医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物

ペメトレキセド点滴静注液100mg「トーワ」
ペメトレキセド点滴静注液500mg「トーワ」
ペメトレキセド点滴静注液800mg「トーワ」

PEMETREXED INTRAVENOUS INFUSION 100mg “TOWA” / INTRAVENOUS INFUSION 500mg “TOWA” / INTRAVENOUS INFUSION 800mg “TOWA”

販売名	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」	ペメトレキセド点滴静注液800mg「トーワ」
剤形	水性注射剤		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	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）	1バイアル（32mL）中ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物966.6mg(ペメトレキセドとして800mg）
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		2024年 8月 15日
薬価基準収載年月日	2021年6月18日		2024年12月　6日
販売開始年月日	2021年7月12日		2024年12月　6日
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 発売：東和薬品株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部DIセンター TEL　0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/		

本IFは2025年6月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

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

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

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

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

Ⅴ. 治療に関する項目 ……11
1．効能又は効果 ……11
2．効能又は効果に関連する注意 ……11
3．用法及び用量 ……11
4．用法及び用量に関連する注意 ……11
5．臨床成績 ……13

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……20
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……20
2．薬理作用 ……20

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……21
1．血中濃度の推移 ……21
2．薬物速度論的パラメータ ……21
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……21
4．吸収 ……22
5．分布 ……22
6．代謝 ……22
7．排泄 ……23
8．トランスポーターに関する情報 ……23
9．透析等による除去率 ……23
10. 特定の背景を有する患者 ……23
11. その他 ……23

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……24
1．警告内容とその理由 ……24
2．禁忌内容とその理由 ……24
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……24
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……24
5．重要な基本的注意とその理由 ……24
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……25
7．相互作用 ……26
8．副作用 ……26
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……27
10. 過量投与 ……27
11. 適用上の注意 ……28
12. その他の注意 ……28

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……29
1．薬理試験 ……29
2．毒性試験 ……29

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……30
1．規制区分 ……30
2．有効期間 ……30
3．包装状態での貯法 ……30
4．取扱い上の注意 ……30
5．患者向け資材 ……30
6．同一成分・同効薬 ……30
7．国際誕生年月日 ……30
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……30
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ……31
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……32
11. 再審査期間 ……32
12. 投薬期間制限に関する情報 ……32
13. 各種コード ……32
14. 保険給付上の注意 ……32

ⅩⅠ. 文献 ……33
1．引用文献 ……33
2．その他の参考文献 ……33

ⅩⅡ. 参考資料 ……33
1．主な外国での発売状況 ……33
2．海外における臨床支援情報 ……34

ⅩⅢ. 備考 ……35
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ……35
2．その他の関連資料 ……35

略 語 表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
DHFR	ジヒドロ葉酸レダクターゼ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GARFT	グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ
G-CSF	顆粒球コロニー形成刺激因子
LDH	乳酸脱水素酵素
PR	部分奏効
PS	performance status
TS	チミジル酸シンターゼ

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

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薬であり、本邦では 2007 年（凍結乾燥製剤）に製造販売されている。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。

また、ペメトレキセド点滴静注液 800mg「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、加速試験を実施し、2024 年 8 月に承認を取得、2024 年 12 月に発売した。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は、ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物を有効成分とする代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤であり「悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法」の効能又は効果を有する。（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(2) 重大な副作用として骨髄抑制、感染症、間質性肺炎、ショック、アナフィラキシー、重度の下痢、脱水、腎不全、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されている。（「Ⅷ．8．(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

・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」、「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

・800mg を含量追加

・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．取扱い上の注意」の項参照）

・ラベル裏側に製品名・含量を表示（800mg）

４．適正使用に関して周知すべき特性

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

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和　　名

ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」
ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」
ペメトレキセド点滴静注液 800mg「トーワ」

(2) 洋　　名

PEMETREXED INTRAVENOUS INFUSION 100mg “TOWA”
PEMETREXED INTRAVENOUS INFUSION 500mg “TOWA”
PEMETREXED INTRAVENOUS INFUSION 800mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トーワ」
〔「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）

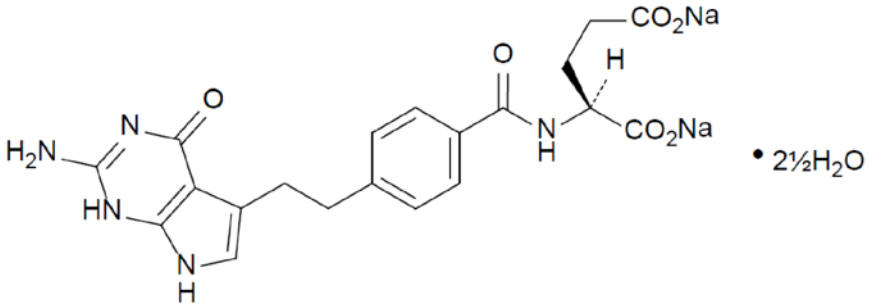
(2) 洋　　名（命名法）

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）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末又は塊を含む粉末

