

審査報告 (2)

平成 21 年 4 月 10 日作成

I. 申請品目

- [販 売 名] ① アリムタ注射用 500mg
② アリムタ注射用 100mg
- [一 般 名] ペメトレキセドナトリウム水和物
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] ① 平成 20 年 2 月 7 日
② 平成 20 年 6 月 30 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」4（2）を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、切除不能な進行又は転移性の NSCLC に対する本薬の有効性を示す最も重要な試験は、一次治療においては JMDB 試験、二次治療においては JMEI 試験であると判断し、これらの試験成績を中心に評価を行い、以下のように議論した。

(1) 一次治療について

機構は、JMDB 試験において、本薬/CDDP 群の GEM/CDDP 群に対する OS の非劣性が検証されたことから、一次治療に対する本薬/CDDP 併用投与の有効性は認められると判断した。ただし、組織型によって試験群と対照群とで OS の差が異なる傾向があり、扁平上皮癌の集団においては本薬/CDDP 群の OS が GEM/CDDP 群の OS を下回ったことから、扁平上皮癌に対しては本薬を含まない他の治療法を選択することが望ましいと考えた。

専門協議において、JMDB 試験成績に対する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 扁平上皮癌の集団において、本薬/CDDP 群の OS が GEM/CDDP 群よりも劣る傾向が認められるものの、試験全体で本薬/CDDP 群の GEM/CDDP 群に対する OS の非劣性が検証されており、本薬/CDDP 併用投与の有効性は認められると考える。また、組織型によって試験群と対照群の OS の差が異なる傾向が認められており、扁平上皮癌では他の治療法を優先することが望ましいとする機構意見を支持する。
- ・ アジア人集団とアジア人以外の集団で本薬の有効性に差異がないか確認する必要がある。

機構は、JMDB 試験及び JMEI 試験におけるアジア人集団とアジア人以外の集団の MST は大きく異なることはなかったこと（下表）を専門委員に説明し、専門委員は了承した。

アジア人とアジア人以外の MST (JMDB 試験、ITT 集団)

	本薬/CDDP 群		GEM/CDDP 群		HR*	p 値
	症例数	MST (カ月)	症例数	MST (カ月)		
アジア人	104	11.9	116	13.8	0.86	0.388

アジア人以外	759	10.2	746	10.0	0.95	0.400
--------	-----	------	-----	------	------	-------

*：投与群のみを説明変数とした Cox の比例ハザードモデルによる推定値

アジア人とアジア人以外の MST (JMEI 試験、ITT 集団)

	本薬群		DTX 群		HR*	p 値
	症例数	MST (カ月)	症例数	MST (カ月)		
アジア人	44	9.4	49	9.9	1.17	0.549
アジア人以外	239	8.0	239	7.4	0.96	0.722

*：投与群のみを説明変数とした Cox の比例ハザードモデルによる推定値

(2) 二次治療について

機構は、JMEI 試験において、本薬群の DTX 群に対する OS のハザード比の 95%CI の上限値は試験開始前に設定された非劣性限界値を上回っており、本薬単独投与の DTX に対する非劣性は検証されていないと判断した。一方、申請者は、Percent retention 法を適用した結果から、本薬単独投与の DTX に対する非劣性が示されたと説明している。しかしながら、当該方法による解析計画は、治験実施計画書には記載されておらず、データ固定直前に解析計画書のみに記載されていたこと等を踏まえ、当該方法は探索的解析の一つであり、非劣性が検証されたとする申請者の主張は了承できないと判断した。

専門協議において、JMEI 試験成績に対する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- JMEI 試験で用いられた Percent retention 法は、当該試験の適切な統計解析法であるとは言えないため、DTX に対する本薬の OS の非劣性は検証されていないとの機構の判断を支持する。
- JMEI 試験では OS の非劣性が検証されなかったものの、当該試験の本薬群と DTX 群の OS 及び PFS は、いずれも臨床的には類似していると考えられる。
- JMEI 試験では、対照群の DTX の用量は 75mg/m² と設定されているが、試験結果の解釈の際には、本邦での NSCLC に対する DTX の承認用量は 60mg/m² (最高用量は 70mg/m²) であることに留意する必要がある。

機構は、NSCLC に対する DTX の本邦での承認用量と JMEI 試験で用いられた用量との差異が試験結果の解釈に与える影響について以下の申請者の見解を確認している。

日本人 NSCLC 患者における DTX 75mg/m² の有効性及び安全性を考察するための成績は得られていない。しかしながら、安全性に関しては、75mg/m² 群に比して 60mg/m² 群が優れていることが推測される。有効性に関しては、JMEI 試験では 75mg/m² 群で投与サイクル数の中央値が 3~4 サイクルと既治療 NSCLC 患者に対する治療としては十分な投与が行われていること、さらに当該用量では副作用による死亡がなく、副作用による死亡が生存期間に与える影響が乏しいことを考慮すると、用量を 75mg/m² から 60mg/m² へ減量した場合には、生存に対する効果が減弱する可能性はあるが、増強する可能性は極めて乏しいと考えられる。

