

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

活性型葉酸製剤

レボホリナートカルシウム水和物注射剤

レボホリナート 点滴静注用 25mg^{25mg} 100mg^{100mg}「NK」

Levofolinate for I.V. infusion 25mg・100mg 「NK」

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	レボホリナート点滴静注用 25mg 「NK」： 1 バイアル中にレボホリナートカルシウム水和物 31.8mg 含有（レボホリナートとして 25.0mg 含有） レボホリナート点滴静注用 100mg 「NK」： 1 バイアル中にレボホリナートカルシウム水和物 127.1mg 含有（レボホリナートとして 100.0mg 含有）
一般名	和名：レボホリナートカルシウム水和物（JAN） 洋名：Calcium Levofolinate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年3月15日 薬価基準収載年月日：2007年7月6日 発売年月日：2007年7月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社 販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2023 年 9 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………1
3. 製品の製剤学的特性……………1
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………2

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
2. 一般名……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名（命名法）又は本質……………3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 添付溶解液の組成及び容量……………6
4. 力価……………6
5. 混入する可能性のある夾雑物……………7
6. 製剤の各種条件下における安定性……………7
7. 調製法及び溶解後の安定性……………7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7
9. 溶出性……………7
10. 容器・包装……………7
11. 別途提供される資材類……………8
12. その他……………8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 効能又は効果に関連する注意……………9
3. 用法及び用量……………9
4. 用法及び用量に関連する注意……………10
5. 臨床成績……………10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………14
2. 薬理作用……………14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………17
2. 薬物速度論的パラメータ……………17
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………17
4. 吸収……………17
5. 分布……………17
6. 代謝……………18
7. 排泄……………18
8. トランスポーターに関する情報……………19
9. 透析等による除去率……………19
10. 特定の背景を有する患者……………19
11. その他……………19

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………20
2. 禁忌内容とその理由……………21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………21
5. 重要な基本的注意とその理由……………21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………22
7. 相互作用……………23
8. 副作用……………25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………27
10. 過量投与……………27
11. 適用上の注意……………27
12. その他の注意……………27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………28
2. 毒性試験……………28

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………29
2. 有効期間……………29
3. 包装状態での貯法……………29
4. 取扱い上の注意……………29
5. 患者向け資材……………29
6. 同一成分・同効薬……………29
7. 国際誕生年月日……………29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………29
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……………29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………30
11. 再審査期間……………30
12. 投薬期間制限に関する情報……………30
13. 各種コード……………30
14. 保険給付上の注意……………30

XI. 文献

1. 引用文献……………31
2. その他の参考文献……………31

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………32
2. 海外における臨床支援情報……………32

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……………33
2. その他の関連資料……………34

略語表

略語	略語内容

斜体表記は遺伝子表記であることを示す.

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1970年代から Biochemical Modulation の考え方により、抗癌剤の抗腫瘍効果を増強させる検討がなされてきた。レボホリナートは活性型葉酸製剤で、その Biochemical Modulation の考え方によりフルオロウラシル (5-FU) の抗腫瘍効果を増強する目的で開発された。

レボホリナートは国内で 1999 年に「レボホリナート・フルオロウラシル療法」の適応で承認され、その後 2005 年に「レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法」が追加承認された。

レボホリナート点滴静注用 25mg・100mg「NK」はレボホリナートカルシウムを主成分とした活性型葉酸製剤であり、高田製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画した。薬食発第 0331015 号 (平成 17 年 3 月 31 日) に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を行い承認申請をし、高田製薬株式会社が 2007 年 3 月 15 日に製造販売承認を取得した。

2014 年 4 月に「治癒切除不能な膵癌」、2018 年 9 月には「小腸癌」、2023 年 9 月には「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

(「X. 管理的事項に関する項目」の「12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容」を参照)

2. 製品の治療学的特性

(1) レボホリナートは Biochemical Modulation によりフルオロウラシル (5-FU) の抗腫瘍効果を増強する。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」を参照)

