

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

抗葉酸代謝拮抗剤
ホリナートカルシウム水和物注射剤
(別名：ロイコボリンカルシウム注射剤)
処方箋医薬品

ロイコボリン[®] 注3mg

LEUCOVORIN[®] INJECTION 3mg

剤形	水性注射剤
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	1アンプル(1mL)中 日局 ホリナートカルシウム水和物3.24mg[ホリナート(ロイコボリン)として3.0mg]含有
一般名	和名：ホリナートカルシウム水和物 (JAN) 洋名：Calcium Folate 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：2004年 7月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005年 6月10日（販売名変更による） 販売開始年月日：2005年 6月10日（販売名変更による）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2023年3月改訂の添付文書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、「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	1
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	1
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	3
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	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
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	8
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	9
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	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 血中濃度の推移	12
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13
4. 吸収	13
5. 分布	14

6. 代謝	15
7. 排泄	16
8. トランスポーターに関する情報	16
9. 透析等による除去率	16
10. 特定の背景を有する患者	16
11. その他	16
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1. 警告内容とその理由	17
2. 禁忌内容とその理由	17
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17
5. 重要な基本的注意とその理由	17
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
7. 相互作用	18
8. 副作用	18
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
10. 過量投与	19
11. 適用上の注意	19
12. その他の注意	20
IX. 非臨床試験に関する項目	21
1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項に関する項目	24
1. 規制区分	24
2. 有効期間	24
3. 包装状態での貯法	24
4. 取扱い上の注意	24
5. 患者向け資材	24
6. 同一成分・同効薬	24
7. 国際誕生年月日	24
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	25
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	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
11. 再審査期間	25
12. 投薬期間制限に関する情報	25
13. 各種コード	25
14. 保険給付上の注意	25
XI. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
XII. 参考資料	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
XIII. 備考	28
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	28
2. その他の関連資料	28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロイコボリンは、1949年 *citrovorum factor* といわれる葉酸の誘導体として発見された。国内においては、葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサートの毒性軽減を目的として、「筋注用ロイコボリン」の販売名称で、1963年に輸入承認を取得した。その後、毒性量をはるかに上回る量のメトトレキサートを投与し、正常細胞のみを救援する「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法」の承認に伴い、解毒剤としての承認を1984年に取得し、さらにBiochemical Modulationの1つである「メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法」の承認に伴う解毒剤としての承認も1991年に取得した。また、「CMF療法」、「関節リウマチ」、「M-VAC療法」におけるメトトレキサートの解毒剤として、それぞれ1996年、1999年、2004年に承認を取得した。2005年6月に、従来の販売名である「筋注用ロイコボリン」を「ロイコボリン注 3mg」と名称変更した。

2. 製品の治療学的特性

(1) メトトレキサートの解毒剤として必須である。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

(2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

(「VIII-8. 副作用」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	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

ロイコボリン注 3mg

(2) 洋名

LEUCOVORIN INJECTION 3mg

(3) 名称の由来

一般名の別名であるロイコボリンカルシウムに由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ホリナートカルシウム水和物（JAN）

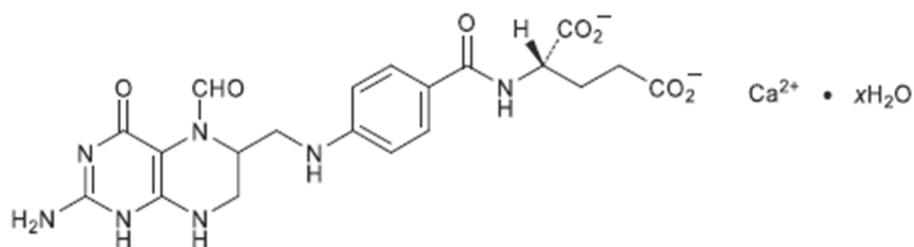
(2) 洋名（命名法）

Calcium Folate Hydrate（JAN、INN）

(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・xH₂O

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

局方名：ホリナートカルシウム水和物

別名：ホリナートカルシウム、ロイコボリンカルシウム

略号：LV、CF

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

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

240～250℃（分解）（ロイコボリン）〔THE MERCK INDEX〕

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.1、4.8、10.4（ロイコボリン）〔THE MERCK INDEX〕

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

UV : $\lambda_{\max}^{0.1N \text{ NaOH}} = 282\text{nm}$

旋光度 : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.26^{\circ}$ (C=3.42) 〔THE MERCK INDEX〕

