

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 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 100mg 「NK」

レボホリナートカルシウム注射剤

剤 形	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	25mg : 1 バイアル中にレボホリナートカルシウム 27mg 含有 (レボホリナートとして 25mg 含有) 100mg : 1 バイアル中にレボホリナートカルシウム 108mg 含有 (レボホリナートとして 100mg 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 薬価基準収載年月日 : 2007年7月6日 発 売 年 月 日 : 2007年7月6日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売 : 高田製薬株式会社 発 売 : 日本化薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 (フリーダイヤル) FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2018 年 9 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、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に審査・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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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、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。

【I F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。
- ②I F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「I F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。

【I Fの作成】

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI F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。

【I Fの発行】

- ①「I F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、「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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、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薬剤師等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、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、I F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

I F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。I F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、I F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. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 注射剤の調製法……………6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………6
5. 製剤の各種条件下における安定性……………6
6. 溶解後の安定性……………6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………6
8. 生物学的試験法……………6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………6
10. 製剤中の有効成分の定量法……………6
11. 力価……………6
12. 混入する可能性のある夾雑物……………6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………7
14. その他……………7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………8
2. 用法及び用量……………8
3. 臨床成績……………9

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……………11
2. 薬理作用……………11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………14
2. 薬物速度論的パラメータ……………14
3. 吸収……………15
4. 分布……………15
5. 代謝……………15
6. 排泄……………15
7. トランスポーターに関する情報……………16
8. 透析等による除去率……………16

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……………17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………18
5. 慎重投与内容とその理由……………18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………19
7. 相互作用……………19
8. 副作用……………20
9. 高齢者への投与……………23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………23
11. 小児等への投与……………23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………24
13. 過量投与……………24
14. 適用上の注意……………24

15. その他の注意	24
16. その他	24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
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	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

XI. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

XIII. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

レボホリナート点滴静注用 25mg・100mg「NK」はレボホリナートカルシウムを主成分とした活性型葉酸製剤であり、高田製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を行い承認申請をした。2007年3月15日に製造販売承認を取得し、日本化薬株式会社は2007年7月に発売に至った。

2014年4月に「治癒切除不能な膵癌」に対する効能・効果及び用法・用量が追加承認された。(X.-12. 参照)

2018年9月には「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) レボホリナートは Biochemical Modulation によりフルオロウラシル (5-FU) の抗腫瘍効果を増強する。

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

1) レボホリナート・フルオロウラシル療法

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

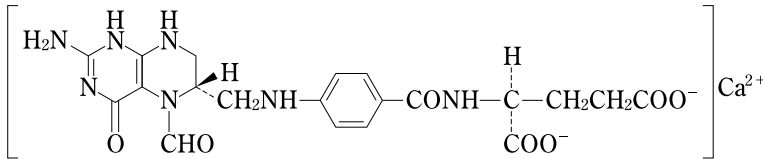
2) レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、小腸癌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

(3) 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。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」「急性腎不全」「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)

主な副作用として、「食欲不振」「悪心・嘔吐」「AST (GOT) 上昇」「ALT (GPT) 上昇」「ビリルビン上昇」「色素沈着」「脱毛」「発熱」「低蛋白血症」「低アルブミン血症」などがある。(頻度不明)(VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-8. 副作用参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	レボホリナート点滴静注用 25mg 「NK」 レボホリナート点滴静注用 100mg 「NK」
(2) 洋名	なし
(3) 名称の由来	平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。
2. 一般名	
(1) 和名（命名法）	レボホリナートカルシウム（JAN）
(2) 洋名（命名法）	Levofolionate 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 $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ 分子量 511.50
5. 化学名（命名法）	(-)-calcium <i>N</i> -[4-[[[(6 <i>S</i>)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridinyl]methyl]amino]benzoyl]- <i>L</i> -glutamate(IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略号：0-LV
7. CAS登録番号	80433-71-2

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、におい及び味はない。

(2) 溶解性

本品は水にやや溶けにくく、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

融点：約 264℃（分解点）

(5) 酸塩基解離定数

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

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

- 1) 5±3℃保存で12ヶ月間は安定。
- 2) 25℃、60%RH保存で6ヶ月間は安定。

3. 有効成分の確認 試験法

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法

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

【試験条件】

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 254nm)

