

# 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用100mg 「ヤクルト」  
ペメトレキセド点滴静注用500mg 「ヤクルト」

ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物点滴静注用

Pemetrexed for I.V. infusion 100mg 「Yakult」  
Pemetrexed for I.V. infusion 500mg 「Yakult」

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	ペメトレキセド点滴静注用 100mg 「ヤクルト」	ペメトレキセド点滴静注用 500mg 「ヤクルト」
	ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 131.1mg(ペメトレキセドとして 108.5mg)	ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 616.2mg(ペメトレキセドとして 510mg)
一般名	和名:ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物(JAN) 洋名:Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate(JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日: 2016年 8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 9月 8日	
開発・製造販売(輸入) ・提携販売会社名	発売元:株式会社ヤクルト本社 製造販売元:高田製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	株式会社ヤクルト本社 医薬学術部 くすり相談室 ☎0120-589601 FAX 03-6747-8028 (受付時間:9時~17時 土、日、祝日ならびに当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.yakult.co.jp/medical/">https://www.yakult.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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 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.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、添付文書で赤枠・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. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4
3. 有効成分の確認試験法 ..... 4
4. 有効成分の定量法 ..... 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 6
2. 製剤の組成 ..... 6
3. 注射剤の調製法 ..... 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 7
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 7
6. 溶解後の安定性 ..... 8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 10
8. 生物学的試験法 ..... 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 13
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 13
11. 力価 ..... 13
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 13
14. その他 ..... 13

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 14
2. 用法及び用量 ..... 14
3. 臨床成績 ..... 16

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 22
2. 薬理作用 ..... 22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 23
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 23
3. 吸収 ..... 24
4. 分布 ..... 24
5. 代謝 ..... 24
6. 排泄 ..... 25
7. トランスポーターに関する情報 ..... 25
8. 透析等による除去率 ..... 25

## 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 ..... 26
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) ..... 26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..... 26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..... 26
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..... 27
7. 相互作用 ..... 28
8. 副作用 ..... 28
9. 高齢者への投与 ..... 31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 31
11. 小児等への投与 ..... 31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 31
13. 過量投与 ..... 31
14. 適用上の注意 ..... 31
15. その他の注意 ..... 32
16. その他 ..... 32

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 33
2. 毒性試験 ..... 33

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 34
2. 有効期間又は使用期限 ..... 34
3. 貯法・保存条件 ..... 34
4. 薬剤取扱い上の注意点 ..... 34
5. 承認条件等 ..... 34
6. 包装 ..... 34
7. 容器の材質 ..... 34
8. 同一成分・同効薬 ..... 35
9. 国際誕生年月日 ..... 35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..... 35
11. 薬価基準収載年月日 ..... 35
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 ..... 35
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 ..... 35
14. 再審査期間 ..... 35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ..... 35
16. 各種コード ..... 35
17. 保険給付上の注意 ..... 36

## XI. 文献

1. 引用文献 ..... 37
2. その他の参考文献 ..... 37

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 38
2. 海外における臨床支援情報 ..... 38

## XIII. 備考

- その他の関連資料 ..... 39

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

ペムトレキセドは、米国で開発された葉酸代謝酵素阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。  
ペムトレキセド点滴静注用 100mg「ヤクルト」及びペムトレキセド点滴静注用 500mg「ヤクルト」は、高田製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、加速試験を行い 2016 年 8 月に悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を効能・効果として承認を取得した。2021 年 9 月に株式会社ヤクルト本社が販売を開始した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は凍結乾燥製剤であり、日局生理食塩液に溶解して用いる。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。(「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」及び「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照)
- (2) 複数の葉酸代謝酵素(チミジル酸合成酵素 [TS]、グリシンアミドリボヌクレオチドトランスホルミラーゼ[GART]、ジヒドロ葉酸レダクターゼ [DHFR])を阻害することで抗腫瘍活性を示す葉酸代謝拮抗剤である<sup>1)</sup>。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (3) 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。(「V. 2. 用法及び用量」及び「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照)
- (4) 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。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用 100mg「ヤクルト」

