2022年7月改訂（第18版）

日本標準商品分類番号
873929

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗葉酸代謝拮抗剤

ホリナートカルシウム錠

（別名：ロイコボリンカルシウム錠）

処方箋医薬品

ロイコボリン®錠5mg

LEUCOVORIN® TABLETS 5mg

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 日局 ホリナートカルシウム5.41mg [ホリナート（ロイコボリン）として5.0mg]含有
一般名	和名：ホリナートカルシウム（JAN） 洋名：Calcium Folinate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造・輸入承認年月日：1991年10月 4日 薬価基準収載年月日：1991年11月29日 販売開始年月日：1991年12月12日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社　製品情報センター 学術情報ダイヤル　0120-664-467　　FAX　03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製剤に関する項目 6
1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目 12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目 13
1. 血中濃度の推移 13
2. 薬物速度論的パラメータ 14
3. 母集団（ポピュレーション）解析 14
4. 吸収 15
5. 分布 15
6. 代謝 16
7. 排泄 16
8. トランスポーターに関する情報 17
9. 透析等による除去率 17
10. 特定の背景を有する患者 17
11. その他 17

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 18
1. 警告内容とその理由 18
2. 禁忌内容とその理由 18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 18
5. 重要な基本的注意とその理由 18
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 18
7. 相互作用 19
8. 副作用 19
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 20
10. 過量投与 20
11. 適用上の注意 20
12. その他の注意 20

IX. 非臨床試験に関する項目 21
1. 薬理試験 21
2. 毒性試験 21

X. 管理的事項に関する項目 22
1. 規制区分 22
2. 有効期間 22
3. 包装状態での貯法 22
4. 取扱い上の注意 22
5. 患者向け資材 22
6. 同一成分・同効薬 22
7. 国際誕生年月日 22
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 22
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 23
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 23
11. 再審査期間 23
12. 投薬期間制限に関する情報 23
13. 各種コード 23
14. 保険給付上の注意 23

XI. 文献 24
1. 引用文献 24
2. その他の参考文献 24

XII. 参考資料 25
1. 主な外国での発売状況 25
2. 海外における臨床支援情報 25

XIII. 備考 26
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 26
2. その他の関連資料 27

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロイコボリンは、1949年citrovorum factorといわれる葉酸の誘導体として発見された。
筋注用ロイコボリンは、葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサートの解毒剤として用いられ、国内においてもメトトレキサートの毒性軽減を目的として、1963年輸入承認を取得した。
筋注用ロイコボリンは、毒性量をはるかに上回る量のメトトレキサートを投与し、正常細胞のみを救援するメトトレキサート・ロイコボリン救援療法の解毒剤として 1984 年に承認を取得し、さらにBiochemical Modulationの1つであるメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法での解毒剤として1991年に承認を取得した。
ロイコボリン錠5mgは、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法が、外来患者の多い胃癌の治療に用いられることから、外来患者の負担を軽減する目的で、経口用剤の開発を行い、1991年承認された。
また、「CMF療法」、「関節リウマチ」、「M-VAC療法」のメトトレキサートの解毒剤としてそれぞれ1996年、1999年、2004年に承認を取得した。
さらに、「プララトレキサート投与時」の解毒剤として2021年に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) メトトレキサートの解毒剤として必須である。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

(2) 外来患者の負担を軽減する。

(「Ⅰ-1. 開発の経緯」の項参照)

(3) 重大な副作用として、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

該当しない

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロイコボリン錠 5mg

(2) 洋名

LEUCOVORIN TABLETS 5mg

(3) 名称の由来

一般名の別名であるロイコボリンカルシウムに由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ホリナートカルシウム（JAN）

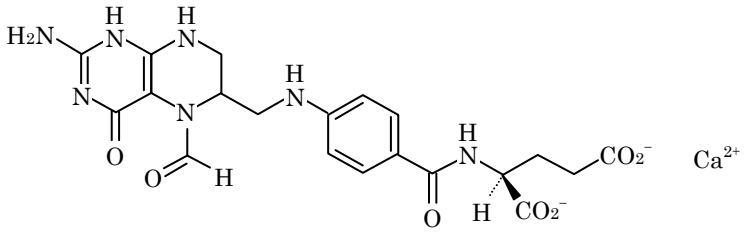
(2) 洋名（命名法）

Calcium Folinate (JAN, INN)