カラム : 内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 45 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : 0.008mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 / メタノール / テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液混液 (385 : 110 : 4) にリン酸を加えて pH を 7.5 に調整する。

流量 : レボホリナートの保持時間が約 10 分になるように調整する。

【システム適合性】

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

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：凍結乾燥注射剤

外観及び性状：1 バイアル中にレボホリナートカルシウム 27mg 又は 108mg（レボホリナートとして 25mg 又は 100mg）を含有する。
帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

(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（レボホリナート10mg/mL注射用水）
浸透圧比	約0.2（レボホリナート5mg/mL注射用水）
	約1（レボホリナート5mg/mL生理食塩液）
	約1（レボホリナート0.5mg/mL生理食塩液）

（浸透圧比：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

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」及びレボホリナート点滴静注用 100mg「NK」は、1 バイアル中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		25mg	100mg
有効成分	レボホリナートカルシウム （レボホリナートとして）	27mg (25mg)	108mg (100mg)
添加物	D-マンニトール 塩酸 水酸化ナトリウム	25mg 適量 適量	100mg 適量 適量

(2) 添加物

上記表を参照

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(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3～5mL、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。
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 「NK」 及びレボホリナート点滴静注用 100mg 「NK」の加速試験（40℃、75%RH）の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された¹⁾。
- | 試験名 | 保存条件 | 容器 | 保存期間 | 結果 |
|------|--------------|-------------|------|------|
| 加速試験 | 40℃
75%RH | ガラス
バイアル | 6ヶ月 | 変化なし |
6. 溶解後の安定性
「Ⅷ. 備考 その他の関連資料」の項参照
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
「Ⅷ. 備考 その他の関連資料」の項参照
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
紫外可視吸光度測定法（波長：218～222nm 及び 286～290nm）
10. 製剤中の有効成分の定量法
「Ⅲ.-4. 有効成分の定量法」の項参照
11. 力価
該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物
N-(p-アミノベンズイル)グルタミン酸、N¹⁰-ホルミル葉酸、葉酸

- | | |
|-------------------------------------|-------|
| 13. 注意が必要な容器・
外観が特殊な容器
に関する情報 | 該当しない |
| 14. その他 | 該当しない |

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。[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

（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。[「8. 適用上の注意」の項参照]

※添付文書参照

3. 臨床成績

- | | |
|---|--------|
| (1) 臨床データパッケージ | 該当資料なし |
| (2) 臨床効果 | 該当資料なし |
| (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 |
| 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 |

V. 治療に関する項目

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

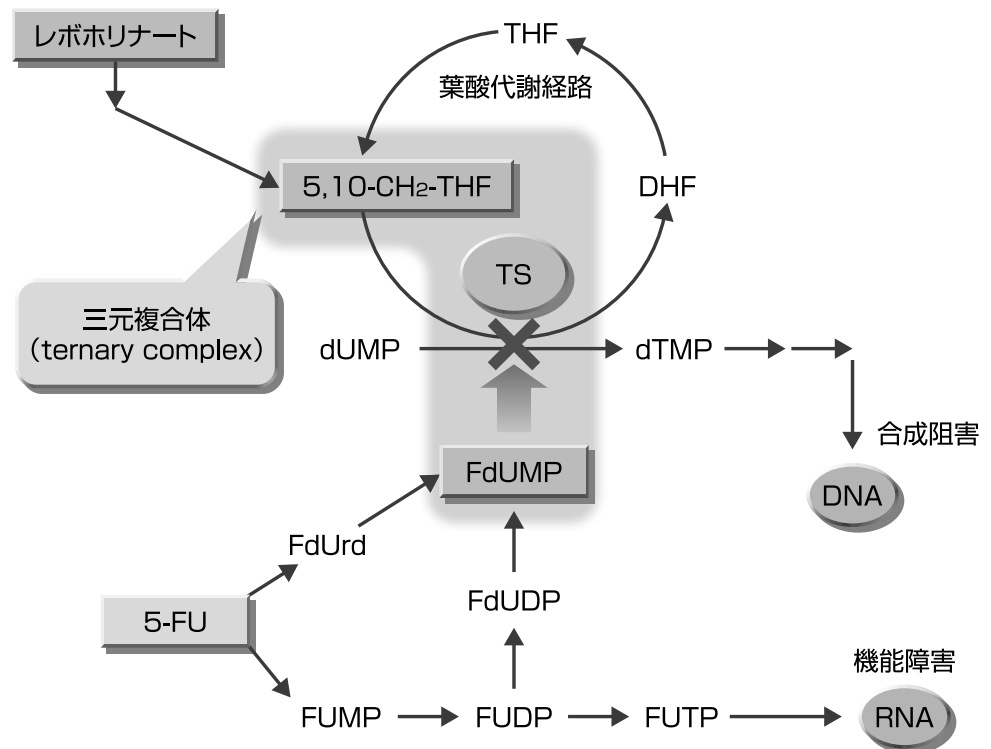
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

