

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
注射用レボホリナートカルシウム

レボホリナート点滴静注用25mg「NP」

レボホリナート点滴静注用100mg「NP」

Levofolinate for I.V. Infusion

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（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「NP」 1バイアル中 日本薬局方 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 25mg） レボホリナート点滴静注用 100mg「NP」 1バイアル中 日本薬局方 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 100mg）
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	レボホリナート点滴静注用 25mg「NP」 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 販売開始年月日：2017年 4月 3日 レボホリナート点滴静注用 100mg「NP」 製造販売承認年月日：2007年 7月 10日 薬価基準収載年月日：2007年 11月 2日 販売開始年月日：2017年 4月 3日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本IFは2023年8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（<https://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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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	5. 臨床成績	13
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	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 一般名	2. 薬理作用	16
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	17
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	17
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
III. 有効成分に関する項目	4. 吸収	18
1. 物理化学的性質	5. 分布	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6. 代謝	18
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7. 排泄	18
IV. 製剤に関する項目	8. トランスポーターに関する情報	19
1. 剤形	9. 透析等による除去率	19
2. 製剤の組成	10. 特定の背景を有する患者	19
3. 添付溶解液の組成及び容量	11. その他	19
4. 力価	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物	1. 警告内容とその理由	20
6. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
9. 溶出性	5. 重要な基本的注意とその理由	21
10. 容器・包装	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
11. 別途提供される資材類	7. 相互作用	23
12. その他	8. 副作用	24
V. 治療に関する項目	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
1. 効能又は効果	10. 過量投与	26
2. 効能又は効果に関連する注意	11. 適用上の注意	26
3. 用法及び用量	12. その他の注意	27
4. 用法及び用量に関連する注意	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	14. 保険給付上の注意	31
4. 取扱い上の注意	29		
5. 患者向け資材	29	X I . 文献	
6. 同一成分・同効薬	29	1. 引用文献	32
7. 国際誕生年月日	29	2. その他の参考文献	32
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	X II . 参考資料	
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	30	1. 主な外国での発売状況	33
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	30	2. 海外における臨床支援情報	33
11. 再審査期間	30	X III . 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	30	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	34
13. 各種コード	31	2. その他の関連資料	34

略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
BUN	blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
CRP	C-reactive protein : C 反応性蛋白 [質]
DNA	deoxyribonucleic acid : デオキシリボ核酸
FOLFIRINOX	オキサリプラチンとイリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法
FOLFOX	オキサリプラチンとホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase : γ グルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸デヒドロゲナーゼ、乳酸脱水素酵素
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レボホリナート（1-ロイコボリン）は葉酸の誘導体で、biochemical modulation の考えに基づいてフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させることが知られており¹⁾、本邦では1999年に上市されている。

本邦では胃癌および結腸・直腸癌を対象に「レボホリナート・フルオロウラシル療法」が1999年に承認され、また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」の適応が追加されている。

レボホリナートを25mg含有するレボホリナート点滴静注用25mg「NP」は、ニプロファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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月に協和発酵キリン株式会社（現：協和キリン株式会社）より販売を開始した。また、2007年7月に100mg製剤の製造販売承認を追加取得、同年11月に協和キリン株式会社より販売を開始した。2014年2月に、製造販売承認をニプロ株式会社が承継し、2014年6月には、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」の適応が追加承認されている。2017年4月よりニプロ株式会社が販売を開始した。

その後、2018年9月には、小腸癌に対する効能又は効果及び用法及び用量が追加された。

2023年8月には治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する効能又は効果及び用法及び用量が追加された。

2. 製品の治療学的特性

○レボホリナートは、それ自体には、抗腫瘍効果は無いが、biochemical modulationにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する¹⁾。

○臨床的には、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（レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法）に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、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

