

# 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

活性型葉酸製剤

処方箋医薬品

レボホリナートカルシウム水和物注射剤

**アイソボリン<sup>®</sup>点滴静注用 25mg****アイソボリン<sup>®</sup>点滴静注用 100mg****ISOVORIN<sup>®</sup> INJECTION 25mg****ISOVORIN<sup>®</sup> INJECTION 100mg**

剤形	注射剤（用時溶解）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋等により使用すること）
規格・含量	アイソボリン点滴静注用25mg 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 （レボホリナートとして25.0mg） アイソボリン点滴静注用100mg 1バイアル中 日局 レボホリナートカルシウム水和物 127.1mg （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） 洋名：Calcium Levofolate Hydrate（JAN） Calcium Levofolate（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売年月日	製造販売承認年月日： アイソボリン点滴静注用25mg 2008年 3月13日（販売名変更による） アイソボリン点滴静注用100mg 2008年 3月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日： アイソボリン点滴静注用25mg 2008年 6月20日 アイソボリン点滴静注用100mg 2008年 6月20日 販売年月日： アイソボリン点滴静注用25mg 2008年 6月20日 アイソボリン点滴静注用100mg 2008年 6月20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 <a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp/">https://www.pfizermedicalinformation.jp/</a>

本 IF は 2023 年 3 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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	2
3. 製品の製剤学的特性 .....	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3
6. RMPの概要 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名 .....	4
2. 一般名 .....	4
3. 構造式又は示性式 .....	4
4. 分子式及び分子量 .....	4
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 物理化学的性質 .....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>
1. 剤形 .....	7
2. 製剤の組成 .....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8
4. 力価 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	10
9. 溶出性 .....	10
10. 容器・包装 .....	11
11. 別途提供される資材類 .....	11
12. その他 .....	11
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 効能又は効果 .....	12
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	12
3. 用法及び用量 .....	13
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	14
5. 臨床成績 .....	14
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>21</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	21
2. 薬理作用 .....	21
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>25</b>
1. 血中濃度の推移 .....	25
2. 薬物速度論的パラメータ .....	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	27
4. 吸収 .....	27
5. 分布 .....	27

6. 代謝	29
7. 排泄	30
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	30
11. その他	30
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>31</b>
1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
7. 相互作用	35
8. 副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
10. 過量投与	41
11. 適用上の注意	42
12. その他の注意	42
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>44</b>
1. 薬理試験	44
2. 毒性試験	44
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>47</b>
1. 規制区分	47
2. 有効期間	47
3. 包装状態での貯法	47
4. 取扱い上の注意	47
5. 患者向け資材	47
6. 同一成分・同効薬	47
7. 国際誕生年月日	47
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	48
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	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	48
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49
<b>XI. 文献</b>	<b>50</b>
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	50
<b>XII. 参考資料</b>	<b>51</b>
1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	55
<b>XIII. 備考</b>	<b>56</b>
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	56
2. その他の関連資料	56

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

「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、レボホリナートがフルオロウラシル (5FU) の抗腫瘍効果を高めるいわゆる“Biochemical Modulation”の考え方に基づいた化学療法である。これらの療法に用いられるレボホリナート (*L*-ロイコボリン: *L*-LV) は、ホリナート [別名: ロイコボリン] (*dL*-ロイコボリン: *dL*-LV) から *d*体を除いたものである。このホリナートは、葉酸の誘導体で葉酸代謝拮抗剤メトトレキサートによる白血病、絨毛性疾患の治療に際して、解毒薬として臨床使用されている。ファイザー株式会社 (当時日本レダリー株式会社) ではメトトレキサートの毒性軽減を目的に販売名「筋注用ロイコボリン」の輸入承認を取得し、その後、メトトレキサート・ロイコボリン救援療法及びメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法の追加承認を取得した。

一方、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に用いられるもう一つの薬剤であるフルオロウラシル (5FU) は、胃癌、肝癌、結腸癌、直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌に対して効能・効果を有する薬剤として承認されている。また、1970年代からメトトレキサートやロイコボリンを modulator として用いて、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する検討が臨床で行われてきた。その一つであるロイコボリンとフルオロウラシルの併用療法は、1981年米国で発表されて以来、胃癌、結腸癌、直腸癌、乳癌等を対象とした臨床成績が多数報告された。ファイザー株式会社 (当時日本レダリー株式会社) は 1988年ロイコボリン (*dL*-LV) とフルオロウラシルの併用による開発試験を開始したが、1989年より活性本体のみのレボホリナート (*L*-LV) を用いて、胃癌及び結腸・直腸癌を対象疾患として「レボホリナート・フルオロウラシル療法」の開発を開始した。その後、臨床第 I 相、前期臨床第 II 相、後期臨床第 II 相試験を終了した後、承認申請を行い、1999年 (平成 11年) 6月 16日に承認された。

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」は、レボホリナートとフルオロウラシルの持続静注を組み合わせた投与方法であり、結腸・直腸癌に対する効能・効果及び用法・用量は、厚生労働省が、適応外使用されている抗がん剤の迅速な承認を目的に 2004年 1月に設置した「抗がん剤併用療法に関する検討会」により、早期に承認されるべき治療法として了承されたことから、承認事項一部変更承認申請を行い、2005年 (平成 17年) 2月 14日に承認された。さらに、治癒切除不能な膵癌に対する効能・効果及び用法・用量は、2012年 3月に開催された第 11回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、同年 4月に厚生労働省から企業に対して開発要請がなされたことから、承認事項一部変更承認申請を行い、2013年 (平成 25年) 12月 20日に承認された。小腸癌に対する効能・効果及び用法・用量は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(2018年 4月 25日付け薬生薬審発 0425 第 10号) 及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」(2010年 9月 1日付け事務連絡) に基づき、承認事項一部変更承認申請を行い、2018年 (平成 30年) 9月 21日に承認された。治癒切除不能な進行・再発の胃癌における本剤の有用性は、2022年 (令和 4年) 8月 31日に開催された第 52回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、医学薬学上公知であると判断された。当該検討会議の公知申請への該当性に係る報告書<sup>1)</sup>に基づき、2022年 (令和 4年) 10月 31日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、承認事項一部変更承認申請を行うことは可能であると判断され、2023年 (令和 5年) 3月 27日に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能又は効果、用法及び用量で追加承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 1バイアル中、レボホリナート 25mg もしくは 100mg を含有する活性型葉酸製剤である。  
(「IV-2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照)
- (2) レボホリナートは既存のロイコボリン (*dI* 体) と異なり、生物活性を有する *I* 体のみからなる。  
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (3) メトトレキサートの解毒剤として市販されているロイコボリンとは、使用目的を区別したフルオロウラシルの効果増強のための専用製剤である。  
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (4) レボホリナートは Biochemical Modulation により、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する。  
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (5) レボホリナート・フルオロウラシル療法における胃癌での奏効率は 29.8% (50 例/168 例)、結腸・直腸癌での奏効率は 30.2% (54 例/179 例) であった。

[国内第Ⅱ相試験 (有効以上例/適格例)] \*

\* : 国内第Ⅱ相試験結果のうち承認用法・用量での使用症例を集計

(「V-5. (7) その他」の項参照)

- (6) 国内第Ⅱ相臨床試験においてレボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった 336 例中、297 例 (88.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 160 例 (47.6%)、食欲不振 160 例 (47.6%)、悪心・嘔吐 155 例 (46.1%)、口内炎 69 例 (20.5%)、発熱 64 例 (19.0%) であった。このうちグレード 3\*\*以上の副作用は、下痢 47 例 (14.0%)、食欲不振 45 例 (13.4%)、悪心・嘔吐 27 例 (8.0%)、発熱 5 例 (1.5%)、口内炎 3 例 (0.9%) であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少 204 例/336 例 (60.7%)、色素減少 136 例/336 例 (40.5%)、総蛋白低下 48 例/332 例 (14.5%)、血小板減少 46 例/336 例 (13.7%) であった。このうちグレード 3\*\*以上の臨床検査値異常例は、白血球減少 59 例 (17.6%)、色素減少 30 例 (8.9%)、血小板減少 8 例 (2.4%) であった。(承認時の集計)

市販後の使用成績調査においてレボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった 3236 例中、1624 例 (50.2%) に副作用が認められ、副作用発現件数は延べ 3473 件であった。主な副作用は、骨髄抑制 701 件 (21.7%)、下痢 610 件 (18.9%)、悪心 330 件 (10.2%)、食欲不振 188 件 (5.8%)、嘔吐 142 件 (4.4%) であった。また、主な臨床検査値の変動は血小板数減少 48 件 (1.5%)、白血球数減少 44 件 (1.4%)、好中球数減少 37 件 (1.1%)、C-反応性蛋白増加 34 件 (1.1%) であった。(再審査終了時)

重大な副作用として激しい下痢 (5%以上)、重篤な腸炎 (0.1~5%未満\*\*\*)、骨髄抑制 (5%以上\*\*\*)、ショック (0.1%未満\*\*\*)、アナフィラキシー (頻度不明)、白質脳症、精神・神経障害 (いずれも 0.1~5%未満\*\*\*)、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症 (いずれも頻度不明)、肝機能障害 (0.1~5%未満\*\*\*)、黄疸 (頻度不明)、急性腎障害 (0.1~5%未満\*\*\*)、間質性肺炎 (0.1%未満\*\*\*)、消化管潰瘍 (0.1~5%未満\*\*\*)、重篤な口内炎 (0.1~5%未満)、手足症候群 (0.1~5%未満\*\*\*)、播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.1~5%未満\*\*\*)、嗅覚脱失 (頻度不明)、高アンモニア血症 (頻度不明)、急性膵炎 (頻度不明) があらわれることがある。

\*\* : 日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986 年

\*\*\* : 使用成績調査より頻度を算出

(「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	

〈公知申請による効能又は効果の追加〉

治癒切除不能な膀胱癌に対する「効能・効果」及び「用法・用量」は、公知申請（承認事項一部変更承認申請）を行い、2013年（平成25年）12月20日に承認された。

小腸癌に対する「効能又は効果」及び「用法及び用量」については、公知申請（承認事項一部変更承認申請）を行い、2018年（平成30年）9月21日に承認された。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌の「効能又は効果」及び「用法・用量」については、公知申請（承認事項一部変更承認申請）を行い、2023年（令和5年）3月27日に承認された。

### 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

アイソボリン点滴静注用 25mg  
アイソボリン点滴静注用 100mg

#### (2) 洋名

ISOVORIN INJECTION 25mg  
ISOVORIN INJECTION 100mg

#### (3) 名称の由来

ロイコボリンの ISOMER (異性体) と LEUCOVORIN の合成語

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

日局 レボホリナートカルシウム水和物 (JAN)

