

| 日本標準商品分類番号 |
|------------|
| 873929     |

|      |                            |                             |
|------|----------------------------|-----------------------------|
|      | レボホリナート点滴<br>静注用25mg「ヤクルト」 | レボホリナート点滴<br>静注用100mg「ヤクルト」 |
| 承認番号 | 21900AMX00310              | 21900AMX00329               |
| 販売開始 | 2007年 7月                   |                             |

活性型葉酸製剤  
 レボホリナートカルシウム水和物点滴静注用  
 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**レボホリナート点滴静注用25mg「ヤクルト」**  
**レボホリナート点滴静注用100mg「ヤクルト」**  
**Levofolinate for I.V.infusion 25mg「Yakult」**  
**Levofolinate for I.V.infusion 100mg「Yakult」**

貯法：室温保存  
 有効期間：3年

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

- レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、「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。
- 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]
- 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]
- 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]
- 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。[2.8、10.1 参照]

## 2. 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]

- 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]
- 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[1.5、10.1 参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名             | レボホリナート点滴静注用<br>25mg「ヤクルト」                                | レボホリナート点滴静注用<br>100mg「ヤクルト」                                 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 成分・含量<br>1バイアル中 | 日局レボホリナート<br>カルシウム水和物<br>31.8mg<br>(レボホリナートとして<br>25.0mg) | 日局レボホリナート<br>カルシウム水和物<br>127.1mg<br>(レボホリナートとして<br>100.0mg) |
| 添加物<br>1バイアル中   | D-マンニトール 25.0mg<br>塩酸 適量<br>水酸化ナトリウム 適量                   | D-マンニトール 100.0mg<br>塩酸 適量<br>水酸化ナトリウム 適量                    |

### 3.2 製剤の性状

|                          |                                    |
|--------------------------|------------------------------------|
| 性状                       | 帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射剤である。 |
| pH                       | 6.8～8.2(レボホリナート10mg/mL注射用水)        |
| 浸透圧比<br>(生理食塩液に<br>対する比) | 約0.2(レボホリナート5mg/mL注射用水)            |

## 4. 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

## \*\*5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈レボホリナート・フルオロウラシル療法、レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法〉
- 国内では、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。  
〈胃癌における術前・術後補助療法〉
  - デュルバルマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル、オキサリプラチン及びドセタキセルと併用する際の用法及び用量は、デュルバルマブ(遺伝子組換え)の電子添文を参照すること。

## 6. 用法及び用量

- 〈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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(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。

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。

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」<sup>[1][2]</sup>等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]
- 9.1.3 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 9.6 授乳婦  
授乳しないことが望ましい。
- 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。
- 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。

10. 相互作用

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)[1.5、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。 |

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。      |

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。

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<sup>a)</sup>)

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<sup>a)</sup>)

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<sup>a)</sup>)、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<sup>a)</sup>)

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<sup>a)</sup>)、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -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<sup>a)</sup>)

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<sup>a)</sup>)

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<sup>a)</sup>)、重篤な口内炎 (0.1～5%未満)

### 11.1.11 手足症候群 (0.1～5%未満<sup>a)</sup>)

手足症候群 (手掌、足趾の紅斑、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<sup>a)</sup>)

### 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。

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

|     | 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 <sup>a)</sup> 、白血球増多 <sup>a)</sup> 、CRP上昇 <sup>a)</sup> 、好酸球増多 <sup>a)</sup> |        | 耐糖能異常 |

a：使用成績調査より頻度を算出

## 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。

#### 14.2.2 投与时

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

## 15. その他の注意

### 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<sub>12</sub>欠乏による巨赤芽球性貧血 (悪性貧血等) が隠蔽されたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人にレボホリナート125mg/m<sup>2</sup>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7.5  $\mu$ g/mLである。また、半減期は0.67時間である<sup>3)</sup>。

癌患者にレボホリナート125、250mg/m<sup>2</sup>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、25.9  $\mu$ g/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である<sup>4)</sup>。

