

貯法：室温保存
 有効期間：3年

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ヘミペンタ水和物
 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ペメトレキセド点滴静注用100mg「ニプロ」

ペメトレキセド点滴静注用500mg「ニプロ」

Pemetrexed for I.V. Infusion

	100mg	500mg
承認番号	22800AMX00522	22800AMX00523
販売開始	2021年7月	2021年7月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

2. 禁忌(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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ペメトレキセド点滴静注用100mg「ニプロ」	1バイアル中 ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 131.1mg (ペメトレキセドとして108.5mg)	1バイアル中 D-マンニトール 106.4mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
ペメトレキセド点滴静注用500mg「ニプロ」	1バイアル中 ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物 616mg (ペメトレキセドとして510mg)	1バイアル中 D-マンニトール 500mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量

3.2 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	性状
ペメトレキセド点滴静注用100mg「ニプロ」	6.6~7.8 25mg/mL (生理食塩液)	約1 1mg/mL (生理食塩液)	白色~微黄 白色の凍結 乾燥塊又は 粉末
ペメトレキセド点滴静注用500mg「ニプロ」		約1 5mg/mL (生理食塩液)	

4. 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
- 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・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。
- 5.2 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。
- 5.2 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]
- 5.4 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]

* 6. 用法・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/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。

〈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。

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m²(体表面積)を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、最大4コース投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・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 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。[1.2 参照]

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

表1) 本剤(単剤又は併用)及びシスプラチンの用量調節-血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)
最低好中球数 < 500/mm ³ 及び最低血小板数 ≥ 50,000/mm ³	前回の用量の 75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数 < 50,000/mm ³	前回の用量の 75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数 < 50,000/mm ³	前回の用量の 50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2) 本剤(単剤又は併用)及びシスプラチンの用量調節-非血液毒性^{注1)}、^{注2)}

	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の 50%	前回の用量の 100%

注1) 米国国立癌研究所共通毒性規準(CTC)

注2) 神経毒性を除く

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

表3) 本剤(単剤又は併用)及びシスプラチンの用量調節-神経毒性

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

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

〈悪性胸膜中皮腫〉

** 7.3 シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/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 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してペムプロリズマブ(遺伝子組換え)及びカルボプラチンと併用する際の用法・用量は、ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)の電子添文を参照すること。

7.5 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

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

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

9.3 肝機能障害患者

臨床試験では除外されている。

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]

* 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]

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。

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。

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。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

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

11.1.2 感染症

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

11.1.3 間質性肺炎(3.6%)

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

11.1.4 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 重度の下痢(1.3%)

11.1.6 脱水(1.3%)

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

11.1.7 腎不全

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

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

11.2 その他の副作用

	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性	
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害	
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎	
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈	
血管障害		ほてり	潮紅	
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎、消化不良	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎	大腸炎
肝臓	AST上昇、ALT上昇、血中LDH上昇、血中ALP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	

	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
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

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。

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「ニプロ」の場合 4.2mL、ペメトレキセド点滴静注用 500mg「ニプロ」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。

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(2~8℃)にて保存し、24 時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

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。

15. その他の注意

* 15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

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(注)の用量範囲で 21 日ごとに 10 分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は 2.74 時間(範囲:2.28~3.62 時間)であった。このときの血漿クリアランスは 53.0~109mL/min、定常状態分布容積は 10.6~14.8L であった。第 1 コース及び第 2 コース間で血漿中濃度に差は認められなかった^{1)、2)}。

16.3 分布

16.3.1 組織分布

(参考)

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³⁾⁻⁵⁾。

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⁶⁾(*in vitro*)。

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¹⁾、代謝をほとんど受けないと推察された。

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(注)の用量範囲で 21 日ごとに 10 分間点滴静注した。ペメトレキセドは点滴静注後 24 時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後 72 時間までの累積尿中未変化体排泄率は 75.2%(64.5~82.7%)であった^{1)、2)}。

