

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 「トローワ」

LEVOFOLINATE FOR INTRAVENOUS INFUSION 25 mg “TOWA”

《レボホリナートカルシウム水和物注射剤》

剤形	注射剤(用時溶剤に溶解して用いる固体)
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 日局 レボホリナートカルシウム水和物 31.8mg 含有 (レボホリナートとして 25.0mg)
一般名	和名：レボホリナートカルシウム水和物 (JAN) 洋名：Calcium Levofolate Hydrate (JAN)
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14日 薬価基準収載年月日：2007年7月6日 販売開始年月日：2007年7月6日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	電話番号： FAX：
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター(24時間受付対応)  0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797 http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff

本IFは2019年12月改訂(第8版、組成・性状の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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.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 が添付文書を保管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、添付文書で赤字・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、今後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)

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	16
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	16
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)	16
II. 名称に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17
1. 販売名	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	17
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	18
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	21
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	21
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	21
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	22
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	22
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	22
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	23
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	23
3. 注射剤の調製法	7	2. 毒性試験	23
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	X. 管理的事項に関する項目	24
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 規制区分	24
6. 溶解後の安定性	7	2. 有効期間又は使用期限	24
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9	3. 貯法・保存条件	24
8. 生物学的試験法	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 承認条件等	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	6. 包装	24
11. 力価	9	7. 容器の材質	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 同一成分・同効薬	25
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	25
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	25
1. 効能・効果	10	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	25
2. 用法・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	28
3. 臨床成績	11	14. 再審査期間	30
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	16. 各種コード	30
2. 薬理作用	12	17. 保険給付上の注意	30
VII. 薬物動態に関する項目	13	XI. 文 献	31
1. 血中濃度の推移・測定法	13	1. 引用文献	31
2. 薬物速度論的パラメータ	13	2. その他の参考文献	31
3. 吸収	14	XII. 参考資料	31
4. 分布	14	1. 主な外国での発売状況	31
5. 代謝	14	2. 海外における臨床支援情報	31
6. 排泄	15	XIII. 備 考	31
7. トランスポーターに関する情報	15	その他の関連資料	31
8. 透析等による除去率	15		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レボホリナートカルシウム水和物注射剤は活性型葉酸製剤であり、本邦では 1999 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、レボホリナート点滴静注用 25mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2007 年 3 月に承認を取得、2007 年 7 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」は、①レボホリナート・フルオロウラシル療法として、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に対しては、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クールとして投与する。

②レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強に対しては、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レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の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に対しては、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。これらの方法により有用性が認められている。

安全性：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。

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、低アルブミン血症等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

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)、溶血性貧血があらわれることがある。〔Ⅷ. 8. (2)重大な副作用と初期症状の項を参照〕

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 25 mg 「トーワ」

(2) 洋名

LEVOFOLINATE FOR INTRAVENOUS INFUSION 25 mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

レボホリナートカルシウム水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法)

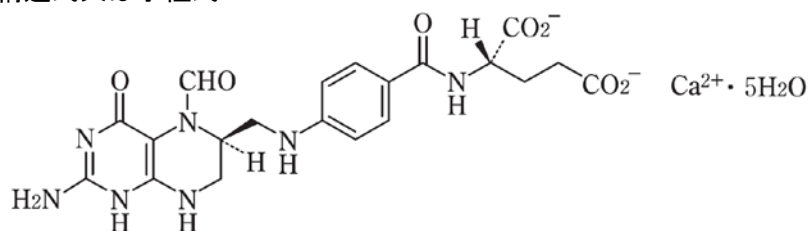
Calcium Levofolinate Hydrate (JAN)

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：C₂₀H₂₁CaN₇O₇・5H₂O

分子量：601.58

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS登録番号

419573-16-3 (Calcium Levofolate Hydrate)

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

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
水	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
メタノール	10000mL 以上	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	10000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸 湿 性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「レボホリナートカルシウム水和物」の確認試験による

4. 有効成分の定量法

日局「レボホリナートカルシウム水和物」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別	注射剤(用時溶剤に溶解して用いる固体)
性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊

(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 (生理食塩液に対する比)	約 0.2 (5mg/mL 注射用水) 約 1 (5mg/mL 生理食塩液) 約 1 (0.5mg/mL 生理食塩液)
比重	約 1.0236 (20℃、5mg/mL ブドウ糖注射液 5%) 約 1.0108 (20℃、5mg/mL 生理食塩液)

