

医薬品インタビューフォーム

日本薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

活性型葉酸製剤

レボホリナートカルシウム点滴静注用25mg「マイラン」

レボホリナートカルシウム点滴静注用100mg「マイラン」

レボホリナートカルシウム点滴静注用125mg「マイラン」

Levofolinate Calcium

(注射用レボホリナートカルシウム)

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規 格 ・ 含 量	1 バイアル中 レボホリナートカルシウム(レボホリナートとして) レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイラン」 : 27.0mg(25mg) レボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイラン」 : 108.0mg(100mg) レボホリナートカルシウム点滴静注用 125mg「マイラン」 : 135.0mg(125mg)
一 般 名	和 名 : レボホリナートカルシウム 洋 名 : Levofolinate Calcium
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日 : 25mg : 2007 年 3 月 15 日 100mg : 2011 年 7 月 15 日 125mg : 2007 年 3 月 15 日 薬価基準収載年月日 : 25mg : 2008 年 2 月 1 日 100mg : 2011 年 11 月 28 日 125mg : 2008 年 2 月 1 日 発売年月日 : 25mg : 2007 年 7 月 9 日 100mg : 2011 年 11 月 28 日 125mg : 2007 年 7 月 9 日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元 : マイラン製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター フリーダイヤル : 0120-194-701 Fax : 0120-933-850 医療関係者向けホームページ http://www.mylan.co.jp/

本 IF は 2011 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 判、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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

<目 次>

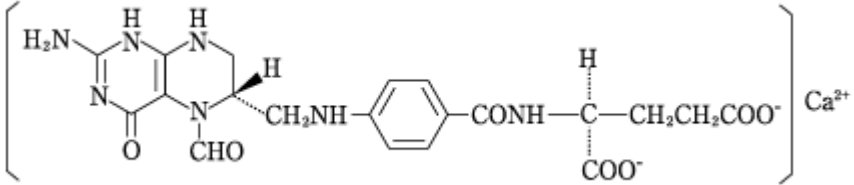
I. [概要に関する項目]	1
1. 開発の経緯	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	
II. [名称に関する項目]	2
1. 販売名	
2. 一般名	
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	
5. 化学名(命名法)	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	
7. CAS 登録番号	
III. [有効成分に関する項目]	3
1. 物理化学的性質	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	
3. 有効成分の確認試験法	
4. 有効成分の定量法	
IV. [製剤に関する項目]	4
1. 剤形	
2. 製剤の組成	
3. 注射剤の調製法	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	
5. 製剤の各種条件下における安定性	
6. 溶解後の安定性	
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	
8. 生物学的試験法	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	
10. 製剤中の有効成分の定量法	
11. 力価	
12. 混入する可能性のある夾雑物	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	
14. その他	
V. [治療に関する項目]	12
1. 効能又は効果	
2. 用法及び用量	
3. 臨床成績	
VI. [薬効薬理に関する項目]	14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	
2. 薬理作用	
VII. [薬物動態に関する項目]	15
1. 血中濃度の推移・測定法	
2. 薬物速度論的パラメータ	
3. 吸収	
4. 分布	
5. 代謝	
6. 排泄	
7. 透析等による除去率	

VIII. [安全性(使用上の注意等)に関する項目]	17
1. 警告内容とその理由	
2. 禁忌内容とその理由	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	
5. 慎重投与内容とその理由	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
7. 相互作用	
8. 副作用	
9. 高齢者への投与	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
11. 小児等への投与	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
13. 過量投与	
14. 適用上の注意	
15. その他の注意	
16. その他	
IX. [非臨床試験に関する項目]	24
1. 薬理試験	
2. 毒性試験	
X. [管理的事項に関する項目]	25
1. 規制区分	
2. 有効期間又は使用期限	
3. 貯法・保存条件	
4. 薬剤取扱い上の注意点	
5. 承認条件等	
6. 包装	
7. 容器の材質	
8. 同一成分・同効薬	
9. 国際誕生年月日	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	
11. 薬価基準収載年月日	
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	
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	
14. 再審査期間	
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	
16. 各種コード	
17. 保険給付上の注意	
X I. [文 献]	27
1. 引用文献	
2. その他の参考文献	
3. 文献請求先	
X II. [参考資料]	27
1. 主な外国での発売状況	
2. 海外における臨床支援情報	
X III. [備 考]	27
その他の関連資料	

