

ペメトレキセド適正使用ガイド

非小細胞肺癌編

監修：名古屋大学医学部附属病院/呼吸器内科/准教授 橋本 直純 先生

劇薬、処方箋医薬品^(注)

薬価基準収載

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

ペメトレキセド点滴静注液 100mg「トロー」 ペメトレキセド点滴静注液 500mg「トロー」

ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物

PEMETREXED INTRAVENOUS INFUSION 100mg/500mg “TOWA”

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB₁₂の投与のもとに本剤を投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[「慎重投与」の項参照]
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。[他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。]
5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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]

【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。]

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」については添付文書を、副作用の詳細については37～41ページをご参照ください。



東和薬品

はじめに

本剤の有益性とリスクをご理解いただいた上で、本剤を適正に使用していただくため、本冊子を作成いたしました。本剤を非小細胞肺癌の治療にお役立ていただくため、添付文書とともに本冊子、患者向け資材をご活用くださいますようお願い申し上げます。

ペメトレキセド単剤療法を
受けられる
患者さんご家族の方へ

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
患者さんご家族の方へ

非小細胞肺癌 (NSCLC)



目次

はじめに	1
ペメトレキセドの投与に際して	3
警告	3
禁忌	3
効能・効果	4
用法・用量	4
用法・用量に関連する使用上の注意	5
葉酸とビタミンB ₁₂ の投与に関する注意	7
ペメトレキセドと葉酸・ビタミンB ₁₂ の投与スケジュール	8
慎重投与	9
重要な基本的注意	11
相互作用	12
投与期間中の注意	14
ペメトレキセド製剤の外国第Ⅲ相臨床試験(非劣性試験、海外データ)	
ーペメトレキセド+シスプラチン併用療法とゲムシタビン+シスプラチン併用療法の有効性及び安全性の検討ー	15
試験方法	15
有効性	16
副作用	18
ペメトレキセド+シスプラチンによる治療スケジュール	19
投与患者の選択(適正使用基準)	20
ペメトレキセド+シスプラチンの投与スケジュール(参考)	21
副作用による用法・用量の変更	23
ペメトレキセド製剤の国内第Ⅱ相臨床試験(用量探索試験)	
ーペメトレキセドの500mg/m ² 又は1,000mg/m ² 投与における有効性及び安全性の検討ー	25
試験方法	25
有効性	26
副作用	26
ペメトレキセド単剤による治療スケジュール	27
投与患者の選択(適正使用基準)	28
ペメトレキセド単剤の投与スケジュール(参考)	29
副作用による用法・用量の変更	31
次コース開始基準	32
ペメトレキセド製剤の外国第Ⅲ相臨床試験(非劣性試験、海外データ)	
ーペメトレキセド単剤投与のドセタキセル単剤投与に対する非劣性の検討ー	33
試験方法	33
有効性	34
副作用	36
代表的な副作用とその対策	37
参考文献	42

ペメトレキシドの投与に際して

警告

1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB₁₂の投与のもとに本剤を投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[「慎重投与」の項参照]
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。[他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。]
5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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]

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

本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現及び重症化する可能性が考えられますので、このような患者には投与しないでください。

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。]

ペメトレキシド製剤の外国臨床試験において、高度な骨髄抑制を発現し、その後、死亡に至った症例が報告されています。すでに高度な骨髄抑制がある患者では、本剤の投与により骨髄抑制が増悪し、重篤な経過をたどることが予想されますので、このような患者には投与しないでください。

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。]

「重要な基本的注意6.」の項 (11 ページ) をご参照ください。

効能・効果

悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 悪性胸膜中皮腫においては、がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌においては、扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]

用法・用量

1. 悪性胸膜中皮腫

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m²(体表面積)を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m²(体表面積)を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]については5～6ページをご参照ください。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB₁₂を投与すること。

(1) 葉酸

本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。

(2) ビタミンB₁₂

本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB₁₂として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。

2. 悪性胸膜中皮腫に対して、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m²（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

3. 悪性胸膜中皮腫に対して、本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

4. 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。

減量に関する推奨事項 — 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%

*ペメトレキセドの用量500mg/m²の75%は375mg/m²、またシスプラチンの用量75mg/m²の75%は56.25mg/m²となります。

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%

* ペメトレキセドの用量500mg/m²の75%は375mg/m²、またシスプラチンの用量75mg/m²の75%は56.25mg/m²となります。

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。

葉酸とビタミンB₁₂の投与に関する注意

ペメトレキセドによる副作用を軽減するため、葉酸とビタミンB₁₂を必ず併用してください。

- 他の葉酸代謝拮抗剤で葉酸の投与による副作用の軽減が文献等で報告されていたことから、ペメトレキセドについても葉酸やビタミンの欠乏マーカーとしてホモシステインやメチルマロン酸の血中濃度の測定を実施し、副作用との関連性が評価された結果、ホモシステイン、メチルマロン酸が高値の患者で重篤な副作用の発現率が高いことが示されています。
- 葉酸を投与することでホモシステイン濃度、ビタミンB₁₂を投与することでメチルマロン酸濃度を低下させ、副作用が軽減されることが示されています*。
- ペメトレキセドと併用する場合の葉酸の投与方法は“ある一定量を投与するコンディショニング”で、葉酸とビタミンB₁₂の欠乏により血中ホモシステインレベルが上昇して副作用発現リスクが高まることを予防することを目的としています。

* Niyikiza, C. et al. : Molecular Cancer Therapeutics., 1, 545 (2002)

<参考>

国内において葉酸1日1回0.5mgの用量で投与が可能な薬剤は「調剤用 パンビタン®末」のみです。

<参考：葉酸及びビタミンB₁₂の補給の有無による主なGrade3/4毒性の発現率（海外データ）>¹⁾

		ペメトレキセド+シスプラチン併用群 (n=226)	
		葉酸及びビタミンB ₁₂ の補給なし または一部補給	葉酸及びビタミンB ₁₂ の補給あり
症例数		58	168
血液毒性 発現率 (%)	ヘモグロビン減少	6.9	4.2
	白血球減少	25.9	14.9
	好中球減少	41.4	23.2
	血小板減少	6.9	5.4
非血液毒性 発現率 (%)	悪心	22.4	11.9
	疲労	10.3	10.1
	嘔吐	20.7	10.7
	下痢	6.9	3.6
	脱水	3.4	4.2
	口内炎	6.9	3.0
	食欲不振	5.2	1.2
	発熱性好中球減少症	5.2	0.6
	G3/G4の好中球減少に伴う感染	5.2	0
	発疹	3.4	0.6

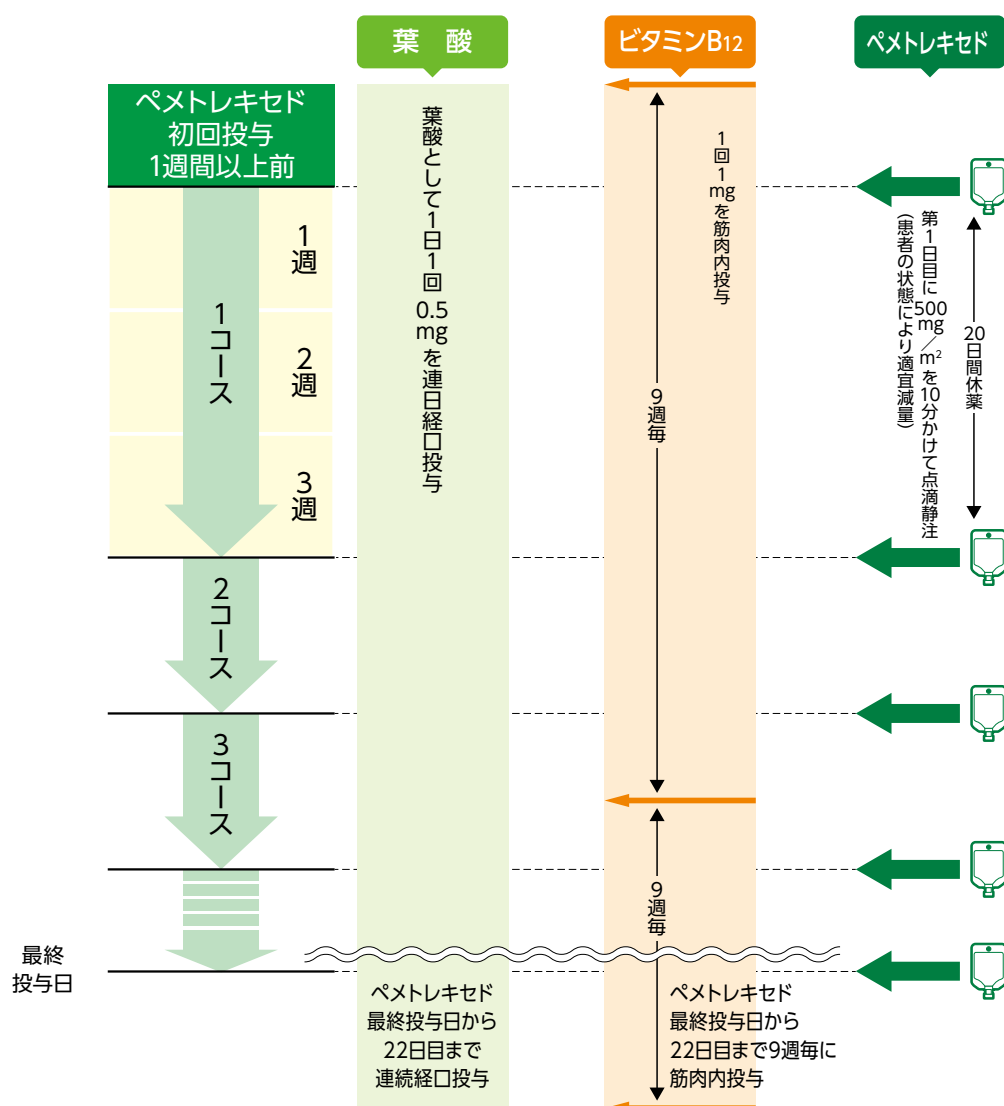
アリムタ注射用：2007年1月4日承認、申請資料概要2.7.4.2.

