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 注射用ペメトレキセドナトリウム

ペメトレキセト 点滴静注用 100mg「サワイ」 ペメトレキセト 点滴静注用 500mg「サワイ」 ペメトレキセト 点滴静注用 800mg「サワイ」

PEMETREXED for Intravenous Infusion [SAWAI]

ペメトレキセドナトリウム注射液

ペメトレキセト。点滴静注液 100mg「サワイ」ペメトレキセト。点滴静注液 500mg「サワイ」ペメトレキセト。点滴静注液 800mg「サワイ」

PEMETREXED Intravenous Infusion [SAWAI]

剤 形	点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg:注射剤 点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg:注射液
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	点滴静注用100mg: 1 バイアル中ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水和物 131. 1mg(ペメトレキセドとして108. 5mg)含有 点滴静注用500mg: 1 バイアル中ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水和物 616. 2mg(ペメトレキセドとして510. 0mg)含有 点滴静注用800mg: 1 バイアル中ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水和物 985. 9mg(ペメトレキセドとして816. 0mg)含有 点滴静注液100mg: 1 バイアル(4 mL) 中ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水 和物120. 8mg(ペメトレキセドとして100. 0mg)含有 点滴静注液500mg: 1 バイアル(20mL) 中ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水 和物604. 1mg(ペメトレキセドとして500. 0mg)含有 点滴静注液800mg: 1 バイアル(32mL) 中ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水 和物966. 6mg(ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水 和物966. 6mg(ペメトレキセドとして800. 0mg)含有
一 般 名	和名:ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水和物(JAN) 洋名:Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate(JAN)
製造販売承認年月日薬価基準収載年月日販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2021年2月15日**
製造販売(輸入)・提携・ 販 売 会 社 名	製造販売元:沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL:0120-381-999、FAX:06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト:https://med.sawai.co.jp/

本IFは2025年1月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目36
1. 開発の経緯 1	1. 警告内容とその理由36
2. 製品の治療学的特性1	2. 禁忌内容とその理由36
3. 製品の製剤学的特性1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 36
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 36
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2	5. 重要な基本的注意とその理由
6. RMPの概要	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 37
0. KMF が	7. 相互作用38
T	
Ⅱ. 名称に関する項目	8. 副作用
1. 販売名 3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響40
2. 一般名 3	10. 過量投与40
3. 構造式又は示性式3	11. 適用上の注意40
4. 分子式及び分子量3	12. その他の注意40
5. 化学名(命名法)又は本質4	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4	IX. 非臨床試験に関する項目42
	1. 薬理試験42
Ⅲ. 有効成分に関する項目 5	2. 毒性試験42
1. 物理化学的性質5	
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5	X. 管理的事項に関する項目
3. 有効成分の確認試験法、定量法	1. 規制区分
3. 有别成为少惟论的概伝、足重伝	2. 有効期間
取た 知力の - 18. レフィ 互 ロ	
IV. 製剤に関する項目 7	3. 包装状態での貯法
1. 剤形7	4. 取扱い上の注意
2. 製剤の組成 8	5. 患者向け資材45
3. 添付溶解液の組成及び容量 9	6. 同一成分・同効薬43
4. 力価 9	7. 国際誕生年月日43
5. 混入する可能性のある夾雑物9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準
6. 製剤の各種条件下における安定性9	収載年月日、販売開始年月日44
7. 調製法及び溶解後の安定性18	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 20	の年月日及びその内容 44
9. 溶出性20	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその
10. 容器・包装 20	内容4
11. 別途提供される資材類21	11. 再審査期間44
12. その他	12. 投薬期間制限に関する情報4
18. (*) 🕒	13. 各種コード
V. 治療に関する項目	14. 保険給付上の注意
	14. 休俠相自工少任息
1. 効能又は効果	77. I -la+b
2. 効能又は効果に関連する注意	XI. 文献
3. 用法及び用量 22	1. 引用文献46
4. 用法及び用量に関連する注意 23	2. その他の参考文献47
5. 臨床成績 24	
	XⅡ. 参考資料 48
VI. 薬効薬理に関する項目 32	1. 主な外国での発売状況48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 32	2. 海外における臨床支援情報48
2. 薬理作用 32	
	XⅢ. 備考49
VII. 薬物動態に関する項目	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ
1. 血中濃度の推移	たっての参考情報
2. 薬物速度論的パラメータ	2. その他の関連資料
	2. [**/ 四**/ 大尺尺尺
3. 母集団(ポピュレーション)解析 34	
4. 吸収 34	
5. 分布 34	
6. 代謝 35	
7. 排泄 35	
8. トランスポーターに関する情報35	
9. 透析等による除去率 35	
10. 特定の背景を有する患者 35	
11. その他 35	

I. 概要に関する項目

ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg/点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」は、ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水和物を含有する代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤である。

本剤は、後発医薬品として、沢井製薬株式会社、日本化薬株式会社の計2社が共同開発を実施 した。下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験を実施し、共 同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

	点滴静注用100mg 点滴静注用500mg	点滴静注用800mg 点滴静注液100mg/点滴静注液500mg /点滴静注液800mg	
承認申請に際し 準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号		
承 認	2016年2月 2021年2月		
上市	2021年6月	2021年6月	

2024年1月に「扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法」の効能又は効果が追加 承認された。(X. -9. 参照)

2025年1月に「扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法」の用法及び用量が変更となった。(X.-9. 参照)

- 1)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^{1,2)}、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³⁾。(VI. -2. 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。(▼ . -8. 参照)

「IV. 製剤に関する項目」及び沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」 https://med.sawai.co.jp/参照

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	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

(2025年5月2日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の1)承認条件該当しない	D制限事項 · · · · · · · ·	
2) 流通・使用上の制限事項 該当しない		
6. RMPの概要 ····································		

I. 概要に関する項目

Ⅱ. 名称に関する項目

1)和名

ペメトレキセド点滴静注用100mg「サワイ」

ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」

ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」

ペメトレキセド点滴静注液100mg「サワイ」

ペメトレキセド点滴静注液500mg「サワイ」

ペメトレキセド点滴静注液800mg「サワイ」

2) 洋名

PEMETREXED for Intravenous Infusion [SAWAI]

PEMETREXED Intravenous Infusion [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

1)和名(命名法)

ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水和物(JAN)

2) 洋名(命名法)

Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate (JAN)

Pemetrexed(INN)

3) ステム (stem)

-trexed: antineoplastics; thymidylate synthetase inhibitors

$$\begin{array}{c|c} & CO_2Na \\ & H \\ \hline \\ H_2N \\ & H \end{array} \begin{array}{c} & CO_2Na \\ & H \\ & CO_2Na \end{array} \begin{array}{c} & 21/2H_2CO_2Na \\ & H \\ & CO_2Na \end{array}$$

分子式: C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆ · 2½H₂O

分子量:516.41

Ⅱ. 名称に関する項目

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
6.	慣用名、別名、略号、記号番号・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1) 外観・性状

白色の粉末又は塊を含む粉末である。

2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

3) 吸湿性

水分: 7.2~10.2% (0.1g、容量滴定法、直接滴定)

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

pKa₁=11. 34, pKa₂=4. 37, pKa₃=3. 23, pKa₄=2. 22⁴)

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

pH: 本品0.5gを水10mLに溶かした液のpHは7.0~9.0である。

原薬の安定性4)

水:該当資料なし

液性(pH):該当資料なし

光:

試	験		保存条件		保存期間	結 果
記	尚 欠	温度	相対湿度	光	体行规间	和未
苛酷 試験	光	なりゆき 温度	ı	キセノンランプ	138万lx·hr (680W·hr/m²)	水分が減少した以外 は変化なし