(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

1 バイアル中 日局 レボホリナートカルシウム水和物 31.8mg を含有する。
(レボホリナートとして 25.0mg)

(2) 添加物

使用目的	添加物
賦形剤	D-マンニトール…25.0mg
pH 調整剤	クエン酸水和物、水酸化 Na

(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

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

VIII. 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由の項、VIII. 14. 適用上の注意の項 3)を参照

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

加速試験¹⁾

包装形態：ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

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

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、レボホリナート点滴静注用 25mg 「トーワ」は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。

6. 溶解後の安定性²⁾

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

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

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

1) 外観

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

24 時間後、外観の変化は認められなかった。

2) pH

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

24 時間後、pH の変化は認められなかった。

3) 残存率

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

24 時間後、含量の低下は認められなかった。

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

巻末 配合変化試験成績を参照

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

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

該当資料なし

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・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・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 250 mg/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 600 mg/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 100 mg/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 400 mg/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 600 mg/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 250 mg/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 2600 mg/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 200 mg/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 400 mg/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 2400~3000 mg/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 200 mg/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 400 mg/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 mg/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・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）

（注射液の調製法）

レボホリナートを投与する際には、25 mg製剤の場合は3~5 mL、100 mg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。（「適用上の注意」の項参照）

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

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

ロイコボリンカルシウム(*dFLV*)、葉酸、フルオロデオキシウリジン(**FdUrd**)、フルオロウリジン(**FUrd**)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・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

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1)を参照

(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

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】

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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）】

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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
- 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・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

【用法・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）

（注射液の調製法）

レボホリナートを投与する際には、25 mg製剤の場合は3～5 mL、100 mg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。（「適用上の注意」の項参照）

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

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。
- (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

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2)}	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、そう痒感、爪の異常、浮腫、紅潮、光線過敏症、糜爛、水疱
過敏症 ^{注3)}	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、けん怠感、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2) 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3) 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

該当資料なし

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。]
- 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)

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

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、上記に注意すること。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

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：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：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

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
バイアル包装	10 バイアル

7. 容器の材質

包装形態	材質
バイアル包装	バイアル : ガラス
	栓 : ゴム
	内キャップ : アルミ
	外キャップ : プラスチック

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：ロイコボリン注 3mg、ロイコボリン錠 5mg、ロイコボリン錠 25mg

9. 国際誕生年月日

1991年3月9日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日	承認番号	備考
2007年 3月 14日	21900AMX00267000	

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日	備考
2007年 7月 6日	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果、用法・用量変更追加年月日：2014年4月14日

内容：以下の下線部分を変更、追加又は削除した。

	旧	新
効能・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・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	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・直腸癌及び <u>治癒切除不能な膵癌</u> に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

	旧	新
用法・用量	<p>1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回 600mg/m²(体表面積)を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。 <u>なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。</u></p> <p>2. 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通常成人 400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 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。</p>	<p>1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回 600mg/m²(体表面積)を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>2. <u>結腸・直腸癌に対する</u>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通常成人 400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 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。</p>

	旧	新
用法・用量	<p>2)通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 2600mg/m²(体表面積)を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>3)通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400~3000mg/m²(体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。<u>なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。</u></p> <p>3. <u>レボホリナートを投与する際には、3~5mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200~500mL(レボホリナートとして約0.75mg/mL)とし点滴静脈内注射する。</u></p>	<p>2)通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m²(体表面積)を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>3)通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400~3000mg/m²(体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。</p> <p>3. <u>治癒切除不能な腭癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</u> 通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400mg/m²(体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。</p>

効能・効果、用法・用量追加年月日：2018年11月21日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能・効果	<p>1.レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</p> <p>2.レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</p>	<p>1.レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</p> <p>2.レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、<u>小腸癌</u>及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</p>
用法・用量	<p>1.レボホリナート・フルオロウラシル療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回 600mg/m²(体表面積)を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>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。</p> <p>2)通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m²(体表面積)を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p>	<p>1.レボホリナート・フルオロウラシル療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回 600mg/m²(体表面積)を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>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。</p> <p>2)通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m²(体表面積)を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p>

	旧	新
用法・用量	<p>3)通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400~3000mg/m²(体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。</p> <p>3.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</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。</p>	<p>3)通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400~3000mg/m²(体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。</p> <p>3.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</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。</p>

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

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
118142501	3929407D1110	620005722

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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：溶解後の安定性試験
- 3) 第十七改正日本薬局方第一追補解説書, C-198, 2017