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」については添付文書を、副作用の詳細については37～41ページをご参照ください。

【警告】(抜粋)

2.本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB₁₂の投与のもとに本剤を投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項（5～6ページ）参照]

ペメトレキセドと葉酸・ビタミンB₁₂の投与スケジュール



<参考>

国内において葉酸1日1回0.5mgの用量で投与が可能な薬剤は「調剤用 パンビタン®末」のみです。

葉酸及びビタミンB₁₂については、「用法・用量に関連する使用上の注意」(5～6ページ)に記載の投与方法に従い使用してください。
また、別途、葉酸及びビタミンB₁₂を摂取する場合は、事前に医師に相談するよう患者にご指導ください。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

- 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。
 - 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。

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

本剤投与時にすでに骨髄機能が低下している患者では、本剤の骨髄抑制作用が強く発現するおそれがあるので、このような患者には慎重に投与してください。詳細は「重要な基本的注意」の項(11ページ)、「代表的な副作用とその対策 骨髄抑制」の項(37ページ)をご参照ください。

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

本剤投与により間質性肺炎等の肺毒性があらわれることがあり、投与開始時に間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者では、肺毒性が強くあらわれるおそれがあります。本剤投与にあたっては臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、胸部X線検査、胸部CT検査等を行うなど、慎重に投与してください。

詳細は「重要な基本的注意」の項(11ページ)、「代表的な副作用とその対策 間質性肺炎」の項(38～39ページ)をご参照ください。

3. 胸水又は腹水が認められる患者

本剤を胸水又は腹水が認められる患者に投与する際は、投与前に体腔液の排出を検討し、慎重に投与してください。

胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響については不明ですが、他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等のある患者に投与した場合、薬剤が胸水、腹水等に長時間貯留し、毒性が増強することが報告されています。本剤を投与する前に、適宜、体腔液の排出を検討ください。

4. 腎障害のある患者

本剤は主として腎より排泄されます。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ます²⁾。クレアチニン・クリアランスが45mL/min未満の患者については、国内外において十分なデータが得られていません。

<参考>

●ペメトレキシド製剤の外国臨床試験

重度の腎機能障害患者(糸球体ろ過量(GFR)が19mL/min)で、ペメトレキシドに起因したと考えられる死亡例が報告されています²⁾。

※日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析^{注1)}の結果、クレアチニン・クリアランス^{注2)}が45mL/minの場合、クレアチニン・クリアランスが90mL/minである場合に比較して、ペメトレキシドの血漿中クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)が48%増大すると予測されます。

●悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキシド製剤の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

投与前クレアチニン・クリアランスが45～60mL/min未満を示した症例10例の忍容性を検討したところ、10例中3例で忍容性が低いと判断されました。クレアチニン・クリアランスが45～60mL/min未満の患者に本剤及びシスプラチンを投与する場合には、危険性と有用性を十分考慮するようにしてください。

投与にあたってはシスプラチンの添付文書も熟読し、腎機能が低下している患者には慎重に投与してください。(シスプラチンは重篤な腎障害のある患者への使用は禁忌です^{注3)})。

注1) 各種固形癌を対象としたペメトレキセド製剤単剤の国内第Ⅰ相試験、外国第Ⅰ相単剤投与試験(3試験)、外国第Ⅱ相単剤投与試験(8試験)、腎機能障害を対象とした外国第Ⅰ相単剤投与試験の薬物動態を検討した結果を統合。

注2) Cockcroft and Gaultの式を用いて算出したクレアチニン・クリアランス[CGCL]

$$\text{Cockcroft and Gaultの式: } \frac{(140 - \text{年齢[歳]}) \times \text{体重[kg]}}{72 \times \text{血清クレアチニン値[mg/dL]}}$$

男性のCGCL: Cockcroft and Gaultの式×1.0

女性のCGCL: Cockcroft and Gaultの式×0.85

注3) シスプラチンの添付文書参照。

アリムタ注射用: 2007年1月4日承認、審査報告書

5. 肝障害のある患者

安全性についての十分なデータがありません。本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから、肝臓では代謝をほとんど受けないと推察されます。しかしながらビリルビンが正常範囲上限の1.5倍超、あるいはトランスアミナーゼが正常範囲上限の3.0倍超(肝転移がない場合)若しくは5.0倍超(肝転移がある場合)となる肝機能障害患者については検討がなされていません。本剤を肝障害のある患者に投与する際は、慎重に投与してください。

6. 高齢者

外国におけるペメトレキセド製剤単剤での第Ⅱ相臨床試験10試験を統合して薬物動態を解析した結果、ペメトレキセド製剤の薬物動態に対する年齢の影響は認められていません³⁾。

しかしながら、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、慎重に投与してください。

重要な基本的注意

1. 発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。[「臨床成績」の項参照]
2. 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
3. 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（ A-aDO_2 ）、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。

相互作用

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。

非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) と併用した場合、本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、慎重に投与してください。

半減期の短いNSAIDs

イブプロフェン及びアスピリン併用時のペメトレキセドの薬物動態を検討したところ、以下の結果が得られています⁴⁾。

ペメトレキセド500mg/m²と1日4回イブプロフェン400mg (1.6g/日) を併用投与した場合、ペメトレキセドの濃度曲線下面積AUCは20%増加、クリアランスは17%低下、最高血中濃度Cmaxは15%上昇しました。

ペメトレキセド500mg/m²と1日4回アスピリン325mg (1.3g/日) を併用投与した場合、ペメトレキセドの薬物動態は影響を受けませんでした。したがって、抗血栓治療や鎮痛薬として低用量～中用量アスピリンは併用可能ですが、高用量アスピリン (≧1.3g/日) では本剤のクリアランスを低下させる可能性があります。

したがって、軽度から中等度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス45～79mL/min) の患者に半減期の短いNSAIDsを投与する場合は、本剤投与の2日前から投与2日後の5日間はある限り併用を控えてください。併用が必要な場合は、骨髄抑制、腎毒性、消化器毒性など本剤の副作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察してください。ペメトレキセド製剤の国内臨床試験では腎機能の程度に関わらず、ペメトレキセド投与の2日前から投与2日後の5日間はある限り併用を禁止していたことから、腎機能の正常な患者 (クレアチニン・クリアランス≧80mL/min) に対しても慎重に併用してください。

半減期の長いNSAIDs

半減期の長いNSAIDs (ナブメトン、ナプロキセン、ピロキシカム等) 併用時のペメトレキセドの薬物動態に関するデータは得られていませんが、相互作用の可能性を勘案し、半減期の長いNSAIDsの投与を行う場合は、本剤投与の5日前から投与2日後の8日間はある限り併用を控えてください。併用が必要な場合は、骨髄抑制、腎毒性、消化器毒性など本剤の副作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察してください。

<イブプロフェンとの併用 (外国人データ)⁴⁾>

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

<試験方法>

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

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	V _{ss} (L/m ²)	AUC (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (mL/min/m ²)
単独	105	0.15-0.42	9.34	166	2.88	52.5
+イブプロフェン	121	0.15-0.42	8.69	208	2.88	43.0

<アスピリンとの併用 (外国人データ)⁴⁾>

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

<試験方法>

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

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	V _{ss} (L/m ²)	AUC (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (mL/min/m ²)
単独	114	0.15-0.33	7.97	170	2.73	53.8
+アスピリン	111	0.13-0.42	8.63	170	2.85	52.8

アリムタ注射用：2007年1月4日承認、審査報告書

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
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。

本剤は尿細管分泌と糸球体ろ過により主に腎臓から未変化体として排泄されることから、腎毒性を有する薬剤又は尿細管から分泌される薬剤 (プロベネシド、ペニシリン等) の併用投与により本剤のクリアランスが遅延し、結果として血中濃度の増加により副作用が増強するおそれがあります。

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
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。

一般的に抗悪性腫瘍剤では白血球減少、血小板減少などの骨髄抑制が認められます。本剤も同様に骨髄抑制が認められていることから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあります。併用投与に際しては減量を考慮に入れ、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

骨髄抑制発現時の本剤及びシスプラチンの減量に関する推奨事項は「用法・用量に関連する使用上の注意4.」の項 (5～6ページ) をご参照ください。

投与期間中の注意

本剤投与中は、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）、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討してください。また、再投与する場合には、「第2コース以降の投与開始基準」（32ページ）を参考に適宜減量してください。

治療中の患者状態を把握するために重要な観察・検査項目

臨床症状等の十分な観察	<ul style="list-style-type: none">●自他覚的副作用の出現状況<ul style="list-style-type: none">・呼吸困難、咳嗽、発熱・下痢、脱水・発疹、脱毛・悪心、嘔吐、食欲不振、便秘・乏尿、無尿、血尿・口内炎・咽頭粘膜炎・感覚神経障害・疲労・腹痛など●一般的状态 (PS)●体重
頻回の臨床検査	<ul style="list-style-type: none">●血液一般検査：好中球数、白血球数、ヘモグロビン量、血小板数、赤血球数など●腎機能検査：クレアチニン、クレアチニン・クリアランスなど●肝機能検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTPなど
間質性肺炎の診断	<ul style="list-style-type: none">●定期的な胸部X線検査（必要に応じ胸部CT検査）●臨床症状の十分な観察（呼吸状態、咳、発熱など）●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



投与継続・再投与

「第2コース以降の投与開始基準」（32ページ）をご参照ください。

各薬剤のご使用にあたっては、製品の添付文書をご参照ください。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は添付文書をご参照ください。