#### 16.4 代謝

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<sub>3</sub>-THF) が検出されている。S-5-CH<sub>3</sub>-THFのC<sub>max</sub>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<sup>3)5)</sup>。

16.5 排泄

健康成人にレボホリナート125mg/m<sup>2</sup>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<sub>3</sub>-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<sup>3)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 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<sup>6)~11)</sup>。

| 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) |

〈治療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〉

17.1.2 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<sup>12)13)</sup>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<sup>2</sup>、ホリナート400mg/m<sup>2</sup><sup>2)注1)</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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<sup>注2)</sup> 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<sup>3</sup>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<br>(ITT) | 生存期間<br>(主要評価項目) |                            |
|--------------------|-------------|-------------|------------------|----------------------------|
|                    |             |             | 中央値<br>(月)       | ハザード比<br>P値 <sup>注3)</sup> |
| 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                       |
|                    | GEM単独投与     | 128         | 6.9              | P<0.001                    |

注1：ホリナート400mg/m<sup>2</sup>は本剤200mg/m<sup>2</sup>に相当する。

注2：Eastern Cooperative Oncology Group

注3：log-rank検定

17.1.3 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<sup>2</sup>、本剤200mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m<sup>2</sup>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<sup>14)</sup>。対象患者はECOG<sup>注1)</sup> 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<sup>3</sup>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。

| 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

18. 薬効薬理

18.1 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ーリ

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<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<sup>4)15)16)</sup>。

18.2 抗腫瘍効果増強作用

18.2.1 *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20 μM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<sup>17)</sup>。

18.2.2 *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<sup>15)16)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レボホリナートカルシウム水和物(Calcium Levofolinate Hydrate)

化学名：Monocalcium N[4-(((6S)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl)methyl)amino]benzoyl]-L-glutamate pentahydrate

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CaN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>・5H<sub>2</sub>O

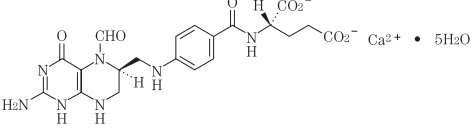
分子量：601.58

性状：本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

化学構造式：



旋光度：[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>：-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)

22. 包装

〈レボホリナート点滴静注用25mg「ヤクルト」〉

10バイアル

〈レボホリナート点滴静注用100mg「ヤクルト」〉

5バイアル

23. 主要文献

- 1) 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)
- 2) 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(治療切除不能な進行・再発の胃癌)
- 3) 川田 和仁ほか：薬理と治療. 1994；22：3889-3904
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店. 2021：C6276-C6284
- 5) 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法. 1993；20：485-491
- 6) 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法. 1995；22：521-529
- 7) 赤沢 修吾ほか：日本癌治療学会誌. 1995；30：569-583
- 8) 竹田 彬一ほか：癌と化学療法. 1995；22：903-910
- 9) 菅野 康吉ほか：癌と化学療法. 1995；22：627-637
- 10) 吉野 正曠ほか：癌と化学療法. 1995；22：785-792
- 11) 小西 孝司ほか：癌と化学療法. 1995；22：925-932
- 12) Conroy T, et al.：N Engl J Med. 2011；364：1817-1825
- 13) 社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料
- 14) Okusaka T, et al.：Cancer Sci. 2014；105：1321-1326
- 15) Kase S. et al.：Surg Today. 1993；23：615-620

- 16) 加瀬 卓ほか：日本外科学会雑誌. 1993：94：659  
17) Sugimoto Y. et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1992：  
30：417-422

**\* 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

高田製薬株式会社 文献請求窓口  
〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号  
電話 0120-989-813  
FAX 048-838-2121

**\* 26. 製造販売業者等**

**26.1 製造販売元**

**高田ヘルスケアソリューションズ株式会社**  
さいたま市南区沼影1丁目11-1

**26.2 販売元**

**高田製薬株式会社**  
さいたま市西区宮前町203番地1