その他:

試験			保存条件		保存期間	結 果
	高 氏 過失	温度	相対湿度	光	体任规间	結果
	長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	48ヵ月	変化なし
	加速試験	40℃	75%RH	暗所	6ヵ月	変化なし
苛酷	温度	60°C	_	暗所	6ヵ月	水分が減少し、類縁 物質が増加した。
酷試験	湿度	25℃	90%RH	暗所	6ヵ月	変化なし
颗	温度及び湿度	40℃	75%RH	暗所	6ヵ月	変化なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

<確認試験法>

- 1)ナトリウム塩の定性反応
- 2)核磁気共鳴スペクトル測定法

<定量法>

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1) 剤形の区別

- ●ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg「サワイ」 用時溶解して用いる注射剤
- ●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」 注射液

2) 製剤の外観及び性状

- ●ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg「サワイ」 白色の凍結乾燥塊又は粉末
- ●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」 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

品 名	рН	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
ペメトレキセド点滴静注用 100mg「サワイ」		約 1 (1 mg/mL生理食塩液)
ペメトレキセド点滴静注用 500mg「サワイ」	6.6~7.8 (25mg/mL生理食塩液)	約 1 (5 mg/mL生理食塩液)
ペメトレキセド点滴静注用 800mg「サワイ」		約 1 (8 mg/mL生理食塩液)
ペメトレキセド点滴静注液 100mg「サワイ」		
ペメトレキセド点滴静注液 500mg「サワイ」	7.0~7.8	約 1
ペメトレキセド点滴静注液 800mg「サワイ」		

5) その他

●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」 バイアル内は窒素置換している。

IV. 製剤に関する項目

1) 有効成分(活性成分) の含量及び添加剤

品名	ペメトレキセド 点滴静注用 100mg「サワイ」	ペメトレキセド 点滴静注用 500mg「サワイ」	ペメトレキセド 点滴静注用 800mg「サワイ」
有効成分	ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水和物 (ペメトレキセドとして)		
[1バイアル中]	131.1mg (108.5mg)	616.2mg (510.0mg)	985.9mg (816.0mg)
添加剤	D-マンニトール	D-マンニトール	D-マンニトール
[1バイアル中]	106.4mg	500.0mg	800.0mg
	pH調節剤	pH調節剤	pH調節剤

品名	ペメトレキセド 点滴静注液 100mg「サワイ」	ペメトレキセド 点滴静注液 500mg「サワイ」	ペメトレキセド 点滴静注液 800mg「サワイ」	
容量	1バイアル4mL	1バイアル20mL	1バイアル32mL	
有効成分	ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水和物 (ペメトレキセドとして)			
[1バイアル中]	120.8mg (100.0mg)	604.1mg (500.0mg)	966.6mg (800.0mg)	
添加剤 [1 バイアル中]	D-マンニトール 100mg L-システイン塩酸塩水 和物 0.58mg L-酒石酸二ナトリウム 水和物 4mg pH調節剤	D-マンニトール 500mg L-システイン塩酸塩水 和物 2.9mg L-酒石酸二ナトリウム 水和物 20mg pH調節剤	D-マンニトール 800mg L-システイン塩酸塩水 和物 4.64mg L-酒石酸二ナトリウム 水和物 32mg pH調節剤	

2) 電解質等の濃度

136 3 5 11612	
	Na [*]
品名	(ペメトレキセドナトリウムへミペンタ水和物として)
	[1バイアル中]
ペメトレキセド点滴静注用100mg「サワイ」	約11.67mg(約0.51mEq)
ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」	約54.87mg(約2.39mEq)
ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」	約87.78mg(約3.82mEq)
ペメトレキセド点滴静注液100mg「サワイ」	約11.56mg(約0.50mEq)
ペメトレキセド点滴静注液500mg「サワイ」	約57.79mg(約2.51mEq)
ペメトレキセド点滴静注液800mg「サワイ」	約92.46mg(約4.02mEq)

※:理論値

3) 熱量

3.	添付溶解液の組成及び容量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	該当しない

該当しない

該当資料なし

- - ●ペメトレキセド点滴静注用100mg「サワイ」
 - 1)加速試験5)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	$40 \pm 1 \text{C} / 75 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	6 ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャッ
体行形態 	プ)/紙箱
ロット番号	①441040、②441050、③441060

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

		イニシャル			6ヵ月後	
ロット番号試験項目	1)	2	3	1)	2	3
性状	白色	色の凍結乾燥	桑塊	白色	色の凍結乾燥	桑塊
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(溶状)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分測定	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	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本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測された。

IV. 製剤に関する項目

2)長期保存試験5)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	$25 \pm 2 \text{C}/60 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	36ヵ月
試験回数	3回/ロット
伊	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャッ
保存形態	プ)/紙箱
ロット番号	①831010、②831020、③831030

結果

<u> </u>						
	イニシャル			36ヵ月後		
ロット番号試験項目	1	2	3	1	2	3
性状	白色	色の凍結乾燥	操塊	白色	色の凍結乾燥	操塊
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(溶状)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分測定	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	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

いずれの試験項目においても規格に適合し、36ヵ月まで安定であった。

●ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」

1)加速試験6)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	$40 \pm 1 ^{\circ}\text{C}/75 \pm 5 ^{\circ}\text{RH}$
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
/日 大 TZ 台と	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャッ
保存形態	プ)/紙箱
ロット番号	①345040、②345050、③345060

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

	イニシャル				6ヵ月後	
ロット番号試験項目		2	3	1	2	3
性状	白色	色の凍結乾燥	操塊	白色	色の凍結乾燥	操塊
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(溶状)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分測定	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	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本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測された。

2)長期保存試験6)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

M. C.Stelall Sec. Dall	
保存条件	$25 \pm 2 \text{C}/60 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	36ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)/紙箱
ロット番号	①X25010、②X25020、③X25030

結果

	イニシャル		36ヵ月後			
ロット番号試験項目	1	2	3	1	2	3
性状	白色	色の凍結乾燥	桑塊	白色	色の凍結乾燥	桑塊
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(溶状)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分測定	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	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

IV. 製剤に関する項目

いずれの試験項目においても規格に適合し、36ヵ月まで安定であった。

●ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」

1)加速試験7)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	$40 \pm 1 \text{C} / 75 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	6 ヵ月
試験回数	3回/ロット
伊夫以能	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャッ
保存形態	プ)
ロット番号	①468010、②468020、③468030

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

		イニシャル			6ヵ月後	
ロット番号試験項目	1	2	3	1	2	3
性状		白色の粉末			白色の粉末	
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(溶状)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分測定	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	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

2)長期保存試験7)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	$25 \pm 2 \text{C}/60 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	36ヵ月
試験回数	3回/ロット
伊夫取能	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャッ
保存形態	プ)/紙箱
ロット番号	①468010、②468020、③468030

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

		イニシャル	,	36ヵ月後		
ロット番号試験項目	1	2	3	1	2	3
性状		白色の粉末	•	白色	色の凍結乾燥	桑塊
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(溶状)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分測定	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	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1)加速試験及び2)長期保存試験(36ヵ月)の結果、本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確認された。

●ペメトレキセド点滴静注液100mg「サワイ」

1)加速試験8)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイド ラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1 °C/75±5 %RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)/外袋(蒸着ポリエチレンテレフタレート・ナイロン・ポリエチレンラミネートフィルム/脱酸素剤)/紙箱
ロット番号	①291040、②391050、③391060