ペメトレキセド製剤の外国第Ⅲ相臨床試験(非劣性試験、海外データ)^{5,6)}

ーペメトレキセド+シスプラチン併用療法とゲムシタビン+シスプラチン併用療法の有効性と安全性の検討ー

一部承認外の成績が含まれますが、アリムタ注射用の承認時評価資料のためご紹介します。

試験方法

目的

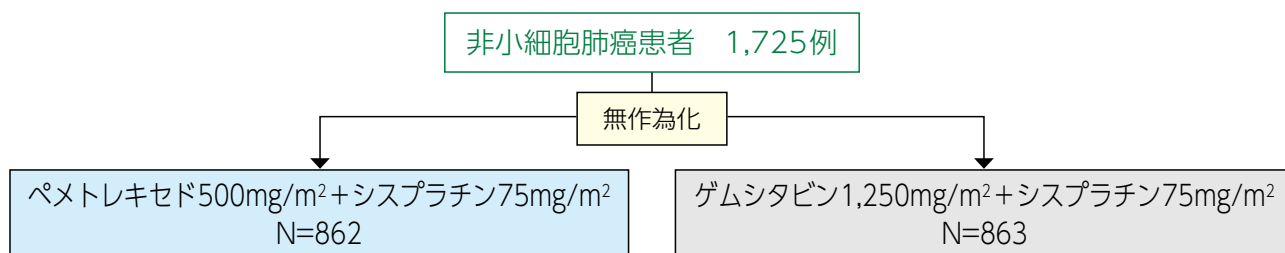
臨床病期ⅢB期(根治的治療ができない)又はⅣ期の非小細胞肺癌患者のうち初回化学療法例を対象に、ペメトレキセド・シスプラチン併用療法とゲムシタビン・シスプラチン併用療法の生存期間を比較する

対象

化学療法歴のない臨床病期ⅢB期又はⅣ期の非小細胞肺癌患者1,725例

試験デザイン

ペメトレキセド+シスプラチン併用群(AC群)とゲムシタビン+シスプラチン併用群(GC群)の多施設共同非盲検無作為化臨床試験



投与方法

- ・AC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を10分間かけて静脈内投与し、ペメトレキセド投与の約30分後にシスプラチン75mg/m²を静脈内投与した。
- ・GC群：21日を1コースとして第1日目及び第8日目にゲムシタビン1,250mg/m²を30～60分間かけて静脈内投与し、第1日目のゲムシタビン投与の約30分後にシスプラチン75mg/m²を静脈内投与した。

両群とも6コースまで施行

<併用薬>

葉酸及びビタミンB₁₂製剤に加えてデキサメタゾンも併用投与した。ただし、GC群の第8日目のゲムシタビン投与では、デキサメタゾンの併用投与を必須としなかった。

評価項目

- ・主要評価項目：生存期間
- ・副次的評価項目：無増悪生存期間(Progression Free Survival:PFS)、腫瘍増大までの期間、奏効期間、治療成功期間、奏効率など

解析計画

生存期間は投与群、臨床病期、一般状態、性別、診断方法を共変量としたCox比例ハザード回帰モデル解析を実施した。

また、事前に規定された背景(組織型、年齢、性別、人種、喫煙歴、病期、ECOG PS)別に生存期間のサブグループ解析を行った。

有効性

生存期間 (主要評価項目)

	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
N ^{注1)}	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2)} p値<0.0001 ^{注3)}	

注1) すべての無作為割付された症例

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) ワルド検定 (非劣性に関する検定)

アリムタ注射用: 2009年5月20日承認、審査報告書

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)
	ペメトレキセドナトリウム水和物及び シスプラチン併用投与群		ゲムシタビン及び シスプラチン併用投与群		
扁平上皮癌 (N=473)	9.4 (8.4-10.2)	N=244	10.8 (9.5-12.1)	N=229	1.23 (1.00-1.51)
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436	10.9 (10.2-11.9)	N=411	0.84 (0.71-0.99)
大細胞癌 (N=153)	10.4 (8.6-14.1)	N=76	6.7 (5.5-9.0)	N=77	0.67 (0.48-0.96)
その他 ^{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)

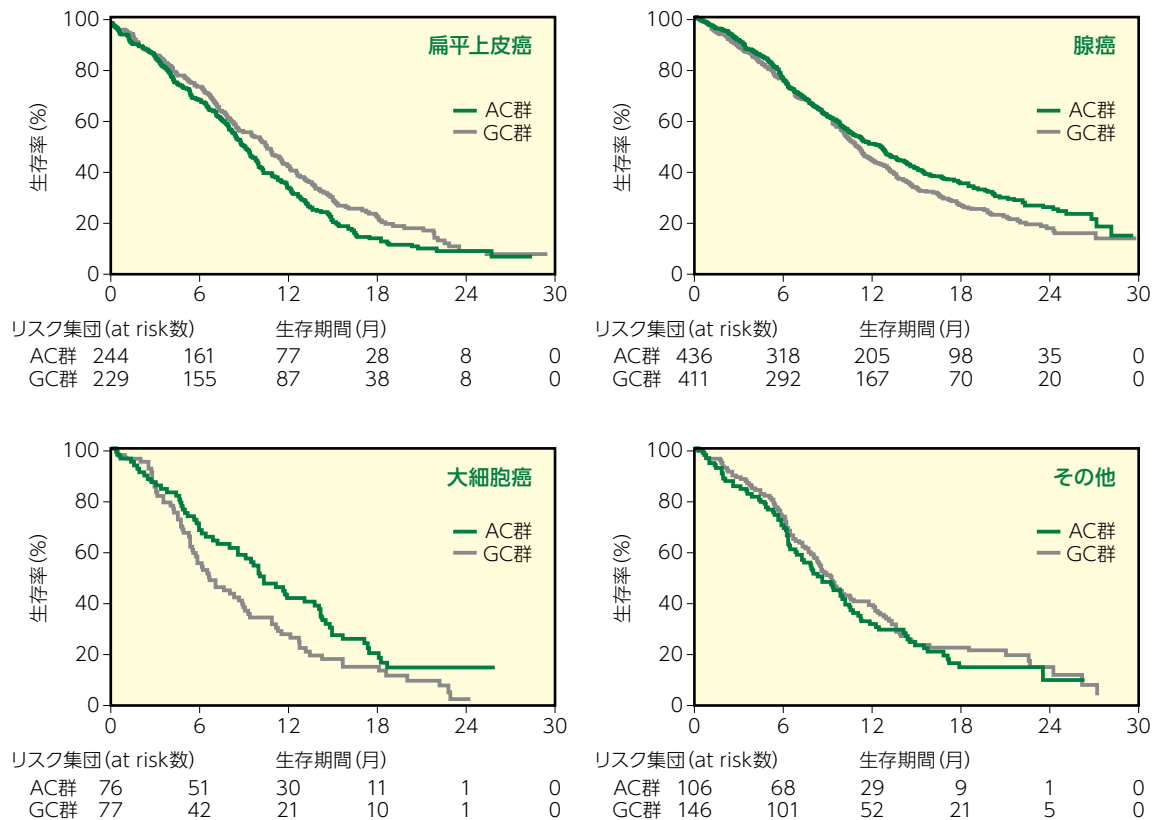
注1) ハザード比が1を下回る場合はペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン群がゲムシタビン及びシスプラチン群に比較して生存期間が長いことを示す。

注2) 共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

注3) その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

ペメトレキセド点滴静注液100mg「トーフ」/ペメトレキセド点滴静注液500mg「トーフ」添付文書 (2021年2月第1版)

組織型別生存率の推移



AC群：ペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン併用投与群

GC群：ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

ペメトレキセド点滴静注100mg「トーフ」／ペメトレキセド点滴静注500mg「トーフ」添付文書（2021年2月第1版）

無増悪生存期間 (PFS) (副次的評価項目)

解析対象1,725例 (AC群862例、GC群863例) における無増悪生存期間中央値はAC群4.8ヵ月 (95%信頼区間:4.6～5.3ヵ月)、GC群5.1ヵ月 (95%信頼区間:4.6～5.5ヵ月) でした。

