

**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

**還元型葉酸製剤  
ホリナートカルシウム水和物錠  
ホリナート錠 25mg「NIG」  
Folate Tablets**

<b>剤形</b>	素錠
<b>製剤の規制区分</b>	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
<b>規格・含量</b>	1錠中 ホリナートカルシウム水和物（無水物として）27.0mg （ホリナートとして25.0mg）含有
<b>一般名</b>	和名：ホリナートカルシウム水和物 洋名：Calcium Folate Hydrate
<b>製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日</b>	製造販売承認：2017年2月15日 薬価基準収載：2021年12月10日 販売開始：2017年6月16日
<b>開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名</b>	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
<b>医薬情報担当者の連絡先</b>	
<b>問い合わせ窓口</b>	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 <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

**本IFは2025年1月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。**

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム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て、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	12
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	12
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>13</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	14
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	14
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	4. 吸収.....	14
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	14
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	15
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	15
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	15
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	15
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. その他.....	15
1. 物理化学的性質.....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>16</b>
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.....	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	17
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	17
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	17
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	18
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	18
4. 力価.....	4	7. 相互作用.....	20
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	4	8. 副作用.....	21
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	23
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	10. 過量投与.....	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	11. 適用上の注意.....	23
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	23
10. 容器・包装.....	8	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>24</b>
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	24
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	24
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>25</b>
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	25
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	25
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	25
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9	4. 取扱い上の注意点.....	25
5. 臨床成績.....	9	5. 患者向け資材.....	25

## 略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	25
7.	国際誕生年月日 .....	25
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.....	25
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.....	25
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	25
11.	再審査期間 .....	25
12.	投薬期間制限に関する情報.....	25
13.	各種コード .....	26
14.	保険給付上の注意 .....	26
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>27</b>
1.	引用文献 .....	27
2.	その他の参考文献.....	27
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>28</b>
1.	主な外国での発売状況.....	28
2.	海外における臨床支援情報 .....	29
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>30</b>
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.....	30
2.	その他の関連資料.....	31

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
5-FU	フルオロウラシル
UFT	テガフル・ウラシル配合剤

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤はホリナートカルシウム水和物を有効成分とする還元型葉酸製剤である。

「ホリナート錠 25mg「武田テバ」」は、武田テバファーマ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、生物学的同等性試験を実施し、2017年2月15日に承認を取得、2017年6月16日に販売を開始した。(薬食発 1121 第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

2021年12月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。

2021年12月10日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はホリナートカルシウム水和物を有効成分とする還元型葉酸製剤である。
- (2) 重大な副作用として、骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害、劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、脱水症状、重篤な腸炎、白質脳症等を含む精神神経障害、狭心症、心筋梗塞、不整脈、急性腎障害、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、間質性肺炎、急性膵炎、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、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)、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) PTP シートはピッチコントロールを行い、成分名、含量、GS1 コード、識別コードを表示した。また、シートウラ面に「食事の前後1時間をさけて服用する」と用法を表記した。

### 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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

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。

#### (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

ホリナート錠 25mg 「NIG」

#### (2) 洋名

Folate Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ホリナートカルシウム水和物 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

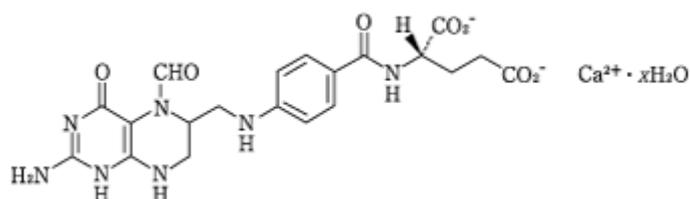
Calcium Folate Hydrate (JAN、INN)

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CaN<sub>7</sub>O<sub>7</sub> · xH<sub>2</sub>O

分子量：511.50 (無水物)

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

Monocalcium *N*-(4-[(2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl)methyl]amino)benzoyl)-L-glutamate hydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：ホリナートカルシウム、ロイコボリンカルシウム

略号：LV、CF

### 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

該当資料なし

##### (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  $[\alpha]_D^{20}$  : +14～+19°（脱水物に換算したもの 0.1g、水、10mL、100mm）

pH : 6.8～8.0（本品 1.25g に新たに煮沸して冷却した水 50mL を加え、必要ならば 40°C に加温して溶かした液）

#### 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

##### (1) 確認試験法

###### 1) 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はホリナートカルシウム標準品について同様に操作して得られた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

本品の水溶液はカルシウム塩の定性反応（2）及び（3）を呈する。

##### (2) 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十二水和物溶液、メタノール、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液、リン酸混液

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ホリナート錠 25mg 「NIG」		
色・剤形	淡黄白色の素錠		
外形	  	直径：8.0mm	厚さ：3.5mm
識別コード (PTP)	TV FC1		
		質量：180mg	

#### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

#### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (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	ホリナート錠 25mg 「NIG」
有効成分	1錠中： ホリナートカルシウム水和物（無水物として） 27.0mg （ホリナートとして 25.0mg）
添加剤	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 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

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

### (1) 加速試験

試験実施期間：2013/10/4～2014/4/22

◇ホリナート錠 25mg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 ＜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 n=3 ＜淡黄白色の素錠＞	130910K 130911K 130912K	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	130910K 130911K 130912K	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	130910K 130911K 130912K	2.35～4.08 3.09～3.51 3.37～6.86	—	—	2.83～3.60 3.00～4.05 2.83～3.43
溶出性 (%) n=18 ＜15 分、85%以上＞	130910K 130911K 130912K	96.6～101.3 96.3～100.2 95.0～101.8	98.1～103.7 98.3～103.8 97.6～102.7	99.9～104.9 100.3～104.2 99.5～103.2	98.5～104.5 99.8～104.4 99.5～104.7
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	130910K 130911K 130912K	101.99～102.98 101.96～103.13 101.00～103.62	101.25～104.36 102.06～103.60 100.81～102.52	99.69～101.39 101.40～102.40 100.41～102.18	101.33～102.28 102.50～102.99 99.81～102.61

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：2.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：試験未実施

### (2) 無包装状態の安定性

◇ホリナート錠 25mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ＜淡黄白色の素錠＞	淡黄白色の素錠	淡黄白色の素錠
溶出性 (%) ＜15 分、85%以上＞	99～101	100～103
残存率 (%)	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	5.3	6.9

◇ホリナート錠 25mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ＜淡黄白色の素錠＞	淡黄白色の素錠	淡黄白色の素錠
溶出性 (%) ＜15 分、85%以上＞	99～101	99～104
残存率 (%)	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	5.3	2.4

◇ホリナート錠 25mg 「NIG」 無包装 40℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞	保存期間		
	開始時	4 週	3 ヶ月
性状 ＜淡黄白色の素錠＞	淡黄白色の素錠	淡黄白色の素錠 (やや黄色味が増した)	淡黄白色の素錠 (やや黄色味が増した)
溶出性 (%) ＜15 分、85%以上＞	99～101	100～104	99～105
残存率 (%)	100	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	5.3	2.1	2.4

◇ホリナート錠 25mg 「NIG」 無包装 25℃ [曝光]

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜淡黄白色の素錠＞	淡黄白色の素錠	淡黄白色の素錠 (やや黄色味が増した)
溶出性 (%) ＜15 分、85%以上＞	99～101	98～102
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	5.3	6.1

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性

### (1) 溶出試験<sup>2)</sup>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)

#### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

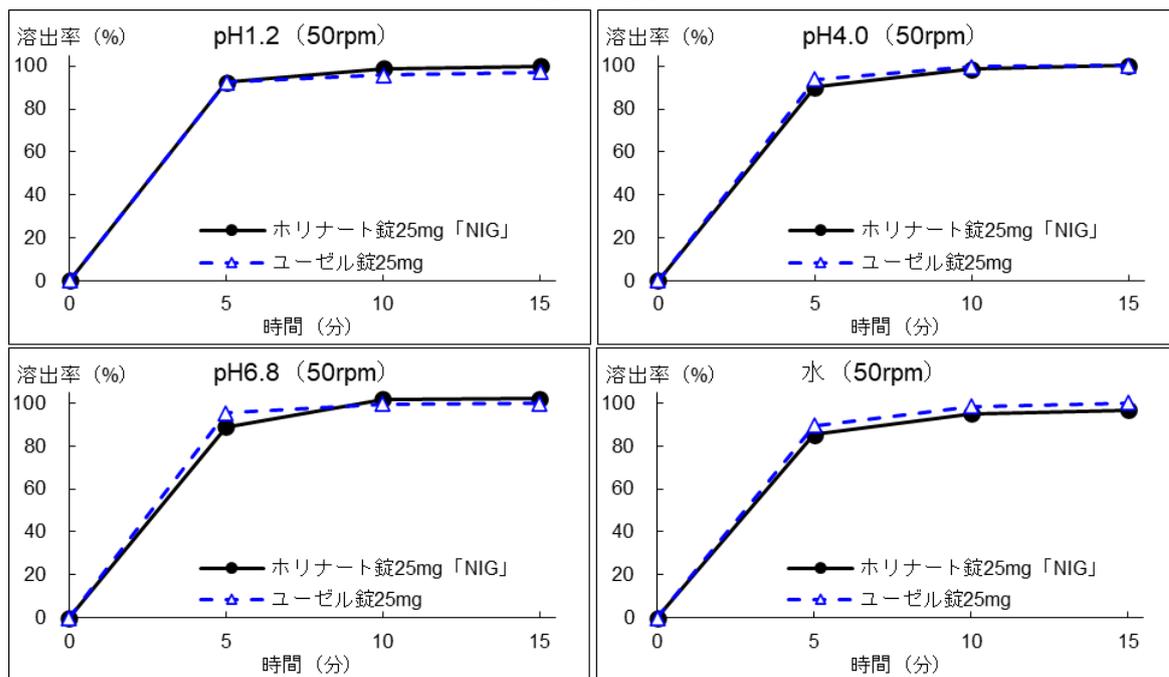
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)