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

	イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号試験項目	1	2	3	1	2	3
性状	無色澄明の	り液で、その	の色は色の	無色澄明6	り液で、その	り色は色の
111/	比較液Bより濃くない			比較液Bより濃くない		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	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	適合	適合
採取容量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合

IV. 製剤に関する項目

	イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号試験項目		2	3	1	2	3
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

2)長期保存試験8)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	$25 \pm 2 \text{C}/60 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	30ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)/外袋(蒸着ポリエチレンテレフタレート・ナイロン・ポリエチレンラミネートフィルム/脱酸素剤)/紙箱
ロット番号	①Y71010、②Y71020、③Y71030

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

		イニシャル			30ヵ月後	
ロット番号試験項目	1	2	3	1	2	3
性状	-	D液で、その り濃くない			D液で、その り濃くない	
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	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	適合	適合
採取容量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1)加速試験及び2)長期保存試験(30ヵ月)の結果、本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測された。

3)バイアル(プラスチックバッグなし)の安定性試験9)

個別に照会すること

●ペメトレキセド点滴静注液500mg「サワイ」

1)加速試験10)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	$40 \pm 1 \text{C} / 75 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	6 ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)/外袋(蒸着ポリエチレンテレフタレート・ナイロン・ポリエチレンラミネートフィルム/脱酸素剤)/紙箱
ロット番号	①395040、②395050、③395060

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

(*) 4 UV) E) E O) E C V P C MAC C 地 日 U C 。							
	イニシャル			6ヵ月後			
ロット番号試験項目	1	2	3	1	2	3	
性状		り液で、その			り液で、その		
,— z ·	比較液Bよ	り濃くない		比較液Bよ	り濃くない		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
純度試験(類縁物質)	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	適合	適合	
採取容量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	

2)長期保存試験10)

日的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	$25 \pm 2 \text{C}/60 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	30ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)/外袋(蒸着ポリエチレンテレフタレート・ナイロン・ポリエチレンラミネートフィルム/脱酸素剤)/紙箱
ロット番号	①Y75010、②Y75020、③Z75030

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

		イニシャル			30ヵ月後	
ロット番号試験項目	1	2	3	1	2	3
性状		D液で、その り濃くない			D液で、その り濃くない	
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	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	適合	適合
採取容量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1)加速試験及び2)長期保存試験(30ヵ月)の結果、本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測された。

3)バイアル(プラスチックバッグなし)の安定性試験11)

個別に照会すること

●ペメトレキセド点滴静注液800mg「サワイ」

1)加速試験12)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	$40 \pm 1 \text{C} / 75 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	6 ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)/外袋(蒸着ポリエチレンテレフタレート・ナイロン・ポリエチレンラミネートフィルム/脱酸素剤)/紙箱
ロット番号	①398040、②398050、③498060

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

	イニシャル				6ヵ月後	
ロット番号試験項目		2	3	1	2	3
性状	無色澄明の液で、その色は色の 比較液Bより濃くない			無色澄明の液で、その色は色の 比較液Bより濃くない		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合

	イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号試験項目	1	2	3	1)	2	3
エンドトキシン試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
採取容量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

2)長期保存試験12)

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の [規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	$25 \pm 2 \text{C}/60 \pm 5 \text{\%RH}$
保存期間	30ヵ月
試験回数	3回/ロット
	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャッ
保存形態	プ)/外袋(蒸着ポリエチレンテレフタレート・ナイロン・ポリエチ
	レンラミネートフィルム/脱酸素剤)/紙箱
ロット番号	①Z78010、②Z78020、③Z78030

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

	イニシャル			30ヵ月後		
ロット番号試験項目	1	2	3	1	1)	2
性状		D液で、その り濃くない		無色澄明の液で、その色は色の 比較液Bより濃くない		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	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	適合	適合
採取容量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1)加速試験及び2)長期保存試験(30ヵ月)の結果、本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測された。

3) バイアル(プラスチックバッグなし)の安定性試験13)

個別に照会すること

IV. 製剤に関する項目

●ペメトレキセド点滴静注用100mg「サワイ」

溶解後の安定性試験14)

目的

本製剤の溶解後の安定性を確認するため、試験を実施する。

方法

本製剤1バイアルを各溶解液4.2mLで溶解し、下記条件で保存したときの安定性を評価する。

試験条件及び検体

保存条件	5 ± 3 °C \(\times 125 ± 2 °C\)
試験回数	3回
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)/紙箱
ロット番号	751020
溶解液	①日局 生理食塩液 (株式会社大塚製薬工業)ロット番号:5F91S②日局 ブドウ糖注射液 5 % (株式会社大塚製薬工業)ロット番号:5H95P③日局 注射用水 (株式会社大塚製薬工業)ロット番号:5E99P

結果

4H 🔨					
保存条件·期間	凉奶油	/ - 2 II	48時間後		
試験項目	溶解液	イニシャル	5 ± 3 ℃	25±2℃	
	1	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
性状	2	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
	3	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
	1	7. 1	7. 1	7. 1	
pН	2	7. 1	7. 1	7. 1	
	3	7. 1	7. 2	7. 1	
本 里	1	25. 39	25. 33	25. 07	
含量	2	25. 04	24. 87	25. 18	
(濃度mg/mL)	3	26.05	25. 09	25. 12	

注)pH、含量(濃度mg/mL)は3回の測定値の平均を記載

Ⅷ. -11. 参照

XIII. 備考「配合変化試験成績」参照¹⁵⁾

●ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」

溶解後の安定性試験16)

目的

本製剤の溶解後の安定性を確認するため、試験を実施する。

方法

本製剤1バイアルを各溶解液20mLで溶解し、下記条件で保存したときの安定性を評価する。

試験条件及び検体

保存条件	5 ± 3 ℃又 <i>は</i> 25± 2 ℃
試験回数	3回
伊 夫亚能	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャッ
保存形態	プ)/紙箱
ロット番号	755020
	①日局 生理食塩液 (株式会社大塚製薬工業)ロット番号:5F91S
溶解液	②日局 ブドウ糖注射液 5% (株式会社大塚製薬工業)ロット番号:5H95P
	③日局 注射用水 (株式会社大塚製薬工業)ロット番号:5E99P

結果

保存条件·期間	凉	/ - 2 II	48時間後		
試験項目	溶解液	イニシャル	5 ± 3 ℃	25±2°C	
	1	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
性状	2	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
	3	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
	1	7. 1	7. 1	7. 1	
Нq	2	7. 2	7. 2	7. 1	
	3	7. 2	7. 2	7. 2	
스 ^트	1	24. 77	24. 56	24.66	
含量	2	24. 43	24. 43	24.62	
(濃度mg/mL)	3	25. 20	24. 92	25. 26	

注)pH、含量(濃度mg/mL)は3回の測定値の平均を記載

Ⅷ. -11. 参照

XIII. 備考「配合変化試験成績」参照¹⁵⁾

●ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」

溶解後の安定性試験17)

目的

本製剤の溶解後の安定性を確認するため、試験を実施する。

方法

本製剤1バイアルを各溶解液32mLで溶解し、下記条件で保存したときの安定性を評価する。

試験条件及び検体

保存条件	5±3℃又は25±2℃
試験回数	3回
伊夫亚能	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャッ
保存形態	プ)/紙箱
ロット番号	508010
	①日局 生理食塩液 (株式会社大塚製薬工業)ロット番号:0C82S
溶解液	②日局 ブドウ糖注射液 5 % (株式会社大塚製薬工業)ロット番号:8J84S
	③日局 注射用水 (株式会社大塚製薬工業)ロット番号:9K97P