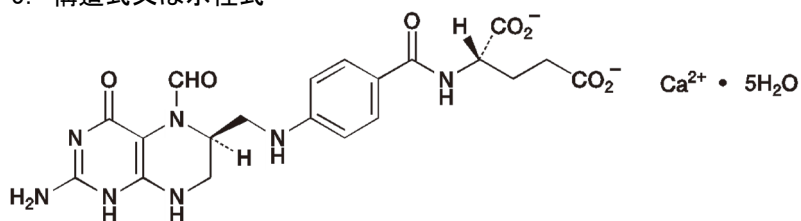
#### (2) 洋名 (命名法)

Calcium Levofolinate Hydrate (JAN)  
Calcium Levofolinate (INN)

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot 5H_2O$   
分子量 : 601.58

## 5. 化学名（命名法）又は本質

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)

calcium;(2*S*)-2-[4-[[[(6*S*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-3,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]methylamino]benzoyl]amino]pentanedioate;pentahydrate (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：*L*-LV

治験番号：*L*-LV

---

### 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

吸湿性があり、相対湿度 50%で 18.5%、相対湿度 93%で 24.8%の平衡水分量を示した（25℃）。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 264℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=3.1、4.8、10.4

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ ：-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）

吸光度：UV<sub>max</sub>（0.1N NaOH）282nm（THE MERCK INDEX）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

波長 200～600nm の光に対してほぼ安定（溶液状態）。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

カルシウム塩の定性反応

定量法

液体クロマトグラフィー

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解）

#### (2) 製剤の外観及び性状

1 バイアル中：

販売名	アイソボリン点滴静注用 25mg	アイソボリン点滴静注用 100mg
バイアル	ガラスバイアル	
有効成分	日局 レボホリナートカルシウム 水和物 31.8mg (レボホリナートとして 25.0mg)	日局 レボホリナートカルシウム 水和物 127.1mg (レボホリナートとして 100.0mg)
性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊	

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

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）

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：窒素による置換が行われている。

バイアル内圧：陰圧

注) 全てのバイアルの内圧が陰圧であることを保証するものではない。

## 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	アイソボリン点滴静注用 25mg	アイソボリン点滴静注用 100mg
有効成分	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 (レボホリナートとして 25.0mg)	1バイアル中 日局 レボホリナートカルシウム水 和物 127.1mg (レボホリナートとして 100.0mg)
添加剤	D-マンニトール 25.0mg pH 調節剤	D-マンニトール 100.0mg pH 調節剤

### (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

該当しない

## 4. 力価

該当資料なし

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分はジアステレオアイソマーであることから d-異性体を不純物と考え、規制した。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### 1) 苛酷試験－アイソボリン点滴静注用 25mg

#### ①温度条件（40℃、50℃及び60℃）

本品を 40℃、50℃及び 60℃で、それぞれ 6 ヶ月間、4 ヶ月間及び 4 ヶ月間保存した結果、わずかな定量値の低下と類縁物質の増加が認められた。外観については、60℃4 ヶ月間で若干黄色味を帯びる傾向が観察された。その他試験項目については、特に問題となる変化は認められなかった。

#### ②温湿度条件（40℃60%RH、40℃80%RH 及び 40℃90%RH）

本品を 40℃60%RH、40℃80%RH 及び 40℃90%RH でそれぞれ 4 ヶ月間保存した結果、定量値、類縁物質、外観等いずれの試験項目にも特に問題となる変化は認められなかった。

③光条件（室内散乱光下及び日光光線下）

本品を室内散乱光下4ヵ月間（積算照射量120万ルクス・時間）及び日光光線下2ヵ月間保存した結果、室内散乱光下では、いずれの試験項目にも特に問題となる変化は認められなかった。日光光線下では、約2～6%（残存率）の定量値の低下が認められた。外観については、露光面がわずかに黄褐色味を帯びる傾向を示した。

2) 加速試験（40℃75%RH）－アイソボリン点滴静注用25mg/アイソボリン点滴静注用100mg

本品を40℃75%RHの加速試験条件下に6ヵ月間保存した結果、定量値の低下、類縁物質の増加は認められず、外観、水分にも変化は認められなかった。また、6ヵ月目に実施した無菌試験、エンドトキシン試験にも問題は認められなかった。

3) 長期保存試験（室温）－アイソボリン点滴静注用25mg

本品を室温で42ヵ月間保存した結果、定量値の低下、類縁物質の増加は認められず、外観、水分にも変化は認められなかった。また、42ヵ月目に実施した無菌試験、エンドトキシン試験にも問題は認められなかった。

試験項目	保存条件	保存期間	試験結果
苛酷試験 (アイソボリン 点滴静注用25mg)	40℃、暗所	6ヵ月	類縁物質 (N-(p-アミノベンゾイル)グルタミン酸等) の増加
	50℃、暗所	4ヵ月	類縁物質 (N-(p-アミノベンゾイル)グルタミン酸等) の増加
	60℃、暗所	4ヵ月	若干黄色味を帯びる。定量値の低下 (97.9～99.3%)。類縁物質 (N-(p-アミノベンゾイル)グルタミン酸等) の増加
	40℃、60%RH、暗所	4ヵ月	規格内
	40℃、80%RH、暗所	4ヵ月	規格内
	40℃、90%RH、暗所	4ヵ月	規格内
	室内散乱光下 (積算照射量： 120万ルクス・時間)	4ヵ月	規格内
	日光光線下	2ヵ月	約2～6%（残存率）の定量値の低下が認められる。露光面がわずかに黄褐色を帯びる。
加速試験 (アイソボリン 点滴静注用25mg/ アイソボリン 点滴静注用 100mg)	40℃、75%RH、暗所	6ヵ月	規格内
長期保存試験 (アイソボリン 点滴静注用25mg)	室温、暗所	42ヵ月	規格内

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

アイソボリン点滴静注用 25mg	アイソボリン点滴静注用 100mg
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。

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。

溶解後の安定性：

アイソボリン点滴静注用 25mg 製剤を 7 種の輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、KN 補液 3B、ソリター-T3 号、ラクテック注、ヴィーン D 注、フィジオゾール・3 号）に溶解し、レボホリナートとして約 0.75mg/mL の濃度になるように調製した液を試験液として、非遮光及び遮光下、25℃に保存した。その結果、いずれの輸液中においても、24 時間後のレボホリナート濃度は、溶解直後と比較して、97.6～100.0%の残存率であった。また、類縁物質については、明らかな増加又は減少は認められなかった。外観及び pH には問題となる変化は認められなかった。

溶解液	試験項目	試験結果
5%ブドウ糖液	25℃、遮光、溶解 24 時間後	残存率 100.0%、外観、pH に変化なし
	25℃、非遮光、溶解 24 時間後	残存率 100.0%、外観、pH に変化なし
生理食塩液	25℃、遮光、溶解 24 時間後	残存率 98.8%、外観、pH に変化なし
	25℃、非遮光、溶解 24 時間後	残存率 98.8%、外観、pH に変化なし
KN 補液 3B	25℃、非遮光、溶解 24 時間後	残存率 98.8%、外観、pH に変化なし
ソリター-T3 号	25℃、非遮光、溶解 24 時間後	残存率 101.3%、外観、pH に変化なし
ラクテック注	25℃、非遮光、溶解 24 時間後	残存率 98.8%、外観、pH に変化なし
ヴィーン D 注	25℃、非遮光、溶解 24 時間後	残存率 98.8%、外観、pH に変化なし
フィジオゾール・3 号	25℃、非遮光、溶解 24 時間後	残存率 97.6%、外観、pH に変化なし

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

溶解後の安定性を検討した上記 7 種の輸液にアイソボリン点滴静注用 25mg 製剤を溶解後、フルオロウラシルと配合し、(実際の用法・用量を考慮して、配合比率を重量比としてレボホリナート：フルオロウラシル=1：250 とした)、非遮光下、25℃において 24 時間保存後の外観、pH の変化並びにレボホリナート及びフルオロウラシル残存率の低下は認められなかった。

<参考>

アイソボリン点滴静注用と 5-FU との配合時の外観変化を検討した報告結果は、「XⅢ. 備考」の項参照。

## 9. 溶出性

該当しない

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

〈アイソボリン点滴静注用 25mg〉  
10 バイアル

〈アイソボリン点滴静注用 100mg〉  
5 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラス瓶

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

##### ○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

##### ○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、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

国内では、本療法による手術後の補助療法については有効性及び安全性は確立していない。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### 〈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。

###### 〈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〉

- ・通常、成人にはレボホリナートとして1回 100mg/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600mg/m<sup>2</sup> (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。
- ・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終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m<sup>2</sup> (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。
- ・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。

###### 〈小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」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

7.1 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。[1.2、1.3、8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3 参照]

7.2 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こと。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

胃癌（手術不能又は再発）に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法及び結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法：  
2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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：  
該当資料なし

##### (2) 臨床薬理試験

該当しない

(3) 用量反応探索試験

・レボホリナート・フルオロウラシル療法

試験デザイン	中央センター電話登録方式、無作為比較、前期第Ⅱ相試験
対象	胃癌患者 82 例 (A 法 33 例、B 法 32 例、C 法 17 例) 結腸・直腸癌患者 122 例 (A 法 40 例、B 法 42 例、C 法 40 例)
試験方法	毎週投与法の A 法 レボホリナート 250mg/m <sup>2</sup> 2 時間点滴静注＋フルオロウラシル 600mg/m <sup>2</sup> 急速静注 5 日間連投法の B 法 レボホリナート 100mg/m <sup>2</sup> 急速静注＋フルオロウラシル 370mg/m <sup>2</sup> 急速静注 5 日間連投法の C 法 レボホリナート 10mg/m <sup>2</sup> 急速静注＋フルオロウラシル 370mg/m <sup>2</sup> 急速静注

[結果]

胃癌に対する奏効率は A 法で 30.3%、B 法で 22.6% 及び C 法で 0% で、A 法と C 法との間に有意差が認められた。A 法と B 法の奏効率には有意差が認められなかったものの、A 法の奏効率は B 法のそれに比し高く、かつ部位別効果における原発巣に対する奏効率は B 法に比し有意に高かった。また結腸・直腸癌に対する奏効率は A 法で 30.8%、B 法で 19.0% 及び C 法で 10.0% で各投与間における有意差は認められなかったが、胃癌における奏効率と同様、A 法での奏効率は B 及び C 法に比し高い傾向にあった<sup>2)、3)</sup>。

