

認められているが、腎機能検査値には影響は認められていない。骨髓造血細胞の減少は10mg/kg/回以上で認められている。無毒性量はいずれの投与群でも得られていないが、25mg/kg/回（500mg/m²/回）の3週1回投与は、9カ月投与までは忍容性があるものと考えられる。

本薬の反復投与毒性試験成績では、マウスよりイヌで毒性が強く発現している傾向が認められるが、マウスでは循環血中のチミジン濃度が高く、本薬を含む葉酸代謝拮抗剤による細胞内のチミジン低下を血中チミジンが補う「自己救済（self-rescue）」機構を持つことが知られており、このことが毒性発現の種差の原因であると考えられている。

本薬の反復投与毒性試験で認められた毒性所見は、他の葉酸代謝拮抗剤で報告されているものと同様であり、主たる所見は消化管、リンパ組織、骨髓、雄性生殖器、皮膚等に認められている。また、投与が長期化した場合には、肝臓及び腎臓への影響の発現も懸念される。これらの毒性が認められた曝露量は、予定臨床投与量をヒトに投与した場合とほぼ同等かそれ以下であり、本薬の毒性試験で認められた所見が臨床使用でも発現する可能性があるものと考えられる。

3) 遺伝毒性

本薬の遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で陰性結果が得られているが、マウスを用いた小核試験においては陽性結果が示されている。

4) がん原性

本薬のがん原性試験は、適応疾患、投与間隔、適応予定患者の平均余命を考慮し、実施しないとの判断がなされている。

5) 生殖発生毒性

本薬の生殖発生毒性はマウスを用いて検討されている。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験として雄性マウス授胎能試験が実施されている。投与量は0、0.1、1、10mg/kg/日（0、0.3、3、30mg/m²/日）で、腹腔内投与がなされている。本薬群では精巣の萎縮や精巣上体における精子数減少が認められ、授胎率についても低下傾向が認められており、雄動物の生殖能に対する無毒性量は0.1mg/kg/日（0.3mg/m²/日）未満と判断されている。

マウス器官形成期投与試験では、0、0.2、1、5mg/kg/日（0、0.6、3、15mg/m²/日）の投与量で静脈内投与がなされている。母動物では5mg/kg/日群で体重増加抑制が認められ、胎児体重は投与量に依存して低下する傾向が認められている。1mg/kg/日以上の投与群では胎児の骨化遅延が認められ、5mg/kg/日群では殆どの母動物の胎児（総胎児数の約85%）

で口蓋裂が認められている。母動物に対する無毒性量は 1mg/kg/日 ($3\text{mg/m}^2/\text{日}$) であるが、胎児についてはすべての本剤群で発育遅延が認められたため、無毒性量は 0.2mg/kg/日 ($0.6\text{mg/m}^2/\text{日}$) 未満と判断されている。

上記の生殖発生毒性試験の結果より、本薬を臨床で安全に使用する上で必要となる情報は得られていると判断されたことに加え、本薬の適応疾患、投与間隔、適応予定患者の平均余命を考慮すると、雌性マウス受胎能試験、非げっ歯類の器官形成期投与試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験については実施する必要はないとの判断がなされている。なお、本薬は催奇形性作用及び胎児毒性が懸念されることから、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人は禁忌とし、授乳婦については授乳を中止させることが適切であると判断されており、添付文書等で注意喚起が行われる予定である。

6) 局所刺激性

本薬の投与部位における局所刺激性については、局所刺激性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験の投与部位において刺激性を示唆する所見が認められていないことから、刺激性を示す可能性は低いものと判断されている。

