2025 年 1 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号：874229

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 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
注射用ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物
ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」
ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」
Pemetrexed for I.V. Infusion

剤形	注射剤
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	ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物を以下の量含有する。 100mg：1 バイアル中 131.1mg（ペメトレキセドとして 108.5mg） 500mg：1 バイアル中 616.2mg（ペメトレキセドとして 510mg）
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 洋　名：Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate
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：2016 年　8 月 15 日 薬価基準収載：2021 年 12 月 10 日 販 売 開 始：2021 年 12 月 10 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 販　売　元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2025 年 1 月改訂（第 2 版、用法及び用量変更）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（https://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IF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IF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、IF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．IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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．IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3

1．販売名……3
2．一般名……3
3．構造式又は示性式……3
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……6
5．混入する可能性のある夾雑物……6
6．製剤の各種条件下における安定性……6
7．調製法及び溶解後の安定性……9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……12
9．溶出性……14
10．容器・包装……14
11．別途提供される資材類……14
12．その他……15

Ⅴ．治療に関する項目……16

1．効能又は効果……16
2．効能又は効果に関連する注意……16
3．用法及び用量……16
4．用法及び用量に関連する注意……17
5．臨床成績……19

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……28

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……28
2．薬理作用……28

Ⅶ．薬物動態に関する項目……29

1．血中濃度の推移……29
2．薬物速度論的パラメータ……29
3．母集団（ポピュレーション）解析……29
4．吸収……29
5．分布……30
6．代謝……30
7．排泄……30
8．トランスポーターに関する情報……30
9．透析等による除去率……30
10．特定の背景を有する患者……31
11．その他……31

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……32

1．警告内容とその理由……32
2．禁忌内容とその理由……33
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……33
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……33
5．重要な基本的注意とその理由……33
6．特定の背景を有する患者に関する注意……34
7．相互作用……36
8．副作用……37
9．臨床検査結果に及ぼす影響……38
10．過量投与……39
11．適用上の注意……39
12．その他の注意……40

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……41

1．薬理試験……41
2．毒性試験……41

Ⅹ．管理的事項に関する項目……42

1．規制区分……42
2．有効期間……42
3．包装状態での貯法……42
4．取扱い上の注意点……42
5．患者向け資材……42

６．同一成分・同効薬 42
７．国際誕生年月日 42
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 42
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 42
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 42
11．再審査期間 43
12．投薬期間制限に関する情報 43
13．各種コード 43
14．保険給付上の注意 43

ＸＩ．文献 44

１．引用文献 44
２．その他の参考文献 44

ＸⅡ．参考資料 45

１．主な外国での発売状況 45
２．海外における臨床支援情報 49

ＸⅢ．備考 50

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 50
２．その他の関連資料 50

略 語 表

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高血中濃度
CTC	米国国立癌研究所共通毒性規準
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ
PS	Performance Status
OS	全生存期間
EFS	無イベント生存期間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

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代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤である。

「ペメトレキセド点滴静注用 100mg「武田テバ」」及び「ペメトレキセド点滴静注用 500mg「武田テバ」」は、武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験等を実施し、2016 年 8 月 15 日に承認を取得した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

2021 年 2 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「日医工 G」に変更した。
2021 年 12 月 10 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

2024 年 1 月 31 日、「ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」」及び「ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」」は 、「扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加された。

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代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤である。
（２）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。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）半透明フリップキャップを使用し、フリップキャップ部に「点滴専用」を表記、アルミキャップ部に成分名・規格を表記した。
（２）曝露・破瓶を配慮し、バイアル外面の洗浄を実施し、樹脂台座を用いてシュリンク包装を行っている。
（３）ラベルは、販売名・規格・点滴専用を大きく表示した。また、販売名・規格・GS1 コードを記載した副片ラベル付きである。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

＜2021 年 5 月承認条件削除＞

悪性胸膜中皮腫 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（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用 100mg「日医工 G」

ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」

（２）洋名

Pemetrexed for I.V. Infusion

（３）名称の由来

一般名より

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）

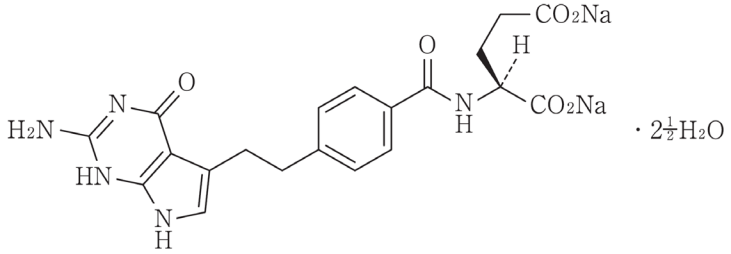
Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate（JAN）

（３）ステム（stem）

チミジル酸合成酵素阻害薬：‐trexed

３．構造式又は示性式

化学構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$・$2\frac{1}{2}H_2O$

分子量：516.41

５．化学名（命名法）又は本質

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（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色の粉末である。

（２）溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）又は1-メチル-2-ピロリドン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

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルとペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物標準物質の参照スペクトル又はペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

２）定性反応

本品の水溶液はナトリウム塩の定性反応（２）を呈する。

（２）定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：トリフルオロ酢酸、アセトニトリル混液

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

注射剤

（２）製剤の外観及び性状

販売名	ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」	ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」
色・性状	白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末	
pH	6.6～7.8※	6.6～7.8※※
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）※※※	

※　　本品 1 バイアルを生理食塩液（4.2mL）に溶かした液

※※　本品 1 バイアルを生理食塩液（20mL）に溶かした液

※※※ 本品 1 バイアルを生理食塩液（100mL）に溶かした液

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

１）溶解後の比重及び粘度

試験実施期間：2018/6/11～2018/11/20

試料：ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」（ロット番号：CC0169）

試験方法：試料 1 バイアルに生理食塩液 20mL を入れ、内容物を溶解し試験液とした。

比重　d_{20}^{20} ：1.03、d_{25}^{25} ：1.03（比重瓶による測定法、20℃及び 25℃、n=3）

粘度 η ：1.20 mPa･s（毛細管粘度計法、20℃、n=3）

２）注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

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用 100mg「日医工 G」	ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」
有効成分	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 131.1mg （ペメトレキセドとして 108.5mg）	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 616.2mg （ペメトレキセドとして 510mg）
添加剤	1 バイアル中： D-マンニトール（106.4mg）、pH 調節剤	1 バイアル中： D-マンニトール（500mg）、pH 調節剤

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性[1)]

（１）加速試験

試験実施期間：2013/12/18～2015/2/24

◇ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」 加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（バイアル包装）］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色~淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末＞		K9521113 K9531113 K9541113	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （薄層クロマトグラフィー）		K9521113 K9531113 K9541113	適合	—	—	適合
pH　n=3 ＜6.6～7.8＞		K9521113 K9531113 K9541113	7.36～7.40 7.33～7.36 7.34～7.37	7.23～7.24 7.24～7.25 7.25～7.26	7.23～7.26 7.21～7.23 7.22～7.25	7.28～7.31 7.29～7.33 7.27～7.30
純度試験 n=3	溶状 ＜液は澄明である＞	K9521113 K9531113 K9541113	適合	適合	適合	適合
	類縁物質 ＜※1＞	K9521113 K9531113 K9541113	適合	適合	適合	適合
水分（%）　n=3 （電量滴定法） ＜7.0%以下＞		K9521113 K9531113 K9541113	0.93～0.98 1.06～1.26 1.06～1.15	1.41～1.79 1.80～1.89 2.01～2.10	1.73～1.95 2.07～2.16 1.87～2.18	2.00～2.23 2.34～2.39 2.34～2.39
エンドトキシン （EU/mg） n=3	ゲル化法 ＜0.3EU/mg 未満＞	K9521113 K9531113 K9541113	＜0.25 ＜0.25 ＜0.25	—	—	＜0.25 ＜0.25 ＜0.25
	比濁法 ＜0.3EU/mg 未満＞	K9521113 K9531113 K9541113	＜0.05 ＜0.05 ＜0.05	—	—	＜0.05 ＜0.05 ＜0.05
	比色法 ＜0.3EU/mg 未満＞	K9521113 K9531113 K9541113	＜0.05 ＜0.05 ＜0.05	—	—	＜0.05 ＜0.05 ＜0.05
製剤均一性　（%）n=3 （質量偏差試験） ＜15.0%以下＞		K9521113 K9531113 K9541113	0.43～1.00 0.43～0.84 0.55～0.91	—	—	0.48～0.62 0.50～1.63 0.55～0.84