#### [判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH1.2 (100rpm) は、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(ユーゼル錠 25mg)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

**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**

42錠 [21錠 (PTP) ×2]

**(3) 予備容量**

該当しない

**(4) 容器の材質**

PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

該当記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### <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

### 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

#### <ホリナート・テガフル・ウラシル療法>

術後補助療法における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

#### <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/m<sup>2</sup>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。

#### (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

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。[16.2.1 参照]

### 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

該当しない

## (7) その他

本療法は国内外のブリッジング試験（国内：44例、外国：45例）及び外国臨床試験で検討されたものである。

### 17.1.1 国内第Ⅱ相試験（ブリッジング試験）

結腸・直腸癌患者 44 例を対象に本療法<sup>\*1</sup>を実施した結果、奏効率は 36.4%（16/44 例）であった<sup>3)</sup>。

副作用評価可能症例数は 44 例であり、主な副作用は次のとおりであった。<sup>4)</sup>

副作用	発現率	副作用	発現率
下痢 (グレード 3) <sup>注1)</sup>	38.6% (9.1%)	口内炎 (グレード 3)	34.1% (4.5%)
食欲不振	31.8%	悪心	29.5%
倦怠感	29.5%	色素沈着	18.2%
白血球減少	25.0%	好中球減少	27.3%
赤血球減少 (グレード 3)	50.0% (4.5%)	ヘマトクリット値減少	40.9%
血小板減少 (グレード 3)	4.5% (2.3%)	AST 上昇 (グレード 3 以上)	29.5% (2.3%)
ALT 上昇 (グレード 3 以上)	36.4% (2.3%)	総ビリルビン上昇 (グレード 3)	47.7% (2.3%)

注 1) グレード分類は、NCI-CTC（1998 年）を基準とした。

※1 LV：75mg/日と UFT：300mg/m<sup>2</sup>/日（テガフル相当量）を併用連日 28 日間経口投与し、その後 7 日間休薬を 1 クールとする

### 17.1.2 海外第Ⅱ相試験（ブリッジング試験）

結腸・直腸癌患者 45 例を対象に本療法<sup>\*1</sup>を実施した結果、奏効率は 34.1%（15/44 例）であった<sup>3)</sup>。

副作用評価可能症例数は 45 例であり、主な副作用は、下痢 68.9%（31/45 例）、倦怠感 66.7%（30/45 例）、悪心 64.4%（29/45 例）、嘔吐 31.1%（14/45 例）、腹痛 26.7%（12/45 例）であった。このうちグレード 3 以上の副作用は、下痢 22.2%（10/45 例）、腹痛 6.7%（3/45 例）、悪心及び嘔吐 4.4%（2/45 例）であった。<sup>4)</sup>

※1 LV：75mg/日と UFT：300mg/m<sup>2</sup>/日（テガフル相当量）を併用連日 28 日間経口投与し、その後 7 日間休薬を 1 クールとする

### 17.1.3 海外第Ⅲ相試験

結腸・直腸癌を対象にホリナート・フルオロウラシル療法（ホリナート注射剤とフルオロウラシル注射剤の併用療法、5-FU/LV）と本療法（ホリナート・テガフル・ウラシル療法、UFT/LV）との生存期間の同等性検証を主目的とした非盲検デザインと比較試験を実施した。結果は以下のとおりで、生存期間は UFT/LV と 5-FU/LV で同等であった<sup>5)、6)</sup>。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV <sup>※1</sup>	5-FU/LV <sup>※2</sup>	UFT/LV	5-FU/LV
例数	409	407	409	407
中央値 (月) [95%信頼区間]	12.4 [11.2,13.6]	13.4 [11.6,15.4]	3.5 [3.0,4.4]	3.8 [3.6,5.0]
ハザード比 <sup>※3</sup> [95%信頼区間]	0.964 [0.826,1.125] <sup>※4</sup>		0.823 [0.708,0.958] <sup>※5</sup>	
層併合ログランク 検定 <sup>※6</sup>	p=0.630		p=0.011	

※1 LV : 75mg 又は 90mg/日と UFT : 300mg/m<sup>2</sup>/日 (テガフル相当量) を併用連日 28 日間経口投与し、その後 7 日間休薬を 1 クールとする

※2 LV : 20mg/m<sup>2</sup>/日と 5-FU : 425mg/m<sup>2</sup>/日を週 5 日間連日静脈内投与し、その後 23 日間休薬を 1 クールとする<sup>注2)</sup>

※3 ハザード比 (5-FU/LV : UFT/LV)

