

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物注射液

薬価基準収載

ペメトレキセド点滴静注液 100mg「NK」

ペメトレキセド点滴静注液 500mg「NK」

ペメトレキセド点滴静注液 800mg「NK」

Pemetrexed Solution for I.V. Infusion 100mg・500mg・800mg「NK」

剤形	注射剤（溶液）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注）} 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ペメトレキセド点滴静注液 100mg「NK」：1バイアル中 ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 120.8mg （ペメトレキセドとして 100.0mg）含有 ペメトレキセド点滴静注液 500mg「NK」：1バイアル中 ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 604.1mg （ペメトレキセドとして 500.0mg）含有 ペメトレキセド点滴静注液 800mg「NK」：1バイアル中 ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 966.6mg （ペメトレキセドとして 800.0mg）含有
一般名	和名：ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物（JAN） 洋名：Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年2月15日 薬価基準収載年月日：2021年6月18日 販売開始年月日：2021年7月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2023 年 3 月 改訂 の 電子 添文 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

最新 の 電子 添文 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 の 医療 用 医薬 品 情報 検索 ページ で ご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会― (2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I.概要に関する項目	1	V.治療に関する項目	7
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	7
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 用法及び用量	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 臨床成績	9
6. RMPの概要	1		
II.名称に関する項目	2	VI.薬効薬理に関する項目	17
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 一般名	2	2. 薬理作用	17
3. 構造式又は示性式	2		
4. 分子式及び分子量	2	VII.薬物動態に関する項目	18
5. 化学名(命名法)又は本質	2	1. 血中濃度の推移	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 薬物速度論的パラメータ	18
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	18
III.有効成分に関する項目	3	4. 吸収	18
1. 物理化学的性質	3	5. 分布	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	6. 代謝	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	7. 排泄	19
		8. トランスポーターに関する情報	19
IV.製剤に関する項目	4	9. 透析等による除去率	19
1. 剤形	4	10. 特定の背景を有する患者	19
2. 製剤の組成	4	11.その他	19
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	5	VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	1. 警告内容とその理由	20
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	2. 禁忌内容とその理由	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
9. 溶出性	6	5. 重要な基本的注意とその理由	21
10.容器・包装	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
11.別途提供される資材類	6	7. 相互作用	23
12.その他	6	8. 副作用	24
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
		10.過量投与	26
		11.適用上の注意	26
		12.その他の注意	26

IX.非臨床試験に関する項目	27
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27
X.管理的事項に関する項目	28
1. 規制区分	28
2. 有効期間	28
3. 包装状態での貯法	28
4. 取扱い上の注意	28
5. 患者向け資材	28
6. 同一成分・同効薬	28
7. 国際誕生年月日	28
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	28
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	29
11.再審査期間	29
12.投薬期間制限に関する情報	29
13.各種コード	29
14.保険給付上の注意	29
X I .文献	30
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30
X II .参考資料	31
1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31
X III .備考	32
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	32
2. その他の関連資料	32

略語表

なし（個別に各項目について解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペメトレキセドナトリウム水和物は、米国で開発された葉酸代謝拮抗剤である。本邦ではペメトレキセドナトリウム水和物を有効成分とする先発医薬品アリムタ®注射用 500mg 及びアリムタ®注射用 100mg が、それぞれ 2007 年 1 月及び 2009 年 9 月に発売されている。

ペメトレキセド点滴静注液 100mg・500mg・800mg「NK」は、ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物を有効成分とする後発医薬品として、日本化薬株式会社が開発した。薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験を行い承認申請し、「悪性胸膜中皮腫」、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果として 2021 年 2 月に承認を取得し、同年 7 月に販売を開始した。その後、2023 年 3 月に「扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法」の効能又は効果の追加について、一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物を有効成分とする葉酸代謝拮抗剤である。
（「IV. 製剤に関する項目」の「2. 製剤の組成」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照）
- (2) 本剤は「悪性胸膜中皮腫」、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法」に適応を有する製剤である。
（「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」を参照）
- (3) 重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、間質性肺炎、ショック、アナフィラキシー、重度の下痢、脱水、腎不全、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されている。また、主な副作用（20%以上）として、食欲不振、悪心、嘔吐、AST 上昇、ALT 上昇、血中 LDH 上昇、血中 Al-P 上昇、発疹、倦怠感、発熱、CRP 上昇が報告されている。
（「VIII. 安全性に関する項目（使用上の注意等）」の「8. 副作用」を参照）

3. 製品の製剤学的特性

100mg 製剤、500mg 製剤のほか、800mg 製剤がある。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ペメトレキセド点滴静注液 100mg 「NK」
ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「NK」
ペメトレキセド点滴静注液 800mg 「NK」

(2) 洋名

Pemetrexed Solution for I.V. Infusion 100mg 「NK」
Pemetrexed Solution for I.V. Infusion 500mg 「NK」
Pemetrexed Solution for I.V. Infusion 800mg 「NK」