ペメトレキセド点滴静注用 500mg「ヤクルト」

#### (2) 洋名

Pemetrexed for I.V. infusion 100mg「Yakult」

Pemetrexed for I.V. infusion 500mg「Yakult」

#### (3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格と、発売元の社名に基づく

平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての  
販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物(JAN)

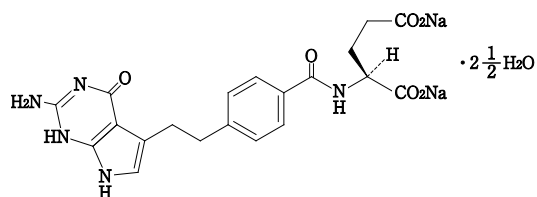
#### (2) 洋名(命名法)

Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate(JAN)

#### (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<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 2½H<sub>2</sub>O

分子量: 516.41

## II. 名称に関する項目

---

### 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

該当資料なし

### 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

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)またはジクロロメタンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH: 本品 0.50g を新たに煮沸して冷却した水 10mL に溶かした液のpHは 7.5~8.4 である。

### 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) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

本品のスペクトルとペメレキセドナトリウムヘミペンタ水和物標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) ナトリウム塩の定性反応(2)



#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

(検出条件)

- ・検出器:紫外吸光光度計(測定波長:285nm)
- ・カラム:ステンレスカラム(内径 4.6mm、長さ 15cm)
- ・充てん剤:液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲル(3.5 $\mu$ m)
- ・移動相:酢酸緩衝液/アセトニトリル混液

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

##### 1) 区別

用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥製剤)

##### 2) 外観及び性状

販売名	ペムトレキセド点滴静注用 100mg 「ヤクルト」	ペムトレキセド点滴静注用 500mg 「ヤクルト」
成分・含量 1 バイアル中	ペムトレキセドナトリウムヘミペンタ 水和物 131.1mg (ペムトレキセドとして 108.5mg)	ペムトレキセドナトリウムヘミペンタ 水和物 616.2mg (ペムトレキセドとして 510mg)
添加物 1 バイアル中	D-マンニトール 106.4mg pH 調節剤 適量	D-マンニトール 500mg pH 調節剤 適量
色・性状	白色～淡黄白色の塊又は粉末	
pH	6.6～7.8 25mg/mL(生理食塩液)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1 1 mg/mL(生理食塩液)	約 1 5 mg/mL(生理食塩液)

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

##### 1) pH, 浸透圧比

「IV. 1. 剤形」の項参照

##### 2) 比重<sup>2)</sup>

販売名	ペムトレキセド点滴静注用 100mg 「ヤクルト」	ペムトレキセド点滴静注用 500mg 「ヤクルト」
比重(20℃、25℃)	1.03	

#### (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

「IV. 1. 剤形」の項参照

#### (2) 添加物

「IV. 1. 剤形」の項参照

## IV. 製剤に関する項目

### (3) 電解質の濃度<sup>2)</sup>

販売名	ペメトレキセド点滴静注用 100mg 「ヤクルト」	ペメトレキセド点滴静注用 500mg 「ヤクルト」
電解質(Na <sup>+</sup> )	0.47mEq/L	2.34mEq/L

### (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、ペメトレキセド点滴静注用 100mg「ヤクルト」の場合 4.2mL、ペメトレキセド点滴静注用 500mg「ヤクルト」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<sup>3)</sup>

試験	保存条件		保存形態	試験項目	保存期間	結果
	温度	湿度				
長期保存試験	25℃	60%RH	無色 ガラス バイアル	性状、純度試験、pH、水分、定量法、確認試験、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解速度 <sup>†)</sup> 、真空度 <sup>†)</sup>	36 か月	いずれの試験項目とも規格の範囲内であった。
加速試験	40℃	75%RH			6 か月	いずれの試験項目とも規格の範囲内であった。