I. [概要に関する項目]

1. 開発の経緯	レボホリナートは、<i>d</i>体、<i>l</i>体よりなるホリナートとは異なり <i>l</i>体のみの成分であり、国内では 1999 年にレボホリナート・フルオロウラシル併用療法として承認、発売された。 レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイソ」並びにレボホリナートカルシウム点滴静注用 125mg「マイソ」はレボホリナート製剤の後発医薬品として 2007 年 7 月に製造販売承認を取得し、発売された。 また、2011 年 7 月にはレボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイソ」を規格追加し承認を取得した。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	(1) 活性型葉酸製剤 (2) 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は実施していない。重大な副作用として、激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー様症状、白質脳症、精神・神経障害、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、間質性肺炎、消化管潰瘍、重篤な口内炎、手足症候群、播種性血管内凝固症候群(DIC)、嗅覚脱失、高アンモニア血症、急性膵炎、劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血がある。

II. [名称に関する項目]

1. 販売名	(1) 和 名：レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイレン」 レボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイレン」 レボホリナートカルシウム点滴静注用 125mg「マイレン」 (2) 洋 名：Levofolinate Calcium (3) 名称の由来：特になし
2. 一般名	(1) 和 名(命名法)：レボホリナートカルシウム(JAN) (2) 洋 名(命名法)：Levofolinate Calcium(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：C₂₀H₂₁CaN₇O₇ 分子量：511.50
5. 化学名(命名法)	Monocalcium N-(4- { [(6S)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxopteridin-6-yl] methylamino} benzoyl)-L-glutamate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略号：L-LV
7. CAS 登録番号	80433-71-2 (Calcium Levofolinate)

Ⅲ. [有効成分に関する項目]

1. 物理化学的性質	(1) 外観・性状 淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末である。 (2) 溶解性 酢酸(100)又は水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はメタノールにほとんど溶けない。 (3) 吸湿性 該当資料なし (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 融点：264℃(分解) (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：7.5～8.5(1g→160mL) 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$：-15～-19° (脱水物に換算したもの 0.250g、0.2mol/L トリス緩衝液 pH8.1、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	(1) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法) (2) カルシウム塩の定性反応
4. 有効成分の定量法	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、規格及び性状 剤形の区別:注射剤(用時溶剤に溶解して用いる固体（凍結乾燥） 性状：帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。 (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 pH：6.8 ～ 8.2(レボホリナート 10mg/mL 水) 浸透圧比(生理食塩液に対する比)： 約 0.2 ： 5 mg/mL 注射用水 約 1 ： 5 mg/mL 生理食塩液 約 1 ： 0.5 mg/mL 生理食塩液 (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 該当しない																						
2. 製剤の組成	(1) 有効成分(活性成分)の含量 <table><tr><td colspan="2">販売名</td><td>レボホリナートカルシウム 点滴静注用 25mg「マイラン」</td><td>レボホリナートカルシウム 点滴静注用 100mg「マイラン」</td><td>レボホリナートカルシウム 点滴静注用 125mg「マイラン」</td></tr><tr><td colspan="2" rowspan="2">成分・含量 (1 バイアル中)</td><td colspan="3">レボホリナートカルシウム (レボホリナートとして)</td></tr><tr><td>27.0mg (25mg)</td><td>108.0mg (100mg)</td><td>135.0mg (125mg)</td></tr><tr><td rowspan="2">添加物</td><td>D- マンニ トール</td><td>25mg</td><td>100mg</td><td>125mg</td></tr><tr><td>pH 調節剤</td><td>適量</td><td>適量</td><td>適量</td></tr></table> (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 該当しない (5) その他 該当資料なし	販売名		レボホリナートカルシウム 点滴静注用 25mg「マイラン」	レボホリナートカルシウム 点滴静注用 100mg「マイラン」	レボホリナートカルシウム 点滴静注用 125mg「マイラン」	成分・含量 (1 バイアル中)		レボホリナートカルシウム (レボホリナートとして)			27.0mg (25mg)	108.0mg (100mg)	135.0mg (125mg)	添加物	D- マンニ トール	25mg	100mg	125mg	pH 調節剤	適量	適量	適量
販売名		レボホリナートカルシウム 点滴静注用 25mg「マイラン」	レボホリナートカルシウム 点滴静注用 100mg「マイラン」	レボホリナートカルシウム 点滴静注用 125mg「マイラン」																			
成分・含量 (1 バイアル中)		レボホリナートカルシウム (レボホリナートとして)																					
		27.0mg (25mg)	108.0mg (100mg)	135.0mg (125mg)																			
添加物	D- マンニ トール	25mg	100mg	125mg																			
	pH 調節剤	適量	適量	適量																			
3. 注射剤の調製法	レボホリナートを投与する際には、25mg 製剤の場合は 3～5mL、100mg 製剤の場合は 10～15mL、125mg 製剤の場合は 15～25mL の 5 %ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 200～500mL(レボホリナートとして約 0.75mg/mL)とし点滴静脈内注射する。 本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は 24 時間以内に使用すること。																						