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に変化する。〔第十五改正日本薬局方〕

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

1 アンプル (1mL) 中、ホリナート (ロイコボリン) 3.0mg に相当するホリナートカルシウム水和物 3.24mg を含有する淡黄色澄明の水溶性注射液である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.5~8.5 (3mg/mL 水溶液)

浸透圧比 : 約 0.1 (3mg/mL 水溶液、生理食塩液に対する比)

(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	ロイコボリン注 3mg
容量	1mL
有効成分	1 アンプル中 日局ホリナートカルシウム水和物 3.24mg [ホリナート (ロイコボリン) として 3.0mg]
添加剤	パラオキシ安息香酸プロピル 0.2mg パラオキシ安息香酸メチル 0.8mg pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

該当資料なし

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

保存条件：25°C/60%RH、褐色アンプル

試料 No	試験項目	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
1	性状・外観	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液
	pH	7.9	7.6	7.3	7.0	6.8
	含量 (%) *	110	106	103	98	99
2	性状・外観	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液
	pH	7.9	7.5	7.2	6.9	6.7
	含量 (%) *	110	107	100	103	99
3	性状・外観	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液
	pH	7.8	7.5	7.2	6.9	6.7
	含量 (%) *	109	105	99	102	98

*：対表示量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 包装

10 アンプル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

褐色のガラスアンプル

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

4. 効能又は効果
葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈メトトレキサート通常療法、CMF療法、メトトレキサート関節リウマチ療法又はM-VAC療法〉
メトトレキサート通常療法、CMF療法、メトトレキサート関節リウマチ療法又はM-VAC療法でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人1回6～12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。

なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。

〈メトトレキサート・ロイコボリン救援療法〉

通常、メトトレキサート投与終了3時間目よりロイコボリンとして1回15mgを3時間間隔で9回静脈内注射、以後6時間間隔で8回静脈内又は筋肉内注射する。

メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

通常、メトトレキサート投与後24時間目よりロイコボリンとして1回15mgを6時間間隔で2～6回（メトトレキサート投与後24、30、36、42、48、54時間目）静脈内又は筋肉内注射する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(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

設定されていない

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

該当資料なし

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

葉酸系化合物：葉酸、レボホリナートカルシウム（I-LV）

フルオロウラシル系化合物：フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、カペシタビン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用^{2, 3)}

(1) 作用部位・作用機序

ロイコボリンは、下記の機序により葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサートの毒性を軽減する。

メトトレキサートは、2 水素葉酸を 4 水素葉酸に変換させる酵素である 2 水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase：DHFR）の働きを阻止し核酸合成を停止させる。一方、ロイコボリンはメトトレキサートが作用する酵素に関与せず、細胞の葉酸プールに取り込まれ、活性型葉酸（5,10-methylene tetrahydrofolate 等）となり、細胞の核酸合成を再開させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ビーグル犬に対し、メトトレキサート 100mg/kg（点滴静注）単独投与及びメトトレキサート 100、300mg/kg（点滴静注）投与後、3 時間目より一定量のロイコボリン（総量 255mg）（点滴静注）投与した場合、単独投与群では、著しい嘔吐、下痢便、食思減退、体重減少等があらわれ、5 あるいは 6 日目に全例死亡した。また、ロイコボリン投与群では、単独投与群と同様の症状が認められたが、約 1 週間後より回復した。

