mg/m <sup>2</sup> 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m <sup>2</sup> 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400mg/m <sup>2</sup> を2~4分間で静脈内急速投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m <sup>2</sup> を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m <sup>2</sup> を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m <sup>2</sup> を2~4分間で静脈内急速投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m <sup>2</sup> 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、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。

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 <sup>3</sup> 未満	本剤を65mg/m <sup>2</sup> に減量 フルオロウラシルを20% 減量(300mg/m <sup>2</sup> の静脈内急速投与及び500mg/m <sup>2</sup> の22時間持続静注)
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>注3)</sup> 以上	

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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 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100mg/m<sup>2</sup>に相当する。

注3) NCI-CTC version 2.0(1998年)



〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄機能抑制のある患者  
〔骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。〕
- (2) 感覚異常又は知覚不全のある患者  
〔末梢神経症状が増悪するおそれがある。〕
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者  
〔腎機能が低下しているため、副作用が強くなるおそれがある。〕
- (4) 心疾患を有する患者  
〔心疾患が増悪するおそれがある。〕
- (5) 感染症を合併している患者  
〔本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
- (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。〕
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8) 小児（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 手、足や口唇周囲部等の**感覚異常又は知覚不全（末梢神経症状）**が、本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、**咽頭喉頭の絞扼感（咽頭喉頭感覚異常）**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。患者に対しては、これらの**末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常**は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。
- (2) 末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の**感覚性の機能障害**（外国では累積投与量850mg/m<sup>2</sup>で10%、1,020mg/m<sup>2</sup>で20%に認められたと報告されている）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- (3) **骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、**定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）**を行うなど、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、中止等の適切な処置を行うこと。
- (4) 腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬学的関係は明確ではない。このため腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分にを行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。
- (5) 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の**重篤な過敏症状**があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと<sup>8)9)</sup>。
- (6) **感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) **悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状**がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (8) 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。

3. 相互作用

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
放射線照射		

4. 副作用

副作用発生状況の概要<sup>8)</sup>

(1) 外国臨床試験（FOLFOX 4法）

米国では、化学療法未治療例及び化学療法既治療例の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験が実施された<sup>1)~3)</sup>。これらの試験において、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（FOLFOX 4法）の投与群では、投与後30日以内に化学療法未治療例では全投与症例259例中8例（本治療との因果関係の有無を問わないものも含む）、化学療法既治療例では全投与症例150例中3例（本治療との因果関係が否定できないもの）の死亡例がそれぞれ認められた。また、欧州における化学療法未治療の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験<sup>4)</sup>において、FOLFOX 4投与群では本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例209例中1例に認められた。

FOLFOX 4投与群における安全性評価症例618例中、認められた主な有害事象、副作用は次表のとおりであった。

種 類	第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象、副作用の発現頻度（618例対象）		
	化学療法未治療例（米国） （259例対象） <sup>(注1)</sup>	化学療法未治療例（欧州） （209例対象） <sup>(注2)</sup>	化学療法既治療例（米国） （150例対象） <sup>(注1)</sup>
血液			
白血球減少	85% (2,000/ml未満のもの20%)	—	76% (2,000/ml未満のもの19%)
好中球減少	81% (1,000/ml未満のもの53%)	70.3% (1,000/ml未満のもの41.6%)	73% (1,000/ml未満のもの41%)
ヘモグロビン減少(貧血)	27%	86.6%	81%
血小板減少	71% (5万/ml未満のもの5%)	76.1% (5万/ml未満のもの2.4%)	64% (5万/ml未満のもの1%)
消化器			
下痢	56%	58.9%	67%
悪心	71%	72.2%	65%
嘔吐	41%	54.1%	40%
食欲不振	35%	—	29%
口内炎	38%	43.5% (粘膜の炎症)	37%
便秘	32%	—	32%
腹痛	29%	—	33%
肝臓			
AST(GOT)上昇	17%	—	47%
ALT(GPT)上昇	6%	—	31%
総ビリルビン上昇	6%	—	13%
精神神経系			
末梢神経症状	82% (機能障害に至ったもの19%)	67.9% (機能障害に至ったもの18.2%)	74% (機能障害に至ったもの7%)
その他			
疲労	70%	—	68%
眩暈	35%	—	19%
脱毛	38%	17.7%	7%