(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、定量法

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

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

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.3～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.8～1.1

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：窒素置換

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	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」	ペメトレキセド 点滴静注液 800mg 「トーワ」
有効成分	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）	1 バイアル(32mL)中 ペメトレキセドナトリウム ヘミペンタ水和物… 966.6mg （ペメトレキセドとして 800mg）
添加剤	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	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	アスコルビン酸　3.2mg L-システイン塩酸塩水和物 7.68mg アルファチオグリセリン 11.52mg D-マンニトール　800mg クエン酸ナトリウム水和物 32mg pH 調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム）　適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性

ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」

(1) 加速試験 [1)]

包装形態：無色ガラスバイアルに入れプラスチックフィルムで包装した製品(脱酸素剤入り)
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	規格内	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	規格内	同左
採取容量	規格内	同左
不溶性異物	規格内	同左
不溶性微粒子	規格内	同左
無菌試験	規格内	同左
含量(%)	99.66～101.10	99.03～101.22

(2) 長期保存試験 [2)]

包装形態：無色ガラスバイアルに入れプラスチックフィルムで包装した製品(脱酸素剤入り)
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	規格内	同左
浸透圧比	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	規格内	同左
採取容量	規格内	同左
不溶性異物	規格内	同左
不溶性微粒子	規格内	同左
無菌試験	規格内	同左
含量(%)	99.66～101.10	100.73～101.49

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」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3) **光安定性試験** [3)]

保存形態：一次包装：無色ガラスバイアル
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	規格内	－	－	規格内	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	規格内	同左	同左	同左	同左
不溶性微粒子	規格内	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

光安定性試験の結果、ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」は、各保存形態において、120 万 lx・hr まで規格に適合した。

ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」

(1) **加速試験** [4)]

包装形態：無色ガラスバイアルに入れプラスチックフィルムで包装した製品(脱酸素剤入り)
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	規格内	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	規格内	同左
採取容量	規格内	同左
不溶性異物	規格内	同左
不溶性微粒子	規格内	同左
無菌試験	規格内	同左
含量(%)	99.49～101.29	98.61～101.09

(2) **長期保存試験** [5)]

包装形態：無色ガラスバイアルに入れプラスチックフィルムで包装した製品(脱酸素剤入り)
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	規格内	同左
浸透圧比	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	規格内	同左
採取容量	規格内	同左
不溶性異物	規格内	同左
不溶性微粒子	規格内	同左
無菌試験	規格内	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 500mg「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3) **光安定性試験** [6)]

保存形態：一次包装：無色ガラスバイアル
　　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	規格内	－	－	規格内	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	規格内	同左	同左	同左	同左
不溶性微粒子	規格内	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

光安定性試験の結果、ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」は、各保存形態において、120 万 lx・hr まで規格に適合した。

ペメトレキセド点滴静注液 800mg「トーワ」

(1) 加速試験 [7)]

包装形態：無色ガラスバイアルに入れプラスチックフィルムで包装した製品(脱酸素剤入り)
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	規格内	同左
浸透圧比	0.9～1.0	0.9～1.0
pH	7.7	7.6～7.7
純度試験	規格内	同左
エンドトキシン	規格内	同左
採取容量	規格内	同左
不溶性異物	規格内	同左
不溶性微粒子	規格内	同左
無菌試験	規格内	同左
含量(%)	98.2～99.2	99.1～99.4

ペメトレキセド点滴静注液 800mg「トーワ」(800mg 製剤)は、ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」(100mg 製剤)と容れ目違いの製剤である。
800mg 製剤の最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)、100mg 製剤の最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月) [1)]及び長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3 年) [2)]の結果、800mg 製剤は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推察された。

7．調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

9．溶出性

該当しない

10．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本製品は酸素の流入を防止する酸素非透過性特殊フィルム（ガスバリア性フィルム）を用いたピロー包装としている。(「Ⅹ．4．取り扱い上の注意」の項参照)
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。

(2) 包装

〈ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」〉

1 バイアル

〈ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」〉

1 バイアル

〈ペメトレキセド点滴静注液 800mg「トーワ」〉

1 バイアル

(3) 予備容量
該当資料なし

(4) 容器の材質
バイアル：ガラス
ゴム栓　：塩素化ブチルゴム
キャップ：アルミ
ピロー　：プラスチック

11. 別途提供される資材類
該当資料なし

12. その他
該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

１. 効能又は効果

4. 効能又は効果
○悪性胸膜中皮腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法

２. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
〈悪性胸膜中皮腫〉
5.2 がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.3 扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。［17.1.5 参照］
〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6、17.1.7 参照］

３. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈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^2（体表面積）を 10 分間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
通常、成人にはペメトレキセドとして、1 日 1 回 500mg/m^2（体表面積）を 10 分間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1 日 1 回 500mg/m^2（体表面積）を 10 分間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとし、最大 4 コース投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B_{12} を投与すること。
・葉酸:本剤初回投与の 7 日以上前から葉酸として 1 日 1 回 0.5mg を連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から 22 日目まで可能な限り葉酸を投与する。
・ビタミン B_{12}:本剤初回投与の少なくとも 7 日前に、ビタミン B_{12} として 1 回 1mg を筋肉内投

与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後 22 日目まで 9 週ごと（3 コースごと）に 1 回投与する。［1.2 参照］

7.2 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。

減量に関する推奨事項-次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表 1、2、3 のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。

表 1）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/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。

〈悪性胸膜中皮腫〉

7.3 シスプラチンは本剤投与 30 分後に 75mg/m^2（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの電子添文に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

7.4 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びカルボプラチンと併用する際の用法及び用量は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の電子添文を参照すること。

7.5 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

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

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈悪性胸膜中皮腫〉

国内第 I/II 相試験

悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第 I/II 相試験[注 18)] において、ペメトレキセド 500mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² を投与された症例の奏効率は 36.8%（19 例中 PR7 例）であった。

本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 25 例中 1 例に認められた。安全性評価対象 25 例中に認められた主な有害事象は、悪心（96.0%）、ヘモグロビン減少（96.0%）、食欲不振（88.0%）、赤血球減少（88.0%）、好中球減少（84.0%）、白血球減少（80.0%）、嘔吐（72.0%）、リンパ球減少（68.0%）、血中尿素増加（64.0%）、倦怠感（60.0%）、体重減少（60.0%）であった[8),9)]。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

化学療法既治療患者を対象とした国内第 II 相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第 II 相試験[注 18)] において、ペメトレキセド 500mg/m² を投与された症例の奏効率は 18.5%（108 例中 PR20 例）であった。ペメトレキセド（500mg/m² 又は 1,000mg/m²[注 4)] 投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 226 例中 1 例に認められた[10)]。

注 4）本剤の承認された 1 回用量は、500mg/m²（体表面積）である。

注 18）発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、ペメトレキセド投与の前日から投与の翌日までの 3 日間、デキサメタゾンを 1 回 4mg、1 日 2 回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回のペメトレキセド投与時から外国臨床試験の用法・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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈悪性胸膜中皮腫〉

化学療法未治療患者を対象とした外国第 III 相試験

悪性胸膜中皮腫患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか 20 ヵ国で実施された第 III 相試験[注 18)] における、ペメトレキセド 500mg/m² 及びシスプラチン併用投与群 75mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² 単独投与群（未承認）[注 1)] の成績は、次表のとおりであった。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施した[11),12)]。

表 1）外国第 III 相試験における悪性胸膜中皮腫患者に対する効果

	ペメトレキセド及び シスプラチン併用投与群	シスプラチン 単独投与群[注1)]
N[注2)]	226	222
生存期間中央値 （月）	12.1	9.3
	p値=0.020[注3)]	

注 1）シスプラチン単独投与群（未承認）:21 日を 1 コースとして第 1 日目に、シスプラチン 75mg/m² を投与

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

注 3）ログランク検定（優越性に関する検定）

注 18）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、ペメトセキセド投与の前日から投与の翌日までの 3 日間、デキサメタゾンを 1 回 4mg、1 日 2 回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回のペメトセ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。

ペメトレキセドとシスプラチンの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 226 例中 3 例に認められ、いずれも葉酸及びビタミン B_{12} が併用投与されていない症例であった[9),12)]。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

① 化学療法既治療患者を対象とした外国第 III 相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に米国ほか 23 ヵ国で実施された第 III 相試験[注18)]における、ペメトレキセド 500mg/m² 投与群及びドセタキセル 75mg/m² 投与群[注12)]の成績は、次表及び図のとおりであった[13)]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

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

	ペメトレキセド投与群	ドセタキセル投与群[注12)]
N[注13)]	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14)]	

注 12）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 13）すべての無作為割付された症例
注 14）ワルド検定（非劣性に関する検定）

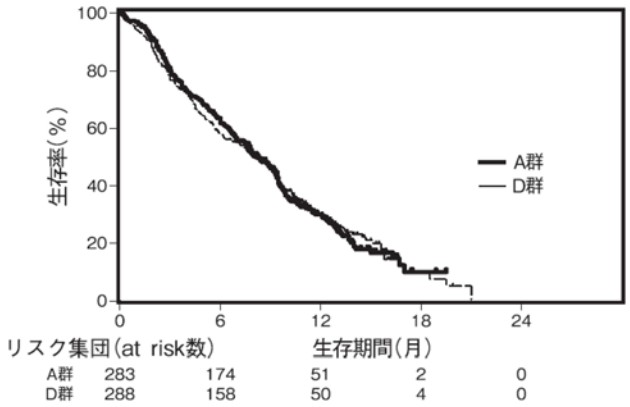


図 1）外国第 III 相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移
A 群:ペメトレキセド投与群
D 群:ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[14]。