結果

作一 不					
保存条件·期間	次 47 法	7 - 2. 5.1	48時間後		
試験項目	溶解液	イニシャル	5 ± 3 ℃	25±2°C	
	1	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
性状	2	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
	3	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
	1	7. 1	7. 1	7. 1	
pН	2	7. 2	7. 1	7. 1	
	3	7. 2	7. 2	7. 2	
△旦	1	25. 48	25. 30	25. 17	
含量	2	25. 03	25. 30	25. 20	
(濃度mg/mL)	3	25. 28	25. 22	25. 26	

注)pH、含量(濃度mg/mL)は3回の測定値の平均を記載

Ⅷ. -11. 参照

Ⅷ. 備考「配合変化試験成績」参照¹⁵⁾

Ⅳ. 製剤に関する項目

●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」

Ⅷ. -11. 参照

Ⅷ. 備考「配合変化試験成績」参照¹⁸⁾

Ⅷ. -11. 参照

XIII. 備考「配合変化試験成績」参照^{15,18)}

該当しない

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

X.-4.参照

2) 包装

●ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg「サワイ」

22. 包装

〈ペメトレキセド点滴静注用100mg「サワイ」〉

1バイアル

〈ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」〉

1バイアル

〈ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」〉

1バイアル

●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」

22. 包装

〈ペメトレキセド点滴静注液100mg「サワイ」〉

1 バイアル(4 mL/バイアル[脱酸素剤入り])

〈ペメトレキセド点滴静注液500mg「サワイ」〉

1 バイアル(20mL/バイアル[脱酸素剤入り])

〈ペメトレキセド点滴静注液800mg「サワイ」〉

1 バイアル(32mL/バイアル[脱酸素剤入り])

3) 予備容量

品名	バイアル容量
ペメトレキセド点滴静注用100mg「サワイ」	約14mL
ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」	約50mL
ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」	約60mL
ペメトレキセド点滴静注液100mg「サワイ」	約5mL
ペメトレキセド点滴静注液500mg「サワイ」	約30mL
ペメトレキセド点滴静注液800mg「サワイ」	約50mL

4) 容器の材質

●ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg「サワイ」

瓶:無色透明のガラス

キャップ:ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓:ブチルゴム

●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」

瓶:無色透明のガラス

キャップ:ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓:ブチルゴム

外袋:蒸着ポリエチレンテレフタレート・ナイロン・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

<閉鎖式接続器具とのバイアル適合性試験>

- ●ペメトレキセド点滴静注用100mg「サワイ」¹⁹⁾
 個別に照会すること
- ●ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」²⁰⁾
 個別に照会すること
- ●ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」²¹⁾
 個別に照会すること
- ●ペメトレキセド点滴静注液100mg「サワイ」²²⁾
 個別に照会すること
- ●ペメトレキセド点滴静注液500mg「サワイ」²³⁾
 個別に照会すること
- ●ペメトレキセド点滴静注液800mg「サワイ」²⁴⁾
 個別に照会すること

<フィルター通過性試験>

- ●ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg「サワイ」²⁵⁾ 個別に照会すること
- ●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」²⁶⁾ 個別に照会すること

V. 治療に関する項目

- 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

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

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/m²)
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/mm³	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/m²)	シスプラチンの用量 (mg/m²)
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/m²)	シスプラチンの用量 (mg/m²)
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。

V. 治療に関する項目

〈悪性胸膜中皮腫〉

- 7.3 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 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〉

7.5 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〉

17.1.1 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 において、ペメトレキセド 500mg/m^2 及びシスプラチン 75mg/m^2 を投与された症例の奏効率は 36.8% (19例中 PR 7 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 $^{27,28)}$ 。[8.1参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.3 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 Π 相試験 $^{\pm 18)}$ 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 $^{\pm 4)}$ 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 $^{28,29)}$ 。[8.1参照]

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。[8.1参照]

4) 検証的試験

(1)有効性検証試験

〈悪性胸膜中皮腫〉

17.1.2 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 18 における、ペメトレキセド500mg/m 2 及びシスプラチン併用投与群75mg/m 2 及びシスプラチン75mg/m 2 単独投与群(未承認) 11 の成績は、次表のとおりであった 30,31 。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。

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)}	
$N^{{\pm}2)}$	226	222	
生存期間中央値(月)	12. 1	9. 3	
生行朔间中犬値(月)	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B₁₂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)

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。[8.1参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.4 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 \mathbf{III} 相試験 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 1250mg/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 32,33)。 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。[8.1参照]

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)	10. 3	10. 3	
(95%信頼区間)	(9.8-11.2)	(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/m^2 及びシスプラチン 75mg/m^2 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1250mg/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33,34)。

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	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)			ハザード比 ^{注9), 注10)}	
部分集団	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		(95%信頼区間)
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

17.1.5 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 218 における、ペメトレキセド500mg/m 2 投与群及びドセタキセル75mg/m 2 投与群 212 の成績は、次表及び図のとおりであった 35 。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	0. 99 (0. 82-1. 20)		
(95%信頼区間)	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)

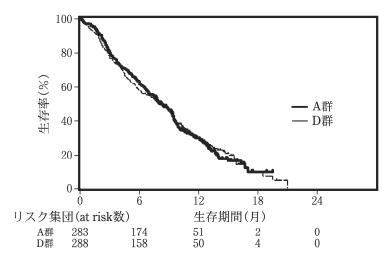


図1)外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)に対する生存率の推移

A群:ペメトレキセド投与群 D群:ドセタキセル投与群

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13) すべての無作為割付された症例

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34)。

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	下投与群	詳ドセタキセル群		
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

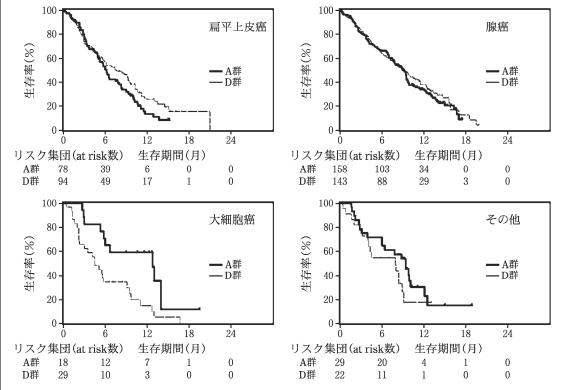


図 2) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)に対する組織型別生存率の推移

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。[5.3、8.1参照]

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。[8.1参照]

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-55/CA209816試験)

臨床病期 IB(腫瘍径が 4 cm以上)、II 又はIII III III

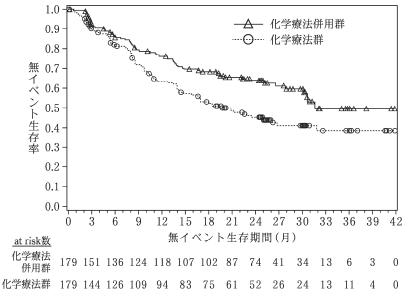


図3)国際共同第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌の術前患者に対する無イベント生存率 の推移

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 $^{\dot{1}20)}$ 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)。[5.4,7.5参照]

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AUC 5 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AUC 5 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AUC 5 若しくは $6 \left(\text{mg/mL·min} \right)$ 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。

17.1.7 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³⁶⁾。

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。

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		

表 6) 有効性成績(KEYNOTE-671試験)

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/m²(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/m²(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/m²、シスプラチン75mg/m²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