○ラベル、キャップには一般名・含量を表示し、分割ラベルを使用している。

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	

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

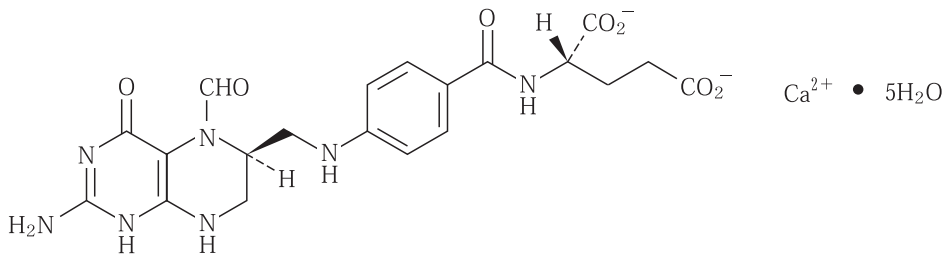
1. 販売名

- (1) 和 名 : レボホリナート点滴静注用 25mg 「NP」
レボホリナート点滴静注用 100mg 「NP」
- (2) 洋 名 : Levofolate for I.V. Infusion
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるレボホリナートに剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

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 Levofolate 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 (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : 1-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

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²⁾

融点: 約 264°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa=3.1、4.8、10.4

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度: $[\alpha]_D^{25}$: $-10 \sim -15^\circ$ (脱水及び脱溶媒物に換算したもの 0.25g、pH8.1 の 0.2mol/L トリス緩衝液、25mL、100mm)。

pH: 本品 0.4g に新たに煮沸して冷却した水 50mL を加え、必要ならば 40°C に加温して溶かした液の pH は 7.0~8.5 である³⁾。

水分: 12.0~17.0% (0.2g、容量滴定法、直接滴定)³⁾。

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³⁾

日本薬局方の医薬品各条の「レボホリナートカルシウム水和物」確認試験法による。

定量法³⁾

日本薬局方の医薬品各条の「レボホリナートカルシウム水和物」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる静注用粉末製剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

容器：無色透明のガラスバイアル瓶

外観：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

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）

(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

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	有効成分	添加剤
レボホリナート 点滴静注用 25mg「NP」	1 バイアル中 日本薬局方 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 25mg)	1 バイアル中 D-マンニトール 25mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
レボホリナート 点滴静注用 100mg「NP」	1 バイアル中 日本薬局方 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 100mg)	1 バイアル中 D-マンニトール 100mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量

(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. カ価

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

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①レボホリナート点滴静注用 25mg 「NP」⁴⁾

最終包装形態（容器：ガラスバイアル、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
pH*（6.8～8.2）	7.1	7.3～7.4	7.2～7.4	7.4～7.6
純度試験	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	適合	—
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	適合	—
水分	適合	適合	適合	適合
含量*（96.0～111.0%）	106.6～ 106.9	106.3～ 106.9	107.3～ 107.8	106.5～ 107.5

*：3 検体の平均値

(n=3)

②レボホリナート点滴静注用 100mg 「NP」⁵⁾

最終包装形態（容器：ガラスバイアル、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
pH*（6.8～8.2）	7.2	7.4～7.5	7.5	7.5～7.6

項目及び規格	開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
純度試験	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	適合	—
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	適合	—
水分	適合	適合	適合	適合
含量* (95.0~105.0%)	101.0~ 101.3	101.5~ 101.7	102.0~ 102.5	101.6~ 101.9

* : 3 検体の平均値

(n=3)

長期保存試験

試験条件 : 25±2°C、60±5%RH

①レボホリナート点滴静注用 25mg 「NP」⁶⁾

最終包装形態 (容器 : ガラスバイアル、外包装 : 紙箱)

項目及び規格	開始時	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状 (帯微黄白色~淡黄白色の粉末又は塊である)	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
pH* (6.8~8.2)	7.1	7.2~7.3	7.3~7.4	7.3~7.5
純度試験	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
水分	適合	適合	適合	適合
含量* (96.0~111.0%)	106.6~ 106.9	107.8~ 108.4	106.3~ 107.9	106.8~ 107.2

* : 3 検体の平均値

(n=3)

②レボホリナート点滴静注用 100mg 「NP」⁷⁾

最終包装形態（容器：ガラスバイアル、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
pH*（6.8～8.2）	7.2	7.3～7.4	7.4～7.5	7.4～7.5
純度試験	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
水分	適合	適合	適合	適合
含量*（95.0～105.0%）	101.0～ 101.3	101.7～ 101.8	101.2～ 101.6	100.9～ 101.2

*：3 検体の平均値

(n=3)