※4 95.6%信頼区間

※5 95.1%信頼区間

※6 層別因子 : 前補助療法の有無、ECOG PS の 0,1 対 2、測定可能病変の有無

注 2) 本試験における 5-FU/LV は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法及び用量と異なる

#### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験

結腸・直腸癌を対象にホリナート・フルオロウラシル療法 (ホリナート注射剤とフルオロウラシル注射剤の併用療法、5-FU/LV) と本療法 (ホリナート・テガフル・ウラシル療法、UFT/LV) との病勢進行までの期間の優越性検証を主目的とした非盲検デザインの比較試験を実施した。結果は以下のとおりで、病勢進行までの期間は UFT/LV と 5-FU/LV で有意差は認められなかった<sup>8)</sup>。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV <sup>※1</sup>	5-FU/LV <sup>※2</sup>	UFT/LV	5-FU/LV
例数	190	190	190	190
中央値 (月) [95%信頼区間]	12.2 [10.4,13.8]	10.3 [8.2,13.0]	3.4 [2.6,3.8]	3.3 [2.5,3.7]
ハザード比 <sup>※3</sup> [95%信頼区間]	1.144 [0.920,1.424]		0.941 [0.753,1.175]	
層併合ログランク 検定 <sup>※4</sup>	p=0.227		p=0.591	

※1 LV : 90mg/日と UFT : 300mg/m<sup>2</sup>/日 (テガフル相当量) を併用連日 28 日間経口投与し、その後 7 日間休薬を 1 クールとする

※2 LV : 20mg/m<sup>2</sup>/日と 5-FU : 425mg/m<sup>2</sup>/日を週 5 日間連日静脈内投与し、その後 30 日間休薬を 1 クールとする<sup>注3)</sup>

※3 ハザード比 (5-FU/LV : UFT/LV)

※4 層別因子 : 前補助療法の有無、ECOG PS の 0 対 1,2

注 3) 本試験における 5-FU/LV は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法の用法及び用量と異なる

## 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

葉酸系化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

テガフル・ウラシルはフルオロウラシルのプロドラッグであるテガフルにフルオロウラシルの分解阻害作用を有するウラシルをモル比 1：4（テガフル：ウラシル）で配合した抗悪性腫瘍剤である。ホリナートの光学活性体（*I*体）であるレボホリナートは 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-CH<sub>2</sub>-THF となる。この 5,10-CH<sub>2</sub>-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。従って、ホリナートとテガフル・ウラシルの併用により、テガフルの分解産物であるフルオロウラシルの抗腫瘍効果が増強される<sup>9)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 抗腫瘍効果増強作用

###### 18.2.1 *in vitro* 試験

ヒト結腸癌細胞（COLO205）に対して、レボホリナートとして 0.006 μM 濃度の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<sup>10)</sup>。

###### 18.2.2 *in vivo* 試験（併用投与による抗腫瘍効果増強作用）

ヒト結腸癌細胞（KM20C、KM12C、Co-3）を移植したヌードマウスに対し、ホリナート（20mg/kg/day）とテガフル・ウラシル（テガフル 20mg/kg/day）の併用でテガフル・ウラシル単独投与群に比較して抗腫瘍効果増強作用を示す<sup>11)、12)</sup>。

#### (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

##### 16.1.1 単回投与

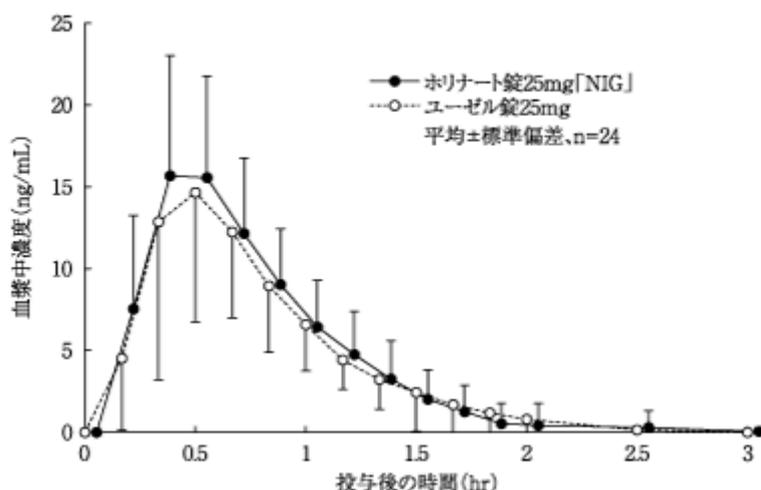
日本人癌患者 44 例にホリナート 25mg を経口投与後の血中ホリナート濃度は、投与 1.5～3 時間後に最高値 (473.6±214.0ng/mL) に達し、半減期は 7 時間であった。

また、活性型葉酸 (5-MTHF) は投与 0.3～5 時間後に最高値 (468.0±193.0ng/mL) に達し、半減期は 3.1 時間であった<sup>3)、13)</sup>。