表 5）外国第 III 相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別の効果

組織型別部分集団	生存期間中央値（月）(95%信頼区間)				ハザード比[注15),注16)] (95%信頼区間)
	ペメトレキセド投与群		ドセタキセル投与群		
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17)] (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 15）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投与群に比較して生存期間が長いことを示す

注 16）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 17）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

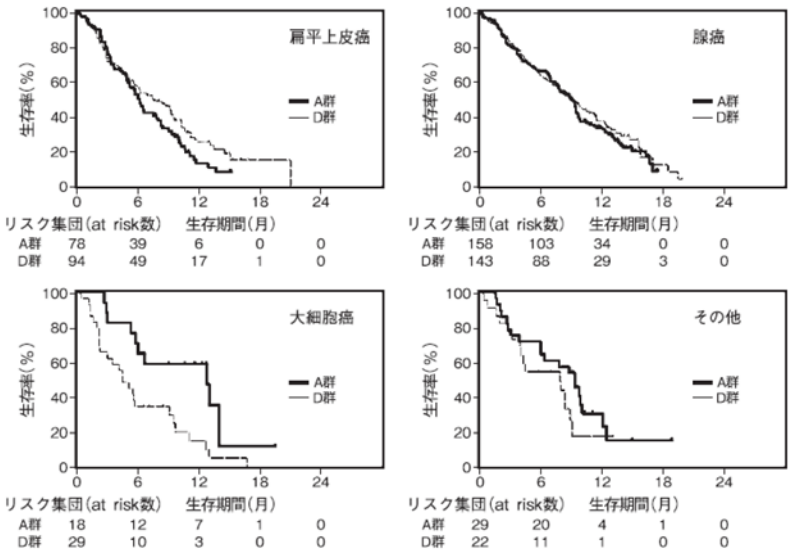


図 2）外国第 III 相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移

A 群:ペメトレキセド投与群

D 群:ドセタキセル投与群

ペメトレキセド単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 265 例中 3 例に認められた。安全性評価対象 265 例中に認められた主な副作用は、疲労（34.0%）、悪心（30.9%）、食欲不振（21.9%）であった。

② 化学療法未治療患者を対象とした外国第 III 相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）を対象に米国等で実施された第 III 相試験[注18)]における、ペメトレキセド 500mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² 併用投与群とゲムシタビン 1,250mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² 併用投与群の成績は、次表のとおりであった。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[15),16)]。

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

	ペメトレキセド及び シスプラチン併用投与群[注5)]	ゲムシタビン及び シスプラチン併用投与群[注6)]
N[注7)]	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8)]	

注 5）ペメトレキセド及びシスプラチン併用投与群:21 日を 1 コースとして第 1 日目に、ペメトレキセド 500mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² を投与

注 6）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 1,250mg/m² 及び第 1 日目にシスプラチン 75mg/m² を投与

注 7）すべての無作為割付された症例

注 8）共変量として ECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表に示す[14),16)]。

表 3）外国第 III 相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別の効果

組織型別 部分集団	生存期間中央値（月） (95%信頼区間)				ハザード比[注9)，注10)] (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11)] (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 9）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 10）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 11）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

注 18）発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、ペメトレキセド投与の前日から投与の翌日までの 3 日間、デキサメタゾンを 1 回 4mg、1 日 2 回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回のペメトレキセド投与時から外国臨床試験の用法・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。

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

① 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-55/CA209816 試験）

臨床病期ⅠB（腫瘍径が 4cm 以上）、Ⅱ又はⅢA の非小細胞肺癌の術前患者[注19)] 358 例（日本人患者 68 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法併用（N+C 併用）[注20)] 群 179 例、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群 179 例）を対象に、化学療法を対照として、N+C 併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである無イベント生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+C 併用群で 31.57［30.16～推定不能］ヵ月、化学療法群で 20.80［14.03～26.71］ヵ月であり、N+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63［97.38%信頼区間：0.43～0.91］、p=0.0052［層別 log-rank 検定］、2021 年 9 月 8 日データカットオフ）。

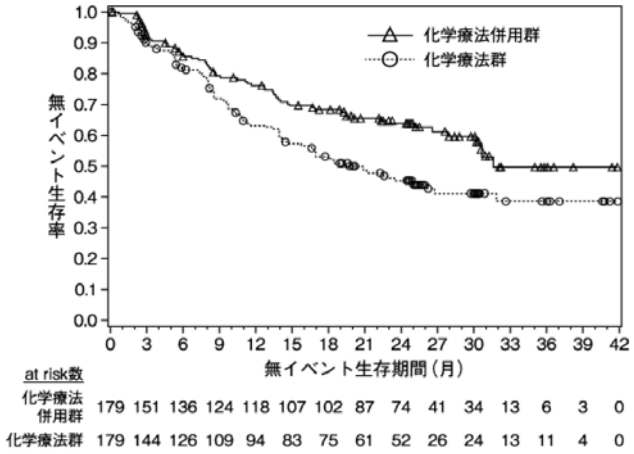


図 3）国際共同第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌の術前患者に対する無イベント生存率の推移

