

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

還元型葉酸製剤

処方箋医薬品

ホリナート錠25mg「DSEP」

FOLINATE TABLETS「DSEP」

ホリナートカルシウム錠

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
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	ホリナート錠 25mg「DSEP」：1錠中ホリナートカルシウム（日局）27mg （ホリナートとして25mg）を含有
一般名	和名：ホリナートカルシウム（JAN） 洋名：Calcium Folate（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 発売年月日：2017年6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2017年6月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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的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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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、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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	7
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7
(1) 和 名	2	14. その他	7
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	8
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	8
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	8
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	8
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	8
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	8
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	8
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	8
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	8
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	8
(2) 溶解性	3	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)	8
(3) 吸湿性	3	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	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	10
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	10
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	11
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	11
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
(2) 製剤の物性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(3) 識別コード	4	(4) 中毒域	12
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	4	(5) 食事・併用薬の影響	12
2. 製剤の組成	4	(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	12
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(2) 添加物	4	(1) 解析方法	12
(3) その他	4	(2) 吸収速度定数	12
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(3) バイオアベイラビリティ	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	(4) 消失速度定数	12
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(5) クリアランス	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
7. 溶出性	5		
8. 生物学的試験法	6		

(6) 分布容積.....	12	16. その他.....	20
(7) 血漿蛋白結合率.....	12		
3. 吸 収.....	12	IX. 非臨床試験に関する項目	21
4. 分 布.....	12	1. 薬理試験.....	21
(1) 血液－脳関門通過性.....	12	(1) 薬効薬理試験.....	21
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	12	(2) 副次的薬理試験.....	21
(3) 乳汁への移行性.....	12	(3) 安全性薬理試験.....	21
(4) 髄液への移行性.....	12	(4) その他の薬理試験.....	21
(5) その他の組織への移行性.....	13	2. 毒性試験.....	21
5. 代 謝.....	13	(1) 単回投与毒性試験.....	21
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	13	(2) 反復投与毒性試験.....	21
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	13	(3) 生殖発生毒性試験.....	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	13	(4) その他の特殊毒性.....	21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	13	X. 管理的事項に関する項目	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	13	1. 規制区分.....	22
6. 排 泄.....	13	2. 有効期間又は使用期限.....	22
(1) 排泄部位及び経路.....	13	3. 貯法・保存条件.....	22
(2) 排泄率.....	13	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	22
(3) 排泄速度.....	13	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	22
7. トランスポーターに関する情報.....	13	(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）.....	22
8. 透析等による除去率.....	13	(3) 調剤時の留意点について.....	22
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14	5. 承認条件等.....	22
1. 警告内容とその理由.....	14	6. 包 装.....	22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	14	7. 容器の材質.....	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	14	8. 同一成分・同効薬.....	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	14	9. 国際誕生年月日.....	22
5. 慎重投与内容とその理由.....	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	15	11. 薬価基準収載年月日.....	23
7. 相互作用.....	15	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
(1) 併用禁忌とその理由.....	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	23
(2) 併用注意とその理由.....	16	14. 再審査期間.....	23
8. 副作用.....	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	23
(1) 副作用の概要.....	16	16. 各種コード.....	23
(2) 重大な副作用と初期症状.....	17	17. 保険給付上の注意.....	23
(3) その他の副作用.....	18	XI. 文 献	24
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	18	1. 引用文献.....	24
(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.....	18	2. その他の参考文献.....	24
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	18	XII. 参考資料	25
9. 高齢者への投与.....	19	1. 主な外国での発売状況.....	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	19	2. 海外における臨床支援情報.....	25
11. 小児等への投与.....	19	XIII. 備 考	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	19	その他の関連資料.....	26
13. 過量投与.....	19		
14. 適用上の注意.....	19		
15. その他の注意.....	20		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

日本人の死亡原因の第1位は悪性新生物であり、その中で男性は肺癌、女性は大腸癌が最も多い。

現在、結腸・直腸癌に対して、有効な治療法の一つに、ホリナート・テガフル・ウラシル療法（以下 UFT/LV）があげられる。これは、抗悪性腫瘍薬のテガフル・ウラシル配合剤（以下 UFT）とホリナートカルシウム（以下 LV）との併用療法である。