##### 16.1.2 生物学的同等性試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

ホリナート錠 25mg 「NIG」とユーゼル錠 25mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 [ホリナートカルシウム水和物 (無水物として) 27.0mg (ホリナートとして 25.0mg)] 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体 (*I*-ホリナート) 濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) 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) ～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>14)</sup>。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-3</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ホリナート錠 25mg 「NIG」	25	13.33±3.96	17.68±6.64	0.479 ±0.173	0.292 ±0.115
ユーゼル錠 25mg	25	12.46±3.86	17.80±7.14	0.576 ±0.287	0.418 ±0.371

(平均±標準偏差、n=24)

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

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。)

(「VII. 4. 吸収」の項参照)、「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

## 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

### 16.2.1 食事の影響

癌患者 25 例にクロスオーバー法で、空腹時及び食後 (高脂肪食摂取後) にホリナート 30mg 及びテガフル・ウラシル配合剤 (テガフル 200mg 相当量) を投与した場合、空腹時に比べて食後投与時のウラシルの AUC、テガフルから変換されたフルオロウラシルの AUC はそれぞれ 66%、37%減少し、ホリナートの AUC は 61%上昇した。一方、テガフルの AUC には著明な変化は認められなかった<sup>15)</sup> (外国人データ)。[7. 参照]

## 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

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」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

### (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

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

## 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 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、「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実施すること。

1.2 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。[8.1、11.1.4、11.1.5 参照]

1.3 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。[8.2、8.3、11.1.1、11.1.2 参照]

1.4 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。[2.5、10.1 参照]

(解説)

1.1 外国で実施された生存期間をエンドポイントとした本療法の臨床第Ⅲ相試験において、病勢進行以外の理由により死亡した症例は409例中15例(4%)で、そのうち本療法の毒性にも関連があるとされた症例は409例中3例(<1%)認められた<sup>5)</sup>。また、UFTの通常療法やレボホリナート・フルオロウラシル療法においても、重篤な副作用により死亡至った症例が報告されている。

1.2 外国で実施された本療法の臨床第Ⅲ相試験で下痢の発現率は594例中373例(63%)であり、グレード3-4は120例(20%)であった<sup>5)7)</sup>。また、ブリッジング試験<sup>5)</sup>においても臨床第Ⅲ相試験と同様、グレード3-4を含め高い発現率で下痢が認められた。

1.3 UFTにおいて、劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告されている<sup>16)</sup>。また、重篤な骨髄抑制は、UFT及びレボホリナート・フルオロウラシル療法で報告されている。

1.4 薬理的にはギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝酵素（ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD））を可逆的に阻害することにより、血中5-FU濃度が上昇する。ラットでテガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤（テガフルとして5mg/kg）単独あるいはUFT（テガフルとして6mg/kg）との併用7日間反復経口投与の最終投与2時間後の血漿中5-FU濃度を測定した結果、テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤単独投与に比較してUFTの併用投与で2.8倍の濃度を示し、相乗的な増加が認められた。

## 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（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。]
- 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 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
- 2.5 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 [1.4、10.1 参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

- 2.1 同効薬 (*I-LV*) の記載を参考に、臨床試験の結果に基づいた。すなわち、UFT の投与により、また類似療法であるレボホリナート・フルオロウラシル療法では、重篤な骨髄抑制により死亡に至った症例が報告されている。
- 2.2 同効薬 (*I-LV*) の記載を参考に、臨床試験の結果に基づいた。すなわち、外国で実施された本療法の臨床第Ⅲ相試験<sup>5)</sup>では下痢の発現率は 594 例中 374 例 (63%) であり、グレード 3-4 は 120 例 (20%) であった。また、ブリッジング試験<sup>17)</sup>においても臨床第Ⅲ相試験と同様、グレード 3-4 を含め高い発現率で下痢が認められた。
- 2.3 同効薬 (*I-LV*) の記載を参考に、臨床試験の結果に基づいた。すなわち、外国での臨床第Ⅲ相試験<sup>5)</sup>及び日米でのブリッジング試験<sup>18)</sup>で、グレード 3-4 を含め高い発現率で骨髄抑制が認められた。また、臨床第Ⅲ相試験では、感染症の報告があったものは 594 例中 131 例 (22%) で、そのうちグレード 3-4 は 43 例 (7%) であった。
- 2.4 UFT の記載に基づく。
- 2.5 ギメラシルの血中からの消失及び DPD への影響、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の DLT (用量制限毒性) である骨髄抑制の回復までに要する期間 (概ね 1 週間) を考慮し、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の投与中止後少なくとも 7 日以内は UFT を投与しないこととしたことより、本療法もこれに従った。
- 2.6 UFT 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<sup>18)</sup>。また、動物実験で UFT について催奇形作用の報告 (妊娠ラットで胎児の骨格異変、化骨遅延等が認められた) がある<sup>19)</sup>。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