<胃癌>

投与方法	完全例					不完全例	適格例	
	例数	効果					例数	奏効率 (%)
		著効	有効	不変	進行			
A 法	28	0	10	12	6	5	33	10/33 (30.3)
B 法	28	0	7	13	8	4	32	7/31 (22.6) *
C 法	17	0	0	8	9	0	17	0/17 (0.0)

\*：適格例 32 例のうち 1 例は薬剤未投与のため奏効率は 31 例で算出

検定法及び検定結果 (Tukey の多重比較)

適格例

A vs B NS

A vs C p<0.05

B vs C NS

NS：有意差なし

< 結腸・直腸癌 >

投与方法	完全例					不完全例	適格例	
	例数	効果					例数	奏効率 (%)
		著効	有効	不変	進行			
A 法	37	0	12	14	11	3	40	12/39 (30.8) *
B 法	40	0	8	26	6	2	42	8/42 (19.0)
C 法	36	0	4	21	11	4	40	4/40 (10.0)

\* : 適格例 40 例のうち 1 例は薬剤未投与のため奏効率は 39 例で算出  
検定法及び検定結果 (Tukey の多重比較)

適格例

A vs B            NS  
A vs C            NS  
B vs C            NS                    NS : 有意差なし

<p>評価方法</p> <p>1. 副作用の判定: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準の副作用記載様式に準じて行う。</p> <p>2. 腫瘍縮小効果の判定: 毎週投与方法、5 日間連投法ともに、4 週間ごとに胃癌では胃癌取扱い規約の治療効果判定基準、結腸・直腸癌では日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準に従って行う。</p>
---

注) 本剤の胃癌及び結腸・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承認されている用法及び用量は以下のとおりである。レボホリナートとして 1 回 250mg/m<sup>2</sup> 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> 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・レボホリナート・フルオロウラシル療法

試験デザイン	中央センター電話登録方式、後期第Ⅱ相試験
対象	胃癌患者 135 例 (東日本グループ 70 例、西日本グループ 65 例) 結腸・直腸癌患者 140 例 (東日本グループ 74 例、西日本グループ 66 例)
試験方法	東日本及び西日本の 2 グループを設定して、一般臨床試験法により実施した。

[結果]

胃癌に対する奏効率は東日本グループで 30.0%、西日本グループで 29.2%であった。結腸・直腸癌に対する奏効率は東日本グループで 28.4%、西日本グループで 31.8%であった<sup>4)~7)</sup>。

<胃癌>

研究 グループ	完全例					不完全例	適格例	
	例数	効果					例数	奏効率 (%)
		著効	有効	不変	進行			
東日本 グループ	64	2	19	27	16	6	70	21/70 (30.0)
西日本 グループ	55	0	19	13	23	10	65	19/65 (29.2)
合計	119	2	38	40	39	16	135	40/135 (29.6)

評価方法

- 副作用の判定：固形がん化学療法効果増強の判定基準の副作用記載様式に準じて行う。
- 腫瘍縮小効果の判定：胃癌取扱い規約の治療効果判定基準に従って行う。

<結腸・直腸癌>

研究 グループ	完全例					不完全例	適格例	
	例数	効果					例数	奏効率 (%)
		著効	有効	不変	進行			
東日本 グループ	70	0	21	29	20	4	74	21/74 (28.4)
西日本 グループ	64	1	20	27	16	2	66	21/66 (31.8)
合計	134	1	41	56	36	6	140	42/140 (30.0)

評価方法

- 副作用の判定：固形がん化学療法効果増強の判定基準の副作用記載様式に準じて行う
- 腫瘍縮小効果の判定：固形がん化学療法直接効果判定基準に従って行う。

注) 本剤の胃癌及び結腸・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承認されている用法及び用量は以下のとおりである。レボホリナートとして1回 250mg/m<sup>2</sup>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>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) 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

#### （アイソボリン点滴静注用 25mg）使用成績調査

胃癌及び結腸・直腸癌患者を対象に、レボホリナート・フルオロウラシル療法の使用実態の調査を実施した。安全性評価対象 3,236 例において、副作用は 50.2%（1,624 例 3,473 件）に認められた。主な副作用は、骨髄抑制 21.7%（701 例）、下痢 18.9%（610 例）、悪心 10.2%（330 例）、食欲不振 5.8%（188 例）及び嘔吐 4.4%（142 例）であった。レボホリナート・フルオロウラシル療法の安全性について、本調査結果に基づく新たな対応は不要と考えられた。また、有効性評価対象 707 例のうち、胃癌患者における奏効率は 12.7%（15/118 例）、結腸・直腸癌患者における奏効率は 17.8%（105/589 例）であった。

#### （アイソボリン点滴静注用 25mg）製造販売後臨床試験

##### ①胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験

化学療法未施行の胃癌患者を対象に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムに対するレボホリナート・フルオロウラシル療法の有効性の非劣性を検証すること等を目的として非盲検無作為化比較試験を実施した。

安全性評価対象 182 例において、副作用発現率はレボホリナート・フルオロウラシル療法群 100%（90/90 例）、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム群 98.9%（91/92 例）で、重篤な副作用はそれぞれ 17.8%（16 例）、12.0%（11 例）に認められた。レボホリナート・フルオロウラシル療法群の 1 例は、重篤な副作用（好中球減少症、敗血症、白血球数減少）により追跡期間中に死亡が認められた。

有効性評価対象 177 例において、治療開始から腫瘍死までの期間を解析した結果、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム群に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法群の非劣性（ハザード比の両側 95%信頼区間（CI）の上側限界が 1.3 を超えない）が示された。

治療開始から病勢進行による死亡までの期間の解析結果		
	レボホリナート・フルオロウラシル療法群：89 例	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム群：88 例
腫瘍死数 (%)	70 (77.8)	77 (83.7)
中央値 [95%CI] (ヵ月)	11.6 [8.5, 13.7]	8.8 [7.1, 10.5]
ハザード比*1 [95%CI]	0.83 [0.59, 1.17]	
p 値 (両側)*2	0.279	

\*1：層別因子（原発巣の有無、Performance Status 及び腫瘍進展型）により調整した層別比例ハザードモデル

\*2：層別 log-rank 検定（原発巣の有無、Performance Status 及び腫瘍進展型により層別）

②結腸癌患者を対象とした製造販売後臨床試験

結腸癌患者を対象に、テガフル・ウラシルに対するレボホリナート・フルオロウラシル療法の有効性の優越性を検証すること等を目的として、非盲検無作為化比較試験を実施した。レボホリナート・フルオロウラシル療法では、フルオロウラシルの投与量を 500mg/m<sup>2</sup> (注) とした以外は、承認用法・用量のとおり投与した。テガフル・ウラシルは、テガフル 400mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回経口投与後、2 日間休薬した。

安全性評価対象 204 例において、副作用発現率はレボホリナート・フルオロウラシル療法群 99.0% (102/103 例)、テガフル・ウラシル群 98.0% (99/101 例) で、重篤な副作用はそれぞれ 2.9% (3 例)、2.0% (2 例) に認められた。

なお、テガフル・ウラシル及びホリナートカルシウムの併用療法でレボホリナート・フルオロウラシル療法と同様の有効性が期待されることが報告されて以降 (J Clin Oncol 2006; 24: 2059-64)、結腸癌術後患者に対する経口抗悪性腫瘍剤の使用が増加したことに伴い、本試験は 2006 年 2 月に中止されたことから、有効性は比較していない。

注) 本剤のレボホリナート・フルオロウラシル療法で承認されたフルオロウラシルの用法・用量は、1 回 600mg/m<sup>2</sup> である。

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  
該当しない

(7) その他

〈胃癌及び結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法〉

1) 国内臨床試験

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法の臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率 (有効以上例/適格例)
胃 癌	29.8% (50/168)
結腸・直腸癌	30.2% (54/179)



〈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〉

2) 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験

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<sup>8)、9)</sup>における FOLFIRINOX 法群 (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>、ホリナート 400mg/m<sup>2</sup><sup>注1)</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2400mg/m<sup>2</sup>を 46 時間かけて持続静注) とゲムシタピン塩酸塩 (GEM) 単独投与群 (GEM1000mg/m<sup>2</sup>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) の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者は ECOG<sup>注2)</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	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値 (月)	ハザード比 P 値 <sup>注3)</sup>
化学療法未治療の 遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM 単独投与	128	6.9	

注 1: ホリナート 400mg/m<sup>2</sup>は本剤 200mg/m<sup>2</sup>に相当する。

注 2: Eastern Cooperative Oncology Group

注 3: log-rank 検定

3) 国内第Ⅱ相試験

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 (1 サイクルを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、本剤 200mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2400mg/m<sup>2</sup>を 46 時間かけて持続静注) の成績は次表のとおりであった。対象患者は ECOG<sup>注1)</sup> 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 サイク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: Eastern Cooperative Oncology Group

---

## 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 (dl-LV)、葉酸、フルオロデオキシウリジン (FdUrd) <sup>注)</sup>

フルオロウリジン (FUrd) <sup>注)</sup>

注) 本邦未承認

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

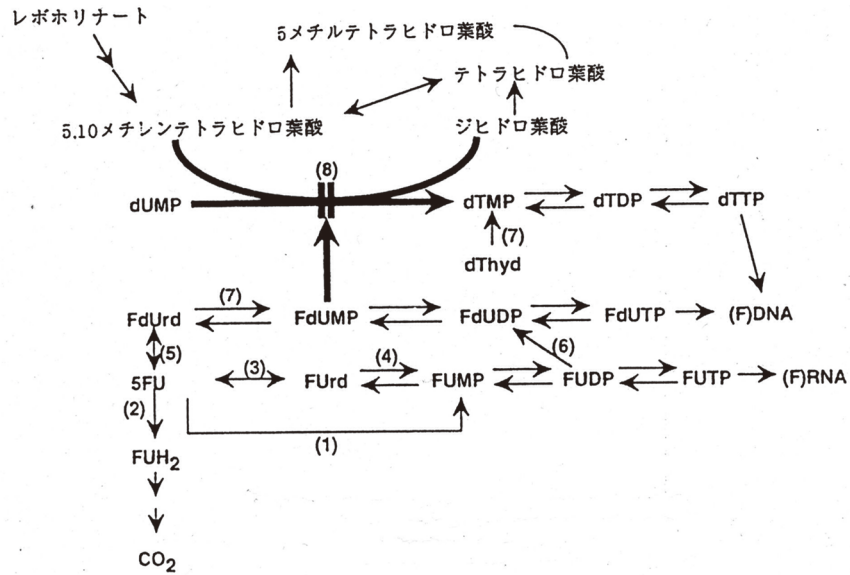
レボホリナートによる Biochemical Modulation の作用機序を図に示す。フルオロウラシルの抗腫瘍効果発現機構の1つに、チミジレートシンターゼ (TS) 阻害がある。生体内でフルオロウラシルはチミジンホスホリラーゼによりフルオロデオキシウリジン (FdUrd) となり、さらにチミジンキナーゼによりフルオロデオキシウリジン一リン酸 (FdUMP) となる。又はフルオロウリジン一リン酸 (FUMP) からフルオロウリジン二リン酸 (FUDP) となり、還元されて FdUMP となる。この活性型の FdUMP が DNA 合成・修復に必要とされるチミジル酸の生合成を触媒する重要な酵素である TS と結合するため、TS 活性が阻害され、デオキシウリジン一リン酸 (dUMP) からチミジル酸への TS によるメチル化を阻害することにより、チミジン欠乏をきたし、DNA 合成を抑制する。