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
不溶性異物　n=3 ＜たやすく検出される不溶性異物を認めない＞	K9521113 K9531113 K9541113	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子（個/容器）n=3 ＜①10μm 以上：6000 個/容器以下 ②25μm 以上：600 個/容器以下＞	K9521113 K9531113 K9541113	①51②3 ①50②1 ①50②1	①177②2 ①16②2 ①31②1	①63②4 ①42②3 ①33②4	①123②1 ①125②2 ①109②3
無菌　n=3 （メンブランフィルター法） ＜微生物の増殖が観察されない＞	K9521113 K9531113 K9541113	適合	―	―	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	K9521113 K9531113 K9541113	99.79～101.49 100.41～101.19 99.96～101.59	101.75～103.26 102.31～102.45 102.48～103.14	100.24～101.64 100.25～100.34 99.37～100.70	98.28～101.15 100.88～101.39 100.14～101.52

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.6%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　　－：未実施

試験実施期間：2014/6/11～2015/2/23

◇ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」　加速試験 40℃・75%RH［最終包装形態（バイアル包装）］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間			
			開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状　n=3 ＜白色~淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末＞		K6370314 K1620514 K1630514	淡黄白色の凍結乾燥塊であった	淡黄白色の凍結乾燥塊であった	淡黄白色の凍結乾燥塊であった	淡黄白色の凍結乾燥塊であった
確認試験　n=3 （薄層クロマトグラフィー）		K6370314 K1620514 K1630514	適合	―	―	適合
pH　n=3 ＜6.6～7.8＞		K6370314 K1620514 K1630514	7.40～7.43 7.40～7.41 7.42～7.44	7.47～7.48 7.46～7.47 7.47～7.48	7.37～7.39 7.43～7.44 7.44	7.53～7.54 7.51～7.52 7.53～7.54
純度試験 n=3	溶状 ＜液は澄明である＞	K6370314 K1620514 K1630514	適合	適合	適合	適合
	類縁物質 ＜※1＞	K6370314 K1620514 K1630514	適合	適合	適合	適合
水分（%）　n=3 （電量滴定法） ＜7.0%以下＞		K6370314 K1620514 K1630514	1.19～1.44 1.37～1.41 1.29～1.37	1.33～1.39 1.46～1.54 1.47～1.57	1.48～1.64 1.61～1.67 1.55～1.96	1.54～1.60 1.71～1.78 1.43～1.61

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間			
			開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
エンドトキシン (EU/mg) n=3	ゲル化法 ＜0.3EU/mg 未満＞	K6370314 K1620514 K1630514	＜0.25 ＜0.25 ＜0.25	—	—	＜0.25 ＜0.25 ＜0.25
	比濁法 ＜0.3EU/mg 未満＞	K6370314 K1620514 K1630514	＜0.05 ＜0.05 ＜0.05	—	—	＜0.05 ＜0.05 ＜0.05
	比色法 ＜0.3EU/mg 未満＞	K6370314 K1620514 K1630514	＜0.05 ＜0.05 ＜0.05	—	—	＜0.05 ＜0.05 ＜0.05
製剤均一性　(%) n=3 (質量偏差試験) ＜15.0%以下＞		K6370314 K1620514 K1630514	0.38～0.93 1.73～2.45 0.57～1.80	—	—	0.67～4.84 0.38～0.86 3.80～12.63
不溶性異物　n=3 ＜たやすく検出される不溶性異物を認めない＞		K6370314 K1620514 K1630514	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子（個/容器）n=3 ＜①10μm 以上：6000 個/容器以下 ②25μm 以上：600 個/容器以下＞		K6370314 K1620514 K1630514	①241②9 ①233②9 ①306②13	①127②5 ①245②9 ①98②13	①111②9 ①147②17 ①102②9	①168②21 ①176②9 ①217②9
無菌　n=3 (メンブランフィルター法) ＜微生物の増殖が観察されない＞		K6370314 K1620514 K1630514	適合	—	—	適合
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞		K6370314 K1620514 K1630514	101.19～101.69 102.76～102.96 99.98～101.79	100.48～101.71 99.00～99.65 97.64～100.74	97.69～99.04 97.75～100.39 97.09～97.82	98.39～99.76 97.39～99.54 96.94～99.40

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.6%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　　－：未実施

7．調製法及び溶解後の安定性[2)]

◇ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」　溶解後の安定性

試験実施日：2014/11/28（不溶性微粒子：2018/12/20）

ロット番号：K9531113（不溶性微粒子：C90231）

保存条件　：2～8℃

試験方法　：本品を各配合薬剤 4.2mL で溶解、保存し、各測定時間で試験を行った。

配合薬剤	試験項目＜規格＞	溶解直後	24 時間後	48 時間後
生理食塩液	外観 n=3	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	6.8	6.9	6.9
	純度試験 n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合
	不溶性異物 n=3 ＜たやすく検出される不溶性異物を認めない＞	適合	適合	適合
	不溶性微粒子（個/容器） n=1 ＜①10μm 以上：6000 個/容器以下 ②25μm 以上：600 個/容器以下＞	①77②0	①15②0	①3②0
	含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	101.0	99.8	100.4
5%ブドウ糖注射液	外観 n=3	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	6.6	6.6	7.0
	純度試験 n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合
	不溶性異物 n=3 ＜たやすく検出される不溶性異物を認めない＞	適合	適合	適合
	不溶性微粒子（個/容器） n=1 ＜①10μm 以上：6000 個/容器以下 ②25μm 以上：600 個/容器以下＞	①97②0	①22②1	①16②0
	含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	99.5	99.9	99.5
注射用水	外観 n=3	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	7.0	6.9	7.2
	純度試験 n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合
	不溶性異物 n=3 ＜たやすく検出される不溶性異物を認めない＞	適合	適合	適合
	不溶性微粒子（個/容器） n=1 ＜①10μm 以上：6000 個/容器以下 ②25μm 以上：600 個/容器以下＞	①138②1	①20②0	①9②1
	含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.5	99.8	99.7
総合電解質輸液 （2.5%ブドウ糖、 0.45%塩化ナトリウム 溶液）	外観 n=3	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	6.4	6.4	6.4
	純度試験 n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合
	不溶性異物 n=3 ＜たやすく検出される不溶性異物を認めない＞	適合	適合	適合

配合薬剤	試験項目＜規格＞	溶解直後	24 時間後	48 時間後
総合電解質輸液 （2.5%ブドウ糖，0.45%塩化ナトリウム溶液）	不溶性微粒子（個/容器） n=1 ＜①10μm 以上：6000 個/容器以下 ②25μm 以上：600 個/容器以下＞	①94②0	①16②1	①16②1
	含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.6	100.3	100.3
乳酸リンゲル液	外観 n=3	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	6.6	6.7	6.6
	純度試験 n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合
	不溶性異物 n=3 ＜たやすく検出される不溶性異物を認めない＞	適合	適合	適合
	含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	100.9	100.2	100.5

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.6%以下

※2：表示量に対する含有率（%）　　規格外：太字

◇ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」溶解後の安定性

試験実施期間：2018/6/15～2018/12/20

ロット番号　：CC0169

保存条件　　：2～8℃

試験方法　　：本品を各配合薬剤 20mL で溶解、保存し、各測定時間で試験を行った。

配合薬剤	試験項目＜規格＞	溶解直後	24 時間後	48 時間後
生理食塩液	外観 n=3	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	7.20～7.27	7.20～7.21	7.21～7.24
	純度試験 n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合
	残存率（%）	―	101	97
5%ブドウ糖注射液	外観 n=3	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	7.23～7.26	7.21	7.19～7.21
	純度試験 n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合
	残存率（%）	―	101	102
注射用水	外観 n=3	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	7.28～7.32	7.27～7.28	7.28～7.36
	純度試験 n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合
	残存率（%）	―	101	102

配合薬剤	試験項目＜規格＞	溶解直後	24 時間後	48 時間後
総合電解質輸液（2.5%ブドウ糖、0.45%塩化ナトリウム溶液）	外観 n=3	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	7.23～7.24	7.20～7.22	7.19～7.21
	純度試験 n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合
	残存率（%）	―	102	103
リンゲル液※2	外観 n=3	白濁	―	―
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	7.19～7.25	―	―
乳酸リンゲル液※2	外観 n=3	白濁	―	―
	pH n=3 ＜6.6～7.8＞	7.23	―	―

