

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2013に準拠して作成

活性型葉酸製剤

レボ[®]ホリナート点滴静注用25mg「サワイ」 レボ[®]ホリナート点滴静注用100mg「サワイ」

LEVOFOLINATE

注射用レボホリナートカルシウム

剤形	点滴静注用凍結乾燥製剤
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	点滴静注用25mg：1バイアル中レボホリナートカルシウム27.0mg(レボホリナートとして25.0mg)含有 点滴静注用100mg：1バイアル中レボホリナートカルシウム108.0mg(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 洋名：Levofolinate Calcium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年3月15日(点滴静注用25mg) 2007年7月12日(点滴静注用100mg) 薬価基準収載年月日：2007年7月6日(点滴静注用25mg) 2007年11月2日(点滴静注用100mg) 発売年月日：2007年7月6日(点滴静注用25mg) 2007年11月2日(点滴静注用100mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2018年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	18
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	22
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	22
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	23
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	24
3. 注射剤の調製法	6	2. 毒性試験	24
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	25
6. 溶解後の安定性	7	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	25
11. 力価	8	7. 容器の材質	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	26
1. 効能又は効果	10	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	26
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
3. 臨床成績	11	14. 再審査期間	27
VI. 薬効薬理に関する項目	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	16. 各種コード	27
2. 薬理作用	13	17. 保険給付上の注意	27
VII. 薬物動態に関する項目	14	XI. 文献	28
1. 血中濃度の推移・測定法	14	1. 引用文献	28
2. 薬物速度論的パラメータ	14	2. その他の参考文献	28
3. 吸収	15	XII. 参考資料	29
4. 分布	15	1. 主な外国での発売状況	29
5. 代謝	15	2. 海外における臨床支援情報	29
6. 排泄	16	XIII. 備考	29
7. トランスポーターに関する情報	16	その他の関連資料	29
8. 透析等による除去率	16		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レボホリナート点滴静注用25mg/点滴静注用100mg「サワイ」は、レボホリナートカルシウムを含有する活性型葉酸製剤である。

レボホリナートは、*dI*体であるホリナートの光学活性体(*I*体)であり、フルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強作用を示す。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

品名	レボホリナート点滴静注用 25mg「サワイ」	レボホリナート点滴静注用 100mg「サワイ」
承認申請に際し準拠した 通知名	平成17年3月31日 薬食発第 0331015号	平成17年3月31日 薬食発第 0331015号
承認	2007年3月	2007年7月
上市	2007年7月	2007年11月

2014年5月に「治癒切除不能な膵癌」に対する効能・効果及び用法・用量が、また、2018年11月に「小腸癌」に対する効能・効果及び用法・用量が追加承認された。(X. -12. 参照)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) アルミキャップに通針時の注意喚起の記載がある。
- 2) レボホリナートは、*dI*体であるホリナートの光学活性体(*I*体)であり、フルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強作用を示す。
- 3) 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、劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、溶血性貧血が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

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「サワイ」

レボホリナート点滴静注用100mg「サワイ」

2) 洋名

LEVOFOLINATE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」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(JAN)

2) 洋名(命名法)

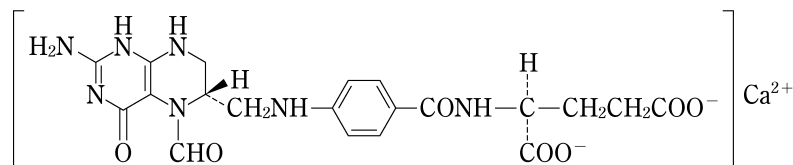
Levofolinate Calcium(JAN)

Calcium Levofolinate(INN)

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 : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{CaN}_7\text{O}_7$

分子量 : 511.50

5. 化学名(命名法)

(-)-Calcium *N*-[4-[[[(6*S*)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridinyl]methyl]amino]benzoyl]-*L*-glutamate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
略号 : *l*-LV

