2025年6月改訂（第14版）

日本標準商品分類番号
873929

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

活性型葉酸製剤
レボホリナートカルシウム水和物

レボホリナート点滴静注用25「オーハラ」
レボホリナート点滴静注用100「オーハラ」

LEVOFOLINATE FOR I.V.INFUSION 25「OHARA」
LEVOFOLINATE FOR I.V.INFUSION 100「OHARA」

剤形	注射剤(用時溶解)
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	静注用25 ：1バイアル中日局レボホリナートカルシウム水和物 31.9mg(レボホリナートとして25.0mg) 静注用100：1バイアル中日局レボホリナートカルシウム水和物 127.6mg(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 Levofolinate Hydrate [JAN]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2007年 3 月15日 薬価基準収載年月日:2007年 7 月 6 日 販売開始年月日:2007年 7 月 6 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社　お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL　https://www.ohara-ch.co.jp

本IFは2023年9月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

IF 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・表現には薬機法の広告規則や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，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 を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい.

目　　次

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

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

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

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

Ⅴ　治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 11
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 11
3. 用法及び用量 …… 11
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 12
5. 臨床成績 …… 12

Ⅵ　薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 15
2. 薬理作用 …… 15

Ⅶ　薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 16
2. 薬物速度論的パラメータ …… 16
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 16
4. 吸収 …… 17
5. 分布 …… 17
6. 代謝 …… 17
7. 排泄 …… 18
8. トランスポーターに関する情報 …… 18
9. 透析等による除去率 …… 18
10. 特定の背景を有する患者 …… 18
11. その他 …… 18

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 …… 19
2. 禁忌内容とその理由 …… 19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 20
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 20
7. 相互作用 …… 22
8. 副作用 …… 23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 25
10. 過量投与 …… 25
11. 適用上の注意 …… 25
12. その他の注意 …… 26

Ⅸ　非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 27
2. 毒性試験 …… 27

Ⅹ　管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 28
2. 有効期間 …… 28
3. 包装状態での貯法 …… 28
4. 取扱い上の注意 …… 28
5. 患者向け資材 …… 28
6. 同一成分・同効薬 …… 28
7. 国際誕生年月日 …… 28
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 …… 28
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 …… 29
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 …… 30
11. 再審査期間 …… 30
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 30
13. 各種コード …… 31
14. 保険給付上の注意 …… 31

ＸⅠ　文献
1. 引用文献 ····· 32
2. その他の参考文献 ····· 32

ＸⅡ　参考資料
1. 主な外国での発売状況 ····· 33
2. 海外における臨床支援情報 ····· 33

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 ····· 34
2. その他の関連資料 ····· 35

付表 ····· 39

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
γ-GPT	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミントランスペプチダーゼ
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
$t_{1/2}$	elimination half-life	半減期
tmax	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

レボホリナートカルシウム水和物(一般名)は活性型葉酸製剤であり、本邦では1999年10月に上市されている。

レボホリナート点滴静注用25及び100「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食0331015別表1及び別表2-(1)(付表参照)に基づき申請し、2007年7月6日に発売する運びとなった。

その後、治癒切除不能な膵癌に対する効能・効果追加、用法・用量変更追加の一部変更承認申請を行い、2014年5月に承認を取得した。さらに小腸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する効能・効果追加の一部変更承認申請を行い、2018年9月及び2023年9月にそれぞれ承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は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．薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 重大な副作用として、**激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー、白質脳症、精神・神経障害、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、間質性肺炎、消化管潰瘍、重篤な口内炎 、手足症候群、播種性血管内凝固症候群(DIC)、嗅覚脱失、高アンモニア血症、急性膵炎**が報告されている。(「Ⅷ．安全性(使用上の注意等)に関する項目」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
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

レボホリナート点滴静注用 25「オーハラ」

レボホリナート点滴静注用 100「オーハラ」

(2) 洋名

LEVOFOLINATE FOR I.V. INFUSION 25「OHARA」

LEVOFOLINATE FOR I.V. INFUSION 100「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

