

2023年3月27日

緊急要望書

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

公益社団法人日本臨床腫瘍学会
理事長 石岡 千加史

ロイコボリン®注 3mg の欠品期間における代替策に関する要望

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

抗葉酸代謝拮抗剤「ロイコボリン®注 3mg（以下、本製品）」において、製造販売会社であるファイザー株式会社より、海外委託製造所の製造遅延が発生しており、その後の製造再開が困難な状況から、予測される当該企業の在庫消尽時期は2023年4月下旬であるとの報告がありました。本製品は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の毒性軽減に欠かせないものでありますが、同一成分の他の注射剤がありません。また、経口製剤であるロイコボリン錠 5mg は、「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」を効能・効果として有するものの、「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法」に対する用法・用量の承認を取得しておりません。一方で、イギリスやフランス、スペイン等では、ロイコボリンの活性成分である1体みのレボホリナート製剤が葉酸代謝拮抗剤の毒性の軽減に使用されているようです。

このような状況から、本製品の欠品期間における代替策として、以下の緊急対応を要望いたします。

- ① 海外で使用されているロイコボリン注射剤を国内で使用できるよう至急輸入していただくこと
- ② レボホリナート製剤を葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減の目的で使用した際に診療報酬請求に関する審査上認めていただくこと。

なお、当学会会員向けに、レボホリナート製剤を葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減の目的で使用する際の用法・用量等を記載した留意点について、別添のとおり案内することを予定しています。

日々がん治療におけるメトトレキサートによる治療を必要としている患者さん及びそのご家族のためにも、上記の代替策について格別のご高配をよろしくお願い申し上げます。

レボホリナートカルシウム点滴静注用を葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減の目的で使用する場合の

用法・用量、調製方法の設定根拠

1. 用法・用量（レボホリナートカルシウム点滴静注用による葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減）

ロイコボリン注 3mg における用法・用量	レボホリナート製剤で代替する際の用法・用量 (太字・下線は変更点)
<p>◇メトトレキサート通常療法、CMF療法、メトトレキサート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。</p>	<p>◇メトトレキサート通常療法、CMF療法、メトトレキサート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、<u>レボホリナート</u>として成人 1 回 <u>3～6mg</u> を 6 時間間隔で 4 回<u>静脈内</u>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。</p>
<p>◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法 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。</p>	<p>◇メトトレキサート・<u>レボホリナート</u>救援療法 通常、メトトレキサート投与終了 3 時間目より<u>レボホリナート</u>として 1 回 <u>7.5mg</u> を 3 時間間隔で 9 回静脈内注射、以後 6 時間間隔で 8 回<u>静脈内</u>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。</p>
<p>◇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。</p>	<p>◇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<u>レボホリナート</u>として 1 回 <u>7.5mg</u> 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）<u>静脈内</u>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。</p>

*メトトレキサート通常療法、CMF療法、メトトレキサート関節リウマチ療法、M-VAC 療法に対しては、
まずはロイコボリン錠 5mg での代替をご検討ください。

(用法・用量の設定根拠)

レボホリナートカルシウム点滴静注用（以下、レボホリナート製剤）を葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減の目的で使用した際の薬物動態、安全性、有効性は以下のとおりと考えられるため、設定した。

<レボホリナート製剤投与時の薬物動態>

- アイソボリン点滴静注用（製造販売会社：ファイザー株式会社）の申請時資料より、以下を算出した。
- 癌患者にレボホリナート 125mg/m²あるいは 250mg/m²を 2 時間点滴静注したときの C_{max} は、それぞれ 9.7 (20.4) および 25.9 (54.7) μg/mL (μM) であった（表 1）。

表 1. 癌患者における *l*-LV 血漿中濃度薬物動態的パラメーター

投与法		毎週投与法	
投与群		<i>l</i> -LV 125mg/m ²	<i>l</i> -LV 250mg/m ²
パラメーター		<i>l</i> -LV	<i>l</i> -LV
Cmax	μg/mL	9.7 (8.5-12.3)	25.9 (15.1-36.2)
	μM	20.4 (17.7-26.0)	54.7 (31.9-76.4)
Tmax	hr	2.0	2.0
AUC	μg·hr/ml	26.2 (17.4-35.8)	68.7 (40.3-105)
t _{1/2}	hr	0.92 (0.42-1.39)	1.17 (0.64-1.59)
1μM を超える時間	hr	6.13 (3.71-8.04)	9.10 (5.71-11.2)
10μM を超える時間	hr	2.42 (1.87-3.11)	3.95 (3.06-5.64)

表中の数値は中央値（最小値～最大値）。

- 癌患者にレボホリナートを 10 mg/m² 静脈内注射したときの Cmax は 4.18 (8.83) μg/mL (μM) であり、消失半減期は 0.25 時間と短く（表 2）、2 時間後には検出限界以下であった（図 1）。

