

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（1998年9月）に準拠して作成

活性型葉酸製剤

処方せん医薬品

アイソボリン[®]点滴静注用25mg

アイソボリン[®]点滴静注用100mg

ISOVORIN[®] INJECTION 25mg

ISOVORIN[®] INJECTION 100mg

レボホリナートカルシウム注射剤

剤形	バイアル
規格・含量	<p>アイソボリン点滴静注用25mg 1バイアル中レボホリナートカルシウム27.0mg (レボホリナートとして25.0mg)</p> <p>アイソボリン点滴静注用100mg 1バイアル中レボホリナートカルシウム108.0mg (レボホリナートとして100.0mg)</p>
一般名	<p>和名：レボホリナートカルシウム〔JAN〕 洋名：Levofolinate Calcium〔JAN〕 Calcium Levofolinate〔INN〕</p>
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	<p>製造・輸入承認年月日： アイソボリン点滴静注用25mg 1999年 6月16日 アイソボリン点滴静注用100mg 2006年 3月10日</p> <p>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</p> <p>発売年月日： 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</p>
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	<p>製造販売：ファイザー株式会社 販売：武田薬品工業株式会社</p>
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	<p>TEL: FAX:</p>

本IFは2010年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 有効成分の規制区分	5
2. 物理化学的性質	5
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 注射剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
8. 電解質の濃度	10
9. 混入する可能性のある夾雑物	10
10. 生物学的試験法	10
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
12. 製剤中の有効成分の定量法	10
13. 力価	10
14. 容器の材質	10
15. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16

VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 吸収	21
4. 分布	21
5. 代謝	23
6. 排泄	24
7. 透析等による除去率	24
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
7. 相互作用	29
8. 副作用	30
9. 高齢者への投与	36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36
11. 小児等への投与	36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
13. 過量投与	36
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	37
15. その他の注意	37
16. その他	37
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 一般薬理	38
2. 毒性	38
X. 取扱い上の注意等に関する項目	40
1. 有効期間又は使用期限	40
2. 貯法・保存条件	40
3. 薬剤取扱い上の注意点	40
4. 承認条件	40
5. 包装	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	40
9. 薬価基準収載年月日	41
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	41
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
12. 再審査期間	41
13. 長期投与の可否	41
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	41
15. 保険給付上の注意	41

XI. 文献	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42
XII. 参考資料	43
主な外国での発売状況	43
XIII. 備考	44
その他の関連資料	44

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、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。

2. 製品の特徴及び有用性

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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)] *
- (6) レボホリナート・フルオロウラシル療法における副作用評価の対象となった 336 例において、副作用総発現例数は 297 例 (88.4%) であり、副作用症状は 261 例 (77.7%)、臨床検査値異常は 252 例 (75.0%) に認められた。[国内第Ⅱ相試験] *

* : 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

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

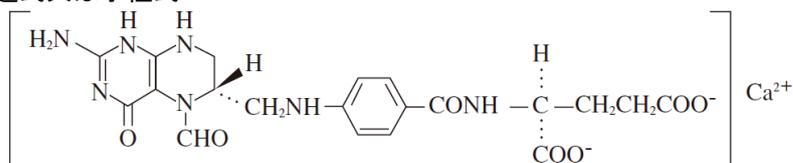
(1) 和名 (命名法)

レボホリナートカルシウム [JAN]

(2) 洋名 (命名法)

Levofolinate Calcium [JAN]
Calcium Levofolinate [INN]

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）

(-)-calcium *N*-[4-[[[(6*S*)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridinyl]methyl]amino]benzoyl]-L-glutamate

Monocalcium *N*-(4-{[(6*S*)-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

治験番号：*L*-LV

7. CAS 登録番号

80433-71-2 (Calcium Levofolate)

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

なし

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

(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： $[\alpha]_D^{20}$ ：-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）

吸光度：UVmax（0.1N NaOH）282nm [THE MERCK INDEX]

3. 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）。

4. 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

5. 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

色・性状：帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.8～8.2 [レボホリナート 10mg/mL 注射用水]

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 0.2 [5mg/mL 注射用水]

約 1 [5mg/mL 生理食塩液]

約 1 [0.5mg/mL 生理食塩液]

(3) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素による置換が行われている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

(1 バイアル中)

アイソボリン点滴静注用 25mg：

レボホリナートカルシウム 27.0mg（レボホリナートとして 25.0mg）

アイソボリン点滴静注用 100mg：

レボホリナートカルシウム 108.0mg（レボホリナートとして 100.0mg）

(2) 添加物

(1 バイアル中)