4. 懸濁剤、乳剤の分散性 に対する注意	該当しない																																																																																																																																																															
5. 製剤の各種条件下にお ける安定性	(1) 加速試験¹⁾ 加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイラン」、レボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイラン」及びレボホリナートカルシウム点滴静注用 125mg「マイラン」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。 <レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイラン」> 包装状態：バイアル <table><tr><td></td><td>試験項目</td><td>開始時</td><td>1 ヶ月</td><td>3 ヶ月</td><td>6 ヶ月</td></tr><tr><td rowspan="10">1</td><td>性状</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>確認試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>pH</td><td>7.1</td><td>7.2～7.3</td><td>7.3～7.4</td><td>7.2～7.5</td></tr><tr><td>水分</td><td>2.1～2.6</td><td>2.8～3.0</td><td>2.0～2.5</td><td>3.1～3.3</td></tr><tr><td>製剤均一性</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>エンドトキシン</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>不溶性異物試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>不溶性微粒子試験</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>無菌試験</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>定量法 (%)</td><td>100.4</td><td>101.2</td><td>100.5</td><td>101.4</td></tr><tr><td rowspan="10">2</td><td>性状</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>確認試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>pH</td><td>7.1～7.2</td><td>7.3</td><td>7.4～7.5</td><td>7.4～7.5</td></tr><tr><td>水分</td><td>1.0～1.8</td><td>2.1～2.3</td><td>2.0～2.2</td><td>2.8～3.1</td></tr><tr><td>製剤均一性</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>エンドトキシン</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>不溶性異物試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>不溶性微粒子試験</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>無菌試験</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>定量法 (%)</td><td>102.4</td><td>102.6</td><td>101.2</td><td>101.5</td></tr><tr><td rowspan="10">3</td><td>性状</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>確認試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>pH</td><td>7.2</td><td>7.2～7.3</td><td>7.4～7.5</td><td>7.5</td></tr><tr><td>水分</td><td>1.0～1.4</td><td>1.8～2.0</td><td>1.8～2.1</td><td>2.8</td></tr><tr><td>製剤均一性</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>エンドトキシン</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>不溶性異物試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>不溶性微粒子試験</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>無菌試験</td><td>適合</td><td>—</td><td>—</td><td>適合</td></tr><tr><td>定量法 (%)</td><td>102.8</td><td>103.1</td><td>103.1</td><td>101.9</td></tr></table> [判定値] 性状：帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。 確認試験：(1) 試験溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの Rf 値は等しい。 (2) 218～222nm 及び 286～290nm に吸収の極大を示す。 (3) 白色の沈殿を生じる。 pH ： 6.8～8.2 水分： 7.0%以下 製剤均一性： 15%超えない		試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	1	性状	適合	適合	適合	適合	確認試験	適合	適合	適合	適合	pH	7.1	7.2～7.3	7.3～7.4	7.2～7.5	水分	2.1～2.6	2.8～3.0	2.0～2.5	3.1～3.3	製剤均一性	適合	—	—	適合	エンドトキシン	適合	—	—	適合	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合	無菌試験	適合	—	—	適合	定量法 (%)	100.4	101.2	100.5	101.4	2	性状	適合	適合	適合	適合	確認試験	適合	適合	適合	適合	pH	7.1～7.2	7.3	7.4～7.5	7.4～7.5	水分	1.0～1.8	2.1～2.3	2.0～2.2	2.8～3.1	製剤均一性	適合	—	—	適合	エンドトキシン	適合	—	—	適合	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合	無菌試験	適合	—	—	適合	定量法 (%)	102.4	102.6	101.2	101.5	3	性状	適合	適合	適合	適合	確認試験	適合	適合	適合	適合	pH	7.2	7.2～7.3	7.4～7.5	7.5	水分	1.0～1.4	1.8～2.0	1.8～2.1	2.8	製剤均一性	適合	—	—	適合	エンドトキシン	適合	—	—	適合	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合	無菌試験	適合	—	—	適合	定量法 (%)	102.8	103.1	103.1	101.9
	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月																																																																																																																																																											
1	性状	適合	適合	適合	適合																																																																																																																																																											
	確認試験	適合	適合	適合	適合																																																																																																																																																											
	pH	7.1	7.2～7.3	7.3～7.4	7.2～7.5																																																																																																																																																											
	水分	2.1～2.6	2.8～3.0	2.0～2.5	3.1～3.3																																																																																																																																																											
	製剤均一性	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	エンドトキシン	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合																																																																																																																																																											
	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	無菌試験	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	定量法 (%)	100.4	101.2	100.5	101.4																																																																																																																																																											
2	性状	適合	適合	適合	適合																																																																																																																																																											
	確認試験	適合	適合	適合	適合																																																																																																																																																											
	pH	7.1～7.2	7.3	7.4～7.5	7.4～7.5																																																																																																																																																											
	水分	1.0～1.8	2.1～2.3	2.0～2.2	2.8～3.1																																																																																																																																																											
	製剤均一性	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	エンドトキシン	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合																																																																																																																																																											
	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	無菌試験	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	定量法 (%)	102.4	102.6	101.2	101.5																																																																																																																																																											
3	性状	適合	適合	適合	適合																																																																																																																																																											
	確認試験	適合	適合	適合	適合																																																																																																																																																											
	pH	7.2	7.2～7.3	7.4～7.5	7.5																																																																																																																																																											
	水分	1.0～1.4	1.8～2.0	1.8～2.1	2.8																																																																																																																																																											
	製剤均一性	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	エンドトキシン	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合																																																																																																																																																											
	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	無菌試験	適合	—	—	適合																																																																																																																																																											
	定量法 (%)	102.8	103.1	103.1	101.9																																																																																																																																																											