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⁷⁾。

16.7 薬物相互作用

葉酸とビタミン B₁₂ 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⁸⁾(外国人データ)。

注) 本剤の承認された 1 回用量は、500mg/m²(体表面積)である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(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(注¹⁸⁾)において、ペメトレキセド 500mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² を投与された症例の奏効率は 36.8%(19 例中 PR7 例)であった。

本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 25 例中 1 例に認められた。安全性評価対象 25 例中に認められた主な有害事象は、悪心(96.0%)、ヘモグロビン減少(96.0%)、食欲不振(88.0%)、赤血球減少(88.0%)、好中球減少(84.0%)、白血球減少(80.0%)、嘔吐(72.0%)、リンパ球減少(68.0%)、血中尿素増加(64.0%)、倦怠感(60.0%)、体重減少(60.0%)であった⁹⁾。[8.1 参照]

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 カ国で実施された第 III 相試験(注¹⁸⁾)における、ペメトレキセド 500mg/m² 及びシスプラチン併用投与群 75mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² 単独投与群(未承認)(注¹⁾)の成績は、次表のとおりであった^{10)、11)}。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 ^{注2)}	226	222
生存期間中央値(月)	12.1	9.3
p 値=0.020 ^{注3)}		

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

注 2) 薬剤を投与された症例(葉酸、ビタミン 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 B₁₂ 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)

17.1.3 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Ⅱ相試験^{注18)}において、ペメトレキセド 500mg/m² を投与された症例の奏効率は 18.5%(108 例中 PR20 例)であった。

ペメトレキセド(500mg/m² 又は 1,000mg/m²^{注4)}投与)との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 226 例中 1 例に認められた¹²⁾。[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。

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Ⅲ相試験^{注18)}における、ペメトレキセド 500mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m² 併用投与群とゲムシタピン 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¹³⁾、¹⁴⁾。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)}	ゲムシタピン及び シスプラチン 併用投与群 ^{注6)}
N ^{注7)}	862	863
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.3 (9.8-11.2)	10.3 (9.6-10.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.94(0.84-1.05) ^{注8)}	

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

注 6) ゲムシタピ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、ゲムシタピン 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¹⁴⁾、¹⁵⁾。

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

組織型別 部分集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)				ハザード比 ^{注9)} 、 ^{注10)} (95%信頼区間)
	ペメトレキセド 及びシスプラチン 併用投与群		ゲムシタピン 及びシスプラチン 併用投与群		
扁平上皮癌 (N=473)	9.4 (8.4-10.2)	N=244	10.8 (9.5-12.1)	N=229	1.23 (1.00-1.51)
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436	10.9 (10.2-11.9)	N=411	0.84 (0.71-0.99)
大細胞癌 (N=153)	10.4 (8.6-14.1)	N=76	6.7 (5.5-9.0)	N=77	0.67 (0.48-0.96)
その他 ^{注11)} (N=252)	8.6 (6.8-10.2)	N=106	9.2 (8.1-10.6)	N=146	1.08 (0.81-1.45)

注 9) ハザード比が 1 を下回る場合はペメトレキセド及びシスプラチン群がゲムシタピン及びシスプラチン群に比較して生存期間が長いことを示す

注 10) 共変量として ECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

注 11) その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

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 カ国で実施された第Ⅲ相試験^{注18)}における、ペメトレキセド 500mg/m² 投与群及びドセタキセル 75mg/m² 投与群^{注12)}の成績は、次表及び図のとおりであった¹⁶⁾。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

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

	ペメトレキセド 投与群	ドセタキセル 投与群 ^{注12)}
N ^{注13)}	283	288
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.3 (7.0-9.4)	7.9 (6.3-9.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.99(0.82-1.20) p 値=0.251 ^{注14)}	

注 12) ドセタキセル投与群:21 日を 1 コースとして第 1 日目に、ドセタキセル 75mg/m² を投与

注 13) すべての無作為割付された症例

注 14) ワールド検定(非劣性に関する検定)

