

還元型葉酸製剤

処方箋医薬品[※]

ホリナート錠25mg「オハラ」

FOLINATE TABLETS 25mg「OHARA」

(ホリナートカルシウム錠)

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

1

識別性・視認性を考慮した錠剤及びPTPシート。

錠剤は成分名、含量、屋号を両面印字、PTPシートは成分名、含量、屋号、GS1コードをピッチコントロールしています。



(両面印字)



2

iPackage仕様による包装です。
(詳しくは最終ページを御覧下さい)

製品名カード、剤形イメージ、GS1コードの3つの製品情報が盛り込まれています。また、解体用ミシン目を設ける事によって廃棄時の負担軽減に配慮しています。



【警告】

- ホリナート・テガフル・ウラシル療法は、**テガフル・ウラシル配合剤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ので、**緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、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実施すること**。なお、本療法の開始にあたっては、両剤の添付文書を熟読のこと。
- 本療法において**重篤な下痢**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、患者の状態を十分観察し、**激しい腹痛、下痢等の症状**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。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。
- 本療法において**劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制**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(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)**を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる**食欲不振を伴う倦怠感等の発現**に十分に注意し、**黄疸(眼球黄染)**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。
- 本療法とテガフル・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(「3.相互作用」の項参照)。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。)
- 下痢(水様便)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。)
- 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。)
- 本剤の成分又はテガフル・ウラシル配合剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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(「3.相互作用」の項参照)
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

※効能・効果、重大な副作用は Drug Information をご参照ください。



大原薬品工業株式会社

(お問い合わせ先)
〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階 TEL.03-6740-7701(代表) FAX.03-6740-7703

お客様相談室(フリーダイヤル)

当社の製品情報などはホームページで

9:00~18:00
月~金曜日(祝祭日を除く)

