

# 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**「ヤクルト」

**レボホリナート**点滴静注用**100mg**「ヤクルト」

**Levofolinate** for I.V. infusion **25mg**「Yakult」

**Levofolinate** for I.V. infusion **100mg**「Yakult」

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| 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                         | レボホリナート点滴静注用25mg「ヤクルト」<br>1バイアル中日局レボホリナートカルシウム水和物を<br>31.8mg含有（レボホリナートとして25.0mg）<br>レボホリナート点滴静注用100mg「ヤクルト」<br>1バイアル中日局レボホリナートカルシウム水和物を<br>127.1mg含有（レボホリナートとして100.0mg）                           |
| 一般名                           | 和名：レボホリナートカルシウム水和物（JAN）<br>洋名：Calcium Levofolinate Hydrate（JAN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2007年3月15日<br>製造販売一部変更承認年月日：2018年9月21日<br>（効能・効果、用法・用量の変更による）<br>薬価基準収載年月日：2007年7月6日<br>発売年月日：2007年7月6日   |
| 開発・製造販売（輸入）<br>提携・販売会社名       | 製造販売元：株式会社ヤクルト本社  |
| 医薬情報担当者の連絡先                   |   |
| 問い合わせ窓口                       | 株式会社ヤクルト本社 医薬学術部 くすり相談室<br>☎0120-589601 FAX 03-6747-8028<br>（受付時間：9時～17時 土、日、祝日ならびに当社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.yakult.co.jp/medical/">https://www.yakult.co.jp/medical/</a> |

本IFは2020年4月改訂（第10版）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」

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

## 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. 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..... 3
7. CAS登録番号..... 3

### III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4
3. 有効成分の確認試験法..... 4
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..... 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 8
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 8
11. 力価..... 8
12. 混入する可能性のある夾雑物..... 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..... 8
14. その他..... 8

### V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 9
2. 用法及び用量..... 9
3. 臨床成績..... 12

### 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..... 18
2. 薬理作用..... 18

### VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法..... 20
2. 薬物速度論的パラメータ..... 20
3. 吸収..... 21
4. 分布..... 21
5. 代謝..... 21
6. 排泄..... 22
7. トランスポーターに関する情報..... 22
8. 透析等による除去率..... 22

## 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              | 23 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）     | 24 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 24 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 24 |
| 5. 慎重投与内容とその理由            | 25 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法    | 26 |
| 7. 相互作用                   | 27 |
| 8. 副作用                    | 28 |
| 9. 高齢者への投与                | 34 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与        | 34 |
| 11. 小児等への投与               | 35 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響          | 35 |
| 13. 過量投与                  | 35 |
| 14. 適用上の注意                | 35 |
| 15. その他の注意                | 35 |
| 16. その他                   | 35 |

## IX. 非臨床試験に関する項目

|         |    |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 36 |
| 2. 毒性試験 | 36 |

## X. 管理的事項に関する項目

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 1. 規制区分                            | 37 |
| 2. 有効期間又は使用期限                      | 37 |
| 3. 貯法・保存条件                         | 37 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点                      | 37 |
| 5. 承認条件等                           | 37 |
| 6. 包装                              | 37 |
| 7. 容器の材質                           | 37 |
| 8. 同一成分・同効薬                        | 38 |
| 9. 国際誕生年月日                         | 38 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                | 38 |
| 11. 薬価基準収載年月日                      | 38 |
| 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 | 38 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容         | 38 |
| 14. 再審査期間                          | 39 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                | 39 |
| 16. 各種コード                          | 39 |
| 17. 保険給付上の注意                       | 39 |

## XI. 文献

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 40 |
| 2. その他の参考文献 | 40 |

## XII. 参考資料

|                 |    |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況   | 41 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 41 |

## XIII 備考

|          |    |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 42 |
|----------|----|

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

活性型葉酸製剤であるレボホリナート (*l*-LV) は、フルオロウラシル (5-FU) の抗腫瘍効果の増強を目的とした Biochemical Modulation の考えにもとづいて開発された薬剤であり、本邦では 1999 年 10 月に上市されている。

欧米では、ホリナート (*d**l*-LV) と 5-FU の併用療法において、結腸・直腸癌を中心に臨床応用が進んだが、わが国では *d*-LV に生理活性がないことが示されてから、*d**l*-LV から *d*体を除いたレボホリナート (*l*-LV) として、開発・臨床研究が行われた。

5-FU は生体内で活性型のフルオロデオキシウリジン一リン酸 (FdUMP) となり、5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5, 10-CH<sub>2</sub>-THF) 及びチミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase : TS) と三元複合体 (ternary complex) を形成する。これにより TS の活性は阻害され、チミジル酸合成が抑制されることで DNA 合成が阻害される。

レボホリナート (*l*-LV) は、細胞内で 5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5, 10-CH<sub>2</sub>-THF) に還元され、三元複合体の安定性を増大することによって、5-FU の抗腫瘍効果を増強する。

レボホリナート点滴静注用 25 mg「ヤクルト」及びレボホリナート点滴静注用 100 mg「ヤクルト」は、株式会社ヤクルト本社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 033101 5 号 (平成 17 年 3 月 31 日) に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を実施した。

本剤は、2007 年 3 月に「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」を、また「レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法」として「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」を効能・効果として承認された。

さらに、「レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法」として、2013 年 12 月に「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」を、2018 年 9 月に「小腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」を効能・効果として承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) レボホリナートは、フルオロウラシルとの併用により、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。【VI. 2. 薬理作用 参照】
- (2) レボホリナートは活性型葉酸製剤である。ホリナート (*d**l*体) から生理活性のない *d*体を除いた *l*体のみからなる。
- (3) フルオロウラシル・レボホリナート療法として使用した際の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。【VIII. 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 「ヤクルト」

レボホリナート点滴静注用 100mg 「ヤクルト」

#### (2) 洋名

Levofolinate for I.V. infusion 25mg 「Yakult」

Levofolinate for I.V. infusion 100mg 「Yakult」

#### (3) 名称の由来

厚生労働省通知（薬食審査発第 0922001 号）に準じて、命名。

### 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）

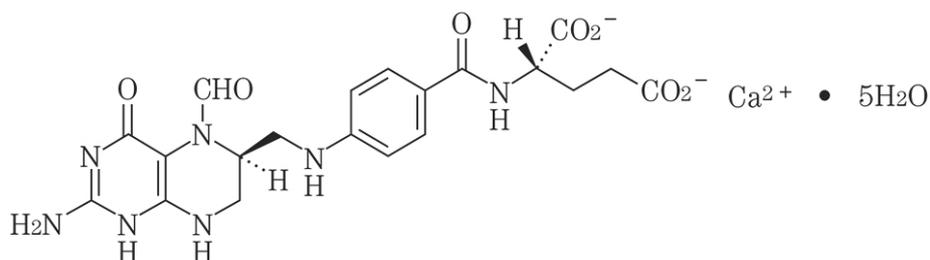
#### (2) 洋名（命名法）

Calcium Levofolinate Hydrate（JAN）

#### (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<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CaN<sub>7</sub>O<sub>7</sub> · 5H<sub>2</sub>O