アリムタ注射用:2009年5月20日承認、審査報告書

副作用

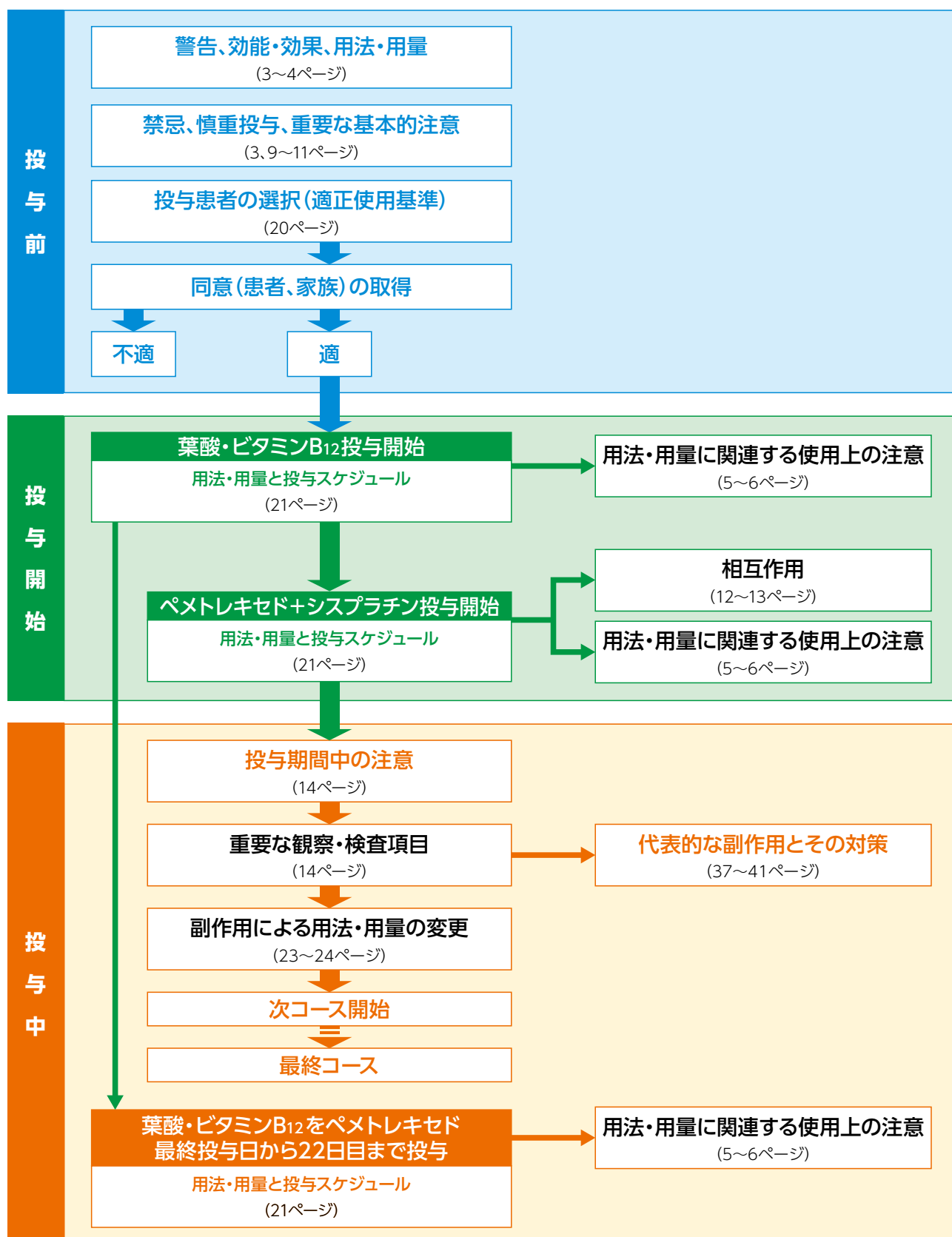
組織型別安全性の概要

		症例数	有害事象	死亡 (治験期間及び 最終投与から30日 以内)	重篤な有害事象	ペメトレキセドの 投与中止に至った 有害事象
AC群	扁平上皮癌	235	228 (97.0%)	6 (2.6%)	94 (40.0%)	18 (7.7%)
	腺癌	425	414 (97.4%)	5 (1.2%)	137 (32.2%)	32 (7.5%)
	大細胞癌	76	75 (98.7%)	0 (0%)	25 (32.9%)	7 (9.2%)
	その他	103	95 (92.2%)	2 (1.9%)	38 (36.9%)	8 (7.8%)
GC群	扁平上皮癌	221	216 (97.7%)	4 (1.8%)	86 (38.9%)	23 (10.4%)
	腺癌	396	384 (97.0%)	7 (1.8%)	151 (38.1%)	27 (6.8%)
	大細胞癌	75	74 (98.7%)	0 (0%)	31 (41.3%)	4 (5.3%)
	その他	138	133 (96.4%)	3 (2.2%)	47 (34.1%)	15 (10.9%)

アリムタ注射用: 2009年5月20日承認、審査報告書

ペメトレキセド+シスプラチンによる治療スケジュール

ペメトレキセドとシスプラチンの併用による治療に際しては、各項目をご参照の上、適切なご使用にお役立てください。



各薬剤のご使用にあたっては、製品の添付文書をご参照ください。

投与患者の選択（適正使用基準）

本剤の投与患者の選択は慎重に行い、本剤の投与が適切と判断される場合についてのみ投与を行ってください。以下にペメトレキセド製剤の外国第Ⅲ相臨床試験における投与開始基準（抜粋）を示します。

投与開始基準*

項 目		基 準
診断		組織診又は細胞診により非小細胞肺癌ⅢB期又はⅣ期であることが確認されている患者
一般症状 (Performance status:PS)		ECOG PS score：0又は1の患者
主要臓器の機能	好中球数	1,500/ μ L以上
	血小板数	100,000/ μ L以上
	ヘモグロビン量	9g/dL以上
	ビリルビン	各実施医療機関上限の1.5倍以下
	アルカリホスファターゼ (AP)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、及びアラニントランスアミナーゼ (ALT)	各実施医療機関の基準値上限の3.0倍以下 (肝臓に腫瘍侵襲が認められる場合、各実施医療機関の基準値5倍以下のAP、AST及びALTは容認できる)
	クレアチニン・クリアランス (Cockcroft-Gault式)	45mL/min以上
放射線治療		骨髄の25%未満の放射線治療を受けた患者には投与できるが、骨盤全体への放射線照射を受けた患者には投与できない
治療歴		肺癌に対する全身化学療法を受けたことがない患者
年齢		18歳以上の患者

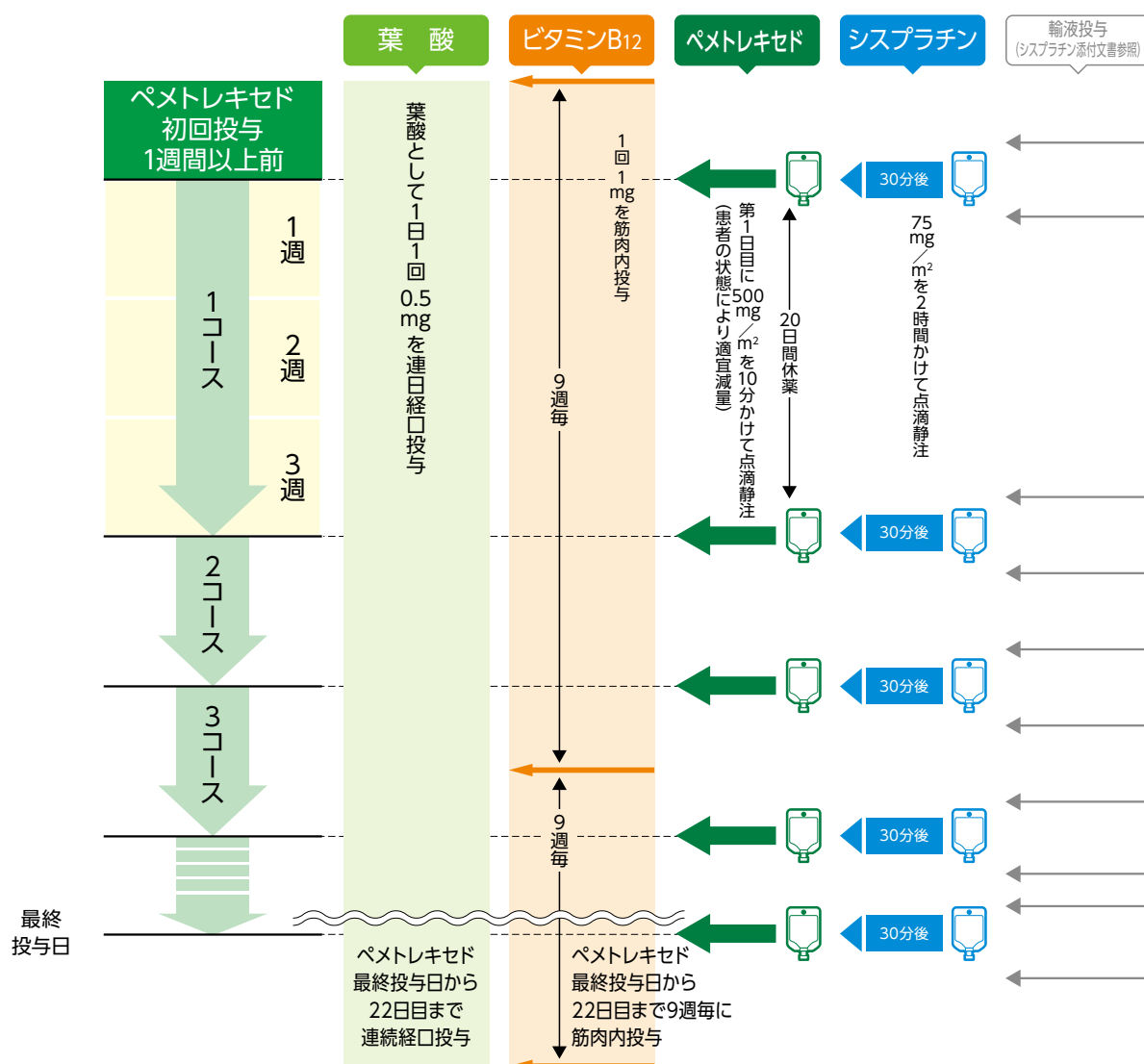
* ペメトレキセド製剤の外国第Ⅲ相臨床試験の基準より抜粋しました。

<参考>

腎機能低下症例に対する投与について

悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド製剤の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、投与前クレアチニン・クリアランスが45～60mL/min未満を示した症例10例の忍容性を検討したところ、10例中3例で忍容性が低いと判断されました。クレアチニン・クリアランスが45～60mL/min未満の患者に本剤及びシスプラチンを投与する場合には、危険性と有用性を十分考慮するようにしてください。

ペメトレキセド+シスプラチンの投与スケジュール(参考)



<参考>

国内において葉酸1日1回0.5mgの用量で投与が可能な薬剤は「調剤用 パンビタン®末」のみです。

葉酸及びビタミンB₁₂については、「用法・用量に関連する使用上の注意」(5～6ページ)に記載の投与方法に従い使用してください。また、別途、葉酸及びビタミンB₁₂を摂取する場合は、事前に医師に相談するよう患者にご指導ください。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

- 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。
 - 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。
- 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。

投与日のタイムテーブル例

時刻	メインルート	注意事項
8:00	輸液(1,000～2,000mL)	NSAIDsとの併用にはご注意ください。
8:30		
9:00		
9:30		
10:00		1週間以上前から葉酸を服用していることとビタミンB12の筋肉内投与を受けたことをご確認ください。
10:30		
11:00		
11:30		
12:00	5-HT ₃ 受容体拮抗剤+デキサメタゾン(デカドロン)(100mL)	制吐剤*やステロイドを投与してください。 *オンダンセトロンとペメトレキセドで配合変化が報告されています ⁷⁾ 。 ペメトレキセド製剤の外国臨床試験では本剤投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾンを1回4mg、1日2回経口投与しています。
	ペメトレキセド(500mg/m ²)+生理食塩液(100mL)	
	輸液(100～200mL)	
12:30		
13:00	シスプラチン(75mg/m ²) + 生理食塩液または ブドウ糖-食塩液(500～1,000mL)	ペメトレキセド投与後約30分あけてください。 シスプラチンの投与についてはシスプラチンの最新の添付文書をご参照ください。
13:30		
14:00		
14:30		
15:00	輸液(1,000～2,000mL)	
15:30		
16:00		
16:30		
17:00		尿量の確保にご注意ください。 必要に応じて利尿剤の投与をご検討ください。
17:30		
18:00		
18:30		
19:00		

