

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

ホリナート錠25mg「サワイ」

FOLINATE

ホリナートカルシウム錠

剤形	素錠
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	1錠中日局ホリナートカルシウム27mg(ホリナートとして25mg)含有
一般名	和名：ホリナートカルシウム 洋名：Calcium Folate
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：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2020年1月作成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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>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.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公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。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	23
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	23
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	23
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	23
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 規制区分	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	6. 包装	25
11. 力価	9	7. 容器の材質	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 同一成分・同効薬	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	26
1. 効能又は効果	10	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	26
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
3. 臨床成績	10	14. 再審査期間	26
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	16. 各種コード	26
2. 薬理作用	12	17. 保険給付上の注意	26
VII. 薬物動態に関する項目	13	XI. 文献	27
1. 血中濃度の推移・測定法	13	1. 引用文献	27
2. 薬物速度論的パラメータ	15	2. その他の参考文献	27
3. 吸収	16	XII. 参考資料	28
4. 分布	16	1. 主な外国での発売状況	28
5. 代謝	16	2. 海外における臨床支援情報	28
6. 排泄	17	XIII. 備考	28
7. トランスポーターに関する情報	17	その他の関連資料	28
8. 透析等による除去率	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ホリナート錠25mg「サワイ」は、日局ホリナートカルシウムを含有する還元型葉酸製剤である。ホリナートは、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目的で用いる。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2017年2月
上市	2017年6月

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) PTPシートに「食事の前後1時間をさけて服用する」の文字を記載している。
- 2) PTPシートに1錠単位で製品名を記載している。
- 3) 生体内で5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸に還元され、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する。
- 4) 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(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ホリナート錠25mg「サワイ」

2) 洋名

FOLINATE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ホリナートカルシウム(JAN)

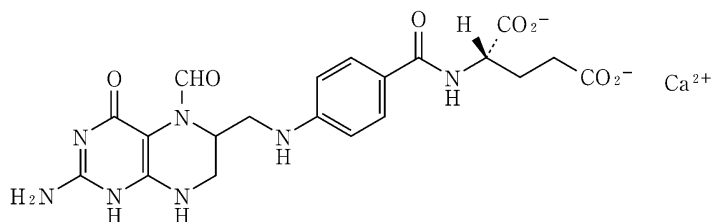
2) 洋名(命名法)

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：ホリン酸カルシウム、ロイコボリンカルシウム

略号：LV

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℃)²⁾: pH1.2:0.115mg/mL、pH4.0:1.873mg/mL、pH6.8:0.178mg/mL、水:0.785 mg/mL

3) 吸湿性

水分:7.0～17.0%(0.2g、容量滴定法、直接滴定)

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

pKa₁:3.1²⁾

pKa₂:4.8²⁾

pKa₃:10.4²⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

旋光度[α]_D²⁰:+14～+19°(脱水物に換算したもの0.1g、水、10mL、100mm)

pH: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℃に加熱して溶かした液のpHは6.8～8.0である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

液性(pH):pH1.2、37℃、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)²⁾

3. 有効成分の確認試験法

日局「ホリナートカルシウム」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法

3) カルシウム塩の定性反応




4. 有効成分の定量法
日局「ホリナートカルシウム」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
素錠	 7.0	 約120	 3.4	淡黄白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

SW FL

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中に日局ホリナートカルシウム27mg(ホリナートとして25mg)を含有する。

2) 添加物

添加物として、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、デンプングリコール酸Na、乳糖、部分アルファー化デンプンを含有する。

3) その他

Ca量：1錠中、ホリナートカルシウムとしてCaを2mg含有する。

Caイオン濃度：1錠中、1.7%

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

1) PTP包装品の安定性(加速試験)³⁾

ホリナート錠25mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したもののについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	淡黄白色の素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.7	100.5