<sup>†)</sup>: 長期保存試験のみ実施。

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 溶解後の安定性

#### (1) 溶解液（一次溶解後）<sup>4)</sup>

##### 【試験方法】

ペムレキセド点滴静注用 500mg「ヤクルト」に日局生理食塩液(大塚生食注[製造元:大塚製薬工場])20mLを加えて溶解し(ペムレキセド濃度:25mg/mL)、以下の保存条件で保管した。

	保存条件	測定項目	測定時期
冷蔵保存	5°C(±3°C)、遮光	性状(外観) pH 定量法	開始時、24、48 時間後
室温保存	成り行き室温、遮光		開始時、2、4 時間後

##### 【試験結果】

表 1. 溶解液の安定性試験結果:冷蔵保存

測定項目	開始時	24 時間後	48 時間後
性状(外観)	無色澄明	同左	同左
pH	7.156	7.166	7.096
定量法 [残存率(%)] <sup>†)</sup>	100.0	99.8	99.7

<sup>†)</sup>:開始時のペムレキセド含量を 100%とした。

表 2. 溶解液の安定性試験結果:室温保存

測定項目	開始時	2 時間後	4 時間後
性状(外観)	無色澄明	同左	同左
pH	7.156	7.172	7.152
定量法 [残存率(%)] <sup>†)</sup>	100.0	100.3	100.3

<sup>†)</sup>:開始時のペムレキセド含量を 100%とした。

ペムレキセドの生理食塩液溶液(25mg/mL)は、冷蔵保管で 48 時間後、室温保管で 4 時間後までは安定であった。

#### (2) 希釈液（二次溶解後）<sup>5)</sup>

##### 【試験方法】

ペムレキセド点滴静注用 500mg「ヤクルト」に日局生理食塩液(大塚生食注[製造元:大塚製薬工場])20mLを加えて溶解した。この溶解液 20mL を共栓三角フラスコに加え、さらに配合液剤を加えて 100mL とし、以下の保存条件で保管した。

	保存条件	測定項目	測定時期
冷蔵保存	5°C(±3°C)、遮光	性状(外観) pH 定量法	配合前 <sup>†)</sup> 、配合直後、24、48 時間後
室温保存	成り行き室温、遮光		配合前 <sup>†)</sup> 、配合直後、2、4 時間後

<sup>†)</sup>:測定項目は性状(外観)のみ

## IV. 製剤に関する項目

### 【試験結果】

表 1. 希釈液の安定性試験結果:冷蔵保存

配合液剤	測定項目	配合前	配合直後	24 時間後	48 時間後
大塚生食注	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.94	6.90	6.95
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	100.4	99.4
大塚糖液 5%	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.98	6.94	6.99
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	100.5	99.0
大塚蒸留水	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	7.06	7.02	7.03
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	101.1	99.7
ソリタ-T1 号輸液	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.38	6.39	6.40
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	100.5	99.1
ラケリンゲル液 "フー"	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.87	6.86	6.87
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	100.6	98.8

<sup>†)</sup>:配合直後のペトレキセド含量を 100%とした。

表 2. 希釈液の安定性試験結果:室温保存

配合液剤	測定項目	配合前	配合直後	2 時間後	4 時間後
大塚生食注	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.94	6.91	6.88
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	100.0	100.8
大塚糖液 5%	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.98	6.95	6.93
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	99.7	101.0
大塚蒸留水	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	7.06	6.99	6.99
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	100.9	100.8
ソリタ-T1 号輸液	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.38	6.42	6.40
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	100.1	100.5
ラケリンゲル液 "フー"	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.87	6.87	6.86
	定量法[残存率(%)] <sup>†)</sup>	—	100.0	100.0	100.5

