

審査報告書

令和3年10月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ロイコボリン錠 5 mg
[一 般 名] ホリナートカルシウム
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日] 令和2年11月26日
[剤 形 ・ 含 量] 1錠中にホリナートカルシウム 5.41 mg (ホリナートとして 5.0 mg) を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者に対するプラトレキサート投与時の毒性軽減に係る一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

(変更なし)

[用法及び用量]

◇〈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 10 mg 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。

◇〈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 15 mg 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。

〈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 25 mg 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。

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告(1)

令和3年8月11日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ロイコボリン錠 5 mg
[一般名] ホリナートカルシウム
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年11月26日
[剤形・含量] 1錠中にホリナートカルシウム 5.41 mg (ホリナートとして 5.0 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果] 葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

(変更なし)

[申請時の用法・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10 mg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。
◇〈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15 mg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。
〈プララトレキサート投与時〉
通常、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15~25 mgを8時間間隔で6回経口投与する。
なお、初回投与量は25 mgとし、症状により適宜増減する。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	11
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	12

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、抗葉酸代謝拮抗剤であり、細胞に取り込まれると活性型葉酸となり、細胞の核酸合成を再開させることにより、葉酸代謝拮抗剤の毒性を軽減すると考えられている。

本邦において、本薬は、1963年1月に「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」¹⁾を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

葉酸代謝拮抗剤である PDX 投与時の毒性軽減に係る臨床開発として、本邦において、ムンディファーマ株式会社により、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (LV 試験) が 2018 年 12 月から実施された。

なお、2021 年 7 月時点において、再発又は難治性の PTCL 患者に対する PDX 投与時の毒性軽減に係る用法・用量にて、本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、LV 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の PTCL 患者に対する PDX 投与時の毒性軽減に係る用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 1 試験が提出された (表 1)。

¹⁾ 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 療法及びメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法時の毒性軽減に係る用法・用量が承認されている。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	LV 試験	II	再発又は難治性のPTCL患者	13	PDXの各投与*の24時間後から本薬1回15又は25mgを8時間間隔で6回経口投与。	有効性 安全性

*：PDX 30 mg/m²を第1、8、15、22、29、36日目に静脈内投与

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.R.2 安全性について」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第II相試験（CTD5.3.5.2.1：LV試験＜2018年12月～2020年2月＞）

再発又は難治性のPTCL患者を対象に、PDXの毒性発現に対する本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内12施設で実施された。

用法・用量²⁾は、第1、8、15、22、29、36日目にPDX 30 mg/m²を静脈内投与するとともに、PDX³⁾の初回投与時はPDX投与24時間後から本薬25 mgを8時間間隔で6回経口投与し、PDXの2回目投与以降は、①本薬25 mg（前回のPDX投与時に口内炎が認められた場合）又は②本薬15 mg（前回のPDX投与時に口内炎が認められなかった場合）を、PDX投与24時間後から8時間間隔で6回経口投与することとされ、本薬投与後から次のPDX投与までの間隔は72時間以上あけることとされた。なお、試験期間は、7週間（第1サイクル）及び安全性フォローアップ期間（PDX最終投与30日後まで）とされた。

本試験に登録された13例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎⁴⁾の発現率⁵⁾ [90%CI] (%)は、7.7 [0.4, 31.6] (1/13例)であった。

安全性について、PDX投与期間中又は投与終了後の30日以内の死亡は1/13例(7.7%)に認められ、死因は疾患進行であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性のPTCL患者に対するPDX投与時の毒性軽減に関する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

²⁾ ①葉酸(1回1.0～1.25 mgをPDX投与開始の7日以上前からPDX最終投与30日後まで継続してQDで連日経口投与)、及び②ビタミンB₁₂(1 mgをPDX投与開始の7日以上前に1回筋肉内投与)を併用することとされた。

³⁾ 口内炎発現時のPDXの用量調節基準は、①Grade 2の口内炎の初回発現時は休薬し、Grade 1以下に回復後に休薬前と同じ用量で再開、②Grade 2の口内炎の再発、又はGrade 3の口内炎発現時は休薬し、Grade 1以下に回復後に20 mg/m²へ減量して再開、③Grade 4の口内炎発現時は投与中止、と設定された。