機構は、申請者から上記見解が提出されているものの、NSCLC 患者で 75mg/m² と 60mg/m² の 2 用量を直接比較した臨床成績が得られていないため、本薬の国内における有効性の判断については JMEI 試験で使用された DTX の投与量に基づいて行うことが妥当と考える旨を専門委員に説明し、専門委員は了承した。

(3) 二次治療抵抗例について

国内第 II 相試験 (NS01 試験) は二次治療例及び二次治療抵抗例を対象として実施されていたが、二次治療抵抗例については症例数が少ない探索的な検討結果にとどまっており、

当該症例に対して本薬を積極的に使用する根拠は得られていないとの機構判断は、専門委員から支持された。

2) 安全性について

機構は、今回提出された臨床試験成績及び悪性胸膜中皮腫の製造販売後調査で得られた日本人での安全性情報を中心に検討を行い、本薬に特徴的な有害事象には、骨髄抑制、消化管障害、ILD、発疹、横紋筋融解症があり、NSCLC に対する本薬の使用にあたってはこれらに十分注意する必要があると判断した。特に、日本人で発現率が高い可能性がある ILD については極めて慎重に観察を行い、ILD 発現時には遅滞なく適切な対処が行われるよう注意喚起を行う必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員から、ILD 発現については、NS01 試験での死亡例も含めた重篤な ILD 発現症例 9 例中 5 例が扁平上皮癌患者であり、当該試験に組み入れられた扁平上皮癌の症例の割合 (48/216 例、22.2%) から、他の組織型に比して扁平上皮癌患者で ILD が発現しやすい傾向のあることが懸念されること、及び当該患者では標準療法と比較して有効性が劣っている傾向が示唆されていることを踏まえると、当該患者への投与については、非常に慎重にせざるを得ない、との意見が出された。

機構は、日本人 NSCLC 患者における本薬での ILD 発現と組織型との関係については情報が限定的であるが、ILD 発現例の詳細に関する情報（組織型を含む）を、情報提供用資材等で適切に医療現場へ情報提供する必要があると考える。また、本薬の使用にあたっては、組織型別の有効性成績に加えて、本薬の ILD 発現についても念頭において、患者選択を行なう必要があると考える。

3) 臨床的位置付けについて

(1) 一次治療について

機構は、国際的なガイドラインや成書における記載、及び JMDB 試験の結果を踏まえ、本薬/CDDP 併用投与については、再発又は進行性の NSCLC に対する一次治療の一つとして位置付けられるものと判断し、専門協議において専門委員より支持された。

(2) 二次治療について

機構は、JMEI 試験において、本薬単独投与の DTX に対する非劣性は検証されていないと判断したが、二次治療における本薬の臨床的位置付けについては、①一次治療における JMDB 試験の結果から GEM/CDDP 併用投与に対する本薬/CDDP 併用投与の非劣性が検証されており、本薬単独投与でも一定の有効性を持つことが期待されること、②現状では NSCLC の二次治療の選択肢が限られていること、③国際的なガイドラインや成書においては本薬が二次治療における選択肢の一つとして位置付けられている点を考慮する必要があると考えた。

専門協議において、本薬単独投与の二次治療としての位置付けについて専門委員から以下の意見が出された。

- ・ JMEI 試験では、扁平上皮癌の集団で本薬群の OS が DTX 群の OS を下回ったことが、非劣性が検証されなかった原因の一つであると考えられる。また、大細胞癌の集団では、症例数が少ないにもかかわらず本薬群の OS が DTX 群の OS を上回っている。本薬の二次治療に対する臨床的位置付けは、組織型に依存していることが示唆されると判断する。
- ・ JMEI 試験において、各群の OS 及び PFS はいずれも臨床的には類似していると判断で

きることから、がん化学療法の既往を有する扁平上皮癌以外の再発又は進行性の NSCLC に対しても、本薬単独投与の有効性は DTX に大きく劣るものではないと考える。

- ・ 本薬群の血液毒性及び非血液毒性の発現割合はともに DTX 群に比較して低い傾向にあるなど、本薬と DTX とは安全性プロファイルが異なることから、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、本薬単独投与が適切と判断される症例が選択されることを前提とすれば、本薬単独投与を二次治療の選択肢の一つとして位置付けることも臨床的には受け入れ可能と考える。ただし、適切に対象患者を選択する必要があるため、二次治療で本薬以外の他の治療選択肢があれば、本薬の積極的な使用は回避すべきである。

