

## 再審査報告書

平成 30 年 2 月 9 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	注射用メトトレキサート 50 mg
有効成分名	メトトレキサート
申請者名	ファイザー株式会社 <sup>*1</sup>
承認の 効能・効果	<p>1. メトトレキサート通常療法 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病 絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）</p> <p>2. メトトレキサート・ロイコボリン救援療法 肉腫（骨肉腫、軟部肉腫等） 急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解 悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解</p> <p>3. <u>メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法</u> <u>胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</u></p> <p>4. CMF 療法 乳癌</p> <p>5. M-VAC 療法 尿路上皮癌</p>
承認の 用法・用量	別紙（1）参照
承認年月日	<p>1. 昭和 43 年 2 月 1 日</p> <p>2. 昭和 59 年 2 月 15 日</p> <p>3. <u>平成 3 年 10 月 4 日</u></p> <p>4. 平成 8 年 6 月 21 日</p> <p>5. 平成 16 年 1 月 30 日</p>
再審査期間	4 年
備 考	*1：平成 10 年 12 月 1 日に日本レダリー株式会社から日本ワイスレダリー株式会社へ、平成 15 年 12 月 1 日に日本ワイスレダリー株式会社からワイス株式会社へ、平成 22 年 5 月 29 日にワイス株式会社からワイス合同会社へ申請会社名が変更され、平成 22 年 6 月 1 日にワイス合同会社からファイザー製薬株式会社に承継された。なお、同日付でファイザー製薬株式会社からファイザー株式会社に申請会社名が変更された。

下線部：今回の再審査対象

販 売 名	① ロイコボリン注 3 mg <sup>*1</sup> ② ロイコボリン錠 5 mg
有効成分名	ホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）
申請者名	ファイザー株式会社 <sup>*2</sup>
承認の 効能・効果	葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減
承認の 用法・用量	別紙（2）参照

承認年月日	1. 昭和38年1月11日（メトトレキサート通常療法） 2. 昭和59年2月15日（メトトレキサート・ロイコボリン救援療法） 3. <u>平成3年10月4日（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法）</u> 4. 平成8年8月2日（CMF療法） 5. 平成11年3月12日（メトトレキサート慢性関節リウマチ療法） 6. 平成16年1月30日（M-VAC療法） ② 1. <u>平成3年10月4日（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法）</u> 2. 平成11年3月12日（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） 3. 平成16年1月30日（M-VAC療法）
再審査期間	4年
備考	*1：医療事故防止に係る対応として、平成16年7月22日に販売名が「筋注用ロイコボリン」から「ロイコボリン注3mg」に変更された。 *2：平成10年12月1日に日本レダリー株式会社から日本ワイスレダリー株式会社へ、平成15年12月1日に日本ワイスレダリー株式会社からワイス株式会社へ、平成22年5月29日にワイス株式会社からワイス合同会社へ申請会社名が変更され、平成22年6月1日にワイス合同会社からファイザー製薬株式会社に承継された。なお、同日付でファイザー製薬株式会社からファイザー株式会社に申請会社名が変更された。

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

注射用メソトレキサート 50mg、ロイコボリン注 3mg 及びロイコボリン錠 5mg の製造販売後調査として、胃癌患者を対象とした使用成績調査1件が実施された。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

## 2. 使用成績調査

### 2-1. 安全性

胃癌患者を対象に、メトトレキサート（以下、「MTX」）及びフルオロウラシル（以下、「5-FU」）交代療法（以下、「MTX/5-FU 交代療法」）並びに MTX/5-FU 交代療法において MTX の毒性軽減を目的に併用投与されるホリナートカルシウム（以下、「LV」）の使用実態下での安全性等を検討することを目的とした使用成績調査（以下、「本調査」）が、平成3年10月から平成7年10月までに465施設で実施された。本調査の目標症例数は800例、観察期間は5サイクル\*以上と設定された。

\*：1週間を1サイクルとする。

調査票が収集された1,772例のうち、122例（投与量不明85例、承認外投与26例、再調査不可及び重複登録各3例等）を除外した1,650例が安全性評価対象例とされた。