<sup>†)</sup>:配合直後のペトレキセド含量を 100%とした。

ペトレキセドの生理食塩液溶液 (25mg/mL) は、全ての配合液剤において室温保管で 4 時間後まで、冷蔵保管では含量低下は認められたものの、48 時間後まで安定であった。

## IV. 製剤に関する項目

### 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。

### 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

#### (1) pH 変動試験<sup>6)</sup>

ペムレキシド点滴静注用100mg「ヤクルト」(ペムレキシド濃度:25mg/mL)の場合のpH変動スケール

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

2.15 mL→						10.00 mL→					
					5.19						12.17

ペムレキシド点滴静注用500mg「ヤクルト」(ペムレキシド濃度:25mg/mL)の場合のpH変動スケール

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

2.17 mL→						10.00 mL→					
					5.17						12.15

0.1 mol/L HCl の滴加により析出物が認められたものの、攪拌により溶解した。そのため、滴加終了は、十分に攪拌しても析出物が溶けずに残る時点とした。

いずれの含量においてもアルカリ側においては、最終 pH まで外観変化は見られなかったが、酸性側で外観変化が認められ懸濁液となり、その溶液を 30 分程度放置したところ、溶液はゲル状になった。

## IV. 製剤に関する項目

### (2) 他剤との配合変化<sup>†)</sup>

#### 【試験方法】

##### 配合方法

ペムレキセド点滴静注用 500mg「ヤクルト」を 1 バイアルあたり日局生理食塩液(大塚生食注[製造元:大塚製薬工場])20mL で溶解した。この溶解液 34mL(ただし、アリムタ注射用 500mg との配合時には 17mL)と各配合薬剤を下表に示した配合量で混合させ、全量が 100mL となるよう日局生理食塩液を加えた(最終的なペムレキセド濃度:8.5mg/mL)。

製品名	規格	用量 <sup>†)</sup>	配合量
シスプラチン点滴静注 50mg「マルコ」	50 mg/100 mL	125 mg/500 mL	25 mg (50 mL)
パラプラチン注射液 450mg	450 mg/45 mL	700 mg/250 mL	280 mg (28 mL)
カイトリル注 3mg	3 mg/3 mL	2.6 mg/2.6 mL	2.6 mg (2.6 mL)
アロキシ静注 0.75mg	0.75 mg/5 mL	0.75 mg/5 mL	0.75 mg (5 mL)
プロイメンド点滴静注用 150mg	150 mg/1V	150 mg/5 mL	150 mg (5 mL)
デカドロン注射液 3.3mg	3.3 mg/1 mL	8.25 mg/2.5 mL	8.25 mg (2.5 mL)
アリムタ注射用 500mg	500 mg/1V	850 mg/34 mL	425 mg(17 mL)

<sup>†)</sup>:各配合薬剤の添付文書記載の用法・用量に従って算出した。

#### 試験条件

保存形態	保存条件	測定項目	測定時期
共栓三角フラスコ	成り行き室温 室内散光下	性状(外観) pH 定量法	配合前 <sup>†)</sup> 、配合直後、 1 時間後、4 時間後

<sup>†)</sup>:測定項目は性状(外観)のみ

## IV. 製剤に関する項目

### 【試験結果】

配合薬剤 (会社名 <sup>†)</sup> )	測定項目	配合前	配合直後	1 時間後	4 時間後
シスプラチン点滴静注 50mg「マルコ」 (日医工ファーマ=ヤクルト)	性状(外観)	微黄色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.75	6.78	6.77
	定量法 <sup>‡)</sup>	—	100.0	100.8	100.4
パラプラチン注射液 450mg (BMS)	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	7.00	6.99	6.99
	定量法 <sup>‡)</sup>	—	100.0	101.5	99.4
カイトリル注 3mg (太陽ファルマ)	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.67	6.68	6.68
	定量法 <sup>‡)</sup>	—	100.0	100.0	99.9
アロキシ静注 0.75mg (大鵬薬品)	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	6.10	6.10	6.11
	定量法 <sup>‡)</sup>	—	100.0	100.9	100.1
プロイメンド点滴静注用 150mg (小野)	性状(外観)	微黄色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	8.03	8.03	8.00
	定量法 <sup>‡)</sup>	—	100.0	102.1	100.9
デカドロン注射液 3.3mg (アスペン)	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	7.32	7.32	7.30
	定量法 <sup>‡)</sup>	—	100.0	100.7	99.5
アリムタ注射用 500mg (日本イーライリリー)	性状(外観)	無色澄明	同左	同左	同左
	pH	—	7.01	7.01	6.98
	定量法 <sup>‡)</sup>	—	100.0	100.4	100.1