0120-419-363

<https://www.ohara-ch.co.jp>

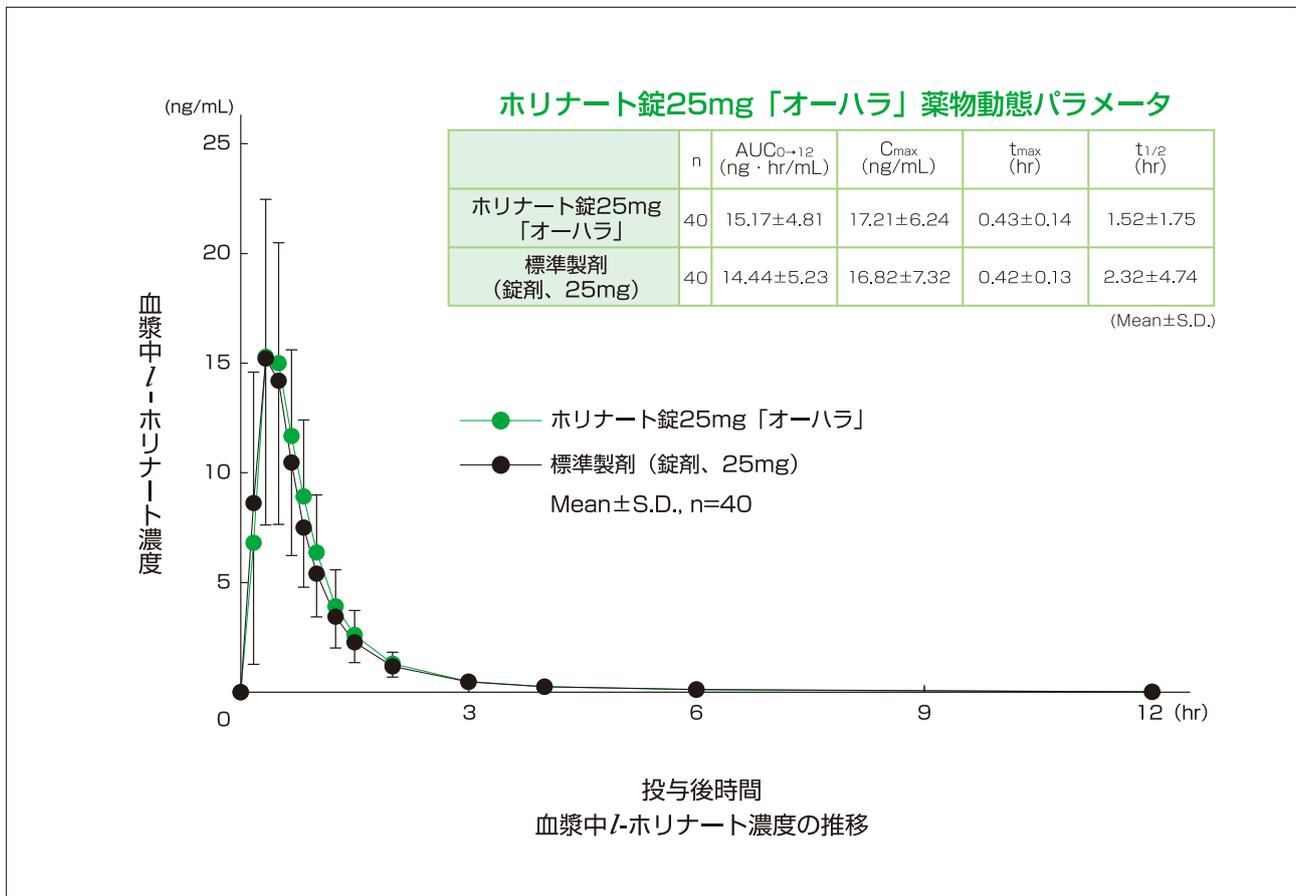
ホリナート錠25mg「オーハラ」

安定性試験

- **加速安定性試験**：最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ホリナート錠25mg「オーハラ」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(承認時資料)。
- **無包装状態での安定性試験***(測定項目：類縁物質、溶出性、硬度、含量、外観)
本剤は加温条件(40℃±2℃、6ヶ月、遮光・気密容器)加湿条件(25℃±2℃、75%RH±5%、6ヶ月、遮光・開放)及び光条件(総照射量120万lx・hr、25℃、60%RH、開放)に対して、ほとんど変化を認めなかった(社内資料)。
*錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)の評価基準により判定

生物学的同等性試験

ホリナート錠25mg「オーハラ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ホリナートとして25mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中 t -ホリナート濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された(承認時資料)。



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

還元型葉酸製剤

処方箋医薬品^{注1)}

ホリナート錠25mg「オーハラ」

FOLINATE TABLETS 25mg「OHARA」

(ホリナートカルシウム錠)

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	
873929	
承認番号	22900AMX00379000
薬価収載	2017年6月
販売開始	2017年6月

※詳細は電子添文をご参照ください。

【警告】

- ホリナート・テガフル・ウラシル療法は、**テガフル・ウラシル配合剤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ので、**緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、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実施すること。**
なお、本療法の開始にあたっては、両剤の添付文書を熟読のこと。
- 本療法において**重篤な下痢**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、患者の状態を十分観察し、**激しい腹痛、下痢等の症状**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。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。
- 本療法において**劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制**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(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)**を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる**食欲不振を伴う倦怠感等の発現**に十分に注意し、**黄疸(眼珠黄染)**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。
- 本療法とテガフル・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(「3.相互作用」の項参照)。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。)
- 下痢(水様便)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。)
- 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。)
- 本剤の成分又はテガフル・ウラシル配合剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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(「3.相互作用」の項参照)
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名	ホリナート錠25mg「オーハラ」		
成分・含量	1錠中日局ホリナートカルシウム水和物27mg(ホリナートとして25mg)を含有		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ		
色調・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
重量	直径:8.1mm 厚さ:3.4mm 166mg		
識別コード	ホリナート 25 オーハラ		

【効能・効果】

ホリナート・テガフル・ウラシル療法:

