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「JG」

Folinate Tablets

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水和物（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水和物（JAN） 洋名：Calcium Folinate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2017 年 6 月 16 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社　お客さま相談室 TEL 0120 - 893 - 170　FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本 IF は 2026 年 1 月改訂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，「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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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

Ⅰ．概要に関する項目……1
1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……1
3. 製品の製剤学的特性……1
4. 適正使用に関して周知すべき特性……1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
(1)承認条件……1
(2)流通・使用上の制限事項……1
6. RMPの概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2
1. 販売名……2
(1)和名……2
(2)洋名……2
(3)名称の由来……2
2. 一般名……2
(1)和名（命名法）……2
(2)洋名（命名法）……2
(3)ステム（ｓｔｅｍ）……2
3. 構造式又は示性式……2
4. 分子式及び分子量……2
5. 化学名（命名法）又は本質……2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……2

Ⅲ．有効成分に関する項目……3
1. 物理化学的性質……3
(1)外観・性状……3
(2)溶解性……3
(3)吸湿性……3
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点……3
(5)酸塩基解離定数……3
(6)分配係数……3
(7)その他の主な示性値……3
2. 有効成分の各種条件下における安定性……3
3. 有効成分の確認試験法、定量法……3

Ⅳ．製剤に関する項目……4
1. 剤形……4
(1)剤形の区別……4
(2)製剤の外観及び性状……4
(3)識別コード……4
(4)製剤の物性……4
(5)その他……4
2. 製剤の組成……4
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤……4
(2)電解質等の濃度……4
(3)熱量……4
3. 添付溶解液の組成及び容量……4
4. 力価……4
5. 混入する可能性のある夾雑物……5
6. 製剤の各種条件下における安定性……5
7. 調製法及び溶解後の安定性……7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
9. 溶出性……7
10. 容器・包装……11
(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……11
(2)包装……11
(3)予備容量……11
(4)容器の材質……11
11. 別途提供される資材類……11
12. その他……11

Ⅴ．治療に関する項目……12
1. 効能又は効果……12
2. 効能又は効果に関連する注意……12
3. 用法及び用量……12
(1)用法及び用量の解説……12
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠……12
4. 用法及び用量に関連する注意……12
5. 臨床成績……12
(1)臨床データパッケージ……12
(2)臨床薬理試験……12
(3)用量反応探索試験……12
(4)検証的試験……13
1)有効性検証試験……13
2)安全性試験……15
(5)患者・病態別試験……15
(6)治療的使用……15
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……15
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……15
(7)その他……15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……16
2. 薬理作用……16
(1)作用部位・作用機序……16
(2)薬効を裏付ける試験成績……16
(3)作用発現時間・持続時間……16

Ⅶ．薬物動態に関する項目……17
1. 血中濃度の推移……17
(1)治療上有効な血中濃度……17
(2)臨床試験で確認された血中濃度……17
(3)中毒域……18
(4)食事・併用薬の影響……18
2. 薬物速度論的パラメータ……18
(1)解析方法……18
(2)吸収速度定数……18
(3)消失速度定数……18

(4)クリアランス……18
(5)分布容積……18
(6)その他……19
3. 母集団（ポピュレーション）解析……19
(1)解析方法……19
(2)パラメータ変動要因……19
4. 吸収……19
5. 分布……19
(1)血液－脳関門通過性……19
(2)血液－胎盤関門通過性……19
(3)乳汁への移行性……19
(4)髄液への移行性……19
(5)その他の組織への移行性……19
(6)血漿蛋白結合率……19
6. 代謝……19
(1)代謝部位及び代謝経路……19
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率……19
(3)初回通過効果の有無及びその割合……19
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……19
7. 排泄……19
8. トランスポーターに関する情報……20
9. 透析等による除去率……20
10. 特定の背景を有する患者……20
11. その他……20