MTX/5-FU 交代療法との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現率は、54.3%（896/1,650例）であり、うち、発現率が5%以上の事象は、白血球減少20.7%（341/1,650例）、食欲不振18.4%（304/1,650例）、悪心10.9%（179/1,650例）、嘔吐9.4%（155/1,650例）、下痢8.7%（143/1,650例）及び嘔気6.7%（111/1,650例）であった。

重篤な副作用の発現率は2.2%（37/1,650例）であり、うち、発現率が0.5%以上の事象は、白血球減少1.2%（20/1,650例）であった。

MTX/5-FU 交代療法との因果関係が否定できない死亡は14例に認められ、死因の内訳は、播種性血管内凝固症候群及び白血球減少各4例、腎不全、敗血症及び肺水腫各2例、急性循

環不全、狭心症発作、小腸壊死、消化管出血、多臓器不全、肺炎及び汎血球減少各 1 例（重複例あり）であった。

なお、安全性評価対象例から除外された 119 例（安全性評価対象例と同一症例（重複登録）であった 3 例を除く）において、副作用は 59 例（49.6%）に認められ、安全性評価対象例の副作用発現率（54.3%）と同程度であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、胃癌進行度、投与前 Performance Status（以下、「PS」）、MTX の 1 回平均投与量、5-FU の 1 回平均投与量、副作用発現までの MTX 総投与量、他の抗悪性腫瘍剤の併用の有無、年齢、合併症の有無、特異体質の有無、胃癌の初発又は再発、前治療の有無及び総サイクル数が検討された。その結果、副作用発現率に統計学的に有意差が認められた因子は、MTX の 1 回平均投与量、5-FU の 1 回平均投与量、性別、胃癌進行度、投与前 PS 及び他の抗悪性腫瘍剤の併用の有無であった（ $\chi^2$  検定）。

安全性評価対象例 1,650 例のうち、1,644 例（99.6%）に LV が併用投与された。併用投与された製剤は、錠剤 675 例（41.1%）、注射剤 791 例（48.1%）、両剤 177 例（10.8%）及び剤形記載なし 1 例であった。各製剤が投与された患者における副作用発現率は、錠剤、注射剤及び両剤でそれぞれ 53.2%（359/675 例）、55.9%（442/791 例）及び 50.9%（90/177 例）であり、製剤間で明確な差異は認められなかった。

また、LV を併用投与されなかった症例 6 例のうち 5 例（83.3%）に副作用が認められ、うち、複数報告された事象は白血球減少 4 例であった。

申請者は、本調査の結果を基に、MTX の毒性軽減を目的に LV を併用投与された MTX/5-FU 交代療法の安全性について、以下のように説明している。

本調査で得られた副作用発現率（54.3%）は、承認申請時の臨床試験（国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の併合解析）における副作用発現率（88.7%）と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、患者背景因子別の副作用発現率に統計学的な有意差が認められた因子について検討を行ったが、注意喚起が必要となるような新たな懸念は認められなかったことから、特段の対応は必要ないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の説明を了承した。

## 2-2. 有効性

安全性評価対象例 1,650 例のうち、有効性評価不能例 920 例（術後投与のため測定可能な癌病変なし 447 例、評価不可病変・画像診断不可病変 94 例、効果確認期間不足 81 例、臨床検査値又は臨床症状のみによる効果判定及び検査未実施各 68 例等）を除外した 730 例が有効性評価対象例とされた。

有効性について、「固形がん化学療法直接効果判定基準」に基づく奏効（Complete Response 及び Partial Response）率は 20.8%（152/730 例）であった。なお、承認申請時に提出された国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験のうち、承認用法・用量で MTX/5-FU 交代療法が実施された胃癌患者における「胃癌取り扱い規約」の治療効果判定基準に基づく奏効率は 18.6%（16/86 例）であった。

申請者は、本調査の結果を基に、MTX/5-FU 交代療法の有効性について、以下のように説明している。

「胃癌取り扱い規約」の治療効果判定基準と「固形がん化学療法直接効果判定基準」における判定の原則は同様であるため、両基準に基づく奏効率を比較することは可能であり、承認申請時の臨床試験及び本調査において得られた奏効率は同様と考える。