アイソボリン点滴静注用 25mg：

D-マンニトール 25.0mg、塩酸 適量、水酸化ナトリウム 適量

アイソボリン点滴静注用 100mg：

D-マンニトール 100.0mg、塩酸 適量、水酸化ナトリウム 適量

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

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 200mL～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 200mL～500mL（レボホリナートとして約 0.75mg/mL）とし点滴静脈内注射する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 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 ヶ月間（積算照射量 120 万ルクス・時間）及び日光光線下 2 ヶ月間保存した結果、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 ヶ月間保存した結果、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 ヶ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 ヶ月間保存した結果、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 ヶ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 カ月	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 カ月	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 カ月	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 カ月	変化なし
	40℃、80%RH、暗所	4 カ月	変化なし
	40℃、90%RH、暗所	4 カ月	変化なし
	室内散乱光下 (積算照射量： 120 万ルクス・時間)	4 カ月	変化なし
	日光光線下	2 カ月	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 カ月	変化なし
長期保存試験 (アイソボリン 点滴静注用 25mg)	室温、暗所	42 カ月	変化なし

6. 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-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-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

7. 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 の変化なら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。

8. 電解質の濃度

該当資料なし

9. 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 *μ* 異性体を不純物と考え、規制した。

10. 生物学的試験法

該当資料なし

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

13. 力価

該当資料なし

14. 容器の材質

ガラス瓶

15. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌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 250mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 2600mg/m²（体表面積）を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

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. [アイソボリン点滴静注用 25mg]

レボホリナートを投与する際には、3～5mL の 5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 200mL～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。

[アイソボリン点滴静注用 100mg]

レボホリナートを投与する際には、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 200mL～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) 臨床効果

1) レボホリナート・フルオロウラシル療法

国内延 329 施設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（承認された用法・用量で使用された症例のみを集計）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)

2) レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

国内において承認申請を目的とした臨床試験は実施されていない。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当しない

(3) 探索的試験：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

胃癌及び結腸・直腸癌患者を対象として、中央センター電話登録方式の無作為比較試験で毎週投与法の A 法（レボホリナート 250mg/m² 2 時間点滴静注＋フルオロウラシル 600mg/m² 急速静注）、5 日間連投法の B 法（レボホリナート 100mg/m² 急速静注＋フルオロウラシル 370mg/m² 急速静注）及び 5 日間連投法の C 法（レボホリナート 10mg/m² 急速静注＋フルオロウラシル 370mg/m² 急速静注）での前期臨床第 II 相試験を実施した。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^{1, 2)}。

<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

評価方法

- 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。
- 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。

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/m² 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 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。

1) 佐々木 常雄ほか : 癌と化学療法 22 (4) : 521, 1995 [L70010000074]

2) 菅野 康吉ほか : 癌と化学療法 22 (5) : 627, 1995 [L70010000075]

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

- レボホリナート・フルオロウラシル療法

胃癌及び結腸・直腸癌患者を対象として、東日本及び西日本の2グループを設定して、中央センター電話登録方式の一般臨床試験法により、後期第Ⅱ相試験を実施した。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^{3~6)}。

<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/m²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。

- 赤沢 修吾ほか：日本癌治療学会誌 30 (3) : 569, 1995 [L70010000119]
- 竹田 彬一ほか：癌と化学療法 22 (7) : 903, 1995 [L70010000077]
- 吉野 正曠ほか：癌と化学療法 22 (6) : 785, 1995 [L70010000076]
- 小西 孝司ほか：癌と化学療法 22 (7) : 925, 1995 [L70010000078]