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：I-LV

7. CAS登録番号

419573-16-3

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

本品は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

本品は吸湿性である。

#### (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

pH : 本品 0.4g に新たに煮沸して冷却した水 50mL を加え、必要ならば 40℃ に加温して溶かした液の pH は 7.0～8.5 である。

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  : -10～-15°

（脱水及び脱溶媒物に換算したもの 0.25g、pH8.1 の 0.2mol/L トリス緩衝液、25mL、100mm）

### 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

日本薬局方医薬品各条「レボホリナートカルシウム水和物」の以下の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) カルシウム塩の定性反応

### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方医薬品各条「レボホリナートカルシウム水和物」の以下の定量法による。  
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

##### 1) 区別

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥）

##### 2) 外観及び性状

| 販売名                      | レボホリナート点滴静注用<br>25mg「ヤクルト」                          | レボホリナート点滴静注用<br>100mg「ヤクルト」                           |
|--------------------------|---|---|
| 成分・含量<br>(1バイアル中)        | 日局レボホリナート 31.8mg<br>カルシウム水和物<br>(レボホリナートとして 25.0mg) | 日局レボホリナート 127.1mg<br>カルシウム水和物<br>(レボホリナートとして 100.0mg) |
| 添加物<br>(1バイアル中)          | D-マンニトール 25.0mg<br>塩酸 適量<br>水酸化ナトリウム 適量             | D-マンニトール 100.0mg<br>塩酸 適量<br>水酸化ナトリウム 適量              |
| 色・性状                     | 帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊                                    |   |
| pH                       | 6.8～8.2（レボホリナート 10mg/mL 注射用水）                       |   |
| 浸透圧比<br>(生理食塩液<br>に対する比) | 約 0.15（レボホリナート 5mg/mL 注射用水）                         |   |

#### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

上記参照。

#### (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

上記参照。

#### (2) 添加物

上記参照。

#### (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

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 3. 注射剤の調製法

|  |  |
|--|--|
| レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」  | レボホリナート点滴静注用 100mg「ヤクルト」   |
| 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。 | 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。 |

### 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

| 試験   | 保存条件                     | 保存期間 | 結果                 |
|------|--------------------------|------|--------------------|
| 加速試験 | 40℃、75%RH                | 6 か月 | 特に問題となる変化は認められなかった |
| 苛酷試験 | 50℃、70%RH、暗所             | 4 か月 | 特に問題となる変化は認められなかった |
|      | 60℃、90%RH、暗所             | 4 か月 | 特に問題となる変化は認められなかった |
|      | 25℃、60%RH、120 万 1x 以上、曝光 | 20 日 | 特に問題となる変化は認められなかった |
|      | 25℃、60%RH、120 万 1x 以上、遮光 | 20 日 | 特に問題となる変化は認められなかった |

RH：相対湿度

以上の試験結果より、本品を最終製品（バイアル）としたものは、通常の市場流通下において3年間は安定であると推定できる。

### 6. 溶解後の安定性

別紙「配合変化試験成績」を参照。

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH 変動試験について

#### 【概要】

レボホリナート点滴静注用「ヤクルト」を 5%ブドウ糖液又は生理食塩液に溶かした液（レボホリナート含量:0.75mg/mL）10mL に、0.1N 塩酸又は 0.1N 水酸化ナトリウムを徐々に添加し、外観観察及び各溶液の pH を測定した。また 24 時間保存後の外観観察及び残存率の測定を行った。

製剤

レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」： Lot. YHI-LV01

レボホリナート点滴静注用 100mg「ヤクルト」： Lot. YHI-LVM01

【結果及び考察】

0.1N 塩酸及び0.1N 水酸化ナトリウム添加時、外観の変化は認められなかった。

0.1N 塩酸を添加した溶液は徐々に淡黄色澄明へと変化した。0.1N 水酸化ナトリウム添加溶液では24時間経過後も無色澄明のまま変化は認められなかった。

さらに、24時間後のレボホリナートの残存率を測定したところ、0.1N 塩酸を添加した溶液では顕著な分解が認められた。0.1N 水酸化ナトリウム添加溶液では変化はなかった。

表 1. 添加時の外観及び pH

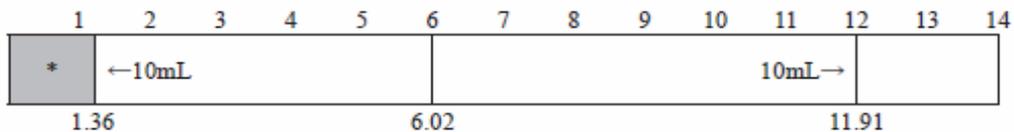
|               | 5%ブドウ糖液<br>pH : 6.02 |       | 生理食塩液<br>pH : 6.14 |       |
|---------------|----------------------|-------|--------------------|-------|
|               | 外観                   | pH    | 外観                 | pH    |
| 0.1N 塩酸       | 無色澄明                 | 1.36  | 無色澄明               | 1.36  |
| 0.1N 水酸化ナトリウム | 無色澄明                 | 11.91 | 無色澄明               | 12.60 |

表 2. 24 時間後の外観及びレボホリナート残存率

|               | 5%ブドウ糖液 |       | 生理食塩液 |       |
|---------------|---------|-------|-------|-------|
|               | 外観      | 残存率   | 外観    | 残存率   |
| 0.1N 塩酸       | 淡黄色澄明   | 1.8%  | 淡黄色澄明 | 1.4%  |
| 0.1N 水酸化ナトリウム | 無色澄明    | 99.4% | 無色澄明  | 97.9% |

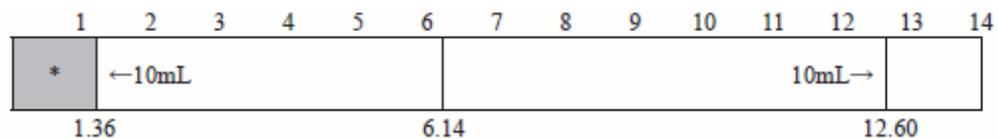
図 1. 5%グルコース及び生理食塩液に溶かした場合の pH 変動スケール

5%ブドウ糖液



\*経時的に無色澄明から淡黄色澄明へ着色

生理食塩液



\*経時的に無色澄明から淡黄色澄明へ着色

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

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

レボホリナート (*l*-LV) の光学異性体 (*d*-LV)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング発生リスクを低減するためには、ゴム栓中央部付近に針を刺すこと、及び21G針の使用が望ましい。

14. 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

#### (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

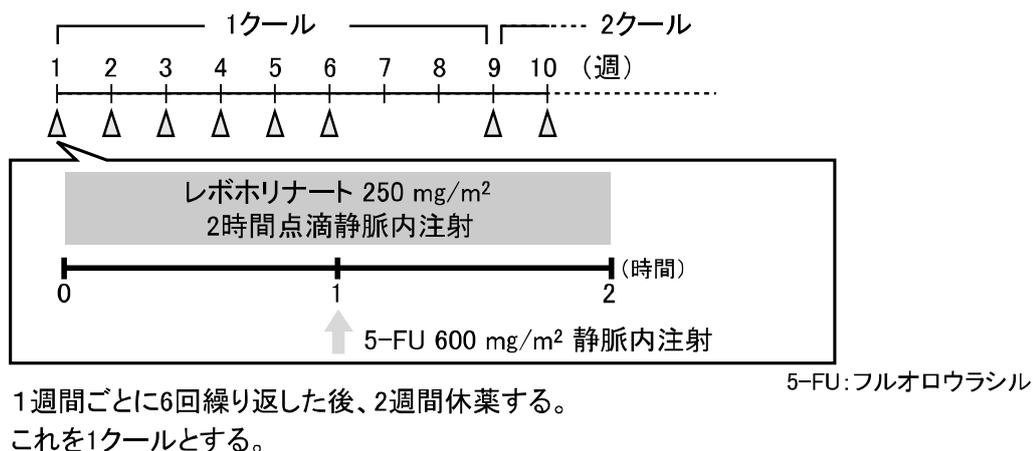
#### (2) レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