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性³⁾

ホリナート錠25mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状変化、湿度及び光の条件下で硬度低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C3ヵ月)	湿度(25°C75%RH)	
			1ヵ月	3ヵ月
性状	淡黄白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	3.4	3.5	1.9	2.0
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.8	99.6	99.4

保存条件	イニシャル	光(総照射量)		室温 (25°C60%RH3ヵ月)
		60万lx・hr	120万lx・hr	
性状	淡黄白色の素錠	少し黄変した	少し黄変した	変化なし
硬度(kg)	3.4	2.2	2.2	2.6
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.3	98.9	99.5

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

＜溶出挙動における同等性及び類似性＞⁴⁾

通知等	「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0229第10号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、3.0、6.8、水)
試験回数	12 ベッセル	

【結果及び考察】

＜50rpm：pH1.2＞

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

＜50rpm：pH3.0＞

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

＜50rpm：pH6.8＞

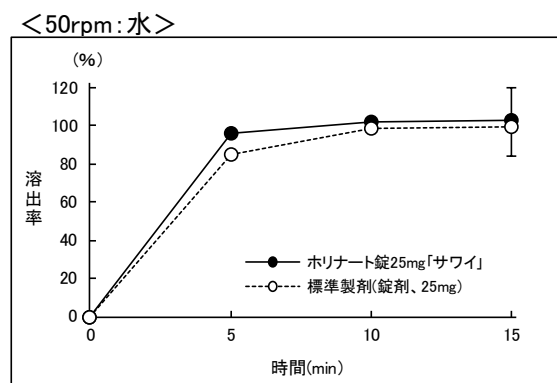
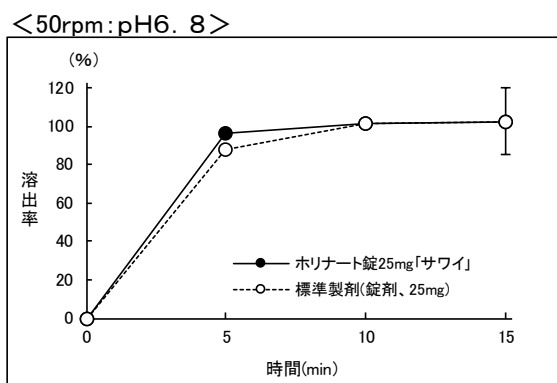
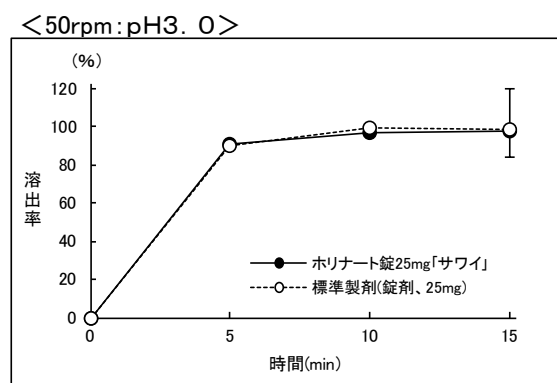
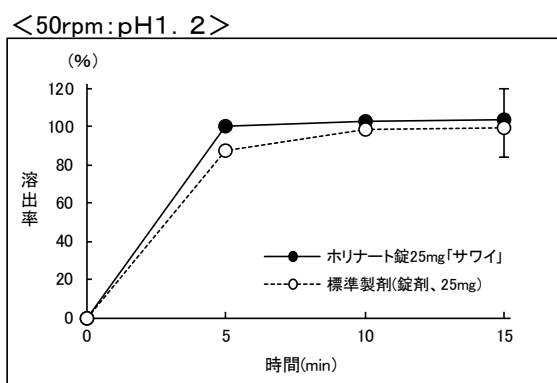
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

＜50rpm：水＞

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)



([] : 判定基準の適合範囲)

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
有効成分に混在する可能性のある主な類縁物質には、 N^5 -ホルミルテトラヒドロプロテイン酸、
パラアミノベンゾイルグルタミン酸、 N^{10} -ホルミル葉酸、葉酸などがある。¹⁾
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

