

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[F]
ペメトレキセド点滴静注用500mg[F]
ペメトレキセド点滴静注用800mg[F]

注射用ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物
 PEMETREXED intravenous for drip use

剤形	注射剤（バイアル）
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	100 mg：1 バイアル中、ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 131.1mg（ペメトレキセドとして 108.5 mg）含有 500 mg：1 バイアル中、ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 616.2 mg（ペメトレキセドとして 510 mg）含有 800 mg：1 バイアル中、ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 985.9 mg（ペメトレキセドとして 816 mg）含有
一般名	和名：ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物（JAN） 洋名：Pemetrexed Disodium Hemipentahydrate（JAN）
製造販売承認年月日	2016年2月15日
薬価基準収載	2021年6月18日
発売年月日	2021年9月3日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所 属： 連 絡 先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujipharma.jp/

本 IF は、2021 年 6 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/> 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 年が経過した現在、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か審査・検討することとした。

平成 20 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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。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、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 月改訂)

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	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
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）	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	21
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	23
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	23
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	23
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	24
3. 注射剤の調製法	4	2. 毒性試験	24
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 製剤の各種条件下における安定性	4	1. 規制区分	25
6. 溶解後の安定性	7	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	25
11. 力価	8	7. 容器の材質	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	25
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	9	11. 薬価基準収載年月日	26
1. 効能又は効果	9	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	26
2. 用法及び用量	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
3. 臨床成績	10	14. 再審査期間	26
VI. 薬効薬理に関する項目	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	16. 各種コード	26
2. 薬理作用	16	17. 保険給付上の注意	26
VII. 薬物動態に関する項目	17	XI. 文献	27
1. 血中濃度の推移・測定法	17	1. 引用文献	27
2. 薬物速度論的パラメータ	17	2. その他の参考文献	27
3. 吸収	17	XII. 参考資料	28
4. 分布	17	1. 主な外国での発売状況	28
5. 代謝	17	2. 海外における臨床支援情報	28
6. 排泄	18	XIII. 備考	28
7. トランスポーターに関する情報	18	その他の関連資料	28
8. 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は代謝拮抗薬に分類される抗がん剤の1つで、ピロールピリミジン構造を持ち、還元型葉酸トランスポーター経由で細胞内に輸送され、チミジル酸合成及びプリン生合成の初期段階を阻害し、細胞周期を停止させることで抗腫瘍作用を示す。¹⁾ 本剤の副作用軽減の目的で葉酸及びビタミン B₁₂ が併用される。また、副腎皮質ホルモンを併用することで発疹の発現及び重症化を軽減できる。

本剤は富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発企画し、2021年2月に製造販売承認を受けた。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・薬剤廃棄ロスを減らし、調剤業務が軽減されるように800mgの規格を揃えている。
- ・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。
- ・本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査をしていない。
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。

Ⅱ. 名称に関する項目

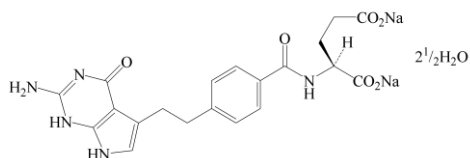
1. 販売名

- (1) 和名 : ペメトレキセド点滴静注用 100 mg 「F」
 ペメトレキセド点滴静注用 500 mg 「F」
 ペメトレキセド点滴静注用 800 mg 「F」
- (2) 洋名 : Pemetrexed intravenous for drip use
- (3) 名称の由来 : 有効成分に係る一般名+剤型+含量+会社名(屋号)に基づく。
 「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

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 Disodium 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 : C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆ · 2¹/₂H₂O
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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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、アセトニトリル、エタノール（99.5）及びアセトンにはほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (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

販売名	ペメトレキセド点滴 静注用 100 mg 「F」	ペメトレキセド点 滴静注用 500 mg 「F」	ペメトレキセド点滴 静注用 800 mg 「F」
有効成分	ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物		
含量 (1 バイアル中)	131.1 mg (ペメトレキセドと して 108.5 mg)	616.2 mg (ペメトレキセド として 510 mg)	985.9 mg (ペメトレキセドと して 816 mg)
添加物	D-マンニトール	106.4mg	500mg
	pH 調節剤	適量	
pH	6.6～7.8 〔25mg(力価)/mL 生理食塩液〕		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1 〔1mg(力価)/mL 生理食塩液〕		
剤形及び色・性状	白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末		
剤形	注射剤 (バイアル)		