結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

術後補助療法におけるホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

ホリナート・テガフル・ウラシル療法:

通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて(約8時間ごとに)、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

テガフル・ウラシル配合剤の投与量は、通常、1日量として、テガフル300~600mg相当量(300mg/m²を基準)を1日3回に分けて(約8時間ごとに)、食事の前後1時間を避けて経口投与する。

以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。

これを1クールとして投与を繰り返す。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本療法は食事の影響を受けるので、食事の前後1時間を避けて投与すること。

【使用上の注意】

ホリナート・テガフル・ウラシル療法はテガフル・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 骨髄抑制のある患者(骨髄抑制が増強するおそれがある。)
- 肝障害又はその既往歴のある患者(肝障害が悪化するおそれがある。)
- 腎障害のある患者(副作用が強くなるおそれがある。)

(4)感染症を合併している患者(骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。)

(5)心疾患又はその既往歴のある患者(症状が悪化するおそれがある。)

(6)消化管潰瘍又は出血のある患者(症状が悪化するおそれがある。)

(7)耐糖能異常のある患者(耐糖能異常が悪化するおそれがある。)

(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(「5.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(下痢、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(下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。)

2. 重要な基本的注意

- 重篤な下痢・腸炎等が起こることがあり、**致命的な経過**をたどることがあるので、観察を十分にを行い、**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(「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照)。
- 劇症肝炎、**重篤な骨髄抑制**が起こることがあり、**致命的な経過**をたどることがあるので、**定期的(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)**を行うなど、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、休業等の適切な処置を行うこと。
- 感染症・**出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
- 小児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。
- 小児及び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。
- 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(「3.相互作用」の項参照)。

3. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ディーエスワン)

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等:フェニトイン、ワルファリンカリウム、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射、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)

4. 副作用

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。

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 骨髄抑制、**溶血性貧血等の血液障害**:汎血球減少、無顆粒球症(症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向、**溶血性貧血等**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- 劇症肝炎等の**重篤な肝障害**(【警告】の項参照)
- 肝硬変:長期投与においてAST(GOT)、ALT(GPT)の明らかな上昇を伴わずに**肝硬変**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。
- 脱水症状:激しい下痢があらわれ、**脱水症状**まで至ることがあるので、観察を十分にを行い、このような症状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。
- 重篤な腸炎:**出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、**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。
- 白質脳症等を含む**精神神経障害**:白質脳症(意識障害、小脳失調、認知症様症状等を主症状とする)や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害等があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- 狭心症、**心筋梗塞、不整脈**:**狭心症、心筋梗塞、不整脈(心室頻拍等を含む)**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等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。
- 急性腎障害、**ネフローゼ症候群**:急性腎障害、**ネフローゼ症候群**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- 嗅覚脱失:嗅覚障害があらわれ、**嗅覚脱失**まで至ることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- 間質性肺炎:**間質性肺炎(初期症状:咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 急性脾炎:**急性脾炎**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等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。
- 重篤な口内炎、消化管潰瘍、**消化管出血**:**重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、**中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)**:**皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- ショック、**アナフィラキシー**:**ショック、アナフィラキシー**があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。

(2)その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休業等の適切な処置を行うこと。なお、過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

	副作用の頻度
	頻度不明
血液	赤血球減少、血色素減少、ヘマトクリット値減少、好中球減少、好酸球増多、リンパ球減少、好塩基球増多、平均赤血球容積(MCV)増加
肝臓	肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)、総ビリルビン上昇、A/P 上昇、黄疸、脂肪肝
腎臓	蛋白尿、腎機能障害(BUN、クレアチンの上昇等)、血尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便秘、味覚異常、腹痛、心窩部痛、腹部膨満感、胃不快感、胃重感、舌炎、口唇炎、胸やけ、口角炎、口渇、胃炎、嚥下困難、腹鳴
精神神経系	倦怠感、頭痛、頭重感、耳鳴、眩暈、しびれ、興奮、末梢性ニューロパチー
皮膚 ^{注2)}	色素沈着、皮膚炎、皮膚の乾燥、手足症候群、皮膚びらん、角化、紅潮、光線過敏症、水疱、DLE 様皮疹、爪の異常、脱毛、浮腫
過敏症	発疹、痒疹、蕁麻疹、発赤
循環器	動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常(ST上昇等)
その他	総蛋白低下、LDH上昇、発熱、血糖値上昇、糖尿、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、頻尿、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下、血清カルシウム上昇、血痰、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、無月経、関節痛、灼熱感、結膜充血、咳・痰、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛、CK(CPK)上昇