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……21
1. 警告内容とその理由……21
2. 禁忌内容とその理由……21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……21
5. 重要な基本的注意とその理由……22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……22
(1)合併症・既往歴等のある患者……22
(2)腎機能障害患者……22
(3)肝機能障害患者……22
(4)生殖能を有する者……23
(5)妊婦……23
(6)授乳婦……23
(7)小児等……23
(8)高齢者……23
7. 相互作用……23
(1)併用禁忌とその理由……23
(2)併用注意とその理由……24
8. 副作用……24
(1)重大な副作用と初期症状……24
(2)その他の副作用……25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……26
10. 過量投与……26
11. 適用上の注意……26
12. その他の注意……26
(1)臨床使用に基づく情報……26
(2)非臨床試験に基づく情報……27

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……28
1. 薬理試験……28
(1)薬効薬理試験……28
(2)安全性薬理試験……28
(3)その他の薬理試験……28
2. 毒性試験……28
(1)単回投与毒性試験……28
(2)反復投与毒性試験……28
(3)遺伝毒性試験……28
(4)がん原性試験……28
(5)生殖発生毒性試験……28
(6)局所刺激性試験……28
(7)その他の特殊毒性……28

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……29
1. 規制区分……29
2. 有効期間……29
3. 包装状態での貯法……29
4. 取扱い上の注意……29
5. 患者向け資材……29
6. 同一成分・同効薬……29
7. 国際誕生年月日……29
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……29
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……29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……29
11. 再審査期間……30
12. 投薬期間制限に関する情報……30
13. 各種コード……30
14. 保険給付上の注意……30

ⅩⅠ. 文献……31
1. 引用文献……31
2. その他の参考文献……31

ⅩⅡ. 参考資料……32
1. 主な外国での発売状況……32
2. 海外における臨床支援情報……32

ⅩⅢ. 備考……33
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……33
(1)粉砕……33
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性……34
2. その他の関連資料……34

略語表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ（Alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}480}$	投与 480 分後までの AUC（AUC from zero to 480 minutes）
BUN	血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）
5,10-CH_2-THF	5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸（5,10-Methylenetetrahydrofolate）
CK	クレアチンキナーゼ（Creatine kinase）
Cmax	最高血漿中濃度（Maximum plasma concentration）
DLE	円板状エリテマトーデス（Discoid lupus erythematosus）
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（Glutamic oxaloacetic transaminase）
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（Glutamic pyruvic transaminase）
kel	消失速度定数（Elimination rate constant）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase）
NCI-CTC	国立がん研究所-共通毒性基準（National Cancer Institute－Common toxicity criteria）
RH	相対湿度（Relative humidity）
S.D.	標準偏差（Standard deviation）
$T_{1/2}$	消失半減期（Elimination half-life）
Tmax	最高血漿中濃度到達時間（Time to maximum plasma concentration）

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ホリナート錠 25mg「JG」は、ホリナートカルシウム水和物を含有する還元型葉酸製剤である。
本邦でホリナート錠は 2003 年に発売されている。
本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 2 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 8. 副作用、（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

特になし

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

該当しない

（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「JG」

(2) 洋名

Folinate Tablets 25mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

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 Folinate Hydrate（JAN）

Calcium Folinate（INN、EP）

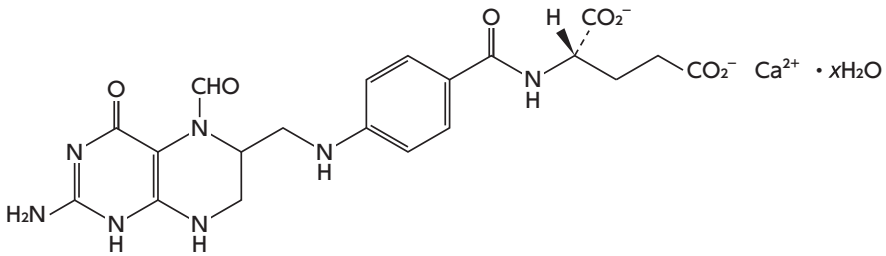
Folic Acid（INN）

Leucovorin Calcium（USP）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot xH_2O$

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

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 〔α〕$^{20}_{D}$：＋14～＋19°（脱水物に換算したもの 0.1g、水、10mL、100mm）[1)]

・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℃に加温して溶かした液の pH は 6.8～8.0 である[1)]。