本療法に用いられる LV は、1949 年に葉酸の誘導体として発見され、葉酸代謝拮抗剤のメトトレキサート（以下 MTX）の解毒剤として、海外で臨床使用されてきた。LV は、MTX によって生じる過度の細胞増殖抑制を速やかに回復させ、副作用を回避させることができると評価されており、本邦においても、1963 年に輸入承認が取得され、1984 年 MTX/LV 救援療法が、1991 年に MTX/5-FU 交代療法が承認され、幾つかの化学療法が臨床使用されるようになった。

一方、UFT は、テガフルに核酸系ピリミジン塩基の一つであるウラシルを配合した代謝拮抗剤といわれる抗悪性腫瘍薬であり、主に消化器癌などで有効性が確認されている。

この LV と UFT は共に経口投与が可能であり、これらの併用投与による治療法が検討され、その有用性が確認された。現在世界 10 数カ国で承認を取得している。

ホリナート錠 25mg 「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 2 月に承認を取得し、2017 年 6 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強することで、併用薬の抗悪性腫瘍効果を増強させる還元型葉酸製剤である。
- (2) 錠剤に製品名と有効成分の含量を両面印刷し、判別しやすくしている。
- (3) フィルムコーティング錠を採用し、光安定性を高めている。
- (4) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを表示している。
- (5) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に 1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。
- (6) 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、急性腎不全、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、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ホリナート錠 25mg 「DSEP」

(2)洋名

FOLINATE TABLETS 25mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ホリナートカルシウム (JAN)

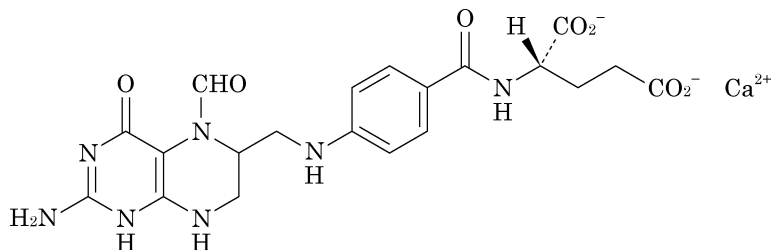
(2)洋名(命名法)

Calcium Folate (JAN、INN)

(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

分子量：511.50

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：ロイコポリンカルシウム (Leucovorin Calcium)

開発番号：OHK-9751

7. CAS 登録番号

1492-18-8 (Calcium Folate)

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～淡黄色の結晶性色の粉末である。

(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。

溶解度 (37°C) ¹⁾

pH1.2	0.115mg/mL
pH4.0	1.873mg/mL
pH6.8	0.178mg/mL
水	0.785mg/mL

(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 ¹⁾

pKa₁ : 3.1

pKa₂ : 4.8

pKa₃ : 10.4

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性 ¹⁾

溶解後の安定性 : pH1.2、37°C、10 分間で、吸光度 (287nm) は約 35%減少する (異性化すると考えられる)。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方ホリナートカルシウムの確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

(3) カルシウム塩の定性反応(2)及び(3)

4. 有効成分の定量法




日本薬局方ホリナートカルシウムの定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ホリナート錠 25mg「DSEP」	1錠中 ホリナートカルシウム（日局）27mg （ホリナートとして25mg）	フィルム コーティング錠	白色			
				8.1	3.4	166

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ホリナート錠 25mg「DSEP」：ホリナート 25 DSEP

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ホリナート錠 25mg「DSEP」：1錠中に日本薬局方 ホリナートカルシウム 27mg
（ホリナートとして 25mg）を含有

(2) 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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

(1) 加速条件下での安定性試験

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

PTP 包装

試験項目〔規格値〕	40±1℃、75±5%RH			
	開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕	適	適	適	適
純度試験（類縁物質）	適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適			適
溶出試験〔水、50rpm、15分間、85%以上〕	適			適
定量〔93.0~107.0%〕※2（平均含有率(%)±C.V.）	100.5±0.6	99.7±0.7	99.5±0.5	100.2±0.7