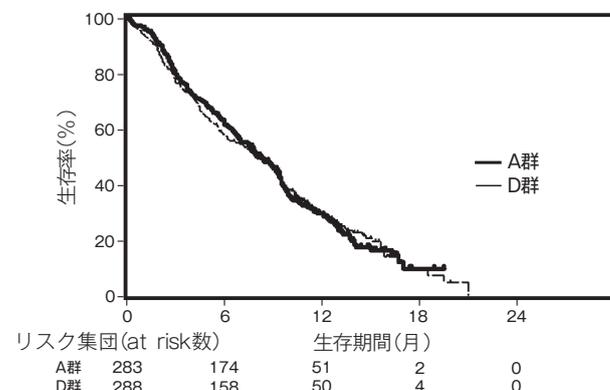


図 1) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)に対する生存率の推移

A 群:ペメトレキセド投与群

D 群:ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す¹⁵⁾。

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

組織型別 部分集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)				ハザード 比 ^{注15)} 、 ^{注16)} (95%信頼 区間)
	ペメトレキセド 投与群		ドセタキセル 投与群		
扁平上皮癌 (N=172)	6.2 (4.9-8.0)	N=78	7.4 (5.6-9.5)	N=94	1.56 (1.08-2.26)
腺癌 (N=301)	9.0 (7.6-9.6)	N=158	9.2 (7.5-11.3)	N=143	0.92 (0.69-1.22)
大細胞癌 (N=47)	12.8 (5.8-14.0)	N=18	4.5 (2.3-9.1)	N=29	0.27 (0.11-0.63)
その他 ^{注17)} (N=51)	9.4 (6.0-10.1)	N=29	7.9 (4.0-8.9)	N=22	0.57 (0.27-1.20)

注 15) ハザード比が 1 を下回る場合はペメトレキセド投与群がドセタキセル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

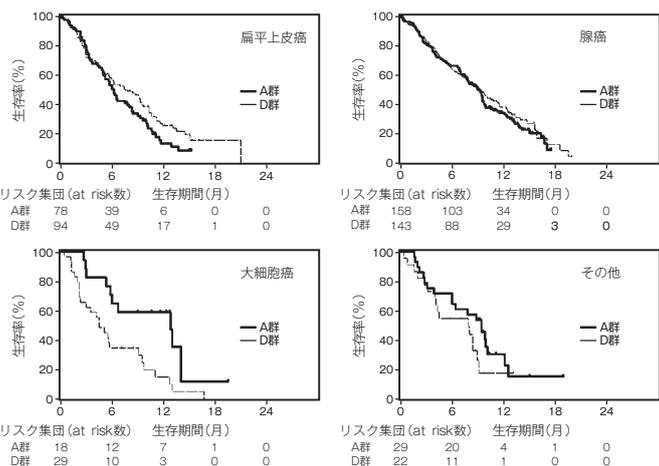


図 2) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)に対する組織型別生存率の推移

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¹⁷⁾。[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 I B(腫瘍径が 4cm 以上)、II 又は III A の非小細胞肺癌の術前患者^{注19)} 358 例(日本人患者 68 例を含む)。ニボルマブ(遺伝子組換え)と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法併用(N+C 併用)^{注20)} 群 179 例、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化

学療法群 179 例)を対象に、化学療法を対照として、N+C 併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである無イベント生存期間(中央値[95%信頼区間])は、N+C 併用群で 31.57[30.16~推定不能]ヵ月、化学療法群で 20.80[14.03~26.71]ヵ月であり、N+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比 0.63[97.38%信頼区間: 0.43~0.91]、p=0.0052[層別 log-rank 検定]、2021 年 9 月 8 日データカットオフ)。