⁴⁾ NCI-CTCAE ver.3.0に基づく。

⁵⁾ 再発又は難治性のPTCL患者を対象に、PDXの有効性、安全性等が検討された国内第I/II相試験(JP1試験)における、第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎の発現率(48.0%)を参考に、LV試験の当該発現率の閾値は50%と設定された。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

LV 試験において、主要評価項目とされた第 1 サイクル中に発現した Grade 2 以上の口内炎の発現率の 90%CI の上限値は、事前に設定された閾値 (50%) を下回った (7.1.1.1 参照)。

また、副次評価項目とされた第 1 サイクル中に発現した全 Grade の口内炎の発現率 [95%CI] (%) は、23.1 [5.0, 53.8] (3/13 例、Grade 1 : 2 例、Grade 2 : 1 例) であった。

加えて、口内炎以外の有害事象については、本薬非併用下での PDX 投与の国内第 I / II 相試験 (JP1 試験) と比較して、LV 試験において重篤な有害事象等の発現率が低い傾向が認められた (7.R.2 参照)。

申請者は、LV 試験の主要評価項目 (第 1 サイクル中に発現した Grade 2 以上の口内炎の発現率) について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮し、LV 試験の主要評価項目を、第 1 サイクル中に発現した Grade 2 以上の口内炎の発現率と設定した。

- 以下の点等を考慮すると、PDX 投与時の毒性軽減に関する本薬の有効性を口内炎の発現率に基づき評価することは可能と考えること。
 - PDX の初回承認時に評価された、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした本薬非併用下での海外第 II 相試験 (PDX-008 試験) 及び国内第 I / II 相試験 (JP1 試験) における口内炎の発現率は、全 Grade では、それぞれ 68.5% (76/111 例) 及び 84.0% (21/25 例)、Grade 2 以上では、それぞれ 48.6% (54/111 例) 及び 64.0% (16/25 例) であり、口内炎は最も発現率の高い有害事象であったこと (「平成 29 年 4 月 6 日付け審査報告書 ジフォルタ注射液 20 mg」参照)。
 - PDX 投与により Grade 2 以上の口内炎が発現した場合には、投与中止を含めた用量調節が必要となることを考慮すると、PDX の治療を適切に継続するために口内炎の発現を Grade 1 以下に抑制することは臨床的に意義があると考えられること。
 - 頭頸部癌患者を対象に、PDX と同様の葉酸代謝拮抗剤である MTX 投与時の毒性に対する本薬の毒性軽減効果を検討することを目的とした海外臨床試験 (J Clin Oncol 1990; 8: 203-8) 等において、本薬の毒性軽減効果は有害事象の種類を問わず認められたこと。
- PDX-008 試験及び JP1 試験における Grade 2 以上の口内炎の発現時期は、第 1 サイクルでは、それぞれ 81.5% (44/54 例) 及び 75.0% (12/16 例)、第 2 サイクル以降では、それぞれ 18.5% (10/54 例) 及び 25.0% (4/16 例) であり、PDX 投与による口内炎の発現は、主に第 1 サイクルで認められたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。

また、本薬の有効性について、LV 試験は、本薬併用及び非併用下で PDX を投与した際の有害事象の発現率等を比較した臨床試験ではないこと等から、PDX 投与時の毒性軽減に係る本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の結果に加えて、下記の点等を考慮すると、再発又は難治性の PTCL 患者に対する PDX 投与時の毒性軽減に関する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- JP1 試験と比較して LV 試験で、重篤な有害事象、PDX の投与中止、休薬及び減量に至った有害事象の発現率も低い傾向が認められ、本薬の併用投与により PDX の投与継続が可能であったこと。

7.R.2 安全性について

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明している。

LV 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、表 2 のとおりであった。なお、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった。