<sup>†)</sup>: 保険薬事典 Plus<sup>+</sup> 令和 3 年 4 月版を参考に記載(製造販売承認取得会社=販売会社)

<sup>‡)</sup>: 残存率(%) (配合直後のペメトレキセド含量を 100%とした)

### 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。



## IV. 製剤に関する項目

---

### 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

紫外可視吸光度測定法(極大吸収波長:224nm~228nm)

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

(分析条件)

- ・検出器:紫外吸光光度計(測定波長:250nm)
- ・カラム:ステンレスカラム(内径 4.6mm、長さ 15cm)
- ・充てん剤:液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲル(3.5 $\mu$ m)
- ・移動相:酢酸緩衝液/アセトニトリル混液

### 11. 力価

本剤は力価表示に該当しない

### 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

コアリング発生リスクをさらに低減するためには、ゴム栓中央部付近に針を刺すこと、及び 21G 針使用が望ましい。

### 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)。

### 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/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**— 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

## V. 治療に関する項目

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)

本剤 1 バイアルに日局生理食塩液を、ペムレキセド点滴静注用 100mg「ヤクルト」の場合 4.2mL、ペムレキセド点滴静注用 500mg「ヤクルト」の場合 20mL を注入して十分に溶解する。溶解後のペムレキセド濃度は 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。

## V. 治療に関する項目

### 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、ペムトレキセド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、ペムトレキセド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。

(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)に対する効果

	ペムトレキセド及びシスプラチン併用投与群 <sup>注1)</sup>	ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群 <sup>注2)</sup>
N <sup>注3)</sup>	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) <sup>注4)</sup> p値<0.0001 <sup>注5)</sup>	

注1) ペムトレキセド及びシスプラチン併用投与群:21日を1コースとして第1日目に、ペムトレキセド500mg/m<sup>2</sup>及びシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>及び第1日目にシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>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)

## V. 治療に関する項目

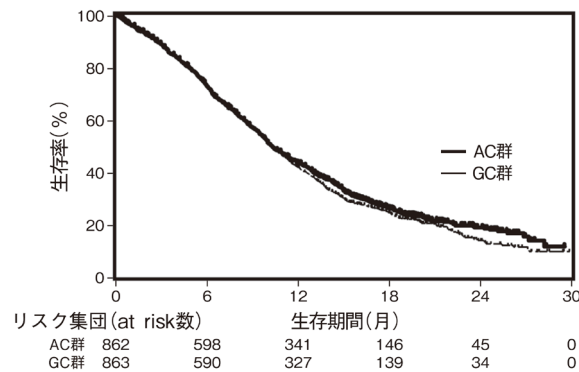


図1) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する生存率の推移  
 AC群: ペメトレキセド及びシスプラチン併用投与群  
 GC群: ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