※1：波長285~289nmに吸収の極大

※2：3Lotの平均値

(2) 無包装状態での安定性試験

ホリナート錠 25mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、純度試験、溶出試験、定量、硬度〕を行った。

	試験条件	結果
		錠 25mg「DSEP」
温度	40℃、3ヵ月、褐色ガラス瓶、密栓	変化なし
湿度	25℃、75%RH、3ヵ月、褐色ガラス瓶、開放	変化なし
光	総照射量 120 万 Lux・hr、シャーレ、開放	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性³⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

ホリナート錠 25mg「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 0229 第 10 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

：pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

：pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

：水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm

IV. 製剤に関する項目

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH4.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲にある。

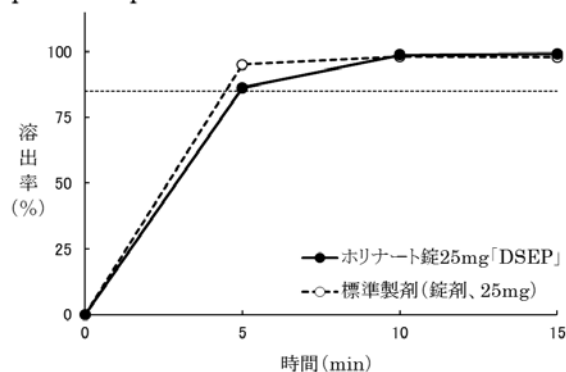
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（ホリナート錠 25mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

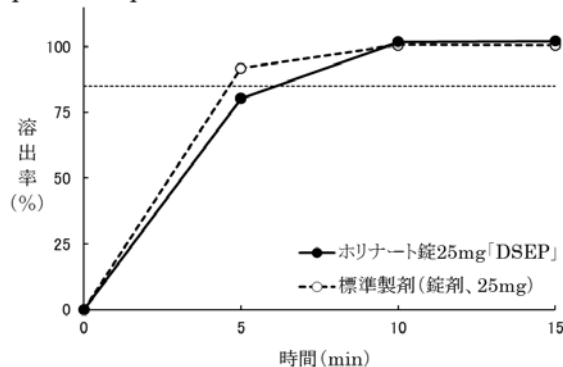
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (ホリナート錠 25mg「DSEP」 の溶出条件)
		ホリナート錠 25mg「DSEP」	標準製剤 (錠剤、25mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	99.2	98.0	1.2	≥85%又は±15%
	pH4.0	15	102.1	100.6	1.5	
	pH6.8	15	102.5	102.4	0.1	
	水	15	101.0	103.3	2.3	

(溶出曲線)

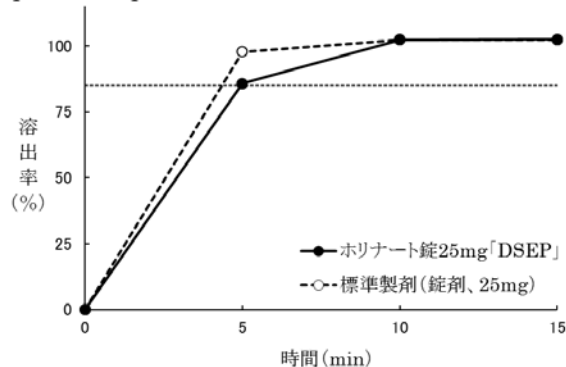
pH1.2/50rpm



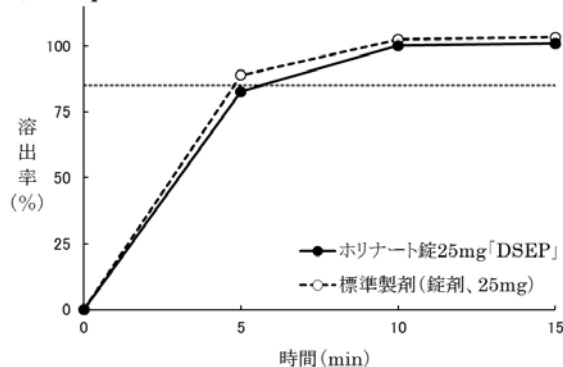
pH4.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

