

3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

処置：

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧(輸液、昇圧薬又は強心薬などにより)及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。

9. 適用上の注意

1) 投与経路

静脈内にのみ投与すること。

2) 調製時

本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

3) 投与時

本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

4) 投与方法

延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

10. その他の注意

1) 動物(サル及びイヌ)を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2〜3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った^{3, 4)}。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性薬力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた⁵⁾。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた^{3, 5)}。

2) 動物実験(ラット)において、0.20及び0.15mg/kg(1.20及び0.90mg/m²)群で精巣・精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた⁶⁾。

3) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125 µg/mL以上で染色体異常誘発性(構造的染色体異常)を示した⁷⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度⁸⁾

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²(各n=3、6又は5〜7)を単独で、1日1回、週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。

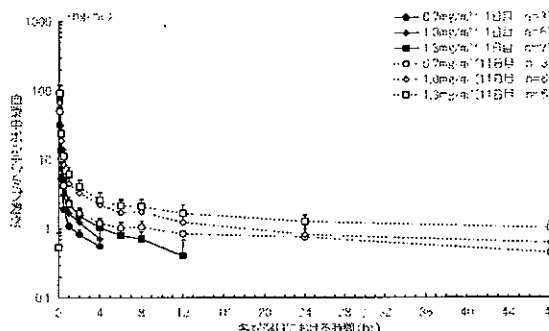
各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな減衰消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積(V_d)より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日周での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期(t_{1/2})の延長、全身クリアランス(CL)の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度(C₀)並びに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)も1日目より11日目が高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C₀に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きい、用量相関性が認められた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m²で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ(解析法：ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m ² (n=3)		1.0mg/m ² (n=6)		1.3mg/m ² (n=5~7)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C ₀ (ng/mL)	1	72.75	7.88	144.32	174.31	185.84	57.85
	11	130.68	71.37	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.85	40.50	13.89
	11	112.91	47.74	108.38	82.33	166.63	49.79
t _{1/2} (h)	1	3.31	0.88	6.91	8.81	16.11	20.75
	11	64.59	39.29	32.46	12.91	67.39	24.92

薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m ² (n=3)		1.0mg/m ² (n=6)		1.3mg/m ² (n=5~7)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
CL(L/h)	1	52.25	10.52	135.41	75.86	61.97	18.93
	11	11.75	4.67	19.53	14.50	12.10	3.73
V _d (L)	1	435.92	154.83	829.58	349.87	894.41	822.35
	11	978.51	253.13	731.53	242.35	257.81	359.42

注1) 1日目：n=3、11日目：n=6



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m²で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブ濃度推移(平均値±SD)

2. 血漿蛋白結合率⁹⁾

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率は78.9〜85.7%であった(*in vitro*、限外ろ過法、10〜1000ng/mL)。

3. 代謝^{10), 11)}

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブが主にチトクロームP450 3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。チトクロームP450 2D6及び2C9の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2、2C9、2D6及び3A4への阻害能は弱い(IC₅₀>30 µmol/L、>11.5 µg/mL)。チトクロームP450 2C19に対する阻害能(IC₅₀=18 µmol/L、6.9 µg/mL)が示されているため、本剤の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2及び3A4の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無：脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。

4. 排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

【臨床成績】

<国内臨床試験成績>

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験における評価対象33例の成績概要は以下のとおりであった。抗腫瘍効果判定はBladeらの基準¹²⁾に従った。前治療回数の中央値(範囲)は2回(1〜8回)であった。

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の抗腫瘍効果

	投与群			計
	0.7mg/m ²	1.0mg/m ²	1.3mg/m ²	
評価例数	3	6	24	33
奏効率(CR+PR)	0	2	8	10
CR	0	0	0	0
PR	0	2	8	10
MR	0	0	0	0
NC	1	1	12	14
PD	2	1	1	4
NE	0	2	3	5

CR：完全奏効、PR：部分奏効、MR：最少奏効、NC：不奏、PD：進行、NE：評価不能

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者33例における奏効率(CR+PR)は30.3%(10/33)であった。1.3mg/m²群と1.0mg/m²群の奏効率はいずれも33.3%(8/24及び2/6)であった。