※1：個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：0.6%以下

※2：溶解直後に外観変化（白濁）が認められたため、溶解直後の外観と pH のみ測定。

［注射液の調製方法に関する添付文書の記載］

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 本剤の溶解及び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 本剤 1 バイアルに日局生理食塩液を、ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」の場合 4.2mL、ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」の場合 20mL を注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は 25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して 100mL として用いる。

14.1.4 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24 時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）[3)]

本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

（１）pH 変動試験

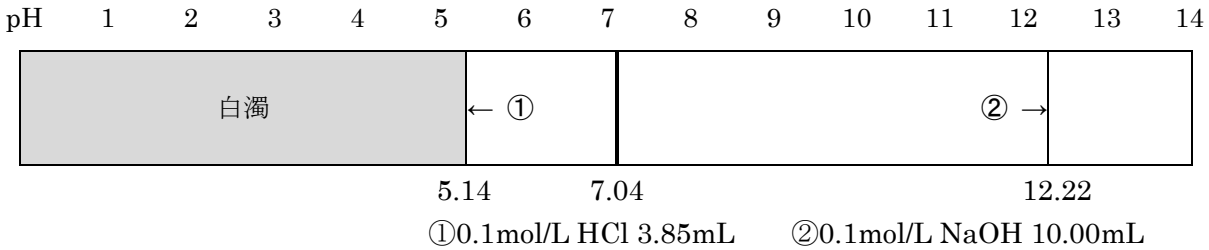
ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」の pH 変動試験

試験実施期間：2018/6/11～2018/11/20

試料　　：ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」（ロット番号：CC0169）

試験方法：試料 1 バイアルに生理食塩液 20mL を入れ、内容物を溶解し、10mL を分取し、試験液とした。

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl　（A）mL 0.1mol/L NaOH（B）mL	最終 pH	移動指数	変化所見
ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」	7.04	（A）　3.85mL	5.14	1.90	白濁
		（B）　10.00mL	12.22	5.18	無色澄明



（２）配合変化試験

１）ペメトレキセド点滴静注用 100mg/500mg「日医工 G」の各種輸液との配合変化試験

試験実施期間：2018/6/8～2018/12/20

試料　　：ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」（ロット番号：C90231）
　　ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」（ロット番号：CC0169）

試験方法：ペメトレキセド点滴静注用 100mg/500mg「日医工 G」の各製剤を各輸液で溶解し、約 900mg/100mL 溶液を調製し、試験液とする。

試験項目：外観、pH、含量（残存率）

保存条件：室温（15～30℃）、室内散乱光下（約 1000Lx）

薬効分類	配合輸液［一般名］	試験項目	配合後の経過時間			
			配合直後	1 時間	4 時間	24 時間
糖類剤	大塚糖液 5%［ブドウ糖］	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.1	7.1	7.1	7.0
		残存率(%)	100	99	100	99
血液代用剤	KN1 号輸液［開始液(2)］	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.0	6.9	6.9	6.9
		残存率(%)	100	97	98	99
	大塚生食注［生理食塩液］	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.1	7.0	7.0	7.0
		残存率(%)	100	100	100	99

2）ペメトレキセド点滴静注用 100mg/500mg「日医工 G」の各薬剤との配合変化試験

試験実施期間：2018/6/1～2018/12/20

試料　　：ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」（ロット番号：C90231）
　　ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」（ロット番号：CC0169）

試験方法：ペメトレキセド点滴静注用 100mg/500mg「日医工 G」の各製剤を生理食塩液で溶解し、約 900mg/100mL 溶液を調製し、ペメトレキセド試験液とする。ペメトレキセド試験液を下記配合薬剤と配合した。

試験項目：外観変化（配合直後、配合 4 時間後）

保存条件：室温（15～30℃）、室内散乱光下（約 1000Lx）

薬効分類	配合薬剤［一般名］	配合後の外観変化		備考（配合薬剤の調製方法）
		配合直後	配合 4 時間後	
鎮けい剤	硫酸 Mg 補正液 1mEq/mL ［硫酸マグネシウム注射液］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（1mEq/mL）3.2mL に KN1 号輸液（200mL）を加えた。
利尿剤	ラシックス注 20mg ［フロセミド］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（20mg/2mL）3 管を混和した。
その他の循環器官用剤	20%マンニットール注射液「YD」 ［D-マンニトール注射液］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（200mg/mL）をそのまま使用した。
消化性潰瘍剤	ガスター注射液 20mg ［ファモチジン］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（20mg/2mL）1管に生理食塩液を加えて全量20mLにした。
その他の消化器官用薬	アロキシ静注 0.75mg ［パロノセトロン塩酸塩］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（0.75mg/5mL）をそのまま使用した。
	カイトリル注 3mg ［グラニセトロン］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（3mg/3mL）2管を混和した。
	プリンペラン注射液 10mg ［塩酸メトクロプラミド］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（10mg/2mL）3管を混和した。
	プロイメンド点滴静注用 150mg ［ホスアプレピタントメグルミン］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（150mg）1瓶を生理食塩液5mLで溶解し、生理食塩液95mL加えた。
副腎皮質ホルモン剤	注射用ソル・メルコート 500 ［メチルプレドニゾロンコハク酸エステルNa］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（500mg）1瓶を添付溶解液（注射用水8mL）で溶解した。
	デキサート注射液 6.6mg ［デキサメタゾンリン酸エステルNa］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（6.6mg/2mL）3瓶を混和した。
ビタミン B 剤	フレスミン S 注射液 1000μg ［ヒドロキソコバラミン酢酸塩］	赤色澄明※1	赤色澄明※1	配合薬剤（1000μg/1mL）5管を混和した。
	フレスミン S 注射液 1000μg ［ヒドロキソコバラミン酢酸塩］	赤色澄明※1	赤色澄明※1	配合薬剤（1000μg/1mL）5管を混和した。
血液代用剤	KCL 補正液 1mEq/mL ［塩化カリウム］	黄色澄明※2	黄色澄明※2	配合薬剤（lmEq/mL）4mLにKN1号輸液（200mL）加えた。
血液凝固阻止剤	ヘパリンナトリウム注 N 5 千単位/5mL「AY」［ヘパリン Na］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（5000単位5mL）をそのまま使用した。
その他の腫瘍用薬	パラプラチン注射液 150mg ［カルボプラチン］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（150mg/15mL）14.4mLに生理食塩液50mL加えた。
	ランダ注 10mg/20mL ［シスプラチン］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（10mg/20mL）27mLに生理食塩液50mL加えた。

薬効分類	配合薬剤［一般名］	配合後の外観変化		備考（配合薬剤の調製方法）
		配合直後	配合4時間後	
抗生物質製剤	ゲンタシン注60 ［ゲンタマイシン硫酸塩］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（60mg（力価）/1.5mL）1管に生理食塩液100mL加えた。
	ゲンタシン注60 ［ゲンタマイシン硫酸塩］	白濁した液	わずかに濁った無色の液	配合薬剤（60mg（力価）/1.5mL）1管に5%ブドウ糖注射液10.5mLを加えた。
	セファメジンα注射用1g ［セファゾリンNa］	無色澄明	橙色澄明	配合薬剤（lg（力価））1瓶を生理食塩液10mLで溶解した。
	ユナシン-S静注用1.5g ［アンピシリンNa･スルバクタムNa］	無色澄明	無色澄明	配合薬剤（1.5g（力価））1瓶を生理食塩液10mLで溶解した。

※1：配合薬剤単剤の色が赤色澄明であった。

※2：配合薬剤単剤の色が黄色澄明であった。

［注射液の調製方法に関する添付文書の記載］

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 本剤の溶解及び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 本剤1バイアルに日局生理食塩液を、ペメトレキセド点滴静注用100mg「日医工G」の場合4.2mL、ペメトレキセド点滴静注用500mg「日医工G」の場合20mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。

14.1.4 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

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

該当しない

（２）包装

〈ペメトレキセド点滴静注用100mg「日医工G」〉

1バイアル

〈ペメトレキセド点滴静注用500mg「日医工G」〉

1バイアル

（３）予備容量

該当資料なし

（４）容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

シュリンクフィルム：プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

◇フィルター吸着試験[4)]

試験実施期間：2018/6/11～2018/11/20

試料　　：ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」（ロット番号：C90231）
　　ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」（ロット番号：CC0169）