本薬の眼及び皮膚刺激性については、ウサギを用いて単回投与で実施されており、眼に対しては軽度、皮膚に対しては中等度の刺激性を有するものと判断されている。

7) その他の毒性

本薬投与による重篤な毒性発現に対し、レボホリナート又はチミジンを応急処置として投与する試験が実施されている。各試験ではイヌに死亡が認められると考えられる量の本薬を投与し (50mg/kg を 3 日間隔で 2 回投与)、その後にレボホリナートは $20\sim 50\text{mg/kg/日}$ を 2 回目投与の 5 時間後から 7 日間にわたり投与、チミジンは $8\text{g/m}^2/\text{日}$ を 2 回目投与の 24 時間後から 72 時間にわたり投与が行われている。その結果、レボホリナート又はチミジンの投与により、本薬によって生じる毒性の軽減が認められたため、これらを過量投与の際の応急処置に用いることができるものと考察されている。

<機構における審査の概要>

機構は、以下のような検討を行った結果、本薬における安全域は存在しないと判断したものの、適応疾患が致死的なものであることから、本薬の臨床適用についてはリスク・ベネフィットの観点から許容し得るものと判断した。しかし、本薬の臨床適用にあたっては、毒性試験から予測される消化管、リンパ組織、骨髄、雄性生殖器、皮膚等における毒性発現については十分な注意が必要と考えている。

機構は、イヌ 9 カ月反復投与試験において、提出された報告書には間質性肺炎の発生が記載されていたことから、これらの所見と本薬投与との関連性について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

間質性肺炎が認められた動物は、対照群 2 例、本薬 5mg/kg/日群 3 例、10mg/kg/日群 4 例、25mg/kg/日群 3 例で、用量増加に伴い発現例数の明らかな増加傾向は認められていない。また、所見の程度は軽微～軽度であり、限局性の変化で、ヒトの薬剤性肺炎で一般的に認められるびまん性の所見とは異なっている。本試験で認められた間質性肺炎は、発現状況と程度を勘案すると本薬投与との関連性は低いものと考ええる。

機構は、申請者の見解を了承したが、間質性肺炎は本薬の国内臨床試験においても認められており、臨床使用においては十分な注意を払う必要があるものと考ええる。

機構は、イヌにおけるレボホリナート応急処置試験において、溶媒対照が設定されていないことから、当該試験ではレボホリナート投与による毒性の回復性の促進が適正に評価されていない可能性があると考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、イヌにおけるレボホリナート応急処置試験は、死亡発現も想定される過酷な条件下での毒性徴候の回復性を個体毎に経時的に評価することを目的としており、溶媒対照を敢えて設定しなくとも評価は十分に行えたものと考えていると回答した。

機構は、申請者の見解を了承したものの、本薬で認められる毒性については、休薬によって自然回復する変化もあることから、今後の毒性試験計画の立案にあたっては十分な検討を行うよう申請者を指導した。

次に機構は、本薬と併用される葉酸とビタミン B₁₂ が、葉酸代謝を阻害する本薬の毒性軽減に働く一方、これらの併用が本薬の臨床効果を減弱させる可能性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床での葉酸とビタミン B₁₂ の補充は、レスキュー（副作用が見られた際に葉酸を大量に投与し、葉酸代謝拮抗剤の作用を競合的に減弱させることを目的とする治療）ではなく、コンディショニング（血漿中ホモシステイン濃度を一定値以下に抑制し、本薬の副作用の発現を予防することを目的とした治療）を主な目的としており、補充する葉酸の量はレスキュー時に使用される投与量からは非常に少なく、薬効の大幅な減弱が生じることはないと考えている。

機構は申請者の回答を了承した。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 臨床薬物動態に関する資料

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬のPKは、国内外の臨床試験において、本薬単剤投与、CDDP又はカルボプラチン併用投与により検討され、本薬投与後の血液毒性に関する薬力学的解析がなされている。なお、日本人においてCDDP併用時の本薬のPKが検討された試験については、総括報告書が作成中であり、承認申請時点では提出されていない。CDDP製剤については、

