

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	223
	成分名 (一般名)	ホリナートカルシウム
	販売名	① ロイコボリン錠 5mg ② ロイコボリン注 3mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	① 10～20mg/日を経口投与する ② 10～20mg/日を筋注又は静注投与する
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)  項6で記載したとおり、米国 CDC ガイドラインおよび本邦 熱帯病治療薬研究班ガイドライン(寄生虫薬物治療の手引き)において、AIDS 患者、免疫不全の患者のトキソプラズマ症の治療には、標準治療として pyrimethamine+sulfadiazine+ロイコボリンの併用、または pyrimethamine+クリンダマイシン+ロイコボリンの併用治療を推奨している。しかしながら、本邦において primethamine は承認されておらず、	

	<p>sulfadiazine は承認が得られているものの、トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防に対する適応は得られていない。したがって、ロイコボリンの要望効能・効果に対する開発を進めるにあたり、primethamine および sulfadiazine の両薬剤についても、開発の意思が得られる必要があると考える。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>AIDS 患者やリンパ球増殖性症候群のために免疫抑制療法を受けている患者において、血清学的に <i>Toxoplasma gondii</i> 陽性である場合には、トキソプラズマ脳症を発症するリスクが極めて高く、治療を行わなければ急速に致命的となることがある。</p> <p>以上のことから、適応疾病の重篤性はアに該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>トキソプラズマ脳炎に対する治療薬として国内外の教科書およびガイドラインで推奨されているスルファジアジン、ピリメサミンおよびロイコボリンもしくはクリンダマイシン、ピリメサミンおよびロイコボリンの三剤併用療法は、いずれもトキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防に対する適応を有していない。</p> <p>以上のことから、医療上の有用性はアに該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州						
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>LEUCOVORIN CALCIUM tablet (Barr</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	LEUCOVORIN CALCIUM tablet (Barr
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)					
米国	販売名 (企業名)	LEUCOVORIN CALCIUM tablet (Barr					

当国の承認内容を記載する。)		Laboratories Inc.)
	効能・効果	<u>メトトレキサート排泄遅延および葉酸代謝拮抗剤の過量投与による毒性の軽減</u>
	用法・用量	<p>ロイコボリンカルシウム錠は経口投与に用いる。また、吸収が飽和するため、25 mg 以上経口投与することは、推奨しない。</p> <p><b>メトトレキサート排泄遅延もしくは過量投与：</b></p> <p>メトトレキサート過量投与時は速やかに、メトトレキサート排泄遅延時には投与後 24 時間以内に、ロイコボリンの投与を開始すること。ロイコボリン 15 mg (10 mg/m<sup>2</sup>) を血清メトトレキサート量が 10<sup>-8</sup> M 以下になるまで、6 時間ごとに筋注、静注もしくは経口投与する。消化管毒性、悪心および嘔吐が認められる場合には、非経口投与する。</p> <p>血清クレアチニンおよびメトトレキサート量を 24 時間毎に測定する。24 時間血清クレアチニンがベースラインから 50% 増加する、もしくは 24 時間血清メトトレキサート量が 5 x 10<sup>-6</sup> M を超える、48 時間で 9 x 10<sup>-7</sup> M を超える場合、メトトレキサート量が 10<sup>-8</sup> M を下回るまでロイコボリン 150 mg (100 mg/m<sup>2</sup>) を 3 時間毎に静注する。ロイコボリンを 25 mg 以上投与する場合は、非経口投与する。</p> <p>水分補給と重炭酸ナトリウムによる尿アルカリ化を併用する。重炭酸ナトリウムの用量は尿 pH 7.0 以上になるように調整する。</p> <p><u>メトトレキサートに比べ、哺乳類 2 水素葉酸還元酵素との親和性が低い葉酸代謝拮抗剤 (トリメトプリムおよびピリメタミン) による血液毒性に対して、ロイコボリン 5~15 mg/日</u>が一部の医師により推奨されている。</p> <p>メトトレキサート排泄遅延患者は可逆的な非乏尿性腎不全を発症する可能性がある。これらの患者には適切なロイコボリン療法に加え、メトトレキサート血清レベルが 0.05 μM を下回り、腎不全が回復するまで、水分補給、尿アルカリ化および体液と電解質状態のモニタリングを継続して実施する。</p> <p>メトトレキサート治療後に、一部の患者では重要ではあるが重篤でない、メトトレキサート排泄異常もしくは腎機能異常が生じる可</p>

		<p>能性がある。これらの異常は、重篤な臨床毒性と因果関係を有さない可能性がある。重篤な臨床毒性が認められた場合には、ロイコボリン救援療法を24時間延長する(計14投与、84時間以上)。臨床検査値異常もしくは臨床毒性が認められた場合、メトトレキサートと相互作用を有する薬剤(メトトレキサート排泄阻害もしくは血清アルブミンと結合する薬剤)が使用されている可能性を再検討する。</p>
	備考	
英国	販売名(企業名)	<p>① Refolinon Tablets (Pharmacia Ltd) ② Refolinon Injection (Pharmacia Ltd)</p>
	効能・効果	<p>①ロイコボリンは、テトラヒドロ葉酸のフォルミル誘導体であり、葉酸代謝における中間体である。ロイコボリンは、メトトレキサートなどの葉酸代謝拮抗剤の解毒剤として細胞障害性治療において使用する。また、巨赤芽球性貧血にも治療効果を有する。</p> <p>②ロイコボリンは、テトラヒドロ葉酸のフォルミル誘導体であり、葉酸代謝における中間体である。ロイコボリンは、メトトレキサートなどの葉酸代謝拮抗剤の解毒剤として細胞障害性治療において使用する。また、巨赤芽球性貧血にも治療効果を有する。</p> <p>警告:葉酸代謝拮抗剤の治療効果を減弱する可能性があるため、臨床毒性の軽減や予防を目的に、これら拮抗剤と同時に投与してはならない。</p>
	用法・用量	<p>①経口使用する。</p> <p>成人および小児: ロイコボリン救援療法:メトトレキサート投与量により、ロイコボリンの用量を調整する。通常、ロイコボリンを12~24時間かけて筋注、ボラス静注もしくは点滴静注する。その後、48時間の間、1回15mgを6時間ごとに経口投与する。救援療法は、通常メトトレキサート投与後24時間目に開始する。</p> <p>メトトレキサートを過量投与した場合は、ロイコボリンをメトトレキサート投与量と同量もしくはそれ以上をメトトレキサート投</p>

