

抗葉酸代謝拮抗剤

筋注用ロイコボリン®

LEUCOVORIN® FOR INTRAMUSCULAR USE

ロイコボリンカルシウム注射剤

貯法：遮光保存、室温保存
 使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
 (使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

承認番号	13800AZY00017
薬価収載	1965年11月
販売開始	1963年3月
再審査結果	1989年12月
再評価結果	1975年12月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)**】

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	筋注用ロイコボリン
成分・含量 1アンプル中	ロイコボリンカルシウム 3.24mg (ロイコボリン 3mg)
容量 1アンプル中	1mL
添加物 1アンプル中	パラオキシ安息香酸プロピル 0.2mg パラオキシ安息香酸メチル 0.8mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量
色・性状	淡黄色澄明の水溶性注射液
pH	6.5~8.5 [3mg/mL 水溶液]
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約0.1 [3mg/mL 水溶液]

【効能・効果】

葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

【用法・用量】*

*◇メトトレキサート通常療法、CMF療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又はM-VAC療法：

メトトレキサート通常療法、CMF療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又はM-VAC療法でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人1回6~12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。
 なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。

◇メトトレキサート・ロイコボリン救済療法：

通常、メトトレキサート投与終了3時間目よりロイコボリンとして1回15mgを3時間間隔で9回静脈内注射、以後6時間間隔で8回静脈内又は筋肉内注射する。
 メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法：

通常、メトトレキサート投与後24時間目よりロイコボリンとして1回15mgを6時間間隔で2~6回(メトトレキサート投与後24、30、36、42、48、54時間目)静脈内又は筋肉内注射する。
 メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】**

1. 相互作用

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
** 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。	本剤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。

2. 副作用

本剤のみで副作用発現頻度が明確となる調査は実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、発熱、発赤
投与部位	血管痛(静脈内注射時)、 一過性の疼痛(筋肉内注射時)

注1) 投与を中止すること。

3. 適用上の注意

** (1) 本剤は髄腔内投与しないこと。

** (2) メトトレキサートの過量投与時は、すみやかに本剤を投与すること。メトトレキサートと本剤の投与間隔が長いほど、本剤の効果が低下することがある。

(3) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法における本剤の投与回数は2~6回であるが、投与回数を目安は次のとおりである。

腎機能の低下傾向などによるメトトレキサートの排泄遅延のおそれのある患者、又は一般状態の悪い患者(特に低栄養状態)では、投与回数を多くすることが望ましい(6回)。一般状態が良好で、かつ腎機能が正常な患者では、投与回数を少なくすることができる。

(4) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

1) 筋肉内注射はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。

なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。

また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意

すること。

- 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- (5) 使用時

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭し、カットすることが望ましい。

** 4. その他の注意

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。

【薬物動態】

血清中濃度¹⁾

健常成人に本剤5管(15mg)を静脈内投与した時の血清中ロイコボリン濃度は投与5分後に最高値(3,548ng/mL)に達し、半減期は5時間である。また、活性型葉酸(5-methyl tetrahydrofolate)は、1時間後に最高値(177ng/mL)となり、半減期は2.5時間である。

【薬効薬理】

作用機序^{2,3)}

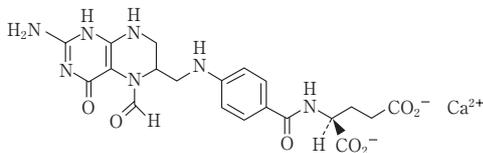
ロイコボリンは、下記の機序により葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサートの毒性を軽減する。メトトレキサートは、2水素葉酸を4水素葉酸に変換させる酵素である2水素葉酸還元酵素(dihydrofolate reductase : DHFR)の働きを阻止し核酸合成を停止させる。一方、ロイコボリンはメトトレキサートが作用する酵素に関与せず、細胞の葉酸プールに取り込まれ、活性型葉酸(5,10-methylene tetrahydrofolate等)となり、細胞の核酸合成を再開させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロイコボリンカルシウム(Calcium Leucovorin)

化学名：Monocalcium N- {4- [(2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxopteridin-6-yl) methylamino] benzoyl} -L- glutamate

構造式：



分子式：C₂₀H₂₁CaN₇O₇

分子量：511.50

性状：本品は淡黄色～黄色の粉末で、におい及び味はない。本品は水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は光によって徐々に変化する。

【包装】

[アンプル] (3mg/mL) 1mL×10

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) ワイス株式会社社内資料
(ロイコボリンカルシウムの血清中濃度)
- 2) Goldman, I. D. : Cancer Treatment Report, 65(supplement 1):13(1981)
- 3) 田口博國：臨床血液, 22(11):1687(1981)

〈文献請求先〉

ワイス株式会社 メディカルコミュニケーショングループ
〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目10番3号
TEL 03-3561-8720