(2) レボホリナートカルシウムを主成分とした活性型葉酸製剤であり、下記療法の効能・効果を有する。

(「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」を参照)

1) レボホリナート・フルオロウラシル療法

胃癌 (手術不能または再発) および結腸・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、小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

3. 製品の製剤学的特性

重大な副作用として、「激しい下痢」「重篤な腸炎」「骨髄抑制」「ショック、アナフィラキシー」「白質脳症、精神・神経障害」「うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症」「肝機能障害、黄疸」「急性腎障害」「間質性肺炎」「消化管潰瘍、重篤な口内炎」「手足症候群」「播種性血管内凝固症候群 (DIC)」「嗅覚脱失」「高アンモニア血症」「急性膵炎」が報告されている。

主な副作用 (5%以上) として、「食欲不振」「悪心・嘔吐」「AST 上昇」「ALT 上昇」「ビリルビン上昇」「色素沈着」「脱毛」「発熱」「低蛋白血症」「低アルブミン血症」などがある。

(「VIII. 安全性に関する項目」の「8. (2) 重大な副作用と初期症状」を参照)

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して 周知すべき特性

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

(2023年10月時点)

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制 限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レボホリナート点滴静注用 25mg 「NK」
レボホリナート点滴静注用 100mg 「NK」

(2) 洋名

Levofolinate for I.V. infusion 25mg・100mg「NK」

(3) 名称の由来

平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レボホリナートカルシウム水和物 (JAN)

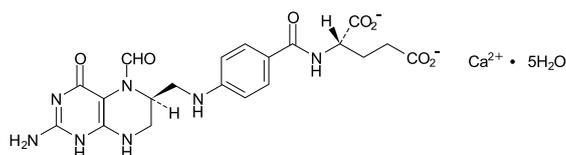
(2) 洋名 (命名法)

Calcium Levofolinate Hydrate (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 C₂₀H₂₁CaN₇O₇・5H₂O
分子量 601.58

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: *l*-LV

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、
沸点、凝固点

融点：約 264℃（分解点）

(5) 酸塩基解離定数

レボホリナートカルシウムの pka は 3.1、4.8 及び 10.4 である。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ -15～-19°（脱水物に換算したもの 0.250g、pH 8.1 の 0.2mol/L トリス緩衝液、25mL、100mm）
pH：7.0～8.0（0.8%水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

- 1) 5℃保存で 12 ヶ月間は規格内であった。
- 2) 25℃、60%RH 保存で 6 ヶ月間は規格内であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- 1) 赤外吸光スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法
- 2) カルシウム塩の定性反応

定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。ただし、内標準物質はサッカリンナトリウム水和物を用いる。

【試験条件】

- 検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 254nm)
- カラム : 内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。
- カラム温度 : 45 $^{\circ}$ C 付近の一定温度
- 移動相 : 0.008mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 / メタノール / テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液混液 (385 : 110 : 4) にリン酸を加えて pH を 7.5 に調整する。
- 流量 : レボホリナートの保持時間が約 10 分になるように調整する。

【システム適合性】

システムの性能 : 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、レボホリナート、内部標準物質の順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するレボホリナートのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	レボホリナート点滴 静注用 25mg 「NK」	レボホリナート点滴 静注用 100mg 「NK」
性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である	
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（レボホリナート 5mg/mL 注射用水） 約 1（レボホリナート 5mg/mL 生理食塩液） 約 1（レボホリナート 0.5mg/mL 生理食塩液）	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

上記「表」参照

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）
の含量及び添加剤

販売名	レボホリナート点滴 静注用 25mg 「NK」	レボホリナート点滴 静注用 100mg 「NK」
有効成分	1 バイアル中 レボホリナートカルシウム水 和物 31.8mg （レボホリナートとして 25.0mg）	1 バイアル中 レボホリナートカルシウム水和物 127.1mg （レボホリナートとして 100.0mg）
添加剤	D-マンニトール 25.0mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量	D-マンニトール 100.0mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成
及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