		<p>与後 1 時間以内に投与開始する。</p> <p>巨赤芽球性貧血（葉酸欠乏症）：ロイコボリン 1 日 15 mg を経口投与する。</p> <p>② 静注および筋注投与のみに使用する。溶液にカルシウムを含むため、1 分あたりロイコボリン 160 mg を超える用量を静注してはならない。</p> <p>1) 葉酸代謝拮抗剤による副作用および毒性軽減</p> <p>トリメトレキサート毒性：予防：トリメトレキサートでの治療期間および最終投与後 72 時間はロイコボリンを連日投与する。ロイコボリンは 20 mg/m<sup>2</sup> を 5～10 分かけて 6 時間ごとの一日投与量 80 mg/m<sup>2</sup> で静脈投与する、もしくは等間隔で 1 回 20 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 4 回経口投与する。ロイコボリンの一日用量はトリメトレキサートによる血液毒性に合わせ、調整する。</p> <p>過量投与（ロイコボリンを併用せずに、トリメトレキサートを 90 mg/m<sup>2</sup> を超える用量で投与した場合）：トリメトレキサートの投与中止後、ロイコボリン 40 mg/m<sup>2</sup> を 6 時間ごとで 3 日間静注する。</p> <p>トリメトプリム毒性：トリメトプリム投与中止後、ロイコボリン 3～10 mg/日を血球数が正常に回復するまで投与する。</p> <p><u>ピリメタミン毒性：ピリメタミンを高用量投与する、または低用量で長期投与する場合、末梢血球数に合わせロイコボリンを 5～50 mg/日を併用投与する。</u></p> <p>2) 高用量メトトレキサート療法後の治療 ロイコボリン救援療法のレジメンは、中または高用量メトトレキサートの用法・用量に合わせて決定する。</p> <p>成人，高齢者，小児：吸収不良症候群または腸内吸収不良の消化管障害患者では、ロイコボリンを非経口的に投与する。ロイコボリンの腸内吸収は 25～50 mg を超えると飽和に達するため、その場合は非経口投与すること。メトトレキサートの用量が 500 mg/m<sup>2</sup> を超える場合、ロイコボリン 100～500 mg/m<sup>2</sup> を投与する。</p>
--	--	--

		<p>ロイコボリンの投与量および投与期間は、メトトレキサート療法の治療レジメン、毒性の有無、各症例のメトトレキサート排泄能で決定する。メトトレキサート投与後 12～24 時間目（遅くとも 24 時間）にロイコボリン 15 mg (6～12 mg/m<sup>2</sup>) の投与を開始し、その後 72 時間は同一用量にて 6 時間ごとに投与する。数回の非経口投与後、経口投与に切り替えを可能とする。</p> <p>ロイコボリン救援療法では、ロイコボリン投与に加え、メトトレキサートを迅速に排泄する処置（高レベルの尿排泄の維持および尿アルカリ化）を必ず実施する。腎機能は、血清クレアチニン量を測定し、モニタリングする。</p> <p>メトトレキサート投与開始後 48 時間目に、残留メトトレキサート量を測定する。残留メトトレキサート量が 0.5 μmol/L を超える場合、下表に従いロイコボリンの用量を調整する。</p> <table border="1" data-bbox="778 1043 1369 1391"> <tr> <td>残留メトトレキサート血中レベル（メトトレキサート投与開始後 48 時間目）</td> <td>追加ロイコボリン投与量(6 時間ごと 48 時間、またはメトトレキサートレベルが 0.5 μmol/L を下回るまで)</td> </tr> <tr> <td>≥0.5 μmol/L</td> <td>15 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>≥1.0 μmol/L</td> <td>100 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>≥2.0 μmol/L</td> <td>200 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> </table>	残留メトトレキサート血中レベル（メトトレキサート投与開始後 48 時間目）	追加ロイコボリン投与量(6 時間ごと 48 時間、またはメトトレキサートレベルが 0.5 μmol/L を下回るまで)	≥0.5 μmol/L	15 mg/m <sup>2</sup>	≥1.0 μmol/L	100 mg/m <sup>2</sup>	≥2.0 μmol/L	200 mg/m <sup>2</sup>
残留メトトレキサート血中レベル（メトトレキサート投与開始後 48 時間目）	追加ロイコボリン投与量(6 時間ごと 48 時間、またはメトトレキサートレベルが 0.5 μmol/L を下回るまで)									
≥0.5 μmol/L	15 mg/m <sup>2</sup>									
≥1.0 μmol/L	100 mg/m <sup>2</sup>									
≥2.0 μmol/L	200 mg/m <sup>2</sup>									
	備考									
独国	販売名（企業名）	Leucovorin15 mg Tablets (PFIZER PHARMA GmbH)								
	効能・効果	<p>要望内容に該当する承認事項なし。</p> <p>以下に、承認内容の概略を記載する。</p> <p>1.ロイコボリンは、中～高用量メトトレキサート療法もしくは、血清メトトレキサート量が持続的に高い場合、毒性発現予防に使用する。</p> <p>注：メトトレキサートの持続的な高血清レベルは、特にメトトレキサート治療中の水分摂取不足と同様に、胸水、腹水、腎不全の存在下でみられる。</p> <p>2.ロイコボリンは、テトラヒドロ葉酸欠乏に</p>								