<効能又は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。

<用法及び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

該当しない

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

X. -5. 参照

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、レボホリナートカルシウム等

2. 薬理作用……………
ホリナートカルシウムの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

ホリナートは生体内で5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸に還元され、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強する。

フルオロウラシルから変換されたフルオロデオキシウリジン酸(FdUMP)は、チミジル酸合成酵素(TS)を阻害し、DNAの必須な構成成分であるチミジン三リン酸の合成を止める。

5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸は、FdUMPおよびTSと三成分複合体を形成し、これにより持続的なTS阻害が起きる。⁵⁾

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

ホリナートカルシウム製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

VII. - 1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>^{6, 7)}

【光学活性体】

通知等	「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0229第10号
採血時点	0、0.17、0.33、0.5、0.67、0.83、1、1.5、2hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法

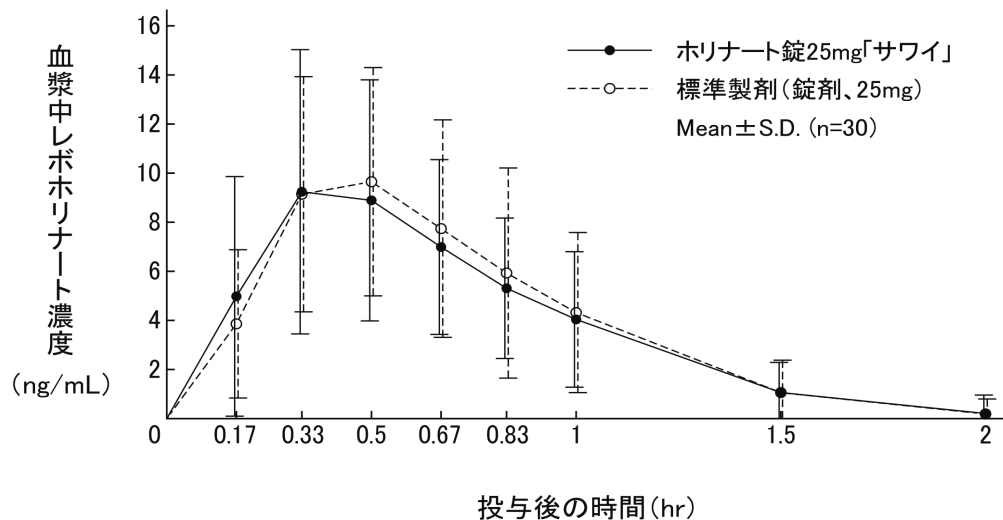
ホリナート錠25mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ホリナートとして25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、ホリナートの光学活性体(1体)であるレボホリナートの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、Cmaxは対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、また、AUCは対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
ホリナート錠25mg「サワイ」	10.90±5.42	0.5±0.3	0.6±1.2	7.82±3.24
標準製剤(錠剤、25mg)	11.20±4.83	0.5±0.3	0.3±0.1	8.06±3.73

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.05)	log(0.88) ~ log(1.27)
Cmax	log(0.96)	log(0.82) ~ log(1.11)