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：上記表参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照

(2) 添加物：上記表参照

(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「F」の場合 4.2mL、ペメトレキセド点滴静注用 500mg「F」の場合 20mL、ペメトレキセド点滴静注用 800mg「F」の場合 32mL 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

(1) 加速試験²⁾

最終包装製品を用いた加速試験 (40±2℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月) の結果、ペメトレキセド点滴静注用 100mg「F」、ペメトレキセド点滴静注用 500mg「F」は通常市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

【100mg 製剤】

	0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の凍結乾燥塊であった			
確認試験	適合	—	—	適合
pH	7.10	7.09	7.09	7.11
純度試験 (1)	適合	適合	適合	適合
純度試験 (2)	適合	適合	適合	適合
水分 (%)	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
不溶性異物	適合	—	—	適合
不溶性微粒子	適合	—	—	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
定量値 (%)	100.14	100.00	100.02	99.48

(n=9、平均値)

【500mg 製剤】

	0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の凍結乾燥塊であった			
確認試験	適合	—	—	適合
pH	7.10	7.09	7.10	7.11
純度試験 1)	適合	適合	適合	適合
純度試験 2)	適合	適合	適合	適合
水分 (%)	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
不溶性異物	適合	—	—	適合
不溶性微粒子	適合	—	—	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
定量値 (%)	101.65	101.02	101.31	100.33

(n=9、平均値)

【800mg 製剤】

	0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の凍結乾燥塊であった			
確認試験	適合	—	—	適合
pH	7.11	7.10	7.09	7.11
純度試験 1)	適合	適合	適合	適合
純度試験 2)	適合	適合	適合	適合
水分 (%)	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
不溶性異物	適合	—	—	適合
不溶性微粒子	適合	—	—	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
定量値 (%)	102.07	100.66	101.57	101.07

(n=9、平均値)

(2) 長期保存試験³⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(25±2℃、相対湿度 60±5%、18 ヶ月)の結果、ペメトレキセド点滴静注用 800mg「F」は通常の市場流通下において 18 ヶ月間は安定であることが確認された。

	0 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
性状	白色の凍結乾燥塊又は粉末であった。					
確認試験	適合	—	適合	—	適合	適合
pH	7.09	7.12	7.12	7.15	7.13	7.13
純度試験(1)	適合	—	—	—	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分(%)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	—	適合	—	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	適合	—	適合	適合
不溶性異物	適合	—	適合	—	適合	適合
不溶性微粒子	適合	—	適合	—	適合	適合
無菌試験	適合	—	適合	—	適合	適合
定量値(%)	99.66	99.42	100.02	100.96	100.94	101.39

(3) 光安定性試験⁴⁾

バイアル(ラベルなし)の状態での光安定性試験(25±2℃、なりゆき湿度、D65 ランプ 40001x、総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上)の結果を以下に示す。

【100mg 製剤】

	開始時	2 週間
性状	白色の凍結乾燥塊であった。	
浸透圧比	1.04	1.05
pH	7.13	7.13
純度試験(1)	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合
定量値(%)	100.39	100.35

(n=3、平均値)

【500mg 製剤】

	開始時	2 週間
性状	白色の凍結乾燥塊であった。	
浸透圧比	1.04	1.04
pH	7.14	7.13
純度試験(1)	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合
定量値(%)	99.49	99.78

(n=3、平均値)

【800mg 製剤】

	開始時	2 週間
性状	白色の凍結乾燥塊であった。	
浸透圧比	1.04	1.04
pH	7.13	7.12
純度試験 (1)	適合	適合
純度試験 (2)	適合	適合
定量値 (%)	100.83	100.34

(n=3、平均値)

6. 溶解後の安定性

ペムレキセド点滴静注用 800mg「F」を以下の輸液で、ペムレキセドとして 25mg/mL となるよう調製し、試験試料とした。試験試料は 5℃、暗所にて保存し、外観変化の観察、pH および残存率の測定を行った。