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{21}CaN_7O_7$

分子量：511.50

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

局方名：ホリナートカルシウム

別　名：ロイコボリンカルシウム、ホリン酸カルシウム

略　号：LV、CF

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

240～250℃（分解）（ロイコボリン）〔THE MERCK INDEX〕

(5) 酸塩基解離定数

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

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値[1)]

UV：$\lambda_{max}^{0.1N\ NaOH}$＝282nm

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

遮光して保存する。［第十七改正日本薬局方］

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ホリナートカルシウム」による。

定量法

日局「ホリナートカルシウム」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ロイコボリン錠 5mg				LL 5	白色～淡黄色 素錠
	長径 8.0mm		厚さ 3.4mm		

(3) 識別コード

LL 5

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ロイコボリン錠 5mg
有効成分	1錠中、日局　ホリナートカルシウム　5.41mg ［ホリナート（ロイコボリン）として　5.0mg］
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤品質に影響を与える分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25℃60%RH	48ヵ月	PTP包装＋アルミニウム製袋	規格内
加速試験	40℃75%RH	6ヵ月		規格内
苛酷試験（光）	D65ランプ* 25℃60%RH	120万lux・hr	未包装	性状の変化（白色からわずかに黄白色の着色）を認めたが規格内であった。他の試験項目も規格内。

測定項目：性状（外観）、溶出性、定量等

＊：昼光色光源

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

局外規「ホリナートカルシウム5mg錠」溶出試験による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

20 錠［10 錠（PTP）×2］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包 装: 遮光剤を配合した透明のポリプロピレンフィルム
容　　器：アルミニウム製袋

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート関節リウマチ療法又は M-VAC 療法〉
メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート関節リウマチ療法又は M-VAC 療法でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ホリナートとして成人 1 回 10mg を 6 時間間隔で 4 回経口投与する。
なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。
〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉
通常、メトトレキサート投与後 24 時間目よりホリナートとして 1 回 15mg を 6 時間間隔で 2～6 回（メトトレキサート投与後 24、30、36、42、48、54 時間目）経口投与する。
メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
〈プララトレキサート投与時〉
通常、成人にはプララトレキサート投与後 24 時間目よりホリナートとして 1 回 25mg を 8 時間間隔で 6 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈プララトレキサート投与時〉
国内第II相試験（PDX-LV 試験）結果等に基づき、プララトレキサート投与時の毒性軽減に係る用法及び用量を設定した。（「V-5 (7) その他」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート関節リウマチ療法又は M-VAC 療法、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

7.1 嘔吐、激しい下痢のある患者にはホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）注射剤の投与を考慮すること。

〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

7.2 本剤の投与回数は 2～6 回であるが、投与回数の目安は次のとおりである。
腎機能の低下傾向などによるメトトレキサートの排泄遅延のおそれのある患者、又は一般状態の悪い患者（特に低栄養状態）では、投与回数を多くすることが望ましい（6 回）。一般状態が良好で、かつ腎機能が正常な患者では、投与回数を少なくすることができる。

〈プララトレキサート投与時〉

7.3 本剤投与後にプララトレキサートによると思われる口内炎等の副作用があらわれない場合には、本剤 1 回 15mg へ減量する。本剤の減量後にプララトレキサートによると思われる口内炎等の副作用があらわれた場合には、本剤 1 回 25mg とすることができる。

7.4 本剤の投与後から次回のプララトレキサート投与までの間隔は 72 時間以上あけること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

胃癌患者を対象に、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法並びにメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法においてメトトレキサートの毒性軽減を目的に併用投与されるホリナートカルシウムの使用実態下での安全性等を検討することを目的とした使用成績調査が実施された。