		<p>よるメトトレキサート治療の毒性軽減に使用する。</p> <p>3.ロイコボリンは、食事療法で治療出来ないテトラヒドロ葉酸欠乏症に使用する。</p> <p>注：</p> <p>1.鑑別診断により、ビタミン B12 欠乏症を除外すべきである。</p> <p>2.最初の 2 つの適応症とは異なり、葉酸の投与で十分である。</p>	
	用法・用量	<p>要望内容に該当する承認事項なし。</p> <p>以下に、承認内容の概略を記載する。</p> <p>メトトレキサート高用量治療経験のある医師のみが、がん領域のメトトレキサート投与前の予防目的でロイコボリンを使用する。</p> <p>1.メトトレキサート治療の毒性予防（ロイコボリン救援療法）：体表面積あたり 100 mg/m<sup>2</sup> 以上のメトトレキサート治療に、ロイコボリンを投与する。メトトレキサート高用量治療における毒性軽減を目的としたロイコボリンの推奨用法・用量は、統一されていない。推奨用量例を以下に示す。（省略）</p> <p>メトトレキサート治療後のロイコボリン救援療法：ロイコボリンは、筋注、静注もしくは経口により投与する。ロイコボリン吸収阻害（嘔吐など）がみられる患者は、経口投与から除く。経口投与におけるロイコボリンの吸収は、飽和機構に従う。ロイコボリン経口投与における生物学的有効率は、40 mg を超えると減少する。</p> <p>救援治療開始：メトトレキサート投与開始後 18～30 時間以内。</p> <p>救援治療終了：メトトレキサート投与開始後 72 時間以上。治療終了時のメトトレキサート血清レベルは 10<sup>-7</sup> M 以下、もしくは 10<sup>-8</sup> M 以下が望ましい。</p> <p>ロイコボリンの救援治療が過量な場合は、メトトレキサート効果を減弱する。救援治療が不十分な場合、メトトレキサート高用量治療では重篤な副作用が予想される。</p> <p>2.テトラヒドロ葉酸欠乏症に対するメトトレキサート低用量治療（体表面積あたり 100</p>	

		<p>mg/m<sup>2</sup>以下の単回投与)における中毒治療。ロイコボリン， フォリン酸として6～12 mgに相当する用量を静注もしくは筋注投与する。その後， 3～6時間ごとに同用量を少なくとも4回以上投与する。</p> <p>中～高用量メトトレキサート治療下でのメトトレキサート排泄遅延の救援治療は， 専門書を参照すること。</p> <p>注：排泄遅延（[急性]腎不全等）による毒性の場合は，血液透析／血液かん流を考慮する。</p> <p>3.葉酸欠乏症の治療：葉酸5 mg（最大15 mg）を連日投与する。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	LEDERFOLINE 5 mg, tablet (PFIZER HOLDING FRANCE)
	効能・効果	<p>・トリメトプリムもしくはサラゾピリン治療による血液毒性の軽減</p> <p>注：ニューモシステイス・カリニ肺炎予防にトリメトプリムを長期間服用している患者では，ロイコボリンの予防使用は推奨しない。</p> <p>・<u>ピリメタミン長期投与もしくは高用量投与による血液毒性の予防および軽減</u></p> <p>・後天性免疫不全症候群患者の中等～重症ニューモシステイス・カリニ肺炎治療のためのトリメトトレキサート投与による毒性予防および軽減</p> <p>・白血病および悪性疾患に対するメトトレキサート投与による毒性予防および軽減</p>
	用法・用量	<p><b>【経口投与】</b></p> <p>・トリメトプリムもしくはサラゾピリン治療による血液毒性の軽減： 血液毒性の原因となる化合物を用いた治療期間中に通常，成人にはロイコボリン1日5 mgを投与する。 小児には，ロイコボリン5 mgを2～4日ごとに投与する。</p> <p>・<u>ピリメタミン長期投与もしくは高用量投与による血液毒性の予防および軽減：ロイコボリン用量は，ピリメタミン投与量に依存する。</u></p> <p>成人：ピリメタミン高用量の場合，通常ロイ</p>

コボリンを1日10～25 mg（1日50 mgまで増量できる）投与する。長期間ピリメタミン低用量投与患者には、ロイコボリンを累積週投与30～75 mgの範囲で投与する。

小児：ロイコボリン5～10 mgを2～4日ごとに投与する。

・後天性免疫不全症候群患者の中等～重症ニューモシスティス・カリニ肺炎治療のためのトリメトレキサート投与による毒性予防および軽減：

ロイコボリンは、トリメトレキサート投与期間中は毎日投与し、トリメトレキサート最終投与後72時間は6時間ごとに投与する。

治療コースとして、トリメトレキサート21日間、ロイコボリン24日間が推奨されている。トリメトレキサートおよびロイコボリンの用量は、発現した血液毒性により調整する（下表を参照）。用量調整ガイドラインは、トリメトレキサート初回用量1日45 mg/m<sup>2</sup>およびロイコボリン20 mg/m<sup>2</sup>を1日4回投与した臨床試験から得られた経験的データが基となっている。

毒性グレード	好中球	血小板	推奨用量	
			トリメトレキサート	ロイコボリン
1	>1000/mm <sup>3</sup>	>75000/mm <sup>3</sup>	45 mg/m <sup>2</sup> を1日1回	1回20 mg/m <sup>2</sup> を6時間ごと
2	750～1000/mm <sup>3</sup>	50000～75000/mm <sup>3</sup>	45 mg/m <sup>2</sup> を1日1回	1回40 mg/m <sup>2</sup> を6時間ごと
3	500～749/mm <sup>3</sup>	25000～50000/mm <sup>3</sup>	22 mg/m <sup>2</sup> を1日1回	1回40 mg/m <sup>2</sup> を6時間ごと
4	<500/mm <sup>3</sup>	<25000/mm <sup>3</sup>	第1日～9日：中止 第10日～21日	1回40 mg/m <sup>2</sup> を6時間ごと

						: 96 時間中止 *	
<p>           *第10日目以前でグレード4の血液毒性が認められる場合には、トリメトレキサートは中止する。ロイコボリン1回40 mg/m<sup>2</sup>を1日4回にて、さらに72時間投与する。第10日目に降にグレード4毒性が認められた場合には、血球数を正常値まで回復させるためトリメトレキサートを96時間中止する。         </p> <p>           96時間以内に血球数がグレード3に回復した場合、トリメトレキサートを22 mg/m<sup>2</sup>に減少し、ロイコボリン40 mg/m<sup>2</sup>を1日4回継続投与する。         </p> <p>           毒性がグレード2に回復した場合、トリメトレキサートの投与量を45 mg/m<sup>2</sup>まで増量可能だが、ロイコボリンは治療期間を通じて40 mg/m<sup>2</sup>を維持し、トリメトレキサート最終投与から72時間継続投与する。         </p> <p>           グレード4の毒性が継続する場合、トリメトレキサートの投与を中止する。         </p> <p>           ・白血病および悪性疾患に対するメトトレキサート投与による毒性予防および軽減。メトトレキサート投与量、注射プロトコルおよび患者の腎機能に依存して、ロイコボリンの用量を調整する。尿アルカリ化を十分に実施し、腎機能をモニターする。         </p> <p>           指針：         </p> <p>           中等用量（正常腎機能患者においてメトトレキサート1.5 g/m<sup>2</sup>以下）：ロイコボリン1回25 mg/m<sup>2</sup>を6時間ごと、少なくとも48時間投与する。         </p> <p>           高用量（正常クレアチニンクリアランスを有する患者においてメトトレキサート1.5 g/m<sup>2</sup>を超える）：ロイコボリン投与量は、24時間以降のメトトレキサート薬物動態プロファイルに従い、ロイコボリン投与レジメンを調整する。         </p> <p>           ロイコボリンはメトトレキサートの血漿レベルが10<sup>-7</sup> M未満になるまで25～50 mg/m<sup>2</sup>にて投与可能である。これを達成するため、         </p>							