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

7. 調製法及び溶解後の安定性⁸⁾

本品を 8 種の輸液で、レボホリナートとして約 0.75mg/mL の濃度になるように溶解し、25℃、散光下（一部遮光）で 24 時間後の保存安定性を検討した。

溶解液	保存条件	試験項目*	溶解直後	24 時間後
大塚生食注	25℃、散光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	6.49	6.60
		類縁物質	適合	適合
		残存率 (%)	100.0	100.6
	25℃、遮光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	6.52	6.63
		類縁物質	適合	適合
		残存率 (%)	100.0	100.4

溶解液	保存条件	試験項目*	溶解直後	24 時間後
大塚糖液 5%	25°C、散光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	6.50	6.52
		類縁物質	適合	適合
		残存率 (%)	100.0	100.4
	25°C、遮光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	6.46	6.49
		類縁物質	適合	適合
		残存率 (%)	100.0	100.2
フィジオゾール 3号輸液	25°C、散光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	4.84	4.85
		類縁物質	規格外の増加 ^{注)}	規格外の増加 ^{注)}
		残存率 (%)	100.0	97.1
フィジオ 35 輸液	25°C、散光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	5.02	5.05
		類縁物質	規格外の増加 ^{注)}	規格外の増加 ^{注)}
		残存率 (%)	100.0	97.3
ラクテック注	25°C、散光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	6.57	6.61
		類縁物質	適合	適合
		残存率 (%)	100.0	99.7
KN3 号輸液	25°C、散光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	5.85	5.87
		類縁物質	適合	適合
		残存率 (%)	100.0	99.7
ヴィーン D 輸液	25°C、散光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	5.44	5.46
		類縁物質	適合	規格外の増加 ^{注)}
		残存率 (%)	100.0	99.5

溶解液	保存条件	試験項目*	溶解直後	24 時間後
ソルデム 3A 輸液	25°C、散光下	外観	微黄色澄明	変化なし
		pH	5.40	5.43
		類縁物質	適合	規格外の増加 ^{注)}
		残存率 (%)	100.0	99.4

*：試験項目のうち、pH、残存率は3検体の平均値を記載

注)類縁物質の規格：葉酸：0.3%以下、N⁰-ホルミル葉酸：0.25%以下、N-(p-アミノベンゾイル)グルタミン酸：1.0%以下、その他の類縁物質の合計：1.5%以下

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

pH 変動試験

①レボホリナート点滴静注用 25mg 「NP」⁹⁾

滴加液	滴加前 ^{*1}	pH 変動試験 ^{*2}				
	pH	外観変化	変化点 pH	滴加量 (mL)	最終 pH	移動指数
0.1mol/L 塩酸	7.25	析出	3.65	0.74	—	3.60
0.1mol/L 水酸化ナトリウム液	7.25	変化なし	—	10.0	12.99	5.74

*1:n=6 の平均値 *2:n=3 の平均値

②レボホリナート点滴静注用 100mg 「NP」¹⁰⁾

滴加液	滴加前 ^{*1}	pH 変動試験 ^{*2}				
	pH	外観変化	変化点 pH	滴加量 (mL)	最終 pH	移動指数
0.1mol/L 塩酸	7.45	析出	3.74	2.75	—	3.71
0.1mol/L 水酸化ナトリウム液	7.45	変化なし	—	10.0	12.57	5.12

*1:n=6 の平均値 *2:n=3 の平均値

配合変化試験¹¹⁾

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照。

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

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

22. 包装

〈レボホリナート点滴静注用 25mg 「NP」〉

10 バイアル

〈レボホリナート点滴静注用 100mg 「NP」〉

5 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明ガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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、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・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

6. 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/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・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

該当資料なし

(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〉

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¹²⁾。

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^{13)、14)}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^{14)、15)}。

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

ホリナートカルシウム、葉酸

注意：関連のある化合物の効能・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

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³⁾。

(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 μ M 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¹⁶⁾。

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^{17)、18)}。

(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 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 7.5μg/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^{3)、19)}。

(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

該当しない

(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

該当しない

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

16.4 代謝

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^{3)、19)、20)}。

(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

該当しない

(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

16.5 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¹⁹⁾。

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」^{21）、22}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)

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 急性膝炎 (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。

a : 使用成績調査より頻度を算出

(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		

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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

本剤は点滴静注内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

14.2.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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