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

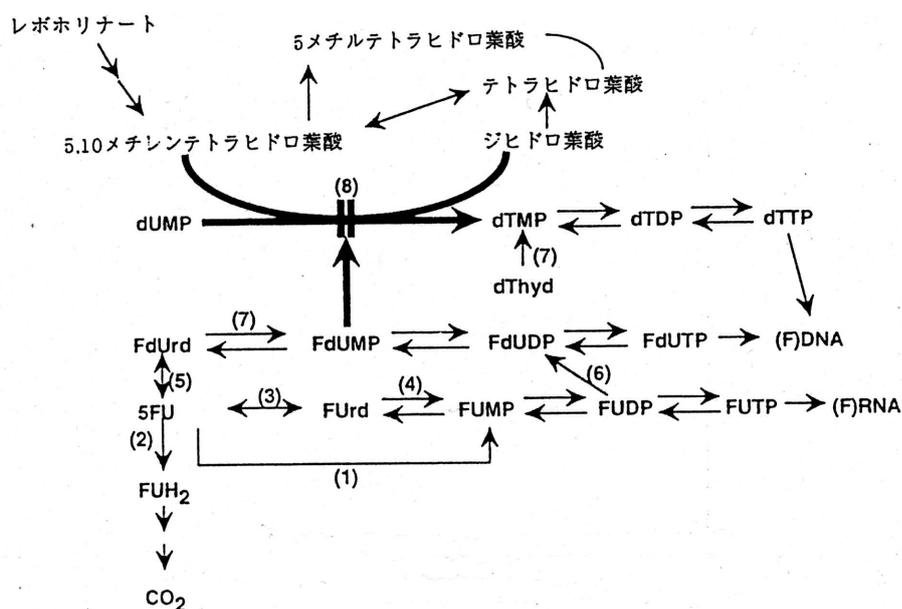
レボホリナートによる Biochemical Modulation の作用機序を図に示す。フルオロウラシルの抗腫瘍効果発現機構の1つに、チミジレートシンターゼ (TS) 阻害がある。生体内でフルオロウラシルはチミジンホスホリラーゼによりフルオロデオキシウリジン (FdUrd) となり、さらにチミジンキナーゼによりフルオロデオキシウリジン一リン酸 (FdUMP) となる。またはフルオロウリジン一リン酸 (FUMP) からフルオロウリジン二リン酸 (FUDP) となり、還元されて FdUMP となる。この活性型の FdUMP が DNA 合成・修復に必要とされるチミジル酸の生合成を触媒する重要な酵素である 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-CH₂-THF) となる。

5,10-CH₂-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 μ 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⁷⁾。

○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 ₅₀ (μ M)		比 ^a
		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)

^a比=レボホリナート非存在下の 5FU の IC₅₀/レボホリナート存在下の 5FU の IC₅₀

*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⁸⁾。

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⁹⁾。

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

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

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) 最高血中濃度到達時間

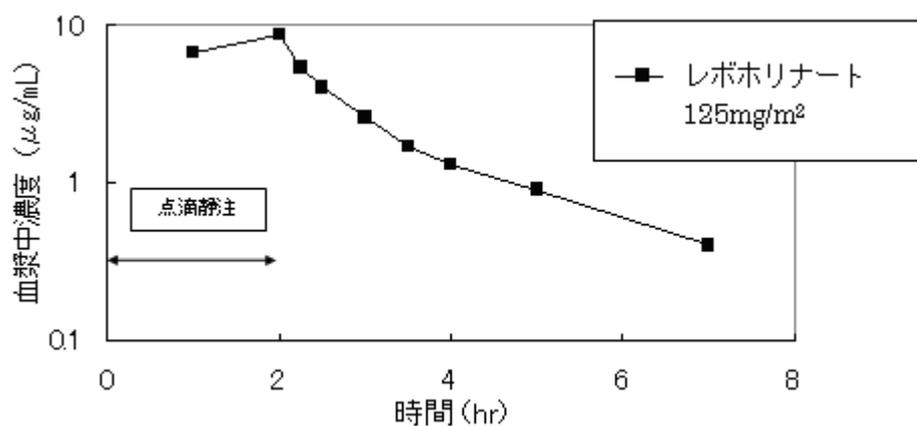
点滴静脈内投与終了直後

(3) 通常用量での血中濃度

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_{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¹⁰⁾。