<適用上の注意>

1. 調製時

- 1) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 2) 本剤の希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。

2. 投与時

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

副作用による用法・用量の変更

ペメトレキセド製剤の外国第Ⅲ相臨床試験における、副作用が発現した場合の用量調節の基準を以下に示します。

(1) 血液毒性に対する投与遅延・用量調節

各コース開始時の用量調節は、前コースからの血小板数及び好中球数の最低値に基づくこととし、初回コース開始前の好中球数は1,500/ μ L以上、血小板数は100,000/ μ L以上とする。

前コースの血小板数及び好中球数の最低値に基づくペメトレキセド／シスプラチンに対する用量調節 (第1日目)

血小板数及び好中球数の最低値	前回用量に対する割合 (両薬剤)
最低血小板数 \geq 50,000/ μ L及び最低好中球数 \geq 500/ μ L	100%
最低血小板数 \geq 50,000/ μ L及び最低好中球数 $<$ 500/ μ L	75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数 $<$ 50,000/ μ L	75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数 $<$ 50,000/ μ L (出血を伴う ^a)	50%
最低血小板数に関わらず最低好中球数 $<$ 1,000/ μ L + 38.5℃の発熱 ^b	75%
2回の減量後のCTCグレード3又は4の血小板減少及び好中球減少の再発	中止

a CTCバージョン2.0におけるグレード2以上の出血

b CTCバージョン2.0における発熱性好中球減少症

(2) 粘膜炎に対する用量調節

粘膜炎に対する用量調節

CTCグレード	前回用量に対する割合	
	ペメトレキセド	シスプラチン
0～2	100%	100%
3～4	50%	100%
2回減量後のCTCグレード3 又は4の粘膜炎の再発	中止	中止

(3) 下痢又は他の非血液毒性に対する用量調節

- ・ 入院を要する下痢の場合、症状が消失するまで投与を行わず、ペメトレキセドによる治療は用量を75%に減量して再開し、シスプラチンは同じ用量を維持すること。
- ・ 他のCTCグレード3以上の非血液毒性には、治療開始以前の患者のベースライン値と同等又はそれ以下に回復するまで休薬する。減量が必要と主治医が判断した場合、用量を75%に減量して治療を再開する。CTCグレード3又は4のトランスアミナーゼ上昇には、薬剤の減量ではなく休薬する。

(4) 感覚神経毒性に対する用量調節

感覚神経毒性

CTCグレード	前回用量に対する割合	
	ペメトレキセド	シスプラチン
0～1	100%	100%
2	100%	50%
3～4	中止	中止

(5) 血清クレアチニン・クリアランス値に対する用量調節

各コース開始時、血清クレアチニン・クリアランス値が45mL/min以上あることを確認する。

45mL/min未満の場合は、42日を上限に回復するまで休薬し、42日以内に回復しない場合は投薬治療を中止する。

Cockcroft and Gaultの式を用いて算出したクレアチニン・クリアランス[CGCL]

Cockcroft and Gaultの式:
$$\frac{(140 - \text{年齢[歳]}) \times \text{体重[kg]}}{72 \times \text{血清クレアチニン値[mg/dL]}}$$

男性のCGCL: Cockcroft and Gaultの式×1.0

女性のCGCL: Cockcroft and Gaultの式×0.85

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は添付文書をご参照ください。

ペメトレキセド製剤の国内第Ⅱ相臨床試験(用量探索試験)⁸⁾

ーペメトレキセドの500mg/m²又は1,000mg/m²投与における有効性及び安全性の検討ー

一部承認外の成績が含まれますが、アリムタ注射用の承認時評価資料のためご紹介します。

試験方法

目的 日本人の進行非小細胞肺癌 (NSCLC) に対するペメトレキセド (葉酸・ビタミンB₁₂を補充) の500mg/m²又は1,000mg/m²^{注)}投与における有効性及び安全性を検討する

対象 全身化学療法による治療歴を有する臨床病期Ⅲ期またはⅣ期の非小細胞肺癌患者 226例 (最大解析対象集団 (FAS) 216例)

試験デザイン ペメトレキセド500mg/m²又は1,000mg/m²^{注)}投与による多施設共同非盲検化臨床試験

用量	症例数
ペメトレキセド500mg/m ² 投与群	114例
ペメトレキセド1,000mg/m ² 投与群 ^{注)}	112例

投与方法 21日を1コースとして、1日目にペメトレキセド500mg/m²又は1,000mg/m²^{注)}を静脈内投与した。毒性軽減のため、全例に葉酸及びビタミンB₁₂を併用投与した。

<併用薬>

総合ビタミン剤 (葉酸含有) ペメトレキセド投与予定日の7日以上前から1日1回、葉酸0.5mgを含有する総合ビタミン剤1gを連日経口投与。ペメトレキセド投与中止後は、ペメトレキセドの最終投与日から22日目まで、可能な限り投与した。

ビタミンB₁₂ ペメトレキセド投与予定日の7日以上前に、1mgを筋肉内投与する。その後、約9週ごとに1回1mgを投与。ペメトレキセド投与中止後は、ペメトレキセドの最終投与日から22日目まで、可能な限り投与した。

評価項目

- ・ **主要評価項目**：奏効率
- ・ **副次的評価項目**：奏効期間、無増悪生存期間 (PFS)、1年生存率、生存期間中央値 (MST)、QOL、有害事象

解析計画 奏効率は、腫瘍縮小効果について集計し、奏効率と両側90%信頼区間を求めた。奏効期間は、奏効例に対して奏効期間を推定し、期間中央値を推定した。無増悪生存期間は、無増悪生存期間を推定し、期間中央値を推定した。

注) 本邦において承認されている用法・用量は次の通りです。「用法・用量に関連する使用上の注意」(5～6ページ) もご参照ください。

【用法・用量】

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。

有効性

奏効率 (主要評価項目)

ペメトレキセド500mg/m²を投与した解析対象108例の奏効率は18.5%、ペメトレキセド1,000mg/m² 注1)を投与した解析対象108例の奏効率は14.8%でした。

症例数	CR 注2)	PR 注2)	SD 注2)	PD 注2)	NE 注2)	奏効率	90%両側信頼区間
500mg/m ² 投与群 (108例)	0例	20例	40例	48例	0例	18.5%	12.6 ~25.8
1,000mg/m ² 投与群 注1) (108例)	0例	16例	34例	58例	0例	14.8%	9.5 ~21.6

アリムタ注射用:2009年5月20日承認、審査報告書

注1) 本邦において承認されている用法・用量は次の通りです。[用法・用量に関連する使用上の注意] (5~6ページ) もご参照ください。

【用法・用量】

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。

注2) CR:complete response (完全奏効)、PR:partial response (部分奏効)、SD:stable disease (安定)、PD:progressive disease (進行)、NE:Not Evaluable (評価不能)

副作用

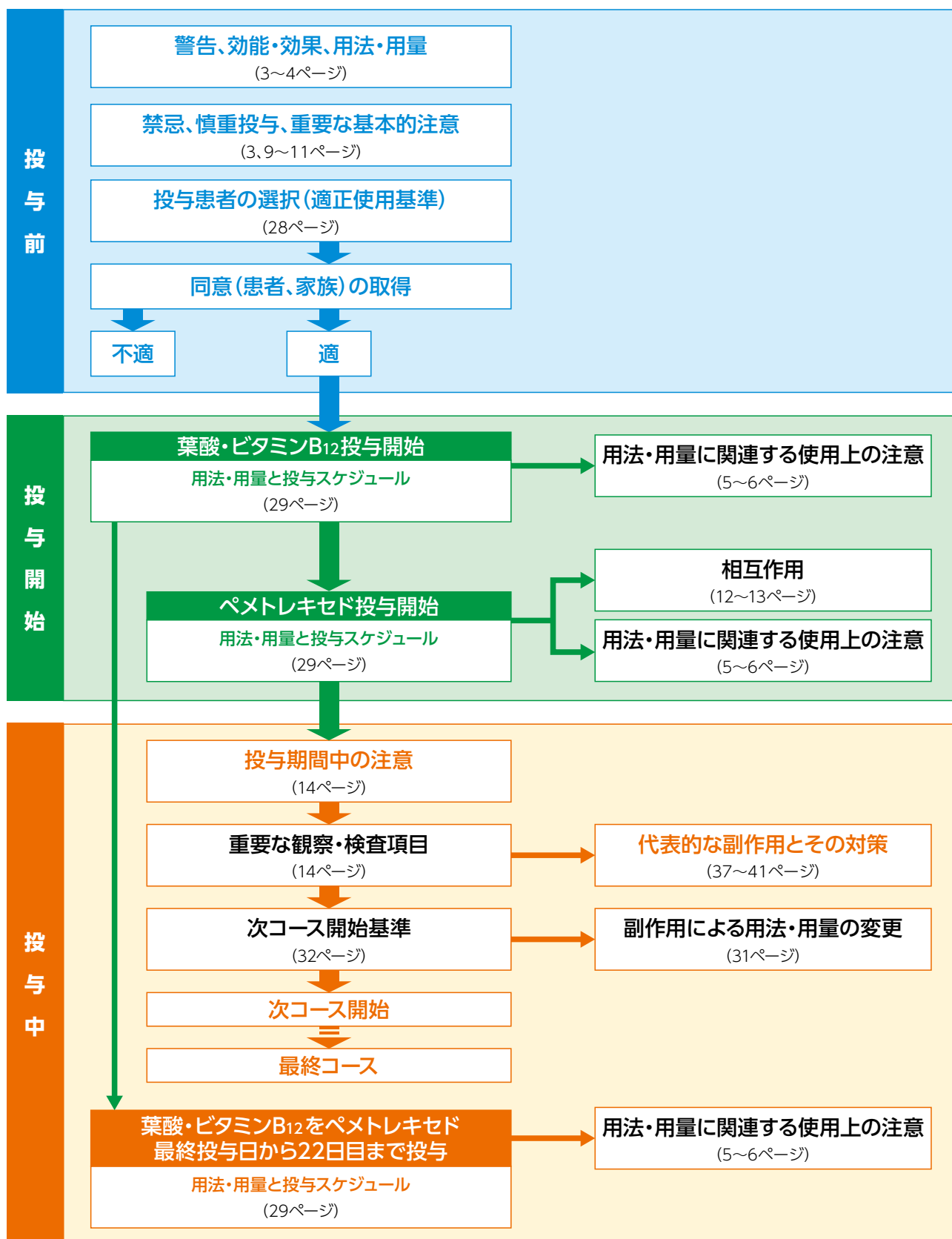
組織型別安全性の概要

	ペメトレキセド500mg/m ² 投与群			
	扁平上皮癌	腺癌	大細胞癌	その他
症例数	25	80	5	4
有害事象	25 (100%)	80 (100%)	5 (100%)	4 (100%)
死亡 (治験期間及び最終投与から30日以内)	2 (8.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
重篤な有害事象	6 (24.0%)	11 (13.8%)	1 (20.0%)	0 (0%)
本薬の投与中止に至った有害事象	5 (20.0%)	12 (15.0%)	0 (0%)	0 (0%)

