

## 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 に準拠して作成

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

### ペメトレキセド点滴静注液 100mg/500mg 「トローワ」

PEMETREXED INTRAVENOUS INFUSION 100mg “TOWA” / INTRAVENOUS INFUSION 500mg “TOWA”

製 品 名	ペメトレキセド点滴静注液 100mg 「トローワ」	ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「トローワ」
剤 形	注射剤（溶液）	
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること	
規 格 ・ 含 量	1バイアル（4mL）中 ペメトレキセドナトリウムヘミ ペンタ水和物 120.8mg （ペメトレキセドとして 100mg）	1バイアル（20mL）中 ペメトレキセドナトリウムヘミ ペンタ水和物 604mg （ペメトレキセドとして 500mg）
一 般 名	和 名：ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物（JAN） 洋 名：Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate（JAN）	
製造販売承認年月日	2021年2月15日	
薬価基準収載年月日	2021年6月18日	
発 売 年 月 日	2021年7月12日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士フイルム富山化学株式会社 販売元：東和薬品株式会社	
医薬情報担当者の連絡先	電話番号： FAX：	
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター  0120-108-932      FAX 06-7177-7379 <a href="https://med.towayakuhin.co.jp/medical/">https://med.towayakuhin.co.jp/medical/</a>	

本 IF は 2021 年 6 月作成(第 1 版)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 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」などの改訂があった場合に、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.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 が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・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。
- ②IF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]

- ①IF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。
- ②IF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もあり、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、今後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)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	24
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	24
II. 名称に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 販売名	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	25
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	26
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	27
5. 化学名(命名法)	4	8. 副作用	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	29
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	29
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	29
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	29
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	30
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	30
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	31
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	31
3. 注射剤の調製法	7	2. 毒性試験	31
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	X. 管理的事項に関する項目	32
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	1. 規制区分	32
6. 溶解後の安定性	11	2. 有効期間又は使用期限	32
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	11	3. 貯法・保存条件	32
8. 生物学的試験法	11	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	5. 承認条件等	32
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	6. 包装	32
11. 力価	12	7. 容器の材質	33
12. 混入する可能性のある夾雑物	12	8. 同一成分・同効薬	33
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12	9. 国際誕生年月日	33
14. その他	12	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
V. 治療に関する項目	13	11. 薬価基準収載年月日	33
1. 効能・効果	13	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	33
2. 用法・用量	13	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
3. 臨床成績	15	14. 再審査期間	33
VI. 薬効薬理に関する項目	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20	16. 各種コード	34
2. 薬理作用	20	17. 保険給付上の注意	34
VII. 薬物動態に関する項目	21	XI. 文 献	35
1. 血中濃度の推移・測定法	21	1. 引用文献	35
2. 薬物速度論的パラメータ	21	2. その他の参考文献	35
3. 吸収	22	XII. 参考資料	35
4. 分布	22	1. 主な外国での発売状況	35
5. 代謝	22	2. 海外における臨床支援情報	35
6. 排泄	23	XIII. 備 考	35
7. トランスポーターに関する情報	23	その他の関連資料	35
8. 透析等による除去率	23		

---

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

注射用ペメトレキセドナトリウム水和物は代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤であり、本邦では 2007 年（凍結乾燥製剤）に上市されている。ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」及びペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」は後発医薬品として、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験を実施し、2021 年 2 月に承認を取得、2021 年 7 月に発売した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### 臨床的特性

**有用性：**ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」及びペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」は、悪性胸膜中皮腫に対して、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/m<sup>2</sup>（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、これを 1 コースとし、投与を繰り返すことにより、有用性が認められている。さらに、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して、通常、成人にはペメトレキセドとして、1 日 1 回 500mg/m<sup>2</sup>（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、これを 1 コースとし、投与を繰り返すことにより、有用性が認められている。

**安全性：**本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

副作用として、食欲不振、悪心、嘔吐、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、血中 LDH 上昇、血中 Al-P 上昇、発疹、倦怠感、発熱、CRP 上昇等が報告されている。〔VIII. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、間質性肺炎、ショック、アナフィラキシー、重度の下痢、脱水、腎不全、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがある。〔VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