7. CAS登録番号
80433-71-2 [Calcium Levofolinate]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
 - 1) 外観・性状
淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末である。
 - 2) 溶解性
酢酸(100)又は水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はメタノールにほとんど溶けない。
 - 3) 吸湿性
水分：17.0%以下(0.2g、容量滴定法、直接滴定)
 - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
融点：約264℃(分解)
 - 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
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-15～-19°(脱水物に換算したものの0.250g、0.2mol/Lトリス緩衝液pH8.1、25mL、100mm)
pH：本品0.5gを水80mLに溶かした液のpHは7.5～8.5である。
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……………
 - 1) 赤外吸収スペクトル測定法
 - 2) カルシウム塩の定性反応
4. 有効成分の定量法……………
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、外観及び性状

品名	レボホリナート点滴静注用 25mg「サワイ」	レボホリナート点滴静注用 100mg「サワイ」
有効成分 ・含量	1バイアル中 レボホリナートカルシウム 27.0mg (レボホリナートとして25.0mg)	1バイアル中 レボホリナートカルシウム 108.0mg (レボホリナートとして100.0mg)
剤形・性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊、凍結乾燥品 用時溶解して用いる注射剤	

2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH	6.8～8.2(10mg/mL水溶液)
浸透圧比	約1(5mg/mL生理食塩液)(生理食塩液に対する比)

3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

有：窒素

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

IV. -1. -1)参照

2) 添加物

- レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」
添加物として、D-マンニトール25mg、pH調節剤を含有する。
- レボホリナート点滴静注用100mg「サワイ」
添加物として、D-マンニトール100mg、pH調節剤を含有する。

3) 電解質の濃度

- レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」
1バイアル中、レボホリナートカルシウムとしてCaを約2.12mg(約0.11mEq)含有する。
[理論値]
- レボホリナート点滴静注用100mg「サワイ」
1バイアル中、レボホリナートカルシウムとしてCaを約8.46mg(約0.42mEq)含有する。
[理論値]

4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

5) その他

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

- レボホリナートを投与する際には、25mg製剤の場合は3～5 mL、100mg製剤の場合は10～15 mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500 mL (レボホリナートとして約0.75 mg/mL) とし点滴静脈内注射する。
- 調製方法**：本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

●レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」¹⁾

バイアル品の安定性(加速試験)

レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」をガラスバイアルに充てんしたものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6カ月
性状	微黄白色の塊であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
浸透圧比	1.16	1.16
pH	7.20	7.53
純度試験	規格に適合	同左
水分	3.54%	3.90%
エンドトキシン試験	0.5 EU/mg未滿	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左
定量試験※	100.4	99.9

※：表示量に対する含有率(%)

●レボホリナート点滴静注用100mg「サワイ」²⁾

バイアル品の安定性(加速試験)

レボホリナート点滴静注用100mg「サワイ」をガラスバイアルに充てんしたものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	微黄白色の塊であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
浸透圧比	1.15	1.15
pH	7.46	7.56
純度試験	規格に適合	同左
水分	1.38%	1.53%
エンドトキシン試験	0.5EU/mg未満	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左
定量試験※	99.2	100.3

※：表示量に対する含有率(%)

6. 溶解後の安定性

・XIII. 備考「配合変化試験成績」参照³⁾

・溶解後の安定性

レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」¹⁾

レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」の溶解液(75mg/100mL)について、室温遮光下及び室温散光下の保存条件下で24時間保存し、溶解後の安定性試験を行った。

その結果、溶解後24時間は安定な製剤であることが確認された。

溶解液	保存条件	試験項目	性状	pH	定量試験※
5%ブドウ糖溶液	室温遮光下	イニシャル	無色澄明	6.47	100.6
		24時間後	同上	6.46	100.8
	室温散光下	イニシャル	無色澄明	6.45	100.1
		24時間後	同上	6.46	99.9
生理食塩液	室温遮光下	イニシャル	無色澄明	6.68	98.4
		24時間後	同上	6.45	98.1
	室温散光下	イニシャル	無色澄明	6.76	100.9
		24時間後	同上	6.54	100.5
KN補液3B	室温遮光下	イニシャル	無色澄明	5.60	99.8
		24時間後	同上	5.60	98.7
	室温散光下	イニシャル	無色澄明	5.60	101.5
		24時間後	同上	5.60	100.4
ソリタ-T3号	室温遮光下	イニシャル	無色澄明	5.37	100.9
		24時間後	同上	5.37	99.2
	室温散光下	イニシャル	無色澄明	5.36	99.3
		24時間後	同上	5.36	97.6
ラクテック注	室温遮光下	イニシャル	無色澄明	6.79	100.9
		24時間後	同上	6.80	100.7
	室温散光下	イニシャル	無色澄明	6.80	100.2
		24時間後	同上	6.89	99.8