(「V. 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. 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

**8.1 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  
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。[1.2、  
11.1.4、11.1.5 参照]**

**8.2 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。[1.3、11.1.1、11.1.2 参照]**

**8.3 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[1.3、9.1.2 参照]**

(解説)

8.2 UFT 及び本療法には骨髄抑制作用があり、UFT において劇症肝炎等の重篤な副作用が報告さ  
れている<sup>16)</sup>。

8.3 骨髄抑制により感染症・出血傾向をおこすおそれがある

## 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(重篤な骨髄抑制を除く)

骨髄抑制が増強するおそれがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.2 感染症を合併している患者(重篤な感染症を除く)

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.1 参照]

##### 9.1.3 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。[11.1.7 参照]

##### 9.1.4 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。[11.1.12 参照]

##### 9.1.5 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。

##### 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

下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

(解説)

9.1.1 UFT 及び本療法には骨髄抑制作用があり、骨髄抑制が増強されるおそれがある。

9.1.2 UFT 及び本療法には骨髄抑制作用があり、感染症が悪化するおそれがある。

9.1.3 UFT において狭心症、不整脈、心筋梗塞等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 UFT において消化管潰瘍、消化管出血が報告されており、症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 UFT 及び本療法において耐糖能異常の報告があり、耐糖能異常が悪化するおそれがある<sup>20)</sup>。

9.1.6 他の抗悪性腫瘍剤において水痘患者で致命的な全身障害があらわれたとの報告がある。

9.1.7 他の化学療法や放射線治療においても下痢、骨髄抑制等の副作用が発現するため、これらの  
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。

(解説)

UFT において腎排泄が減少し、副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎障害（急性腎障害、ネフローゼ症候群、BUN 上昇、クレアチニン上昇等）が報告されており、腎障害が悪化するおそれがある。

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 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。

(解説)

UFT において劇症肝炎等の肝障害が報告されており、肝障害が悪化又は再発するおそれがある。

## (4) 生殖能を有する者

### 9.4 生殖能を有する者

**9.4.1** 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。

**9.4.2** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

**9.4.3** 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

(解説)

一般にフルオロウラシル系薬剤の性腺に対する影響は他の抗悪性腫瘍剤に比べ強いものではないが、精巣等に影響を及ぼすおそれがある。また、抗悪性腫瘍剤により、無月経、卵巣病変所見が認められたとの報告がある<sup>21)、22)</sup>。

## (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。テガフル・ウラシル配合剤を投与された女性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。[2.6、9.4.2 参照]

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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

### 9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児では代謝系が未発達であるため副作用が現れやすい。また、小児での使用経験がないため、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。小児に対する安全性は確立していない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しているため、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。

## 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) [1.4、2.5 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	フェニトイン中毒（嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等）が発現することがある。必要に応じてフェニトインの血中濃度を測定し、フェニトインの用量調節を行い、注意して投与すること。異常が認められた場合には本療法を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	テガフルがワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	消化管障害、血液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

### 11.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 骨髄抑制（頻度不明<sup>注1)</sup>）、溶血性貧血等の血液障害（頻度不明<sup>注1)</sup>）

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。[1.3、8.2、9.1.1、9.1.2 参照]

###### 11.1.2 劇症肝炎等の重篤な肝障害（頻度不明<sup>注1)</sup>）

[1.3、8.2 参照]

###### 11.1.3 肝硬変（頻度不明<sup>注1)</sup>）

長期投与において AST、ALT 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、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。

###### 11.1.4 脱水症状（頻度不明<sup>注1)</sup>）

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、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。[1.2、8.1 参照]

###### 11.1.5 重篤な腸炎（頻度不明<sup>注1)</sup>）

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、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。[1.2、8.1 参照]

###### 11.1.6 白質脳症等を含む精神神経障害（頻度不明<sup>注1)</sup>）

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。

###### 11.1.7 狭心症（頻度不明<sup>注1)</sup>）、心筋梗塞（頻度不明<sup>注1)</sup>）、不整脈（頻度不明<sup>注1)</sup>）

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、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。[9.1.3 参照]

###### 11.1.8 急性腎障害（頻度不明<sup>注1)</sup>）、ネフローゼ症候群（頻度不明<sup>注1)</sup>）

###### 11.1.9 嗅覚脱失（頻度不明<sup>注1)</sup>）

嗅覚障害があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがある。

###### 11.1.10 間質性肺炎（頻度不明<sup>注1)</sup>）

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、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。

###### 11.1.11 急性膵炎（頻度不明<sup>注1)</sup>）

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。

###### 11.1.12 重篤な口内炎（頻度不明<sup>注1)</sup>）、消化管潰瘍（頻度不明<sup>注1)</sup>）、消化管出血（頻度不明<sup>注1)</sup>）

[9.1.4 参照]

###### 11.1.13 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)（頻度不明<sup>注1)</sup>）、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)（頻度不明<sup>注1)</sup>）