---

## 製剤学的特性

### ペメトレキセド点滴静注液 100mg/500mg 「トーフ」

- ・ 溶解が不要な注射液剤\*

\*注意<用法・用量に関連する使用上の注意>(抜粋)

(注射液の調整法) 投与量に応じて必要量を抜き取り、日局生理食塩液に混和して 100mL として用いる。

(IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状の項参照)

- ・ 有効成分の分解を抑制するため、酸素遮断性のピロー包装を採用
- ・ 脱酸素と使用の注意喚起として、脱酸素剤、酸素検知剤をピローに封入

(X. 4. 薬剤取扱い上の注意点の項参照)

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ペメトレキセド点滴静注液 100mg 「トーフ」

ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「トーフ」

#### (2) 洋名

PEMETREXED INTRAVENOUS INFUSION 100mg “TOWA”

PEMETREXED INTRAVENOUS INFUSION 500mg “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーフ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 (JAN)

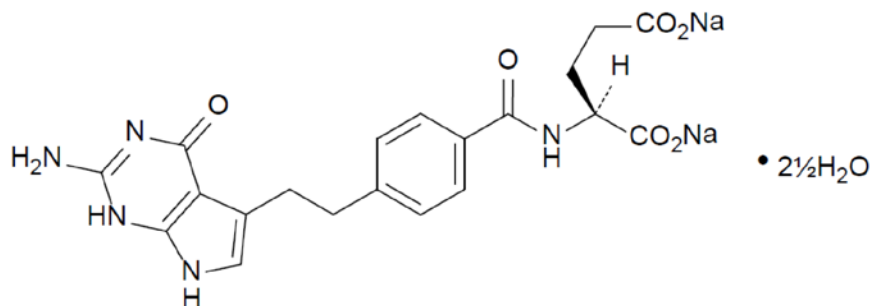
#### (2) 洋名(命名法)

Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate (JAN)

#### (3) ステム

チミジル酸合成酵素阻害剤 (抗腫瘍薬) : -trexed

### 3. 構造式又は示性式



---

4. 分子式及び分子量

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

分子量 : 516.41

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 hemipentahydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS登録番号

357166-30-4



---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末又は塊を含む粉末

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

(1) 核磁気共鳴スペクトル測定法

(2) 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

製品名	ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」	ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」
剤形の区別	注射剤（溶液）	
性状	無色～微黄色澄明の液	

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

製品名	ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」	ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」
pH	7.3～8.0	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	0.8～1.1	

#### (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

ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」

1バイアル(4mL)中 ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 120.8mg  
(ペメトレキセドとして 100mg) を含有する。

ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」

1バイアル(20mL)中 ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 604mg  
(ペメトレキセドとして 500mg) を含有する。

#### (2) 添加物

ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」

アスコルビン酸…0.4mg

L-システイン塩酸塩水和物…0.96mg

アルファチオグリセリン…1.44mg

D-マンニトール…100mg

クエン酸ナトリウム水和物…4mg

pH 調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム）…適量

---

ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「トーワ」

アスコルビン酸…2mg

L-システイン塩酸塩水和物…4.8mg

アルファチオグリセリン…7.2mg

D-マンニトール…500mg

クエン酸ナトリウム水和物…20mg

pH 調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム）…適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

V. 2. 用法・用量の項及びVIII. 14. 適用上の注意の項を参照

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

### (1) 加速試験

ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」<sup>1)</sup>

包装形態：一次包装：ガラスバイアル

二次包装：脱酸素剤を封入したプラスチックフィルム

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	適合	同左
浸透圧比	0.94~0.96	0.95~0.97
pH	7.72~7.81	7.60~7.66
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	99.66~101.10	99.03~101.22

ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」<sup>2)</sup>

包装形態：一次包装：ガラスバイアル

二次包装：脱酸素剤を封入したプラスチックフィルム

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	適合	同左
浸透圧比	0.95~0.96	0.94~0.96
pH	7.80~7.83	7.78~7.84
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	99.49~101.29	98.61~101.09