N-(p-アミノベンゾイル)グルタミン酸、N¹⁰-ホルミル葉酸、葉酸

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験¹⁾

試験項目：性状（外観）、確認試験（UV）、pH、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験（類縁物質）、無菌、含量（%）

試験名	保存条件	容器	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	ガラスバイアル	3年間	規格内

加速試験²⁾

レボホリナート点滴静注用 25mg 「NK」 及びレボホリナート点滴静注用 100mg 「NK」の加速試験（40℃、75%RH）の結果、通常の市場流通下において3年間規格内であることが推測された。

試験名	保存条件	容器	保存期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH	ガラスバイアル	6ヶ月	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

「XⅢ. 備考」の「2. その他の関連資料」を参照すること。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

「XⅢ. 備考」の「2. その他の関連資料」を参照すること。

その他の配合変化については、個別に照会すること

照会先：問い合わせ窓口参照（表紙）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈レボホリナート点滴静注用 25mg 「NK」〉

5 バイアル

〈レボホリナート点滴静注用 100mg 「NK」〉

5 バイアル

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン
11. 別途提供される資材類	該当資料なし
12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

国内では、本療法による手術後の補助療法については有効性及び安全性は確立していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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/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600mg/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100mg/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400mg/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600mg/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250mg/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2600mg/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200mg/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400mg/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2400～3000mg/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、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200mg/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400mg/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2400mg/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。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	該当資料なし
4. 用法及び用量に関連する注意	<p>7.1 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。[1. 2、1. 3、8. 1、9. 1. 1、9. 1. 2、11. 1. 3 参照]</p> <p>7.2 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。</p>
5. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当資料なし
(2) 臨床薬理試験	該当資料なし
(3) 用量反応探索試験	該当資料なし
(4) 検証的試験	
1) 有効性検証試験	該当資料なし
2) 安全性試験	該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	該当資料なし
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他

17.1.1 国内臨床試験

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³⁾。

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)

〈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〉

17.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験^{4),5)}における FOLFIRINOX 法群（1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m²、ホリナート 400mg/m²^{注1)}、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2400mg/m²を 46 時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM1000mg/m²の週 1 回点滴投与を 7 週連続し、8 週目は休薬する。その後は、週 1 回点滴投与を 3 週連続し、4 週目は休薬として、これを 4 週毎に繰り返す）の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者は ECOG^{注2)} Performance status 0 及び 1 であった。登録において 2 つの遺伝子多型（*UGT1A1**6、*UGT1A1**28）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の 1.5 倍以下）等が設定された。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値 (月)	ハザード比 P 値 ^{注3)}
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM 単独投与	128	6.9	

注 1：ホリナート 400mg/m²は本剤 200mg/m²に相当する。

注 2：Eastern Cooperative Oncology Group

注 3：log-rank 検定

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験⁶⁾における FOLFIRINOX 法（1 サイクルを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m²、レボホリナート 200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2400mg/m²を 46 時間かけて持続静注）の成績は次表のとおりであった。対象患者は ECOG^{注1)} Performance status 0 及び 1 であった。2 つの遺伝子多型（*UGT1A1**6、*UGT1A1**28）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1**6/*6、*UGT1A1**28/*28）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1**6/*28）としても

つ患者は除外された。また、1 サイクル目の投与可能条件として、好中球数 (2,000/mm³以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限以下) 等が設定された。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9% (14/36)

注1: Eastern Cooperative Oncology Group

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

葉酸、ロイコボリンカルシウム、フルオロウリジン、フルオロデオキシウリジン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{7), 8), 9)}

18.1 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-CH₂-THF) となる。この 5, 10-CH₂-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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗腫瘍効果増強作用

18.2.1 *in vitro* 試験

ヒト結腸・直腸癌細胞 (COLO201)、ヒト胃癌細胞 (TMK-1、KATOIII) に対し 20 μM 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¹⁰⁾。