注1) 米国添付文書より引用した(有害事象について記載)。

注2) 文献より引用した(副作用について記載)。

—: 文献に記載なし

(2) 承認時までの国内臨床試験

① 単独投与臨床試験

単独投与による第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例68例中に認められていない。本剤単独投与による安全性評価症例66例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

② 併用投与臨床試験

併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（本剤85mg/m<sup>2</sup>を第1、15日に、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>～500mg/m<sup>2</sup>（急速静脈内投与方法）及びレボホリナート250mg/m<sup>2</sup>を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する）において、本治療との因果関係を否定できない死亡例は全投与症例18例中に認められていない。本剤とレボホリナート及びフルオロウラシル（急速静脈内投与方法）との併用療法による安全性評価症例18例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種 類	主な副作用の発現頻度		
	第Ⅰ相臨床試験 （単独投与） （9例対象）	第Ⅱ相臨床試験 （単独投与） （57例対象）	併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 （併用療法） （18例対象）
血液			
白血球減少	44.4% (2,000/ml未満のもの0%)	43.9% (2,000/ml未満のもの1.8%)	55.6% (2,000/ml未満のもの0%)
好中球減少	22.2% (1,000/ml未満のもの11.1%)	38.6% (1,000/ml未満のもの3.5%)	83.3% (1,000/ml未満のもの22.2%)
ヘモグロビン減少(貧血)	22.2%	33.3%	22.2%
血小板減少	22.2% (5万/ml未満のもの0%)	50.9% (5万/ml未満のもの12.3%)	77.8% (5万/ml未満のもの11.1%)

種 類	主な副作用の発現頻度		
	第Ⅰ相臨床試験 (単独投与) (9例対象)	第Ⅱ相臨床試験 (単独投与) (57例対象)	併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (併用療法) (18例対象)
消化器			
下痢 <sup>注1)</sup>	44.4%	38.6%	55.6%
悪心 <sup>注1)</sup>	77.8%	78.9%	77.8%
嘔吐 <sup>注1)</sup>	44.4%	61.4%	66.7%
食欲不振	88.9%	89.5%	94.4%
肝 臓			
AST(GOT)上昇	0%	49.1%	55.6%
ALT(GPT)上昇	11.1%	31.6%	61.1%
ALP上昇	0%	28.1%	27.8%
精神神経系			
末梢神経症状	100% <small>(機能障害に至ったもの0%)</small>	100% <small>(機能障害に至ったもの0%)</small>	100% <small>(機能障害に至ったもの0%)</small>
その他			
疲労	11.1%	49.1%	55.6%
注射部位反応	55.6%	24.6%	77.8%
発熱	33.3%	15.8%	16.7%
総蛋白減少	33.3%	8.8%	22.2%

注1) 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤の前処置あり

### ※(3) 重大な副作用

副作用発現頻度は、承認時までの国内外の併用投与臨床試験(636例)及び国内の単独投与臨床試験(66例)の結果から記載した。なお、併用投与時の頻度は、化学療法未治療例(米国)、化学療法未治療例(欧州)及び化学療法既治療例(米国)を対象とした3つの第Ⅲ相臨床試験(FOLFOX 4法での投与群)において、最も高い発現率を記載した。また、国内併用第Ⅰ/Ⅱ相試験でのみ発現した副作用、市販後の自発報告で報告された副作用及び国内では報告されていないが外国添付文書に記載のある副作用は、頻度不明として記載した。

#### ① 末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状：単独投与時100%、併用投与時82%)、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常：頻度不明)があらわれるので、観察を十分に行い、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。

末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(単独投与時頻度不明、併用投与時19%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

#### ② ショック、アナフィラキシー様症状

発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

#### ③ 間質性肺炎、肺線維症

発熱、咳嗽、呼吸困難等を伴う間質性肺炎(頻度不明)、肺線維症(頻度不明)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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### ④ 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、血小板減少(単独投与時47%、併用投与時76%)、白血球減少(単独投与時44%、併用投与時85%)、好中球減少(単独投与時36%、併用投与時81%)、貧血(ヘモグロビン減少：単独投与時32%、併用投与時87%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

#### ⑤ 溶血性尿毒症症候群

溶血性尿毒症症候群(頻度不明)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し、適切な処置を行うこと。

#### ⑥ 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損(単独投与時1.5%、併用投与時頻度不明)、視野障害(頻度不明)、視神経炎(頻度不明)、視力低下(頻度不明)等の視覚障害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し、適切な処置を行うこと。