評価資料は提出されていない。

以下の記載においては、本薬の用法は、特に断りのない限り、21日毎に10分間点滴静脈内投与を示す。

1) 単剤投与

(1) 国内第Ⅰ相試験（試験番号：██████1001（以下、1001））

固形癌患者31例を対象に、葉酸及びビタミンB₁₂併用下で本薬300、500、600、700、800、900、1000又は1200mg/m²を静脈内投与した際の血漿中未変化体濃度が検討された。本薬の血漿中濃度は投与終了時に最高値（C_{max}）を示した後、速やかに消失し、消失半減期（t_{1/2}）は平均2.74時間（各群の平均値の範囲：2.28～3.62時間）であった。500～1000mg/m²ではAUC_{0-∞}とC_{max}は投与量に依存して増加した。投与終了直前及び投与開始24時間後における本薬の血漿中濃度は、第1及び第2サイクルで差は認められなかった。投与後24時間までに本薬の尿中排泄はほぼ終了し、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は平均75.2%（各群の平均値の範囲：64.5～82.7%）であり、投与量に関わらずほぼ一定であった。

Dose (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	V _{ss} (L/m ²)	AUC _{0-∞} (μg hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Urinary Excretion	CL _p (mL/min/m ²)	CL _p (mL/min)	CL _r (mL/min)
300 (n=3)	58.2 (7.15%)	8.75 (15.4%)	70.1 (7.04%)	2.28 (25.2%)	0.659 (8.78%)	71.6 (6.80%)	109 (5.89%)	71.5 (3.21%)
500 (n=3)	115 (19.1%)	7.66 (12.6%)	158 (21.6%)	2.62 (3.29%)	0.645 (8.34%)	54.5 (24.4%)	86.5 (32.5%)	56.2 (36.1%)
600 (n=3)	178 (15.7%)	7.50 (22.1%)	290 (12.5%)	3.62 (28.7%)	0.788 (3.76%)	34.7 (11.7%)	53.0 (3.95%)	41.8 (7.53%)
700 (n=6)	172 (9.30%)	6.86 (15.7%)	250 (23.5%)	2.51 (3.91%)	0.807 (10.1%)	49.0 (24.4%)	83.4 (27.7%)	66.2 (23.7%)
800 (n=3)	240 (14.5%)	6.52 (18.1%)	361 (17.0%)	2.93 (14.6%)	0.705 (34.9%)	37.7 (18.8%)	61.4 (35.2%)	39.8 (10.8%)
900 (n=4)	217 (7.05%)	8.02 (28.2%)	388 (19.6%)	3.02 (17.8%)	0.797 (5.11%)	39.9 (20.5%)	68.5 (20.0%)	58.3 (19.4%)
1000 (n=3)	269 (17.8%)	7.93 (9.34%)	382 (6.55%)	2.67 (1.90%)	0.648 (12.5%)	43.7 (6.33%)	79.3 (2.57%)	51.1 (8.88%)
1200 (n=6)	212 (13.2%)	9.29 (6.51%)	337 (24.6%)	2.55 (10.9%)	0.827 (7.58%)	62.1 (21.3%)	99.7 (24.7%)	79.6 (29.3%)

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; CL_p = plasma clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation = [standard deviation/mean] × 100%; T_{1/2} = apparent terminal elimination half-life; V_{ss} = distribution volume at steady state.

(2) 海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（試験番号：H3E-MC-JMAA（以下、JMAA）、H3E-MC-JMAS（以下、JMAS）、H3E-MC-JMAB（以下、JMAB）、H3E-BP-0001（以下、0001））

固形癌患者37例を対象に、本薬50～700mg/m²を静脈内投与した際の血漿中未変化体濃度が検討された（葉酸及びビタミンB₁₂の併用なし）。本薬は投与後血漿中から速やかに消失し、投与後24時間以内に主に未変化体として投与量の約70～90%（機構注：最低値41%、最高値108%）が尿中排泄された。各症例の血漿中濃度のt_{1/2}は2～7時間であり、50～700mg/m²の範囲でAUC_{0-∞}とC_{max}は用量比例性を大きく外れることはなかった。血漿クリ

アランス (CL_p) とクレアチニークリアランス (CrCl) には正の相関が認められ (順位相関係数 : 0.62) 、腎機能が良好な患者ではCL_pは高値を示した。