(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

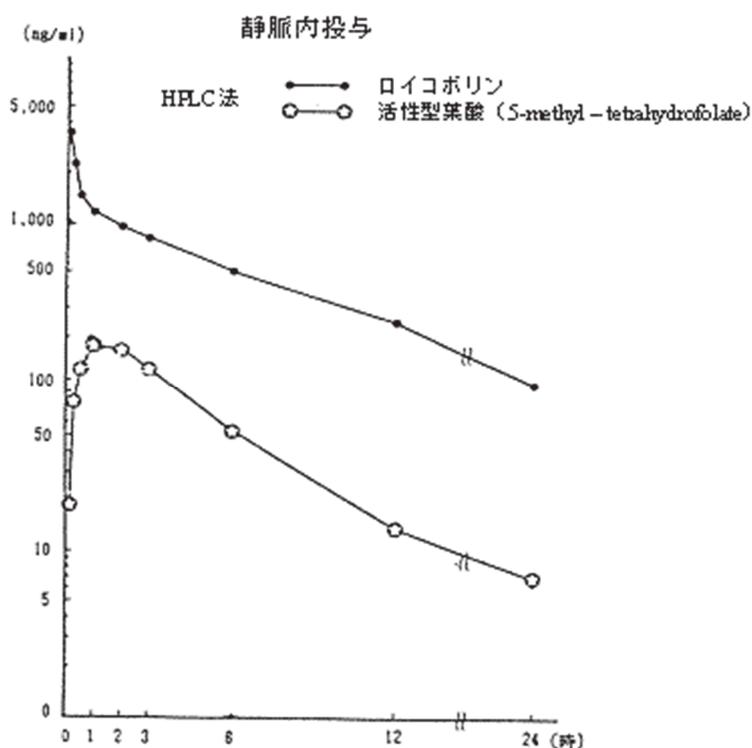
1. 血中濃度の推移

(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⁴⁾

健常成人にロイコボリン注5管(15mg)を静脈内投与した時の血清中ロイコボリン濃度は投与5分後に最高値(3,548ng/mL)に達し、半減期は5時間である。また、活性型葉酸(5-methyl tetrahydrofolate)は、1時間後に最高値(177ng/mL)となり、半減期は2.5時間である。



ロイコボリンの静脈内投与の未変化体及び代謝物の血清中濃度推移

(参考) 最高血中濃度到達時間⁴⁾

投与5分後

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

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⁵⁾

200mg を静注したとき 0.125hr⁻¹ (外国データ)

(4) クリアランス⁵⁾

200mg を静注したとき 76.14mL/min (外国データ)

(5) 分布容積⁵⁾

200mg を静注したとき 34.8 liters (外国データ)

(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

バイオアベイラビリティ

AUC

ロイコボリン 10085.6ng・時間/mL

活性型葉酸 1032.4ng・時間/mL

C_{max}

ロイコボリン 3548.0ng/mL

活性型葉酸 177.8ng/mL

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法 (MTX : 8g/m²、LV : 24 時間後 10mg 経口投与) を 4 回行った患者で、72 時間後の脳脊髄液中にロイコボリンとしてはほとんど検出されないが、5-methyl tetrahydrofolate としては 25.5ng/mL である。⁶⁾ (外国データ)

(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

「VII-5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

<参考－ラット静脈内投与>

ラットに 10mg/kg の ³H-*I*-LV を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の組織中放射能濃度は腎臓>膀胱>血漿>血液>肺>胃>大腸の順に高い分布を示し、投与 96 時間後では、ほとんどの組織で 1 μg (*I*-LV 換算) /g 以下であった。

<参考－ウサギ筋肉内投与>

ウサギにロイコボリンを 0.1mg/kg を 4 日間筋肉内投与したとき、48 時間後の各臓器内の 1-5-CHO-FH₄ 濃度は、下表の通りである。⁷⁾

各臓器	総 1-5-CHO-FH ₄ 含有量 (ng/g)	
	投与群	非投与群
肝 臓	8198.8	6035.7
脾 臓	335.5	198.5
腎 臓	1634.2	1014.0
リンパ腺	830.0	390.0
骨 髄	55.3	46.7

(6) 血漿蛋白結合率

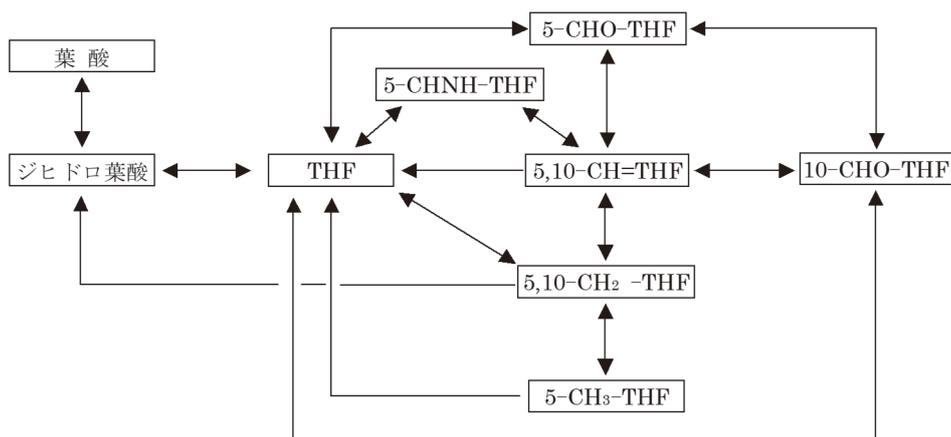
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

LV は還元型葉酸であり、等量の diastereoisomers (*d*-体、*l*-体) よりなる合成葉酸誘導体である。Cofactor として働くのは natural isomer である *l*-体であり、*d*-体はほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されることが知られている。参考となる葉酸代謝経路を下図に示した。

参考となる葉酸代謝経路 [代謝マップ、東京化学同人 (1981)]