配合薬剤	試験項目	配合直後 (15 分後)	1 時間後	4 時間後	24 時間後	48 時間後
大塚蒸留水 (注射用水)	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
	pH	7.24	—	—	—	7.21
	残存率 (%)	100.00	—	100.02	100.38	100.37
大塚生食注 (生理食塩液)	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
	pH	7.14	—	—	—	7.12
	残存率 (%)	100.00	—	100.51	101.01	100.39
大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
	pH	7.19	—	—	—	7.16
	残存率 (%)	100.00	—	100.09	100.10	99.91
大塚生食注 + 大塚糖液 5% ≪1:1 で調製≫	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
	pH	7.18	—	—	—	7.13
	残存率 (%)	100.00	—	100.22	100.12	99.93
リンゲル液 「オーツカ」 (リンゲル液)	外観	白色微粒子	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
	pH	—	—	—	—	—
	残存率 (%)	—	—	—	—	—
ラクテック注 (乳酸リンゲル液)	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	白色沈殿	白色沈殿
	pH	7.13	—	—	—	—
	残存率 (%)	100.00	—	100.09	—	—

ペムレキセド点滴静注用 800mg「F」を大塚生食注で、ペムレキセドとして 25mg/mL となるよう調製した。この液 4mL を取り、大塚生食注 100mL PLABOTTLE に注入し、試験試料とした。試験試料は 5℃、暗所にて保存し、外観変化の観察、pH および残存率の測定を行った。

配合薬剤	試験項目	配合直後 (15 分後)	1 時間後	4 時間後	24 時間後	48 時間後
大塚生食注 100mL PLABOTTLE (生理食塩液)	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
	pH	6.75	—	—	—	6.67
	残存率 (%)	100.00	—	100.42	100.19	100.65

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合変化表は巻末を参照。

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

紫外可視吸光度測定法

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

該当資料なし

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。[「V-3. 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/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。

《用法及び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 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、ペメトレキセド点滴静注用100mg「F」の場合4.2mL、ペメトレキセド点滴静注用500mg「F」の場合20mL、ペメトレキセド点滴静注用800mg「F」の場合32mL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。

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)

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、ペメ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

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

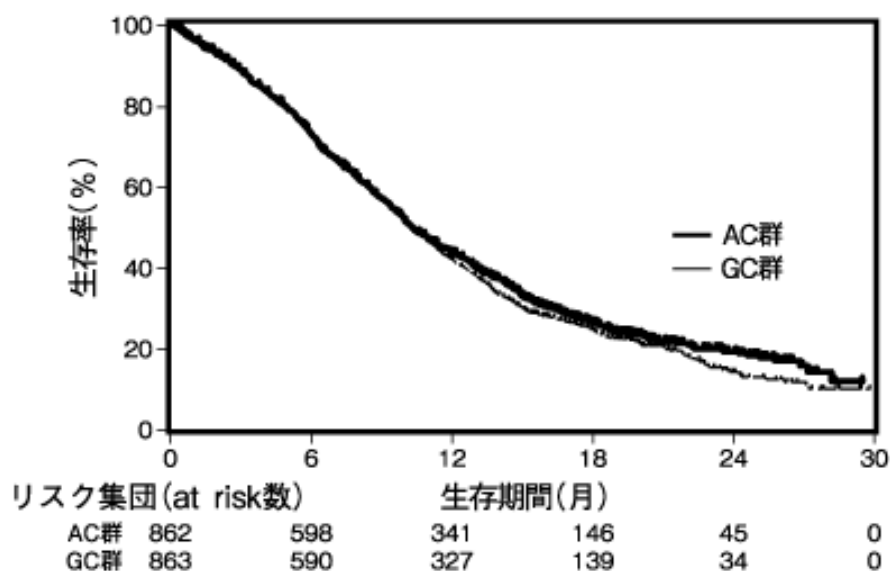


図1) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する生存率の推移

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 ^{1, 2)} （95%信頼区間）
	ペメトレキセド及びシス プラチン併用投与群		ゲムシタビン及びシスプラチ ン併用投与群		
扁平上皮癌 （N=473）	9.4 （8.4-10.2）	N=244	10.8 （9.5-12.1）	N=229	1.23 （1.00-1.51）
腺癌 （N=847）	12.6 （10.7-13.6）	N=436	10.9 （10.2-11.9）	N=411	0.84 （0.71-0.99）
大細胞癌 （N=153）	10.4（8.6-14.1）	N=76	6.7 （5.5-9.0）	N=77	0.67 （0.48-0.96）
その他 ^{注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