〈参考〉

「Ⅷ. 6. (5)妊婦」の項参照

(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 「NP」 処方箋医薬品^{注)}
レボホリナート点滴静注用 100mg 「NP」 処方箋医薬品^{注)}
有効成分：日本薬局方 レボホリナートカルシウム水和物 該当しない
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

該当しない

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

その他の患者向け資材：“FOLFOX6”療法を受けられる方へ
「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アイソボリン点滴静注用 25mg、同 100mg（ファイザー） 他

同 効 薬：ホリナートカルシウム、葉酸

7. 国際誕生年月日

1991年3月9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

レボホリナート点滴静注用 25mg 「NP」

製造販売承認年月日：2007年3月15日

承認番号 : 21900AMX00348000

薬価基準収載年月日：2007年7月6日

販売開始年月日 : 2017年4月3日

レボホリナート点滴静注用 100mg 「NP」

製造販売承認年月日：2007年7月10日

承認番号：21900AMX00985000

薬価基準収載年月日：2007年11月2日

販売開始年月日：2017年4月3日

[注] 2014年2月28日に製造販売承認を承継

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」の追加

一部変更承認年月日：2014年6月6日

〈効能又は効果〉「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」を追記する。

〈用法及び用量〉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に対する「用法及び用量」を追記する。

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2018年9月21日

〈効能又は効果〉「小腸癌」を追記する。

〈用法及び用量〉小腸癌に対する「用法及び用量」を追記する。

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2023年8月30日

〈効能又は効果〉「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を追記する。

〈用法及び用量〉治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する「用法及び用量」を追記する。

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 「NP」	3929407D1071	3929407D1071	118140102	620005718
レボホリナート点滴 静注用 100mg 「NP」	3929407D2019	3929407D2086	118216302	620005880

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する。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 腫瘍薬学、第1版：p. 150(2010)、南山堂
- 2) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方医薬品情報 2021（じほう）851(2021)
- 3) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021；C-6276-C-6284（L20230103）
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：安定性（長期保存）試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：安定性（長期保存）試験
- 8) ニプロ(株)社内資料：安定性（溶解後）試験
- 9) ニプロ(株)社内資料：pH 変動試験
- 10) ニプロ(株)社内資料：pH 変動試験
- 11) ニプロ(株)社内資料：配合変化試験
- 12) 胃癌及び結腸・直腸癌 FOLFIRINOX 法に関する資料（アイソボリン注：1999年6月16日承認、調査報告書）（L20230104）
- 13) Conroy, T. et al. : N Engl J Med. 2011；364（19）：1817-1825（L20201287）
- 14) 膀胱癌 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）（L20230105）
- 15) Okusaka T, et al : Cancer Sci 105 : 1321-1326, 2014.（L20201286）
- 16) Sugimoto Y. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1992；30 : 417-422（L20220921）
- 17) Kase S. et al. : Surg Today. 1993；23（7）：615-620（L20220922）
- 18) 加瀬 卓ほか：日本外科学会雑誌. 1993；94（6）：659（L20220923）
- 19) 川田 和仁ほか：薬理と治療. 1994；22（9）：3889-3904（L20220919）
- 20) 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法. 1993；20（4）：485-491（L20220920）
- 21) 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）（L20230003）
- 22) 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）（L20230004）

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

該当しない

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

2. その他の関連資料

配合変化試験¹⁾

- ① 8種の輸液中での本品と5-FU注の24時間後の配合安定性を25℃、散光下（一部遮光）で検討した（配合比率は重量比でレボホリナート：フルオロウラシル（5-FU）＝1：250とした）。

溶解液	保存条件	試験項目*	配合直後	24時間後	
大塚生食注	25℃、散光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.49	8.48	
		残存率(%)	I-LV	100.0	100.4
			5-FU	100.0	99.6
	25℃、遮光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.48	8.47	
		残存率(%)	I-LV	100.0	99.8
			5-FU	100.0	99.6
大塚糖液5%	25℃、散光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.49	8.46	
		残存率(%)	I-LV	100.0	100.6
			5-FU	100.0	99.6
	25℃、遮光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.49	8.47	
		残存率(%)	I-LV	100.0	100.6
			5-FU	100.0	99.7
フィジオゾール3号 輸液	25℃、散光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.49	8.48	
		残存率(%)	I-LV	100.0	100.0
			5-FU	100.0	100.3