機構は、承認申請時に提出された臨床試験と本調査では有効性の判定方法が異なることか

ら比較には限界があるものの、本調査において MTX/5-FU 交代療法及び MTX の毒性軽減を目的とした LV 併用投与の有効性を否定する結果は得られていないと考える。

### 2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者における安全性が検討された。なお、小児（15 歳未満）及び妊産婦は本調査に登録されなかった。

高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）の副作用発現率は、それぞれ 53.4%（304/569 例）及び 54.8%（592/1,081 例）であり、高齢者と非高齢者との間で副作用発現率に明確な差異は認められなかった。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 63.6%（14/22 例）及び 54.2%（882/1,628 例）であり、副作用発現率に明確な差異は認められなかった。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 54.7%（29/53 例）及び 54.3%（867/1,597 例）であり、副作用発現率に明確な差異は認められなかった。また、高齢者並びに腎機能障害及び肝機能障害を有する患者に特異的な副作用の発現は認められなかった。

申請者は、本調査の結果を基に、特別な背景を有する患者に対する新たな対応は不要である、と説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生省（現 厚生労働省）に報告された重篤な副作用は 114 例 232 件（使用成績調査 37 例 61 件、自発報告 77 例 171 件）であった。このうち、使用上の注意から予測できない（以下、「未知の」）副作用は 15 件、使用上の注意から予測できる（以下、「既知の」）副作用は 217 件であった。また、死亡に至った副作用は 56 例 89 件であり、このうち未知の副作用は 3 症例 3 件であり、代謝性アシドーシス、循環不全及び心停止各 1 件であった。

再審査期間終了後から平成 29 年 5 月 31 日までに、厚生労働省又は機構に報告された副作用は以下の通りであった。

MTX については、MTX が MTX/5-FU 交代療法に使用された症例及び情報不足で MTX/5-FU 交代療法が使用された可能性が否定できない症例について集計した結果、未知の重篤な副作用 24 例 30 件、既知の重篤な副作用 73 例 134 件であった。未知の重篤な副作用のうち、2 件以上集積された事象は、白血球減少症 3 件、血小板減少症及び骨髓機能不全各 2 件であった。また、死亡に至った副作用は 10 例 14 件であり、すべて未知の副作用であった。このうち、2 件以上集積された事象は、白血球減少症 3 件、血小板減少症及び骨髓機能不全各 2 件であった。

LV については、LV の錠剤又は注射剤が MTX/5-FU 交代療法に使用された症例及び情報不足で MTX/5-FU 交代療法が使用された可能性が否定できない症例について集計した結果、重篤な副作用は 21 例 43 件であり、すべて未知の副作用であった。このうち、2 件以上集積された事象は、白血球減少症 5 件、悪心、嘔吐及び血小板減少症各 3 件、胃腸障害、肝機能異常、骨髓機能不全、貧血及び汎血球減少症各 2 件であった。また、死亡に至った副作用は 3 例 8 件であり、すべて未知の副作用であり、骨髓異形成症候群、汎血球減少症、高カルシウム血症、可逆性後白質脳症候群、口内炎、急性腎不全、多臓器不全及び発熱各 1 件であった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 29 年 5 月 31 日までに、感染症に関する報告はなかった。

申請者は、上記の副作用報告について、以下のように説明している。

MTX については、死亡に至った重篤な副作用のうち、添付文書において注意喚起してい

ない代謝性アシドーシス、循環不全、心停止等については、いずれも集積された症例が少なく MTX/5-FU 交代療法との因果関係が明確でないと考え、及びその他死亡に至ることもある重篤な副作用である白血球減少、骨髓機能不全、汎血球減少症等については、既に添付文書において注意喚起していることから、現時点で新たな安全対策は必要ないとする。

また、LV については、いずれの事象も集積件数が少なく、また、MTX/5-FU 交代療法における LV 投与との因果関係が明確でないことから、現時点では新たな安全対策は必要ないとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 相互作用

再審査期間及び再審査期間終了後から平成 29 年 5 月 31 日までに、相互作用に関する報告はなかった。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

