

医薬品インタビューフォーム


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

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/100mg 「トローワ」

LEVOFOLINATE FOR INTRAVENOUS INFUSION 25mg “TOWA” / FOR INTRAVENOUS INFUSION 100mg “TOWA”

販売名	レボホリナート点滴静注用 25mg 「トローワ」	レボホリナート点滴静注用 100mg 「トローワ」
剤形	注射剤(用時溶剤に溶解して用いる固体)	
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	1バイアル中 日局 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)	1バイアル中 日局 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)
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 14日 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	
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/	

本 IF は 2023 年 9 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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。（2020年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	13
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	13
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	13
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	14
6. RMP の概要	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	14
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	14
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	15
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	16
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	17
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 過量投与	18
III. 有効成分に関する項目	3	11. 適用上の注意	19
1. 物理化学的性質	3	12. その他の注意	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 薬理試験	20
IV. 製剤に関する項目	4	2. 毒性試験	20
1. 剤形	4	X. 管理的事項に関する項目	21
2. 製剤の組成	4	1. 規制区分	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	2. 有効期間	21
4. 力価	4	3. 包装状態での貯法	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	4. 取扱い上の注意	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	6. 同一成分・同効薬	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	7. 国際誕生年月日	21
9. 溶出性	7	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	21
10. 容器・包装	7	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	22
11. 別途提供される資材類	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
12. その他	7	11. 再審査期間	24
V. 治療に関する項目	8	12. 投薬期間制限に関する情報	25
1. 効能又は効果	8	13. 各種コード	25
2. 効能又は効果に関連する注意	8	14. 保険給付上の注意	25
3. 用法及び用量	8	XI. 文献	26
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 引用文献	26
5. 臨床成績	9	2. その他の参考文献	26
VI. 薬効薬理に関する項目	11	XII. 参考資料	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	1. 主な外国での発売状況	26
2. 薬理作用	11	2. 海外における臨床支援情報	26
VII. 薬物動態に関する項目	12	XIII. 備考	27
1. 血中濃度の推移	12	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	27
2. 薬物速度論的パラメータ	12	2. その他の関連資料	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	12		
4. 吸収	12		
5. 分布	13		
6. 代謝	13		
7. 排泄	13		
8. トランスポーターに関する情報	13		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レボホリナートカルシウム水和物注射剤は活性型葉酸製剤であり、本邦では 1999 年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、レボホリナート点滴静注用 25mg/100mg 「トロー」の開発を企画し、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、加速試験を実施し、2007 年 3 月に承認を取得、2007 年 7 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、レボホリナートカルシウム水和物を有効成分とする活性型葉酸製剤であり、フルオロウラシルと併用することで、胃癌、結腸・直腸癌、小腸癌等に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) 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。(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

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 「トーワ」
レボホリナート点滴静注用 100mg 「トーワ」

(2) 洋 名

LEVOFOLINATE FOR INTRAVENOUS INFUSION 25mg “TOWA”
LEVOFOLINATE FOR INTRAVENOUS INFUSION 100mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格（含量）+「トーワ」
〔「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」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

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）

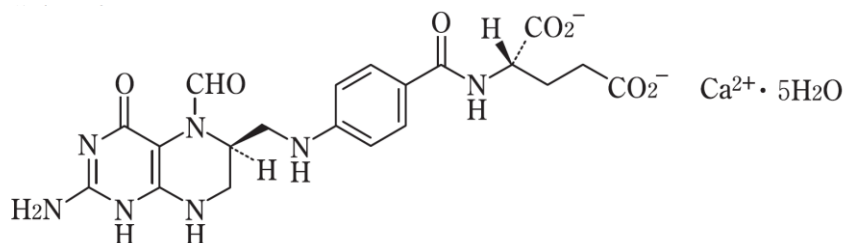
(2) 洋 名（命名法）

Calcium Levofolinate Hydrate（JAN）

(3) ステム

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「レボホリナートカルシウム水和物」の確認試験による

定量法

日局「レボホリナートカルシウム水和物」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(用時溶剤に溶解して用いる固体)

(2) 製剤の外観及び性状

帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	レボホリナート点滴静注用 25mg「トーワ」	レボホリナート点滴静注用 100mg「トーワ」
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)	
比重	約 1.0236 (20℃、5mg/mL ブドウ糖 注射液 5%) 約 1.0108 (20℃、5mg/mL 生理食塩液)	約 1.0276 (20℃、10mg/mL ブドウ糖注 射液 5%) 約 1.0149 (20℃、10mg/mL 生理食塩液)

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体 (窒素置換等) の有無：窒素による置換が行われている。
バイアル内圧：陰圧

