

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2013に準拠して作成

活性型葉酸製剤

レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」

レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」

レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」

Levofolinate

剤形	用時溶解注射剤			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋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水和物を以下の量含有する。 25mg：31.8mg（レボホリナートとして25.0mg） 50mg：63.5mg（レボホリナートとして50.0mg） 100mg：127.1mg（レボホリナートとして100.0mg）			
一般名	和名：レボホリナートカルシウム水和物 洋名：Calcium Levofolinate Hydrate			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		承認年月日	薬価基準収載	販売年月日
	25mg	2007年3月15日	2007年7月6日	2007年7月6日
	50mg	2007年3月15日	2007年7月6日	2007年7月6日
	100mg	2008年7月10日	2008年11月7日	2008年11月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/			

本IFは2019年5月改訂（第8版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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

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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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版、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2013」（以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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材であり、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。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	12
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	13
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	13
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	14
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	14
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	14
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	14
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	15
3. 有効成分の確認試験法	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
4. 有効成分の定量法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
IV. 製剤に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
1. 剤形	4	5. 慎重投与内容とその理由	16
2. 製剤の組成	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
3. 注射剤の調製法	4	7. 相互作用	17
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4	8. 副作用	17
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	9. 高齢者への投与	20
6. 溶解後の安定性	7	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	20
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	11. 小児等への投与	20
8. 生物学的試験法	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	13. 過量投与	20
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	14. 適用上の注意	20
11. 力価	9	15. その他の注意	20
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	16. その他	20
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	IX. 非臨床試験に関する項目	21
14. その他	9	1. 薬理試験	21
V. 治療に関する項目	10	2. 毒性試験	21
1. 効能又は効果	10		
2. 用法及び用量	10		
3. 臨床成績	11		

X. 管理的事項に関する項目	22
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
11. 薬価基準収載年月日	22
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	23
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	25
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25
X I. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
X II. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
X III. 備考	26
付表 1—1	27
付表 1—2	28
付表 1—3	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、レボホリナートカルシウム水和物を有効成分とする活性型葉酸製剤である。

「レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」」, 「レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」」及び「レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験等を実施し、「レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」」及び「レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」」は 2007 年 3 月 15 日に承認を取得し、2007 年 7 月 6 日に販売を開始した。

又、「レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」」は 2008 年 7 月 10 日に承認を取得し、2008 年 11 月 7 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

「レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」」, 「レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」」及び「レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」」は 2014 年 4 月 23 日付けで、「治癒切除不能な膵癌」の効能・効果及び用法・用量が追加された。

「レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」」, 「レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」」及び「レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」」は 2018 年 11 月 21 日付けで、「小腸癌」の効能・効果及び用法・用量が追加された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、レボホリナートカルシウム水和物を有効成分とする活性型葉酸製剤である。
- (2) 製剤規格として、点滴静注用 25mg, 点滴静注用 50mg 及び点滴静注用 100mg の 3 製剤がある。
- (3) 医療事故防止の目的で、25mg 及び 50mg は二層ラベル、100mg は副片付ラベルとなっている。
- (4) 重大な副作用（頻度不明）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、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）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、溶血性貧血が報告されている。

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 25mg「日医工」
レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」
レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」

(2) 洋名

Levofolinate

(3) 名称の由来

一般名より

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)

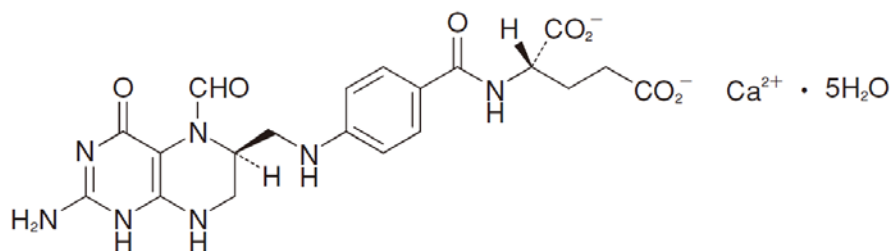
(2) 洋名 (命名法)

Calcium Levofolinate Hydrate (JAN)

(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 · 5H₂O

分子量 : 601.58

5. 化学名 (命名法)

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)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

419573-16-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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 $[\alpha]_D^{25}$ ： $-10 \sim -15^\circ$ （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