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

有効成分の確認試験法

日局「ホリナートカルシウム水和物」の確認試験による。

(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

有効成分の定量法

日局「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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ホリナート錠 25mg「JG」		
色・剤形	淡黄白色の錠剤		
外形	表面	裏面	側面
大きさ（mm）	直径：8.0	厚さ：3.5	
重量（mg）	180		

(3) 識別コード

錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG F45

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

有効成分（活性成分）の含量

1 錠中　日局　ホリナートカルシウム水和物（ホリナートとして 25mg）　含有

添加剤

乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

◎加速試験[2)]

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6ヵ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験(%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	97.7
1ヵ月後	適合	－	適合	－	適合	97.6
3ヵ月後	適合	－	適合	－	適合	98.2
6ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	98.0

(1) 淡黄白色の錠剤である。

(2) 紫外可視吸光度測定法：波長285～289nmに吸収の極大を示し、241～245nmに吸収の極小を示す。

(3) 類縁物質：RRT※約0.47、約0.66、約0.75、約0.84、約1.1、約1.4及び約1.8の類縁物質は0.266%以下、その他の類縁物質は0.2%以下、総類縁物質は3.0%以下

(4) 含量均一性試験：判定値が15.0%を超えない。

(5) 15分間、85%以上（水900mL、パドル法、50rpm）

(6) 表示量の95.0～105.0%

※RRT：試料溶液のホリナートに対する相対保持時間

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、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。

◎アルミピロー開封後の安定性試験[3)]

包装形態：PTPシート

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40±2℃、3ヵ月（遮光）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光）

③光に対する安定性試験：総照度120万lx・hr/25℃（約2000lx/hr）

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	純度試験	溶出試験	定量試験(%)	硬度(N)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時		適合	適合	適合	97.8	63
①温度	3ヵ月後	適合	適合	適合	98.3	65
②湿度	3ヵ月後	適合	適合	適合	97.9	58
③光	120万lx・hr	適合	適合	適合	96.1	59

(1) 淡黄白色の錠剤である。
(2) 類縁物質：RRT※約 0.47、約 0.66、約 0.75、約 0.84、約 1.1、約 1.4 及び約 1.8 の類縁物質は 0.266%以下、その他の類縁物質は 0.2%以下、総類縁物質は 3.0%以下
(3) 15 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）
(4) 表示量の 95.0～105.0%
(5) 参考値
※RRT：試料溶液のホリナートに対する相対保持時間

◎無包装状態での安定性試験 [4)]

試験条件：
①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヵ月（遮光・気密容器）
②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヵ月（遮光・開放）
③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 2000lx/hr、シャーレ+ラップ（フタ））

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	純度試験（%）					
			RRT※ 約 0.47	RRT※ 約 0.66	RRT※ 約 0.75	RRT※ 約 0.84	RRT※ 約 1.1	RRT※ 約 1.4
規格		(1)	(2)					
試験開始時		適合	0.01	0.01	0.07	0.05	検出せず	0.01
①温度	3 ヵ月後	適合	0.02	0.01	0.07	0.07	検出せず	0.02
②湿度	1 ヵ月後	適合	0.01	検出せず	0.08	0.07	検出せず	0.01
	2 ヵ月後	適合	0.01	検出せず	0.09	0.07	検出せず	0.02
	3 ヵ月後	適合	0.01	検出せず	0.08	0.07	検出せず	0.02
③光	30 万 lx・hr	適合	0.02	0.02	0.06	0.08	検出せず	0.01
	60 万 lx・hr	不適合※1	0.03	検出せず	0.06	0.09	検出せず	0.02
	120 万 lx・hr	不適合※2	0.04	検出せず	0.05	0.10	検出せず	0.02

試験項目		純度試験（%）			溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
		RRT※ 約 1.8	その他の類縁物質	総類縁物質			
規格		(2)			(3)	(4)	(5)
試験開始時		0.02	0.04	0.25	適合	97.8	63
①温度	3 ヵ月後	0.03	0.06	0.36	適合	97.9	69
②湿度	1 ヵ月後	0.02	0.04	0.29	適合	98.4	35（変化あり）
	2 ヵ月後	0.02	0.04	0.31	適合	99.0	35（変化あり）
	3 ヵ月後	0.02	0.04	0.32	適合	97.9	33（変化あり）
③光	30 万 lx・hr	0.02	0.04	0.34	適合	97.5	62
	60 万 lx・hr	0.02	0.07	0.41	適合	97.9	60
	120 万 lx・hr	0.03	0.09	0.48	適合	98.1	63