18.2.2 *in vivo* 試験

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^{8), 9)}。

1. レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」のヌードマウス可移植性ヒト結腸腺癌モデルを用いた効力比較試験¹¹⁾

レボホリナートカルシウム水和物の点滴静注用製剤であるレボホリナート点滴静注用 25mg「NK」および標準製剤 25mg の 5-FU 抗腫瘍効果増強作用を、ヌードマウス可移植性ヒト結腸腺癌細胞株である WiDr の担癌マウス (BALB/ cAnNCrj-nu/nu) を用いて比較検討した。

対照群、5-FU 単独投与群、5-FU+レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」併用投与群および 5-FU+標準製剤 25mg 併用投与群の 4 群を設け、1 群 15 匹とした。レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」あるいは標準製剤 25mg を、レボホリナートとして 200 mg/kg の用量で腹腔内に投与し、両製剤の投与 1 時間後に同用量と 5-FU 100 mg/kg を同時に腹腔内投与した。投与 21 日後に腫瘍重量を測定した。5-FU 単独投与群の腫瘍重量は、対照群と比較して統計学的に有意 ($p < 0.01$) な低値を示し、5-FU の抗腫瘍効果が確認された。5-FU+レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」併用投与群および 5-FU+標準製剤 25mg 併用投与群の腫瘍重量は極めて近似し、対照群と比較して統計学的に有意 (共に $p < 0.01$) な低値を示した。また、両群の腫瘍重量は、5-FU 単独投与群との比較においても統計学的に有意 ($p < 0.05$) な低値を示したことから、5-FU の抗腫瘍効果増強作用が確認された (表 1)。また、レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」および標準製剤 25mg はヌードマウス可移植性ヒト結腸腺癌モデルにおいて、5-FU の抗腫瘍効果増強作用を示し、統計解析を行った結果、両製剤の効力は同等と判定された。

表1 腫瘍重量およびT/C%

群	レボホリナート 点滴静注用 25mg 「NK」 (mg/kg)	標準製剤25mg (mg/kg)	5-FU (mg/kg)	腫瘍重量 (mg)	T/C% ^a
対照群	0	0	0	624 ± 179	—
5-FU単独投与群	0	0	100	437 ± 140**	70.0
5-FU+レボホリナート点滴静注用25mg「NK」併用投与群	200 (×2)	0	100	307 ± 90.5**、#	49.2
5-FU+標準製剤25mg併用投与群	0	200 (×2)	100	296 ± 88.6**、#	47.4

(mean ± S. D., n=15)

a : T/C% = 処置群の平均腫瘍重量 / 対照群の平均腫瘍重量 (%)

** : $p < 0.01$, 対照群との間に有意差有り (Tukey-Kramer)

: $p < 0.05$, 5-FU単独投与群との間に有意差有り (Tukey-Kramer)

VI. 薬効薬理に関する項目

2. レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」のヌードマウス可移植性ヒト胃癌モデルを用いた効力比較試験¹¹⁾

レボホリナートカルシウム水和物の点滴静注用製剤であるレボホリナート点滴静注用 25mg「NK」および標準製剤 25mg の 5-FU 抗腫瘍効果増強作用を、ヌードマウス可移植性ヒト胃癌細胞株である MKN28 の担癌マウス (BALB/cAnNCrj-nu/nu) を用いて比較検討した。

対照群、5-FU 単独投与群、5-FU+レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」併用投与群および 5-FU+標準製剤 25mg 併用投与群の 4 群を設け、1 群 15 匹とした。レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」あるいは標準製剤 25mg を、レボホリナートとして 200 mg/kg の用量で腹腔内に投与し、それぞれその 1 時間後に同用量の製剤と 5-FU 100 mg/kg を同時に腹腔内投与した。投与 21 日後に腫瘍重量を測定した。