レボホリナートカルシウム水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

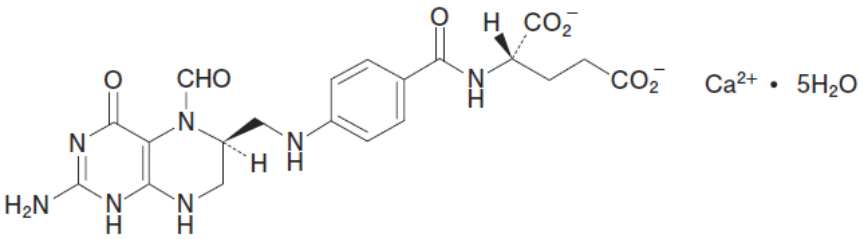
Calcium Levofolinate Hydrate（JAN）

Calcium Levofolinate（INN）

(3) ステム

特になし

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

(1) 分子式：$C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot 5H_2O$

(2) 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 命名法）

６．慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：OHK7801(レボホリナート点滴静注用 25「オーハラ」)

OHK7802(レボホリナート点滴静注用 100「オーハラ」)

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

表．溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
水	やや溶けにくい
メタノール	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点(分解点)，沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度$[\alpha]_D^{25}$：-10～-15°

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

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「レボホリナートカルシウム水和物」による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(3) カルシウム塩の定性反応

定量法

日局「レボホリナートカルシウム水和物」による。

液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(用時溶解)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	レボホリナート点滴静注用25「オーハラ」	レボホリナート点滴静注用100「オーハラ」
性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊	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

販売名	レボホリナート点滴静注用25「オーハラ」	レボホリナート点滴静注用100「オーハラ」
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)	1.1～1.3 (レボホリナート 5 mg/mL 生理食塩液)	
比重※	1.021 (20℃、5mg/mL ブドウ糖注射液 5%) 1.008 (20℃、5mg/mL 生理食塩液)	1.023 (20℃、10mg/mL ブドウ糖注射液 5%) 1.011 (20℃、10mg/mL 生理食塩液)

※平均値、n=3

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レボホリナート点滴静注用25「オーハラ」	レボホリナート点滴静注用100「オーハラ」
成分・含量 (1 バイアル中)	日局レボホリナートカルシウム水和物 31.9mg (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 127.6mg (レボホリナートとして 100.0mg)
添加剤 (1 バイアル中)	D-マンニトール　25.0mg 塩酸　適量 水酸化ナトリウム　適量	D-マンニトール　100.0mg 塩酸　適量 水酸化ナトリウム　適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

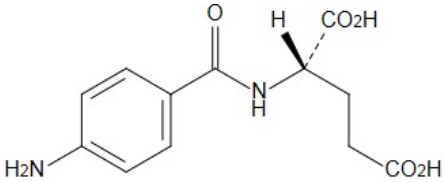
３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

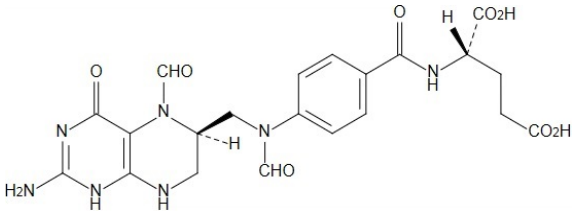
４．力価

該当しない

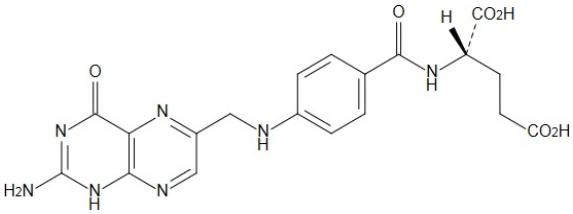
５．混入する可能性のある夾雑物[1)]



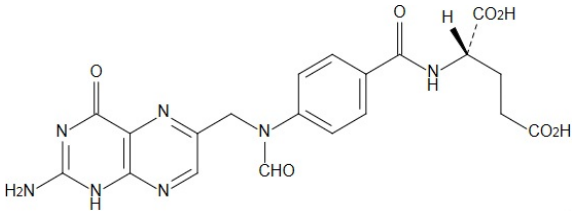
(2*S*)-2-[(4-aminobenzoyl)amino]pentanedioic acid