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

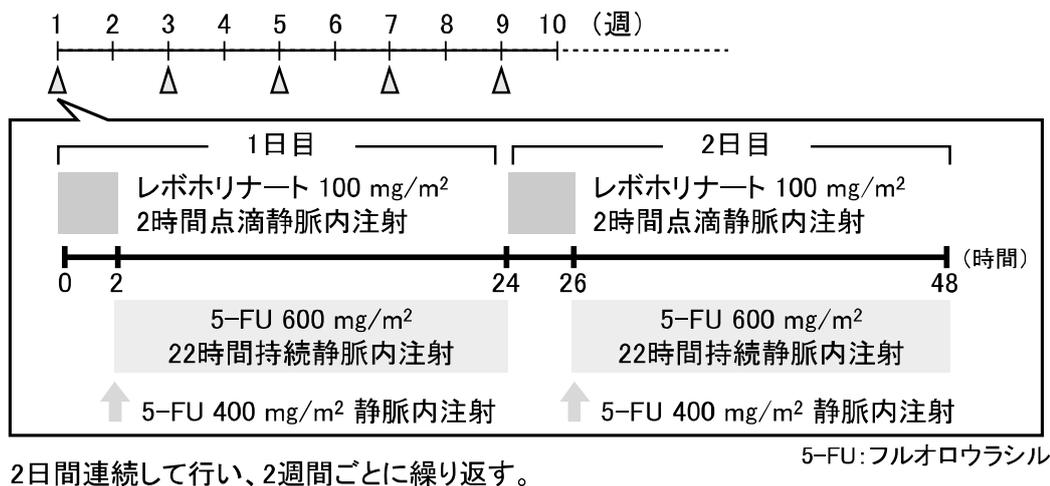
#### (1) レボホリナート・フルオロウラシル療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（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。

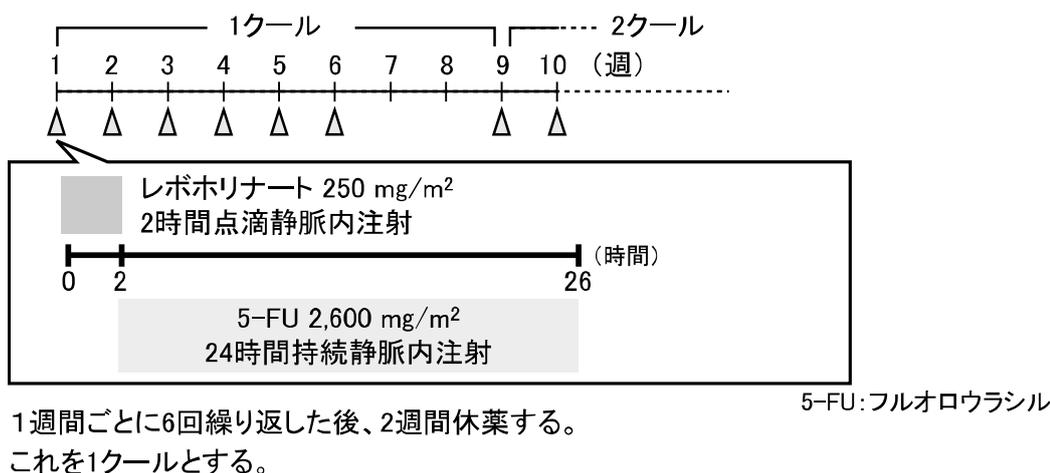


(2) 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

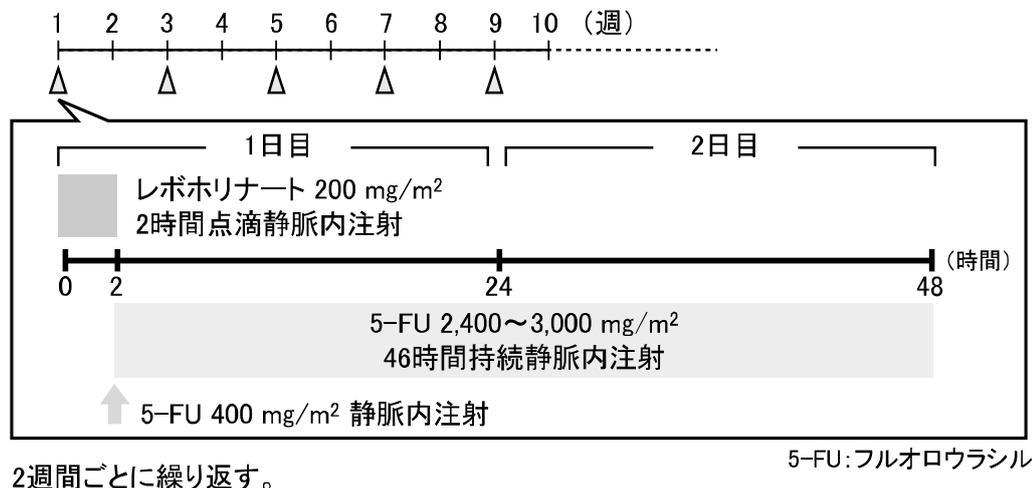
- 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回  $100\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして  $400\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして  $600\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。



- 2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回  $250\text{mg}/\text{m}^2$  (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  $2600\text{mg}/\text{m}^2$  (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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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、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(「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

(2013 年 12 月治癒切除不能な膵癌の効能追加)

治癒切除不能な膵癌（FOLFIRINOX 法）の臨床データパッケージ

|    | 試験名        | 相   | 試験<br>デザイン    | 対象                       | FOLFIRINOX<br>投与方法・投与量  | 主要評価<br>項目              | 資料区分 |
|----|------------|-----|---------------|--------------------------|---|-------------------------|------|
| 海外 | ACCORD 11  | Ⅱ/Ⅲ | 無作為化<br>非盲検2群 | 遠隔転移を<br>有する膵癌<br>(一次治療) | FOLFIRINOX<br>O : 85mg/m <sup>2</sup> /2週<br>I : 180mg/m <sup>2</sup> /2週<br>L : 400mg/m <sup>2</sup> /2週<br>Fb : 400mg/m <sup>2</sup> /2週<br>Fc : 2400mg/m <sup>2</sup> /2週    | 抗腫瘍<br>効果/<br>全生存<br>期間 | 評価   |
| 国内 | LOHP-PⅡ-05 | Ⅱ   | 非盲検<br>単群     | 遠隔転移を<br>有する膵癌<br>(一次治療) | FOLFIRINOX<br>O : 85mg/m <sup>2</sup> /2週<br>I : 180mg/m <sup>2</sup> /2週<br>I-LV : 200mg/m <sup>2</sup> /2週<br>Fb : 400mg/m <sup>2</sup> /2週<br>Fc : 2400mg/m <sup>2</sup> /2週 | 抗腫瘍<br>効果               | 評価   |

