

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 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

還元型葉酸製剤

処方箋医薬品

ホリナートカルシウム水和物錠

ホリナート錠25mg「DSEP」

FOLINATE TABLETS「DSEP」

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水和物（日局） （ホリナートとして25mg）
一般名	和名：ホリナートカルシウム水和物（JAN） 洋名：Calcium Folate Hydrate（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： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2025年1月改訂（第2版）の電子添文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。

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

(<https://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	4. 分 布	12
1. 開発の経緯	1	5. 代 謝	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	6. 排 泄	13
II. 名称に関する項目	2	7. トランスポーターに関する情報	13
1. 販売名	2	8. 透析等による除去率	13
2. 一般名	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
3. 構造式又は示性式	2	1. 警告内容とその理由	14
4. 分子式及び分子量	2	2. 禁忌内容とその理由	14
5. 化学名（命名法）	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	14
7. CAS登録番号	2	5. 重要な基本的注意とその理由	15
III. 有効成分に関する項目	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
1. 物理化学的性質	3	7. 相互作用	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	8. 副作用	17
3. 有効成分の確認試験法	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
4. 有効成分の定量法	3	10. 過量投与	19
IV. 製剤に関する項目	4	11. 適用上の注意	19
1. 剤 形	4	12. その他の注意	20
2. 製剤の組成	4	IX. 非臨床試験に関する項目	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	1. 薬理試験	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	2. 毒性試験	21
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	22
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	1. 規制区分	22
7. 溶出性	5	2. 有効期間又は使用期限	22
8. 生物学的試験法	6	3. 貯法・保存条件	22
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	22
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	5. 承認条件等	22
11. 力 価	7	6. 包 装	22
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 容器の材質	22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7	8. 同一成分・同効薬	22
14. その他	7	9. 国際誕生年月日	22
V. 治療に関する項目	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
1. 効能又は効果	8	11. 薬価基準収載年月日	23
2. 効能又は効果に関連する注意	8	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
3. 用法及び用量	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	23
4. 用法及び用量に関連する注意	8	14. 再審査期間	23
5. 臨床成績	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
VI. 薬効薬理に関する項目	10	16. 各種コード	23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	17. 保険給付上の注意	23
2. 薬理作用	10	XI. 文 献	24
VII. 薬物動態に関する項目	11	1. 引用文献	24
1. 血中濃度の推移・測定法	11	2. その他の参考文献	24
2. 薬物速度論的パラメータ	12		
3. 吸 収	12		

XII. 参考資料.....	25
1. 主な外国での発売状況.....	25
2. 海外における臨床支援情報.....	25
XIII. 備 考.....	26
1. 調剤・服薬支援に際し臨床判断を行うにあたっての 参考情報.....	26
2. その他の関連資料.....	27

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ホリナートカルシウム水和物錠は還元型葉酸製剤であり、本邦では 2003 年 9 月に上市されている。

ホリナート錠 25mg 「DSEP」は、後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、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、2017 年 6 月より販売を開始した。

なお、本剤は後発医薬品として、第一三共エスファ株式会社、大原薬品工業株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得ている。

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、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。（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

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水和物 (JAN)

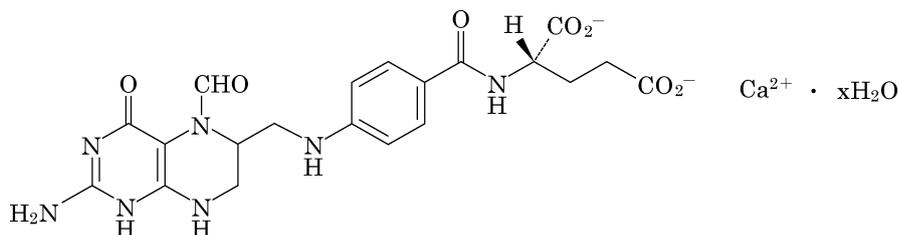
(2)洋名(命名法)

Calcium Folate Hydrate (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： $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{CaN}_7\text{O}_7 \cdot \text{xH}_2\text{O}$

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 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 (Leucovorin Calcium)