<外国臨床試験成績>

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する外国臨床試験における成績概要は以下のとおりであった。

●第Ⅱ相試験(024試験¹³⁾及び025試験¹⁴⁾)

過去1回の前治療歴を有する患者に1.0mg/m²又は1.3mg/m²を単独投与した024試験と、2回以上の前治療歴を有し、直近の治療で病勢の進行が認められた患者に1.3mg/m²を単独投与した025試験を実施した。奏効率(CR+PR)は、それぞれ34.0%(18/53例)及び27.5%(53/193例)であった。025試験に登録された患者集団の生存期間(推定6〜9ヵ月)に対して約17ヵ月(中央値)であった。

また、024試験及び025試験では本剤単独投与で効果不十分であった患者に対してデキサメタゾンの併用を可能としていた。デキサメタゾン併用時の奏効率は、024試験の1.0mg/m²投与群では

37% (10/27例)、1.3mg/m²投与群では50% (13/26例)、0.25試験では30% (58/193例)であった。

第Ⅱ相試験の抗腫瘍効果

抗腫瘍効果	024試験			025試験 (n=193)
	1.0mg/m ² (n=27)	1.3mg/m ² (n=26)	合計 (n=53)	
CR+PR	8(29.6%)	10(38.5%)	18(34.0%)	53(27.5%)
CR+CR ¹	3(11.1%)	4(15.4%)	7(13.2%)	15(7.8%)
CR	1(3.7%)	1(3.8%)	2(3.8%)	7(3.6%)
CR ¹	2(7.4%)	—	2(3.8%)	11(5.7%)
PR	5(18.5%)	9(34.6%)	14(26.4%)	34(17.6%)
MR	1(3.7%)	3(11.5%)	4(7.5%)	14(7.3%)
SD	7(25.9%)	5(19.2%)	12(22.6%)	46(23.6%)
PD	6(22.2%)	5(19.2%)	11(20.8%)	38(19.7%)
NE	3(11.1%)	3(11.5%)	6(11.3%)	42(21.5%)

CR¹: CRの効果判定基準のうち、免疫測定法で活性のみ陽性しない患者

●第Ⅱ相比較試験¹⁾ (039試験)

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では1.3mg/m²を投与した。本剤群での奏効率(CR+PR)は、38% (121/315例)であった。また、腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、デキサメタゾン群の106日(中央値)に対して、本剤群で189日(中央値)であった。生存期間のハザード比は、0.57 (95%信頼区間 0.40, 0.81; p=0.0013)であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で504日であった以外、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

第Ⅲ相比較試験における有効性解析の要約

治療群	全患者		前治療歴1回		前治療歴2回以上	
	本剤 n=333	デキサメタゾン n=336	本剤 n=132	デキサメタゾン n=112	本剤 n=263	デキサメタゾン n=217
TTP						
イベント数(%)	147(44%)	126(37%)	55(42%)	64(56%)	92(35%)	132(61%)
中央値(日)	169	106	212	109	146	67
95%信頼区間	(148, 211)	(88, 123)	(183, 267)	(105, 191)	(125, 192)	(54, 107)
ハザード比	0.56		0.54		0.54	
95%信頼区間	(0.44, 0.74)		(0.38, 0.84)		(0.41, 0.72)	
p値 ²⁾	<0.001		0.002		<0.001	
生存期間						
死亡患者数(%)	51(15%)	84(25%)	12(9%)	24(21%)	35(13%)	60(28%)
ハザード比	0.57		0.42		0.63	
95%信頼区間	(0.40, 0.81)		(0.21, 0.85)		(0.42, 0.94)	
p値 ²⁾	0.0013		0.0132		0.024	
抗腫瘍効果						
CR+PR数(%)	315	312	126	110	167	272
CR	6(1.8%)	2(<1%)	8(6%)	2(2%)	12(4.6%)	3(1.4%)
PR	101(30%)	64(19%)	49(36%)	27(24%)	52(19.8%)	77(35.6%)
CR ¹	21(6.3%)	3(<1%)	8(6%)	2(2%)	13(4.9%)	11(5.1%)
CR+PR ¹	121(36%)	66(20%)	57(43%)	29(26%)	64(24.5%)	78(36.3%)
p値 ²⁾	<0.001		0.0035		<0.001	
発症後経過期間の中央値(日)						
CR	312	NE	302	NE	191	NA
CR ¹	359	260	NE	NE	359	239
CR+PR	242	169	242	189	238	126