(1) 淡黄白色の錠剤である。
(2) 類縁物質：RRT※約 0.47、約 0.66、約 0.75、約 0.84、約 1.1、約 1.4 及び約 1.8 の類縁物質は 0.266%以下、その他の類縁物質は 0.2%以下、総類縁物質は 3.0%以下
(3) 15 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）
(4) 表示量の 95.0～105.0%

(5) 参考値：下記答申では、硬度変化が30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が2.0kg重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。なお、上記の表では「変化あり（規格内）」を「変化あり」と記載した。

※1：黄白色の錠剤

※2：淡黄色の錠剤

※3：試料溶液のホリナートに対する相対保持時間

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成11年8月20日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

ホリナート錠25mg「JG」[5)]

「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　別紙3　経口固形製剤の処方変更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）」に従う。

・標準製剤：ホリナート錠25mg「JG」（旧処方製剤）

・処方変更水準：B水準

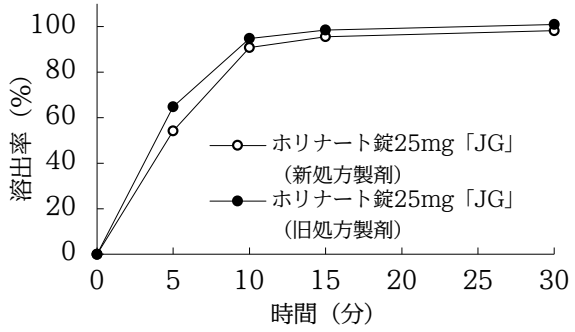
試験方法	日本薬局方　一般試験法溶出試験法（パドル法） ※日本薬局方　溶出試験第2液のみ回転バスケット法			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方　溶出試験第1液
			pH4.0	薄めたMcIlvaineの緩衝液
		100rpm	pH6.8	日本薬局方　溶出試験第2液※
		50rpm	水	日本薬局方　精製水
	試験液量：900mL　　試験回数：12ベッセル			
分析法	紫外可視吸光度測定法			

・判定基準

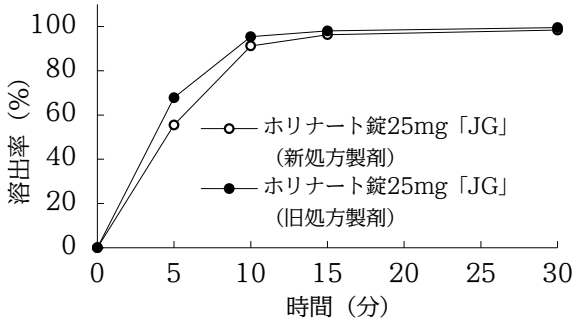
回転数（rpm）	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH4.0	
100	pH6.8	
50	水	

※ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法 100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