(2) 長期保存試験

ペメトレキセド点滴静注液 100mg 「トーワ」<sup>3)</sup>

包装形態：一次包装：ガラスバイアル

二次包装：脱酸素剤を封入したプラスチックフィルム

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	3年
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	適合	同左
浸透圧	0.94～0.96	0.95～0.96
pH	7.72～7.81	7.59～7.71
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	99.66～101.10	100.73～101.49

ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「トーワ」<sup>4)</sup>

包装形態：一次包装：ガラスバイアル

二次包装：脱酸素剤を封入したプラスチックフィルム

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	3年
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	適合	同左
浸透圧	0.95～0.96	0.95～0.96
pH	7.80～7.83	7.78～7.81
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	99.49～101.29	100.77～101.30

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3年)の結果、ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」及びペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが確認された。

### (3) 光安定性試験

ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」<sup>5)</sup>

包装形態：一次包装：ガラスバイアル

二次包装：脱酸素剤を封入したプラスチックフィルム

試験条件：光源 D65 ランプ、照度設定 2000 lx、1ロット(n=3)

試験項目	開始時	60 万 lx・hr		120 万 lx・hr	
		一次包装	二次包装	一次包装	二次包装
性状	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左
確認試験	適合	—	—	適合	同左
浸透圧比	0.95～0.96	0.95～0.96	0.95	0.95～0.96	0.95
pH	7.76	7.70～7.71	7.72～7.73	7.68～7.70	7.71～7.73
純度試験	規格内	同左	同左	同左	同左
不溶性異物	適合	同左	同左	同左	同左
不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左	同左
含量(%)	100.03～ 100.55	100.25～ 101.14	100.38～ 101.25	99.61～ 101.21	99.78～ 100.78

ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「トーワ」<sup>6)</sup>

包装形態：一次包装：ガラスバイアル

二次包装：脱酸素剤を封入したプラスチックフィルム

試験条件：光源 D65 ランプ、照度設定 2000 lx、1 ロット(n=3)

試験項目	開始時	60 万 lx・hr		120 万 lx・hr	
		一次包装	二次包装	一次包装	二次包装
性状	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左
確認試験	適合	—	—	適合	同左
浸透圧比	0.95～0.96	0.95	0.94～0.95	0.95～0.96	0.94～0.95
pH	7.83	7.82～7.83	7.82～7.83	7.83	7.83～7.84
純度試験	規格内	同左	同左	同左	同左
不溶性異物	適合	同左	同左	同左	同左
不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左	同左
含量(%)	99.49～ 100.67	100.11～ 101.06	99.68～ 100.28	100.53～ 100.73	100.27～ 100.81

光安定性試験(60 万 lx・hr 及び 120 万 lx・hr)の結果、ペメトレキセド点滴静注液 100mg 「トーワ」及びペメトレキセド点滴静注液 500mg 「トーワ」は、各包装形態において、全ての試験項目でそれぞれ安定であった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

巻末 配合変化試験成績を参照

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

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 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

該当資料なし

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・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]

### 2. 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、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>：本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミン B<sub>12</sub> 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/m<sup>2</sup>（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 <sup>2</sup> )
最低好中球数 < 500/mm <sup>3</sup> 及び最低血小板数 ≥ 50,000/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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<sup>注 1)、注 2)</sup>

	本剤の用量 (mg/m <sup>2</sup> )	シスプラチンの用量 (mg/m <sup>2</sup> )
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 <sup>2</sup> )	シスプラチンの用量 (mg/m <sup>2</sup> )
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）**

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

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

##### 1) 国内臨床試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第Ⅱ相試験において、ペメトレキセドナトリウム水和物を投与された症例の奏効率は 18.5%（108 例中 PR20 例）であった。

（アリムタ注射用 100mg・500mg の添付文書による）

##### 2) 外国臨床試験

① 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の内、組織型別の部分集団解析の結果は以下の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。