表 2 発現率が 20%以上の有害事象 (LV 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	13 (100)	11 (84.6)
血液及びリンパ系障害		
リンパ球減少症	4 (30.8)	4 (30.8)
貧血	3 (23.1)	3 (23.1)
好中球減少症	3 (23.1)	3 (23.1)
胃腸障害		
口内炎	5 (38.5)	0
下痢	3 (23.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	3 (23.1)	0
臨床検査		
リンパ球数減少	6 (46.2)	6 (46.2)
血小板数減少	4 (30.8)	2 (15.4)
白血球数減少	4 (30.8)	1 (7.7)
好中球数減少	3 (23.1)	1 (7.7)
C-反応性蛋白増加	3 (23.1)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	3 (23.1)	0

LV 試験において、重篤な有害事象は 1/13 例 (7.7% : 好中球減少症) に認められ、本薬及び PDX との因果関係は否定された⁶⁾。PDX の休薬に至った有害事象は 3/13 例 (23.1%) に認められ、帯状疱疹、好中球数減少、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例 (7.7%) であった (重複あり)。本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。本薬又は PDX の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした、本薬併用下で PDX 投与した LV 試験及び本薬非併用下で PDX 投与した国内第 I / II 相試験 (JP1 試験) の第 1 サイクルにおける安全性の概要⁷⁾ は、表 3 のとおりであった。

⁶⁾ LV 試験においては、第 1 サイクルと安全性フォローアップ期間 (PDX 最終投与 30 日後) まで安全性評価が実施されたが、重篤な有害事象とされた好中球減少症は、安全性フォローアップ期間中に認められた事象であり、PTCL に対する後治療開始後に発現した。

⁷⁾ LV 試験の安全性フォローアップ期間を除く第 1 サイクルと、JP1 試験の第 1 サイクル終了時点までの安全性情報との比較を行った。

表3 安全性の概要 (LV 試験及び JP1 試験、第1サイクル)

SOC PT*1	例数 (%)	
	LV 試験 (本薬併用) 13 例	JP1 試験 (本薬非併用) 25 例
全有害事象	13 (100)	25 (100)
Grade 3 以上の有害事象	10 (76.9)	20 (80.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (4.0)
重篤な有害事象	0	10 (40.0)
PDX の投与中止に至った有害事象*2	0	4 (16.0)
PDX の休薬に至った有害事象*2	3 (23.1)	18 (72.0)
PDX の減量に至った有害事象*2	0	4 (16.0)

*1 : LV 試験は MedDRA/J ver.21.1、JP1 試験は MedDRA/J ver.18.1、*2 : 本薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

LV 試験と比較して JP1 試験で発現率が 15%以上高かった有害事象は、口内炎 (LV 試験:3 例 (23.1%)、JP1 試験 : 21 例 (84.0%)、以下、同順)、貧血 (2 例 (15.4%)、11 例 (44.0%))、ALT 増加 (1 例 (7.7%)、10 例 (40.0%))、AST 増加 (0 例、9 例 (36.0%))、リンパ球減少症 (2 例 (15.4%)、8 例 (32.0%))、血小板減少症 (2 例 (15.4%)、8 例 (32.0%))、倦怠感 (1 例 (7.7%)、6 例 (24.0%)) 及び低カリウム血症 (0 例、4 例 (16.0%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症 (2 例 (15.4%)、8 例 (32.0%))、白血球減少症 (0 例、5 例 (20.0%))、口内炎 (0 例、5 例 (20.0%)) 及び低カリウム血症 (0 例、3 例 (12.0%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (0 例、2 例 (8.0%)) 及びニューモシチス・イロベチイ肺炎 (0 例、2 例 (8.0%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、口内炎 (0 例、12 例 (48.0%)) 及び血小板数減少 (0 例、3 例 (12.0%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった減量に至った有害事象は、口内炎 (0 例、4 例 (16.0%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、死亡に至った有害事象は JP1 試験のみで肺炎 1 例 (4.0%) であった。