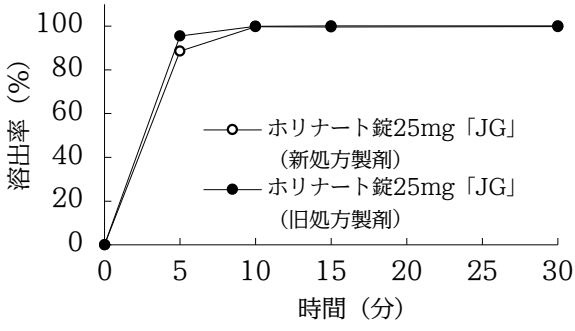
・試験結果



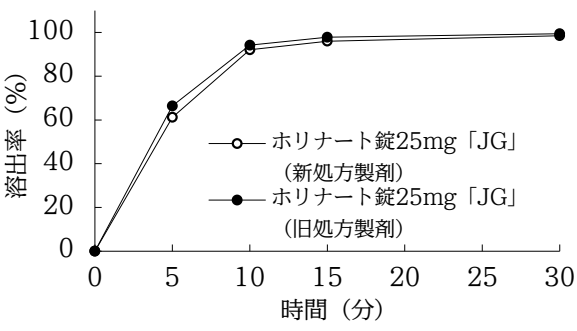
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	平均溶出率（%）		判定
			標準製剤（ホリナート錠25mg「JG」（旧処方製剤））	試験製剤（ホリナート錠25mg「JG」（新処方製剤））	
50	pH1.2	15	98.5	95.5	適合
	pH4.0	15	98.0	96.3	適合
100	pH6.8	15	100.1	99.6	適合
50	水	15	97.8	96.0	適合

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	個々の溶出率（%）	平均溶出率との差		判定
			最小値～最大値	±15%超	±25%超	
50	pH1.2	15	89.5～99.7	0 個	0 個	適合
	pH4.0	15	92.9～99.7	0 個	0 個	適合
100	pH6.8	15	98.2～100.4	0 個	0 個	適合
50	水	15	93.3～98.6	0 個	0 個	適合

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「経口固形製剤の処方変更のガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

<参考>ホリナート錠 25mg「JG」（旧処方製剤）と標準製剤の溶出挙動の比較[5)]

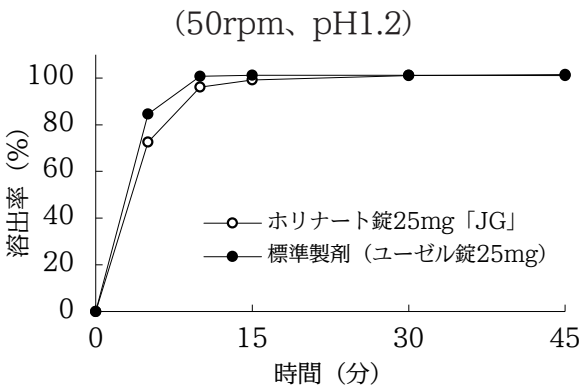
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（薬食審査発 0229 第 10 号　平成 24 年 2 月 29 日）」に従う。

試験方法	日本薬局方　一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	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
		100rpm	pH6.8	日本薬局方　溶出試験第 2 液
	試験液量：900mL　　試験回数：12 ベッセル			
分析法	紫外可視吸光度測定法			

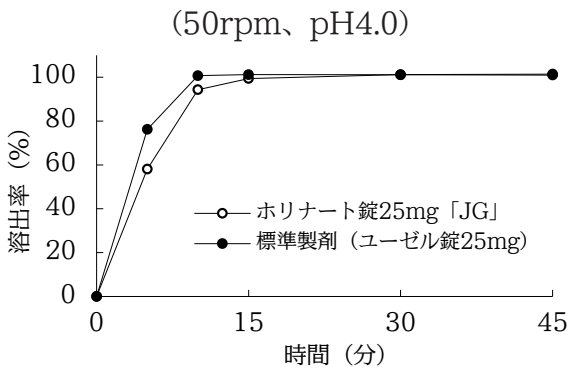
・判定基準

回転数（rpm）	試験液	判定基準
50	pH1.2	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平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8	