(3) 名称の由来

平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物（JAN）

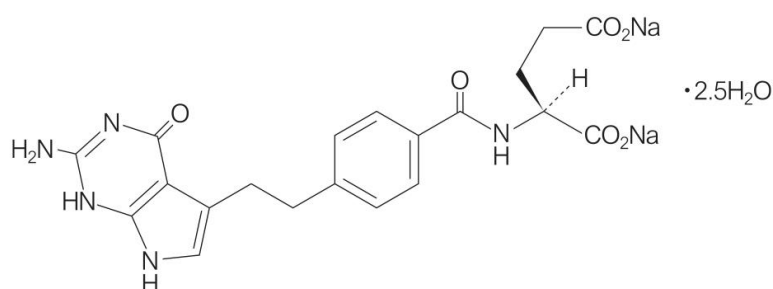
(2) 洋名（命名法）

Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate（JAN）、Pemetrexed（INN）

(3) ステム

チミジル酸合成酵素阻害剤（抗腫瘍薬）：-trexed

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆ · 2.5H₂O
分子量：516.41

5. 化学名（命名法） 又は本質

化学名：Disodium *N*{4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamate hemipentahydrate（JAN）

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

略号：PEM

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末又は塊を含む粉末

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、
沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な
示性値

pH：0.5g を水 10mL に溶かした液の pH は 7.0～9.0 である。

2. 有効成分の各種条件下 における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C 60%RH 暗所	ガラス瓶/アルミ ラミネート袋	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C 75%RH 暗所		6 ヶ月	規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法、 定量法

確認試験法：核磁気共鳴スペクトル測定法

ナトリウム塩の定性反応

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ペメトレキセド 点滴静注液 100mg「NK」	ペメトレキセド 点滴静注液 500mg「NK」	ペメトレキセド 点滴静注液 800mg「NK」
pH	7.0～7.8		
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1		
比重	1.02（25℃）		

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		ペメトレキセド 点滴静注液 100mg「NK」	ペメトレキセド 点滴静注液 500mg「NK」	ペメトレキセド 点滴静注液 800mg「NK」
容量		4mL	20mL	32mL
有効成分	ペメトレキセド ナトリウムヘミ ペンタ水和物	120.8mg (ペメトレキセドとして 100.0mg)	604.1mg (ペメトレキセドとして 500.0mg)	966.6mg (ペメトレキセドとして 800.0mg)
添加剤	D-マンニトール	100mg	500mg	800mg
	L-システイン塩酸塩水和物	0.58mg	2.9mg	4.64mg
	L-酒石酸二ナトリウム水和物	4mg	20mg	32mg
	pH 調節剤	適量	適量	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の酸化分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、2 年間）の結果、ペメトレキセド点滴静注液 100mg「NK」、ペメトレキセド点滴静注液 500mg「NK」及びペメトレキセド点滴静注液 800mg「NK」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

※有効期間は、「X. 管理的事項に関する項目」参照

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	無色ガラスバイアル/脱酸素剤入り密着フィルム袋/紙箱	6 ヶ月	規格内
長期保存試験	25℃ 60%RH 暗所		36 ヶ月	規格内
苛酷試験 (温度)	60℃ 暗所		6 ヶ月	保存開始から 6 ヶ月で類縁物質の増加が見られたものの、規格内であった。
苛酷試験 (光)	25℃ D65 ランプ	無色ガラスバイアル/脱酸素剤入り蒸着フィルム袋 (曝光) 無色ガラスバイアル/脱酸素剤入り蒸着フィルム袋をアルミホイルで遮光 (遮光対照)	120 万 lx・hr (200 W・h/m ²)	規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 安全性に関する項目（使用上の注意等）」の「11. 適用上の注意」を参照

8.他剤との配合変化 (物理化学的变化)	「XⅢ.備考」の「2.その他の関連資料」を参照
9.溶出性	該当しない
10.容器・包装	
(1) 注意が必要な 容器・包装、 外観が特殊な 容器・包装に 関する情報	「X.管理的事項に関する項目」を参照
(2) 包装	ペメトレキセド点滴静注液 100mg 「NK」 : 1 バイアル ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「NK」 : 1 バイアル ペメトレキセド点滴静注液 800mg 「NK」 : 1 バイアル
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	バイアル：ホウケイ酸ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン
11.別途提供される 資材類	該当資料なし
12.その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 悪性胸膜中皮腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性胸膜中皮腫〉

5.2 がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.3 扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。 [17.1.5 参照]

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適宜患者の選択を行うこと。 [17.1.6 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈悪性胸膜中皮腫〉

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、3コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定根拠