葉酸、ロイコボリンカルシウム、フルオロウリジン、フルオロデオキシウリジン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フルオロウラシル (5-FU) はチミジル酸の生合成を触媒するチミジン酸合成酵素 (thymidylate synthase: TS) を阻害することで抗腫瘍効果を発現する。生体内で 5-FU はフルオロデオキシウリジン-リン酸 (FdUMP) となり、TS と結合する (FdUMP-TS) ことにより TS 活性が阻害される。この FdUMP-TS は葉酸が還元された 5, 10-CH₂-THF の存在により更に強固な三元複合体 (ternary complex) が形成され、安定化することで TS の解離を遅延させ、5-FU の抗腫瘍効果を増強させる。



5, 10-CH₂-THF : 5, 10メチレンテトラヒドロ葉酸
 TS : チミジル酸合成酵素
 dUMP : デオキシウリジン-リン酸
 FdUMP : フルオロデオキシウリジン-リン酸
 dTMP : デオキシチミジン-リン酸
 FdUDP : フルオロデオキシウリジン二リン酸

BIOCHEMICAL MODULATION の基礎と臨床,
 医学書院 (1995) より改変 (転載許可取得済)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

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

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

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

5-FU 単独投与群の腫瘍重量は、対照群と比較して統計学的に有意 ($p < 0.01$) な低値を示し、5-FU の抗腫瘍効果が確認された。5-FU+レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」併用投与群および 5-FU+標準製剤 25mg 併用投与群の腫瘍重量は極めて近似し、対照群と比較して統計学的に有意 (共に $p < 0.01$) な低値を示した。また、両群の腫瘍重量は、5-FU 単独投与群との比較においても統計学的に有意 ($p < 0.05$) な低値を示したことから、5-FU の抗腫瘍効果増強作用が確認された (表 1)。また、レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」および標準製剤 25mg はヌードマウス可移植性ヒト結腸腺癌モデルにおいて、5-FU の抗腫瘍効果増強作用を示し、統計解析を行った結果、両製剤の効力は同等と判定された。

表1 腫瘍重量およびT/C%

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

(mean ± S. D., n=15)

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

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

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

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

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

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

5-FU 単独投与群の腫瘍重量は、対照群と比較して統計学的に有意 ($p < 0.01$) な低値を示し、5-FU の抗腫瘍効果が確認された。5-FU+レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」併用投与群および 5-FU+標準製剤 25mg 併用投与群の腫瘍重量は極めて近似し、5-FU 単独投与群と比較して統計学的に有意 (それぞれ $p < 0.01$ および 0.05) な低値を示したことから、5-FU の抗腫瘍効果増強作用が確認された (表 1)。また、レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」および標準製剤 25mg はヌードマウス可移植性ヒト胃癌モデルにおいて、5-FU の抗腫瘍効果増強作用を示し、統計解析を行った結果、両製剤の効力は同等と判定された。

表1 腫瘍重量およびT/C%

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

(mean ± S. D., n=15)

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

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

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

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

VII. 薬物動態に関する項目

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	該当資料なし
(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	該当資料なし
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
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

- | | |
|-------------------|--------|
| 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】、「5. 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。[「7. 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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (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
- 〔「7. 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

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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
〔「9. 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。〕

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。[「7. 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

相互作用

(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（ディーエスワン）	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

(2) 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。
葉酸代謝拮抗剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム等)	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	ホリナートによって葉酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