エンドトキシン：0.5EU/mg 未満
 不溶性異物試験：注射剤の不溶性異物検査法に準じる。
 不溶性微粒子試験：注射剤の不溶性微粒子試験法に準じる。
 無菌試験：無菌試験法に準じる。
 定量法：96.0～110.0%

<レボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイラ」>

包装状態：バイアル

	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
1	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	pH	7.0～7.1	7.1	7.1～7.2	7.3
	水分	0.8～1.2	1.1～1.4	1.4～1.6	1.6～2.1
	製剤均一性	適合	—	—	適合
	エンドトキシン	適合	—	—	適合
	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合
	不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
	無菌試験	適合	—	—	適合
	定量法 (%)	98.1	99.0	100.1	100.1
2	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	pH	7.0～7.1	7.0～7.1	7.1～7.2	7.3～7.3
	水分	0.9	0.7～1.0	1.3～1.5	1.9～2.0
	製剤均一性	適合	—	—	適合
	エンドトキシン	適合	—	—	適合
	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合
	不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
	無菌試験	適合	—	—	適合
	定量法 (%)	99.9	101.2	102.2	101.8
3	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	pH	7.1	7.1	7.1～7.2	7.2～7.3
	水分	0.8～1.5	0.8	0.9～1.3	1.5～1.8
	製剤均一性	適合	—	—	適合
	エンドトキシン	適合	—	—	適合
	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合
	不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
	無菌試験	適合	—	—	適合
	定量法 (%)	99.6	100.3	101.5	100.6

[判定値]

性状：帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。
 確認試験：(1) 試験溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの Rf 値は等しい。
 (2) 218～222nm 及び 286～290nm に吸収の極大を示す。
 (3) 白色の沈殿を生じる。
 pH : 6.8～8.2
 水分：7.0%以下
 製剤均一性：15%超えない
 エンドトキシン：0.5EU/mg 未満
 不溶性異物試験：注射剤の不溶性異物検査法に準じる。
 不溶性微粒子試験：注射剤の不溶性微粒子試験法に準じる。
 無菌試験：無菌試験法に準じる。
 定量法：95.0～105.0%