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

本品につき臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 定性反応

本品はカルシウム塩の定性反応(2)及び(3)を呈する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸水素二ナトリウム，メタノール，テトラブチルアンモニウムヒドロキシド，リン酸混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形：用時溶解して用いる注射剤

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 (25mg/2.5mL 水溶液)
浸透圧比*	約 1 (5mg/mL 生理食塩液)

※：生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 バイアル中レボホリナートカルシウム水和物を以下の量含有する。

25mg： 31.8mg (レボホリナートとして 25.0mg)

50mg： 63.5mg (レボホリナートとして 50.0mg)

100mg：127.1mg (レボホリナートとして 100.0mg)

(2) 添加物

25mg：D-マンニトール 25mg, pH 調節剤

50mg：D-マンニトール 50mg, pH 調節剤

100mg：D-マンニトール 100mg, pH 調節剤

(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

3. 注射剤の調製法

(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, 50mg 製剤の場合は 5～10mL, 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。(「VIII - 14. 適用上の注意」の項参照)

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⁾

本品につき加速試験（40℃，75%RH，6 ヶ月）を行った結果，レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」，レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」及びレボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」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。

◇レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態（バイアル包装）]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <帯微黄白色～淡黄白色の 粉末又は塊>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	適合	同左	同左	同左
確認試験 (定性反応，紫外可視吸光度測定法)	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	適合	同左	同左	同左
pH <6.8～8.2>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	7.16～7.18 7.18～7.20 7.18～7.20	7.40～7.45 7.39～7.40 7.36～7.38	7.44～7.51 7.47～7.53 7.42～7.46	7.72～7.77 7.62～7.67 7.67～7.71
浸透圧比 <1.1～1.3>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	1.14 1.14 1.14	1.14 1.14 1.14	1.14～1.15 1.14～1.15 1.14～1.15	1.14 1.14～1.15 1.14～1.15
純度試験（溶状，HPLC） <※1>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	適合	同左	同左	同左
水分（%） <5.0%以下>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	1.80～2.37 1.50～1.97 1.51～2.14	1.86～2.08 1.58～1.76 1.72～1.84	2.11～2.28 1.87～1.92 2.05～2.16	2.59～2.78 2.57～2.62 2.75～2.83
含量（%）※2 <96.0～105.0%>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	100.8～101.5 100.3～100.8 100.4～101.6	101.5～101.6 99.9～100.0 101.0～101.4	100.7～101.1 99.8～100.1 100.8～101.5	101.2～101.5 99.4～99.6 101.2～101.5

その他，エンドトキシン試験，不溶性異物試験，不溶性微粒子試験及び無菌試験を実施し，適合していることを確認した。

※1：溶状：液は黄色澄明，類縁物質 A：1.0%以下，類縁物質 C：0.3%以下，類縁物質 D：0.25%以下，左記以外の個々の類縁物質：0.5%以下，総類縁物質：1.5%以下 ※2：表示量に対する含有率（%）

◇レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (バイアル包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <帯微黄白色～淡黄白色の 粉末又は塊>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	適合	同左	同左	同左
確認試験 (定性反応, 紫外可視吸光度測定法)	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	適合	同左	同左	同左
pH <6.8～8.2>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	7.42～7.49 7.43～7.50 7.35～7.39	7.67～7.69 7.63～7.67 7.61～7.66	7.79～7.81 7.75～7.77 7.72～7.77	7.86～7.99 7.91～7.95 7.89～7.93
浸透圧比 <1.1～1.3>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	1.14～1.15 1.14 1.14	1.14～1.15 1.14～1.15 1.14～1.15	1.15 1.15 1.15	1.14 1.14～1.15 1.14～1.15
純度試験 (溶状, HPLC) <※1>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	適合	同左	同左	同左
水分 (%) <5.0%以下>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	1.99～2.27 1.68～2.06 1.84～1.89	2.13～2.22 1.73～1.83 1.95～2.05	2.18～2.26 1.85～1.95 2.10～2.15	2.45～2.78 2.28～2.40 2.57～2.63
含量 (%) ※2 <95.0～105.0%>	LEV25I-1 LEV25I-2 LEV25I-3	101.4 100.8 100.8	101.3 100.9 101.2	100.9 100.6 100.9	100.9 100.5 100.3