**11.1.14 ショック（頻度不明<sup>注1)</sup>）、アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）**

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。

注 1) テガフル・ウラシル配合剤又はレボホリナート・フルオロウラシル療法において認められた副作用のため、本療法においては頻度不明。

**(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	頻度不明 <sup>注1)</sup>
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、ALT の上昇等)、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇		黄疸、脂肪肝
腎臓	蛋白尿	腎機能障害 (BUN、クレアチニンの上昇等)	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 <sup>注2)</sup>	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、そう痒		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 上昇

注 1) テガフル・ウラシル配合剤又はレボホリナート・フルオロウラシル療法において認められた副作用のため、本療法においては頻度不明。

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。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 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** 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<sub>12</sub> 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

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

テガフル・ウラシル配合剤の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2、9.4.3 参照]

## 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」の項参照)

#### (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	ホリナート錠 25mg 「NIG」	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	ホリナートカルシウム水和物	なし

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

#### 20.取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ユーゼル錠 25mg、ロイコボリン錠 25mg

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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

履歴	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
販売 開始	ホリナート錠 25mg 「武田テバ」	2017年 2月15日	22900AMX00154000	2017年 6月16日	2017年 6月16日
承継	ホリナート錠 25mg 「NIG」	〃	〃	2021年 12月10日	2021年 12月10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

該当しない

### 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、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ホリナート錠 25mg 「NIG」	3929004F2137	3929004F2137	125488402	622548802

**14. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料 安定性試験
- 2) 社内資料 溶出試験
- 3) Shirao, K. et al. : J. Clin. Oncol. 2004 ; 22 (17) : 3466-3474 (PMID : 15277535)
- 4) ブリッジング試験 (ユーゼル錠/ロイコボリン錠 ; 2003年7月17日承認、申請資料概要ト.3)
- 5) Douillard, J. -Y. et al. : J. Clin. Oncol. 2002 ; 20 (17) : 3605-3616 (PMID : 12202661)
- 6) 生存期間をエンドポイントとした臨床第Ⅲ相試験 (ユーゼル錠/ロイコボリン錠 ; 2003年7月17日承認、申請資料概要ト.2. (1))
- 7) Carmichael, J. et al. : J. Clin. Oncol. 2002 ; 20 (17) : 3617-3627 (PMID : 12202662)
- 8) 病勢進行までの期間 (TTP) をエンドポイントとした臨床第Ⅲ相試験 (ユーゼル錠/ロイコボリン錠 ; 2003年7月17日承認、申請資料概要ト.2. (2))
- 9) 薬理作用 (ユーゼル錠/ロイコボリン錠 ; 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.)
- 10) ヒト結腸癌細胞株 COLO205 における 5-fluorouracil の抗腫瘍効果に対する LV 及び 5-methyltetrahydrofolate の効果増強濃度検討 (*in vitro*) (ユーゼル錠/ロイコボリン錠 ; 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.1. (5))
- 11) ヒト結腸癌株 KM20C のヌードマウス皮下移植モデルにおける UFT の抗腫瘍効果に対する LV 併用投与による効果増強用量の検討 (ユーゼル錠/ロイコボリン錠 ; 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.1. (1))
- 12) ヒト大腸癌株のヌードマウス皮下移植モデルにおける UFT の抗腫瘍効果に対する LV 併用投与による効果増強の検討 (ユーゼル錠/ロイコボリン錠 ; 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.1. (2))
- 13) 薬物動態パラメータ (ユーゼル錠/ロイコボリン錠 ; 2003年7月17日承認、申請資料概要ヘ.2. (51))
- 14) 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 15) Damle, B. et al. : Clin. Cancer Res. 2001 ; 7 (3) : 517-523 (PMID : 11297242)
- 16) 大元 謙治ほか : 臨牀消化器内科. 1995 ; 10 (5) : 705-709
- 17) Shirao, K. et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 (17) : 3466-3474 (PMID : 15277535)
- 18) 寺浦 康子ほか : 産科と婦人科. 2002 ; 69 (4) : 483-488
- 19) 浅野間 光治ほか : 応用薬理. 1981 ; 22 (1) : 85-107
- 20) 高橋 達雄ほか : 外科. 1983 ; 45 (9) : 955-959
- 21) Sobrinho, L. G. et al. : Am J Obstet Gynecol. 1971 ; 109 (1) : 135-139 (PMID : 5538962)
- 22) Morgenfeld, M. C. et al. : Surg Gynecol Obstet. 1972 ; 134 (5) : 826-828 (PMID : 5031498)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
<p>&lt;ホリナート・テガフル・ウラシル療法&gt; 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</p>	<p>&lt;ホリナート・テガフル・ウラシル療法&gt; 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/m<sup>2</sup>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。</p>