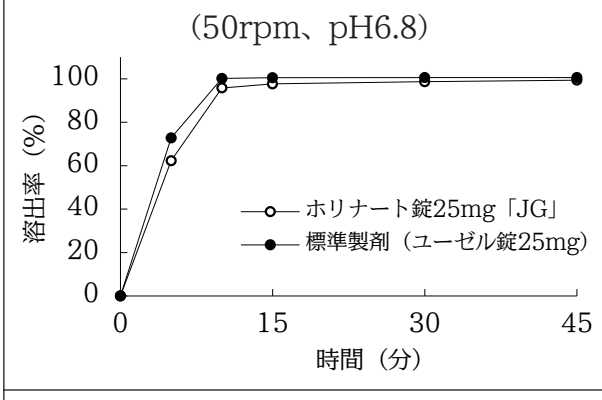
・試験結果



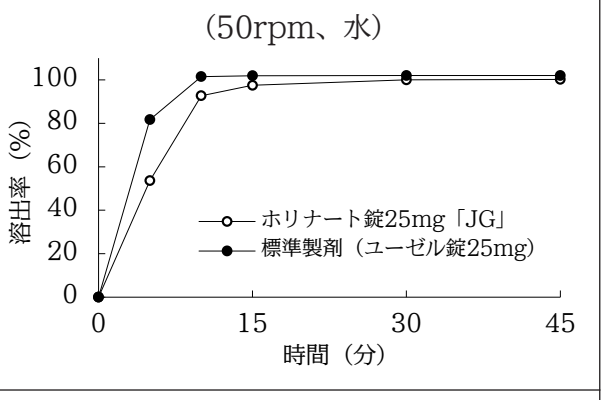
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



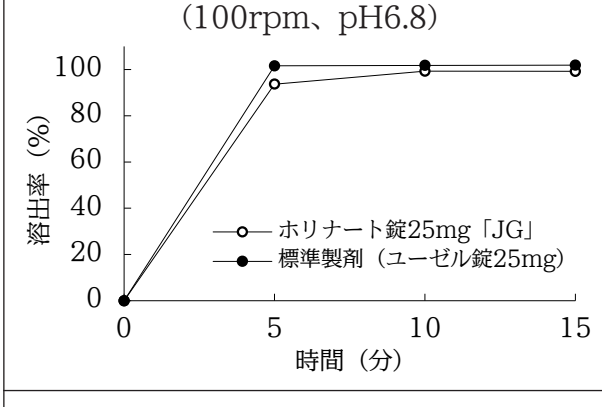
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率（%）		判定
			標準製剤 (ユーゼル錠 25mg)	試験製剤 (ホリナート錠 25mg「JG」)	
50	pH1.2	15	101.2	99.2	適合
	pH4.0	15	101.2	99.4	適合
	pH6.8	15	100.5	97.7	適合
	水	15	101.9	97.5	適合
100	pH6.8	15	101.9	99.2	適合

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「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ていた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

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

紫外線吸収剤を配合した透明のポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔（PTP)、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー)、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈ホリナート・テガフール・ウラシル療法〉

結腸・直腸癌に対するテガフール・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・テガフール・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・テガフール・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）、テガフール・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

テガフール・ウラシル配合剤の投与量は、通常、1日量として、テガフール300～600mg相当量（300mg/m^2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

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[6)]。

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※1 を実施した結果、奏効率は 36.4%（16/44 例）であった[7)]。

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[8)]。

副作用	発現率	副作用	発現率
下痢 （グレード 3）注 1)	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^2/日（テガフール相当量）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

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※1 を実施した結果、奏効率は 34.1%（15/44 例）であった[7)]。

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[8)]。

※1：LV：75mg/日と UFT：300mg/m^2/日（テガフール相当量）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

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・テガフール・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の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[9,10)]。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV※1	5-FU/LV※2	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※3 ［95%信頼区間］	0.964［0.826,1.125］※4		0.823［0.708,0.958］※5	
層併合ログランク検定※6	p=0.630		p=0.011	

※1：LV：75mg 又は 90mg/日と UFT：300mg/m²/日（テガフール相当量）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/m²/日と 5-FU：425mg/m²/日を週 5 日間連日静脈内投与し、その後 23 日間休薬を 1 クールとする注 2)

※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・用量と異なる

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・テガフール・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[11)]。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV※1	5-FU/LV※2	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※3 ［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※4	p=0.226		p=0.591	

※1：LV：90mg/日と UFT：300mg/m²/日（テガフール相当量）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/m²/日と 5-FU：425mg/m²/日を週 5 日間連日静脈内投与し、その後 30 日間休薬を 1 クールとする注 3)

※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・用量と異なる

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

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

レボホリナートカルシウム

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

テガフール・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ー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（テガフール：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（*l*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一リン酸（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-CH_2-THFとなる。この5,10-CH_2-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ール・ウラシルの併用により、テガフー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[12)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗腫瘍効果増強作用

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0.006μM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[13)]。

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）とテガフール・ウラシル（テガフール20mg/kg/day）の併用でテガフール・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[14, 15)]。