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

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

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水和物」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水和物」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)	質量 (mg)
ホリナート錠 25mg「DSEP」	1錠中 ホリナートカルシウム水和物（日局） （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 ホリナートカルシウム水和物（日局）
（ホリナートとして25mg）

(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

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) 長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、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確認された。

PTP 包装

試験項目〔規格値〕	25±2℃、60±5%RH				
	開始時	6 ヶ月後	1 年後	2 年後	3 年後
性状〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕	適	/	/	/	適
純度試験（類縁物質）	適	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	適	適	適
定量〔93.0～107.0%〕※2（平均含有率(%)）	101.1	98.4	98.0	101.4	98.9

※1：波長285～289nmに吸収の極大

※2：3Lotの平均値

(3) 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 ヶ月、褐色ガラス瓶、密栓	変化なし
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月、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

標準製剤：ユーゼル錠 25mg

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

IV. 製剤に関する項目

回転数：50rpm

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。

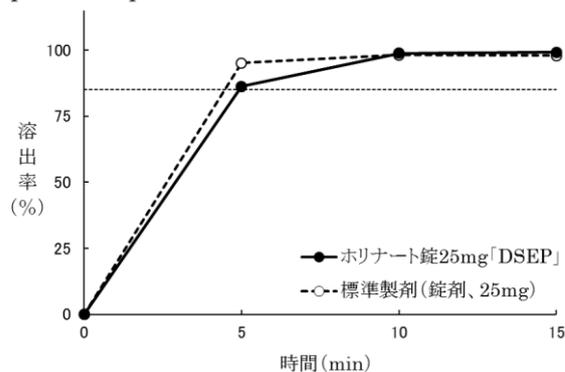
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

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）

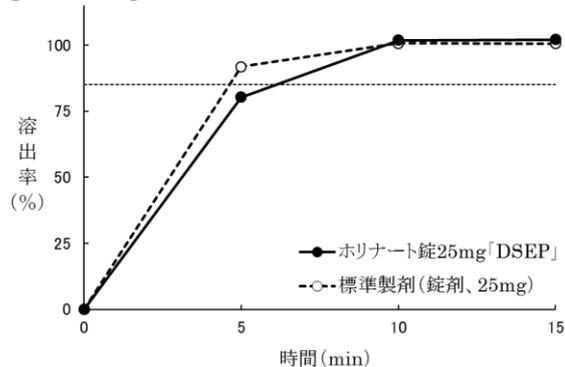
試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (ホリナート錠 25mg「DSEP」 の溶出条件)
			ホリナート錠 25mg「DSEP」	標準製剤 (ユーゼル錠 25mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	99.2	98.0	1.2	適	≥85%又は±15%
	pH4.0	15	102.1	100.6	1.5	適	
	pH6.8	15	102.5	102.4	0.1	適	
	水	15	101.0	103.3	2.3	適	

(溶出曲線)