該当資料なし

4.用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B₁₂を投与すること。

- ・葉酸:本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
- ・ビタミン B₁₂:本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミン B₁₂として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと(3コースごと)に1回投与する。

[1.2 参照]

7.2 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。

減量に関する推奨事項:次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表1、2、3のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。

表1) 本剤(単剤又は併用)及びシスプラチンの用量調節-血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)
最低好中球数<500/mm ³ 及び最低血小板数≥50,000/mm ³	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2) 本剤(単剤又は併用)及びシスプラチンの用量調節-非血液毒性
注1), 注2)

	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%
入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%

注1) 米国国立癌研究所共通毒性規準 (CTC)

注2) 神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

V.治療に関する項目

表3) 本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節・神経毒性

CTC グレード	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
0～1	前回の用量の 100%	前回の用量の 100%
2	前回の用量の 100%	前回の用量の 50%

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

〈悪性胸膜中皮腫〉

7.3 シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m²（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの電子添文に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

7.4 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

5.臨床成績

(1) 臨床データ
パッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性胸膜中皮腫〉

17.1.1 国内第 I / II 相試験

悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第 I / II 相試験^{注18)}において、ペメトレキセド 500mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² を投与された症例の奏効率は 36.8% (19 例中 PR7 例) であった。

本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 25 例中 1 例に認められた。安全性評価対象 25 例中に認められた主な有害事象は、悪心 (96.0%)、ヘモグロビン減少 (96.0%)、食欲不振 (88.0%)、赤血球減少 (88.0%)、好中球減少 (84.0%)、白血球減少 (80.0%)、嘔吐 (72.0%)、リンパ球減少 (68.0%)、血中尿素増加 (64.0%)、倦怠感 (60.0%)、体重減少 (60.0%) であった²⁾。 [8.1 参照]

17.1.2 化学療法未治療患者を対象とした外国第 III 相試験

悪性胸膜中皮腫患者 (化学療法未治療) を対象に米国ほか 20 カ国で実施された第 III 相試験^{注18)}における、ペメトレキセド 500mg/m² 及びシスプラチン併用投与群 75mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² 単独投与群 (未承認)^{注1)}の成績は、次表のとおりであった^{3),4)}。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施した。

表 1) 外国第 III 相試験における悪性胸膜中皮腫患者に対する効果

	ペメトレキセド及び シスプラチン併用投与群	シスプラチン 単独投与群 ^{注1)}
N ^{注2)}	226	222
生存期間中央値 (月)	12.1	9.3
p 値=0.020 ^{注3)}		

注 1) シスプラチン単独投与群 (未承認) :21 日を 1 コースとして第 1 日目に、シスプラチン 75mg/m² を投与

注 2) 薬剤を投与された症例 (葉酸、ビタミン B₁₂ の併用なし症例を含む)

注 3) ログランク検定 (優越性に関する検定)

ペメトレキセドとシスプラチンの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 226 例中 3 例に認められ、いずれも葉酸及びビタミン B₁₂ が併用投与されていない症例であった。 [8.1 参照]

V.治療に関する項目

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.3 化学療法既治療患者を対象とした国内第Ⅱ相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第Ⅱ相試験^{注18)}において、ペメトレキセド 500mg/m²を投与された症例の奏効率は18.5%（108例中PR20例）であった。

ペメトレキセド（500mg/m²又は1,000mg/m²^{注4)}投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた⁵⁾。

[8.1 参照]

注4) 本剤の承認された1回用量は、500mg/m²（体表面積）である。

17.1.4 化学療法未治療患者を対象とした外国第Ⅲ相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）を対象に米国等で実施された第Ⅲ相試験^{注18)}における、ペメトレキセド 500mg/m²及びシスプラチン 75mg/m²併用投与群とゲムシタビン 1250mg/m²及びシスプラチン 75mg/m²併用投与群の成績は、次表のとおりであった^{6),7)}。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。[8.1 参照]

表2) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する効果

	ペメトレキセド及びシスプラチン併用投与群 ^{注5)}	ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群 ^{注6)}
N ^{注7)}	862	863
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.3 (9.8-11.2)	10.3 (9.6-10.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.94(0.84-1.05) ^{注8)}	

注5) ペメトレキセド及びシスプラチン併用投与群：21日を1コースとして第1日目に、ペメトレキセド 500mg/m²及びシスプラチン 75mg/m²を投与

注6) ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群：21日を1コースとして第1日目、8日目に、ゲムシタビン 1250mg/m²及び第1日目にシスプラチン 75mg/m²を投与