〈レボホリナートカルシウム点滴静注用 125mg「マイソ」〉

包装状態：バイアル

	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
1	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	pH	7.1	7.2	7.2～7.3	7.3～7.4
	水分	0.9～1.4	1.4～1.8	1.1～1.2	1.2～1.6
	製剤均一性	適合	—	—	適合
	エンドトキシン	適合	—	—	適合
	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合
	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合
	無菌試験	適合	—	—	適合
	定量法 (%)	100.6	101.2	101.1	101.4
2	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	pH	7.1～7.2	7.2	7.3～7.4	7.3
	水分	1.2～1.4	1.3～1.6	1.2～1.4	0.9～1.6
	製剤均一性	適合	—	—	適合
	エンドトキシン	適合	—	—	適合
	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合
	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合
	無菌試験	適合	—	—	適合
	定量法 (%)	101.9	102.2	103.2	102.6
3	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	pH	7.1	7.2	7.3	7.3
	水分	1.0～1.1	1.4	0.9～1.3	1.1～1.4
	製剤均一性	適合	—	—	適合
	エンドトキシン	適合	—	—	適合
	不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合
	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合
	無菌試験	適合	—	—	適合
	定量法 (%)	104.1	102.2	103.7	102.7

[判定値]

性状：帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

確認試験：(1) 試験溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの Rf 値は等しい。

(2) 218～222nm 及び 286～290nm に吸収の極大を示す。

(3) 白色の沈殿を生じる。

pH : 6.8～8.2

水分：7.0%以下

製剤均一性：15%超えない

エンドトキシン：0.5EU/mg 未満

不溶性異物試験：注射剤の不溶性異物検査法に準じる。

不溶性微粒子試験：注射剤の不溶性微粒子試験法に準じる。

無菌試験：無菌試験法に準じる。

定量法：95.0～105.0%

(2) 温度安定性試験²⁾

レボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイソ」は 60℃保存において 4 週間は品質的に安定であると判断できた。

〔保存条件〕 60℃

〔包装形態〕 無色透明ガラス製のバイアル

〔保存期間〕 4 週間

試験項目	開始時	2 週間	4 週間
性状	適合	適合	適合
pH	7.2	7.1	7.2
不溶性異物試験	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	—	適合
定量法(%)	103.3	103.8	103.6

〔判定値〕

性状：帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

pH : 6.8～8.2

不溶性異物試験：注射剤の不溶性異物検査法に準じる。

純度試験：個々の類縁物質 0.5%以下、類縁物質の合計が 1.5%以下

定量法：95.0～105.0%

(3) 光安定性試験³⁾

レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイソ」及びレボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイソ」は 2000Lux・hr(総照射量 134 万 lx・hr) 保存において 4 週間は品質的に安定であると判断できた。

〔保存条件〕 2000Lux・hr(総照射量 134 万 Lux・hr)

〔包装形態〕 無色透明ガラス製のバイアル

〔保存期間〕 4 週間

＜レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイソ」＞

試験項目	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	適合	適合	適合	適合
定量法(%)	100.3	99.3	99.9	99.5

〔判定値〕

性状：帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

定量法：96.0～110.0%

＜レボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイソ」＞

試験項目	開始時	2 週間	4 週間
性状	適合	適応	適合
pH	7.2	7.0	7.1
不溶性異物試験	適合	同左	同左
純度試験(類縁物質)	適合	—	適合
定量法(%)	103.3	102.3	103.6

〔判定値〕

性状：帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

pH : 6.8～8.2

不溶性異物試験：注射剤の不溶性異物検査法に準じる。

純度試験：個々の類縁物質 0.5%以下、類縁物質の合計が 1.5%以下

定量法：95.0～105.0%

6. 溶解後の安定性

<輸液への溶解後の安定性>⁴⁾

レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイラン」を各輸液に溶解し、レボホリナートとして 0.75mg/mL の濃度になるように調製した液を溶解液とし、試験室内で 24 時間保存し、性状、pH、定量(開始時を 100%とした残存率)について調査した。結果は、以下のとおりであった。