以上の専門協議での検討を踏まえ、機構は、JMEI 試験において本薬群の DTX 群に対する非劣性は検証されていないものの、扁平上皮癌以外の再発又は進行性 NSCLC に対する二次治療として、本薬単独投与の臨床的位置付けは認められると判断した。

4) 効能・効果について

機構は、JMDB 試験及び JMEI 試験での対象患者の設定を踏まえて、本薬の効能・効果を「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌」と設定し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項等において、以下の内容を注意喚起することが適切であると考えた。

- ・ 扁平上皮癌等の組織型を有する患者については、「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。
- ・ 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こと。

専門協議において、以上の機構の判断について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 二次治療抵抗例では有効な治療法がないことを踏まえると、がん化学療法に精通した医師によって適切な患者選択がなされるのであれば、二次治療抵抗例に対する本薬の使用を特に妨げる必要はない。
- ・ 扁平上皮癌では他の組織型に比して本薬の効果の大きさが減少することが示されており、一次治療及び二次治療ともに、他の治療選択肢が存在する状況を踏まえると、扁平上皮癌を効能・効果から除外することも考えられる。
- ・ 組織型ごとの結果は探索的なサブグループ解析の情報であることから、扁平上皮癌を効能・効果から敢えて除外する必要はないと考える。

機構は、本薬の位置付け及び上記の専門協議での議論を踏まえ、JMEI 試験及び JMDB 試験の結果は扁平上皮癌も含む NSCLC 患者を対象とした試験成績であること、組織型ごとの結果は部分集団解析の情報であることを考慮し、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項等に、以下の内容を注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 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。
- ・ 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。

機構は、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を上記のように設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

5) 用法・用量について

機構は、今般の申請では、日本人 NSCLC 患者での本薬/CDDP 併用投与時の有効性及び安全性の情報が得られていないものの、本薬/CDDP 併用投与に関する悪性胸膜中皮腫患者での国内第 I/II 相試験（初回承認時提出）、製造販売後の国内使用実績等から、日本人 NSCLC 患者においても一次治療では本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m²、3 週間隔投与にて治療を開始することは可能と判断した。また、本薬の用法・用量は、単独投与時及び CDDP 併用投与時ともに「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。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する安全性及び有効性は確立していない。」旨を注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、二次治療症例を対象とした JMEI 試験では DTX 群に対する本薬群の非劣性が検証されていないが、臨床的には DTX 群の有効性と類似した成績が得られていると判断できることから、二次治療での本薬単独投与も使用可能となるように、用法・用量を CDDP との併用に限定しないことは妥当である旨の意見が出され、上記の機構の判断は支持された。

機構は、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を上記のように設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、NSCLC に対する減量基準については、JMDB 試験に準じた減量基準を設定することが適切と判断し、申請者に用法・用量に関連する使用上の注意の項に当該減量基準を示すよう指示し、申請者はこれを了承した。

なお、既承認の悪性胸膜中皮腫の用法・用量について、「なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。」と設定されていたが、通常、減量は患者ごとに患者背景（年齢等）、臨床症状、臨床検査値、副作用発現状況等の患者の状態を総合的に判断して行われることから、非小細胞肺癌の用法・用量に合わせて、「なお、患者の状態により適宜減量する。」に記載整備すると申請者の回答を機構は了承した。

6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、日本人 NSCLC 患者における本薬の製造販売後の使用実態並びに安全性プロファイルの把握を目的に 300 例の製造販売後調査を 6 カ月の観察期間で実施する旨を説明した。

機構は、日本人の悪性胸膜中皮腫患者での安全性情報は全例調査が実施され集積されつつあるものの、日本人 NSCLC 患者に対する本薬/CDDP 併用投与の経験例がないことから、がん治療の専門施設等での連続登録方式等による一定例数の使用成績調査を実施し、当該領域での副作用発現状況等を製造販売後の早期に確認する必要があると判断した。製造販売後の具体的な調査内容としては、本薬/CDDP 併用投与の実施例については、ILD を含めた副作用の発現状況、減量・投与延期の状況及び実施コース数も含めて情報収集するとともに、本薬の特徴的な有害事象として、骨髄抑制、消化管障害、ILD、発疹、横紋筋融解症を重点調査項目に設定し、情報収集することが適切であると判断した。

また、本薬/CBDCA 併用投与については、現在実施中の化学療法歴のない進行 NSCLC 患者を対象とした本薬/CBDCA 併用投与の国内第 I 相試験（S117 試験）や製造販売後に得られた情報の分析を迅速に行い、当該試験の安全性情報を適切に医療現場へ提供するとともに、将来の臨床開発の必要性について検討する必要があると判断した。加えて、白金製剤併用による標準治療施行後の進行性 NSCLC 患者を対象とした、維持療法として本薬/BSC 群と BSC 群を比較するランダム化第 III 相試験（H3E-MC-JMEN 試験）についても、安全性