《略語表》

THF : tetrahydrofolate
5-CHNH-THF : 5-formimino tetrahydrofolate
5-CHO-THF : 5-formyl tetrahydrofolate
5,10-CH=THF : 5,10-methenyl tetrahydrofolate
10-CHO-THF : 10-formyl tetrahydrofolate
5,10-CH₂-THF : 5,10-methylene tetrahydrofolate
5-CH₃-THF : 5-methyl tetrahydrofolate

血清中代謝物質及び尿中代謝物質として以下の物質が確認された。⁸⁾ (外国データ)

5-methyl tetrahydrofolate
5,10-methylene tetrahydrofolate
p-aminobenzoylglutamic acid
5,10-methenyl tetrahydrofolate
10-formyl tetrahydrofolate

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当しない

(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

あり

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎臓

(2) 排泄率

[³H]-[¹⁴C]-1-CHO-FH₄ を 5 μg/kg をヒトに静脈内投与した時の投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は、[³H]放射能で約 8%、[¹⁴C]放射能で約 10%である。⁸⁾ (外国データ)

ヒトに 125mg/m² の LV を静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの I-LV 及び 5-MTHF の尿中排泄率は I-LV 投与量の 29 及び 31%、d-LV の尿中排泄率は d-LV 投与量の 75%であり⁹⁾、腎が主要排泄経路であると考えられた。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

設定されていない

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）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

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

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
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。	本剤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

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>
--

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）</p> <p>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。</p>

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	発疹、発熱、発赤
投与部位	血管痛（静脈内注射時）、一過性の疼痛（筋肉内注射時）

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 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.1.1 本剤は髄腔内投与しないこと。

14.1.2 メトトレキサートの過量投与時は、すみやかに本剤を投与すること。メトトレキサートと本剤の投与間隔が長いほど、本剤の効果が低下することがある。

14.1.3 筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 筋肉内注射はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。

なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。

また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。

(2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

14.1.4 メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法における本剤の投与回数は2～6回であるが、投与回数を目安は次のとおりである。

腎機能の低下傾向などによるメトトレキサートの排泄遅延のおそれのある患者、又は一般状態の悪い患者（特に低栄養状態）では、投与回数を多くすることが望ましい（6回）。一般状態が良好で、かつ腎機能が正常な患者では、投与回数を少なくすることができる。

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

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

(LD₅₀, mg/kg)

動物 性	マウス	ラット
	♂	♂
投与経路		
経口	>7000	>8000
静脈内	731.7	—
腹腔内	1036	1063

1) LV 及び I-LV

① 試験マウス及びラットの単回経口投与試験

マウス及びラットの単回経口投与では、*dI*-LV5000mg/kg 又は *I*-LV の 2500mg/kg において一過性の不活発等の症状がみられたが死亡は発現せず、概略の致死量はそれぞれ 5,000mg/kg 以上及び 2,500mg/kg 以上であった。

② マウス、ラット及びイヌ単回静脈内投与試験

マウス、ラットの単回静脈内投与では概略の致死量が *dI*-LV で 500~860mg/kg、*I*-LV で 500~720mg/kg であり、一般状態ではいずれも投与直後に呼吸異常や痙攣等が認められた。*I*-LV のイヌの単回静脈内投与では、最高用量の 500mg/kg のみで呼吸異常や四肢のふるえ等がみられたものの死亡は認められなかった。

2) I-LV と UFT の併用単回投与

ラットを用いて I-LV と UFT を単回併用投与し、UFT の急性毒性に及ぼす I-LV の影響を検討した。各群 5 例の雄性ラットに、UFT1393.2mg/kg (FT として 430mg/kg、臨床用量 8.4mg/kg の約 51 倍) の単回経口投与 (溶媒は 5%アラビアゴム溶液) に加え、I-LV の 10、30、100 又は 300mg/kg (臨床用量 1.5mg/kg の約 7~200 倍) を単回併用経口投与 (溶媒は注射用水) し、21 日間の観察を行った。

UFT 単独群、UFT10mg/kg 及び I-LV30mg/kg 併用群で各 2 例、UFT100mg/kg 及び I-LV300mg/kg 併用群で各 1 例が死亡した。死亡及び生存例はともに投与日及び投与翌日の一般状態において白濁尿及び流涎が、それ以降は脱毛、異常便 (軟便、水様便、タール様便、粘液便、赤色便) 及び消瘦が認められたが、UFT 単独群と I-LV 併用投与群に差は認められなかった。観察期間中の体重では試験 3 日に一過性の減少が散見されたが、UFT 単独群と UFT/I-LV 併用群に差は認められなかった。死亡例の剖検所見ではリンパ器官の萎縮、消化管の出血を示唆する所見等が認められたが、単独群と併用群に差異はなく、また生存例の剖検所見に異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ホリナートカルシウム水和物の 10、20mg/kg/日をラットに 28 日間腹腔内投与した実験では、本剤によると思われる毒性所見は観察されていない。