IV. 製剤に関する項目

溶解液	保存条件	試験項目	性状	pH	定量試験※
ヴィーンD注	室温遮光下	イニシャル	無色澄明	5.44	100.0
		24時間後	同上	5.44	99.3
	室温散光下	イニシャル	無色澄明	5.44	100.8
		24時間後	同上	5.44	99.5
フィジオゾール・3号	室温遮光下	イニシャル	無色澄明	4.76	99.8
		24時間後	同上	4.76	95.0
	室温散光下	イニシャル	無色澄明	4.76	100.5
		24時間後	同上	4.76	96.3

※：表示量に対する含有率(%)

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....

XIII. 備考「配合変化試験成績」参照³⁾

<pH変動試験結果>³⁾

含量/容量	規格 pH	試料 pH	外観	(A)0.1mol/L HCl (B)0.1mol/L NaOH	最終pH 又は変化点pH	移動 指数	変化 所見
25mg/ D. W. 2. 5mL	6.8~8.2 (10mg/mL水溶液)	7.26	無色 澄明	(A)0.73mL	3.55	3.71	※
				(B)10.0mL	12.73	5.47	変化 なし

※：黄色懸濁液で、白色沈殿を生じた

8. 生物学的試験法.....

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) カルシウム塩の定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法.....

液体クロマトグラフィー

11. 力価.....

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物.....

有効成分に混在が予想される類縁物質には、*d*-異性体がある。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

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。

14. その他

	バイアル容量
レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」	約10mL
レボホリナート点滴静注用100mg「サワイ」	約33mL

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、小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

2. 用法及び用量

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。

2. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/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。

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。

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。

3. 小腸癌及び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

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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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。(「重要な基本的注意」の項参照)

(注射液の調整法)

レボホリナートを投与する際には、25mg製剤の場合は3～5 mL、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。(「適用上の注意」の項参照)

3. 臨床成績

レボホリナートカルシウム製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

胃癌、及び結腸・直腸癌を対象にレボホリナート・フルオロウラシル併用毎週投与法の有用性を検討する目的でそれぞれ2つの試験(東日本グループと西日本グループ)が行われた。治療方法はいずれもレボホリナート250mg/m²の点滴静注+フルオロウラシル600mg/m²急速静注の毎週6回投与、2週休薬法で行われた。

胃癌の試験には、東日本グループで74例、西日本グループ69例が登録され、適格例はそれぞれ70例、65例で、奏効率は30.0%(21/70)、29.2%(19/65)であった。奏効期間中央値は、東日本グループで116日(31～699日)、西日本グループで90日(16～204日)、生存期間中央値は、東日本グループで319日、西日本グループで292日であった。

結腸・直腸癌の試験には、東日本グループで76例、西日本グループ74例が登録され、適格例はそれぞれ74例、66例で、奏効率は28.4%(21/74)、31.8%(21/66)であった。奏効期間中央値は、東日本グループで79.0日(1～197日)、西日本グループで90.0日(32～336日)、生存期間中央値は、東日本グループで297日、西日本グループで385日であった。⁴⁾

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験**(1) 無作為化並行用量反応試験**

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

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、葉酸等

2. 薬理作用……………
レボホリナートカルシウムの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

フルオロウラシルは、代謝されて活性体のフルオロデオキシウリジナーリン酸(FdUMP)となり、チミジル酸合成酵素(TS)と結合してその活性を阻害する。その結果、チミジル酸合成が減少し、DNA合成が抑制される。レボホリナートは細胞内で還元されて5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸となり、FdUMP及びTSと複合体を形成することで、TSからのFdUMPの解離を遅延させ、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する。⁵⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