アリムタ注射用:2009年5月20日承認、審査報告書

ペメトレキセド単剤による治療スケジュール

ペメトレキセド単剤投与による治療に際しては、各項目をご参照の上、適切なご使用にお役立てください。



各薬剤のご使用にあたっては、製品の添付文書をご参照ください。

投与患者の選択 (適正使用基準)

本剤の投与患者の選択は慎重に行い、本剤の投与が適切と判断される場合についてのみ投与を行ってください。以下にペメトレキセド製剤の国内第Ⅱ相臨床試験における投与開始基準 (抜粋) を示します。

投与開始基準

項 目		基 準
診断		<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織診又は細胞診により非小細胞肺癌であることが確認されている患者 ・ 臨床病期Ⅲ期又はⅣ期と判断できる患者
一般症状 (Performance status:PS)		ECOG PS score : 0～2の患者
主要臓器の機能 (機能が保持されている患者)	ヘモグロビン量	9.0g/dL以上
	好中球数	2,000/mm ³ 以上
	血小板数	10万/mm ³ 以上
	AST (GOT) 及び ALT (GPT)	各実施医療機関の基準値上限の2.5倍以下
	総ビリルビン	各実施医療機関の基準値上限の1.5倍以下
	血清アルブミン	2.5g/dL以上
	動脈血酸素飽和度 (SpO ₂)	92%以上
	血清クレアチニン	1.2mg/dL以下
	予測クレアチニン・クリアランス (Cockcroft and Gaultの式) 又は 24時間クレアチニン・クリアランス	45mL/min以上
治療歴		非小細胞肺癌に対して1又は2レジメンの化学療法を受けたことのある患者
年齢		20歳以上、75歳未満の患者

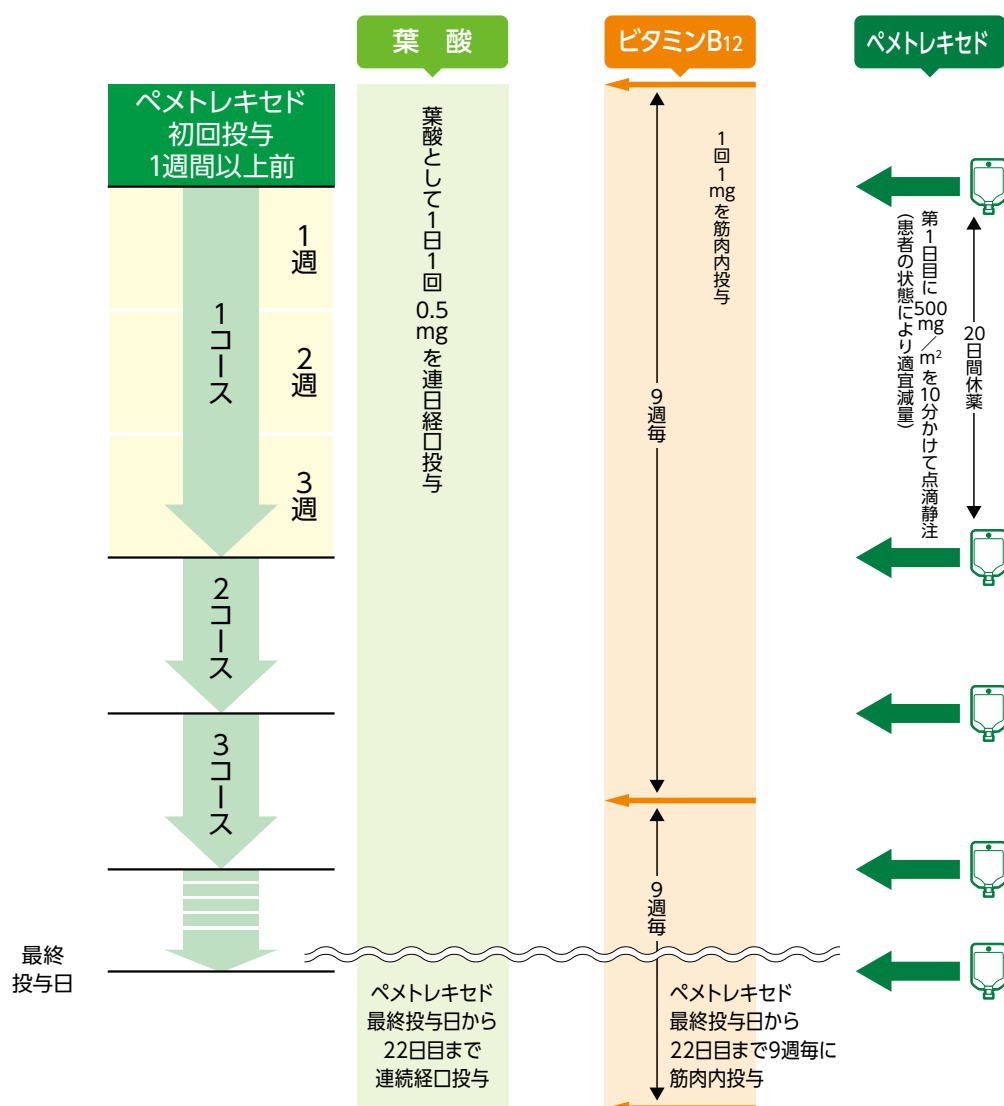
<参考>

腎機能低下症例に対する投与について

悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド製剤の国内第Ⅰ / Ⅱ相試験において、投与前クレアチニン・クリアランスが45～60mL/min未満を示した症例10例の忍容性を検討したところ、10例中3例で忍容性が低いと判断されました。クレアチニン・クリアランスが45～60mL/min未満の患者に本剤及びシスプラチンを投与する場合には、危険性と有用性を十分考慮するようにしてください。

アリムタ注射用: 2007年1月4日承認、審査報告書

ペメトレキセド単剤の投与スケジュール (参考)



<参考>

国内において葉酸1日1回0.5mgの用量で投与が可能な薬剤は「調剤用 パンビタン®末」のみです。

葉酸及びビタミンB₁₂については、「用法・用量に関連する使用上の注意」(5～6ページ)に記載の投与方法に従い使用してください。また、別途、葉酸及びビタミンB₁₂を摂取する場合は、事前に医師に相談するよう患者にご指導ください。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

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。

投与日のタイムテーブル例

時刻	メインルート	注意事項
8:30		NSAIDsとの併用にはご注意ください。
9:00		
9:30		
10:00	デキサメタゾン(デカドロン)+生理食塩液(100mL) ←20分	1週間以上前から葉酸を服用していることとビタミンB ₁₂ の筋肉内投与を受けたことをご確認ください。
10:30	ペメトレキセド(500mg/m ²)+生理食塩液(100mL) ←10分	
11:00		必要に応じてステロイドや制吐剤*の投与をご検討ください。 *オンダンセトロンとペメトレキセドで配合変化が報告されています ⁷⁾ 。

<適用上の注意>

1. 調製時

- 1) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 2) 本剤の希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。

2. 投与時

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

副作用による用法・用量の変更

ペメトレキセド製剤の国内臨床試験において、前コースで次表の減量基準に合致した毒性（ペメトレキセドとの因果関係が否定できない有害事象）が認められた場合、次コースの投与量は**500mg/m²の場合は400mg/m²**に減量し投与されました。また、下記の基準により1度減量した症例において、さらに下記の毒性が認められた場合には、更なる減量を行わずペメトレキセドの投与が中止されました。なお、Grade2以下の毒性の場合は、ペメトレキセドの減量は行われませんでした。

減量基準*

項 目	基 準	ペメトレキセド 500mg/m ² 群
血液毒性	Grade4の白血球数減少（1,000/mm ³ 未満）又は好中球数減少（500/mm ³ 未満） 25,000/mm ³ 未満の血小板数減少又は血小板輸血を実施した場合38.0℃以上の発熱を伴うGrade3（1,000/mm ³ 未満）以上の好中球数減少	400mg/m ²
非血液毒性	Grade3以上 但し、以下については、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性に問題ないと判断した理由を症例報告書に記載すれば、減量不要 ・ Grade3の悪心、嘔吐 ・ Grade3のAST (GOT)、ALT (GPT) ・ Grade3の疲労、食欲不振	400mg/m ²
投与延期	本剤により発現した副作用により、次コースの開始が前コースの第30日以降に延期された場合	400mg/m ²
その他	治験責任医師又は治験分担医師が上記に該当しない毒性が発現し、被験者の安全性確保のため減量が必要と判断した場合	400mg/m ²