ニボルマブ（遺伝子組換え）、ペメトレキセド及びシスプラチン[注20)] が併用投与された患者における安全性評価対象 83 例中 61 例（73.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 30 例（36.1%）、便秘 21 例（25.3%）、食欲減退 15 例（18.1%）、倦怠感 10 例（12.0%）、発疹 10 例（12.0%）、好中球減少症 9 例（10.8%）、無力症 9 例（10.8%）であった（2022 年 9 月 6 日データカットオフ）。

注 19）臨床病期は American Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第 7 版）に基づく。 *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

注 20）扁平上皮癌に対しては、ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg、ゲムシタビン 1 回 1,000 若しくは 1,250mg/m²、シスプラチン 1 回 75mg/m² を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注、又はニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg、パクリタキセル 1 回 175 若しくは 200mg/m²、カルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6（mg/mL・min）を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル 1 日目及び 8 日目に点滴静注した。 非扁平上皮癌に対しては、ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg、ペメトレキセド 1 回 500mg/m²、シスプラチン 1 回 75mg/m² を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注、又はニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg、パクリタキセル 1 回 175 若しくは 200mg/m²、カルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6（mg/mL・min）を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注した。 なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6（mg/mL・min）に変更可能とされた。 併用投与時においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し、化学療法はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から約 30 分の間隔をおいて投与を開始した。

② 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671 試験）

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

との併用療法、及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ単独療法は、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与と比較して OS 及び EFS を有意に延長した（表 6、図 4 及び図 5）。
ペムブロリズマブ、ペメトレキセド及びシスプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例 222 例中 216 例（97.3%）（日本人 22 例中 22 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 127 例（57.2%）、好中球数減少 87 例（39.2%）、疲労 66 例（29.7%）、貧血 63 例（28.4%）、便秘 63 例（28.4%）、白血球数減少 58 例（26.1%）及び食欲減退 54 例（24.3%）であった（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）。［5.4、7.5 参照］

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

表 6）有効性成績（KEYNOTE-671 試験）

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

注 22）術前補助療法としてペムブロリズマブ 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法を最大 4 コース併用し、術後補助療法としてペムブロリズマブ 200mg Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 13 コース投与した［扁平上皮非小細胞肺癌：ゲムシタビン 1,000mg/m^2（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、シスプラチン 75mg/m^2（1 コース 21 日間、各コースの 1 日目に投与）を投与。非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセド 500mg/m^2、シスプラチン 75mg/m^2 を Q3W で各コースの 1 日目に投与］。

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

注 24）中間解析時のデータ：2023 年 7 月 10 日カットオフ

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

注 26）層別ログランク検定

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

NE：Not Estimated

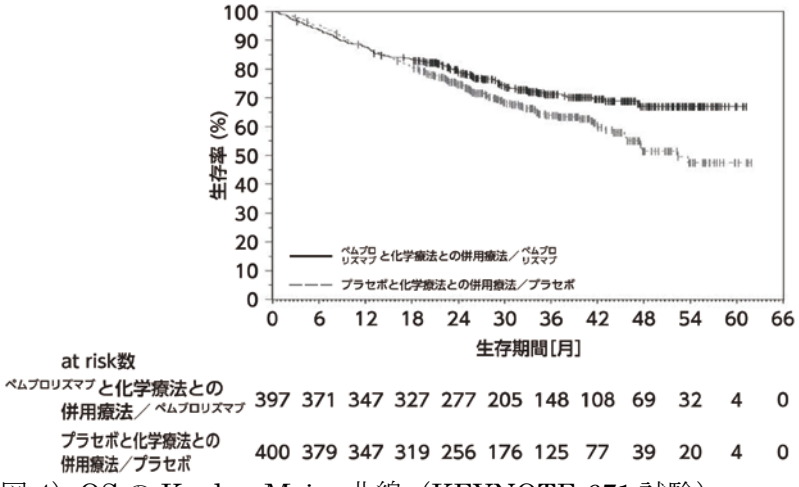
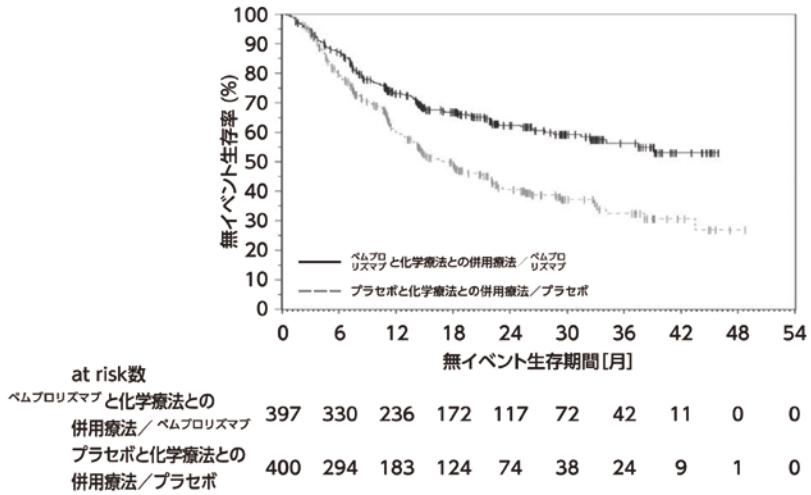