葉酸は生体内で還元され、5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5, 10-CH<sub>2</sub>-THF) となる。

5, 10-CH<sub>2</sub>-THF が存在すると FdUMP-TS 結合にさらに強固な三元複合体 (ternary complex) を形成し、三元複合体からの TS の解離を遅延させ、かつ三元複合体を安定化させることによってフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する。

レボホリナートによるバイオケミカルモジュレーションの作用機序

- (1) ホスホリボシルトランスフェラーゼ (2) ジヒドロウラシルデヒドロゲナーゼ  
 (3) ウリジンホスホリラーゼ (4) ウリジンキナーゼ (5) チミジンホスホリラーゼ  
 (6) リボヌクレオチドリダクターゼ (7) チミジンキナーゼ (8) チミジレートシンターゼ



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

(*in vitro* 試験)

- 1) ヒト結腸・直腸癌細胞 WiDr、DLD-1、LoVo、COLO201、COLO320DM 細胞、ヒト胃癌 TMK-1、KATO III、MKN28、MKN45、MKN74 細胞及びヒト非小細胞肺癌 PC-7、PC-9、PC-13、PC-14 細胞に対する抗腫瘍増強効果

培養した 5 種のヒト結腸・直腸癌細胞、5 種のヒト胃癌細胞及び 4 種のヒト非小細胞肺癌細胞に対して 20  $\mu$ M のレボホリナートによるフルオロウラシルの細胞毒性に及ぼす影響を検討したところ、レボホリナートは結腸・直腸癌 COLO201 細胞及び 2 種の胃癌細胞 (TMK-1、KATOIII) においてフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強した<sup>10)</sup>。

○ヒトカルシノーマへの 5FU の細胞毒性作用に及ぼす影響

癌	細胞	5FU の IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		比 <sup>a</sup>
		レボホリナート無添加	レボホリナート添加	
結腸・直腸癌	WiDr	1.68 $\pm$ 0.29	1.13 $\pm$ 0.70	1.46
	DLD-1	4.77 $\pm$ 1.30	5.75 $\pm$ 1.62	0.83
	LoVo	3.30 $\pm$ 0.42	2.14 $\pm$ 0.03	1.54
	COLO201	3.72 $\pm$ 1.28	1.20 $\pm$ 0.48*	3.09
	COLO320DM	0.94 $\pm$ 0.23	0.68 $\pm$ 0.01	1.38
胃癌	TMK-1	0.49 $\pm$ 0.16	0.21 $\pm$ 0.03*	2.40
	KATOIII	2.24 $\pm$ 0.04	0.50 $\pm$ 0.17**	4.52
	MKN28	2.04 $\pm$ 0.02	1.49 $\pm$ 0.04	1.37
	MKN45	0.24 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.01	1.06
	MKN74	3.42 $\pm$ 1.43	3.23 $\pm$ 1.35	1.06
非小細胞肺癌	PC-7	6.25 $\pm$ 2.78	6.23 $\pm$ 3.56	1.00
	PC-9	1.01 $\pm$ 0.42	0.67 $\pm$ 0.35	1.51
	PC-13	2.78 $\pm$ 1.78	2.50 $\pm$ 1.96	1.11
	PC-14	3.50 $\pm$ 0.89	2.40 $\pm$ 1.25	1.46

平均 $\pm$ 標準偏差 (例数=3)

<sup>a</sup>比=レボホリナート非存在下の 5FU の IC<sub>50</sub>/レボホリナート存在下の 5FU の IC<sub>50</sub>

\*P<0.05、\*\*P<0.01

(*in vivo* 試験)

1) ヒト大腸癌 Co-4 細胞に対する増殖抑制作用

ヒト大腸癌株 Co-4 をヌードマウス背部皮下に移植し、腫瘍重量が増加した時点でレボホリナート (100、200、300mg/kg) を腹腔内投与し、その 1 時間後にレボホリナート (100、200、300mg/kg) +フルオロウラシル (90mg/kg) を腹腔内投与した。投与 21 日目にレボホリナート 200mg/kg とフルオロウラシル併用投与群は対照群に比較して有意に腫瘍重量を抑制した。またレボホリナート 200mg/kg とフルオロウラシル併用投与群は、フルオロウラシル単独群に比較して有意なチミジレートシンターゼ阻害効果が認められた<sup>11)</sup>。

レボホリナート (mg/kg)	5-フルオロ ウラシル (mg/kg)	実測腫瘍重量 (mg) (平均±標準偏差)	腫瘍数	T/C (重量%)	チミジレートシンターゼ 阻害率 (%)
0	0	1583.7±871.3	7	100	11.7±8.8
0	90	1226.6±572.2	8	64.8	37.5±2.0***
100	90	1052.8±845.7	10	66.4	44.5±29.3**
200	90	559.4±258.9*	7	35.3	67.3±7.9*** #
300	90	1165.7±685.3	8	63.5	46.1±0.8***

T/C, 治療群の腫瘍の平均重量/対照群の腫瘍の平均重量

\*, 対照群に対して  $p < 0.05$  で有意

\*\* , 対照群に対して  $p < 0.02$  で有意

\*\*\* , 対照群に対して  $p < 0.001$  で有意

#, 5-フルオロウラシル単独に対して  $p < 0.001$  で有意

2) ヒト胃癌 H-111 細胞に対する増殖抑制作用

ヒト胃癌株 H-111 をヌードマウス背部皮下に移植し、腫瘍重量が増加した時点でレボホリナート (100、200、300、400mg/kg) を腹腔内投与し、その 1 時間後にレボホリナート (100、200、300、400mg/kg) +フルオロウラシル (90mg/kg) を腹腔内投与した。投与 21 日目にレボホリナート 200mg/kg とフルオロウラシル併用投与群は対照群に比較して有意に腫瘍重量を抑制した。抗腫瘍効果とチミジレートシンターゼ阻害率との間には正の相関関係が認められた<sup>12)</sup>。

レボホリナート (mg/kg)	5-フルオロ ウラシル (mg/kg)	実測腫瘍重量 (mg) (平均±標準偏差)	腫瘍数	腫瘍抑制率 (%)	チミジレートシンターゼ 阻害率 (%)
0	0	988.1±310.5	9	—	16.6
0	90	701.5±381.8	8	29.0	39.4
100	90	764.4±393.5	9	22.6	40.3
200	90	507.3±274.8**	8	48.7	65.2
300	90	858.2±568.2	8	14.2	37.1
400	90	658.5±424.6	7	33.4	44.6

\*\* , 対照群に対して  $p < 0.01$  で有意

(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

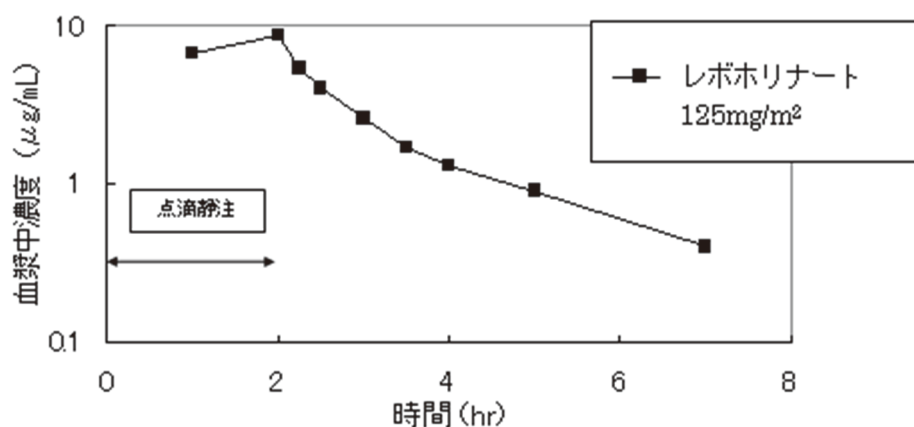
これまでに *in vitro* 試験で報告された成績において、フルオロウラシルの効果増強に必要なレボホリナートの濃度は、癌細胞接触時間が比較的短時間（1～4 時間）の場合、 $10 \mu\text{M}$  が必要とされていることから、レボホリナートの治療上有効な血中濃度は  $10 \mu\text{M}$  と推定される。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における血中濃度

レボホリナート  $125\text{mg}/\text{m}^2$  を健康成人に 2 時間点滴静注した場合の血漿中レボホリナート濃度は、1 相性の消失を示し、半減期は 0.67 時間であった。 $C_{\text{max}}$  と AUC は投与量に依存して増加し、直線性が認められた。また、 $10 \mu\text{M}$  以上の血中濃度がレボホリナート  $125\text{mg}/\text{m}^2$  投与時において約 1.7 時間持続した<sup>13)</sup>。