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

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

## V. 治療に関する項目

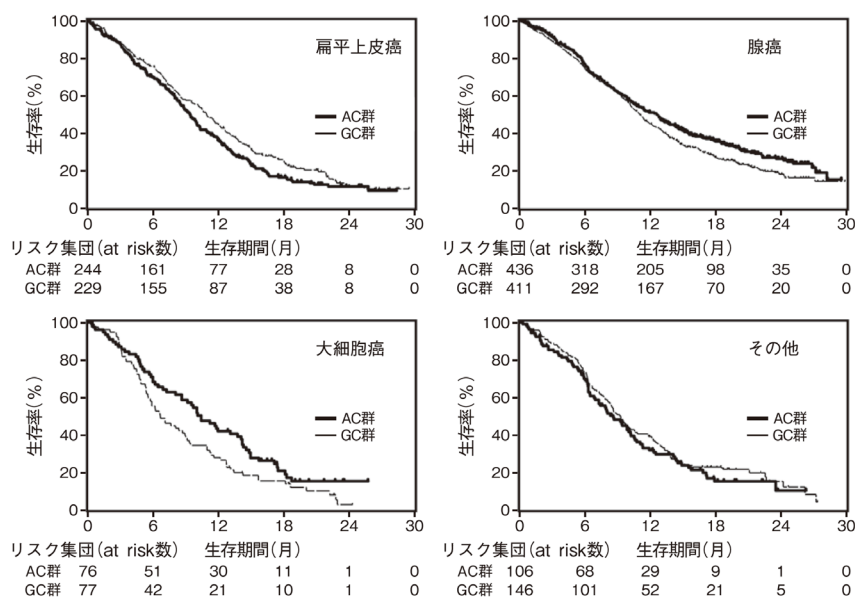


図 2) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移

AC 群: ペムトレキセド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 ヲ国で実施された第Ⅲ相試験における、ペムトレキセド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<sup>®</sup>注射用 100mg・500mg の添付文書による)

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）に対する効果

	ペムトレキセド投与群	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)

## V. 治療に関する項目

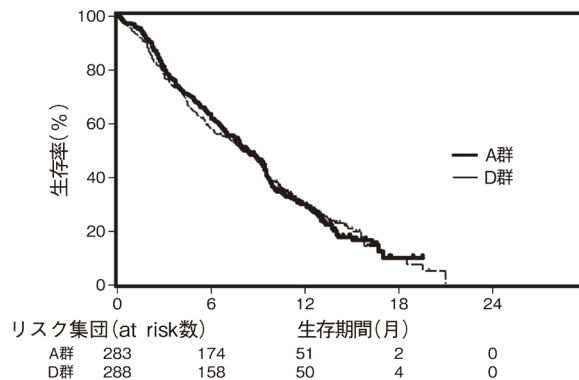


図3) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移  
 A群: ペメトレキセド投与群  
 D群: ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す。

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

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

## V. 治療に関する項目

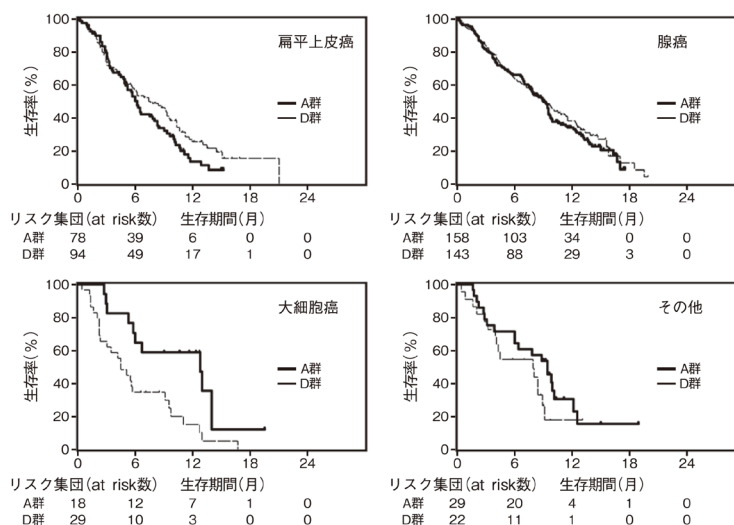


図4) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移

A 群: ペムトレキセド投与群

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、ペムトレキセド投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾンを1回4mg、1日2回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次のペムトレキセド投与時から外国臨床試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。