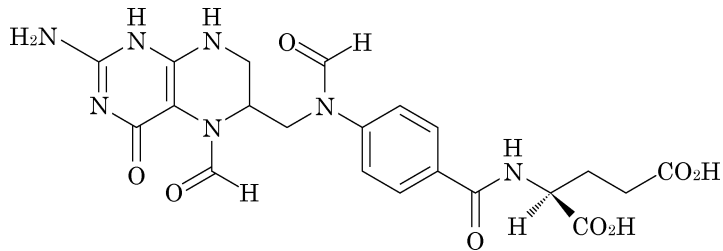
液体クロマトグラフィー

11. 力 価

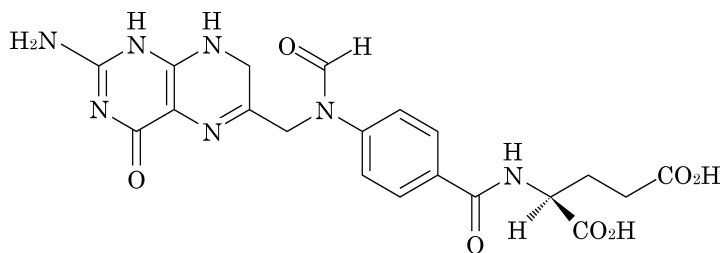
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質 B : (2*S*)-2-[[4-[[[(6*RS*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl]methyl]formylamino]benzoyl]amino]pentanedioic acid(5,10-diformyltetrahydrofolic acid)



類縁物質 F : (2*S*)-2-[[4-[[[2-amino-4-oxo-1,4,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]methyl]formylamino]benzoyl]amino]pentanedioic acid(10-formyldihydrofolic acid)



13. 注意が必要な容器・外観が特殊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

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。

2. 用法及び用量

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。

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
該当資料なし

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：葉酸、レボホリナートカルシウム (*L*-LV)

フルオロウラシル系化合物：フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、カペシタビン

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

ホリナートの光学活性体 (*L*体) のレボホリナートは、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の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-CH₂-THF) となる。この 5,10-CH₂-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⁴⁾。

(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⁵⁾

健康成人男子 1錠投与時

測定物質	<i>l</i> -ホリナート*
最高血中濃度到達時間	0.43 時間 (n=40)