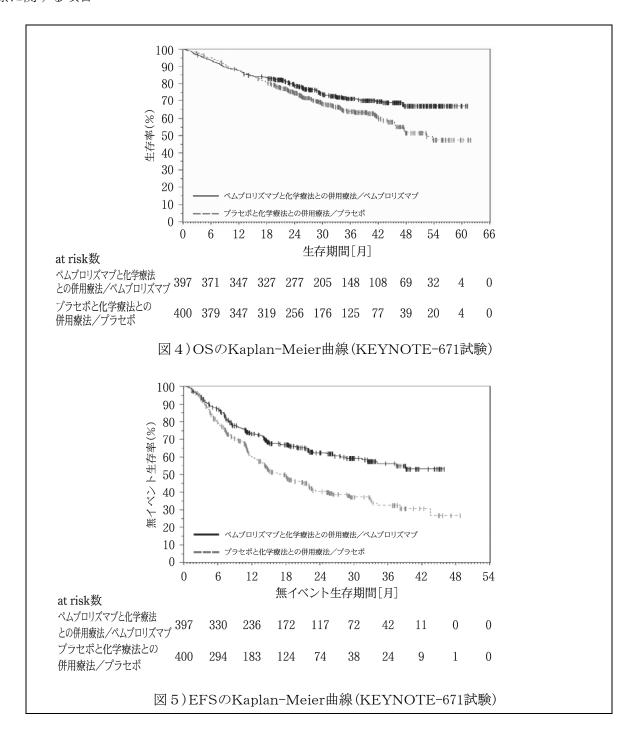
注25) 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法/プラセボとの比較

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

V. 治療に関する項目



(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

(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

VI. 薬効薬理に関する項目

核酸合成過程の代謝阻害:

メトトレキサート、プララトレキサート、フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン塩酸塩、エノシタビン、ネララビン、クロファラビン、フルダラビンリン酸エステル、クラドリビン³⁷⁾ 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

18.1 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^{1,2)}、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³⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 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³⁸⁾、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³⁹⁾。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^{40,41)}。

18.2.2 *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^{40,41)}。

3) 作用発現時間・持続時間

VII. 薬物動態に関する項目

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

16.1 血中濃度

16.1.1 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/m² $^{(\pm)}$ 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 42,43 。

注)本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(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

16.7 薬物相互作用

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 44 (外国人データ)。

Ⅷ. -7. 参照

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

Ⅷ. -1. -2)参照

5)分布容積

Ⅷ. -1. -2)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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2) パラメータ変動要因該当資料なし
4. 吸収・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
5. 分布・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2) 血液一胎盤関門通過性 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 16.3.1 組織分布

マウスに¹⁴C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^{45,46)}。

6) 血漿蛋白結合率

VII. 薬物動態に関する項目

16.3.2 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47)(in vitro)。

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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⁴²⁾、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

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

Ⅷ. -6. -1)参照

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者31例にペメトレキセドを300~1,200mg/m² $^{(2)}$ 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~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 42,43 。

注)本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(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

該当資料なし

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

日本人患者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/m²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48)。

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
- 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B₁₂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×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(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. 参照

Ⅴ. -4. 参照

- 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(PaO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、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

- 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)

10.2 併用注息(併用に注息すること)					
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	本剤の血中濃度が増加し、副	他の葉酸代謝拮抗剤で副作			
イブプロフェン等	作用が増強するおそれがあ	用の増強が知られており、本			
	るので、併用療法を行う場合	剤においてもクリアランス			
	には、頻回に臨床検査を行う	の低下が認められている。			
	など患者の状態を十分に観				
	察すること。				
腎毒性を有する薬剤又は	本剤の血中濃度が増加し、副	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排			
腎排泄型薬剤	作用が増強するおそれがあ	泄を競合的に阻害すること			
プロベネシド、	るので、併用療法を行う場合	が知られており、本剤のクリ			
ペニシリン等	には、慎重に投与すること。	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	ともに骨髄機能抑制作用を			
	増強するおそれがあるので、	有する。			
	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。				

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 中毒性表皮壞死融解症(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

11.2 (0)100		T	T	T .
	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		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

13. 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。

●ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg「サワイ」

- 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。
- 14.1.3 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「サワイ」の場合4.2mL、ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」の場合20mL、ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」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。
- **14.1.4** 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵 $(2 \sim 8 \, ^{\circ})$ 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。
- 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。

●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」

- 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 非臨床使用に基づく情報

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]

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
1) 薬効薬理試験	
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照	
2)安全性薬理試験	
該当資料なし	
2) スの仏の英田=+時	
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	
VⅢ122) 参照	
4) がん原性試験	
該当資料なし	
C)	
5) 生殖発生毒性試験	
Ⅷ64)及びⅧ65)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	

X. 管理的事項に関する項目

•	_, <u>,</u>	
		規制区分
	製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
	有効成分	劇薬

注)注意一医師等の処方箋により使用すること

有効期間:3年

室温保存

- - ●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」
 - 20. 取扱い上の注意
 - 20.1 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているので、外包装(プラスチックバッグ)は使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。
 - 20.2 外包装開封前に、酸素検知剤(ピンクの錠剤)が青紫~青色に変色している場合は使用しないこと。

患者向医薬品ガイド:あり、くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材

Ⅷ. -2. 参照

同一成分:アリムタ注射用100mg/注射用500mg

同効薬:核酸合成過程の代謝阻害

メトトレキサート、プララトレキサート、フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシ タビン塩酸塩、エノシタビン、ネララビン、クロファラビン、フルダラビンリン酸

エステル、クラドリビン37)

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号			
ペメトレキセド点滴静注用 100mg「サワイ」	2016年2月15日	22800AMX00106000	2021年6月18日	2021年6月25日	
ペメトレキセド点滴静注用 500mg「サワイ」	2016年2月15日	22800AMX00107000	2021年6月18日	2021年6月25日	
ペメトレキセド点滴静注用 800mg「サワイ」	2021年2月15日	30300AMX00185000	2021年6月18日	2021年6月25日	
ペメトレキセド点滴静注液 100mg「サワイ」	2021年2月15日	30300AMX00189000	2021年6月18日	2021年6月25日	
ペメトレキセド点滴静注液 500mg「サワイ」	2021年2月15日	30300AMX00190000	2021年6月18日	2021年6月25日	
ペメトレキセド点滴静注液 800mg「サワイ」	2021年2月15日	30300AMX00191000	2021年6月18日	2021年6月25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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
----	-----------	---	--

承認年月日:2024年1月31日

効能又は効果内容:「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

追加した。

用法及び用量内容:効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

承認年月日:2025年1月22日

用法及び用量内容:「扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法」の用法及び用量が

変更となった。

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	· V \						

製品名	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用 100mg「サワイ」	4229401D2050	4229401D2050	128599401	622859901
ペメトレキセド点滴静注用 500mg「サワイ」	4229401D1054	4229401D1054	128600701	622860001
ペメトレキセド点滴静注用 800mg「サワイ」	4229401D3049	4229401D3049	128601401	622860101
ペメトレキセド点滴静注液 100mg「サワイ」	4229401A1031	4229401A1031	128602101	622860201
ペメトレキセド点滴静注液 500mg「サワイ」	4229401A2038	4229401A2038	128603801	622860301
ペメトレキセド点滴静注液 800mg「サワイ」	4229401A3034	4229401A3034	128604501	622860401