溶解液	保存条件	試験項目*	配合直後	24 時間後	
フィジオ 35 輸液	25℃、散光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.47	8.48	
		残存率(%)	I-LV	100.0	100.6
			5-FU	100.0	100.0
ラクテック注	25℃、散光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.48	8.49	
		残存率(%)	I-LV	100.0	100.0
			5-FU	100.0	100.0
KN3 号輸液	25℃、散光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.50	8.48	
		残存率(%)	I-LV	100.0	100.2
			5-FU	100.0	100.4
ヴィーンD 輸液	25℃、散光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.48	8.46	
		残存率(%)	I-LV	100.0	100.0
			5-FU	100.0	99.8
ソルデム 3A 輸液	25℃、散光下	外観	無色澄明	変化なし	
		pH	8.48	8.47	
		残存率(%)	I-LV	100.0	100.2
			5-FU	100.0	100.1

*：試験項目のうち、pH、残存率は3検体の平均値を記載

- ② 8種の輸液中での本品とカンプト点滴静注の24時間後の配合安定性を25℃、散光下（一部遮光）で検討した（レボホリナート：0.64mg/mL、塩酸イリノテカン（CPT-11）：0.48mg/mL）。

溶解液	保存条件	試験項目*	配合直後	4 時間後	8 時間後	24 時間後	
大塚生食注	25℃、散光下	外観	微黄色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	
		pH	5.82	5.66	5.66	5.64	
		残存率 (%)	I-LV	100.0	100.2	99.8	98.8
			CPT-11	100.0	100.3	100.0	96.8

溶解液	保存条件	試験項目*	配合直後	4 時間後	8 時間後	24 時間後	
大塚糖液 5%	25°C、 散光下	外観	微黄色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	
		pH	5.87	5.76	5.72	5.76	
		残存率 (%)	I-LV	100.0	100.2	100.2	99.0
			CPT-11	100.0	100.0	99.6	95.9
フィジオゾール 3号輸液	25°C、 散光下	外観	微黄色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	
		pH	4.79	4.79	4.77	4.79	
		残存率 (%)	I-LV	100.0	98.9	98.4	95.8
			CPT-11	100.0	100.1	100.8	100.0
フィジオ 35 輸液	25°C、 散光下	外観	微黄色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	
		pH	4.99	5.02	5.01	5.01	
		残存率 (%)	I-LV	100.0	99.1	98.7	97.1
			CPT-11	100.0	99.9	101.1	99.7
ラクテック注	25°C、 散光下	外観	微黄色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	
		pH	6.00	5.95	5.93	5.91	
		残存率 (%)	I-LV	100.0	99.5	99.9	99.8
			CPT-11	100.0	100.2	100.4	97.2
KN3 号輸液	25°C、 散光下	外観	微黄色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	
		pH	5.48	5.51	5.50	5.52	
		残存率 (%)	I-LV	100.0	100.0	100.1	99.8
			CPT-11	100.0	101.0	100.7	98.3
ヴィーンD 輸液	25°C、 散光下	外観	微黄色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	
		pH	5.40	5.41	5.40	5.41	
		残存率 (%)	I-LV	100.0	99.4	99.2	98.4
			CPT-11	100.0	100.3	101.0	98.9
ソルデム 3A 輸液	25°C、 散光下	外観	微黄色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	
		pH	5.29	5.30	5.26	5.35	
		残存率 (%)	I-LV	100.0	100.3	99.9	98.7
			CPT-11	100.0	100.7	100.5	99.3

* : 試験項目のうち、pH、残存率は3検体の平均値を記載

③大塚糖液 5%中での本品とエルプラット点滴静注液の 24 時間後の配合安定性を 25℃、散光下で検討した（レボホリナート：0.35mg/mL、オキサリプラチン（L-OHP）：0.27mg/mL）。

溶解液	保存条件	試験項目*	配合直後	4 時間後	8 時間後	24 時間後
大塚糖液 5%	25℃、 散光下	外観	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		pH	6.52	6.42	6.44	6.29
		残存率 (%)	I-LV	100.0	99.3	99.0
		L-OHP	100.0	98.5	97.9	94.1

*：試験項目のうち、pH、残存率は 3 検体の平均値を記載

患者向け資料

○“FOLFOX6 療法”を受けられる方へ



医療関係者向け情報 医薬品情報 <https://med.nipro.co.jp/pharmaceuticals>

ニフ.ロ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号