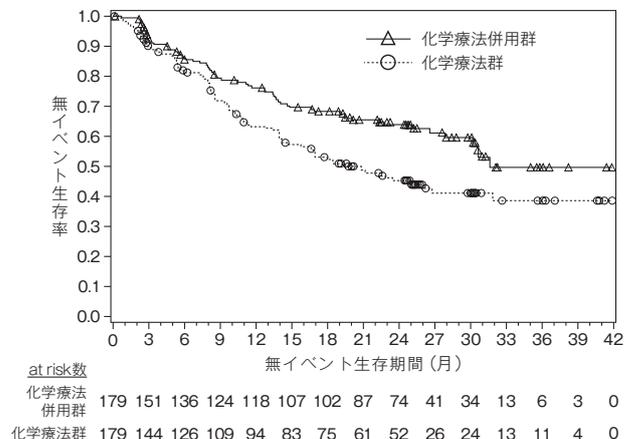


図 3) 国際共同第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌の術前患者に対する無イベント生存率の推移

ニボルマブ(遺伝子組換え)、ペメトレキセド及びシスプラチン^{注20)}が併用投与された患者における安全性評価対象 83 例中 61 例(73.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 30 例(36.1%)、便秘 21 例(25.3%)、食欲減退 15 例(18.1%)、倦怠感 10 例(12.0%)、発疹 10 例(12.0%)、好中球減少症 9 例(10.8%)、無力症 9 例(10.8%)であった(2022 年 9 月 6 日データカットオフ)。[5.4、7.6 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 AUC5 若しくは 6(mg/mL・min)を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル 1 日目及び 8 日目に点滴静注した。

非扁平上皮癌に対しては、ニボルマブ(遺伝子組換え) 1 回 360mg、ペメトレキセド 1 回 500mg/m²、シスプラチン 1 回 75mg/m² を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注、又はニボルマブ(遺伝子組換え) 1 回 360mg、パクリタキセル 1 回 175 若しくは 200mg/m²、カルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6(mg/mL・min)を 3 週間間隔で最大 3 サイクル点滴静注した。

なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6(mg/mL・min)に変更可能とされた。併用投与時においては、ニボルマブ(遺伝子組換え)を最初に投与し、化学療法はニボルマブ(遺伝子組換え)の投与終了から約 30 分の間隔に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、III A 期又は III B 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

としてのペムプ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プ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¹⁸⁾。

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プ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プロリズマブ単独療法、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)。

ペムプロリズマブ、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、7.6 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、III B 期は T3N2M0、T4N2M0 に該当する患者が対象とされた。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を含む。

表6) 有効性成績(KEYNOTE-671 試験)

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

注22) 術前補助療法としてペムプロリズマブ 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プロリズマブ 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:ゲムシタピン 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

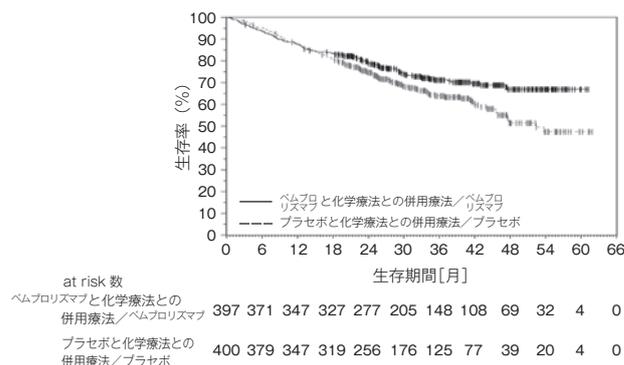


図4) OSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-671 試験)

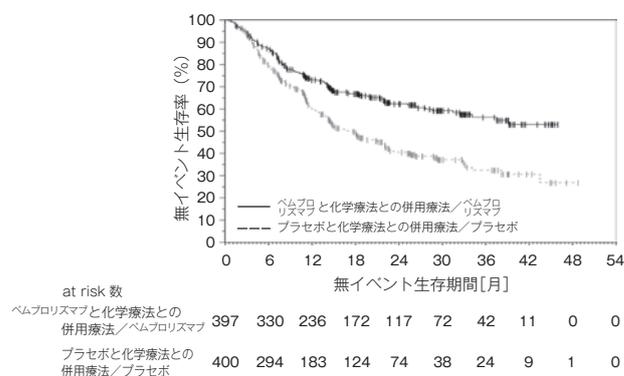


図5) EFSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-671 試験)