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

- 1) Habeck, L. L. et al.: Mol. Pharmacol., 1995; 48: 326-333
- 2) Zhao, R. et al.: Clin. Cancer Res., 2000; 6:3687-3695
- 3) Shih, C. et al.: Cancer Res., 1997; 57:1116-1123
- 4)医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック) < https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html > (2025/5/2 アクセス)
- 5)沢井製薬(株) 社内資料「安定性試験」ペメトレキセド点滴静注用100mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] ペメトレキセド点滴静注液100mg「サワイ」
- 9)沢井製薬(株) 社内資料[バイアル(プラスチックバッグなし)の安定性試験] ペメトレキセド点滴静 注液100mg「サワイ」
- 10)沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] ペメトレキセド点滴静注液500mg「サワイ」
- 11)沢井製薬(株) 社内資料[バイアル(プラスチックバッグなし)の安定性試験] ペメトレキセド点滴静 注液500mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] ペメトレキセド点滴静注液800mg「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[バイアル(プラスチックバッグなし)の安定性試験] ペメトレキセド点滴静 注液800mg「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[溶解後の安定性試験] ペメトレキセド点滴静注用100mg「サワイ」
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績] ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg「サワイ」
- 16) 沢井製薬(株) 社内資料「溶解後の安定性試験」ペメトレキセド点滴静注用500mg「サワイ」
- 17) 沢井製薬(株) 社内資料[溶解後の安定性試験] ペメトレキセド点滴静注用800mg「サワイ」
- 18) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績] ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」
- 19) 沢井製薬(株) 社内資料[閉鎖式接続器具とのバイアル適合性試験] ペメトレキセド点滴静注用 100mg「サワイ」
- 20) 沢井製薬(株) 社内資料[閉鎖式接続器具とのバイアル適合性試験] ペメトレキセド点滴静注用 500mg「サワイ」
- 21) 沢井製薬(株) 社内資料[閉鎖式接続器具とのバイアル適合性試験] ペメトレキセド点滴静注用 800mg「サワイ」
- 22) 沢井製薬(株) 社内資料[閉鎖式接続器具とのバイアル適合性試験] ペメトレキセド点滴静注液 100mg「サワイ」
- 23) 沢井製薬(株) 社内資料[閉鎖式接続器具とのバイアル適合性試験] ペメトレキセド点滴静注液 500mg「サワイ」
- 24) 沢井製薬(株) 社内資料[閉鎖式接続器具とのバイアル適合性試験] ペメトレキセド点滴静注液 800mg「サワイ」
- 25) 沢井製薬(株) 社内資料[フィルター通過性試験] ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg「サワイ」

- 26) 沢井製薬(株) 社内資料[フィルター通過性試験] ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」
- 27) Nakagawa, K. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 2008; 38: 339-346
- 28) 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)
- 29) Ohe, Y. et al.: Clin. Cancer Res., 2008; 14:4206-4212
- 30) Vogelzang, N. J. et al. : J. Clin. Oncol., 2003; 21: 2636-2644
- 31)化学療法未治療患者を対象とした外国第Ⅲ相試験①(アリムタ注射用:2007年1月4日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 32) Scagliotti, G. V. et al.: J. Clin. Oncol., 2008; 26: 3543-3551
- 33) 化学療法未治療患者を対象とした外国第Ⅲ相試験②(アリムタ注射用:2009年5月20日承認、審査報告書)
- 34) Scagliotti, G. V. et al.: The Oncologist, 2009; 14:253-263
- 35) Hanna, N. et al.: J. Clin. Oncol., 2004; 22: 1589-1597
- 36) Heather, W. et al.: N. Engl. J. Med., 2023; 389: 491-503
- 37)薬剤分類情報閲覧システム(2025/5/2 アクセス)" アクセス)" アクセス)
- 38) Britten, C. D. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 1999; 44: 105-110
- 39) 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、申請資料概要2.6.2.5)
- 40) Chan, D. C. et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 2006; 47:1278
- 41) 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)
- 42) Nakagawa, K. et al.: Br. J. Cancer, 2006; 95:677-682
- 43) 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、申請資料概要2.7.2.3)
- 44) 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、申請資料概要2.7.2.3.5.2.2, 2.7.2.3.3.1)
- 45) Chay, S. H. et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1998; 39: 524-525
- 46)組織分布(アリムタ注射用:2007年1月4日承認、申請資料概要2.6.4.4, 2.6.5.5)
- 47) 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、申請資料概要2.7.2.3.1.2)
- 48) 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、申請資料概要2.7.2.3.4.1.4)

4	ナたは日本の発生は汨	_
1.	主な外国での発元认近・・・・	 •
2.	海外における臨床支援情報・	

該当資料なし

XII. 参考資料

XⅢ. 備考

1) 粉砕

該当しない

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料 ………

患者向け資材

- 肺がんガイドブック
- ・ペメトレキセド「サワイ」の治療を受ける患者さんへ(NSCLC・単剤)
- ・ペメトレキセド「サワイ」の治療を受ける悪性胸膜中皮腫の患者さんへ
- ・【適応外・求め必要】ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法を受ける患者さんへ

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」https://med.sawai.co.jp/参照

<配合変化試験成績>

●ペメトレキセド点滴静注用100mg/点滴静注用500mg/点滴静注用800mg「サワイ」15)

ペメトレキセド点滴静注用100mg/500mg/800mg「サワイ」は、沢井製薬株式会社、日本化薬株式会社の計2社が共同開発により上市に至った製剤である。

<試験方法>

以下に示す配合割合に従って、試験試料を各注射剤及び輸液類と配合し、配合液を調製した。

注射剤及び輸液	配合割合
グラニセトロン静注液 3 mg「NK」	30mL(25mg/mL) ^{※1} + 3 mL + 70mL生食液
アロキシ静注0.75mg	30mL(25mg/mL) ^{※1} + 5 mL + 70mL生食液
プロイメンド点滴静注用150mg	30mL(25mg/mL) ^{※1} + 150mg ^{※3} + 70mL生食液
デカドロン注射液3.3mg	30mL(25mg/mL) ^{※1} + 3 mL ^{※4} + 70mL生食液
カルボプラチン点滴静注液450mg「NK」	20mL (20mg/mL) **1 + 20mL **5
シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」	20mL(20mg/mL) ^{※1} + 20mLシスプラチン
大塚生食注	15mL(25mg/mL) ^{※2} + 35mL大塚生食注
大塚糖液5%	15mL(25mg/mL) ^{※2} + 35mL大塚糖液 5 %
KN 1 号輸液	15mL(25mg/mL) ^{※2} + 35mL KN 1 号輸液
ラクテック注	15mL(25mg/mL) ^{※2} + 35mLラクテック注
リンゲル液「オーツカ」	15mL(25mg/mL) ^{※2} + 35mLリンゲル液
大塚蒸留水	15mL(25mg/mL) ^{※2} + 35mL大塚蒸留水

※1:ペメトレキセド点滴静注用500mg「NK」を生理食塩液に溶解した液(20mg/mL、25mg/mL)。

※2:ペメトレキセド点滴静注用500mg「NK」を各輸液に溶解した液(25mg/mL)。

※3:プロイメンド点滴静注用150mgを生理食塩液5mLに溶解した液。

※4: デカドロン注射液3.3mgを3本(3mL)用いた。

※5:カルボプラチン点滴静注液450mg「NK」に大塚糖液5%を加えて2倍希釈した液。

調製した配合液については、以下の条件で保存し、各測定時点の配合液について、外観、pH及び残存率(含量)を測定した。

保存温度及び光	室温(25±3℃)、光(室内散光下500±301x)
保存形態	ガラス容器
測定時点	調製直後(開始時)及び24時間
	(アロキシ静注 0.75mg については 24 時間後、外観変化を起こすことが
	想定されたため、調製直後(開始時)、1時間、3時間、6時間、24時間
	とした。)
	(カルボプラチン点滴静注液 450mg「NK」及びシスプラチン点滴静注 10mg
	「マルコ」は、24 時間後に性状の変化が認められたため、調製直後(開始
	時)、1時間、3時間、6時間、24時間について再試験を実施した。)