その他, エンドトキシン試験, 不溶性異物試験, 不溶性微粒子試験及び無菌試験を実施し, 適合していることを確認した。

※1: 溶状: 液は黄色澄明, 類縁物質 A: 1.0%以下, 類縁物質 C: 0.3%以下, 類縁物質 D: 0.25%以下, 左記以外の個々の類縁物質: 0.5%以下, 総類縁物質: 1.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

◇レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (バイアル包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <帯微黄白色～淡黄白色の 粉末又は塊>	LEV1-001 LEV1-002 LEV1-003	適合	同左	同左	同左
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	LEV1-001 LEV1-002 LEV1-003	適合	同左	同左	同左
pH <6.8～8.2>	LEV1-001 LEV1-002 LEV1-003	7.30～7.31 7.32～7.32 7.34～7.35	7.44～7.46 7.43～7.45 7.46～7.48	7.57～7.60 7.63～7.64 7.61～7.62	7.68～7.71 7.71～7.73 7.73～7.75
純度試験 (溶状, HPLC) <※1>	LEV1-001 LEV1-002 LEV1-003	適合	同左	同左	同左
水分 (%) <8.0%以下>	LEV1-001 LEV1-002 LEV1-003	2.18～2.30 2.29～2.34 1.89～2.54	—	—	3.29～3.80 3.38～3.72 3.10～3.67
含量 (%) ※2 <95.0～105.0%>	LEV1-001 LEV1-002 LEV1-003	102.7～102.9 102.4～103.0 102.9～103.1	103.0～103.2 102.9～103.3 102.6～103.2	101.3～101.6 101.4～101.7 101.3～101.5	100.1～100.5 100.4～100.6 100.3～100.4

その他, エンドトキシン試験, 不溶性異物試験, 不溶性微粒子試験及び無菌試験を実施し, 適合していることを確認した。

※1: RRT 約 0.8 の類縁物質: 1.0%以下, RRT 約 1.3 の類縁物質(N₁₀-ホルミル葉酸): 0.25%以下, RRT 約 1.3 の類縁物質(葉酸): 0.3%以下, 左記以外の個々の類縁物質: 0.5%以下, 総類縁物質: 1.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

6. 溶解後の安定性²⁾

試験方法：レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」1バイアルを以下溶解液 33mL でそれぞれ溶解する。(注射用水 33mL, 生理食塩液 33mL, 5%ブドウ糖液 33mL)

保存条件：室温・室内散光下

◇レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」の溶解後の安定性 (室温・室内散光下)

溶解液	試験項目	溶解後の経過時間					
		配合直後	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間
注射用水 (33mL)	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	6.78	6.79	6.70	6.66	6.68	6.62
	残存率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.3	99.7
生理食塩液 (33mL)	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	6.67	6.67	6.63	6.57	6.49	6.48
	残存率(%)	100.0	100.7	100.3	100.3	101.0	100.0
5%ブドウ糖液 (33mL)	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	6.66	6.60	6.60	6.52	6.53	6.54
	残存率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	101.0	99.7

添付文書からの抜粋 <適用上の注意：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。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

(1) pH 変動試験³⁾

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl(A) mL 0.1mol/L NaOH(B)mL	最終 pH	残存率 (%)	
				最終 pH 到達直後	24時間後
レボホリナート点滴 静注用 25mg「日医工」 (注射用水 10mL で溶解)	6.39	(A) 10.0mL	1.44	74.1	1.5
		(B) 10.0mL	12.52	100.7	96.0

(試料溶液調製時の含量を 100 とした。)

◇レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」の pH 変動スケール

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
	← 0.1mol/L HCl 消費量 10.0mL							0.1mol/L NaOH → 消費量 10.0mL								
	1.44							6.39							12.52	

(2) 配合変化試験⁴⁾

1) 2剤配合変化試験 (輸液との配合)

レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」1 バイアルを輸液 500mL にそれぞれ溶解した。

[保存条件：室温，室内散光下]