18. 薬効薬理

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^{19)、20)}、チミジル酸シンターゼ(TS)、ジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)、グリシニアミドリポ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²¹⁾。

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²²⁾、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²³⁾。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^{24)、25)}。

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^{24)、25)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

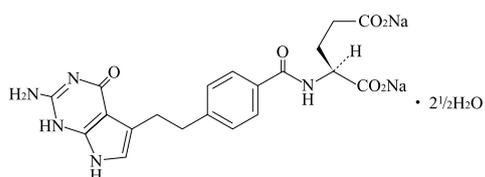
一般名: ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物
(Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate)

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

分子式: C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆ · 2½H₂O

分子量: 516.41

構造式：



性状：・白色の粉末又は塊を含む粉末である。
・水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

22. 包装

〈ペメトレキセド点滴静注用 100mg〔ニプロ〕〉

100mg×1 パイアル

〈ペメトレキセド点滴静注用 500mg〔ニプロ〕〉

500mg×1 パイアル

* 23. 主要文献

- 1) Nakagawa K, et al. : Br. J. Cancer. 2006 ; 95 : 677-682 (L20220218)
- 2) 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、CTD2.7.2.3.2.1.1) (L20230643)
- 3) Chay SH, et al. : Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 1998 ; 39 : 524-525 (L20220219)
- 4) 組織分布(アリムタ注射用：2007年1月4日承認、CTD2.6.4.4.1) (L20230644)
- 5) 薬物動態試験：分布(アリムタ注射用：2007年1月4日承認、CTD2.6.5.5) (L20230645)
- 6) 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、CTD2.7.2.3.1.2) (L20220220)
- 7) 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、CTD2.7.2.3.4.1.4) (L20220221)
- 8) 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、CTD2.7.2.3.5.2.2、2.7.2.3.3.1) (L20230651)
- 9) Nakagawa K, et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2008 ; 38 : 339-346 (L20230646)
- 10) Vogelzang NJ, et al. : J. Clin. Oncol. 2003 ; 21 : 2636-2644 (L20220224)
- 11) H3E-MC-JMCH 試験(アリムタ注射用：2007年1月4日承認、CTD2.7.6.1) (L20230647)
- 12) Ohe Y, et al. : Clin. Cancer Res. 2008 ; 14 : 4206-4212 (L20230648)
- 13) Scagliotti GV, et al. : J. Clin. Oncol. 2008 ; 26 : 3543-3551 (L20220225)
- 14) 海外第Ⅲ相試験(アリムタ注射用：2009年5月20日承認、審査報告書) (L20230649)
- 15) Scagliotti GV, et al. : The Oncologist. 2009 ; 14 : 253-263 (L20220226)
- 16) Hanna N, et al. : J. Clin. Oncol. 2004 ; 22 : 1589-1597 (L20220227)
- 17) 発疹について(アリムタ注射用：2007年1月4日承認、審査報告書) (L20230997)
- 18) Heather W, et al. : N Engl J Med. 2023 ; 389 : 491-503 (L20240225)
- 19) Habeck LL, et al. : Mol. Pharmacol. 1995 ; 48 : 326-333 (L20220228)
- 20) Zhao R, et al. : Clin. Cancer Res. 2000 ; 6 : 3687-3695 (L20220229)
- 21) Shih C, et al. : Cancer Res. 1997 ; 57 : 1116-1123 (L20220230)
- 22) Britten CD, et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1999 ; 44 : 105-110 (L20220231)

- 23) 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、CTD2.6.2.5.1.1) (L20230650)
- 24) Chan DC, et al. : Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2006 ; 47 : 1278 (L20220232)
- 25) 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) (L20230649)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号

TEL 0120-226-898

FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号