図 4）OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-671 試験）



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

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

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

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）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ペメトレキセドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することにより DNA 合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。ペメトレキセドは細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け[18),19)]、チミジル酸シンターゼ（TS）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（GARFT）などを阻害する[20)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

ペメトレキセドはヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し[21)]、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果の増強がみられた[22)]。また、各種ヒト由来非小細胞肺癌株（細気管支肺胞上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、扁平上皮癌）に対しても腫瘍増殖抑制作用を示した[23),24)]。

2) *In vivo* 試験

ペメトレキセドは、皮下にヒト由来非小細胞肺癌（H2122 腺癌）を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制した。また、同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットにおいて延命作用を示した[23),24)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中濃度

各種悪性腫瘍患者 31 例にペメトレキセドを 300～1,200mg/m^2 注)の用量範囲で 21 日ごとに 10 分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は 2.74 時間（範囲:2.28～3.62 時間）であった。このときの血漿クリアランスは 53.0～109mL/min、定常状態分布容積は 10.6～14.8L であった。第 1 コース及び第 2 コース間で血漿中濃度に差は認められなかった[25),26)]。

注）本剤の承認された 1 回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

葉酸とビタミン B_{12} の併用は、ペメトレキセドの単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時ともペメトレキセドの血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、ペメトレキセドとシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった[27)]（外国人データ）。

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ．1．(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ．1．(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

腎機能障害患者

日本人患者計と外国人患者の統合解析により、ペメトレキセドの薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス 45mL/min）にペメトレキセド 500mg/m^2 を投与した場合、腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス 90mL/min）に比較して、ペメトレキセドの血漿クリアランスが 32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が 48%増大すると予測された[28]。

４．吸収

該当しない

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

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

＜参考＞組織分布（マウス）

マウスに ^{14}C 標識体 20mg/kg を単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与 1 時間後には、尿、胆のう内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、ペメトレキセドが投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された[29)-31)]。

(6) 血漿蛋白結合率

ペメトレキセドのヒト蛋白結合率は約 80%であった。また、ペメトレキセドのヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった[32)]（*in vitro*）。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ペメトレキセドは主として尿中へ未変化体として排泄されることから[25)]、代謝をほとんど受けないと推察された。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

各種悪性腫瘍患者 31 例にペメトレキセドを 300～1,200mg/m^2 注) の用量範囲で 21 日ごとに 10 分間点滴静注した。ペメトレキセドは点滴静注後 24 時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後 72 時間までの累積尿中未変化体排泄率は 75.2%（64.5～82.7%）であった[25),26)]。

注）本剤の承認された 1 回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 警告
1.1 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミン B_{12} の投与のもとに本剤を投与すること。[7.1 参照]
1.3 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[9.2 参照]
1.4 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。[9.1.3 参照]
1.5 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。［17.1.1-17.1.5 参照］
8.2 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。［9.1.1、11.1.1 参照］
8.3 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［1.5、9.1.2、11.1.3 参照］
8.4 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。［9.2.1 参照］

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

［8.2 参照］

9.1.2 間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者

［8.3 参照］

9.1.3 胸水又は腹水が認められる患者

多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されている。［1.4 参照］

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤は主として腎より排泄される。腎機能障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニンクリアランスが 45mL/min 未満の患者は臨床試験では除外されている。［1.3 参照］

9.2.1 重度の腎機能障害患者

［8.4 参照］

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

臨床試験では除外されている。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験で雄性生殖器に対する影響（マウス:精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ:精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されている。

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

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

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。［2.3、9.4.2、9.4.3 参照］

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁中への移行については不明である。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

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

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、 ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

8．副作用

11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制
白血球減少（71.6%）、好中球減少（64.4%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、リンパ球減少（51.1%）、血小板減少（46.2%）、貧血（頻度不明）、発熱性好中球減少（頻度不明）、汎血球減少症（頻度不明）があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.2 感染症
敗血症（頻度不明）、肺炎（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 間質性肺炎（3.6%）
肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）
呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 重度の下痢（1.3%）