<DailyMed (USA)、2024年7月検索>

国名	米国
会社名	Teva Pharmaceuticals USA, Inc.
販売名	LEUCOVORIN CALCIUM tablet
剤形・規格	Tablets・5mg、25mg
<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>Leucovorin calcium tablets are indicated to diminish the toxicity and counteract the effects of impaired methotrexate elimination and of inadvertent overdoses of folic acid antagonists.</p>	
<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p>Leucovorin calcium tablets are intended for oral administration. Because absorption is saturable, oral administration of doses greater than 25 mg is not recommended.</p> <p><b>Impaired Methotrexate Elimination or Inadvertent Overdosage</b></p> <p>Leucovorin rescue should begin as soon as possible after an inadvertent overdose and within 24 hours of methotrexate administration when there is delayed excretion. Leucovorin 15 mg (10 mg/m<sup>2</sup>) should be administered IM, IV, or PO every 6 hours until serum methotrexate level is less than 10<sup>-8</sup>M. In the presence of gastrointestinal toxicity, nausea, or vomiting, leucovorin should be administered parenterally.</p> <p>Serum creatinine and methotrexate levels should be determined at 24 hour intervals. If the 24 hour serum creatinine has increased 50% over baseline or if the 24 hour methotrexate level is greater than 5 x 10<sup>-6</sup> M or the 48 hour level is greater than 9 x 10<sup>-7</sup> M, the dose of leucovorin should be increased to 150 mg (100 mg/m<sup>2</sup>) IV every 3 hours until the methotrexate level is less than 10<sup>-8</sup> M. Doses greater than 25 mg should be given parenterally.</p> <p>Hydration (3 L/d) and urinary alkalinization with sodium bicarbonate should be employed concomitantly. The bicarbonate dose should be adjusted to maintain the urine pH at 7 or greater.</p> <p>The recommended dose of leucovorin to counteract hematologic toxicity from folic acid antagonists with less affinity for mammalian dihydrofolate reductase than methotrexate (i.e., trimethoprim, pyrimethamine) is substantially less, and 5 to 15 mg of leucovorin per day has been recommended by some investigators.</p>	

Patients who experience delayed early methotrexate elimination are likely to develop reversible non-oliguric renal failure. In addition to appropriate leucovorin therapy, these patients require continuing hydration and urinary alkalization, and close monitoring of fluid and electrolyte status, until the serum methotrexate level has fallen to below 0.05 micromolar and the renal failure has resolved.

Some patients will have abnormalities in methotrexate elimination or renal function following methotrexate administration, which are significant but less severe. These abnormalities may or may not be associated with significant clinical toxicity. If significant clinical toxicity is observed, leucovorin rescue should be extended for an additional 24 hours (total 14 doses over 84 hours) in subsequent courses of therapy. The possibility that the patient is taking other medications which interact with methotrexate (e.g., medications which may interfere with methotrexate elimination or binding to serum albumin) should always be reconsidered when laboratory abnormalities or clinical toxicities are observed.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	Folinic acid (leucovorin)	A

(2024年7月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category A :

Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

### 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

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

ホリナート錠 25mg「NIG」の粉砕物安定性を検討した結果、40℃・75%RH、曝光下の保存条件において、性状は開始時には淡黄白色の粉末であり、4週後、総曝光量 60 万 Lx・hr 照射後にやや黄色味が増した。

25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、各試験項目は全て規格内であった。

##### ● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	4 週
性状 n=3	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末
純度試験 n=3 <※1>	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	102.8	103.0

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：2.0%以下 ※2：表示量に対する含有率（%）

##### ● 粉砕物 40℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	4 週
性状 n=3	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末 (やや黄色味が増した)
純度試験 n=3 <※1>	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	102.8	102.7

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：2.0%以下 ※2：表示量に対する含有率（%）

##### ● 粉砕物 曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 n=3	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末 (やや黄色味が増した)
純度試験 n=3 <※1>	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	102.8	100.2

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：2.0%以下 ※2：表示量に対する含有率（%）

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### ホリナート錠 25mg 「NIG」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ホリナート錠 25mg 「NIG」	10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

ホリナート錠「NIG」を服用される方へ

**ホリナート錠「NIG」**  
を服用される方へ

このお薬は、テガフル・ウラシル配合剤(お薬名:ユーエフディ)というお薬の効果を高める働きがあります。

**服用前に確認すること**

現在、服用(使用)しているお薬や他のお薬を併用する場合には担当の医師や薬剤師に必ず相談してください。

**一緒に飲んではいけないお薬**

- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(お薬名:ティーエスワン、○○エスワン、エスワン△△、エスエーワン)

過去7日以内にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を服用していた場合も、このお薬による治療を始めないでください。

**飲み合わせに注意が必要なお薬**

下記のお薬を服用している場合は、医師・薬剤師に相談してください。

- フェントイン(てんかんの薬)
- ワルファリンカリウム(血液を固まりにくくする薬)
- トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤(抗がん薬)
- スルファメトキサゾール・トリメトプリムなど(感染症の薬)