5-FU 単独投与群の腫瘍重量は、対照群と比較して統計学的に有意 ($p < 0.01$) な低値を示し、5-FU の抗腫瘍効果が確認された。5-FU+レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」併用投与群および 5-FU+標準製剤 25mg 併用投与群の腫瘍重量は極めて近似し、5-FU 単独投与群と比較して統計学的に有意 (それぞれ $p < 0.01$ および 0.05) な低値を示したことから、5-FU の抗腫瘍効果増強作用が確認された (表 1)。

また、レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」および標準製剤 25mg はヌードマウス可移植性ヒト胃癌モデルにおいて、5-FU の抗腫瘍効果増強作用を示し、統計解析を行った結果、両製剤の効力は同等と判定された。

表1 腫瘍重量およびT/C%

群	レボホリナート 点滴静注用 25mg「NK」 (mg/kg)	標準製剤25mg (mg/kg)	5-FU (mg/kg)	腫瘍重量 (mg)	T/C% ^a
対照群	0	0	0	321 ± 47.3	—
5-FU単独投与群	0	0	100	251 ± 52.2**	78.2
5-FU+レボホリナート点滴静注用25mg「NK」併用投与群	200 (×2)	0	100	189 ± 52.7**,#	58.9
5-FU+標準製剤25mg併用投与群	0	200 (×2)	100	193 ± 51.4**,#	60.1

(mean ± S. D., n=15)

a : T/C% = 処置群の平均腫瘍重量 / 対照群の平均腫瘍重量 (%)

** : $p < 0.01$, 対照群との間に有意差有り (Tukey-Kramer)

#, ## : $p < 0.05, 0.01$, 5-FU単独投与群との間に有意差有り (Tukey-Kramer)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にレボホリナート 125mg/m² 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 7.5 μg/mL である。また、半減期は 0.67 時間である¹²⁾。

癌患者にレボホリナート 125、250mg/m² 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、25.9 μg/mL である。また、半減期は 0.92、1.17 時間である⁶⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

VII. 薬物動態に関する項目

(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路 ^{7), 12)}	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>16.4 代謝</p> <p>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 <i>S</i>-methyl tetrahydrofolate (<i>S</i>-5-CH₃-THF) が検出されている。<i>S</i>-5-CH₃-THF の C_{max} 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。</p> </div>
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄 ¹²⁾	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>16.5 排泄</p> <p>健康成人にレボホリナート 125mg/m² 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 <i>S</i>-5-CH₃-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。</p> </div>

8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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、「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、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。

1.2 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。[7.1、8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3 参照]

1.3 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。[7.1、8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3 参照]

1.4 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。[2.7 参照]

1.5 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。[2.8、10.1 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
- 2.2 下痢のある患者 [下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。]
- 2.3 重篤な感染症を合併している患者 [骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]
- 2.4 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。]
- 2.5 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。]
- 2.6 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。]
- 2.7 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 [1.4 参照]
- 2.8 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 [1.5、10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制、播種性血管内凝固症候群(DIC)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。[1.2、1.3、7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3 参照]

〈小腸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

8.2 小腸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に本剤を使用する際には、関連文献(「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」¹³⁾、¹⁴⁾等)を熟読すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者を除く）

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。[1.2、1.3、7.1、8.1、11.1.3 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）

骨髄抑制により感染症が増悪することがある。[1.2、1.3、7.1、8.1、11.1.3 参照]

9.1.3 心疾患又はその既往歴のある患者（重篤な心疾患又はその既往歴のある患者を除く）

症状を増悪又は再発させることがある。[11.1.6 参照]

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.1.7 前化学療法を受けていた患者

骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン) [1.5、2.8 参照]	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	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。

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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、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。

11.1.2 重篤な腸炎 (0.1~5%未満^{a)})

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、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。

11.1.3 骨髄抑制 (5%以上^{a)})

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。[1.2、1.3、7.1、8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.4 ショック (0.1%未満^{a)})、アナフィラキシー (頻度不明)

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。

11.1.5 白質脳症、精神・神経障害 (いずれも 0.1~5%未満^{a)})

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、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。

11.1.6 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。[9.1.3 参照]