JP1 試験と比較して LV 試験で発現率が 15%以上高かった有害事象は、リンパ球数減少 (6 例 (46.2%)、1 例 (4.0%))、好中球数減少 (3 例 (23.1%)、2 例 (8.0%))、血中クレアチニン増加 (2 例 (15.4%)、0 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 (2 例 (15.4%)、0 例)、帯状疱疹 (2 例 (15.4%)、0 例) 及び腫瘍熱 (2 例 (15.4%)、0 例) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はリンパ球数減少 (6 例 (46.2%)、1 例 (4.0%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、PDX の投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は、いずれも認められなかった。申請者は、LV 試験において好中球数減少等の発現率が高い傾向となった要因として、第1サイクル中の PDX の減量又は休薬に至った患者が JP1 試験よりも LV 試験において少なかったことが影響した可能性がある旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は PDX を投与されている患者に対して投与されており、PDX による影響を含めて安全性等の評価を行っていること等から、LV 試験の結果に基づき本薬の安全性を評価することには限界がある。しかしながら、①LV 試験において認められた有害事象は PDX で既知の事象等であること、②本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められておらず、発現した事象は PDX 投与により認められた可能性が高いと考えられること等を考慮すると、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3 本薬が PDX の有効性に及ぼす影響について

申請者は、本薬が PDX の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

LV 試験における、第 1 サイクル終了時点⁸⁾での Lugano 分類に含まれる基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、38.5 [13.9, 68.4] (5/13 例 : CR2 例、PR3 例) であった。また、JP1 試験の第 II 相パートにおける、第 1 サイクル終了時点での IWC1999 基準 (J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53) に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、45.0 [23.1, 68.5] (9/20 例 : CR 1 例、PR 8 例) であった。

検討例数が限られており評価には限界があるものの、LV 試験と JP1 試験との間で奏効率に明確な差異は認められていないこと等を考慮すると、本薬が PDX の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

LV 試験と JP1 試験は異なる試験であること、LV 試験と JP1 試験との間で効果判定基準が異なること等から評価には限界があるものの、上記の申請者の説明は理解可能であると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」を効能・効果として既に承認されており、本一変申請において、効能・効果の変更は行われていない。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果を変更する必要はないと判断した。

7.R.4.1 PDX 投与時の本薬併用の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドラインにおける、再発又は難治性の PTCL 患者に対する PDX 投与時の毒性軽減に関する本薬投与の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v1.2021) : 再発又は難治性の PTCL 患者に対して、PDX 投与が推奨される (Category 2A⁹⁾)。また、PDX に起因する粘膜炎に対する予防策として、ビタミン B₁₂、葉酸及び本薬を併用することが推奨される (Category 2A⁹⁾)。

申請者は、再発又は難治性の PTCL 患者に対する PDX 投与時の毒性軽減に関する本薬投与の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

JP1 試験では、PDX 投与時にビタミン B₁₂ 及び葉酸を投与することとされていたものの、口内炎等の有害事象が一定程度認められた (「平成 29 年 4 月 6 日付け審査報告書 ジフォルタ注射液 20 mg」参照)。一方、LV 試験では、PDX 投与時にビタミン B₁₂ 及び葉酸に加えて本薬を投与することとされ、JP1 試験よりも口内炎の発現率が低かったことに加えて、PDX 投与による重篤な有害事象、PDX の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象の発現率が低い傾向が認められた (7.R.2 参照)。上記の結果等を

⁸⁾ 第 1 サイクルの 7 週目 (第 43~50 日目) 又は PDX 投与中止時に CT 等の画像検査が施行された。なお、LV 試験における PDX 投与後の効果判定は 1 回のみであった。

⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

考慮すると、本薬投与により、葉酸代謝拮抗剤である PDX の毒性に対する軽減効果が期待されることから、PDX 投与時には、本薬の投与が推奨されると考える。

以上より、本薬の効能・効果は、既承認の効能・効果から変更する必要はなく、「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」と設定することが適切であると考え。なお、本薬は PDX 投与時に併用することが推奨されるが、当該内容については、既承認である MTX を用いた薬物療法¹⁾時の本薬投与と同様に、用法・用量の項に設定し、注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、プララ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 15～25 mg を 8 時間間隔で 6 回経口投与する。なお、初回投与量は 25 mg とし、症状により適宜増減する。」と設定されていた。しかしながら、本一変申請後に申請者により再検討が行われ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意が以下のように設定された。