レボホリナートは、*in vitro*で種々のヒト結腸・直腸癌、ヒト胃癌及びヒト回盲部癌細胞において、フルオロウラシルの抗腫瘍増強効果をもたらし、同様の効果はマウス結腸癌Colon26、Colon38細胞移植マウスを用いた*in vivo*でも確認された。⁴⁾

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

レボホリナートカルシウム製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法
 - 1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
 - 2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
 - 3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
 - 4) 中毒域
該当資料なし
 - 5) 食事・併用薬の影響
VIII. -7. 参照
 - 6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因
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) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
 - 4) 消失速度定数
該当資料なし
 - 5) クリアランス
該当資料なし
 - 6) 分布容積
該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

<参考>ラットにおける分布は腎臓において最も高かった。⁴⁾

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

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比率

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

排泄部位：主に腎臓

2) 排泄率

<参考>尿中への未変化体の排泄は投与量の60%程度であった(ラット)。⁴⁾

3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

【警告】

- 1) レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
適応患者の選択にあたっては、両剤の添付文書を参照して十分注意すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから施行すること。
- 2) 本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 3) 本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 4) 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。
- 5) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと(「相互作用」の項参照)。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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) 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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
- 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(「相互作用」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。〕
- 2) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪することがある。〕
- 3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状を増悪又は再発させることがある。〕
- 4) 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 5) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 6) 高度に進行した肝転移のある患者〔血小板減少があらわれることがある。〕
- 7) 消化管潰瘍又は出血のある患者〔症状を増悪させることがある。〕
- 8) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕
- 9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 10) 他の化学療法、放射線治療を受けている患者〔骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。〕
- 11) 前化学療法を受けていた患者〔骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。
- 2) 下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- 3) 国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。
- 4) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) 重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。
- 6) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 7) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。(「相互作用」の項参照)
- 8) 高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 9) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- 10) 小腸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：レボホリナートカルシウム(小腸癌)」等)を熟読すること。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

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

2) 併用注意とその理由

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) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)

(1) 激しい下痢：激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (2) **重篤な腸炎**：出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **骨髄抑制**：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **白質脳症、精神・神経障害**：白質脳症(初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (6) **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**：うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (7) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) **急性腎障害**：急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (9) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (10) **消化管潰瘍、重篤な口内炎**：消化管潰瘍、重篤な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (11) **手足症候群**：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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (12) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**：播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (13) **嗅覚脱失**：嗅覚障害(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (14) **高アンモニア血症**：意識障害を伴う高アンモニア血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (15) **急性膀胱炎**：急性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等が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。
- (16) **劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、溶血性貧血**：フルオロウラシルの類似化合物(テガフル等)で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) その他の副作用

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
消化器 ^{注1)}	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、舌炎、腹部膨満感、下血、胸やけ
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇、LDH上昇
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿、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、末梢神経障害
皮膚	色素沈着、脱毛、落屑、紅斑、表皮剥離、角化、癢痒感、爪の異常、浮腫、紅潮、光線過敏症、糜爛、水疱
過敏症 ^{注2)}	発疹
循環器	胸痛、心電図異常(ST上昇、T逆転、不整脈等)、胸内苦悶
眼	流涙、眼充血、眼脂、結膜炎
その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症、倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、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、白血球増多、CRP上昇、好酸球増多、耐糖能異常

注1)潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。

注2)投与を中止すること。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【警告】

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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

副作用

1) 重大な副作用(頻度不明)

(4) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹

注2) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄抑制、消化器障害(激しい下痢、重篤な口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[フルオロウラシルの動物実験(ラット、マウス)で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- 1) 投与経路：本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。
- 2) 投与時：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。
- 3) 調製方法：本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

15. その他の注意

- 1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- 2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。
- 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。

16. その他

レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、使用上の注意に注意すること。

IX. 非臨床試験に関する項目

レボホリナートカルシウムの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

2) 副次的薬理試験

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

4) 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

マウス、ラット及びイヌ(いずれもi.v.)を用いて行われ、高用量で自発運動の低下、頻呼吸などが認められた。レボホリナートの概略の致死量はマウスで500~600mg/kg、ラットで720mg/kg、イヌでは500mg/kg超であった。⁴⁾