○健康成人にレボホリナート  $125\text{mg}/\text{m}^2$  を 2 時間点滴静注した時のレボホリナートの平均血漿中濃度推移（例数 4）

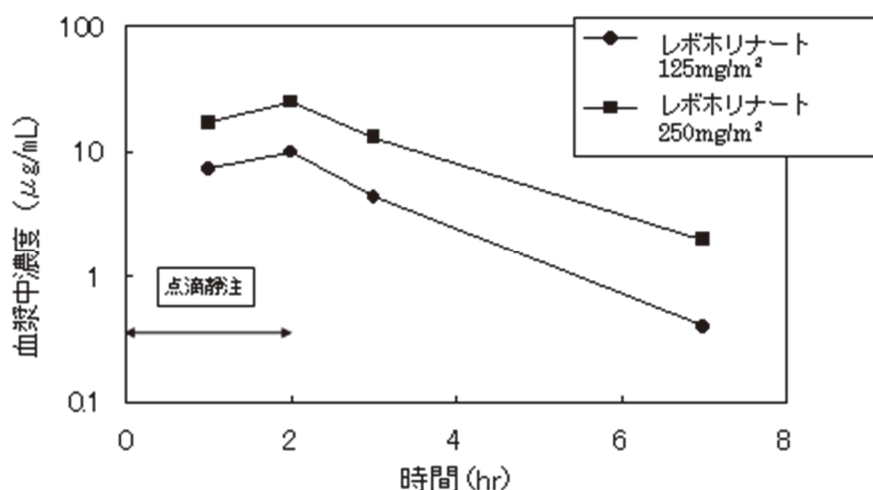


薬物速度論的パラメータ	レボホリナート $125\text{mg}/\text{m}^2$
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{M}$ )	15.9
$T_{\text{max}}$ (hr)	2.0
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	19.7
$t_{1/2}$ (hr)	0.67
CL ( $\text{L}/\text{hr}/\text{m}^2$ )	2.76

## 2) 癌患者における血中濃度

レボホリナート (125、250mg/m<sup>2</sup>) を癌患者に 2 時間点滴静注した場合の血漿中レボホリナート濃度は、1 相性の消失を示し、半減期は 0.92~1.17 時間であった。C<sub>max</sub> と AUC は投与量に依存して増加した。また 10 μM 以上の血漿中濃度が、レボホリナート 125mg/m<sup>2</sup> 投与時に、約 2.4 時間持続し、レボホリナート 250mg/m<sup>2</sup> 投与時に、約 3.9 時間持続した<sup>14)</sup>。

○癌患者にレボホリナート 125 又は 250mg/m<sup>2</sup> を 2 時間点滴静注した時のレボホリナートの平均血漿中濃度推移 (例数 4~5)



薬物速度論的パラメータ	投与量	
	レボホリナート 125mg/m <sup>2</sup>	レボホリナート 250mg/m <sup>2</sup>
C <sub>max</sub> (μM)	20.4	54.7
T <sub>max</sub> (hr)	2.0	2.0
AUC (μg·hr/mL)	26.2	68.7
t <sub>1/2</sub> (hr)	0.92	1.17

注) 本剤の胃癌及び結腸・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承認されている用法及び用量は以下のとおりである。すなわち、レボホリナートとして 1 回 250mg/m<sup>2</sup> 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> を 3 分以内に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。

## (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

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (4) クリアランス

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 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

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし



(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>動物データ

ラットに  $^3\text{H}$ -レボホリナートの 50mg/kg を単回静脈内投与後、放射能は速やかに各組織に分布し、投与 5 分後にいずれの組織においても最高濃度を示した。投与 5 分後の組織内放射能濃度は腎臓 >膀胱 >血液 >肺 >胃 >大腸の順に高い分布を示した。投与 4 時間後まで組織内放射能濃度は速やかに消失したが、投与 4 時間後以降の消失は緩やかであった。

組織名	放射能濃度 ( $\mu\text{g}$ (レボホリナートカルシウム換算) /g 又は mL)			
	投与 5 分後	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 24 時間後
全血	89.21	12.79	0.58	n. d.
血漿	146.18	19.98	0.64	n. d.
肝臓	28.20	15.8	4.65	3.85
膵臓	18.72	n. s.	n. s.	n. s.
脾臓	15.02	5.63	1.12	0.92
腎臓	527.54	98.94	6.53	2.55
肺	44.05	8.37	0.79	0.44
心臓	25.40	6.77	1.00	0.33
精巣	12.14	n. s.	n. s.	n. s.
膀胱	518.09	n. s.	n. s.	n. s.
筋肉	16.70	n. s.	n. s.	n. s.
脂肪	23.96	n. s.	n. s.	n. s.
胃	33.83	6.17	0.98	0.62
十二指腸	29.51	n. s.	n. s.	n. s.
小腸	20.16	n. s.	n. s.	n. s.
大腸	30.76	6.67	0.81	0.70
腸間膜リンパ節	28.90	n. s.	n. s.	n. s.
脳	2.16	n. s.	n. s.	n. s.
骨髄	17.04	n. s.	n. s.	n. s.

n. d. : 検出限界未満、n. s. : サンプル採取せず

(6) 血漿蛋白結合率

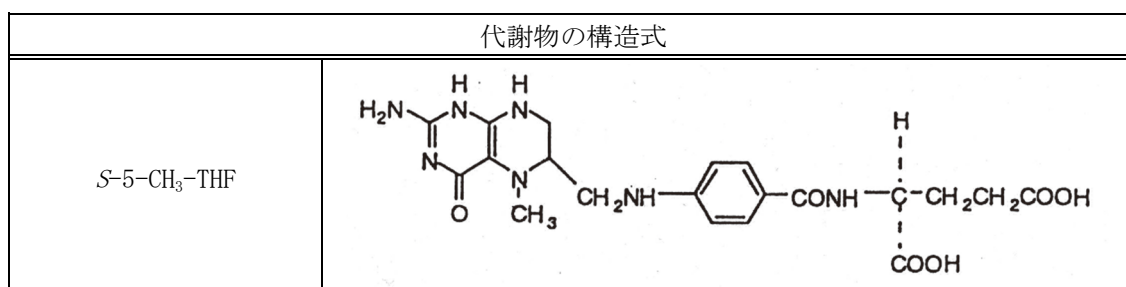
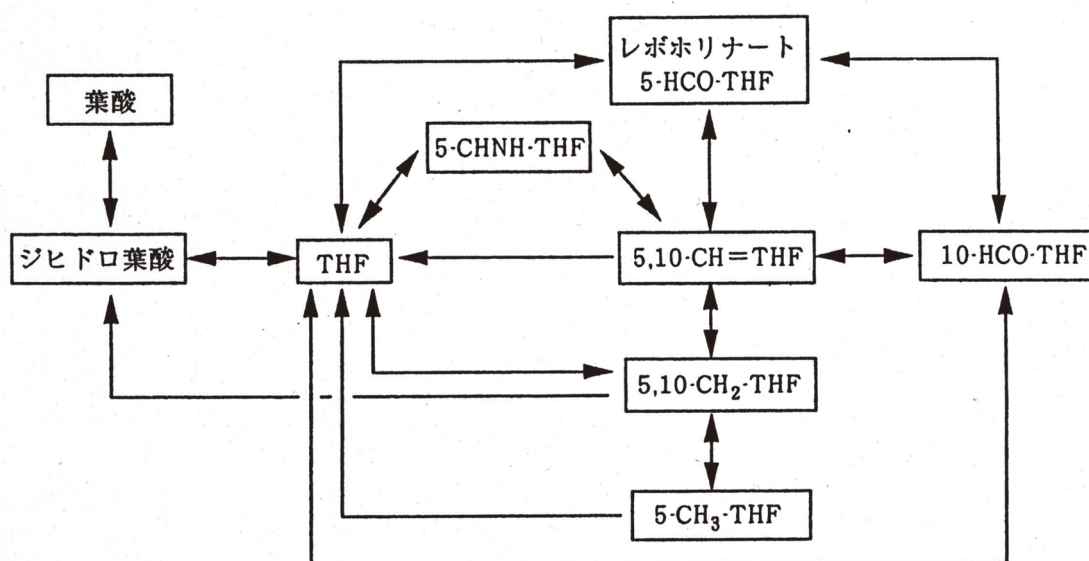
該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

レボホリナートは葉酸関連物質であるテトラヒドロ葉酸の 5-ホルミル体であり、図に示す経路で代謝されると考えられている。健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物として *S*-5-methyl tetrahydrofolate (*S*-5-CH<sub>3</sub>-THF) が検出されている。*S*-5-CH<sub>3</sub>-THF の C<sub>max</sub> 及び AUC は、2 時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

レボホリナートの推定代謝経路 [代謝マップ、東京化学同人 (1981)]



### (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

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎臓

(2) 排泄率

健康成人にレボホリナート 125mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいはS-5-CH<sub>3</sub>-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後で投与量の46.4%、31.8%であった<sup>13)</sup>。

(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

#### 1. 警告

1.1 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、「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」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。

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。

1.2 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。 [7.1、8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3 参照]

1.3 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。 [7.1、8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3 参照]

1.4 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。 [2.7 参照]

1.5 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 [2.8、10.1 参照]。

#### <解説>

- 1.1. レボホリナート・フルオロウラシル療法における国内臨床試験での全症例 502 例の追跡調査の結果、早期死亡例で本療法と死因の関連性が否定できない症例が認められており、致命的な経過をたどることがある重篤な副作用を防止するため、フルオロウラシルの添付文書を参考に適応患者の選択を慎重に行うよう記載した。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の承認取得の際には、承認申請を目的とした国内臨床試験は実施されておらず、また、国内の実地医療でも一般に行われていないため、さらに実施手技及び管理上複雑であり、既承認の療法と同様に高度の危険性を伴う療法であるため、患者選択、インフォームドコンセントについても追加記載し、記載内容を改訂した。
- 1.2. レボホリナート・フルオロウラシル療法における国内臨床試験での重篤な副作用の発現例を検討した結果、重篤な骨髄抑制、激しい下痢等の発現から、致命的な経過をたどることがあるため、特に注意を喚起するよう記載した。
- 1.3. 国外で他の化学療法（シスプラチン、エトポシド等）との併用効果が報告されているが、これらの安全性は確立していないことから、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ため注意を喚起するよう記載した。同様に前化学療法を受けていた患者に対しても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ため注意を喚起するよう記載した。

- 1.4. フルオロウラシル及びフルオロウラシル系薬剤の添付文書記載に従って記載した。また国内において、本剤による「ショック」及び「アナフィラキシー」の副作用症例が報告されたため、「警告」の項の重篤な過敏症の既往歴のある患者に対する注意として、「本剤の成分」を追記した。  
(2001年9月自主改訂)
- 1.5. フルオロウラシル及びフルオロウラシル系薬剤の添付文書記載に従って記載した。またテガフル・ギメスタット・オタスタットカリウム配合剤との併用禁忌に関する記載を追記した。

## 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）

- 2.1 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。〕
- 2.2 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。〕
- 2.3 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。〕
- 2.4 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。〕
- 2.5 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。〕
- 2.6 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。〕
- 2.7 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〔1.4参照〕
- 2.8 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〔1.5、10.1参照〕