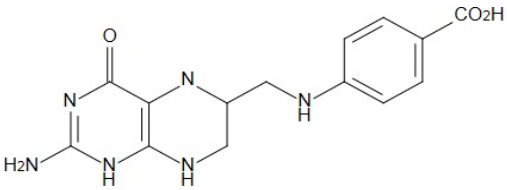
5-10-ジホルミルテトラヒドロ葉酸



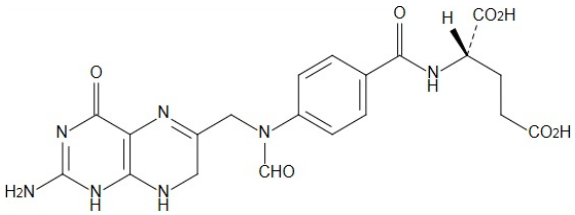
葉酸



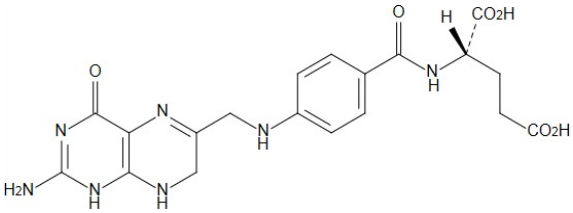
10-ホルミル葉酸



5-ホルミルテトラヒドロプテロイン酸



10-ホルミルジヒドロ葉酸



ジヒドロ葉酸

(2*S*)-2-[[4-[[[(6*R*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl]amino]benzoyl]amino]-pentanedioic acid

６．製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性試験[2,3)]

・ 保存形態：バイアルを紙箱に入れ、封を施した。
・ 保存条件：25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)
・ 保存期間：36 ヵ月
・ 試験項目：性状、pH、純度試験(類縁物質)、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、定量
・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

1) レボホリナート点滴静注用25「オーハラ」[2)]

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)	36 ヵ月	ガラスバイアル	含量低下(規格内)。その他は変化なし。

2) レボホリナート点滴静注用100「オーハラ」[3)]

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)	36 ヵ月	ガラスバイアル	全て変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験[4,5)]

・ 保存形態：バイアルを紙箱に入れ、封を施した。
・ 保存条件：40℃(±1℃)，75%RH(±5%RH)
・ 保存期間：6 ヵ月
・ 試験項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験(類縁物質)、質量偏差試験、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量
・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

レボホリナート点滴静注用 25、100「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)	6 ヵ月	ガラスバイアル	全て変化なし。

７．調製法及び溶解後の安定性

(1) 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。(「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)

(2) 溶解後の安定性[6)]

本剤について、各種輸液に溶解したもの(レボホリナート 0.1mg/mL)を室温、室内散光下又は遮光下、ガラスバイアル(密封)で保存し、外観観察、pH 測定、定量を行った。

輸液	保存条件	24 時間後
生理食塩液	散光下	外観・pH：変化なし、残存率：100.4%
5%ブドウ糖注射液	散光下	外観・pH：変化なし、残存率：100.1%
ラクテック注	散光下	外観・pH：変化なし、残存率：100.2%
	遮光下	外観：変化なし、残存率：100.0%
KN 補液 3B	散光下	外観・pH：変化なし、残存率：99.5%
	遮光下	外観：変化なし、残存率：99.7%
ソリタ-T3 号	散光下	外観・pH：変化なし、残存率：98.3%
	遮光下	外観：変化なし、残存率：98.5%
ヴィーン D 注	散光下	外観・pH：変化なし、残存率：99.1%
	遮光下	外観：変化なし、残存率：98.6%
フィジオゾール･3 号	散光下	外観・pH：変化なし、残存率：95.9%
	遮光下	外観：変化なし、残存率：95.8%

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

「ⅩⅢ．備考 2.その他の関連資料」の項を参照

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

レボホリナート点滴静注用 25「オーハラ」：10 バイアル

レボホリナート点滴静注用 100「オーハラ」： 5 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色ガラスバイアル

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

〈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^2（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始 1 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600mg/m^2（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^2（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m^2（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600mg/m^2（体表面積）を 22 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。
・ 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m^2（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m^2（体表面積）を 24 時間かけて持続静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。
・ 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m^2（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m^2（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400～3000mg/m^2（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^2(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m^2(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400mg/m^2(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

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

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調査・試験の概要

該当資料なし

(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[7)]。

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[8,9)]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^2、ホリナート400mg/m^2[注1)]、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM1000mg/m^{2}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[注2)] 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^{3}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[注3)]
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^{2}は本剤200mg/m^{2}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^2、レボホリナート 200mg/m^2、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m^2を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m^2を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m^2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[注1)]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^3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[9,10)]。

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．薬理学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)[注)]
フルオロウリジン(FUrd)[注)]
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、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