O : オキサリプラチン、I : イリノテカン、L : ホリナート、I-LV : レボホリナート、Fb : フルオロウラシルの急速静脈内投与、Fc : フルオロウラシルの 46 時間持続静注

FOLFIRINOX : イリノテカン、ホリナート（レボホリナート）及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法とオキサリプラチンを併用する投与方法

#### (2) 臨床効果

##### 【膵癌承認時までの臨床試験】

##### 1) 外国で実施された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ACCORD11試験）<sup>1)2)</sup>

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における FOLFIRINOX 法群とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群の中間解析時の成績は次表のとおりであった<sup>1)2)</sup>。対象患者は ECOG<sup>注1)</sup> Performance status 0 及び 1 であった。登録において 2 つの遺伝子多型（UGT1A1\*6、UGT1A1\*28）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm<sup>3</sup>以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の 1.5 倍以下）等が設定された。

| 疾患名                | 投与群                         | ITT解析対象 | 全生存期間<br>(主要評価項目) |                            |
|--------------------|-----------------------------|---------|-------------------|----------------------------|
|                    |                             |         | 中央値               | ハザード比<br>P値 <sup>注2)</sup> |
| 化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌 | FOLFIRINOX 法 <sup>注3)</sup> | 127     | 10.5 か月           | 0.62<br>P<0.001            |
|                    | GEM 単独投与 <sup>注4)</sup>     | 128     | 6.9 か月            |                            |

注1) Eastern Cooperative Oncology Group。 (中間解析)

注2) Log-rank 検定。

注3) 1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、ホリナート 400mg/m<sup>2</sup> (本剤 200mg/m<sup>2</sup> に相当) (体表面積)、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を46時間かけて持続静注 (FOLFIRINOX 法)。

注4) GEM 1,000mg/m<sup>2</sup> (体表面積) の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す (GEM 単独投与)。

1) Conroy T, et al : *N Engl J Med* **364** : 1817-1825, 2011.

2) 膵癌 FOLFIRINOX 法に関する資料 (社内資料)。

### 2) 国内で実施された第Ⅱ相臨床試験 (LOHP-PⅡ-05試験)<sup>3)</sup>

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法<sup>注)</sup>の成績は次表のとおりであった<sup>3)</sup>。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型 (*UGT1A1*\*6、*UGT1A1*\*28) について、いずれかをホモ接合体 (*UGT1A1*\*6/\*6、*UGT1A1*\*28/\*28) 又はいずれもヘテロ接合体 (*UGT1A1*\*6/\*28) としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数 (2,000/mm<sup>3</sup>以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限以下) 等が設定された。

| 疾患名                | 奏効率 (有効例/適格例) |
|--------------------|---------------|
| 化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌 | 38.9% (14/36) |

注) 1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、本剤 200mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を46時間かけて持続静注 (FOLFIRINOX 法)。

3) Okusaka T, et al : *Cancer Sci* **105** : 1321-1326, 2014.

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第Ⅱ相臨床試験（L0HP-PⅡ-05試験）<sup>3)</sup>

| 試験デザイン  | 非盲検単群   |               |               |               |             |                      |    |                  |    |           |               |               |               |             |                      |
|---------|---|---------------|---------------|---------------|-------------|----------------------|----|------------------|----|-----------|---------------|---------------|---------------|-------------|----------------------|
| 対象      | 化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌の患者 36 例  |               |               |               |             |                      |    |                  |    |           |               |               |               |             |                      |
| 主な登録基準  | 化学療法未治療で腺癌又は腺扁平上皮癌であることが病理学的に確認された膵癌患者  |               |               |               |             |                      |    |                  |    |           |               |               |               |             |                      |
| 投与方法    | FOLFIRINOX法：<br>L-OHP 85mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて点滴静注後、本剤200mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて点滴静注。それと並行してCPT-11 180mg/m <sup>2</sup> を90分かけて点滴静注後、5-FU 400mg/m <sup>2</sup> を急速静脈内投与し、5-FU 2,400mg/m <sup>2</sup> を46時間かけて静脈内持続投与。これを2週毎に繰り返す。  |               |               |               |             |                      |    |                  |    |           |               |               |               |             |                      |
| 主要評価項目  | 抗腫瘍効果（奏効率）  |               |               |               |             |                      |    |                  |    |           |               |               |               |             |                      |
| 副次的評価項目 | 無増悪生存期間、全生存期間、安全性   |               |               |               |             |                      |    |                  |    |           |               |               |               |             |                      |
| 結果      | <p>1) 有効性</p> <p>最終症例の登録から6か月（24週）経過した時点でのカットオフデータによる中間解析の結果、解析対象集団の奏効率は38.9%（95%CI:23.1~56.5）であり、FOLFIRINOX法の良好な有効性が示された。</p> <p style="text-align: center;">抗腫瘍効果</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>PD</th> <th>NE</th> <th>奏効率<br/>(95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>36</td> <td>0<br/>(0%)</td> <td>14<br/>(38.9%)</td> <td>11<br/>(30.6%)</td> <td>10<br/>(27.8%)</td> <td>1<br/>(2.8%)</td> <td>38.9%<br/>(23.1~56.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>RECIST ver. 1.0 (最終症例の登録後6か月（24週）でのカットオフデータ)</p> <p>2) 安全性</p> <p>副作用は36例全例に発現し、Grade3以上の副作用は30例（83.3%）に発現した。5%以上発現したGrade3以上の副作用は、好中球減少が28例（77.8%）、白血球減少が16例（44.4%）、発熱性好中球減少症とリンパ球数減少が8例（22.2%）、貧血、食欲減退、血小板数減少、血中ナトリウム減少がそれぞれ4例（11.1%）、悪心、下痢、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加がそれぞれ3例（8.3%）、敗血症、腸炎、C-反応性蛋白増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルブミン減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中カリウム減少がそれぞれ2例（5.6%）であった。</p> <p>最終サイクル投与開始後28日以内の死亡例は認められなかった。<br/>(最終症例の登録後6か月（24週）でのカットオフデータ)</p> | N             | CR            | PR            | SD          | PD                   | NE | 奏効率<br>(95%信頼区間) | 36 | 0<br>(0%) | 14<br>(38.9%) | 11<br>(30.6%) | 10<br>(27.8%) | 1<br>(2.8%) | 38.9%<br>(23.1~56.5) |
| N       | CR  | PR            | SD            | PD            | NE          | 奏効率<br>(95%信頼区間)     |    |                  |    |           |               |               |               |             |                      |
| 36      | 0<br>(0%)   | 14<br>(38.9%) | 11<br>(30.6%) | 10<br>(27.8%) | 1<br>(2.8%) | 38.9%<br>(23.1~56.5) |    |                  |    |           |               |               |               |             |                      |

3) Okusaka T, et al : *Cancer Sci* 105 : 1321-1326, 2014.