輸液(容量) ＜成分名等＞	試験項目	配合後の時間					
		配合直後	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間
生理食塩液 (500mL) ＜生理食塩液＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	6.32	6.30	6.44	6.32	6.28	6.30
	残存率(%)	100.0	100.2	100.0	99.8	99.3	100.0
5%ブドウ糖液 (500mL) ＜ブドウ糖＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	5.82	5.81	5.88	5.84	5.83	5.85
	残存率(%)	100.0	100.2	100.3	99.8	98.6	98.6
ソリタ T3号 (500mL) ＜維持液＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	5.16	5.17	5.16	5.17	5.16	5.16
	残存率(%)	100.0	101.0	98.9	98.9	97.9	98.1
ポタコール R (500mL) ＜マルトース加乳酸リンゲル＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	4.90	4.90	4.89	4.90	4.90	4.89
	残存率(%)	100.0	99.1	99.2	99.3	95.3	94.6
アミノフリード (500mL) ＜アミノ酸・糖・電解質＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	6.67	6.65	6.63	6.60	6.57	6.54
	残存率(%)	100.0	98.1	99.1	98.6	97.1	98.4
プラスアミノ(500mL) ＜総合アミノ酸製剤 (ブドウ糖加)＞	外観	微黄色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	4.54	4.54	4.54	4.54	4.54	4.52
	残存率(%)	100.0	100.6	98.2	98.3	95.0	91.4

2) 3剤配合変化試験 (輸液及び 5-FU 注 250 協和との配合)

レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」1 バイアル及び 5-FU 注 250 協和 2 管(500mg)を輸液類 500mL に溶解した。 [保存条件：室温，室内散光下]

輸液(容量) ＜成分名等＞	試験項目	配合後の時間					
		配合直後	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間
生理食塩液 (500mL) ＜生理食塩液＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	8.32	8.32	8.38	8.37	8.34	8.34
	残存率(%)	100.0	102.3	100.9	100.4	100.1	97.6
5%ブドウ糖液 (500mL) ＜ブドウ糖＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	8.31	8.31	8.37	8.36	8.32	8.33
	残存率(%)	100.0	99.9	102.8	101.4	101.4	99.1
ソリタ T3号 (500mL) ＜維持液＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	8.25	8.24	8.31	8.29	8.26	8.25
	残存率(%)	100.0	100.4	101.8	100.0	100.2	98.3
ポタコール R (500mL) ＜マルトース加乳酸リンゲル＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	8.10	8.08	8.15	8.13	8.10	8.10
	残存率(%)	100.0	99.6	99.8	101.1	100.3	98.2
アミノフリード (500mL) ＜アミノ酸・糖・電解質＞	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	7.49	7.36	7.41	7.37	7.32	7.31
	残存率(%)	100.0	102.6	101.9	104.4	101.4	99.3
プラスアミノ(500mL) ＜総合アミノ酸製剤 (ブドウ糖加)＞	外観	微黄色澄明	同左	同左	同左	淡黄色澄明	同左
	pH	6.25	6.25	6.30	6.28	6.25	6.23
	残存率(%)	100.0	99.8	99.2	101.4	101.8	104.8

添付文書からの抜粋 ＜適用上の注意：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。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

<25mg, 50mg>

(1) 定性反応

本品を水に溶かした液は、カルシウム塩の定性反応(2), (3)及び(4)を呈する。

(2) 紫外可視吸光度測定法

本品の水溶液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 217～221nm 及び 284～288nm に吸収の極大を示す。

<100mg>

紫外可視吸光度測定法

本品の水溶液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 218～222nm 及び 285～289nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸水素二ナトリウム液，メタノール，テトラブチルアンモニウムヒドロキシ
試液，リン酸 混液

11. 力価

該当資料なし

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

該当資料なし

14. その他

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，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

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。

(2) 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

- 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。

(3) 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/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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。（「重要な基本的注意」の項参照）

（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、50mg製剤の場合は5～10mL、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。（「適用上の注意」の項参照）

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

該当資料なし

（4）探索的試験

該当資料なし

（5）検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

ホリナートカルシウム, 葉酸, フルオロデオキシウリジン, フルオロウリジン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁾

フルオロウラシルは, 代謝されて活性体のフルオロデオキシウリジナーリン酸 (FdUMP) となり, チミジル酸合成酵素 (TS) と結合してその活性を阻害する。その結果, チミジル酸合成が減少し, DNA合成が抑制される。レボホリナートは細胞内で還元されて5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸となり, FdUMP及びTSと複合体を形成することで, TSからのFdUMPの解離を遅延させ, フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する。