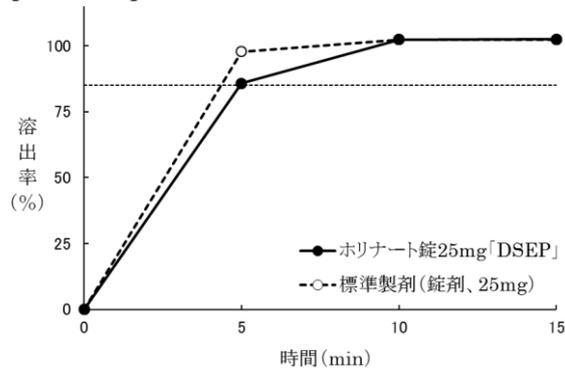
pH1.2/50rpm



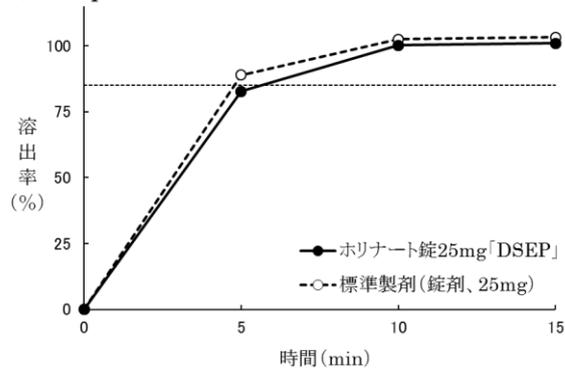
pH4.0/50rpm



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

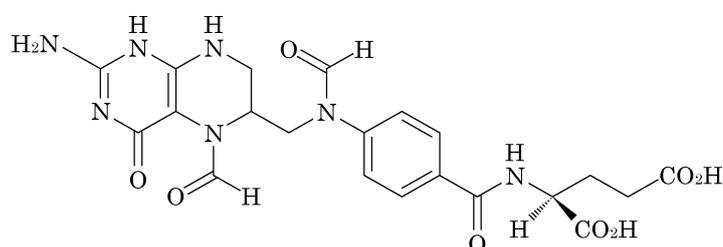
液体クロマトグラフィー

11. 力 価

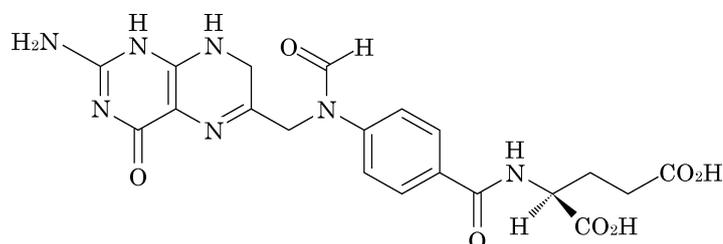
該当しない

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

該当資料なし

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/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。

(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

該当資料なし

(7) その他

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⁾

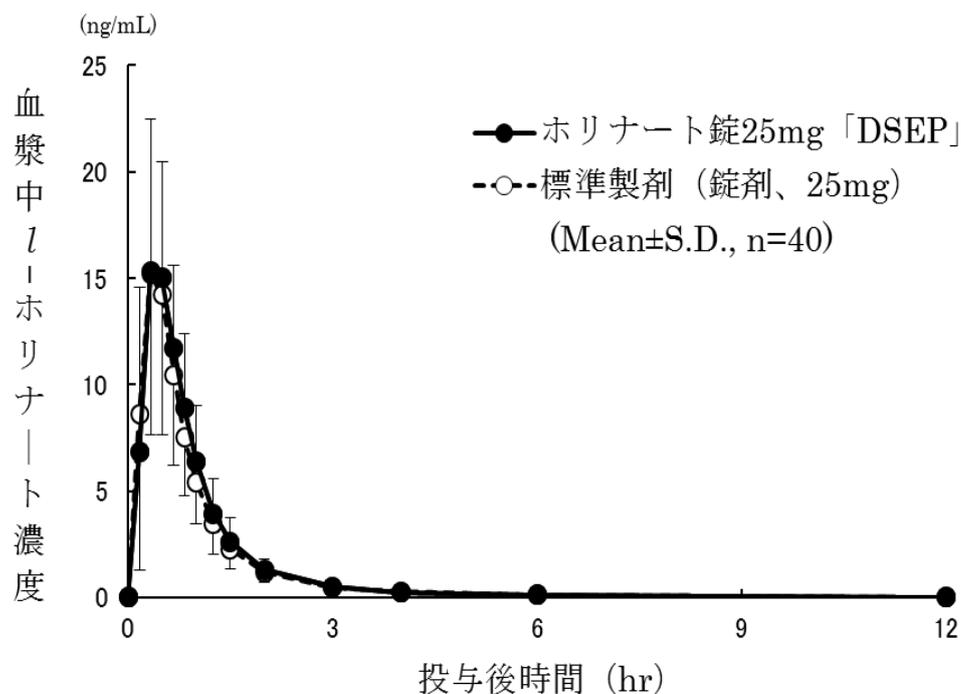
生物学的同等性試験

ホリナート錠 25mg「DSEP」と標準製剤（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、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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（ユーゼル錠 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

「V.4.用法及び用量に関連する注意」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)	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.6.(5)妊婦」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物（ラット）> 「VIII.6.(6)授乳婦」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