### (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

「V.3. (2) 臨床効果」の項参照

#### 3) 安全性試験

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

---

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

ペメトレキセドはポリグルタミン酸に速やかに変換され、チミジル酸合成酵素(TS)、グリシンアミドリボヌクレオチドトランスホルミラーゼ(GART)、ジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)を阻害してプリンヌクレオチドやチミジル酸の *de novo* 合成に必須である 1 炭素転移反応(メチル化反応)を停止させ、DNA 合成や RNA 合成を妨げる<sup>1)</sup>。

#### (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  
該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(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—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### 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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(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、ペメトレキセド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. 効能又は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」の項参照

### 4. 用法及び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」の項参照

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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

（「VIII.6.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

（「VIII.6.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

（「VIII.6.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

（「VIII.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

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。

(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、ペトレキセドに起因したと考えられる死亡が報告されているの

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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、イス: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



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

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。

種 類	副作用発現頻度
	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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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）」に以下の記載あり。

〔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

「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」に以下の記載あり。

#### 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。

「VIII. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

その他：アレルギー反応／過敏症

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 9. 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

- (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

**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

- (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) 投与时  
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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 15. 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（「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

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

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

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。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤: 劇薬、処方箋医薬品\*

\*注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分: 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年(安定性試験結果に基づく/容器及び外装に記載)

### 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

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド: 無し

くすりのしおり: 有り

#### (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

ペムレキシド点滴静注用 100mg「ヤクルト」: 1バイアル

ペムレキシド点滴静注用 500mg「ヤクルト」: 1バイアル

### 7. 容器の材質

製 剤	バイアル	ゴム栓	キャップ
ペムレキシド点滴静注用 100mg「ヤクルト」	無色ガラス	ブチルゴム	ポリプロピレン樹脂 アルミニウム
ペムレキシド点滴静注用 500mg「ヤクルト」	無色ガラス	ブチルゴム	ポリプロピレン樹脂 アルミニウム

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分〔先発品〕:

アリムタ®注射用 100mg、アリムタ®注射用 500mg

同 効 薬 :

イピリムマブ(遺伝子組換え)、シスプラチン、ニボルマブ(遺伝子組換え)

### 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:2016年8月15日

承認番号

ペムトレキシド点滴静注用 100mg「ヤクルト」:22800AMX00472

ペムトレキシド点滴静注用 500mg「ヤクルト」:22800AMX00473

### 11. 薬価基準収載年月日

2021年6月18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

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT コード(9桁)	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
ペムトレキシド点滴静注用 100mg「ヤクルト」	128555001	4229401D2077	622855501
ペムトレキシド点滴静注用 500mg「ヤクルト」	128556701	4229401D1070	622855601

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。



### 1. 引用文献

- 1) 高折修二 他監訳:グッドマン・ギルマン薬理書 第12版, 2198, 2013.
- 2) 高田製薬:製剤の基本情報(社内資料)
- 3) 高田製薬:安定性試験(社内資料)
- 4) 高田製薬:溶解後の安定性(一次溶解後)(社内資料)
- 5) 高田製薬:溶解後の安定性(二次溶解後)(社内資料)
- 6) 高田製薬:pH変動試験(社内資料)
- 7) 高田製薬:配合変化試験(社内資料)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### その他の関連資料

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・医薬品の承認申請について 薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)

### XIII. 備考

付表 1

薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づく承認申請時に添付する資料  
別表 1、別表 2-(1)を改変

		新有効成分含有 医薬品 (先発医薬品)	その他の 医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に 係る医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×
チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項	○	○	○

○:添付、×:添付不要、△:個々の医薬品により判断される

生物学的同等性:使用時に水溶液である静脈注射剤製剤は免除される。

発売元 **株式会社ヤクルト本社**  
東京都港区海岸1-10-30

製造販売元 **高田製薬株式会社**  
さいたま市西区宮前町203番地1