Dose (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr) ^a	V _{ss} (L/m ²)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr) ^b	Urinary Excretion (% dose)	CL _p (mL/min/m ²)	CL _r (mL/min/m ²)
50 (n=1)	11.9	0.25	6.88 12.7 ^e	21.9	2.5	70	38.1 70.5 ^e	26.8 49.6 ^e
75 (n=1)	10.0	0.25	9.58 20.9 ^e	13.6	1.5	41	92.1 201 ^e	38.1 83.0 ^e
100 (n=1)	27.3	0.25	5.92 11.3 ^e	39.5	2.4	80	42.2 80.7 ^e	NA
150 (n=2)	12.9 39.5	0.5 0.25	5.3 – 11.8 7.63 – 30.7 ^e	40.1 – 53.9	2.2 – 2.4	108	46.4 – 62.4 67.4 – 163 ^e	50.1 72.6 ^e
225 (n=2)	64.4	0.25	5.50 10.6 ^e	121	2.7	70.0	31.2 59.8 ^e	21.8 41.9 ^e
350 (n=1)	91.4	0.25	5.68 9.88 ^e	158	2.7	67	36.8 64.1 ^e	24.8 43.1 ^e
525 (n=3)	121 (13%)	0.08 – 0.25	6.85 (12%) 13.6 ^e (12%)	231 (32%)	3.9	70 ^c (29%)	40.7 (33%) 80.7 ^e (31%)	27.4 ^d (52%) 54.7 ^e (50%)
600 (n=20)	137 (33%)	0.08 – 0.25	7.00 (20.0%) 13.8 ^e (27%)	266 (27%)	3.1	83 ^c (15%)	40.0 (24%) 77.7 ^e (26%)	35.9 ^c (41%) 62.8 ^e (25%)
700 (n=5)	175 (27%)	0.08 – 0.25	6.39 (7.7%) 12.5 ^e (11%)	398 (43%)	3.7	88 ^c (20%)	33.6 (39%) 65.7 ^e (42%)	29.9 ^d (12%) 62.4 ^e (79%)

Abbreviations: AUC_{0-∞}= area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; CL_p = plasma clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation = [standard deviation/mean] × 100%; T_{max}= observed sampling time of C_{max}; T_{1/2}= apparent terminal elimination half-life; V_{ss} = distribution volume at steady state.

^a T_{max} reported as range.

^b T_{1/2} reported as harmonic mean only.

^c n = 4.

^d n = 3.

^e nonBSA normalized units (mL/min for CL_p, CL_r, and L for V_{ss}).

進行又は転移癌患者99例を対象に、高用量の葉酸又は標準量の葉酸を含む総合ビタミン剤の併用下で本薬600～1400mg/m²を静脈内投与した際の血漿中未変化体濃度が検討された。本薬の血漿中濃度は三相性に消失した。Cockcroft-Gault式により算出されたCrCl (CrCl_{CG, std}) が109mL/分、体表面積 (BSA) が1.88m²である患者において、母集団薬物動態 (PPK) パラメータとして推定したクリアランス (CL) 及び定常状態分布容積 (V_{ss}) は、各々88.0mL/分及び17.0Lであった。CLは600～1400mg/m²の範囲で投与量に依存せず、AUCは当該用量範囲において投与量に比例すると考えられた。

本薬のPKにビタミン併用の有無・併用方法の違い (高用量の葉酸又は標準量の葉酸を含む総合ビタミン剤) 、化学療法歴の違いによる差は認められなかった。なお、海外JMAB試験及び0001試験において、申請用法とは異なる用法 (各々7日毎投与及び5日間連日投与) での本薬のPKが検討されているが、結果は省略する。

(3)第Ⅱ相試験を対象とした母集団薬物動態解析(報告書: ██████████ POPK(以下、POPK)、
██████████ PPK2 (以下、PPK2))