* 最悪値に基づいて、減量を行う。

次コース開始基準

2コース目以降の投与は、1コース目と同様に必ず臨床症状の観察及び臨床検査を実施し、投与の可否を判断してください。

前コースにおいて本剤投与により毒性が発現した際は、回復するまで薬剤の投与を延期してください。ペメトレキセド製剤の国内臨床試験における次コースの開始基準は、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上、血小板数 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上、非血液毒性Grade2以下としていました。回復後に次コースを開始する際は、5～6ページの推奨減量基準（抜粋）に従って用量調節を行ってください。

第2コース以降の投与開始基準

項 目	基 準
PS	0～2
骨髓機能	ヘモグロビン量：9g/dL以上 好中球数： $2,000/\text{mm}^3$ 以上 血小板数： $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上
肝臓機能	AST (GOT) 及び ALT (GPT)：各実施医療機関の基準値上限の2.5倍以下 総ビリルビン：各実施医療機関の基準値上限の1.5倍以下 Grade3以上の副作用が認められた場合は、第1コース開始前のGradeまで回復していること。
腎機能	血清クレアチニン：1.2mg/dL以下 Grade3以上の副作用が認められた場合は、第1コース開始前のGradeまで回復していること。
非血液毒性	Grade2以下 但し、以下については、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性に問題ないと判断した理由を症例報告書に記載すれば、投与可能。 ・悪心、嘔吐 ・疲労、食欲不振 Grade3以上の副作用が認められた場合は、第1コース開始前のGradeまで回復していること。
総合ビタミン剤（葉酸含有）及びビタミンB ₁₂ 製剤の服用状況	次コースの本剤投与日の21日前から本剤投与前日までの21日間において、総合ビタミン剤（葉酸含有）1gが1日1回14日以上服用されていること。最初にビタミンB ₁₂ 製剤を投与した日から約9週ごとに1回1,000 μg を投与する。
その他	治験責任医師又は治験分担医師が、当該被験者が本剤の投与を安全に開始できると判断できること。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は添付文書をご参照ください。

ペメトレキセド製剤の外国第Ⅲ相臨床試験(非劣性試験、海外データ)^{6,9)}

ーペメトレキセド単独投与のドセタキセル単独投与に対する非劣性の検討ー

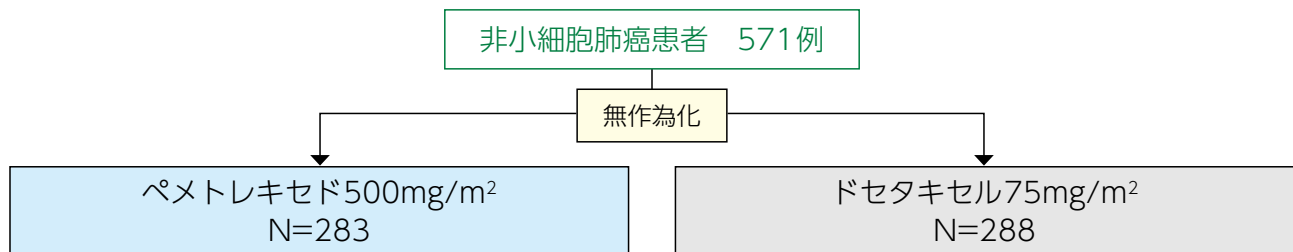
一部承認外の成績が含まれますが、アリムタ注射用の承認時評価資料のためご紹介します。

試験方法

目的 化学療法歴を有する進行非小細胞肺癌におけるペメトレキセドの有効性及び毒性をドセタキセルと比較する

対象 化学療法歴を有する局所進行又は転移性(Ⅲ期又はⅣ期)非小細胞肺癌患者571例

試験デザイン ペメトレキセド投与群とドセタキセル投与群による多施設共同非盲検無作為化試験



投与方法

- ・**ペメトレキセド群**：21日を1コースとし、第1日目にペメトレキセド500mg/m²を10分間かけて静脈内投与した。全例に対して、葉酸及びビタミンB₁₂を投与したほか、デキサメタゾンの予防的投与も行った。
- ・**ドセタキセル群**：21日を1コースとし、第1日目にドセタキセル75mg/m²を1時間かけて静脈内投与した。全例にデキサメタゾンの予防的投与も行った。

評価項目

- ・**主要評価項目**：生存期間
- ・**副次的評価項目**：無増悪生存期間(PFS)、腫瘍増大までの期間、治療成功期間、奏効率など

解析計画

生存期間の非劣性は、固定マージン法を用い、ハザード比の95%信頼区間の上限値が1.11を下回った時に非劣性とした。
また、組織型別に生存期間のサブグループ解析を行った。

有効性

生存期間(主要評価項目)

	ペメトレキセドナトリウム水和物 投与群	ドセタキセル投与群 ^{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)}	

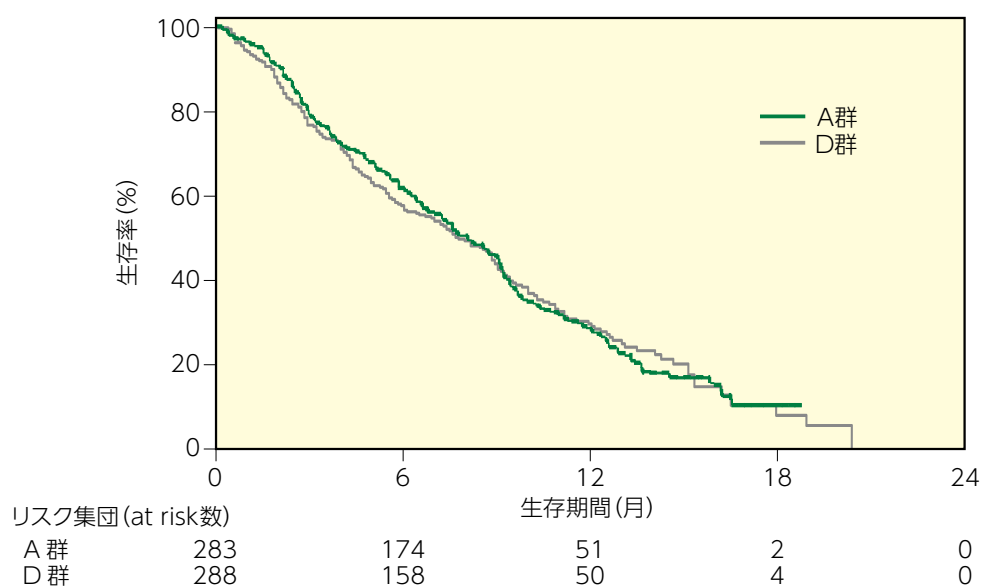
注1) ドセタキセル投与群:21日を1コースとして第1日目に、ドセタキセル75mg/m²を投与

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)

ペメトレキセド点滴静注液100mg「トーフ」/ペメトレキセド点滴静注液500mg「トーフ」添付文書(2021年2月第1版)

生存率の推移



A群: ペメトレキセドナトリウム水和物投与群

D群: ドセタキセル投与群

ペメトレキセド点滴静注液100mg「トーフ」/ペメトレキセド点滴静注液500mg「トーフ」添付文書(2021年2月第1版)

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)
	ペメトレキセドナトリウム水和物 投与群		ドセタキセル群		
扁平上皮癌 (N=172)	6.2 (4.9-8.0)	N=78	7.4 (5.6-9.5)	N=94	1.56 (1.08-2.26)
腺癌 (N=301)	9.0 (7.6-9.6)	N=158	9.2 (7.5-11.3)	N=143	0.92 (0.69-1.22)
大細胞癌 (N=47)	12.8 (5.8-14.0)	N=18	4.5 (2.3-9.1)	N=29	0.27 (0.11-0.63)
その他 ^{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)

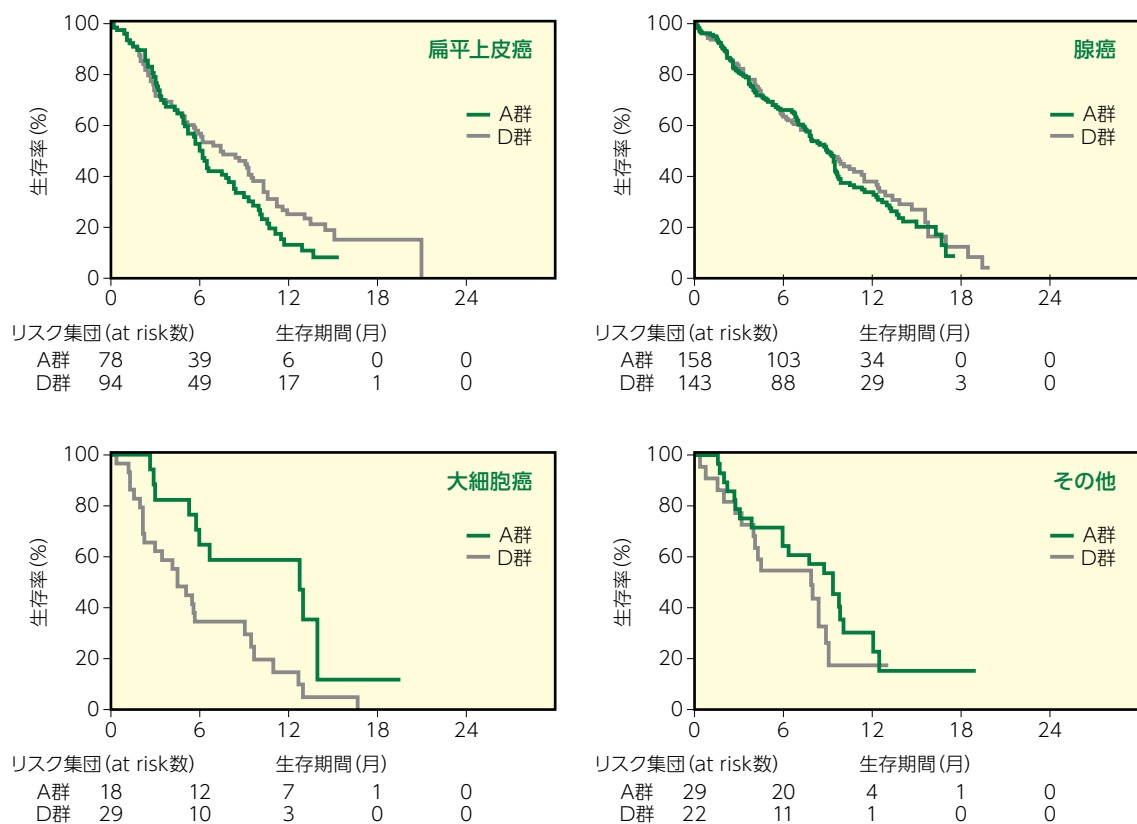
注1) ハザード比が1を下回る場合はペメトレキセドナトリウム水和物投与群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す