(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 - 7. 相互作用」の項参照)

(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) 解析方法

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

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(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. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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

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、使用上の注意に留意すること。

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」、「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（「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）

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

(「V. 治療に関する項目」を参照)

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。]

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。（「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。
- (10) 小腸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：レボホリナートカルシウム（小腸癌）」等）を熟読すること。

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。

(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
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**：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。

続き

- 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) **急性腎障害** : 急性腎障害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), 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 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), 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 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。

続き

(3) 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。

	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・口角炎、舌炎、腹部膨満感、下血、胸やけ
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、血尿、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、末梢神経障害
皮膚	色素沈着、脱毛、落屑、紅斑、表皮剥離、角化、そう痒感、爪の異常、浮腫、紅潮、光線過敏症、糜爛、水疱
過敏症 ^{注2)}	発疹
循環器	胸痛、心電図異常 (ST 上昇、T 逆転、不整脈等)、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、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)、頭痛、白血球増多、CRP 上昇、好酸球増多、耐糖能異常

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

- 1) **警告**：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) **禁忌**：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投与しないこと。
- 3) **重大な副作用**：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。
- 4) **その他の副作用**：①皮膚 (色素沈着、脱毛、落屑、紅斑、表皮剥離、角化、そう痒感、爪の異常、浮腫、紅潮、光線過敏症、糜爛、水疱) 症状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。
②過敏症 (発疹) が現れた場合には投与を中止すること。

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

該当記載事項なし

13. 過量投与

該当記載事項なし

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

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	レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」 レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」 レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」	処方箋医薬品（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	なし

2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：有　くすりのしおり：有

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目を参照）

（3）調剤時の留意点について

（「VIII-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

25mg×10 バイアル， 50mg×10 バイアル， 100mg×10 バイアル

7. 容器の材質

無色ガラスバイアル，ブチルゴム栓

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アイソボリン点滴静注用 25mg，アイソボリン点滴静注用 100mg

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」	2007年 3月 15日	21900AMX00395000
レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」	2007年 3月 15日	21900AMX00396000
レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」	2008年 7月 10日	22000AMX01651000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」	2007年 7月 6日
レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」	2007年 7月 6日
レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」	2008年 11月 7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

＜効能・効果及び用法・用量の追加＞

追 加：2014年4月23日

内 容：

	新	旧
効能・効果	<p>(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</p> <p>(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</p>	<p>(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</p> <p>(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</p>
用法・用量	<p>(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。</p> <p>(2)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 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。</p> <p>(3)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。</p>	<p>(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。 <u>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。</u></p> <p>(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。 <u>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。</u></p> <p>(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、50mg製剤の場合は5～10mL、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。</p>

()：効能・効果及び用法・用量追加に伴う追加箇所

()：「用法・用量」の項から「用法・用量に関連する使用上の注意」へ移動記載

<効能・効果及び用法・用量の追加>

追 加：2018年11月21日

内 容：

	新	旧
効能・効果	<p>(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</p> <p>(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、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</p>	<p>(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</p> <p>(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</p>
用法・用量	<p>(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。</p> <p>(2)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 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。</p> <p>(3)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/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。</p>	<p>(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。</p> <p>(2)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 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。</p> <p>(3)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。</p>

(__：効能・効果及び用法・用量追加に伴う追加箇所)

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. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

販売名	薬価基準記載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
レボホリナート点滴静注用 25mg「日医工」	3929407D1128	620005723	117896801
レボホリナート点滴静注用 50mg「日医工」	3929407D3023	620005726	117897501
レボホリナート点滴静注用 100mg「日医工」	3929407D2124	620008543	118922301

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) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶解後の安定性試験)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (pH 変動試験)
- 4) 日医工株式会社 社内資料 (配合変化試験)
- 5) 第十七改正日本薬局方第一追補解説書 C-191, 廣川書店, 東京 (2017)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III. 備考

その他の関連資料

なし

付表 1—1

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

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 起源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 起源又は発見の経緯	○	×	○
	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

付表 1 — 2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 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

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 起源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 起源又は発見の経緯	○	×	○
	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 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・科学的性質等	○	×	×
	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 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 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 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	×	○	○
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

付表 1 — 3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 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

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 起源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 起源又は発見の経緯	○	×	○
	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 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	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 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 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 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	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される