### <解説>

- 2.1～2.6. レボホリナート・フルオロウラシル療法の国内臨床試験において、本療法との関連が疑われている死亡例について臨床経過、患者背景を調査し、重篤な副作用を予防する上で必要な投与禁忌対象患者を選定した。
- 2.7. フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。  
また国内において、本剤による「ショック」及び「アナフィラキシー」の副作用症例が報告されたため、「禁忌」の項の重篤な過敏症の既往歴のある患者に対する注意として、「本剤の成分」を追記した。(2001年9月自主改訂)
- 2.8. フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## 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

#### 〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制、播種性血管内凝固症候群（DIC）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。[1.2、1.3、7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3 参照]

#### 〈小腸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

8.2 小腸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃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」<sup>15)</sup>・<sup>1)</sup>等）を熟読すること。

#### 〈解説〉

- 8.1. レボホリナート・フルオロウラシル療法の国内臨床試験において本療法との関連性が疑われている死亡例の臨床経過、患者背景を調査し、重篤な副作用を防止するため記載した。
- 8.2. 承認事項一部変更承認申請に伴い、「小腸癌」、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に関する注意喚起を行うこととした。

## 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

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者を除く）

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。[1.2、1.3、7.1、8.1、11.1.3 参照]

##### 9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）

骨髄抑制により感染症が増悪することがある。[1.2、1.3、7.1、8.1、11.1.3 参照]

##### 9.1.3 心疾患又はその既往歴のある患者（重篤な心疾患又はその既往歴のある患者を除く）

症状を増悪又は再発させることがある。[11.1.6 参照]

##### 9.1.4 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。

##### 9.1.5 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。

##### 9.1.6 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

##### 9.1.7 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。

<解説>

- 9.1.1～9.1.4. レボホリナート・フルオロウラシル療法の内臨床試験において、本療法との関連が疑われている死亡例の臨床効果、患者背景を調査し、重篤な副作用を防止する上で慎重に投与すべき患者を選定した。
- 9.1.5、9.1.6. フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。
- 9.1.7. 国外での他の化学療法（シスプラチン、エトポキシド等）との併用効果が報告されているが、これらの安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあるため注意を喚起した。同様に前化学療法を受けていた患者に対しても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ため注意を喚起した。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。

## (4) 生殖能を有する者

### 9.4 生殖能を有する者

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。

<解説>

フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

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。

<解説>

臨床試験で使用経験がなく、フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

<解説>

臨床試験で使用経験がなく、フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。

(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。

<解説>

臨床試験で使用経験がなく、フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。

<解説>

臨床試験で使用経験がなく、フルオロウラシルの記載事項に従って記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン） [1.5、2.8 参照]	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。

<解説>

フルオロウラシルの添付文書の記載に従い追記した。



## (2) 併用注意とその理由

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。

### <解説>

フェニトイン、ワルファリンカリウム、他の化学療法、放射線治療：

フルオロウラシルの添付文書の記載に従い追記した。

葉酸代謝拮抗剤：

葉酸の投与によりスルファメトキサゾール・トリメトプリム等の葉酸代謝拮抗剤の作用が減弱することが考えられ、還元型葉酸であるホリナートにおいてもスルファメトキサゾール・トリメトプリム等の葉酸代謝拮抗剤の作用が減弱することが考えられることから、追記した。(2007年8月自主改訂) なお、ロイコボリン製剤(ロイコボリン注 3mg、錠 5mg、同 25mg)にも同様の記載あり。

## 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 激しい下痢 (5%以上)

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、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。

#### 11.1.2 重篤な腸炎 (0.1~5%未満<sup>a)</sup>)

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、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。

#### 11.1.3 骨髄抑制 (5%以上<sup>a)</sup>)

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。 [1.2、1.3、7.1、8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

#### 11.1.4 ショック (0.1%未満<sup>a)</sup>)、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。

#### 11.1.5 白質脳症、精神・神経障害 (いずれも 0.1~5%未満<sup>a)</sup>)

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、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。

#### 11.1.6 うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症 (いずれも頻度不明)

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。 [9.1.3 参照]

#### 11.1.7 肝機能障害 (0.1~5%未満<sup>a)</sup>)、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -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。

#### 11.1.8 急性腎障害 (0.1~5%未満<sup>a)</sup>)

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。

#### 11.1.9 間質性肺炎 (0.1%未満<sup>a)</sup>)

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。

#### 11.1.10 消化管潰瘍 (0.1~5%未満<sup>a)</sup>)、重篤な口内炎 (0.1~5%未満<sup>a)</sup>)

#### 11.1.11 手足症候群 (0.1~5%未満<sup>a)</sup>)

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。

#### 11.1.12 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.1~5%未満<sup>a)</sup>)

#### 11.1.13 嗅覚脱失 (頻度不明)

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。

#### 11.1.14 高アンモニア血症 (頻度不明)

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。

#### 11.1.15 急性膵炎 (頻度不明)

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。

a: 使用成績調査より頻度を算出

<解説>

11.1.1～11.1.3. フルオロウラシルの記載に従って記載した。

11.1.4. 国内において、レボホリナート・フルオロウラシル療法及び本剤による「ショック」及び「アナフィラキシー」の副作用症例が報告されたので、重大な副作用の項にこれらの副作用に関する注意を追記した。（事務連絡（2001年9月19日付）による改訂）

11.1.5. フルオロウラシルの記載に従って記載した。

白質脳症と精神・神経障害を併記することにより、白質脳症との因果関係が明確でない錐体外路症状等の精神神経症状に対しても注意喚起が必要と考え、「精神・神経障害」を追記した。（2001年9月自主改訂）

11.1.6. フルオロウラシルの記載に従って記載した。

11.1.7. 従来より、その他の副作用の項に「GOT上昇、GPT上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇、LDH上昇」を記載し、注意を喚起していたが、国内において、レボホリナート・フルオロウラシル療法による重篤な「肝機能障害」及び「黄疸」の副作用症例が報告されたため、重大な副作用の項にこれらの副作用に関する注意を追記した。（事務連絡（2001年9月19日付）による改訂）

11.1.8～11.1.11. フルオロウラシルの記載に従って記載した。

11.1.12. 本療法との因果関係が否定できない早期死亡例中DICが発現・誘発された症例が認められた。

11.1.13. 国内において、フルオロウラシルによる「嗅覚脱失」の副作用報告がなされており、レボホリナート・フルオロウラシル療法により嗅覚脱失が発現する可能性が否定できないことから、重大な副作用の項にこれらの副作用に関する注意を追記した。（事務連絡（2003年6月4日付）による改訂）

11.1.14. 国内においてレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法による「高アンモニア血症」の副作用症例が報告されたため、「重大な副作用」の項に追記した。（事務連絡（2005年11月2日付）による改訂）

11.1.15. 国内においてフルオロウラシルによる「急性膵炎」の副作用症例が報告されており、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により「急性膵炎」が発現する可能性は否定できないことから、今回記載箇所を類薬記載から本剤記載に変更した。（事務連絡（2005年11月2日付）による改訂）

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	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 <sup>a)</sup> 、舌炎 <sup>a)</sup> 、腹部膨満感 <sup>a)</sup>	下血 <sup>a)</sup>	胸やけ
肝臓	AST 上昇、ALT 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 <sup>a)</sup>		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 <sup>a)</sup> 、末梢神経障害 <sup>a)</sup>		
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化、そう痒感 <sup>a)</sup> 、爪の異常 <sup>a)</sup>	浮腫 <sup>a)</sup> 、紅潮 <sup>a)</sup> 、光線過敏症 <sup>a)</sup> 、糜爛 <sup>a)</sup>	水疱
過敏症		発疹		
循環器		胸痛 <sup>a)</sup>	心電図異常 (ST 上昇、T 逆転、不整脈等) <sup>a)</sup>	胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎 <sup>a)</sup>	
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 <sup>a)</sup> 、白血球増多 <sup>a)</sup> 、CRP 上昇 <sup>a)</sup> 、好酸球増多 <sup>a)</sup>		耐糖能異常

a : 使用成績調査より頻度を算出

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>16)</sup>

(レボホリナート・フルオロウラシル療法における国内第Ⅱ相試験のうち承認用法・用量での使用症例を集計)

安全性評価対象症例数		336		
副作用及び臨床検査値異常発現症例数		297		
副作用及び臨床検査値異常発現率 (%)		88.4		
副作用発現症例数		261		
副作用発現率 (%)		77.7		
副作用発現件数		721		
	副作用名	発現症例数 ／対象症例 数	発現率 (%)	グレード3 <sup>注1)</sup> 以上の 副作用発現例数 (%)
消化器	下痢	160/336	47.6	47 (14.0)
	食欲不振	160/336	47.6	45 (13.4)
	悪心・嘔吐	155/336	46.1	27 (8.0)
	口内炎	69/336	20.5	3 (0.9)
	味覚異常	10/336	3.0	1 (0.3)
	腹痛	3/336	0.9	2 (0.6)
	心窩部痛	2/336	0.6	0
	口渇	1/336	0.3	1 (0.3)
	便秘	1/336	0.3	0
	歯肉炎	1/336	0.3	0
タール便	1/336	0.3	0	
精神神経系	しびれ	2/336	0.6	0
皮膚	色素沈着	21/336	6.3	0
	脱毛	18/336	5.4	0
	落屑	6/336	1.8	1 (0.3)
	紅斑	2/336	0.6	0
	皮疹	2/336	0.6	0
	表皮剥離	1/336	0.3	0
	角化	1/336	0.3	1 (0.3)
	皮膚	16/336	4.8	4 (1.2)
過敏症	発疹	2/336	0.6	1 (0.3)
眼	流涙	4/336	1.2	0
	眼充血	1/336	0.3	0
	眼脂	1/336	0.3	0
その他	発熱	64/336	19.0	5 (1.5)
	倦怠感	8/336	2.4	0
	頭重感	2/336	0.6	0
	呼吸困難	1/336	0.3	1 (0.3)
	顔面浮腫	1/336	0.3	0
	手指の腫脹	1/336	0.3	0
	鼻出血	1/336	0.3	0
	筋肉痛	1/336	0.3	0
	疼痛	1/336	0.3	0
左足背屈及び挙上障害	1/336	0.3	0	