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

レボホリナート点滴静注用 25mg「トーフ」 配合変化試験成績

配合変化試験

■目的

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

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

■結果

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

検 体：レボホリナート点滴静注用25mg「トーフ」

試 験 日：2007年8月

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

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

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

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

2. レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」及び5-FU注250協和 <重量比1:2>

レボホリナートの濃度を0.75mg/mL、5-FUの濃度を1.5mg/mLとし、総量を100mLとした。

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

3. レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」及びカンプト点滴静注100mg

レボホリナートの濃度を0.75mg/mL、イリノテカンの濃度を0.4mg/mLとし、総量を100mLとした。

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

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

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

検 体：レボホリナート点滴静注用25mg「トーワ」

試 験 日：2010年11月

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

2剤配合試験(本剤+配合薬)

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

*：製品の添付文書情報より記載

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

*：製品の添付文書情報より記載

3剤配合試験(本剤+5-FU注250協和+配合薬)

分類	配合薬			配合結果								
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前* (配合薬)	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後		
	血液 代 用 剤	大塚生食注 (大塚製薬工場-大塚製薬)	塩化ナトリウム	本剤：75mg 配合薬：100mL	外	色調	無色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
観						析出の有無	/	なし	同左	同左	同左	同左
						混濁状態	/	澄明	同左	同左	同左	同左
透過率(%) (400nm)					/	98.2	96.9	98.1	98.3	98.2		
透過率(%) (450nm)					/	99.4	98.2	99.2	99.3	99.1		
pH					4.5～8.0	8.31	8.30	8.33	8.32	8.31		
残存率(%)					レボホリナート	/	100.0	—	100.2	—	100.4	
		フルオロウラシル	/	100.0	—	100.1	—	99.2				
ソリター-T3号輸液 (味の素-味の素ファルマ)		塩化ナトリウム、 L-乳酸ナトリウム、 ブドウ糖	本剤：75mg 配合薬：100mL	外	色調	無色～微黄色 澄明	無色	同左	同左	同左	同左	
					観	析出の有無	/	なし	同左	同左	同左	同左
						混濁状態	/	澄明	同左	同左	同左	同左
				透過率(%) (400nm)	/	98.7	99.0	97.8	97.8	97.1		
				透過率(%) (450nm)	/	99.9	100.3	99.2	99.3	99.1		
				pH	3.5～6.5	8.27	8.26	8.32	8.29	8.25		
	残存率(%)			レボホリナート	/	100.0	—	99.7	—	100.0		
フルオロウラシル		/	100.0	—	99.7	—	99.2					

*：製品の添付文書情報より記載

分類	配合薬			配合結果							
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前* (配合薬)	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	
	血液 代用 剤	ヴィーンD注 (興和-興和創薬)	ブドウ糖、 塩化ナトリウム、塩化 カリウム、塩化カルシ ウム、酢酸 ナトリウム	本 剤 : 75mg 配合薬 : 100mL	外	色調	無色～微黄 色澄明	無色	同左	同左	同左
析出の有無							なし	同左	同左	同左	同左
混濁状態							澄明	同左	同左	同左	同左
観					透過率(%) (400nm)		100.2	98.1	98.0	98.1	97.8
					透過率(%) (450nm)		99.9	99.4	99.4	99.4	99.1
					pH	4.0～6.5	8.08	8.06	8.05	8.18	8.09
残 存 率 (%)					レボホリ ナート		100.0	—	100.3	—	100.6
		フルオロ ウラシル		100.0	—	100.0	—	99.3			
ラクテック注 (大塚製薬工場-大塚製薬)		塩化カルシ ウム水和 物、塩化カ リウム、塩 化ナトリウ ム、乳酸ナ トリウム	本 剤 : 75mg 配合薬 : 100mL	外	色調	無色澄明	無色	同左	同左	同左	同左
					析出の有無		なし	同左	同左	同左	同左
					混濁状態		澄明	同左	同左	同左	同左
				観	透過率(%) (400nm)		98.1	99.3	98.3	98.2	98.1
					透過率(%) (450nm)		99.5	98.1	99.4	99.2	99.5
					pH	6.0～8.5	8.32	8.32	8.27	8.41	8.31
	残 存 率 (%)			レボホリ ナート		100.0	—	100.4	—	100.2	
フルオロ ウラシル			100.0	—	100.3	—	99.9				

* : 製品の添付文書情報より記載

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号