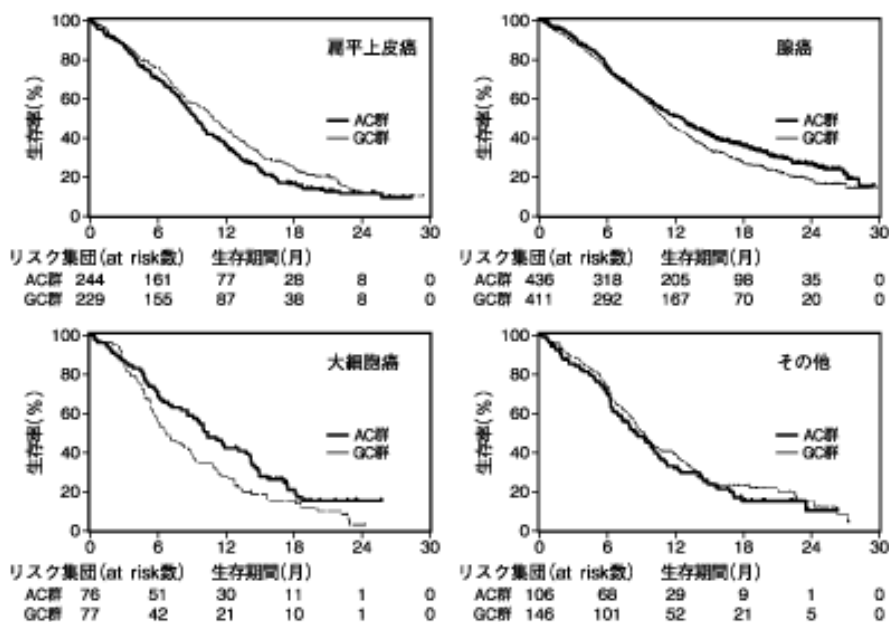


図 2) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移

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

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。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 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

	ペメトレキセド投与群	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）

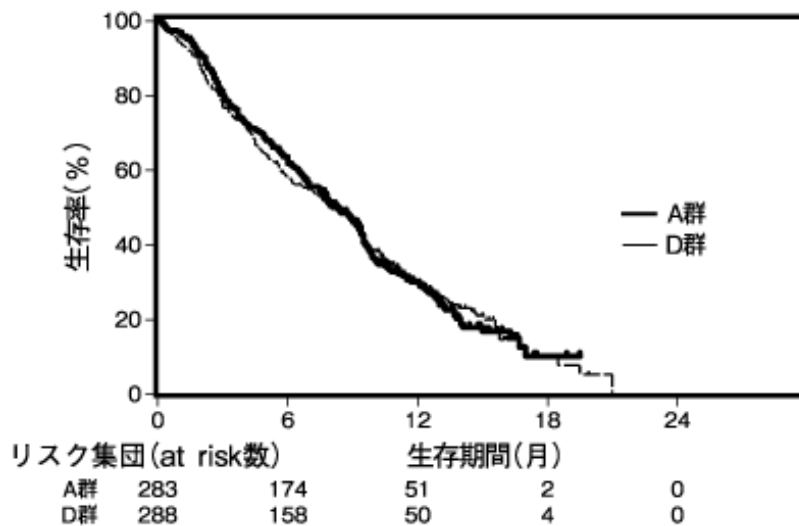


図 3) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移

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 ^{注1, 2)} （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 ^{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わからなかった症例等を含む

