

2023年3月30日

日本臨床腫瘍学会
会員各位

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 の代替として、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ご使用いただくにあたっての用法・用量、調製方法
および会員各位へのご協力依頼

記

2023年2月13日に、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限定出荷の案内があり、当会ホームページ「お知らせ」中でもご案内したところです。本製品は、急性白血病または悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤、肉腫等に対するメトトレキサート・ロイコボリン救援療法等においてメトトレキサートの毒性軽減を目的として使用することが用法・用量として薬事承認されています。その後、ファイザー株式会社より、早期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月下旬であること、欠品期間の代替策として、海外で使用されているロイコボリン注射剤を国内に導入できないか、また、レボホリナートカルシウム点滴静注用〔ロイコボリンの活性成分である1体だけの製剤。先発品：アイソボリン点滴静注用。（以下、レボホリナート製剤）〕での代替使用ができないか、検討している旨の相談を受けました。

当学会とファイザー社とで検討した結果、会員各位におかれましては、本製品の欠品が生じ、欠品の解消又は海外で使用されているロイコボリン注射剤の国内への導入がなされるまでの間は、ロイコボリン錠 5mg による経口投与ができない患者に対しては、レボホリナート製剤を代替としてご使用いただくよう、ご協力をお願いいたします。

なお、「ロイコボリン注 3mg の代替として、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にご使用いただくにあたっての用法・用量、調製方法」を別添1として添付いたしますので、適宜ご参照ください。

以上

(別添1) ロイコボリン注3mgの代替として、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ご使用いただくにあたっての用法・用量および調製方法について

1. 用法・用量（レボホリナート製剤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3～6mgを6時間間隔で4回静脈内注射する。 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の半量を投与する。</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7.5mg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7.5mg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。

2. レボホリナート製剤の調製方法

● 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。

調製後の具体的な投与液量につきましては、次ページに掲載の表1をご参照ください。

表 1. レボホリナート製剤の投与量別、1回あたりの投与液量 (mL)

		レボホリナート点滴静注用の投与液量		
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 M-VAC 療法	メトトレキサート・レボホリナート救援療法/ メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法	
		1回あたりのレボホリナート投与量		
調製後の全量 (濃度)		3mg	6mg	7.5mg
25mg 製剤	16.7mL (25mg/16.7mL)	2.0 mL	4.0 mL	5.0 mL
	17mL (25mg/17mL)	2.0 mL	4.1 mL	5.1 mL
	18mL (25mg/18mL)	2.2 mL	4.3 mL	5.4 mL
	19mL (25mg/19mL)	2.3 mL	4.6 mL	5.7 mL
	20mL (25mg/20mL)	2.4 mL	4.8 mL	6.0 mL
100mg 製剤	66.7mL (100mg/66.7mL)	2.0 mL	4.0 mL	5.0 mL
	67mL (100mg/67mL)	2.0 mL	4.0 mL	5.0 mL
	70mL (100mg/70mL)	2.1 mL	4.2 mL	5.3 mL
	80mL (100mg/80mL)	2.4 mL	4.8 mL	6.0 mL
	90mL (100mg/90mL)	2.7 mL	5.4 mL	6.8 mL
	100mL (100mg/100mL)	3.0 mL	6.0 mL	7.5 mL

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) 投与时

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。

なお、現在、多くの製造販売業者においてレボホリナート静注用製剤が限定出荷されておりますので、できうる限り同一バイアルで調製した溶液のご使用をご検討いただきますよう、お願いいたします。