○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）

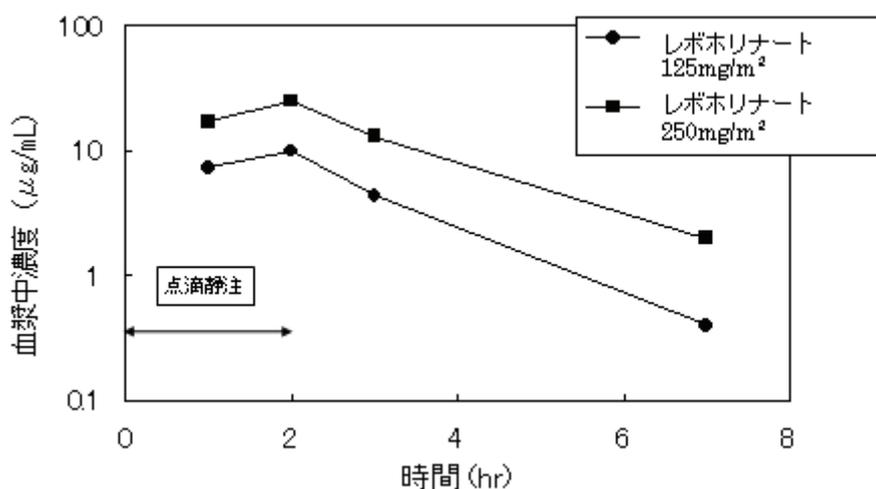


薬物速度論的パラメータ	レボホリナート $125\text{mg}/\text{m}^2$
C _{max} (μM)	15.9
T _{max} (hr)	2.0
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	19.7
t _{1/2} (hr)	0.67
CL ($\text{L}/\text{hr}/\text{m}^2$)	2.76

2. 癌患者における血中濃度

レボホリナート (125、250mg/m²) 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_{max} 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/m² 投与時に、約 2.4 時間持続し、レボホリナート 250mg/m² 投与時に、約 3.9 時間持続した¹¹⁾。

○癌患者にレボホリナート 125 または 250mg/m² 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 ²	レボホリナート 250mg/m ²
C _{max} (μM)	20.4	54.7
T _{max} (hr)	2.0	2.0
AUC (μg·hr/mL)	26.2	68.7
t _{1/2} (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/m² 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 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。

3. 吸収に及ぼす食事の影響

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

「VII-1- (3) 通常用量での血中濃度」を参照すること

(4) クリアランス

「VII-1- (3) 通常用量での血中濃度」を参照すること

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 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) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

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 ^3H -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 (μg (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
脾臓	18.72	n. s.	n. s.	n. s.
膵臓	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.

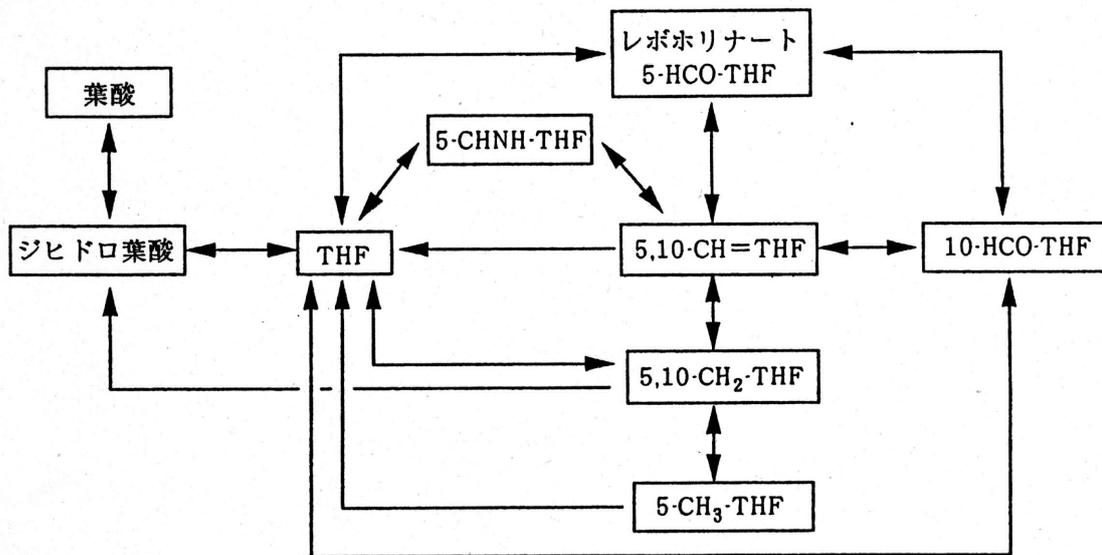
n. d. : 検出限界未満、n. s. : サンプル採取せず

5. 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-CH₃-THF) が検出されている。*S*-5-CH₃-THF の C_{max} 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)]



代謝物の構造式	
<i>S</i> -5-CH ₃ -THF	

(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

「VII-5- (1) 代謝部位及び代謝経路」を参照すること

6. 排泄

(1) 排泄部位

主に腎臓

(2) 排泄率

健康成人にレボホリナート 125mg/m² 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-CH₃-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¹⁰⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

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

（解説）

- 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。
- 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。
- 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。

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「アナフィラキシー様症状」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（2001年9月自主改訂）した。
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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
2. 下痢のある患者
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。]
3. 重篤な感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]
4. 多量の腹水、胸水のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
5. 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
[症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。]
6. 全身状態が悪化している患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
7. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
8. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者 [「相互作用」の項参照]