※ホリナートの未変化体

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

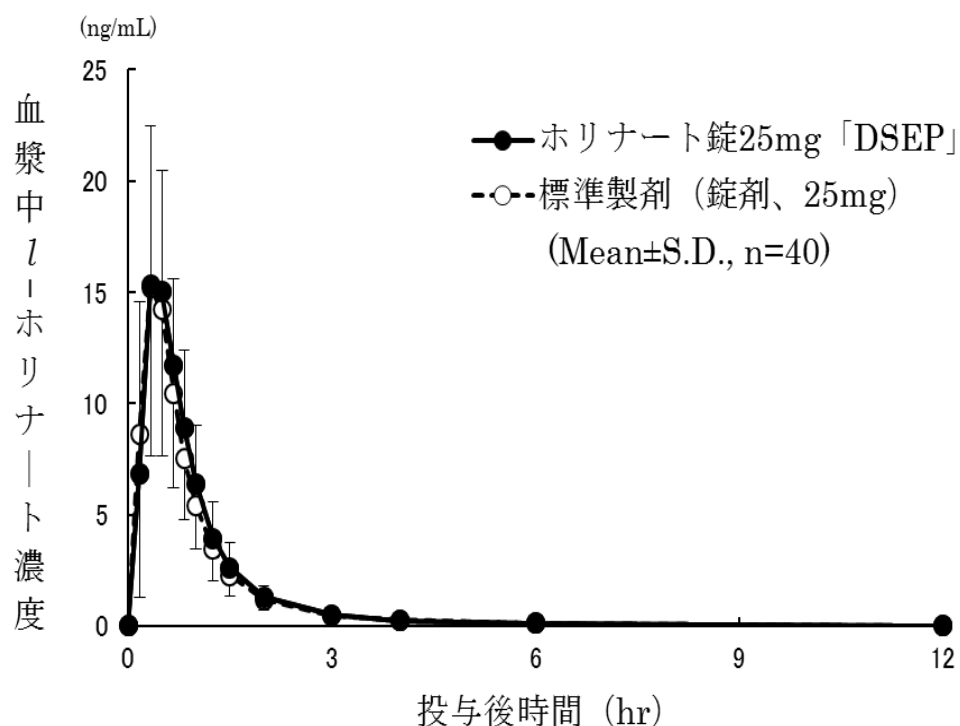
生物学的同等性試験

ホリナート錠 25mg「DSEP」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時単回経口投与して血漿中 *l*-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)~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。

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ホリナート錠 25mg「DSEP」	15.17±4.81	17.21±6.24	0.43±0.14	1.52±1.75
標準製剤 (錠剤、25mg)	14.44±5.23	16.82±7.32	0.42±0.13	2.32±4.74

(Mean±S.D., n=40)



血漿中 *l*-ホリナート濃度推移

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。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「Ⅷ.4.用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項を参照

(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⁵⁾

健康成人男子単回投与（1錠）

	ホリナート錠 25mg 「DSEP」
Kel (hr ⁻¹)	0.6720±0.3125 (n=40)

(Mean±S.D.)

(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

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物>

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(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

1. 警告内容とその理由

【警告】

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、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。
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。
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。
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（「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（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。〕
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. 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
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（「相互作用」の項参照）
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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

＜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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜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。

5. 慎重投与内容とその理由

1. 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〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
- (2) 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。〕
- (3) 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。〕
- (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（「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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (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。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（「重大な副作用」の項参照）。
- (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。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。
- (3) **感染症・出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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）。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

3. 相互作用

(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)	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

3. 相互作用		
(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

(1)副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 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。
- 2) 劇症肝炎等の重篤な肝障害（「警告」の項参照）
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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、痴呆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。
- 7) 狭心症、心筋梗塞、不整脈：狭心症、心筋梗塞、不整脈（心室性頻拍等を含む）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。
- 8) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全、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) 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。
- 10) 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。
- 11) 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。
- 12) 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。
- 13) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、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）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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。
- 14) 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現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。

(3)その他の副作用

4. 副作用	
(3) 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、休薬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。	
	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、ALP 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
皮 膚 ^注	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（CPK）上昇
注）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。	

(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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

4. 副作用
(1) 重大な副作用（頻度不明）
13) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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。
14) 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現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. 副作用	
(2)その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒、蕁麻疹、発赤

9. 高齢者への投与

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。
--

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与 (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、動物実験で催奇形性作用の報告（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）で乳汁中に移行することが報告されている。〕
--

11. 小児等への投与

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（「重要な基本的注意」の項参照）。
--

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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。〕
--

15. その他の注意

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

<参考>

「VIII.15.その他の注意」の項を参照

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(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：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：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温、遮光保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(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：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

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。

6. 包 装

ホリナート錠 25mg 「DSEP」：（PTP）42錠（21錠×2）

7. 容器の材質

P T P包装：ポリプロピレン、アルミ箔

アルミ多層フィルム袋：ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

化粧箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ユーゼル錠 25mg（大鵬薬品工業株式会社）、ロイコボリン錠 5mg、ロイコボリン錠 25mg、
ロイコボリン注 3mg（ファイザー株式会社）

同 効 薬：レボホリナートカルシウム

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ホリナート錠 25mg「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00382000

11. 薬価基準収載年月日

2017年6月16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

該当しない

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. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ホリナート錠 25mg「DSEP」	125358001	3929004F2056	622535801

17. 保険給付上の注意

- (1) 本剤の使用上の注意において、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、適応患者の選択を慎重に行い実施することとされているので、使用にあたっては十分留意すること。
- (2) 本剤は、結腸・直腸癌の患者に対し、ホリナート・テガフル・ウラシル療法を行なう場合に限り使用されるものであること。
- (3) 本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2004;No.14 : 200
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) 相羽恵介ほか : **Biochemical modulation** の基礎と臨床 医学書院 1995;29-39
- 5) 社内資料 (生物学的同等性)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601