レボホリナートは、Biochemical Modulation によりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン一リン酸(FdUMP)が、チミジル酸合成酵素(thymidylate synthase：TS)と結合し、TS 活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制し DNA 合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5, 10 メチレンテトラヒドロ葉酸(5, 10-CH_2-THF)となる。この 5, 10-CH_2-THF は FdUMP、TS と強固な三元複合体(ternary complex)を形成し、TS の解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる[11)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗腫瘍効果増強作用

1) *in vitro* 試験

ヒト結腸・直腸癌細胞(COLO201)、ヒト胃癌細胞(TMK-1、KATOⅢ)に対し 20μM 濃度のレボホリナートを用いた *in vitro* 試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている[12)]。

2) *in vivo* 試験

ヒト大腸癌 Co-4 細胞及びヒト胃癌 H-111 細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート(200mg/kg)とフルオロウラシル(90mg/kg)の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す[13,14)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

健康成人にレボホリナート125mg/m^2を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5μg/mLである。また、半減期は0.67時間である。

癌患者にレボホリナート125、250mg/m^2を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9μg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である[1,15)]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 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

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

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(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

＜参考＞

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。(「Ⅷ．安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意 (5)妊婦」の項参照)

(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

(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

該当資料なし

(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

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*-methyl tetrahydrofolate(*S*-5-CH_3-THF)が検出されている。*S*-5-CH_3-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[1,15,16]。

７．排泄

健康成人にレボホリナート 125mg/m^2 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_3-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%である[1,15]。

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 テガフール・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]

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. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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 テガフール・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]

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目　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．治療に関する項目　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」[17,18]等)を熟読すること。

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 合併症・既往歴等のある患者

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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

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。

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
テガフール・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、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(2) 併用注意とその理由

10.2併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

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[a])

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[a])

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[a])、**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[a])

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[a])、**黄疸**(頻度不明)

AST、ALT、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。

11.1.8 **急性腎障害**(0.1～5%未満[a])

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[a])

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[a])、**重篤な口内炎**(0.1～5%未満)

a:使用成績調査より頻度を算出

11.1 重大な副作用

11.1.11 **手足症候群**(0.1～5%未満[a])

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[a])

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

(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、口喝、便秘、歯肉炎、口唇炎・口角炎[a]、舌炎[a]、腹部膨満感[a]	下血[a]	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[a]		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[a]、末梢神経障害[a]		
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化、そう痒感[a]、爪の異常[a]	浮腫[a]、紅潮[a]、光線過敏症[a]、糜爛[a]	水疱
過敏症		発疹		
循環器		胸痛[a]	心電図異常(ST 上昇、T 逆転、不整脈等)[a]	胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎[a]	

a:使用成績調査より頻度を算出

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
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[a)]、白血球増多[a)]、CRP上昇[a)]、好酸球増多[a)]		耐糖能異常

a:使用成績調査より頻度を算出

９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.2 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。

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_{12}欠乏による巨赤芽球性貧血(悪性貧血等)が隠蔽されるとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：レボホリナート点滴静注用 25「オーハラ」　　処方箋医薬品[注)]

レボホリナート点滴静注用 100「オーハラ」　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：レボホリナートカルシウム水和物　該当しない

２．有効期間

使用期限：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

・ 患者向医薬品ガイド：有り

・ くすりのしおり：有り

・ その他の患者向け資材：有り

「レボホリナートの治療を受けられる患者様へ」

(大原薬品工業株式会社ホームページ(https://www.ohara-ch.co.jp)に掲載)

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：アイソボリン点滴静注用 25mg、100mg

同　効　薬：ロイコボリンカルシウム

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
レボホリナート点滴静注用 25「オーハラ」	2007 年 3 月 15 日	21900AMX00327000	2007 年 7 月 6 日	2007 年 7 月 6 日
レボホリナート点滴静注用 100「オーハラ」	2007 年 3 月 15 日	21900AMX00328000	2007 年 7 月 6 日	2007 年 7 月 6 日

９．効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加・変更年月日：2014 年 5 月 9 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
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。
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・直腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強**	**〈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〉** (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。 **〈治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法〉** 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/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 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 2400mg/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。

（____：追加部分、～～～：削除部分）

追加・変更年月日：2018 年 9 月 21 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 **結腸・直腸癌、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強**	**〈小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法〉** 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m^2(体表面積)を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m^2(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400mg/m^2(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。

(____：追加部分)