輸液セット　：テルフュージョン輸液セット（孔径 0.2μm フィルター付、20 滴/mL）
　　［型式：TI - J352P］

試験条件　　：室温（15～30℃）、室内散乱光下（白色蛍光灯、約 500Lx）

試験方法　　：ペメトレキセド点滴静注用 100mg/500mg「日医工 G」の各製剤を生理食塩液で溶解し、約 900mg/100mL 溶液に調製し、ペメトレキセド試験液とする。
　　ペメトレキセド試験液を一定の速度（約 10mL/分 ＝ 10 滴/3 秒）で輸液セットに通過させ、通過前後の試験液について外観及び定量を行った。

表　ペメトレキセド点滴静注用 100mg/500mg「日医工 G」のフィルター吸着試験

繰返し回数	フィルター通過	外観	残存率（%）	平均残存率（%）
1	前	無色澄明	100.82	100
	後	無色澄明		
2	前	無色澄明	99.65	
	後	無色澄明		

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、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6、17.1.7 参照］

（解説）

5.1. 国内外の臨床試験において、術後補助化学療法としての使用経験はなく、本剤の有効性及び安全性は確立していないため。

5.2. 悪性胸膜中皮腫に対する国内臨床試験において、がん化学療法既治療例における本剤の使用経験はなく、外国臨床試験においても十分な検討はなされておらず、有効性及び安全性は確立していないため。

5.3. 非小細胞肺癌を対象とした外国第Ⅲ相試験[5)、6)]において、組織型によって試験群と対照群とで生存期間に差異が認められる傾向があり、扁平上皮癌では他の組織型に比して本薬の効果が減少することが示されている[6)、7)]。本剤を使用する際は、組織型ごと及び化学療法既治療例での臨床試験成績を十分理解した上で、治療の選択を行うこと。

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〉

他の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、最大 4 コース投与を繰り返す。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経緯・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 B_{12} 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 B_{12}：本剤初回投与の少なくとも 7 日前に、ビタミン B_{12} 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/m²）
最低好中球数＜500/mm³ 及び最低血小板数≧50,000/mm³	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/mm³	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/mm³	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/m²）	シスプラチンの用量（mg/m²）
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。

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/m²）	シスプラチンの用量（mg/m²）
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。

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 本剤の投与回数及び併用する他の抗悪性腫瘍剤について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。［17.1.6、17.1.7 参照］

（解説）

7.1. 1999年に開始された悪性胸膜中皮腫に対する外国第Ⅲ相試験[8)]では、当初、葉酸、ビタミンB_{12}を併用しておらず、初期段階において本治療との因果関係を否定できない死亡例が認められた。また、同時期に行った多変量解析[9)]で、ベースラインのホモシステイン高値が重度の毒性（Grade4血小板減少、Grade4好中球減少、Grade3/4下痢、粘膜炎、感染など）の発現と関連性があることが示されたことから、ベースラインのホモシステイン濃度を減少させ、重篤な副作用の発現を軽減するために、1999年12月から、本剤投与時には低用量の葉酸及びビタミンB_{12}の併用を必須としている。悪性胸膜中皮腫に対する外国第Ⅲ相試験[8)]においても、試験期間途中から葉酸、ビタミンB_{12}を併用したところ、本剤の有効性を損なうことなく重篤な副作用の発現が軽減される傾向が認められている。なお、国内臨床試験は全て葉酸及びビタミンB_{12}併用下で実施している。本剤投与にあたっては、上述の投与方法に従って葉酸及びビタミンB_{12}を併用すること。

7.2. 回復後に次コースを開始する際は、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対しても、推奨減量基準に従って用量調節を行うこと。また、本剤投与により毒性が発現した際は、回復するまで薬剤の投与を延期すること。

なお、悪性胸膜中皮腫及び非小細胞肺癌の国内臨床試験における次コースの開始基準は、好中球数2,000/mm³以上、血小板数10万/mm³以上、非血液毒性Grade2以下としていた。

7.3. 悪性胸膜中皮腫に対して、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用での有効性及び安全性は確立していない。

シスプラチンは本剤投与の30分後に75mg/m²（体表面積）を投与する。外国臨床試験において、本剤投与と同日30分後（day1）にシスプラチンを投与した場合、本剤投与の約24時間後（day2）にシスプラチンを投与した場合と比較して安全性の面で優れた結果が認められている[10)]。また、投与にあたっては、シスプラチンの添付文書を熟読の上、輸液投与など、腎毒性を軽減するための処置等を行うこと。

国内臨床試験で推奨された用法及び用量と、腎毒性軽減のための処置[注)]を次に示す。

1）本剤の投与前に1,000～2,000mLの適当な輸液を投与する。

2）本剤 500mg/m²（体表面積）を 10 分間かけて点滴静注し、その 30 分後にシスプラチン 75mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静注する。

3）シスプラチン投与終了後1,000～2,000mLの適当な輸液を投与する。

注）シスプラチンの電子添文参照

7.4. 悪性胸膜中皮腫に対して、本剤を単剤で使用した場合の日本人における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

該当資料なし

（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

該当資料なし

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

〈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1)]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[11)、12)]。［8.1 参照］

注 1）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、ペメトレキセ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、次回のペメトレキセド投与時から外国臨床試験の用法及び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］

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 ヵ国で実施された第Ⅲ相試験[注1)]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2)]の成績は、次表のとおりであった[8)、13)]。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2)]
N [注3)]	226	222
生存期間中央値（月）	12.1	9.3
	p 値=0.020 [注4)]	

注 1）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、ペメトレキセ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、次回のペメトレキセド投与時から外国臨床試験の用法及び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］

注 2）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 3）薬剤を投与された症例（葉酸、ビタミン B_{12} の併用なし症例を含む）

注 4）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 B_{12} が併用投与されていない症例であった。［8.1 参照］

〈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1)]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5)] 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[12)、14)]。［8.1 参照］

注 1）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、ペメトレキセ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、次回のペメトレキセド投与時から外国臨床試験の用法及び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］

注 5）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1)]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)、15)]。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6)]	ゲムシタビン及び シスプラチン併用投与群[注7)]
N [注8)]	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9)]	

注 1）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、ペメトレキセ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、次回のペメトレキセド投与時から外国臨床試験の用法及び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］

注 6）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 7）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 8）すべての無作為割付された症例

注 9）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

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)、15)]。

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10)、注11)] （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12)] （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 10）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 11）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 12）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 ヵ国で実施された第Ⅲ相試験[注1)]における、ペメトレキセド 500mg/m² 投与群及びドセタキセル 75mg/m² 投与群[注13)]の成績は、次表及び図のとおりであった[5)]。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

	ペメトレキセド投与群	ドセタキセル投与群[注13)]
N [注14)]	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15)]	

注 1）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、ペメトレキセ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、次回のペメトレキセド投与時から外国臨床試験の用法及び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］

注 13）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 14）すべての無作為割付された症例

注 15）ワルド検定（非劣性に関する検定）

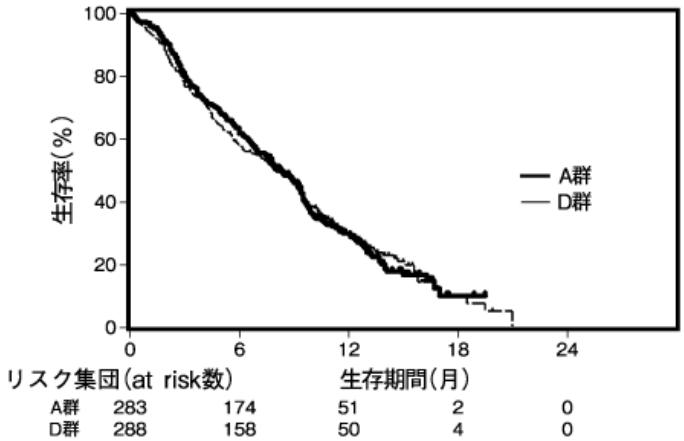


図 1）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移

A 群：ペメトレキセド投与群

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[7)]。

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16)、注17)
	ペメトレキセド投与群		ドセタキセル投与群		（95%信頼区間）
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18)] （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 16）ハザード比が 1 を下回る場合はペメトレキセド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 17）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 18）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