11.1.6 脱水（1.3%）
異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。

11.1.7 腎不全
クレアチニン上昇（7.1%）、腎不全（頻度不明）、クレアチニンクリアランス低下（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性	
精神 神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害	
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎	
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈	
血管障害		ほてり	潮紅	
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎、消化不良	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎	大腸炎
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、血中 LDH 上昇、血中 Al-P 上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇	尿中ウロビリン陽性	
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑、蕁麻疹	
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN 上昇	総蛋白増加	
その他	倦怠感、発熱、CRP 上昇	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応/過敏症	放射線照射リコール反応、溶血性貧血

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.1 症状

主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。

13.2 処置

症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 本剤の希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。[9.4.2、9.4.3 参照]

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

「Ⅷ. 12. (2)非臨床試験に基づく情報」の項参照

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 6. (4)生殖能を有する者」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存（凍結を避けること）

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

・ペメトレキセド単剤療法を受けられる患者さんとご家族の方へ 非小細胞肺癌（NSCLC）

・ペメトレキセド+シスプラチン併用療法を受けられる患者さんとご家族の方へ 非小細胞肺癌（NSCLC）

・ペメトレキセド+カルボプラチン併用療法を受けられる患者さんとご家族の方へ 非小細胞肺癌（NSCLC）

・ペメトレキセド維持療法を受けられる患者さんとご家族の方へ 非小細胞肺癌（NSCLC）

・ペメトレキセド+シスプラチン併用療法を受けられる患者さんとご家族の方へ 悪性胸膜中皮腫（MPM）

（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アリムタ注射用 100mg/500mg

7. 国際誕生年月日

2004年2月4日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年　月　日	承認番号	薬価基準収載 年　月　日	販売開始 年 月 日
ペメトレキセド点滴静注液100mg「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00094000	2021年6月18日	2021年7月12日
ペメトレキセド点滴静注液500mg「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00095000	2021年6月18日	2021年7月12日
ペメトレキセド点滴静注液800mg「トーワ」	2024年8月15日	30600AMX00206000	2024年12月6日	2024年12月6日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ペメトレキセド点滴静注液 100mg/500mg「トーワ」

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2024 年 1 月 31 日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能又は効果	（略） （該当する記載なし）	（略） ○扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法
用法及び用量	（略） （該当する記載なし）	（略） 〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉 ニボルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1 日 1 回 500mg/m²（体表面積）を 10 分間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとし、3 コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

ペメトレキセド点滴静注液 800mg「トーワ」

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2024 年 11 月 27 日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能又は効果	（略） （該当する記載なし）	（略） ○扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法
用法及び用量	（略） （該当する記載なし）	（略） 〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉 ニボルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1 日 1 回 500mg/m²（体表面積）を 10 分間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとし、3 コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

ペメトレキセド点滴静注液 100mg/500mg/800mg「トーワ」
用法及び用量変更年月日：2025 年 1 月 22 日
内容：以下の下線部分を変更した。

	旧	新
用法及び用量	（略） 〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉 ニボルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、3コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	（略） 〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、最大4コース投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トーワ」	4229401A1040	4229401A1040	128530701	622853001
ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トーワ」	4229401A2046	4229401A2046	128531401	622853101
ペメトレキセド点滴静注液 800mg「トーワ」	4229401A3042	4229401A3042	129776801	622977601

14. 保険給付上の注意
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸⅠ．文献

１．引用文献

1) 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：長期保存試験（100mg）
3) 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）
4) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：加速試験（500mg）
5) 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）
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) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：加速試験（800mg）
8) Nakagawa, K, et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2008; 38: 339-346
9) 臨床試験における安全性の評価結果について（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、審査報告書）
10) 国内第 II 相試験（アリムタ注射用：2009 年 5 月 20 日承認、審査報告書）
11) Vogelzang N. J, et al.: J. Clin. Oncol. 2003; 21: 2636-2644
12) H3E-MC-JMCH 試験（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.7.6.1）
13) Hanna N, et al.: J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1589-1597
14) Scagliotti G. V, et al.: The Oncologist. 2009; 14: 253-263
15) Scagliotti G. V, et al.: J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3543-3551
16) 海外第 III 相試験（アリムタ注射用：2009 年 5 月 20 日承認、審査報告書）
17) Heather W, et al. : N. Engl. J. Med. 2023 ; 389 : 491-503
18) Habeck L. L, et al.: Mol. Pharmacol. 1995; 48: 326-333
19) Zhao R, et al.: Clin. Cancer Res. 2000; 6: 3687-3695
20) Shih C, et al.: Cancer Res. 1997; 57: 1116-1123
21) Britten C. D, et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 1999; 44: 105-110
22) シスプラチンとの併用（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.6.2.5.1.1）
23) Chan D. C, et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2006; 47: 1278
24) 効力を裏付ける試験（アリムタ注射用：2009 年 5 月 20 日承認、審査報告書）
25) Nakagawa K, et al.: Br. J. Cancer. 2006; 95: 677-682
26) 日本人患者における薬物動態（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.7.2.3.2.1.1）
27) 薬物動態学的相互作用（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.7.2.3.5.2.2、2.7.2.3.3.1）
28) クリアランスと腎機能との関連（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.7.2.3.4.1.4）
29) Chay S. H, et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 1998; 39: 524-525
30) 組織分布（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.6.4.4.1）
31) 薬物動態試験：分布（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.6.5.5）
32) ヒト血漿における *in vitro* 蛋白結合率（アリムタ注射用：2007 年 1 月 4 日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）
33) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：配合変化試験
34) 富士フイルム富山化学株式会社 社内資料：pH 変動試験
35) 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