#### ⑦ 血栓塞栓症

血栓塞栓症(単独投与時頻度不明、併用投与時9%)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し、適切な処置を行うこと。

#### ⑧ 心室性不整脈、心筋梗塞

心室性不整脈(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)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し、適切な処置を行うこと。

#### ⑨ 肝静脈閉塞症

肝静脈閉塞症(VOD：頻度不明)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。

#### ※⑩ 急性腎不全

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎不全(頻度不明)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン値等)に異常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。

#### (4) その他の副作用

##### ① 単独投与時

次表の副作用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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種 類	副作用発現頻度 <sup>注1)</sup>		
	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神神経系	頭 痛	味覚異常	めまい、頭重感、不随意性筋収縮、足指のしびれ感、不眠
消化器	食欲不振(89.4%)、悪心 <sup>注2)</sup> (78.8%)、嘔吐 <sup>注2)</sup> (59.1%)、下痢(39.4%)、便秘	腹 痛	腹部膨満感、下腹部痛、腸閉塞、腸内ガス、腹水、心窩部不快感、胃部不快感、胃重圧感、胃痛、胃炎、しゃっくり、口内炎、菌の異常
腎 臓	尿沈渣異常、蛋白尿	クレアチニン上昇、BUN上昇、尿ウロビリノーゲン異常、尿糖	胸側部痛、尿量減少
肝 臓	AST(GOT)上昇(42.4%)、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇		
血 液			白血球増加、血小板増加、血小板減少性紫斑病
循環器			血圧低下、血圧上昇、上室性不整脈
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、息切れ
電解質	血清ナトリウム、カリウムの異常	血清クロール、カルシウムの異常	
眼			涙流、涙道閉塞、眼の異常感、眼の痒痒感、眼球周囲痛
皮 膚			脱毛、皮下出血、顔面痒痒症、顔面潮紅、顔面のほてり
過敏症		発 疹	
投与部位	注射部位反応		血管痛、血管炎、注射部位血管外漏出
その他	疲労(43.9%)、発熱、アルブミン減少、CRP上昇、総蛋白減少		胸部異常感、胸部不快感、胸部圧迫感、胸痛、下肢異常感、下肢浮腫、悪寒、戦慄、感冒、尿路感染、腰痛、下腿痛、体重減少、鼻汁

注1) 承認時までの国内単独投与臨床試験(66例)の結果により記載した。発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

注2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

##### ② 併用投与時

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(FOLFOX 4法)の場合、あるいは本剤と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との併用療法の場合において、次表の有害事象、副作用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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	有害事象、副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>			
	10%以上 <sup>注2)</sup>	5~10%未満 <sup>注2)</sup>	5%未満 <sup>注3)</sup>	頻度不明 <sup>注4)</sup>
精神神経系	頭痛、味覚異常、不眠、浮動性めまい、深部腱反射欠損 <sup>注5)</sup>	不安、神経痛、不全失語症、うつ病	回転性眩暈、失神、失調、神経過敏、傾眠、不随意性筋収縮、レルミット徴候	構語障害、脳神経麻痺、線維束攣縮、難聴
消化器	悪心(72%)、下痢(69%)、嘔吐(54%)、粘膜の炎症(44%)、口内炎(38%)、食欲不振(35%)、腹痛(33%)、便秘(32%)、消化不良	鼓腸、胃腸障害、しゃっくり、胃食道逆流性疾患	直腸出血、肛門周囲痛、口内乾燥、腹水、メレナ、直腸炎、腸閉塞、歯肉炎、しぶり腹、腹部膨満感	大腸炎、脾炎、腹部不快感、心窩部不快感、上腹部痛
腎臓		頻尿、排尿困難、血尿	クレアチニン上昇 <sup>注6)</sup> 、尿失禁	腎機能障害、尿糖、尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、蛋白尿、BUN上昇
肝臓	AST(GOT)上昇(47%)、ALT(GPT)上昇(31%)、ビリルビン上昇、ALP上昇			LDH上昇
血液		発熱性好中球減少症	プロトロンビン時間延長	白血球分画の変動
循環器		低血圧	高血圧、頻脈、ほてり	血管障害
呼吸器	咳嗽(35%)、鼻出血、上気道感染、呼吸困難	咽喉炎	肺障害、低酸素症、咯血	鼻咽頭炎
電解質	血清カリウムの異常	血清ナトリウム、カルシウムの異常		血清クロールの異常
眼		流涙、視覚障害、涙器障害	結膜炎	
皮膚	脱毛(38%)、手足症候群、潮紅、多汗、皮膚障害	皮膚乾燥	爪の障害、色素変化、紫斑	寝汗、色素沈着、口唇炎
過敏症	発疹、鼻炎、アレルギー性鼻炎	痒痒症	蕁麻疹、紅斑性皮疹	紅斑、血管浮腫、気管支痙攣
投与部位	注射部位反応			注射部位血管外漏出
その他	疲労(70%)、疼痛、発熱、体重減少、末梢性浮腫、浮腫、背部痛、高血糖、筋痛、感染、関節痛	胸痛、脱水、悪寒、アルブミン減少	代謝障害、カテーテル関連感染、骨痛、出血、筋脱力、膿出血	代謝性アシドーシス、熱感、総蛋白減少、CRP上昇