癌患者287例を対象に、葉酸及びビタミンB₁₂の併用なしに本薬を単剤静脈内投与した海外10試験 (H3E-MC-JMAC試験 (以下、JMAC試験)、H3E-MC-JMAD試験 (以下、JMAD試験)、H3E-MC-JMAG試験 (以下、JMAG試験)、██████████ JMAH試験 (以下、JMAH試験)、██████████ JMAI試験 (以下、JMAI試験)、██████████ JMAJ試験 (以下、JMAJ試験)、██████████ JMAK試験 (以下、JMAK試験)、██████████ JMAM試験 (以下、JMAM試験)、H3E-MC-JMAL試験 (以下、JMAL試験)、H3E-MC-JMBR試験 (以下、JMBR試験)) を基に、PPK解析が実施された。初回用量は500又は600mg/m²とし、第2サイクル以降は前投与サイクルにおける毒性所見に応じて減量がなされた。本薬の血漿中濃度測定用検体は第1及び第3サイクルに採取された。本薬のPKは、CL、中心コンパートメントの分布容積 (V₁)、コンパートメント間クリアランス (Q)、末梢コンパートメントの分布容積 (V₂) をパラメータとする2-コンパートメントモデルが最適なモデルとして選択された。各PKパラメータに影響を与える可能性のある因子 (性別、年齢、飲酒、喫煙、腎機能等) を検討した結果、CLはCrCl_{CG, std}に、V₁はBSAに関連すると推定された。なお、本薬のPKは、性別、年齢、民族、肝機能、喫煙歴、飲酒歴による、有意な影響は認められなかった。

Parameter Description	Population Estimate (%SEE)	Between-Patient Variability (%SEE)
Clearance		
TVCL, base parameter for CL (mL/min)	43.0 (16.6)	19.3% (14.1)
Θ ₁ , parameter for effect of CGCL on CL (mL/min) ^a	47.2 (14.8)	
Central Volume of Distribution		
TVV ₁ , base parameter for V ₁ (L)	6.13 (9.04)	16.6% (29.3)
Θ ₂ , parameter for effect of BSA on V ₁ ^b	1.32 (11.6)	
Intercompartmental Clearance		
Parameter for Q (mL/min)	14.5 (17.6)	---
Peripheral Volume of Distribution		
Parameter for V ₂ (L)	3.38 (10.9)	24.5% (24.6)
Residual Error (proportional)	28.4% (8.22)	

^a CL = TVCL + Θ₁•CGCL/92.6 where 92.6 is the median baseline CGCL.

^b V₁=TVV₁•BSA^{Θ₂}

Abbreviations: SEE = standard error of the estimate.

Method: FOCE with interaction

第2サイクル以降は第1サイクルに比べてCLが4.3%低下し、V₁が10%上昇した。これらの差は統計学的に有意であったが、個体内変動よりも小さく (機構注: 各々19.3%、16.6%) 臨床上的意義は小さいと考察されている。本薬のCL、V₁及びV₂は、検討された用量範囲内 (324 (機構注: 申請者により244mgに訂正) ~1494mg) では用量に依存しなかったことから、本薬のAUC及びC_{max}は用量に比例して増加するとされている。

また、癌種を共変量としてモデルに組み込み、本薬のPKがCLで20%、V₁又はV₂で40%

以上変動がある場合を「本薬のPKに癌種の影響があり」と定義して解析した結果、本薬のCL及び V_2 に癌種による差は認められなかった。 V_1 は乳癌、非小細胞肺癌及び悪性胸膜中皮腫では臨床的な影響は小さいと考えられる程度の低下が認められたものの、追加解析の結果、この差は採血スケジュールの違いによることが示唆された。癌種間でCLに差がなかったことから、癌種間での本薬の奏効率の違いは本薬のPKに起因するものではないとされている。