本データは、限られた条件下で試験を実施した参考情報であり、薬剤の配合を推奨するものではありません。

※2021年6月作成の配合変化試験成績を掲載した。

<試験結果>

配合変化試験結果を表1に示す。

Ⅷ. -11. 参照

<注射剤との配合変化試験>

外観は、アロキシ静注0.75mg、カルボプラチン点滴静注液450mg「NK」及びシスプラチン点滴静注10mg「マルコ」において、24時間後に液が着色した。その他の注射剤には変化は認められなかった。pH及び残存率は、各注射剤とも24時間後まで変化は認められなかった。

なお、カルボプラチン点滴静注液450 mg 「NK」及びシスプラチン点滴静注10 mg 「マルコ」については、1、3、6 時間を追加して再試験を行った。

<輸液との配合変化試験>

外観は、ラクテック注及びリンゲル液「オーツカ」において、配合直後は無色澄明であったが、約30分後に変化し白色沈殿を生じた。pHは、各輸液類とも24時間後まで変化は認められなかった。残存率は、ラクテック注及びリンゲル液「オーツカ」において、24時間後、残存率の低下が確認された。

表 1 配合変化試験結果

品名	₩ <i>位</i> / 家县	被験	試験		配台	6後経過時	間				
四名 (配合前のpH)	単位/容量 (希釈容量)	薬剤	影剤 _{百日}	開始時	1時間	3時間	6時間	24時間			
		pH*3			後	後	後	後			
グラニセトロン	. , .		外観	無色 澄明	_	_	_	無色 澄明			
静注液3mg「NK」	+ 生理食塩液	7. 13	рН	6. 94	_	_	_	6.86			
pH: 5.72	主连及塩似 70mL		残存率 (%)	100		١	ı	101. 2			
アロキシ静注	0.75mg/5mL		外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	微黄色 澄明			
0.75mg	+ 上理食塩液	+ 生理食塩液 70mL	7. 11	рН	5. 98	5. 98	5. 98	5. 99	5. 97		
pH: 5.04			残存率 (%)	100	100. 5	101. 2	101. 0	100. 2			
プロイメンド点滴 150mg/5 mL 静注用150mg + 生理会悔滅		外観	無色 澄明	_			無色 澄明				
	+ 生理食塩液	7. 11	рН	7.82	_			7.82			
pH:8.36	主连及塩飲 70mL				残存率 (%)	100	_	_	_	100.9	

	単位/容量	被験	試験	配合後経過時間				
品名 (配合前のpH)	(希釈容量)	薬剤 pH* ³	項目	開始時	1 時間 後	3 時間 後	6 時間 後	24時間
デカドロン注射液	3.3mg/1mL (3mL)*1		外観	無色 澄明	_	_	_	無色 澄明
3.3mg	+	7. 11	рН	7. 27	_	_	_	7.14
pH: 7.75	生理食塩液 70mL		残存率 (%)	100	_	ı	_	98. 4
カルボプラチン 点滴静注液450mg	450mg/45mL		外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	微黄色 澄明
「NK」	(5 mg/mL,	7. 09	pН	6. 92	6. 91	6.87	6. 87	6.85
pH: 5.73	20mL)*2		残存率 (%)	100	99.9	100.0	100. 2	99. 7
シスプラチン点滴			外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	微黄色 澄明
静注10mg「マルコ」	10mg/20mL	7. 09	pН	6. 76	6. 74	6. 73	6. 73	6. 71
pH: 3.83			残存率 (%)	100	99. 6	99. 6	99.8	99. 9
大塚生食注			外観	無色 澄明	_	_	_	無色 澄明
八冰工设在	100mL (35mL)*4	7. 10	рН	6. 93	_	_	_	6. 88
pH: 6.38			残存率 (%)	100	_	_	_	99.8
大塚糖液 5 %		7. 12	外観	無色 澄明	_	_	_	無色 澄明
) () () () () () () () () () (250mL (35mL)*4		pН	6. 95	_	_	_	6.88
pH: 4.45	(John)		残存率 (%)	100	_	_	_	99. 3
KN1号輸液	200mL		外観	無色 澄明	_	_	_	無色 澄明
	200mL (35mL)*4	7. 10	pН	6. 89	_		_	6. 83
pH: 4.71	, ,		残存率 (%)	100		ĺ	_	99.6
ラクテック注			外観	無色 澄明	_	_	_	白色 沈殿* ⁵
	250mL (35mL)* ⁴	7. 10	pН	6. 91	_	_	_	6.85
pH: 6.55	(JJIIL)		残存率 (%)	100	_	_	_	91.3
リンゲル液			外観	無色 澄明		_	_	白色 沈殿* ⁵
「オーツカ」	500mL (35mL)* ⁴	7. 10	pН	6. 92	_	_	_	6. 92
pH: 6.11	(SOML)		残存率 (%)	100	_	_	_	86. 3
大塚蒸留水			外観	無色 澄明	_	_	_	無色 澄明
× × × × × × × × × × × × × × × × × × ×	100mL (35mL)* ⁴	7. 20	рН	7. 11	-	_	_	7. 02
pH: 5.92	(3011112)		残存率 (%)	100	_	_	_	100. 2

- : 測定せず

*1: デカドロン注射液3.3mgを3本(3mL)用いた。

*2:カルボプラチン点滴静注液450mg 「NK」に大塚糖液 5%を加えて 2倍希釈した液。

*3:ペメトレキセド点滴静注用500mg $\lceil NK$ 」の調製後のpH(調製については<試験方法>参照)。

*4:各輸液35mLを用いた。

*5:約30分後に白色沈殿が確認された。

●ペメトレキセド点滴静注液100mg/点滴静注液500mg/点滴静注液800mg「サワイ」¹⁸⁾

ペメトレキセド点滴静注液100mg/500mg/800mg「サワイ」は、沢井製薬株式会社、日本化薬株式会社の計2社が共同開発により上市に至った製剤である。

<試験方法>

以下に示す配合割合に従って、試験試料を各注射剤及び輸液類と配合し、配合液を調製した。

ST (Christian Christian Ch	1日7月次の前次数と配合し、配合版を開設した。
注射剤及び輸液	配合割合
グラニセトロン静注液3mg「NK」	30mL(25mg/mL) ^{※1} + 3 mL + 70mL 生食液
アロキシ静注 0.75mg	30mL(25mg/mL) ^{※1} + 5 mL + 70mL 生食液
プロイメンド点滴静注用 150mg	30mL(25mg/mL) ^{※1} + 150mg ^{※4} + 70mL 生食液
デカドロン注射液 3.3mg	30mL(25mg/mL) ^{※1} + 3 mL ^{※5} + 70mL 生食液
カルボプラチン点滴静注液 450mg「NK」	20mL(20mg/mL) ^{*2} + 20mL ^{*6}
シスプラチン点滴静注 10mg「マルコ」	20mL(20mg/mL)*2 + 20mLシスプラチン
大塚生食注	15mL(25mg/mL) ^{※3} + 35mL 大塚生食注
大塚糖液5%	15mL(25mg/mL) ^{※3} + 35mL 大塚糖液 5 %
KN 1 号輸液	15mL(25mg/mL) ^{※3} + 35mL KN 1 号輸液
ラクテック注	15mL(25mg/mL) ^{※3} + 35mL ラクテック注
リンゲル液「オーツカ」	15mL(25mg/mL) ^{※3} + 35mL リンゲル液
大塚蒸留水	15mL(25mg/mL)*3 + 35mL 大塚蒸留水