		<p>24 時間時のメトトレキサート濃度が <math>10^{-6}</math> M の場合、尿アルカリ化およびロイコボリン投与を 72 時間以上継続する。</p> <p>腎不全異常患者で <math>0.5 \text{ g/m}^2</math> を超えるメトトレキサートを投与する場合：血中メトトレキサートが検出できなくなるまで、ロイコボリンを <math>25 \sim 50 \text{ mg/m}^2</math> を 6 時間ごとに投与する。</p> <p>治療プロトコルに依存したロイコボリン投与開始時期：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・メトトレキサートを 24 時間以上かけて投与した場合、投与終了時にロイコボリンの投与を開始する。</li> <li>・メトトレキサートを 3 時間かけて投与した場合、遅くとも投与後 24 時間目にロイコボリンの投与を開始する。</li> </ul>
	備考	
加国	販売名（企業名）	Lederle LEUCOVORIN calcium folinate tablets (Pfizer Canada Inc.)
	効能・効果	<p>要望内容に該当する承認事項なし。</p> <p>以下に、承認内容の概略を記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・メトトレキサート排泄不全の毒性軽減</li> <li>・スプルー、栄養不足ならびに妊娠および乳幼期の巨赤芽球性貧血等の、葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血に対する治療</li> </ul>
	用法・用量	<p>要望内容に該当する承認事項なし。</p> <p>以下に、承認内容の概略を記載する。</p> <p>A)メトトレキサート排泄不全もしくは過量投与：</p> <p>メトトレキサート過量投与時には可能な限り早く、排泄遅延の場合はメトトレキサート投与後 24 時間以内に、ロイコボリン救援療法を開始する。</p> <p>メトトレキサートに対する忍容性は様々な要因が影響するため、ロイコボリンの用量はメトトレキサート投与量により自動的に決定しない。メトトレキサートの投与量が <math>500 \text{ mg/m}^2</math> を超える場合にはロイコボリン投与は必須であるが、<math>100 \sim 500 \text{ mg/m}^2</math> の場合には、ロイコボリン投与を考慮する。ロイコボリン救援療法は、メトトレキサート投与開始</p>

		<p>後 24 時間目に開始する。通常、ロイコボリンは 1 回 15 mg (約 10 mg/m<sup>2</sup>) を 6 時間ごとに 10 回、筋注、ボラス静注、点滴静注もしくは経口にて投与する。</p> <p>メトトレキサート投与後に血清クレアチニンが上昇する、もしくはメトトレキサート血漿レベルが閾値を超える場合は、危険性があれば迅速にロイコボリンの用量をメトトレキサート血漿レベルに従って増量する。消化管毒性、悪心もしくは嘔吐がみられた場合は、ロイコボリンは非経口的に投与する。静脈投与する場合、溶液にカルシウムを含むため 160 mg を超える用量は使用しない。また、経口投与の場合、消化吸収が飽和するため 25 mg を超える用量は推奨しない。そのため、この場合には非経口的に投与する。ロイコボリン投与に加え、メトトレキサートを迅速に排泄するために以下の処置を行うこと。</p> <p>a)成人において、尿排泄が 2,500 mL/24 hr 以上を維持するようメトトレキサート投与終了前 12 時間目および投与終了後 36 時間は、経口もしくは静注により水分補給すること。</p> <p>b)メトトレキサート投与前に尿 pH が 7.0 を超えるように尿アルカリ化を実施する。</p> <p>c)メトトレキサート血漿中濃度および血清クレアチニンを、少なくともメトトレキサート投与開始後 24, 48 および 72 時間に測定する。これらの測定はメトトレキサート血漿中レベルが 10<sup>-7</sup> M (0.1 μM) を下回るまで継続する。</p> <p>一部の患者においてメトトレキサート排泄遅延がみられる可能性がある。これは、腹水や胸水などの空間への蓄積、腎不全または給水不足が原因で生じる。このような場合には、ロイコボリンの高用量投与および/または投与期間の延長を行う。</p> <p>水分補給 (3 L/d) と炭酸水素ナトリウムによる尿アルカリ化を併用する。重炭酸は尿 pH 7.0 以上になるように調整する。</p> <p><b>B)葉酸欠乏症による巨赤芽球性貧血：</b> ロイコボリン 15 mg/日にて投与する。</p>
	備考	

