

# 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

葉酸代謝拮抗剤

劇薬 処方箋医薬品

## 注射用 **メトトレキサート**<sup>®</sup> 50mg

METHOTREXATE<sup>®</sup> PARENTERAL 50mg

メトトレキサート注射剤

剤形	注射剤（用時溶解）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 日局 メトトレキサート50mg含有
一般名	和名：メトトレキサート（JAN） 洋名：Methotrexate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1968年 2月 1日 薬価基準収載年月日：1969年 1月 1日 販売開始年月日：1968年 8月 5日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 <a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp">https://www.pfizermedicalinformation.jp</a>

本IFは2022年10月改訂の添付文書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―

(2020年4月改訂)

## 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（<https://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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3
6. RMPの概要 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名 .....	4
2. 一般名 .....	4
3. 構造式又は示性式 .....	4
4. 分子式及び分子量 .....	4
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 物理化学的性質 .....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>
1. 剤形 .....	7
2. 製剤の組成 .....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8
4. 力価 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	10
9. 溶出性 .....	10
10. 容器・包装 .....	10
11. 別途提供される資材類 .....	10
12. その他 .....	10
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 効能又は効果 .....	11
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	11
3. 用法及び用量 .....	12
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	14
5. 臨床成績 .....	14
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>18</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	18
2. 薬理作用 .....	18
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>20</b>
1. 血中濃度の推移 .....	20
2. 薬物速度論的パラメータ .....	22
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	23
4. 吸収 .....	23
5. 分布 .....	23

6. 代謝	24
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	25
9. 透析等による除去率	25
10. 特定の背景を有する患者	25
11. その他	26
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>27</b>
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
5. 重要な基本的注意とその理由	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
7. 相互作用	32
8. 副作用	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
10. 過量投与	46
11. 適用上の注意	47
12. その他の注意	50
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>51</b>
1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	51
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>53</b>
1. 規制区分	53
2. 有効期間	53
3. 包装状態での貯法	53
4. 取扱い上の注意	53
5. 患者向け資材	53
6. 同一成分・同効薬	53
7. 国際誕生年月日	53
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	54
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	54
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
11. 再審査期間	54
12. 投薬期間制限に関する情報	54
13. 各種コード	54
14. 保険給付上の注意	54
<b>XI. 文献</b>	<b>55</b>
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	57
<b>XII. 参考資料</b>	<b>58</b>
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	64
<b>XIII. 備考</b>	<b>67</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	67
2. その他の関連資料	68

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

米国アメリカン・サイアナミッド社（現米国ファイザー社）レダリー研究所の Seeger らによって 1947 年に合成されたアミノプテリンが、Farber らにより小児白血病に対し有効であることが報告され、その後種々のアミノプテリン誘導体が合成された。その中でメトトレキサート（以下、MTX）がよりすぐれていることが明らかになり、1958 年 Herz らによって悪性絨毛上皮腫にも臨床上の効果があることが確認された。

MTX は葉酸代謝拮抗剤であり、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に変換させる dihydrofolate reductase (DHFR) の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害する。1968 年 2 月にワイズ株式会社（現ファイザー株式会社）が承認を取得した。

その後、MTX と MTX の毒性を軽減するホリナートを組み合わせたメトトレキサート・ロイコボリン救援療法<sup>\*</sup>が開発された。これまで低用量の MTX 投与では効果のみられなかった腫瘍に対しても、高用量の MTX を投与することにより抗腫瘍効果を得、かつホリナート投与により正常細胞を救援する本療法は、本邦でも臨床的に検討され、肉腫、悪性リンパ腫にも有用性が認められ、1984 年 2 月 15 日に承認された。

さらに、MTX の前投与により増加した PRPP (phosphoribosyl pyrophosphate) が一定時間後に投与したフルオロウラシルの代謝を促進し活性型とすることにより、フルオロウラシルの効果を増強させるメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法が、Biochemical modulation の一つとして臨床的に検討され、胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強が認められ、1991 年 10 月に承認された。

また、欧米において進行・再発乳癌治療の標準的な治療法として用いられている CMF 療法が 1996 年 6 月に承認された。

尿路上皮癌治療においては、1985 年に Memorial Sloan-Kettering Cancer Center のグループにより M-VAC (MTX、VBL、ADR、CDDP 併用) 療法が開発、紹介されて以降<sup>1)</sup>、検討が進められ、他の多剤併用療法 (CISCA 療法：シクロホスファミド、ADR、CDDP) に比べ奏効率及び奏効期間に優れていた<sup>2)</sup> こと等から国内外で標準的治療として位置付けられてきた。本邦においては、MTX 及び VBL が尿路上皮癌の効能又は効果に対して承認されていないことから、2001 年 10 月、2002 年 10 月及び 2003 年 9 月に日本泌尿器科学会から厚生労働省に対し「メトトレキサート、ビンブラスチン (M-VAC 療法) の尿路上皮癌に対する適応拡大」の要望書が提出され、1999 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして、新たに試験を実施することなく承認事項一部変更承認申請が行われ、尿路上皮癌に用いられる M-VAC 療法が 2004 年 1 月に国内でも承認された。

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法について有効性と安全性を確認するために市販後調査を実施し、再審査申請を行った結果、2018 年 3 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

※1984 年 2 月承認時は「メトトレキサート・ロイコボリン救援療法」であったが、本剤の 2022 年 6 月添付文書改訂時「メトトレキサート・ホリナート救援療法」に変更された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) メトトレキサートは腫瘍細胞において、核酸合成等に必須な酵素である dihydrofolate reductase (DHFR) の活性を抑制し、還元型葉酸を枯渇させる作用を有する葉酸代謝拮抗剤である。

ホリナートは生体細胞内に存在している還元型葉酸であり、メトトレキサートの作用により枯渇している還元型葉酸を補充する作用を持ち、抑制されていた細胞増殖を正常に戻す効果、すなわちメトトレキサートの作用を消去する作用を持っている。

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

- (2) メトトレキサート通常療法において、急性白血病、特に小児の急性白血病の寛解維持療法で、他の抗悪性腫瘍剤との併用により有用性が認められている。また、転移性の絨毛性疾患に対しても有用性が認められている

(「V-5. (7) その他」の項参照)

- (3) CMF療法において、進行・再発乳癌の患者に対する国内の臨床試験における奏効率は36.1%であった。

(「V-5. (7) その他」の項参照)

- (4) メトトレキサート・ホリナート救援療法において、肺転移巣を有する肉腫の患者に対する国内の臨床試験では、肺転移巣の50%以上の縮小を指標として算出した有効率は20%であった。また、他剤に無効でかつ中枢神経系浸潤の急性白血病患者に対する国内の臨床試験において、有効率は70%であり、他剤に無効でかつ中枢神経系浸潤の悪性リンパ腫の患者に対する国内の臨床試験では、有効率は17%であった。

(「V-5. (7) その他」の項参照)

- (5) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法において、胃癌の患者に対する国内の臨床試験成績の奏効率は、40.5%であった。

(「V-5. (7) その他」の項参照)

- (6) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、骨髄抑制、感染症、劇症肝炎、肝不全、急性腎障害、尿管管壊死、重症ネフロパチー、間質性肺炎、肺線維症、胸水、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)、出血性腸炎、壊死性腸炎、膵炎、骨粗鬆症、脳症 (白質脳症を含む)、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群、進行性多巣性白質脳症 (PML) が報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

CMF 療法

1996 年 6 月 21 日効能及び効果追加時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査の実施により、2018 年 3 月 15 日承認条件が解除となった。

#### 【承認条件】（解除済み）

本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、進行・再発乳癌に対する CMF 療法及び乳癌の術後補助療法における CMF 療法と他の適当な癌化学療法との比較臨床試験を行い、その結果を報告すること。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない



---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

注射用メソトレキサート 50mg

(2) 洋名

METHOTREXATE PARENTERAL 50mg

(3) 名称の由来

一般名の英語読みを商品名とした。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メソトレキサート (JAN)

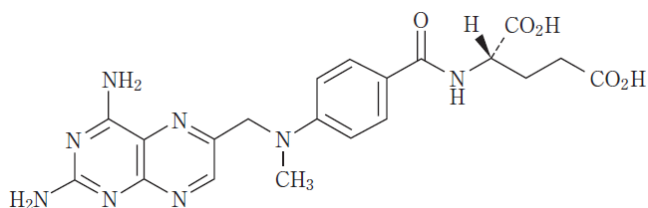
(2) 洋名 (命名法)

Methotrexate (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

葉酸類似体：-trexate

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>

分子量：454.44

5. 化学名（命名法）又は本質

*N*-{4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methyl)amino]benzoyl}-L-glutamic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：MTX

治験番号：NSC-740（米国NCI）

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄褐色の結晶性の粉末。

##### (2) 溶解性

ピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：185～204℃（分解点）〔THE MERCK INDEX〕

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>3)</sup>

pKa=4.84、5.51

##### (6) 分配係数<sup>4)</sup>

油－水間 0.0002

##### (7) その他の主な示性値

施光度：+19.0～24.0（脱水物換算値）

吸光度： $UV_{\max}^{0.1\text{mol/L HCl}} = 244、307\text{nm}$ 〔THE MERCK INDEX〕

$UV_{\max}^{0.1\text{mol/L NaOH}} = 257、302、370\text{nm}$ 〔THE MERCK INDEX〕

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に変化する。〔第十八改正日本薬局方〕

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「メトトレキサート」による。

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

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

#### (1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	注射用メソトレキセート 50mg
外観	
pH	7.0～9.0（25mg/mL 注射用蒸留水）
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 1（25mg/mL 注射用蒸留水）
性状	本剤は黄色～だいたい黄色の結晶性の粉末又は塊である。

#### (3) 識別コード

該当資料なし

#### (4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (5) その他

（注射剤の容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：窒素置換あり

バイアル内圧：常圧

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	注射用メソトレキセート 50mg
有効成分	1バイアル中 日局 メソトレキサート 50mg
添加剤	pH 調節剤 等張化剤

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当資料なし

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験条件		結果	
条件	期間	外観	力価
溶解前、室温	4年	規格内	力価残存率：90%以上
溶解後、室温、暗所	1週		力価残存率：96%以上

試験	保存条件	保存期間	製品	結果
苛酷試験 光	白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	総照度として 120万 lx・hr 以 上及び総近紫外 放射エネルギー として 200W・ h/m <sup>2</sup> 以上	注射用メソトレ キセート 5mg	ラベル包装品*：含量低下 が認められたが、規格内 であった。 市販包装品（紙箱保存）： 規格内
			注射用メソトレ キセート 50mg	ラベル包装品*、市販包装 品（紙箱保存）：規格内

\*：市販包装品（紙箱）から出された状態のバイアル（ラベルが貼付されたバイアル）

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 調製時

#### 〈メソトレキサート通常療法〉

通常、本剤に生理食塩液 20mL を加えて溶解し、1mL 中メソトレキサートとして 2.5mg になるように調製する。高濃度溶液が必要な場合には、注射用蒸留水 2mL を加えて溶解し、1mL 中メソトレキサートとして 25mg になるように調製する。

#### 〈CMF 療法、メソトレキサート・フルオロウラシル交代療法、M-VAC 療法〉

通常、メソトレキサートを生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 20mL に溶解して用いる。

#### 〈メソトレキサート・ホリナート救援療法〉

通常、メソトレキサートを生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 250～500mL に溶解して用いる。

#### 〈効能共通〉

調製した注射液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。なお、本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。

### 溶解後の安定性<sup>5)</sup>

注射用メソトレキセート 50mg の注射用蒸留水への溶解後の安定性

(1 バイアルを 20mL に溶解)

保存条件	溶解液	測定項目	溶解直後	10 日後	14 日後	30 日後	60 日後	90 日後
室温 (25℃)	注射用蒸留水	外観	橙黄色 澄明	橙黄色 澄明	橙黄色 澄明	橙黄色 澄明	—	—
		pH	7.40	7.44	7.58	7.41	—	—
		力価	100%	98.0%	100%	97.3%	—	—
冷蔵庫 (5～10℃)	注射用蒸留水	外観	橙黄色 澄明	橙黄色 澄明	橙黄色 澄明	橙黄色 澄明	—	—
		pH	7.40	7.44	7.52	7.46	—	—
		力価	100%	98.8%	100.8%	97.3%	—	—
冷凍庫 (-20±5℃)	注射用蒸留水	外観	橙黄色 澄明	—	橙黄色 澄明	橙黄色 澄明	橙黄色 澄明	橙黄色 澄明
		pH	7.40	—	7.49	7.38	7.37	7.30
		力価	100%	—	100.6%	97.5%	96.5%	3%

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(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

該当しない

(2) 包装

注射用メソトレキセート 50mg：1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色透明のガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### 〈メトトレキサート通常療法〉

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

- 急性白血病
- 慢性リンパ性白血病
- 慢性骨髄性白血病
- 絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）

##### 〈CMF療法〉

- 乳癌

##### 〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉

- 肉腫（骨肉腫、軟部肉腫等）
- 急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解
- 悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解

##### 〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

- 胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

##### 〈M-VAC療法〉

- 尿路上皮癌

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない



### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### 〈メトトレキサート通常療法〉

本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。

また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。

###### ・急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病

メトトレキサートとして、通常、次の量を1日量として、1週間に3～6回注射する。

幼児 1.25～2.5mg

小児 2.5～5mg

成人 5～10mg

白血病の髄膜浸潤による髄膜症状（髄膜白血病）には、1回の注射量を体重1kg当たり0.2～0.4mgとして、髄腔内に2～7日ごとに1回注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

###### ・絨毛性疾患

1クールを5日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人1日10～30mgを注射する。

休薬期間は通常、7～12日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

###### 〈CMF療法〉

シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人1回40mg/m<sup>2</sup>を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミドを1日量として65mg/m<sup>2</sup>を14日間連日経口投与、メトトレキサートを1日量として40mg/m<sup>2</sup>を第1日目と第8日目に静脈内投与、及びフルオロウラシルを1日量として500mg/m<sup>2</sup>を第1日目と第8日目に静脈内投与する。これを1クールとして4週ごとに繰り返す。

###### 〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉

###### ・肉腫

メトトレキサートとして、通常、1週間に1回100～300mg/kgを約6時間で点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注1)</sup>。メトトレキサートの投与間隔は、1～4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

###### ・急性白血病、悪性リンパ腫

メトトレキサートとして、通常、1週間に1回30～100mg/kg（有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1回メトトレキサートとして30mg/kg以上の静脈内注射が必要）を約6時間で点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注1)</sup>。メトトレキサートの投与間隔は、1～4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注1：ホリナートの投与は、通常、メトトレキサート投与終了3時間目よりホリナートとして1回15mgを3時間間隔で9回静脈内注射、以後6時間間隔で8回静脈内又は筋肉内注射する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

通常、成人にはメトトレキサートとして1回100mg/m<sup>2</sup> (3mg/kg) を静脈内注射した後、1～3時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m<sup>2</sup> (18mg/kg) を静脈内注射又は点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注2)</sup>。本療法の間隔は、1週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注2：ホリナートの投与は、通常、メトトレキサート投与後24時間目よりホリナートとして1回15mgを6時間間隔で2～6回（メトトレキサート投与後24、30、36、42、48、54時間目）静脈内又は筋肉内注射あるいは経口投与する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 〈M-VAC療法〉

ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人1回30mg/m<sup>2</sup>を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、治療1、15及び22日目にメトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>、治療2、15及び22日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m<sup>2</sup>、治療2日目にドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m<sup>2</sup>及びシスプラチン70mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。これを1クールとして4週ごとに繰り返す。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

### 〈M-VAC療法〉

日本国内の臨床試験の結果、投与例全体の7～100%が減量を実施していた。減量の理由は、年齢、全身状態、合併症を考慮したもの、骨髄抑制等の副作用の軽減を目的としたもの等であった。中止例については、何らかの薬剤の投与中止例が5～64%の割合で認められた。投与中止の多い薬剤としてメトトレキサート及びビンブラスチン硫酸塩であり、第15日目及び第22日目の両薬剤の投与中止が主であった。これは、第1日目及び第2日目の投与により発現した骨髄抑制（白血球減少あるいは血小板減少）等の副作用が原因していた。心臓障害（心筋梗塞）のため、ドキソルビシン塩酸塩の投与を中止した報告も単例であったが見られた。

投与時期の延期については、投与例に対し10～62%の割合で、投与時期の延期が実施されていた。延期の理由及び延期された薬剤は、骨髄抑制等の副作用によるメトトレキサート及びビンブラスチン硫酸塩の第15日目及び第22日目の投与の延期が主であった。

以上より、国内においてM-VAC療法が施行される場合には、減量例は投与例全体の7～100%、中止例は投与例全体の5～64%、及び投与時期の延期例は投与例全体の10～62%の各割合であり、何らかの理由で原法通りに投与できなかった症例は多いと考えられた。しかし、有効性等を考慮し、原法通りに投与された症例もあること、また、減量例あるいは用量強度の低い症例において有効性が減弱する可能性の報告もあること、さらに、各品目の添付文書中に、副作用が発現した場合等における減量、休薬、中止等の注意喚起がすでに記載されており、発現する症状に対する対症療法薬が存在すること等から、専門医のもとで適切に使用されれば忍容性は認められるものとされ、M-VAC療法の用法及び用量が承認された。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

#### 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

該当資料なし

##### (4) 検証的試験

###### 1) 有効性検証試験<sup>6)</sup>

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法との比較にフルオロウラシル単独投与を行った臨床試験の概要は以下のとおりである。

試験期間 昭和62年2月～昭和63年6月

	投与量	奏効症例/ 症例数	有効率
フルオロウラシル メトトレキサート	メトトレキサート 100mg/m <sup>2</sup> フルオロウラシル 600mg/m <sup>2</sup> ホリナート 15mg×2回	10/56	17.9
フルオロウラシル 単独	単独 フルオロウラシル 600mg/m <sup>2</sup>	1/53	1.9

(判定基準：胃癌取扱規約の治療効果判定基準)

注) 本剤のメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法に対して承認された用法及び用量は以下のとおりである。通常、成人にはメトトレキサートとして1回100mg/m<sup>2</sup> (3mg/kg)を静脈内注射した後、1～3時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m<sup>2</sup> (18mg/kg)を静脈内注射又は点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注2)</sup>。本療法の間隔は、1週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注2：ホリナートの投与は、通常、メトトレキサート投与後24時間目よりホリナートとして1回15mgを6時間間隔で2～6回(メトトレキサート投与後24、30、36、42、48、54時間目)静脈内又は筋肉内注射あるいは経口投与する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

###### 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

胃癌患者を対象に、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法並びにメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法においてメトトレキサートの毒性軽減を目的に併用投与されるホリナートカルシウムの使用実態下での安全性等を検討することを目的とした使用成績調査が実施された。

安全性評価対象例 1,650 例のうち、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現率は、54.3%（896/1,650 例）であり、うち、発現率が 5%以上の事象は、白血球減少 20.7%（341/1,650 例）、食欲不振 18.4%（304/1,650 例）、悪心 10.9%（179/1,650 例）、嘔吐 9.4%（155/1,650 例）、下痢 8.7%（143/1,650 例）及び嘔気 6.7%（111/1,650 例）であった。重篤な副作用の発現率は 2.2%（37/1,650 例）であり、うち、発現率が 0.5%以上の事象は、白血球減少 1.2%（20/1,650 例）であった。メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法との因果関係が否定できない死亡は 14 例に認められ、死因の内訳は、播種性血管内凝固症候群及び白血球減少各 4 例、腎不全、敗血症及び肺水腫各 2 例、急性循環不全、狭心症発作、小腸壊死、消化管出血、多臓器不全、肺炎及び汎血球減少各 1 例（重複例あり）であった。

腎機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 63.6%（14/22 例）及び 54.2%（882/1,628 例）であり、肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 54.7%（29/53 例）及び 54.3%（867/1,597 例）で、副作用発現率に明確な差異は認められなかった。

有効性評価対象症例 730 例において、「固形がん化学療法直接効果判定基準」に基づく奏効（Complete Response 及び Partial Response）率は 20.8%（152/730 例）であった。なお、承認申請時、承認用法及び用量でメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法が実施された胃癌患者における「胃癌取り扱い規約」の治療効果判定基準に基づく奏効率は 18.6%（16/86 例）であった（国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験）。

### 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

該当資料なし

## (7) その他

### 〈メトトレキサート通常療法〉

**白血病：**急性白血病、特に小児の急性白血病の寛解維持療法において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により有用性が認められている。また、本剤に感受性の髄膜白血病に髄腔内単独投与又は放射線頭蓋照射との組合せにより、有用性が認められている<sup>7, 8)</sup>。

**絨毛性疾患：**非転移性のみならず、転移性の絨毛性疾患に有用性が認められている<sup>9, 10)</sup>。

注) 本剤のメトトレキサート通常療法に対して承認された用法及び用量は以下のとおりである。

本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。

- 急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病には、メトトレキサートとして、通常、幼児 1.25～2.5mg、小児 2.5～5mg、成人 5～10mg を 1 日量として、1 週間に 3～6 回注射する。白血病の髄膜浸潤による髄膜症状（髄膜白血病）には、1 回の注射量を体重 1kg 当たり 0.2～0.4mg として、髄腔内に 2～7 日ごとに 1 回注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 絨毛性疾患には、1 コールを 5 日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人 1 日 10～30mg を注射する。休薬期間は通常、7～12 日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### <CMF 療法><sup>11)</sup>

国内延べ 26 施設で完全例 61 例について行われた臨床試験成績の概要は、以下のとおりである。進行・再発乳癌の患者に対し、通常、シクロホスファミドを連日 14 日間 65mg/m<sup>2</sup> 経口投与し、メトトレキサート及びフルオロウラシルはいずれも第 1 日目及び第 8 日目にそれぞれ 40mg/m<sup>2</sup>、500mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与する。

これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返し行ったときの奏効率は 36.1% (有効以上 22 例) である。(進行・再発乳癌患者における臨床効果の判定基準による)

注) 本剤の CMF 通常療法に対して承認された用法及び用量は以下のとおりである。

シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人 1 回 40mg/m<sup>2</sup> を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミドを 1 日量として 65mg/m<sup>2</sup> を 14 日間連日経口投与、メトトレキサートを 1 日量として 40mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目と第 8 日目に静脈内投与、及びフルオロウラシルを 1 日量として 500mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目と第 8 日目に静脈内投与する。これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返す。

#### <メトトレキサート・ホリナート救援療法>

多施設共同研究による臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

**肉腫**：肺転移巣を有する肉腫 35 例 (骨肉腫 23 例、その他の骨・軟部肉腫 12 例) において、肺転移巣の 50% 以上の縮小を指標として算出した有効率は 20% (7 例) である。特に、骨肉腫、肺転移の 3 例には、本療法により、転移巣の完全消失が認められている<sup>12)</sup>。

**急性白血病**：他剤に無効でかつ中枢神経系浸潤の急性白血病 10 例に対する有効率は 70% (10 例中完全寛解 2 例、不完全寛解 5 例) である。

また、睾丸浸潤を来した急性白血病 3 例に対する有効率は 67% (3 例中、完全寛解 1 例、不完全寛解 1 例) である<sup>13)</sup>。

**悪性リンパ腫**：他剤に無効でかつ中枢神経系浸潤の悪性リンパ腫 6 例に対する有効率は 17% (6 例中、完全寛解 1 例) である<sup>13)</sup>。

注) 本剤のメトトレキサート・ホリナート救援療法に対して承認された用法及び用量は以下のとおりである。

・肉腫には、メトトレキサートとして、通常、1 週間に 1 回 100~300mg/kg を約 6 時間で点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注1)</sup>。メトトレキサートの投与間隔は、1~4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・急性白血病、悪性リンパ腫には、メトトレキサートとして、通常、1 週間に 1 回 30~100mg/kg (有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1 回メトトレキサートとして 30mg/kg 以上の静脈内注射が必要) を約 6 時間で点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注1)</sup>。メトトレキサートの投与間隔は、1~4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注 1：ホリナートの投与は、通常、メトトレキサート投与終了 3 時間目よりホリナートとして 1 回 15mg を 3 時間間隔で 9 回静脈内注射、以後 6 時間間隔で 8 回静脈内又は筋肉内注射する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

国内延べ 24 施設で完全例 37 例について行われた臨床試験成績の概要は以下のとおりである。胃癌の患者に対し、メトトレキサート 100mg/m<sup>2</sup>（静注）投与後 1～3 時間後にフルオロウラシル 600mg/m<sup>2</sup>（静注又は 1 時間以内点滴静注）投与するスケジュールを毎週繰り返し行ったときの奏効率は、40.5%（有効以上 15 例）である<sup>14)</sup>。（固形がん化学療法直接効果判定基準による）また、フルオロウラシル単独投与との比較試験の結果、有用性が認められている<sup>6)</sup>。（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

注) 本剤のメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法に対して承認された用法及び用量は以下のとおりである。通常、成人にはメトトレキサートとして 1 回 100mg/m<sup>2</sup> (3mg/kg) を静脈内注射した後、1～3 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600mg/m<sup>2</sup> (18mg/kg) を静脈内注射又は点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注2)</sup>。本療法の間隔は、1 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注 2：ホリナートの投与は、通常、メトトレキサート投与後 24 時間目よりホリナートとして 1 回 15mg を 6 時間間隔で 2～6 回（メトトレキサート投与後 24、30、36、42、48、54 時間目）静脈内又は筋肉内注射あるいは経口投与する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノプテリン※、葉酸、ホリナートカルシウム

※本邦未承認

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

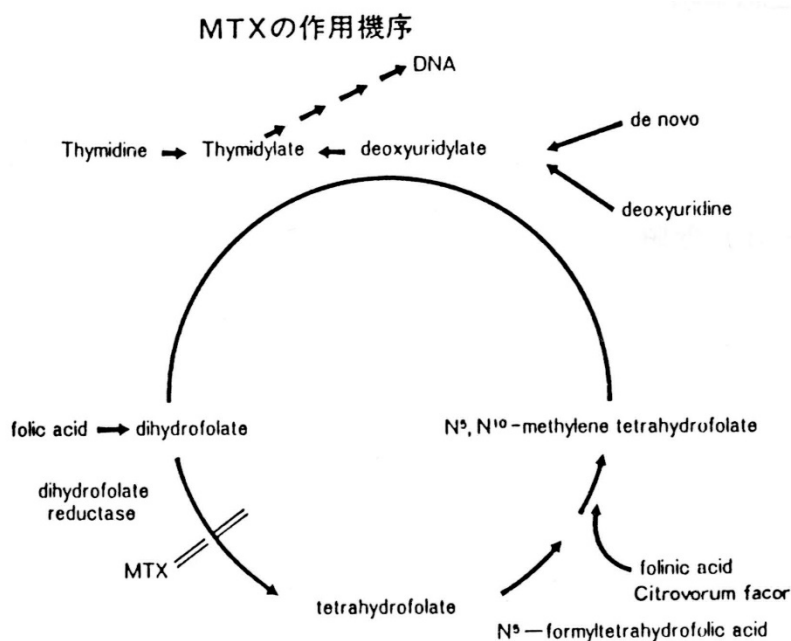
#### (1) 作用部位・作用機序

白血病細胞、悪性腫瘍などの病的細胞は、分裂に必要な核酸合成が高度に行われている。

このような病的細胞においては、核酸合成に不可欠な葉酸の需要が増大していることが証明されている。

1947年 Farber らは葉酸と同類の物質が人の白血病の進行を阻害することを見出し、その後の研究で、病的細胞に至適量の葉酸拮抗剤を用いると、病的細胞にみられる異常な細胞増殖を阻害することが明らかになり、人工的な葉酸欠乏症をひき起こす治療法を考えるようになった。

そのメカニズムは以下のように考えられている。



メトトレキサートは、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸を還元させる酵素 dihydrofolate reductase (DHFR) の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する<sup>15~17)</sup>。

また、ホリナートはメトトレキサートが作用する酵素に関与せず、細胞の葉酸プールに取り込まれ、活性型葉酸 (5, 10-methylene tetrahydrofolate 等) となり、細胞の核酸合成を再開させ葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサートの毒性を軽減する<sup>18)、19)</sup>。

#### 〈メトトレキサート通常療法〉<sup>15)</sup>

正常細胞や感受性の高い癌細胞には、能動的に取り込まれ、殺細胞作用を示す。

#### 〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉<sup>16, 17)</sup>

ある種の癌細胞（骨肉腫細胞等）では能動的に取り込む機構が欠落しているため、大量のメトトレキサート投与により受動的に取り込ませ、一定時間後にメトトレキサートの解毒剤であるホリナートを投与し、能動的にホリナートを取り込むことのできる正常細胞を救援する。

#### 〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉<sup>20)</sup>

フルオロウラシルは、生体内で活性代謝物となり、DNA の合成阻害又は RNA の機能障害を起こし、抗腫瘍活性を発揮する。メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法においては、前投与されたメトトレキサートのプリン合成阻害作用により増加した細胞内の PRPP (phosphoribosyl pyrophosphate) がフルオロウラシルの代謝を促進し、抗腫瘍効果を増強させると考えられている。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 抗腫瘍効果<sup>21)</sup>

##### 〈CMF 療法〉

各種抗癌剤の抗腫瘍効果を SRC 法 (Subrenal capsule assay) で検討した結果、シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシルの 3 剤併用の腫瘍増殖抑制率は、各単剤の腫瘍増殖抑制率を上回り 68% まで上昇すると予測される。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (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

##### 1) 単回投与

##### <メトトレキサート通常療法><sup>22)</sup>

(外国人データ)

腎機能が正常な悪性腫瘍患者延べ 98 例にメトトレキサートの 5、10、25、50mg を単回静脈内投与した。投与後のメトトレキサートの血中濃度は、投与 1~2 時間後をピークに徐々に減少し、投与 24 時間後で、いずれの投与量でも  $5.5 \times 10^{-8}$  mol/L 以下になった。また、同時に測定した尿中排泄率は、投与後 4 時間で平均 65%、24 時間で平均 90%あるいはそれ以上であった。

注) 本剤のメトトレキサート通常療法に対して承認された用法及び用量は以下のとおりである。

本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。

・急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病には、メトトレキサートとして、通常、幼児 1.25~2.5mg、小児 2.5~5mg、成人 5~10mg を 1 日量として、1 週間に 3~6 回注射する。白血病の髄膜浸潤による髄膜症状（髄膜白血病）には、1 回の注射量を体重 1kg 当たり 0.2~0.4mg として、髄腔内に 2~7 日ごとに 1 回注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・絨毛性疾患には、1 クールを 5 日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人 1 日 10~30mg を注射する。休薬期間は通常、7~12 日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

##### 2) 反復投与

##### <メトトレキサート・ホリナート救援療法>

①肝・腎機能、骨髓機能の正常な骨肉腫患者 27 例にアドリアマイシン、ビンクリスチン及びメトトレキサート・ホリナート救援療法を施行した。メトトレキサートの投与量は 100、150、200、250、300mg/kg あるいは 350mg/kg で、いずれも 6 時間以内の点滴静注を行った。この時のメトトレキサート全投与量（180 回）における平均血中濃度は、6 時間後は  $1 \times 10^{-5}$  mol/L 以上を示し、72 時間後に  $1 \times 10^{-7}$  mol/L 以下を示した。また、メトトレキサート投与量と血中濃度の関係については、投与後 6、24、48 時間後の血中濃度は投与量に依存して増加するが、72 時間後の血中濃度は投与量に関係なく、 $1 \times 10^{-7}$  mol/L 以下を示した<sup>23)</sup>。

②小児の急性白血病及び悪性リンパ腫等の患者に対してメトトレキサート・ホリナート救援療法を施行し、延べ 284 例の血清中メトトレキサート濃度と延べ 43 例の髄液中濃度を測定した。メトトレキサートの投与量は 25~100mg/kg で、これを 6 時間かけて点滴静注したとき、投与開始 6 時間後の血清中濃度は  $1.47 \sim 2.54 \times 10^{-4}$  mol/L であり、以後 24 時間後で  $1.24 \sim 8.60 \times 10^{-6}$  mol/L、48 時間以後は  $1 \times 10^{-7}$  mol/L のレベルまで低下した。また、髄液中濃度は、投与開始 6 時間後において 25~50mg/kg 投与群では  $8.15 \times 10^{-7}$  mol/L、75~100mg/kg 群で  $2.73 \times 10^{-6}$  mol/L を示し、24 時間後はそれぞれ、 $4.59 \times 10^{-7}$  mol/L、 $5.47 \times 10^{-7}$  mol/L であった。以後漸減し、72 時間後にはいずれも  $1 \times 10^{-7}$  mol/L 以下に低下した<sup>24)</sup>。

③小児悪性腫瘍患者 24 例にメトトレキサート・ホリナート救援療法としてメトトレキサートの 750~9000mg/m<sup>2</sup> を 6 時間点滴静注したときの血清中濃度を測定した。投与量 750~1500mg/m<sup>2</sup> 群（延

べ98回)の投与開始24、48、72時間後のメトトレキサート血清中濃度は、それぞれ $1.47 \times 10^{-6}$ mol/L、 $1.92 \times 10^{-7}$ mol/L、 $1.26 \times 10^{-7}$ mol/L、投与量2250~3000mg/m<sup>2</sup>群(延べ68回)ではそれぞれ $1.37 \times 10^{-6}$ mol/L、 $1.95 \times 10^{-7}$ mol/L、 $1.08 \times 10^{-7}$ mol/L、投与量9000mg/m<sup>2</sup>群(延べ13回)ではそれぞれ $1.52 \times 10^{-6}$ mol/L、 $1.54 \times 10^{-7}$ mol/L、 $0.97 \times 10^{-7}$ mol/Lであった<sup>25)</sup>。

- 注)本剤のメトトレキサート・ホリナート救援療法に対して承認された用法及び用量は以下のとおりである。
- ・肉腫には、メトトレキサートとして、通常、1週間に1回100~300mg/kgを約6時間で点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注1)</sup>。メトトレキサートの投与間隔は、1~4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。
  - ・急性白血病、悪性リンパ腫には、メトトレキサートとして、通常、1週間に1回30~100mg/kg(有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1回メトトレキサートとして30mg/kg以上の静脈内注射が必要)を約6時間で点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注1)</sup>。メトトレキサートの投与間隔は、1~4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 注1:ホリナートの投与は、通常、メトトレキサート投与終了3時間目よりホリナートとして1回15mgを3時間間隔で9回静脈内注射、以後6時間間隔で8回静脈内又は筋肉内注射する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### <メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法><sup>26)</sup>

④胃癌患者2例にメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法を施行し、血清中メトトレキサート濃度を測定した。投与量はメトトレキサート100mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル800mg/m<sup>2</sup>として、メトトレキサート静注1時間後にフルオロウラシルを1時間かけ点滴静注したとき、メトトレキサートは投与15分後に平均最高血清中濃度 $3.3 \times 10^{-5}$ mol/Lとなり、以後漸減し、投与24時間後には血中から消失した。

- 注)本剤のメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法に対して承認された用法及び用量は以下のとおりである。通常、成人にはメトトレキサートとして1回100mg/m<sup>2</sup>(3mg/kg)を静脈内注射した後、1~3時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m<sup>2</sup>(18mg/kg)を静脈内注射又は点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う<sup>注2)</sup>。本療法の間隔は、1週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 注2:ホリナートの投与は、通常、メトトレキサート投与後24時間目よりホリナートとして1回15mgを6時間間隔で2~6回(メトトレキサート投与後24、30、36、42、48、54時間目)静脈内又は筋肉内注射あるいは経口投与する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(参考)

最高血中濃度到達時間

<メトトレキサート通常療法><sup>22)</sup>

1~2時間(外国人データ)

<メトトレキサート・ホリナート救援療法><sup>27)</sup>

約2時間(6時間点滴の場合)(外国人データ)

<メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法>

15分

### (3) 中毒域

メトトレキサートの血中濃度の危険限界は24時間値で $1 \times 10^{-5}$ モル濃度、48時間値で $1 \times 10^{-6}$ モル濃度、72時間値で $1 \times 10^{-7}$ モル濃度であるので危険限界以上の濃度の際はホリナートの増量投与・ホリナート救援投与の延長等の処置を行うこと。

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

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

該当資料なし

(3) 消失速度定数<sup>28)</sup>

投与量	150mg/kg			
投与間隔	1 ヶ月			
投与方法	6 時間点滴静注			
投与回数	1 回	2 回	3 回	4 回
消失速度定数 (/hr)	0.386314	0.447667	0.315715	0.425119

投与量	200mg/kg	250mg/kg	
投与間隔	1 週間	-	
投与回数	1 回	2 回	1 回
投与方法	6 時間点滴静注		
消失速度定数 (/hr)	0.349738	0.586042	0.497333

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積<sup>28)</sup>

投与量	150mg/kg			
投与間隔	1 ヶ月			
投与方法	6 時間点滴静注			
投与回数	1 回	2 回	3 回	4 回
V <sub>dc</sub> (mL)	54063.9	32364.9	45721.7	53111.7
V <sub>dss</sub> (mL)	62791.9	36727.6	49430.8	78582.8

投与量	200mg/kg	250mg/kg	
投与間隔	1 週間	-	
投与回数	1 回	2 回	1 回
投与方法	6 時間点滴静注		
V <sub>dc</sub> (mL)	27814	26856.2	23069.4
V <sub>dss</sub> (mL)	29984.3	29580.8	25612.2

V<sub>dc</sub> : セントラルコンパートメントの分布容積  
V<sub>dss</sub> : 定常状態の分布容積

(6) その他

活性代謝物の速度論的パラメータ

7-OH-MTX の消失は二相性で、半減期は 4.5 時間及び 28 時間である<sup>29)</sup>。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ<sup>28)</sup>

( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )

投与量	150mg/kg			
投与間隔	1 ヶ月			
投与方法	6 時間点滴静注			
投与回数	1 回	2 回	3 回	4 回
AUC	222. 651	320. 939	322. 133	205. 946

投与量	200mg/kg	250mg/kg	
投与間隔	1 週間	—	
投与回数	1 回	2 回	1 回
投与方法	6 時間点滴静注		
AUC	863. 521	388. 902	915. 178

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性<sup>30)</sup>

(外国人データ)

投与量の 0.01% 移行する。

(4) 髄液への移行性

「VII-1. (2) 2) 反復投与②」の項参照

(5) その他の組織への移行性<sup>31)</sup>

メトトレキサートは速やかに体液全体に分布し、特に肝、腎、胃、腸への移行が多く、これらの臓器中では主として肝実質細胞、近位尿管及び腸管上皮に局在することが確かめられている。また、胆嚢壁及び胆汁中の濃度は血清のそれより高く、胆汁より能動的な排泄を示している。

骨肉腫患者、最終メトトレキサート (100mg/kg) 投与 14 日後の組織内メトトレキサート濃度

肺 :  $1.4 \sim 3.3 \times 10^{-7}$  モル

心筋 :  $1.0 \times 10^{-7}$  モル

肝 :  $2.5 \times 10^{-7}$  モル

腎 :  $1.0 \times 10^{-5}$  モル

(6) 血漿蛋白結合率<sup>32)</sup>

(外国人データ)

正常人 :  $50.4 \pm 1.9\%$

癌患者 :  $32.3 \pm 3.6\%$

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>29)、33)</sup>

主にメトトレキサートはヒトにおいて、肝臓のアルデヒドオキシダーゼにより 7-OH-メトトレキサート (16.5%) に代謝される。その他、メトトレキサートは肝臓、赤血球等の細胞内で Polyglutamate 化によりメトトレキサート-PG に、又は腸内細菌の有するカルボキシペプチダーゼにより APA に代謝される。

代謝物の構造式	
7-OH-MTX : 7-Hydroxymethotrexate	
APA : 2,4-Diamino-N <sup>10</sup> -methyl- pteroic acid	
MTX-PG : Methotrexate-polyglutamate	

(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

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率<sup>29)</sup>

メトトレキサート大量静注 (200mg/kg) 投与 6 時間後の患者血清中にはメトトレキサートの代謝物、7-OH-MTX 及び APA が存在することが確認された。

DHFR 阻害能については、7-OH-MTX は約 1%、APA は約 10%を示した。

## 7. 排泄

### 排泄部位

主に腎臓

### 排泄率

#### <メトトレキサート通常療法>

(「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与」の項参照)

#### <メトトレキサート・ホリナート救援療法>

肉腫症例にメトトレキサート 200mg/kg を投与したときに、24 時間までの尿中排泄率は 68~100%であった。一方、骨肉腫症例にメトトレキサート 200mg/kg を投与したときに、7-OH-MTX の尿中総排泄量は尿中総メトトレキサート量の 2.2~10.8%であった<sup>25)、\*</sup>。

\*社内資料

### 排泄速度<sup>35)</sup>

0.7~8.4g/m<sup>2</sup>の投与量において pH7 で 0.1~1.8mL/min/m<sup>2</sup>であった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

透析等でほとんど除去されない。

### 腹膜透析<sup>36)</sup>

(外国人データ)

メトトレキサートによる急性腎不全に施行した例では、ほとんど効果が見られない。

### 血液透析<sup>37)</sup>

4時間で10.8%であった。

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

〈メトトレキサート・ホリナート救援療法、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

1.1 メトトレキサート・ホリナート救援療法及びメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。

また、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

なお、本療法の開始にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〈M-VAC療法〉

1.2 M-VAC療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ本療法を実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

〈解説〉

- 1.1 メトトレキサート・ホリナート救援療法では多量のメトトレキサートを投与するために、患者の一般状態、体外へのメトトレキサートの排泄の状況、ホリナート救援のタイミングなどにより致死となる様な極めて高度の危険性を伴うことがある。従って、本療法が癌の専門医のもとで、かつ、十分に医療体制が整っている施設でのみ実施されるよう、強く注意を喚起するため、記載した。
- 1.2 M-VAC療法では、多くの論文において骨髄抑制が、注意すべき副作用として記載されている。重篤な骨髄抑制として、好中球数減少、貧血、血小板数減少が認められ、Dose limiting factorとなっている。また、その他の重篤な副作用として、悪心、嘔吐、下痢、口内炎等の消化器症状、肝機能障害、腎機能障害、脱毛等が報告されている。これらの毒性所見は、メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルピシン、シスプラチンの副作用と類似している。しかし、併用による毒性の増強が懸念されることから記載した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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 肝障害のある患者 [9.3 参照]

2.3 腎障害のある患者 [9.2 参照]

2.4 胸水、腹水等のある患者 [胸水、腹水等に長時間貯留して毒性が増強されることがある。]

〈解説〉

- 2.4 メトトレキサート・ホリナート救援療法では大量のメトトレキサート投与により、多量のメトトレキサートが第三スペース（胸水、腹水、浮腫など）の体液に移行し、重大な副作用を招くことから、明らかに第三スペースに体液が存在する患者に対しては投与禁忌とした。



### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

- 8.1 骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。〔11.1.2、11.1.4、11.1.5、14.4.6 参照〕
- 8.2 出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。〔11.1.8 参照〕
- 8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。〔11.1.3 参照〕
- 8.4 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。
- 8.5 本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。〔9.1.4、11.1.4 参照〕

##### 〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉

- 8.6 投与後一定期間は頻回にメトトレキサートの血中濃度を測定し、メトトレキサート投与開始後24時間のメトトレキサートの濃度が $1 \times 10^{-5}$ モル濃度、48時間の濃度が $1 \times 10^{-6}$ モル濃度、72時間の濃度が $1 \times 10^{-7}$ モル濃度以上の時、重篤な副作用が発現する危険性が高いので、ホリナートの増量投与・ホリナート救援投与の延長等の処置を行うこと。〔14.4.2、14.4.3、14.4.5 参照〕
- 8.7 尿が酸性側に傾くと、メトトレキサートの結晶が尿細管に沈着するおそれがあるので、尿のアルカリ化と同時に、十分な水分の補給を行い、メトトレキサートの尿への排泄を促すよう考慮すること。  
なお、利尿剤の選択にあたっては、尿を酸性化する薬剤（例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等）の使用を避けること。〔14.3.2、14.3.3 参照〕

##### 〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

- 8.8 メトトレキサートはフルオロウラシルによる消化器症状（消化管潰瘍・出血・食欲不振等）及び血液障害（白血球減少、血小板減少等）を増強させることがあるので、これらの副作用の発現に特に注意すること。
- 8.9 メトトレキサートによる腎障害予防のため、尿のアルカリ化と同時に、十分な水分の補給を行い、メトトレキサートの排泄を促すよう考慮すること。  
なお、利尿剤の選択にあたっては、尿を酸性化する薬剤（例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等）の使用を避けること。〔14.3.5 参照〕

<解説>

- 8.1 重篤な副作用を未然に防ぐためにメトトレキサート投与後の一定時間は経時的にメトトレキサートの血中濃度をモニターし、値が危険限界値を越えて、高値を示すときにはホリナートの増量投与・救援投与の延長等の処置が必要である。

国内外の報告で、メトトレキサートの血中濃度を経時的に調べ、血中濃度の危険限界値について触れたものを検討してみると、国内及び外国のいずれの報告でも、ほぼ同じ見解のものが多い。報告における危険限界値を大まかにまとめてみると、メトトレキサート投与開始 24 時間後でおおよそ  $1 \times 10^{-5}$  モル濃度、48 時間後でおおよそ  $1 \times 10^{-6}$  モル濃度及び、72 時間後でおおよそ  $1 \times 10^{-7}$  モル濃度で、これらの限界値を越えている例では副作用がみられている。

- 8.2 「出血性腸炎」は重大な副作用の項に「重篤な腸炎」として、また、「消化管潰瘍・出血」はその他の副作用の項に記載し、注意喚起をはかってきた。しかしながら、国内において本剤との関連性が疑われる「出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害」の症例が平成 6 年以降集積されていること、同じメトトレキサート製剤である抗リウマチ剤「リウマトレックスカプセル 2mg」との整合性を検討した結果、本項に記載した。

なお、「リウマトレックスカプセル 2mg」において、国内における腸炎、潰瘍等の消化管障害の副作用症例において、経過中に症状として「嘔吐」が認められた症例報告があることから、消化管障害の症状として「嘔吐」を記載し、本剤も同様に記載した。

- 8.3 抗悪性腫瘍剤のほとんど全ての製品に記載されている注意事項である。メトトレキサートなどの抗悪性腫瘍剤は細胞分裂の盛んな骨髄細胞などに作用し、白血球や血小板の生成を阻害する。そのため感染症の誘発や出血傾向を招くことがあるので、この注意事項を記載した。

なお、「リウマトレックスカプセル 2mg」の記載との整合性をとった。

- 8.4 海外において、ステロイド剤により免疫機能が抑制された患者に生ワクチンを接種しワクチン由来の感染が誘発されたとの報告があることから、免疫機能が抑制された患者に関する一般的な注意として「リウマトレックスカプセル 2mg」の記載に合わせて記載した。

- 8.7 メトトレキサートは腎排泄型の薬剤で、短時間のうちに体外に排泄される。

しかし、尿が酸性側に傾くと、メトトレキサートが尿細管内で結晶化して尿細管を閉塞し、急性腎不全を発現してメトトレキサートの排泄が遅延するため、毒性が強くあらわれる。したがって、腎毒性を防ぐために尿のアルカリ化と同時に、十分な水分の補給を行うことが必要であることを述べている。

また、メトトレキサート・ホリナート救援療法施行中に、尿量の増加をはかるために、利尿作用は強いが、尿のアルカリ化作用を有しないフロセミド、エタクリン酸<sup>\*</sup>、チアジド系利尿剤（トリクロルメチアジドなど）が投与されると、メトトレキサートの結晶が尿細管に析出し、急性腎不全を来す恐れがある。

※本邦未承認

- 8.8 メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法における副作用発生状況とフルオロウラシル単独投与における副作用の発生状況を比較すると、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎等の消化器症状、白血球減少等の血液障害について、有意に発現頻度が高い。したがってこれらの副作用に注意し、これらの症状が、発現した場合はホリナートの投与回数を増加するなど適切な処置をとる必要があることを述べている。

- 8.9 メトトレキサートは腎排泄型の薬剤で、短時間のうちに体外に排泄される。

しかし、尿が酸性側に傾くと、メトトレキサートが尿細管内で結晶化して尿細管を閉塞し、急性腎不全を発現してメトトレキサートの排泄が遅延するため、毒性が強くあらわれる。したがって、腎毒性を防ぐために尿のアルカリ化と同時に、十分な水分の補給を行うことが必要であることを述べている。

また、メトトレキサートの排泄促進を目的に、利尿剤を投与する際、フロセミド、エタクリン酸<sup>\*</sup>、チアジド系利尿剤（トリクロルメチアジドなど）の尿を酸性化する薬剤は、メトトレキサートの毒性を増強するため、使用を避ける必要がある。

※本邦未承認

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (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 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。 [11.1.2 参照]

##### 9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。 [11.1.3 参照]

##### 9.1.3 水痘患者

致命的全身障害があらわれることがある。

##### 9.1.4 B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者

B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。 [8.5、11.1.4 参照]

#### <解説>

9.1.1～9.1.3 メトトレキサートは骨髄抑制作用や、細菌・ウイルスなどに対する感染抵抗性の減弱・免疫抑制作用を有することから、記載した。

9.1.4 国内及び海外において、本剤及び他のメトトレキサート製剤（抗リウマチ剤「リウマトレックスカプセル2mg」）をB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に投与し、死亡例を含む重篤な肝炎や肝障害の発現が報告された。特にB型肝炎においては、本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現が報告された。これらのことから、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に投与する際の注意に関し、平成22年2月16日付で厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知が発出された。

また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者及びB型肝炎ウイルス既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）からのウイルス再活性化による肝炎は重症化しやすく、スクリーニング検査やモニタリング検査が重要である旨が「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）2022年6月」（日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 編）に記載されていることから、本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意することを記載した。

（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項 9.1.4 参照）

なお、C型肝炎ウイルスについても、B型肝炎ウイルスと同様に注意すること。

(2) 腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害患者**

投与しないこと。本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。 [2.3 参照]

<解説>

メトトレキサートの主要な排泄経路が尿中であり、腎機能が低下している場合には副作用が強くあらわれることがあるため、安全性確保のために、投与開始前及び投与中の腎機能の確認等の患者の状態確認が重要であることから記載した。

(3) 肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**

投与しないこと。肝障害を増悪させるおそれがある。 [2.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

**9.4 生殖能を有する者**

小児及び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。 [9.7 参照]

<解説>

治療医学の進歩に伴って、寛解期間の大幅な延長、あるいは治癒する症例の増加が見込めるようになり、生殖細胞に対する影響も考慮しながら治療すべきであるとの社会的要請に基づいて記載した。

(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が望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）で催奇形作用が報告されている。

(6) 授乳婦

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が報告されている。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児、乳児（1歳未満）に対する臨床試験は実施していない。 [9.4 参照]

#### <解説>

薬剤、特に作用の強い抗悪性腫瘍剤投与による副作用は小児に多く発現しやすい傾向があることから記載した。（「Ⅷ-6.（4）生殖能を有する者」の項参照）

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすい。

#### <解説>

薬剤、特に作用の強い抗悪性腫瘍剤投与による副作用は高齢者に多く発現しやすい傾向があることから記載した。

## 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）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン （ピペラシリン等） プロベネシド	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
シプロフロキサシン	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。
レフルノミド	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
プロトンポンプ阻害剤 （オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール等）	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。なお、高用量のメトトレキサートを投与する場合には、一時的にプロトンポンプ阻害剤の投与を中止することを考慮すること。	機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすことがある。	ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。
放射線療法	軟部組織壊死及び骨壊死の発現頻度が高まるという報告がある。	機序不明

<解説>

プロトンポンプ阻害剤について：

プロトンポンプ阻害剤とメトトレキサートとの併用において、メトトレキサートの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することがあるとの国内外報告がある。<sup>38~41)</sup> これらの報告やプロトンポンプ阻害剤添付文書及びCCDS\* (Company Core Data Sheet：企業中核データシート) との整合性に基づき記載した。

\*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

放射線療法について：

米国において、メトトレキサートと放射線療法の併用により軟部組織壊死及び骨壊死の発現頻度が高まるという報告<sup>30)</sup>があり、厚生省医薬安全局安全対策課長通知（医薬安第51号／平成12年3月29日付）がなされた。米国添付文書にも同様の内容が記載されている。

メトトレキサートと放射線療法の併用により、軟部組織壊死、骨壊死のリスクが高まるという報告は、当該文献のみであり、評価は確立していない。

## 8. 副作用

### 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。メトトレキサート通常療法、CMF療法、M-VAC療法で本剤によると思われる骨髄抑制、肝機能障害、粘膜・消化管障害等の細胞毒性に起因する副作用が発現した場合には、本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれの療法においても頻度不明）

冷感、呼吸困難、血圧低下等があらわれることがある。

#### 11.1.2 骨髄抑制（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1～5%未満、その他の療法では頻度不明）

汎血球減少、無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある）、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

#### 11.1.3 感染症（いずれの療法においても頻度不明）

呼吸不全にいたるような肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む）、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、带状疱疹等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.3、9.1.2参照]

#### 11.1.4 劇症肝炎、肝不全（いずれの療法においても頻度不明）

劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがある。[8.1、8.5、9.1.4参照]

#### 11.1.5 急性腎障害（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1%未満、その他の療法では頻度不明）、尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれの療法においても頻度不明）

急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.1参照]

#### 11.1.6 間質性肺炎（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1%未満、その他の療法では頻度不明）、肺線維症、胸水（いずれの療法においても頻度不明）

間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.7 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)（いずれの療法においても頻度不明）

発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.8 出血性腸炎（メトトレキサート・ホリナート救援療法で5%未満、その他の療法では頻度不明）、壊死性腸炎（いずれの療法においても頻度不明）

出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2参照]

#### 11.1.9 膵炎（いずれの療法においても頻度不明）

#### 11.1.10 骨粗鬆症（いずれの療法においても頻度不明）

骨塩量減少等の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。

#### 11.1.11 脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群（いずれの療法においても頻度不明）

脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害（痙攣、麻痺、失語、認知症、昏睡）、ギランバレー症候群があらわれることがある。

#### 11.1.12 進行性多巣性白質脳症(PML)（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。



<解説>

- 11.1.2、11.1.9、11.1.10 本剤との因果関係は必ずしも明確ではないが、「無顆粒球症、重篤な白血球減少、重篤な血小板減少、重篤な貧血」の自発報告、また、「腓炎」、「骨粗鬆症」の自発報告があり、厚生省医薬安全局安全対策課長通知（医薬安第51号／平成12年3月29日付）がなされた。
- 11.1.2 国内において「リウマトレックスカプセル2mg」で「再生不良性貧血」の副作用症例が報告されたため、「重大な副作用」の項に記載した。
- 11.1.3 国内における「リウマトレックスカプセル2mg」の肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む）の副作用症例において、呼吸不全を併発した症例報告があることから、具体的に記載した。
- 11.1.4 項目名を「重篤な肝障害」と記載していたが、「劇症肝炎、肝不全」と具体的な疾患名を記載した。
- 11.1.5 項目名を「重篤な腎障害」と記載していたが、「急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー」と具体的な疾患名を記載した。
- 11.1.6 国内における「リウマトレックスカプセル2mg」の間質性肺炎、肺線維症、胸水等の副作用症例において、呼吸不全を併発した症例の報告があることから、具体的に記載した。
- 11.1.7 項目名を「重篤な皮膚障害」と記載していたが、「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）」と具体的な疾患名を記載した。
- 11.1.8 項目名を「重篤な腸炎」と記載していたが、「出血性腸炎、壊死性腸炎」と具体的な疾患名を記載した。
- 11.1.11 「メソトレキセート錠2.5mg」添付文書の記載との整合性をとり、記載整備を行った。
- 11.1.12 欧州医薬品庁（EMA）の医薬品安全性監視リスク評価委員会（Pharmacovigilance RiskAssessment Committee：PRAC）より、メソトレキセート製剤（以下、MTX製剤）の使用によりPML発現のシグナルを検知したことから集積症例レビューを行うよう要請を受け、集積症例レビューを行った。その結果、PRACはMTX製剤とPMLの明確な因果関係は確立されていないが、MTX製剤がPML発現に寄与する役割も否定できないと判断したため、2021年9月にMTX製剤の欧州添付文書にPMLの注意喚起を行った。これを受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）においてMTX製剤の国内添付文書におけるPMLの注意喚起の必要性が検討され、MTX製剤とPMLとの因果関係は確立されていないが、国内外での症例集積状況等を踏まえ、専門委員の意見も聴取した結果、「11.1 重大な副作用」の項にPMLを記載し、注意喚起を行うことが適切と判断された。  
以下に国内での主なPML発現症例の概要を示す。

【症例概要】

症例 1

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 70代	関節リウマチ (歩行障害)	12mg (1週あたりの投与量) 約 9 年間	<b>進行性多巣性白質脳症</b> 投与約17年前  投与開始日 投与約10年目 (入院日)  年月日不明 (入院中)  年月日不明 (退院5ヵ月後)	抗環状シトルリン化ペプチド (抗 CCP) 抗体陽性、プレドニゾロン1~5mg/日投与を開始した。  MTX製剤12mg/週の投与を開始した。 進行性の歩行障害を5ヵ月間進行性の悪心を1ヵ月間呈し入院した。 入院時の神経学的検査で、失調性構語障害、左錐体路徴候、軽度の左不全片麻痺、及び左上下肢の顕著な運動失調あり。 入院時 MRI 所見に、両側小脳脚、小脳白質、及び橋底部を含むテント下領域に T2WI/FLAIR 画像による複数の高信号病変あり。 臨床状態が悪化し、MTX製剤及びプレドニゾロンを漸減し中止した。 定位脳生検を実施、MRI所見及び脳脊髄液 (CSF) 検査のPCR陽性から進行性多巣性白質脳症と診断。 メフロキン及びミルタザピンによる治療を開始した。治療開始 2ヵ月後に症状は改善傾向となり、退院した。 CSFのPCR検査は検出不能となった。 症状の悪化及び病変拡大なし。

臨床検査値

検査項目	MTX製剤 投与開始前	投与 約10年目 (入院日)	中止前 不明日 (入院中)	中止後 不明日 (入院中)	中止 約2ヵ月後 (退院後)	中止後 不明日 (退院5ヵ月後)
CSF-JCV-DNA (copies/mL)	—	—	—	2124	886	検出不能
CD4/CD8比 (末梢血中リンパ球)	—	—	—	1.6	2.6	—
IgG index	—	2.27	—	1.67	1.69	1.79
SARA*スコア(点)	—	22	25	—	17	—

\* Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

併用薬：プレドニゾロン

備考

企業報告

症例 2

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	関節リウマチ (なし)	6mg (1週あたりの投与量) 約4年間 ↓ 4mg (1週あたりの投与量) 約4年間	<b>進行性多巣性白質脳症、クリプトコッカス性髄膜炎</b> 投与開始日  投与約4年後  投与約7年後	関節リウマチと診断し、MTX製剤 6mg/週及びプレドニゾロン 3mg/日の投与を開始した。 インフリキシマブの投与を開始し、プレドニゾロンを 2mg/日に減量した。 関節リウマチ症状の寛解のため、MTX製剤を 4mg/週に減量し、プレドニゾロンを 1mg/日に減量した。 関節リウマチ症状の寛解のため、プレドニゾロンを中止した。

		<p>投与約8年後 (入院日)</p> <p>年月日不明 (入院2日目)</p> <p>年月日不明 (入院5日目)</p> <p>年月日不明 (退院8週後) (投与中止日)</p> <p>中止3週後 (再入院3週後)</p> <p>中止4週後 (再入院4週後)</p> <p>中止8週後 (再入院8週後)</p> <p>中止16週後 (再退院2ヵ月後)</p>	<p>一過性の急性右上下肢脱力及び歩行障害のため入院した。 覚醒し見当識良好で、脳神経機能に損傷なく、認知機能は正常であった。右手指のしびれ感があった。頭部 CT スキャンで、出血性変化をみとめなかった。頭部 MRI 所見で、拡散強調画像に異常な信号域はなく、FLAIR 画像に非特異的な病変をみとめた。 神経学的検査は正常であり、一過性脳虚血発作と診断した。 四肢麻痺及び一過性脳虚血発作の症状の再発はなく、退院した。 頭痛、悪心、浮動性めまい、体重減少及び複視のため、再入院した。 軽度の認知機能障害がみられ、神経学的検査で、傾眠状態及び両側第 6 脳神経麻痺が確認された。両上肢及び両下肢の深部腱反射は軽度亢進しており、頭痛、浮動性めまい及び複視のため、介助なしで歩行できなかった。 髄液中及び血清中からクリプトコッカス抗原が検出され、クリプトコッカス・ネオフォルマンスが同定された。 頭部 MRI 所見で両側の前頭葉及び側頭葉の白質に限局性病変が確認された。 髄液検査に基づき、クリプトコッカス性髄膜炎と診断した。 MTX製剤及びインフリキシマブの投与を中止した。 アムホテリシンBとフルシトシンによる導入療法を開始した。 髄液中にJC ウイルスDNA の存在が確認された。 MRI 所見及びPCR結果より、進行性多巣性白質脳症疑いと診断した。 MRI 所見でいくつかの病変増大,新たな病変がみられた。 限局的な神経学的症状はなかった。 フルコナゾールによる抗真菌薬維持療法を継続した。 複視は改善し、退院した。 髄液中のJC ウイルスDNA は陰性であった。 MRI 所見で、軽度改善が確認された。</p>
--	--	--	--

臨床検査値

検査項目	MTX製剤 投与開始前	投与約8年後 (入院日)	投与中止日 (再入院日)	中止8週後	中止16週後
改訂長谷川式認知症スケール (点)	—	28	16	28	—
ミニメンタルステート (点)	—	30	—	—	—
白血球数 (cells/ $\mu$ L)	—	—	5,400	—	—
リンパ球 (%)	—	—	4.0	—	—
ヒト免疫不全ウイルス抗体	—	—	陰性	—	—
血中グルコース (mg/dL)	—	—	143	—	—
髄液白血球数 (cells/ $\mu$ L)	—	—	23	—	10
髄液蛋白 (mg/dL)	—	—	199	—	—
髄液ブドウ糖 (mg/dL)	—	—	22	—	—
髄液中 JC ウイルス DNA (copies/mL)	—	—	479	—	0

併用薬：プレドニゾロン、インフリキシマブ

備考 企業報告

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈メトトレキサート通常療法、M-VAC療法〉

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱
血液	出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓	黄疸、脂肪肝、AST、ALT、Al-P、LDHの上昇
腎臓	血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
消化器	消化管潰瘍・出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
皮膚	光線過敏症、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、脱毛、結節、皮膚潰瘍
精神神経系	頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚
呼吸器	咳嗽、呼吸困難
生殖器	無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他	膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

注) メトトレキサート通常療法、M-VAC療法においては、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

〈CMF 療法〉 <sup>42)</sup>				
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
過敏症			発熱	発疹、蕁麻疹、そう痒
血液				出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓		ALT、AST、LDH の上昇	Al-P の上昇	黄疸、脂肪肝
腎臓				血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
消化器	嘔気・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢		消化管潰瘍・出血、腹痛、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
皮膚		脱毛		光線過敏症、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、結節、皮膚潰瘍
精神神経系				頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚
呼吸器				咳嗽、呼吸困難
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		低蛋白血症	膀胱炎、倦怠感	耳下腺炎、結膜炎、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉				
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
過敏症		発熱、発疹		蕁麻疹、そう痒
血液		出血		低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓		ALT、ASTの上昇		黄疸、脂肪肝、Al-Pの上昇、LDHの上昇
腎臓			BUN、クレアチニンの上昇	血尿、蛋白尿
消化器	食欲不振、嘔気・嘔吐	口内炎、下痢、腹痛		消化管潰瘍・出血、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
皮膚		脱毛		光線過敏症、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、結節、皮膚潰瘍
精神神経系		頭痛	意識障害、しびれ感	眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、味覚異常、めまい、錯覚
呼吸器			呼吸困難	咳嗽
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他			倦怠感	膀胱炎、耳下腺炎、血清アルブミン減少、関節痛、結膜炎、低蛋白血症、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

注) 使用成績調査を含む<sup>43)</sup>

〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発熱、発疹	そう痒	蕁麻疹
血液		出血		低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓		AST、ALT、Al-Pの上昇	LDHの上昇	黄疸、脂肪肝
腎臓		BUN、クレアチニンの上昇、血尿		蛋白尿
消化器	嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎	腹痛、イレウス、消化管潰瘍・出血	メレナ	舌炎、口唇腫脹
皮膚		脱毛、色素沈着		光線過敏症、紅斑、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、結節、皮膚潰瘍
精神神経系		しびれ感、頭痛、味覚異常、眠気、意識障害	背部痛	目のかすみ、項部緊張、めまい、錯感覚
呼吸器		呼吸困難		咳嗽
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		倦怠感、低蛋白血症	結膜炎、胸部圧迫感	膀胱炎、耳下腺炎、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、浮腫、悪寒

注) 使用成績調査を含む<sup>44)</sup>

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧  
 ・メトトレキサート・ロイコボリン救援療法  
 症例当たり

時期 \ 対象	承認時迄の調査	承認時以降の累計	計
① 調査施設数	22	26	48
② 調査症例数	106	116	222
③ 副作用発現症例数	97	115	212
④ 副作用発現件数	425	593	1018
⑤ 副作用発現症例率 (③÷②×100)	91.5%	99.1%	95.5%
副作用の種類	副作用の発現件数 (%)		
血液	58 (54.7)	56 (48.3)	114 (51.4)
白血球減少	33 (31.1)	39 (33.6)	72 (32.4)
血小板減少	28 (26.4)	22 (19.0)	50 (22.5)
血色素量低下	17 (16.0)	10 ( 8.6)	27 (12.2)
出血傾向	11 (10.4)	5 ( 4.3)	16 ( 7.2)
肝臓	45 (42.5)	69 (59.5)	114 (51.4)
GOT 上昇	27 (25.5)	52 (44.8)	79 (35.6)
GPT 上昇	34 (32.1)	63 (54.3)	97 (43.7)
ビリルビン上昇	9 ( 8.5)	9 ( 7.8)	18 ( 8.1)
腎臓	9 ( 8.5)	9 ( 7.8)	18 ( 8.1)
BUN 上昇	9 ( 8.5)	1 ( 0.9)	10 ( 4.5)
クレアチニン上昇	6 ( 5.7)	1 ( 0.9)	7 ( 3.2)
尿蛋白	0	8 ( 6.9)	8 ( 3.6)
消化器	75 (70.8)	113 (97.4)	188 (84.7)
口内炎	20 (18.9)	43 (37.1)	63 (28.4)
出血性腸炎	4 ( 3.8)	0	4 ( 1.8)
食欲不振	65 (51.3)	106 (91.4)	171 (77.0)
嘔気・嘔吐	57 (53.8)	101 (87.1)	158 (71.2)
下痢	20 (18.9)	35 (30.2)	55 (24.8)
胃炎	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.5)
腹痛	19 (17.9)	2 ( 1.7)	21 ( 9.5)
過敏症状	30 (28.3)	32 (27.6)	62 (27.9)
アレルギー	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	2 ( 0.9)
発熱	29 (27.4)	35 (30.2)	64 (28.8)
眼瞼浮腫	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.5)
皮膚	17 (16.0)	33 (28.4)	50 (22.5)
発疹・紅斑	9 ( 3.5)	16 (13.8)	25 (11.3)
脱毛	12 (11.3)	19 (16.4)	31 (14.0)
精神神経系	14 (13.2)	8 ( 6.9)	22 ( 9.9)
頭痛	12 (11.3)	1 ( 0.9)	13 ( 5.9)
痙攣	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	2 ( 0.9)
意識障害	1 ( 0.9)	3 ( 2.6)	4 ( 1.8)
しびれ感	0	2 ( 1.7)	2 ( 0.9)
片麻痺	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.5)
その他	0	15 (12.9)	15 ( 6.3)
頰脈	0	2 ( 1.7)	2 ( 0.9)
尿糖	0	4 ( 3.4)	4 ( 1.8)
尿ウロビリノーゲン	0	2 ( 1.7)	2 ( 0.9)
けん怠感	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.5)
静脈炎	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.5)
感染	0	4 ( 3.4)	4 ( 1.8)
下肢炎	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.5)
呼吸困難	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.5)



注入回数当たり

時期 \ 対象	承認時迄の調査	承認時以降の累計	計
① 調査施設数	22	26	48
② 注入回数	437	536	973
③ 副作用発現症例数	256	493	749
④ 副作用発現件数	894	1447	2341
⑤ 副作用発現症例率 (③÷②×100)	58.6%	92.0%	77.0%
副作用の種類	副作用の発現件数 (%)		
血液	89 (20.4)	85 (15.9)	174 (17.9)
白血球減少	80 (18.3)	55 (10.3)	135 (13.9)
血小板減少	68 (15.6)	27 (5.0)	95 (9.8)
血色素量低下	38 (8.7)	14 (2.6)	52 (5.3)
出血傾向	14 (3.2)	5 (0.9)	19 (2.0)
肝臓	69 (15.8)	157 (29.3)	226 (23.2)
GOT 上昇	57 (13.0)	106 (19.8)	163 (16.8)
GPT 上昇	65 (14.9)	120 (22.4)	185 (19.0)
ビリルビン上昇	34 (7.8)	15 (2.8)	49 (5.0)
腎臓	10 (2.3)	11 (2.1)	21 (2.2)
BUN 上昇	8 (1.8)	1 (0.2)	9 (0.9)
クレアチニン上昇	6 (1.4)	1 (0.2)	7 (0.7)
尿蛋白	0	10 (1.9)	10 (1.0)
消化器	204 (46.7)	446 (83.2)	650 (66.8)
口内炎	24 (5.5)	82 (15.3)	106 (10.9)
出血性腸炎	4 (0.9)	0	4 (0.4)
食欲不振	179 (41.0)	402 (75.0)	581 (59.7)
嘔気・嘔吐	138 (31.6)	348 (65.0)	486 (49.9)
下痢	28 (6.4)	72 (13.4)	100 (10.3)
胃炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腹痛	31 (7.1)	3 (0.5)	34 (3.5)
過敏症状	57 (13.0)	75 (14.0)	132 (13.5)
アレルギー	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
発熱	56 (12.8)	73 (13.6)	129 (13.3)
眼瞼浮腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚	36 (8.2)	79 (14.7)	115 (11.8)
発疹・紅斑	10 (2.3)	29 (5.4)	39 (4.0)
脱毛	31 (7.1)	52 (9.7)	83 (8.5)
精神神経系	21 (4.8)	10 (1.9)	31 (3.2)
頭痛	19 (4.3)	1 (0.2)	20 (2.1)
痙攣	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
意識障害	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
しびれ感	0	5 (0.9)	5 (0.5)
片麻痺	0	1 (0.2)	1 (0.1)
その他	0	16 (3.0)	16 (1.6)
頰脈	0	2 (0.4)	2 (0.2)
尿糖	0	5 (0.9)	5 (0.5)
尿ウロビリノーゲン	0	2 (0.4)	2 (0.2)
けん怠感	0	1 (0.2)	1 (0.1)
静脈炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染	0	5 (0.9)	5 (0.5)
下肢炎	0	2 (0.4)	1 (0.1)
呼吸困難	0	1 (0.2)	1 (0.1)

・CMF療法

副作用発現状況		臨床検査値異常	
調査症例数	62		61
副作用発現症例数	49 (79.0%)		56 (91.8%)
副作用発現件数	125		164
副作用の種類	副作用の発現件数 (%)	副作用の種類	副作用の発現件数 (%)
過敏症		血液	
発熱	1 (1.6)	白血球減少	54/61 (88.5)
腎臓		貧血	23/61 (37.7)
頻尿	1 (1.6)	血小板減少	4/61 (6.6)
消化器		肝臓	
嘔気・嘔吐	42 (67.7)	GPT上昇	23/61 (37.7)
食欲不振	36 (58.1)	GOT上昇	22/61 (36.1)
口内炎	11 (17.7)	LDH上昇	8/61 (13.1)
下痢	5 (8.1)	総ビリルビン上昇	3/61 (4.9)
皮膚		AL-P上昇	3/61 (4.9)
脱毛	22 (35.5)	腎臓	
皮膚症状	2 (3.2)	尿沈渣	4/32 (12.5)
その他		尿蛋白	2/44 (4.5)
膀胱炎	3 (4.8)	その他	
全身けん怠感	2 (3.2)	低蛋白血症	*11/61 (18.0)
		血清カリウム低下	1/61 (1.6)
		血清カリウム上昇	1/61 (1.6)
		尿糖	1/44 (2.3)
		ウロビリノーゲン	1/44 (2.3)

\*発現症例数 (1999年集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリメトプリム（スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤）を併用した場合、2水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase：DHFR）を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意すること。

<解説>

メトトレキサート・ホリナート救援療法においては、安全に治療を施行するために血中薬物濃度を測定することが不可欠である。メトトレキサートの血中薬物濃度の測定法には種々の方法（FPIA法、EMIT法、DHFRを用いた酵素法など）があるが、酵素法の測定原理は細菌（*L. Casei*）から抽出したdihydrofolate reductase（DHFR）がメトトレキサートによって阻害される程度に基づいている。従って、トリメトプリムが併用された患者の検体では、相加効果により見かけ上、メトトレキサート濃度が上昇し、実際の濃度以上の数値となる。そのため、酵素法で測定する場合は、メトトレキサートの正確な濃度を知るためにトリメトプリムの投与を中止するか、トリメトプリムを併用する場合は他の方法で測定するなどの注意を必要とする。

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

外国で過量投与时に報告された主な症状は血液障害及び消化管障害であった。また、重篤な副作用を発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されている。

また、髄腔内への過量投与の主な症状は、頭痛、悪心・嘔吐、痙攣、急性中毒性脳症等の中樞神経症状であり、また頭蓋内圧上昇による小脳ヘルニアを起こし、致命的な経過をたどった症例も報告されている。

#### 13.2 処置

過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与するとともに、本剤の排泄を促進するために水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。本剤とホリナートカルシウムの投与間隔が長いほど、ホリナートカルシウムの効果が低下することがある。

また、髄腔内へ過量投与した場合には、ホリナートカルシウムの投与、尿のアルカリ化に加え、必要により、支持療法等の適切な処置を行うこと。

<解説>

「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 〈メトトレキサート通常療法〉

14.1.1 通常、本剤に生理食塩液 20mL を加えて溶解し、1mL 中メトトレキサートとして 2.5mg になるように調製する。高濃度溶液が必要な場合には、注射用蒸留水 2mL を加えて溶解し、1mL 中メトトレキサートとして 25mg になるように調製する。

##### 〈CMF 療法、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、M-VAC 療法〉

14.1.2 通常、メトトレキサートを生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 20mL に溶解して用いる。

##### 〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉

14.1.3 通常、メトトレキサートを生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 250～500mL に溶解して用いる。

##### 〈効能共通〉

14.1.4 調製した注射液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。なお、本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

- ・筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。
- ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

#### 14.3 療法開始前、療法中の注意

##### 〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉

14.3.1 本療法前に臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等）は必ず実施すること。肝、腎、骨髄機能等がすべて正常又はこれに準ずることを確認し、本療法を開始すること。

14.3.2 尿を経時的にチェックし pH7.0 以上に維持すること。

500mL の補液あたり 17～34mEq の炭酸水素ナトリウム（7%メイロン 20mL1～2 管/補液 500mL）をメトトレキサート投与前日からホリナート救援投与終了まで継続投与すること。同時に十分な水分の補給（100～150mL/m<sup>2</sup>/時間）を行い、メトトレキサートの尿への排泄を促すよう考慮し、全尿量のチェックを経時的（6時間ごと）に行うこと。〔8.7 参照〕

14.3.3 アセタゾラミドの投与を行うこと。

アセタゾラミドは利尿及び尿のアルカリ化作用を有するので、アセタゾラミド 250～500mg/日をメトトレキサート投与前日からホリナートの救援投与終了まで経口又は静脈内投与すること。〔8.7 参照〕

##### 〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

14.3.4 本療法前に臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等）は必ず実施すること。肝、腎、骨髄機能等がすべて正常又はこれに準ずることを確認し、本療法を開始すること。

14.3.5 メトトレキサートによる腎障害の予防のため、500mL の補液あたり 34mEq 炭酸水素ナトリウム（7%メイロン 20mL2 管/補液 500mL）をメトトレキサート投与開始時から 2 時間かけて投与するとともに利尿及び尿のアルカリ化作用を有するアセタゾラミド 250mg をメトトレキサート投与前約 30 分、投与後約 5 時間に経口又は静脈内投与すること。〔8.9 参照〕

#### 14.4 療法中、療法後の注意

##### 〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉

- 14.4.1 白血球・血小板数が著減した場合、白血球・血小板輸血等の適切な処置を行い、必要に応じて抗生物質の投与を考慮すること。
- 14.4.2 メトトレキサート投与 48 時間後の血中濃度値は副作用モニターの観点から重要な指標となるので、48 時間後の血中濃度の測定は必ず実施すること。 [8.6 参照]
- 14.4.3 ホリナート救援投与開始 72 時間後もメトトレキサートの血中濃度が  $1 \times 10^{-7}$  モル濃度以上の場合には、血中濃度が  $1 \times 10^{-7}$  モル濃度未満になるまで十分な水分の補給、尿のアルカリ化及びホリナートの増量投与・ホリナート救援投与の延長等の処置を行うこと。 [8.6 参照]
- 14.4.4 激しい口内潰瘍、下痢、下血等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと（例えば、1 日数回 100mL の水にホリナート 15mg を加えた液を含嗽させた後、そのまま内服させる試みが報告されている）。
- 14.4.5 メトトレキサートの高い血中濃度持続による重篤な骨髄抑制、肝・腎機能の著しい低下、持続する口内潰瘍、下痢、下血等の副作用があらわれた場合には大量のホリナート救援投与を実施すること。 [8.6 参照]
- 14.4.6 メトトレキサート投与後 4 日目に臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等）を実施すること。 [8.1 参照]

##### 〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

- 14.4.7 ホリナートの投与回数を目安は次のとおりである。  
腎機能の低下傾向などによるメトトレキサートの排泄遅延のおそれのある患者、又は一般状態の悪い患者（特に低栄養状態）では、投与回数を多くすることが望ましい（6 回）。一般状態が良好で、かつ腎機能が正常な患者では、投与回数を少なくすることができる。
- 14.4.8 本療法により重篤な骨髄抑制、肝・腎機能の著しい低下、強い食欲不振、悪心、嘔吐、口内潰瘍、下痢、下血等の副作用があらわれた場合には、ホリナートの増量投与・投与期間の延長などの処置を行うこと。
- 14.4.9 嘔吐、激しい下痢のある患者には、ホリナート注射剤の投与を考慮すること。

#### <解説>

- 14.1.4 本剤には防腐剤が含まれていないので、細菌等に汚染したものが使用されないよう安全性確保の観点から記載することになった。
- 14.2 筋肉内注射の適用をもつ製剤について、業界の自主申し合わせ事項として記載。  
昭和 40 年代後半から昭和 50 年代前半に筋拘縮症と筋肉内注射との関連が指摘され、これを予防するために注意を促している。
- 14.3.1 メトトレキサート・ホリナート救援療法は高度の危険性を伴うことから療法を開始する患者に対し、予め主要臓器の機能検査を実施し、正常又はこれに準ずると判断される患者においてのみ、この療法が実施されるよう注意を喚起したものである。
- 14.3.2 尿のアルカリ化と十分な水分の補給が、メトトレキサート・ホリナート救援療法では必須である。  
本項では具体的なアルカリ化、水分の補給の目安と尿量のチェック方法について説明している。

- 14.3.3 メトトレキサート・ホリナート救援療法では尿のアルカリ化と大量な水分の補給・尿量の増量をはかることが必須であることは前に述べたとおりである。  
アセタゾラミドは炭酸脱水酵素阻害剤で、抗浮腫（利尿作用）と尿のアルカリ化作用を同時に有するので、メトトレキサート・ホリナート救援療法を施行する際にかかせぬ薬剤の一つである。
- 14.3.4 本療法は、骨髄機能、肝・腎機能に影響を与えやすく、また、排泄遅延が起こると毒性が強くなりやすいため、安全性の観点から療法開始前に各検査を行い、正常又はこれに準ずる状態の患者に使用することを規定している。
- 14.3.5 尿のアルカリ化、水分の補給の必要性は「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.9 に記載したとおりである。ここでは、具体的に尿をアルカリ化するために炭酸水素ナトリウムの投与を行うことと、アセタゾラミドの投与を行うことを規定している。また、アセタゾラミドは利尿作用があるため、同時にメトトレキサートの排泄を促進させる。
- 14.4.1 メトトレキサート・ホリナート救援療法では、骨髄抑制が投与後 6～10 日でみられ、強い抑制が持続するときは、次の処置が必要となる。  
白血球数 1,000 未満（顆粒球数 500 未満）のとき、あるいは白血球数 1,000～2,000（顆粒球数 500～1,000）で 38℃以上の発熱を併発しているときは、直ちに白血球を輸血し顆粒球数が 1,000 以上になるようにする。必要に応じて、感染の治療あるいは予防のために、メトトレキサートと相互作用を有さない抗生物質を投与する。  
血小板数が 10 万未満のときは、次のメトトレキサートの投与を延期する。5～6 万未満のときは血小板の輸血を考慮し、2.5 万未満に低下したときは、速やかに血小板輸血を行う。  
白血球、血小板輸血などの処置を行うか否は、患者の状態により医師が判断する。
- 14.4.2 Perez は骨肉腫の患者に 50～350mg/kg のメトトレキサートを 6 時間かけて注入したとき、メトトレキサート投与 48 時間後の血中濃度は投与量、年齢のいかんにかかわらず、ほぼ同じ値まで低下することから、48 時間値は臨床毒性のモニターの重要な指標となることを報告している。

Perez の論文 (1978)<sup>45)</sup> の概要は以下のとおりである。

骨肉腫症例 40 例に合計 256 回注入 (1 回 50～350mg/kg 6 時間)	165 回-48 時間値 ( $0.97 \times 10^{-6}M$ ) (毒性発現せず) 66 回-48 時間値 ( $1.20 \times 10^{-6}M$ ) (軽度な毒性発現) 18 回-48 時間値 ( $1.25 \times 10^{-6}M$ ) (中等度の毒性発現) 7 回-48 時間値 ( $8.45 \times 10^{-6}M$ ) (重篤な毒性発現)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトトレキサート血中濃度の 48 時間値は、投与量、年齢にかかわらず一定であり、臨床毒性予測のパラメータとなる。</li> <li>・48 時間値が <math>1 \times 10^{-6}M</math> 以上の場合、危険性が高い。</li> </ul>
--	--	--

- 14.4.3 メトトレキサート・ホリナート救援療法の [用法及び用量] を参照のこと。  
メトトレキサートの血中濃度が  $10^{-8}$  モル濃度以下は、一応安全値と考えられており、 $10^{-8}$  モル以下になるまで、十分な水分の補給、尿のアルカリ化とホリナートの救援投与が必要である。
- 14.4.4 ホリナートは口内潰瘍、下痢、下血等の症状に対し、直接作用して治癒させる薬剤ではないが、メトトレキサートにより損傷を受けた消化管の粘膜細胞にホリナートが解毒的に作用すると考えられており、強い口内炎、口内炎の痛み、口内潰瘍などの症状の時、ホリナートの希釈液でうがいしながらそのまま内服することにより、症状をやわらげるのに有効である。

- 14.4.5 メトトレキサート投与後 48～72 時間経って、メトトレキサートの血中濃度が危険限界値を越えて高値を示している場合にはメトトレキサートによる強い毒性が発現するので、このような場合には大量のホリナートで救援する (massive rescue) 方法を考慮する。
- 14.4.6 4 日目の臨床検査は、メトトレキサート投与前の各臨床検査値と比較することにより、生体の主要臓器への影響を知る上で重要である。すなわち、メトトレキサートの血中濃度の推移からのみでは判断できない臓器の機能を知る上で必須のものである。
- 14.4.7 腎機能低下傾向の患者は、メトトレキサートの排泄が遅延し、本剤の毒性を増強することがあるので、ホリナートの投与回数を増加するなどの処置が必要である。  
また、低栄養状態の患者（低アルブミン血症など）は、副作用が出やすく、治療効果を上げるための繰り返しの投与にたえられないことが考えられることから、このような患者には、ホリナートの投与回数を増加するなどの処置が必要である。
- 14.4.8 「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤を長期使用した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、悪性リンパ腫、急性白血病、骨髄異形成症候群 (MDS) 等の二次発癌が発生したとの報告がある。
- 15.1.2 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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

呼吸・循環器系

メトトレキサート・ホリナート救援療法による一般薬理作用 (イヌ)

メトトレキサート投与量	体温	心拍数	血圧	心電図
100mg/kg+ホリナート	軽度変化	軽度変化	変動なし	著しい変化なし
300mg/kg+ホリナート	軽度変化	軽度変化	変動なし	著しい変化なし
500mg/kg+ホリナート	上昇後 下降	上昇	最高血圧の 下降	死亡直前に頻脈、 洞性不整脈等

メトトレキサート 100mg/kg+ホリナート及び 300mg/kg+ホリナート救援療法に認められた変化は、メトトレキサート単独投与 (100 及び 300mg/kg) に比し、その程度ははるかに軽度であった。

ホリナート救援投与によっても死亡の発現を阻止できなかった 500mg/kg+ホリナート投与群に認められた変化は、メトトレキサート単独投与のそれと同様であった。

#### (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

急性毒性 (LD<sub>50</sub>、mg/kg)

投与経路	種	
	マウス	ラット
経口	146	135~225
腹腔内	85~103	6~25
静脈内	65~70	—



## (2) 反復投与毒性試験

ラット亜急性毒性

投与方法	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	性	死亡出現量 (mg/kg/day)	死亡日	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
1 ヶ月連続投与 (1 日 1 回)	静脈内	0.02~2.5	雄 ・ 雌	0.5	7~20	—
15 日間連続投与 (12 時間毎)	腹腔内	0.063~0.631	雌	0.159	7~25	0.217

メトトレキサートの投与間隔を短くすると、低用量で死亡の出現がみられた。

一般症状として粗毛、軟便、下腹部の汚れ、活動性の低下、可視粘膜・皮膚の蒼白化等が認められた。組織学的検査では死亡例に胃及び腸粘膜の萎縮及び変性、胸腺、脾、腸間膜リンパ節のリンパ組織の退縮、骨髓実質細胞の減少、肝細胞の萎縮、肝、脾、及び投与部位（尾）の菌塊の存在と尾静脈周囲の出血が認められた。生存例では0.1mg/kg/日以上で、骨髓実質細胞の減少及びリンパ組織の退縮などが認められた。

慢性毒性（最大無作用量、最大安全量）

メトトレキサートの、0.05、0.1、0.2、0.4、1mg/kg/日をラットに3 ヶ月間経口投与した実験では、0.4mg/kg 以上の群に肝の中心静脈出血、小葉中心部浮腫、肝細胞索萎縮、脾の細胞のヘモジデリン沈着、腎の糸球体萎縮等が認められ、投与量が増すにつれて著明な所見がみられている。

## (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

## (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

胎児試験<sup>46)</sup>

メトトレキサートの0.3、0.5、0.7、2.5、5、10、25、50mg/kg を妊娠10 日目のマウスに1 回腹腔内投与した実験では、10mg/kg 以上の群に死亡胎児の増加、また、25mg/kg 以上の投与群では欠指症及び口蓋裂の増加が認められている。

変異誘発試験

交配前の雄マウスにメトトレキサート0.1mg/kg を5 日間腹腔内投与し、無処理の雌と交配しても、特異的な優性致死誘導や、着床受精卵減少は認められず、精子形成期に及ぼす影響は認められなかった。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：注射用メソトレキセート 50mg

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋等により使用すること

有効成分：日局 メソトレキサート

劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：4年（最終年月を外箱等に記載）

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：無し

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：メソトレキセート錠 2.5mg、注射用メソトレキセート 5mg、メソトレキセート点滴静注液 200mg、メソトレキセート点滴静注液 1000mg、リウマトレックスカプセル 2mg

同 効 薬：メルカプトプリン水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、アクチノマイシン D など

### 7. 国際誕生年月日

1953年12月（USA）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
注射用メソトレキセート50mg	1968年2月1日	14300AMY00035	1969年1月1日	1968年8月5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

1984年2月15日：メソトレキセート・ロイコボリン救援療法\*

1991年10月4日：メソトレキセート・フルオロウラシル交代療法

1996年6月21日：CMF療法

2004年1月30日：M-VAC療法

※1984年2月承認時は「メソトレキセート・ロイコボリン救援療法」であったが、本剤の2022年6月添付文書改訂時「メソトレキセート・ホリナート救援療法」に変更された。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

◇メソトレキセート・フルオロウラシル交代療法

再審査結果通知日：2018年3月29日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	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（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
注射用メソトレキセート50mg	4222400D2020	4222400D2020	109058102	644210048

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Sternberg, C N. et al. : J Urol 133 (3) :403-407, 1985 (PMID : 4038749)
- 2) Logothetis, C J. et al. J Clin Onco 8 (6) :1050-1055, 1990 (PMID : 2189954)
- 3) Liegler, D. G. et al. : Clin Pharmacol Ther 10 (6) : 849-857, 1969 (PMID: 5349626)  
[L70010000019]
- 4) 松岡 初文ほか：臨床血液 27 (10) : 1856-1861, 1986 [L70010000131]
- 5) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 21 (2) : 305, 1985 [L70010000062]
- 6) 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法. 1989 ; 16 (8) PART-I : 2545-2555
- 7) 伊勢 泰：内科. 1982 ; 50 (5) : 823-830
- 8) 藤本 孟男：癌と化学療法. 1981 ; 8 (12) : 1849-1856
- 9) 可世木 成明ほか：産婦人科の実際. 1982 ; 31 (7) : 1213-1222
- 10) 高見沢 裕吉ほか：産婦人科治療. 1982 ; 45 (2) : 193-200
- 11) 野村 雍夫ほか：癌と化学療法. 1994 ; 21 (12) : 1949-1956
- 12) 福間 久俊ほか：癌と化学療法. 1980 ; 7 (9) : 1641-1652
- 13) 木村 禧代二ほか：癌と化学療法. 1982 ; 9 (3) : 421-432
- 14) 村上 稔ほか：癌と化学療法. 1987 ; 14 (8) : 2482-2490
- 15) Bleyer, W. A. : Cancer 41. 1978 ; (1) : 36-51 (PMID : 342086)
- 16) Djerassi, I. et al. : Clin Pediatr. 1966 ; 5 (8) : 502-509
- 17) Jaffe, N. et al. : Cancer. 1973 ; 31 (6) : 1367-1373 (PMID : 4541163)
- 18) Goldman I D. : Cancer Treatment Reports. 1981 ; 65 (Suppl. 1) : 13-17 (PMID : 6173119)
- 19) 田口博國：臨床血液. 1981 ; 22 (11) : 1687-1699
- 20) Cadman, E. et al. : Science. 1979 ; 205 (14) : 1135-1137 (PMID : 472732)
- 21) Bogden, A. E. et al. : Cancer. 1981 ; 48 (1) : 10-20 (PMID : 6263448)
- 22) Zurek, W. Z. et al. : J Am Coll Surg. 1968 ; 126 (1) : 331-338
- 23) 高田 典彦ほか：癌と化学療法. 1980 ; 7 (6) : 994-1001
- 24) 藤本 孟男ほか：癌と化学療法. 1979 ; 6 (Suppl. 2) : 279-286
- 25) 佐々木 邦明ほか：日本癌治療学会誌. 1979 ; 14 (6) : 988-996
- 26) 赤沢 修吾ほか：癌と化学療法. 1985 ; 12 (1) : 91-98
- 27) Wang, Y-M. et al. : Med Pediatr Oncol 4 (3) : 221-229, 1978 (PMID : 308151)  
[L70010000032]
- 28) 中島 章博ほか：JJSH 19 (10) : 873-876, 1983 [L70010000028]
- 29) 細谷 亮太ほか：癌と化学療法 8 (9) : 1325-1334, 1981 [L70010000080]
- 30) Vorherr, H. : Postgrad Med 56 (4) : 97-104, 1974 (PMID : 4606454) [L70010000042]
- 31) 山脇 慎也ほか：癌と化学療法 7 (9) : 1653-1663, 1980 [L70010000083]
- 32) Skibinska, L. et al. : Pol J Pharmacol Pharm 42 (2) : 151-157, 1990 (PMID : 2274472)  
[L70010000041]
- 33) 藤田 浩：抗癌剤の薬理動態 メディカルレビュー社： 37-46, 1986 [L70010001687]
- 34) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (4) : 802-827, 1987 [L70010000785]
- 35) Sasaki, K. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 13 (1) : 9-13, 1984 (PMID : 6733846)  
[L70010000013]
- 36) Ahmad, S. et al. : Arch Intern Med 138 (7) : 1146-1147, 1978 (PMID : 666479)

- [L70010000002]
- 37) 山本 富男ほか：日本腎臓学会誌 29 (12) : 1555, 1987 [L70010000123]
- 38) Santucci, R. et al. : Anticancer Research 30 (3) : 963-965, 2010 (PMID : 20393020)  
[L20100525067]
- 39) Santucci, R. et al. : Anticancer Research 30 (9) : 3807-3810, 2010 (PMID : 20944174)  
[L20120731007]
- 40) Joerger, M. et al. : Br J Clin Pharmacol 62 (1) : 71-80, 2006 (PMID : 16842380)  
[L20120910054]
- 41) Suzuki, K. et al. : Br J Clin Pharmacol 67 (1) : 44-49, 2009 (PMID : 19076159)  
[L20110628090]
- 42) 社内資料：CMF療法副作用集計 [L70010000057]
- 43) 社内資料：メトトレキサート・ロイコボリン救援療法 副作用集計 [L70010000059]
- 44) 社内資料：メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法 副作用集計 [L70010000058]
- 45) Perez C et al. Cancer Clin Trials. 1(2):107-11, 1978 (PMID : 316368)
- 46) Skalko, R. G. et al. : Teratology 9 (2) : 159-163, 1974 (PMID : 4824746)  
[L70010000048]
- 47) 吉野 信次ほか：注射薬配合変化早見 2005 第8版 : 509-511 [L70010000814]
- 48) 福嶋 裕行ほか：注射剤の配合変化 第2版 : 1844-1854, 2002 [L70010000815]
- 49) 長谷川 晋ほか：化学療法の領域 8 (8) : 1561-1565, 1992 [L70010000421]
- 50) 峰 正俊ほか：月刊薬事 22 (4) : 723-730, 1980 [L70010000807]
- 51) 幸保 文治：医薬ジャーナル 16 (10) : 1705-1711, 1980 [L70010000771]
- 52) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 26 (1) : 107-124, 1990 [L70010000800]
- 53) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (6) : 1261-1280, 1988 [L70010000793]
- 54) 幸保 文治：医薬ジャーナル 22 (9) : 1863-1882, 1986 [L70010000783]
- 55) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (12) : 2735-2755, 1988 [L70010000796]
- 56) 幸保 文治：医薬ジャーナル 22 (4) : 801-808, 1986 [L70010000780]
- 57) 幸保 文治：医薬ジャーナル 24 (2) : 359-372, 1988 [L70010000791]
- 58) 峰 正俊ほか：月刊薬事 28 (7) : 1519-1524, 1986 [L70010000808]
- 59) 神田 真吾ほか：新薬と臨床 30 (3) : 530-545, 1980 [L70010000809]
- 60) 幸保 文治ほか：新薬と臨床 52 (12) : 1594-1630, 2003 [L20040115032]
- 61) 下川 正見ほか：注射薬配合変化早見 : 58, 1992 [L70010000819]
- 62) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 26 (10) : 2270-2288, 1990 [L70010000802]
- 63) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 22 (6) : 1225-1227, 1986 [L70010000782]
- 64) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 22 (2) : 371-383, 1986 [L70010000778]
- 65) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 25 (6) : 1287-1314, 1989 [L70010000797]
- 66) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (1) : 164-191, 1987 [L70010000784]
- 67) 神田 真吾ほか：医学と薬学 13 (2) : 453-465, 1985 [L70010000769]
- 68) 幸保 文治：医薬ジャーナル 16 (6) : 996-1012, 1980 [L70010000770]
- 69) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 30 (3) : 897-905, 1994 [L70010000804]
- 70) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 29 (11) : 2473-2481, 1993 [L70010000803]
- 71) 海野 勝男ほか：薬事新報 1052 : 88-92, 1980 [L20030716070]
- 72) 石坂 真由美ほか：基礎と臨床 26 (4) : 1661-1666, 1992 [L70010000806]
- 73) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (8) : 1729-1746, 1988 [L70010000794]
- 74) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (8) : 1649-1672, 1987 [L70010000786]

- 75) 村瀬 勢津子ほか：病院薬学 13 (4) : 244-260, 1987 [L70010000811]
- 76) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 18 (5) : 847-871, 1982 [L70010000774]
- 77) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (9) : 1879-1891, 1987 [L70010000787]
- 78) 幸保 文治：医薬ジャーナル 25 (11) : 2613-2629, 1989 [L70010000799]
- 79) 高杉 益充：化学療法の領域 13 (5) : 959-963, 1997 [L20091215029]
- 80) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 21 (10) : 2089-2100, 1985 [L70010000777]
- 81) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 18 (2) : 302-316, 1982 [L70010000772]
- 82) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 19 (4) : 761-774, 1983 [L70010000817]
- 83) 幸保 文治：医薬ジャーナル 23 (10) : 2167-2198, 1987 [L70010000788]
- 84) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 20 (11) : 2169-2179, 1984 [L20091215034]
- 85) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 19 (2) : 393-400, 1983 [L70010000776]
- 86) 幸保 文治：医薬ジャーナル 22 (4) : 809-823, 1986 [L70010000781]
- 87) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 18 (7) : 1259-1267, 1982 [L70010000775]
- 88) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 18 (4) : 655-671, 1982 [L70010000773]
- 89) 山路 昭ほか：病院薬学 8 (5) : 354-358, 1982 [L70010000810]
- 90) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (3) : 601-613, 1988 [L70010000792]
- 91) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (1) : 119-144, 1988 [L70010000790]
- 92) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 22 (3) : 609-615, 1986 [L70010000779]
- 93) 神代 昭ほか：薬剤学 43 (1) : 76-86, 1983 [L20091215031]
- 94) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (11) : 2427-2436, 1987 [L70010000789]
- 95) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (9) : 1995-2006, 1988 [L70010000795]
- 96) 幸保 文治：医薬ジャーナル 26 (2) : 344-349, 1990 [L70010000801]
- 97) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 25 (8) : 1793-1816, 1989 [L70010000798]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

2022年10月現在、英国、米国及び豪州等で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

〈メトトレキサート通常療法〉

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

○急性白血病

○慢性リンパ性白血病

○慢性骨髄性白血病

○絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）

〈CMF療法〉

○乳癌

〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉

○肉腫（骨肉腫、軟部肉腫等）

○急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解

○悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解

〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

○胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

〈M-VAC療法〉

○尿路上皮癌

〈メトトレキサート通常療法〉

本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。

また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。

・急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病

メトトレキサートとして、通常、次の量を1日量として、1週間に3～6回注射する。

幼児 1.25～2.5mg

小児 2.5～5mg

成人 5～10mg

白血病の髄膜浸潤による髄膜症状（髄膜白血病）には、1回の注射量を体重1kg当たり0.2～0.4mgとして、髄腔内に2～7日ごとに1回注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

・絨毛性疾患

1クールを5日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人1日10～30mgを注射する。休薬期間は通常、7～12日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈CMF療法〉

シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人1回40mg/m<sup>2</sup>を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミドを1日量として65mg/m<sup>2</sup>を14日間連日経口投与、メトトレキサートを1日量として40mg/m<sup>2</sup>を第1日目と第8日目に静脈内投与、及びフルオロウラシルを1日量として500mg/m<sup>2</sup>を第1日目と第8日目に静脈内投与する。これを1クールとして

4週ごとに繰り返す。

〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉

・肉腫

メトトレキサートとして、通常、1週間に1回100～300mg/kgを約6時間で点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う注1)。メトトレキサートの投与間隔は、1～4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・急性白血病、悪性リンパ腫

メトトレキサートとして、通常、1週間に1回30～100mg/kg（有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1回メトトレキサートとして30mg/kg以上の静脈内注射が必要）を約6時間で点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う注1)。メトトレキサートの投与間隔は、1～4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注1：ホリナートの投与は、通常、メトトレキサート投与終了3時間目よりホリナートとして1回15mgを3時間間隔で9回静脈内注射、以後6時間間隔で8回静脈内又は筋肉内注射する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉

通常、成人にはメトトレキサートとして1回100mg/m<sup>2</sup>（3mg/kg）を静脈内注射した後、1～3時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m<sup>2</sup>（18mg/kg）を静脈内注射又は点滴静脈内注射する。その後、ホリナートの投与を行う注2)。本療法の間隔は、1週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注2：ホリナートの投与は、通常、メトトレキサート投与後24時間目よりホリナートとして1回15mgを6時間間隔で2～6回（メトトレキサート投与後24、30、36、42、48、54時間目）静脈内又は筋肉内注射あるいは経口投与する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈M-VAC療法〉

ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人1回30mg/m<sup>2</sup>を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。標準的な投与量及び投与方法は、治療1、15及び22日目にメトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>、治療2、15及び22日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m<sup>2</sup>、治療2日目にドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m<sup>2</sup>及びシスプラチン70mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。これを1クールとして4週ごとに繰り返す。

代表的な添付文書（米国）の概要（2021年6月改訂版）

国名	米国
会社名	Hospira, Inc.
販売名	METHOTREXATE injection, for intravenous, intramuscular, subcutaneous, or intrathecal use
剤型及び含量	Injection: Methotrexate Injection is a clear, yellow solution and is supplied in single-dose vials (preservative-free) and multiple-dose vials (with preservative) in the following strengths: <u>With preservative (multiple-dose vial)</u> ・ 50 mg/2 mL (25 mg/mL) <u>Preservative-free (single-dose vial)</u> ・ 1 g/40 mL (25 mg/mL)
効能又は効果	<b>Acute Lymphoblastic Leukemia</b> Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) as part of a combination chemotherapy regimen.



	<p><b>Meningeal Leukemia: Prophylaxis and Treatment</b> Methotrexate Injection is indicated for the prophylaxis and treatment of meningeal leukemia in adult and pediatric patients.</p> <p><b>Non-Hodgkin Lymphoma</b> Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults and pediatric patients with Non-Hodgkin lymphoma.</p> <p><b>Osteosarcoma</b> Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults and pediatric patients with osteosarcoma as part of a combination chemotherapy regimen.</p> <p><b>Breast Cancer</b> Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with breast cancer as part of a combination chemotherapy regimen.</p> <p><b>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</b> Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with squamous cell carcinoma of the head and neck as a single-agent.</p> <p><b>Gestational Trophoblastic Neoplasia</b> Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) as part of a combination chemotherapy regimen.</p> <p><b>Rheumatoid Arthritis</b> Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with rheumatoid arthritis (RA).</p> <p><b>Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis</b> Methotrexate Injection is indicated for the treatment of pediatric patients with polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA).</p> <p><b>Psoriasis</b> Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with severe psoriasis.</p>
用法及び用量	<p><b>Important Dosage and Safety Information</b> Use only preservative-free Methotrexate Injection for treatment of neonates or low-birth weight infants and for intrathecal use. Do not use benzyl alcohol-containing formulations for high-dose regimens unless immediate treatment is required and preservative-free formulations are not available.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verify pregnancy status in females of reproductive potential before starting Methotrexate Injection.</li> </ul>

- For patients switching between a methotrexate product administered orally and Methotrexate Injection, consider potential differences in bioavailability.

#### **Recommended Monitoring and Concomitant Therapies for Intermediate- and High-Dose Regimens**

To decrease the risk of severe adverse reactions

- Administer leucovorin rescue in patients receiving Methotrexate Injection doses of 500 mg/m<sup>2</sup> or greater (e.g., high-dose).
- Consider leucovorin rescue for patients receiving Methotrexate Injection doses between 100 mg/m<sup>2</sup> to less than 500 mg/m<sup>2</sup> (e.g., intermediate-dose).

Refer to the leucovorin prescribing information for additional information.

- For high-dose Methotrexate Injection regimens, follow the supportive care and monitoring instructions below. Also consider for patients receiving intermediate-dose Methotrexate Injection regimens.

- Monitor serum creatinine, electrolytes, at baseline and at least daily during therapy.

- Administer intravenous fluids starting before the first dose and continuing throughout treatment to maintain adequate hydration and urine output.

- Administer intravenous fluids starting before the first dose and continuing throughout treatment to maintain adequate hydration and urine output.

- Alkalinize urine starting before the first dose and continuing throughout treatment to maintain a urinary pH of 7 or higher.

- Monitor methotrexate concentrations at least daily and adjust hydration and leucovorin dosing as needed.

- Administer glucarpidase in patients who have toxic plasma methotrexate concentrations (>1 micromole per liter) and delayed methotrexate clearance due to impaired renal function (refer to the glucarpidase Prescribing Information for additional information)

#### **Recommended Dosage for Acute Lymphoblastic Leukemia**

Methotrexate Injection is used as part of a multi-drug regimen. The recommended dosage varies from 10 to 5000 mg/m<sup>2</sup> intravenously. For high dose Methotrexate Injection regimens, use leucovorin rescue in accordance with high-dose methotrexate regimen guidelines. Lower doses (e.g., 20 to 30 mg/m<sup>2</sup>/week) may be used intramuscularly. Individualize the dose and schedule of Methotrexate Injection based on disease state, patient risk

category, concurrent drugs used, phase of treatment, and response to treatment.

**Recommended Dosage for Meningeal Leukemia: Prophylaxis and Treatment**  
**Use only preservative-free Methotrexate Injection for intrathecal use.**

Prior to administration, dilute preservative-free Methotrexate Injection to a concentration of 1 mg/mL in preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. The recommended intrathecal dose of Methotrexate Injection (preservative-free) is based on age:

- less than 1 year: 6 mg
- 1 to less than 2 years: 8 mg
- 2 to less than 3 years: 10 mg
- 3 to less than 9 years: 12 mg
- greater than or equal to 9 years: 12 to 15 mg

For treatment of meningeal leukemia, intrathecal methotrexate may be given at intervals of 2 or more days up to twice weekly; however, administration at intervals of less than 1 week may result in increased subacute toxicity. For meningeal leukemia prophylaxis, Methotrexate Injection is administered no more than once weekly.

For patients with Down Syndrome, administer leucovorin rescue with intrathecal Methotrexate Injection.

**Recommended Dosage for Non-Hodgkin Lymphoma**

The recommended dosage of Methotrexate Injection varies. When used in combination, recommended dosages range from 10 mg/m<sup>2</sup> to 8000 mg/m<sup>2</sup> intravenously. When used as a single agent, recommended dosages include 8,000 mg/m<sup>2</sup> intravenously for central nervous system-directed therapy or 5 to 75 mg intravenously for cutaneous forms of Non-Hodgkin lymphoma.

As part of a combination chemotherapy regimen, a recommended dosage of Methotrexate Injection is 1,000 mg/m<sup>2</sup> or 3,000 mg/m<sup>2</sup> as an intravenous infusion over 24 hours followed by leucovorin rescue in accordance with high-dose methotrexate regimen guidelines.

For central nervous system-directed therapy, a recommended dosage of Methotrexate Injection is 8,000 mg/m<sup>2</sup> as an intravenous infusion over 4 hours as a single agent or in combination with immunochemotherapy at doses ranging from 3,000 mg/m<sup>2</sup> to 8,000 mg/m<sup>2</sup> followed by leucovorin rescue in accordance with high-dose methotrexate regimen guidelines.

For intrathecal Methotrexate Injection (preservative-free), the recommended dose is based on age. The frequency of administration varies based on whether it is being used for treatment or prophylaxis, and other factors.

**Recommended Dosage for Osteosarcoma**

The recommended dosage of Methotrexate Injection is typically 12 g/m<sup>2</sup>

(maximum: 20 g/dose) as an intravenous infusion over 4 hours administered as a component of a combination chemotherapy regimen. Administer leucovorin rescue in accordance with high-dose methotrexate regimen guidelines. Subsequent doses may need to be adjusted based on observed peak serum methotrexate concentrations. Dosage and schedule may vary based upon factors such as patient comorbidities, disease state, and prior treatments.

#### **Recommended Dosage for Breast Cancer**

A recommended dosage of Methotrexate Injection is 40 mg/m<sup>2</sup> intravenously as a component of a cyclophosphamide- and fluorouracil-based multi-drug regimen.

#### **Recommended Dosage for Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck**

The recommended dosage of Methotrexate Injection ranges from 40 to 60 mg/m<sup>2</sup> intravenously once weekly.

#### **Recommended Dosage for Gestational Trophoblastic Neoplasia**

For patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) a recommended dosage for Methotrexate Injection is 30 mg/m<sup>2</sup> to 200 mg/m<sup>2</sup> or 0.4 mg/kg to 1 mg/kg intravenously or intramuscularly.

For patients with high-risk GTN, a recommended dosage for Methotrexate Injection is 300 mg/m<sup>2</sup> over 12 hours as an intravenous infusion as a component of a multi-drug regimen.

#### **Recommended Dosage for Rheumatoid Arthritis**

The recommended starting dosage of Methotrexate Injection is 7.5 mg once weekly, administered intramuscularly with escalation to achieve optimal response. Dosages of more than 20 mg once weekly result in an increased risk of serious adverse reactions, including myelosuppression.

When responses are observed, the majority occurred between 3 and 6 weeks from initiation of treatment; however, responses have occurred up to 12 weeks after treatment initiation.

Administer folic acid or folinic acid to reduce the risk of methotrexate adverse reactions.

#### **Recommended Dosage for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis**

The recommended starting dosage of Methotrexate Injection is 10 mg/m<sup>2</sup> once weekly administered subcutaneously or intramuscularly, with escalation to achieve optimal response. Dosages over 30 mg/m<sup>2</sup> per week may result in an increased risk of serious adverse reactions, including myelosuppression. When responses are observed, the majority occurred between 3 and 6 weeks from initiation of treatment; however, responses have occurred up to 12 weeks after treatment initiation.

Administer folic acid or folinic acid to reduce the risk of methotrexate adverse reactions.

	<p><b>Recommended Dosage for Psoriasis</b></p> <p>The recommended dosage of Methotrexate Injection is 10 mg to 25 mg intramuscularly or intravenously once weekly until adequate response is achieved.</p> <p>Adjust the dose gradually to achieve optimal clinical response; do not exceed 25 mg per week. Once optimal clinical response has been achieved, reduce the dosage to the lowest possible dosing regimen.</p> <p>Administer folic acid or folinic acid to reduce the risk of methotrexate adverse reactions</p> <p><b>Dosage Modifications for Adverse Reactions</b></p> <p>Discontinue Methotrexate Injection for</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaphylaxis or other severe hypersensitivity reactions</li> <li>• Lymphoproliferative disease</li> </ul> <p>Withhold, dose reduce or discontinue Methotrexate Injection as appropriate for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myelosuppression</li> </ul> <p>Withhold or discontinue Methotrexate Injection as appropriate for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serious infections</li> <li>• Renal toxicity</li> <li>• Hepatotoxicity</li> <li>• Neurotoxicity</li> <li>• Gastrointestinal toxicity</li> <li>• Pulmonary toxicity</li> <li>• Dermatologic reactions</li> </ul>
--	--

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

##### 9.4 生殖能を有する者

小児及び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。 [9.7 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が望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）で催奇形作用が報告されている。

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が報告されている。

出典	内容
米国の添付文書 (2021年6月)	<p><b>Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Methotrexate Injection is contraindicated in pregnant women with non-neoplastic diseases. Based on published reports and its mechanism of action, methotrexate can cause embryo-fetal toxicity and fetal death when administered to a pregnant woman. There are no animal data that meet current standards for nonclinical developmental toxicity studies. Advise pregnant women with neoplastic diseases of the potential risk to a fetus. The preservative benzyl alcohol can cross the placenta; when possible, use the preservative-free formulation when Methotrexate Injection is needed during pregnancy to treat a neoplastic disease. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><b>Data</b> <b>Human Data</b> Published data from case reports, literature reviews, and observational studies report that methotrexate exposure during pregnancy is associated with an increased risk of embryo-fetal toxicity and fetal death. Methotrexate exposure during the first trimester of pregnancy is associated with an increased incidence of spontaneous abortions and multiple adverse developmental outcomes, including skull anomalies, facial dysmorphism, CNS abnormalities, limb abnormalities, and sometimes cardiac anomalies and intellectual impairment. Adverse outcomes associated with exposure during second and third trimesters of pregnancy include intrauterine growth restriction and functional abnormalities. Because methotrexate is widely distributed and persists in the body for a prolonged period, there is a potential risk to the fetus from preconception methotrexate exposure. A prospective multicenter study evaluated pregnancy outcomes in women taking methotrexate less than or equal to 30 mg/week after conception. The rate of spontaneous abortion/miscarriage in pregnant women exposed to methotrexate was 42.5% (95% confidence interval [95% CI] 29.2-58.7), which was higher than in unexposed patients with autoimmune disease (22.5%, 95% CI 16.8-29.7) and unexposed patients with non-autoimmune disease (17.3%, 95% CI 13-22.8). Of the live births, the rate of major birth defects in pregnant women exposed to methotrexate after conception was higher than in unexposed patients with autoimmune disease (adjusted odds ratio (OR) 1.8 [95% CI 0.6-5.7]) and unexposed patients with non-autoimmune disease (adjusted OR 3.1 [95% CI 1.03-9.5]) (2.9%). Major birth defects associated with pregnancies exposed to methotrexate after conception were not always consistent with methotrexate-associated adverse developmental outcomes.</p> <p><b>Lactation</b> <u>Risk Summary</u> Limited published literature reports the presence of methotrexate in human milk in low amounts, with the highest breast milk to plasma concentration ratio reported to be 0.08:1. No information is available on the effects of methotrexate on a breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from methotrexate in breastfed infants, advise women not to breastfeed</p>

	during treatment with Methotrexate Injection and for 1 week after the final dose.
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類：D (2022年4月)  <参考：分類の概要> D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

## (2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

### 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

#### 9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児、乳児（1歳未満）に対する臨床試験は実施していない。 [9.4 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年6月)	<p><b>Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of Methotrexate Injection in pediatric patients have been established for ALL, meningeal leukemia prophylaxis and treatment, non-Hodgkin lymphoma, osteosarcoma and in pJIA. Clinical studies evaluating the use of methotrexate in pediatric patients with pJIA demonstrated safety comparable to that observed in adults with RA. safety and effectiveness of Methotrexate Injection have not been established in pediatric patients for the treatment of breast cancer, squamous cell carcinoma of the head and neck, gestational trophoblastic neoplasia, rheumatoid arthritis, and psoriasis. Additional risk information is described below.</p> <p>Leukemia/Lymphoma</p> <p>Serious neurotoxicity, frequently manifested as generalized or focal seizures, has been reported with unexpectedly increased frequency among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who were treated with intermediate-dose intravenous methotrexate (1g/m<sup>2</sup>).</p>
英国のSPC (2022年1月)	<p>Children</p> <p>Methotrexate should be used with caution in paediatric patients. Treatment should follow currently published therapy protocols for children.</p> <p>Serious neurotoxicity, frequently manifested as generalised or focal seizures has been reported with unexpectedly increased frequency among paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia who were treated with intermediate-dose intravenous methotrexate (1g/m<sup>2</sup>). Symptomatic patients were commonly noted to have leukoencephalopathy and/or microangiopathic calcifications on diagnostic imaging studies.</p>

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

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

### メソトレキセートの配合変化試験<sup>5, 47~56)</sup>

#### 1. 輸液又は補液との配合変化

注射用メソトレキセート又はメソトレキセート点滴静注液と、輸液又は補液との配合変化について検討した結果を以下に示す。ただし、この結果を以って、メソトレキセートとこれらの輸液又は注射剤との配合を推奨するものではない。

《メソトレキセートと1種類の輸液又は補液との配合変化試験結果》

輸液及び補液名		配合変化試験実施方法・条件				結 果						参 考 文 献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光 量	溶 解 直 後			最長観察期間終了後			
輸液・ 補液名	用量					外観	pH	MTX 力価	外観	pH	MTX 力価	
アスバラK	10mL	5mg (0.42mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	5h 後 変化 なし	—	—	47)
アミカリック	500mL	50mg (0.1mg/mL)	—	室温	—	溶解	4.6	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
アミノトリパ1 号	850mL	50mg (0.057mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温	—	溶解(微 黄)	5.5 —5.6	—	24h 後 変化 なし	24h 後 5.5 —5.6	—	48)
アミノトリパ2 号	900mL	50mg (0.054mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温	—	溶解(微 黄)	5.5 —5.6	—	24h 後 変化 なし	24h 後 5.5 —5.6	—	48)
アミノフリー ド	500mL	200mg (0.39mg/mL)	—	室温	—	溶解(微 黄)	6.6 —6.7	—	24h 後 変化 なし	24h 後 6.6 —6.7	—	48)
アリメール 1号	800mL	5mg (0.006mg/mL)	5mg×1 を注射 水2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	4.6 —4.7	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
アリメール 2号	800mL	5mg (0.006mg/mL)	5mg×1 を注射 水2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	4.6	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
アリメール 3号	800mL	5mg (0.006mg/mL)	5mg×1 を注射 水2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	4.6	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
ヴィーンF注	500mL	50mg (0.096mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温	—	溶解	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液、—：データ無し

輸液及び補液名		配合変化試験実施方法・条件				結果						参考文献	
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光 量	溶 解 直 後			最長観察期間終了後				
輸液・ 補液名	用量					外観	pH	MTX 力価	外観	pH	MTX 力価		
ヴィーン3G注	500mL	5mg	注射水 20mLに 溶解	—	—	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	47)
エレメンミック	2mL	—	—	—	—	直後 外観 変化	—	—	—	—	—	—	47)
生理食塩液	20mL	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を溶解	室温(1 月)	遮光	黄色 透明	7.4	100%	7日後 変化 なし	7日後 7.6	7日後 99.2%	47)	
ソリタ T-3 号	500mL	5mg (0.01mg/mL)	—	—	散光 下 (2000 Lux)	—	—	—	6h後 変化 なし	—	—	48)	
ソリタ T-3 号	20mL	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を溶解	室温 (1月)	遮光	黄色 透明	6.4	100%	7日後 変化 なし	7日後 6.4	7日後 99.2%	49)	
ソリタックス-H	100mL	50mg (0.5mg/mL)	50mgを 注射水 2mL に溶解	室温 (20℃)	500 Lux	—	—	—	48h後 変化 なし	—	—	48)	
ソリタックス-H	100mL+ モリプ ロン F20mL	50mg (0.5mg/mL)	50mgを 注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	48h後 変化 なし	—	—	47)	
注射用蒸留水	2mL	5mg (2.5mg/mL)	5mg×1 を溶解	室温(25 ±1℃)	—	橙黄色 透明	7.2	100%	30日後 変化 なし	30日後 7.5	30日後 96.9%	5)	
注射用蒸留水	2mL	5mg (2.5mg/mL)	5mg×1 を溶解	冷蔵(5- 10℃)	遮光	橙黄色 透明	7.2	100%	30日後 変化 なし	30日後 7.2	30日後 97.3%	5)	
注射用蒸留水	2mL	5mg (2.5mg/mL)	5mg×1 を溶解	冷凍(- 20± 5℃)	遮光	橙黄色 透明	7.2	100%	90日後 変化 なし	90日後 7.1	90日後 97.3%	5)	
注射用蒸留水	20mL	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を溶解	室温(25 ±1℃)	—	橙黄色 透明	7.4	100%	30日後 変化 なし	30日後 7.4	30日後 97.3%	5)	
注射用蒸留水	20mL	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を溶解	室温 (1月)	遮光	黄色 透明	7.8	100%	7日後 変化 なし	7日後 7.7	7日後 101.5%	49)	
注射用蒸留水	20mL	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を溶解	冷蔵(5- 10℃)	遮光	橙黄色 透明	7.4	100%	30日後 変化 なし	30日後 7.5	30日後 97.3%	5)	
注射用蒸留水	20mL	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を溶解	冷凍(- 20± 5℃)	遮光	橙黄色 透明	7.4	100%	90日後 変化 なし	90日後 7.3	90日後 96.3%	5)	
低分子デキスト ランL	50mL	50mg (1mg/mL)	—	室温	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	48)	

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液、—：データ無し

輸液及び補液名		配合変化試験実施方法・条件				結果						参考文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光 量	溶 解 直 後			最長観察期間終了後			
輸液・ 補液名	用量					外観	pH	MTX 力価	外観	pH	MTX 力価	
乳酸リンゲル 液	20mL	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を溶解	室温(24 ±4℃)	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	—	7日後 100.6%	50)
ハイカリック液- 1号	700mL	5mg (0.007mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (23- 5℃)	—	溶解	4.1	—	24h 後 変化 なし	24h 後 4.1	—	51)
ハイカリック液- 2号	700mL	5mg (0.007mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (23- 5℃)	—	溶解	4.1	—	24h 後 変化 なし	24h 後 4.1	—	51)
ピーエヌツイ ン1号	1000mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	5.0	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
ピーエヌツイ ン2号	1100mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	5.1 -5.2	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
ピーエヌツイ ン3号	1200mL	5mg (0.004mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	5.2 -5.3	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
5%ブドウ糖 液	500mL	5mg (0.01mg/mL)	—	5℃、 30℃	—	溶解	—	—	10日間 変化 なし	—	—	48)
5%ブドウ糖 液	100mL	50mg	—	室温 (22.5± 1℃)	通常 蛍光 灯下	溶解	—	—	48h 後 変化 なし	—	—	48)
5%ブドウ糖 液	20mL	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を溶解	室温(1 月)	遮光	黄色 透明	7.4	100%	7日後 変化 なし	7日後 7.4	7日後 96.4%	49)
5%ブドウ糖 液	10mL	60mg (6mg/mL)	50mg×1 を溶解	室温 (22.5± 1℃)	通常 蛍光 灯下	溶解	—	—	48h 後 変化 なし	—	—	48)
フィジオ70	500mL	5mg	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	47)
フィジオ140	500mL	5mg	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	47)
プラスアミノ	50mL	50mg (0.83mg/mL)	50mgを 注射水 10mL に溶解	室温	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
フルカリック 1号	903mL	5mg	—	—	—	黄色 透明	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 変化 なし	—	48)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液、—：データ無し

輸液及び補液名		配合変化試験実施方法・条件				結 果						参 考 文 献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光 量	溶 解 直 後			最長観察期間終了後			
輸液・ 補液名	用量					外観	pH	MTX 力価	外観	pH	MTX 力価	
フルクトラク ト	500mL	50mg	—	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 変化 なし	—	47)
モリブロン F	200mL 300mL 400mL	5mg (0.01mg/mL)	5mg を 注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	6.0	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
ユニカリック N	1000mL	50mg (0.05mg/mL)	—	室温	散光 下	溶解	4.4	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
ラクテック G 注	50mL	50mg (1mg/mL)	—	室温	—	溶解	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)
ラクテック 注	500mL	50mg (1mg/mL)	—	室温	—	溶解	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	48)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液、—：データ無し

薬剤名及び会社名は配合変化試験実施時のものである。

《メソトレキセートと2種類の輸液又は補液との配合変化試験結果》

輸液及び補液名		配合変化試験実施方法・条件				結果						参考文献
		MTX溶解量 (推定濃度)	MTX溶解 方法	温度	光量	溶解直後			最長観察期間終了後			
輸液・ 補液名	用量					外観	pH	MTX 力価	外観	pH	MTX 力価	
アミニック	300mL	5mg (0.006mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2℃)	—	溶解 (微黄)	6.1	—	24h後 変化 なし	24h後 6.1	—	52)
パレメンタ ールA	600mL											
アミニック	300mL	5mg (0.006mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mLに溶 解	室温 (25± 2℃)	—	溶解 (微黄)	6.0	—	24h後 変化 なし	24h後 6.0	—	52)
パレメンタ ールB	600mL											
アミパレン	300mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (25± 2℃)	—	溶解 (わず かに淡 黄)	5.9	—	24h後 変化 なし	24h後 5.8	—	53)
トリパレン 1号	600mL											
アミパレン	300mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (25± 2℃)	—	溶解 (わず かに淡 黄)	6.1	—	24h後 変化 なし	24h後 6.0	—	53)
トリパレン 2号	600mL											
イスポール 12%	300mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (24± 4℃)	—	溶解 (淡黄)	4.9	—	24h後 変化 なし	24h後 4.9	—	54)
トリパレン 1号	600mL											
イスポール 12%	300mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (24± 4℃)	—	溶解 (淡黄)	5.1	—	24h後 変化 なし	24h後 5.1	—	54)
トリパレン 2号	600mL											
エレメンミ ック	2mL	5mg	5mgを 注射水 2mLに 溶解	室温	散光 下	溶解	—	—	24h後 変化 なし	24h後 4.5 -4.8	—	48)
アリメール 1・2・3号	800mL											
エレメンミ ック	2mL	5mg	5mgを 注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	—	—	24h後 変化 なし	24h後 5.8 -6.0	—	48)
モリプロンF	200～ 400mL											
エレメンミ ック	2mL	5mg	5mgを 注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	—	—	24h後 変化 なし	24h後 5.0 -5.2	—	48)
ピーエヌツイン 1・2・3号	1000～ 1200mL											
エレメンミ ック	2mL	5mg	5mgを 注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	—	—	24h後 変化 なし	24h後 4.9 -5.1	—	48)
アミノトリパ 1・2号	850～ 900mL											
エレメンミ ック	2mL	5mg	5mgを 注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	—	—	24h後 変化 なし	24h後 4.3 -4.4	—	48)
ワスタN+12% イスポール 注	415mL + 200mL											

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液、—：データ無し

輸液及び補液名		配合変化試験実施方法・条件				結果						参考文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光 量	溶 解 直 後			最長観察期間終了後			
輸液・ 補液名	用量					外観	pH	MTX 力価	外観	pH	MTX 力価	
エレメンミック	2mL	5mg	5mg を 注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.0 -4.1	-	48)
ユニカリック L・N	1000mL											
エレメイト注	2mL	5mg	5mg を 注射水 2mL に溶解	室温	-	溶解	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.7 -4.8	-	48)
ピーエヌツイン 1・2号	1000mL											
カロネット・H	400mL	5mg (0.008mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(25 ±5℃)	-	溶解	5.9	-	24h 後 変化 なし	24h 後 5.9	-	55)
プロテアミン12 注	200mL											
カロネット・L	400mL	5mg (0.008mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(25 ±5℃)	-	溶解	5.9	-	24h 後 変化 なし	24h 後 5.9	-	55)
プロテアミン12 注	200mL											
キドミン	400mL	-	-	-	-	溶解	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 変化 なし	-	47)
50%ブドウ糖	1000mL											
テルアミノ12	250mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(20 ±2℃)	-	溶解(淡 黄)	4.3	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	-	56)
ハイカリック液 3号	700mL											
トリパレン 1号	600mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(25 ±2℃)	-	溶解 (わず かに淡 黄)	5.9	-	24h 後 変化 なし	24h 後 5.8	-	53)
アミパレン	300mL											
トリパレン 1号	600mL	5mg (0.004mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(24 ±4℃)	-	溶解(淡 黄)	4.9	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.9	-	54)
イスポール12%	600mL											
トリパレン 2号	600mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(25 ±2℃)	-	溶解 (わず かに淡 黄)	6.1	-	24h 後 変化 なし	24h 後 6.0	-	53)
アミパレン	300mL											
トリパレン 2号	600mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(24 ±4℃)	-	溶解(淡 黄)	5.1	-	24h 後 変化 なし	24h 後 5.1	-	54)
イスポール12%	300mL											
ハイカリック液 1号	700mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (23- 5℃)	-	溶解	4.8	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.8	-	51)
プロテアミン 12X注	300mL											
ハイカリック液 2号	700mL	5mg (0.007mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (23- 5℃)	-	溶解	4.8	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.8	-	51)
プロテアミン 12X注	300mL											

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液、-：データ無し

輸液及び補液名		配合変化試験実施方法・条件				結果						参考文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光 量	溶 解 直 後			最長観察期間終了後			
輸液・ 補液名	用量					外観	pH	MTX 力価	外観	pH	MTX 力価	
ハイカリック液- 3号	700mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(20 ±2℃)	—	溶解(淡 黄)	4.3	—	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	—	50)
テルアミノ 12	250mL											
パレメンタール A	600mL	5mg (0.006mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(25 ±2℃)	—	溶解(微 黄)	6.1	—	24h 後 変化 なし	24h 後 6.1	—	52)
アミニック	300mL											
パレメンタール B	600mL	5mg (0.006mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(25 ±2℃)	—	溶解(微 黄)	6.0	—	24h 後 変化 なし	24h 後 6.0	—	52)
アミニック	300mL											
プロテアミン 12X 注	300mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (23- 5℃)	—	溶解	4.8	—	24h 後 変化 なし	24h 後 4.8	—	51)
ハイカリック液- 1号	700mL											
プロテアミン 12X 注	300mL	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (23- 5℃)	—	溶解	4.8	—	24h 後 変化 なし	24h 後 4.8	—	51)
ハイカリック液- 2号	700mL											
プロテアミン 12 注	200mL	5mg (0.008mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (25± 5℃)	—	溶解	5.9	—	24h 後 変化 なし	24h 後 5.9	—	55)
カロネット・H	400mL											
プロテアミン 12 注	200mL	5mg (0.008mg/mL)	5mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (25± 5℃)	—	溶解	5.9	—	24h 後 変化 なし	24h 後 5.9	—	55)
カロネット・L	400mL											
ワスタ N	415mL	5mg	5mg を 注射水 2mL に溶解	室温	—	溶解	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 4.8	—	48)
12% イスポール	200mL											

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液、—：データ無し

薬剤名及び会社名は配合変化試験実施時のものである。

## 2. 他剤との配合変化試験<sup>40、41、51~92)</sup>

注射用メソトレキセート又はメソトレキセート点滴静注液と、他剤との配合変化について検討した結果を以下に示す。ただし、この結果を以って、メソトレキセートとこれらの輸液又は注射剤との配合を推奨するものではない。

《メソトレキセートと1種類の薬剤との配合変化試験結果》

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参 考 文 献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
アズトレオナム (アザクタム)	40mg/mL	15mg/mL	—	室温 (23℃)	蛍光 灯下	微粒子 状態	—	—	—	4h 後 変化 なし	—	—	—	48)
アドナ注 (カル バゾクロムスル ホン酸ナトリウ ム)	50mg	5mg	—	—	—	—	—	—	—	5h 後 変化 なし	—	—	—	47)
アドリアシン	2mg/mL	25mg/mL	—	室温	—	点滴中 へ本剤 をY字 部位よ り注入	—	—	—	20分後 変化 なし	—	—	—	48)
アネキセート	0.5mg /5mL	50mg	注射水 20mL に溶解	室温 (20± 3℃)	—	溶解	—	—	—	3h 後 変化 なし	—	—	—	48)
アマスリン静 注用	1g /注射水 10mL×1	5mg (0.33mg/mL)	5mg×1を 注射水 5mL に溶解	室温(20 ±2℃)	—	黄色 (溶解)	5.9	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 5.6	—	24h 後 99.8 %	57)
イダマイシン	5mg/注 射水 5mL	50mg (2mg/mL)	注射水 20mL に溶解	室温(25 ±3℃)	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
イダマイシン	1mg/mL	25mg/mL	—	室温 (25℃)	室内 蛍光 灯下	直後 より 変色	—	—	—	—	—	—	—	48)
イノバン注 (塩 酸ドパミン)	100mg /5mL	5mg	注射水 20mL に溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	47)
エクサシン注	200mg /2mL	5mg	注射水 2mL に溶解	室温	散光 下	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 99.9 %	48)
エスキノン	1mg /10mL 添付溶 解液	5mg	注射水 5mL に溶解	室温 (20℃)	室内 散光	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 変化 なし	48)
エフオーワイ	10mg	—	—	—	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化	—	—	—	58)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し



配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参考文献
		配合薬剤名	用量	MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後		
外観	pH							MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
エフオーワイ	100mg /注射水 5mL×1	5mg (0.5mg/mL)	5mg×1 を注射水 5mL に溶解	20-25°C	散乱 光下	沈殿	-	-	-	-	-	-	-	59)
エフオーワイ	100mg	10mg	5%ブドウ 糖液 500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h 後 変化 なし	-	-	-	47)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ソリタ T- 3 号 500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h 後 変化 なし	-	-	-	47)
エフオーワイ	1000mg	10mg	生食 500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h 後 変化 なし	-	-	-	47)
エフオーワイ	1000mg	10mg	フィジオ ゾール 3 号 500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h 後 変化 なし	-	-	-	47)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ポタ コール R500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h 後 変化 なし	-	-	-	47)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ラク テック G500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h 後 変化 なし	-	-	-	47)
エフオーワイ	1000mg	10mg	トリパレ ン 2 号 600mL+プ ロテアミ ン 12 注 200mL	-	-	-	-	-	-	6h 後 変化	-	-	FOY: 75%	47)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ハイカリ ック 2 号 700mL+プ ロテアミ ン 12 注 200mL	-	-	-	-	-	-	24h 後 変化	-	-	FOY: 73%	47)
エポセリン	1g /注射水 10mL	5mg	5mg×1 を注射水 5mL に溶解	室温 (25- 29°C)	-	溶解	-	-	-	24h 後 変化 なし	-	-	-	48)
オンコビン	1mg	25mg/mL	-	室温	-	溶解	-	-	-	8 分間 遠心分 離後変 化なし	-	-	-	48)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、-：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参考文献
		配合薬剤名	用量	MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後		
外観	pH							MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
オンコビン	1mg/mL	25mg/mL	—	室温	—	点滴中 へ本剤 をY字 部位よ り注入	—	—	—	20分後 変化 なし	—	—	—	48)
カイトリル注	1mg/mL	2.2mg/mL	20mgの 注射用水 に溶解	室温	散光 下	無色 透明	—	—	100%	24h後 変化 なし	—	—	24h 後 102.6 %	60)
カルバゾクロ ムスルホン酸 ナトリウム	25mg /5mL	5mg	注射水 2mL で溶解	室温	—	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	48)
キロサイド (シタラビン)	20mg /1mL	5mg/2mL	—	室温	—	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	48)
グラン	30µg /mL	15mg/mL	—	室温 (22°C)	—	—	—	—	—	4h後 変化 なし	—	—	—	48)
ケイペラゾン (トミポラ ン)	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	61)
ケニセフ (ノイセフ)	1g /注射水 10mL×1	5mg (0.42mg/mL)	5mg×1を 注射水 2mL に溶解	室温(24 ±2°C)	—	淡黄色 (溶解)	6.7	—	100%	24h後 変化 なし	24h 後 6.6	—	24h 後 99.6 %	62)
ケニセフ (ノイセフ)	1g /注射水 10mL×1	50mg (1.67mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(24 ±2°C)	—	淡黄色 (溶解)	6.9	—	100%	24h後 変化 なし	24h 後 6.8	—	24h 後 98.2 %	62)
コスメゲン	0.25mg /注射水 1mL	2.5mg	2.5mgを 注射水 1mL に溶解	室温	遮光	透明	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	48)
サガミシン注 120	120mg /1.5mL ×1	50mg (2.33mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(22 ±2°C)	—	黄色 (溶解)	6.3	—	100%	24h後 変化 なし	24h 後 6.2	—	24h 後 98.8 %	63)
サンセファール (セパトレ ン)	1g /注射水 20mL×1	50mg (1.25mg/mL)	50mg×1 を生食 20mL に溶解	室温(24 ±2°C)	—	溶解	7.1	—	100%	24h後 変化 なし	24h 後 6.7	—	24h 後 98.8 %	64)
サンラビン	50mg /注射水 5mL	50mg (2mg/mL)	50mgを 20mL に溶解	室温 (18- 23°C)	散光	溶解	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	48)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参考 文献
		配合 薬剤名	用量	MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後		
外観	pH							MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
シスプラチン (ブリプラチン、ランダ)	1mg/mL	25mg	25mg を 1mL に溶解	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	48)
シスプラチン (ブリプラチン、ランダ)	1mg/mL	25mg/mL	—	室温	—	点滴中 へ本剤 を Y 字 部位よ り注入	—	—	—	20 分後 変化 なし	—	—	—	48)
ジフルカン 0.2% 静注用	100mL ×1	5mg (0.05mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (22± 2℃)	—	微黄色 (溶解)	7.7	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 6.6	—	24h 後 100.4 %	65)
シクロホスフ アミド (エン ドキサン)	20mg /1mL	25mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	48)
シクロホスフ アミド (エン ドキサン)	20mg /mL	25mg/mL	—	室温	—	点滴中 へ本剤 を Y 字 部位よ り注入	—	—	—	20 分後 変化 なし	—	—	—	48)
スルペラゾン静 注	1g /注射水 10mL×1	50mg (1.67mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (22± 1℃)	—	溶解	7.2	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 6.5	—	24h 後 100% , 98.7 %	66)
セファメジン	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	61)
セフォビット	1g /注射水 5mL×1	50mg (5mg/mL)	50mg×1 を注射水 5mL に溶解	25℃	—	溶解	6.6	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 6.1	—	—	67)
セフメタゾン	1g /注射水 10mL×1	5mg (0.42mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(20 ±2℃)	—	溶解	6.0	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 5.1	—	—	68)
セロトロン注	10mg /2mL	5mg (1.25mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(22 ±2℃)	—	結晶 析出	6.3	—	100%	24h 後 結晶 析出	24h 後 6.0	—	24h 後 102.3 %	69)
セロトロン注	10mg /2mL	5mg (0.05mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(22 ±2℃)	蛍光 灯下 (400 ~ 500 Lux)	結晶 析出	—	—	—	—	—	—	—	48)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参考文献
		配合薬剤名	用量	MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後		
外観	pH							MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
ゾフラン	4mg /2mL×1	50mg	注射水 に溶解	23± 4℃	—	黄色 (溶解)	6.6	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 6.6	—	24h 後 102.9 %	70)
ソル・ コーテフ	500mg ×1	50mg	—	—	—	溶解	7.6	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 7.4	—	—	71)
ソル・ コーテフ	500mg /4mL	5mg (0.05mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
ソル・メド ール	500mg /8mL	5mg (0.38mg/mL)	注射水 5mL に溶解	室温 (18- 22℃)	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
タキソール	1.2mg /mL	15mg/mL	—	室温 (22℃)	蛍光 灯下	—	—	—	—	4h 後 変化 なし	—	—	—	48)
タゾシン	2.5g	5mg	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	—	—	24h 後 低下	—	—	47)
タチオン(アト ラン、グルタイ ド)	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	61)
ダラシンS注	600mg /4mL×1	5mg (0.83mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	23±3℃	—	溶解	6.3	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 6.3	—	24h 後 100.4 %	72)
チオイノシー	100mg /10mL	50mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
チオテバ	1mg/mL	15mg/mL	—	室温 (23℃)	—	溶解	—	—	—	4h 後 変化 なし	—	—	—	48)
テオドリップ (テオフィリン)	200mg /200mL	5mg (0.024mg/mL)	注射水 2mL に溶解	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
テラルビシン (ピノルビン)	20mg /注射水 10mL×1	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (25± 2℃)	—	結晶 析出	7.9	—	—	24h 後 結晶 析出	24h 後 7.6	—	—	73)
ドイル	2g /注射水 20mL×1	50mg (1.25mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (20± 2℃)	—	黄色 (溶解)	7.5	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 7.5	—	24h 後 92.1 %	74)
ドプラム	400mg /20mL ×1	50mg (1.25mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	—	—	微黄色 (溶解)	5.7	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 5.6	—	24h 後 96.0 %	75)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結果								参考文献
		配合薬剤名	用量	MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶解直後				最長観察期間終了後		
外観	pH							MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
トミポラン(ケイ ペラゾン)	1g /注射水 10mL×1	5mg (0.33mg/mL)	5mg×1 を注射 水5mL に溶解	室温 (25± 1℃)	—	黄色 (溶解)	5.6	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 4.1	—	—	76)
ドロレプタン (ドロベリドール)	2.5mg /1mL	(25mg/1mL)	—	室温	—	沈殿	—	—	—	—	—	—	—	48)
ナゼア注	0.3mg /2mL	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (25℃)	散光 (500L ux)	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
ナベルピン	1mg/mL	15mg/mL	—	室温 (22℃)	蛍光 灯下	—	—	—	—	4h 後 変化 なし	—	—	—	48)
ネオカルノ スタチン	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	61)
ネオカルノ スタチン	2000U /2mL	50mg	—	—	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
ノイロトロピン 特号	3mL	5mg	生食 2mL で溶解	—	—	溶解	—	—	—	6h 後 変化 なし	—	—	—	47)
ノバントロン	20mg /10mL ×1	50mg (4.17mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (25± 3℃)	—	暗青色 沈殿	5.5	—	100%	24h 後 沈殿	24h 後 5.8	—	—	77)
水溶性ハイド ロコートン	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	61)
パシルパズク ロス	60mg /注射水 20mL	10mg	生食 20mL に溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 黄色 黄沈	—	—	—	47)
パシルパズク ロス	60mg /注射水 20mL	50mg	生食 20mL に溶解	—	—	—	—	—	—	3h 後 淡黄色 白沈	—	—	—	47)
パシルパズク ロス	60mg /注射水 20mL	2mg	ソリタ T-3 号 20mL に溶解	—	—	—	—	—	—	3h 後 淡黄色 白沈	—	—	—	47)
パシルパズク ロス	100mg /注射水 20mL	10mg	生食 20mL に溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 黄色 黄沈	—	—	—	47)
パシルパズク ロス	100mg /注射水 20mL	50mg	生食 20mL に溶解	—	—	—	—	—	—	3h 後 淡黄色 白沈	—	—	—	47)
ピシバニール	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	61)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結果								参考文献
		配合薬剤名	用量	MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶解直後				最長観察期間終了後		
外観	pH							MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
ピノルビン (テラルビシン)	20mg/注射水 10mL×1	50mg (2.5mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温(25 ±2°C)	—	結晶 析出	7.9	—	—	24h 後 結晶 析出	24h 後 7.6	—	—	73)
ビンブラスチン	1mg ×1mL	25mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	48)
ビンブラスチン	1mg/mL	25mg/mL	—	室温	—	点滴中 へ本剤 をY字 部位よ り注入	—	—	—	20 分後 変化 なし	—	—	—	48)
5-FU	50mg	25mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	48)
5-FU	50mg/mL	25mg/mL	—	室温	—	点滴中 へ本剤 をY字 部位よ り注入	—	—	—	20 分後 変化 なし	—	—	—	48)
ファーストシン	1g /注射水 10mL	50mg (0.6mg/mL)	50mg を 注射水 20mL に溶解	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 85.2 %	47)
ファルモルビシン	10mg /注射水 5mL×1	50mg (3.33mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (16- 25°C)	—	赤色 (溶解)	7.3	—	100%	24h 後 混濁	24h 後 7.2	—	24h 後 68.4 %	78)
ファルモルビシン	10mg /注射水 5mL	50mg (0.83mg/mL)	注射水 1mL に溶解	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 68.4 %	79)
ファルモルビシンRTU	10mg /注射水 5mL×1	50mg	注射水 10mL に 溶解	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6h 後 87.1 %	47)
フェロン	300 万 IU/ 生食 1mL ×1	5mg (1.67mg/mL)	注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2°C)	—	蛍光 灯下 (500L ux) 黄色 透明	6.7	—	63.0 %	—	—	—	—	80)
フェロン	300 万 IU/ 生食 1mL ×1	5mg (1.67mg/mL)	注射水 2mL に溶解	—	—	直後よ り規格 外に力 価低下	—	—	—	—	—	—	—	48)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参考文献	
		配合薬剤名	用量	MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後			
外観	pH							MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価		
IFN-β モチダ	300 万 IU/ 生食 1mL ×1	5mg (1.67mg/mL)	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	47)
フォーチミン	200mg/ 注射水 2mL	50mg	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (20± 2℃)	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	—	48)
フラグミン	4000IU /4mL	20mg	注射水 10mL に 溶解	室温	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	—	48)
プリンペラン	5mg/mL	25mg (1mL)	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	—	48)
ブレオマイシ ン	3 単位	25mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	—	48)
ブレオマイシ ン	3 単位 /mL	25mg/mL	—	室温	—	点滴中 へ本剤 を Y 字 部位よ り注入	—	—	—	20 分後 変化 なし	—	—	—	—	48)
ブロアクト	1g /注射水 20mL	50mg	50mg を 注射水 20mL に溶解	室温	—	溶解 (黄色)	—	—	—	6-24h 後(帯 黄褐) 色調 変化	—	—	—	24h 後 96.26 %	48)
プロスタンデ イン	100μg /5mL	50mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	—	48)
フロセミド (ラシックス)	10mg /mL	25mg/mL	—	室温	—	溶解	—	—	—	20 分後 変化 なし	—	—	—	—	48)
プロポフォール (ディプリバ ン)	10mg /mL	15mg	—	室温 (23℃)	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	—	48)
ベストコール	1g /注射水 5mL	50mg	50mg を 注射水 5mL に溶解	25℃	—	溶解	—	—	—	6-24h (増色) 色調 変化	—	—	—	—	48)
ヘパリン	1000 単位 /mL	25mg/mL	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	—	48)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参考 文献
		配合 薬剤名	用量	MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後		
外観	pH							MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
ペプレオ注	10mg /生食 5mL×1	5mg (0.71mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (24± 2°C)	—	無色 透明	7.6	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 7.5	—	24h 後 88.8 %	81)
ペントシリン	2g /注射水 10mL×1	5mg (0.42mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20± 2°C)	—	溶解	6.6	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 6.0	—	—	68)
マイトマイシ ンC	0.5mg	25mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	48)
マイトマイシ ンC	0.5mg /mL	25mg/mL	—	室温	—	点滴中 へ本剤 をY字 部位よ り注入	—	—	—	20 分後 変化 なし	—	—	—	48)
マキシピーム	1g /注射水 20mL	50mg	50mg を 注射水 20mL に 溶解	室温 (23± 3°C)	蛍光 灯 (500L ux)	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 変化 なし	48)
ミリスロール	5mg /10mL ×1	5mg (0.42mg/mL)	5mg×1 を注射 水2mL に溶解	室温 (20- 25°C)	—	溶解	8.2	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 7.7	—	24h 後 96.9 %	82)
メイセリン	1g /注射水 20mL	50mg (1.25mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(25 ±2°C)	—	黄色 (溶解)	6.7	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 5.5	—	24h 後 94.1 %	83)
モダシン	1g /注射水 20mL×1	50mg (1.25mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温(26 ±2°C)	—	黄色 (溶解)	6.3	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 7.1	—	24h 後 100.9 %	84)
ヤマテタン	1g /注射水 10mL	1V	—	25°C	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
ラシックス	10mg /mL	(25mL/mL)	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	48)
ランダ	10mg /20mL ×1	5mg (0.23mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(25 ±2°C)	蛍光 灯下 (500L ux)	溶解	6.9	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 6.7	—	—	85)
レニラン静注 (アジセフ)	1g /注射水 10mL×1	50mg (1.67mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (18± 2°C)	—	溶解	5.5	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 5.5	—	24h 後 98.8 %	34)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し



配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参 考 文 献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
レンチナン	1mg /注射水 2mL×1	50mg (2.27mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (17± 3°C)	—	溶解	7.7	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 7.8	—	—	85)
筋注用 ロイコボリン	10mg /注射水 1mL	25mg	25mg を 注射水 2mL に溶解	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	48)
筋注用 ロイコボリン	10mg /注射水 1mL	25mg/mL	—	室温	—	点滴中 へ本剤 をY字 部位よ り注入	—	—	—	20 分後 変化 なし	—	—	—	48)

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

薬剤名及び会社名は配合変化試験実施時のものである。

《メソトレキセートと1種類薬剤+輸液又は補液との配合変化試験結果》

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結果								参考文献
		MTX溶解量 (推定濃度)	MTX溶解 方法	温度	光量	溶解直後			最長観察期間終了後					
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	5.1	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 5.1	-	24h 後 102.3 %	87)
EL-3号	500mL													
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	5.4	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 5.3	-	24h 後 98.9 %	87)
KN補液3B	500mL													
アクラシノン	20mg /注射水 10mL×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	500 Lux	黄色 透明	6.4	-	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 5.9	-	24h 後 72.4 %	88)
生理食塩液	500mL													
アクラシノン	20mg /注射水 10mL×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	6.4	-	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 6.1	-	24h 後 97.2 %	88)
生理食塩液	500mL													
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.42mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	500 Lux	橙色 混濁	6.9	-	100%	-	-	-	-	88)
生理食塩液	10mL													
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	5.1	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 5.0	-	24h 後 99.2 %	87)
ソリタT-3号	500mL													
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.006mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	4.6	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	-	24h 後 94.3 %	87)
ハイカリック液- 2号 /プロテアミン 12注	700mL /200mL													
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	4.4	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	-	24h 後 98.3 %	87)
5%ブドウ糖 液	500mL													
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	4.3	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.3	-	24h 後 99.4 %	87)
フィジオゾー ル3号	500mL													
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	4.0	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.0	-	24h 後 103.6 %	87)
フィジオゾー ル3号F	500mL													
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	6.6	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 6.6	-	24h 後 97.3 %	87)
フィジオゾー ル3号S	500mL													

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、-：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参考 文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
アクラシノン	20mg×1	5mg (0.005mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5°C)	遮光	黄色 透明	4.6	-	-	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	-	24h 後 94.3 %	87)
プロテアミン12 注/ハイカリック 液-2号	200mL /700mL													
アシクロビン (アシクロビル)	250mg	5mg	-	室温 (20- 5°C)	散光 下	-	-	-	-	24h 後 変化 なし	-	-	-	48)
5%ブドウ糖 液+生理食塩 水	100mL													
アスコルチン (VC)	100mg	5mg (0.01mg/mL)	-	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	-	-	-	-	-	-	-	89)
ソリタ T-3 号	500mL													
アデロキシシ (VB6)	10mg	5mg (0.01mg/mL)	-	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	-	-	-	-	-	-	-	89)
ソリタ T-3 号	500mL													
アドリアシン	10mg	5mg (0.01mg/mL)	-	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	-	-	-	-	-	-	-	89)
ソリタ T-3 号	500mL													
アベリー (VB1)	10mg	5mg (0.01mg/mL)	-	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	-	-	-	-	-	-	-	89)
ソリタ T-3 号	500mL													
アレディア注 (パミドロン酸 二ナトリウム)	45mg	200mg (0.39mg/mL)	-	-	-	-	-	-	-	24h 後 変化 なし	-	-	-	47)
生理食塩液	500mL													
エルシトニン	40 単位 /1mL	200mg	200mg を 注射水 8mL に溶解	室温	散光 下	溶解	-	-	-	6h 後 変化 なし	-	-	6h 後 99.1 %	48)
生理食塩液	500mL													
エンドキサン	100mg	5mg (0.01mg/mL)	-	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	-	-	-	-	-	-	-	89)
ソリタ T-3 号	500mL													
オメガシン	300mg	50mg	注射水 2mL に溶解	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24h 後 91.6 %	47)
生理食塩液	15mL													

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、-：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参 考 文 献	
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後					
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価		
オメガシン	300mg	50mg	生食 20mLに 溶解	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24h 後 92.2 %	47)
生理食塩液	15mL														
オンコビン	1mg	5mg (0.01mg/mL)	—	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	—	—	—	—	—	—	—	—	89)
ソリタ T-3 号	500mL														
オンコビン	2mg	4mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	—	48)
5%ブドウ糖 液	500mL														
カルベニン	0.5g	50mg	—	25℃	散光 下	—	—	—	—	6h 後 変化 なし	—	—	6h 後 カル ベニ ン: 90% 以上	47)	
生理食塩液	100mL														
キロサイド (シタラビン)	200mg	—	—	室温	—	—	—	—	—	8h 後 変化 なし	—	わ ず か に UV 変 化	8h 後 シタ ラビ ン安 定	48)	
5%ブドウ糖 液	500mL														
キロサイド (シ タラビン)	50mg	12mg+コハク 酸ヒドロコ ルチゾンナ トリウム 25mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	24h 後 98.2 %	24h 後シ タラ ビン : 98 .3% ヒド ロコ ルチ ゾン : 97. 5%	48)	
生食、5%ブドウ 糖液、乳酸リン ゲル	12mL														
キロサイド (シ タラビン)	30mg	12mg+コハク 酸ヒドロコ ルチゾンナ トリウム 12mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	24h 後 99.8 %	24h 後シ タラ ビン : 98.8 % ヒド ロコ ルチ ゾン : 97. 5%	48)	
生食、5%ブドウ 糖液、乳酸リン ゲル	12mL														

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結果								参考文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶解直後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
グルタイド(アト モラン、タチオ ン)	100mg	5mg (0.01mg/mL)	—	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	—	—	—	—	—	—	—	89)
ソリタ T-3 号	500mL													
グルタイド(アト モラン、タチオ ン)	100mg /2mg	5mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
生理食塩液	2mL													
サイメリン	100mg /生食 10mL×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射 水 2mL に溶解	室温	遮光	微黄色 (溶解)	6.1	—	100%	—	—	—	—	90)
生理食塩液	500mL													
サイメリン	100mg ×1	5mg (0.42mg/mL)	5mg×1 を注射 水 2mL に溶解	室内	遮光	溶解	8.2	—	100%	—	—	—	—	91)
生理食塩液	10mL													
サイメリン	100mg /生食 10mL×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射 水 2mL に溶解	室温	遮光	微黄色 (溶解)	5.6	—	100%	—	—	—	—	90)
5%ブドウ 糖液	500mL													
セファロチン (ケフリン)	500mg	200mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	8h 後 変化 なし	—	—	—	48)
5%ブドウ糖 液	500mg													
セロトーン注	10mg /2mL	5mg (0.02mg/mL)	5mg×1 を注射 水 2mL に溶解	室温 (22± 2°C)	—	溶解	6.3	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 6.5	—	24h 後 99.0 %	69)
生理食塩液	250mL													
セロトーン注	10mg /2mL	5mg (0.05mg/mL)	5mg×1 を注射 水 2mL に溶解	室温 (22± 2°C)	—	淡黄色 (溶解)	6.2	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 5.9	—	24h 後 99.7 %	69)
生理食塩液	100mL													
セロトーン注	10mg /2mL	5mg (0.05mg/mL)	5mg×1 を注射 水 2mL に溶解 後、生 食に溶 解、内 2mL を使 用	室温 (22± 2°C)	—	溶解	4.3	—	100%	—	—	—	—	69)
生理食塩液	100mL													

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結果								参考文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶解直後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
ゾピラックス (静注用)	250mg ×1	50mg (0.42mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (22± 2°C)	—	淡黄色 (溶解)	10.2	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 10.1	—	24h 後 101.1 %	92)
生理食塩液	100mL													
ゾフラン	4mg /2mL×1	1mg	注射水 に溶解	23±4°C	—	淡黄色 (溶解)	4.4	—	100%	—	—	—	—	70)
生理食塩液	2mL													
ゾフラン	4mg /2mL×1	50mg	注射水 に溶解	23±4°C	—	淡黄色 (溶解)	6.7	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 6.61	—	24h 後 102.1 %	70)
生理食塩液	100mL													
ゾフラン	3mg /1.5mL	50mg	—	22.5± 1°C	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	—	24h 後ゾ フラン： 98.3 % MTX:1 00%	48)
5%ブドウ糖 液	98.5mL													
ゾフラン	30mg /15mL	50mg	—	22.5± 1°C	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	24h 後 98.2 %	24h 後ゾ フラン： 98.6 %	48)
5%ブドウ糖 液	85mL													
ゾフラン	3mg /1.5mL	600mg	—	22.5± 1°C	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	24h 後 98.2 %	24h 後ゾ フラン： 96.9 %	48)
5%ブドウ糖 液	98.5mL													
ゾフラン	30mg /15mL	600mg	—	22.5± 1°C	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	24h 後 97.4 %	24h 後ゾ フラン： 98.5 %	48)
5%ブドウ糖 液	85mL													

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参 考 文 献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
ソル・ コーテフ	15mg	12mg+シタラ ビン30mg	—	25℃	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	24h 後 99.8 %	24h 後ソ ル・ コー テフ : 97.5 % シタ ラビ ン: 98.8 %	48)
生食、5%ブ ドウ糖液、乳 酸リンゲル	12ml													
ソル・ コーテフ	25mg /5mL	12mg+シタラ ビン50mg	—	25℃	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	24h 後 99.9 %	24h 後ソ ル・ コー テフ : 97. 3% シタ ラビ ン: 98.3 %	48)
生食、5%ブ ドウ糖液、乳 酸リンゲル	12ml													
タキソール	120mg /生食 20mL	50mg	50mg を 注射水 20mL に溶解	室温 (23± 2℃)	散光 (500 Lux)	乳白色 へイズ	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 変化 なし	48)
生理食塩液	500mL													
タケスリン	100mg	5mg (0.1mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	—	—	溶解	4.9	—	100%	—	24h 後 4.30	—	24h 後 86.7 % (HPLC )	93)
5%ブドウ糖 液	50mL													
チェナム	0.5g	50mg	50mg を 注射水 5mL に溶解	室温 (25℃)	—	溶解	—	—	—	12h 後 変化 なし	—	—	—	48)
生理食塩液	100mL													
テイロック	10mg/ 4mL	50mg	—	室温 (25℃)	遮光	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 98.1 %	48)
生理食塩液	150mL													

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結果								参考文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶解直後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
ナベルピン	40mg/ 4mg	5mg	—	室温	散光 下	—	—	—	—	3h 後 変化 なし	—	—	3h 後 ピノ レル ピン: 97 .1%	48)
生理食塩液	100mL													
ナベルピン	40mg/ 4mg	5mg	—	室温	散光 下	—	—	—	—	3h 後 変化 なし	—	—	3h 後 ピノ レル ピン: 100 %	48)
5%ブドウ 糖液	100mL													
ノイセフ (ケニセフ)	1g	5mg	生食 100mL で溶解	—	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	77)
生理食塩液	10mL													
ノバントロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(25 ±2°C)	—	暗緑色	5.6	—	100%	24h 後 沈殿	24h 後 5.5	—	24h 後 59.8 %	94)
KN 補液 3B	500mL													
ノバントロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(25 ±2°C)	—	暗緑色 (溶解)	5.2	—	100%	24h 後 沈殿	24h 後 5.2	—	24h 後 87.9 %	94)
ソリタ T-3 号	500mL													
ノバントロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(25 ±2°C)	—	暗緑色 混濁	4.6	—	100%	24h 後 混濁	24h 後 4.6	—	24h 後 98.7 %	94)
フィジオゾ ール 3 号	500mL													
ノバントロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(25 ±2°C)	—	暗緑色 (溶解)	4.5	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	—	24h 後 93.8 %	94)
プラスアミノ	500mL													
ノバントロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温(25 ±2°C)	—	暗緑色 (溶解)	4.9	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 4.9	—	24h 後 100.0 %	94)
ポタコール R	500mL													
強力 ビスラーゼ (VB2)	10mg	5mg (0.01mg/mL)	—	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	—	—	—	—	—	—	—	89)
ソリタ T-3 号	500mL													
ビタノイリン (複合 VB)	50mg	5mg (0.01mg/mL)	—	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	—	—	—	—	—	—	—	89)
ソリタ T-3 号	500mL													

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し



配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参考 文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
塩酸ヒドロ キシジン (アタラク クス)	50mg /mL	100mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	—	—	48)
5%ブドウ糖 液	100mL													
ピノルビン (テラルビ シン)	20mg×1	50mg (0.09mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (25± 1℃)	蛍光 灯下 (500 Lux)	溶解	6.7	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6.4	—	24h 後 88.5 %	95)
5%ブドウ糖 液	500mL													
ピノルビン (テラルビ シン)	20mg×1	50mg (0.09mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (25± 1℃)	蛍光 灯下 (500 Lux)	溶解	5.8	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 5.8	—	24h 後 94.8 %	95)
KN 補液 3B	500mL													
ピノルビン (テラルビ シン)	20mg×1	50mg (0.09mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (25± 1℃)	蛍光 灯下 (500 Lux)	溶解	5.2	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 5.2	—	24h 後 93.9 %	95)
ソリタ T-3 号	500mL													
ピノルビン (テラルビ シン)	20mg×1	50mg (0.09mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (25± 1℃)	蛍光 灯下 (500 Lux)	溶解	6.1	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6.1	—	24h 後 95.1 %	95)
プロテアミ ン XT 注	500mL													
ビクロック ス (アシク ロビル)	125mg /生食 50mL	25mg	—	室温	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	48)
生理食塩液	500mL													
5-FU	250mg	5mg (0.01mg/mL)	—	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	—	—	—	—	—	—	—	91)
ソリタ T-3 号	500mL													
5-FU	125mg	100mg	—	—	—	溶解	—	—	—	化学変 化あり 配合 不可	—	—	—	48)
5%ブドウ糖 液	500mL													
ファースト シン	1g	200mg	—	—	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 94.6 %	48)
生理食塩液	100mL													
ファルモル ビスン	10mg /注射水 5mL×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (16- 25℃)	—	溶解	5.2	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 5.3	—	24h 後 102. 7%	96)
ソリタ T-3 号	500mL													

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結果								参考文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶解直後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
ファルモル ピシン	10mg /注射水 5mL×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (16- 25°C)	-	溶解	6.6	-	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 6.6	-	24h 後 104.6 %	96)
5%ブドウ糖 液	500mL													
ファルモル ピシン	10mg /注射水 5mL×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (16- 25°C)	-	溶解	6.1	-	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 6.1	-	24h 後 106.4 %	96)
プロテアミ ンXT注	500mL													
フサン	60mg (10mg/注 射水2mL ×6)	20mg (0.04mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解×4	室温(21 ±4°C)	-	淡黄色 (溶解)	5.4	-	-	24h 後 混濁	24h 後 5.4	-	-	97)
KN 補液 3B	500mL													
フサン	120mg (10mg/注 射水2mL ×12)	20mg (0.04mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に 溶解×4	室温(21 ±4°C)	-	黄色(溶 解)	5.3	-	-	24h 後 沈殿	24h 後 5.2	-	-	97)
KN 補液 3B	500mL													
フサン	60mg (10mg/注 射水2mL ×6)	20mg (0.04mg/mL)	20mg を 注射水 8mL に溶解	室温(21 ±4°C)	-	淡黄色 (溶解)	5.1	-	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 5.1	-	24h 後 99.8 %	97)
ソリタ T-3 号	500mL													
フサン	120mg (10mg/注 射水2mL ×12)	20mg (0.04mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に 溶解×4	室温(21 ±4°C)	-	黄色(溶 解)	5.0	-	-	24h 後 黄色 沈殿	24h 後 5.0	-	-	97)
ソリタ T-3 号	500mL													
フサン	120mg (10mg/注 射水2mL ×12)	20mg (0.04mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に 溶解×4	室温(21 ±4°C)	-	黄色(溶 解)	4.2	-	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 4.6	-	24h 後 98.7 %	97)
5%ブドウ 糖液	500mL													
フサン	120mg (10mg/注 射水2mL ×12)	20mg (0.04mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に 溶解×4	室温(21 ±4°C)	-	黄色(溶 解)	4.5	-	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	-	24h 後 97.4 %	97)
フィジオ ゾール 3 号	500mL													
フラビタン (VB2)	10mg	5mg (0.01mg/mL)	-	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	-	-	-	-	-	-	-	89)
ソリタ T-3 号	500mL													

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、-：データ無し

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結 果								参 考 文 献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶 解 直 後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
水溶性 プレドニン	20mg	5mg (0.01mg/mL)	—	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	—	—	—	—	—	—	—	89)
ソリタ T-3 号	500mL													
リン酸プレド ニゾロンナト リウム	100mg	100mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	両剤と も UV 変 化あり	—	—	—	48)
5%ブドウ 糖液	400mL													
メロペン	0.5g	50mg	—	室温(25 ±2°C)	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 87.6 %	48)
生理食塩液	100mL													

MTX：メソトレキセート、注射水：注射用蒸留水、生食：生理食塩液、ブドウ糖液：5%ブドウ糖液  
溶解液：添付溶解液、—：データ無し

薬剤名及び会社名は配合変化試験実施時のものである。

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

**製造販売**

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