（解説）

- 1～6. 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。
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「アナフィラキシー様症状」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（2001年9月自主改訂）した。
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・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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
[「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。]

（解説）

- (1) ～ (3) 、 (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。
- (4) 、 (5) 、 (7) 、 (8) . フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。
- (10) 、 (11) . 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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。
- (2) 下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- (3) 国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。
- (4) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (5) 重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。
- (6) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。〔「相互作用」の項参照〕
- (8) 高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (9) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

（解説）

- (1)、(2)、(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。
- (3)．テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の添付文書記載を参考に記載した。
- (5)、(6)、(7)、(9)．フルオロウラシルの添付文書記載に従って記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(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

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1) 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。
(2) 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。
(3) 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。
(4) 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)

(1) ～ (3) . フルオロウラシルの添付文書の記載に従い追記した。

(4) . 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(平成19年8月自主改訂)した。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

(1) 副作用の概要

レボホリナート・フルオロウラシル療法 of 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^{注)}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%)、血色素減少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^{注)}以上の臨床検査値異常例は、白血球減少59例(17.6%)、血色素減少30例(8.9%)、血小板減少8例(2.4%)であった。[承認時の集計]

注) 日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986年

1) 重大な副作用と初期症状

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、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(頻度不明)

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(頻度不明)

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(頻度不明)

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**（頻度不明）
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**（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**（頻度不明）
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**（頻度不明）
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**（頻度不明）
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**（頻度不明）、**重篤な口内炎**（0.1～5%未満）
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**（頻度不明）
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)**（頻度不明）
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**（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**（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**（頻度不明）
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 (頻度不明)
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。

(解説)

- (1) ~ (3). フルオロウラシルの記載に従って記載した。
- (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「アナフィラキシー様症状」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)
- (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 (2001年9月自主改訂) した。
- (6). フルオロウラシルの記載に従って記載した。
- (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)
- (8) ~ (11). フルオロウラシルの記載に従って記載した。
- (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。
- (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)
- (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)
- (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)
- (16). 「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、レボホリナート・フルオロウラシル療法として本剤と併用されるフルオロウラシルの添付文書に新たに記載されたため、これらの副作用に関する注意を追記 (2001年9月自主改訂) した。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度		
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
消化器 ^{注1)}	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	下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇	AL-P 上昇、LDH 上昇	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿	クレアチニンクリアランス低下、血尿
精神神経系		しびれ	めまい、末梢神経障害
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化	糜爛、水疱、浮腫、紅潮、そう痒感、爪の異常、光線過敏症
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		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎
その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、電解質異常 (低ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低カルシウム血症)	頭痛、耐糖能異常、白血球増多、CRP 上昇、好酸球増多

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。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(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)

副作用評価対象例数		336 例		
副作用及び臨床検査値異常発現例数		297 例		
副作用及び臨床検査値異常発現率 (%)		88.4%		
副作用症状発現例数		261 例		
副作用症状発現率 (%)		77.7%		
副作用症状発現件数		721 件		
副作用症状の種類		発現例数 /対象例数	発現率 (%)	グレード3*1以上の 副作用発現例数 (%)
消化器系	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)
	手掌紅斑・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 (症状不明)	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)
	けん怠感	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 (-)	

副作用症状発現例数		252 例		
副作用症状発現率 (%)		75.0%		
副作用症状発現件数		639 件		
副作用症状の種類		発現例数 /対象例数	発現率 (%)	グレード3* ¹ 以上の 副作用発現例数 (%)
血液	白血球数減少	204/336	60.7	59 (17.6)
	血色素減少	136/336	40.5	30 (8.9)
	血小板数減少	46/336	13.7	8 (2.4)
肝機能	GOT 上昇	31/334	9.3	0 (-)
	GPT 上昇	29/334	8.7	0 (-)
	総ビリルビン上昇	29/334	8.7	2 (0.6)
	AL-P 上昇	15/327	4.6	1 (0.3)
	LDH 上昇* ²	12/313	3.8	0 (-)
	AL-P 低下* ²	1/170	0.6	0 (-)
腎機能	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* ²	48/332	14.5	0 (-)
	アルブミン低下* ²	31/312	9.9	0 (-)
	ミオグロビン低下* ²	1/1	(-)	0 (-)
	CPK 上昇* ²	1/1	(-)	0 (-)
	カリウム低下* ²	1/1	(-)	0 (-)
尿所見	尿蛋白	9/252	3.6	0 (-)
	ウロビリノーゲン* ²	7/244	2.9	0 (-)
	尿糖* ²	6/254	2.4	0 (-)
	尿沈渣* ²	6/188	3.2	0 (-)