1) LV

ラット及びイヌ反復静脈内投与毒性試験

ラット及びイヌに反復投与可能な技術的限界量の LV200 及び 120mg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与しても異常は認められず、I-LV の 200 及び 60mg/kg/日をラット及びイヌに反復静脈内投与しても薬物起因性の変化は認められなかった。

2) I-LV と UFT の併用反復投与

雌雄ラットの各群 7 例に UFT81mg/kg/日 (FT として 25mg/kg、臨床用量 8.4mg/kg/日の約 3 倍) の経口投与に加え、I-LV の 30、100 又は 300mg/kg/日 (臨床用量 1.5mg/kg/日の約 20~200 倍) を 2 週間又は 6 週間併用反復経口投与 (溶媒は注射用水) した。

I-LV 単独の 2 及び 6 週間投与ではほとんど影響は認められなかった。I-LV と UFT の併用投与群で死亡 (1 例)、骨髄・リンパ抑制等の毒性増強が認められ、雌より雄でそれはやや強かったが、増強の程度は総じて軽度であり、雄の I-LV 投与量間で毒性所見の頻度又は程度に明らかな差はなく、これらの変化は既に報告されている UFT の毒性試験で認められた骨髄、リンパ器官及び精巣等の毒性変化と質的に同等であった。

(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

ホリナートカルシウム水和物の 3、10、50mg/mL を 0.2mL ウサギの背部筋に注射し 40 時間後に注射部位の筋肉を観察した実験では、全群何らかの筋肉の壊死部が認められ、高濃度ほど病変部が大きい。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>

既承認 I-LV については、モルモット能動全身性アナフィラキシー試験やマウス抗体産生能試験が陰性であることから、抗原性を有する可能性は否定されると考えられている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ロイコボリン注 3mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：日局 ホリナートカルシウム水和物

2. 有効期間

2年
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

<p>20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。</p>
--

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ユーゼル錠、ロイコボリン錠 5mg、ロイコボリン錠 25mg
同 効 薬：アイソボリン点滴静注用 25mg・100mg

7. 国際誕生年月日

1952年6月20日（米国）

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
ロイコボリン注3mg (筋注用ロイコボリン： 2006年3月31日 経過措置期間終了)	2004年 7月22日 (1963年 1月11日)	21600AMY00097 (13800AZY00017)	2005年 6月10日 (1965年11月 1日)	2005年 6月10日 (1963年 3月)

() 内は旧販売名

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

用法及び用量追加 1984年 2月 15日 (メトトレキサート・ロイコボリン救援療法)
 1991年 10月 4日 (メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法)
 1996年 8月 2日 (CMF療法)
 1999年 3月 12日 (メトトレキサート慢性関節リウマチ療法)
 2004年 1月 30日 (M-VAC療法)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果 1989年 12月 20日 (メトトレキサート・ロイコボリン救援療法)
 1991年 10月 4日 (メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法)
 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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。
 再評価結果 1975年 12月 26日

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、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
ロイコボリン注3mg	3929403A1034	3929403A1034	108547102	620002618

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Temple, C. Jr. et al. : J Med Chem. 1979 ; 22 (6) : 731-734 (PMID : 458824) [L70010000021]
- 2) Goldman, I. D. : Cancer Treatment Reports. 1981 ; 65 (Suppl. 1) : 13-17 (PMID : 6173119)
- 3) 田口 博國 : 臨床血液. 1981 ; 22 (11) : 1687-1699
- 4) 社内資料 : ロイコボリン注 3mg 血清中濃度 [L70010000053]
- 5) McGuire, B. W. et al. : NCI Monogr. 1987 ; 5 : 47-56 (PMID : 3501546) [L70010000034]
- 6) Allen, J. et al. : J Neurooncol. 1983 ; 1 (1) : 39-44 [L70010000022]
- 7) 角田 沖介 : 内科宝函. 1957 ; 4 (11) : 992-1001 [L70010000116]
- 8) Nixon, P. F. et al. : N Engl J Med. 1972 ; 286 (4) : 175-179 (PMID : 4536622) [L70010000033]
- 9) 川田 和仁ほか : 薬理と治療. 1994 ; 22 (9) : 3889-3904 [L70010000129]

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

2023年4月現在、カナダで承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	A (2022年4月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類

CategoryA : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

(2) 小児に関する海外情報

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

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