2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験

ラット、イヌ(いずれもi.v.)を用いて行われ、特に問題となる毒性所見は認められなかった。レボホリナートの無毒性量はラットで200mg/kg/日超、イヌで60mg/kg/日超であった。⁴⁾

3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

試験結果は陰性であった。⁴⁾

2) 局所刺激性

局所刺激作用は生理食塩液と同等であった。⁴⁾

3) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性の結果が得られた。⁴⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -1. 参照

3) 調剤時の留意点について

VIII. -14. 参照

溶解時の注意

注射針はゴム栓中央の円内に垂直に刺して下さい。

両頭針又は両頭針付き溶解液を使用する場合、両頭針を斜めに刺したり、ゴム栓の中心を外れて周辺に刺しますと、ゴム栓が内に脱落する原因になりますのでご注意ください。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

●レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」：10バイアル

●レボホリナート点滴静注用100mg「サワイ」：5バイアル

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

瓶：無色透明のガラス
キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
ゴム栓：ゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アイソボリン点滴静注用25mg/点滴静注用100mg
同効薬：ホリナートカルシウム

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2007年3月15日、承認番号：21900AMX00364000
- レボホリナート点滴静注用100mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2007年7月12日、承認番号：21900AMX01016000

11. 薬価基準収載年月日

- レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」：2007年7月6日
- レボホリナート点滴静注用100mg「サワイ」：2007年11月2日

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

- ・承認年月日：2014年5月9日
効能・効果内容：「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」の効能・効果を追加した。
用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。
- ・承認年月日：2018年11月21日
効能・効果内容：「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」の効能・効果を追加した。
用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

13. 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

14. 再審査期間
該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
該当しない

16. 各種コード

品 名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
レボホリナート点滴静注用 25mg「サワイ」	118141801	3929407D1098	620005720
レボホリナート点滴静注用 100mg「サワイ」	118217001	3929407D2094	620005881

17. 保険給付上の注意
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1)～2) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 3) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績]
 - 4) 月刊薬事, 42(6), 1888(2000).
 - 5) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方 第一追補解説書, 廣川書店, 2017, C-191-C-199.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

