

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 2013年に準拠して作成

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

アリムタ[®]注射用 100mg
アリムタ[®]注射用 500mgAlimta[®] Injection

剤形	注射剤(凍結乾燥製剤)			
製剤の規制区分	劇薬, 処方箋医薬品 注意 - 医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	アリムタ注射用 100mg	1バイアル中ペトレキセドナトリウム水和物 151.7mg (ペトレキセドとして 108.5mg)		
	アリムタ注射用 500mg	1バイアル中ペトレキセドナトリウム水和物 713mg (ペトレキセドとして 510mg)		
一般名	ペトレキセドナトリウム水和物 (JAN) Pemetrexed Sodium Hydrate (JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	アリムタ注射用 100mg	2009年5月20日	2009年9月18日	2009年9月24日
	アリムタ注射用 500mg	2007年1月4日	2007年1月19日	2007年1月22日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社			
担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL: 0120-360-605 FAX: 078-242-9849 医療関係者向けホームページ: www.lillymedical.jp			

本IFは2019年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改定があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	1. 効能又は効果	9
1. 開発の経緯	1	2. 用法及び用量	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	3. 臨床成績	12
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 一般名	3	2. 薬理作用	23
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	31
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	31
5. 化学名(命名法)	3	2. 薬物速度論的パラメータ	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3. 吸 収	36
7. CAS 登録番号	3	4. 分 布	36
III. 有効成分に関する項目	4	5. 代 謝	37
1. 物理化学的性質	4	6. 排 泄	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. トランスポーターに関する情報	38
3. 有効成分の確認試験法	5	8. 透析等による除去率	38
4. 有効成分の定量法	5	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	39
IV. 製剤に関する項目	6	1. 警告内容とその理由	39
1. 剤 形	6	2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	41
2. 製剤の組成	6	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	42
3. 注射剤の調製法	7	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	42
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	5. 慎重投与内容とその理由	42
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42
6. 溶解後の安定性	7	7. 相互作用	44
7. 他剤との配合変化(物理的・化学的变化)	7	8. 副作用	45
8. 生物学的試験法	8	9. 高齢者への投与	67
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	67
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	11. 小児等への投与	67
11. 力価	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	67
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	13. 過量投与	67
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	14. 適用上の注意	68
14. その他	8	15. その他の注意	68
V. 治療に関する項目	9	16. その他	68
		IX. 非臨床試験に関する項目	69
		1. 薬理試験	69
		2. 毒性試験	69

X. 管理的事項に関する項目	73
1. 規制区分	73
2. 有効期間又は使用期限	73
3. 貯法・保存条件	73
4. 薬剤取扱い上の注意点	73
5. 承認条件等	73
6. 包装	73
7. 容器の材質	73
8. 同一成分・同効薬	74
9. 国際誕生年月日	74
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	74
11. 薬価基準収載年月日	74
12. 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	74
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	74
14. 再審査期間	74
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	74
16. 各種コード	74
17. 保険給付上の注意	74
XI. 文 献	75
1. 引用文献	75
2. その他の参考文献	76
XII. 参考資料	77
1. 主な外国での発売状況	77
2. 海外における臨床支援情報	78
XIII. 備 考	80
その他の関連資料	80

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、新規の葉酸拮抗剤であり、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することにより、強い抗腫瘍活性と広い抗腫瘍スペクトルを持つ。本剤は米国イーライリリー社において非臨床試験が開始され、1992年から米国、欧州で臨床試験が開始された。悪性胸膜中皮腫に対しては、1999年から米国及び欧州で本剤単独投与による第Ⅱ相試験及び本剤とシスプラチンの併用投与とシスプラチン単独投与を比較した第Ⅲ相試験が開始され、2004年2月に米国で2004年9月に欧州で承認された。なお、これらの試験では途中から本剤の副作用軽減の目的で葉酸及びビタミンB₁₂の併用投与が行われた。

本邦においては、外国の臨床試験成績を参考として2001年から固形癌患者を対象とした本剤単独投与による第Ⅰ相試験を開始した。また、本剤は悪性胸膜中皮腫に対して2004年11月に優先対面助言品目に指定され、2005年1月の第1回未承認薬使用問題検討会議では早急に検討が必要な抗がん剤として挙げられた。

このような状況において悪性胸膜中皮腫に対しては、本剤とシスプラチンとの併用投与による第Ⅰ/Ⅱ相試験を2005年に開始し、承認審査においては、優先審査品目の指定を受け2007年1月に承認された。

非小細胞肺癌に関しては、欧米において、化学療法既治療の非小細胞肺癌を対象に本剤とドセタキセルの比較試験が実施され、2004年8月に米国で2004年9月に欧州で承認された。その後、化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に本剤とシスプラチンの併用投与とゲムシタビンとシスプラチンの併用投与の比較試験が実施され2008年4月に欧州で2008年9月に米国で、化学療法初回治療で扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌を対象として承認された。また、その際、既存の化学療法既治療例での適応に対しても扁平上皮癌患者が除外された。

本邦においては、2004年10月より、化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象に第Ⅱ相試験を開始し、海外で実施された第Ⅲ相試験成績と合わせて2009年5月に承認された。

なお、本邦で実施した全ての臨床試験では葉酸及びビタミンB₁₂を併用投与した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することで抗腫瘍活性を示す新しい葉酸代謝拮抗剤で、中皮腫、非小細胞肺癌の腫瘍細胞に対して抗腫瘍活性を示した。(in vivo) (P23~30)
- (2) 悪性胸膜中皮腫患者に有用性が確認された世界で初めての薬剤であり、本剤とシスプラチンとの併用投与に関する外国第Ⅲ相試験で本剤とシスプラチン併用投与群に生存期間の延長が示されている(P=0.020; Log-rank 検定)。また、本剤とシスプラチンとの併用投与の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で日本人悪性胸膜中皮腫患者に対する腫瘍縮小効果は36.8%であった(アリムタ 500mg/m²+シスプラチン 75mg/m²)。(P13, 17, 19~20)
- (3) 非小細胞肺癌では、本剤とシスプラチンの併用投与はゲムシタビンとシスプラチンの併用投与と比較した外国第Ⅲ相試験で非劣性が示された(ハザード比 0.94、95%信頼区間 0.84-1.05、P<0.0001、Wald 検定)。また、組織型別の生存期間を検討した結果、非扁平上皮癌^{注1)}の患者において有意な生存期間の延長が示されている(ハザード比 0.81、95%信頼区間 0.70-0.94、P=0.005、Cox 比例ハザードモデル解析)(P13~16, 18, 21)
- (4) 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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
- (5) 悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、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 25 例中 1 例に認められ、主な副作用は、悪心(96.0%)、ヘモグロビン減少(96.0%)、食欲不振(88.0%)、好中球減少(84.0%)、赤血球減少(84.0%)、白血球減少(80.0%)、嘔吐(72.0%)、リンパ球減少(64.0%)、倦怠感(56.0%)、血中尿素増加(52.0%)であった。(P17, 55～56)

非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相試験において、本剤(500mg/m²又は1,000mg/m²^{注2)}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、主な副作用は、AST(GOT)上昇(76.9%)、発疹(73.8%)、白血球減少(71.6%)、ALT(GPT)上昇(71.6%)、好中球減少(64.4%)、食欲不振(56.9%)、ヘモグロビン減少(54.2%)、悪心(53.8%)、LDH 上昇(52.0%)、リンパ球減少(51.1%)であった。(P18, 57～58)

外国での第Ⅲ相試験の本剤とシスプラチンと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 1065 例中 12 例に認められ、そのうち 3 例は葉酸及びビタミン B₁₂が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象 1007 例(葉酸及びビタミン B₁₂併用群)中に認められた主な副作用は、悪心(60.5%)、疲労(43.5%)、嘔吐(42.5%)、好中球減少(33.5%)、ヘモグロビン減少(31.9%)、食欲不振(25.5%)、白血球減少(23.6%)であった。

外国での第Ⅲ相試験の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、主な副作用は、疲労(34.0%)、悪心(30.9%)、食欲不振(21.9%)であった。

重大な副作用として、骨髄抑制、間質性肺炎、重度の下痢、脱水、腎不全が認められている。(P20～21, 60)

^{注1)}非扁平上皮癌:扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌

^{注2)}本剤の承認された1回用量は500mg/m²(体表面積)。「用法・用量」の項参照

II. 名称に関する項目

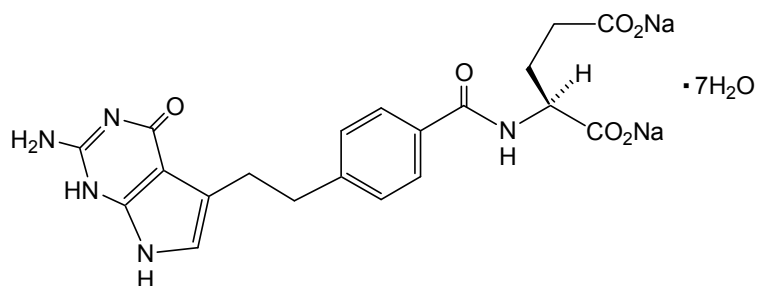
1. 販売名

- (1) 和名: アリムタ®注射用 100mg、アリムタ®注射用 500mg
- (2) 洋名: Alimta® Injection
- (3) 名称の由来: 特になし

2. 一般名

- (1) 和名: ペメトレキセドナトリウム水和物(JAN)
- (2) 洋名: Pemetrexed Sodium Hydrate(JAN)
- (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

$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$
597.48

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

LY231514(治験番号)

7. CAS 登録番号

357166-29-1

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

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性(25°C)

溶媒	溶解濃度(mg/mL)	溶解性
水	> 100, 1000 \geq	溶けやすい
希水酸化ナトリウム試液	> 100, 1000 \geq	溶けやすい
メタノール	> 33.3, 100 \geq	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸	> 0.1, 1 \geq	極めて溶けにくい
エタノール (99.5)	> 0.1, 1 \geq	極めて溶けにくい

各種緩衝液に対する溶解性(25°C)

緩衝液 ^{注1)}	溶解濃度(mg/mL)	溶解性
pH 2.0	< 0.1	ほとんど溶けない ^{注2)}
pH 4.0	> 33.3, 100 \geq	やや溶けやすい
pH 6.0	> 100, 1000 \geq	溶けやすい
pH 7.0	> 100, 1000 \geq	溶けやすい
pH 10.0	> 100, 1000 \geq	溶けやすい

注1) ブリットンロビンソン広域緩衝液を用いた。

注2) ゲル状を呈した。

(3) 吸湿性

相対湿度 95%~15%において安定である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

明確な融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=11.34$ 、 $pK_{a2}=4.37$ 、 $pK_{a3}=3.23$ 、 $pK_{a4}=2.22$

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

水溶液(56mg/mL)のpHは8.0であった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試 験	保存条件			保存期間	結 果	
	温度	相対湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	48 ヶ月	変化なし	
加 速 試 験	40℃	75%RH	暗所	6 ヶ月	変化なし	
苛 酷 試 験	温 度	60℃	—	暗所	6 ヶ月	水分が減少し、類縁物質が増加した。
	湿 度	25℃	90%RH	暗所	6 ヶ月	変化なし
	温度及び湿度	40℃	75%RH	暗所	6 ヶ月	変化なし
	光	なりゆき温度	—	キセノンランプ	138 万 lx・hr (680W・hr/m ²)	水分が減少した以外は変化なし

(2) 強制分解による生成物

酸化による分解物

3. 有効成分の確認試験法

核磁気共鳴スペクトル測定法

ナトリウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名		アリムタ®注射用 100mg	アリムタ®注射用 500mg
区別		用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥製剤)	
外観 及び 性状	規格	無色ガラスバイアル 1 バイアル中に ペムレキセドナトリウム水和物 151.7mg (ペムレキセドとして 108.5mg)	無色ガラスバイアル 1 バイアル中に ペムレキセドナトリウム水和物 713mg (ペムレキセドとして 510mg)
	性状	白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

- 溶解時の pH: 6.6～7.8 (ペムレキセドとして 25mg/mL(生理食塩液))
pH6.8～8.0 で薬液を調製した場合、本剤は物理的・化学的に安定であった。
- 溶解時の浸透圧比(生理食塩液に対する比):
アリムタ®注射用 100mg : 約1 (ペムレキセドとして 1mg/mL(生理食塩液))
アリムタ®注射用 500mg : 約1 (ペムレキセドとして 5mg/mL(生理食塩液))
- 溶解時の比重
1.02g/mL (20°C及び 25°C、ペムレキセドとして 25mg/mL(生理食塩液))

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

販売名	アリムタ®注射用 100mg	アリムタ®注射用 500mg
成分・含量 (1 バイアル中)	ペムレキセドナトリウム水和物 151.7mg (ペムレキセドとして 108.5mg)	ペムレキセドナトリウム水和物 713mg (ペムレキセドとして 510mg)

(2) 添加物

販売名		アリムタ®注射用 100mg		アリムタ®注射用 500mg	
成分・含量 (1 バイアル中)	添加物	D-マンニトール	106.4mg	D-マンニトール	500mg
		pH 調節剤	適量	pH 調節剤	適量

(3) 電解質の濃度

アリムタ®注射用 100mg : Na⁺: 0.47mEq

アリムタ®注射用 500mg : Na⁺: 2.34mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

- (1) 本剤1バイアルに日局生理食塩液をアリムタ®注射用 100mg の場合 4.2mL、アリムタ®注射用 500mg 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。
- (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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤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	
	温度	相対湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ガラスバイアル	36 ヶ月	変化なし	
加 速 試 験	40℃	75%RH	暗所	ガラスバイアル	6 ヶ月	変化なし	
苛 酷 試 験	温 度	60℃	—	暗所	ガラスバイアル	6 ヶ月	変化なし
	湿 度	30℃	70%RH	暗所	ガラスバイアル	24 ヶ月	変化なし
	光	なりゆき室温	—	キセノンランプ	ガラスバイアル	120 万 lx・hr (200W・hr/m ²)	変化なし

6. 溶解後の安定性

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果
	温度	相対湿度	光			
再調製溶液安定性試験 (生理食塩液)	5℃	—	暗所	ガラスバイアル	48 時間	変化なし

7. 他剤との配合変化(物理的・化学的変化)

5℃で 48 時間、本剤を溶解した液の物理的・化学的安定性を検討した結果、生理食塩液、5%ブドウ糖液、注射用水、2.5%ブドウ糖・0.45%塩化ナトリウム液では、変化は見られなかったが、リンゲル液及び乳酸リンゲル液では、濁りもしくは沈殿を生じた。

(参考: XIII備考, その他の関連資料「各種薬剤との配合変化に関する文献情報」)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 3. 有効成分の各種条件下における安定性 (2) 強制分解による生成物」の項参照

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

14. その他

該当しない

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 術後補助化学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。
2. 悪性胸膜中皮腫においては、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。
3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌においては、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。[「臨床成績」の項参照]

<理由>

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。
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。
3. 非小細胞肺癌を対象とした外国第Ⅲ相試験^{1) 2)}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^{2) 61)}。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。[(2)臨床効果 2)「外国の臨床試験」の項参照]

1) Hanna, N. et al. : J. Clin. Oncol., 22(9): 1589-1597, 2004 (ONC10113)

2) Scagliotti, G. V. : J. Clin. Oncol., 26(21): 3543-3551, 2008 (ONC13302)

61) Scagliotti, G. V. et al. : The Oncologist., 14: 253-263, 2009 (ONC13737)

2. 用法及び用量

(1) 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。

(2) 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。
 - (1) 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。
 - (2) 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。
2. 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、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。
3. 悪性胸膜中皮腫に対して、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。
4. 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一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。

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。

(注射液の調製法)

本剤1バイアルに日局生理食塩液をアリムタ®注射用100mg の場合4.2mL、アリムタ®注射用500mg 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25 mg/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100 mLとして用いる。

<理由>

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³⁾では、当初、葉酸、ビタミン B₁₂ 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 7%(3/43 例)に認められた。また、同時期に行った多変量解析⁴⁾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 B₁₂ 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³⁾においても、試験期間途中から葉酸、ビタミン B₁₂ 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 B₁₂ 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 B₁₂ を併用すること。

2. 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 75 mg/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⁵⁾。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・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)シスプラチンの添付文書参照

3. 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。
4. 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。

3) Vogelzang, N. J. et al. :J. Clin. Oncol., 21(14):2636-2644, 2003 (ONC09524)

4) Niyikiza, C. et al. :Mol. Cancer Ther., 1(7):545-552, 2002 (ONC11901)

5) Thodtmann, R. et al. :J. Clin. Oncol., 17(10):3009-3016, 1999 (ONC06381)

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

非小細胞肺癌について

評価資料◎ 参考資料○

phase	対象癌腫	国内外	概要	有効性	安全性	引用文献番号
第Ⅱ相	非小細胞肺癌	国内	本剤 500mg/m ² と 1000mg/m ² の単独投与試験(化学療法既治療例)	◎	◎	6)
第Ⅲ相	非小細胞肺癌	外国	本剤 500mg/m ² 単独投与とドセタキセル 75mg/m ² 単独投与の比較試験(化学療法既治療例)	◎	◎	1)
第Ⅲ相	非小細胞肺癌	外国	本剤 500mg/m ² +シスプラチン 75mg/m ² とゲムシタビン+シスプラチンの比較試験(化学療法未治療例)	◎	◎	2)
第Ⅱ相	非小細胞肺癌	外国	本剤 500mg/m ² 単独投与試験(化学療法既治療例)	○		7)
第Ⅱ相	非小細胞肺癌	外国	本剤 500mg/m ² 単独投与と本剤投与後ゲムシタビン投与の比較試験(高齢者又はシスプラチンが適応にならない患者)	○	○	8)
第Ⅱ相	非小細胞肺癌	外国	本剤 600mg/m ² 単独投与試験(化学療法未治療例)	○		9)
第Ⅰ相	固形癌	国内	本剤単独投与の第Ⅰ相試験	○	○	10)
第Ⅰ相	固形癌	外国	本剤単独投与と葉酸の併用第Ⅰ相試験	○	○	11)
第Ⅱ相	非小細胞肺癌	外国	本剤 500mg/m ² +シスプラチン 75mg/m ² の併用投与試験(化学療法未治療例)	○	○	12)
第Ⅱ相	非小細胞肺癌	外国	本剤 500mg/m ² +シスプラチン 75mg/m ² の併用投与試験(化学療法未治療例)	○	○	13)
第Ⅱ相	非小細胞肺癌	外国	本剤+カルボプラチンと本剤+オキサリプラチンの比較試験(化学療法未治療例)	○	○	14)
第Ⅰ/ Ⅱ相	Ⅱ相部分: 非小細胞肺癌	外国	本剤とビノレルピンの併用投与試験(化学療法未治療例)	○	○	15)
第Ⅱ相	非小細胞肺癌	外国	本剤とゲムシタビンの併用投与試験(化学療法未治療例)	○	○	16)
第Ⅱ相	非小細胞肺癌	外国	本剤とゲムシタビンの併用投与試験(化学療法未治療例)	○	○	17)
第Ⅱ相	乳癌	外国	本剤 500mg/m ² 単独投与試験(化学療法既治療例)		○	18)
第Ⅱ相	乳癌	外国	本剤 500mg/m ² 単独投与試験(化学療法既治療例)		○	19)
第Ⅱ相	悪性胸膜中皮腫	外国	本剤 500mg/m ² 単独投与試験(化学療法未治療例)		○	20)
第Ⅱ相	乳癌	外国	本剤 500mg/m ² 単独投与試験(化学療法未治療例)		○	21)
第Ⅱ相	尿路上皮癌	外国	本剤 500mg/m ² 単独投与試験(化学療法既治療例)		○	22)
第Ⅲ相	悪性胸膜中皮腫	外国	本剤 500mg/m ² +BSC(ベストサポーティブケア)とBSCの比較試験(化学療法既治療例)		○	23)
第Ⅱ相	膀胱癌	外国	本剤 500mg/m ² 単独投与試験(化学療法既治療例)		○	24)
第Ⅱ相	乳癌	外国	本剤 600mg/m ² と 900mg/m ² の単独投与試験(化学療法未治療例)		○	25)
第Ⅰ/ Ⅱ相	悪性胸膜中皮腫	国内	本剤とシスプラチンの併用投与試験(化学療法未治療例)		○	26)

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験

- ① 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 相試験において、本剤及びシスプラチンを投与された症例の奏効率は 36.8% (19 例中 PR7 例) であった²⁶⁾。
- ② 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 相試験において、本剤を投与された症例の奏効率は 18.5% (108 例中 PR20 例) であった⁶⁾。

26) Nakagawa, K. : Jpn. J. Clin. Oncol., 38(5): 339-346, 2008 (ONC13187)

6) Ohe, Y. et al. : Clin. Cancer Res., 14(13): 4206-4212, 2008 (ONC13264)

2) 外国臨床試験

- ① 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 相試験における、本剤及びシスプラチン併用投与群及びシスプラチン単独投与群 (未承認)^{注 1)} の成績は、次表のとおりであった³⁾。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。

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

	本剤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)

3) Vogelzang, N. J. et al. : J. Clin. Oncol., 21(14):2636-2644, 2003 (ONC09524)

- ② 非小細胞肺癌患者 (化学療法未治療) を対象に米国ほか 26 カ国で実施された第 III 相試験における、本剤及びシスプラチン併用投与群とゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群の成績は、次表及び図のとおりであった。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。

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

	本剤及びシスプラチン併用投与群 ^{注 1)}	ゲムシタビン及びシスプラチン 併用投与群 ^{注 2)}
N ^{注 3)}	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 4)} p 値 < 0.0001 ^{注 5)}	

注 1) 本剤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、本剤 500mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² を投与

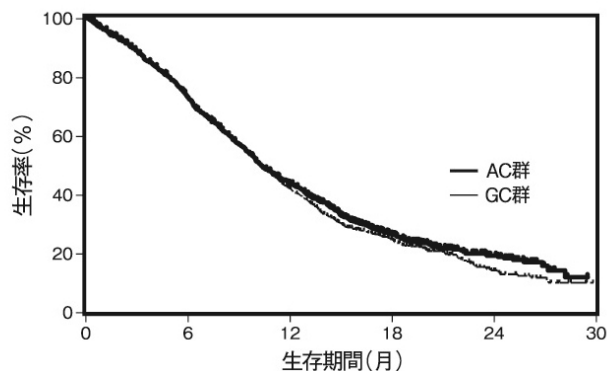
注 2) ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群: 21 日を 1 コースとして第 1 日目、8 日目に、ゲムシタビン 1250mg/m² 及び第 1 日目にシスプラチン 75mg/m² を投与

注 3) すべての無作為割付された症例

注 4) 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 5) ワルド検定 (非劣性に関する検定)

2) Scagliotti, G. V. : J. Clin. Oncol., 26(21): 3543-3551, 2008 (ONC13302)



A群	283	174	51	2	0	A群:本剤投与群
D群	288	158	50	4	0	D群:ドセタキセル投与群

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)に対する生存率の推移

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。

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

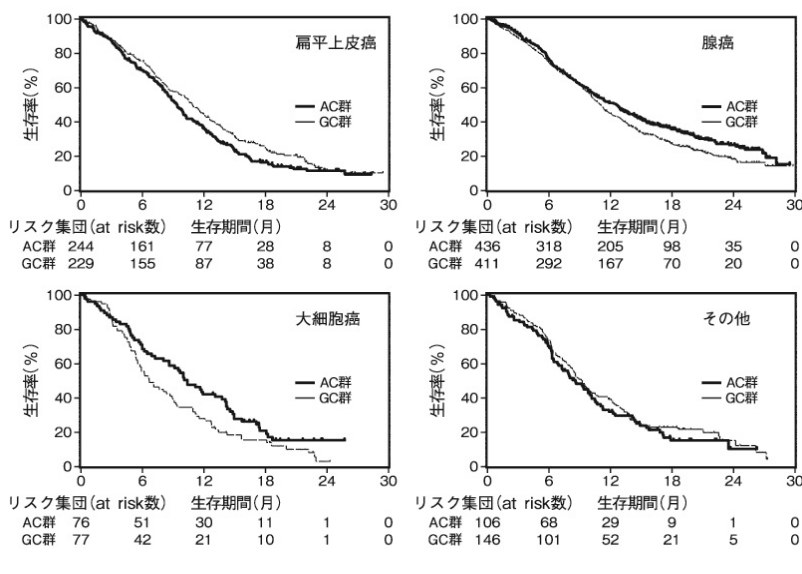
組織型別部分集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)				ハザード比 ^{注1)} 、 ^{注2)} (95%信頼区間)
	本剤及びシスプラチン 併用投与群		ゲムシタビン及びシスプラチン 併用投与群		
扁平上皮癌 (N=473)	9.4 (8.4-10.2)	N=244	10.8 (9.5-12.1)	N=229	1.23 (1.00-1.51)
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436	10.9 (10.2-11.9)	N=411	0.84 (0.71-0.99)
大細胞癌 (N=153)	10.4 (8.6-14.1)	N=76	6.7 (5.5-9.0)	N=77	0.67 (0.48-0.96)
その他 ^{注3)} (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1) ハザード比が1を下回る場合は本剤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2) 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3) 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

61) Scagliotti, G. V. et al. : The Oncologist., 14: 253-263, 2009 (ONC13737)



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)に対する組織型別生存率の推移

③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相試験における、本剤投与群及びドセタキセル投与群^{注1)}の成績は、次表及び図のとおりであった¹⁾。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。

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

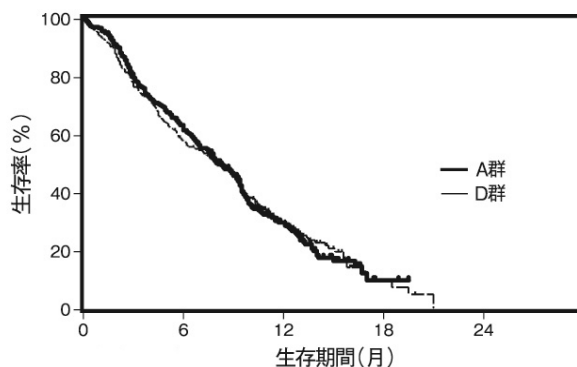
	本剤投与群	ドセタキセル投与群 ^{注1)}
N ^{注2)}	283	288
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.3 (7.0~9.4)	7.9 (6.3~9.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.99(0.82-1.20) p値=0.251 ^{注3)}	

注1)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2)すべての無作為割付された症例

注3)ワルド検定(非劣性に関する検定)

1) Hanna, N. et al. : J. Clin. Oncol., 22(9): 1589-1597, 2004 (ONC10113)



リスク集団 (at risk 数)

AC群	862	598	341	146	45	0	AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群	863	590	327	139	34	0	GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

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

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。

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

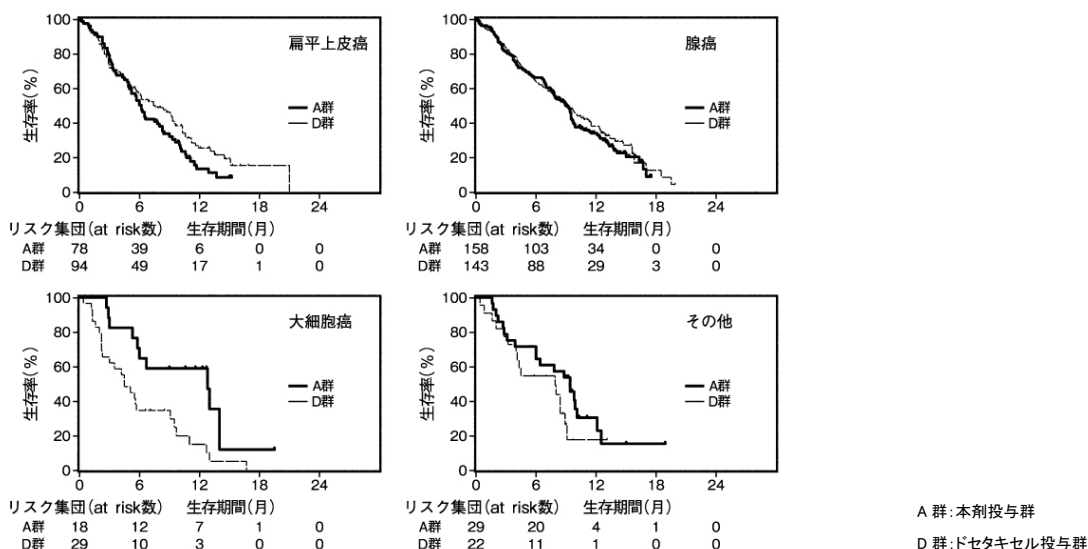
組織型別部分集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)				ハザード比 ^{注1),注2)} (95%信頼区間)
	本剤投与群		ドセタキセル群		
扁平上皮癌 (N=172)	6.2 (4.9-8.0)	N=78	7.4 (5.6-9.5)	N=94	1.56 (1.08-2.26)
腺癌 (N=301)	9.0 (7.6-9.6)	N=158	9.2 (7.5-11.3)	N=143	0.92 (0.69-1.22)
大細胞癌 (N=47)	12.8 (5.8-14.0)	N=18	4.5 (2.3-9.1)	N=29	0.27 (0.11-0.63)
その他 ^{注3)} (N=51)	9.4 (6.0-10.1)	N=29	7.9 (4.0-8.9)	N=22	0.57 (0.27-1.20)

注1)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2)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3)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

61) Scagliotti, G. V. et al. : The Oncologist., 14: 253-263, 2009 (ONC13737)



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

なお、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、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。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回の本剤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。

(3) 臨床薬理試験

固形癌患者31例(非小細胞肺癌19例、悪性胸膜中皮腫7例、直腸癌1例、胸腺腫2例、胞巣状軟部肉腫1例、原発不明1例)を対象に、ペトレキセド単独投与による第Ⅰ相試験を実施した¹⁰⁾。21日を1コースとして第1日目にペトレキセド300~1200mg/m²を投与した。なお、葉酸及びビタミンB₁₂は以下用量で併用した。

葉酸:ペトレキセド投与開始日の7日以上前から1日1回、葉酸500μgを含有する総合ビタミン剤1gを経口投与し最終投与日の21日後まで可能な限り継続

ビタミンB₁₂:ペトレキセド投与開始日の7日以上前に1000μgを筋肉内投与。その後、9週ごとに投与し、最終投与日の21日後まで可能な限り継続

投与量1200mg/m²において、投与6例中2例(グレード3の発疹1例、グレード3の感染1例)に用量制限毒性(DLT)が認められたため、最大耐量(MTD)は1200mg/m²、推奨用量は1000mg/m²と決定した。

10) Nakagawa, K. et al. :Br. J. Cancer, 95(6):677-682, 2006 (ONC12274)

注)上記は本剤の承認用法・用量とは一部異なる。(「2. 用法及び用量」の項参照)

(参考:外国人データ)以下の試験では葉酸、ビタミンB₁₂は併用されていない。

- ・固形癌患者を対象に、21日を1コースとしてペトレキセド0.2~5.2mg/m²を5日間連続投与する第Ⅰ相試験が実施され、DLTは好中球減少、可逆的な肝機能検査値異常、MTDは4.0mg/m²とされた²⁷⁾。
- ・固形癌患者を対象に、42日を1コースとしてペトレキセド10~40mg/m²を週1回4週連続投与する第Ⅰ相試験が実施され、DLTは好中球減少、MTDは40mg/m²、推奨用量は30mg/m²とされた²⁸⁾。
- ・固形癌患者を対象に、21日を1コースとして第1日目にペトレキセド50~700mg/m²を投与する第Ⅰ相試験が実施され、DLTは好中球減少、血小板減少、累積疲労、MTDは600mg/m²とされた²⁹⁾。

27) McDonald, A. C. et al. :Clin. Cancer Res., 4(3):605-610, 1998 (ONC07703)

28) Rinaldi, D. A. et al. :Classic Papers and Current Comments, 4(1):72-81, 1999 (ONC07031)

29) Rinaldi, D. A. et al. :Cancer Chemo. & Pharmacol., 44(5):372-380, 1999 (ONC07252)

注)上記は本剤の承認用法・用量とは異なる。(「2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 探索的試験

<悪性胸膜中皮腫>

化学療法治療歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象に、ペトレキセドとシスプラチンの併用療法の推奨用量を決定する第Ⅰ相部分と、本推奨用量における有効性、安全性を検討する第Ⅱ相部分からなる第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した²⁶⁾。

—方法—

第Ⅰ相部分:21日を1コースとして第1日目にペトレキセド 500mg/m²、シスプラチン 60~75mg/m²を投与。

第Ⅱ相部分:第Ⅰ相部分で決定された推奨用量を用いて12例で検討した。なお、第Ⅰ相部分の推奨用量投与例と合わせ、有効性、安全性を評価した。本試験では葉酸及びビタミンB₁₂を以下の用量で併用した。

葉酸:ペトレキセド投与開始日の7日以上前から1日1回、葉酸 500μgを含有する総合ビタミン剤1gを経口投与し最終投与日から22日目まで可能な限り継続

ビタミンB₁₂:ペトレキセド投与開始日の7日以上前に1000μgを筋肉内投与。その後、9週ごとに投与し、最終投与日から22日目まで可能な限り継続

—成績—

主要評価項目:臨床推奨用量/奏効率

第Ⅰ相部分で、推奨用量はペトレキセド 500mg/m²+シスプラチン 75mg/m²(レベル1)と決定され、DLTは薬剤性肺臓炎1例、好中球減少による投与延期1例であった。

推奨用量(ペトレキセド 500mg/m²+シスプラチン 75mg/m²)での奏効率:36.8%(PR7例/19例)

副次的評価項目:有害事象の種類・発現頻度など

本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与と症例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副作用は、悪心(96.0%)、ヘモグロビン減少(96.0%)、食欲不振(88.0%)、好中球減少(84.0%)、赤血球減少(84.0%)、白血球減少(80.0%)、嘔吐(72.0%)、リンパ球減少(64.0%)、倦怠感(56.0%)、血中尿素増加(52.0%)であった。(詳細は[表14]「悪性胸膜中皮腫承認時国内臨床試験での副作用発現頻度一覧表」P55~56参照)

抗腫瘍効果(最良総合効果)の結果

		例数	CR	PR	SD	PD	NE ^{注)}	奏効例
			例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
第Ⅰ相部分	レベル-1	6例	0(0.0)	6(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(100.0)
	レベル1	7例	0(0.0)	2(28.6)	2(28.6)	2(28.6)	1(14.3)	2(28.6)
第Ⅱ相部分(レベル1)		12例	0(0.0)	5(41.7)	3(25.0)	4(33.3)	0(0.0)	5(41.7)
推奨用量投与例(レベル1)		19例	0(0.0)	7(36.8)	5(26.3)	6(31.6)	1(5.3)	7(36.8)

注)評価不能

レベル-1:ペトレキセド 500mg/m²+シスプラチン 60mg/m²

レベル1:ペトレキセド 500mg/m²+シスプラチン 75mg/m²

26)Nakagawa, K. : Jpn. J. Clin. Oncol, 38(5): 339-346, 2008 (ONC13187)

<非小細胞肺癌>

全身化学療法による治療歴(1又は2レジメン)を有する進行非小細胞肺癌患者を対象に、ペトレキセドの有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験を実施した⁶⁾。

—方法—

葉酸及びビタミン B₁₂ 併用下、21 日を 1 コースとして第 1 日目にペトレキセド 500mg/m² 又は 1,000mg/m² を投与した。

—成績—

主要評価項目: 奏効率

ペトレキセド 500mg/m² 投与群の奏効率は 18.5%(90%信頼区間: 12.6~25.8%)、1,000mg/m² 投与群の奏効率は 14.8%(90%信頼区間: 9.5~21.6%)だった。

抗腫瘍効果の結果

ペトレキセド	例数	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	NE (%)	CR+PR (奏効率)
500mg/m ²	108 例	0(0.0)	20(18.5)	40(37.0)	48(44.4)	0(0.0)	20(18.5)
1,000mg/m ²	108 例	0(0.0)	16(14.8)	34(31.5)	58(53.7)	0(0.0)	16(14.8)

副次的評価項目: 奏効期間/無増悪生存期間など

ペトレキセド 500mg/m² 投与群の奏効例 20 例における奏効期間中央値は 4.7 カ月、ペトレキセド 1,000mg/m² 投与群の奏効例 16 例における奏効期間中央値は 3.8 カ月だった。また、ペトレキセド 500mg/m² 投与群 108 例の無増悪生存期間中央値は 3.0 カ月、ペトレキセド 1,000mg/m² 投与群 108 例の無増悪生存期間中央値は 2.4 カ月だった。

副作用

ペトレキセド(500mg/m² または 1,000mg/m² 注)投与)との因果関係が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。安全性評価対象 225 例中に認められた主な副作用は、AST(GOT)上昇(76.9%)、発疹(73.8%)、白血球減少(71.6%)、ALT(GPT)上昇(71.6%)、好中球減少(64.4%)、食欲不振(56.9%)、ヘモグロビン減少(54.2%)、悪心(53.8%)、LDH 上昇(52.0%)、リンパ球減少(51.1%)であった。(詳細は[表 15]「非小細胞肺癌承認時国内臨床試験での副作用発現頻度一覧表」P57~58 参照)

6) Ohe, Y. et al.: Clin. Cancer Res., 14(13): 4206-4212, 2008 (ONC13264)

注) 上記は本剤の承認用法・用量とは異なる。(「2. 用法及び用量」の項参照)

(参考: 外国データ)

化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象にペトレキセド 500mg/m² を 21 日毎に投与する第Ⅱ相試験⁷⁾、化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象にペトレキセド 600mg/m² を 21 日毎に投与する第Ⅱ相試験⁹⁾を実施し、奏効率は、それぞれ 8.9%(79 例中 CR1 例、PR6 例)、17.6%(51 例中 PR9 例)であった。また、化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象にペトレキセド 500mg/m² とシスプラチン 75mg/m² の併用療法による 2 つの第Ⅱ相試験^{12) 13)}を実施し、奏効率は、それぞれ 36.1%(36 例中 PR13 例)、44.8%(29 例中 PR13 例)だった。なお、上記の試験では葉酸、ビタミン B₁₂ は併用されていない。

7) Smit, E. F. et al. : Ann. Oncol., 14: 455-460, 2003 (ONC09102)

9) Clarke, S. J. et al. : Ann. Oncol., 13: 737-741, 2002 (ONC10209)

12) Manegold, C. et al. : Ann. Oncol., 11(4): 435-440, 2000 (ONC10663)

13) Shepherd, F. A. et al. : Cancer, 92(3): 595-600, 2001 (ONC10018)

注) 上記は本剤の承認用法・用量とは異なる。(「2. 用法及び用量」の項参照)

(5)検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

(外国人データ)

<悪性胸膜中皮腫>

化学療法治療歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象にペトレキセドとシスプラチンの併用療法とシスプラチン単独療法の有効性、安全性を比較した第Ⅲ相試験が米国、ドイツ、フランスなど 20 カ国で実施された³⁾。

－方法－

ペトレキセド/シスプラチン群: ペトレキセド 500mg/m²+シスプラチン 75mg/m²、21 日を 1 コースとし両剤とも第 1 日目に投与。

シスプラチン群: シスプラチン 75mg/m²、21 日を 1 コースとして第 1 日目に投与。

両群とも以下の併用薬を投与。なお、本試験では当初、葉酸、ビタミン B₁₂ を併用していなかったが、1999 年 12 月から毒性軽減の目的で併用した。

デキサメタゾン: ペトレキセド投与前日から投与翌日まで 4mg を 1 日 2 回経口投与

葉酸: ペトレキセド初回投与 1~3 週間前から最終投与終了後 1~3 週間まで 1 日 1 回 350~1000 μg を経口投与

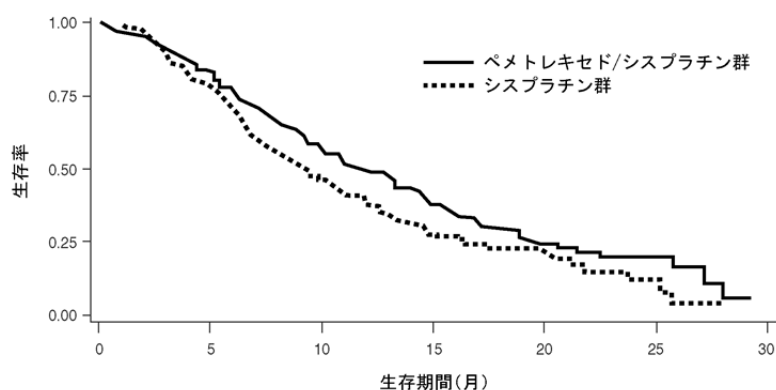
ビタミン B₁₂: ペトレキセド初回投与 1~3 週間前に 1000 μg を筋肉内投与。その後、ペトレキセド投与中止後まで 9 週ごとに投与

－成績－

主要評価項目: 生存期間

ペトレキセド/シスプラチン群 226 例の生存期間中央値(MST)は 12.1 カ月(95%信頼区間: 10.0~14.4 カ月)、シスプラチン群 222 例の MST は 9.3 カ月(95%信頼区間: 7.8~10.7 カ月)であり、ペトレキセド/シスプラチン群は統計学的に有意に生存期間を延長させた(log rank p=0.02)。

登録例中、全試験期間通じて葉酸、ビタミン B₁₂ を併用した集団(FS)は、ペトレキセド/シスプラチン群では 168 例で MST は 13.3 カ月(95%信頼区間: 11.4~14.9 カ月)、シスプラチン群では 163 例で MST は 10.0 カ月(95%信頼区間: 8.4~11.9 カ月)であった。



副次的評価項目: 奏効率、無増悪期間など

評価対象全例では、ペトレキセド/シスプラチン群が 41.3%(93 例/225 例^{注)})、シスプラチン群が 16.7%(37 例/222 例)で、ペトレキセド/シスプラチン群がシスプラチン群より有意に高い奏効率を示した(Fisher exact test p<0.001)。

FS 集団では、ペトレキセド/シスプラチン群が 45.5%(76 例/167 例^{注)})、シスプラチン群が 19.6%

(32 例/163 例)で、ペトレキセド/シスプラチン群がシスプラチン群より有意に高い奏効率を示した (Fisher exact test $p < 0.001$)。

無増悪期間は、評価対象全例では、ペトレキセド/シスプラチン群が 5.7 カ月、シスプラチン群が 3.9 カ月とペトレキセド/シスプラチン群がシスプラチン群より有意な延長を示した (log rank $p = 0.001$)。FS 集団ではペトレキセド/シスプラチン群が 6.1 カ月、シスプラチン群が 3.9 カ月であった。

注) ペトレキセド/シスプラチン群の 1 例は、ベースラインに測定可能病変を有さず、解析除外した。

副作用

ペ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。安全性評価対象 168 例 (葉酸及びビタミン B₁₂ 併用群) 中に認められた主な副作用は、悪心 (82.1%)、嘔吐 (56.5%)、好中球減少 (56.0%)、白血球減少 (53.0%)、疲労 (47.6%)、ヘモグロビン減少 (26.2%)、血小板減少 (23.2%)、口内炎 (23.2%)、食欲不振 (20.2%) であった。(詳細は [表 16] 「悪性胸膜中皮腫承認時外国臨床試験での副作用発現頻度一覧表」P59 参照)

3) Vogelzang, N. J. et al. : J. Clin. Oncol., 21(14):2636-2644, 2003 (ONC09524)

<非小細胞肺癌>

(化学療法既治療例)

化学療法歴を有する非小細胞肺癌患者を対象に、ペトレキセドとドセタキセルの有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相試験が米国、ドイツ、台湾、ブラジル、ポルトガルなど 23 カ国で実施された¹⁾。

—方法—

ペトレキセド投与群は、21 日を 1 コースとし、1 日目にペトレキセド 500mg/m² を投与した。毒性発現の軽減を目的に葉酸及びビタミン B₁₂ を投与したほか、デキサメタゾンの予防的投与も行った。ドセタキセル投与群は、21 日を 1 コースとし、1 日目にドセタキセル 75mg/m² を投与し、デキサメタゾンの予防的投与も行った。

—成績—

主要評価項目: 生存期間

すべての無作為割付例におけるペトレキセド投与群 (283 例) の生存期間中央値は 8.3 カ月 (95%信頼区間: 7.0~9.4 カ月)、ドセタキセル投与群 (288 例) では 7.9 カ月 (95%信頼区間: 6.3~9.2 カ月) であった。生存期間におけるペトレキセドのドセタキセルに対するハザード比は 0.99 (95%信頼区間: 0.82~1.20) で、非劣性は示せなかった (Wald 検定、 $p = 0.251$)。 (「(2)臨床効果」の項 P15~16 参照)

副次的評価項目: 無増悪生存期間/腫瘍増大までの期間/奏効率/治療成功期間など

無増悪生存期間 (ペトレキセド群、ドセタキセル群とも 2.9 カ月)、腫瘍増大までの期間 (ペトレキセド群 3.4 カ月、ドセタキセル群 3.5 カ月)、奏効率 (ペトレキセド群 9.1% (24/264 例)、ドセタキセル群 8.8% (24/274 例)) では、ペトレキセド群とドセタキセル群に差は見られなかった。治療成功期間はペトレキセド群の治療成功期間 (中央値: 2.3 カ月) が、ドセタキセル群の治療成功期間 (中央値: 2.1 カ月) に比べて有意に長かった (Wald 検定、 $p = 0.046$)。

副作用

ペトレキセド単独投与群において、本治療との因果関係が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。(詳細は[表 17]「非小細胞肺癌承認時外国臨床試験での副作用発現頻度一覧表」P59 参照)

1) Hanna, N. et al. :J. Clin. Oncol., 22(9): 1589-1597, 2004 (ONC10113)

(化学療法初回治療例)

化学療法治療歴のない非小細胞肺癌患者を対象に、ペメトレキセド/シスプラチン併用療法とゲムシタビン/シスプラチン併用療法の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験がドイツ、インド、イタリア、米国、オランダ、スペインなど 26 カ国で実施された²⁾。

—方法—

ペメトレキセド/シスプラチン群(AC 群):21 日を 1 コースとし、1 日目にペメトレキセド 500mg/m²とシスプラチン 75mg/m²を投与した。また、毒性発現の軽減を目的として、葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤に加えデキサメタゾンも予防投与した。

ゲムシタビン/シスプラチン群(GC 群):21 日を 1 コースとし、1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1,250mg/m²、1 日目にシスプラチン 75mg/m²を投与した。毒性発現の軽減を目的として、葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤に加えてデキサメタゾンも投与したが、8 日目のゲムシタビン投与では、デキサメタゾンの投与を必須とはしなかった。

—成績—

主要評価項目:生存期間

生存期間中央値は AC 群(862 例)10.28 カ月(95%信頼区間:9.82~11.24 カ月)及び GC 群(863 例)10.28 カ月(95%信頼区間:9.56~10.91 カ月)であった。1年生存率は、AC 群 43.48%、GC 群 41.94%であった。生存期間について、ハザード比は 0.94(95%信頼区間:0.84~1.05)で、AC 群の GC 群に対する非劣性が示された(Wald 検定、 $p < 0.0001$)。([「(2)臨床効果」の項 P13~14 参照])

副次的評価項目:無増悪生存期間/腫瘍増大までの期間/治療成功期間/奏効率など

無増悪生存期間(中央値は AC 群 4.83 カ月、GC 群 5.06 カ月)、腫瘍増大までの期間(中央値は AC 群 5.19 カ月、GC 群 5.39 カ月)及び治療成功期間(中央値は AC 群 4.44 カ月、GC 群 4.53 カ月)、奏効率(AC 群 30.6%、GC 群 28.2%)は同様の結果を示した。

副作用

ペメトレキセドとシスプラチンの併用群 839 例において、本治療との因果関係が否定できない有害事象は、悪心(56.1%)、嘔吐(39.7%)、ヘモグロビン減少(33.0%)、疲労(42.7%)、好中球減少症(29.0%)であった。(詳細は[表 17]「非小細胞肺癌承認時外国臨床試験での副作用発現頻度一覧表」P59 参照)

2) Scagliotti, G. V. :J. Clin. Oncol., 26(21): 3543-3551, 2008 (ONC13302)

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特別使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

悪性胸膜中皮腫

承認条件

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。

非小細胞肺癌

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

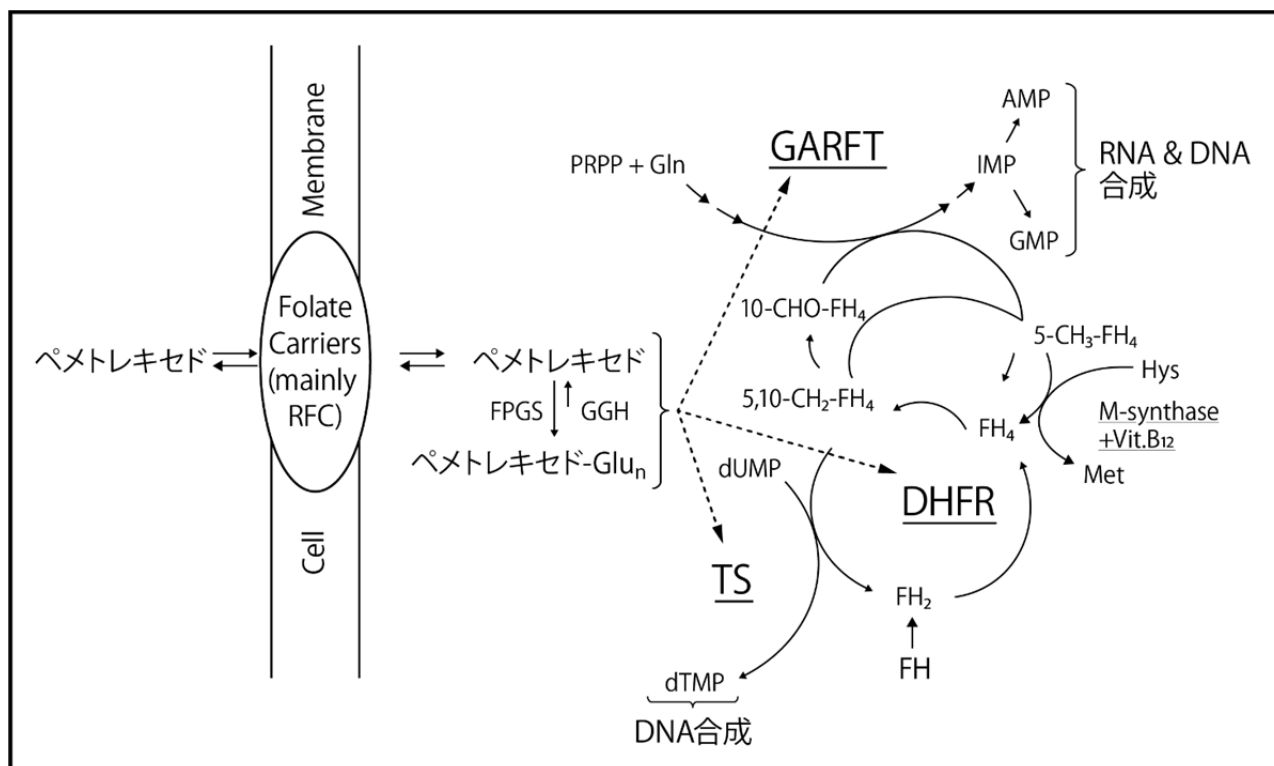
メトトレキサート、葉酸、5-ホルミルテトラヒドロ葉酸(ロイコボリン)

2. 薬理作用

ペメトレキサードは主に還元型葉酸キャリア(RFC)によって細胞内に取り込まれ、ホリルポリグルタミン酸シンターゼ(FPGS)によりポリグルタミン酸化を受ける。ポリグルタミン酸化を受けると、細胞内での滞留性が上がると同時に、幾つかの葉酸代謝酵素に対する親和性が増大する。

ペメトレキサード及びそのポリグルタミン酸塩は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)などのチミン及びプリンヌクレオチド生成経路に関わる複数の葉酸代謝酵素を阻害することにより、細胞内のヌクレオチドプールのバランスを崩して DNA、RNA の合成を阻害し、増殖阻害や細胞死を誘発すると考えられている。

<ペメトレキサードの作用機序>



RFC:還元型葉酸キャリア

FPGS:ホリルポリグルタミン酸シンターゼ

GGH: γ -グルタミルヒドロラーゼ

TS:チミジル酸シンターゼ

DHFR:ジヒドロ葉酸レダクターゼ

GARFT: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

Glu:グルタミン酸塩

Gln:グルタミン

FH:葉酸

FH₂:ジヒドロ葉酸

FH₄:テトラヒドロ葉酸

5,10-CH₂-FH₄:5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸

10-CHO-FH₄:10-ホルミルテトラヒドロ葉酸

AMP:アデノシンーリン酸

IMP:イノシン 5'-リン酸

GMP:グアノシンーリン酸

dTMP:デオキシチミジンーリン酸

dUMP:デオキシウリジンーリン酸

PRPP:5-ホスホリボシル 1-ニリン酸

Hys:ホモシステイン

Met:メチオニン

M-synthase:メチオニンシンターゼ

(1) 作用部位・作用機序

1) 細胞内輸送

内因性の葉酸塩は複数のキャリアによって細胞内に取り込まれることが知られており、還元型葉酸キャリア (RFC)、葉酸結合型膜たんぱく質 (FBP) などが関与している。葉酸塩や多くの葉酸代謝拮抗剤は、主に RFC を介して細胞内に取り込まれると考えられている。

ペメトレキセドは RFC 及び FBP に対して同程度の親和性を持っている^{30)~32)}。

葉酸、葉酸の代謝物及び葉酸代謝拮抗剤のキャリアに対する親和性³⁰⁾

化合物	親和性(相対値)	
	RFC 注 ¹⁾	FBP 注 ²⁾
葉酸	~0.02	1
5-ホルミルテトラヒドロ葉酸	2.1	0.12
5-メチルテトラヒドロ葉酸	2.3	0.3
メトトレキサート	1	0.008
ペメトレキセド	2.3	1.45

RFC =還元型葉酸キャリア、FBP =葉酸結合型膜タンパク質

注¹⁾ RFC のみを発現しているヒト白血病細胞 (CEM-7A) へのメトトレキサート (放射性標識体) の取り込みに対する阻害能から推定

注²⁾ FBP のみを発現しているマウス白血病細胞 (L1210-FBP) への葉酸 (放射性標識体) の取り込みに対する阻害能から推定

RFC あるいは FBP のいずれかのみを発現している細胞と両者を発現している細胞で、ペメトレキセドに対する感受性は同程度であった³⁰⁾。ペメトレキセドは RFC と FBP によって細胞内に取り込まれるが、より効率的なキャリアである RFC が主に取り込みに関与していると考えられる³⁰⁾。

また、ATP 結合型トランスポーターである多剤耐性蛋白質 (MRP1、MRP2、MRP3、MRP5) がどのような役割を果たしているかについても検討が行われており、ペメトレキセドに感受性を示す細胞に MRP2 や MRP5 を発現させると耐性を獲得する³³⁾。

2) ポリグルタミン酸化

RFC はグルタミン酸残基を 1 つ持つ葉酸塩や葉酸代謝拮抗剤に基質特異性を有する双方向性キャリアである。このため葉酸塩や葉酸代謝拮抗剤がホリルポリグルタミン酸シンターゼ (FPGS) によりポリグルタミン酸化を受けると、細胞内での滞留性が高まる。ペメトレキセドは FPGS を介して効率的にポリグルタミン酸化を受け、反応効率 (V_m/K_m) は、メトトレキサートの 100~400 倍であった³⁴⁾。

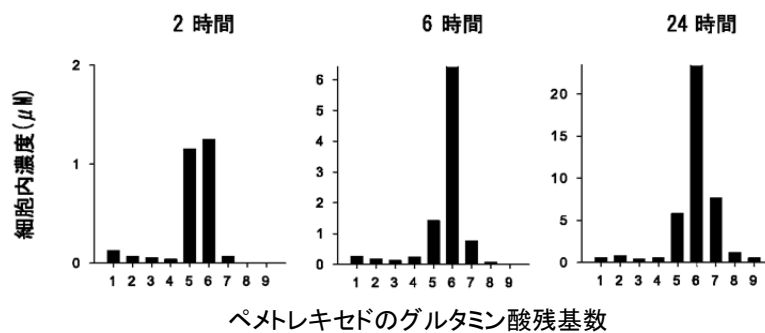
葉酸代謝拮抗剤の FPGS に対する基質特異性³⁴⁾

化合物	V_m/K_m (相対比) 注 ¹⁾	
	FPGS (マウス肝臓由来)	FPGS (ブタ肝臓由来)
ペメトレキセド	13.7	6.4
メトトレキサート	0.031	0.07

注¹⁾ V_m と K_m 値は、FPGS (部分精製したもの) 存在下でグルタミン酸塩 (放射性標識体) を種々の濃度の化合物と共に反応させ、得られたジグルタミン酸塩の生成速度から求めた。

葉酸代謝拮抗剤がポリグルタミン酸化を受けると、細胞内での滞留性が上がると同時に、ほとんどの葉酸代謝酵素に対する親和性が增大することが知られている。ペトレキセドがポリグルタミン酸塩になった結果、DHFRを除く主要な葉酸代謝酵素 TS、GARFT、アミノイミダゾールカルボキサミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ (AICARFT) などに対する親和性が有意に増大した³⁵⁾。(「3) 標的酵素」の項参照)

ポリグルタミン酸化を受けた内因性物質や薬剤は、リソソーム酵素であるγ-グルタミルヒドロラーゼ (GGH) によりポリグルタミン酸残基が外れて元の状態に戻る。ペトレキセドのポリグルタミン酸残基はGGHにより解離し、反応効率はメトレキサートの場合よりもやや高かった³⁶⁾。しかし、哺乳動物では細胞内の葉酸濃度をμMレベルに保つ必要があり、これを血漿中の葉酸(10~50nM)に依存している。このため、FPGSとGGHの酵素活性のバランスは、細胞内では常にポリグルタミン酸化に有利な状態に維持されている。ヒト白血病細胞(CEM)にペトレキセドの放射性標識体(180nM)を曝露後、細胞内ペトレキセド総濃度をHPLC法で測定したところ、細胞内に存在するペトレキセドの90%以上はペンタあるいはヘキサグルタミン酸塩であった。



ヒト白血病細胞(CEM)にペトレキセド(180nM)を添加後の細胞中ペトレキセドポリグルタミン酸塩の濃度

3) 標的酵素

ペトレキセド及びそのポリグルタミン酸塩は、内因性の葉酸及び葉酸代謝物が、葉酸代謝酵素(TS、DHFR、GARFT、AICARFT、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ、10-ホルミルテトラヒドロ葉酸シンターゼ)に結合するのを競合的に阻害した³⁵⁾。

ペトレキセドによる葉酸代謝酵素の阻害³⁵⁾

	Ki 値 (nM ± 標準誤差, n ≥ 3)			Ki 値 (μM)		
	TS	DHFR	GARFT	デヒドロゲナーゼ	シンターゼ	AICARFT
ペトレキセド	109 ± 9	7.0 ± 1.9	9300 ± 690	9.5 ± 0.9 ^{注)}	364	3.58
ペトレキセド ⁻ (glu) ₃	1.6 ± 0.1	7.1 ± 1.6	380 ± 92	3.7	25	0.48
ペトレキセド ⁻ (glu) ₅	1.3 ± 0.3	7.2 ± 0.4	65 ± 16	5.0	1.6	0.26

精製した酵素を使用

注) μM ± 標準誤差, n=3

TS: チミジル酸シンターゼ

DHFR: ジヒドロ葉酸レダクターゼ

GARFT: グリシニアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ

デヒドロゲナーゼ: 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ

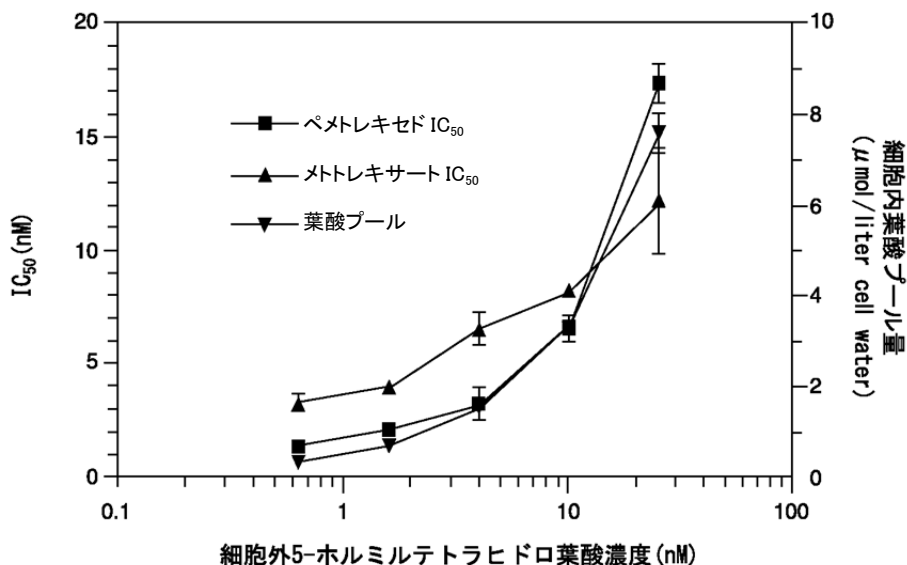
シンターゼ: 10-ホルミルテトラヒドロ葉酸シンターゼ

AICARFT: アミノイミダゾールカルボキサミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ

4) 抗腫瘍活性に対する葉酸及び葉酸代謝物の影響

ポリグルタミン酸化を受ける薬剤については、細胞内の葉酸濃度とポリグルタミン酸化が薬効に影響を与える重要な因子として考えられてきた^{31) 37)}。マウス白血病細胞(L1210)のペトレキセドに対する感受性は、細胞内の葉酸プールの量に反比例する。細胞培地中の 5-ホルミルテトラヒドロ葉酸(ロイコボリン)濃度を 0.64nM から 25nM まで上げると、細胞内の葉酸濃度が 0.35 μ M から 7.5 μ M へと 20 倍増加し、ペトレキセドの IC₅₀ は 1.3nM から 17.3nM に上昇した³¹⁾。

逆に、内因性の葉酸が減少するとペトレキセドに対する細胞の感受性が上がることが報告されている^{38) 39)}。



細胞内葉酸が葉酸代謝拮抗剤の薬効に与える影響³¹⁾

葉酸そのものよりも 5-ホルミルテトラヒドロ葉酸の方が、葉酸代謝拮抗剤の薬効に対する影響は大きい。また、葉酸がペトレキセドの薬効に与える影響は、細胞のタイプによって異なる⁴⁰⁾。

細胞培地中の葉酸又は葉酸代謝物がペトレキセドの薬効に与える影響⁴⁰⁾

細胞 ^{注2)}	IC ₅₀ (nM) ^{注3)}	IC ₅₀ の相対的变化 ^{注1)}						
		葉酸 ^{注4)}			5-ホルミルテトラヒドロ葉酸			
		1 μ M	10 μ M	100 μ M	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M	100 μ M
IGROV1	44	1	14	25	28	370	>970	>970
KB	34	2	3	17		6	78	>1270
GC3	12	1	3	9		105	47	640
LX-1	4	1	3	6		6	82	1460
CCRF-CEM	4	1	4	22	2	22	130	4600

注1) 添加前との比較

注2) あらかじめ低濃度(2nM)の5-ホルミルテトラヒドロ葉酸を含む培地で4週間以上培養したものを用いた

注3) LY231514を72時間曝露させた場合の細胞増殖抑制活性をMTTアッセイで評価した。IC₅₀は平均値で示した(n=3)

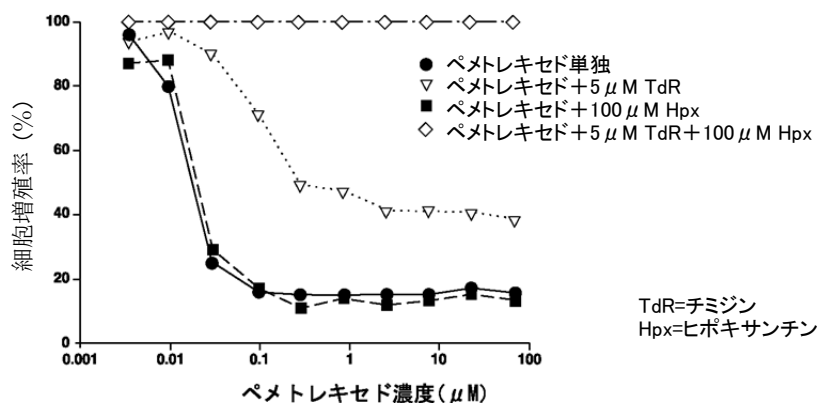
注4) 葉酸及び5-ホルミルテトラヒドロ葉酸はLY231514添加の2時間前に培地に加えた

他にも葉酸の影響が細胞によって異なるという同様の結果が報告されており⁴¹⁾、ペトレキセドに対する細胞の感受性は、葉酸によって変化し、その変化の大きさは細胞のタイプにより異なることが裏付けられた。このため、*in vivo*でもペトレキセドの薬効及び毒性は葉酸により調節できると考えられた。

5) 複数の酵素阻害

<サルベージ経路に関連した薬効消失パターン>

ペメトレキシドは抗チミジン作用(TS の阻害による)と抗プリン作用(GARFT の阻害による)の両方を併せ持つことが示唆されている。ペメトレキシド濃度が IC₅₀ 付近では、チミジン(5 μM)の単独添加によりペメトレキシドの薬効を消失させることができたが、高濃度の場合にはチミジン(5 μM)とヒポキサンチン(100 μM)の同時添加が必要となった³⁵⁾。

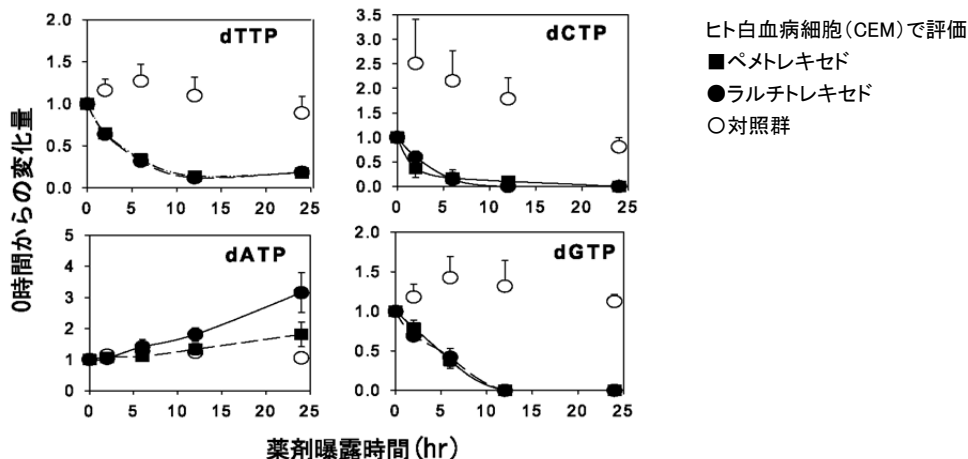


ヌクレオチド前駆体(チミジンとヒポキサンチン)がペメトレキシドの細胞増殖抑制活性に及ぼす影響³⁵⁾
ヒト大腸癌細胞(GC3)で評価

チミジンとヒポキサンチンは、それぞれチミンヌクレオチド及びプリンヌクレオチドの前駆体であり、サルベージ経路においてチミジンはチミジンキナーゼ(TK)、ヒポキサンチンはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)により変換される。チミジンとヒポキサンチンによるペメトレキシドの薬効消失パターンは、ヒト白血病(CEM)、ヒト乳癌(MCF7)、ヒト大腸癌(GC3、HCT8、H630)、ヒト非小細胞肺癌(A549、CORL23)など種々の細胞で確認されており^{35) 42) 43)}、ペメトレキシドの主要な標的酵素は TS、二次的な標的酵素は DHFR 及び GARFT であることが示されている。

<葉酸代謝系(葉酸プール)に与える影響>

ヒト白血病細胞(CEM)にペメトレキシド(300nM)を曝露し、デオキシリボヌクレオシド三リン酸濃度を HPLC で測定した。その結果、TS 阻害に起因すると考えられる 5'-デオキシチミジン三リン酸(dTTP)の速やかな枯渇とそれに伴う 5'-デオキシアデノシン三リン酸(dATP)の蓄積が起きた⁴⁴⁾。

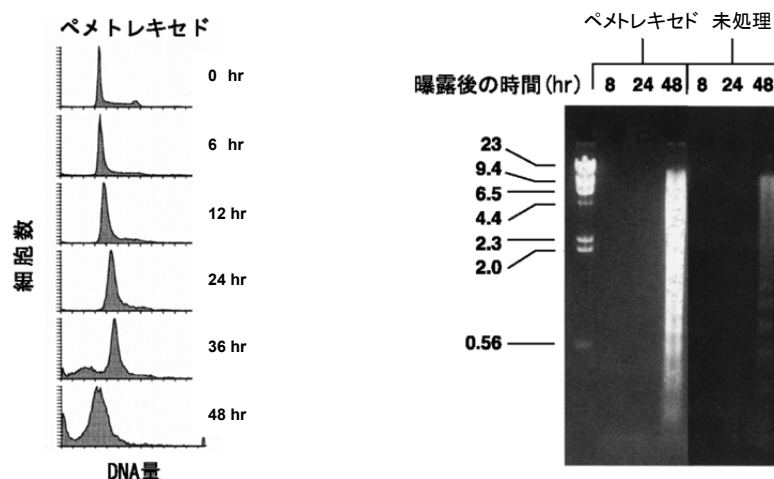


葉酸代謝拮抗剤がデオキシリボヌクレオシド三リン酸濃度に与える影響⁴⁴⁾

6) 細胞周期に与える影響

種々の細胞でペトレキセドに対する感受性を検討した結果、幾つかの細胞については p53 タンパク質が正常に機能している場合の方が感受性が高いことが示唆されたが、必ずしも p53 タンパク質の状態に依存しないことが明らかとなった⁴⁵⁾。

ペトレキセドは 210nM の濃度でヒト白血病細胞 (CCRF-CEM) の p53 欠損株にアポトーシスを誘発したが、ペトレキセドにより、細胞周期は G1 期と S 期の間で停止し、24 時間後に同調的に S 期に移行した。36 時間後からアポトーシスに特徴的な現象 (膜小泡形成、DNA 断片化、細胞崩壊など) が見られ、48 時間後までに終了した⁴⁶⁾。



ペトレキセドが細胞周期に与える影響⁴⁶⁾

ヒト白血病細胞 (CEM) にペトレキセド (210nM) を曝露して評価
左図: フローサイトメリーのヒストグラム、右図: DNAゲル電気泳動解析

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<in vitro 試験>

1) コロニー形成試験

148 種類のヒト腫瘍細胞を対象としたコロニー形成試験で、ペトレキセド 0.1、1、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度下で感受性を示した細胞 (コロニー数が対照群の 50% 以下となったプレート数/総プレート数) は、それぞれ 3% (4/144)、11% (17/148)、23% (33/141) であった。最高濃度である 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で感受性を示した細胞の中には中皮腫 (2/3)、非小細胞肺癌 (6/24) が含まれていた⁴⁷⁾。

2) 細胞増殖抑制試験

ペトレキセドを種々の腫瘍細胞に葉酸 (1~3 μM) を含有した培養液を用いて 72 時間曝露して抗腫瘍活性を検討した。各細胞での IC_{50} 値を示す^{30) 35) 40) 42) 45) 48)}。

ペトレキセドの IC_{50} 値 (72 時間処理)

細胞	IC_{50} (nM)
MSTO-211H ^{注)}	25
LX-1	4
A549	156
CCRF CEM	4~54
GC3	12~34
HCT8	220
MCF7	8.1~31
ZR-75-1	85~110
IGROV-1	44

化学療法歴のない患者由来で、遺伝子の変異も見られない、一般的な細胞
^{注)} 中皮腫細胞

3)各種ヒト非小細胞肺癌株に対する細胞増殖抑制作用⁴⁹⁾

各種ヒト非小細胞肺癌株を ペメトレキセド存在あるいは非存在下で培養し、ペメトレキセド各濃度での細胞増殖度を測定した。ペメトレキセド非存在下での細胞増殖度を 100%として細胞増殖抑制作用を検討した。各細胞での IC₅₀ 値を示す。

各種ヒト非小細胞肺癌株に対するペメトレキセドの細胞増殖抑制作用

組織型	非小細胞肺癌株	50%細胞増殖抑制濃度:IC ₅₀ (μ mol/L)
細気管支肺胞上皮癌	H322C	0.253
	H358	0.037
腺癌	A549	0.075
	H1435	1.051
	H446	0.050
	H2122	0.009
	Calu-3	2.117
	Calu-6	0.765
	H3225	4.330
大細胞肺癌	H460	0.035
	H661	1.498
	H1334	0.106
扁平上皮癌	H1264	0.124
	H1703	0.128
	H290	1.872
	H157	0.275
	H520	1.851
	H226	0.028

細胞は5～7日間培養し、MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)添加4時間後の生成したホルマザンの吸光度を 490nmで測定した。

<in vivo 試験>

1) 抗腫瘍活性に対するサルベージ経路及び葉酸の影響

標準飼料で飼育したマウスの血漿中の葉酸及びチミジン濃度はヒトの 5～10 倍と高く、ペメトレキセドの抗腫瘍活性を減弱させる。このためペメトレキセドは、サルベージ経路の酵素、チミジンキナーゼ(TK)、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HX)が正常に機能した腫瘍細胞に比べ、欠損した腫瘍細胞で強い薬効を示す。マウスに移植した FM3A 細胞は、ペメトレキセド感受性でなかったが、その TK 欠損株(FM3A/TK⁻)はペメトレキセドにより完全に縮小した⁵⁰⁾。

低葉酸飼料で飼育したマウスは、標準飼料で飼育したマウスに比べてペメトレキセドに対する感受性が高くなり、LD₅₀が 1/60～1/250 になるので⁴⁰⁾、飼料中の葉酸がペメトレキセドの有効性に及ぼす影響を検討した。

低葉酸飼料で飼育したマウスにサルベージ経路の機能が欠損している L5178Y/TK⁻/HX⁻ 細胞を移植し、ペメトレキセドを 10 日間連日投与したところ、0.3 及び 1.0mg/kg の用量で腫瘍の増殖が抑制されたが、3.0mg/kg 以上の用量では毒性による死亡が見られた。一方で、マウスに葉酸(15mg/kg/日)を経口投与で補充した場合、広い用量範囲(30～1000mg/kg)で腫瘍を完全に抑制し、死亡は見られなかった⁴⁰⁾。

ペトレキセドの抗腫瘍活性に与える葉酸の影響⁴⁰⁾

葉酸 (mg/kg/日)	ペトレキセド (mg/kg)	腫瘍増殖抑制率 (%)	毒性による死亡 (%)
0.003	0.3	100	0
	1.0	100	0
	3.0	-	~70
	10.0	-	~90
	30.0	-	100
15	3.0	~30	0
	10.0	~80	0
	30.0	100	0
	100	100	0
	300	100	0
	1000	100	0

L5178Y/TK⁻/HX⁻ 細胞を移植した DBA/2 マウスに 10 日間連日腹腔内投与して検討

2) ヒト非小細胞肺癌異所移植ヌードマウスでの腫瘍増殖抑制作用及び同所移植ヌードラットでの延命作用⁴⁹⁾

胸腺欠損ヌードマウスの腹側皮下に非小細胞肺癌株 H2122 腺癌を移植し、移植 7 日後から溶媒(生理食塩液)あるいはペトレキセド(100、200 及び 300mg/kg)を 10 日間連日腹腔内投与した(n=10/群)。移植時点を 0 日として 45 日まで定期的(2 回/週)に腫瘍容積を測定した。その結果、ペトレキセドは、腫瘍増殖速度を溶媒対照群に比して低下させ、腫瘍の大きさ(平均)が 2000mm³ に達するまでに要する期間(日数)を溶媒投与群と比較してそれぞれ 10.4±1.5、18.6±1.9 及び 12.6±1.4 日遅延させた。

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、溶媒(生理食塩水)投与群における 50% 生存期間の中央値が 17 日であったのに対し、ペトレキセド投与群(50 及び 100mg/kg)での生存期間の中央値はそれぞれ 47 日及び 21 日を示し、溶媒投与群に比し長い生存日数を示した。

異所移植ヌードマウスに対するペトレキセドの腫瘍増殖抑制効果

群	腫瘍サイズ2000mm ³ に要した日数(日) ^{注1)}	増殖遅延日数(日)	p値 ^{注2)}
溶媒対照群	23.5 ± 1.0	0 ± 1.4	—
ペトレキセド100mg/kg	33.9 ± 1.2	10.4 ± 1.5	<0.0001
ペトレキセド200mg/kg	42.1 ± 1.6	18.6 ± 1.9	<0.0001
ペトレキセド300mg/kg	36.1 ± 0.9	12.6 ± 1.4	<0.0001

注1) 数値は平均値±標準誤差を示す。

注2) 溶媒を対照群としたt検定の結果を示す。

<シスプラチンとの併用>

患者の胸水由来の中皮腫細胞(MSTO-211H)でペトレキセドとシスプラチンの併用効果を検討した結果、50%以上の細胞増殖抑制率が得られる濃度範囲で、抗腫瘍効果に相乗作用が認められた。

また、他の腫瘍細胞を用いた検討⁵¹⁾等より、ペトレキセドとシスプラチンを併用する場合、ペトレキセドを先行させるスケジュールが適していると考えられた。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

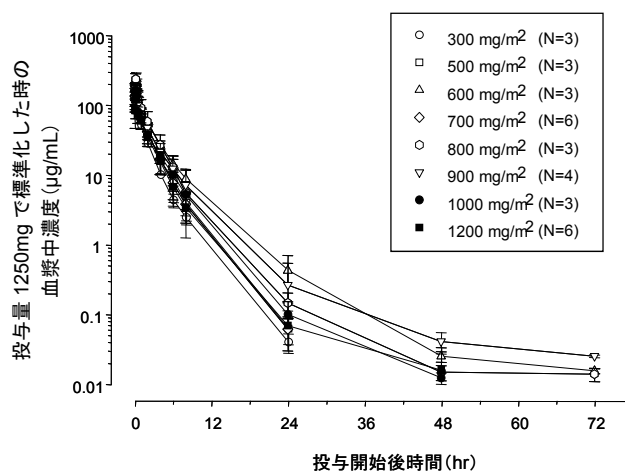
VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度 : 該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間 : 該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人患者での第 I 相試験¹⁰⁾

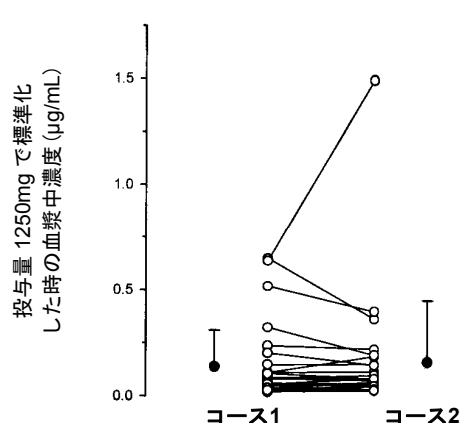
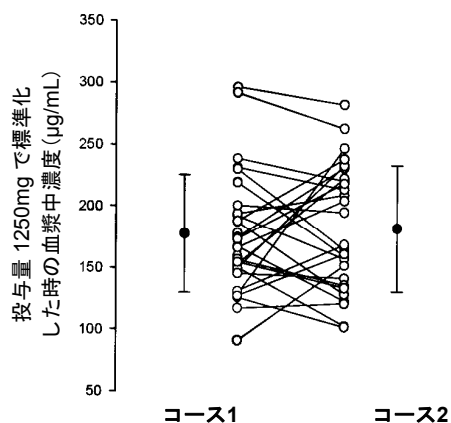
各種固形癌を有する日本人患者31例を対象として葉酸、及びビタミンB₁₂を併用したペトレキセドの第 I 相試験(ペトレキセド: 300~1200mg/m²、10分間点滴、21日ごと)での血漿中ペトレキセド濃度の推移及び最高血漿中濃度(C_{max})、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)、消失半減期(T_{1/2})を示す。T_{1/2}は平均2.74時間(範囲: 2.28~3.62時間)であった。



ペトレキセド投与後の血漿中濃度推移(平均±標準偏差)

日本人患者にペトレキセドを投与した時の C_{max}、AUC、T_{1/2}(算術平均:(CV%))

投与量 (mg/m ²)	300 (N=3)	500 (N=3)	600 (N=3)	700 (N=6)	800 (N=3)	900 (N=4)	1000 (N=3)	1200 (N=6)
C _{max} (µg/mL)	58.2 (7.15)	115 (19.1)	178 (15.7)	172 (9.30)	240 (14.5)	217 (7.05)	269 (17.8)	212 (13.2)
AUC (µg·hr/mL)	70.1 (7.04)	158 (21.6)	290 (12.5)	250 (23.5)	361 (17.0)	388 (19.6)	382 (6.55)	337 (24.6)
T _{1/2} (hr)	2.28 (25.2)	2.62 (3.29)	3.62 (28.7)	2.51 (3.91)	2.93 (14.6)	3.02 (17.8)	2.67 (1.90)	2.55 (10.9)

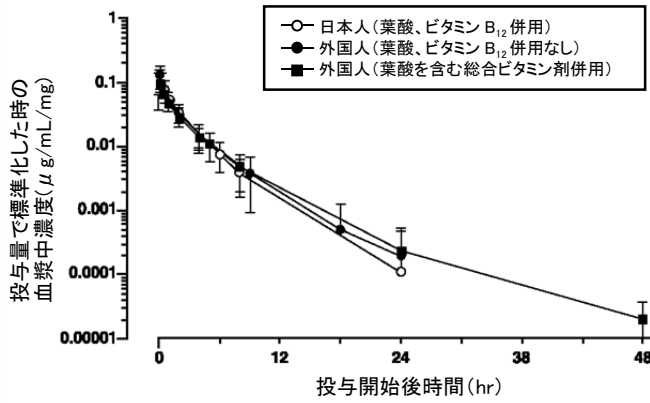


投与終了直前及び投与後24時間の血漿中ペトレキセド濃度を第1コースと第2コースで比較したところ、血漿中濃度に差は認められず蓄積性は見られなかった。

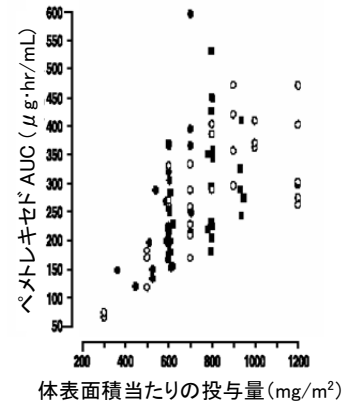
投与終了直前(左図)及び投与後24時間(右図)における第1コースと第2コースの投与量で標準化した血漿中濃度

2) 日本人と外国人の比較

日本人癌患者(葉酸、ビタミン B₁₂ 併用)、外国人癌患者(葉酸、ビタミン B₁₂ 併用なし)、外国人癌患者(高用量の葉酸あるいは標準量の葉酸を含む総合ビタミン剤併用)で比較したところ、血漿中濃度の推移と AUC で日本人と外国人の間に差は認められなかった。



日本人患者と外国人患者に単剤投与後の血漿中濃度推移



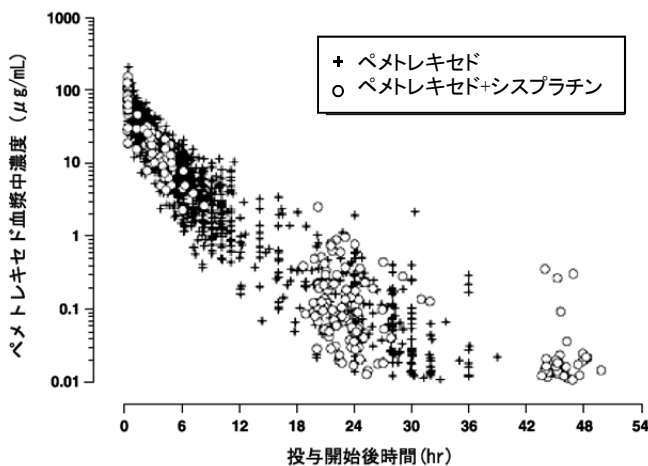
日本人患者と外国人患者に投与した際の体表面積当たりの投与量と症例別AUC

(4) 中毒域 : 該当資料なし

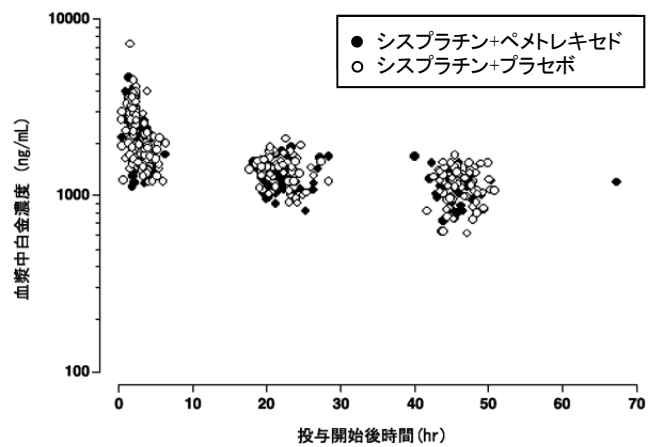
(5) 食事・併用薬の影響

<シスプラチンとの併用(外国人)⁵²⁾>

外国人悪性胸膜中皮腫患者でのペムトレキセド(500mg/m²、10 分間点滴)とシスプラチン(75mg/m²、2 時間点滴)の併用投与とシスプラチン単独投与の第Ⅲ相試験³⁾での母集団薬物動態解析の結果、シスプラチンの併用投与によるペムトレキセドのクリアランスへの影響、ペムトレキセド併用によるシスプラチンのクリアランスへの影響は認められなかった。また、葉酸、及びビタミン B₁₂ の併用投与はペムトレキセドのクリアランスに有意な影響を及ぼさなかった。



悪性胸膜中皮腫患者にペムトレキセドとシスプラチンを併用投与したときの血漿中ペムトレキセド濃度推移



悪性胸膜中皮腫患者にペムトレキセドとシスプラチンを併用投与したときの血漿中白金濃度推移

<アスピリンとの併用(外国人)⁵³⁾>

外国人癌患者でアスピリンとの薬物相互作用を検討するため、無作為化クロスオーバー試験を実施した結果、ペトレキセドの薬物動態に有意な影響は認められなかった。

<試験方法>

ペトレキセド 500mg/m²を葉酸、及びビタミン B₁₂併用で 21 日毎に 10 分間点滴投与。第 1 コースか第 2 コースのいずれかで、ペトレキセド投与の 2 日前から 1 日 4 回、アスピリン腸溶錠 325mg を経口投与。ペトレキセド投与日には、ペトレキセド投与の 1 時間前に更にアスピリン 325mg を投与。なお、ペトレキセド投与後、アスピリンは投与しなかった。

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	Vss (L/m ²)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)	CL (mL/min/m ²)
単独	114	0.15-0.33	7.97	170	2.73	53.8
+アスピリン	111	0.13-0.42	8.63	170	2.85	52.8

<イブプロフェンとの併用(外国人)⁵³⁾>

外国人癌患者でイブプロフェンとの薬物相互作用を検討するため、無作為化クロスオーバー試験を実施した結果、ペトレキセドの AUC は 20%増加し、クリアランスは 17%減少した。また Cmax は 15%増加した。

<試験方法>

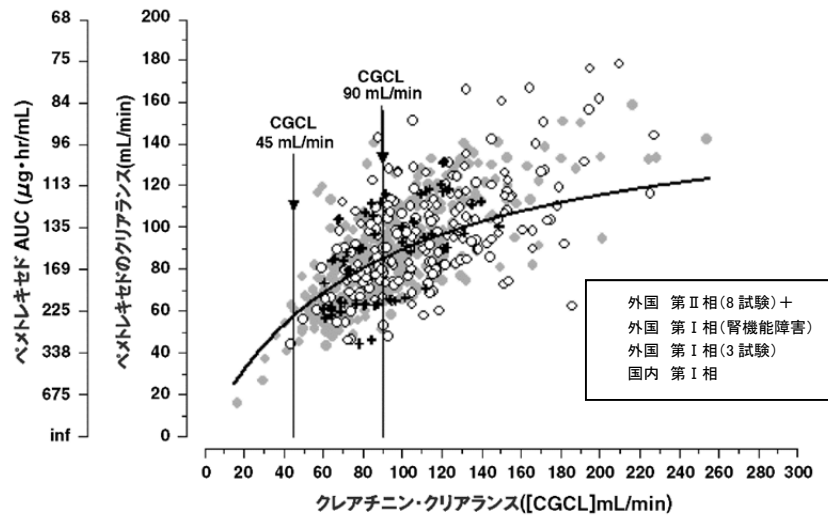
ペトレキセド 500mg/m²を葉酸、及びビタミン B₁₂併用で 21 日毎に 10 分間点滴投与。第 1 コースか第 2 コースのいずれかで、ペトレキセド投与の 2 日前から 1 日 4 回、イブプロフェン 400mg を経口投与。ペトレキセド投与日には、ペトレキセド投与の 1 時間前に更にイブプロフェン 400mg を投与。なお、ペトレキセド投与後、イブプロフェンは投与しなかった。

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	Vss (L/m ²)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)	CL (mL/min/m ²)
単独	105	0.15-0.42	9.34	166	2.88	52.5
+イブプロフェン	121	0.15-0.42	8.69	208	2.88	43.0

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

<腎機能による比較⁵⁴⁾>

日本人患者 31 例と外国人患者 412 例の統合解析により、本剤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)に本剤 500mg/m² 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、本剤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。



用量 500mg/m²における腎機能とペトレキセドのクリアランス及び AUC との関係

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法:

固形癌患者 31 例で本剤投与開始後約 5、15、30 分、1、2、4、6、8、24、48、72 時間の血中濃度測定データを収集しノンコンパートメント法で解析した。

(2) 吸収速度定数 : 該当しない

(3) バイオアベイラビリティ : 該当しない

(4) 消失速度定数 : 該当資料なし

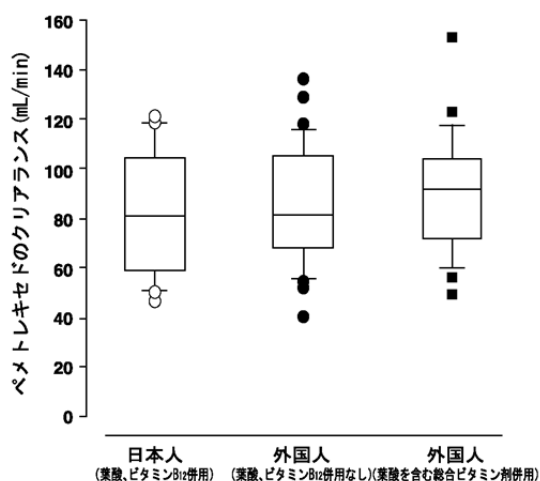
(5) クリアランス : 下記参照

(6) 分布容積 : 下記参照

各種固形癌を有する日本人患者 31 例を対象として葉酸、及びビタミン B₁₂ を併用したペトレキセドの第 I 相試験(ペトレキセド: 300~1200mg/m²、10 分間点滴、21 日ごと)でのクリアランス(CL)、分布容積(V_{ss})を示す。

日本人患者にペトレキセドを投与した時の CL、V_{ss}(算術平均:(CV%))¹⁰⁾

投与量(mg/m ²)	300 (N=3)	500 (N=3)	600 (N=3)	700 (N=6)	800 (N=3)	900 (N=4)	1000 (N=3)	1200 (N=6)
CL (mL/min)	109 (5.89)	86.5 (32.5)	53.0 (3.95)	83.4 (27.7)	61.4 (35.2)	68.5 (20.0)	79.3 (2.57)	99.7 (24.7)
V _{ss} (L)	13.5 (22.2)	12.1 (20.1)	11.5 (25.5)	11.7 (20.0)	10.6 (33.6)	13.9 (31.7)	14.4 (7.40)	14.8 (9.41)



<日本人と外国人の比較>

日本人癌患者(葉酸、ビタミン B₁₂ 併用)、外国人癌患者(葉酸、ビタミン B₁₂ 併用なし)、外国人癌患者(高用量の葉酸あるいは標準量の葉酸を含む総合ビタミン剤併用)で比較したところ、日本人患者のクリアランスは平均 81.9mL/min、外国人患者では約 85mL/min であり、日本人患者の薬物動態は外国人患者と同様であった。

日本人患者(300-1200mg/m²)及び外国人患者(350-925mg/m²)にペトレキセドを投与したときのクリアランス

(7) 血漿蛋白結合率⁵⁵⁾ :

- [¹⁴C]ペトレキセドを用いて血漿蛋白結合率を検討した結果、[¹⁴C]ペトレキセド濃度が 0.5~200 μg/mL では約 81%と蛋白結合率は濃度に依存せずほぼ一定だったが、220~1100 μg/mL では[¹⁴C]ペトレキセドの濃度に依存して蛋白結合率の低下が認められた(76.7~58.4%)。
- 腎機能障害の重症度が異なる外国人癌患者を対象とした第 I 相試験でペトレキセド投与前に血漿を採取し[¹⁴C]ペトレキセドを用いて血漿蛋白結合率を検討した結果、血漿蛋白結合率は腎機能障害の重症度や[¹⁴C]ペトレキセド濃度の影響を大きく受けないことが示唆された。

3. 吸 収

該当しない

4. 分 布

- (1) 血液－脳関門通過性 : 該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門透過性 : 該当資料なし
- (3) 乳汁中への移行性 : 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 :

(参考: マウス全身オートラジオグラフィ⁵⁶⁾)

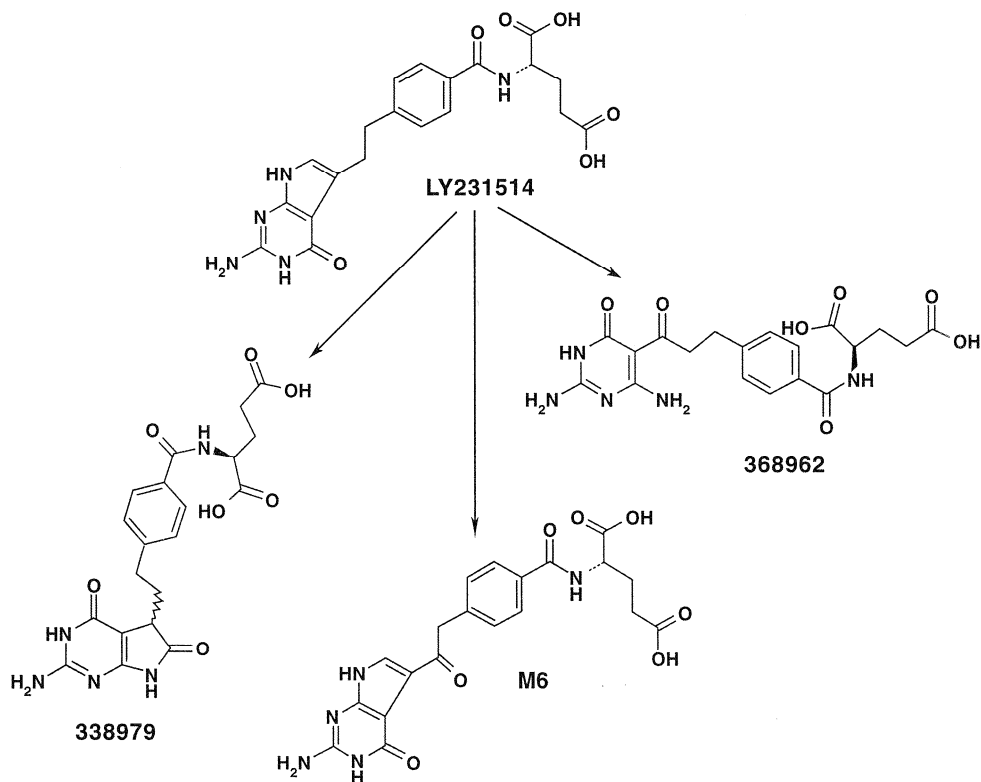
雄 CD-1 マウスに¹⁴C]ペメトレキセド 20mg/kg を単回静脈内投与後、放射活性の組織内分布を全身オートラジオグラフィで検討した。放射活性は投与後 5 分以内に各組織に分布した。投与 1 時間後には、尿、胆の内胆汁、糞、腸内容物、腎臓、肝臓に比較的高い放射活性が検出され、本剤が投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された。放射活性を定量した臓器のうち投与後 3 時間以降も放射活性が検出されたのは、腎臓と肝臓のみであった。腎臓及び肝臓の放射活性はその大部分が投与後 3 時間以内に消失したが、それ以降も放射活性は検出可能であり、半減期は腎臓で 11 時間、肝臓で 97 時間であった。肝臓からの放射活性の消失が遅いのは、本剤が肝臓に移行しやすく、ポリグルタミン酸塩の形で細胞内に留まるためと考えられる。他の組織での半減期は、約 0.14 時間(骨髄及び脾臓)～約 0.53 時間(精巣上体)であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおいて 300~1200mg/m² の用量範囲で投与された 9 人の日本人癌患者を対象に投与後 0~72 時間の採取尿について代謝物を検索した結果、大部分が未変化体であった。

5 つの微量代謝物(338979、368962、M6、2 つの構造未同定の代謝物)が確認できた。



ペムレキセドの推定代謝経路

(参考)

雌ビーグル犬と雄 CD-1 マウスでペムレキセドの代謝経路と割合を検討した結果、ペムレキセドはあまり代謝を受けず、両動物種とも尿へ排泄された放射能の大部分は未変化体であった。また、2 つの微量代謝物も認められ、これらの尿中代謝物はマウスで全投与量の 1%未満、イヌで 6%未満であった。これらの代謝物は薬理的な活性を有してなかった。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種とその比率 :

(参考)

シトクロム P450 分子種(CYP3A、CYP2D6、CYP2C9、CYP1A2)による基質薬剤の代謝に対するペムレキセドの阻害作用を検討した結果、上記の CYP 分子種により代謝される薬物の代謝クリアランスを臨床上問題となるほど阻害する可能性は低いと考えられた。

(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比率 : (1)に記載

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ : 該当資料なし

6. 排泄

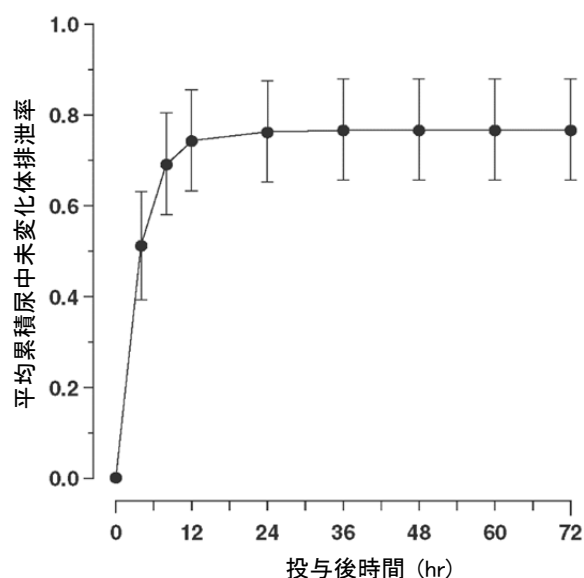
(1) 排泄部位及び経路: 下記参照

(2) 排泄率: 下記参照

(3) 排泄速度

各種悪性腫瘍患者 31 例に本剤を $300\sim 1,200\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注)}の用量範囲で 21 日ごとに 10 分間点滴静注した。本剤は点滴静注後 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¹⁰⁾。

注) 上記は本剤の承認用法・用量とは一部異なる。(「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照)



日本人患者でのペトレキセド投与後の累積尿中未変化体排泄率

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析 : 該当資料なし

(2) 血液透析 : 該当資料なし

(3) 直接血液灌流 : 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

【警告】

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、各併用薬剤の添付文書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。
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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
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。[「慎重投与」の項参照]
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。]
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いき、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。[「重要な基本的注意」の項参照]

<解説>

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。
2. [V. 治療に関する項目、「用法・用量に関連する使用上の注意」1.]参照。
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⁶⁾ 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⁵⁷⁾。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⁵⁷⁾。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 31 例と外国人患者 412 例の統合解析により、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。「VII. 薬物動態に関する項目」参照。
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。
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。

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〔表 1〕。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(SpO₂)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(PaO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、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。

〔表 1〕悪性胸膜中皮腫に対する国内臨床試験での死亡例(死因:肺炎の悪化及び DIC に続発する呼吸不全)

性年代	原疾患	経過等	
男 60代	悪性胸膜中皮腫	投与7日前 1コース day1 day2 day3 day6 day8 day10 day14	臨床試験登録時の Performance Status は 1(ECOG PS score)。CT にて左肺上葉にスリガラス様陰影の所見あり。葉酸及びビタミン B ₁₂ 投与開始。 本剤 500mg/m ² 、シスプラチン 75mg/m ² 投与開始。 発熱(39°C)を認め塩酸セフェピム注の投与を開始(3日間)。 低酸素血症を認めたため、酸素吸入開始。 呼吸状態が増悪。胸部 CT にて左肺全野及び右肺一部に異常陰影が確認されたため、メロペネム、クリンダマイシン、スルファメトキサゾール/トリメプリームを投与したが、改善を認めず、パルス療法(コハク酸メチルプレドニゾン)を開始(3日間)。 呼吸状態が悪化したため気管挿管を行った。同日、臨床試験中止となる。 採血にて播種性血管内凝固(DIC)を認め、シベレスタットナトリウム、人アンチトロンビンⅢ、ダナパロイドナトリウムなどで集中治療を行ったが、改善を認めず。 死亡。剖検で確定した死因:肺炎及び DIC に続発する呼吸不全。
合併症:気管支喘息			
併用薬:シスプラチン、葉酸、ビタミン B ₁₂ 、塩酸グラニセトロン、カルボシステイン、ファモチジン、塩酸ピオグリタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、塩酸オキシコドン、ジフェンヒドラミン・ジプロピリン、塩酸ジフェニドール、フェンタニル、フロセミド、アセトアミノフェン、ジアゼパム、酒石酸ゾルピデム			

悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用による国内第 I / II 相試験(全投与例数 25 例)において、本剤との因果関係が否定できない肺臓炎が 1 例(4.0%)報告されている〔表 2〕。

また、非小細胞肺癌に対する本剤単剤投与による国内第 II 相試験(安全性評価対象例 225 例)において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎が 8 例(3.6%)報告されている。このうち、非小細胞肺癌における 1 例は間質性肺炎により死亡している。死亡に至った 1 例の症例経過を〔表 3〕(P41)に、死亡以外の 7 例の症例一覧を〔表 4〕(P41)に示す。

〔表 2〕悪性胸膜中皮腫に対する国内臨床試験での間質性肺炎発現症例一覧

番号	組織型	本剤投与量(mg/m ²)	性別	年代	程度 ^{注1)} (最悪重症度)	本薬の処置	転帰	投与から発現までの期間	発現から転帰までの期間	本剤投与回数	ステロイド投与
1	上皮型	500 ^{注2)}	男	60代	Grade 2	治験中止	回復(消失)	24日間	18日間	1回	なし

注1) NCI CTC AE ver3.0 に従って判定。

注2) シスプラチン 75mg/m² を併用投与。

〔表 3〕国内臨床試験症例での死亡例

性 年代	原疾患 PS	経過等	
男 70代	非小細胞肺癌 (Stage IV) PS 1 扁平上皮癌	投与 5 日前 1 コース day1 day3 day4 day6 day7 day10	低酸素血症及び呼吸困難を認め酸素吸入(1L)を実施。 本剤 500mg/m ² 投与開始。 左肺に線状浸潤影を認めた。低酸素症悪化により酸素吸入 3L に増加。 息苦しさ増し、塩酸オキシコドン投与。 痰がからみビソルボン吸入。低酸素血症の急激な増悪を認め、胸部 X 線及び CT で左肺の浸潤影、間質影が認められた。ステロイドパルス療法を開始し、酸素吸入(15L)を実施。 ビタミン剤の投与を中止し、治験中止が決定された。 呼吸不全のため死亡。
合併症: 咳嗽、呼吸困難、低酸素症、前立腺肥大、白内障			
併用薬: レチノール・カルシフェロール配合剤、酢酸ヒドロキシコバラミン、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸コデイン(1%以下)、塩酸アンブロキシソール、センノシド、塩酸タムスロシン、ツロブテロール、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸、ハロペリドール、塩酸モルヒネ、ファモチジン、塩酸オキシコドン、硫酸サルブタモール、塩酸ブロムヘキシン			

〔表 4〕非小細胞肺癌に対する国内臨床試験での間質性肺炎発現症例一覧(死亡症例以外)

番号	組織型	本剤 投与量 (mg/m ²)	性別	年代	程度 ^{注1)} (最悪 重症度)	本薬の 処置	転帰	投与から 発現まで の期間	発現から 転帰まで の期間	本剤 投与 回数	ステロイド 投与
1	大細胞癌	500	男	60代	Grade 3	— ^{注2)}	回復(消失)	88 日間	19 日間	2 回	あり
2	扁平上皮癌	500	男	70代	Grade 3	治験中止	回復(消失)	26 日間	84 日間	2 回	あり
3	扁平上皮癌	500	女	70代	Grade 2	治験中止	軽快	43 日間	28 日間	2 回	あり
4	腺癌	500	男	60代	Grade 2	治験中止	回復(消失)	42 日間	22 日間	2 回	あり
5	扁平上皮癌	1000	男	70代	Grade 3	治験中止	未回復(不変)	71 日間	41 日間	3 回	あり
6	腺癌	1000	男	70代	Grade 3	治験中止	回復(消失)	40 日間	61 日間	2 回	あり
7	扁平上皮癌	1000	男	60代	Grade 3	治験中止	軽快	67 日間	96 日間	3 回	あり

注1) NCI CTC AE ver3.0 に従って判定。

注2) 当該事象は治験終了後に発症。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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. 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。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。]

<解説>

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. 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. 「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照すること。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
- (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[「重要な基本的注意」の項参照]
- (3) 胸水又は腹水が認められる患者[「重要な基本的注意」の項参照]
- (4) 腎障害のある患者[本剤は主として腎より排泄される。腎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 未満の患者については十分なデータがない。]
- (5) 肝障害のある患者[安全性についての十分なデータがない。]
- (6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

<解説>

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。
2. 「1. 警告内容とその理由」の項参照。
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。
3. 「1. 警告内容とその理由」の項参照。
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。
4. 「1. 警告内容とその理由」の項参照。
5. 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。
6. 「9. 高齢者への投与」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (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。[「臨床成績」の項参照]
- (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

回臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。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。

- (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)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の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。
- (4) 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ので、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。
- (5) 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。
- (6) 動物実験で催奇形性(マウス)及び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)が報告されているので、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。

<解説>

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^{58) 59)}、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、次回の本剤投与前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 相試験においては90.3%(28/31例)に¹⁰⁾、非小細胞肺癌に対する本剤単剤の国内第 II 相試験では73.8%(166/225例)に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25例全例に副腎皮質ホルモン剤が予防投与されていた。この場合、発疹の発現頻度は32.0%(8/25例)であった。

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。

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。
3. 「1. 警告内容とその理由」の項参照。
4. 「1. 警告内容とその理由」の項参照。
5. 「1. 警告内容とその理由」の項参照。
6. 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。

妊娠マウスに本剤を投与した結果、胎児体重減少、複数の骨格における不完全骨化及び口蓋裂が認められた。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、精巢の萎縮及び精巢上体における精子数減少が認められた。イヌに本剤を 9 ヶ月間投与した結果、精細管上皮の変性あるいは壊死が認められた。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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⁵³⁾。

本剤 500mg/m²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/m²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。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照)

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

(1) 副作用の概要

<国内臨床試験成績>

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、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副作用は、悪心(96.0%)、ヘモグロビン減少(96.0%)、食欲不振(88.0%)、好中球減少(84.0%)、赤血球減少(84.0%)、白血球減少(80.0%)、嘔吐(72.0%)、リンパ球減少(64.0%)、倦怠感(56.0%)、血中尿素増加(52.0%)であった。

非小細胞肺癌に対する第 II 相試験において、本剤(500mg/m² 又は 1,000 mg/m² 注) 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。安全性評価対象 225 例中に認められた主な副作用は、AST(GOT)上昇(76.9%)、発疹(73.8%)、白血球減少(71.6%)、ALT(GPT) 上昇(71.6%)、好中球減少(64.4%)、食欲不振(56.9%)、ヘモグロビン減少(54.2%)、悪心(53.8%)、LDH 上昇(52.0%)、リンパ球減少(51.1%)であった。

注) 本剤の承認された 1 回用量は、500 mg/m²(体表面積)である。[「用法・用量」の項参照]

<外国臨床試験成績>

第 III 相試験の本剤とシスプラチンと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 1065 例中 12 例に認められ、そのうち 3 例は葉酸及びビタミン B₁₂ が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象 1007 例(葉酸及びビタミン B₁₂ 併用群)中に認められた主な副作用は、悪心(60.5%)、疲労(43.5%)、嘔吐(42.5%)、好中球減少(33.5%)、ヘモグロビン減少(31.9%)、食欲不振(25.5%)、白血球減少(23.6%)であった。

第 III 相試験の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。

<再審査終了時>

悪性胸膜中皮腫及び非小細胞肺癌に対する特定使用成績調査において、安全性評価対象例 1,586 例中 1,284 例(81.0%)に副作用が報告された。主な副作用は、白血球減少(32.5%)、悪心(30.8%)、好

中球減少(30.1%)、貧血(22.1%)であった。

非小細胞肺癌に対する本剤とカルボプラチン併用の国内製造販売後臨床試験において、安全性評価対象例 109 例中に認められた主な副作用は、血小板減少(86.2%)、好中球減少(78.9%)、白血球減少(76.1%)、食欲減退(75.2%)であった。

非小細胞肺癌に対する本剤とゲフィチニブ併用の製造販売後臨床試験において、日本人の安全性評価対象例 42 例中に認められた主な副作用は、ざ瘡様皮膚炎(66.7%)、下痢(66.7%)、AST(GOT)上昇(57.1%)、皮膚乾燥(54.8%)であった。

<解説>

<国内臨床試験成績>

悪性胸膜中皮腫承認時の本剤とシスプラチンとの併用第 I / II 相試験の安全性評価対象 25 例において認められた副作用を〔表 14〕(P55～56)に、非小細胞肺癌承認時の本剤単剤投与における第 II 相試験の安全性評価対象 225 例において認められた副作用を〔表 15〕(P57～58)に示す。

また、本治療との因果関係が完全に否定できない死亡例のうち、悪性胸膜中皮腫において認められた 1 例(肺炎の悪化及び DIC に続発する呼吸不全(低酸素症)による死亡)の概要を〔表 1〕(P40)に、非小細胞肺癌において認められた 1 例(薬剤性間質性肺炎)の概要を〔表 3〕(P41)に示す。

<外国臨床試験成績>

悪性胸膜中皮腫承認時の第 III 相試験³⁾における本剤とシスプラチンとの併用投与群 168 例、及び非小細胞肺癌承認時の第 III 相試験における本剤とシスプラチンとの併用投与群 839 例(両群とも葉酸及びビタミン B₁₂ 併用)において認められた、発現症例率>5%の副作用を〔表 16〕(P59)及び〔表 17〕(P59)に、非小細胞肺癌に対する第 III 相試験の本剤単剤投与群 265 例(葉酸及びビタミン B₁₂ 併用)において認められた、発現症例率>5%の副作用を〔表 18〕(P60)に示す。

外国臨床試験(悪性胸膜中皮腫及び非小細胞肺癌)において認められた、本治療との因果関係を否定できない死亡例はシスプラチンとの併用において 12 例(うち 3 例は葉酸及びビタミン B₁₂ が併用投与されていない悪性胸膜中皮腫症例^{注1)})、本剤単剤投与において 3 例であった。死亡症例 15 例の死因の内訳は、発熱性好中球減少、粘膜炎/口内炎による心停止、肝不全、肺炎及び敗血症、呼吸困難、多臓器不全、敗血症性ショック/肺炎/好中球減少症/血小板数減少、肺血症性ショック、敗血症、汎血球減少症、急性腎不全、腎不全、死因不明各 1 例、及び原疾患の悪化 2 例^{注2)}であった。

注1) 臨床試験期間中に試験手順を改訂し、本剤投与にあたっては葉酸及びビタミン B₁₂ を併用投与することとした。死亡例 3 例は試験手順改訂前に試験に参加しており、葉酸及びビタミン B₁₂ は併用されていない。

注2) 治験医師により原疾患の悪化による死亡と判断されたが、イーライリリー・アンド・カンパニーの医学専門家により死亡と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

<再審査終了時>

特定使用成績調査(悪性胸膜中皮腫及び非小細胞肺癌)における、安全性評価対象例 1,586 例中 1,284 例において認められた副作用を〔表 19〕(P61～62)及び〔表 20〕(P63～65)に示す。

特定使用成績調査(悪性胸膜中皮腫)において認められた、本治療との因果関係を否定できないと判断された症例率は 0.8%であった。死因の内訳は、感染症 4 例、播種性血管内凝固 1 例、汎血球減少症 2 例、間質性肺疾患 2 例、消化管穿孔 1 例であった。

特定使用成績調査(非小細胞肺癌)において認められた、本治療との因果関係を否定できない死亡例は 2 例であった。死亡症例 2 例の死因の内訳は、脳出血 1 例、急性呼吸窮迫症候群/間質性肺疾患 1 例であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用^{注)}

- 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ので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 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し、適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎(3.6%):間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) ショック、アナフィラキシー:ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 5) 重度の下痢(1.3%):重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 6) 脱水(1.3%):脱水があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。
- 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ので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 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):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害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し、適切な処置を行うこと。

注)非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した。

<解説>

1. 「2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

白血球減少、好中球減少、血小板減少について、悪性胸膜中皮腫に対する国内臨床試験で本剤 500mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² を投与された 19 例のうち、Grade1 以上の変動が認められた症例におけるコース内最低値及び最低値までの期間を〔表 5〕(P48)に、非小細胞肺癌に対する国内臨床試験で本剤 500mg/m² を投与された 114 例におけるコース内最低値及び最低値までの期間を〔表 6〕(P48)に示す。

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「用法・用量に関連する使用上の注意 4.」の項参照。

〔表 5〕悪性胸膜中皮腫に対する国内臨床試験でのコース内最低値及び最低値までの期間

	コース	Grade1 以上の発現例数 (投与例数)	最低値中央値 (最小値-最大値)		最低値までの期間中央値 (最小値-最大値)	
白血球数	1	9 (19)	2,800 / μ L	(2,200-3,500 / μ L)	21 日	(8-24 日)
	2	11 (16)	2,710 / μ L	(500-3,100 / μ L)	11 日	(8-23 日)
	3	10 (13)	2,930 / μ L	(1,440-3,700 / μ L)	10 日	(7-25 日)
	4	7 (11)	2,400 / μ L	(1,300-2,850 / μ L)	13 日	(8-23 日)
好中球数	1	11 (19)	1,544 / μ L	(1,178-1,950 / μ L)	21 日	(8-27 日)
	2	12 (16)	1,172 / μ L	(105-1,643 / μ L)	15.5 日	(8-25 日)
	3	11 (13)	1,401 / μ L	(476-1,800 / μ L)	12 日	(8-23 日)
	4	8 (11)	1,064 / μ L	(312-1,500 / μ L)	13.5 日	(8-23 日)
血小板数	1	1 (19)	3.8 万 / μ L	(3.8-3.8 万 / μ L)	12 日	(12-12 日)
	2	6 (16)	10.95 万 / μ L	(1.7-16.0 万 / μ L)	13.5 日	(8-15 日)
	3	2 (13)	11 万 / μ L	(7.7-14.3 万 / μ L)	14 日	(14-14 日)
	4	2 (11)	7.6 万 / μ L	(4.2-11.0 万 / μ L)	14 日	(12-16 日)

〔表 6〕非小細胞肺癌に対する国内臨床試験でのコース内最低値及び最低値までの期間

	コース	投与例数	最低値中央値 (最小値-最大値)		最低値までの期間中央値 (最小値-最大値)	
白血球数	1	114	3,700 / μ L	(1,200-10,400 / μ L)	8 日	(4-42 日)
	2	92	3,810 / μ L	(1,400-12,500 / μ L)	8 日	(5-34 日)
	3	70	3,905 / μ L	(1,500-7,800 / μ L)	8 日	(6-29 日)
	4	53	4,000 / μ L	(1,800-12,000 / μ L)	8 日	(5-15 日)
好中球数	1	114	2,041 / μ L	(400-7,966 / μ L)	8 日	(6-42 日)
	2	92	2,085 / μ L	(243-8,480 / μ L)	8 日	(7-34 日)
	3	70	1,942 / μ L	(451-5,600 / μ L)	9 日	(7-29 日)
	4	53	1,990 / μ L	(400-9,412 / μ L)	8 日	(6-25 日)
血小板数	1	114	16.3 万 / μ L	(7.7-48.6 万 / μ L)	8 日	(4-29 日)
	2	92	17 万 / μ L	(8.5-43.9 万 / μ L)	8 日	(6-20 日)
	3	70	16.6 万 / μ L	(8.0-36.7 万 / μ L)	8 日	(6-16 日)
	4	53	17.3 万 / μ L	(8.5-47.9 万 / μ L)	8 日	(5-29 日)

2. 国内で報告された感染の症例を[表 7][表 8]に紹介する。

[表 7]国内症例(感染症:肺炎)

性・年齢 使用理由 一回投与量	副作用の発現状況、症状等の経過					
<p>男・50歳代</p> <p>胸膜悪性中皮腫</p> <p>940mg/body</p>	<p>投与 8 日前</p> <p>投与 7 日前</p> <p>投与 3 日前</p> <p>投与 1 日前</p> <p>投与開始日</p> <p>投与 12 日後</p> <p>投与 15 日後</p> <p>投与 26 日後</p> <p>投与 34 日後</p> <p>投与 36 日後</p> <p>投与 47 日後 (発現日)</p> <p>発現 2 日後</p> <p>発現 19 日後</p>	<p>悪性胸膜中皮腫(StageIII,二相型)の患者。所属リンパ節転移あり。胸水あり。 【既往歴】喫煙歴あり(40本/日×20年)、アスベスト曝露歴あり</p> <p>葉酸製剤の投与開始。</p> <p>ビタミン B₁₂ 剤の投与開始。</p> <p>聴診所見:異常あり</p> <p>SpO₂ 97% 本剤投与前よりILD 所見あり。</p> <p>PS 1。本剤 940mg/body およびシスプラチン 140mg/body 投与開始。</p> <p>細菌性胸膜炎が発現。発熱あり (38.0℃)。X線写真・CTにて胸水増加あり。抗生剤投与するも軽快せず(セフォゾプラン塩酸塩 4g/日、16日間)。</p> <p>左胸腔ドレナージ(穿刺排液)施行。胸水は好中球優位の血性胸水。ドレナージ後、徐々に解熱。</p> <p>ドレーンチューブ抜去。</p> <p>細菌性胸膜炎回復。</p> <p>本剤、シスプラチン投与(2回目)。</p> <p>肺炎発現。発熱あり (38.0℃)。</p> <p>X線写真にて右肺炎併発あり。抗生剤投与にて徐々に改善(セフォゾプラン塩酸塩 2g/日(4日間)→4g/日(7日間)、プルリフロキサシン 400mg/日(11日間))。</p> <p>肺炎回復。抗生剤投与中止。</p> <p>本剤の投与は継続。</p>				
臨床検査値						
検査項目	投与開始 1 日前	投与 12 日後	投与 47 日後 (発現日)	発現 2 日後	発現 20 日後	発現 23 日後
体温(℃)	36.3	38.0	38.0	—	—	36.7
白血球数(/mm ³)	6900	—	—	9300	—	10900
好中球数(/mm ³)	4400	—	—	7700	—	8900
CRP(mg/dL)	2.36	—	—	16.25	4.21	—
SpO ₂ (%)	97	—	—	—	—	—
合併症:アスベスト肺、間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患						
併用薬(下線被疑薬):シスプラチン、レチノール・カルシフェロール配合剤、メコバラミン、ロキソプロフェンナトリウム、レバミピド、臭化チオトロピウム水和物、塩酸リルマザホン						

〔表 8〕国内症例(感染症:カリニ肺炎)

性・年齢 使用理由 一回投与量	副作用の発現状況、症状等の経過					
男・70 歳代 非小細胞肺癌 500mg/m ²	投与 191 日前 投与 155 日前 投与 37 日前 投与 21 日前 投与 14 日前 投与 7 日前 投与開始日 投与 2 日後 投与 6 日後 投与 8 日後 投与 10 日後 投与 11 日後 (発現日) 発現 1 日後 発現 2 日後 発現 4 日後 発現 5 日後	<p>【既往歴】胃潰瘍、喫煙歴あり(14 本/日×40 年)</p> <p>左肺: S6 区域切除、上葉部分切除及びリンパ節郭清実施 組織診にて肺大細胞癌と診断。 StageIV、少量の胸水貯留あり。肺内転移、脳転移及び縦隔リンパ節転移あり。 術後、化学療法(パクリタキセル+カルボプラチン)を 4 コース施行。 脳転移に対し、ガンマナイフ施行。 脳転移に対し、ガンマナイフ施行。以後、プレドニゾロン 20mg 投与開始。 胸部 X 線及び CT: 肺野に異常所見なし。 葉酸製剤、ビタミン B₁₂ 剤の投与開始。 S6 肺癌術後再発に対し、本剤 500mg/m²(810mg/body)単剤投与開始。本剤投与前の PS は 0~1。 血中ナトリウム低下。 胸部 X 線: 肺野に異常所見なし。 リンパ球減少、白血球減少、血小板減少。 38°C 台の発熱のため、セフトラジム投与開始(7 日間)。SpO₂ 94%(room air) 胸部 X 線: 肺野に異常所見なし。胸水貯留を認める。 SpO₂ 89%と低下したため、O₂ 2L/min 開始。血液培養: 陰性。 SpO₂ 94%(O₂ 5L/min)。その後、SpO₂ 85%(O₂ 10L/min)と呼吸状態悪化。胸部 X 線及び CT: 右肺に広汎な浸潤影を認める。肝転移を認める。メチルプレドニゾロン 500mg×3 日間の投与開始。KL-6 486、SP-D 89.1。 β-D-グルカン 3630 と高値のためスルファメトキサゾール・トリメトプリム 9g/日投与開始。 胸部 X 線: 異常所見あり、陰影分布: 右肺 SpO₂ 80-90%(O₂ 18L/min)を推移し、改善せず。 メチルプレドニゾロン 80mg/日にて継続。ペンタミジンイセチオン酸塩 2 日間投与。 死亡。 本症例は、β-D-グルカン高値であり、ステロイド無効などから臨床的にカリニ肺炎と診断された。</p>				
臨床検査値						
検査項目	投与 開始日	投与 2 日後	投与 8 日後	投与 11 日後 (発現日)	発現 1 日後	発現 3 日後
白血球数(/mm ³)	7500	9200	2200	—	4600	5700
好中球数(/mm ³)	6075	8188	1885	—	4301	5340
リンパ球数(/mm ³)	562	734	244	—	197	159
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	16.3	19.1	9.1	—	5.9	6.2
ナトリウム(mEq/L)	131	129	121	130	135	145
CRP(mg/dL)	0.3	—	1.1	—	19.7	9.1
β-D-グルカン	—	—	—	—	3630	—
KL-6	—	—	—	—	486	—
SpO ₂ (%)	—	—	—	89	85	—
合併症: 肝転移、肺内転移、脳転移、縦隔リンパ節転移、胸水、COPD						
併用薬: シアノコバラミン、レチノール・カルシフェロール配合剤、プレドニゾロン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、エトドラク、ランソプラゾール						

3. 「1. 警告内容とその理由」の項参照。

4. 国内で報告されたアナフィラキシーショックの症例を〔表 9〕〔表 10〕に紹介する。

〔表 9〕国内症例（アナフィラキシーショック）

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
男・60 歳代 肺腺癌 第Ⅲb 期 800mg/body (初回投与量)	投与 5 日前 投与開始 投与 28 日後 投与 35 日後	喫煙歴あり(20 本/日×44 年)。肺腺癌と診断され、病期から抗癌剤治療の方針となった。腺癌であることから本剤を含むレジメンが優先されるため本剤+カルボプラチンのレジメンとした。 葉酸製剤、ビタミン B ₁₂ 剤の投与開始。 本剤 800mg/body とカルボプラチン(530mg)の投与開始(ファーストライン)。投与順は本剤→カルボプラチン。 その後、骨髄抑制なく副作用としては Grade1 の食欲不振のみ。 2 コース目施行。本剤 400mg/body 投与中(投与開始 7 分後)にアナフィラキシーショックが発現。本剤投与中に不快感あり、vital check にて血圧不測、Japan Coma Scale で意識レベルⅡとなったため緊急 call。この日はカルボプラチンは投与せず。本剤の投与中止。ショックに対する処置を行った。 治療薬として、アドレナリン、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム、ノルアドレナリン酒石酸水素塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが投与され、軽快。血圧等の vital sign の回復は速やかであったものの、明らかに倦怠感増強し、日常生活動作は低下し、回復には数日を要した。 アナフィラキシーショック回復と判断。
合併症、既往歴、アレルギー歴：なし		
併用薬：カルボプラチン、レチノール・カルシフェロール配合剤、ヒドロキシコバラミン酢酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、グラニセトロン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、塩酸メクロプラミド		

〔表 10〕国内症例（アナフィラキシーショック）

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
女・70 歳代 肺腺癌 第Ⅳb 期 750mg/body (初回投与量)	投与開始 投与 105 日後	喫煙歴、前治療歴、副作用歴：なし 本剤 (750mg/body)とカルボプラチン(350mg)の併用療法を開始。 《投与 20 分前》生理食塩水 100mL+ラモセトロン塩酸塩 0.3mg+デキサメタゾン 6.6mg を投与。 《本剤投与》5 コース目の投与。生理食塩水 100mL+ペメトレキセドの投与開始。 《投与 3 分後》アナフィラキシーショックを発現。手のひらの痒み、くしゃみが出現し、ペメトレキセドの投与中止。生理食塩水 500mL に変更。血圧：65/40mmHg、呼吸困難出現、意識あり。 《投与 7 分後》酸素マスク 5L/分実施。酢酸リンゲル液 500mL+アミノフィリン水和物 250mg を投与。 《投与 10 分後》アドレナリン 0.5mg を筋注投与。血圧：76/55mmHg 《投与 13 分後》血圧：80/47mmHg 《投与 15 分後》血圧：112/60mmHg、かなり楽になったとのことだが、まだ少し呼吸困難あり。 《投与 22 分後》血圧：147/81mmHg、SpO ₂ ：98%、酸素マスク 1L/分に減量。 《投与 31 分後》酢酸リンゲル液 500mL+アミノフィリン水和物 250mg を中止。生理食塩水 500mL+プレドニゾロン酢酸エステル 40mg を投与開始。 《投与 35 分後》マスクから鼻カニューレ(酸素 1L/分)に変更。 《投与 40 分後》回復。
合併症：糖尿病、胃潰瘍、便秘症 既往歴：気管支喘息、蕁麻疹		
併用薬：カルボプラチン、デキサメタゾン、ラモセトロン塩酸塩、グリベンクラミド、ファモチジン、レチノール・カルシフェロール配合剤、エパルレスタット、カルボシステイン、酸化マグネシウム、膵臓性消化酵素配合剤、レバミピド		

5. 非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相試験における安全性評価対象例 225 例において、本剤との因果関係が否定できない Grade3 以上の下痢が 3 例 (1.3%) 報告されている。非小細胞肺癌に対する国内臨床試験(本剤単剤投与)で報告された、本治療との因果関係が否定できない重篤な下痢の症例を〔表 11〕に紹介する。

〔表 11〕国内臨床試験(非小細胞肺癌)症例

性年代	原疾患	経過等	
男 50代	非小細胞肺癌	1コース day1 6コース day10 6コース day15 6コース day21	本剤 1000mg/m ² 投与開始。 水様便が出現、その後軟便が続く。 水分摂取は可能であるが、症状改善がみられないため、入院となる。補液及びビフィズス菌製剤による治療が行われた。 症状は回復し、同日退院となる。

6. 非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相試験における安全性評価対象例 225 例において、本剤との因果関係が否定できない脱水が 3 例 (1.3%) 報告されている。
7. 非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相試験における安全性評価対象例 225 例において、本剤との因果関係が否定できないクレアチニン上昇が 16 例 (7.1%) 報告されている。
8. 国内で報告された Stevens-Johnson 症候群の症例を〔表 12〕〔表 13〕に紹介する。

〔表 12〕国内症例 (Stevens-Johnson 症候群)

性・年齢 使用理由 一日投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
女・70歳代 肺腺癌 400mg/m ²	投与 105 日前 投与 75 日前 投与 74 日前 投与 65 日前 投与 43 日前 投与 7 日前 投与開始 投与開始 4 日後 (発現日) 発現 2 日後 発現 3 日後 発現 6 日後 発現 15 日後 発現 48 日後	喀痰細胞診で腺癌を認め、肺腺癌(T4N3M1、StageIV)と診断。 1st line 化学療法(ゲムシタビン(1000mg/m ²)+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(60mg/day/2week))施行。 体幹に皮疹出現(Grade3)し、中止。 2nd line 化学療法(ドセタキセル(60mg/m ²))1コース目施行。7日後に Grade4 の好中球減少症+発熱発現。セフェピム塩酸塩+フィルグラスチムで改善。 2コース目ドセタキセル(50mg/m ²)施行。8日後に Grade4 の好中球数減少+発熱あり。セフェピム塩酸塩+フィルグラスチムで改善。 葉酸製剤、ビタミン B ₁₂ 剤投与開始。 3rd line として本剤 400mg/m ² 投与開始。PS 2。 多形紅斑と発熱あり。皮疹の種類:紅斑、粘膜病変 皮膚の色:鮮紅色 個々の発疹の形状:直径 2-4cm、多発、健常皮膚を残す 発現部位:全身 自覚症状:そう痒、発熱事象発現前の宝石の着用、ハーブ、サプリメント等の市販薬の使用なし。 紅斑に対しエピナスチン 10mg/日投与(18日間)。 セフェピム塩酸塩 4g/日投与(6日間)。 Stevens-Johnson 症候群と診断し、プレドニゾン 30mg/日×7日内服で改善。DLST、パッチテスト、スクラッチテスト、皮内テスト、再投与試験、皮膚生検、自己免疫疾患スクリーニングテストの施行無し。 Stevens-Johnson 症候群は軽快。 発熱発現、呼吸困難感増強。間質性肺炎発現。 肺癌、間質性肺炎のため死亡。
合併症:胃炎、骨粗鬆症、不眠		
併用薬:レチノール・カルシフェロール配合剤、シアノコバラミン、塩酸ゲムシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、ドセタキセル水和物、塩酸ラロキシフェン、アルファカルシドール、テプレノン、酒石酸ゾルピデム		

[表 13]国内症例 (Stevens-Johnson 症候群)

性・年齢 使用理由 一回投与量	副作用の発現状況、症状等の経過	
<p>男・60 歳代</p> <p>非小細胞肺癌</p> <p>500mg/m²</p>	<p>投与約 1 年 5 カ月前</p> <p>投与約 1 年 1 カ月前</p> <p>投与 25 日前</p> <p>投与 21 日前</p> <p>投与開始</p> <p>投与 2 日後 (発現日)</p> <p>発現 2 日後</p> <p>発現 4 日後</p> <p>発現 5 日後</p> <p>発現 8 日後</p> <p>発現 11 日後</p>	<p>非小細胞肺癌(大細胞癌、T3N3M1(肝・肺・骨・脳)、StageIV)の患者。アレルギー歴なし。合併症なし。既往歴なし。喫煙歴なし。</p> <p>1st line 化学療法(ゲムシタビン+シスプラチン)施行(約 3 カ月間)。同月、ゲムシタビンによる骨髄抑制発現。</p> <p>2nd line 化学療法(ゲムシタビン単剤)施行(約 1 年間)。</p> <p>フェニトイン 100mg 3 回/日の投与開始。</p> <p>葉酸、ビタミン B₁₂ 剤の投与開始。</p> <p>3rd line として本剤(ペメトレキセド) 500mg/m² 投与開始。白血球数 3900/mm³、好中球 65%、リンパ球 17%。</p> <p>前胸部中心に皮疹、かゆみ出現。Stevens-Johnson 症候群と診断された。本剤投与中止。</p> <p>【症状】皮疹の種類:浮腫性紅斑、皮膚の色:鮮紅色、発現部位:全身、自覚症状:そう痒、個々の発疹の形状:無数 健常皮膚を残す。</p> <p>全身に淡いやや網状の紅斑。オロパタジン 10mg/日経口投与(10 日間)。</p> <p>全身の皮疹と口唇・口腔内に白色壊死組織付着した粘膜疹。プレドニゾン 10mg/日経口投与開始。</p> <p>体幹は暗紫紅色の紅斑、口腔内の粘膜疹は変わらず。プレドニゾン 20mg/日へ増量。</p> <p>体幹の紅斑は消失傾向。口腔内の粘膜疹もかなり改善。プレドニゾン 10mg/日へ減量。好中球数減少発現。白血球数 2000/mm³、好中球 24%、リンパ球 59%。</p> <p>体幹の紅斑・口腔内の粘膜疹は消失。Stevens-Johnson 症候群は回復。プレドニゾン 5mg/日へ減量(4 日後まで)。白血球数 18000/mm³、好中球 86%、リンパ球 6%。好中球数減少は回復。</p> <p>本剤の再投与なし。</p>
合併症:肝転移、骨転移、脳転移、肺転移		
併用薬(下線被疑薬):葉酸、シアノコバラミン、シスプラチン、フェニトイン、エカベトナトリウム、ラフチジン、エチゾラム、塩酸マプロチリン、ニトラゼパム、酒石酸ゾルピデム、ツロブテロール、ハーブ、サプリメント等の市販薬の使用有		

(3) その他の副作用^{※1)}

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	20%以上又は頻度不明 (頻度不明には*)	5~20%	5%未満
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 ^{注2)}	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害 ^{注2)}
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 ^{注2)}
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、大腸炎* ^{注3)}	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎症 ^{注2)} 、消化不良 ^{注2)}	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎 ^{注2)}
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、血中LDH上昇、血中ALP上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	尿中ウロビリリン陽性
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑 ^{注2)} 、蕁麻疹 ^{注2)}
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、放射線照射リコール反応* ^{注3)} 、溶血性貧血* ^{注3)}	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 ^{注2)}

注1) 非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した。

注2) 外国臨床試験で認められた事象。

注3) 外国での市販後の報告による。

<解説>

頻度は、非小細胞肺癌における国内第Ⅱ相臨床試験成績における発現頻度に基づき記載。国内第Ⅱ相試験において発現が認められなかったが悪性胸膜中皮腫における外国臨床試験で認められた副作用は、「外国臨床試験で認められた事象」として記載している。

詳細は〔表 15〕「非小細胞肺癌承認時国内臨床試験での副作用発現頻度一覧表」、〔表 16〕「悪性胸膜中皮腫承認時外国臨床試験での副作用発現頻度一覧表(発現症例率>5%、葉酸及びビタミン B₁₂ 併用群)」参照。

「大腸炎、放射線照射リコール反応」については、外国での市販後の自発報告によるものであるため、頻度不明として「*」を付し、「外国での市販後の報告による」として記載している。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査異常値一覧

[表 14] 悪性胸膜中皮腫承認時国内臨床試験での副作用発現頻度一覧表 (Grade: NCI CTC AE ver3.0 に準ずる)

器官別大分類	副作用項目 ^{注1)}	本剤とシスプラチン併用 (N=25)						
		Grade ^{注2)} 別発現症例数					発現症例数 ()内は副作用の発現定率%	
		1	2	3	4	5	全 Grade	≥Grade3
感染症および寄生虫症	肺炎					1	1 (4.0)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固					1	1 (4.0)	1 (4.0)
	発熱性好中球減少症		1				1 (4.0)	
代謝および栄養障害	食欲不振	9	10	3			22 (88.0)	3 (12.0)
	脱水		1				1 (4.0)	
	低マグネシウム血症	1					1 (4.0)	
	食欲減退	1					1 (4.0)	
精神障害	不眠症	1					1 (4.0)	
神経系障害	味覚異常	7					7 (28.0)	
	頭痛	5					5 (20.0)	
	浮動性めまい	4					4 (16.0)	
	末梢性ニューロパシー	2					2 (8.0)	
	嗅覚錯誤	2					2 (8.0)	
	感覚障害	2					2 (8.0)	
	感覚鈍麻	1					1 (4.0)	
眼障害	流涙増加	2					2 (8.0)	
	結膜出血	1					1 (4.0)	
	眼脂		1				1 (4.0)	
	羞明		1				1 (4.0)	
	点状角膜炎	1					1 (4.0)	
耳および迷路障害	耳鳴		1				1 (4.0)	
	回転性めまい	1					1 (4.0)	
心臓障害	徐脈		1				1 (4.0)	
血管障害	潮紅		1				1 (4.0)	
	高血圧	1					1 (4.0)	
	ほてり	1					1 (4.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	しゃっくり	3	5				8 (32.0)	
	鼻出血	1					1 (4.0)	1 (4.0)
	低酸素症					1	1 (4.0)	
	咽喉頭疼痛	1					1 (4.0)	
	咽頭不快感	1					1 (4.0)	
	胸水	1					1 (4.0)	
胃腸障害	肺臓炎		1				1 (4.0)	
	悪心	10	12	2			24 (96.0)	2 (8.0)
	嘔吐	4	11	3			18 (72.0)	3 (12.0)
	便秘	7	2				9 (36.0)	
	下痢	4					4 (16.0)	
	口内炎	4					4 (16.0)	
	消化不良	2					2 (8.0)	
	腹部膨満	1					1 (4.0)	
	上腹部痛	1					1 (4.0)	
	口唇炎		1				1 (4.0)	
	胃潰瘍		1				1 (4.0)	
	口腔内不快感	1					1 (4.0)	
	舌苔	1					1 (4.0)	
皮膚および皮下組織障害	発疹	7	1				8 (32.0)	
	そう痒症	3	1				4 (16.0)	
	脱毛症	3					3 (12.0)	
	多汗症	1	1				2 (8.0)	
	紅斑		1				1 (4.0)	
	皮膚剥脱		1				1 (4.0)	

注1) 副作用項目は医薬規制用語集日本語版 (MedDRA/J Ver9.0) の用語で集計。

注2) NCI CTC AE ver3.0 に従って判定。

器官別大分類	副作用項目 ^{注1)}	本剤とシスプラチン併用 (N=25)						
		Grade ^{注2)} 別発現症例数					発現症例数 ()内は副作用の発現定率(%)	
		1	2	3	4	5	全 Grade	≥Grade3
腎および尿路障害	排尿困難	1					1 (4.0)	
	尿閉	1					1 (4.0)	
全身障害および投与局所 様態	倦怠感	10	2	1	1		14 (56.0)	2 (8.0)
	浮腫	5		1			6 (24.0)	1 (4.0)
	疲労	1	2				3 (12.0)	
	発熱	1	1				2 (8.0)	
	低体温		1				1 (4.0)	
	末梢性浮腫	1					1 (4.0)	
	限局性浮腫	1					1 (4.0)	
臨床検査	ヘモグロビン減少	3	13	6	2		24 (96.0)	8 (32.0)
	好中球数減少	4	7	5	5		21 (84.0)	10 (40.0)
	赤血球数減少	10	9	2			21 (84.0)	2 (8.0)
	白血球数減少	3	12	3	2		20 (80.0)	5 (20.0)
	リンパ球数減少	1	8	7			16 (64.0)	7 (28.0)
	血中尿素増加	13					13 (52.0)	
	血中クレアチン増加	10	1				11 (44.0)	
	血小板数減少	9		1	1		11 (44.0)	2 (8.0)
	体重減少	6	4				10 (40.0)	
	総蛋白減少	7	1				8 (32.0)	
	血中マグネシウム減少	5	2				7 (28.0)	
	尿中蛋白陽性	6	1				7 (28.0)	
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	2				6 (24.0)	
	血中アルブミン減少	3	2	1			6 (24.0)	1 (4.0)
	ヘマトクリット減少		6				6 (24.0)	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	1				5 (20.0)	
	C-反応性蛋白増加	3	2				5 (20.0)	
	腎クレアチニン・クリアランス減少	5					5 (20.0)	
	血中カリウム減少	2		2			4 (16.0)	2 (8.0)
	血中ナトリウム減少	3		1			4 (16.0)	1 (4.0)
	血中ビリルビン増加	3					3 (12.0)	
	血中乳酸脱水素酵素増加	2	1				3 (12.0)	
	白血球数増加	2	1				3 (12.0)	
	血小板数増加	3					3 (12.0)	
	血中クロール減少	2					2 (8.0)	
	血圧上昇	2					2 (8.0)	
	血中尿酸増加	1			1		2 (8.0)	1 (4.0)
	尿中血陽性	2					2 (8.0)	
	好中球数増加	2					2 (8.0)	
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1					1 (4.0)	
	尿中ウロビリルン陽性	1					1 (4.0)	
	血中アルカリホスファターゼ増加	1					1 (4.0)	

注1) 副作用項目は医薬規制用語集日本語版 (MedDRA/J Ver9.0) の用語で集計。

注2) NCI CTC AE ver3.0 に従って判定。

[表 15] 非小細胞肺癌承認時国内臨床試験での副作用発現頻度一覧表

副作用の種類 注1) 器官別大分類/副作用項目	発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率 (%)			
	500mg/m ² (N=114)		1000mg/m ² (N=111)	
	計	≥grade3 注2)	計	≥grade3 注2)
感染症および寄生虫症				
鼻咽喉炎	3 (2.6)	0 (0)	6 (5.4)	0 (0)
中耳炎	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
気管支炎	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
単純ヘルペス	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
肺炎	1 (0.9)	0 (0)	3 (2.7)	2 (1.8)
麦粒腫	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
憩室炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
乳腺炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
敗血症	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明 の新生物(嚢胞およびポリー プを含む)				
腫瘍熱	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
貧血	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)
代謝および栄養障害				
食欲不振	55 (48.2)	3 (2.6)	73 (65.8)	12 (10.8)
食欲減退	5 (4.4)	0 (0)	9 (8.1)	0 (0)
高血糖	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
高カルシウム血症	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
脱水	0 (0)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)
低アルブミン血症	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
低カリウム血症	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)
精神障害				
不眠症	2 (1.8)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
神経系障害				
頭痛	13 (11.4)	0 (0)	13 (11.7)	0 (0)
感覚鈍麻	5 (4.4)	0 (0)	4 (3.6)	1 (0.9)
浮動性めまい	5 (4.4)	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)
味覚異常	4 (3.5)	0 (0)	7 (6.3)	0 (0)
傾眠	2 (1.8)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
声帯麻痺	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体位性めまい	1 (0.9)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
失神	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)
振戦	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
脳梗塞	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)
末梢性ニューロパシー	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
味覚減退	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
眼障害				
眼瞼浮腫	3 (2.6)	0 (0)	5 (4.5)	0 (0)
流涙増加	2 (1.8)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
眼そう痒症	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼球乾燥	1 (0.9)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
網膜出血	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼の異常感	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
眼脂	0 (0)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
結膜炎	0 (0)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)
結膜充血	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
硝子体浮遊物	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
霧視	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)

注1) 副作用項目は医薬規制用語集日本語版 (MedDRA/J Ver19.1) の用語で集計。

注2) NCI CTC AE ver3.0 に従って判定。

副作用の種類 注1) 器官別大分類/副作用項目	発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率 (%)			
	500mg/m ² (N=114)		1000mg/m ² (N=111)	
	計	≥grade3 注2)	計	≥grade3 注2)
耳および迷路障害				
頭位性回転性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)
耳痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
耳不快感	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
心臓障害				
心嚢液貯留	1 (0.9)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
動悸	1 (0.9)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
血管障害				
ほてり	5 (4.4)	0 (0)	7 (6.3)	0 (0)
潮紅	3 (2.6)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
高血圧	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
血管障害	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
低血圧	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
間質性肺疾患	5 (4.4)	3 (2.6)	3 (2.7)	3 (2.7)
しゃっくり	3 (2.6)	0 (0)	7 (6.3)	1 (0.9)
咳嗽	3 (2.6)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)
咽喉頭疼痛	2 (1.8)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
呼吸困難	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
鼻漏	2 (1.8)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)
咽喉頭不快感	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胸水	1 (0.9)	0 (0)	3 (2.7)	1 (0.9)
湿性咳嗽	1 (0.9)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
低酸素血症	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)
鼻出血	1 (0.9)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)
労作性呼吸困難	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
上気道の炎症	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
発声障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
鼻閉	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
喀血	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
胃腸障害				
悪心	58 (50.9)	0 (0)	63 (56.8)	3 (2.7)
嘔吐	29 (25.4)	0 (0)	33 (29.7)	2 (1.8)
下痢	13 (11.4)	1 (0.9)	8 (7.2)	2 (1.8)
便秘	13 (11.4)	1 (0.9)	12 (10.8)	0 (0)
口内炎	8 (7.0)	0 (0)	13 (11.7)	0 (0)
胃不快感	5 (4.4)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
口唇炎	4 (3.5)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)
胃炎	2 (1.8)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
おくび	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
血便排泄	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔内不快感	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
口内乾燥	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
硬便	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
腸管閉塞	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
腹痛	1 (0.9)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)
腹部不快感	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下腹部痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
口の感覚鈍麻	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
口唇腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
口唇水泡	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
歯肉痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
出血性胃潰瘍	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)
心窩部不快感	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
舌炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
舌苔	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
肛門出血	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)

副作用の種類 ^{注1)} 器官別大分類/副作用項目	発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率 (%)			
	500mg/m ² (N=114)		1000mg/m ² (N=111)	
	計	≥grade3 <small>注2)</small>	計	≥grade3 <small>注2)</small>
肝胆道系障害				
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	77 (67.5)	3 (2.6)	89 (80.2)	5 (4.5)
そう痒症	14 (12.3)	0 (0)	12 (10.8)	0 (0)
色素沈着障害	7 (6.1)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
紅斑	3 (2.6)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
脱毛症	3 (2.6)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
光線過敏性反応	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
爪の障害	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
紅斑性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
寝汗	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
多汗症	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	4 (3.5)	0 (0)	5 (4.5)	0 (0)
筋痙縮	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢不快感	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
筋骨格痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
筋痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
頸部痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
全身障害および投与局所様態				
倦怠感	43 (37.7)	0 (0)	46 (41.4)	2 (1.8)
発熱	28 (24.6)	0 (0)	44 (39.6)	2 (1.8)
疲労	14 (12.3)	0 (0)	16 (14.4)	1 (0.9)
熱感	9 (7.9)	0 (0)	12 (10.8)	0 (0)
浮腫	5 (4.4)	0 (0)	7 (6.3)	0 (0)
顔面浮腫	4 (3.5)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
末梢性浮腫	3 (2.6)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
口渴	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胸痛	1 (0.9)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
注射部位腫脹	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪寒	0 (0)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
局所腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)

注1) 副作用項目は医薬規制用語集日本語版(MedDRA/J Ver9.1)の用語で集計。

注2) NCI CTC AE ver3.0 に従って判定。

副作用の種類 ^{注1)} 器官別大分類/副作用項目	発現症例数 ()内は副作用の 発現症例率 (%)			
	500mg/m ² (N=114)		1000mg/m ² (N=111)	
	計	≥grade3 <small>注2)</small>	計	≥grade3 <small>注2)</small>
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	86 (75.4)	9 (7.9)	87 (78.4)	5 (4.5)
白血球数減少	80 (70.2)	16 (14)	81 (73.0)	23 (20.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	79 (69.3)	18(15.8)	82 (73.9)	9 (8.1)
好中球数減少	73 (64.0)	23(20.2)	72 (64.9)	27 (24.3)
ヘモグロビン減少	54 (47.4)	9 (7.9)	68 (61.3)	11 (9.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	54 (47.4)	0 (0)	63 (56.8)	0 (0)
血小板数減少	53 (46.5)	0 (0)	51 (45.9)	1 (0.9)
リンパ球数減少	52 (45.6)	14(12.3)	63 (56.8)	20 (18)
赤血球数減少	45 (39.5)	2 (1.8)	44 (39.6)	3 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	27 (23.7)	0 (0)	32 (28.8)	1 (0.9)
C-反応性蛋白増加	19 (16.7)	0 (0)	33 (29.7)	1 (0.9)
血中アルブミン減少	16 (14.0)	0 (0)	28 (25.2)	0 (0)
尿中血陽性	14 (12.3)	0 (0)	11 (9.9)	0 (0)
尿中蛋白陽性	13 (11.4)	0 (0)	12 (10.8)	0 (0)
血小板数増加	11 (9.6)	0 (0)	6 (5.4)	0 (0)
血中ビリルビン増加	11 (9.6)	0 (0)	18 (16.2)	0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (7.9)	1 (0.9)	9 (8.1)	1 (0.9)
体重減少	9 (7.9)	0 (0)	13 (11.7)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	8 (7.0)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
総蛋白減少	8 (7.0)	0 (0)	13 (11.7)	0 (0)
血中ナトリウム減少	7 (6.1)	1 (0.9)	9 (8.1)	2 (1.8)
血中尿素増加	7 (6.1)	0 (0)	8 (7.2)	0 (0)
白血球数増加	7 (6.1)	0 (0)	11 (9.9)	0 (0)
好中球数増加	6 (5.3)	0 (0)	12 (10.8)	0 (0)
血中クレアチニン増加	5 (4.4)	0 (0)	11 (9.9)	0 (0)
血中クロール減少	5 (4.4)	0 (0)	5 (4.5)	0 (0)
尿中ウロビリリン陽性	3 (2.6)	0 (0)	5 (4.5)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	3 (2.6)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
血中カリウム増加	2 (1.8)	0 (0)	5 (4.5)	0 (0)
血中カルシウム減少	2 (1.8)	0 (0)	5 (4.5)	0 (0)
総蛋白増加	2 (1.8)	0 (0)	4 (3.6)	0 (0)
ヘマトクリット減少	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
血圧上昇	1 (0.9)	0 (0)	6 (5.4)	0 (0)
血清学的検査異常	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ブドウ糖減少	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
血中尿素減少	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
単球数増加	1 (0.9)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
リンパ球数増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
血圧低下	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
血中カリウム減少	0 (0)	0 (0)	4 (3.6)	1 (0.9)
血中カルシウム増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
血中クロール増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
好酸球数増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症				
放射線性肺臓炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)

〔表 16〕悪性胸膜中皮腫承認時外国臨床試験での副作用発現頻度一覧表

(発現症例率>5%、葉酸及びビタミン B₁₂ 併用群) : 本剤とシスプラチン併用

器官別大分類	副作用項目 ^{注1)}	本剤とシスプラチン併用 (N=168)	
		全 Grade ^{注2)} (%)	≥Grade3 (%)
血液およびリンパ系障害	好中球/顆粒球減少	56.0	23.2
	白血球減少	53.0	14.9
	ヘモグロビン減少	26.2	4.2
	血小板減少	23.2	5.4
眼障害	結膜炎	5.4	0.0
胃腸障害	悪心	82.1	11.9
	嘔吐	56.5	10.7
	口内炎・咽頭粘膜炎	23.2	3.0
	食欲不振	20.2	1.2
	下痢	16.7	3.6
	便秘	11.9	0.6
	消化不良	5.4	0.6
全身障害	疲労	47.6	10.1
代謝および栄養障害	脱水	6.5	4.2
神経系障害	感覚神経障害	10.1	0.0
	味覚異常	7.7	0.0
腎障害	クレアチニン上昇	10.7	0.6
	クレアチニン・クリアランス低下 ^{注3)}	16.1	0.6
皮膚および皮下組織障害	発疹	16.1	0.6
	脱毛	11.3	0.0

注1)副作用項目は NCI CTC ver2.0 の用語で集計。

注2)NCI CTC ver2.0 に従って判定。

注3)NCI CTC ver2.0 の「腎/泌尿生殖器-その他」と報告された有害事象名は、内容から「クレアチニン・クリアランス低下」に読み替えた。

〔表 17〕非小細胞肺癌承認時外国臨床試験での副作用発現頻度一覧表

(発現症例率>5%) : 本剤とシスプラチン併用

器官別大分類	副作用項目 ^{注1)}	本剤とシスプラチン併用 (N=839)	
		全 Grade ^{注2)} (%)	≥Grade3 (%)
血液およびリンパ系障害	ヘモグロビン減少	33.0	5.6
	好中球/顆粒球減少	29.0	15.1
	白血球減少	17.8	4.8
	血小板減少	10.1	4.1
胃腸障害	悪心	56.1	7.2
	嘔吐	39.7	6.1
	食欲不振	26.6	2.4
	便秘	21.0	0.8
	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	13.5	0.8
	下痢-人工肛門のない患者	12.4	1.3
	消化不良/胸やけ	5.2	0.1
全身障害	疲労(嗜眠、倦怠感、無力)	42.7	6.7
神経系障害	神経障害-知覚性	8.5	0.0
	味覚障害(味覚異常)	8.1	0.0 ^{注3)}
腎および尿路障害	クレアチニン上昇	10.1	0.8
皮膚および皮下組織障害	脱毛	11.9	0.0 ^{注3)}
	発疹/落屑	6.6	0.1

注1)副作用項目は NCI CTC ver2.0 の用語で集計。

注2)NCI CTC ver2.0 に従って判定。

注3)NCI CTC ver2.0 では Grade1 及び 2 のみ設定されています。

[表 18]非小細胞肺癌承認時外国臨床試験での副作用発現頻度一覧表

(発現症例率>5%):本剤単剤投与

器官別大分類	副作用項目 ^{注1)}	本剤単剤 (N=265)	
		全 Grade ^{注2)} (%)	≥Grade3 (%)
血液およびリンパ系障害	ヘモグロビン減少	19.2	4.2
	白血球減少	12.1	4.2
	好中球/顆粒球減少	10.9	5.3
	血小板減少	8.3	1.9
胃腸障害	悪心	30.9	2.6
	食欲不振	21.9	1.9
	嘔吐	16.2	1.5
	口内炎/咽頭炎	14.7	1.1
	下痢-人工肛門のない患者	12.8	0.4
	便秘	5.7	0.0
全身障害	疲労	34.0	5.3
	発熱	8.3	0.0
肝胆道系障害	血清 GPT(ALT)増加	7.9	1.9
	血清 GOT(AST)増加	6.8	1.1
皮膚および皮下組織障害	発疹/落屑	14.0	0.0
	そう痒症(痒痒症)	6.8	0.4
	脱毛	6.4	0.4 ^{注3)}

注1)副作用項目は NCI CTC ver2.0 の用語で集計。

注2)NCI CTC ver2.0 に従って判定。

注3)NCI CTC ver2.0 では Grade1 及び 2 のみ設定されている。

[表 19]悪性胸膜中皮腫を対象とした使用成績調査での副作用発現頻度一覧表

調査施設数	352
調査症例数	903
副作用等の発現症例数	760
副作用等の発現件数	3239
副作用等の発現症例率	84.2%
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)
感染症および寄生虫症	52 (5.8)
アスペルギルス症	1 (0.1)
気管支炎	2 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.1)
胃腸感染*	1 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	2 (0.2)
帯状疱疹	4 (0.4)
眼帯状疱疹	1 (0.1)
感染	3注1) (0.3)
ヘルペス性角膜炎	1 (0.1)
鼻咽頭炎	6 (0.7)
食道カンジダ症	1 (0.1)
口腔カンジダ症	3 (0.3)
中耳炎	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.1)
肺炎	15注2) (1.7)
ブドウ球菌性肺炎*	1 (0.1)
偽膜性大腸炎*	1 (0.1)
膿胸*	1 (0.1)
敗血症	3 (0.3)
足部白癬	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.1)
シェドモナス性敗血症	1 (0.1)
細菌性肺炎	3 (0.3)
ウイルス性腸炎	1 (0.1)
気道感染	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	256 (28.3)
貧血	219 (24.3)
播種性血管内凝固*	3 (0.3)
発熱性好中球減少症	16 (1.8)
鉄欠乏性貧血*	2 (0.2)
白血球減少症	6 (0.7)
リンパ球減少症	3 (0.3)
好中球減少症	7 (0.8)
汎血球減少症	6注2) (0.7)
血小板減少症	8 (0.9)
骨髓機能不全	14 (1.6)
代謝および栄養障害	244 (27.0)
食欲不振	147 (16.3)
悪液質*	1 (0.1)
脱水	15 (1.7)
高カルシウム血症	1 (0.1)
高カリウム血症	14 (1.6)
低アルブミン血症	9 (1.0)
低クロール血症	1 (0.1)
低カリウム血症	3 (0.3)
低ナトリウム血症	11 (1.2)
低蛋白血症	1 (0.1)
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.2)
食欲減退	69 (7.6)
精神障害	18 (2.0)
不安*	1 (0.1)
錯乱状態*	1 (0.1)
譫妄*	1 (0.1)
うつ病*	1 (0.1)
摂食障害*	1 (0.1)
不眠症	11 (1.2)
神経症*	1 (0.1)

*: 使用上の注意に記載されていない副作用。

注1) 例は転帰死亡のため使用上の注意から予測できない。

注2) 例は転帰死亡のため使用上の注意から予測できない。

注3) 例は感染性/細菌性胸膜炎のため使用上の注意から予測できる。

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)
精神障害	
落ち着きのなさ*	1 (0.1)
抑うつ症状*	2 (0.2)
神経系障害	49 (5.4)
意識変容状態*	1 (0.1)
脳梗塞*	1 (0.1)
痙攣*	1 (0.1)
認知症*	1 (0.1)
浮動性めまい	6 (0.7)
体位性めまい	1 (0.1)
味覚異常	17 (1.9)
頭痛	8 (0.9)
感覚鈍麻	9 (1.0)
嗜眠	1 (0.1)
意識消失*	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)
パーキンソニズム*	1 (0.1)
嗅覚錯乱*	2 (0.2)
多発ニューロパチー*	1 (0.1)
感覚障害	2 (0.2)
眼障害	9 (1.0)
結膜炎	3 (0.3)
眼瞼浮腫	2 (0.2)
流涙増加	1 (0.1)
羞明*	2 (0.2)
視力障害*	1 (0.1)
硝子体剥離*	1 (0.1)
耳および迷路障害	5 (0.6)
感音性難聴*	1 (0.1)
耳鳴*	1 (0.1)
聴力低下*	1 (0.1)
聴覚不全*	1 (0.1)
耳不快感*	1 (0.1)
心臓障害	14 (1.6)
急性心筋梗塞*	1 (0.1)
上室性不整脈	1 (0.1)
心房細動	5 (0.6)
心房粗動	1 (0.1)
心不全*	2 (0.2)
動悸	2 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.1)
発作性頻脈	1 (0.1)
心室性頻脈*	1 (0.1)
ストレス心筋症*	1 (0.1)
血管障害	14 (1.6)
動脈瘤*	1 (0.1)
潮紅	2 (0.2)
高血圧	5 (0.6)
頸静脈血栓症*	1 (0.1)
起立性低血圧*	1 (0.1)
ショック	1 (0.1)
ほてり	1 (0.1)
四肢静脈血栓症*	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	87 (9.6)
喘息*	1 (0.1)
咳嗽	5 (0.6)
呼吸困難	3 (0.3)
鼻出血	3 (0.3)
血胸*	1 (0.1)
しゃっくり	55 (6.1)
間質性肺炎患	8注2) (0.9)
肺浸潤*	1 (0.1)
胸膜炎	3注3) (0.3)
気胸*	1 (0.1)
肺水腫*	1 (0.1)
上気道の炎症	3 (0.3)
気縦隔症*	1 (0.1)
口腔咽頭不快感*	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)
胃腸障害	423 (46.8)
腹部不快感	6 (0.7)
腹部膨満*	5 (0.6)
腹痛	8 (0.9)
上腹部痛	8 (0.9)
アフタ性口内炎	1 (0.1)
口唇炎	2 (0.2)
便秘	109 (12.1)
下痢	50 (5.5)
嚥下障害*	1 (0.1)
腸炎*	1 (0.1)
硬便*	1 (0.1)
鼓腸*	1 (0.1)
胃潰瘍*	4 (0.4)
出血性胃潰瘍*	1 (0.1)
胃炎	7 (0.8)
出血性胃炎	1 (0.1)
消化管穿孔*	1 (0.1)
舌炎*	1 (0.1)
痔核*	4 (0.4)
麻痺性イレウス*	2 (0.2)
大腸穿孔*	1 (0.1)
メレナ*	1 (0.1)
悪心	331 (36.7)
腹膜炎*	1 (0.1)
逆流性食道炎*	2 (0.2)
口内炎	23 (2.5)
嘔吐	161 (17.8)
亜イレウス*	1 (0.1)
肝胆道系障害	18 (2.0)
胆嚢炎*	1 (0.1)
胆汁うっ滞*	1 (0.1)
肝機能異常	11 (1.2)
高ビリルビン血症	1 (0.1)
肝障害	4 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	75 (8.3)
ざ瘡*	1 (0.1)
脱毛症	8 (0.9)
冷汗*	1 (0.1)
皮膚萎縮*	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎*	1 (0.1)
接触性皮膚炎*	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
皮膚乾燥*	2 (0.2)
湿疹	1 (0.1)
紅斑	2 (0.2)
多汗症*	1 (0.1)
そう痒症	4 (0.4)
発疹	45 (5.0)
全身性皮疹	2 (0.2)
丘疹	1 (0.1)
そう痒性皮疹	3 (0.3)
蕁麻疹	4 (0.4)
色素沈着障害	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)
背部痛*	1 (0.1)
腎および尿路障害	71 (7.9)
急性腎前性腎不全	1 (0.1)
高窒素血症	1 (0.1)
頻尿*	2 (0.2)
腎障害	7 (0.8)
腎不全	1 (0.1)
急性腎不全	1 (0.1)
尿閉*	1 (0.1)
尿管間質性腎炎*	1 (0.1)
腎機能障害	56 (6.2)
全身障害および投与局所様態	122 (13.5)
胸痛	3 (0.3)
顔面浮腫	5 (0.6)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)
全身障害および投与局所 様態	
疲労	8 (0.9)
熱感	1 (0.1)
全身性浮腫	1 (0.1)
高熱	1 (0.1)
注射部位紅斑*	1 (0.1)
注射部位静脈炎*	1 (0.1)
局所腫脹*	1 (0.1)
倦怠感	59 (6.5)
浮腫	11 (1.2)
末梢性浮腫	2 (0.2)
疼痛*	1 (0.1)
発熱	43 (4.8)
限局性浮腫	1 (0.1)
炎症*	1 (0.1)
臨床検査	518 (57.4)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	13 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	17 (1.9)
血中アルブミン異常*	1 (0.1)
血中アルブミン減少	20 (2.2)
血中ビリルビン増加	7 (0.8)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)
臨床検査	
血中カルシウム減少	1 (0.1)
血中クロール減少	1 (0.1)
血中コリンエステラー ゼ減少*	2 (0.2)
血中クレアチニン増加	49 (5.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	19 (2.1)
血中マグネシウム減少	1 (0.1)
血中カリウム減少	2 (0.2)
血中カリウム増加	4 (0.4)
血圧上昇	2 (0.2)
血中ナトリウム減少	4 (0.4)
血中尿素増加	107 (11.8)
血中尿酸増加*	3 (0.3)
C-反応性蛋白増加	23 (2.5)
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.1)
腎クレアチニン・クリア ランス減少	10 (1.1)
好酸球数増加*	2 (0.2)
γ-グロブリントランスフェ ラーゼ増加	9 (1.0)
顆粒球数減少	3 (0.3)
ヘマトクリット減少	32 (3.5)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)
臨床検査	
ヘモグロビン減少	72 (8.0)
肝機能検査異常	19 (2.1)
リンパ球数減少	108 (12.0)
好中球数減少	276 (30.6)
血小板数減少	126 (14.0)
赤血球数減少	27 (3.0)
体重減少	34 (3.8)
体重増加*	4 (0.4)
白血球数減少	307 (34.0)
白血球数増加	1 (0.1)
血中アルカリホスファタ ーゼ増加	6 (0.7)
尿量減少	4 (0.4)
腎機能検査異常	50 (5.5)
肝酵素異常	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフ ィシル毒素検査陽性*	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合 併症	1 (0.1)
放射線性肺臓炎*	1 (0.1)

*: 使用上の注意に記載されていない副作用。

[表 20]非小細胞肺癌を対象とした使用成績調査での副作用発現頻度一覧表

	化学療法 未治療(%)	化学療法 既治療(%)	累計(%)
調査施設数 ^{注1)}	104	109	111
調査症例数	343	340	683
副作用等の発現症例数	281	243	524
副作用等の発現件数	1106	870	1976
副作用等の発現症例率	81.9%	71.5%	76.7%
副作用等の種類			
感染症および寄生虫症	30(8.7)	17(5.0)	47(6.9)
気管支炎	2(0.6)	2(0.6)	4(0.6)
単純ヘルペス	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
帯状疱疹	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
感染	3(0.9)	2(0.6)	5(0.7)
鼻咽頭炎	2(0.6)	1(0.3)	3(0.4)
口腔カンジダ症	2(0.6)	0(0.0)	2(0.3)
爪囲炎	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
咽頭炎	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
肺炎	6(1.7)	9(2.6)	15(2.2)
敗血症	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
股部白癬	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
尿路感染	3(0.9)	0(0.0)	3(0.4)
水痘	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
抗酸性桿菌感染	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
腸球菌性敗血症	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
感染性腸炎	0(0.0)	2(0.6)	2(0.3)
細菌感染	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
細菌性肺炎	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
軟部組織感染	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
気道感染	3(0.9)	1(0.3)	4(0.6)
口唇感染	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
感染性胸水*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生 物(嚢胞およびポリープを含む)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
腫瘍熱*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
血液およびリンパ系障害	100(29.2)	77(22.6)	177(25.9)
貧血	75(21.9)	56(16.5)	131(19.2)
播種性血管内凝固*	3(0.9)	0(0.0)	3(0.4)
赤血球減少症	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
発熱性好中球減少症	5(1.5)	6(1.8)	11(1.6)
白血球減少症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
リンパ球減少症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
好中球減少症	3(0.9)	5(1.5)	8(1.2)
骨髄機能不全	23(6.7)	16(4.7)	39(5.7)
免疫系障害	2(0.6)	2(0.6)	4(0.6)
アナフィラキシー反応	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
アナフィラキシーショック	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
過敏症	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
アナフィラキシー様ショック	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
代謝および栄養障害	70(20.4)	54(15.9)	124(18.2)
脱水	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
電解質失調	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
痛風*	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
高カリウム血症	4(1.2)	5(1.5)	9(1.3)

副作用等の種類	化学療法 未治療(%)	化学療法 既治療(%)	累計(%)
代謝および栄養障害			
高尿酸血症*	2(0.6)	0(0.0)	2(0.3)
低アルブミン血症	9(2.6)	4(1.2)	13(1.9)
低カルシウム血症	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
低カリウム血症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
低ナトリウム血症	2(0.6)	4(1.2)	6(0.9)
低蛋白血症	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
食欲減退	56(16.3)	44(12.9)	100(14.6)
精神障害	11(3.2)	5(1.5)	16(2.3)
不眠症	10(2.9)	4(1.2)	14(2.0)
神経症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
不安障害*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
神経系障害	14(4.1)	14(4.1)	28(4.1)
脳出血*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
脳梗塞*	1(0.3)	2(0.6)	3(0.4)
浮動性めまい	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
味覚異常	6(1.7)	5(1.5)	11(1.6)
頭痛	2(0.6)	0(0.0)	2(0.3)
感覚鈍麻	3(0.9)	1(0.3)	4(0.6)
末梢性ニューロパチー	0(0.0)	4(1.2)	4(0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
てんかん重積状態*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
下肢静止不能症候群*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
眼障害	0(0.0)	3(0.9)	3(0.4)
結膜炎	0(0.0)	2(0.6)	2(0.3)
流涙増加	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
耳および迷路障害	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
突発難聴*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
心臓障害	2(0.6)	3(0.9)	5(0.7)
心房細動	1(0.3)	3(0.9)	4(0.6)
心筋症*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
血管障害	8(2.3)	3(0.9)	11(1.6)
大動脈解離*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
潮紅	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
高血圧	3(0.9)	0(0.0)	3(0.4)
血栓性静脈炎*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
血管炎*	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
大静脈血栓症*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
深部静脈血栓症*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
血管障害*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
末梢血管塞栓症*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33(9.6)	19(5.6)	52(7.6)
急性呼吸窮迫症候群*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
慢性気管支炎*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
慢性閉塞性肺疾患*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
咳嗽	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
発声障害*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
咯血*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
しゃっくり	19(5.5)	6(1.8)	25(3.7)
低酸素症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
間質性肺疾患*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)

^{注1)} 同一施設の異なる診療科で別途契約した場合は複数施設として計算した。

*: 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用。

副作用等の種類	化学療法 未治療(%)	化学療法 既治療(%)	累計(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
間質性肺疾患	8(2.3)	9(2.6)	17(2.5)
胸膜炎*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
誤嚥性肺炎*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
気胸*	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
肺動脈血栓症*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
肺血栓症*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
上気道の炎症*	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
胃腸障害	158(46.1)	82(24.1)	240(35.1)
腹部不快感*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
腹部不快感	1(0.3)	5(1.5)	6(0.9)
腹痛	2(0.6)	2(0.6)	4(0.6)
上腹部痛	4(1.2)	0(0.0)	4(0.6)
口唇炎	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
便秘	53(15.5)	32(9.4)	85(12.4)
下痢	9(2.6)	7(2.1)	16(2.3)
出血性腸憩室*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
口内乾燥*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
出血性十二指腸潰瘍*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
消化不良	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
嚥下障害*	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
腸炎	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
胃潰瘍*	1(0.3)	4(1.2)	5(0.7)
出血性胃潰瘍*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
胃炎	4(1.2)	2(0.6)	6(0.9)
胃食道逆流性疾患*	2(0.6)	0(0.0)	2(0.3)
歯肉炎*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
痔核*	2(0.6)	1(0.3)	3(0.4)
悪心	109(31.8)	48(14.1)	157(23.0)
食道炎	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
急性膵炎*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
直腸潰瘍*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
口内炎	15(4.4)	9(2.6)	24(3.5)
嘔吐	44(12.8)	12(3.5)	56(8.2)
心窩部不快感	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
肝胆道系障害	7(2.0)	4(1.2)	11(1.6)
肝機能異常	5(1.5)	3(0.9)	8(1.2)
高ビリルビン血症	2(0.6)	1(0.3)	3(0.4)
皮膚および皮下組織障害	52(15.2)	68(20.0)	120(17.6)
脱毛症	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
ざ瘡様皮膚炎	3(0.9)	0(0.0)	3(0.4)
接触性皮膚炎*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
薬疹	0(0.0)	5(1.5)	5(0.7)
皮膚乾燥*	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
湿疹	2(0.6)	0(0.0)	2(0.3)
紅斑	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
爪の障害*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
そう痒症	8(2.3)	4(1.2)	12(1.8)
発疹	36(10.5)	53(15.6)	89(13.0)
紅斑性皮膚疹	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
全身性皮膚疹	0(0.0)	2(0.6)	2(0.3)
そう痒性皮膚疹	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)

*: 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用。

副作用等の種類	化学療法 未治療(%)	化学療法 既治療(%)	累計(%)
皮膚および皮下組織障害			
脂漏性皮膚炎*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
蕁麻疹	2(0.6)	1(0.3)	3(0.4)
乾皮症*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
全身紅斑	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
中毒性皮膚疹	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
色素沈着障害	2(0.6)	2(0.6)	4(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.9)	1(0.3)	4(0.6)
関節痛	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
関節炎*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
背部痛*	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
関節リウマチ*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
腎および尿路障害	10(2.9)	2(0.6)	12(1.8)
排尿困難*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
腎障害	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
腎不全	2(0.6)	1(0.3)	3(0.4)
急性腎不全	2(0.6)	0(0.0)	2(0.3)
尿失禁*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
腎機能障害	3(0.9)	1(0.3)	4(0.6)
生殖系および乳房障害	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
良性前立腺肥大症*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位 の状態	43(12.5)	37(10.9)	80(11.7)
胸痛	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
顔面浮腫	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
疲労	0(0.0)	2(0.6)	2(0.3)
異常感*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
注射部位紅斑*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
倦怠感	28(8.2)	14(4.1)	42(6.1)
浮腫	6(1.7)	1(0.3)	7(1.0)
末梢性浮腫	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
発熱	9(2.6)	19(5.6)	28(4.1)
注射部位腫脹*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
臨床検査	170(49.6)	163(47.9)	333(48.8)
アラニミアミトランスフェラ ーゼ増加	13(3.8)	11(3.2)	24(3.5)
アスパラギン酸アミノトラン スフェラーゼ増加	14(4.1)	8(2.4)	22(3.2)
血中アルブミン減少	3(0.9)	4(1.2)	7(1.0)
血中ビリルビン増加	3(0.9)	3(0.9)	6(0.9)
血中コレステロール増加*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
血中クレアチニン増加	15(4.4)	3(0.9)	18(2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	9(2.6)	11(3.2)	20(2.9)
血中カリウム増加	2(0.6)	0(0.0)	2(0.3)
血中トリグリセリド増加*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
血中尿素増加	6(1.7)	11(3.2)	17(2.5)
C-反応性蛋白増加	4(1.2)	13(3.8)	17(2.5)
フィブリンDダイマー増加*	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
γグロブリン転移酵素増加*	9(2.6)	3(0.9)	12(1.8)
顆粒球数減少	1(0.3)	2(0.6)	3(0.4)
ヘマトクリット減少	14(4.1)	11(3.2)	25(3.7)
ヘモグロビン	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
肝機能検査異常	15(4.4)	26(7.6)	41(6.0)
副作用等の種類	化学療法	化学療法	累計(%)

	未治療(%)	既治療(%)	
臨床検査			
ヘモグロビン減少	22(6.4)	15(4.4)	37(5.4)
肝機能検査異常*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
肝機能検査異常	15(4.4)	26(7.6)	41(6.0)
リンパ球数減少	19(5.5)	29(8.5)	48(7.0)
好中球数減少	82(23.9)	91(26.8)	173(25.3)
血小板数減少	67(19.5)	49(14.4)	116(17.0)
総蛋白減少	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
赤血球数減少	9(2.6)	9(2.6)	18(2.6)
体重減少	4(1.2)	0(0.0)	4(0.6)
体重増加*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)

*: 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用。

副作用等の種類	化学療法 未治療(%)	化学療法 既治療(%)	累計(%)
臨床検査			
白血球数減少	91(26.5)	92(27.1)	183(26.8)
白血球数増加	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
血小板数増加	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0(0.0)	2(0.6)	2(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	7(2.0)	1(0.3)	8(1.2)
肝酵素上昇	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
腎機能検査異常	12(3.5)	0(0.0)	12(1.8)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
硬膜下血腫*	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

化学療法治療歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象としたペトレキセド単独投与の第Ⅱ相試験²⁰⁾での葉酸、ビタミン B₁₂ の併用状況別のよく見られた有害事象(発現率>25%)(外国人)

<試験方法> ペトレキセド 500mg/m²を21日を1コースとして第1日目に投与。

本試験では当初、葉酸、ビタミン B₁₂ を併用していなかったが、1999年12月から毒性軽減の目的で併用した。

有害事象項目	FS(N=43)	NS(N=21)
	発現例数(%)	発現例数(%)
無力症	29 (67.4)	17 (81.0)
白血球減少症	13 (30.2)	16 (76.2)
悪心	28 (65.1)	13 (61.9)
発疹	20 (46.5)	13 (61.9)
疼痛	12 (27.9)	11 (52.4)
便秘	13 (30.2)	10 (47.6)
血清 GOT 増加	7 (16.3)	8 (38.1)
血清 GPT 増加	8 (18.6)	8 (38.1)
口内炎	11 (25.6)	8 (38.1)
呼吸困難	4 (9.3)	7 (33.3)
発熱	11 (25.6)	7 (33.3)
血小板減少症	2 (4.7)	7 (33.3)
食欲不振	19 (44.2)	4 (19.0)

FS:葉酸、ビタミン B₁₂ 併用集団、NS:非併用症例と試験期間途中からの部分的併用集団

化学療法治療歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象としたペトレキセドとシスプラチンの併用療法とシスプラチン単独療法の比較第Ⅲ相試験³⁾での、葉酸、ビタミン B₁₂ の併用状況別の CTC Grade3/4 の副作用(外国人)

<試験方法> ペトレキセド/シスプラチン群:ペトレキセド 500mg/m²+シスプラチン 75mg/m²、21日を1コースとし両剤とも1日目に投与。

シスプラチン群:シスプラチン 75mg/m²、21日を1コースとして1日目に投与。

本試験では当初、葉酸、ビタミン B₁₂ を併用していなかったが、1999年12月から毒性軽減の目的で併用した。

副作用項目	本剤とシスプラチン併用(N=226)				P 値
	FS(N=168)		PS+NS(N=58)		
	発現例数	発現症例率(%)	発現例数	発現症例率(%)	
血液毒性					
ヘモグロビン減少	7	4.2	4	6.9	0.479
白血球減少	25	14.9	15	25.9	0.072
好中球減少	39	23.2	24	41.4	0.011
血小板減少	9	5.4	4	6.9	0.744
非血液毒性					
悪心	20	11.9	13	22.4	0.082
疲労	17	10.1	6	10.3	0.999
嘔吐	18	10.7	12	20.7	0.071
下痢	6	3.6	4	6.9	0.284
脱水	7	4.2	2	3.4	0.999
口内炎	5	3.0	4	6.9	0.240
食欲不振	2	1.2	3	5.2	0.108
発熱性好中球減少症	1	0.6	3	5.2	0.053
G3/G4 の好中球減少に伴う感染	0	0	3	5.2	0.016
発疹	1	0.6	2	3.4	0.163

FS:葉酸、ビタミン B₁₂ 併用集団、PS:試験期間途中からの部分的併用集団、NS:非併用集団

注)上記は本剤の承認用法・用量とは一部異なる。(「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<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⁶⁰⁾。

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行については不明である。]

<解説>

動物実験で催奇形性(マウス)が報告されている。

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。

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

<解説>

小児への使用経験がなく、安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

8. 過量投与

徴候・症状: 過量投与時に報告されている主な症状は、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。

処置: 過量投与となった場合には、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。

14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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。
- 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。
- 3) 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。

(2) 投与時

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>

(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。また、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。
 - 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。乳酸リンゲル液及びリンゲル液等のカルシウムを含有する溶液と配合すると、濁り又は沈殿が生じることがある。
 - 3) 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無いことを確認し、濁りが認められた場合は使用しないこと。
- (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。

15. その他の注意

10. その他の注意

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。

<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。

16. その他

該当しない

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」参照)

(2) 副次的薬理試験: 該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験種別	動物種 投与方法 投与量	評価項目	試験結果
中枢神経系	CD-1 マウス 0、60、200、600mg/kg 静脈内	一般症状、自発運動(自発歩行及び常同活動)、体温、握力、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間、酢酸ライジング、知覚反応、痙攣閾値(電撃及びペンチレンテトラゾール)	いずれの用量でも一般状態に明らかな異常は認められず、自発運動量、体温、握力、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間、知覚反応、痙攣閾値のいずれにも変化を認めなかったが、酢酸ライジング試験で200、600mg/kg でライジング回数 of 有意な減少を引き起こしたことから、ペメレキセドは高用量では鎮痛作用を有する、あるいは自律神経系の反応性を低下させる可能性が考えられた。
循環器系及び呼吸器系	hERG アッセイ 30、100、300 μM in vitro	心筋 IKr イオンチャンネルブロック	ペメレキセドの 300 μM の濃度まで阻害活性を示さなかったことから、血漿中非結合型濃度が 300 μM(128 μg/mL)以下、又は血漿中総濃度として 651 μg/mL(ヒト血漿蛋白結合率を約 80.3%として計算)の場合、QT 間隔延長の重大なリスクが生じることはないと考えられた。
	雄ビーグル犬 0、32、105mg/kg 静脈内	動脈の平均血圧、末梢血管抵抗、1回拍出量、心拍出量、心拍数、心電図(QTc 間隔)、呼吸数、呼吸流量、大腿動脈血流量	ペメレキセド 105mg/kg で末梢血管抵抗の軽微な低下、1 回拍出量の増加が見られたが、心伝導への影響は認められなかった。32mg/kg では変化はなかった。
腎臓	Fischer 344 雌ラット 0、60、200、 600mg/kg 静脈内	尿量、尿 pH、尿電解質(Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)、尿中クレアチニン、尿浸透圧、血清中クレアチニン、血清中電解質(Na ⁺ 、K ⁺)、血清浸透圧、クレアチニンクリアランス、尿中 Na ⁺ 排泄量	600mg/kg でナトリウム排泄量の軽微な増加、200mg/kg 以上でカリウムの総排泄量の軽微な増加が見られたが、クレアチンクリアランスに対する影響は認められなかったことから、糸球体濾過量、又は全般的な腎機能に対して有害な影響はないと考えられた。
受容体を介した作用	SD ラット、モルモット/平滑筋、心筋 10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁴ M in vitro	受容体に対するアゴニスト及びアンタゴニスト作用(α1-、β1-アドレナリン、コリン作動性、オキシトシン及びアンジオテンシン I)、平滑筋及び心筋の自律神経介在性反応に対する影響	受容体に対して作用を示さなかった。摘出モルモット心房筋で、イソプロテレノールに対する陽性変力反応に影響せず、10 ⁻⁵ M ではイソプロテレノールに対する最大陽性変時反応の軽微な抑制作用が認められた。
消化器系	CD-1 マウス 0、60、200、 600mg/kg 静脈内	炭末輸送速度	これらの用量では消化器系の基礎機能に影響を及ぼさなかった。

(4) 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

動物種 1群例数	投与量(mg/kg) 投与経路	試験結果	
CD-1 マウス 雌雄 5 例	1574 静脈内	雄 1 例が間代性痙攣を起こして死亡した。 概略の致死量: 1574mg/kg(雄)、>1574mg/kg(雌)	
Fischer 344 ラット 雌雄 5 例	1574 静脈内	雄 4 例、雌 1 例が死亡した。	主な一般症状は、円背位、歩行失調、紅涙、体重増加抑制、痙攣であった。 概略の致死量: 787mg/kg(雄)、1574mg/kg(雌)
雄 5 例	787、1112、1574 静脈内	各用量でそれぞれ 1 例、2 例、2 例が死亡した。	
ビーグル犬 雌雄 1 例	10、25、50、100 静脈内	50、100mg/kg 群で投与 2 日後から嘔吐、摂餌量減少、軟便、6 日後にリンパ球、好中球減少が認められたが投与後 10 日以内に正常範囲まで回復した。	

