

医療関係者 各位

ファイザー株式会社

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留意点につきまして

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社並びに弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

弊社が製造販売承認を保有する「ロイコボリン注 3 mg」の供給不安を受け、関連学会様、厚生労働省とロイコボリン注 3 mg の出荷停止中のご相談させていただきました。

ご相談の結果、関連学会様（一般社団法人 日本癌治療学会、公益社団法人 日本臨床腫瘍学会）から、ロイコボリン注 3 mg の供給不安期間中のレボホリナート点滴静注用（以下、レボホリナート静注用）を代替として用いることについて見解が発出されております。関連学会様のご見解も踏まえ、同様の薬理作用を有するレボホリナート静注用を代替としてご使用の場合の用法等、留意点について下記の通りご案内申し上げます。

ロイコボリン注 3mg の代替としてレボホリナート静注用をご使用の際には、下記の点にご留意の上、患者様へのご処方をご検討いただきますようお願い申し上げます。

本件にご不明な点等ございましたら、「ファイザー供給関連専用コールセンター（電話：0120-889-108）」または弊社医薬情報担当者へお問い合わせ下さい。

謹白

## 記

**【レボホリナート静注用とは】**

- レボホリナート静注用は、ホリナートカルシウム（ $d\theta$  体）[製品名ロイコボリン注 3 mg] から  $d$  体を除いて生物活性を有する  $\theta$  体のみからなるものです。そのため、レボホリナート静注用はロイコボリン注 3 mg と同様の薬理作用を有しています。
- 本邦においてはレボホリナート静注用は、ロイコボリン注 3 mg とは使用目的が異なり、フルオロウラシルの効果増強のために用いられています。一方、海外ではメトトレキサート大量投与時の救援療法にも使用されています。
- 弊社ではレボホリナート静注用として、「アイソボリン点滴静注用 25 mg」「アイソボリン点滴静注用 100 mg」の製造販売承認を保有しております。

**【医療関係者の皆様へのお願い】**

- 副作用発生時のご対応につきまして
  - アイソボリン点滴静注用をご使用時に、患者様において副作用等が発生した場合には、適切な処置をいただきますとともに、弊社医薬情報担当者へご連絡をいただきますようお願いいたします。弊社医薬情報担当者が詳細な情報を収集させていただきますので、ご協力をお願いいたします。
  - 他社製造販売承認のレボホリナート静注用を使用して発生した副作用等につきましては、適切な処置をいただきますとともに、各製造販売業者にご連絡をお願いいたします。
- 製品に関するお問い合わせ
  - 製品に関するお問い合わせは、各製造販売業者へご連絡下さい。

**【ロイコボリン注 3 mgの代替としてレボホリナート静注用を使用するにあたっての留意点】**

● 代替としてご処方可能な効能・効果

- 以下の用法・用量につきましては、まずはロイコボリン錠 5mg のご処方をご検討いただきますようお願い申し上げます（ロイコボリン錠 5mg の用法・用量については、＜参考 1＞をご参照ください）。
  - 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・フルオロウラシル交代療法

**（代替としてご処方可能な効能・効果）**

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下における、葉酸代謝拮抗剤（メトトレキサート製剤）の毒性軽減                     <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ メトトレキサート通常療法</li> <li>➢ CMF 療法</li> <li>➢ メトトレキサート関節リウマチ療法</li> <li>➢ M-VAC 療法</li> <li>➢ メトトレキサート・ロイコボリン救援療法</li> <li>➢ メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法</li> </ul> </li> </ul>
---

● レボホリナート静注用で代替する際の用法・用量

- レボホリナート静注用は、本邦においては皮下注、筋注の投与は認められておりません。ご処方にあたりましては、静注でのご処方をお願い申し上げます。
- レボホリナート（ $\theta$ -ロイコボリン： $\theta$ -LV）は、ロイコボリン（ラセミ体  $d\theta$ -ロイコボリン： $d\theta$ -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  $\theta$ -LV です。ロイコボリン（ $d\theta$ -LV）は  $\theta$ -LV および  $d$ -LV を 1:1 の割合で含有しているため、ロイコボリン（ $d\theta$ -LV）3mg はレボホリナート（ $\theta$ -LV）として 1.5mg に相当します。

**（レボホリナート静注用で代替する際の用法・用量）**

ロイコボリン注 3 mgにおける用法・用量	レボホリナート静注用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</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。</p> <p>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</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。</p> <p>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<u>半量</u>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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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>静脈内注射</u>する。</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法</p> <p>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>静脈内注射</u>する。</p> <p>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</p>

ロイコボリン注 3 mgにおける用法・用量	レボホリナート静注用に代替する際の用法・用量 (太字・下線は変更点)
る。 なお、年齢、症状により適宜増減する。	る。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