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

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化試験成績³⁾

<配合変化試験方法>

レボホリナート点滴静注用25mg「サワイ」(以下、当社製剤)と他剤を配合し、外観、pHおよび含量を測定した。

含量は配合直後のレボホリナートカルシウム量を100%とし、()に表示量に対する含有率を%で示した。

A : 当社製剤を直接輸液類に混合した。

B : 当社製剤を生理食塩液で溶解し、配合薬剤と混合した。

C : 当社製剤を生理食塩液で溶解し、あらかじめ5%ブドウ糖液で溶解した配合薬剤と混合した。

D : 当社製剤を複数の配合薬剤と混合した。

(保存条件)温度 : 1~30°C(室温) 時間 : 24時間 貯法 : 密栓、散光下

<略号>

D.W. : 注射用水 sal. : 生理食塩液 glu. : 5%ブドウ糖液

※2015年4月作成の配合変化試験成績を掲載した。

レボホリナート点滴静注用25mg/100mg「サイ」配合変化試験成績

分類	配合薬剤			当社製剤 配合量	配合 方法	試験 項目	配合結果				
	品名 (配合前の外観、pH)	成分名または 分類名	配合量				配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
輸液類	大塚生食注 外観：無色澄明 pH：5.71	生理食塩液	100mL	75mg	A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	7.04	7.07	7.20	7.16	7.32
						含量(%)	100.0(110.6)	—	—	—	96.3
	大塚糖液5%	ブドウ糖	100mL	75mg	A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	6.74	6.73	6.78	6.75	6.79
						含量(%)	100.0(106.0)	—	—	—	99.7
	キリット注5%	キシリトール	100mL	75mg	A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	6.41	6.39	6.42	6.40	6.41
						含量(%)	100.0(106.6)	—	—	—	102.3
	ソリターT3号輸液† [旧販売名：ソリターT3号] 外観：無色澄明 pH：5.10	維持液	100mL	75mg	A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	5.36	5.36	5.38	5.38	5.40
						含量(%)	100.0(108.2)	—	—	—	100.0
KN3号輸液† [旧販売名：KN補液3B] 外観：無色澄明 pH：5.34	維持液	100mL	75mg	A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
					pH	5.60	5.62	5.63	5.64	5.68	
					含量(%)	100.0(111.0)	—	—	—	96.5	
フィジオゾール3号輸液† [旧販売名：フィジオゾール・3号] 外観：無色澄明 pH：4.57	維持液	100mL	75mg	A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
					pH	4.76	4.77	4.77	4.77	4.80	
					含量(%)	100.0(108.1)	—	—	—	92.8	
ラクテック注 外観：無色澄明 pH：6.51	乳酸リンゲル液	100mL	75mg	A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
					pH	6.84	6.92	7.00	7.03	7.20	
					含量(%)	100.0(105.9)	—	—	—	100.7	
ポタコールR輸液† [旧販売名：ポタコールR] 外観：無色澄明 pH：4.86	乳酸リンゲル液 (マルトース加)	100mL	75mg	A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
					pH	4.99	5.00	5.00	5.00	5.02	
					含量(%)	100.0(105.8)	—	—	—	99.0	
ヴィーンD輸液† [旧販売名：ヴィーンD注] 外観：無色澄明 pH：5.39	酢酸リンゲル液 (ブドウ糖加)	100mL	75mg	A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
					pH	5.43	5.43	5.44	5.44	5.45	
					含量(%)	100.0(110.4)	—	—	—	96.3	
消化性潰瘍剤	ザンタック注射液50mg 外観：無色澄明 pH：6.90	ラニチジン塩酸塩	50mg/ 2 mL	25mg/ sal. 5mL	B	外観	無色澄明	無色澄明、白色沈殿	無色澄明、白色沈殿	無色澄明、白色沈殿	無色澄明、白色沈殿
						pH	6.85	6.83	6.30	6.28	6.25
						含量(%)	100.0(99.0)	—	—	—	—
副腎ホルモン剤	デカドロン注射液3.3mg† [旧販売名：デカドロン注射液] 外観：無色澄明 pH：7.59	リン酸デキサメタゾンナトリウム	3.3mg/ 1 mL	25mg/ sal. 5mL	B	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	7.45	7.48	7.43	7.33	7.32
						含量(%)	100.0(93.0)	—	—	—	101.1
副腎ホルモン剤	リンデロン注4mg(0.4%) 外観：無色澄明 pH：7.57	バタメタゾンリン酸エステルナトリウム	4mg/ 1 mL	25mg/ sal. 5mL	B	外観	白色懸濁	白色懸濁 (白色浮遊物)	やや白色懸濁 (白色沈殿物)	やや白色懸濁 (白色沈殿物)	無色澄明 (白色付着物、 白色沈殿物)
						pH	7.04	6.61	6.59	6.54	6.43
						含量(%)	—	—	—	—	—
代謝性医薬品	注射用エフオーワイ100 外観：無色澄明 pH：5.95	ガベキサートメシル酸塩	100mg/ glu. 5mL	25mg/ sal. 5mL	C	外観	白色懸濁	白色懸濁	微黄色懸濁	やや微黄色懸濁 (微黄色付着物)	やや微黄色懸濁 (微黄色付着物)
						pH	6.73	6.55	6.38	6.23	5.73
						含量(%)	—	—	—	—	—
代謝拮抗剤	5-FU注250mg† [旧販売名：5-FU注250協和] 外観：無色澄明 pH：8.36	フルオロウラシル	250mg/ 5 mL	25mg/ sal. 5mL	B	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	8.35	8.35	8.25	8.32	8.35
						含量(%)	100.0(97.8)	—	—	—	100.4
抗腫瘍製剤	トポテシン点滴静注40mg† [旧販売名：トポテシン注] 外観：淡黄色澄明 pH：3.63	イリノテカン塩酸塩水和物	40mg/ 2 mL	25mg/ sal. 5mL	B	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
						pH	5.25	5.24	5.18	5.20	5.21
						含量(%)	100.0(93.9)	—	—	—	101.6
抗生物質製剤	ダラシンS注射液600mg 外観：無色澄明 pH：6.47	クリンダマイシンリン酸エステル	600mg/ 4 mL	25mg/ sal. 5mL	B	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
						pH	6.65	6.64	6.65	6.67	6.66
						含量(%)	100.0(109.6)	—	—	—	100.6