2) 白金含有製剤との併用

(1) 国内臨床試験（試験番号：H3E-JE-ME01（以下、ME01））

本薬とCDDPとを併用投与した国内第I/II相試験の総括報告書（薬物動態を含む）は、現在作成中である。

(2) 海外臨床試験（試験番号：H3E-MC-JMCH（以下、JMCH）、H3E-MC-JMAP（以下、JMAP）、H3E-MC-JMBZ（以下、JMBZ））

化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者（薬物動態解析症例：70例）を対象に本薬500mg/m²を静脈内投与した後、CDDP 75mg/m²を2時間点滴静脈内投与した際の血漿中薬物濃度が検討された（JMCH試験）。本試験では、試験開始当初は葉酸及びビタミンB₁₂の併用は実施されなかったが、試験途中よりこれらの併用が実施された。PPK解析の結果、CDDP併用による本薬のCLへの影響は認められなかったが、 V_1 は30%低下したことから、CDDPの併用により C_{max} は増大するが、AUC及び $t_{1/2}$ は変化しないと推定されている。PPK解析で推定されたCDDPのPKは公表論文の結果と同様であり（Clin Pharmacol Ther 25: 351-357, 1979、Clin Pharmacol Ther 29: 658-664, 1981、Drugs 59(Suppl 4): 19-27, 2000）、CDDPのCLには本薬の影響は認められず、CDDPと本薬の併用において薬物動態学的相互作用の観点から投与量の調整を必要とするような違いは認められないと考察されている。

	Dose (mg/m ²)	BSA (m ²)	AUC _{0-∞} ^a (µg·hr/mL)	CL _p (mL/min)	V ₁ (L)	V ₂ (L)	Q (mL/min)	V _{ss} (L)
<u>Pemetrexed</u> ^b Between – Individual Variability N = 70	500	1.93	179	89.7 20.1%	8.17	8.08	83.0	16.25
<u>Cisplatin</u> ^c Between – Individual Variability N = 140	75	1.96	199	12.3 41.5%	32.9 37.9%	52.0	312	84.9

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity;
BSA = body surface area; CL_p = plasma clearance; Q = interdepartmental clearance;
V_{ss} = distribution volume at steady state; V₁ = central volume of distribution; V₂ =
peripheral volume of distribution.

^a AUC_{0-∞} = dose/CL_p.

^b All of pemetrexed-treated patients had also received cisplatin.

^c Of 140 patients, 64 patients had received cisplatin in combination with pemetrexed and 76 patients had received cisplatin monotherapy.

また、本薬とCDDP併用時のPKを検討した海外臨床試験（JMAP試験、 試験）の結果は、JMCH試験の成績と同様であったとされている。

なお、海外H3E-MC-JMAU試験において、カルボプラチン併用下での本薬のPKが検討されているが、申請用法と異なるため結果は省略する。

3) 腎機能障害患者における薬物動態（試験番号：H3E-MC-JMAW（以下、JMAW））

^{99m}Tc-DPTA血清クリアランス法を用いて算出した糸球体ろ過速度（GFR）に基づいて進行癌患者47例（腎機能障害患者を含む）を層別化し〔80mL/分以上（18例）、60～80mL/分（13例）、40～60mL/分（15例）、30～40mL/分（組入れ患者なし）、20～30mL/分（組入れ患者なし）、20mL/分未満（1例）〕、本薬を600mg/m²を超えない用量で静脈内投与した。当該試験開始時には葉酸及びビタミンB₁₂の併用は規定されていなかったが、試験途中よりこれらの併用が実施された。なお、GFRが20mL/分未満の患者1例が、本薬初回投与後に腎不全（GFR：19mL/分）により死亡した。この当該症例では本薬との因果関係は否定できないと判断され、当該試験においてGFRが30mL/分未満の患者の組入れは以降中止された。