*1: 「日本癌治療学会『固形がん化学療法効果増強判定基準の副作用記載様式』」

*2: 「固形がん化学療法効果増強判定基準の副作用記載様式」に記載のない項目であり、
グレード1とした。

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者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。

（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。

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。]

（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。

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]。

（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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

(2) 投与时

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3) 調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

(解説)

- (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。
- (2) 静脈内投与時の一般的な注意を記載した。
- (3) 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。

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。

(解説)

- (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。
- (3) . 葉酸の投与により悪性貧血又はビタミン B₁₂ 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 B₁₂ 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（平成 19 年 8 月自主改訂）した。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。

16. その他

レボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、使用上の注意に注意すること。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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。

2. 毒性

(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 ₅₀ (mg/kg)	♂600、♀500	♂883、♀865	♂、♀>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	♂、♀>200
イヌ	静脈内 4週間	15、30、60	♂、♀>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) 生殖発生毒性試験

1. 胎児試験

該当資料なし

2. 変異誘発試験

(復帰突然変異試験)

レボホリナートカルシウム (10~5000 µg/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 (313~5000 µg/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 µg/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) その他の特殊毒性

1. 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。

2. 局所刺激

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。

3. 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なら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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

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

4. 承認条件

なし

5. 包装

アイソボリン点滴静注用 25mg：[バイアル] 25mg×10

アイソボリン点滴静注用 100mg：[バイアル] 100mg×5

6. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬 なし

同効薬 ロイコボリン[®]注 3mg、ロイコボリン[®]錠 5mg、ロイコボリン[®]錠 25mg

7. 国際誕生年月日

1991年3月9日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

[25mg] 承認年月日：2008年6月20日（旧販売名：1999年6月16日）

承認番号：22000AMX00879（旧販売名：21100AMY00140）

[100mg] 承認年月日：2008年6月20日（旧販売名：2006年3月10日）

承認番号：22000AMX00802（旧販売名：21800AMX10390）

9. 薬価基準収載年月日

[25mg] 2008年6月20日

[100mg] 2008年6月20日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2005年2月14日：レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

11. 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

12. 再審査期間

1999年6月16日～2005年6月15日（終了）

13. 長期投与の可否

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

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

25mg : 3929407D1160

100mg : 3929407D2108

15. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法 22 (4) : 521, 1995 [L70010000074]
- 2) 菅野 康吉ほか：癌と化学療法 22 (5) : 627, 1995 [L70010000075]
- 3) 赤沢 修吾ほか：日本癌治療学会誌 30 (3) : 569, 1995 [L70010000119]
- 4) 竹田 彬一ほか：癌と化学療法 22 (7) : 903, 1995 [L70010000077]
- 5) 吉野 正曠ほか：癌と化学療法 22 (6) : 785, 1995 [L70010000076]
- 6) 小西 孝司ほか：癌と化学療法 22 (7) : 925, 1995 [L70010000078]
- 7) Sugimoto, Y. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 30 : 417, 1992 [L70010000012]
- 8) Kase, S. et al. : Surg Today 23 (7) : 615, 1993 [L70010000045]
- 9) 加瀬 卓ほか：日本外科学会誌 94 (6) : 659, 1993 [L70010000118]
- 10) 川田 和仁ほか：薬理と治療 22 (9) : 3889, 1994 [L70010000129]
- 11) 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法 20 (4) : 485, 1993 [L70010000073]

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

外国における結腸・直腸癌に対するレボホリナートカルシウム製剤の承認状況

国名	承認年月
フランス	1992年 8月
ベルギー	1993年 6月
ルクセンブルグ	1994年 4月
カナダ	1994年 4月
ドイツ	1995年 5月
スウェーデン	1995年 6月
オーストリア	1995年 7月
スペイン	1996年 4月
ポルトガル	1996年 5月
南アフリカ	1996年 12月
ノルウェイ	1997年 2月
フィンランド	1997年 5月
アイスランド	1997年 9月
アイルランド	1997年 9月
デンマーク	1998年 2月
英国	1998年 6月
ギリシャ	2000年 1月

(2006年2月現在)

XIII. 備考

その他の関連資料

なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