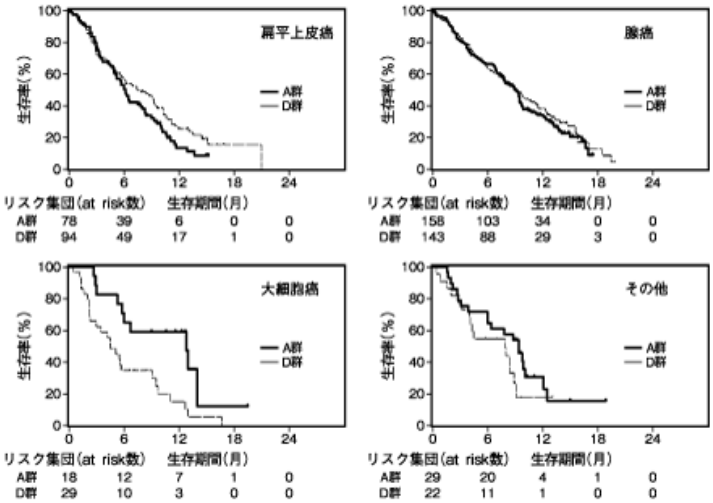


図 2）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移

A 群：ペメトレキセド投与群

D 群：ドセタキセル投与群

ペメトレキセド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］

〈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（ONO-4538-55/CA209816 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］ヵ月、化学療法群で 20.80［14.03～26.71］ヵ月であり、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[16]（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）。

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。
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。
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。

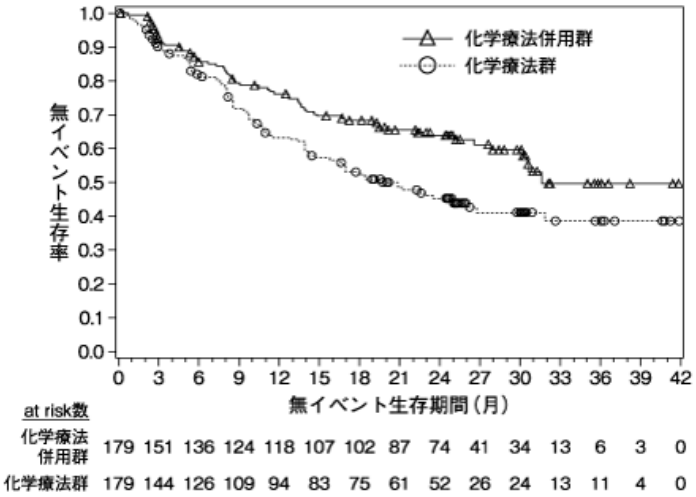


図 3）国際共同第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌の術前患者に対する無イベント生存率の推移

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、7.5 参照］

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。

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。

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。

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671 試験）

臨床病期Ⅱ期、ⅢA 期又はⅢB 期の周術期の非小細胞肺癌患者[注21)] 797 例（日本人 82 例を含む）を対象に、術前補助療法としてのペムブロリズマブと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ単独療法[注22)]の有効性及び安全性が、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与[注23)]を対照とした二重盲検試験で検討された[17)]。

主要評価項目は全生存期間（OS）及び無イベント生存期間（EFS）とされ、術前補助療法としてのペムブロリズマブと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ単独療法は、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与と比較して OS 及び EFS を有意に延長した（表 6、図 4 及び図 5）。

ペムブロリズマブ、ペメトレキセド及びシスプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例 222 例中 216 例（97.3%）（日本人 22 例中 22 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 127 例（57.2%）、好中球数減少 87 例（39.2%）、疲労 66 例（29.7%）、貧血 63 例（28.4%）、便秘 63 例（28.4%）、白血球数減少 58 例（26.1%）及び食欲減退 54 例（24.3%）であった（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）。［5.4、7.5 参照］

注 21）臨床病期は American Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第 8 版）に基づく。なお、ⅢB 期は T3N2M0、T4N2M0 に該当する患者が対象とされた。*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を含む。

注 22）術前補助療法としてペムブロリズマブ 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法を最大 4 コース併用し、術後補助療法としてペムブロリズマブ 200mg Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 13 コース投与した［扁平上皮非小細胞肺癌：ゲムシタビン 1,000mg/m²（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、シスプラチン 75mg/m²（1 コース 21 日間、各コースの 1 日目に投与）を投与。非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセド 500mg/m²、シスプラチン 75mg/m² を Q3W で各コースの 1 日目に投与］。

注 23）術前補助療法としてプラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と注 22）と同一の化学療法

を最大 4 コース併用し、術後補助療法としてプラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 13 コース投与した。

表 6）有効性成績（KEYNOTE-671 試験）

術前補助療法/術後補助療法		ペムブロリズマブと化学療法との併用療法/ペムブロリズマブ[注22]（397 例）	プラセボと化学療法との併用療法/プラセボ[注23]（400 例）
OS[注24]	中央値［月］ （95%信頼区間）	NE （NE, NE）	52.4 （45.7, NE）
	ハザード比[注25] （95%信頼区間） P 値[注26]	0.72 （0.56, 0.93） 0.00517	
EFS[注27]	中央値［月］ （95%信頼区間）	NE （34.1, NE）	17.0 （14.3, 22.0）
	ハザード比[注25] （95%信頼区間） P 値[注26]	0.58 （0.46, 0.72） <0.00001	

注 22）術前補助療法としてペムブロリズマブ 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法を最大 4 コース併用し、術後補助療法としてペムブロリズマブ 200mg Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 13 コース投与した［扁平上皮非小細胞肺癌：ゲムシタビン 1,000mg/m²（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、シスプラチン 75mg/m²（1 コース 21 日間、各コースの 1 日目に投与）を投与。非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセド 500mg/m²、シスプラチン 75mg/m² を Q3W で各コースの 1 日目に投与］。

注 23）術前補助療法としてプラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と注 22）と同一の化学療法を最大 4 コース併用し、術後補助療法としてプラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 13 コース投与した。

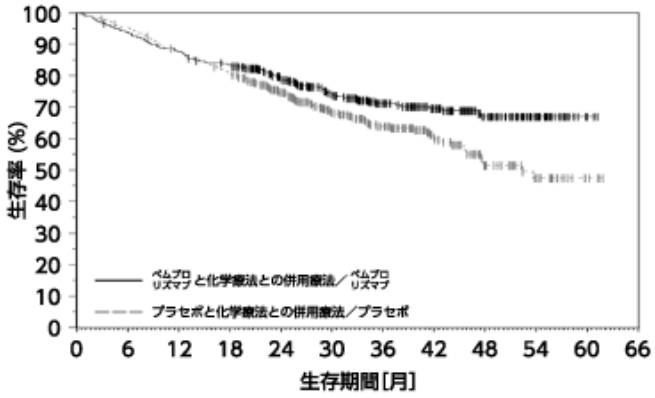
注 24）中間解析時のデータ：2023 年 7 月 10 日カットオフ

注 25）層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法/プラセボとの比較

注 26）層別ログランク検定

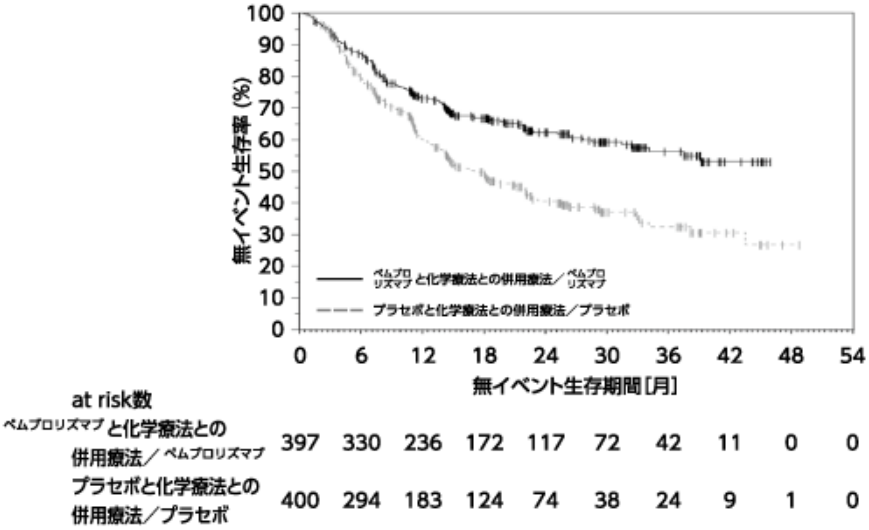
注 27）中間解析時のデータ：2022 年 7 月 29 日カットオフ（EFS は治験担当医師による評価）

NE：Not Estimated



at risk数												
ペムブロリズマブと化学療法との併用療法／ペムブロリズマブ	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

図 4）OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-671 試験）



at risk数										
ペムブロリズマブと化学療法との併用療法／ペムブロリズマブ	397	330	236	172	117	72	42	11	0	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	294	183	124	74	38	24	9	1	0