安全性評価対象例 1,650 例のうち、1,644 例（99.6%）にホリナートカルシウムが併用投与された。併用投与された製剤は、錠剤 675 例（41.1%）、注射剤 791 例（48.1%）、両剤 177 例（10.8%）及び剤形記載なし 1 例であった。各製剤が投与された患者における副作用発現率は、錠剤、注射剤及び両剤でそれぞれ 53.2%（359/675 例）、55.9%（442/791 例）及び 50.9%（90/177 例）であり、製剤間で明確な差異は認められなかった。

また、ホリナートカルシウムを併用投与されなかった症例 6 例のうち 5 例（83.3%）に副作用が認められ、うち、複数報告された事象は白血球減少 4 例であった。

有効性評価対象例 730 例において、「固形がん化学療法直接効果判定基準」に基づく奏効（Complete Response 及び Partial Response）率は 20.8%（152/730 例）であった。なお、承認申請時に、承認用法・用量でメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法が実施された胃癌患者における「胃癌取り扱い規約」の治療効果判定基準に基づく奏効率は 18.6%（16/86 例）であった（国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験）。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

国内第Ⅱ相試験（PDX-LV 試験）

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 13 例にビタミン B_{12} 及び葉酸併用下でプララトレキサート 30mg/m^2 を週 1 回、6 週間連続投与し 1 週間休薬する 7 週間を 1 サイクルとした。本試験における本剤及びプララトレキサートの投与期間は第 1 サイクルまでとされた。プララトレキサートの初回投与時はプララトレキサート投与 24 時間後から本剤 1 回 25mg を 8 時間ごとに 6 回経口投与した。プララトレキサートの 2 回目投与以降は、本剤 25mg（前回のプララトレキサート投与時に口内炎が発現した場合）又は本剤 15mg（前回のプララトレキサート投与時に口内炎が発現しなかった場合）を、プララトレキサート投与 24 時間後から 8 時間ごとに 6 回経口投与することとされ、本剤投与から次のプララトレキサート投与までの間隔は 72 時間以上あけることとされた。主要評価項目である第 1 サイクル中に発現したグレード 2 以上の口内炎の発現率［90%信頼区間］（%）は 7.7［0.4, 31.6］（1/13 例）であった。

安全性評価対象例 13 例において本剤の副作用は認められなかった[2)]。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

葉酸

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[3、4)]

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

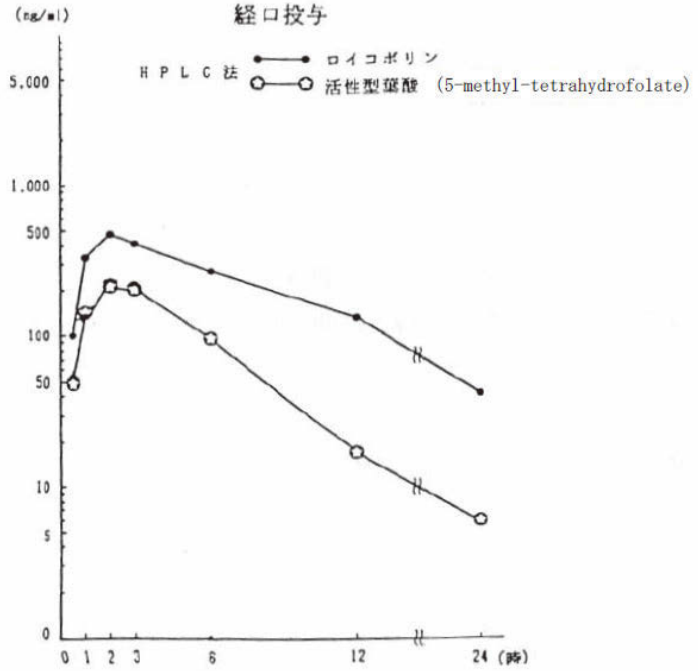
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度[5)]