● レボホリナート静注用で代替する際の調製方法

- レボホリナート静注用は防腐剤を含有しておりませんので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内にご使用下さい。
- 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。

(レボホリナート静注用で代替する際の調製方法)

● レボホリナート静注用 (25mg 製剤) の場合
➢ 3～5mL 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物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 16.7～20mL に溶解し、各療法に応じた用法・用量で静脈内注射する。
● レボホリナート静注用 (100mg 製剤) の場合
➢ 10～15mL 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物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 66.7～100mL 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用量につきましては、表1をご参照ください。

表1. レボホリナート静注用の投与量別、1回あたりの投与用量 (mL)

		レボホリナート静注用の投与用量		
		各種療法		
調製後の全量 (濃度)		3mg	6mg	7.5mg
		25mg 製剤	16.7mL (25mg/16.7mL)	2.0 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

● 用法・用量の設定根拠について

(安全性の観点)

- レボホリナート静注用で代替した場合の患者様 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 となります。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 となり、これはレボホリナート静注用の既承認の投与量である 100~250mg/m<sup>2</sup> の範囲内となります。
- このことからレボホリナート静注用を既承認の用法・用量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しております。
- ご処方にあたっては、レボホリナート静注用の添付文書をご参照いただきますよう、お願いいたします。

(有効性の観点)

- レボホリナート静注用の有効成分は、ロイコボリン (*d*ℓ-LV) から *d*-LV を除いた活性本体のみ ℓ-LV です。レボホリナート静注用 (メトトレキサート・レボホリナート救援療法の場合) の 1 回あたりの投与量 (7.5mg) とロイコボリン注 3 mg の 1 回あたりの投与量 (15mg)、有効成分 ℓ-LV としては等量となります。ロイコボリン注 3 mg は、水溶性 3 mg/mL アンプル 5 アンプル (15 mg/5mL) を、主に静注で投与されています。レボホリナート静注用も水溶性溶解液であり、静注することで速やかに血液中に分布すること、曝露量はロイコボリン注 3 mg 投与時と同等であると考えられます。
- 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静注用で代替するにあたっては、レボホリナート静注用の 1 回あたりの投与量 (7.5mg) とロイコボリン注 3 mg の 1 回あたりの投与量 (15mg) で、有効性に違いはないと判断しております。

以上

【参考資料】

<参考1：ホリナートカルシウム経口製剤（ロイコボリン錠 5 mg）の用法・用量>

➤ ホリナートカルシウム経口製剤（ロイコボリン錠 5 mg）での処方をご検討の際には、以下ロイコボリン錠 5 mgの用法・用量をご確認の上、ご処方をご検討ください。

ロイコボリン注 3 mg	ロイコボリン錠 5 mg
<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・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・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、ホリナートとして成人1回10mgを6時間間隔で4回経口投与する。 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>&lt;なし&gt;</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時間目よりホリナートとして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）経口投与する。 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>◇プララトレキサート投与時 通常、成人にはプララトレキサート投与後24時間目よりホリナートとして1回25mgを8時間間隔で6回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>

<参考2：レボホリナート静注用 製品一覧>

▶ レボホリナート静注用の代替の可否につきましては、各製造販売業者にお問い合わせいただきますよう、お願いいたします。

	製品名	製造販売会社 (販売会社)	薬価 (2022年4月時点)
25 mg 製剤	アイソボリン点滴静注用 25 mg	ファイザー	763
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「ヤクルト」	ヤクルト本社	523
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「日医工」	日医工	523
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「BT」	コーアバイオテックベイ (ケミファ)	523
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「F」	富士製薬工業	523
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「HK」	光製薬	523
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「NK」	高田製薬 (日本化薬)	482
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「NP」	ニプロ	482
	レボホリナート点滴静注用 25 「オーハラ」	大原薬品工業 (第一三共エスファ)	523
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「サワイ」	沢井製薬	482
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「トロー」	東和薬品	482
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「タイヨー」	武田テバファーマ (武田)	314
	レボホリナート点滴静注用 25 mg 「NIG」	日医工岐阜 (日医工、武田)	314
50 mg 製剤	レボホリナート点滴静注用 50 mg 「日医工」	日医工	1,461
100 mg 製剤	アイソボリン点滴静注用 100 mg	ファイザー	2,541
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「ヤクルト」	ヤクルト本社	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「日医工」	日医工	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「BT」	コーアバイオテックベイ (ケミファ)	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「F」	富士製薬工業	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「HK」	光製薬	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「NK」	高田製薬 (日本化薬)	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「NP」	ニプロ	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 「オーハラ」	大原薬品工業 (第一三共エスファ)	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「サワイ」	沢井製薬	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「トロー」	東和薬品	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「タイヨー」	武田テバファーマ (武田)	1,636
	レボホリナート点滴静注用 100 mg 「NIG」	日医工岐阜 (日医工、武田)	1,636