図 5）EFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-671 試験）

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・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[18)、19)]、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[20)]。

（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[21)]、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[22)]。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)、23)]。

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)、23)]。

（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

16.1.1 血漿中濃度

各種悪性腫瘍患者 31 例にペメトレキセドを 300～1,200mg/m²[注)] の用量範囲で 21 日ごとに 10 分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は 2.74 時間（範囲：2.28～3.62 時間）であった。このときの血漿クリアランスは 53.0～109mL/min、定常状態分布容積は 10.6～14.8L であった。第 1 コース及び第 2 コース間で血漿中濃度に差は認められなかった[24)、25)]。

注）本剤の承認された 1 回用量は、500mg/m²（体表面積）である。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

葉酸とビタミン B_{12} の併用は、ペメトレキセドの単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時ともペメトレキセドの血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、ペメトレキセドとシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった[26)]（外国人データ）。（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

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

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

（「Ⅷ．６．（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．６．（6）授乳婦」の項参照）

（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

16.3.1 組織分布

（参考）

マウスに ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与 1 時間後には、尿、胆のう内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、ペメトレキセドが投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された[27)-29)]。

（６）血漿蛋白結合率

16.3.2 蛋白結合率

ペメトレキセドのヒト蛋白結合率は約 80%であった。また、ペメトレキセドのヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった[30)]（*in vitro*）。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

ペメトレキセドは主として尿中へ未変化体として排泄されることから[24)]、代謝をほとんど受けないと推察された。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（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

各種悪性腫瘍患者 31 例にペメトレキセドを 300～1,200mg/m^2[注)] の用量範囲で 21 日ごとに 10 分間点滴静注した。ペメトレキセドは点滴静注後 24 時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後 72 時間までの累積尿中未変化体排泄率は 75.2%（64.5～82.7%）であった[24)、25)]。

注）本剤の承認された 1 回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。

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

16.6.1 腎機能障害患者

日本人患者と外国人患者の統合解析により、ペメトレキセドの薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス 45mL/min）にペメトレキセド 500mg/m^{2}を投与した場合、腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス 90mL/min）に比較して、ペメトレキセドの血漿クリアランスが 32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が 48%増大すると予測された[31)]。

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 B_{12} 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]

（解説）

1.1. 副作用に適切な処置を講ずるためにも、副作用発現による緊急時に十分対応できる医療施設及び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、各併用薬剤の添付文書も参照して十分注意すること。

本剤投与にあたっては、患者又はその家族に対し、本剤の有効性及び危険性について十分に説明を行い、同意を得てから投与を開始すること。

1.3. 外国臨床試験において、重度の腎機能障害患者（糸球体ろ過量（GFR）が 19mL/min）で、本剤に起因したと考えられる死亡例が報告されている[32)]。また、本剤は主として腎より排泄されることから、腎障害の程度に応じて血中濃度の増加が認められる[32)]。クレアチニン・クリアランスが 45mL/min 未満の患者については、国内外において十分なデータが得られておらず、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ことから、本警告を設定した。

日本人患者と外国人患者の統合解析により、クレアチニン・クリアランスが 45mL/min の場合、クレアチニン・クリアランスが 90mL/min である場合に比較して、本剤の血漿中クリアランスが 32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が 48%増大すると予測される。

また、悪性胸膜中皮腫に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、投与前クレアチニン・クリアランスが 45～60mL/min 未満を示した症例 10 例の忍容性を検討したところ、10 例中 3 例で忍容性が低いと判断された。

クレアチニン・クリアランスが 45～60mL/min 未満の患者に本剤及びシスプラチンを投与する場合には、危険性と有用性を十分考慮すること。なお、投与にあたってはシスプラチンの添付文書も熟読し、腎機能が低下している患者には慎重に投与すること。シスプラチンは重篤な腎障害のある患者への使用は禁忌である。

1.4 胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響については不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等のある患者に投与した場合、薬剤が胸水、腹水等に長時間貯留し、毒性が増強することが報告されている。本剤を投与する前に、体腔液の排出を検討すること。

1.5 本剤投与により間質性肺炎等の肺毒性があらわれることがある。また、投与開始時に間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者では、肺毒性が強くあらわれるおそれがある。悪性胸膜中皮腫における国内臨床試験では、本薬投与前に CT にて肺の異常陰影が認められた症例において、肺炎の悪化及び DIC に続発する呼吸不全による死亡例が報告されている。
肺毒性の早期の発見と適切な処置を行うためにも、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度（SpO_2）や胸部 X 線検査を行うこと。
また、胸部 CT および高分解能 CT（HRCT）検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）などの検査も有用と考えられる。間質性肺炎の発症を疑わせる所見を認めた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

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］

（解説）
2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現及び重症化する可能性が考えられるので、このような患者には投与しないこと。
2.2 外国臨床試験において、高度な骨髄抑制を発現し、その後、死亡に至った症例が報告されている。すでに高度な骨髄抑制がある患者では、本剤の投与により骨髄抑制が増悪し、重篤な経過をたどることが予想されるので、このような患者には投与しないこと。

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

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 発疹が高頻度に起こるので、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（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、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］

（解説）
8.1 外国での開発初期に実施した臨床試験において、デキサメタゾンを予防投与として使用された症例では、発疹の発現率及び重症度を抑える傾向が認められたことから[33)、34)]、その後の外国臨床試験では前投薬及び併用薬として本剤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。国内臨床試験では発疹が発現した症例に限り、次回の本剤投与時から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ていた。この取り扱いで実施した、各種固形癌に対する本剤単剤の国内第Ⅰ相試験[24]及び、非小細胞肺癌に対する本剤単剤の国内第Ⅱ相試験において、発疹が認められている。一方、悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第Ⅰ/Ⅱ相試験においては、悪心・嘔吐予防のために使用する場合に限り副腎皮質ホルモン剤の投与が可能であり、結果として全例に副腎皮質ホルモン剤が予防投与されていた。

患者の状態に応じて、適宜、副腎皮質ホルモン剤の前投与及び併用を考慮すること。

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、早期の発見と適切な処置を行うためにも、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど十分な観察を行うこと。また、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬、G-CSF の投与等の適切な処置を行うこと。骨髄抑制発現時の本剤及びシスプラチンの減量に関する推奨事項は、「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照。

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］

（解説）

9.1.1 本剤投与時にすでに骨髄機能が低下している患者では、本剤の骨髄抑制作用が強く発現するおそれがあるので、このような患者には慎重に投与すること。

9.1.2 本剤投与により間質性肺炎等の肺毒性があらわれることがある。また、投与開始時に間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者では、肺毒性が強くあらわれるおそれがある。本剤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、胸部X線、CT検査等を行うなど、慎重に投与すること。

9.1.3 本剤を胸水又は腹水が認められる患者に投与する際は、投与前に適宜、体腔液を排出し、慎重に投与すること。

（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。

（解説）

9.3 本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから、肝臓では代謝をほとんど受けないと推察される。しかしながら、ビリルビンが正常範囲上限の 1.5 倍超、あるいはトランスアミナーゼが正常範囲上限の 3.0 倍超（肝転移がない場合）、もしくは 5.0 倍超（肝転移がある場合）となる肝機能障害患者については検討がなされていない。本剤を肝障害のある患者に投与する際は、慎重に投与すること。

（４）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2 参照］

9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5、15.2 参照］

（解説）

9.4.1 動物を用いた毒性試験において、以下の結果が得られている。

雄マウスに本剤を投与した結果、軽度の授胎率の低下傾向、精巣の萎縮及び精巣上体における精子数減少が認められた。イヌに本剤を 9 ヵ月間投与した結果、精細管上皮の変性あるいは壊死が認められた。

9.4.2、9.4.3 以下の非臨床データを踏まえ、避妊ガイダンスに従い、本剤の避妊期間を男性 3 ヵ月、女性 6 ヵ月に設定した。本剤は、マウス骨髄を用いた *in vivo* 小核試験において陽性を示し、染色体異常誘発能を有すると考えられた。マウスを用いた胚・胎児発生試験において、用いた最低用量（0.6mg/m^2、ヒト用量［500mg/m^2］の 0.0012 倍）から胎児体重の低下が、3mg/m^2 以上の用量（ヒト用量の 0.006 倍以上）で骨化遅延が、また 15mg/m^2 の用量（ヒト用量の 0.03 倍）で胎児奇形が観察された。ヒトにおけるペメトレキセドの血漿中消失半減期は 2.74 時間と速やかであった。