11.1.7 肝機能障害 (0.1~5%未満^{a)})、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、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。

11.1.8 急性腎障害 (0.1~5%未満^{a)})

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。

11.1.9 間質性肺炎 (0.1%未満^{a)})

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。

11.1.10 消化管潰瘍 (0.1~5%未満^{a)})、重篤な口内炎 (0.1~5%未満)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.11 手足症候群 (0.1~5%未満^{a)})

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。

11.1.12 播種性血管内凝固症候群(DIC) (0.1~5%未満^{a)})

11.1.13 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。

11.1.14 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。

11.1.15 急性膵炎(頻度不明)

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	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・口角炎 ^{a)} 、舌炎 ^{a)} 、腹部膨満感 ^{a)}	下血 ^{a)}	胸やけ
肝臓	AST上昇、ALT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、血尿 ^{a)}		クレアチニンクリアランス低下
精神神経系		しびれ、めまい ^{a)} 、末梢神経障害 ^{a)}		
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化、そう痒感 ^{a)} 、爪の異常 ^{a)}	浮腫 ^{a)} 、紅潮 ^{a)} 、光線過敏症 ^{a)} 、糜爛 ^{a)}	水疱
過敏症		発疹		
循環器		胸痛 ^{a)}	心電図異常(ST上昇、T逆転、不整脈等) ^{a)}	胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎 ^{a)}	
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 ^{a)} 、白血球増多 ^{a)} 、CRP上昇 ^{a)} 、好酸球増多 ^{a)}		耐糖能異常

a : 使用成績調査より頻度を算出

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	設定されていない
11. 適用上の注意	<p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 注射液の調製法</p> <p>レボホリナートを投与する際には、25mg 製剤の場合は3～5mL、100mg 製剤の場合は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。なお、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。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 投与経路</p> <p>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。</p> <p>14.2.2 投与时</p> <p>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。</p>
12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報	<p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 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。</p> <p>15.1.2 フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。</p> <p>15.1.3 葉酸の投与により、ビタミンB₁₂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。</p>
(2) 非臨床試験に基づく情報	設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

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

2. 毒性試験

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：レボホリナート点滴静注用 25mg 「NK」 レボホリナート点滴静注用 100mg 「NK」 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：レボホリナートカルシウム水和物
2. 有効期間	有効期間：3年
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」を参照すること。
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり
6. 同一成分・同効薬	同一成分：アイソボリン点滴静注用 25mg、アイソボリン点滴静注用 100mg 同効薬：ホリナートカルシウム注射剤、ホリナートカルシウム錠
7. 国際誕生年月日	該当しない
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販 売開始年月日	<製造販売承認年月日> 2007年3月15日 <承認番号> レボホリナート点滴静注用 25mg 「NK」：21900AMX00307 レボホリナート点滴静注用 100mg 「NK」：21900AMX00326 <薬価基準収載年月日> 2007年7月6日 <販売開始年月日> 2007年7月6日
9. 効能又は効果追 加、用法及び用量 変更追加等の年月 日及びその内容	効能又は効果、用法及び用量追加年月日 2014年4月14日 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 2018年9月21日 小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

X. 管理的事項に関する項目

2023年9月6日 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システムコード
レボホリナート 点滴静注用 25mg「NK」	3929407D1063	3929407D1063	118139501	620005717
レボホリナート 点滴静注用 100mg「NK」	3929407D2019	3929407D2035	118145601	620005728