(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

<外国における成績>

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する FOLFIRINOX 法の第Ⅱ/Ⅲ相臨床比較試験 (ACCORD11 試験) <sup>1) 2)</sup>

| 試験デザイン          | 無作為化、非盲検 2 群  |               |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
|-----------------|---|---------------|----------------------|---------------|-----|---------|--------|-----------------|------------------|--|----|----------------------|---------------|-----|---------|--------|-----------------|------------------|--|
| 対象              | 化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌の患者 342 例   |               |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| 主な登録基準          | 化学療法未治療で腺癌又は腺扁平上皮癌であることが病理学的に確認された膵癌患者  |               |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| 投与方法            | 合計 342 例が登録され、FOLFIRINOX 群 171 例、GEM 群 171 例に無作為化割付された。<br>FOLFIRINOX 群：<br>L-OHP 85mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて点滴静注後、ホリナート (LV) 400mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて点滴静注。それと並行してCPT-11 180mg/m <sup>2</sup> を90分かけて点滴静注後、5-FU 400mg/m <sup>2</sup> を急速静脈内投与し、5-FU 2,400mg/m <sup>2</sup> を46時間かけて静脈内持続投与。これを2週毎に繰り返す。<br>GEM 群：<br>GEM 1,000mg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴静注、週1回投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回投与を3週連続し4週目は休薬、これを1クールとして4週毎に繰り返す。   |               |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| 主要評価項目          | 第Ⅱ相：抗腫瘍効果、第Ⅲ相：全生存期間 (OS)  |               |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| 副次評価項目          | 第Ⅱ相：安全性<br>第Ⅲ相：無増悪生存期間 (PFS)、奏効率、安全性、Quality of life (QOL)  |               |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| 結果              | 1) 有効性 (第Ⅲ相)<br>中間解析において、OS 中央値 (MST) は、GEM 群 6.9 か月に対して FOLFIRINOX 群 10.5 か月 (ハザード比:0.62, 95%CI:0.47~0.82, P<0.001) であった。<br><br>OS (中間解析)<br><table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>FOLFIRINOX 群 (n=127)</th> <th>GEM 群 (n=128)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MST</td> <td>10.5 か月</td> <td>6.9 か月</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.62 (0.47~0.82)</td> </tr> </tbody> </table><br>さらに、最終解析 (データカットオフ日: 2010年4月16日) においても、MST は、GEM 群 6.8 か月に対して FOLFIRINOX 群 11.1 か月 (ハザード比:0.57, 95%CI:0.45~0.73, P<0.001) であり、PFS の中央値は、GEM 群 3.3 か月に対して FOLFIRINOX 群 6.4 か月 (ハザード比:0.47, 95%CI:0.37~0.59, P<0.001) といずれも有意な延長が示された。<br><br>OS (最終解析)<br><table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>FOLFIRINOX 群 (n=171)</th> <th>GEM 群 (n=171)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MST</td> <td>11.1 か月</td> <td>6.8 か月</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.57 (0.45~0.73)</td> </tr> </tbody> </table><br>(データカットオフ日: 2010年4月16日) | 項目            | FOLFIRINOX 群 (n=127) | GEM 群 (n=128) | MST | 10.5 か月 | 6.9 か月 | ハザード比 (95%信頼区間) | 0.62 (0.47~0.82) |  | 項目 | FOLFIRINOX 群 (n=171) | GEM 群 (n=171) | MST | 11.1 か月 | 6.8 か月 | ハザード比 (95%信頼区間) | 0.57 (0.45~0.73) |  |
| 項目              | FOLFIRINOX 群 (n=127)  | GEM 群 (n=128) |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| MST             | 10.5 か月   | 6.9 か月        |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.62 (0.47~0.82)  |               |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| 項目              | FOLFIRINOX 群 (n=171)  | GEM 群 (n=171) |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| MST             | 11.1 か月   | 6.8 か月        |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.57 (0.45~0.73)  |               |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |    |                      |               |     |         |        |                 |                  |  |

## PFS

| 項目              | FOLFIRINOX 群 (n=171) | GEM 群 (n=171) |
|-----------------|----------------------|---------------|
| PFS 中央値         | 6.4 か月               | 3.3 か月        |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.47 (0.37~0.59)     |               |

(データカットオフ日：2010年4月16日)

奏効率は、FOLFIRINOX 群で 31.6% (95%CI:24.7~39.1)、GEM 群で 9.4% (95%CI:5.4~14.7) であった。

## 抗腫瘍効果

|                  | FOLFIRINOX 群             | GEM 群                  |
|------------------|--------------------------|------------------------|
|                  | n=171 (%)                | n=171 (%)              |
| CR               | 1 (0.6)                  | 0 (0.0)                |
| PR               | 53 (31.0)                | 16 (9.4)               |
| SD               | 66 (38.6)                | 71 (41.5)              |
| PD               | 26 (15.2)                | 59 (34.5)              |
| NE               | 25 (14.6)                | 25 (14.6)              |
| 奏効率<br>(95%信頼区間) | 54 (31.6)<br>(24.7~39.1) | 16 (9.4)<br>(5.4~14.7) |

RECIST ver. 1.0

(データカットオフ日：2010年4月16日)

## 2) 安全性 (第Ⅲ相)

本治療との因果関係を否定できない死亡例が FOLFIRINOX 群で 1 例、GEM 群で 1 例に認められた。Grade3 以上の好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、下痢、感覚性ニューロパチーの発現頻度が、GEM 群より FOLFIRINOX 群でより高かった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現頻度が、FOLFIRINOX 群より GEM 群でより高かった。Grade2 の脱毛症が、FOLFIRINOX 群で 11.4%、GEM 群で 1.2%認められた。

いずれかの群で 5%以上認められた Grade3 以上の主な有害事象を下表に示す。

## 主な有害事象

| 有害事象名               | FOLFIRINOX 群  | GEM 群         |
|---------------------|---------------|---------------|
|                     | Grade3 以上 (%) | Grade3 以上 (%) |
| 好中球減少症              | 75/164 (45.7) | 35/167 (21.0) |
| 発熱性好中球減少症           | 9/166 (5.4)   | 2/169 (1.2)   |
| 血小板減少症              | 15/165 (9.1)  | 6/168 (3.6)   |
| 貧血                  | 13/166 (7.8)  | 10/168 (6.0)  |
| 疲労                  | 39/165 (23.6) | 30/169 (17.8) |
| 嘔吐                  | 24/166 (14.5) | 14/169 (8.3)  |
| 下痢                  | 21/165 (12.7) | 3/169 (1.8)   |
| 感覚性ニューロパチー          | 15/166 (9.0)  | 0/169 (0.0)   |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 12/165 (7.3)  | 35/168 (20.8) |
| 血栓塞栓症               | 11/166 (6.6)  | 7/169 (4.1)   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>3) QOL</p> <p>治療開始 6 か月時点で、FOLFIRINOX 群では 31% の患者で、GEM 群では 66% の患者で QOL スコアの減少 (10 ポイント以上) が見られた (ハザード比: 0.47, 95% CI: 0.30~0.70、P&lt;0.001)。</p> |
|--|--|

1) Conroy T, et al: *N Engl J Med* 364: 1817-1825, 2011.