臨床検査値異常発現例数		252		
臨床検査値異常発現率 (%)		75.0		
臨床検査値異常発現件数		639		
臨床検査値異常名		発現症例数 ／対象症例 数	発現率 (%)	グレード3 <sup>注1)</sup> 以上の 臨検値異常発現例数 (%)
血液	白血球減少	204/336	60.7	59 (17.6)
	血色素減少	136/336	40.5	30 (8.9)
	血小板減少	46/336	13.7	8 (2.4)
肝臓	GOT 上昇	31/334	9.3	0
	GPT 上昇	29/334	8.7	0
	ビリルビン上昇	29/334	8.7	2 (0.6)
	Al-P 上昇	15/327	4.6	1 (0.3)
	LDH 上昇	12/313	3.8	0 <sup>注2)</sup>
	Al-P 低下	1/170	0.6	0 <sup>注2)</sup>
腎臓	BUN 上昇	16/335	4.8	4 (1.2)
	クレアチニン上昇	10/334	3.0	2 (0.6)
その他	総蛋白低下	48/332	14.5	0 <sup>注2)</sup>
	アルブミン低下	31/312	9.9	0 <sup>注2)</sup>
	ミオグロビン上昇	1/1	(-)	0 <sup>注2)</sup>
	CPK 上昇	1/1	(-)	0 <sup>注2)</sup>
	カリウム低下	1/1	(-)	0 <sup>注2)</sup>
尿所見	蛋白尿	9/252	3.6	0
	ウロビリノーゲン	7/244	2.9	0 <sup>注2)</sup>
	糖尿	6/254	2.4	0 <sup>注2)</sup>
	尿沈渣	6/188	3.2	0 <sup>注2)</sup>

注1) グレード3: 「日本癌治療学会『副作用の記載様式』1986年」

注2) 「日本癌治療学会『副作用の記載様式』1986年」に記載のない項目であり、グレード1とした。

(日本ワイスレダリー株式会社集計 1999年)

## 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 薬剤調整時の注意

##### 14.1.1 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。なお、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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

##### 14.2.1 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。

##### 14.2.2 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。

#### <解説>

14.1.1. 5%ブドウ糖及び生理食塩液、ソリタ T-3 号等の電解質維持液にそれぞれ溶解後（約 0.75mg/mL）の安定性試験で 25°C、24 時間安定である。また、本剤は防腐剤を含有していないため、細菌感染の注意を記載した。

14.2.1. 臨床試験で皮下、筋肉内投与の経験がなく、安全性が確立していないため記載した。

14.2.2. 静脈内投与時の一般的な注意を記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

#### <解説>

15.1.1、15.1.2. フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。

15.1.3. 葉酸の投与により悪性貧血又はビタミン B<sub>12</sub> 欠乏による巨赤芽球性貧血が隠蔽されることが知られており、還元型葉酸であるホリナートにおいても悪性貧血又はビタミン B<sub>12</sub> 欠乏による巨赤芽球性貧血が隠蔽されることが考えられることから、追記した。（2007 年 8 月自主改訂）なお、ロイコボリン製剤（ロイコボリン注 3mg、錠 5mg、同 25mg）にも同様の記載あり。

(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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

一般薬理作用として中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、自律神経系、肝機能、腎機能に対する作用を検討した。マウスの一般症状及び行動観察で、致死用量付近の高用量である 600mg/kg 以上の静脈内投与で挙尾反応及び間代性痙攣等の中枢興奮作用が認められたのみで、一般薬理試験において主な試験項目での最高用量である 100mg/kg 以下の静脈内投与で、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、自律神経系、肝機能、腎機能に対して影響は認められなかった。

#### (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

急性毒性（静脈内単回投与）

動物種	マウス	ラット	イヌ
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 600、雌 500	雄 883、雌 865	雄、雌 > 500

#### (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)
ラット	静脈内 4週間	20、60、200	雄、雌 > 200
イヌ	静脈内 4週間	15、30、60	雄、雌 > 60

ラット、イヌを用いた 4 週間の静脈内投与による亜急性毒性試験において技術的に反復投与可能な限界量である最高投与量ラット 200mg/kg/day、イヌ 60mg/kg/day の静脈内投与においても、雌雄いずれの検査項目でも薬物に関連した所見を認めなかった。

### (3) 遺伝毒性試験

(復帰突然変異試験)

レボホリナートカルシウム (10~5000 $\mu$ g/プレート) を各種ネズミチフス菌及び大腸菌株とプレインキュベーションした後、培養しても復帰コロニー数の増加や菌株に対する抗菌性を示さなかった。

(染色体異常試験)

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いて、直接試験では、レボホリナートカルシウム (313~5000g/mL) を添加し、また代謝活性化試験ではレボホリナートカルシウム (1250~5000 $\mu$ g/mL) 及び S9mix を添加し、培養したが、染色体異常細胞の出現頻度の増加及び倍数体細胞の増加は認められなかった。

(マウス小核試験)

レボホリナートカルシウム (30、100、300mg/kg) をマウスに単回静脈内投与し、24 時間後に大腿骨髄から作成した標本において小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加は認められなかった。

### (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

レボホリナートカルシウムは、ウサギへの筋肉内投与及び静脈内貯留を行っても局所刺激性を示さなかった。

## (7) その他の特殊毒性

### (抗原性)

モルモット能動全身性アナフィラキシー試験において、レボホリナートカルシウム感作のいずれの動物でも、アナフィラキシー症状の発現は認められなかった。またマウス抗体産生能試験においてもレボホリナートカルシウム感作のいずれの動物でも、血清 PCA 反応が陰性であった。

### (フルオロウラシルとの併用毒性)

ラットを用いた単回静脈内投与併用投与試験、5日間腹腔内併用投与試験及び4週間静脈内併用投与試験を行った。

単回投与試験では、フルオロウラシル (270~460mg/kg) とロイコボリン (6、20、60mg/kg) を静脈内併用投与をしたが、ロイコボリンはフルオロウラシルの中枢毒性並びに急性の致死作用に影響しなかった。

5日間腹腔内併用投与試験ではフルオロウラシル (10mg/kg/day) とロイコボリン (1~300mg/kg/day) を静脈内併用投与をしたが、投与期間終了時においてフルオロウラシル単独群に比較してロイコボリン 100mg/kg/day の併用投与は骨髄抑制及び体重抑制を増強したが、その作用は可逆的なものであった。

一方、4週間静脈内併用投与試験では、フルオロウラシル (10mg/kg/day) とロイコボリン (6、20、60mg/kg/day) を静脈内併用投与をしたが、併用投与群ではフルオロウラシル単独投与で認められる種々の毒性作用が認められた。これらのうちリンパ・造血器系の変化は、ロイコボリンの 20mg/kg/day 以上の量の併用投与により、組織学的に増強されたが、腎臓の変化は併用によっても程度、頻度ともに影響がなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：アイソボリン点滴静注用 25mg、点滴静注用 100mg 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：レボホリナート 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 3. 包装状態での貯法

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：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ロイコボリン錠 25mg

### 7. 国際誕生年月日

1952年6月20日

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アイソボリン点滴静注用 25mg (アイソボリン注 25mg : 2009年3月31日 経過措置期間終了)	2008年 3月13日  (1999年 6月16日)	22000AMX00879  (21100AMY00140)	2008年 6月20日  (1999年 8月13日)	2008年 6月20日
アイソボリン点滴静注用 100mg (アイソボリン注 100mg : 2009年3月31日 経過措置期間終了)	2008年 3月13日  (2006年 3月10日)	22000AMX00802  (21800AMX10390)	2008年 6月20日  (2006年 7月7日)	2008年 6月20日

( ) 内は旧販売名

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

2005年2月14日：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  
 2013年12月20日：治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法  
 2018年9月21日：小腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法  
 2023年3月27日：治癒切除不能な進行・再発の胃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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(アイソボリン点滴静注用 25mg)

再審査結果通知日：2014年6月27日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1999年6月16日～2005年6月15日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「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
アイソボリン点滴 静注用25mg	3929407D1160	3929407D1160	108554902	620007161
アイソボリン点滴 静注用100mg	3929407D2108	3929407D2108	117534902	620007162

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 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 (治癒切除不能な進行・再発の胃癌)  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004601.pdf>
- 2) 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法 22 (4) : 521-529, 1995 (PMID : 7887644) [L70010000074]
- 3) 菅野 康吉ほか：癌と化学療法 22 (5) : 627-637, 1995 (PMID : 7717714) [L70010000075]
- 4) 赤沢 修吾ほか：日本癌治療学会誌 30 (3) : 569-583, 1995 [L70010000119]
- 5) 竹田 彬一ほか：癌と化学療法 22 (7) : 903-910, 1995 (PMID : 7793996) [L70010000077]
- 6) 吉野 正曠ほか：癌と化学療法 22 (6) : 785-792, 1995 (PMID : 7755386) [L70010000076]
- 7) 小西 孝司ほか：癌と化学療法 22 (7) : 925-932, 1995 (PMID : 7793998) [L70010000078]
- 8) Conroy, T. et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 (19) : 1817-1825 (PMID : 21561347)
- 9) 社内資料：膀胱癌 FOLFIRINOX 法に関する資料 [L20131121004]
- 10) Sugimoto, Y. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1992 ; 30 (6) : 417-422 (PMID : 1327567)
- 11) Kase, S. et al. : Surg Today. 1993 ; 23 (7) : 615-620 (PMID : 8369613)
- 12) 加瀬 卓ほか：日本外科学会雑誌. 1993 ; 94 (6) : 659 (PMID : 8341253)
- 13) 川田 和仁ほか：薬理と治療. 1994 ; 22 (9) : 3889-3904
- 14) 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法. 1993 ; 20 (4) : 485-491 (PMID : 8452386)
- 15) 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)
- 16) 社内資料：アイソボリン点滴静注用 25mg 副作用集計 [L70010000049]
- 17) Trissel, L. A. et al. : Am J Health-Syt Pharm 52 (7) : 710-715, 1995 (PMID:7627739) [L20091215028]