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高田製薬株式会社 社内資料：レボホリナート点滴静注用 25mg・100mg 「NK」 の長期安定性試験
- 2) 高田製薬株式会社 社内資料：安定性試験
- 3) 使用成績調査（アイソボリン点滴静注用：2014 年 6 月 27 日公表、再審査報告書）
- 4) Conroy, T. et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 (19) : 1817-1825
- 5) 海外臨床試験（アイソボリン点滴静注用：2013 年 12 月 20 日承認、審査報告書）
- 6) Okusaka, T. et al. : Cancer Science. 2014 ; 105 : 1321-1326
- 7) 日本薬局方解説書編集委員会編：第十八改正 日本薬局方解説書 2021 : C-6276-6284
- 8) Kase S. et al. : Surg Today. 1993 ; 23 (7) : 615-620
- 9) 加瀬 卓ほか：日本外科学会雑誌. 1993 ; 94 (6) : 659
- 10) Sugimoto Y. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1992 ; 30 : 417-422
- 11) 医学と薬学 57 (6) 853-860 2007
- 12) 川田 和仁ほか：薬理と治療. 1994 ; 22 (9) : 3889-3904
- 13) 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（小腸癌）
- 14) 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）
- 15) 社内資料：レボホリナート点滴静注用「NK」の輸液中との配合変化に関する報告書
- 16) 社内資料：レボホリナート点滴静注用 25mg・100mg 「NK」の溶解後の安定性について

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|--------|
| 1. 主な外国での発売
状況 | 該当資料なし |
| 2. 海外における臨床
支援情報 | 該当資料なし |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に
際して臨床判断を
行うにあたっての
参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブ
の通過性

該当しない

XIII. 備考

2. その他の関連資料

1. レボホリナート点滴静注用「NK」の各種輸液中での配合変化
 溶解方法：本剤 25mg、3V を輸液 100mL に溶解した¹⁵⁾。
 保存条件：室温、室内蛍光灯下

配合薬剤	観察項目	直後	6時間後	24時間後
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.57	6.58	6.58
	残存率(%)	100.0	99.9	99.5
生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.41	6.43	6.43
	残存率(%)	100.0	100.0	99.9
KN 補液 3B	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.63	5.67	5.69
	残存率(%)	100.0	100.0	99.3
ソリタ-T3 号	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.30	5.33	5.32
	残存率(%)	100.0	99.7	98.3
ラクテック注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.59	6.51	6.54
	残存率(%)	100.0	100.0	99.7
ヴィーンD注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.49	5.42	5.40
	残存率(%)	100.0	99.7	98.5
フィジオゾール・3号	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.78	4.79	4.79
	残存率(%)	100.0	99.3	96.0
ポタコールR	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.00	4.95	4.93
	残存率(%)	100.0	98.9	97.0

残存率は、配合直後を 100%として算出した。

2. レボホリナート点滴静注用「NK」の溶解後の安定性¹⁶⁾

1) レボホリナート点滴静注 25mg 「NK」

溶解方法：本剤 25mg、1V を各輸液 1mL 及び 3mL に溶解した。

保存条件：室温、室内蛍光灯下

溶解液	観察項目	配合直後	24 時間後
5%ブドウ糖液 (1mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.08	7.13
	残存率 (%)	100.0	103.7
5%ブドウ糖液 (3mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.07	7.10
	残存率 (%)	100.0	104.9
生理食塩液 (1mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.11	7.19
	残存率 (%)	100.0	103.6
生理食塩液 (3mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.11	7.05
	残存率 (%)	100.0	103.1

残存率は、配合直後を 100%として算出した。

XIII. 備考

2) レボホリナート点滴静注 100mg 「NK」

溶解方法：本剤 100mg、1V を各輸液 2.5mL 及び 10mL に溶解した。

保存条件：室温、室内蛍光灯下

溶解液	観察項目	配合直後	24 時間後
5%ブドウ糖液 (2.5mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.20	7.19
	残存率 (%)	100.0	104.0
5%ブドウ糖液 (10mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.15	7.11
	残存率 (%)	100.0	103.8
生理食塩液 (2.5mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.21	7.22
	残存率 (%)	100.0	103.1
生理食塩液 (10mL)	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	7.13	7.10
	残存率 (%)	100.0	103.3

残存率は、配合直後を 100%として算出した。

注) 本剤は防腐剤を含有していないため、調製後は 24 時間以内に使用すること。

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170006649

「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



文献請求 No. LEV-10-B

2023 年 10 月作成

日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>