（アリムタ注射用 100mg・500mg の添付文書による）

表 1) 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 <sup>注1,2)</sup> (95%信頼区 間)
	ペメトレキセドナトリ ウム水和物及びシスプ 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 <sup>注3)</sup> (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 を下回る場合はペメトレキセドナトリウム水和物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

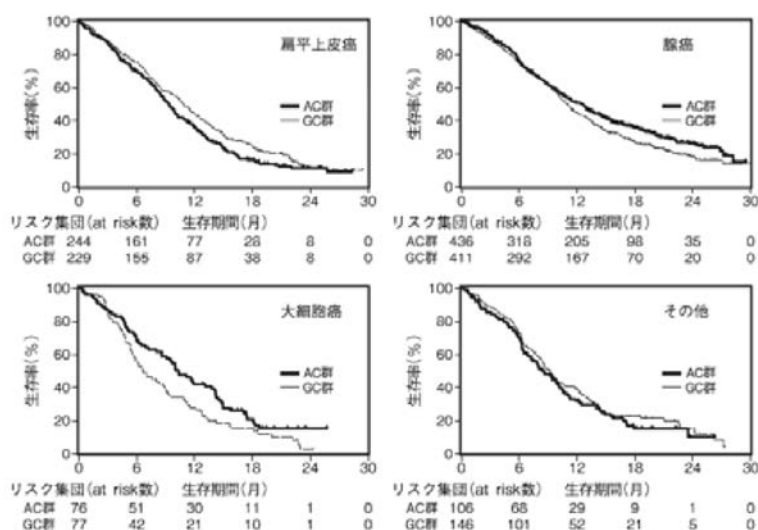


図 1) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移

AC 群: ペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン併用投与群

GC 群: ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

- ② 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、ペメトレキセドナトリウム水和物投与群及びドセタキセル投与群<sup>注1)</sup>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。

（アリムタ注射用 100mg・500mg の添付文書による）

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

	ペメトレキセドナトリウム水和物投与群	ドセタキセル投与群 <sup>注1)</sup>
N <sup>注2)</sup>	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 <sup>注3)</sup>	

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/m<sup>2</sup> 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)

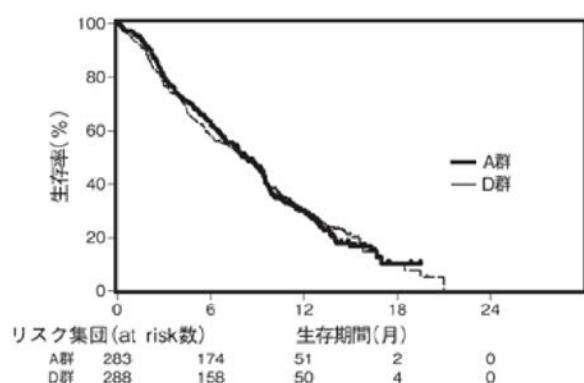


図 2) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移

A 群：ペメトレキセドナトリウム水和物投与群

D 群：ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す。

表 3) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）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 <sup>注1,2)</sup> （95%信頼区間）		
	ペメトレキセドナトリウム水和物投与群		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 <sup>注3)</sup> (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 を下回る場合はペメトレキセドナトリウム水和物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