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。
- 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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) **急性膵炎**：急性膵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（テガフルール等）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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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)}	胸やけ、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
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	クレアチニンクリアランス低下、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿
精神神経系	しびれ、めまい、末梢神経障害
皮膚	水疱、色素沈着、脱毛、落屑、紅斑、表皮剥離、角化、瘙痒感、爪の異常、浮腫、紅潮、光線過敏症、糜爛
過敏症 ^{注2)}	発疹
循環器	胸内苦悶、胸痛、心電図異常、(ST上昇、T逆転、不整脈等)
眼	流涙、眼充血、眼脂、結膜炎
その他	耐糖能異常、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

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

(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

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

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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. 臨床検査結果に
及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

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。

(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

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

該当しない

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」参照) | 該当資料なし |
| (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 | 該当資料なし |
| (2) 反復投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 該当資料なし |
| (4) その他の特殊毒性 | 該当資料なし |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：レボホリナート点滴静注用 25mg 「NK」 レボホリナート点滴静注用 100mg 「NK」 処方箋医薬品 ^{注)} 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：レボホリナートカルシウム
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（バイアル及び外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照
(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
(3) 調剤時の留意点について	「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	25mg：1バイアル、5バイアル 100mg：1バイアル、5バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン
8. 同一成分・同効薬	同一成分：アイソボリン点滴静注用 25mg、アイソボリン点滴静注用 100mg 同効薬：ホリナートカルシウム注射剤、ホリナートカルシウム錠
9. 国際誕生年月日	1991年3月9日（レボホリナート製剤）

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号
- 1) 25mg
承認年月日：2007年3月15日
承認番号：21900AMX00307
- 2) 100mg
承認年月日：2007年3月15日
承認番号：21900AMX00326
11. 薬価基準収載年月日
- 2007年7月6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
- 効能・効果追加年月日：2014年4月14日
「治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法」
用法・用量変更追加年月日：2014年4月14日
効能・効果追加に伴い関連の用法用量を追加した。
効能・効果追加年月日：2018年9月21日
「小腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法」
用法・用量変更追加年月日：2018年9月21日
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
- 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。
16. 各種コード
- | 販売名 | HOT（9桁）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 「NK」 | 118139501 | 3929407D1063 | 620005717 |
| レボホリナート
点滴静注用 100mg 「NK」 | 118145601 | 3929407D2035 | 620005728 |
17. 保険給付上の注意
- 本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高田製薬株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 医学と薬学 57(6)853-860 2007

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

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

XIII. 備考

その他の関連資料

1. レボホリナート点滴静注用「NK」の各種輸液中での配合変化

溶解方法：本剤 25mg、3V を輸液 100mL に溶解した。

保存条件：室温、室内蛍光灯下

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

残存率は、配合直後を 100%として算出した。

2. レボホリナート点滴静注用「NK」とフルオロウラシル (5-FU) の重量比 1 : 2 における各種輸液中での配合変化

溶解方法：本剤 25mg、5V を輸液 125mL に溶解し、5-FU 注 250 協和、1A (250mg/5mL) を配合した。

保存条件：室温、室内蛍光灯下

配合薬剤	観察項目	直後	6時間後	24時間後
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.38	8.35	8.36
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.9	100.9
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.4	99.2
生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.37	8.36	8.38
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.2	100.1
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.5	99.6
KN 補液 3B	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.36	8.35	8.34
	0-LV 残存率 (%)	100.0	101.4	100.9
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.9	98.9
ソリタ-T3 号	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.37	8.38	8.37
	0-LV 残存率 (%)	100.0	101.2	101.3
	5-FU 残存率 (%)	100.0	98.7	98.9
ラクテック注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.42	8.43	8.41
	0-LV 残存率 (%)	100.0	101.2	100.7
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.8	99.4
ヴィーン D 注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.27	8.27	8.23
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.2	100.9
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.4	100.2
フィジオゾール・3号	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.28	8.28	8.26
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.9	100.8
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.5	98.8