表 2. 癌患者における *l*-LV 血漿中濃度薬物動態的パラメーター

投与法		5 日間連投法
投与群		<i>l</i> -LV 10mg/m ²
パラメーター		<i>l</i> -LV
Cmax	μg/mL	4.18 (2.18-6.25)
	μM	8.83 (4.60-13.2)
Tmax	hr	—
AUC	μg·hr/ml	1.28 (1.04-2.41)
t _{1/2}	hr	0.25 (0.18-0.33)
1μM を超える時間	hr	0.74 (0.55-0.99)
10μM を超える時間	hr	0.00 (0.0 - 0.11)

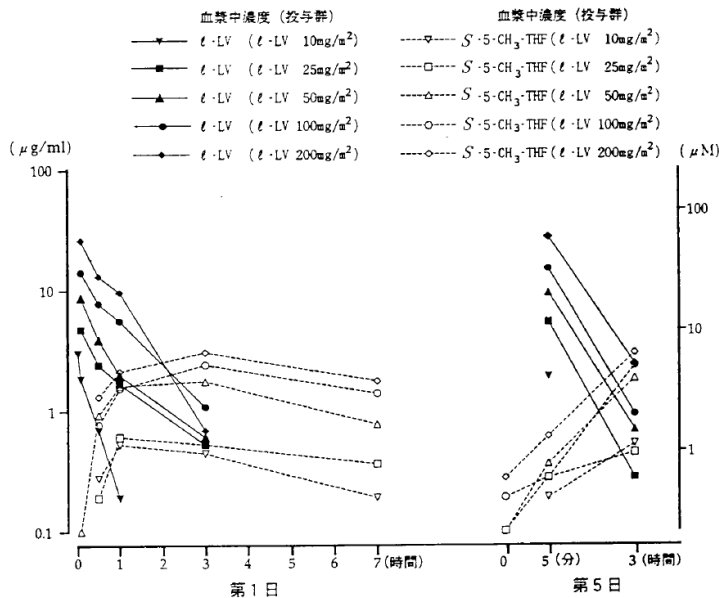


図1. 癌患者に *l*-LV 10, 25, 50, 100 または 200mg/m² 静脈内注射 (60 秒以内) した時の血漿中 *l*-LV 及び代謝物 *S*-5-CH₃-THF 濃度

- このため、レボホリナート製剤を1回7.5 mgを3時間毎あるいは6時間毎に静脈内注射したときのCmaxは、アイソボリン点滴静注用での既承認の用法・用量を上回る曝露量は想定されず、反復投与したときの蓄積性もないと推定した。
- アイソボリン点滴静注用での既承認の用法・用量とレボホリナート製剤で代替する際の用法・用量の内、「メトトレキサート・レボホリナート救援療法」による *l*-LV 血中濃度をシミュレーションにより推定した。レボホリナートを1回7.5 mgを3時間毎あるいは6時間毎に静脈内注射したときのCmaxは、アイソボリン点滴静注用での既承認の用法・用量を上回る曝露量は想定されなかった (図2)。

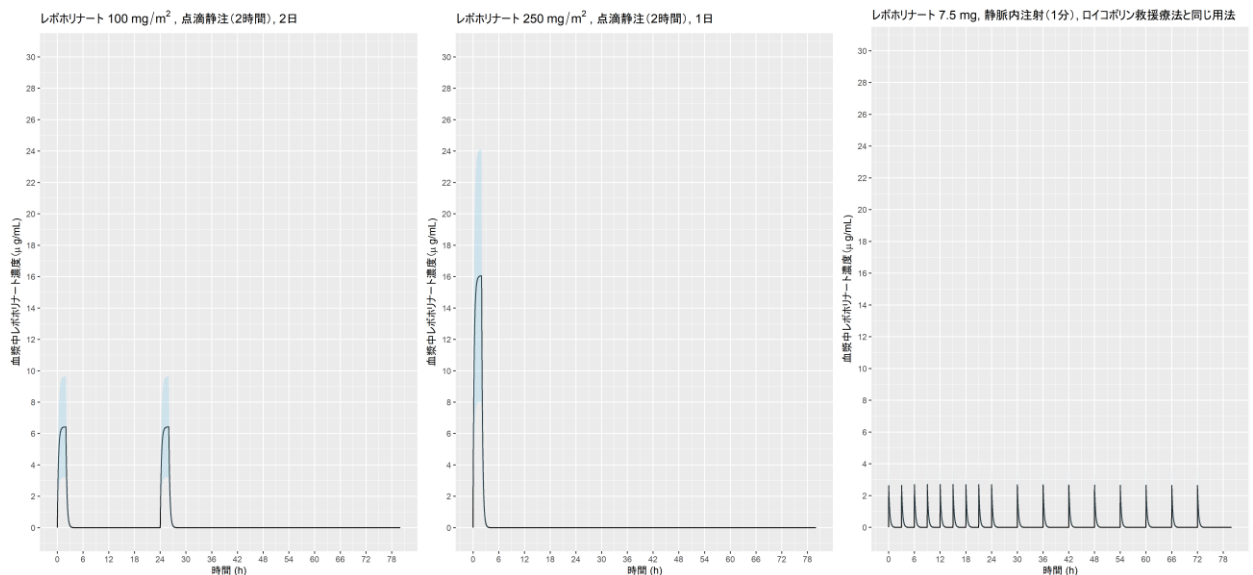


図2. レボホリナート (*l*-LV) 100 mg/m² (左) および 250 mg/m² (中) を2時間点滴静注した場合、7.5 mgを1分間で静脈内注射したとき (右) の *l*-LV 血中濃度推定値の時間推移 (ファイザー株式会社調べ)