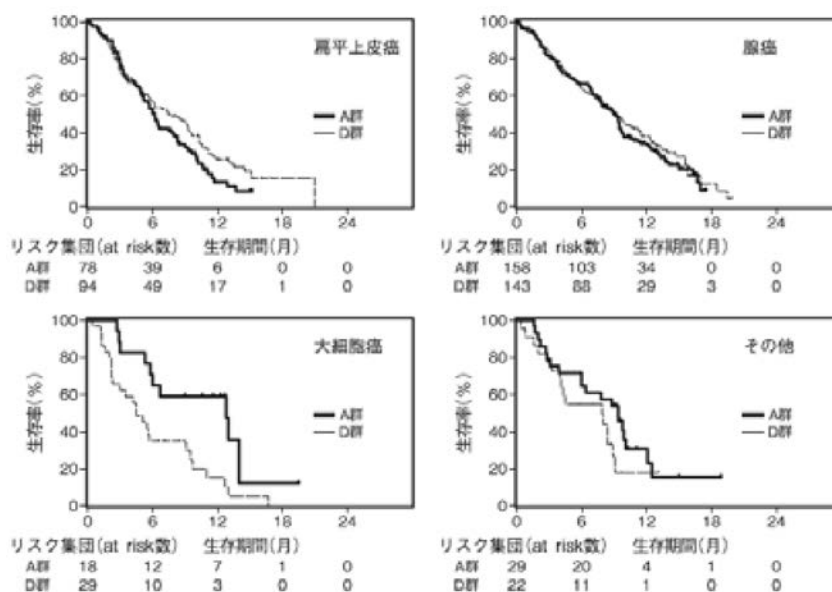


図3) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移

A群：ペメトレキセドナトリウム水和物投与群

D群：ドセタキセル投与群

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、ペメトレキセドナトリウム水和物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<sup>®</sup>を1回4mg、1日2回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回のペメトレキセドナトリウム水和物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

該当資料なし

### (4) 探索的試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

該当資料なし

---

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・特定使用成績調査(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

該当しない

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メトトレキサート、葉酸、5-ホルミルテトラヒドロ葉酸（ロイコボリン）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>7)</sup>

ペメトレキサドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害して抗腫瘍効果を発揮する。主な標的酵素のチミジル酸シンターゼ（TS）および二次的な標的酵素のジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）、プリン合成系に関連する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）の活性を同時に阻害して、DNA、RNAの合成阻害を起こす。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

---

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項(1)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項(2)を参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

---

(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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

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 B<sub>12</sub> 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行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

### 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。]

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

#### 【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]

#### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

##### 【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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>：本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミン B<sub>12</sub>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/m<sup>2</sup>（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—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白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 <sup>2</sup> )
最低好中球数 < 500/mm <sup>3</sup> 及び最低血小板数 ≥ 50,000/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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<sup>注1)、注2)</sup>

	本剤の用量 (mg/m <sup>2</sup> )	シスプラチンの用量 (mg/m <sup>2</sup> )
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 <sup>2</sup> )	シスプラチンの用量 (mg/m <sup>2</sup> )
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)**

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

5. 慎重投与内容とその理由

**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]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

**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、頻回に臨床検査（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 (PaO<sub>2</sub>)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO<sub>2</sub>)、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。

## 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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 骨髄抑制：白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、血小板減少、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：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：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：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、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。

### (3) その他の副作用

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	頻度不明
内分泌系	血糖値上昇、尿糖陽性
精神神経系	頭痛、めまい、感覚神経障害、味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害
眼	眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎
循環器	血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈
血管障害	ほてり、潮紅
呼吸器	しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、大腸炎、便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎、消化不良、口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、血中 LDH 上昇、血中 Al-P 上昇、ビリルビン上昇、 $\gamma$ -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、蕁麻疹
腎臓	アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN 上昇、総蛋白増加
その他	倦怠感、発熱、CRP 上昇、放射線照射リコール反応、溶血性貧血、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

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし



(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII. 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)の項を参照

9. 高齢者への投与

**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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**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。]

11. 小児等への投与

**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。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

**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。

14. 適用上の注意

**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。

---

(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。

15. その他の注意

**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。

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

該当資料なし

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の項(6)を参照

#### (4) その他の特殊毒性

Ⅷ. 15. その他の注意の項を参照

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ペメトレキセド点滴静注液 100mg/500mg 「トーワ」

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱等に表示)

### 3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存（凍結を避けること）

### 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

- 1) 使用直前まで、ピロー包装を開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。
- 2) ピロー包装内の酸素検知剤（ピンク色の錠剤）が変色している時は使用しないこと。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：無

その他の患者向け資材：有

#### (3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
ペメトレキセド点滴静注液 100mg 「トーワ」	バイアル包装	4mL×1 バイアル
ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「トーワ」	バイアル包装	20mL×1 バイアル