	開始時	24 時間後
	性状/pH/定量(%)	性状/pH/定量(%)
大塚糖液 5%	微黄色澄明な液であった。/6.31/100.0	同左/6.23/99.7
糖注 MP 5%	微黄色澄明な液であった。/6.48/100.0	同左/6.45/99.3
大塚生食注	微黄色澄明な液であった。/6.56/100.0	同左/6.50/99.8
生食 MP	微黄色澄明な液であった。/6.48/100.0	同左/6.43/99.3
KN 補液 3B	微黄色澄明な液であった。/5.67/100.0	同左/5.66/99.1
ソリター T3 号	微黄色澄明な液であった。/5.36/100.0	同左/5.34/98.6
ラクテック注	微黄色澄明な液であった。/6.64/100.0	同左/6.59/100.0
ニソリ輸液	微黄色澄明な液であった。/6.59/100.0	同左/6.57/99.8
ヴィーン D 注	微黄色澄明な液であった。/5.39/100.0	同左/5.38/98.8
フィジオール・3 号	微黄色澄明な液であった。/4.83/100.0	同左/4.79/96.8
アステリン 3 号 MG	微黄色澄明な液であった。/4.98/100.0	同左/4.94/97.5

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

(1)pH 変動試験⁵⁾

レボホリナート点滴静注液 100mg「マイラン」について、pH 変動試験を実施した結果、酸性側への変動により白濁が認め、変化点 pH は 3.4 であった。アルカリ側への pH 変動では変化を認めず、最終 pH は 12.3 であった。

pH 変動試験結果

	pH	0.1mol/L HCl	最終 pH または 変化点 pH	移動 指数	性状
		0.1mol/L NaOH			
レボホリナート点滴静注液 100mg「マイラン」	7.0	3.2mL	3.4	3.6	白濁
		10.0mL	12.3	5.3	無色澄明の液(変化なし)

pH 変動スケール



	(2) 配合変化試験⁶⁾ レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイテン」1 管を各輸液で溶解後、5-FU 注 250 協和 1 管を配合し、試験室内で 24 時間保存し、性状、pH、定量法(開始時を 100%とした残存率)について調査した。結果は、以下のとおりであった。		
	開始時	24 時間後	
	性状/pH/定量(%)	性状/pH/定量法(%)	
大塚糖液 5%	微黄色澄明な液であった。/8.65/100.0	同左/8.52/	99.9 ----- 100.7
糖注 MP 5%	微黄色澄明な液であった。/8.61/100.0	同左/8.56/	100.2 ----- 98.9
大塚生食注	微黄色澄明な液であった。/8.80/100.0	同左/8.77/	99.8 ----- 99.7
生食 MP	微黄色澄明な液であった。/8.81/100.0	同左/8.81/	99.8 ----- 100.5
KN 補液 3B	微黄色澄明な液であった。/8.56/100.0	同左/8.56/	99.8 ----- 98.2
ソリター T3 号	微黄色澄明な液であった。/8.67/100.0	同左/8.57/	99.8 ----- 99.0
ラクテック注	微黄色澄明な液であった。/8.56/100.0	同左/8.39/	99.5 ----- 98.9
ニソリ輸液	微黄色澄明な液であった。/8.69/100.0	同左/8.59/	100.1 ----- 98.6
ヴィーン D 注	微黄色澄明な液であった。/8.70/100.0	同左/8.53/	100.3 ----- 99.7
フィジオソール・3 号	微黄色澄明な液であった。/8.65/100.0	同左/8.60/	100.4 ----- 100.4
アステリン 3 号 MG	微黄色澄明な液であった。/8.44/100.0	同左/8.63/	100.3 ----- 103.2
(定量法：上段はレボホリナート、下段はフルオロウラシル)			
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	(1) 薄層クロマトグラフィー (2) 紫外可視法吸光度測定法 (3) 炭酸アンモニウム試液による沈殿反応		
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. カ価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当しない

V. [治療に関する項目]

1. 効能又は効果	1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
2. 用法及び用量	1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回 600mg/m²(体表面積)を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。 なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。 2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 (1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 100mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600mg/m²(体表面積)を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。 (2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250 mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 2600mg/m²(体表面積)を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。 (3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400～3000mg/m²(体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。 なお、下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。 3. 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、125mg 製剤の場合は15～25mL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 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。

3. 臨床成績	(1) 臨床データパッケージ 該当資料なし (2) 臨床効果 該当資料なし (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 該当資料なし (4) 探索的試験：用量反応探索試験 該当資料なし (5) 検証的試験 1) 無作為化平行用量反応試験 該当資料なし 2) 比較試験 該当資料なし 3) 安全性試験 該当資料なし 4) 患者・病態別試験 該当資料なし (6) 治療的使用 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) 該当資料なし 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 該当資料なし
----------------	--

VI. [薬効薬理に関する項目]

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	ロイコボリン、葉酸など
2. 薬理作用	(1) 作用部位・作用機序 フルオロウラシルが体内に投与されると活性代謝物のフルオロデオキシウリジン酸(FdUMP)になり、FdUMP が 5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5, 10-CH₂-THF) と結合することにより三重複合体を形成してチミジル酸合成が阻害されて抗腫瘍効果を発揮する。 また、レボホリナートはがん細胞内で還元されると 5, 10-CH₂-THF になり、FdUMP と結合して三重複合体の解離を抑制することによりがん細胞の DNA 合成を阻害して抗腫瘍効果を増強させる。 (2) 薬効を裏付ける試験成績 該当資料なし (3) 作用発現時間・持続時間 該当資料なし

VII. [薬物動態に関する項目]

1. 血中濃度の推移・測定法	(1) 治療上有効な血中濃度 該当資料なし (2) 最高血中濃度到達時間 該当資料なし (3) 臨床試験で確認された血中濃度 該当資料なし (4) 中毒域 該当資料なし (5) 食事・併用薬の影響 「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」「7. 相互作用」の項を参照 (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) コンパートメントモデル 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. 透析等による除去率	該当資料なし

VIII. [安全性(使用上の注意等)に関する項目]

1. 警告内容とその理由	【警告】 1.レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、【禁忌】、「5. 慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、両剤の添付文書を参照して十分注意すること。 また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから施行すること。 2.本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。 3.本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。 4.本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。 5.テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと(「7. 相互作用」の項参照)。
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1.重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。〕 2.下痢のある患者〔下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起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(「7. 相互作用」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
5. 慎重投与内容とその理由	慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。〕 (2) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪することがある。〕 (3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状を増悪又は再発させることがある。〕 (4) 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (5) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (6) 高度に進行した肝転移のある患者〔血小板減少があらわれることがある。〕 (7) 消化管潰瘍又は出血のある患者〔症状を増悪させることがある。〕 (8) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕 (9) 高齢者(「9. 高齢者への投与」の項参照) (10) 他の化学療法、放射線治療を受けている患者〔骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。〕 (11) 前化学療法を受けていた患者〔骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。〕
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。（「7. 相互作用」の項参照） (8) 高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。 (9) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。																					
7. 相互作用	(1) 併用禁忌とその理由 (併用しないこと) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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®</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table> (2) 併用注意とその理由 (併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>フェニトイン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>ワルファリンカリウム</td><td>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。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>他の化学療法、放射線治療</td><td>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。</td><td>副作用が相互に増強される。</td></tr><tr><td>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</td><td>これらの薬剤の作用が減弱することがある。</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 ティーエスワン®	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも 7 日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。	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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 ティーエスワン®	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも 7 日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。																				
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 (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、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 白質脳症、精神・神経障害：白質脳症(初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 6) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症：うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 7) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 8) 急性腎不全：急性腎不全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)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、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)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、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

種類 \ 頻度	頻度 不明
消化器 ^{注1)}	下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感、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
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇
腎臓	クレアチニンクリアランス低下、血尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
精神神経系	めまい、末梢神経障害、しびれ
皮膚	糜爛、水疱、浮腫、紅潮、そう痒感、爪の異常、光線過敏症、色素沈着、脱毛、落屑、紅斑、表皮剥離、角化
過敏症 ^{注2)}	発疹
循環器	心電図異常(ST 上昇、T 逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶
眼	結膜炎、流涙、眼充血、眼脂
その他	頭痛、耐糖能異常、白血球増多、CRP 上昇、好酸球増多、発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症、けん怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、電解質異常(低ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低カルシウム血症)

注 1) 潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。

注 2) 投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

	(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 (2) 重大な副作用と初期症状(頻度不明) 4) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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。 (3) その他の副作用 <table> <tr> <td>頻度</td><td>頻度不明</td></tr> <tr> <td>種類</td><td></td></tr> <tr> <td>過 敏 症^{注2)}</td><td>発疹</td></tr> </table> 注2) 投与を中止すること。	頻度	頻度不明	種類		過 敏 症 ^{注2)}	発疹
頻度	頻度不明						
種類							
過 敏 症 ^{注2)}	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婦人には投与しないことが望ましい。〔フルオロウラシルの動物実験(ラット、マウス)で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕						
11. 小児等への投与	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	添付文書に記載なし						
13. 過量投与	添付文書に記載なし						