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量および添加剤

販売名	レボホリナート点滴静注用 25mg「トーワ」	レボホリナート点滴静注用 100mg「トーワ」
有効成分	1 バイアル中 日局 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 日局 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 pH 調整剤 (クエン酸水和物、水酸化ナ トリウム)	D-マンニトール…100.0mg pH 調整剤 (クエン酸水和物、水酸化ナ トリウム)

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

本品には 25mg 及び 100mg 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、25mg 製剤を用いて評価を行った。

レボホリナート点滴静注用 25mg 「トーフ」¹⁾

包装形態：ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	帯微黄白色の塊	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン試験	適合	同左
pH	7.30~7.35	7.68~7.75
不溶性異物試験	適合	同左
不溶性微粒子試験	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	102.4~103.1	100.1~100.6

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、レボホリナート点滴静注用 25mg 「トーフ」及びレボホリナート点滴静注用 100mg 「トーフ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

本品には 25mg 及び 100mg 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、溶解後の安定性については 25mg 製剤を用いて評価を行った。

(1) 調製法

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 溶解後の安定性²⁾

試験方法：溶解液(5%ブドウ糖溶液、生理食塩液、ソリター-T3 号、KN 補液 3B)を 25mg 製剤に対して 2.5mL 注入し(溶解液の添加量は、電子添文記載の用法・用量を参考とした)、振り混ぜる(検体 A)。検体 A に溶解液を加えて、0.75mg/mL の濃度となるよう調整し、共栓をした無色メスフラスコ中で室温散光下に 24 時間放置した(検体 B)。

溶解直後の検体は 25mg 製剤 3 バイアル分(75mg/7.5mL)に溶解液を加えて全量を 100mL とした(0.75mg/mL)。

なお、溶解直後の含量を 100 とした場合の 24 時間後の含量を残存率(%)で表した。

1) 外観

溶解溶液	回数	溶解直後	24 時間後
5%ブドウ糖溶液	3	無色澄明の液であった	変化なし
生理食塩液	3	〃	〃
ソリター-T3 号	3	〃	〃
KN 補液 3B	3	〃	〃

24 時間後、外観の変化は認められなかった。

2) pH

溶解液	回数	溶解直後	24 時間後
5%ブドウ糖溶液	1	6.8	6.7
	2	6.8	6.7
	3	6.9	6.8
生理食塩液	1	6.4	6.4
	2	6.6	6.6
	3	6.6	6.6
ソリター-T3 号	1	5.4	5.4
	2	5.4	5.4
	3	5.4	5.4
KN 補液 3B	1	5.7	5.7
	2	5.6	5.6
	3	5.6	5.6

24 時間後、pH の変化は認められなかった。

3) 残存率

溶解液	回数	溶解直後の含量(%)	24 時間後の含量(%)
5%ブドウ糖溶液	3	101.6 – 102.6	101.5 – 103.8
	平均	102.1	102.5
	残存率	---	100.4
生理食塩液	3	102.7 – 102.9	102.8 – 105.7
	平均	102.8	104.7
	残存率	---	101.8
ソリター-T3 号	3	101.5 – 102.2	101.9 – 103.2
	平均	101.8	102.6
	残存率	---	100.8
KN 補液 3B	3	101.6 – 101.8	103.7 – 104.6
	平均	101.7	104.2
	残存率	---	102.5

24 時間後、含量の低下は認められなかった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

巻末 配合変化試験成績参照

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

販売名	包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
レボホリナート点滴静注用 25mg「トーワ」	バイアル包装	10 バイアル
レボホリナート点滴静注用 100mg「トーワ」	バイアル包装	10 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
レボホリナート点滴静注用 25mg「トーワ」	バイアル包装	バイアル : ガラス
		栓 : ブチルゴム
レボホリナート点滴静注用 100mg「トーワ」	バイアル包装	バイアル : ガラス
		栓 : ブチルゴム

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

5. 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。

(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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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]
- 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。

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

- 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

(7) その他

〈胃癌及び結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法〉

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〉

1) 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。^{4),5)}

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
	GEM 単独投与	128	6.9	P<0.001

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

2) 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。⁶⁾

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

ロイコボリンカルシウム (dl-LV)、葉酸、フルオロデオキシウリジン (FdUrd) ^{注)}、フルオロウリジン (FUrd) ^{注)}

注) 本邦未承認

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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一リン酸 (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。⁷⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗腫瘍効果増強作用

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。⁸⁾

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。^{9),10)}

(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

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。

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。^{7),11)}

(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

(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

- (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
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-CH₃-THF) が検出されている。*S*-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。^{11),12)}
- (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