情報を適切に情報提供する必要があると考えた。

専門協議において、以上の機構意見に対し、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 日本人 NSCLC 患者に対する本薬/CDDP 併用投与の使用成績が得られていないことから製造販売後の使用成績調査等は必要であるが、現在実施中の日本人悪性胸膜中皮腫患者を対象とした全例調査において、本薬/CDDP 併用投与の安全性情報が集積されつつあることから、日本人 NSCLC 患者において使用全例を対象とした調査までは必要ないと考える。
- ・ 二次治療以後における本薬単独投与の使用実態と、有効性及び安全性についても、製造販売後に情報収集すべきである。
- ・ 横紋筋融解症等の頻度の低い副作用に関する情報収集は、計画中の使用成績調査で集積するには限界がある。
- ・ 調査の終了時期を予め明確にし、調査結果は申請者のホームページ等を用いて遅延なく公表するような方策がとられるべきである。
- ・ 製造販売後速やかに登録がなされ、調査結果が得られるよう、調査実施施設の選定にあたっては当該施設での登録可能症例数等の調査結果も考慮する必要がある。
- ・ S117 試験の結果について、安全性上の問題が認められた場合には迅速に適切な情報提供が望まれる。

機構は、上記の専門協議での議論を踏まえ、連続登録方式等による一定例数の使用成績調査を一次治療例と二次治療例に分けて実施し、重点調査項目として、骨髄抑制、消化管障害、ILD 及び発疹を設定すること、及び調査結果は申請者のホームページ等を用いて遅延なく公表することを申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

製造販売後調査として、骨髄抑制、消化管障害、ILD 及び発疹を重点調査項目とした連続登録方式による使用成績調査を実施する。目標症例数は、初回治療例及び化学療法既治療例別に設定し、発現率 1%の副作用を把握できるよう各 300 例（計 600 例）とする。また、当該調査の結果については、ホームページ上で迅速かつ定期的に掲載する予定である。

機構は回答を了承した。

7) その他

品質に関して以下の検討を行なった。

(1) 製剤及び処方について

新製剤である 100mg 製剤の過量仕込み率が 8.5%であったのに対し、500mg 製剤の過量仕込み率を 2%に設定した理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

500mg 製剤を調製するため、20mL の生理食塩液をバイアルに注入したとき、調製後の溶液量は mL であった。したがって、溶液濃度を 25mg/mL にするためには、ペメトレキセドは 1 バイアル中に mg 必要となり、500mg 製剤の過量仕込み率を 2%と設定した。

機構は、100mg 製剤と 500mg 製剤の過量仕込み率は異なるものの、いずれの製剤においても 25mg/mL の溶液濃度で必要量採取できることを確認した。また、医療現場に対しては、100mg 製剤と 500mg 製剤の調製に用いる生理食塩液の比が表示含量と異なることを十分に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

(2) 100mg 製剤の有効期間について

製剤の安定性試験について、審査期間中に 24 カ月までの長期保存試験結果が提出された。いずれの項目も保存期間中に特段の変化は認められず、製剤の有効期間は 24 カ月とされ、機構はこれを了承した。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、本申請品目については下記の効能・効果及び用法・用量（既承認内容からの追加・変更箇所は、下線を付す。）のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請において 500mg 製剤に追加される効能・効果、用法・用量の再審査期間は既承認の効能・効果、用法・用量と同じく平成 27 年 1 月 3 日まで（残余期間）とし、100mg 製剤の再審査期間は、500mg 製剤と同様、平成 27 年 1 月 3 日までとする。

また、100mg 製剤は、500mg 製剤と同様、劇薬に相当すると判断する。

[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

[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。

[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。
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。
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、適宜、体腔液を排出すること。[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。

[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。

[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. 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75 mg/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一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もしくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%

注1) 米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）

注2) 神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表3. 本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－神経毒性

CTC グレード	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
0～1	前回の用量の100%	前回の用量の100%
2	前回の用量の100%	前回の用量の50%

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

（注射液の調製法）

本剤1バイアルに日局生理食塩液を、アリムタ注射用100mgの場合4.2mL、アリムタ注射用500mgの場合20mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/ml（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食

塩液に混和して 100mL として用いる。

V. 審査報告 (1) の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
4	10	1 バイアル中にペメトレキセドナトリウム水和物 699mg (ペメトレキセドとして 500mg) を含有する注射剤	1 バイアル中にペメトレキセドナトリウム水和物 713mg (ペメトレキセドとして 510mg) を含有する注射剤

なお、本改訂後も審査報告 (1) に記載した機構の判断に変更はない。