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーフ」	バイアル包装	バイアル : ガラス
ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーフ」		栓 : 塩素化ブチルゴム ピロー : プラスチック

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アリムタ注射用 100mg/500mg

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーフ」	2021年2月15日	30300AMX00094000	
ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーフ」	2021年2月15日	30300AMX00095000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーフ」	2021年6月18日	
ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーフ」	2021年6月18日	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

---

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」	128530701	4229401A1040	622853001
ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」	128531401	4229401A2046	622853101

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：加速試験（100mg）
- 2) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：加速試験（500mg）
- 3) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：長期保存試験（100mg）
- 4) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：長期保存試験（500mg）
- 5) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：光安定性試験（100mg）
- 6) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：光安定性試験（500mg）
- 7) 一般社団法人日本臨床薬理学会編集：臨床薬理学 第4版、医学書院 2017；349
- 8) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：配合変化試験
- 9) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：pH変動スケール
- 10) 幸保 文治、注射薬便覧-注射薬配合変化の基礎- p32(1976)、南山堂

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参 考 資 料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## X III . 備 考

### その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

## ペメトレキセド点滴静注液 100mg/500mg 「トーワ」 配合変化試験成績

### 1. 配合変化試験<sup>8)</sup>

#### ■目的

ペメトレキセド点滴静注液 100mg 「トーワ」 及びペメトレキセド点滴静注液 500mg 「トーワ」 の各剤との配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

なお、本品には 100mg 製剤及び 500mg 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、配合変化試験については 500mg 製剤を用いて評価を行った。

#### ■方法

##### (1) 検体

ペメトレキセド点滴静注液 500mg 「トーワ」

##### (2) 配合方法

配合方法①：生理食塩液 100mL ボトルから、生理食塩液 (36mL) を抜き取り、本剤 36mL (ペメトレキセドとして 900mg) を加える。

配合方法②：輸液バッグから、輸液 (36mL) を抜き取り、本剤 36mL (ペメトレキセドとして 900mg) を加える。

配合方法③：生理食塩液 100mL ボトルから、生理食塩液 (36mL+配合薬量) を抜き取り、本剤 36mL (ペメトレキセドとして 900mg) と配合薬を加える。

配合方法④：生理食塩液 250mL バッグから、生理食塩液 (36mL+配合薬量) を抜き取り、本剤 36mL (ペメトレキセドとして 900mg) と配合薬を加える。

配合方法⑤：生理食塩液 500mL バッグから、生理食塩液 (36mL+配合薬量) を抜き取り、本剤 36mL (ペメトレキセドとして 900mg) と配合薬を加える。

##### (3) 保存条件

室温 (成り行き温湿度) 、散光 (約 1000lx の蛍光灯下)

##### (4) 試験項目及び試験回数

性状、pH 及び定量 (残存率) : 1回 (n=1)

##### (5) 試験方法

###### 1) 性状

目視で外観 (色調、混濁、沈殿の有無) を確認する。

###### 2) pH

pH 測定法

###### 3) 定量 (残存率)

液体クロマトグラフィー



(6) 測定時点

配合方法①：配合直後、3 時間後、6 時間後、24 時間後、48 時間後、72 時間後及び 96 時間後

配合方法②③④⑤：配合直後、3 時間後、6 時間後及び 24 時間後

■結果

試験日：2021 年 6 月

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合 方法	試験項目	測定時点						
				配合直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後	96 時間後
血液・体液 用薬	大塚生食注 (大塚工場=大塚製薬)	①	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左	同左
			pH	7.577	7.572	7.538	7.457	7.396	7.317	7.315
			残存率 (%)		99.5	98.7	99.6	100.1	99.4	98.9