本薬のCL_p及び腎クリアランス（CL_r）と、GFR測定値、CrCl_{CG, std}及び除脂肪体重による補正式より算出したCrCl（CrCl_{CG, LBM}）との関係は、GFR 80mL/分未満の患者では傾きが1に近い直線関係にあったが、腎機能正常患者（GFR 80mL/分以上）では明らかな関係は認められなかった。また、本薬のCL_p及びCL_rは、中等度の腎機能障害患者では腎機能正常患者の1/2以下であり、血漿中の非結合型分率（f_u）とGFR値の積に対するCL_rの比（CL_r/f_u・GFR）は、患者の腎機能障害の重症度が中等度から正常下限において1.5から2.1に上昇した。これは、腎機能が正常に近づくにつれて、尿細管分泌が亢進したため又は再吸収の占める役割が低下したためと考察されている。GFR 40mL/分以上の患者において、本用法・用量の忍容性は良好であり、軽度から中等度の腎機能障害患者に対して本薬の投与量調整は必要ないとされている。

Dose (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr) ^e	V _{ss} (L/m ²)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Urinary Excretion	CL _p (mL/min/m ²)	CL _r (mL/min/m ²)
500 ^a (n=11)	131 (29%)	0.13 – 0.42	9.75 (58%) 20.2 ^f (65%)	188 (27%)	4.4 (57%)	0.65 (50%)	46.7 (21%) 93.2 ^f (18%)	29.8 (50%) 60.9 ^f (52%)
600 ^a (n=7)	153 (12%)	0.15 – 0.17	8.09 (24%) 16.5 ^f (27%)	228 (28%)	4.1 (39%)	0.72 (60%)	47.2 (28%) 95.0 ^f (25%)	37.3 (85%) 75.3 ^f (86%)
500 ^b (n=8)	136 (54%)	0.13 – 0.42	8.99 (19%) 16.6 ^f (25%)	228 (27%)	5.0 (7.1%)	0.52 (47%)	38.2 (22%) 69.6 ^f (22%)	21.7 (56%) 38.4 ^f (57%)
600 ^b (n=5)	138 (33%)	0.15 – 0.42	8.94 (24%) 18.7 ^f (32%)	373 (28%)	5.0 (9.7%)	0.37 (9.7%)	28.1 (21%) 58.1 ^f (22%)	10.5 (24%) 21.7 ^f (26%)
400 ^c (n=6)	94.9 (40%)	0.15 – 0.17	9.69 (16%) 17.1 ^f (21%)	235 (36%)	5.3 (7.1%)	0.32 (56%)	30.6 (27%) 54.4 ^f (30%)	9.98 (66%) 17.5 ^f (67%)
500 ^c (n=9)	91.4 (31%)	0.15 – 1.18	10.8 (44%) 19.2 ^f (35%)	300 (27%)	5.8 (46%)	0.42 (60%)	29.7 (29%) 54.7 ^f (34%)	12.3 (62%) 23.3 ^f (69%)
150 ^d (n=1)	26.7	0.17	13.1 26.6 ^f	360	19.4	0.35	6.91 14.1 ^f	2.42 4.94 ^f

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; CL_p = plasma clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation = [standard deviation/mean] × 100%; T_{max} = observed sampling time of C_{max}; T_{1/2} = apparent terminal elimination half-life; V_{ss} = distribution volume at steady state.

^a Group 1A (GFR ≥80 mL/min), ^b Group 1B (60 ≤GFR <80 mL/min), ^c Group 2 (40 ≤GFR <60 mL/min), ^d Group 4 (GFR <20 mL/min), ^e T_{max} reported as range, ^f nonBSA normalized units (mL/min for CL_p, CL_r, and L for V_{ss}).