<安全性について>

- レボホリナート製剤で代替した場合の1日あたりの総投与量（メトトレキサート・レボホリナート救援療法の場合）は、7.5mgを3時間間隔で9回投与した際は67.5mgである。
- 以後6時間間隔で8回静脈内投与した場合の合計投与量は127.5mgであり、これは、レボホリナート製剤の既承認の投与量である100~250mg/m²の範囲内である。
- このことから、レボホリナート製剤を既承認で投与した場合に比べ、安全性に対するリスクが増大する懸念はないと判断できる。

<有効性について>

- レボホリナート (*l*-ロイコボリン：*l*-LV) は、ロイコボリン（ラセミ体 *dl*-ロイコボリン：*dl*-LV) から *d*体 (*d*-ロイコボリン：*d*-LV) を除いた活性本体のみの製剤である。ロイコボリン (*dl*-LV) は *l*-LV および *d*-LV を 1:1 の割合で含有しているため、*l*-LV は *dl*-LV の 1/2 量に相当する。例えば、メトトレキサート・レボホリナート救援療法時のロイコボリン (*dl*-LV) の1回あたりの投与量である15mgは、レボホリナート (*l*-LV) として7.5mgに相当する。ロイコボリン注3mgは水溶性注射液であり、主に静脈内注射として投与されている。レボホリナート製剤も水溶性溶解液であり、静脈内注射することで速やかに血液中に分布し、曝露量はロイコボリン注3mg投与時と同等であると考えられる。
- このことから、メトトレキサート・ロイコボリン救援療法をレボホリナート製剤で代替するにあたっては、レボホリナート製剤の1回あたりの投与量 (7.5mg) とロイコボリン注3mgの1回あたりの投与量 (15mg) との間で、有効性に違いはないと考えられる。

2. レボホリナート点滴静注用の調製方法

● レボホリナート点滴静注用 (25mg 製剤) の場合

3~5 mL の 5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 16.7~20 mL に溶解し、各療法に応じた用法・用量で静脈内注射する。

● レボホリナート点滴静注用 (100mg 製剤) の場合

10~15 mL の 5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 66.7~100 mL に溶解し、各療法に応じた用法・用量で静脈内注射する。

(調製方法の設定根拠)

バイアル内のアイソボリンの溶解・採取方法は、既承認のレボホリナート点滴静注用の添付文書の記載に従い、設定した。

レボホリナート点滴静注用の希釈はロイコボリン注3mgにおける *l*-LV の濃度 (1.5mg/mL、救援療法の場合は 7.5mg/5mL) を基準とし、溶解量全量を 25mg 製剤では 16.7~20mL、100mg 製剤では 66.7~100mL の範囲とする。

レボホリナート点滴静注用は、フルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強を目的に1回 100 mg~250 mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射 (DIV) する用法・用量で承認されている。注射液の調製方法は、25mg 製剤では3~5 mL、100mg 製剤では10~15 mL の5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 200~500 mL (レボホリナートとして約 0.75 mg/mL) とし DIV することが [用法・用量に関連する使用上の注意] に示されている。

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法におけるロイコボリン (*dl*-LV) は、通常、3 mg/mL 製剤を用いて 15 mg (5 アンプル、5 mL) 投与されている。救援療法に必要なレボホリナートの用量は、レボホリナート点滴静注用の既承認よりも低い 1 回 7.5 mg であり、ロイコボリン救援療法とレボホリナート (*l*-LV) が同じ濃度となる静脈内注射可能な調製方法として、5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いて各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて溶解し (25 mg 製剤では全量を 16.7 mL、100 mg 製剤では全量を 66.7 mL)、1 回 7.5mg/5 mL を静脈内注射にて使用することが妥当と考えた。

さらに、医療機関からの助言に基づく安全管理面、実施可能性を考慮し、同一製剤であるスペインの添付文書で規定される濃度 (0.5~5mg/mL) を参考として、溶解液全量については 25mg 製剤では 16.7~20mL、100mg 製剤では 66.7~100mL の範囲とした。

3. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

(2) 投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3) 調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は 24 時間以内に使用すること。

(適用上の注意の設定根拠)

既承認のレボホリナート点滴静注用の添付文書より記載した。