※1:ペメトレキセド点滴静注液 800mg「NK」をそのまま用いた(25mg/mL)。

※2:ペメトレキセド点滴静注液500mg「NK」を20mLとり、生理食塩液を加えて正確に25mLとした(20mg/mL)。

%3:ペメトレキセド点滴静注液 500 mg NK」をそのまま用いた(25 mg/mL)。

※4:プロイメンド点滴静注用 150mg を生理食塩液 5 mL に溶解した液。

※5: デカドロン注射液3.3mgを3本(3mL)用いた。

※6:カルボプラチン点滴静注液 450mg「NK」に大塚糖液 5%を加えて 2倍希釈した液。

調製した配合液については、以下の条件で保存し、各測定時点の配合液について、外観、pH及び残存率(含量)を測定した。

保存温度及び光	室温(25±3℃)、光(室内散光下 500±301x)
保存形態	ガラス容器
測定時点	調製直後(開始時)及び24時間
	(アロキシ静注 0.75mg、カルボプラチン点滴静注液 450mg「NK」及びシ
	スプラチン点滴静注 10mg「マルコ」については、24 時間後までに外観変
	化を起こすことが想定されたため、調製直後(開始時)、1時間、3時間、
	6時間、24時間とした。また、各輸液類については3時間、6時間の外
	観も観察した。)

本データは、限られた条件下で試験を実施した参考情報であり、薬剤の配合を推奨するものではありません。

※2021年6月作成の配合変化試験成績を掲載した。

<試験結果>

配合変化試験結果を表1に示す。

Ⅷ. -11. 参照

<注射剤との配合変化試験>

外観は、カルボプラチン点滴静注液450mg「NK」及びシスプラチン点滴静注10mg「マルコ」において、24時間後に液の着色が見られた。その他の注射剤においては外観の変化は認められなかった。一方、pH及び残存率は、カルボプラチン点滴静注液450mg「NK」及びシスプラチン点滴静注10mg「マルコ」において、24時間後で低下が見られた。その他の注射剤においては、いずれも24時間後まで変化は認められなかった。

<輸液との配合変化試験>

外観は、配合直後はいずれも無色澄明であったが、ラクテック注は約6時間後に白色沈殿を生じ、リンゲル液「オーツカ」は約3時間後に白色沈殿を生じた。その他の輸液においては、24時間後まで外観の変化は見られなかった。

pHは、各輸液類とも24時間後まで変化は認められなかった。

また、ラクテック注及びリンゲル液「オーツカ」で24時間後に残存率の低下が確認された。

表 1 配合変化試験結果

	光片 /宏見	被験	試験		配合後経過時間				
品名 (配合前のpH)	単位/容量 (希釈容量)	薬剤 pH* ³	引 項目	開始時	1時間	3時間	6 時間	24 時間	
(HC II HII (> PI I)	(和水谷里)			州如时时	後	後	後	後	
グラニセトロン静注	$3\mathrm{mg}/3\mathrm{mL}$		外観	無色 澄明	_	_	_	無色 澄明	
液 3 mg「NK」	+ 生理食塩液	7. 521	рН	7. 330	_	_	_	7. 169	
pH: 5.921	主连及监狱 70mL		残存率 (%)	100. 0	_	-	_	100. 6	
アロキシ静注	$0.75 \mathrm{mg}/5\mathrm{mL}$		外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	
0.75mg	+	7. 550	pН	6. 042	6, 058	6. 060	6, 050	6. 099	
pH: 5.032	生理食塩液 70mL		残存率 (%)	100. 0	100. 0	100. 9	100. 2	100. 5	
プロイメンド点滴静	i 150mg/5mL	+ 7 570	外観	無色 澄明	_	_	_	無色 澄明	
注用 150mg	+ 生理食塩液		рН	8. 108	_	_	_	7. 911	
pH: 8.407	王垤良塩飲 70mL		残存率 (%)	100. 0	_	_	_	99. 4	
デカドロン注射液	3.3mg/1mL (3mL)*1	7. 569	外観	無色 澄明	_		_	無色 澄明	
3. 3mg	+		рН	7. 500	_	_	_	7. 462	
pH: 7.799	生理食塩液 70mL		残存率 (%)	100. 0	_	_	_	101. 0	
カルボプラチン 点滴静注液 450mg	450mg/45mL		外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	微黄色 澄明	
「NK」	$(5\mathrm{mg/mL},$	7. 501	pН	7. 251	7. 117	7. 004	6. 922	6. 935	
pH: 5.923	20mL)*2		残存率 (%)	100.0	99. 9	99. 6	100. 1	98. 1	
シスプラチン点滴	· ·		外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	微黄色 澄明	
静注 10mg「マルコ」	$10 \mathrm{mg}/20 \mathrm{mL}$	7. 501	рН	6. 988	6. 893	6.817	6. 753	6. 729	
pH: 3.797	<u>.</u>		残存率 (%)	100.0	99. 6	99. 3	99. 6	98. 0	

	兴	被験	Δπ4.€		開始時 後 後 後 後 無色 二 無色 無色 無色 澄明 澄明 澄明 澄明 7. 263 一 一 一 7. 100. 0 一 一 一 99 無色 二 無色 無色 無色 澄明 澄明 澄明 澄明 澄明							
品名 (配合前のpH)	単位/容量 (希釈容量)	薬剤	試験 項目	開始時				24 時間				
(HL H H4 -> PI I)		pH*3			後			後				
大塚生食注		外組	_			無色 澄明						
/\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	100mL (35mL)* ⁴	7. 579	рН	7. 263	_	_	_	7. 168				
pH: 5.602	(39mL) -		残存率 (%)	100. 0	_	_	_	99.8				
大塚糖液5%	0.50		外観		_		後 後 無 長 無 日 一 一 無 円 一 無 円 日 上 日 日 </td					
	250mL (35mL)* ⁴	7. 591	рН	7. 212	_	_	_	7. 073				
pH: 4.476	(35mL) 1	残存率	残存率 (%)	100.0	_	_	_	99. 0				
KN 1 号輸液			外観	無色 澄明	_	無色 澄明		無色 澄明				
	200mL	7. 574	pН	7. 246	_	_	_	7. 088				
pH: 4.957	(35mL)* ⁴		残存率 (%)	100.0	_	_	_	99. 3				
ラクテック注	050 1	g	外観	無色 澄明	_	無色 澄明		白色 沈殿				
	250mL (35mL)* ⁴	7. 583	рН	7. 194	_		_	7. 145				
pH: 6.514	(35mL)		残存率 (%)	100. 0	_	_	_	96. 6				
リンゲル液	500 1		- Sk報 - I - I	白色 沈殿		白色 沈殿						
「オーツカ」	500mL	7. 566	рН	7. 259	_	_	_	7. 216				
pH: 5.512	(35mL)*4		残存率 (%)	100. 0	_		_	91.6				
大塚蒸留水	100 1		外観	無色 澄明	_	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明				
	100mL	7. 580	рН	7. 439	_	_		7. 289				
pH: 5.993	(35mL)*4	(35mL)*4	(35mL)*4	(35mL)*4	(35mL)*4		残存率 (%)	100. 0	_	_	_	99. 5

- : 測定せず

*1: デカドロン注射液3.3mgを3本(3mL)用いた。

*2:カルボプラチン点滴静注液450mg「NK」に大塚糖液5%を加えて2倍希釈した液。

*3:ペメトレキセド点滴静注液500 mg $\lceil NK$ 」またはペメトレキセド点滴静注液800 mg $\lceil NK$ 」の調製後のpH(調製については<試験方法>参照)。

*4:各輸液35mLを用いた。