平成 29 年 5 月 31 日時点で、MTX/5-FU 交代療法及び同療法における LV 併用投与は本邦においてのみ承認されている。

再審査期間及び再審査期間終了後から平成 29 年 5 月 31 日までに報告された国内外の措置報告はなかった。

#### 6. 研究報告について

再審査期間中に報告された MTX/5-FU 交代療法及び同療法における LV 併用投与に関連する研究報告はなかった。

再審査期間終了後から平成 29 年 5 月 31 日までに報告された MTX/5-FU 交代療法に関連する研究報告は 2 件であった。いずれも国内の医療施設における治療関連死に関する報告であったが、協力が得られず、MTX/5-FU 交代療法との関連を評価できなかった、と申請者は説明している。

#### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上

## 別紙（1）

注射用メソトレキサート 50 mg の承認の用法及び用量（下線：再審査対象）

### 1. メソトレキサート通常療法

本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。

また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。

#### ・急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病

メソトレキサートとして、通常、次の量を 1 日量として、1 週間に 3～6 回注射する。

幼児 1.25～2.5 mg

小児 2.5～5 mg

成人 5～10 mg

白血病の髄膜浸潤による髄膜症状（髄膜白血病）には、1 回の注射量を体重 1 kg 当たり 0.2～0.4 mg として、髄腔内に 2～7 日ごとに 1 回注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### ・絨毛性疾患

1 クールを 5 日間とし、メソトレキサートとして、通常、成人 1 日 10～30 mg を注射する。休薬期間は通常、7～12 日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 2. メソトレキサート・ロイコボリン救援療法

#### ・肉腫

メソトレキサートとして、通常、1 週間に 1 回 100～300 mg/kg を約 6 時間で点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う<sup>注1)</sup>。メソトレキサートの投与間隔は、1～4 週間とする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### ・急性白血病、悪性リンパ腫

メソトレキサートとして、通常、1 週間に 1 回 30～100 mg/kg（有効なメソトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1 回メソトレキサートとして 30 mg/kg 以上の静脈内注射が必要）を約 6 時間で点滴静脈内注射する。

その後、ロイコボリンの投与を行う<sup>注1)</sup>。メソトレキサートの投与間隔は、1～4 週間とする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

注 1) ロイコボリンの投与は、通常、メソ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 15 mg 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。

メソ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。

### 3. メソトレキサート・フルオロウラシル交代療法

通常、成人にはメソトレキサートとして 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> (3 mg/kg) を静脈内注射した後、1～3 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600 mg/m<sup>2</sup> (18 mg/kg) を静脈内注射又は点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う<sup>注2)</sup>。本療法の間隔は、1 週間とする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

注2) ロイコボリンの投与は、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 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) 静脈内又は筋肉内注射あるいは経口投与する。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。

#### 4. CMF 療法

シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人 1 回  $40 \text{ mg/m}^2$  を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミドを 1 日量として  $65 \text{ mg/m}^2$  を 14 日間連日経口投与、メトトレキサートを 1 日量として  $40 \text{ mg/m}^2$  を第 1 日目と第 8 日目に静脈内投与、及びフルオロウラシルを 1 日量として  $500 \text{ mg/m}^2$  を第 1 日目と第 8 日目に静脈内投与する。これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返す。

#### 5. M-VAC 療法

ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人 1 回  $30 \text{ mg/m}^2$  を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、治療 1、15 及び 22 日目にメトトレキサート  $30 \text{ mg/m}^2$ 、治療 2、15 及び 22 日目にビンブラスチン硫酸塩  $3 \text{ mg/m}^2$ 、治療 2 日目にドキソルビシン塩酸塩  $30 \text{ mg (力価) /m}^2$  及びシスプラチン  $70 \text{ mg/m}^2$  を静脈内投与する。これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返す。

別紙（２）

①ロイコボリン注 3 mg 及び②ロイコボリン錠 5 mg の承認の用法及び用量

（下線：再審査対象）

①ロイコボリン注 3 mg

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 6～12 mg を 6 時間間隔で 4 回筋肉内投与する。

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。

2. 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 15 mg 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。

3. 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 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）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。

② ロイコボリン錠 5 mg

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 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。

2. 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 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。