<用法・用量>

〈プララトレキサート投与時〉

通常、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成人 1 回 15 mg 又は 25 mg を 8 時間間隔で 6 回経口投与する。なお、初回投与量は 25 mg とする。

<用法・用量に関連する注意>

- 開始用量として 25 mg を投与し、PDX の副作用の発現状況に応じて 15 mg に減量する。本薬の減量後に PDX の副作用を認めた場合は 25 mg に増量することを考慮する。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

〈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 25 mg 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。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与後に PDX によると思われる口内炎等の副作用があらわれない場合には、本薬 1 回 15 mg へ減量する。本薬の減量後に PDX によると思われる口内炎等の副作用があらわれた場合には、本薬 1 回 25 mg とすることができる。
- 本薬の投与後から次の PDX 投与までの間隔は 72 時間以上あけること。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

LV 試験における用法・用量は、下記の点等を考慮し、「通常、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成人 1 回 15 mg 又は 25 mg を 8 時間間隔で 6 回経口投与する。なお、初回投与量は 25 mg とする。」と設定した。

- PDX の毒性軽減に係る本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 II 相試験 (SPI-FOL-14-201 試験) では、PDX 投与 24 時間後から本薬 1 回 25 mg を 1 日 3 回、2 日間連日経口投与 (8 時間間隔で計 6 回経口投与) し、次回の PDX 投与は直前の本薬投与から 72 時間以上間隔をあけて投与する旨が設定され、当該試験の結果、口内炎の発現率は 11.4% (4/35 例)¹⁰⁾であったこと (Blood 2018; 132: 2910)。
- 本薬の経口投与時の PK データより、本薬 1 回 25 mg 超の用量では吸収の飽和が示唆されたこと (Cancer Res 1984; 44: 3114-9)。
- PDX と本薬との間の投与間隔について、PDX 30 mg/m² の静脈内投与時の消失半減期は約 10~20 分であり、投与 24 時間後の血中 PDX 濃度は 10 ng/mL 以下であったこと、及び本薬 25 mg を経口投与した際の消失半減期は約 8 時間であること (Cancer Res 1984; 44: 3114-9) を考慮すると、SPI-FOL-14-201 試験の設定と同様に、①本薬投与の開始時期を PDX 投与後 24 時間、②本薬投与終了から次回の PDX 投与開始までの期間を 72 時間以上と設定することが適切であると考えたこと。

上記の設定に基づき LV 試験が実施された結果、PDX の毒性軽減に関する本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.1 及び 7.R.2 参照) から、当該臨床試験の設定に準じて、本薬の用法・用量を設定した。なお、本薬投与終了から次回の PDX 投与開始までの期間については、本薬が PDX 投与 24 時間後から 8 時間間隔で 6 回投与される用法であり、本薬投与終了から次回の PDX 投与まで 4 日間以上あくことから設定しなかった。

また、本薬の用量調節基準について、本薬 1 回 25 mg よりも低用量で投与した場合でも PDX 投与による口内炎の発現を抑制した旨が報告されていることから (Leuk Lymphoma 2017; 58: 2548-57)、本薬投与により PDX の有効性に影響を及ぼす可能性も考慮し、LV 試験では、口内炎の発現状況に応じた下記の基準を基に本薬の投与量が決定されていた。しかしながら、本薬投与により口内炎以外の毒性の軽減も期待できること等から、本薬の添付文書では、口内炎に限定しない副作用の発現状況に応じて用量を調節する旨を設定した。

- 前回の PDX 投与後に口内炎が認められなかった場合、次回の PDX 投与 24 時間後から本薬 1 回 15 mg を 8 時間ごとに 6 回経口投与する。
- 前回の PDX 投与後に口内炎が認められた場合、次回の PDX 投与 24 時間後から本薬 1 回 25 mg を 8 時間ごとに 6 回経口投与する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬投与終了から次回の PDX 投与開始までの期間については、本薬投与後から次回の PDX 投与までの