注1)頻度不明以外の項目については、外国で実施された第Ⅲ相臨床試験(FOLFOX 4法での投与群:618例)の結果により記載した。発現頻度は、化学療法未治療例(米国)、化学療法未治療例(欧州)及び化学療法既治療例(米国)を対象とした3つの第Ⅲ相臨床試験において、最も高い発現率で分類した。発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。

注2)有害事象の発現頻度で分類した。

注3)副作用の発現頻度で分類した。

注4)国内併用第Ⅰ/Ⅱ相試験でのみ発現した副作用及び国内では報告されていないが外国添付文書に記載のある有害事象を含めて記載した。

注5)深部腱反射欠損のみ副作用の発現率で分類した。

注6)クレアチニン上昇のみ有害事象の発現率で分類した。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。  
[動物実験(ラット)において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている<sup>10)</sup>。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている<sup>11)</sup>。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

## 8. 過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な症状は、血小板減少等の骨髄機能抑制、末梢神経症状、悪心、嘔吐、下痢等である。過量投与が行われた場合には症状に応じた支持療法を行うこと。

## 9. 適用上の注意

### (1) 調製時

- ① 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- ② 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
- ③ 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
- ④ 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- ⑤ 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。

### (2) 投与経路

本剤は必ず希釈した後、点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

### (3) 投与时

- ① 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- ② 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

## 10. その他の注意

- (1) 細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている<sup>12)</sup>。
- (2) 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験並びに毒性試験において、9.1mg/kg以上の用量で、投与後QtC延長や心筋壊死が観察されたとの報告がある<sup>13)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 限外ろ過血漿中白金濃度を用いたPopulation Pharmacokinetics (PPK)解析<sup>14)</sup>

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)から得られた626時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、クレアチニンクリアランス(CrCL、mL/min)と相関を示した。

結腸・直腸癌患者18例(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との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

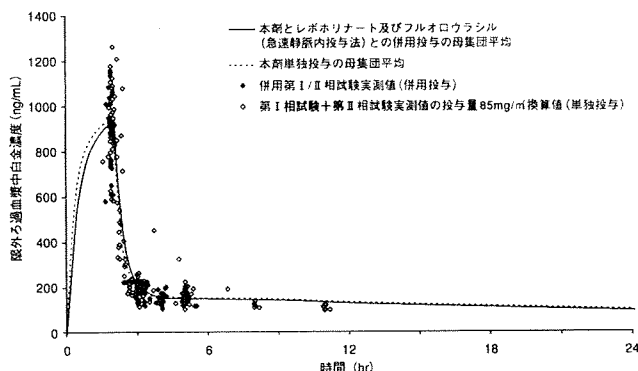
単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ

CL(L/hr/m <sup>2</sup> )	3.00+0.00827×CrCL
肝転移のある場合	1.13×CL
女性の場合	1.09×CL
V <sub>1</sub> (L/m <sup>2</sup> )	7.70
65歳以上の場合	1.22×V <sub>1</sub>
レボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合	1.26×V <sub>1</sub>
V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	656(レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合 658)

CL: クリアランス, V<sub>1</sub>: 中心コンパートメント分布容積, V<sub>ss</sub>: 定常状態の分布容積

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者(想定CrCL=100mL/min)に85mg/m<sup>2</sup>で本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合、限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータはCL=3.83(L/hr/m<sup>2</sup>)、V<sub>1</sub>=9.7(L/m<sup>2</sup>)、V<sub>ss</sub>=658(L/m<sup>2</sup>)、t<sub>1/2α</sub>=0.26(hr)、t<sub>1/2β</sub>=27.6(hr)、t<sub>1/2γ</sub>=392(hr)、T<sub>max</sub>=2.0(hr)、C<sub>max</sub>=931(ng/mL)、AUC=10.9(μg·hr/mL)と算出される。