### 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

2023年1月現在、英国等で承認されている。

<英国の添付文書（2021年4月）>

会社名	Pfizer Limited
販売名	Isovorin Solution for Injection 10 mg/ml
剤形・規格	Vials contain 25 mg, 50 mg or 175 mg of levofolonic acid (as calcium levofolinate) in 2.5 ml, 5 ml or 17.5 ml of solution respectively.
最初の承認日/承認の更新日	17 Aug 2011
効能又は効果	<p><b>Calcium Levofolinate Rescue</b> Calcium levofolinate is used to diminish the toxicity and counteract the action of folic acid antagonists such as methotrexate in cytotoxic therapy. This procedure is known as Calcium Levofolinate Rescue.</p> <p><b>Advanced Colorectal Cancer - Enhancement of 5-Fluorouracil (5-FU) Cytotoxicity</b> Calcium levofolinate increases the thymine depleting effects of 5-FU resulting in enhanced cytotoxic activity. Combination regimens of 5-fluorouracil and levofolinate give greater efficacy compared to 5-FU given alone.</p>
用法及び用量	<p><b>Calcium Levofolinate Rescue</b> <b>Adults, Children and the Elderly:</b> Calcium Levofolinate Rescue therapy should commence 24 hours after the beginning of methotrexate infusion. Dosage regimes vary depending upon the dose of methotrexate administered. In general, the calcium levofolinate should be administered at a dose of 7.5 mg (approximately 5 mg/m<sup>2</sup>) every 6 hours for 10 doses by intramuscular injection, bolus intravenous injection or intravenous infusion, (see section below, for information concerning use of calcium levofolinate with infusion fluids). <b>Do not administer calcium levofolinate intrathecally.</b></p> <p>Where overdose of methotrexate is suspected, the dose of calcium levofolinate should be at least 50% of the offending dose of methotrexate and should be administered in the first hour. In the case of intravenous administration, no more than 160 mg of calcium levofolinate should be injected per minute due to the calcium content of the solution.</p> <p>In addition to calcium levofolinate administration, measures to ensure the prompt excretion of methotrexate are important as part of Calcium Levofolinate Rescue therapy. These measures include:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Alkalinisation of urine so that the urinary pH is greater than 7.0 before methotrexate infusion (to increase solubility of methotrexate and its metabolites).</li> <li>Maintenance of urine output of 1800-2000 cc/m<sup>2</sup>/24 hr by increased oral or intravenous fluids on days 2, 3 and 4 following methotrexate therapy.</li> <li>Plasma methotrexate concentration, BUN and creatinine should be measured on days 2, 3 and 4.</li> </ol> <p>These measures must be continued until the plasma methotrexate level is less than 10<sup>-7</sup> molar (0.1 μM).</p>



Delayed methotrexate excretion may be seen in some patients. This may be caused by a third space accumulation (as seen in ascites or pleural effusion for example), renal insufficiency or inadequate hydration. Under such circumstances, higher doses of calcium levofolinate or prolonged administration may be indicated. Dosage and administration guidelines for these patients are given in Table 1. Patients who experience delayed early methotrexate elimination are likely to develop reversible renal failure.

TABLE 1:  
Dosage and Administration Guidelines for Calcium Levofolinate Rescue

Clinical Situation	Laboratory Findings	Levofolinate Dosage and Duration
Normal Methotrexate Elimination	Serum methotrexate level approximately 10 $\mu\text{M}$ at 24 hours after administration, 1 $\mu\text{M}$ at 48 hours and less than 0.2 $\mu\text{M}$ at 72 hours.	7.5 mg IM or IV every 6 hours for 60 hours (10 doses starting at 24 hours after start of methotrexate infusion).
Delayed Methotrexate Elimination	Late Serum methotrexate level remaining above 0.2 $\mu\text{M}$ at 72 hours, and more than 0.05 $\mu\text{M}$ at 96 hours after administration.	Continue 7.5 mg IM or IV every 6 hours, until methotrexate level is less than 0.05 $\mu\text{M}$ .
Delayed Methotrexate Elimination and/or Evidence of Acute Renal Injury	Early Serum methotrexate level of 50 $\mu\text{M}$ or more at 24 hours or 5 $\mu\text{M}$ or more at 48 hours after administration, OR; a 100% or greater increase in serum creatinine level at 24 hours after methotrexate administration.	75 mg IV every 3 hours, until methotrexate level is less than 1 $\mu\text{M}$ ; then 7.5 mg IV every 3 hours until methotrexate level is less than 0.05 $\mu\text{M}$ .

#### Colorectal Cancer: Enhancement of 5-FU Cytotoxicity

##### Adults and the Elderly:

**Administration:** The 175 mg in 17.5 ml vial of Calcium Levofolinate Solution for Injection should be used to administer the high doses of calcium levofolinate required in combination regimens.

When used in combination regimens with 5-FU, calcium levofolinate should only be given by the intravenous route. The agents should not be mixed together. Each vial of calcium levofolinate 175 mg contains 0.7 mEq (0.35 mmol) of calcium per vial and it is recommended that the solution is administered over not less than 3 minutes.

For intravenous infusion, the 175 mg in 17.5 ml Solution for Injection may be diluted with any of the following infusion fluids before use: Sodium Chloride 0.9%; Glucose 5%; Glucose 10%; Glucose 10% and Sodium Chloride 0.9% Injection; Compound Sodium Lactate Injection.

Calcium levofolinate should not be mixed together with 5-FU in the same infusion and, because of the risk of degradation, the giving set should be

protected from light.

**Dosage:** Based on the available clinical evidence, the following regimen is effective in advanced colorectal carcinoma:

Calcium levofolinate given at a dose of 100 mg/m<sup>2</sup> by slow intravenous injection, followed immediately by 5-FU at an initial dose of 370 mg/m<sup>2</sup> by intravenous injection. The injection of levofolinate should not be given more rapidly than over 3 minutes because of the calcium content of the solution. This treatment is repeated daily for 5 consecutive days. Subsequent courses may be given after a treatment-free interval of 21-28 days.

For the above regimen, modification of the 5-FU dosage and the treatment-free interval may be necessary depending on patient condition, clinical response and dose limiting toxicity. A reduction of calcium levofolinate dosage is not required. The number of repeat cycles used is at the discretion of the clinician.

On the basis of the available data, no specific dosage modifications are recommended in the use of the combination regimen with 5-FU in the elderly. However, particular care should be taken when treating elderly or debilitated patients as these patients are at increased risk of severe toxicity with this therapy (see section 4.4).

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

4. 効能又は効果

○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

○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、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

【用法及び用量】

6. 用法及び用量

〈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。

〈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〉

・通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/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600mg/m<sup>2</sup>（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。

・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終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m<sup>2</sup>（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。

・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。

〈小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃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。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

該当資料なし

### (2) 小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の SPC とは異なる。

#### 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

##### 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。

出典	記載内容
英国の SPC (2021 年 4 月)	<b>Paediatric population</b> There are no data available on the use of this combination in children. Method of administration For single use only.

---

## 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

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### アイソボリン点滴静注用と 5-FU との配合変化

アイソボリン点滴静注用と 5-FU との配合時の外観変化を検討した海外報告<sup>17)</sup>を以下に示す。ただし、この結果を以って、アイソボリン点滴静注用と 5-FU との配合を推奨するものではない。また、力価や pH の変動については検討されていない。

#### 【調整方法：試験 1】

アイソボリン (ISV) : 1 バイアル 175mg を注射用蒸留水 8.5mL にて溶解 (濃度 : 20mg/mL)

5-FU : 1 バイアル 50mg/10mL (pH 9.2)

両剤を配合。

#### 【調整方法：試験 2】

ISV と 5-FU と、両剤の合計の 25% 液量である 5% ブドウ糖液 (ブドウ糖液) を配合。

注) 配合変化試験に用いられた 5-FU (Adrucil、Adria Laboratories) は、国内で販売されている 5-FU 製剤と組成・性状が異なる可能性がある。

アイソボリンと 5-FU との配合変化試験結果

配合薬剤・条件			外観	
5-FU 用量 (薬液量)	ISV 用量 (薬液量)	温度	溶解直後	経過観察後
7500mg (150mL)	250mg (12.5mL)	4℃	-	1日後 - 4日後 +
		23℃	-	1日後 - 4日後 -
		32℃	-	1日後 - 4日後 -
5000mg (100mL)	250mg (12.5mL)	4℃	-	1日後 + 4日後 ++
		23℃	-	1日後 - 4日後 -
		32℃	-	1日後 - 4日後 -
5000mg (100mL)	500mg (25mL)	4℃	+++	1日後 + 4日後 +
		23℃	-	1日後 - 4日後 +
		32℃	-	1日後 - 4日後 -
2500mg (50mL)	500mg (25mL)	4℃	-	1日後 ++ 4日後 ++
		23℃	++	1日後 ++ 4日後 ++
		32℃	+	1日後 + 4日後 ++
2500mg (50mL)	1000mg (50mL)	4℃	+	1日後 +++ 4日後 +++
		23℃	+	1日後 + 4日後 ++
		32℃	++	1日後 ++ 4日後 ++
1250mg (25mL)	1000mg (50mL)	4℃	-	1日後 ++ 4日後 +++
		23℃	-	1日後 ++ 4日後 ++
		32℃	+	1日後 ++ 4日後 +++

- : 変化なし (particulates not exceeding background)

+ : わずかに微粒子が認められる (slightly more tiny particulates than background)

++ : より多く、大きめの微粒子が認められる (more and larger particulates than background)

+++ : 多くの微粒子で、いくつかは大きい微粒子が認められる (many particulates, some large particles)

アイソボリン、5-FU と 5%ブドウ糖液との配合変化試験結果

配合薬剤・条件				外観	
5-FU 用量 (薬液量)	ISV 用量 (薬液量)	ブドウ糖液 (液量)	温度	溶解直後	経過観察後
7500mg (150mL)	250mg (12.5mL)	40.6mL	4℃	-	1日後 + 4日後 +
			23℃	-	1日後 + 4日後 +
			32℃	-	1日後 - 4日後 -
5000mg (100mL)	250mg (12.5mL)	28.1mL	4℃	+++	1日後 + 4日後 +
			23℃	-	1日後 - 4日後 -
			32℃	-	1日後 - 4日後 -
5000mg (100mL)	500mg (25mL)	31.3mL	4℃	-	1日後 + 4日後 +
			23℃	-	1日後 - 4日後 -
			32℃	+++	1日後 - 4日後 -
2500mg (50mL)	500mg (25mL)	18.8mL	4℃	++	1日後 ++ 4日後 ++
			23℃	-	1日後 - 4日後 -
			32℃	-	1日後 - 4日後 +
2500mg (50mL)	1000mg (50mL)	25mL	4℃	+++	1日後 +++ 4日後 +++
			23℃	-	1日後 - 4日後 +
			32℃	-	1日後 - 4日後 +
1250mg (25mL)	1000mg (50mL)	18.8mL	4℃	+	1日後 ++ 4日後 ++
			23℃	+	1日後 + 4日後 +
			32℃	-	1日後 - 4日後 ++

- : 変化なし (particulates not exceeding background)

+ : わずかに微粒子が認められる (slightly more tiny particulates than background)

++ : より多く、大きめの微粒子が認められる (more and larger particulates than background)

+++ : 多くの微粒子で、いくつかは大きい微粒子が認められる (many particulates, some large particles)

**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

