

1	販 売 名	5-FU注250協和
2	一 般 名	フルオロウラシル
3	申 請 者 名	協和醸酵工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1管5mL中に日局フルオロウラシル250mgを含有する。
5	用 法 ・ 用 量 (「抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン(大腸がん)」に該当する追加部分のみ記載、用法・用量の詳細は別紙1-1参照。)	<p>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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p>
6	効 能 ・ 効 果 (「抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン(大腸がん)」に該当する追加部分のみ記載、効能・効果の詳細は別紙1-1参照。)	<p>レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</p> <p>結腸・直腸癌</p>
7	備 考	<p>本剤はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤である。</p> <p>添付文書を別紙2-1として添付</p>

用法・用量（下線部追加・変更部分）

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1000mg/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4000mg/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6000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回2500mg/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26000mg/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2000mg/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4000mg/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。

## 効能・効果（下線部追加・変更部分）

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

1	販売名	アイソボリン注25mg
2	一般名	レボホリナートカルシウム
3	申請者名	ワイス株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中、レボホリナートカルシウム 27.0mg を含有する。(レボホリナートとして 25.0mg)
5	用法・用量 (「抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン(大腸がん)」に該当する追加部分のみ記載、用法・用量の詳細は別紙 1-2 参照.)	<p>2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
6	効能・効果 (「抗がん剤報告書：フルオロウラシル及びアイソボリン(大腸がん)」に該当する追加部分のみ記載、効能・効果の詳細は別紙 1-2 参照.)	<p>2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</p> <p>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</p>
7	備考	本剤は活性型葉酸製剤であり、フルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強剤である。 添付文書を別紙 2-2 として添付

用法・用量（下線部追加・変更部分）

1. 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。

2. 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。

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。

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。

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。

3. レボホリナートを投与する際には、3～5mL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。

効能・効果（下線部追加・変更部分）

1. 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

2. 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

※※2005年 2月改訂(効能・効果追加、他)〈第12版〉

※2004年 4月改訂

貯法: 室温保存

使用期限: 3年(包装に表示の使用期限内に使用すること。)

日本標準商品分類番号  
874223

抗悪性腫瘍剤

劇薬、指定医薬品、  
要指示医薬品\*

# 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・指示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	トリスアミノメタン (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～微黄色澄明の注射液	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狀の緩解

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(ディーエスワン)	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、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) 急性肺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(胆囊炎、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				涙液、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

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。[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

(1) 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。

※(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投与すること。

(3) 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。

(4) 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。

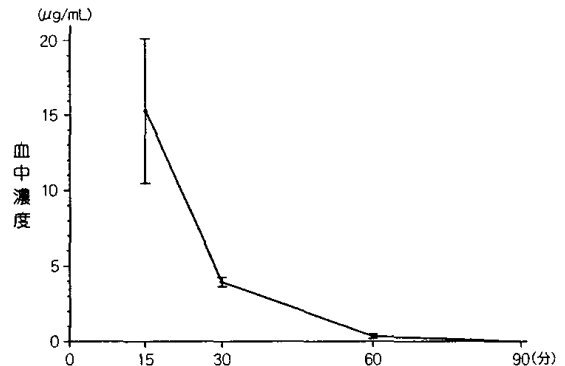
## 9. その他の注意

- 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。

薬物速度論的パラメータ(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>\alpha</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、小腸腸管で高く、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)<sup>4)</sup>

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)
肺癌	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
	CD8F <sub>1</sub> (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がチミシル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミシ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

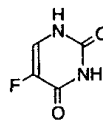
化学名: 5-Fluorouracil

5-Fluoropyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione

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: フラスコシェイキング法  
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

10錠

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

(文献請求No.)

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

(文献請求先)

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター  
〒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 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造発売元  
協和発酵工業株式会社  
東京都千代田区大手町1-6-1



EB



\*\*2005年2月改訂(第6版)  
\*2003年12月改訂

日本標準商品分類番号  
873929

活性型葉酸製剤

指定医薬品 要指示医薬品<sup>(\*)</sup>

アイソボリン<sup>®</sup>注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	21100AMY00140
薬価収載	1999年8月
販売開始	1999年10月
効能追加	2005年2月

\*\*

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】\*\*

- \*\* 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】、「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。
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(「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  
[症状が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	アイソボリン注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) 要指示医薬品：注意—医師等の処方せん・指示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。

- \*\* 3. 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）

- (1) 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。]
- (2) 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。]
- (3) 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。]
- (4) 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。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) 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。]
- (8) 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) 高齢者  
[[ 5. 高齢者への投与 ] の項参照]
- (10) 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。]
- (11) 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

- (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) 下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (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) 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]
- (8) 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。
- (9) 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。

### 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) 劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性膵炎、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、急性膵炎、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	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	クレアチンクリアランス低下、血尿
精 神 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、痒痒感、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	頭痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、耐糖能異常、白血球増多、CRP上昇、低ナトリウム血症、好酸球増多

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) 投与时

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。

## 【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>3),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

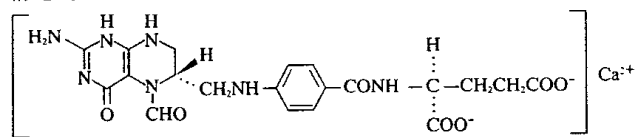
レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン酸（FdUMP）が、チミジル酸合成酵素（thymidylate synthase: TS）と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10メチレンテトラヒドロ葉酸（5,10-CH<sub>2</sub>-THF）となる。この5,10-CH<sub>2</sub>-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体（ternary complex）を形成し、TS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：(-)-calcium N-[4-[[[(6S)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridiny]]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を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  
〒104-0031東京都中央区京橋一丁目10番3号  
TEL 03-3561-8720

\* 輸入 ワイス株式会社  
東京都中央区京橋一丁目10番3号

販売 武田薬品工業株式会社  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号