注2)色素沈着、皮膚炎等の皮膚障害は手のひら、足裏等に発現しやすいとの報告がある。

5.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、特に消化器障害(下痢、口内炎等)、骨髄抑制があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.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。(テガフル・ウラシル配合剤を投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている)がある。)

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。(テガフル・ウラシル配合剤の動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。)

7.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(「2.重要な基本的注意」の項参照)。

8.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9.その他の注意

(1)本剤と併用されるテガフル・ウラシル配合剤を投与した患者に、急性白血病(前白血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。

【取扱い上の注意】

貯法：室温保存、遮光、気密容器

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ホリナート錠25mg「オーハラ」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。

【承認条件】

結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。

【包装】

(PTP)21錠(21錠×1×1袋)

42錠(21錠×1×2袋)

84錠(21錠×1×4袋)

【資料請求先・製品情報お問い合わせ先】

大原薬品工業株式会社 お客様相談室

〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階

☎ 0120-419-363 FAX 03-6740-7703

URL <https://www.ohara-ch.co.jp>

3つの製品情報を盛り込んだ iPackage 仕様としました。



iPackage

個装箱を通して3つの製品情報 (information) を提供いたします。

3つの「i」

剤形イメージ

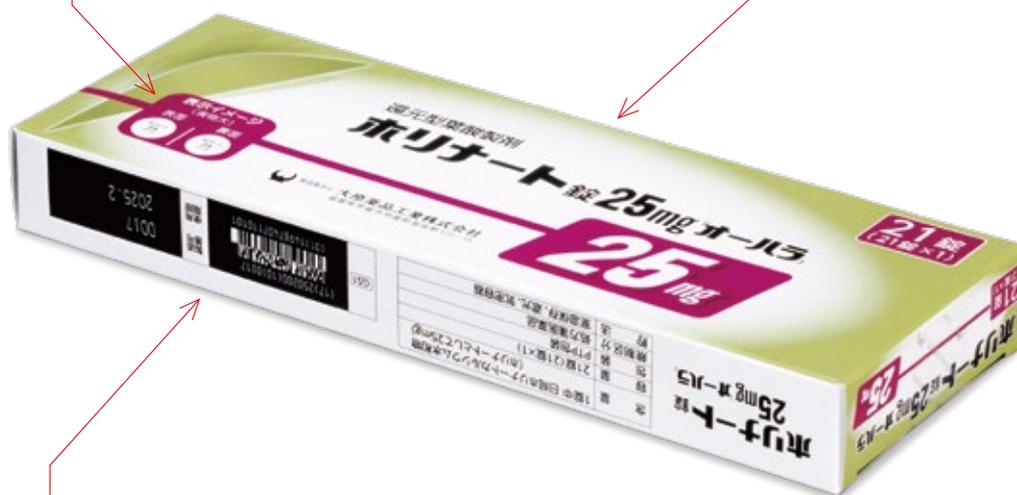
開封前に剤形の概要を確認することができます。



製品名カード

切り離して薬剤棚の製品名カードとして使用することができます。

ホリナート錠25mg オールス



GS1コード

- ①専用アプリ「添文ナビ®」より最新の電子添文を確認することができます。
- ②変動情報 (製造番号、使用期限) 及び販売包装単位などを確認することができます。



製造販売元 大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15