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

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

２．その他の関連資料

東和薬品株式会社　医療関係者向けサイト
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

配合変化試験成績

この配合変化試験は、限られた条件下で試験を実施し、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」及びペメトレキセド点滴静注液 800mg「トーワ」の安定性を確認したものであり、配合した他剤の安定性は確認していません。
また、配合後の有効性、安全性の評価も行っていないため、配合した他剤との併用を推奨するものではありません。
他剤と配合する際には、各製品の電子添文をご参照ください。

1．配合変化試験 [33)]

本品には 100mg 製剤、500mg 製剤及び 800mg 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)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。
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。
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。
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。
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。

(2)保存条件

室温（成り行き温湿度）、散光（約 1000lx の蛍光灯下）

■結果

試験実施：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	7.58	7.57	7.54	7.46	7.40	7.32	7.32
			残存率 (%)	100.0	99.5	98.7	99.6	100.1	99.4	98.9

試験実施：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	6.91	6.92	6.90	6.90
				残存率（%）	100.0	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	7.31	7.32	7.30	7.13
				残存率（%）	100.0	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	7.60	7.64	7.62	7.51
				残存率（%）	100.0	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	7.03	7.05	7.06	6.97
				残存率（%）	100.0	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	7.15	7.08	7.11	7.08
				残存率（%）	100.0	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	6.29	6.29	6.29	6.28
				残存率（%）	100.0	99.6	99.5	99.2
	グラニセトロン静注液 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	7.43	7.36	7.38	7.29
				残存率（%）	100.0	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	7.92	7.93	7.94	7.64
				残存率（%）	100.0	99.9	99.7	99.5
ホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）	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	7.55	7.52	7.49	7.36
				残存率（%）	100.0	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	7.60	7.59	7.62	7.61
				残存率（%）	100.0	100.0	100.4	100.1
ビタミン剤	シアノコバラミン注射液 1,000μg「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	7.56	7.57	7.49	7.43
				残存率（%）	100.0	99.1	98.6	99.1
	フレスミン S 注射液 1000μg（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	7.46	7.44	7.36	7.17
				残存率（%）	100.0	100.2	100.2	99.7
	メコバラミン注射液 500μg「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	7.28	7.27	7.24	7.16
				残存率（%）	100.0	99.4	99.4	100.1

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
滋養強壮薬	アスパラカリウム注 10mEq（ニプロ ES）	4mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.24	7.23	7.23	7.21
				残存率（%）	100.0	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	7.28	7.06	6.92	6.89
				残存率（%）	100.0	99.6	98.6	99.3
	マンニットール S 注射液 300mL（陽進堂）	－	②	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.37	7.35	7.33	7.29
				残存率（%）	100.0	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	7.25	7.13	6.96	6.60
				残存率（%）	100.0	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	5.53	5.52	5.52	5.55
				残存率（%）	100.0	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	6.92	6.70	6.67	6.59
				残存率（%）	100.0	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	6.85	6.63	6.61	6.55
				残存率（%）	100.0	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	6.43	6.34	6.35	6.30
				残存率（%）	100.0	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	5.34	5.32	5.33	5.28
				残存率（%）	100.0	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	7.54	7.53	7.55	7.45
				残存率（%）	100.0	99.3	98.9	99.4
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	7.11	6.93	6.83	6.57
				残存率（%）	100.0	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	6.26	6.28	6.24	6.19
				残存率（%）	100.0	100.3	100.2	100.2
アレルギー用薬	ポララミン注 5mg（高田）	1mL	③	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
				pH	7.15	7.15	7.14	7.11
				残存率（%）	100.0	99.8	99.7	99.2

＊：配合剤の黄色より濃くなった。

２．pH 変動試験 [34)]

本品には 100mg 製剤、500mg 製剤及び 800mg 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。

■方法

幸保の方法 [35)]に準じ、pH 変動試験を実施した。

■結果

試料量	規格 pH	試料 pH	（A）0.1mol/L HCl （B）0.1mol/L NaOH	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	外観の 変化所見
10mL	7.3～8.0	7.68	（A）3.3mL	5.37	2.31	白濁
			（B）10.0mL	12.06	4.38	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