残存率は、配合直後を 100%として算出した。

XIII. 備考

3. レボホリナート点滴静注用「NK」とフルオロウラシル（5-FU）の重量比 1 : 250 における各種輸液中での配合変化

溶解方法：本剤 25mg、1V を輸液 25mL に溶解し、その 5mL と 5-FU 注 250 協和、
5A（1250mg/25mL）を配合した。

保存条件：室温、室内蛍光灯下

配合薬剤	観察項目	直後	6時間後	24時間後
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.44	8.45	8.49
	0-LV 残存率 (%)	100.0	99.1	99.9
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.7	99.5
生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.45	8.46	8.48
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.3	100.0
	5-FU 残存率 (%)	100.0	100.2	100.1
KN 補液 3B	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.46	8.47	8.49
	0-LV 残存率 (%)	100.0	99.8	99.9
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.4	100.0
ソリタ-T3 号	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.50	8.53	8.48
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.6	99.3
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.5	98.8
ラクテック注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.49	8.51	8.49
	0-LV 残存率 (%)	100.0	101.1	98.8
	5-FU 残存率 (%)	100.0	100.6	101.1
ヴィーン D 注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.48	8.49	8.47
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.7	100.0
	5-FU 残存率 (%)	100.0	99.5	100.7
フィジオゾール・3号	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.49	8.50	8.48
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.4	99.5
	5-FU 残存率 (%)	100.0	97.0	95.9

残存率は、配合直後を 100%として算出した。

4. レボホリナート点滴静注用「NK」とイリノテカン(カンプト注)との各種輸液における配合変化

溶解方法：本剤 25 mg、1V を輸液 31mL に溶解した。別にカンプト注 1V(2mL 40 mg)を採取し、注射用水 53mL を加え希釈し、この液 31mL をガラス容器に入れ、各輸液 31mL を配合し 30 秒間振り混ぜた。

保存条件：室温、室内蛍光灯下

配合薬剤	観察項目	直後	6 時間後	24 時間後
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.78	5.72	5.64
	0-LV 残存率 (%)	100.0	99.4	94.8
	CPT-11 残存率 (%)	100.0	93.9	92.4
生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.66	5.62	5.52
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.3	94.1
	CPT-11 残存率 (%)	100.0	95.8	94.6
KN 補液 3B	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.59	5.58	5.53
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.4	93.1
	CPT-11 残存率 (%)	100.0	97.1	96.0
ソリタ-T3 号	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.28	5.37	5.35
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.1	96.7
	CPT-11 残存率 (%)	100.0	101.1	102.4
ラクテック注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.04	6.00	5.95
	0-LV 残存率 (%)	100.0	100.2	98.3
	CPT-11 残存率 (%)	100.0	94.5	94.8
ヴィーン D 注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.48	5.51	5.50
	0-LV 残存率 (%)	100.0	99.2	96.5
	CPT-11 残存率 (%)	100.0	96.8	97.9
フィジオゾール・3号	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.83	4.87	4.88
	0-LV 残存率 (%)	100.0	99.5	95.2
	CPT-11 残存率 (%)	100.0	98.8	100.0

0-LV 残存率 (%)：レボホリナートの残存率

CPT-11 残存率 (%)：イリノテカンの残存率

5. レボホリナート点滴静注用「NK」とオキサリプラチン(エルプラット注射用100mg)との5%ブドウ糖液における配合変化

溶解方法：本剤 25 mg、1V を 5%ブドウ糖液 62mL に溶解した。別にエルプラット注射用 1V(100 mg)を 5%ブドウ糖液 294mL で溶解し、その 20mL をガラス容器に入れ、先の 5%ブドウ糖液 20mL を配合し 30 秒間振り混ぜた。

なお、オキサリプラチンは生理食塩液のような塩化物含有溶液に不安定なため、5%ブドウ糖液を使用した。

保存条件：室温、室内蛍光灯下

配合薬剤	観察項目	直後	6 時間後	24 時間後
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.18	6.17	6.05
	0-LV 残存率 (%)	100.0	97.8	95.6
	L-OHP 残存率 (%)	100.0	100.9	97.3

0-LV 残存率 (%)：レボホリナートの残存率

L-OHP 残存率 (%)：オキサリプラチンの残存率

6. レボホリナート点滴静注用「NK」の溶解後の安定性

- 1) レボホリナート点滴静注 25mg 「NK」

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

保存条件：室温、室内蛍光灯下

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

残存率は、配合直後を 100%として算出した。

2) レボホリナート点滴静注 100mg 「NK」

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

保存条件：室温、室内蛍光灯下

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

残存率は、配合直後を 100%として算出した。

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



文献請求 No.	LEV-10
----------	--------

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2018年10月作成
LEV-10-DAI-201810-9-1-00