(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

【単回投与】

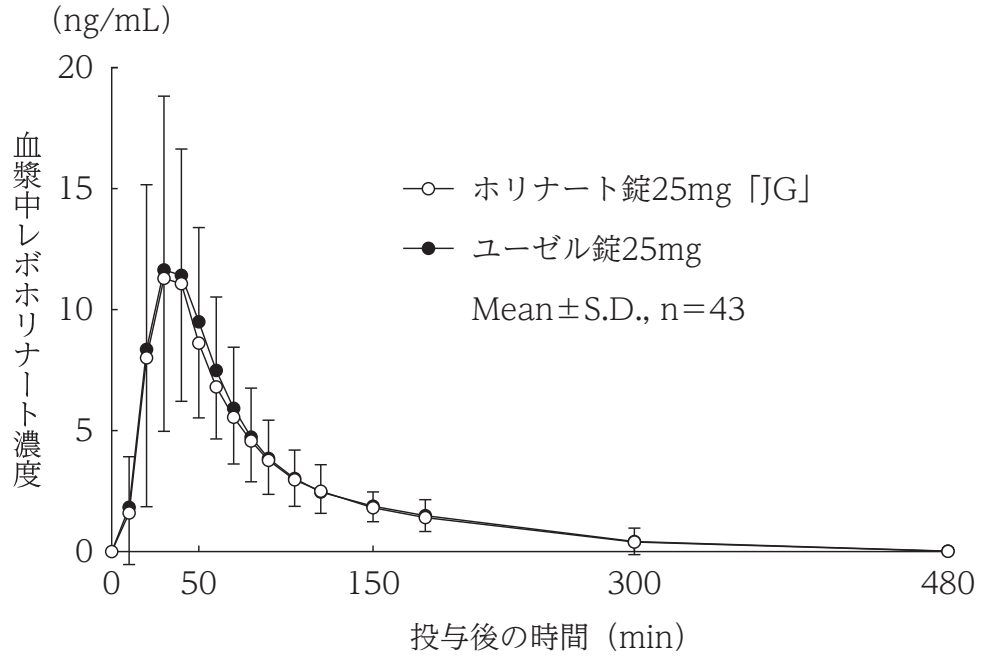
日本人癌患者 44 例にホリナート 25mg を経口投与後の血中ホリナート濃度は、投与 1.5～3 時間後に最高値（473.6±214.0ng/mL）に達し、半減期は 7 時間であった。

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[7]。

【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 日付　薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

ホリナート錠 25mg「JG」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（ホリナートとして 25mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体[注)] 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[16]。



注）ホリナート（*dl* 体）の光学活性体であるレボホリナート（*l* 体）を測定した。

＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}480}$ (ng・min/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	$T_{1/2}$ (min)
ホリナート錠 25mg「JG」	944.06±307.07	12.43±5.85	38.1±15.9	103.2±53.5
ユーゼル錠 25mg	986.14±355.29	13.40±6.60	37.9±13.7	112.0±64.7

(Mean±S.D., n=43)

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。

＜同等性の判定結果＞

	$AUC_{0\text{-}480}$	Cmax
2 製剤の平均値の差	log（0.9804）	log（0.9391）
90%信頼区間	log(0.8833)～log(1.0883)	log(0.8193)～log(1.0764)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

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 及びテガフール・ウラシル配合剤（テガフール 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、テガフー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、テガフールの AUC には著明な変化は認められなかった[17]（外国人データ）。

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

健康成人男性

投与量	投与方法	kel（min^{-1}）
1 錠 （ホリナートとして 25mg）	絶食単回経口投与	0.0087±0.0045

(Mean±S.D., n=43)

(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

該当資料なし

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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(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・テガフール・ウラシル療法は、テガフール・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 本療法とテガフール・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ール・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 テガフール・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. 治療に関する項目 - 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 - 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

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。テガフール・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。テガフール・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ので、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
テガフール・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、テガフール・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。	テガフー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	テガフー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[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。

(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、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

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明[注1)]
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）テガフール・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ール・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_{12} 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

テガフール・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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 12. その他の注意、(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(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「JG」	処方箋医薬品※
有　効　成　分	ホリナートカルシウム水和物	該当しない