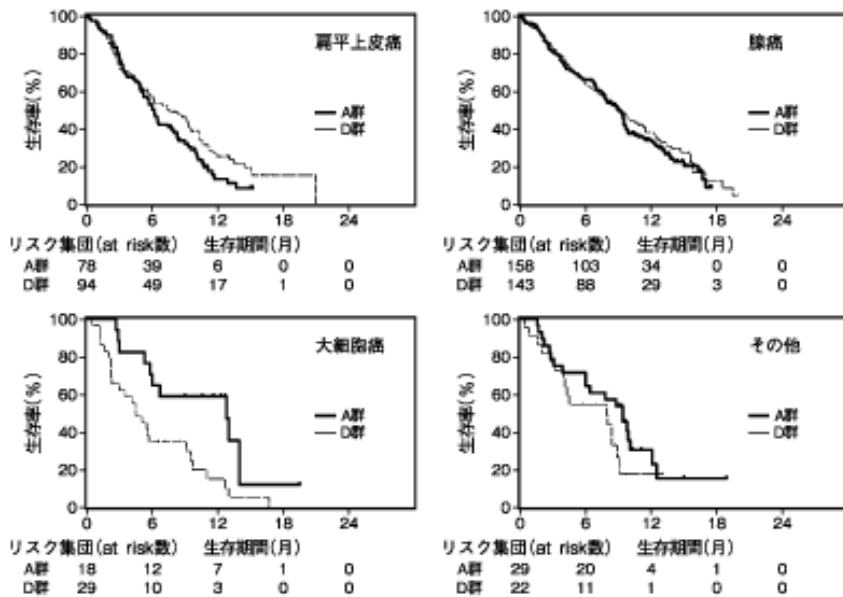


図 4) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移

A 群：ペメトレキセド投与群

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、ペメトレキセド投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾンを1回4mg、1日2回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次のペメ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：忍容性試験
該当資料なし
- (4) 探索的試験：用量反応探索試験
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. 臨床成績 (2) 臨床効果 2) 外国臨床試験」の項参照
 - 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、ホリナート

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

ペメトレキサートは主に還元型葉酸トランスポーター経路で細胞内に輸送され、ポリグルタミン酸塩に変換される。ペメトレキサート及びそのポリグルタミン酸塩は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、ジヒドロ葉酸レダクターゼ及びチミジル酸シンターゼなどのプリンヌクレオチドやチミジル酸生合成経路に関わる複数の酵素を阻害することで DNA 合成や RNA 合成を阻害すると考えられている。

(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：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
- (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

還元型葉酸トランスポーター経由で細胞内に輸送される。¹⁾

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（次の患者には投与しないこと）】

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。[「Ⅷ-4. 用法・用量に関する使用上の注意」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。[「Ⅷ-5. 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。[「Ⅷ-6. 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 [骨髄抑制が悪化し、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女性 [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-1. 効能又は効果」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-2. 用法及び用量」の項参照

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

- (1) 発疹が高頻度にかかるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。[「V-3. 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 (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。

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（頻度不明）

重大な副作用（頻度不明）

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

	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、 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、じん麻疹
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	けん怠感、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」の項参照

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女性には投与しないこと。[子宮収縮作用により、子宮内胎児死亡、流産のおそれがある。]
- (2) 授乳中の女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[類薬で母乳中へ移行することが報告されている。]

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

該当資料なし

13. 過量投与

徴候・症状：過量投与时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。

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

特になし

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 : 該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性 : 該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

100mg、500 mg：使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

800 mg：使用期限 30 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

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

特になし

(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 14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ペメトレキセド点滴静注用 100 mg 「F」：1 バイアル

ペメトレキセド点滴静注用 500 mg 「F」：1 バイアル

ペメトレキセド点滴静注用 800 mg 「F」：1 バイアル

7. 容器の材質

外箱 ：紙

アンプル ：無色ガラス

8. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

アリムタ®注射用 100 mg、500 mg（イーライリリー）

<同効薬>

悪性胸膜中皮腫：ニボルマブ、イピリムマブ

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、ゲムシタピン等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
ペメトレキセド点滴静注用 100 mg 「F」	2016年2月15日	22800AMX00237000
ペメトレキセド点滴静注用 500 mg 「F」		22800AMX00238000
ペメトレキセド点滴静注用 800 mg 「F」		22800AMX00239000

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

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁)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用 100 mg 「F」	128689201	4229401D2034	622868901
ペメトレキセド点滴静注用 500 mg 「F」	128690801	4229401D1038	622869001
ペメトレキセド点滴静注用 800 mg 「F」	128691501	4229401D3022	622869101

17. 保険給付上の注意

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

X I . 文 献

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-薬物治療の基礎と臨床-下巻 (廣川書店)
2013、2196-2202
- 2) 社内資料 (加速試験)
- 3) 社内資料 (長期保存試験)
- 4) 社内資料 (光苛酷試験)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

該当しない

(2) 小児への投与に関する情報

該当しない

X III. 備考

その他の関連資料

別紙：配合変化表

ペムレキセド点滴静注用「F」配合変化試験

ペムレキセド点滴静注用 800mg「F」を生理食塩液で溶解し、ペムレキセドとして 20mg/mL となるよう調製した。この液 5mL と以下の薬剤 5mL を配合し、試験試料とした。
試験試料は、室温、室内散光下にて保存し、外観変化の観察、pH 及び残存率の測定を行った。