（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、9.4.2、9.4.3 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。

（解説）

本剤の母乳への分泌については十分な検討がなされておらず、詳細は不明であり、乳児に有害な影響を及ぼす可能性は否定できないことから、本剤投与期間中は授乳を中止すること。

（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。

（解説）

小児への使用経験がなく、安全性は確立していない。

（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。

（解説）

外国における本剤単剤での第Ⅱ相臨床試験 10 試験を統合して薬物動態を解析した結果、本剤の薬物動態に対する年齢の影響は認められていない[35]。しかしながら、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、慎重に投与すること。

７．相互作用

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（２）併用注意とその理由

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。

（解説）

◇非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）

非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）と併用した場合、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、慎重に投与すること。

［半減期の短い NSAIDs］

イブプロフェン、アスピリン併用時の本剤の薬物動態を検討したところ、以下の結果が得られている[36]。

本剤 500mg/m^2 と 1 日 4 回イブプロフェン 400mg（1.6g/日）を併用投与した場合、本剤の濃度曲線下面積 AUC は 20%増加、クリアランスは 17%低下、最高血中濃度 C_{max} は 15%上昇した。

本剤 500mg/m^2 とアスピリン 325mg を 1 日 4 回（1.3g/日）併用投与した場合、本剤の薬物動態は影響を受けなかった。従って、抗血栓治療や鎮痛薬として低用量～中用量アスピリンは併用可能だが、高用量アスピリン（≧1.3g/日）では本剤のクリアランスを低下させる可能性がある。

従って、軽度から中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 45～79mL/min）の患者に半減期の短い NSAIDs を投与する場合は、本剤投与の 2 日前から投与 2 日後の 5 日間はできる限り併用を控えること。併用が必要な場合は、骨髄抑制、腎毒性、消化器毒性など本剤の副作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。国内臨床試験では腎機能の程度に関わ

らず、本剤投与の 2 日前から投与 2 日後の 5 日間は併用を禁止していたことから、腎機能の正常な患者（クレアチニン・クリアランス≧80mL/min）に対しても慎重に併用すること。

［半減期の長い NSAIDs］

半減期の長い NSAIDs（ナブメトン、ナプロキセン、ピロキシカム等）併用時の本剤の薬物動態に関するデータは得られていないが、相互作用の可能性を勘案し、半減期の長い NSAIDs の投与を行う場合は、本剤投与の 5 日前から投与 2 日後の 8 日間はできる限り併用を控えること。併用が必要な場合は、骨髄抑制、腎毒性、消化器毒性など本剤の副作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

◇腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤

本剤は尿細管分泌と糸球体ろ過により主に腎臓から未変化体として排泄されることから、腎毒性を有する薬剤又は尿細管から分泌される薬剤（プロベネシド、ペニシリン等）の併用投与により本剤のクリアランスが遅延し、結果として血中濃度の増加により副作用が増強するおそれがある。

◇抗悪性腫瘍剤

一般的に抗悪性腫瘍剤では白血球減少、血小板減少などの骨髄抑制が認められる。本剤も同様に骨髄抑制が認められていることから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。併用投与に際しては減量を考慮に入れ、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

骨髄抑制発現時の本剤及びシスプラチンの減量に関する推奨事項は「Ⅴ. 治療に関する項目」参照。

８．副作用

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。

（１）重大な副作用と初期症状

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（頻度不明）、発熱性好中球減少（頻度不明）、汎血球減少症（頻度不明）があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.2 感染症

敗血症（頻度不明）、肺炎（頻度不明）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（頻度不明）**、アナフィラキシー**（頻度不明）

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（頻度不明）、クレアチニンクリアランス低下（頻度不明）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）（頻度不明）**、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）

（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

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。

（解説）

本剤が透析により除去可能かどうかは検討がなされておらず、詳細は不明である。また、過量投与時の本剤の特異的解毒剤は知られていない。症状に応じた支持療法やホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

外国及び国内臨床試験では、Grade4 の白血球数減少、3 日以上持続する Grade4 の好中球数減少、Grade4 の血小板数減少、Grade3 の血小板数減少を伴う出血及び Grade3/4 の粘膜炎を認めた場合、ホリナートカルシウムによる処置を実施することとしていた。

国内臨床試験においてホリナートカルシウムによる処置を実施した症例はない。

外国臨床試験で推奨されているホリナートカルシウムの静脈内投与の用法・用量を次に示す。

ホリナートカルシウム 100mg/m² を初回に静脈内投与した後、2 回目以降 50mg/m² を 6 時間ごとに 8 日間投与する。

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 本剤の溶解及び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 本剤 1 バイアルに日局生理食塩液を、ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」の場合 4.2mL、ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」の場合 20mL を注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は 25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して 100mL として用いる。

14.1.4 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24 時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

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。

（解説）

14.1.4 本剤を生理食塩液にて溶解したときの安定性試験成績に基づいている。また、防腐剤は含有していないため、溶解後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。なお、使用に際しては溶解液に濁りがないことを確認し、濁りが認められた場合は使用しないこと。

14.2 国内臨床試験ならびに外国臨床試験において、皮下、筋肉内投与での本剤の使用経験はなく、安全性及び有効性は確立していない。

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

15.2 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。［9.4.2、9.4.3 参照］

（解説）

マウスを用いた *in vivo* 小核試験において、小核を持つ多染性赤血球の増加が認められている。

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用 100mg「日医工 G」 ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」	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

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：アリムタ注射用 100mg/500mg

７．国際誕生年月日

不明

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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」	2016 年 8 月 15 日	22800AMX00524000	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日
ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」	2016 年 8 月 15 日	22800AMX00525000	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日

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

効能又は効果追加年月日：2024 年 1 月 31 日

販売名：ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」
　　ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」

内容　：「扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加された。

	新	旧
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	悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法及び用量	（現行どおり） 〈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。	悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 （略） ←記載なし

（__：効能又は効果追加に伴う変更箇所）

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	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ペメトレキセド点滴静注用 100mg「日医工 G」	4229401D2085	4229401D2085	128631101	622863101
ペメトレキセド点滴静注用 500mg「日医工 G」	4229401D1089	4229401D1089	128632801	622863201

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬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) 社内資料：溶解後の安定性試験
3) 社内資料：pH 変動試験，配合変化試験
4) 社内資料：フィルター吸着試験
5) Hanna N, et al.：J. Clin. Oncol. 2004；22：1589-1597 （PMID: 15117980）
6) Scagliotti G.V, et al.：J. Clin. Oncol. 2008；26：3543-3551（PMID: 18506025）
7) Scagliotti G.V, et al.：The Oncologist. 2009；14：253-263（PMID: 19221167）
8) Vogelzang N.J, et al.：J. Clin. Oncol. 2003；21：2636-2644（PMID: 12860938）
9) Niyikiza, C. et al. ：Mol. Cancer Ther., 1(7):545-552, 2002（PMID: 12479273）
10) Thodtmann, R. et al. ：J. Clin. Oncol., 17(10):3009-3016, 1999（PMID: 10506594）
11) Nakagawa K, et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2008；38：339-346（PMID: 18434338）
12)審査報告書（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日）
13) 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）
14) Ohe Y, et al.：Clin. Cancer Res. 2008；14：4206-4212（PMID: 18594001）
15) 審査報告書（アリムタ注射用：2009 年 5 月 20 日）
16) 審査報告書（ペメトレキセド点滴静注用「NK」：2023 年 3 月 27 日）
17) Heather W, et al.：N. Engl. J. Med. 2023；389：491-503（PMID: 37272513）
18) Habeck L.L, et al.：Mol. Pharmacol. 1995；48：326-333（PMID: 7651366）
19) Zhao R, et al.：Clin. Cancer Res. 2000；6：3687-3695（PMID: 10999762）
20) Shih C, et al.：Cancer Res. 1997；57：1116-1123（PMID: 9067281）
21) Britten C.D, et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. 1999；44：105-110（PMID: 10412943）
22) 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）
23) Chan D.C, et al.：Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2006；47：1278
24) Nakagawa K, et al.：Br. J. Cancer. 2006；95：677-682（PMID: 16940981）
25) 日本人患者における薬物動態（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.7.2.3.2.1.1）
26) 薬物動態学的相互作用（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.7.2.3.5.2.2、2.7.2.3.3.1）
27) Chay S.H, et al.：Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 1998；39：524-525
28) 組織分布（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.6.4.4.1）
29) 薬物動態試験：分布（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.6.5.5）
30) ヒト血漿における *in vitro* 蛋白結合率（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）
31) クリアランスと腎機能との関連（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.7.2.3.4.1.4）
32) Mita, A. C. et al.：J. Clin. Oncol. 2006；24(4)：552-562（PMID: 16391300）
33) Rusthoven, J. J. et al.：J. Clin. Oncol. 1999；17(4)：1194-1199（PMID: 10561178）
34) Cripps, C. et al.：Ann. Oncol. 1999；10(10)：1175-1179（PMID: 10586333）
35) Latz,J. et al.: Cancer Chem. Pharmacol. 2006；57(4)：401-411
36) Sweeney, C. J. et al.：Clin. Cancer Res. 2006；12(2)：536-542（PMID: 16428497）