CR¹: CRの効果判定基準のうち、免疫測定法で活性のみ陽性しない患者

NE: 推定不能, NA: 該当なし

注1) 無作為化の割付因子により調整したLog-rank検定でのp値

注2) 奏効率(CR+PR)の比較、層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszelのχ²検定により算出

【薬効薬理】

1. 薬理作用¹⁾ (10, 17, 19)

- ボルテゾミブは、*in vitro*試験において、骨髄腫細胞株又は多発性骨髄腫患者から分離した骨髄腫細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキシソリン、ミトキシロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。
- ボルテゾミブは、骨髄腫細胞株を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した。

2. 作用機序²⁾ (10, 19)

- ボルテゾミブは、骨髄腫細胞等のがん細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する。
- ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子NF-κBの活性化を阻害する。
- ボルテゾミブは、NF-κBの活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

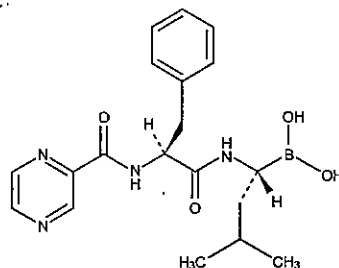
一般名:ボルテゾミブ(JAN)、Bortezomib(JAN)

化学名:1-[(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl]boronic acid

分子式: C₂₀H₂₅BN₂O₄

分子量: 384.24

化学構造式:



性状: 白色～微黄白色の粉末又は塊

溶解性: 2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。

分配係数: k_{ow} =100.87 (pH1~8)

k_1 <0.1 (pH8.5以上)

(1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られており、また、治験等において肺障害等の重篤な副作用の発現が認められることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【包装】

バルケイド注射用3mg: 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Berenson, J. R., et al.: Cancer, **104**, 2141, 2005
- 2) バルケイド適正使用ガイド(腫瘍生体環境の構築を含む)
- 3) Sutton, A.: ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 4) Hassler, C. R., et al.: ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 5) Hawk, V. A., et al.: ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 6) Poudel, L., et al.: ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 7) Gudi, R., et al.: ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 8) 石田潤三: ボルテゾミブの適正使用(腫瘍生体環境の構築を含む)
- 9) Pathak, R., et al.: ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 10) Uttamsingh, V.: ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 11) Read, M.: ボルテゾミブ代謝物の毒性試験(社内資料)
- 12) Blade, J., et al.: Br. J. Haematol., **102**, 1115, 1998
- 13) Jagannath, S., et al.: Br. J. Haematol., **127**, 165, 2004
- 14) Richardson, P. G., et al.: N. Engl. J. Med., **348**, 2609, 2003
- 15) Richardson, P. G., et al.: N. Engl. J. Med., **352**, 2457, 2005
- 16) Hideshima, T., et al.: Cancer Res., **61**, 3071, 2001
- 17) Neumeier, H., et al.: ボルテゾミブの薬理作用(社内資料)
- 18) Lechman, R., et al.: Cancer Res., **62**, 4996, 2002
- 19) McCormack, T.: ボルテゾミブの薬理作用(社内資料)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-23 6299

FAX 03-4411-5631

受付時間 9:00～18:00(土・日・祝日を除く)

ヤンセンファーマホームページ: <http://www.janssen.co.jp>

製造販売元

ヤンセン ファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

BN

制薬
指定医薬品
処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

アリムタ®注射用 500mg

Alimta® Injection

注射用ベムレキセドナトリウム水和物

貯 法:室温保存
使用期限:外箱等に表示(2年)

承認番号	21900AMX00002
薬価収載	2007年1月
販売開始	2007年1月
国際誕生	2004年2月

0011

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB₁₂の投与のもとに本剤を投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。〔慎重投与〕の項参照]
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、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。〔重要な基本的注意〕の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 高度な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。〕