分類	配合薬剤	配合薬剤の調製方法	試験項目	配合直後 (15 分後)	1 時間後	4 時間後	24 時間後
輸液	大塚蒸留水 (注射用水)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
			pH	7.05	—	—	6.95
			残存率(%)	100.00	—	100.41	100.17
	大塚生食注 (生理食塩液)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
			pH	6.99	—	—	6.90
			残存率(%)	100.00	—	100.07	100.10
	大塚糖液 5% (5%ブドウ糖液)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
			pH	7.01	—	—	6.91
			残存率(%)	100.00	—	100.76	100.65
	ソリタ-T3 号輸液 (乳酸ナトリウム・無機塩類・ 糖類剤)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
			pH	6.68	—	—	6.66
			残存率(%)	100.00	—	99.90	99.82
	フィジオゾール 3 号輸液 (乳酸ナトリウム・無機塩類・ 糖類剤)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
			pH	6.05	—	—	6.01
			残存率(%)	100.00	—	100.10	99.44
	ポタコール R 輸液 (乳酸リンゲル液 マルトース加)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	白色沈殿
			pH	6.01	—	—	—
			残存率(%)	100.00	—	99.59	—
	マンニトール S 注射液 (D-ソルビトール・D-マンニトール)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
			pH	6.98	—	—	6.85
			残存率(%)	100.00	—	99.32	99.04
	ラクテック注 (乳酸リンゲル液)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	白色微粒子
			pH	6.97	—	—	—
			残存率(%)	100.00	—	100.20	—
リンゲル液「オーツカ」 (リンゲル液)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	白色沈殿	
		pH	6.98	—	—	—	
		残存率(%)	100.00	—	100.34	—	
循環器官用薬	20%マンニトール 注射液「YD」 (D-マンニトール)	原液	外観	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明	無色または 微黄色澄明
			pH	6.97	—	—	6.90
			残存率(%)	100.00	—	100.54	100.23

分類	配合薬剤	配合薬剤の調製方法	試験項目	配合直後(15分後)	1時間後	4時間後	24時間後
消化器官用薬	アロキシ静注 0.75mg (パロノセトロン塩酸塩)	原液	外観	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	微黄緑色澄明
			pH	5.46	—	—	5.45
			残存率(%)	100.00	—	99.69	98.84
	カイトリル注 3mg (グラニセトロン塩酸塩)	原液	外観	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明
			pH	5.87	—	—	5.89
			残存率(%)	100.00	—	99.89	98.93
	ゾフラン注 4 (オンダンセトロン塩酸塩)	大塚糖液 5% で 2 倍希釈	外観	無色または微黄色澄明	白色うすもや状微小粒子	白色沈殿	白色沈殿
			pH	5.98	—	—	—
			残存率(%)	100.00	—	—	—
	プリンペラン注射液 10mg (塩酸メクロプラミド)	原液	外観	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明
			pH	5.92	—	—	5.52
			残存率(%)	100.00	—	97.17	88.38
	プロイメンド点滴静注用 150mg (ホスアプレピタントメグルミン)	大塚生食注 で 3mg/mL に 調製	外観	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明
			pH	7.66	—	—	7.43
			残存率(%)	100.00	—	99.89	100.13
副腎ホルモン剤	デカドロン注射液 3.3mg (デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム)	原液	外観	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明
			pH	7.76	—	—	7.75
			残存率(%)	100.00	—	99.72	98.00
	デキサート注射液 3.3mg (デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム)	原液	外観	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明
			pH	7.93	—	—	7.98
			残存率(%)	100.00	—	99.01	97.33
腫瘍用薬	パラプラチン注射液 50mg (カルボプラチン)	大塚糖液 5% で 2 倍希釈	外観	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明
			pH	6.96	—	—	6.91
			残存率(%)	100.00	—	100.06	98.52
	ブリプラチン注 10mg (シスプラチン)	原液	外観	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	微橙色澄明
			pH	5.91	—	—	5.90
			残存率(%)	100.00	—	100.00	98.52
	ランダ注 10mg/20mL (シスプラチン)	原液	外観	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明	無色または微黄色澄明
			pH	6.67	—	—	6.65
			残存率(%)	100.00	—	100.30	99.04