2) 膵癌 FOLFIRINOX 法に関する資料 (社内資料)。

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)

該当しない

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

承認条件なし

## 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

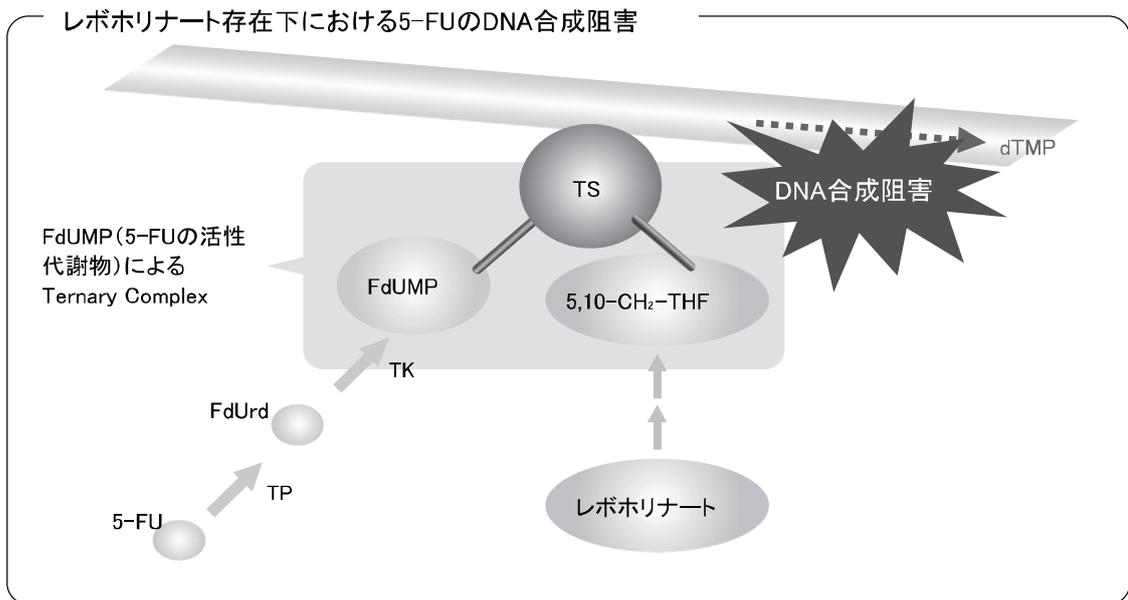
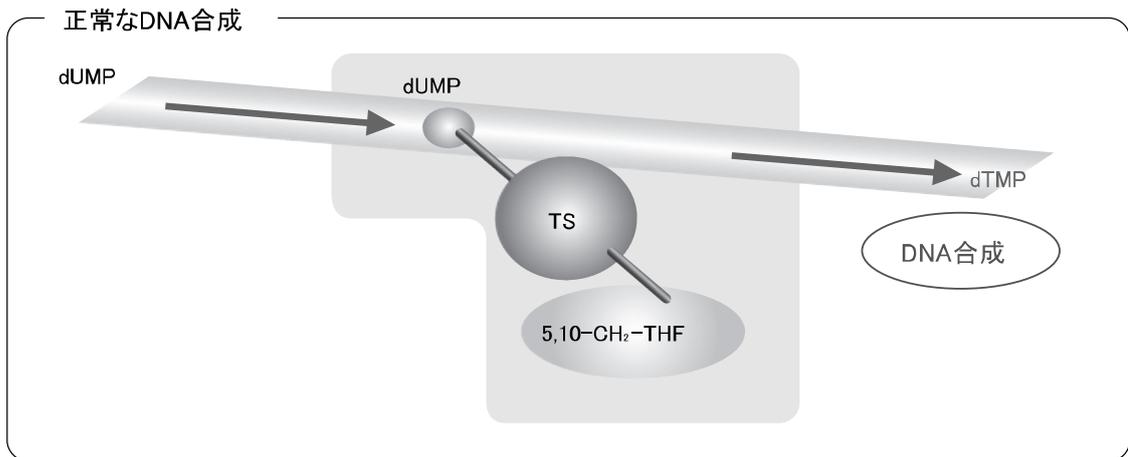
ロイコボリンカルシウム (*dI*-LV)、葉酸、フルオロデオキシウリジン (FdUrd)、フルオロウリジン (FUrd)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

フルオロウラシル (5-FU) は生体内で活性型のフルオロデオキシウリジン--リン酸 (FdUMP) となり、5,10 メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH<sub>2</sub>-THF)、チミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase : TS) と三元複合体 (ternary complex) を形成する。これにより TS の活性は阻害され、チミジル酸 (dTMP) 合成が抑制されることで DNA 合成が阻害される。

この過程において、*I*-LV は細胞内で還元され 5,10-CH<sub>2</sub>-THF となり、三元複合体の安定性を増大させることによって、5-FU の抗腫瘍効果を増強する (biochemical modulation)。



5,10-CH<sub>2</sub>-THF: 5,10-methylene-tetrahydrofolate, TS: thymidylate synthase,  
 dUMP: deoxyuridine monophosphate, dTMP: deoxythymidine monophosphate,  
 FdUrd: fluorodeoxyuridine, FdUMP: fluorodeoxyuridine monophosphate,  
 TK: thymidine kinase TP: thymidine phosphorylase

Bleyer WA., Cancer 63:995-1007, 1989 より作成

(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

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

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

## 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 2.用法及び用量」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

- (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。

### [参照]

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）

URL:<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000204776.pdf>

(2020年4月アクセス)

## 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<br>(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)、ALP、 $\gamma$ -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

次表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。

| 種類                 | 副作用発現頻度  |
|--------------------|--|
|                    | 頻度不明   |
| 消化器 <sup>注1)</sup> | 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、ALP 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、掻痒感、爪の異常、浮腫、紅潮、光線過敏症、糜爛、水疱   |
| 過敏症 <sup>注2)</sup> | 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

治癒切除不能な膵癌に対するFOLFIRINOX法の第Ⅱ相臨床試験における副作用発現状況は下表のとおりである。

膵癌に対する第Ⅱ相臨床試験（LOHP-PⅡ-05試験）

n=36

| 器官別大分類*      | 基本語*         | グレード |    |    |    |   | 計  | %     |
|--------------|--------------|------|----|----|----|---|----|-------|
|              |              | 1    | 2  | 3  | 4  | 5 |    |       |
| 全副作用         |              | 0    | 6  | 13 | 17 | 0 | 36 | 100.0 |
| 感染症及び寄生虫症    |              | 4    | 2  | 2  | 0  | 0 | 8  | 22.2  |
|              | 上気道感染        | 1    | 1  | 0  | 0  | 0 | 2  | 5.6   |
|              | 敗血症          | 0    | 0  | 2  | 0  | 0 | 2  | 5.6   |
|              | アスペルギルス症     | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 細気管支炎        | 0    | 1  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | インフルエンザ      | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 肝膿瘍          | 0    | 0  | 1  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 鼻咽頭炎         | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
| 血液及びリンパ系障害   |              | 16   | 6  | 10 | 0  | 0 | 32 | 88.9  |
|              | 貧血           | 17   | 10 | 4  | 0  | 0 | 31 | 86.1  |
|              | 発熱性好中球減少症    | 0    | 0  | 8  | 0  | 0 | 8  | 22.2  |
| 免疫系障害        |              | 1    | 1  | 1  | 0  | 0 | 3  | 8.3   |
|              | 過敏症          | 1    | 1  | 1  | 0  | 0 | 3  | 8.3   |
| 代謝及び栄養障害     |              | 13   | 14 | 4  | 0  | 0 | 31 | 86.1  |
|              | 食欲減退         | 13   | 14 | 4  | 0  | 0 | 31 | 86.1  |
| 精神障害         |              | 5    | 2  | 1  | 0  | 0 | 8  | 22.2  |
|              | 不眠症          | 3    | 0  | 0  | 0  | 0 | 3  | 8.3   |
|              | うつ病          | 0    | 1  | 1  | 0  | 0 | 2  | 5.6   |
|              | 不安           | 0    | 1  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 譫妄           | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 心因性嘔吐        | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
| 神経系障害        |              | 25   | 8  | 0  | 0  | 0 | 33 | 91.7  |
|              | 末梢性感覚ニューロパチー | 23   | 4  | 0  | 0  | 0 | 27 | 75.0  |
|              | 味覚異常         | 15   | 2  | 0  | 0  | 0 | 17 | 47.2  |
|              | コリン作動性症候群    | 7    | 5  | 0  | 0  | 0 | 12 | 33.3  |
|              | 構語障害         | 5    | 0  | 0  | 0  | 0 | 5  | 13.9  |
|              | 頭痛           | 4    | 0  | 0  | 0  | 0 | 4  | 11.1  |
|              | 浮動性めまい       | 1    | 1  | 0  | 0  | 0 | 2  | 5.6   |
|              | 傾眠           | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
| 眼障害          |              | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 流涙増加         | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
| 耳及び迷路障害      |              | 2    | 0  | 0  | 0  | 0 | 2  | 5.6   |
|              | 耳鳴           | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 回転性めまい       | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
| 心臓障害         |              | 1    | 1  | 0  | 0  | 0 | 2  | 5.6   |
|              | 心不全          | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 急性冠動脈症候群     | 0    | 1  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
| 血管障害         |              | 2    | 2  | 0  | 0  | 0 | 4  | 11.1  |
|              | 静脈血栓症        | 0    | 1  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 高血圧          | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 低血圧          | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 血栓性静脈炎       | 0    | 1  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 血管炎          | 0    | 1  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 |              | 13   | 7  | 1  | 0  | 0 | 21 | 58.3  |
|              | しゃっくり        | 8    | 5  | 0  | 0  | 0 | 13 | 36.1  |
|              | 発声障害         | 4    | 0  | 0  | 0  | 0 | 4  | 11.1  |
|              | 咽頭知覚不全       | 3    | 0  | 0  | 0  | 0 | 3  | 8.3   |
|              | 鼻出血          | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 口腔咽頭不快感      | 2    | 0  | 0  | 0  | 0 | 2  | 5.6   |
|              | 咳嗽           | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 鼻閉           | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 胸水           | 0    | 1  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 肺臓炎          | 0    | 1  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|              | 肺動脈血栓症       | 0    | 0  | 1  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |

| 器官別大分類*          | 基本語*           | グレード |    |   |   |   | 計  | %     |
|------------------|----------------|------|----|---|---|---|----|-------|
|                  |                | 1    | 2  | 3 | 4 | 5 |    |       |
|                  | 肺水腫            | 0    | 1  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | 咽喉絞扼感          | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | 口腔咽頭痛          | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
| 胃腸障害             |                | 8    | 21 | 7 | 0 | 0 | 36 | 100.0 |
|                  | 悪心             | 15   | 14 | 3 | 0 | 0 | 32 | 88.9  |
|                  | 下痢             | 18   | 9  | 3 | 0 | 0 | 30 | 83.3  |
|                  | 便秘             | 12   | 5  | 0 | 0 | 0 | 17 | 47.2  |
|                  | 口内炎            | 16   | 3  | 0 | 0 | 0 | 19 | 52.8  |
|                  | 嘔吐             | 7    | 5  | 0 | 0 | 0 | 12 | 33.3  |
|                  | 腹痛             | 4    | 2  | 0 | 0 | 0 | 6  | 16.7  |
|                  | 腹部不快感          | 4    | 0  | 0 | 0 | 0 | 4  | 11.1  |
|                  | 腹部膨満           | 3    | 0  | 0 | 0 | 0 | 3  | 8.3   |
|                  | 口唇炎            | 2    | 1  | 0 | 0 | 0 | 3  | 8.3   |
|                  | 腸炎             | 0    | 0  | 2 | 0 | 0 | 2  | 5.6   |
|                  | 胃潰瘍            | 0    | 0  | 1 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | 痔核             | 1    | 1  | 0 | 0 | 0 | 2  | 5.6   |
|                  | 胃腸音異常          | 2    | 0  | 0 | 0 | 0 | 2  | 5.6   |
|                  | 口内乾燥           | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | おくび            | 0    | 1  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | 胃食道逆流性疾患       | 0    | 1  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | 流涎過多           | 0    | 1  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | 肛門出血           | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
| 肝胆道系障害           |                | 0    | 0  | 1 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | 門脈血栓症          | 0    | 0  | 1 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
| 皮膚及び皮下組織障害       |                | 28   | 4  | 0 | 0 | 0 | 32 | 88.9  |
|                  | 脱毛症            | 21   | 3  | 0 | 0 | 0 | 24 | 66.7  |
|                  | 多汗症            | 7    | 0  | 0 | 0 | 0 | 7  | 19.4  |
|                  | 発疹             | 4    | 1  | 0 | 0 | 0 | 5  | 13.9  |
|                  | 色素沈着障害         | 5    | 0  | 0 | 0 | 0 | 5  | 13.9  |
|                  | 紅斑             | 3    | 0  | 0 | 0 | 0 | 3  | 8.3   |
|                  | 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 3    | 0  | 0 | 0 | 0 | 3  | 8.3   |
|                  | ざ瘡様皮膚炎         | 2    | 0  | 0 | 0 | 0 | 2  | 5.6   |
|                  | 皮膚乾燥           | 2    | 0  | 0 | 0 | 0 | 2  | 5.6   |
|                  | 蕁麻疹            | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
| 筋骨格系及び結合組織障害     |                | 2    | 0  | 0 | 0 | 0 | 2  | 5.6   |
|                  | 関節痛            | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | 四肢痛            | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
| 生殖系及び乳房障害        |                | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
|                  | 持続勃起症          | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 |                | 16   | 13 | 1 | 0 | 0 | 30 | 83.3  |
|                  | 倦怠感            | 9    | 7  | 0 | 0 | 0 | 16 | 44.4  |
|                  | 疲労             | 8    | 7  | 0 | 0 | 0 | 15 | 41.7  |
|                  | 発熱             | 7    | 1  | 1 | 0 | 0 | 9  | 25.0  |
|                  | 末梢性浮腫          | 4    | 0  | 0 | 0 | 0 | 4  | 11.1  |
|                  | 体温調節障害         | 1    | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 2.8   |

| 器官別大分類* | 基本語*                  | グレード |    |    |    |   | 計  | %     |
|---------|-----------------------|------|----|----|----|---|----|-------|
|         |                       | 1    | 2  | 3  | 4  | 5 |    |       |
| 臨床検査    |                       | 1    | 5  | 13 | 17 | 0 | 36 | 100.0 |
|         | 好中球数減少                | 2    | 4  | 11 | 17 | 0 | 34 | 94.4  |
|         | 白血球数減少                | 5    | 12 | 14 | 2  | 0 | 33 | 91.7  |
|         | 血小板数減少                | 21   | 7  | 4  | 0  | 0 | 32 | 88.9  |
|         | C-反応性蛋白増加             | 12   | 10 | 2  | 0  | 0 | 24 | 66.7  |
|         | リンパ球数減少               | 5    | 11 | 7  | 1  | 0 | 24 | 66.7  |
|         | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 16   | 2  | 2  | 0  | 0 | 20 | 55.6  |
|         | 血中アルブミン減少             | 15   | 6  | 2  | 0  | 0 | 23 | 63.9  |
|         | 血中乳酸脱水素酵素増加           | 14   | 2  | 0  | 0  | 0 | 16 | 44.4  |
|         | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 14   | 3  | 3  | 0  | 0 | 20 | 55.6  |
|         | 血中ナトリウム減少             | 11   | 0  | 4  | 0  | 0 | 15 | 41.7  |
|         | 体重減少                  | 15   | 6  | 0  | 0  | 0 | 21 | 58.3  |
|         | 血中アルカリホスファターゼ増加       | 9    | 3  | 2  | 0  | 0 | 14 | 38.9  |
|         | 血中クロール増加              | 7    | 0  | 0  | 0  | 0 | 7  | 19.4  |
|         | 尿中蛋白陽性                | 5    | 3  | 0  | 0  | 0 | 8  | 22.2  |
|         | 血中クロール減少              | 7    | 0  | 0  | 0  | 0 | 7  | 19.4  |
|         | 血中カリウム減少              | 7    | 0  | 2  | 0  | 0 | 9  | 25.0  |
|         | 血中カリウム増加              | 8    | 2  | 0  | 0  | 0 | 10 | 27.8  |
|         | 血中尿素増加                | 6    | 0  | 0  | 0  | 0 | 6  | 16.7  |
|         | 尿中ブドウ糖陽性              | 2    | 1  | 0  | 0  | 0 | 3  | 8.3   |
|         | 血中ビリルビン増加             | 3    | 1  | 0  | 0  | 0 | 4  | 11.1  |
|         | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 0    | 2  | 3  | 0  | 0 | 5  | 13.9  |
|         | 血中ナトリウム増加             | 4    | 0  | 0  | 0  | 0 | 4  | 11.1  |
|         | 総蛋白減少                 | 3    | 0  | 0  | 0  | 0 | 3  | 8.3   |
|         | 体重増加                  | 2    | 0  | 0  | 0  | 0 | 2  | 5.6   |
|         | 単球数減少                 | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |
|         | 尿中ウロビリノーゲン増加          | 1    | 0  | 0  | 0  | 0 | 1  | 2.8   |

\* : MedDRA/J ver. 14.0

(最終症例の登録後 6 か月 (24 週) でのカットオフデータ)

(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

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。

その他の副作用（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。）

過敏症：発疹

**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

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

- (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 B<sub>12</sub> 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レボホリナート・フルオロウラシル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

---

### 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  
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 「ヤクルト」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

レボホリナート点滴静注用 100mg 「ヤクルト」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局レボホリナートカルシウム水和物 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（容器及び外装に記載）

### 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

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（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

(<https://www.yakult.co.jp/ph/products/detail.php?product=4>)

#### (3) 調剤時の留意点について

・「Ⅷ. 14. 適用上の注意 (3) 調製方法」を参照。

### 5. 承認条件等

なし

### 6. 包装

レボホリナート点滴静注用 25mg 「ヤクルト」：10バイアル

レボホリナート点滴静注用 100mg 「ヤクルト」：5バイアル

### 7. 容器の材質

|           |                     |
|-----------|---------------------|
| 無色ガラスバイアル | バイアル：ホウケイ酸ガラス       |
|           | 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

### (1) 同一成分薬

アイソボリン点滴静注用 25mg、アイソボリン点滴静注用 100mg（ファイザー）

### (2) 同効薬

ロイコボリンカルシウム

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 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<br>25mg「ヤクルト」 | レボホリナート点滴静注用<br>100mg「ヤクルト」 |
| 製造承認年月日 | 2007年3月15日                 | 2007年3月15日                  |
| 承認番号    | 21900AMX00310              | 21900AMX00329               |

## 11. 薬価基準収載年月日

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」  | 2007年7月6日 |
| レボホリナート点滴静注用 100mg「ヤクルト」 | 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

2013年12月20日（効能・効果及び用法・用量の一部変更承認）

効能・効果追加：レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

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

用法・用量追加：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

2018年9月21日（効能・効果及び用法・用量の一部変更承認）

効能・効果追加：レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

小腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

用法・用量追加：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

## 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

本剤は投与期間に上限が定められている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

| 販売名                           | HOT (9桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準<br>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<br>静注用 25mg 「ヤクルト」  | 117913201   | 3929407D1136          | 620005725 |
| レボホリナート点滴<br>静注用 100mg 「ヤクルト」 | 117914901   | 3929407D2060          | 620005730 |

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) Conroy T, et al : *N Engl J Med* **364** : 1817-1825, 2011.
- 2) 膀胱癌 FOLFIRINOX 法に関する資料（社内資料）.
- 3) Okusaka T, et al : *Cancer Sci* **105** : 1321-1326, 2014.
- 4) Bleyer WA, *Cancer* **63** : 995-1007, 1989.

## 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

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・医薬品の承認申請について 薬食発第0331015号（平成17年3月31日）

付表

薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づく承認申請時に添付する資料

|                                    |                    | 新有効成分含有<br>医薬品<br>(先発医薬品) | その他の医薬品<br>(後発医薬品) | 剤形追加に<br>係る医薬品<br>(後発医薬品) |
|------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|
| イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料     | 1 起原又は発見の経緯        | ○                         | ×                  | ○                         |
|                                    | 2 外国における使用状況       | ○                         | ×                  | ○                         |
|                                    | 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 | ○                         | ×                  | ○                         |
| ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料           | 1 構造決定及び物理学的化学的性質等 | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 2 製造方法             | ○                         | △                  | ○                         |
|                                    | 3 規格及び試験方法         | ○                         | ○                  | ○                         |
| ハ 安定性に関する資料                        | 1 長期保存試験           | ○                         | ×                  | △                         |
|                                    | 2 苛酷試験             | ○                         | ×                  | △                         |
|                                    | 3 加速試験             | ○                         | ○                  | ○                         |
| ニ 薬理作用に関する資料                       | 1 効力を裏付ける試験        | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 2 副次的薬理・安全性薬理      | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 3 その他の薬理           | △                         | ×                  | ×                         |
| ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料                | 1 吸収               | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 2 分布               | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 3 代謝               | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 4 排泄               | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 5 生物学的同等性          | ×                         | ○                  | ○                         |
|                                    | 6 その他の薬物動態         | △                         | ×                  | ×                         |
| ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 | 1 単回投与毒性           | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 2 反復投与毒性           | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 3 遺伝毒性             | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 4 がん原性             | △                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 5 生殖発生毒性           | ○                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 6 局所刺激性            | △                         | ×                  | ×                         |
|                                    | 7 その他の毒性           | △                         | ×                  | ×                         |
| ト 臨床試験の成績に関する資料                    | 臨床試験成績             | ○                         | ×                  | ×                         |

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

生物学的同等性：使用時に水溶液である静脈注射剤製剤は免除される。

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**  
東京都港区海岸1-10-30