1) 単回経口投与試験

健常成人にロイコボリン錠 3 錠（15mg）を経口投与したときの血清中ロイコボリン濃度は、投与 2 時間後に最高値（477ng/mL）に達し、半減期は 5 時間である。また、活性型葉酸（5-methyl tetrahydrofolate）は 2 時間後に最高値（216ng/mL）となり、半減期は 2.5 時間である。



ロイコボリン経口投与の未変化体及び代謝物の血清中濃度推移

注）本剤の承認されている用法・用量は

◇メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート関節リウマチ療法又は M-VAC 療法：

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート関節リウマチ療法又は M-VAC 療法でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人 1 回 10mg を 6 時間間隔で 4 回経口投与する。なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法：

通常、メトトレキサート投与後 24 時間目よりロイコボリンとして 1 回 15mg を 6 時間間隔で 2～6 回（メトトレキサート投与後 24、30、36、42、48、54 時間目）経口投与する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

◇プララトレキサート投与時：

通常、成人にはプララトレキサート投与後 24 時間目よりホリナートとして 1 回 25mg を 8 時間間隔で 6 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数[6)]

200mg 経口投与したとき　　0.118hr^{-1}（外国人データ）

(4) クリアランス[6)]

200mg 経口投与したとき　　76.11 mL/min（外国人データ）

(5) 分布容積[6)]

200mg 経口投与したとき　　39.9 liters（外国人データ）

(6) その他

投与後 3 時間以内に投与されたロイコボリンの 2/3 が 5-methyl tetrahydrofolate に代謝され、3 時間を過ぎるとほとんどすべてが代謝物となる。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

腸管でメチル化されて吸収される。[7]（外国人データ）

バイオアベイラビリティ

AUC

ロイコボリン	4271.8 ng･時間/mL
活性型葉酸	1380.2 ng･時間/mL

C_{max}

ロイコボリン	491.0 ng/mL
活性型葉酸	240.4 ng/mL

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法（MTX：8g/m^2、LV：24 時間後 10mg 経口投与）を 4 回行った患者で、72 時間後の脳脊髄液中にロイコボリンとしてはほとんど検出されないが、5-methyl tetrahydrofolate としては 25.5ng/mL である。[8]（外国人データ）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考－ラット静脈内投与＞

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

＜参考－ウサギ筋肉内投与＞
ウサギにロイコボリンを 0.1mg/kg を 4 日間筋肉内投与したとき、48 時間後の各臓器内の 1-5-CHO-FH_4 濃度は、下表の通りである。[9)]

各臓器	総 1-5-CHO-FH_4 含有量（ng/g）	
	投与群	非投与群
肝　　臓	8198.8	6035.7
脾　　臓	335.5	198.5
腎　　臓	1634.2	1014.0
リンパ腺	830.0	390.0
骨　　髄	55.3	46.7

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
血清中代謝物質及び尿中代謝物質として以下の物質が確認された。[7)]（外国データ）
5-methyl tetrahydrofolate
5,10-methylene tetrahydrofolate
p-aminobenzoylglutamic acid
5,10-methenyl tetrahydrofolate
10-formyl tetrahydrofolate

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
該当資料なし

(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活性比、存在比率
あり

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路
該当資料なし

(2) 排泄率
[^{3}H]-[^{14}C]-1-CHO-FH_4 を 50μg/kg をヒトに経口投与した時の糞便中、 尿中の排泄率は、それぞれ[^{3}H]放射能で約 8%、約 17%、[^{14}C]放射能で約 5%、約 16%である。[7)]（外国データ）

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 メトトレキサートの過量投与時は、すみやかに本剤を投与すること。メトトレキサートと本剤の投与間隔が長いほど、本剤の効果が低下することがある。
8.2 葉酸の投与により、ビタミンB_{12}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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
葉酸代謝拮抗剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム等	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	本剤によって葉酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過　敏　症	発疹、発熱、発赤

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(LD_{50}、mg/kg)