(2) 腎機能障害を有する成人癌患者の薬物動態試験 (外国人における成績)<sup>15)</sup>

成人癌患者29例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として $\geq 60$ mL/min、40~59mL/min、20~39mL/min、 $< 20$ mL/minに分類した際の、本剤単独投与時(60~130mg/m<sup>2</sup>)限外ろ過血漿中白金のAUCは次表のとおりであった。

クレアチニンクリアランス	投与量*	症例数	AUC*(μg·hr/mL)
$\geq 60$ mL/min	130mg/m <sup>2</sup>	11	16.4±5.02
40~59mL/min	105mg/m <sup>2</sup>	3	32.7±16.2
	130mg/m <sup>2</sup>	6	39.7±11.5
20~39mL/min	80mg/m <sup>2</sup>	1	29.5
	105mg/m <sup>2</sup>	2	42.0±1.25
	130mg/m <sup>2</sup>	5	44.6±14.6
$< 20$ mL/min	60mg/m <sup>2</sup>	1	32.2

\*平均±標準偏差

注)本剤の承認された1回用量は、85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である(「用法・用量」の項参照)。

2. 分布

参考(動物実験)<sup>16)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-標識体7mg/2MBq/kgを単回静脈内投与し、投与後504時間まで経時的に組織内放射能濃度を測定した。投与後15分では腎の放射能濃度が最も高かった。各組織のT<sub>1/2</sub>は130時間以上であり、いずれも血漿のT<sub>1/2</sub>(約36時間)より長かった。

3. 代謝(生体内変換)<sup>17)</sup>

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は非酵素的な物理化学的過程を経て起こる(生体内変換)。ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中主生体内変換体はジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金であった。

4. 排泄

日本人の固形癌患者6例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与した際の投与後24時間までの尿中排泄率は、全白金量33.9±8.8%(平均±標準偏差)であった<sup>5)</sup>。

外国人の消化器癌患者5例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与し、48時間後に5-FU 300mg/m<sup>2</sup>を12週間点滴静注した際の投与後120時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の53.8±9.1%及び2.1±1.9%(いずれも平均±標準偏差)であった<sup>18)</sup>。

〔臨床成績〕

米国及び欧州で実施された3つの第Ⅲ相臨床試験における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(FOLFOX 4法)の成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>11)</sup>	45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌(欧州) <sup>1)</sup>	50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月
化学療法既治療の進行・再発結腸・直腸癌(米国) <sup>13)</sup>	9.9% (15/152)	4.6か月	—

国内で実施された第Ⅱ相臨床試験における本剤単独療法の成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	生存期間 中央値
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発結腸・直腸癌 <sup>6)</sup>	8.8%(5/57)	338日

国内で実施された併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の推奨投与量(本剤85mg/m<sup>2</sup>を第1,15日に、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>(静脈内急速投与)及びレボホリナート250mg/m<sup>2</sup>を第1,8,15日に投与し、13日間休薬する)での成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発結腸・直腸癌 <sup>7)</sup>	64.3%(9/14)

〔薬効薬理〕

1. 抗腫瘍効果<sup>19)20)</sup>

ヒト大腸癌株SW480、HCT116、SW620、HT-29(*in vitro*)並びにヌードマウス移植可ヒトHT-29大腸癌株において、強い抗腫瘍効果が認められた。

2. 作用機序

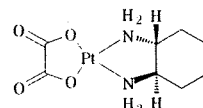
ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製及び転写を阻害する。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般的名称: オキサリプラチン(JAN)Oxaliplatin

化学名: (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-κN,κN'] [ethanedioato(2-)-κO<sup>1</sup>,κO<sup>2</sup>]platinum

構造式:



分子式: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt

分子量: 397.29

性状: 白色の結晶性の粉末である。

水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +74.5~+78.0° (乾燥物に換算したもの0.250g、水、50mL、100mm)

〔承認条件〕

- 市販後の一定期間は、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を検討できるような使用成績調査を行うこと。調査にあたっては、血液系障害、消化器系障害、神経系障害、腎機能障害、心循環器系障害等の有害事象並びに症例の転帰を把握する適切な措置を講じ、集積された結果については定期的に報告するとともに、公表すること。