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 *S*-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。¹¹⁾

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. 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. 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。

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。

(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。

(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

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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^{a)}）

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射液の調製法

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

15.1.2 フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

15.1.3 葉酸の投与により、ビタミン 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

- ・治療を受けられる患者さまへ レボホリナートによる治療方法と副作用
（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

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：ロイコボリン錠 25mg

7. 国際誕生年月日

1952年6月20日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
レボホリナート 点滴静注用 25mg 「トーワ」	2007年3月14日	21900AMX00267000	2007年7月6日	2007年7月6日
レボホリナート 点滴静注用 100mg 「トーワ」	2007年3月14日	21900AMX00268000	2007年7月6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、用法及び用量変更追加年月日：2014年4月14日

内容：以下の下線部分を変更、追加又は削除した。

	旧	新
効能又は効果	<p>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</p> <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 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>	<p>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</p> <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 結腸・直腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</p>
用法及び用量	<p>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/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。 <u>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。</u></p>	<p>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/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。</p>

	旧	新
用法及び用量	<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>(略)</p> <p>2)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通常成人 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。</p> <p>3)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通常成人 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。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> <p>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。</p>	<p>2. <u>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</u></p> <p>(略)</p> <p>2)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。</p> <p>3)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。</p> <p>3. <u>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</u></p> <p>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。</p>

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2018年11月21日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能又は効果	(略) 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・直腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	(略) 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、 <u>小腸癌</u> 及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
用法及び用量	(略) 3.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 (略)	(略) 3. <u>小腸癌及び</u> 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 (略)

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2023年9月6日

内容：以下の下線部分を追加又は変更した。

	旧	新
効能又は効果	(略) 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 <u>及び</u> 治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	(略) ○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、 <u>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</u> に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
用法及び用量	(略) 3. <u>小腸癌及び</u> 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 (略)	(略) <u>〈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</u> 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) <u>〉</u> (略)

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 システム用コード
レボホリナート点滴静 注用 25mg 「トーワ」	3929407D1110	3929407D1110	118142501	620005722
レボホリナート点滴静 注用 100mg 「トーワ」	3929407D2019	3929407D2051	118146301	622758000 (統一名) 620005729 (個別)

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験(25mg)
- 2) 社内資料：溶解後の安定性試験
- 3) 使用成績調査（アイソボリン点滴静注用：2014年6月27日、再審査報告書）
- 4) Conroy,T.et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364(19) : 1817-1825
- 5) 膵癌 FOLFIRINOX 法に関する資料（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 Sci. 2014 ; 105(10) : 1321-1326
- 7) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021 ; C-6276-6284
- 8) Sugimoto Y.et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1992 ; 30 : 417-422
- 9) Kase S.et al. : Surg Today. 1993 ; 23(7) : 615-620
- 10) 加瀬 卓ほか：日本外科学会雑誌. 1993 ; 94(6) : 659
- 11) 川田 和仁ほか：薬理と治療. 1994 ; 22(9) : 3889-3904
- 12) 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法. 1993 ; 20(4) : 485-491
- 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）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 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
該当資料なし
2. その他の関連資料
東和薬品株式会社 製品情報ホームページ
<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

レボホリナート点滴静注用 25mg/100mg「トーワ」 配合変化試験成績

配合変化試験

■目的

レボホリナート点滴静注用 25mg/100mg「トーワ」の各剤との配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

なお、本品には 25mg 製剤及び 100mg 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、他剤との配合変化については 25mg 製剤を用いて評価を行った。

■結果

試験方法：レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」と配合薬を大塚糖液5%に溶解した際の変化を試験した。
混合後の検体は、室温(25℃)、白色蛍光灯散光下で保管とした。

検 体：レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」

試 験 日：2007年8月

測定項目		測定方法	測定時期
外観	色調、析出物の有無、混濁状態	目視	配合直後、1、3、6及び24時間後
	透過率(400nm、450nm)	紫外可視吸光度測定法	
	pH	pH測定法	
	残存率	液体クロマトグラフィー	配合直後、3及び24時間後

1. レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」及び5-FU注250協和 <重量比1:250>

レボホリナートの濃度を0.17mg/mL、5-FUの濃度を41.7mg/mLとし、総量を90mLとした。

分類	配合薬			配合結果							
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前 (配合薬)	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	
代 謝 拮 抗 剤	5-FU注250協和 (協和発酵キリン)	フルオロ ウラシル	本 剤：15mg 配合薬：3750mg/75mL	外 観	色調	無色～微黄色の 透明な注射液	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率 (400nm)		99.5	100.8	98.2	98.6	98.5
					透過率 (450nm)		101.1	102.5	99.7	100.3	100.0
					pH	8.2～8.6	8.34	8.35	8.33	8.31	8.31
				残 存 率 (%)	レボホリナート		100.0	—	99.3	—	99.1
	フルオロ ウラシル		100.0	—	99.0	—	100.6				

2. レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」及び5-FU注250協和 <重量比1:2>
レボホリナートの濃度を0.75mg/mL、5-FUの濃度を1.5mg/mLとし、総量を100mLとした。

分類	配合薬			配合結果							
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前 (配合薬)	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	
代謝拮抗剤	5-FU注250協和 (協和発酵キリン)	フルオロウラシル	本剤：75mg 配合薬：150mg/3mL	外観	色調	無色～微黄色の 透明な注射液	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率 (400nm)		100.2	100.8	98.2	98.3	98.5
					透過率 (450nm)		101.3	102.1	99.4	98.8	99.7
					pH	8.2～8.6	8.25	8.25	8.25	8.24	8.25
				残存率 (%)	レボホリナート		100.0	—	99.5	—	101.2
					フルオロウラシル		100.0	—	99.8	—	101.4

3. レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」及びカンプト点滴静注100mg
レボホリナートの濃度を0.75mg/mL、イリノテカンの濃度を0.4mg/mLとし、総量を100mLとした。

分類	配合薬			配合結果							
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前 (配合薬)	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	
抗癌性腫瘍剤	カンプト 点滴静注100mg (ヤクルト)	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤：75mg 配合薬：40mg	外観	色調	微黄色 澄明の液	淡黄色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率 (400nm)		17.7	17.8	17.9	18.7	15.9
					透過率 (450nm)		99.3	99.9	97.0	97.1	97.5
					pH	3.0～4.0	6.73	6.56	6.51	6.40	6.32
				残存率 (%)	レボホリナート		100.0	—	100.3	—	99.9
					イリノテカン		100.0	—	100.1	—	101.5

試験方法：2剤配合試験については、レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」のバイアルに配合薬5mLを加えて溶かし、100mLのメスフラスコに全量を移す。引き続き同様の操作を2回行い、洗い込んだすべての液を100mLのメスフラスコに移す。この操作を3バイアル分行った後、配合薬を加えて100mLとする。混合後の検体は、室内散光下・室温保管とした。
(レボホリナート濃度：0.75mg/mL)

3剤配合試験については、レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」のバイアルに配合薬5mLを加えて溶かし、100mLのメスフラスコに全量を移す。引き続き同様の操作を2回行い、洗い込んだすべての液を100mLのメスフラスコに移す。この操作を3バイアル分行う。5-FU注250協和を正確に3mL量り取り100mLのメスフラスコに移す。配合薬を加えて100mLとする。混合後の検体は、室内散光下・室温保管とした。
(レボホリナート濃度：0.75mg/mL、5-FU濃度：1.5mg/mL)

検 体：レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」

試 験 日：2010年11月

測定項目		測定方法	測定時期
外観	色調、析出物の有無、混濁状態	目視	配合直後、1、3、6及び24時間後
	透過率(400nm、450nm)	紫外可視吸光度測定法	
	pH	pH測定法	
残存率		液体クロマトグラフィー	配合直後、3及び24時間後

2剤配合試験(本剤+配合薬)

分類	配合薬			配合結果							
	品名 (メーカー)	成分名	配合量	配合前* (配合薬)	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後		
糖類剤	大塚糖液5% (大塚製薬工場-大塚製薬)	ブドウ糖	本剤：75mg 配合薬：100mL	外観	色調	無色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率(%) (400nm)		99.3	97.6	97.8	97.7	97.0
					透過率(%) (450nm)		99.1	99.0	99.7	99.6	99.4
					pH	3.5 ~ 6.5	6.41	6.36	6.38	6.35	6.33
					残存率(%)		100.0	-	100.0	-	99.9
血液代用剤	大塚生食注 (大塚製薬工場-大塚製薬)	塩化ナトリウム	本剤：75mg 配合薬：100mL	外観	色調	無色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率(%) (400nm)		98.4	98.1	98.0	97.8	97.7
					透過率(%) (450nm)		99.4	99.4	99.4	99.4	99.2
					pH	4.5 ~ 8.0	6.54	6.46	6.43	6.43	6.46
					残存率(%)		100.0	-	101.2	-	101.2
用剤	ソリターT3号輸液 (味の素-味の素ファルマ)	塩化ナトリウム、L-乳酸ナトリウム、ブドウ糖	本剤：75mg 配合薬：100mL	外観	色調	無色～微黄色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率(%) (400nm)		98.0	98.0	96.1	94.8	92.8
					透過率(%) (450nm)		99.4	100.2	98.4	99.4	99.2
					pH	3.5 ~ 6.5	5.85	5.79	5.75	5.72	5.75
					残存率(%)		100.0	-	100.2	-	99.6