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]

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]

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]

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。

(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。

(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。

(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]

(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。

(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.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) [1.4、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.相互作用		
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。	テガフルン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	テガフルン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^{注1)}）、溶血性貧血等の血液障害（頻度不明^{注1)}）

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^{注1)}）

[1.3、8.2 参照]

11.1.3 肝硬変（頻度不明^{注1)}）

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^{注1)}）

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^{注1)}）

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^{注1)}）

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^{注1)}）、心筋梗塞（頻度不明^{注1)}）、不整脈（頻度不明^{注1)}）

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^{注1)}）、ネフローゼ症候群（頻度不明^{注1)}）

11.1.9 嗅覚脱失（頻度不明^{注1)}）

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^{注1)}）

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^{注1)}）

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^{注1)}）、消化管潰瘍（頻度不明^{注1)}）、消化管出血（頻度不明^{注1)}）

[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^{注1)}）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明^{注1)}）

11.1.14 ショック（頻度不明^{注1)}）、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）

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 ^{注1)}
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、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、末梢性ニューロパチー
皮膚 ^{注2)}	色素沈着	皮膚炎、皮膚の乾燥、手足症候群	皮膚びらん、角化、紅潮、光線過敏症、水疱、DLE様皮疹、爪の異常、脱毛、浮腫
過敏症	発疹、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 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。

(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」の項を参照

(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

「VIII.6.(5)妊婦」の項を参照

(4) その他の特殊毒性

「VIII.12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項を参照

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

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

アルミピロー包装開封後は湿気をさけ遮光して保存すること。

(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.11.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

個 装 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

1952年6月20日

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	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 (13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 「DSEP」	3929004F2056	3929004F2056	1253580010101	(PTP) 42錠 (21錠×2)	622535801

販売名	包装	GS1コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ホリナート錠 25mg 「DSEP」	(PTP) 42錠 (21錠×2)	04987081781492	14987081186409	24987081186406

17. 保険給付上の注意

(1) 本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

(2) 薬価基準収載時に以下の通知が発出されている。

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成29年6月15日付保医発0615第1号）

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について(2)

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。

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

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) 粉碎後の安定性試験

1. 試験目的

ホリナート錠 25mg 「DSEP」の粉碎した錠剤について、加湿条件下及び曝光条件下に保存し、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量

3. 試験結果

加湿条件〔25℃、60%RH、褐色ガラス瓶（開放）下〕

試験項目	開始時	2週間後	1ヵ月後	3ヵ月後
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験（類縁物質）	適	適	適	適
溶出試験〔水、50rpm、15分間、85%以上〕	適	適	適	適
定量〔93.0～107.0%〕	100.0	99.5	99.7	99.9

曝光条件〔3000Lux、25℃、60%RH、シャーレ（開放）下〕

試験項目	開始時	60万 Lux・hr	120万 Lux・hr
性状	白色の粉末	淡黄白色の粉末	黄白色の粉末
純度試験（類縁物質）	適	適	適
溶出試験〔水、50rpm、15分間、85%以上〕	適	適	適
定量〔93.0～107.0%〕	100.0	100.3	99.9

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

ホリナート錠 25mg 「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを押し込む。シリンジに温湯 20mL を吸い取り、キャップで閉じシリンジを横にした状態で 5 分間放置する。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊しない場合は、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

(2) 通過性試験…崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製 剤 名 : ホリナート錠 25mg 「DSEP」
 使用器具 : シリンジ (20mL)、経管栄養チューブ (8Fr.)

4. 試験結果

ホリナート錠 25mg 「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、10 分以内に崩壊・懸濁した。また、通過性試験においても 8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

(1) 崩壊懸濁試験 ^{※1}				(2) 通過性試験
水 (約 55℃)		粉碎・破壊⇒水		通過サイズ
5 分	10 分	5 分	10 分	8Fr.チューブ ^{※2}
×	○			

※1 : ○ : 完全崩壊 × : 投与困難な崩壊状態

※2 : 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過した。

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

- ・ ホリナート錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔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
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601