【活性代謝物】

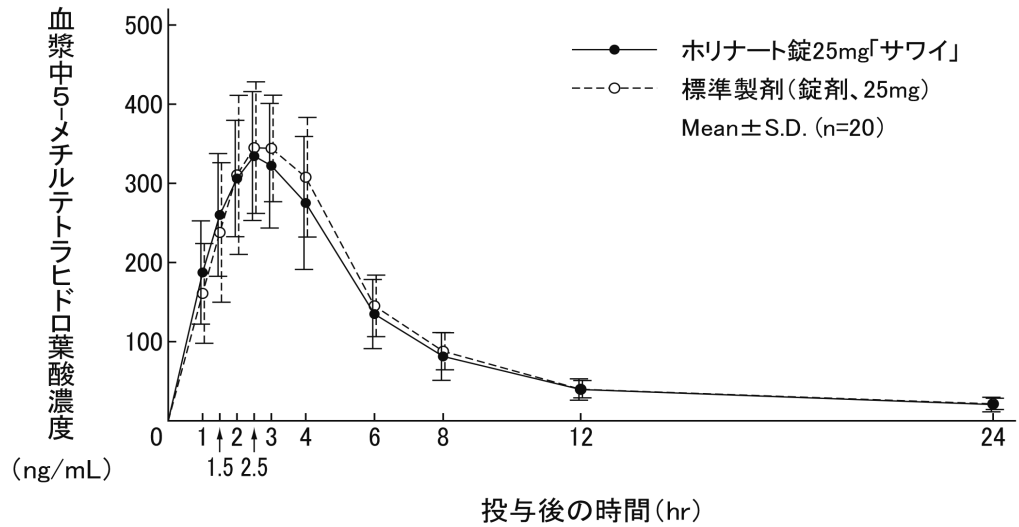
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法

ホリナート錠25mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ホリナートとして25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、ホリナートの活性代謝物である5-メチルテトラヒドロ葉酸の血漿中濃度を測定した。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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)
ホリナート錠25mg「サワイ」	357.9 ± 72.1	2.6 ± 0.8	8.4 ± 2.5	2198.5 ± 556.3
標準製剤(錠剤、25mg)	376.8 ± 65.1	2.9 ± 0.6	8.3 ± 2.0	2287.8 ± 461.4

(Mean ± S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log (0.95)	log (0.88) ~ log (1.02)
Cmax	log (0.94)	log (0.88) ~ log (1.01)

血漿中濃度ならびに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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

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。

VIII. -7. 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

VII. -1. -3) 参照

VII. 薬物動態に関する項目

4) 消失速度定数

- ホリナート錠25mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ホリナートとして25mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{6, 7)}

【光学活性体】 $2.475 \pm 0.978 \text{hr}^{-1}$

【活性代謝物】 $0.094 \pm 0.046 \text{hr}^{-1}$

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

VII. -1. -3) 参照

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

3) 乳汁への移行性

該当資料なし

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

経口投与後、消化管粘膜あるいは肝で投与量の90%が活性代謝物 5-methyltetrahydrofolate に代謝される。¹⁾

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

VII. -1. -3) 及び VII. -2. -4) 参照

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

投与量の80~90%が尿中に、5~8%がふん便中に排泄される。¹⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

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

V. -1. 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由

<p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p>
--

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

<p>重要な基本的注意</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <p>3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p>
--

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>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)</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	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

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

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、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) 急性腎障害、ネフローゼ症候群：急性腎障害、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) 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)：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (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。

3) その他の副作用

2) 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、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 ^{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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	頻度不明
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)

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

副作用

2) 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
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

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。

9. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に消化器障害(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

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に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)で乳汁中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(「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

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、更には穿孔をお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

- 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

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ので、本療法施行に際しては、使用上の注意に注意すること。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験
 - 1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

 - 2) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

 - 3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

 - 4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存(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

該当しない

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)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

該当しない

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

PTP：42錠(21錠×2)

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ユーゼル錠25mg、ロイコボリン錠 5 mg/錠25mg/注 3 mg

同効薬：レボホリナートカルシウム

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2017年2月15日、承認番号：22900AMX00378000

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、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品名	HOT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 「サワイ」	125614701	3929004F2102	622561401

17. 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。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編，第十七改正 日本薬局方解説書，廣川書店，2016，C-5209 - C-5215.
 - 2) 日本公定書協会編，医療用医薬品 品質情報集，No. 19，薬事日報社，2004，p. 200.
 - 3) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 4) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 5) 高折修二他監訳，グッドマン・ギルマン薬理書，第12版，廣川書店，2013，p. 2202-2208.
 - 6) 松木俊二他，診療と新薬，54(4)，426(2017).
 - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