	豪国	販売名（企業名）	DBL LEUCOVORIN CALCIUM INJECTION AND TABLETS（Hospira Australia Pty Ltd）
		効能・効果	<p>ロイコボリンは、主に乳幼児および吸収不良症候群患者の妊娠期、肝不全、スプルーおよび栄養不足において認められる葉酸欠乏に起因した巨赤芽球性貧血に有効である。ただし、これらの症状に対して葉酸よりも、より有効性を有するわけではない。</p> <p><u>また、ロイコボリンは、葉酸代謝拮抗剤の毒性および効果を軽減する。</u></p>
		用法・用量	<p>ロイコボリンは経口または非経口（筋注、静脈注射または点滴静注）にて投与し、髄腔内には投与しない。</p> <p>経口における生物学的利用率は、絶食時患者でのみ検討しているため、経口投与は空腹時または絶食時に行う。</p> <p>メトトレキサートなどの葉酸代謝拮抗剤の過量投与時には、ロイコボリンを迅速に投与する。葉酸代謝拮抗剤とロイコボリンの投与間隔が開くと、ロイコボリンの毒性軽減効果が減弱する。</p> <p>ロイコボリンの適正用量および治療期間を決定するために、メトトレキサートの血清濃度をモニタリングする。メトトレキサート排泄遅延は腹水や胸水などの空間への蓄積、腎不全および水分摂取不足により生じる可能性がある。このような場合は、ロイコボリンを高用量投与するまたは投与期間を延長する。吸収が飽和するため、25 mg を超えての経口投与は推奨しない。25 mg を超える場合には、静脈内投与を行う。</p> <p>メトトレキサート過量投与またはメトトレキサート排泄不全を含むメトトレキサート治療に伴うロイコボリン投与患者では、24時間ごとに血清クレアチニンおよびメトトレキサートレベルを測定する。これら臨床検査値結果により、ロイコボリン用量を調整する。</p> <p><b>メトトレキサート治療後の救援療法：</b>  ロイコボリンの推奨用量は、メトトレキサート投与量（12～15 g/m<sup>2</sup>で4時間かけて点滴静注）を基に調整する。ロイコボリンは、メ</p>

トトレキサート投与開始後 24 時間目より 1 回 15 mg (約 10 mg/m<sup>2</sup>) を 6 時間ごとに 10 回投与する。消化管毒性, 悪心もしくは嘔吐が見られる場合は, ロイコボリンは非経口的に投与する。血清クレアチニンおよび血清メトトレキサートレベルは少なくとも 1 日 1 回測定する。ロイコボリン投与, 水分補給および尿アルカリ化 (pH 7.0 以上) は, メトトレキサートレベルが  $5 \times 10^{-8}$  M 以下になるまで継続する。ロイコボリン用量および投与期間は以下のガイドラインに従う。

ロイコボリン用法・用量ガイドライン	
臨床症状／臨床検査値	ロイコボリン用量・期間
<b>正常なメトトレキサート排泄</b> 血清メトトレキサートレベルが投与後 24 時間目で約 10 μM, 48 時間目で 1 μM, 72 時間目で 0.2 μM 以下。	15 mg を経口, 筋注, または静注にて 6 時間ごと 60 時間投与する。 (メトトレキサート投与開始後 24 時間目より 10 回投与)
<b>メトトレキサート排泄遅延</b> 血清メトトレキサートレベルが投与後 72 時間目で 0.2 μM 以上, 96 時間目で 0.05 μM 以上。	15 mg を経口, 筋注, または静注にて, メトトレキサートレベルが 0.05 μM を下回るまで 6 時間ごとに投与継続する。

メトトレキサート排泄遅延患者は可逆的な腎不全を発症する可能性がある。これらの患者には適切なロイコボリン療法に加え, メトトレキサート血清レベルが 0.05 μM 以下になり, 腎不全が回復するまで, 給水補給, 尿アルカリ化および体液と電解質状態のモニタリングを継続して実施する。

メトトレキサート治療後に, 一部の患者では重要ではあるが重篤でない, メトトレキサート排泄異常もしくは腎機能異常が生じる可能性がある。これらの異常は, 重篤な臨床毒性と因果関係を有さない可能性がある。重篤な臨床毒性が認められた場合には, ロイコボリン救援療法を 24 時間延長する (計 14 投与, 84 時間)。臨床検査値異常もしくは臨床毒性

が認められた場合、メトトレキサートと相互作用を有する薬剤（メトトレキサート排泄阻害もしくは血清アルブミンと結合する薬剤）が使用されている可能性を再検討する。

注：上記の推奨用量は、必ずしも実験的なメトトレキサート高用量治療には適用されない。メトトレキサート高用量治療は、設備が整った病院で、専門医が実施し、詳細については最新の文献を参照すること。

**メトトレキサート排泄不全または過量投与：**

メトトレキサート過量投与時には投与後すぐに、メトトレキサート排泄不全がある場合には投与後 24 時間以内にロイコボリン投与を開始する。ロイコボリンは、メトトレキサート血清レベルが  $10^{-8}$  M を下回るまで、 $10 \text{ mg/m}^2$  を 6 時間ごとに静注、筋注もしくは経口投与する。消化管毒性、悪心もしくは嘔吐がみられる場合、ロイコボリンは非経口的に投与する。血清クレアチニンおよびメトトレキサートレベルを 24 時間ごとに測定する。24 時間血清クレアチニンが基準値より 50% 増加する、24 時間メトトレキサートレベルが  $5 \times 10^{-6}$  M を上回るもしくは 48 時間メトトレキサートレベルが  $9 \times 10^{-7}$  M を超える場合、メトトレキサートレベルが  $10^{-8}$  M を下回るまでロイコボリン  $100 \text{ mg/m}^2$  を 3 時間ごとに投与する。水分補給 (3 L/d) と重炭酸ナトリウムによる尿アルカリ化を併用する。重炭酸は尿 pH 7.0 以上になるように調整する。

**巨赤芽球性貧血治療：**

非経口投与、最大 1 日 1 mg まで。1 日 1 mg を超える用量での使用は、1 mg 使用時に比べ優れた効果を有するというエビデンスはない。

経口投与の場合、5~15 mg を連日投与する。

**ピリメサミン過量投与療法：**

ピリメサミンは、トキソプラズマ症に対して、マラリアと比較して 10~20 倍の用量を用いるため、毒性レベルに達する。ロイコボリンは、原虫に利用されないため、治療効

			果を損ねることなく用いることが出来る。通常、ロイコボリン 3～9 mg/日を 3 日間、または血小板および白血球数が安全なレベルに達するまで筋注投与する。
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況  <u>(欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u>  <u>み、該当国に</u>  <u>チェックし、</u>  <u>該当国の標準的使用内容を</u>  <u>記載する。)</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）			
ガイドラインの根拠論文			
備考			
加国	ガイドライン名	不明	
	効能・効果		

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

#### <海外における臨床試験等>

1) データベース：Ovid Medline 1946-present & In-Process.

検索式：

1 ((Toxoplasmic encephalitis or encephalopathy) and (Leucovorin or Calcium folinate)).af.

2 limit 1 to randomized controlled trial

検索時期：2011年11月28日

検索結果：トキソプラズマ症を対象としたロイコボリンを使用した無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial）は2報であった<sup>企業1, 要望1</sup>。

#### 臨床試験の概要：

米国 CDC ガイドライン<sup>要望5</sup>に記載されているトキソプラズマ脳炎の治療におけるロイコボリンを投与する根拠論文は次の2報であった。

Frenkel, et al. (1957)<sup>企業2</sup> は、トキソプラズマ症のマウス実験モデルを用い、sulfadiazine, pyrimethamine に葉酸（ロイコボリン）を併用投与し、葉酸は血小板および白血球減少症を予防することを示し、ヒトでの有用性を示唆した。

Van Delden C, et al. (1996)<sup>企業3</sup> が 1992年7月から1994年12月までのスイスの HIV コホート研究で3医療機関に登録された全患者のカルテをレトロスペクティブにレビューし、急性のトキソプラズマ脳炎の予後に葉酸が影響するかどうかを検討した。トキソプラズマ脳炎と確認された130例のうち118例に葉酸が投与された。治療30日以内に6例がトキソプラズマ脳炎の進展のため死亡した。葉酸非投与群12例中4例、投与群118例中2例であった。完全寛解は葉酸投与群で118例中80例、非投与群では12例中3例でみられ、処方による有意な相関が認められた。葉酸投与群では血液毒性のために効果の低い、または用量減少に変更した例は少なかった。

トキソプラズマ症を対象に pyrimethamine 投与に伴う骨髄抑制を抑える目的でロイコボリン（葉酸）が併用投与された臨床試験は 4 報であった<sup>企業 1, 要望 1,2,3</sup>。

<日本における臨床試験等>

データベース：医中誌 WEB, 1983～2011（全年）

検索式：((トキソプラズマ脳炎/AL or (トキソプラズマ症/TH or トキソプラズマ症/AL)) and (Leucovorin/TH or ロイコボリン/AL) or (Leucovorin/TH or ホリナートカルシウム/AL)

検索結果：トキソプラズマ脳炎を含むトキソプラズマ症を対象とし、pyrimethamine などとロイコボリンを併用投与した無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial）の論文は見出し得なかったが、症例報告 4 報を選定した（12 報のうち総説，眼科，小児科領域の論文は除いた）。

症例報告の概要：

トキソプラズマ脳症の治療にロイコボリンは pyrimethamine, クリンダマイシン, sulfadoxine または sulfamethoxazole と併用投与された<sup>企業 4,5,6,7</sup>。

表 1. トキソプラズマ症の治療におけるロイコボリンを使用した症例

文献（発行年）	対象疾患	併用薬，用法・用量	有効性評価	安全性評価
企業 4 (2009), 症例報告	トキソプラズマ脳症, HIV 陽性, 45 歳, 女性	C+P+Lv 併用	頭部 CT 検査にて病変の改善	記載なし
企業 5 (2009), 症例報告	非 AIDS トキソプラズマ脳炎, 62 歳, 男性	P+C+Lv 併用 投与期間：10 週間	頭部 MRI 検査で病変はほぼ消失	記載なし
企業 6 (1997), 症例報告	AIDS 関連トキソプラズマ脳膿瘍, 35 歳, 女性 (タイ人)	S/P 合剤+葉酸:5 mg (20 mg) +C を併用	頭痛は軽減, 脳膿瘍は軽快, 骨髄抑制の予防に folinate (20 mg) は有効	S/P 合剤：骨髄抑制
企業 7 (2006), 症例報告	トキソプラズマ脳炎, HIV 陽性, 44 歳, 男性	C (ダラシン S 注) +P+Lv:3~10 mg/日 を併用	頭部 MRI 検査で病変は縮小, 意識障害は改善	ST 合剤による薬疹

ロイコボリン: Lv, pyrimethamine:P, クリンダマイシン:C, sulfadoxine または sulfamethoxazole:S

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 総説：トキソプラズマ症の治療<sup>企業 8,9</sup>

トキソプラズマの治療は 2 剤の組合せ治療が基本である。

1) pyrimethamine+sulfadiazine

いずれも葉酸代謝拮抗剤であり、トキソプラズマ治療の標準治療薬である。pyrimethamine 50~75 mg と sulfadiazine 4 g 分 4 にロイコボリン 10~50 mg を加えて治療する。副作用は骨髄抑制が最も重要であり、アレルギー反応として発熱、発疹などがみられる場合もある。消化器症状も少なくない。

## 2) pyrimethamine+クリンダマイシン

pyrimethamine+クリンダマイシンは pyrimethamine+sulfadiazine と同等の臨床効果が報告されており、白血球減少の頻度が低く、HIV 感染者にも使用しやすい組合せである。またクリンダマイシンが点滴投与できることも、意識障害が認められやすいトキソプラズマ脳炎では使用しやすい理由の一つである。Pyrimethamine 50~75 mg とクリンダマイシン 600~800 mg を 1 日 4 回 (6 時間ごと) 投与する。ロイコボリン rescue はこの場合も必要である。副作用はやはり骨髄抑制やアレルギー反応に注意が必要で、クリンダマイシンは、急速点滴による血圧低下や、偽膜性腸炎の発症などに注意する必要がある。

## 2) メタ・アナリシス

該当なし

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

### <海外における教科書等>

#### 1) Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> Edition, 1305-11 要望<sup>4</sup>

AIDS 患者に対しては急性トキソプラズマ症の治療を行う。免疫不全の患者は、未治療の場合はトキソプラズマ症で急速に死に至る。

トキソプラズマ脳炎の治療

pyrimethamine と sulfadiazine に ロイコボリン を加えた併用療法は有効である。  
sulfadiazine の代わりにクリンダマイシンを用いることも可能である。

#### 2) Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 企業<sup>10</sup>

### 免疫不全患者の急性トキソプラズマ脳炎におけるロイコボリン治療

薬剤	用法・用量
標準治療	
pyrimethamine	初日 ; 200 mg 経口, 以降 50 (<60 kg)~75 (>60 kg) mg 経口, 1 日 1 回
葉酸 (ロイコボリン) * +	10~20 mg 経口, 静注, or 筋注 1 日 1 回 (50 mg まで)
sulfadiazine (推奨)	1000 (<60 kg)~1500 (>60 kg) mg 経口 6 時間毎
または	
クリンダマイシン	600 mg 経口または静注 (1200 mg 静注まで) 6 時間毎

\*ロイコボリンを併用投与する目的は pyrimethamine による骨髄抑制を防止するためであり、その投与量は血液像に基づき増減する。1 日あたり 50 mg 程度。

### <日本における教科書等>

#### 1) 新臨床内科学第 9 版 >> 第 10 章 感染症・寄生虫疾患 >> 原虫性疾患 >> 3. トキソプラズマ症 企業<sup>11</sup>

治療

免疫不全者において本症は必須の治療であり、第 1 選択薬は sulfadiazine+pyrimethamine (+葉酸) であるが、サルファ薬アレルギー者ではクリンダマイシン+pyrimethamine も有効である。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### <海外におけるガイドライン等>

Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 要望<sup>5</sup>

##### 1)

トキソプラズマ脳炎の初期治療は、pyrimethamine + sulfadiazine + ロイコボリン併用である (AI)。第一選択治療に忍容性がないとき、または第一選択治療が無効であった患者には、代替治療として pyrimethamine + クリンダマイシン + ロイコボリンが望ましい (AI)。ロイコボリンを投与すると、pyrimethamine 投与による血液毒性が抑えられる。

##### <日本におけるガイドライン等>

寄生虫薬物治療の手引き - 2010 - 改訂第 7.0 版, 熱帯病治療薬研究班<sup>企業<sup>12</sup></sup>

免疫不全者では体内に潜伏感染していたトキソプラズマが再活性化し、臓器障害を引き起こす (再燃)。例えばトキソプラズマ IgG 抗体陽性の HIV 感染者では CD4 細胞数が  $100/\text{mm}^3$  以下に低下すると、予防投与を受けていない場合、約 30% の確率でトキソプラズマの再燃が見られる。また HIV 感染症以外で免疫不全状態にある患者が脈絡網膜炎、肺炎、ARDS やショックを伴う多臓器障害を示すこともある。

	薬剤	投与量	治療期間
トキソプラズマ脳炎 (AIDS 患者)	<標準治療>		
	pyrimethamine	初日 200 mg/日, 分 2, その後 50~75 mg/日	症状軽快後 4~6 週
	<u>ロイコボリン</u>	<u>10~20 mg/日 (最大 50 mg/日)</u>	<u>pyrimethamine 中止後 1 週まで継続</u>
	sulfadiazine または クリンダマイシン	4.0~6.0 g/日, 分 4 2,400 mg/日, 分 4 (注射は最大 4,800 mg/日)	

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

##### 1) なし

#### (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

トキソプラズマ脳炎を含むトキソプラズマ症に対するロイコボリンの使用実態について、海外および国内の公表文献、教科書、ガイドライン等により調査した。ロイコボリンは、トキソプラズマ脳炎に対して pyrimethamine + sulfadiazine + ロイコボリン, または pyrimethamine + クリンダマイシン + ロイコボリン で併用使用、pyrimethamine による骨髄抑制を防止するために必要であり、「未承認薬・適応外薬の要望」の記載は下記の理由により妥当であると考えられた。

#### <要望効能・効果について>

米国 CDC ガイドライン<sup>要望<sup>5</sup></sup>および本邦 熱帯病治療薬研究班ガイドライン(寄生虫薬物治療の手引き<sup>企業<sup>12</sup></sup>)において、AIDS 患者、免疫不全の患者のトキソプラズマ症の治療には、pyrimethamine+sulfadiazine+ロイコボリンの併用、または pyrimethamine+クリンダマイシン+ロイコボリンの併用治療を推奨している。ロイコボリンは pyrimethamine による副作用の骨髄抑制を防止するため必要な薬剤であり、Mandell<sup>企業<sup>10</sup></sup>においても骨髄抑制防止についての記載がある。

文献検索の結果、ロイコボリンがトキソプラズマ症のマウス実験モデル<sup>企業<sup>2</sup></sup>において pyrimethamine による骨髄抑制を防止すること、および HIV 陽性患者におけるトキソプラズマ脳炎の治療<sup>企業<sup>3</sup></sup>において葉酸投与群の完全寛解は葉酸非投与群に比べて有意に優れていたことが報告されている。他の 4 報の論文においても<sup>企業<sup>1</sup>, 要望<sup>1,2,3</sup></sup>、ロイコボリンは AIDS 患者のトキソプラズマ脳炎の治療で併用投与されている。

以上のことから、要望の効能・効果は妥当であると考ええる。

#### <要望用法・用量について>

トキソプラズマ症に対するロイコボリンの用法・用量について、pyrimethamine+sulfadiazine+ロイコボリンの併用、または pyrimethamine+クリンダマイシン+ロイコボリンの併用治療の場合、文献検索した論文に記載された本剤の投与量は 50 mg/日以下であった。教科書<sup>企業<sup>10</sup></sup>やガイドライン<sup>企業<sup>12</sup></sup>に記載されているトキソプラズマ脳炎(AIDS 患者)の治療では、ロイコボリンの投与量は 10~20 mg/日(最大 50 mg/日)を pyrimethamine 中止後 1 週まで継続すると記載されていた。ロイコボリンを投与する目的は pyrimethamine による骨髄抑制を防止するためであり、その投与量は対象患者の血液像に基づき増減するとされている<sup>企業<sup>10</sup></sup>。

日本人におけるトキソプラズマ脳炎を含むトキソプラズマ症を対象とした、ピリメタミンなどとロイコボリンを併用投与した無作為化比較試験の報告はない。しかし、日本人およびアメリカ人における未治療の転移性大腸癌を対象とした、テガフル・ウラシル 300 mg/m<sup>2</sup>/日およびロイコボリン 75 mg/日の併用経口投与の非無作為化第 2 相試験の結果から、ロイコボリンの AUC および Cmax は日本人およびアメリカ人で同様であることが確認されている<sup>企業<sup>13</sup></sup>。よって、日本人における曝露量は外国人と同様であると考えられ、外国でトキソプラズマ脳炎に対して推奨されている用法・用量は日本人においても使用できると考える。