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
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	**〈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。

＜DailyMed（USA）、2024 年 1 月検索＞

国　名	米国
会社名	Eli Lilly and Company
販売名	ALIMTA- pemetrexed disodium injection, powder, lyophilized, for solution
剤形・規格	injection, powder, lyophilized, for solution：

INDICATIONS AND USAGE

1.1 Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

ALIMTA® is indicated:

- in combination with pembrolizumab and platinum chemotherapy, for the initial treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC), with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.
- in combination with cisplatin for the initial treatment of patients with locally advanced or ・ metastatic, non-squamous NSCLC.
- as a single agent for the maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic, non-squamous NSCLC whose disease has not progressed after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy.
- as a single agent for the treatment of patients with recurrent, metastatic non-squamous, NSCLC after prior chemotherapy.

Limitations of Use: ALIMTA is not indicated for the treatment of patients with squamous cell, non-small cell lung cancer.

1.2 Mesothelioma

ALIMTA is indicated, in combination with cisplatin, for the initial treatment of patients with malignant pleural mesothelioma whose disease is unresectable or who are otherwise not candidates for curative surgery.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Non-Squamous NSCLC

- The recommended dose of ALIMTA when administered with pembrolizumab and platinum chemotherapy for the initial treatment of metastatic non-squamous NSCLC in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m2 as an intravenous infusion over 10 minutes administered after pembrolizumab and prior to carboplatin or cisplatin on Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles. Following completion of platinum-based therapy, treatment with ALIMTA with or without pembrolizumab is administered until disease progression or unacceptable toxicity. Please refer to the full prescribing information for pembrolizumab and for carboplatin or cisplatin.
- The recommended dose of ALIMTA when administered with cisplatin for initial treatment of locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m2 as an intravenous infusion over 10 minutes administered prior to cisplatin on Day 1 of each 21-day cycle for up to six cycles in the absence of disease progression or unacceptable toxicity.
- The recommended dose of ALIMTA for maintenance treatment of non-squamous NSCLC in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m2 as an intravenous infusion over 10 minutes on Day 1 of each 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy.
- The recommended dose of ALIMTA for treatment of recurrent non-squamous NSCLC in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m2 as an intravenous infusion over 10 minutes on Day 1 of each 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity.

2.2 Recommended Dosage for Mesothelioma

- The recommended dose of ALIMTA when administered with cisplatin in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m2 as an intravenous infusion over 10 minutes on Day 1 of each 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity.

2.3 Renal Impairment

- ALIMTA dosing recommendations are provided for patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater. There is no recommended dose for patients whose creatinine clearance is less than 45 mL/min.

2.4 Premedication and Concomitant Medications to Mitigate Toxicity

Vitamin Supplementation

- Initiate folic acid 400 mcg to 1000 mcg orally once daily, beginning 7 days before the first dose of ALIMTA and continuing until 21 days after the last dose of ALIMTA.
- Administer vitamin B_{12}, 1 mg intramuscularly, 1 week prior to the first dose of ALIMTA and

every 3 cycles thereafter. Subsequent vitamin B_{12} injections may be given the same day as treatment with ALIMTA. Do not substitute oral vitamin B_{12} for intramuscular vitamin B_{12}.

Corticosteroids

・Administer dexamethasone 4 mg orally twice daily for three consecutive days, beginning the day before each ALIMTA administration.

2.5 Dosage Modification of Ibuprofen in Patients with Mild to Moderate Renal Impairment Receiving ALIMTA

In patients with creatinine clearances between 45 mL/min and 79 mL/min, modify administration of ibuprofen as follows:

・Avoid administration of ibuprofen for 2 days before, the day of, and 2 days following administration of ALIMTA.

・Monitor patients more frequently for myelosuppression, renal, and gastrointestinal toxicity, if concomitant administration of ibuprofen cannot be avoided.

2.6 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Obtain complete blood count on Days 1, 8, and 15 of each cycle. Assess creatinine clearance prior to each cycle. Do not administer ALIMTA if the creatinine clearance is less than 45 mL/min.

Delay initiation of the next cycle of ALIMTA until:

・recovery of non-hematologic toxicity to Grade 0-2,

・absolute neutrophil count (ANC) is 1500 cells/mm3 or higher, and

・platelet count is 100,000 cells/mm3 or higher.

Upon recovery, modify the dosage of ALIMTA in the next cycle as specified in TABLE 1.

For dosing modifications for cisplatin, carboplatin, or pembrolizumab, refer to their prescribing information.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions[a]

Toxicity in Most Recent Treatment Cycle	ALIMTA Dose Modification for Next Cycle
Myelosuppressive toxicity	
ANC less than 500/mm3 and platelets greater than or equal to 50,000/mm3 OR Platelet count less than 50,000/mm3 without bleeding.	75% of previous dose
Platelet count less than 50,000/mm3 with bleeding	50% of previous dose
Recurrent Grade 3 or 4 myelosuppression after 2 dose reductions	Discontinue
Non-hematologic toxicity	

Any Grade 3 or 4 toxicities EXCEPT mucositis or neurologic toxicity OR Diarrhea requiring hospitalization	75% of previous dose
Grade 3 or 4 mucositis	50% of previous dose
Renal toxicity	Withhold until creatinine clearance is 45 mL/min or greater
Grade 3 or 4 neurologic toxicity	Permanently discontinue
Recurrent Grade 3 or 4 non-hematologic toxicity after 2 dose reductions	Permanently discontinue
Severe and life-threatening Skin Toxicity	Permanently discontinue
Interstitial Pneumonitis	Permanently discontinue

a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 2 (NCI CTCAE v2).

2.7 Preparation for Administration

- ALIMTA is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.1
- Calculate the dose of ALIMTA and determine the number of vials needed.
- Reconstitute ALIMTA to achieve a concentration of 25 mg/mL as follows:
  - Reconstitute each 100-mg vial with 4.2 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (preservative-free)
  - Reconstitute each 500-mg vial with 20 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (preservative-free)
  - Do not use calcium-containing solutions for reconstitution.
- Gently swirl each vial until the powder is completely dissolved. The resulting solution is clear and ranges in color from colorless to yellow or green-yellow. FURTHER DILUTION IS REQUIRED prior to administration.
- Store reconstituted, preservative-free product under refrigerated conditions [2-8°C (36-46°F)] for no longer than 24 hours from the time of reconstitution. Discard vial after 24 hours.
- Inspect reconstituted product visually for particulate matter and discoloration prior to further dilution. If particulate matter is observed, discard vial.
- Withdraw the calculated dose of ALIMTA from the vial(s) and discard vial with any unused portion.
- Further dilute ALIMTA with 0.9% Sodium Chloride Injection (preservative-free) to achieve a total volume of 100 mL for intravenous infusion.
- Store diluted, reconstituted product under refrigerated conditions [2-8°C (36-46°F)] for no more than 24 hours from the time of reconstitution. Discard after 24 hours.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。
（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	pemetrexed	D

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

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

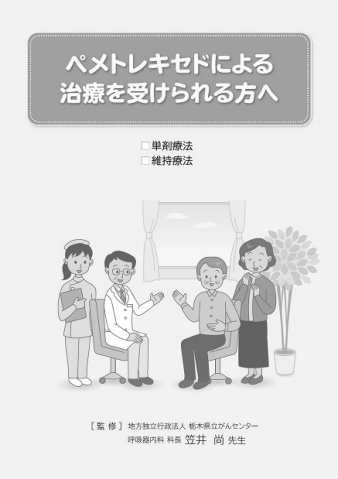
該当資料なし

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当資料なし

２．その他の関連資料

ペメトレキセドによる治療を受けられる方へ
（単剤療法、維持療法）



ペメトレキセドによる併用療法を受けられる方へ
（非小細胞肺がん、悪性胸膜中皮腫）