¹⁰⁾ Grade 1 及び 2 が各 2 例で、Grade 3 以上の口内炎は認められなかった。

投与間隔が短くなることによって PDX の有効性への影響が懸念されることから、臨床試験での設定に基づき、72 時間以上あける旨を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する必要があると考える。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

〈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 25 mg 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。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与後に PDX によると思われる口内炎等の副作用があらわれない場合には、本薬 1 回 15 mg へ減量する。本薬の減量後に PDX によると思われる口内炎等の副作用があらわれた場合には、本薬 1 回 25 mg とすることができる。
- 本薬の投与後から次回の PDX 投与までの間隔は 72 時間以上あけること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された本薬に係る安全性上の懸念事項はなく、現時点では、再発又は難治性の PTCL に対する PDX 投与時の本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- LV 試験において発現が認められた有害事象はいずれも PDX で既知の事象であり、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められておらず、また、当該試験と既承認の用法・用量との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと。
- 既承認の用法・用量に係る使用成績調査を含む本薬の製造販売後において、新たな注意喚起が必要となる事象は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の PTCL 患者に対する PDX 投与時の毒性軽減に係る一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、本薬の用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年10月4日

申請品目

[販売名] ロイコボリン錠 5 mg
[一般名] ホリナートカルシウム
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年11月26日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等を考慮すると、再発又は難治性のPTCL患者に対するPDX投与時の毒性軽減に関する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(LV試験)において、主要評価項目とされた第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎の発現率[90%CI](%)は7.7[0.4, 31.6](1/13例)であり、90%CIの上限値は、事前に設定された閾値(50%)を下回ったこと。
- 本薬非併用下でPDX投与した国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(JP1試験)と比較してLV試験で、重篤な有害事象、PDXの投与中止、休薬及び減量に至った有害事象の発現率も低い傾向が認められ、本薬の併用投与によりPDXの投与継続が可能であったこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、LV試験において、本薬はPDXを投与されている患者に対して投与されており、PDXによる影響を含めて安全性等の評価を行っていること等から、LV試験の結果に基づき本薬の安全性を評価することには限界があるものの、①LV試験において認められた有害事象はPDXで既知の事象等であること、②本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められておらず、発現した事象はPDX投与により認められた可能性が高いと考えられること等を考慮すると、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請では、本薬の既承認の効能・効果から変更はなく、「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」と設定されていた。

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を、既承認の内容から変更する必要はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

〈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 25 mg 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。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与後に PDX によると思われる口内炎等の副作用があらわれない場合には、本薬 1 回 15 mg へ減量する。本薬の減量後に PDX によると思われる口内炎等の副作用があらわれた場合には、本薬 1 回 25 mg とすることができる。
- 本薬の投与後から次回の PDX 投与までの間隔は 72 時間以上あけること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性の PTCL に対する PDX 投与時の本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (変更なし)

葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

◇〈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。

◇〈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。

〈プラトトレキサート投与時〉

通常、成人にはプラ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。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈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・フルオロウラシル交代療法〉

1. 嘔吐、激しい下痢のある患者にはホリナートカルシウム(ロイコボリンカルシウム)注射剤の投与を考慮すること。

〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

2. 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。

〈プラトトレキサート投与時〉

3. 本剤投与後にプララトレキサートによると思われる口内炎等の副作用があらわれない場合には、本剤 1 回 15 mg へ減量する。本剤の減量後にプララトレキサートによると思われる口内炎等の副作用があらわれた場合には、本剤 1 回 25 mg とすることができる。
4. 本剤の投与後から次回のプララトレキサート投与までの間隔は 72 時間以上あけること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CMF 療法		シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル療法
CR	complete response	完全奏効
DHFR	dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
JP1 試験		PDX-JP1 試験
LV 試験		PDX-LV 試験
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
M-VAC 療法		メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルビシン、シスプラチン療法
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, T-cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
PDX		プララトレキサート
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QD	quaque die	1 日 1 回
SOC	system organ class	器官別大分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		ホリナートカルシウム