4) 母集団薬力学解析（報告書：■■■■■POPD（以下、POPD）、■■■■■PPD1（以下、PPD1））

癌患者に本薬単剤を静脈内投与した臨床試験のうち、葉酸及びビタミンB₁₂を併用しなかった海外8試験（JMAC試験、JMAD試験、JMAG試験、JMAH試験、JMAI試験、JMAJ試験、JMAK試験、JMAM試験）を基に（POPD試験）、又は当該8試験とビタミンを併用した3試験（1001試験、JMAS試験、JMAW試験（イブプロフェンの併用データを除く））の統合データ（PPD1試験）を基に、Fribergらの報告（J Clin Oncol 2002; 20: 4713-4721）を参考に、本薬投与後の好中球数の推移、全身曝露量と好中球減少との関連及び本薬投与による好中球減少に関する日本人と欧米人との民族差についてNONMEMを用いて評価された。本薬投与後の好中球数の推移に対し、CL、V₁、コンパートメント間クリアランス（Q₁、（Q₂））、末梢コンパートメントの分布容積（V₂、（V₃））、投与前の好中球数（BAS）、平均分化時間（MTT）、投与刺激パラメータ（DS）、フィードバックパラメータ（FP）についてモデル化した7又は8-コンパートメント生理学的PK/PDモデルを適用した（機構注：POPD試験では2-コンパートメントモデルにて、PPD1試験では3-コンパートメントモデルにてPK部分が解析された。）。検討した共変量、並びに各パラメータの平均値、個体間変動及び推定値の標準誤差（SEE）を下表に示す。

POPD試験で検討した共変量		PPD1試験で検討した共変量	
Continuous Variables	Categorical Variables	Continuous Variables	Categorical Variables
Age, Albumin, Body surface area, Body Weight, Creatinine clearance (estimated by Cockcroft-Gault formula using age, weight and serum creatinine), Total bilirubin, Total protein, Homocysteine, Cystathionine, Methylmalonic acid, Methylcitrate I, Methylcitrate II, Total methylcitrate	Gender, Ethnic origin, Alcohol use, Smoking status, Treatment cycle	Albumin, Body surface area, Total protein, Homocysteine, Cystathionine, Methylmalonic acid, Methylcitrate I, Methylcitrate II, Total methylcitrate	Vitamin, supplementation, Ethnic origin

POPD試験の薬力学パラメータ

Parameter Description	Population Estimate (%SEE)	Between-Patient Variability (%SEE)
Baseline Neutrophil Count (BAS)		
Parameter for TVBAS ($\times 10^9/L$)	5.05 (4.83)	30.3% (32.7)
θ_1 , parameter for effect of CYS on BAS	0.00262 (23.0)	
θ_2 , parameter for effect of HCY on BAS	-0.102 (30.1)	
Mean Transit Time (MTT)		
Parameter for TVMTT (hr)	108 (2.45)	9.85% (28.7)
θ_3 , parameter for effect of ALB on MTT	0.824 (22.8)	
Dose Stimulus (DS)		
Parameter for TVDS	0.223 (6.01)	45.6% (29.0)
θ_4 , parameter for effect of TPR on DS	-0.00590 (25.1)	
θ_5 , parameter for effect of BSA on DS	-0.185 (25.5)	
θ_6 , parameter for effect of CYS on DS	0.000183 (35.3)	
Feedback Parameter		
Parameter for FP	0.190 (7.63)	27.6% (38.4)
Residual Error (proportional)		35.6% (11.3)

Abbreviations: ALB = albumin; BAS = baseline absolute neutrophil count (that is, prior to pemetrexed disodium administration); BSA = body surface area; CYS = cystathionine; DS = dose stimulus parameter; FO = first order estimation method; FP = feedback parameter that determines the strength of the feedback action from the colony stimulating factors that regulate the physiologic process; HCY = homocysteine; hr = hour; MTT = mean transit time; SEE = standard error of the estimate; TPR = total protein; TVBAS = population estimate (typical value.) of baseline neutrophil count; TVDS = population estimate (typical value.) of dose stimulus; TVFP = population estimate (typical value.) of feedback parameter; TVMTT = population estimate (typical value.) of mean transit time.

*Estimation method: FO.

Parameters for covariate effects are centered on the median.

$BAS = TVBAS + \theta_1 \cdot (CYS - 228) + \theta_2 \cdot (HCY - 9.25)$, $MTT = TVMTT + \theta_3 \cdot (ALB - 35.0)$, $DS = TVDS + \theta_4 \cdot (TPR - 71.0) + \theta_5 \cdot (BSA - 1.81) + \theta_6 \cdot (CYS - 228)$.