注7) すべての無作為割付された症例

注8) 共変量として ECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

V. 治療に関する項目

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表に示す^{7,8)}。

表 3) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別の効果

組織型別 部分集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)				ハザード比 ^{注9), 注10)} (95%信頼区間)
	ペメトレキセド及びシスプラチン併用投与群		ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群		
扁平上皮癌 (N=473)	9.4 (8.4-10.2)	N=244	10.8 (9.5-12.1)	N=229	1.23 (1.00-1.51)
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436	10.9 (10.2-11.9)	N=411	0.84 (0.71-0.99)
大細胞癌 (N=153)	10.4 (8.6-14.1)	N=76	6.7 (5.5-9.0)	N=77	0.67 (0.48-0.96)
その他 ^{注11)} (N=252)	8.6 (6.8-10.2)	N=106	9.2 (8.1-10.6)	N=146	1.08 (0.81-1.45)

注 9) ハザード比が 1 を下回る場合はペメトレキセド及びシスプラチン群がゲムシタビン及びシスプラチン群に比較して生存期間が長いことを示す

注 10) 共変量として ECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

注 11) その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

17.1.5 化学療法既治療患者を対象とした外国第Ⅲ相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に米国ほか 23 カ国で実施された第Ⅲ相試験^{注18)}における、本剤 500mg/m² 投与群及びドセタキセル 75mg/m² 投与群^{注12)}の成績は、次表及び図のとおりであった⁹⁾。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表 4) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する効果

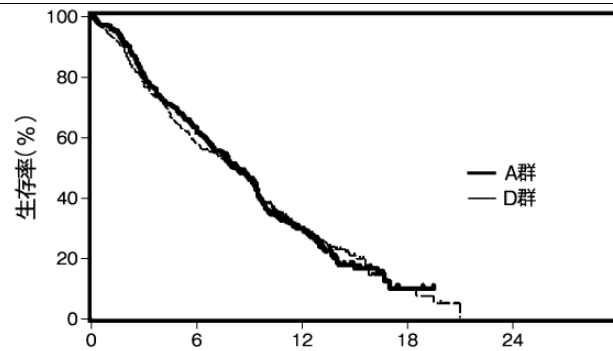
	本剤投与群	ドセタキセル投与群 ^{注12)}
N ^{注13)}	283	288
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.3 (7.0-9.4)	7.9 (6.3-9.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.99(0.82-1.20) p 値=0.251 ^{注14)}	

注 12) ドセタキセル投与群：21 日を 1 コースとして第 1 日目に、ドセタキセル 75mg/m² を投与

注 13) すべての無作為割付された症例

注 14) ワルド検定（非劣性に関する検定）

V.治療に関する項目



リスク集団 (at risk数)	生存期間(月)				
	0	6	12	18	24
A群	283	174	51	2	0
D群	288	158	50	4	0

図1) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移

A群：本剤投与群

D群：ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す⁸⁾。

表5) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別の効果

組織型別 部分集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)				ハザード比 ^{注15), 注16)} (95%信頼区間)
	本剤投与群		ドセタキセル投与群		
扁平上皮癌 (N=172)	6.2 (4.9-8.0)	N=78	7.4 (5.6-9.5)	N=94	1.56 (1.08-2.26)
腺癌 (N=301)	9.0 (7.6-9.6)	N=158	9.2 (7.5-11.3)	N=143	0.92 (0.69-1.22)
大細胞癌 (N=47)	12.8 (5.8-14.0)	N=18	4.5 (2.3-9.1)	N=29	0.27 (0.11-0.63)
その他 ^{注17)} (N=51)	9.4 (6.0-10.1)	N=29	7.9 (4.0-8.9)	N=22	0.57 (0.27-1.20)

注15) ハザード比が1を下回る場合は本剤投与群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す

注16) 共変量として ECOG PS、前化学療法からの期間、性、病期を用い調整したハザード比

注17) その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

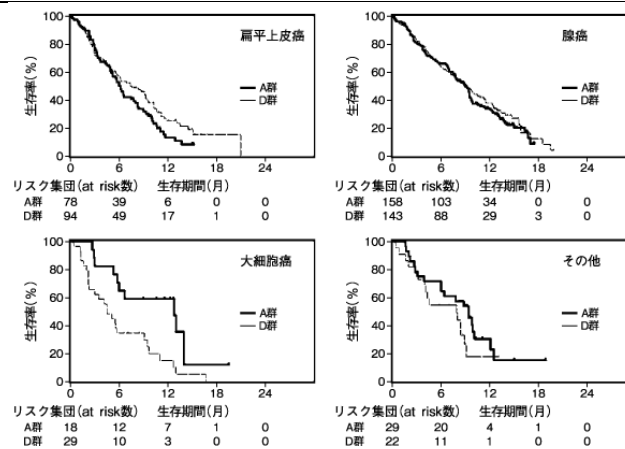


図2) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移

A 群：本剤投与群

D 群：ドセタキセル投与群

本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 265 例中 3 例に認められた。安全性評価対象 265 例中に認められた主な副作用は、疲労（34.0%）、悪心（30.9%）、食欲不振（21.9%）であった。[5.3、8.1 参照]

注 18) 発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、ペメトレキシド投与の前日から投与の翌日までの 3 日間、デキサメタゾンを 1 回 4mg、1 日 2 回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次のペメトレキシド投与時から外国臨床試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。

[8.1 参照]

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

臨床病期 IB（腫瘍径が 4cm 以上）、II 又は IIIA の非小細胞肺癌の術前患者^{注 19)} 358 例（日本人患者 68 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法併用（N+C 併用）^{注 20)} 群 179 例、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群 179 例）を対象に、化学療法を対照として、N+C 併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである無イベント生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、N+C 併用群で 31.57 [30.16～推定不能] カ月、化学療法群で 20.80 [14.03～26.71] カ月であり、N+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63 [97.38%信頼区間：0.43～0.91]、 $p=0.0052$ [層別 log-rank 検定]、2021 年 9 月 8 日データカットオフ）。

V.治療に関する項目

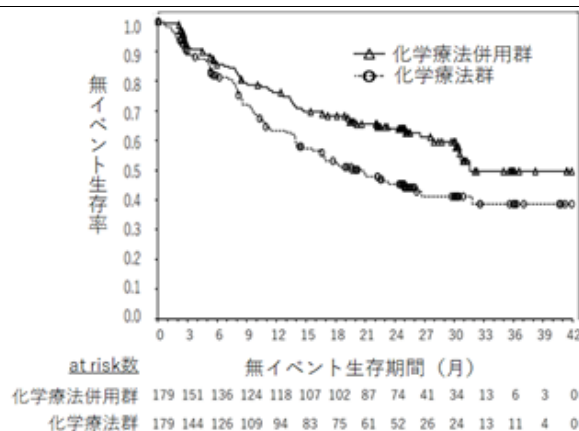


図 3) 国際共同第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌の術前患者に対する無イベント生存率の推移

ニボルマブ（遺伝子組換え）、ペメトレキセド及びシスプラチン^{注20}が併用投与された患者における安全性評価対象 83 例中 61 例（73.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 30 例（36.1%）、便秘 21 例（25.3%）、食欲減退 15 例（18.1%）、倦怠感 10 例（12.0%）、発疹 10 例（12.0%）、好中球減少症 9 例（10.8%）、無力症 9 例（10.8%）であった（2022 年 9 月 6 日データカットオフ）。〔5.4 参照〕

注 19) 臨床病期は American Joint Committee on Cancer (AJCC) /Union for International Cancer Control (UICC) 病期分類（第 7 版）に基づく。

EGFR 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

注 20) 扁平上皮癌に対しては、ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg、ゲムシタビン 1 回 1,000 若しくは 1,250mg/m²、シスプラチン 1 回 75mg/m² を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注、又はニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg、パクリタキセル 1 回 175 若しくは 200mg/m²、カルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6 (mg/mL・min) を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル 1 日目及び 8 日目に点滴静注した。

非扁平上皮癌に対しては、ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg、ペメトレキセド 1 回 500mg/m²、シスプラチン 1 回 75mg/m² を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注、又はニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg、パクリタキセル 1 回 175 若しくは 200mg/m²、カルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6 (mg/mL・min) を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注した。

	<p>なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6 (mg/mL・min) に変更可能とされた。</p> <p>併用投与時においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し、化学療法はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から約 30 分の間隔をおいて投与を開始した。</p>
2) 安全性試験	該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査 （一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	該当資料なし
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	該当しない
(7) その他	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

メトトレキサート、葉酸、5-ホルミルテトラヒドロ葉酸（ロイコボリン）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用
機序

18.1 作用機序

ペメトレキセドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。ペメトレキセドは細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け^{10,11)}、チミジル酸シンターゼ (TS)、ジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR)、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ (GARFT) などを阻害する¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro* 試験

ペメトレキセドはヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し¹³⁾、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果の増強がみられた¹⁴⁾。また、各種ヒト由来非小細胞肺癌株（細気管支肺胞上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、扁平上皮癌）に対しても腫瘍増殖抑制作用を示した^{15),16)}。

18.2.2 *In vivo* 試験

ペメトレキセドは、皮下にヒト由来非小細胞肺癌（H2122 腺癌）を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制した。また、同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットにおいて延命作用を示した^{15),16)}。

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし
(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
4. 吸収	該当資料なし

VII.薬物動態に関する項目

5.分布	
(1) 血液－脳関門 通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門 通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への 移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
6.代謝	
(1) 代謝部位及び代謝 経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する 酵素（CYP等） の分子種、寄与率	外該当資料なし
(3) 初回通過効果の 有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の 有無及び活性比、 存在比率	該当資料なし
7.排泄	該当資料なし
8.トランスポーターに 関する情報	該当資料なし
9.透析等による除去率	該当資料なし
10.特定の背景を有する 患者	該当資料なし
11.その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミン B₁₂ の投与のもとに本剤を投与すること。 [7.1 参照]
- 1.3 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。 [9.2 参照]
- 1.4 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。 [9.1.3 参照]
- 1.5 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [8.3 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 高度な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照

Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目

5.重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 発疹が高頻度にかかるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。〔17.1.1-17.1.5 参照〕
- 8.2 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。〔9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.3 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔1.5、9.1.2、11.1.3 参照〕
- 8.4 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。〔9.2.1 参照〕

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

〔8.2 参照〕

9.1.2 間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者

〔8.3 参照〕

9.1.3 胸水又は腹水が認められる患者

多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されている。〔1.4 参照〕

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤は主として腎より排泄される。腎機能障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニンクリアランスが45mL/min 未満の患者は臨床試験では除外されている。〔1.3 参照〕

9.2.1 重度の腎機能障害患者

〔8.4 参照〕

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

臨床試験では除外されている。

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験で雄性生殖器に対する影響（マウス:精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ:精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されている。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。[2.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁中への移行については不明である。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

7.相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

設定されていない

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤 又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、 ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（71.6%）、好中球減少（64.4%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、リンパ球減少（51.1%）、血小板減少（46.2%）、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがある。〔8.2 参照〕

11.1.2 感染症

敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 間質性肺炎（3.6%）

肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。〔8.3 参照〕

11.1.4 ショック、アナフィラキシー

呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 重度の下痢（1.3%）

11.1.6 脱水（1.3%）

異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。

11.1.7 腎不全

クレアチニン上昇（7.1%）、腎不全、クレアチニンクリアランス低下があらわれることがある。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
内分泌系			血糖値上昇	尿糖陽性	
精神神経系			頭痛、めまい、感覚神経障害	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害	
眼				眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎	
循環器				血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈	
血管障害			ほてり	潮紅	
呼吸器				しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎、消化不良	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎	大腸炎	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、血中 LDH 上昇、血中 Al-P 上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇	尿中ウロビリ ン陽性		
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑、蕁麻疹		
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN 上昇	総蛋白増加		
その他	倦怠感、発熱、CRP 上昇	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応/過敏症	放射線照射リコー ル反応、溶血性貧血	

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。

13.2 処置

症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 本剤の希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 投与量に応じて必要量を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。

14.2 薬剤投与時の注意

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- | | |
|--------------|----------------------|
| (1) 薬効薬理試験 | 「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項を参照 |
| (2) 安全性薬理試験 | 該当資料なし |
| (3) その他の薬理試験 | 該当資料なし |

2. 毒性試験

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 単回投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (2) 反復投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (3) 遺伝毒性試験 | 該当資料なし |
| (4) がん原性試験 | 該当資料なし |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 該当資料なし |
| (6) 局所刺激性試験 | 該当資料なし |
| (7) その他の特殊毒性 | 該当資料なし |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ペメトレキセド点滴静注液 100mg 「NK」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「NK」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 ペメトレキセド点滴静注液 800mg 「NK」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 注) 注意・医師等の処方箋により使用すること
 有効成分：ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 製品の安定性を保持するために脱酸素剤を封入しているため、外包装（プラスチックバッグ）は使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。

20.2 外包装開封前に、酸素検知剤（ピンクの錠剤）が青紫～青色に変色している場合は使用しないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
 くすりのしおり：あり
 その他の患者向け資料：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アリムタ®注射用 100mg、アリムタ®注射用 500mg
 同効薬：悪性胸膜中皮腫：該当なし
 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：
 ドセタキセル、テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤、ゲムシタビン
 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法：該当なし

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日

販売名	ペメトレキセド 点滴静注液 100mg 「NK」	ペメトレキセド 点滴静注液 500mg 「NK」	ペメトレキセド 点滴静注液 800mg 「NK」
製造販売承認年月日	2021年2月15日		
承認番号	30300AMX00188	30300AMX00187	30300AMX00186
薬価基準収載年月日	2021年6月18日		
販売開始年月日	2021年7月6日		

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加及び用法用量の追加 2023年3月27日
追加された効能又は効果
扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法
追加された用法及び用量
〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉
ニボルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、3コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	ペメトレキセド 点滴静注液 100mg「NK」	ペメトレキセド 点滴静注液 500mg「NK」	ペメトレキセド 点滴静注液 800mg「NK」
厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	4229401A1023	4229401A2020	4229401A3026
個別医薬品コード (YJコード)	同上	同上	同上
HOT(9桁)番号	1285789010101	1285796010101	1285802010101
レセプト電算処理 システム用コード	622857801	622857901	622858001

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) Nakagawa K, et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2008; 38: 339-346 (PMID: 18434338)
- 3) Vogelzang N. J, et al.: J. Clin. Oncol. 2003; 21: 2636-2644 (PMID: 12860938)
- 4) H3E-MC-JMCH 試験 (アリムタ注射用：2007年1月4日承認、CTD 2.7.6.1)
- 5) Ohe Y, et al. : Clin. Cancer Res. 2008; 14: 4206-4212 (PMID: 18594001)
- 6) Scagliotti GV, et al.: J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3543-3551 (PMID: 18506025)
- 7) 海外第Ⅲ相試験 (アリムタ注射用：2009年5月20日承認、審査報告書)
- 8) Scagliotti GV, et al.: The Oncologist. 2009; 14: 253-263 (PMID: 19221167)
- 9) Hanna N, et al.: J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1589-1597 (PMID: 15117980)
- 10) Habeck LL, et al.: Mol. Pharmacol. 1995; 48: 326-333 (PMID: 7651366)
- 11) Zhao R, et al.: Clin. Cancer Res. 2000; 6: 3687-3695 (PMID: 10999762)
- 12) Shih C, et al.: Cancer Res. 1997; 57: 1116-1123 (PMID: 9067281)
- 13) Britten CD, et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 1999; 44: 105-110 (PMID: 10412943)
- 14) シスプラチンとの併用 (アリムタ注射用：2007年1月4日承認、CTD 2.6.2.5.1.1)
- 15) Chan DC, et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2006; 47: 1278
- 16) 効力を裏付ける試験 (アリムタ注射用：2009年5月20日承認、審査報告書)
- 17) 社内資料：配合変化試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	該当しない
2. 海外における臨床支援 情報	該当資料なし

XIII. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2.その他の関連資料¹⁷⁾

※「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」をご確認ください。

<注射剤との配合変化試験>

外観は、カルボプラチン及びシスプラチンにおいて、24 時間後に液の着色が見られた。その他の注射剤においては外観の変化は認められなかった。pH 及び残存率は、カルボプラチン及びシスプラチンにおいて、24 時間後で低下が見られた。その他の注射剤においては、いずれも 24 時間後まで変化は認められなかった。

<輸液との配合変化試験>

外観は、配合直後はいずれも無色澄明であったが、乳酸リンゲル液は約 6 時間後に白色沈殿を生じ、リンゲル液は約 3 時間後に白色沈殿を生じた。その他の輸液においては、24 時間後まで外観の変化は見られなかった。

pH は、各輸液類とも 24 時間後まで変化は認められなかった。

また、乳酸リンゲル液及びリンゲル液で 24 時間後に残存率の低下が確認された。

<配合変化>

試験方法

以下に示す配合割合に従って、試験試料を各注射剤及び輸液類と配合し、配合液を調製した。

注射剤及び輸液類	配合割合
グラニセトロン 静注液 3mg 「NK」	30 mL(25 mg/mL) ^{**1} + 3 mL + 70 mL 生食液
アロキシ静注 0.75mg	30 mL(25 mg/mL) ^{**1} + 5 mL + 70 mL 生食液
プロイメンド点滴静注用 150mg	30 mL(25 mg/mL) ^{**1} + 150 mg ^{**4} + 70 mL 生食液
デカドロン注射液 3.3mg	30 mL(25 mg/mL) ^{**1} + 3 mL ^{**5} + 70 mL 生食液
カルボプラチン点滴静注液 450mg 「NK」	20 mL(20 mg/mL) ^{**2} + 20 mL ^{**6}
シスプラチン点滴静注 10mg 「マルコ」	20 mL(20 mg/mL) ^{**2} + 20 mL シスプラチン
大塚生食注 100mL	15 mL(25 mg/mL) ^{**3} + 35 mL 大塚生食注
大塚糖液 5% 250mL	15 mL(25 mg/mL) ^{**3} + 35 mL 大塚糖液 5%
KN1 号輸液 200mL	15 mL(25 mg/mL) ^{**3} + 35 mL KN1 号輸液
ラクテック注 250mL	15 mL(25 mg/mL) ^{**3} + 35 mL ラクテック注
リンゲル液「オーツカ」 500mL	15 mL(25 mg/mL) ^{**3} + 35 mL リンゲル液
大塚蒸留水 100mL	15 mL(25 mg/mL) ^{**3} + 35 mL 大塚蒸留水

- ※1：ペメトレキセドナトリウム点滴静注液 800mg の内容をそのまま用いた (25 mg/mL)。
 ※2：ペメトレキセドナトリウム点滴静注液 500mg の内容液 20 mL をとり、生理食塩液を加えて正確に 25 mL とした (20 mg/mL)。
 ※3：ペメトレキセドナトリウム点滴静注液 500mg の内容をそのまま用いた (25 mg/mL)。
 ※4：プロイメンド点滴静注用 150mg を生理食塩液 5 mL に溶かした液。
 ※5：デカドロン注射液 3.3mg を 3 本 (3mL) 用いた。
 ※6：カルボプラチン点滴静注液 450mg 「NK」 に大塚糖液 5%を加えて 2 倍希釈した液。

調製した配合輸液については、以下の条件で保存し、各測定時点の配合液について、外観、pH 及び残存率 (含量) を測定した。

保存温度及び光	室温 (25±3°C)、光 (室内散光下 500±30 lx)
保存形態	ガラス容器
測定時点	調製直後 (開始時) 及び 24 時間 (アロキシ静注 0.75mg、カルボプラチン点滴静注液 450mg 「NK」 及びシスプラチン点滴静注 10mg 「マルコ」 については、24 時間後までに外観変化を起こすことが想定されたため、調製直後 (開始時)、1 時間、3 時間、6 時間、24 時間とした。また、各輸液類については 3 時間、6 時間の外観も観察した。)

試験結果

薬剤名	単位/容量 (希釈容量)	被験 薬剤 pH ^{※3}	試験 項目	配合後経過時間				
				開始 時	1 時 間後	3 時 間後	6 時 間後	24 時間 後
グラニセト ロン静注液 3mg 「NK」 pH : 5.921	3mg/3mL + 生理食塩液 70 mL	7.521	外観	無色 澄明	—	—	—	無色 澄明
			pH	7.330	—	—	—	7.169
			残存率 (%)	100.0	—	—	—	100.6
アロキシ静 注 0.75mg pH : 5.032	0.75mg/5mL + 生理食塩液 70 mL	7.550	外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明
			pH	6.042	6.058	6.060	6.050	6.099
			残存率 (%)	100.0	100.0	100.9	100.2	100.5
プロイメン ド点滴静注 用 150mg pH : 8.407	150mg/5mL + 生理食塩液 70 mL	7.570	外観	無色 澄明	—	—	—	無色 澄明
			pH	8.108	—	—	—	7.911
			残存率 (%)	100.0	—	—	—	99.4
デカドロン 注射液 3.3mg pH : 7.799	3.3mg/1mL (3 mL)*1 + 生理食塩液 70 mL	7.569	外観	無色 澄明	—	—	—	無色 澄明
			pH	7.500	—	—	—	7.462
			残存率 (%)	100.0	—	—	—	101.0

カルボプラチン 点滴静注液 450mg 「NK」 pH : 5.923	450mg/45mL (5 mg/mL、 20 mL)*2	7.501	外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	微黄色 澄明
			pH	7.251	7.117	7.004	6.922	6.935
			残存率 (%)	100.0	99.9	99.6	100.1	98.1
シスプラチン 点滴静注 10mg 「マルコ」 pH : 3.797	10mg/20mL	7.09	外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	微黄色 澄明
			pH	6.988	6.893	6.817	6.753	6.729
			残存率 (%)	100.0	99.6	99.3	99.6	98.0
大塚生食注 100mL pH : 5.602	100mL (35 mL)*4	7.579	外観	無色 澄明	—	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明
			pH	7.263	—	—	—	7.168
			残存率 (%)	100.0	—	—	—	99.8
大塚糖液 5% 250mL pH : 4.476	250mL (35 mL)*4	7.591	外観	無色 澄明	—	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明
			pH	7.212	—	—	—	7.073
			残存率 (%)	100.0	—	—	—	99.0
KN1 号輸液 200mL pH : 4.957	200mL (35 mL)*4	7.574	外観	無色 澄明	—	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明
			pH	7.246	—	—	—	7.088
			残存率 (%)	100.0	—	—	—	99.3
ラクテック 注 250mL pH : 6.514	250mL (35 mL)*4	7.583	外観	無色 澄明	—	無色 澄明	白色 沈殿	白色 沈殿
			pH	7.194	—	—	—	7.145
			残存率 (%)	100.0	—	—	—	96.6
リングル液 「オーツ カ」 500mL pH : 5.512	500mL (35 mL)*4	7.566	外観	無色 澄明	—	白色 沈殿	白色 沈殿	白色 沈殿
			pH	7.259	—	—	—	7.216
			残存率 (%)	100.0	—	—	—	91.6
大塚蒸留水 100mL pH : 5.993	100mL (35 mL)*4	7.580	外観	無色 澄明	—	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明
			pH	7.439	—	—	—	7.289
			残存率 (%)	100.0	—	—	—	99.5

— : 測定せず

*1 デカドロン注射液 3.3mg/1mL を 3 本用いた。

*2 カルボプラチン点滴静注液 450mg/45mL 「NK」 に大塚糖液 5%を加えて 2 倍希釈した液。

*3 ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「NK」 または 800mg 「NK」 溶液の pH (配合液調製の表を参照)

*4 各輸液 35 mL を用いた。

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品情報検索ページ

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記の GS1 バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



文献請求No. PEMR-10-C

2024年5月作成