動物 / 性 / 投与経路	マウス	ラット
	♂	♀
経　口	＞7000	＞8000
静脈内	731.7	－
腹腔内	1036	1063

(2) 反復投与毒性試験

ホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）11、45、180mg/kg/日をラットに 1 ヵ月、また、ホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）18、90mg/kg をイヌに 14 日間経口投与した実験では、いずれも本剤によると考えられる毒性所見は観察されていない。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ロイコボリン錠 5mg：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：日局 ホリナートカルシウム

2. 有効期間

使用期限：4 年（最終年月を外箱等に記載）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ユーゼル錠 25mg（大鵬薬品工業株式会社）、ロイコボリン注 3mg、ロイコボリン錠 25mg（ファイザー株式会社）
同効薬：ロイコボリン注 3mg

7. 国際誕生年月日

1952 年 6 月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：1991 年 10 月 4 日
承　認　番　号：20300AMY00300
薬価基準収載年月日：1991 年 11 月 29 日
販売開始年月日：1991 年 12 月 12 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法・用量追加　1996年 8月 2日（CMF療法）
1999年 3月12日（メトトレキサート慢性関節リウマチ療法）
2004年 1月30日（M-VAC療法）
2021年11月25日（プララトレキサート投与時）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法
再審査結果通知日：2018年3月29日
再 審 査 結 果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ロイコボリン錠5mg	3929004F1025	3929004F1025	108535802	613920084

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) Temple, C. Jr. et al. : J Med Chem 22 (6) : 731, 1979 (PMID: 458824)
2) 国内第 II 相試験 (PDX-LV 試験) (2021 年 11 月 25 日承認、CTD2.7.6.2.1.1)
3) Goldman, I. D. : Cancer Treat Rep 65 (suppl 1) : 13, 1981 (PMID: 6173119)
4) 田口　博國：臨床血液 22 (11) : 1687, 1981
5) 社内資料：ロイコボリンカルシウムの血清中濃度 [L20100702004]
6) McGuire, B. W. et al. : NCI Monogr 5 : 47, 1987
7) Nixon, P. F. et al. : N Engl J Med 286 (4) : 175, 1972 (PMID: 4536622)
8) Allen, J. et al. : J Neurooncol 1 (1) : 39, 1983 (PMID: 6611387)
9) 角田　沖介：内科宝函 4 (11) : 992, 1957

2. その他の参考文献

1) Temple, C. Jr. et al. ; Preparation and purification of L-(+/-)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid. : J Med Chem 22 (6) : 731, 1979 (PMID : 458824)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年6月現在、カナダで承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

（1）粉砕

ロイコボリン錠 5mg の粉砕時の安定性データ [1)]

保存条件：・室温（実験室内：25℃－50％RH）
・40℃（恒温槽）
・40℃－75%RH（恒温槽内、飽和 NaCl 液）
・遮光・室温
・室内蛍光灯下（2800Lux）
・日光光線下（実験室内窓際）

測定時期：開始時、1 日、3 日、7 日、14 日

測定項目：外観、定量値、重量変化

試験結果：

試験項目	保存条件	開始時	1 日	3 日	7 日	14 日
外観試験	室温	淡黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	40℃	〃	〃	僅かに 黄色味増加	僅かに 黄色味増加	僅かに 黄色味増加
	40℃-75%RH	〃	〃	僅かに 黄色味増加	僅かに 黄色味増加	僅かに 黄色味増加
	遮光・室温	〃	〃	変化なし	変化なし	変化なし
	室内蛍光灯下	〃	〃	僅かに 褪色した	僅かに 褪色した	僅かに 褪色した
	日光光線下	〃	〃	僅かに 褪色した	僅かに 褪色した	僅かに 褪色した
定量値(%)	室温	100.0	100.8	100.8	101.7	100.4
	40℃	〃	100.8	101.3	101.7	100.8
	40℃-75%RH	〃	98.7	98.7	99.2	97.9
	遮光・室温	〃	100.8	100.8	101.2	100.8
	室内蛍光灯下	〃	100.8	100.8	101.2	100.8
	日光光線下	〃	100.4	102.1	101.2	100.8
重量変化	40-75%RH	－	＋1.3%	＋1.8%	＋1.9%	＋1.8%

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7

MIF139014K