注2) 共変量としてECOG PS、前化学療法からの期間、性、病期を用い調整したハザード比

注3) その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

ペメトレキセド点滴静注液100mg「トーフ」/ペメトレキセド点滴静注液500mg「トーフ」添付文書 (2021年2月第1版)

組織型別生存率の推移



A群：ペメトレキセドナトリウム水和物投与群

D群：ドセタキセル投与群

ペメトレキセド点滴静注液100mg「トーフ」/ペメトレキセド点滴静注液500mg「トーフ」添付文書 (2021年2月第1版)

副作用

組織型別安全性の概要

		症例数	有害事象	死亡(治験期間 及び最終投与 から30日以内)	重篤な有害事象	薬剤の投与中止 に至った 有害事象
ペメトレキセド 投与群	扁平上皮癌	73	72(98.6%)	8(11.0%)	27(37.0%)	1(1.4%)
	腺癌	149	144(96.6%)	9(6.0%)	56(37.6%)	15(10.1%)
	大細胞癌	15	15(100%)	1(6.7%)	7(46.7%)	0(0%)
	その他	28	28(100%)	0(0%)	9(32.1%)	2(7.1%)
ドセタキセル 投与群	扁平上皮癌	86	86(100%)	9(10.5%)	43(50.0%)	10(11.6%)
	腺癌	142	138(97.2%)	15(10.6%)	61(43.0%)	12(8.5%)
	大細胞癌	28	28(100%)	4(14.3%)	7(25.0%)	1(3.6%)
	その他	20	20(100%)	4(20.0%)	9(45.0%)	2(10.0%)

アリムタ注射用:2009年5月20日承認、審査報告書

代表的な副作用とその対策

骨髄抑制

好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、発熱性好中球減少、汎血球減少症、貧血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ってください(5～6ページをご参照ください)。

骨髄抑制発現時の本剤及びシスプラチンの減量は「用法・用量に関連する使用上の注意4.」の項(5～6ページ)をご参照ください。

<参考：骨髄抑制時の減量の目安と対策>

欧米の添付文書中には、次表の減量基準が記載されています。

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に基づき決定してください。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもかまいません。回復時には次表に従って再投与を行ってください。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します。

なお、減量基準には、非血液毒性、神経毒性の発現に関しても記載されています。詳細は「用法・用量に関連する使用上の注意4.」の項(5～6ページ)をご参照ください。

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%

* 本剤の用量500mg/m²の75%は375mg/m²、またシスプラチンの用量75mg/m²の75%は56.25mg/m²となります。

<骨髄抑制への対策>

骨髄抑制等の重篤な副作用があらわれることがあるので、早期の発見と適切な処置を行うためにも、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど十分な観察を行ってください。また、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬、G-CSF製剤の投与等の適切な処置を行ってください。

骨髄抑制発現時の本剤及びシスプラチンの減量は「用法・用量に関連する使用上の注意4.」の項(5～6ページ)をご参照ください。

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、適切な処置を行ってください。

間質性肺炎

本剤投与により間質性肺炎があらわれることがあります。

●症状

- ・息切れ、咳嗽、発熱、感冒様症状
- ・早期に間質性肺炎を発見するために、上記の症状が出現した際には速やかに担当の医師に相談するよう、投与前より患者さんにご指導ください。

●理学的所見、臨床検査所見

- ・聴診上捻髪音、SpO₂の低下
- ・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) の低下
- ・血清CRP、LDH、KL-6、SP-A、SP-D値の上昇

●間質性肺炎の危険因子

非小細胞肺癌における、抗がん剤による薬剤性間質性肺炎の危険因子として、

1. 高齢 (55歳以上)
2. Performance Status 2以上
3. 喫煙歴
4. 他の既存の間質性肺炎
5. 心血管系の合併症あり
6. 肺癌の初回診断から6ヵ月以内の期間

等が挙げられます。4.については高解像CT (HRCT) により詳細な間質性肺炎の診断が可能です。

●発現頻度

非小細胞肺癌におけるペメトレキセド製剤の国内第Ⅱ相臨床試験でのペメトレキセドとの因果関係が否定できないILD(間質性肺疾患)様症状の発現頻度は3.6%(225例中8例)、うち死亡1例、回復4例、軽快2例、未回復1例でした。

ILDによる死亡例は70歳代男性の扁平上皮癌患者で、ペメトレキセド投与前より低酸素血症及び呼吸困難が認められ酸素吸入が行われていました。ペメトレキセド投与開始第3日目に胸部レントゲン単純写真にて左肺に線状浸潤影、低酸素血症の悪化が認められ、第6日目より低酸素血症の急激な増悪、左肺の浸潤影等からILDが疑われ、ステロイドパルス等が施行されたが改善せず、同日治験中止が決定されました。第10日目に病状改善が認められず、死亡が確認されました。担当医はペメトレキセドによる急性肺障害(薬剤性肺臓炎)も否定できない旨の判断を行っており、剖検の結果でもそれに矛盾しない旨の病理所見が提出されました。

死亡例以外の重篤なILDを発現した7例の概要は下表の通りでした。

報告された死亡例以外の重篤なILD発現症例一覧(非小細胞肺癌に対するペメトレキセド製剤の国内臨床試験)

投与群	性別	年齢	組織型	因果関係	程度(最悪重症度)	発現時投与量(mg/m ²)	ペメトレキセドの処置	転帰	投与から発現までの期間	発現から転帰までの期間	ステロイド投与
500mg/m ²	男	60代	大細胞癌	あり	Grade3	500	—*	回復(消失)	88日間	19日間	あり
	男	70代	扁平上皮癌	あり	Grade3	500	治験中止	回復(消失)	26日間	84日間	あり
	女	70代	扁平上皮癌	あり	Grade2	500	治験中止	軽快	43日間	28日間	あり
	男	60代	腺癌	あり	Grade2	500	治験中止	回復(消失)	42日間	22日間	あり
1,000mg/m ² (注)	男	70代	扁平上皮癌	あり	Grade3	1,000	治験中止	未回復(不変)	71日間	41日間	あり
	男	70代	腺癌	あり	Grade3	1,000	治験中止	回復(消失)	40日間	61日間	あり
	男	60代	扁平上皮癌	あり	Grade3	1,000	治験中止	軽快	67日間	96日間	あり

*：当該事象は治験終了後に発症しました。

切除不能の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたアリムタ注射用の特定使用成績調査におけるILDの発現頻度は、2.6%(18/683例)でした。

アリムタ注射用：2009年5月20日承認、審査報告書

注) 本邦において承認されている用法・用量は次の通りです。「用法・用量に関連する使用上の注意」(5～6ページ)もご参照ください。

【用法・用量】

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。

●対処方法

間質性肺炎が疑われる場合は、直ちに薬剤を中止し、胸部X線写真、CT、高解像CT、呼吸機能検査による診断をしてください。高解像CT(HRCT)により詳細な間質性肺炎の診断が可能です。

●鑑別診断

- ・ 感染性肺炎(細菌、真菌、ウイルス性)
- ・ 癌性リンパ管症
- ・ 心不全
- ・ 肺動脈血栓

●治療

必要に応じパルス療法を含むステロイド剤の投与を行ってください。

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、適切な処置を行ってください。

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ってください。

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ってください。

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ってください。

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、適切な処置を行ってください。

発疹

ペメトレキセド製剤の国内臨床試験における、ペメトレキセドとの因果関係が否定できない発疹の発現頻度は67.5%でした。患者の状態をよく観察し、発疹の発現及び重症化を軽減するため、ステロイド剤の投与をご検討ください。

アリムタ注射用: 2009年5月20日承認、審査報告書

悪心、嘔吐

ペメトレキセド単剤にはペメトレキセド投与前のステロイド剤（デキサメタゾン）の投与を、ペメトレキセドとシスプラチンの併用にはステロイド剤（デキサメタゾン）と5-HT₃受容体拮抗剤の2剤の併用をご検討ください。またペメトレキセドとシスプラチンの併用による遅延性の嘔吐の予防には翌日から数日間デキサメタゾンの経口投与をご検討ください。

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ってください。

副作用分類	頻度不明
内分泌系	血糖値上昇、尿糖陽性
精神神経系	頭痛、めまい、感覚神経障害、味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害
眼	眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎
循環器	血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈
血管障害	ほてり、潮紅
呼吸器	しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、大腸炎、便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎、消化不良、口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、血中LDH上昇、血中Al-P上昇、ビリルビン上昇、 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、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

参考文献

- 1) Vogelzang, N. J. et al. : J. Clin. Oncol., 21, 2636 (2003)
- 2) Mita, A. C. et al. : J. Clin. Oncol., 24, 552 (2006)
- 3) Latz, J. E. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 57, 401 (2006)
- 4) Sweeney, C. J. et al. : Clin. Cancer Res., 12, 536 (2006)
- 5) Scagliotti, G. V. et al. : J. Clin. Oncol., 26, 3543 (2008)
- 6) Scagliotti, G. V. et al. : Oncologist, 14, 253 (2009)
- 7) Trissel, L. A. et al. : Am. J. Health Syst. Pharm., 61, 2289 (2004)
- 8) Ohe, Y. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 4206 (2008)
- 9) Hanna, N et al. : Clin. Oncol., 22, 1589 (2004)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp>

本冊子の内容についてご不明な点等は、以下にお問い合わせください。

＜製品情報お問い合わせ先＞

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号



0120-108-932