残存率：配合直後の含量を 100%として、各時点の残存率を算出した。

試験日：2021 年 6~7 月

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合 薬量	配合 方法	試験項目	測定時点			
					配合直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
中枢神経 系用薬	アセリオ静注液 1000mg バッグ 100mL (テルモ)	-	②	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	6.912	6.917	6.902	6.898
				残存率 (%)		100.3	99.6	100.4
末梢神経 系用薬	硫酸 Mg 補正液 1mEq/mL (大塚工場=大塚製薬)	20mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.306	7.318	7.297	7.134
				残存率 (%)		100.5	100.3	100.3
循環器 官用薬	フロセミド注 20mg 「トーワ」 (東和薬品)	2mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.591	7.644	7.618	7.512
				残存率 (%)		100.9	100.7	100.5
消化器官用薬	ガスター注射液 20mg (LTL)	2mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.032	7.045	7.058	6.974
				残存率 (%)		100.1	99.6	99.4
	プリンペラン注射液 10mg (日医工)	2mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.147	7.078	7.113	7.078
				残存率 (%)		99.7	99.7	98.5
	アロキシ静注 0.75mg (大鵬薬品)	5mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	6.292	6.288	6.291	6.283
				残存率 (%)		99.6	99.5	99.2
	グラネセトロン静注液 1mg「トーワ」 (東和薬品)	1mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
pH				7.430	7.360	7.381	7.294	
残存率 (%)					100.2	99.7	99.2	
プロイメンド点滴静注 用 150mg (小野)	150mg/ 5mL (生食 液)	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左	
			pH	7.918	7.934	7.938	7.636	
			残存率 (%)		99.9	99.7	99.5	
(抗ホルモン剤を含む) ホルモン剤	ソル・メドロール静注 用 125mg (ファイザー)	250mg/ 4mL (溶解 用液)	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.546	7.519	7.491	7.358
				残存率 (%)		100.1	100.0	99.3
	デカドロン 注射液 3.3mg 6.6mg (アスペン)	3mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
pH				7.594	7.591	7.615	7.614	
残存率 (%)					100.0	100.4	100.1	

残存率：配合直後の含量を 100%として、各時点の残存率を算出した。

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合 薬量	配合 方法	試験項目	測定時点			
					配合直後	3時間後	6時間後	24時間後
ビタミン剤	シアノコバラミン注射液 1,000 $\mu$ g「トーワ」 (東和薬品)	1mL	③	性状	微赤色澄明の液 (配合剤由来)	同左	同左	同左
				pH	7.555	7.567	7.485	7.425
				残存率 (%)		99.1	98.6	99.1
	フレスミンS注射液 1000 $\mu$ g (エイワイファーマ=陽 進堂)	1mL	③	性状	微赤色澄明の液 (配合剤由来)	同左	同左	同左
				pH	7.460	7.441	7.364	7.167
				残存率 (%)		100.2	100.2	99.7
	メコバラミン注射液 500 $\mu$ g「トーワ」 (東和薬品)	1mL	③	性状	微赤色澄明の液 (配合剤由来)	同左	同左	同左
				pH	7.275	7.271	7.244	7.160
				残存率 (%)		99.4	99.4	100.1
滋養強壮薬	アスバラカリウム注 10mEq (ニプロ ES)	4mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.244	7.228	7.228	7.210
				残存率 (%)		99.9	99.5	100.0
	大塚糖液 5% 500mL (大塚工場=大塚製薬)	-	②	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.284	7.063	6.921	6.891
				残存率 (%)		99.6	98.6	99.3
	マンニトールS注射 液 300mL (陽進堂)	-	②	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.374	7.350	7.327	7.293
				残存率 (%)		99.7	99.7	99.6
血液・体液用薬	KCL注 20mEqキット 「テルモ」 (テルモ)	20mL	③	性状	黄色澄明の液* (配合剤由来)	同左	同左	同左
				pH	7.251	7.128	6.956	6.595
				残存率 (%)		98.8	98.1	90.4
	ヴィーンD輸液 500mL (扶桑)	-	②	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	5.529	5.522	5.521	5.549
				残存率 (%)		99.0	99.2	99.0
	KN1号輸液 500mL (大塚工場=大塚製薬)	-	②	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	6.924	6.703	6.668	6.590
				残存率 (%)		99.0	98.9	97.5
	ソルデム1輸液 500mL (テルモ)	-	②	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	6.850	6.625	6.612	6.551
				残存率 (%)		99.4	99.9	98.6
	ソルデム3A輸液 500mL (テルモ)	-	②	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	6.428	6.335	6.348	6.302
				残存率 (%)		99.2	98.7	98.2
フルクトラクト注 500mL (大塚工場=大塚製薬)	-	②	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左	
			pH	5.335	5.317	5.327	5.280	
			残存率 (%)		99.8	98.5	97.5	
ヘパリンNaロック用 10単位/mLシリンジ 「オーツカ」10mL (大塚工場=大塚製薬)	10mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左	
			pH	7.542	7.529	7.553	7.454	
			残存率 (%)		99.3	98.9	99.4	