(2) 反復投与毒性試験

動物種 1 群例数	投与期間 投与経路	投与方法 投与量(mg/kg)	試験結果
CD-1 マウス 雌雄 10 例	6 週間 腹腔内	1 日 1 回 0、10.6、26.2 週 2 回 105 週 1 回 314.8	1 日 1 回投与群で赤血球数減少が認められた。 各群で精巣重量が約 70%減少し、精子数減少も認められた。 各群で腸管病変が認められたが、軽度以上は 10.6、26.2mg/kg にほぼ限定されていた。
CD-1 マウス 雌雄 10 例	6 カ月 腹腔内	週 1 回 0、70、300、700	各群で精巣の小型化が見られ、病理組織学的検査では精細管変性、間細胞過形成が認められ、精細管では生殖細胞が著明に減少し、精巣上体で精子数の著明な減少が認められた。 700mg/kg 群で脾臓重量の軽微な増加が見られた。 無毒性量: 70mg/kg/週未満(雄)、700mg/kg/週(雌)
ビーグル犬 雌雄 3 例	6 週間 静脈内	1 日 1 回 0、0.11、0.53 週 2 回 3.15、7.87 週 1 回 104.96 1日1回0.53mg/kg群、週1回104.96mg/kg群は初回投与の約1週間後から発現した毒性徴候よりMTDを超えていると判断し、0.37mg/kg/日、26.24mg/kg/週に減量した。また、1日1回投与群は4日間の休薬後、投与を再開した。	1日1回0.11mg/kg群で雌1例が4日目から食意欲不振、その後、自発運動の抑制、白血球減少の増悪が認められ、投与4週目に死亡。生存例では、一般状態の変化はほとんど認められず、血液学的検査、病理組織学的検査でも顕著な変化は認められなかった。 1日1回0.37mg/kg群では3週間以上の忍容性は認められなかった。 週2回3.15mg/kg群では雌2例のみが試験終了まで生存し、他4例は投与3週以降に死亡した。 週1回投与群では5日目、38日目に雄が各1例、8日目、21日目に雌が各1例死亡し、試験終了時生存は雌雄各1例だった。複数回投与後に死亡した2例の死因は粘膜炎又は肺炎に続発した肺血症であった。 発現した主な毒性は摂餌量減少、嘔吐、下痢又は軟便、口腔粘膜炎、体重減少で、死亡/切迫屠殺例では、リンパ球、好中球、白血球減少が発現してから1~2日後に粘膜炎を発症する傾向が見られた。病理組織学的検査での主な変化は、壊死性変化を伴う腸病変、リンパ組織の細胞数減少であった。腸病変の特徴的な病理組織学的所見は小腸、大腸の腸陰窩の拡張であり、拡張した腸陰窩には壊死した細胞片、脱落した上皮細胞の貯留も認められた。肺炎は病理組織学的には感染性の急性炎症が主徴であり、免疫機能低下に起因したものと考えられた。骨髄には明らかな組織学的変化は見られなかった。雄では精巣の変性性変化が認められた。
ビーグル犬 雌雄 6 例 各群雌雄 3 例 (回復試験)	4 週間 静脈内 回復試験 3 週間	週 1 回 0、10、25	本剤投与に関連すると考えられる一般状態の変化は、水様便、粘液便、軟便、嘔吐、摂餌量減少に伴う体重減少、腹部皮膚の紅斑・痂皮、好中球、リンパ球、血小板、網状赤血球の減少が各群で認められた。また、雄では肝臓の相対重量の減少が見られたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。これらの変化は 25mg/kg 群の血小板減少を除き、3週間の回復期間で回復又は回復傾向を示した。主な病理組織学的変化は消化管全域の軽微又は軽度の障害であった。消化管障害は回復期間終了時には投与終了時に比べて発生率、病変の程度とも軽減した。
ビーグル犬 雌雄 4 例	6 カ月 静脈内	週 1 回 0、10、25 約 3 カ月目に 3 週 1 回に変更	自発運動の抑制、皮膚病変、食意不振が認められたため、本剤投与群の3例を安楽致死。 屠殺例のうち25mg/kg群の雄1例(108日目屠殺)、雌1例(115日目屠殺)には血小板減少、好中球減少が見られ、全身性の出血、軽度又は重度の骨髄細胞数減少が見られ、10mg/kg群の雌1例(84日目屠殺)では、軽度の骨髄細胞数減少、好中球減少、血小板減少、腸病変を伴った空腸の重積が見られた。 本剤投与に関連すると考えられる一般状態の変化は、水様便、粘液便、軟便、摂餌量減少に伴う体重減少、皮膚病変(紅斑、落屑、表皮剥離、滲出液/痂皮など)で、投与の中断や投与頻度の変更(3週間に1回)で改善傾向を示した。 その他の病理組織学的所見として骨髄細胞数減少、精巣の変性性変化が認められた。 10、25mg/kg 週1回投与は血液毒性がDLTで7週間を越える投与は出来なかった。 10mg/kgでは3週間に1回で約3か月間忍容性があると考えられた。 無毒性量: 10mg/kg/3週未満
ビーグル犬 雌雄 4 例	9 カ月 静脈内	3 週 1 回 0、5、10、25	本剤投与に関連すると考えられる影響として、嘔吐、食意不振、軽微な体重変動、赤血球減少、白血球減少、血小板減少が各群で見られた。本剤投与に起因すると考えられる病理組織学的変化として、雄では腎臓尿管の巨大核、変性、精上皮の変性・壊死が見られた。一次性腎障害又は腎不全を示唆する変化は認められないことから、この腎臓の変化は腎機能に影響しない程度と考えられた。10mg/kg 以上の群で骨髄造血細胞の減少が認められ、25mg/kg 群の雌雄各 1 例で血小板減少に起因したと考えられる出血性変化が認められた。 無毒性量: 5mg/kg/3 週未満

(3) 生殖発生毒性試験

試験種別	動物種 1 群例数	投与期間 投与経路	投与方法 投与量 (mg/kg)	試験結果
雄マウス授胎能 試験	CD-1 マウス 雄 30 例	雌マウス同居の 4 週間前から試 験終了まで 腹腔内	1 日 1 回 0、0.1、1、10	雄動物の一般状態、体重及び摂餌についても本剤投与による影響は見られず、交尾成立までの日数及び交尾率にも影響は認められなかった。また、授胎率は対照群と有意ではなかったが、高用量になるに従って低下する傾向が見られた。各群で精巣の萎縮、精巣上体の精子数減少が認められた。 雄動物の生殖能に対する無毒性量:0.1mg/kg/日未満
雌マウス受胎能 試験	-	-	-	雄授胎能試験、器官形成期投与試験の結果から、临床上必要な情報は得られたと考え、本剤の適応予定患者集団の平均余命等も考慮して実施しなかった。
マウス器官形成 期投与試験	妊娠 CD-1 マウス 雌 30 例	妊娠 6 日目から 15 日目まで 静脈内	1 日 1 回 0、0.2、1、5	母動物全例が試験終了時まで生存し、本剤投与による一般状態の変化は見られなかったが、5mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。 胎児の性比、生存率への影響は認められなかったが、胎児体重は投与量の増加に伴い減少する傾向を示した。1、5mg/kg 群で複数の骨格系で不完全骨化を有する胎児の発現率の増加、胎児体重増加抑制、矮小児発現、骨化遅延が認められた。5mg/kg 群で 97%(29 例中 28 例)の胎児(総胎児の約 85%)に口蓋裂が認められた。 母動物に対する無毒性量:1mg/kg/日 胎児発生に関する無毒性量:0.2mg/kg/日未満
非げっ歯類器官 形成期投与試験	-	-	-	他の試験結果から臨床使用に必要な情報は得られていると考えられたことから実施しなかった。
出生前及び出 生後の発生並 びに母体の機 能に関する試験	-	-	-	他の試験結果から臨床使用に必要な情報は得られていると考え、本剤の適応予定患者集団の平均余命等も考慮して実施しなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、in vitro 染色体異常試験は陰性であったが、マウスを用いた in vitro 小核試験で小核を持つ多染性赤血球の増加が認められた。

2) がん原性

適応症、投与周期、投与期間、予定患者集団の平均余命等を考慮して、がん原性試験は実施しなかった。

3) 応急処置試験

ペトレキセド投与による重篤な毒性発現に対する応急処置として、ロイコポリン又は、チミジンを用いることが出来る可能性を検討した。

試験種別	動物種 1群例数	ペムレキセド 投与量、投与方法	ロイコボリン/チミジン 投与量、投与方法	試験結果
ロイコボリン 応急処置試験	ビーグル犬 雌雄2例	50mg/kg 3日間隔で2回、 静脈内投与	ペムレキセド2回目投与 5時間後から7日間 ロイコボリン20~50mg/kg 静脈内又は筋肉内投与	ペムレキセド2回目投与の翌日から軽度の口腔粘膜炎、便の異常、摂餌量減少、白血球数の50~80%減少が認められた。これらは、ロイコボリン投与開始後4日以内に改善し、白血球数は6日後には正常範囲に回復した。
チミジン応急 処置試験	ビーグル犬 雌雄2例	50mg/kg 3日間隔で2回、 静脈内投与	ペムレキセド2回目投与 24時間後から72時間 チミジン8g/m ² /日 (対照群:生理食塩液) 持続静脈内投与	ペムレキセド投与で摂餌量減少、嘔吐、便の異常、自発運動の減少、間代性振戦、口腔粘膜炎、好中球数減少、リンパ球数減少が認められた。これらは、チミジン投与中にも継続していたが、対照群で増悪していったのに対してチミジン投与群では回復していった。対照群では3例を試験6日目に状態悪化のため安楽致死させ、生存した対照群の1例には剖検で腸病変、口腔内病変が見られた。チミジン投与群では全例が生存し、剖検でも顕著な肉眼的所見はなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: アリムタ®注射用 100mg、アリムタ®注射用 500mg

劇薬、処方箋医薬品

注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分: ペムレキセドナトリウム水和物 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:

アリムタ®注射用 100mg : 3 年

アリムタ®注射用 500mg : 3 年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特定の失活方法はない。

本剤は変異原性を有しており、残液は医療廃棄物として処理することが望ましい。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「14. 適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注射剤 100mg: 1 バイアル

注射剤 500mg: 1 バイアル

7. 容器の材質

ホウケイ酸ガラス製バイアル

(プロモブチルゴム製ゴム栓及びフリップキャップ付アルミニウムシールでシール)

8. 同一成分・同効薬

同一成分:該当なし

同効薬:悪性胸膜中皮腫:該当なし

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

9. 国際誕生年月日

2004年2月4日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
アリムタ®注射用 100mg	2009年5月20日	22100AMX00807
アリムタ®注射用 500mg	2007年1月4日	21900AMX00002

11. 薬価基準収載年月日

アリムタ®注射用 100mg:2009年9月18日

アリムタ®注射用 500mg:2007年1月19日

12. 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・効果追加:切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 2009年5月20日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

悪性胸膜中皮腫及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌について、再審査申請を行った結果、2018年3月29日、カテゴリー1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。)との再審査結果を得た。

14. 再審査期間

悪性胸膜中皮腫:2007年1月4日～2015年1月3日(終了)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌:2009年5月20日～2015年1月3日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	レセプト電算処理コード	厚生労働省薬価規準収載 医薬品コード	HOT番号
アリムタ®注射用100mg	621932601	4229401D2026	1193268010101
アリムタ®注射用500mg	620004850	4229401D1020	1177350010101

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Hanna, N. et al. : J. Clin. Oncol., 22(9): 1589–1597, 2004 (ONC10113)
- 2) Scagliotti, G. V. : J. Clin. Oncol., 26(21): 3543–3551, 2008 (ONC13302)
- 3) Vogelzang, N. J. et al. : J. Clin. Oncol., 21(14):2636–2644, 2003 (ONC09524)
- 4) Niyikiza, C. et al. : Mol. Cancer Ther., 1(7):545–552, 2002 (ONC11901)
- 5) Thodtmann, R. et al. : J. Clin. Oncol., 17(10):3009–3016, 1999 (ONC06381)
- 6) Ohe, Y. et al. : Clin. Cancer Res., 14(13): 4206–4212, 2008 (ONC13264)
- 7) Smit, E. F. et al. : Ann. Oncol., 14: 455–460, 2003 (ONC09102)
- 8) Gridelli, C. et al. : J. Thoracic Oncol., 2(3): 221–229, 2007 (ONC12569)
- 9) Clarke, S. J. et al. : Ann. Oncol., 13: 737–741, 2002 (ONC10209)
- 10) Nakagawa, K. et al. : Br. J. Cancer, 95(6): 677–682, 2006 (ONC12274)
- 11) Takimoto, C. H. et al. : Clin. Cancer Res., 13(9): 2675–2683, 2007 (ONC12584)
- 12) Manegold, C. et al. : Ann. Oncol., 11(4): 435–440, 2000 (ONC10663)
- 13) Shepherd, F. A. et al. : Cancer, 92(3): 595–600, 2001 (ONC10018)
- 14) Scagliotti, G. V. et al. : Clin. Cancer Res., 11(2PT1): 690–696, 2005 (ONC12347)
- 15) Clarke, S. J. et al. : Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), 49(3): 401–412, 2005 (ONC13653)
- 16) Monnerat, C. : Clin. Cancer Res., 10(16): 5439–5446, 2004 (ONC12359)
- 17) Treat, J. et al. : Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), 53: 77–83, 2006 (ONC12134)
- 18) Llombart-Cussac, A. : Clin. Breast Cancer, 7(5): 380–385, 2006 (ONC13657)
- 19) O’Shaughnessy, JA. : Clin. Breast Cancer, 6(2): 143–149, 2005 (ONC13658)
- 20) Scagliotti, G. V. et al. : J. Clin. Oncol., 21(8): 1556–1561, 2003 (ONC10661)
- 21) Gomez, H. L. et al. : Clin. Cancer Res., 12(3): 832–838, 2006 (ONC11857)
- 22) Christopher, J. et al. : J. Clin. Oncol., 24(21): 3451–3457, 2006 (ONC12348)
- 23) Jassem, J. : J. Clin. Oncol., 26(10): 1698–1704, 2008 (ONC13110)
- 24) Boeck, S. et al. : Ann. Oncol., 18(4): , 745–751, 2007 (ONC12674)
- 25) Llombart-Cussac, A. et al. : Clin. Cancer Res., 13(12): 3652–3659, 2007 (ONC12692)
- 26) Nakagawa, K. : Jpn. J. Clin. Oncol., 38(5): 339–346, 2008 (ONC13187)
- 27) Mcdonald, A. C. et al. : Clin. Cancer Res., 4(3):605–610, 1998 (ONC07703)
- 28) Rinaldi, D. A. et al. : Classic Papers and Current Comments, 4(1):72–81, 1999 (ONC07031)
- 29) Rinaldi, D. A. et al. : Cancer Chemo. & Pharmacol., 44(5):372–380, 1999 (ONC07252)
- 30) Westerhof, G. B. et al. : Mol. Pharmacol., 48:459–471, 1995 (ONC05595)
- 31) Zhao, R. et al. : Clin. Cancer Res., 6:3687–3695, 2000 (ONC11739)
- 32) Theti, D. S. et al. : Clin. Cancer Res., 10:1080–1089, 2004 (ONC12017)
- 33) Pratt, S. E. et al. : AACR annual meeting, 43:782(A 3876), 2002 (ONC12035)
- 34) Habeck, L. L. et al. : Mol. Pharmacol., 48:326–333, 1995 (ONC05596)

- 35) Shih, C. et al. :Cancer Res., 57:1116-1123, 1997 (ONC09535)
- 36) Rhee, M. S. et al. :Cancer Chemo. Pharma., 44:427-432, 1999 (ONC11740)
- 37) Faessel, H. M. et al. :Cancer Res., 58(14):3036-3050, 1998 (ONC06566)
- 38) Zhao, R. et al. :Clin. Cancer Res., 11:1294-1301, 2005 (ONC12019)
- 39) Chattopadhyay, S. et al. :Mol. Cancer Ther., 5(2):438-449, 2006 (ONC12034)
- 40) Worzalla, J. F. et al. :Anticancer Res., 18:3235-3239, 1998 (ONC05506)
- 41) Backus, H. H. J. et al. :Int. J. Cancer, 87(6):771-778, 2000 (ONC12259)
- 42) Schultz, R. M. et al. :Anticancer Res., 19:437-444, 1999 (ONC06602)
- 43) Smith, P. G. et al. :Br. J. Cancer, 82(4):924-930, 2000 (ONC11063)
- 44) Chen, V. J. et al. :Br. J. Cancer, 78(Suppl3):27-34, 1998 (ONC06412)
- 45) Lu, X. et al. :Clin. Cancer Res., 7:2114-2123, 2001 (ONC12020)
- 46) Tonkinson, J. L. et al. :Cancer Chemother. Pharmacol., 39:521-531, 1997 (ONC05528)
- 47) Britten, C. D. et al. :Cancer Chemother. Pharmacol., 44:105-110, 1999 (ONC11741)
- 48) Schultz, R. M. et al. :Anticancer Res., 21(5):3209-3214, 2001 (ONC12222)
- 49) Chan, D.C. et al.:Proc.Amer.Assoc.Cancer Res.,47, 1278,2006(ONC13713)
- 50) van der Wilt, C. L. et al. :Cancer Res., 61:3675-3681, 2001 (ONC11820)
- 51) Kano, Y. et al. :Oncol. Res., 16(2):85-95, 2006 (ONC12307)
- 52) 日本イーライリリー株式会社 社内資料:薬物動態学的相互作用
- 53) Sweeney, C. J. et al. :Clin. Cancer Res., 12(2):536-542, 2006 (ONC11966)
- 54) 日本イーライリリー株式会社 社内資料:クリアランスと腎機能との関連
- 55) 日本イーライリリー株式会社 社内資料:ヒト血漿における in vitro 蛋白結合率
- 56) Chay,S.H. et al. :Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res., 39, 524, 1998 (ONC11975)
- 57) Mita, A. C. et al. :J. Clin. Oncol., 24(4):552-562, 2006 (ONC11849)
- 58) Rusthoven, J. J. et al. :J. Clin. Oncol., 17(4):1194-1199, 1999 (ONC05431)
- 59) Cripps, C. et al. :Ann. Oncol., 10(10):1175-1179, 1999 (ONC12398)
- 60) Latz,J. et al.: Cancer Chem. Pharmacol. 57(4) : 401-411, 2006 (ONC12015)
- 61) Scagliotti, G. V. et al. :The Oncologist., 14: 253-263, 2009 (ONC13737)

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・効果、用法・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・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

【用法・用量】

1. 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。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはペトレキセドとして、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。

効能・効果	国名	主な国の用法・用量の概略
悪性胸膜中皮腫	米国、EU、カナダ、オーストラリア、台湾、他	<p><米国> 21日を1サイクルとして第1日目にペトレキセド 500mg/m²を10分間で静脈内投与し、約30分後にシスプラチン 75mg/m²を2時間で静脈内投与する。シスプラチン投与前後又はどちらかに、シスプラチンの添付文書を参照して輸液投与を行う。</p> <p>—前投与— 副腎皮質ホルモン：臨床試験ではペトレキセド投与の前日、当日、翌日にデキサメタゾン 4mgを1日2回経口投与 ビタミンの併用投与： <葉酸>ペトレキセド初回投与の7日前からペトレキセド最終投与後21日間、400μg～1000μgを連日経口投与 <ビタミン B₁₂>ペトレキセド初回投与の1週間前に1回、以後3サイクルごとに1回1mgを筋肉内投与</p>
非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く)	米国、EU、オーストラリア、台湾、他	<p><米国> 単独療法(化学療法既治療例) 21日を1サイクルとして第1日目にペトレキセド 500mg/m²を10分間で静脈内投与する。</p> <p>併用療法(化学療法初回治療例) 21日を1サイクルとして第1日目にペトレキセド 500mg/m²を10分間で静脈内投与し、約30分後にシスプラチン 75mg/m²を2時間で静脈内投与する。シスプラチン投与前後又はどちらかに、シスプラチンの添付文書を参照して輸液投与を行う。</p> <p>維持療法(プラチナ併用初回化学療法4サイクル実施後の無増悪例) 21日を1サイクルとして第1日目にペトレキセド 500mg/m²を10</p>

		分間で静脈内投与する。 —前投与— 悪性胸膜中皮腫と同じ
--	--	--

EU については、中央審査方式により同時承認されている。承認国は英国、アイルランド、イタリア、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、フィンランド、フランス、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、マルタ、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルクである。

以上の各国における、全ての商品名、発売会社、剤形、含量は以下の通りである。

商品名: Alimta、発売元: Eli Lilly、剤形: 注射剤、含量: ペメトレキセドとして 500mg/バイアル、100mg/バイアル

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行については不明である。]

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D(2018年5月)

(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)

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.

なお、米国添付文書における妊娠、授乳の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年1月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action, ALIMTA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.1)]. There are no available data on ALIMTA use in pregnant women. In animal reproduction studies, intravenous administration of pemetrexed to pregnant mice during the period of organogenesis was teratogenic, resulting in developmental delays and malformations at doses lower than the recommended human dose of 500 mg/m² [see <i>Data</i>]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus [see <i>Use in Special Populations</i> (8.3)].</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>Pemetrexed was teratogenic in mice. Daily dosing of pemetrexed by intravenous injection to pregnant mice during the period of organogenesis increased the incidence of fetal malformations (cleft palate; protruding tongue; enlarged or misshaped kidney; and fused lumbar vertebra) at doses (based on BSA) 0.03 times the human dose of 500 mg/m². At doses, based on BSA, greater than or equal to 0.0012 times the 500 mg/m² human dose, pemetrexed administration resulted in dose-dependent increases in developmental delays (incomplete ossification of talus and skull bone; and decreased fetal weight).</p>

	<p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of pemetrexed or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from ALIMTA, advise women not to breastfeed during treatment with ALIMTA and for one week after last dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>ALIMTA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Because of the potential for genotoxicity, advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALIMTA for at least 6 months after the final dose of ALIMTA.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Because of the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALIMTA and for 3 months after the final dose [<i>see Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Males</i></p> <p>ALIMTA may impair fertility in males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible [<i>see Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>
--	---

XIII. 備 考

その他の関連資料

<各種薬剤との配合変化に関する文献情報>

ペムトレキセドと各種薬剤との配合変化について、以下の文献報告がある。

試験方法: ペムトレキセド20mg/mlの生理食塩液溶液5mlと、各薬剤の5%ブドウ糖溶液または、生理食塩液溶液5mlを混合し室温(約23℃)で15分後、1時間後、4時間後に観察した。

試験結果:

試験薬の一般名	主な国内商品名	配合変化の概要
---------	---------	---------

<抗悪性腫瘍薬>

塩酸ドキソルビシン	アドリアシン	直後に暗赤色化
塩酸ゲムシタビン	ジェムザール	直後に白色沈殿
イリノテカン	カンプト、トポテシン	4時間で暗色化
塩酸ミトキサントロン	ノバントロン	直後に暗青色沈殿
カルボプラチン	パラプラチン	変化なし
シスプラチン	ランダ、ブリプラチン	変化なし
シクロホスファミド	エンドキサン	変化なし
シタラビン	キロサイド	変化なし
ドセタキセル	タキソテール	変化なし
フルオロウラシル	5-FU	変化なし
イホスファミド	イホマイド	変化なし
パクリタキセル	タキソール	変化なし
硫酸ビンブラスチン	エクザール	変化なし
硫酸ビンクリスチン	オンコビン	変化なし

<支持療法及び他の薬剤>

グルコン酸カルシウム	カルチコール	4時間以内に白色微小粒子を形成
塩酸ドブタミン	ドブトレックス	直後に微小粒子形成と白色沈殿
ドロペリドール	ドロレプタン	直後に白色沈殿
塩酸オンダンセトロン	ゾフラン	直後にうす靄状微小粒子形成、4時間で白色沈殿
エジシル酸プロクロルペラジン	ノバミン	直後に白色沈殿
塩酸クロルプロマジン	ウインタミン、コントミン	直後に白色沈殿
アミノフィリン	ネオフィリン	変化なし
塩酸ブプレノルフィン	レペタン	変化なし
酒石酸ブトルファンール	スタドール	変化なし
塩酸シメチジン	タガメット	変化なし
リン酸デキサメタゾンナトリウム	オルガドロン	変化なし
塩酸ジフェンヒドラミン	レスタミン、ベナ	変化なし
ファモチジン	ガスター	変化なし
塩酸グラニセトロン	カイトリル	変化なし
乳酸ハロペリドール	セレネース	変化なし
ヘパリンナトリウム	ヘパリン	変化なし
塩酸ヒドロキシジン	アタラックス	変化なし

ロイコボリンカルシウム	ロイコボリン、ユーゼル	変化なし
ロラゼパム	ワイパックス	変化なし
マンニトール	マンニゲン、マンニトール	変化なし
メスナ	ウロミテキサン	変化なし
コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム	ソル・メドロール	変化なし
塩酸メクロプラミド	プリンペラン	変化なし
硫酸モルヒネ	カディアン、MSコンチン	変化なし
塩化カリウム	塩化カリウム、KCL	変化なし
塩酸プロメタジン	ピレチア、ヒベルナ	変化なし
塩酸ラニチジン	ザンタック	変化なし
炭酸水素ナトリウム	炭酸水素ナトリウム、重曹	変化なし

<抗感染症薬>

アムホテリシンB	ファンギゾン	直後に黄色綿状沈殿
セファゾリンナトリウム	セファメジン α	4時間で若干の暗色化
セフトキシムナトリウム	クラフォラン、セフトタックス	4時間で若干の暗色化
シプロフロキサシン	シプロキサ	4時間で若干の暗色化
塩酸ドキシサイクリン	ビブラマイシン	直後に白色沈殿
硫酸ゲンタマイシン	ゲンタシン	直後に白色沈殿
メロニダゾール	フラジール	直後に暗色化及び褐色化
塩酸ミノサイクリン	ミノマイシン	4時間で暗色化及び褐色化
硫酸トラマイシン	トブラシン	直後に白色沈殿
アシクロビルナトリウム	ゾビラックス	変化なし
硫酸アミカシン	硫酸アミカシン、ビクリン、アミカマイシン	変化なし
アンピシリンナトリウム	ソルシリン、ビクシリン、アミペニックス	変化なし
アンピシリンナトリウム-スルバクタムナトリウム	ユナシン-S	変化なし
アズトレオナム	アザクタム	変化なし
セフトキシムナトリウム	エボセリン	変化なし
セフトリアキソンナトリウム	ロセフィン	変化なし
セフロキシムナトリウム	オラセフ	変化なし
リン酸クリンダマイシン	ダラシン	変化なし
フルコナゾール	ジフルカン	変化なし
ガンシクロビルナトリウム	デノシン	変化なし
トリメプリム-スルファメキサゾール	バクタ、バクトラミン	変化なし
塩酸バンコマイシン	塩酸バンコマイシン	変化なし
ジドブジン	レトロビル	変化なし

出典: Am J Health Syst Pharm;61(21):2289-2293, 2004 (ONC12151)

Physical compatibility of pemetrexed disodium with other drugs during simulated Y-site administration

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト: www.lillymedical.jp

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&A などを掲載