*：製品の電子添文情報より記載

分類	配合薬			配合結果							
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前* (配合薬)	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	
					色調						
血液 代用 剤	ヴィーンD注 (興和ー興和創薬)	ブドウ糖、 塩化ナトリウム、塩化 カリウム、塩化カルシ ウム、酢酸 ナトリウム	本 剤：75mg 配合薬：100mL	外 観	色調	無色～微黄 色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率(% (400nm)		97.8	96.5	95.2	93.1	90.3
					透過率(% (450nm)		99.1	98.9	99.4	99.2	99.2
					pH	4.0～6.5	5.39	5.38	5.37	5.45	5.42
					残存率(%)		100.0	—	99.5	—	99.0
	ラクテック注 (大塚製薬工場ー大塚製薬)	塩化カルシ ウム水和 物、塩化カ リウム、塩 化ナトリウ ム、乳酸ナ トリウム	本 剤：75mg 配合薬：100mL	外 観	色調	無色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率(% (400nm)		98.0	96.2	98.0	98.0	99.2
					透過率(% (450nm)		99.3	97.6	99.3	99.1	99.4
					pH	6.0～8.5	6.57	6.68	6.62	6.73	6.63
残存率(%)						100.0	—	99.8	—	99.8	

*：製品の電子添文情報より記載

3剤配合試験(本剤+5-FU注250協和+配合薬)

分類	配合薬			配合結果							
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前* (配合薬)	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	
					色調						
血液 代用 剤	大塚生食注 (大塚製薬工場ー大塚製薬)	塩化ナトリ ウム	本 剤：75mg 配合薬：100mL	外 観	色調	無色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率(% (400nm)		98.2	96.9	98.1	98.3	98.2
					透過率(% (450nm)		99.4	98.2	99.2	99.3	99.1
					pH	4.5～8.0	8.31	8.30	8.33	8.32	8.31
					残 存 率 (%)	レボホリ ナート		100.0	—	100.2	—
	フルオロ ウラシル		100.0	—		100.1	—	99.2			
	ソリター-T3号輸液 (味の素ー味の素ファルマ)	塩化ナトリ ウム、L- 乳酸ナトリ ウム、ブド ウ糖	本 剤：75mg 配合薬：100mL	外 観	色調	無色～微黄 色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率(% (400nm)		98.7	99.0	97.8	97.8	97.1
					透過率(% (450nm)		99.9	100.3	99.2	99.3	99.1
pH					3.5～6.5	8.27	8.26	8.32	8.29	8.25	
残 存 率 (%)					レボホリ ナート		100.0	—	99.7	—	100.0
	フルオロ ウラシル		100.0	—	99.7	—	99.2				

*：製品の電子添文情報より記載

分類	配合薬			配合結果							
	品名	成分名	配合量		配合前*	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	
	(メーカー)				(配合薬)						
血液 代用 剤	ヴィーンD注 (興和一興和創薬)	ブドウ糖、 塩化ナトリウム、塩化 カリウム、塩化カルシ ウム、酢酸 ナトリウム	本 剤：75mg 配合薬：100mL	外 観	色調	無色～微黄 色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率(% (400nm))		100.2	98.1	98.0	98.1	97.8
					透過率(% (450nm))		99.9	99.4	99.4	99.4	99.1
					pH	4.0～6.5	8.08	8.06	8.05	8.18	8.09
					残 存 率 (%)	レボホリ ナート		100.0	—	100.3	—
	フルオロ ウラシル		100.0	—		100.0	—	99.3			
	ラクテック注 (大塚製薬工場—大塚製薬)	塩化カルシ ウム水和 物、塩化カ リウム、塩 化ナトリウ ム、乳酸ナ トリウム	本 剤：75mg 配合薬：100mL	外 観	色調	無色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
					透過率(% (400nm))		98.1	99.3	98.3	98.2	98.1
					透過率(% (450nm))		99.5	98.1	99.4	99.2	99.5
					pH	6.0～8.5	8.32	8.32	8.27	8.41	8.31
残 存 率 (%)					レボホリ ナート		100.0	—	100.4	—	100.2
	フルオロ ウラシル		100.0	—	100.3	—	99.9				

*：製品の電子添文情報より記載

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号