† 旧販売名の製剤で試験を実施した

分類	配合薬剤			当社製剤 配合量	配合 方法	試験 項目	配合結果				
	品名 (配合前の外観、pH)	成分名または 分類名	配合量				配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
多	大塚生食注	生理食塩液	100mL	75mg	D	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	5-FU注250mg [†] [旧販売名：5-FU注250協和]	フルオロウラシル	750mg/15mL			pH	8.26	8.29	8.28	8.28	8.29
	外観：無色澄明 pH：8.32					含量(%)	100.0(108.1)	—	—	—	96.7
	大塚糖液5%	ブドウ糖	100mL	75mg	D	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	5-FU注250mg [†] [旧販売名：5-FU注250協和]	フルオロウラシル	750mg/15mL			pH	8.27	8.28	8.28	8.28	8.30
	外観：無色澄明 pH：8.32					含量(%)	100.0(106.0)	—	—	—	102.3
	キリット注5%	キシリトール	100mL	75mg	D	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	5-FU注250mg [†] [旧販売名：5-FU注250協和]	フルオロウラシル	750mg/15mL			pH	8.28	8.31	8.30	8.30	8.32
	外観：無色澄明 pH：8.33					含量(%)	100.0(105.8)	—	—	—	102.0
	ソリター-T3号輸液 [†] [旧販売名：ソリター-T3号]	維持液	100mL	75mg	D	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	5-FU注250mg [†] [旧販売名：5-FU注250協和]	フルオロウラシル	750mg/15mL			pH	8.31	8.29	8.28	8.33	8.29
	外観：無色澄明 pH：8.28					含量(%)	100.0(108.1)	—	—	—	97.2
KN3号輸液 [†] [旧販売名：KN補液3B]	維持液	100mL	75mg	D	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
5-FU注250mg [†] [旧販売名：5-FU注250協和]	フルオロウラシル	750mg/15mL			pH	8.33	8.29	8.30	8.30	8.31	
外観：無色澄明 pH：8.32					含量(%)	100.0(106.0)	—	—	—	101.3	
フィジオゾール3号輸液 [†] [旧販売名：フィジオゾール・3号]	維持液	100mL	75mg	D	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
5-FU注250mg [†] [旧販売名：5-FU注250協和]	フルオロウラシル	750mg/15mL			pH	8.25	8.16	8.25	8.27	8.25	
外観：無色澄明 pH：8.26					含量(%)	100.0(108.1)	—	—	—	96.7	
ラクテック注	乳酸リングル液	100mL	75mg	D	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
5-FU注250mg [†] [旧販売名：5-FU注250協和]	フルオロウラシル	750mg/15mL			pH	8.34	8.30	8.31	8.33	8.34	
外観：無色澄明 pH：8.34					含量(%)	100.0(105.7)	—	—	—	100.1	
ポタコールR輸液 [†] [旧販売名：ポタコールR]	乳酸リングル液 (マルトース加)	100mL	75mg	D	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
5-FU注250mg [†] [旧販売名：5-FU注250協和]	フルオロウラシル	750mg/15mL			pH	8.30	8.29	8.28	8.29	8.33	
外観：無色澄明 pH：8.30					含量(%)	100.0(105.0)	—	—	—	100.7	
ヴィーンD輸液 [†] [旧販売名：ヴィーンD注]	酢酸リングル液 (ブドウ糖加)	100mL	75mg	D	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
5-FU注250mg [†] [旧販売名：5-FU注250協和]	フルオロウラシル	750mg/15mL			pH	8.26	8.28	8.23	8.27	8.27	
外観：無色澄明 pH：8.29					含量(%)	100.0(109.3)	—	—	—	96.8	

† 旧販売名の製剤で試験を実施した