※注意－医師等の処方箋により使用すること

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

20. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：有り
・くすりのしおり：有り

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 5mg/25mg/注 3mg
同 効 薬：レボホリナートカルシウム

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

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
ホリナート錠 25mg「JG」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00381000	2017 年 6 月 16 日	2017 年 6 月 16 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（あるいは投与）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「JG」	3929004F2064	3929004F2064	125537901	622553701

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。

XI. 文献

1. 引用文献

1) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C5468-C5473
2) 社内資料：加速試験
3) 社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験
4) 社内資料：無包装状態での安定性試験
5) 社内資料：溶出試験
6) 臨床試験の経緯と概略（ユーゼル錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要 ト.1）
7) Shirao, K. et al. : J. Clin. Oncol. 2004；22（17）: 3466-3474
8) ブリッジング試験（ユーゼル錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要 ト.3）
9) Douillard, J. -Y. et al. : J. Clin. Oncol. 2002；20（17）: 3605-3616
10) 臨床第Ⅲ相試験（ユーゼル錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要 ト.2.（1））
11) Carmichael, J. et al. : J. Clin. Oncol. 2002；20（17）: 3617-3627
12) 作用機序（ユーゼル錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要 ホ）
13) 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：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要 ホ.1.（5））
14) 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：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要 ホ.1.（1））
15) 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：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要 ホ.1.（2））
16) 社内資料：生物学的同等性試験
17) Damle, B. et al. : Clin. Cancer Res. 2001；7（3）: 517-523

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

該当しない

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) 粉砕

1. 保存条件

温度に対する安定性試験：40±2℃、4 週〔遮光・気密容器〕

湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、4 週〔遮光・開放〕

光に対する安定性試験：60 万 lx･hr/25℃（約 2000lx/hr）〔シャーレ＋ラップ（フタ）〕

2. 試験項目

性状、純度試験（類縁物質）、含量

3. 試験結果

試験項目		性状	純度試験（%）			
			RRT※ 約 0.47	RRT※ 約 0.66	RRT※ 約 0.75	RRT※ 約 0.84
製剤の規格（参考）（粉砕前の状態）		(1)	(2)			
試験開始時		淡黄白色の粉末	0.01	0.01	0.07	0.05
温度	4 週後	淡黄白色の粉末	0.01	検出せず	0.09	0.07
湿度	4 週後	淡黄白色の粉末	0.01	検出せず	0.09	0.07
光	30 万 lx・hr	淡黄白色の粉末	0.03	検出せず	0.06	0.09
	60 万 lx・hr	黄白色の粉末	0.05	検出せず	0.06	0.10

試験項目		純度試験（%）					含量 (%)
		RRT※ 約 1.1	RRT※ 約 1.4	RRT※ 約 1.8	その他の類縁物質	総類縁物質	
製剤の規格（参考）（粉砕前の状態）		(2)					(3)
試験開始時		検出せず	0.01	0.02	0.04	0.25	97.8
温度	4 週後	検出せず	定量限界未満	0.02	0.04	0.32	97.1
湿度	4 週後	検出せず	定量限界未満	0.02	0.04	0.31	97.8
光	30 万 lx・hr	検出せず	0.02	0.03	0.08	0.41	96.3
	60 万 lx・hr	検出せず	0.02	0.03	0.10	0.50	97.3

(1) 淡黄白色の錠剤である。

(2) 類縁物質：RRT※約 0.47、約 0.66、約 0.75、約 0.84、約 1.1、約 1.4 及び約 1.8 の類縁物質は 0.266%以下、その他の類縁物質は 0.2%以下、総類縁物質は 3.0%以下

(3) 表示量の 95.0～105.0%

※RRT：試料溶液のホリナートに対する相対保持時間

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より約 20mL/10 秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.と通過するまで変更する。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ホリナート錠 25mg「JG」	10 分以内に崩壊・懸濁した

通過性試験結果

品目名	通過性
ホリナート錠 25mg「JG」	8Fr.チューブを通過した

8Fr.：8 フレンチ　約 2.7mm ＜外径＞

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo

Memo