追加・変更年月日：2023 年 9 月 6 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
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**	**〈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^2(体表面積)を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m^2(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400mg/m^2(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。

(____：追加部分)

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算処理システムコード
レボホリナート点滴静注用25「オーハラ」	118137101	3929407D1080	620005715
レボホリナート点滴静注用100「オーハラ」	118144901	3929407D2043	620005727

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 第十八改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-6276(2021)
2) 大原薬品工業株式会社　社内資料：長期保存試験(点滴静注用 25)(2017年)
3) 大原薬品工業株式会社　社内資料：長期保存試験(点滴静注用 100)(2017年)
4) 大原薬品工業株式会社　社内資料：加速試験(点滴静注用 25)(2006年)
5) 大原薬品工業株式会社　社内資料：加速試験(点滴静注用 100)(2006年)
6) 大原薬品工業株式会社　社内資料：配合変化資料(2008年)
7) 有効性(アイソボリン点滴静注用：2014年6月27日承認、再審査報告書)
8) Conroy, T. et al.：N Engl J Med.2011；364(19)：1817-1825
9) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(アイソボリン点滴静注用：2013年12月20日承認、審査報告書)
10) Okusaka T. et al.：Cancer Sci.2014；105：1321-1326
11) 相羽恵介 他：BIOCHEMICAL MODULATIONの基礎と臨床(金丸龍之介、小西敏郎編集)29-39 医学書院(1995年)
12) Sugimoto Y. et al.：Cancer Chemother Pharmacol.1992；30：417-422
13) Kase S. et al.：Surg Today.1993；23(7)：615-620
14) 加瀬　卓ほか：日本外科学会雑誌.1993；94(6)：65924.
15) 川田　和仁ほか：薬理と治療.1994；22(9)：3889-3904
16) 佐々木　常雄ほか：癌と化学療法.1993；20(4)：485-491
17) 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)
18) 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)

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

本剤は海外では発売されていない。

尚、レボホリナートカルシウム水和物製剤としては海外で販売されている。

（2025 年 6 月時点）

２．海外における臨床支援情報

該当しない

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) 粉砕

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[6)]

レボホリナート点滴静注用 25・100「オーハラ」配合変化一覧表

各種輸液との配合変化

配合濃度：レボホリナートカルシウムを各種輸液で溶解(レボホリナート 0.1mg/mL)

保存条件：ガラスバイアルで密封保存、室温、室内散光下

測　　定：HPLC

※配合薬剤名は試験実施時の名称を記載

配合薬剤	保存条件	観察項目	直後	3時間後	6時間後	24時間後
生理食塩液	散光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.4	6.3	6.3	6.4
		残存率(%)※	100.0	100.1	99.5	100.4
5%ブドウ糖注射液	散光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.4	6.4	6.5	6.4
		残存率(%)※	100.0	100.1	100.3	100.1

※定量値(残存率%)は配合直後を 100%として算出

配合薬剤	保存条件	観察項目	直後	3時間後	6時間後	24時間後
ラクテック注	散光下	pH	6.6	6.6	6.5	6.6
KN補液3B	散光下	pH	5.6	5.6	5.6	5.6
ソリターT3号	散光下	pH	5.4	5.4	5.4	5.3
ヴィーンD注	散光下	pH	5.4	5.4	5.5	5.4
フィジオゾール・3号	散光下	pH	4.8	4.8	4.8	4.8

配合薬剤	保存条件	観察項目	直後	6時間後	24時間後
ラクテック注	散光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	99.8	100.2
	遮光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	99.3	100.0
KN補液3B	散光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	99.6	99.5
	遮光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	99.4	99.7
ソリターT3号	散光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	100.1	98.3
	遮光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	100.2	98.5
ヴィーンD注	散光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	99.8	99.1
	遮光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	99.8	98.6
フィジオゾール・3号	散光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	98.8	95.9
	遮光下	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		残存率(%)※	100.0	98.9	95.8

※定量値(残存率%)は配合直後を 100%として算出

各種輸液で溶解後の配合薬剤との配合変化

配合濃度：

① レボホリナートカルシウム各種輸液50mL(レボホリナート0.75mg/mL)＋デカドロン注射液3mL(デキサメタゾン3.3mg/mL)

② レボホリナートカルシウム各種輸液50mL(レボホリナート0.75mg/mL)＋カイトリル注3mg4.5mL(グラニセトロン1mg/mL)