また、要望されている用法・用量は、国内の別効能の承認用量の範囲であり、日本人における安全性は確立している。

以上のことから、要望の用法・用量は妥当であると考ええる。

#### <臨床的位置づけについて>

トキソプラズマ症は、トキソプラズマ原虫 *Toxoplasma gondii* の寄生による感染症で、日本人の成人の 20%に感染している。一度感染すると慢性持続感染となり、潜伏状態が維持される。免疫能の正常な宿主では不顕性か軽度な熱性疾患を発症するが、免疫不全の状態にある患者への感染では髄膜脳炎、心筋炎、肺炎、網脈絡膜炎などに発展することがある。トキソプラズマ脳炎は不顕性感染していた患者が、AIDS などにより免疫抑制状態(後天性免疫不全)に陥った際に発症する重篤な疾患である。AIDS 患者のうちトキソプラズマに対する抗体陽性者の 30~50%で髄膜炎や壊死性脳炎を発症するといわれている<sup>企業<sup>14</sup></sup>。

また、トキソプラズマ脳症は AIDS の 指標疾患である。感染症発生動向調査 JASR 2008 年 4 月によると、1999 年から 2007 年トキソプラズマ脳症の年別 AIDS 指標疾患発症数は 2,5,9,11,16,12,16 人であり、わが国では HIV 感染者、AIDS 患者の報告数はいずれも増加傾向が続いている。

このように、AIDS 患者やリンパ球増殖性症候群のために免疫抑制療法を受けている患者において、血清学的に *T. gondii* 陽性である場合には、トキソプラズマ脳症を発症するリスクが極めて高く、治療を行わなければ急速に致死的となるにもかかわらず、本邦ではトキソプラズマ脳炎が適応症とされている薬剤はない。

国内外の教科書およびガイドラインにおいて、トキソプラズマ脳炎の治療には、pyrimethamine+sulfadiazine+ロイコボリン、または pyrimethamine+クリンダマイシン+ロイコボリンが推奨されている。ロイコボリン錠は pyrimethamine による副作用である骨髄抑制を防止することが知られており、医療上の有用性および必要性は高いと考えられる。

したがって、本邦におけるトキソプラズマ脳炎罹患者は非常に少ないため、今回の文献調査でのエビデンスの集積には限界があるが、外国での臨床試験および使用実績を踏まえた有効性および、今まで他の疾患で使用されてきた実績を踏まえた安全性を考慮したうえで、早急に医療の現場に提供できるように環境を整える必要があると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 収集された国内外のエビデンスは日本人における有効性と安全性を説明していると考えられる。よって、新たな試験の実施は不要と考える。

#### 5. 備考

<その他>

1) なし

#### 6. 参考文献一覧

##### 1) 学会要望書－参考文献

<海外における無作為化比較試験> ; 米国 CDC ガイドラインの根拠論文

要望 1 Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs.

pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; 22:268-75.

要望 2 Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome: efficacy of long-term continuous therapy. Am J Med 1988; 84:94-100.

要望 3 Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1993; 329:995-1000.

<海外における教科書>

要望 4 Kasper LH. 207 *Toxoplasma* infections. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition. 1305-11.

### <海外におけるガイドライン>

要望 5 Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Recommendations & Reports. 58(RR-4):1-207; quiz CE1-4, 2009 Apr 10.

### 2) 企業－参考文献

#### <海外における無作為化比較試験等> ; 米国 CDC ガイドラインの根拠論文

企業 1 Leport C, Chene G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. JID, 1996; 173 : 91-7.

企業 2 Frenkel JK, Hitchings GH. Relative reversal by vitamins (*p*-aminobenzoic, folic, and folinic acids) of the effects of sulfadiazine and pyrimethamine on *Toxoplasma*, mouse and man. Antibiotics and Chemotherapy 1957; 7(12): 630-8.

企業 3 Van Delden C, Hirschel B. Folinic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for *Toxoplasma* encephalitis are associated with better outcome. JID, 1996; 173: 1294-5.

#### <国内における症例報告>

企業 4 菅沼 明彦, 柳澤 如樹, 今村 顕史, 他. 免疫再構築症候群により発症したトキソプラズマ脳症の 1 例. Clinical Parasitology, 2009 ; 20 (1) : 99-101.

企業 5 加藤 哲朗, 佐藤 文哉, 坂本 光男, 他. ステロイド投与中の慢性腎不全患者に発症し, サイトメガロウイルス網膜炎を併発した非 AIDS トキソプラズマ脳炎の 1 例. 感染症学雑誌, 2009 ; 83(5): 534-7.

企業 6 小河原 一恵, 片山 薫, 朝比奈 正人, 他. AIDS 関連トキソプラズマ脳腫瘍の治療経験. 第 15 回日本神経治療学会, 1997 : 71.

企業 7 前田 卓哉. トキソプラズマ症. 化学療法の領域, 2006; 22(8): 1244-8.

#### <Peer-reviewed journal の総説>

企業 8 安岡 彰, 岡 慎一. 日和見感染症の治療. 臨床と微生物, 1997; 24 (Suppl.) : 641-8.

企業 9 味澤 篤. トキソプラズマ症. The Journal of AIDS Research, 2004: 6(1): 22-3.

#### <教科書等>

企業 10 Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. 297 *Toxoplasma gondii*. In: Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 3495-526.

企業 11 増田 剛太. 第 10 章 感染症・寄生虫疾患, 原虫性疾患 3. トキソプラズマ症. In: 高久 史麿, 尾形 悦郎, 黒川 清, 矢崎 義雄 (監修). 新臨床内科学第 9 版. 医学書院, 2009.

#### <国内におけるガイドライン>

企業 12 中村 ふくみ. 熱帯病治療薬研究班. I. 原虫症 9. トキソプラズマ症. 寄生虫薬物治療の手引き-2010- 改訂第 7.0 版, 2010:25-8.

<その他>

企業 13 Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, et al. Comparison of the Efficacy, Toxicity, and Pharmacokinetics of a Uracil/Tegafur (UFT) Plus Oral Leucovorin (LV) Regimen Between Japanese and American Patients With Advanced Colorectal Cancer: Joint United States and Japan Study of UFT/LV. *J. CClin. Oncol.*, 2004; 3466-74.

企業 14 大前 比呂思, 遠藤 卓郎. 原虫・寄生虫類を原因とする急性脳炎. *Infectious Agents Surveillance Report*, 2007, 28: 345-6. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/334/dj3344.html>