【組成・性状】

販売名		アリムタ注射用500mg	
成分・含量 (1バイアル中)	添加物	ベムレキセドナトリウム水和物699mg (ベムレキセドとして500mg)	
		D-マンニトール	500mg
		pH調節剤	適量
性状・剤形		白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末(注射剤)	
pH		6.6～7.8	
		25mg/mL(生理食塩液)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		約1	
		5mg/mL(生理食塩液)	

【効能・効果】

悪性胸膜中皮腫

＜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. 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。

【用法・用量】

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはベムレキセドとして、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、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

＜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. 本剤は、シスプラチンとの併用で使用する。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。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m²(体表面積)を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。
3. 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。

表1) 本剤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%
最低好中球数に問わず最低血小板数≤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 ^{注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) 米国立癌研究所共通毒性規準 (CTC)

注2) 神経毒性を除く

注3) グレード3のトランスアミナーゼ上昇以外

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(グレード3のトランスアミナーゼ上昇を除く)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20mLを注入して十分に溶解する。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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (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〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (3) 胸水又は腹水が認められる患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 腎障害のある患者〔本剤は主として腎より排泄される。腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニン・クリアランスが45mL/min未満の患者については十分なデータがない。〕
- (5) 肝障害のある患者〔安全性についての十分なデータがない。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤とシスプラチンとの併用療法の国内使用経験は限られていることから、入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること。
- (2) 発疹が高頻度にかかるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。〔【臨床成績】の項参照〕
- (3) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- (4) 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)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

- (5) 胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の薬酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので、多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。
- (6) 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。
- (7) 動物実験で催奇形性(マウス)及び雄性生殖器に対する影響(マウス:精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ:精細管上皮の変性あるいは壊死)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の薬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、ベニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の薬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ので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

4. 副作用

＜国内臨床試験成績＞

本剤とシスプラチンとの併用第Ⅰ/Ⅱ相試験において、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副作用は、悪心(96.0%)、ヘモグロビン減少(96.0%)、食欲不振(88.0%)、好中球減少(84.0%)、赤血球減少(84.0%)、白血球減少(80.0%)、嘔吐(72.0%)、リンパ球減少(64.0%)、倦怠感(56.0%)、血中尿素増加(52.0%)であった。(承認時)

＜外国臨床試験成績＞

悪性胸膜中皮腫に対する第Ⅲ相試験の本剤とシスプラチンと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、いずれも薬酸及びビタミンB₁₂が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象168例(薬酸及びビタミンB₁₂併用群)中に認められた主な副作用は、悪心(82.1%)、嘔吐(56.5%)、好中球減少(56.0%)、白血球減少(53.0%)、疲労(47.6%)、ヘモグロビン減少(26.2%)、血小板減少(23.2%)、口内炎(23.2%)、食欲不振(20.2%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制: 好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、発熱性好中球減少、汎血球減少症、貧血があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

- 2) 間質性肺炎: 間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 重度の下痢: 重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 脱水: 脱水があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全: 腎不全、クレアチニン上昇、クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、得られた頻度は、外国におけるシスプラチンとの併用投与臨床試験(葉酸及びビタミンB₁₂併用)結果に基づき記載した。

副作用分類	頻度不明	10%以上	1~10%	1%未満
皮膚		発疹、脱毛	尋麻疹	
消化器	大腸炎 [※]	悪心、嘔吐、口内炎・咽頭粘膜炎症、食欲不振、下痢、便秘	消化不良	
精神神経系		感覚神経障害	味覚異常	運動神経障害
循環器				不整脈
眼			結膜炎	
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇	
その他		疲労	胸痛、発熱、感染	

注) 外国での市販後の報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行については不明である。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候・症状: 過量投与時に報告されている主な症状は、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。

処置: 過量投与となった場合には、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。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 2) 本剤の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。
- 3) 溶解後は室温(15~30℃)又は冷蔵にて保存し、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。

(2) 投与時

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300~1,200mg/m²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61.4~109mL/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⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。