③ レボホリナートカルシウム各種輸液 50mL(レボホリナート 0.75mg/mL)＋5-FU 注 250 協和30mL(フルオロウラシル50mg/mL)

保存条件：ガラスバイアルで密封保存、室温、室内散光下

測　　定：HPLC

※配合薬剤名は試験実施時の名称を記載

１．生理食塩液

配合薬剤	観察項目	直後	3時間後	6時間後	24時間後
デカドロン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.4	7.4	7.4	7.2
	残存率(%)※	100.0	99.8	99.5	99.2
カイトリル注3mg	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.4	5.5	5.4	5.4
	残存率(%)※	100.0	99.5	99.4	100.1
5-FU注250協和	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.3	8.4	8.3	8.4
	残存率(%)※	100.0	99.9	99.6	99.3

※定量値(残存率%)は配合直後を100%として算出

２．５%ブドウ糖注射液

配合薬剤	観察項目	直後	3時間後	6時間後	24時間後
デカドロン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.7	7.7	7.6	7.5
	残存率(%)※	100.0	99.6	99.5	99.3
カイトリル注3mg	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.5	5.5	5.5	5.5
	残存率(%)※	100.0	100.4	99.7	100.5
5-FU注250協和	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.4	8.4	8.4	8.4
	残存率(%)※	100.0	100.1	99.3	99.5

※定量値(残存率%)は配合直後を100%として算出

３．ラクテック注

配合薬剤	観察項目	直後	3時間後	6時間後	24時間後
デカドロン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.3	7.3	7.4	7.4
	残存率(%)※	100.0	100.1	100.1	98.9
カイトリル注3mg	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.7	5.7	5.7	5.7
	残存率(%)※	100.0	99.7	99.8	99.7
5-FU注250協和	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.4	8.4	8.4	8.4
	残存率(%)※	100.0	100.2	99.9	99.7

※定量値(残存率%)は配合直後を 100%として算出

４．ＫＮ補液３Ｂ

配合薬剤	観察項目	直後	3時間後	6時間後	24時間後
デカドロン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.7	6.7	6.7	6.6
	残存率(%)※	100.0	99.6	99.8	99.1
カイトリル注3mg	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.4	5.4	5.4	5.4
	残存率(%)※	100.0	99.7	99.3	98.6
5-FU注250協和	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.4	8.4	8.4	8.4
	残存率(%)※	100.0	100.1	99.9	99.0

※定量値(残存率%)は配合直後を 100%として算出

５．ソリタ-Ｔ３号

配合薬剤	観察項目	直後	3時間後	6時間後	24時間後
デカドロン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.4	6.4	6.4	6.4
	残存率(%)※	100.0	99.5	99.5	99.3
カイトリル注3mg	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.3	5.3	5.3	5.3
	残存率(%)※	100.0	99.7	99.7	98.1
5-FU注250協和	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.4	8.4	8.4	8.4
	残存率(%)※	100.0	100.1	99.9	99.9

※定量値(残存率%)は配合直後を 100%として算出

６．ヴィーンＤ注

配合薬剤	観察項目	直後	3時間後	6時間後	24時間後
デカドロン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.7	5.7	5.7	5.7
	残存率(%)※	100.0	100.1	99.8	98.2
カイトリル注3mg	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.4	5.4	5.4	5.4
	残存率(%)※	100.0	99.8	99.4	98.0
5-FU注250協和	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.4	8.4	8.3	8.4
	残存率(%)※	100.0	100.5	101.0	100.3

※定量値(残存率%)は配合直後を 100%として算出

７．フィジオゾール・３号

配合薬剤	観察項目	直後	3時間後	6時間後	24時間後
デカドロン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.5	5.5	5.5	5.5
	残存率(%)※	100.0	99.4	99.1	98.6
カイトリル注3mg	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.8	4.8	4.8	4.8
	残存率(%)※	100.0	99.4	98.6	95.4
5-FU注250協和	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.4	8.4	8.4	8.4
	残存率(%)※	100.0	100.3	100.4	99.7

※定量値(残存率%)は配合直後を 100%として算出

①

付表

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

別表1及び別表2-(1)医療用医薬品より改変

※平成17年4月1日から平成26年11月24日の間に申請した医薬品に適用された。

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

○：添付　×：添付不要　△：個々の医薬品により判断される

※本通知は平成26年11月21日薬食発1121第2号により改正された。