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) 投与時 本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。 (3) 調製方法 本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は 24 時間以内に使用すること。
15. その他の注意	(1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。 (2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。 (3) 葉酸の投与により、ビタミン B₁₂ 欠乏による巨赤芽球性貧血（悪性貧血等）が隠蔽されるとの報告がある。
16. その他	レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項に注意すること。

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：レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイレン」 レボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイレン」 レボホリナートカルシウム点滴静注用 125mg「マイレン」 処方せん医薬品 （注意-医師等の処方せんにより使用すること） 有効成分：レボホリナートカルシウム 該当しない
2. 有効期間又は 使用期限	使用期限 3 年 （容器に表示の使用期限内に使用すること）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の 注意点	(1) 薬局での取扱いについて 該当しない (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目」「14. 適用上の注意」の項 参照。
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	10 バイアル
7. 容器の材質	外 箱：紙 キャップ：ポリプロピレン、アルミ、ゴム 本 体：無色透明ガラス製バイアル
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：アイソボリン点滴静注用 25mg(武田＝ファイザー) 同 効 薬：ロイコボリン製剤
9. 国際誕生年月日	該当資料なし

10. 製造販売承認年月日 及び承認番号																			
		製造販売承認年月日	承認番号																
	レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイラン」	2007 年 3 月 15 日	21900AMX00321000																
	レボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイラン」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00824000																
	レボホリナートカルシウム点滴静注用 125mg「マイラン」	2007 年 3 月 15 日	21900AMX00320000																
11. 薬価基準収載年月日	レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「マイラン」：2008 年 2 月 1 日 レボホリナートカルシウム点滴静注用 25mg「メルク」：2007 年 7 月 6 日 レボホリナートカルシウム点滴静注用 100mg「マイラン」：2011 年 11 月 28 日 レボホリナートカルシウム点滴静注用 125mg「マイラン」：2008 年 2 月 1 日 レボホリナートカルシウム点滴静注用 125mg「メルク」：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	該当しない																		
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、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掲示事項等(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。																		
16. 各種コード	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>HOT 番号</td> <td>厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</td> <td>レセプト電算 コード</td> </tr> <tr> <td>レボホリナートカルシウム 点滴静注用 25mg「マイラン」</td> <td>118135701</td> <td>3929407D1152</td> <td>620006708</td> </tr> <tr> <td>レボホリナートカルシウム 点滴静注用 100mg「マイラン」</td> <td>121197901</td> <td>3929407D2159</td> <td>622119701</td> </tr> <tr> <td>レボホリナートカルシウム 点滴静注用 125mg「マイラン」</td> <td>118136401</td> <td>3929407D4038</td> <td>620006709</td> </tr> </table>				HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード	レボホリナートカルシウム 点滴静注用 25mg「マイラン」	118135701	3929407D1152	620006708	レボホリナートカルシウム 点滴静注用 100mg「マイラン」	121197901	3929407D2159	622119701	レボホリナートカルシウム 点滴静注用 125mg「マイラン」	118136401	3929407D4038	620006709
	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード																
レボホリナートカルシウム 点滴静注用 25mg「マイラン」	118135701	3929407D1152	620006708																
レボホリナートカルシウム 点滴静注用 100mg「マイラン」	121197901	3929407D2159	622119701																
レボホリナートカルシウム 点滴静注用 125mg「マイラン」	118136401	3929407D4038	620006709																
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。																		

X I. [文 献]

1. 引用文献	1) 社内資料 (安定性試験資料) 2) 社内資料 (温度安定性試験資料) 3) 社内資料 (光安定性試験資料) 4) 社内資料 (溶解後の安定性試験資料) 5) 社内資料 (pH 変動試験資料) 6) 社内資料 (配合変化試験資料)
2. その他の参考文献	該当資料なし
3. 文献請求先	引用文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。 マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター 〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号 フリーダイヤル：0120-194-701 Fax：0120-933-850

X II. [参考資料]

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

X III. [備 考]

その他の関連資料	該当資料なし
----------	--------