【用法・用量】の項参照

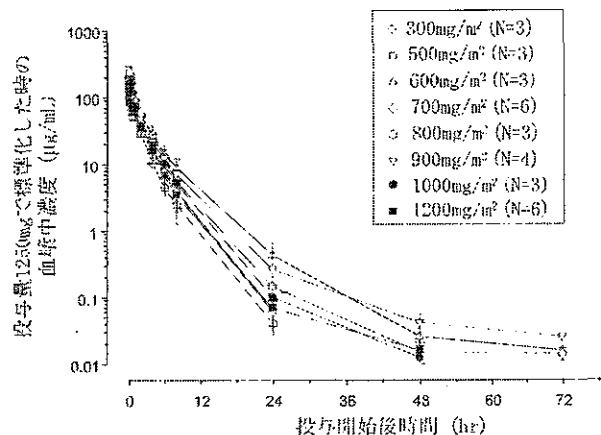


図1) ペメトレキセド投与後の血漿中濃度推移(平均±標準偏差)

外国人におけるデータの薬物動態解析から、葉酸とビタミンB₁₂の併用は、本剤の単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時とも本剤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、本剤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²⁾。

2. 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、本剤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⁾。

3. 蛋白結合率

本剤のヒト蛋白結合率は約81%であった。また、本剤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⁴⁾。(in vitro)

4. 代謝

本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから¹⁾、代謝をほとんど受けないと推察された。

5. 排泄

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300~1,200mg/m²の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。本剤は点滴静注後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⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。【用法・用量】の項参照

6. 薬物動態に与える腎機能の影響

日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、本剤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)に本剤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、本剤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⁵⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

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1/Ⅱ相試験において、推奨投与量(21日を1コースとして第1日目

に、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²投与)を投与された症例の奏効率は36.8% (19例中PR7例)であった。

2. 外国臨床試験

米国ほか20カ国で実施された悪性胸膜中皮腫患者 (化学療法未治療)を対象とした第Ⅲ相試験における、本剤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、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²を投与)及びシスプラチン単独投与群 (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 (未承認))の成績は、次表のとおりであった⁶⁾。

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

	本剤及びシスプラチン 併用投与群	シスプラチン 単独投与群
症例数 ^{注1)}	226例	222例
生存期間 (中央値)	12.1ヵ月	9.3ヵ月
	p値 = 0.020 ^{注2)}	
無増悪生存期間 (中央値)	5.7ヵ月	3.9ヵ月

注1) 薬剤を投与された症例 (薬剤、ビタミンB₁₂の併用なし症例を含む)

注2) ログランク検定

なお、発疹の発現及び重症化を軽減するため、悪性胸膜中皮腫に対する外国で実施された第Ⅲ相試験では、本剤投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾン1回4mg、1日2回経口投与した。また、悪性胸膜中皮腫に対する国内の併用第Ⅰ/Ⅱ相試験では、発疹が発現した症例に限り、次の本剤投与時から外国第Ⅲ相試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤を投与した。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

*in vitro*試験において、本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し⁷⁾、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。

2. 作用機序

ペメトレキセドは、複数の薬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。本剤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^{8),9)}、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ス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¹⁰⁾。

【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水和物 (JAN)

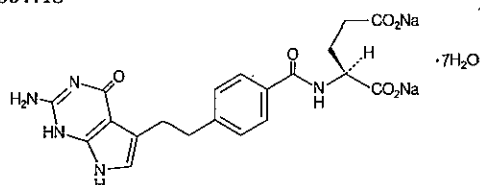
Pemetrexed Sodium Hydrate

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 heptahydrate

分子式： C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆·7H₂O

分子量： 597.48

構造式：



性状： 白色の粉末又は塊である。

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)に極めて溶けにくい。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

注射剤500mg：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Nakagawa, K. et al.: Br. J. Cancer, 95, 677 (2006)
- 2) 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 3) 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 4) 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 5) 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 6) Vogelzang, N. J. et al.: J. Clin. Oncol., 21, 2636 (2003)
- 7) Britten, C. D. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 44, 105 (1999)
- 8) Habeck, L. L. et al.: Mol. Pharmacol., 48, 326 (1995)
- 9) Zhao, R. et al.: Clin. Cancer Res., 6, 3687 (2000)
- 10) Shih, C. et al.: Cancer Res., 57, 1116 (1997)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間：月～金 8:45～17:30

®:登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PB0011JJAP