残存率：配合直後の含量を100%として、各時点の残存率を算出した。

\*：配合剤の黄色より濃くなった。

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合 薬量	配合 方法	試験項目	測定時点			
					配合直後	3時間後	6時間後	24時間後
腫瘍用薬	パラプラチン 注射液 150mg/450mg (BMS)	60mL	④	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.112	6.930	6.829	6.574
				残存率 (%)		100.1	99.7	99.4
	ランダ注 10mg/20mL 50mg/100mL (日本化薬)	280mL	⑤	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	6.261	6.279	6.242	6.190
				残存率 (%)		100.3	100.2	100.2
アレルギー用薬	ボララミン注 5mg (高田)	1mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.150	7.150	7.136	7.112
				残存率 (%)		99.8	99.7	99.2

残存率：配合直後の含量を100%として、各時点の残存率を算出した。

## 2. pH変動スケール<sup>9)</sup>

### ■目的

ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」及びペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」のpH変動時における変化を確認するため、幸保の方法<sup>10)</sup>に準じ、pH変動試験を実施した。

なお、本品には100mg製剤及び500mg製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、pH変動試験については500mg製剤を用いて評価を行った。

### ■結果

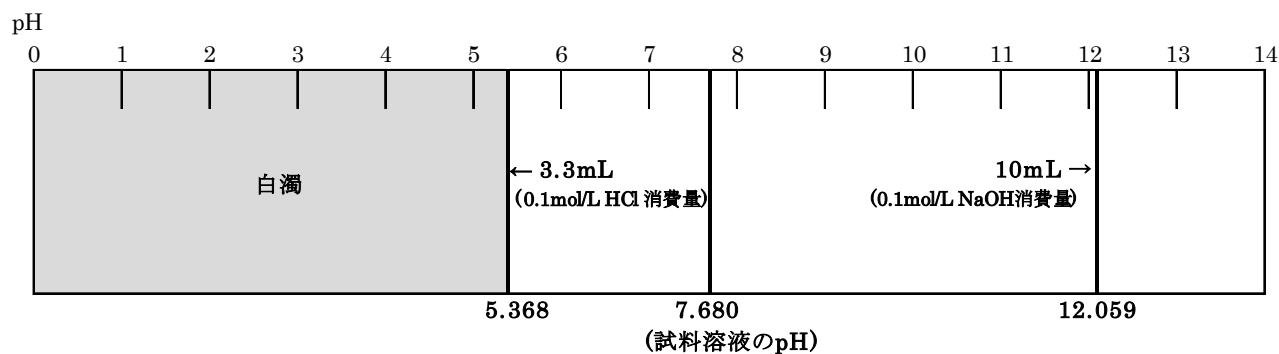
検体：ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」

調製方法：本剤 10mL を試料溶液とした。

性状：無色澄明の液

pH規格：7.3～8.0

試料溶液 の pH	外観	(A) 0.1mol/L HCl	最終点又は 変化点到達時		移動指数	外観の変化所見
		(B) 0.1mol/L NaOH				
7.680	無色澄明の液	(A) 3.3mL	pH	5.368	2.312	白濁
		(B) 10.0mL	pH	12.059		なし



発売

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号

製造販売元

**富士フイルム 富山化学株式会社**

〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル