

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
メトトレキサート注射液

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

METHOTREXATE[®] INJECTION 200mg・1000mg

剤形	水性注射液
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	メソトレキセート点滴静注液200mg： 1バイアル中 日局 メトトレキサート200mg含有 メソトレキセート点滴静注液1000mg： 1バイアル中 日局 メトトレキサート1000mg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・輸入承認年月日： メソトレキセート点滴静注液200mg 2008年 3月14日（販売名変更による） メソトレキセート点滴静注液1000mg 2012年 8月15日 薬価基準収載年月日： メソトレキセート点滴静注液200mg 2008年 6月20日（販売名変更による） メソトレキセート点滴静注液1000mg 2012年12月14日 販売開始年月日： メソトレキセート点滴静注液200mg 1988年8月 メソトレキセート点滴静注液1000mg 2013年2月14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 https://www.pfizermedicalinformation.jp

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

I. 概要に関する項目	1
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	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	7
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	9
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）	9
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
V. 治療に関する項目	11
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	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移	16
2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
4. 吸収	18
5. 分布	19

6. 代謝	20
7. 排泄	20
8. トランスポーターに関する情報	21
9. 透析等による除去率	21
10. 特定の背景を有する患者	21
11. その他	21
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
7. 相互作用	26
8. 副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	40
IX. 非臨床試験に関する項目	41
1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	41
X. 管理的事項に関する項目	43
1. 規制区分	43
2. 有効期間	43
3. 包装状態での貯法	43
4. 取扱い上の注意	43
5. 患者向け資材	43
6. 同一成分・同効薬	43
7. 国際誕生年月日	43
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	44
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	44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
11. 再審査期間	44
12. 投薬期間制限に関する情報	44
13. 各種コード	44
14. 保険給付上の注意	45
XI. 文献	46
1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	48
XII. 参考資料	49
1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	55
XIII. 備考	60
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	60
2. その他の関連資料	61

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対しても臨床上的効果があることが確認された。その後、本剤と抗葉酸代謝拮抗剤であるロイコボリン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。メソトレキセート注射液 200mg は、メトトレキサート・ロイコボリン救援療法に専用の高用量製剤として 1987 年 12 月 15 日に承認を受け、2008 年 3 月 14 日に販売名がメソトレキセート点滴静注液 200mg に変更された。さらに、一度に大量に投与するための高用量製剤の要望を学会等より受けて、メソトレキセート点滴静注液 1000mg は 2012 年 8 月 15 日に承認を受けた。

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・ロイコボリン救援療法において、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の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）

(3) 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、尿細管壊死、重症ネフロパシー、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. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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材、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材	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

該当しない

(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

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

(2) 洋名

METHOTREXATE INJECTION 200mg
METHOTREXATE INJECTION 1000mg

(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）

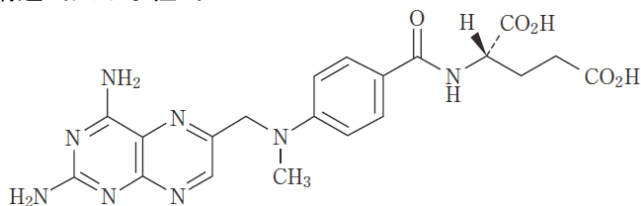
(2) 洋名（命名法）

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：C₂₀H₂₂N₆O₅

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

$pK_a = 4.84、5.51^{1)}$

(6) 分配係数

油－水間 0.0002²⁾

(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

確認試験法

日局「メトトレキサート」による。

(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

日局「メトトレキサート」による。

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

水性注射液

(2) 製剤の外観及び性状

1 バイアル中

販売名	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
外観		
	無色透明のガラス瓶	
性状	黄色澄明の水性注射液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：8.0～9.0

浸透圧比：約 0.9（生理食塩液に対する比）

(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：無

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	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
容量	8mL	40mL
有効成分	1 バイアル中 日局 メソトレキサート 200mg	1 バイアル中 日局 メソトレキサート 1000mg
添加剤	pH 調節剤 等張化剤	

*1mL 中にメソトレキサート 25mg を含有する。

(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

メソトレキセート点滴静注液 200mg

保存条件：室温、遮光、バイアル

試料 NO	項目	保存期間					
		試験開始時	0.5 年	1 年	1.5 年	2 年	3 年
214A	外観 力価 (%)	規格内 100	規格内 96.1	規格内 98.6	規格内 99.1	規格内 95.4	規格内 94.7
219A	外観 力価 (%)	規格内 100	規格内 98.9	規格内 100.3	規格内 95.4	規格内 95.6	規格内 94.0
220A	外観 力価 (%)	規格内 100	規格内 101.2	規格内 99.4	規格内 96.0	規格内 95.6	規格内 94.8

規格 本品は黄色澄明の液である。

メソトレキセート点滴静注液 1000mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
加速試験	40℃±1℃/ 75%RH±5%RH	無色透明ガラスバイアル/ ブチルゴム、アルミニウムキャップ	6 ヶ月	いずれの測定項目においても規格内。

測定項目：性状、確認試験^{a)}、pH、エンドトキシン^{a)}、採取容量^{a)}、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌^{a)}、含量^{a)}
a) 開始時及び 6 ヶ月に測定

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 ² 以上	メソトレキセ ート点滴静注 液 200mg 及び 1000mg	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

調製法：

希釈して用いる場合には、本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液等に加えて 250～500mL となるように調製する。「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性：

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

「X III-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

メソトレキセート点滴静注液 200mg：1 バイアル

メソトレキセート点滴静注液 1000mg：1 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

無色透明のガラス瓶

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・ロイコボリン救援療法

○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

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・ロイコボリン救援療法

・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、ロイコボリンの投与を行う^{注)}。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、ロイコボリンの投与を行う^{注)}。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) ロイコボリンの投与は、メトトレキサート投与終了後、通常、3時間後よりロイコボリンとして 15mg を3時間毎に9回静脈内注射、以後6時間毎に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ロイコボリンの用量を増加し、投与期間を延長する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（注射液の調製法）

希釈して用いる場合には、本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖液等に加えて250～500mLとなるように調製する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

該当しない

(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

該当資料なし

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

該当資料なし

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

該当しない

(7) その他

＜メトトレキサート・ロイコボリン救援療法＞

注射用メソトレキセート 50mg の承認申請に添付した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。³⁾

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。⁴⁾

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。⁴⁾

注) 本剤のメトトレキサート・ロイコボリン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。

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

・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、ロイコボリンの投与を行う注)。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、ロイコボリンの投与を行う注)。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) ロイコボリンの投与は、メトトレキサート投与終了後、通常、3 時間後よりロイコボリンとして 15mg を 3 時間毎に 9 回静脈内注射、以後 6 時間毎に 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ロイコボリンの用量を増加し、投与期間を延長する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（注射液の調製法）

希釈して用いる場合には、本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液等に加えて 250～500mL となるように調製する。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

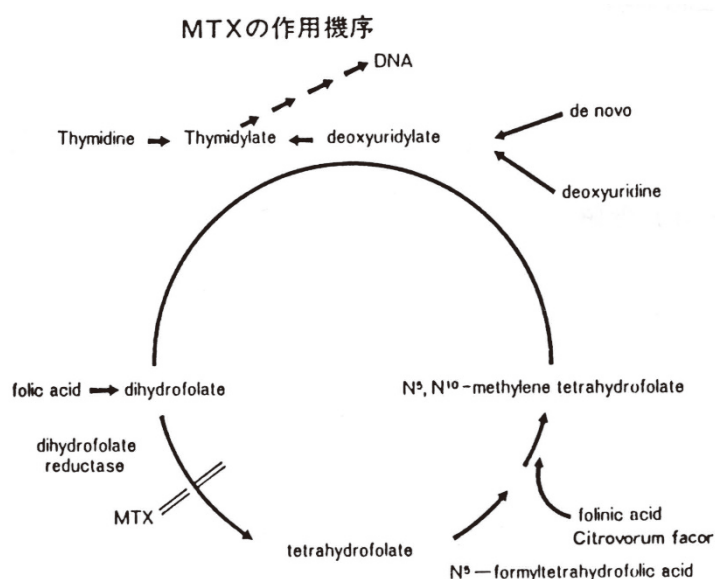
(1) 作用部位・作用機序

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に還元させる酵素 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。^{5~7)}

また、ロイコボリン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。^{8), 9)}

＜メトトレキサート・ロイコボリン救援療法＞

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ロイコボリンを投与し、能動的にロイコボリンを取り込むことのできる正常細胞を救援する。^{6、7)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

最高血中濃度到達時間

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

約 2 時間 (6 時間点滴の場合) ¹⁰⁾ (外国人データ)

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

(参考)

- 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・ロイコボリン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 1×10^{-5} mol/L 以上を示し、72 時間後に 1×10^{-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、 1×10^{-7} mol/L 以下を示した。¹¹⁾
- 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・ロイコボリン救援療法を施行し、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 1×10^{-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 8.15×10^{-7} mol/L、75～100mg/kg 群では 2.73×10^{-6} mol/L を示し、24 時間後はそれぞれ、 4.59×10^{-7} mol/L、 5.47×10^{-7} mol/L であった。以後漸減し、72 時間後にはいずれも 1×10^{-7} mol/L 以下に低下した。¹²⁾
- ③ 小児悪性腫瘍患者 24 例にメトトレキサート・ロイコボリン救援療法としてメトトレキサートの $750 \sim 9000$ mg/m² 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 $750 \sim 1500$ mg/m² 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 1.47×10^{-6} mol/L、 1.92×10^{-7} mol/L、 1.26×10^{-7} mol/L、投与量 $2250 \sim 3000$ mg/m² 群 (延べ 68 回) ではそれぞれ 1.37×10^{-6} mol/L、 1.95×10^{-7} mol/L、 1.08×10^{-7} mol/L、投与量 9000 mg/m² 群 (延べ 13 回) ではそれぞれ 1.52×10^{-6} mol/L、 1.54×10^{-7} mol/L、 0.97×10^{-7} mol/L であった。¹³⁾

(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 1×10^{-5} モル濃度、48 時間値で 1×10^{-6} モル濃度、72 時間値で 1×10^{-7} モル濃度であるので危険限界以上の濃度の際はロイコボリンの増量投与・ロイコボリン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¹⁴⁾

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¹⁴⁾

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 _{dc} (mL)	54063.9	32364.9	45721.7	53111.7
V _{dss} (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 _{dc} (mL)	27814	26856.2	23069.4
V _{dss} (mL)	29984.3	29580.8	25612.2

V_{dc} : セントラルコンパートメントの分布容積
V_{dss} : 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。¹⁵⁾

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¹⁴⁾

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

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

投与量の0.01%移行する。¹⁶⁾ (外国人データ)

(4) 髄液への移行性

「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度②」の項参照

(5) その他の組織への移行性

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、近位尿再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¹⁷⁾

肺 : $1.4 \sim 3.3 \times 10^{-7}$ モル

心筋 : 1.0×10^{-7} モル

肝 : 2.5×10^{-7} モル

腎 : 1.0×10^{-5} モル

(6) 血漿蛋白結合率¹⁸⁾

(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^{15), 19)}

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 ¹⁰ -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¹⁵⁾

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

(1) 排泄部位及び経路

主に腎臓

(2) 排泄率

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。^{13)、*)}

* 社内資料

(3) 排泄速度

0.7～8.4g/m²の投与量において pH7 で 0.1～1.8mL/min/m²であった。²⁰⁾

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。

(1) 腹膜透析

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みられない。²¹⁾ (外国人データ)

(2) 血液透析

4時間で10.8%であった。²²⁾

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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・ロイコボリン救援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。

<解説>

メトトレキサート・ロイコボリン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、ロイコボリン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。

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 について：

メトトレキサート・ロイコボリン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

- 8.1 骨髓機能抑制、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。
- 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 1×10^{-5} モル濃度、48 時間の濃度が 1×10^{-6} モル濃度、72 時間の濃度が 1×10^{-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、ロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救援投与の延長等の処置を行うこと。[11.1.2、11.1.4、11.1.5、14.3.2、14.3.3 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 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。[14.2.2、14.2.3 参照]
- 8.5 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。
- 8.6 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]

<解説>

8.1 について：

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ロイコボリンの増量投与・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、ほぼ同じ見解のことが多い。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 1×10^{-5} モル濃度、48 時間後でおおよそ 1×10^{-6} モル濃度及び、72 時間後でおおよそ 1×10^{-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 について：

「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 28 例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 について：

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。

8.5 について：

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。

8.6 について：

「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照

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。[8.6、11.1.4参照]

<解説>

9.1.1～9.1.3 について：

メトトレキサートは骨髄抑制や細菌、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 について：

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。
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	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	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		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		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		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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。^{23～26)} 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。

*：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²⁷⁾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

(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**（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（冷感、呼吸困難、血圧低下等）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し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.2 **骨髄抑制**（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ので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 **感染症**（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。
- 11.1.4 **劇症肝炎、肝不全**（いずれも頻度不明）：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ので、頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.5 **急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー**（いずれも頻度不明）：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ので、頻回に腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 **間質性肺炎、肺線維症、胸水**（いずれも頻度不明）：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）**（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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（5%未満）、壊死性腸炎**（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、観察を十分に行い、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。
- 11.1.9 **腭炎**（頻度不明）：腭炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11.1.10 **骨粗鬆症**（頻度不明）：骨粗鬆症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.12 **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 について：

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、「肺炎」、「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 について：

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 について：

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 について：

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 について：

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 について：

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 について：

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 について：

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 について：

「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 について：

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、メソトレキサート製剤（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	進行性多巣性白質脳症 投与約 17年前 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。 投与開始日 MTX製剤 12mg/週の投与を開始した。 投与約 10年目 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。 (入院日) 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。 年月日不明 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。 (入院中) 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。 年月日不明 CSFのPCR検査は検出不能となった。 (退院5ヵ月後) 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	進行性多巣性白質脳症、クリプトコッカス性髄膜炎 投与開始日 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。 投与約 4年後 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。 投与約 7年後 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。	

			投与約 8年後 (入院日) 年月日不明 (入院 2 日目) 年月日不明 (入院 5 日目) 年月日不明 (退院 8 週後) (投与中止日) 中止 3 週後 (再入院 3 週後) 中止 4 週後 (再入院 4 週後) 中止 8 週後 (再入院 8 週後) 中止 16 週後 (再退院 2 ヶ月後)	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س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。
--	--	--	---	---

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/ μ 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/ μ 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				
	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、A1-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	膀胱炎、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) 使用成績調査を含む²⁸⁾

◆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において副作用集計対象となった 222 例中、212 例 (95.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは食欲不振 (77.0%)、嘔気・嘔吐 (71.2%)、ALT (GPT) 上昇 (43.7%)、AST (GOT) 上昇 (35.6%) 等であった。

[再審査終了時の集計²⁸⁾]

なお、本項には自発報告等副作用発現頻度が算出できない副作用報告を含む。

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)
頻 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)
頻 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)

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・ロイコボリン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 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

外国で過量投与時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。

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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 療法開始前、療法中の注意

14.2.1 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、骨髓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。

14.2.2 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ロイコボリン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/m²/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。〔8.4 参照〕

14.2.3 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ロイコボリンの救援投与終了まで経口又は静脈内投与すること。〔8.4 参照〕

14.3 療法中、療法後の注意

14.3.1 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。

14.3.2 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。〔8.1 参照〕

14.3.3 ロイコボリン救援投与開始 72 時間後もメトトレキサートの血中濃度が 1×10^{-7} モル濃度以上の場合には、血中濃度が 1×10^{-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ロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救援投与の延長等の処置を行うこと。〔8.1 参照〕

14.3.4 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 の水にロイコボリン 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）。

14.3.5 メトトレキサートの高い血中濃度持続による重篤な骨髓抑制、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ロイコボリン救援投与を実施すること。

14.3.6 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。

<解説>

14.1 について：

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。

14.2.1 について：

メトトレキサート・ロイコボリン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。

14.2.2 について：

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・ロイコボリン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。

14.2.3 について：

メトトレキサート・ロイコボリン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・ロイコボリン救援療法を施行する際にかかせぬ薬剤の一つである。メトトレキサート・ロイコボリン救援療法施行中に、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、チアジド系利尿剤（クロロチアジド、トリクロルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジドなど）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。

14.3.1 について：

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法では、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。

14.3.2 について：

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）²⁹⁾ の概要は以下の通りである。

骨肉腫症例 40 例に合計 256 回注入（1 回 50～350mg/kg6 時間）	165 回-48 時間値 ($0.97 \times 10^{-6}\text{M}$) (毒性発現せず)	- 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ーとなる。 48 時間値が $1 \times 10^{-6}\text{M}$ 以上の場合、危険性が高い。
	66 回-48 時間値 ($1.20 \times 10^{-6}\text{M}$) (軽度の毒性発現)	
	18 回-48 時間値 ($1.25 \times 10^{-6}\text{M}$) (中等度の毒性発現)	
	7 回-48 時間値 ($8.45 \times 10^{-6}\text{M}$) (重篤な毒性発現)	

14.3.3 について：

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法の〔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} モル濃度以下になるまで、十分な水分の補給、尿のアルカリ化とロイコボリンの救援投与が必要である。

14. 3. 4 について：

ロイコボリンは口内潰瘍、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ロイコボリン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、ロイコボリン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. 3. 5 について：

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ロイコボリンで救援する (massive rescue) 方法を考慮する。

14. 3. 6 について：

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。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

メトトレキサート・ロイコボリン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+ロイコボリン	軽度変化	軽度変化	変動なし	著しい変化なし
300mg/kg+ロイコボリン	軽度変化	軽度変化	変動なし	著しい変化なし
500mg/kg+ロイコボリン	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+ロイコボリン及び 300mg/kg+ロイコボリン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。ロイコボリン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+ロイコボリン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（LD₅₀、mg/kg）

種 投与経路	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 ₅₀ (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

メトトレキサートを妊娠 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がみられ、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。³⁰⁾

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、精子形成期におよ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：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

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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：2 年又は 3 年

(「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：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：なし

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、注射用メソトレキセート 50mg、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 (米国)

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

メソトレキセート点滴静注液 200mg

履歴	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
旧販売名 メソトレキセート 注射液 200mg	1987 年 12 月 15 日		1988 年 6 月 3 日	1988 年 8 月
販売名変更 メソトレキセート 点滴静注液 200mg	2008 年 3 月 14 日	22000AMX00979	2008 年 6 月 20 日	2008 年 6 月 20 日

メソトレキセート点滴静注液 1000mg

	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
メソトレキセート 点滴静注液 1000mg	2012 年 8 月 15 日	22400AMX00984	2012 年 12 月 14 日	2013 年 2 月 14 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果 1989 年 12 月 20 日（終了）

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
メソトレキセート 点滴静注液 200mg	4222400A1036	4222400A1036	109056702	620007515
メソトレキセート 点滴静注液 1000mg	4222400A2024	4222400A2024	122213501	622221301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Liegler, D. G. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1969, 10 (6) : 849-857 (PMID : 5349626)
- 2) 松岡 初文ほか：臨床血液. 1986, 27 (10) : 1856-1861
- 3) 福間 久俊ほか：癌と化学療法. 1980, 7 (9) : 1641-1652
- 4) 木村 禰代二ほか：癌と化学療法. 1982, 9 (3) : 421-432
- 5) Bleyer, W. A. : Cancer. 1978, 41 (1) : 36-51 (PMID : 342086)
- 6) Djerassi, I. et al. : Clin Pediatr (Phila) . 1966, 5 (8) : 502-509
- 7) Jaffe, N. et al. : Cancer. 1973, 31 (6) : 1367-1373 (PMID : 4541163)
- 8) Goldman I D. : Cancer Treatment Reports. 1981, 65 (Suppl. 1) : 13-17 (PMID : 6173119)
- 9) 田口博國：臨床血液. 1981, 22 (11) : 1687-1699
- 10) Wang, Y-M. et al. : Med Pediatr Oncol. 1978, 4 (3) : 221-229 (PMID : 308151)
- 11) 高田 典彦ほか：癌と化学療法. 1980, 7 (6) : 994-1001
- 12) 藤本 孟男ほか：癌と化学療法. 1979, 6 (Suppl. 2) : 279-286
- 13) 佐々木 邦明ほか：日本癌治療学会誌. 1979, 14 (6) : 988-996
- 14) 中島 章博ほか：JJSH. 1983, 19 (10) : 873-876
- 15) 細谷 亮太ほか：癌と化学療法. 1981, 8 (9) : 1325-1334
- 16) Vorherr, H. : Postgrad Med. 1974, 56 (4) : 97-104 (PMID : 4606454)
- 17) 山脇 慎也ほか：癌と化学療法. 1980, 7 (9) : 1653-1663
- 18) Skibinska, L. et al. : Pol Pharmacol Pharm. 1990, 42 (2) : 151-157 (PMID : 2274472)
- 19) 藤田 浩：抗癌剤の薬理動態 メディカルレビュー社. 1986 : 37-46
- 20) Sasaki, K. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1984, 13 (1) : 9-13 (PMID : 6733846)
- 21) Ahmad, S. et al. : Arch Intern Med. 1978, 138 (7) : 1146-1147 (PMID : 666479)
- 22) 山本 富男ほか：日本腎臓学会誌. 1987, 29 (12) : 1555
- 23) Santucci, R. et al. : Anticancer Research. 2010, 30 (3) : 963-965 (PMID : 20393020)
- 24) Santucci, R. et al. : Anticancer Research. 2010, 30 (9) : 3807-3810 (PMID : 20944174)
- 25) Joerger, M. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2006, 62 (1) : 71-80 (PMID : 16842380)
- 26) Suzuki, K. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2009, 67 (1) : 44-49 (PMID : 19076159)
- 27) Turner, S. L. et al. : Radiother Oncol. 1996, 41 (1) : 21-29
- 28) 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]
- 29) Perez C et al. : Cancer Clin Trials. 1978, 1 (2) : 107-11 (PMID : 316368)
- 30) Skalko, R. G. et al. : Teratology. 1974, 9 (2) : 159-163 (PMID : 4824746)
- 31) 吉野 信次ほか：注射薬配合変化早見 2005 第8版. 2005 : 509-511
- 32) 福嶋 裕行ほか：注射剤の配合変化 第2版. 2002 : 1844-1854
- 33) 長谷川 晋ほか：化学療法の領域. 1992, 8 (8) : 1561-1565
- 34) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1985, 21 (2) : 305
- 35) 峰 正俊ほか：月刊薬事. 1980, 22 (4) : 723-730
- 36) 幸保 文治：医薬ジャーナル. 1980, 16 (10) : 1705-1711
- 37) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1990, 26 (1) : 107-124
- 38) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1988, 24 (6) : 1261-1280
- 39) 幸保 文治：医薬ジャーナル. 1986, 22 (9) : 1863-1882
- 40) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1988, 24 (12) : 2735-2755

- 41) 幸保 文治：医薬ジャーナル. 1986, 22 (4) : 801-808
- 42) 幸保 文治：医薬ジャーナル. 1988, 24 (2) : 359-372
- 43) 峰 正俊ほか：月刊薬事. 1986, 28 (7) : 1519-1524
- 44) 神田 真吾ほか：新薬と臨床. 1980, 30 (3) : 530-545
- 45) 幸保 文治ほか：新薬と臨床. 2003, 52 (12) : 1594-1630
- 46) 下川 正見ほか：注射薬配合変化早見. 1992 : 58
- 47) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1990, 26 (10) : 2270-2288,
- 48) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1986, 22 (6) : 1225-1227
- 49) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1986, 22 (2) : 371-383
- 50) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1989, 25 (6) : 1287-1314
- 51) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1987, 23 (1) : 164-191
- 52) 神田 真吾ほか：医学と薬学. 1985, 13 (2) : 453-464
- 53) 幸保 文治：医薬ジャーナル. 1980, 16 (6) : 996-1012
- 54) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1994, 30 (3) : 897-905
- 55) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1993, 29 (11) : 2473-2481
- 56) 海野 勝男ほか：薬事新報. 1980, 1052 : 88-92
- 57) 石坂 真由美ほか：基礎と臨床. 1992, 26 (4) : 1661-1666
- 58) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1988, 24 (8) : 1729-1746
- 59) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1987, 23 (8) : 1649-1672
- 60) 村瀬 勢津子ほか：病院薬学. 1987, 13 (4) : 244-260
- 61) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1982, 18 (5) : 847-871
- 62) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1987, 23 (9) : 1879-1891
- 63) 幸保 文治：医薬ジャーナル. 1989, 25 (11) : 2613-2629
- 64) 高杉 益充：化学療法の領域. 1997, 13 (5) : 959-963
- 65) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1985, 21 (10) : 2089-2100
- 66) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1982, 18 (2) : 302-316
- 67) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1983, 19 (4) : 761-774
- 68) 幸保 文治：医薬ジャーナル. 1987, 23 (10) : 2167-2198
- 69) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1984, 20 (11) : 2169-2179
- 70) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1983, 19 (2) : 393-400
- 71) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1987, 23 (4) : 802-827
- 72) 幸保 文治：医薬ジャーナル. 1986, 22 (4) : 809-823
- 73) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1982, 18 (7) : 1259-1267
- 74) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1982, 18 (4) : 655-671
- 75) 山路 昭ほか：病院薬学. 1982, 8 (5) : 354-358
- 76) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1988, 24 (3) : 601-613
- 77) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1988, 24 (1) : 119-144
- 78) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1986, 22 (3) : 609-615
- 79) 神代 昭ほか：薬剤学. 1983, 43 (1) : 76-86
- 80) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1987, 23 (11) : 2427-2436
- 81) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1988, 24 (9) : 1995-2006
- 82) 幸保 文治：医薬ジャーナル. 1990, 26 (2) : 344-349
- 83) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル. 1989, 25 (8) : 1793-1816

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 12 月現在、英国、米国及び豪州等で発売されている。

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	Acute Lymphoblastic Leukemia Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) as part of a combination chemotherapy regimen. Meningeal Leukemia: Prophylaxis and Treatment Methotrexate Injection is indicated for the prophylaxis and treatment of meningeal leukemia in adult and pediatric patients. Non-Hodgkin Lymphoma Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults and pediatric patients with Non-Hodgkin lymphoma. Osteosarcoma Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults and pediatric patients with osteosarcoma as part of a combination chemotherapy regimen. Breast Cancer Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with breast cancer as part of a combination chemotherapy regimen. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with squamous cell carcinoma of the head and neck as a single-agent. Gestational Trophoblastic Neoplasia Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with

	gestational trophoblastic neoplasia (GTN) as part of a combination chemotherapy regimen. Rheumatoid Arthritis Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with rheumatoid arthritis (RA). Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Methotrexate Injection is indicated for the treatment of pediatric patients with polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA). Psoriasis Methotrexate Injection is indicated for the treatment of adults with severe psoriasis.
用法及び用量	Important Dosage and Safety Information 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. • Verify pregnancy status in females of reproductive potential before starting Methotrexate Injection. • 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/m² or greater (e.g., high-dose). • Consider leucovorin rescue for patients receiving Methotrexate Injection doses between 100 mg/m² to less than 500 mg/m² (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.

	- 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/m² 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/m²/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/m² to 8000 mg/m² intravenously. When used as a single agent, recommended dosages include 8,000 mg/m² 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/m² or 3,000 mg/m² 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/m² as an intravenous infusion over 4 hours as a single agent or in combination with immunochemotherapy at doses ranging from 3,000 mg/m² to 8,000 mg/m² 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/m² (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/m² 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/m² 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/m² to 200 mg/m² 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/m² 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/m² once weekly administered subcutaneously or intramuscularly, with escalation to achieve optimal response. Dosages over 30 mg/ m² 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. Recommended Dosage for Psoriasis The recommended dosage of Methotrexate Injection is 10 mg to 25 mg intramuscularly or intravenously once weekly until adequate response is achieved. 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. Administer folic acid or folinic acid to reduce the risk of methotrexate adverse reactions. Dosage Modifications for Adverse Reactions Discontinue Methotrexate Injection for • Anaphylaxis or other severe hypersensitivity reactions • Lymphoproliferative disease Withhold, dose reduce or discontinue Methotrexate Injection as appropriate for: • Myelosuppression Withhold or discontinue Methotrexate Injection as appropriate for: • Serious infections • Renal toxicity • Hepatotoxicity • Neurotoxicity • Gastrointestinal toxicity • Pulmonary toxicity • Dermatologic reactions
--	---

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・ロイコボリン救援療法

○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

【用法及び用量】

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

・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、ロイコボリンの投与を行う^{注)}。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、ロイコボリンの投与を行う^{注)}。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) ロイコボリンの投与は、メトトレキサート投与終了後、通常、3時間後よりロイコボリンとして15mgを3時間毎に9回静脈内注射、以後6時間毎に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ロイコボリンの用量を増加し、投与期間を延長する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（注射液の調製法）

希釈して用いる場合には、本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖液等に加えて250～500mLとなるように調製する。

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）

本邦における禁忌及び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)	Pregnancy <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. Data Human Data 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. Lactation <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 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)	Pediatric Use 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. The 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. <u>Leukemia/Lymphoma</u> 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/m²).
英国の SPC (Methotrexate 25mg/ml Injection) (2022 年 3 月)	4.2 Posology and method of administration Adults and children Antineoplastic Chemotherapy Methotrexate is active orally and parenterally. Methotrexate Injection may be given by the intramuscular, intravenous, intraarterial or intrathecal routes. Note: Only the 50 mg/2 ml presentation should be used for the intrathecal route of administration to prevent accidental overdose. Dosage is related to the patient's body weight or surface area. Methotrexate has been used with beneficial effect in a wide variety of neoplastic diseases, alone and in combination with other cytotoxic agents. Choriocarcinoma and Similar Trophoblastic Diseases Methotrexate is administered orally or intramuscularly in doses of 15-30 mg daily for a 5 day course. Such courses may be repeated 3-5 times as required, with rest periods of one or more weeks interposed between courses until any manifesting toxic symptoms subside. The effectiveness of therapy can be evaluated by 24 hours quantitative analysis of urinary chorionic gonadotrophin hormone (HCG). Combination therapy with other cytotoxic drugs, has also been reported as useful. Hydatidiform mole may precede or be followed by choriocarcinoma, and methotrexate has been used in similar doses for the treatment of hydatidiform mole and chorioadenoma destruens.

	Breast Carcinoma Prolonged cyclic combination with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil has given good results when used as adjuvant treatment to radical mastectomy in primary breast cancer with positive axillary lymph nodes. Methotrexate dosage was 40 mg/m² intravenously on the first and eighth days. Leukaemia Acute granulocytic leukaemia is rare in children but common in adults and this form of leukaemia responds poorly to chemotherapy. Methotrexate is not generally a drug of choice for induction of remission of lymphoblastic leukaemia. Oral methotrexate dosage 3.3 mg/m² daily, and prednisolone 40-60 mg/m² daily for 4-6 weeks has been used. After a remission is attained, methotrexate in a maintenance dosage of 20-30 mg/m² orally or by intramuscular injection has been administered twice weekly. Twice weekly doses appear to be more effective than daily drug administration. Alternatively, 2.5 mg/kg has been administered intravenously every 14 days. Meningeal Leukaemia Some patients with leukaemia are subject to leukaemic invasions of the central nervous system and the CSF should be examined in all leukaemia patients. Passage of methotrexate from blood to the cerebrospinal fluid is minimal and for adequate therapy the drug should be administered intrathecally. Methotrexate may be given in a prophylactic regimen in all cases of lymphocytic leukaemia. The dose of intrathecal Methotrexate is constant regardless of age or body surface area in patients over the age of 3 years of age, the maximum intrathecal dose should be 12 mg in such patients. Patients under the age of 3 years should be treated in accordance with combination chemotherapy protocols. The administration is at weekly intervals and is usually repeated until the cell count of cerebrospinal fluid returns to normal. At this point one additional dose is advised. Large doses may cause convulsions and untoward side effects may occur as with any intrathecal injection, and are commonly neurological in character. Note: Only the 50 mg/2 ml presentation should be used for the intrathecal route of administration to prevent accidental overdose.
--	--

	Lymphomas In Burkitt's Tumour, stages 1-2, methotrexate has prolonged remissions in some cases. Recommended dosage is 10-25 mg per day orally for 4 to 8 days. In stage 3, methotrexate is commonly given concomitantly with other antitumour agents. Treatment in all stages usually consists of several courses of the drug interposed with 7 to 10 day rest periods, and in stage 3 they respond to combined drug therapy with methotrexate given in doses of 0.625 mg to 2.5 mg/kg daily. Hodgkin's disease responds poorly to methotrexate and to most types of chemotherapy. Mycosis Fungoides Therapy with methotrexate appears to produce clinical remissions in one half of the cases treated. Recommended dosage is usually 2.5 to 10 mg daily by mouth for weeks or months and dosage should be adjusted according to the patient's response and haematological monitoring. Methotrexate has also been given intramuscularly in doses of 50 mg once weekly or 25 mg twice weekly. Psoriasis Chemotherapy Cases of severe uncontrolled psoriasis, unresponsive to conventional therapy, have responded to weekly single, oral, intramuscular or intravenous doses of 10-25 mg per week, and adjusted according to the patient's response. An initial test dose one week prior to initiation of therapy is recommended to detect any idiosyncrasy. A suggested dose range is 5-10 mg. The prescriber should specify the day of intake on the prescription. The patient should be fully informed of the risks involved and the clinician should pay particular attention to the appearance of liver toxicity by carrying out liver function tests before starting methotrexate treatment, and repeating these at 2 to 4 month intervals during therapy. The aim of therapy should be to reduce the dose to the lowest possible level with the longest possible rest period. The use of methotrexate may permit the return to conventional topical therapy which should be encouraged.
--	---

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^{31)~41)}

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	
アスパラ K	10mL	5mg (0.42mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	5h 後 変化 なし	—	—	31)
アミカリック	500mL	50mg (0.1mg/mL)	—	室温	—	溶解	4.6	—	24h 後 変化 なし	—	—	32)
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	—	32)
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	—	32)
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	—	32)
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	—	—	32)
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	—	—	32)
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	—	—	32)
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	—	—	32)

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	—	—	31)
エレメンミ ック	2mL	—	—	—	—	直後 外観 変化	—	—	—	—	—	31)
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%	33)
ソリタ T-3 号	500mL	5mg (0.01mg/mL)	—	—	散光 下 (2000 Lux)	—	—	—	6h 後 変化 なし	—	—	32)
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%	33)
ソリタックス ー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	—	—	32)
ソリタックス ーH	100mL＋ モリブ ロン F20mL	50mg (0.5mg/mL)	50mg を 注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	—	31)
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%	34)
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%	34)
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%	34)
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%	34)
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 %	33)
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%	34)
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%	34)
低分子デキス トラン L	50mL	50mg (1mg/mL)	—	室温	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	32)

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 %	35)
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	—	36)
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	—	36)
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	—	—	32)
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	—	—	32)
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	—	—	32)
5%ブドウ糖 液	500mL	5mg (0. 01mg/mL)	—	5℃ 、 30℃	—	溶解	—	—	10 日間 変化 なし	—	—	32)
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	—	—	32)
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%	33)
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	—	—	32)
フィジオ 70	500mL	5mg	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	31)
フィジオ 140	500mL	5mg	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	31)
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	—	—	32)
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	—	32)

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	—	31)
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	—	—	32)
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	—	—	32)
ラクテック G 注	50mL	50mg (1mg/mL)	—	室温	—	溶解	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	32)
ラクテック 注	500mL	50mg (1mg/mL)	—	室温	—	溶解	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	32)

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	—	37)
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	—	37)
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	—	38)
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	—	38)
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	—	39)
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	—	39)
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	—	32)
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	—	32)
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	—	32)
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	—	32)
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	—	32)
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	—	32)
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	—	32)
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	—	40)
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	—	40)
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	—	31)
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	—	41)
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	—	38)
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	—	39)
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	—	38)
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	—	39)
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	—	36)
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	—	36)
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	—	35)
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	—	37)
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	—	37)
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	—	36)
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	—	36)
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	—	40)
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	—	40)
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	—	32)
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^{31、32、42～83)}

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	—	—	—	32)
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	—	—	—	31)
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	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
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 %	42)
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	—	—	—	32)
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	—	—	—	—	—	—	—	32)
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	—	—	—	31)
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 %	32)
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	32)
エフオーワイ	10mg	—	—	—	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化	—	—	—	43)

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	
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℃	散乱 光下	沈殿	—	—	—	—	—	—	—	44)
エフオーワイ	100mg	10mg	5%ブド ウ糖液 500mL で溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	31)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ソリタ T-3 号 500mL で溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	31)
エフオーワイ	1000mg	10mg	生食 500mL で溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	31)
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	—	—	—	31)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ポタ コール R500mL で溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	31)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ラク テック G500mL で溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	31)
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%	31)
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%	31)
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℃)	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)
オンコビン	1mg	25mg/mL	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	32)

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	—	—	—	32)
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%	45)
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	—	—	—	32)
キロサイド (シタラビ ン)	20mg /1mL	5mg/2mL	—	室温	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)
グラン	30μg /mL	15mg/mL	—	室温 (22℃)	—	—	—	—	—	4h 後 変化 なし	—	—	—	32)
ケイペラゾ ン (トミボ ラン)	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	46)
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℃)	—	淡黄色 (溶解)	6. 7	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6. 6	—	24h 後 99. 6 %	47)
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℃)	—	淡黄色 (溶解)	6. 9	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6. 8	—	24h 後 98. 2 %	47)
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	—	—	—	32)
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℃)	—	黄色 (溶解)	6. 3	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6. 2	—	24h 後 98. 8 %	48)
サンセファ ール (セバ 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℃)	—	溶解	7. 1	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6. 7	—	24h 後 98. 8 %	49)
サンラビン	50mg /注射水 5mL	50mg (2mg/mL)	50mg を 20mL に溶解	室温 (18- 23℃)	散光	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)

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	
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	－	－	－	32)
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	－	－	－	32)
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 %	50)
シクロホス ファミド (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	－	－	－	32)
シクロホス ファミド (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	－	－	－	32)
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%	51)
セファメジン	－	－	－	－	－	溶解	－	－	－	－	－	－	－	46)
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	－	－	52)
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	－	－	53)
セロトーン注	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 %	54)
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℃)	蛍光 灯下 (400 ～ 500 Lux)	結晶 析出	－	－	－	－	－	－	－	32)

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 %	55)
ソル・ コーテフ	500mg ×1	50mg	—	—	—	溶解	7.6	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 7.4	—	—	56)
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	—	—	—	32)
ソル・メド ロール	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	-	—	—	32)
タキソール	1.2mg /mL	15mg/mL	—	室温 (22℃)	蛍光 灯下	—	—	—	—	4h 後 変化 なし	—	—	—	32)
タゾシン	2.5g	5mg	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	—	—	24h 後 低下	—	—	31)
タチオン(ア トモラン、グ ルタイド)	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	46)
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 %	57)
チオイノシー	100mg /10mL	50mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)
チオテパ	1mg/mL	15mg/mL	—	室温 (23℃)	—	溶解	—	—	—	4h 後 変化 なし	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
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	—	—	58)
Doyle	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%	59)
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%	60)

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	
トミボラン (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	—	—	61)
ドロレプタン (ドロペリド ール)	2.5mg /1mL	(25mg/1mL)	—	室温	—	沈殿	—	—	—	—	—	—	—	32)
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 (500 Lux)	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)
ナベルピン	1mg/mL	15mg/mL	—	室温 (22℃)	蛍光 灯下	—	—	—	—	4h 後 変化 なし	—	—	—	32)
ネオカルノ スタチン	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	46)
ネオカルノ スタチン	2000U /2mL	50mg	—	—	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)
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	—	—	—	31)
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	—	—	62)
水溶性ハイ ドロコート ン	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	46)
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	—	—	—	31)
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	—	—	—	31)
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	—	—	—	31)
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	—	—	—	31)
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	—	—	—	31)
ピシバニール	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	46)

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	
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℃)	—	結晶 析出	7.9	—	—	24h 後 結晶 析出	24h 後 7.6	—	—	60)
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	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
5-FU	50mg	25mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	8 分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
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 %	31)
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℃)	—	赤色 (溶解)	7.3	—	100 %	24h 後混 濁	24h 後 7.2	—	24h 後 68.4 %	63)
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 %	64)
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 %	31)
フエロン	300 万 IU/ 生食 1mL×1	5mg (1.67mg/mL)	注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2℃)	蛍光 灯下 (500 Lux)	黄色 透明	6.7	—	63.0 %	—	—	—	—	65)
フエロン	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	—	—	—	—	—	—	—	32)

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	
IFN-β モチダ	300 万 IU/ 生食 1mL×1	5mg (1.67mg/mL)	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	31)
フォーチミ シン	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	—	—	—	32)
フラグミン	4000IU /4mL	20mg	注射水 10mL に溶解	室温	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
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 96.2 6%	32)
プロスタン ディン	100μg /5mL	50mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
プロボフォー ル (ディブ リバン)	10mg /mL	15mg	—	室温 (23℃)	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	32)
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 後 (増色) 色調 変化	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)

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	
ペブレオ注	10mg /生食 5mL×1	5mg (0.71mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (24± 2℃)	—	無色 透明	7.6	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 7.5	—	24h 後 88.8 %	66)
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℃)	—	溶解	6.6	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 6.0	—	—	53)
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	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
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℃)	蛍光 灯 (500 Lux)	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 変化 なし	32)
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℃)	—	溶解	8.2	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 7.7	—	24h 後 96.9 %	67)
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℃)	—	黄色 (溶解)	6.7	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 5.5	—	24h 後 94.1 %	68)
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℃)	—	黄色 (溶解)	6.3	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 7.1	—	24h 後 100. 9%	69)
ヤマテタン	1g /注射水 10mL	1V	—	25℃	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)
ランダ	10mg /20mL ×1	5mg (0.23mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2℃)	蛍光 灯下 (500 Lux)	溶解	6.9	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 6.7	—	—	70)
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℃)	—	溶解	5.5	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 5.5	—	24h 後 98. 8%	71)

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℃)	—	溶解	7.7	—	—	24h 後 変化 なし	24h 後 7.8	—	—	72)
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	—	—	—	32)
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	—	—	—	32)

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 %	73)
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%	73)
KN 補液 3B	500mL													
アクラシノ ン	20mg /注射水	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%	74)
生理食塩液	10mL×1													
	500mL													
アクラシノ ン	20mg /注射水	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%	74)
生理食塩液	10mL×1													
	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 %	－	－	－	－	74)
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%	73)
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%	73)
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%	73)
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%	73)
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 %	73)
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%	73)
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℃)	遮光	黄色 透明	4.6	－	－	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	－	24h 後 94.3 %	73)
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℃)	散光 下	－	－	－	－	24h 後 変化 なし	－	－	－	32)
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	－	－	－	－	－	－	－	75)
ソリタ T-3 号	500mL													
アデロキシ ン (VB6)	10mg	5mg (0.01mg/mL)	－	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	－	－	－	－	－	－	－	75)
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	－	－	－	－	－	－	－	75)
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	－	－	－	－	－	－	－	75)
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	－	－	－	31)
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 %	32)
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	－	－	－	－	－	－	－	75)
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 %	31)
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%	31)
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	—	—	—	—	—	—	—	75)
ソリタ T-3 号	500mL													
オンコビン	2mg	4mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	—	32)
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	31)
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	32)
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%	32)
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%	32)
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	—	—	—	—	—	—	—	75)
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	—	—	—	32)
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 %	—	—	—	—	76)
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 %	—	—	—	—	77)
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 %	—	—	—	—	76)
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	—	—	—	32)
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℃)	—	溶解	6.3	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6.5	—	24h 後 99.0 %	54)
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℃)	—	淡黄色 (溶解)	6.2	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 5.9	—	24h 後 99.7 %	54)
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℃)	—	溶解	4.3	—	100 %	—	—	—	—	54)
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	
ゾビラックス (静注用)	250mg ×1	50mg (0.42mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (22± 2℃)	—	淡黄色 (溶解)	10.2	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 10.1	—	24h 後 101.1%	78)
生理食塩液	100mL													
ゾフラン	4mg /2mL×1	1mg	注射水 に溶解	23± 4℃	—	淡黄色 (溶解)	4.4	—	100 %	—	—	—	—	55)
生理食塩液	2mL													
ゾフラン	4mg /2mL×1	50mg	注射水 に溶解	23± 4℃	—	淡黄色 (溶解)	6.7	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6.61	—	24h 後 102.1 %	55)
生理食塩液	100mL													
ゾフラン	3mg /1.5mL	50mg	—	22.5± 1℃	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	—	24h 後ゾ フラン： 98.3 % MTX： 100 %	32)
5%ブドウ 糖液	98.5mL													
ゾフラン	30mg /15mL	50mg	—	22.5± 1℃	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	24h 後 98.2 %	24h 後ゾ フラン： 98.6 %	32)
5%ブドウ 糖液	85mL													
ゾフラン	3mg /1.5mL	600mg	—	22.5± 1℃	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	24h 後 98.2 %	24h 後ゾ フラン： 96.9 %	32)
5%ブドウ 糖液	98.5mL													
ゾフラン	30mg /15mL	600mg	—	22.5± 1℃	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h 後 変化 なし	—	24h 後 97.4 %	24h 後ゾ フラン： 98.5 %	32)
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 %	32)
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 %	32)
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 ヘイズ	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 変化 なし	32)
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 % (HPL C)	79)
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	—	—	—	32)
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 %	32)
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	
ナベルビン	40mg/ 4mg	5mg	－	室温	散光 下	－	－	－	－	3h 後 後 変化 なし	－	－	3h 後 ビノレ ルビン ： 97.1%	32)
生理食塩液	100mL													
ナベルビン	40mg/ 4mg	5mg	－	室温	散光 下	－	－	－	－	3h 後 後 変化 なし	－	－	3h 後 ビノレ ルビン ：100 %	32)
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 後 変化 なし	－	－	－	62)
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℃)	－	暗緑色	5.6	－	100 %	24h 後 沈殿	24h 後 5.5	－	24h 後 59.8%	80)
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℃)	－	暗緑色 (溶解)	5.2	－	100 %	24h 後 沈殿	24h 後 5.2	－	24h 後 87.9%	80)
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℃)	－	暗緑色 混濁	4.6	－	100 %	24h 後 混濁	24h 後 4.6	－	24h 後 98.7%	80)
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℃)	－	暗緑色 (溶解)	4.5	－	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	－	24h 後 93.8%	80)
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℃)	－	暗緑色 (溶解)	4.9	－	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 4.9	－	24h 後 100.0 %	80)
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	－	－	－	－	－	－	－	75)
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	－	－	－	－	－	－	－	75)
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				
						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	—	—	—	32)
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 %	81)
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 %	81)
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 %	81)
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 %	81)
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	—	—	—	32)
生理食塩液	500mL													
5-FU	250mg	5mg (0.01mg/mL)	—	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	—	—	—	—	—	—	—	77)
ソリタ T-3 号	500mL													
5-FU	125mg	100mg	—	—	—	溶解	—	—	—	化学変 化あり 配合 不可	—	—	—	32)
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 %	32)
生理食塩液	100mL													
ファルモル ビシン	10mg /注射水 5mL×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射 水 10mL に溶解	室温 (16- 25℃)	—	溶解	5.2	—	100%	24h 後 変化 なし	24h 後 5.3	—	24h 後 102. 7%	82)
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 ビシン	10mg /注射水 5mL×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (16- 25℃)	—	溶解	6.6	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6.6	—	24h 後 104. 6%	82)
5%ブドウ 糖液	500mL													
ファルモル ビシン	10mg /注射水 5mL×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (16- 25℃)	—	溶解	6.1	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 6.1	—	24h 後 106. 4%	82)
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℃)	—	淡黄色 (溶解)	5.4	—	—	24h 後 混濁	24h 後 5.4	—	—	83)
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℃)	—	黄色(溶 解)	5.3	—	—	24h 後 沈殿	24h 後 5.2	—	—	83)
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℃)	—	淡黄色 (溶解)	5.1	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 5.1	—	24h 後 99.8 %	83)
ソリタ T-3 号	500mL													
フサン	120mg (10mg/ 注射 2mL ×12)	20mg (0.04mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に 溶解×4	室温 (21± 4℃)	—	黄色(溶 解)	5.0	—	—	24h 後 黄色 沈殿	24h 後 5.0	—	—	83)
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℃)	—	黄色(溶 解)	4.2	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 4.6	—	24h 後 98.7 %	83)
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℃)	—	黄色(溶 解)	4.5	—	100 %	24h 後 変化 なし	24h 後 4.5	—	24h 後 97.4 %	83)
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 (200 0 Lux)	溶解	—	—	—	—	—	—	—	75)
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	—	—	—	—	—	—	—	75)
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	—	—	—	32)
5%ブドウ 糖液	400mL													
メロペン	0.5g	50mg	—	室温 (25± 2℃)	—	—	—	—	—	24h 後 変化 なし	—	—	24h 後 87.6 %	32)
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

