

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2013に準拠して作成

葉酸代謝拮抗剤

劇薬 処方箋医薬品

注射用 **メトトレキサート**[®] 50mg

METHOTREXATE[®] PARENTERAL 50mg

メトトレキサート注射剤

剤形	注射剤（用時溶解）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 日局 メトトレキサート50mg含有
一般名	和名：メトトレキサート（JAN） 洋名：Methotrexate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造・輸入承認年月日：1968年 2月 1日 薬価基準収載年月日：1969年 1月 1日 発売年月日：1968年 8月 5日
開発・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 http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本IFは2018年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成20年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

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・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	20
4. 分布	20
5. 代謝	21
6. 排泄	21
7. トランスポーターに関する情報	21
8. 透析等による除去率	22

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	29
8. 副作用	31
9. 高齢者への投与	40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41
11. 小児等への投与	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
13. 過量投与	42
14. 適用上の注意	42
15. その他の注意	47
16. その他	47
IX. 非臨床試験に関する項目	48
1. 薬理試験	48
2. 毒性試験	48
X. 管理的事項に関する項目	50
1. 規制区分	50
2. 有効期間又は使用期限	50
3. 貯法・保存条件	50
4. 薬剤取扱い上の注意点	50
5. 承認条件等	50
6. 包装	50
7. 容器の材質	50
8. 同一成分・同効薬	51
9. 国際誕生年月日	51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
11. 薬価基準収載年月日	51
12. 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	51
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
14. 再審査期間	51
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	52
17. 保険給付上の注意	52
XI. 文献	53
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	55
XII. 参考資料	56
1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	56
XIII. 備考	57
その他の関連資料	57

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、我が国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た。

さらに、メトトレキサートとフルオロウラシルとの交代療法が、Biochemical modulation の一つとして臨床的に検討され、胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強が認められた。

また、欧米において進行・再発乳癌治療の標準的な治療法として用いられている CMF 療法が 1996 年 6 月、尿路上皮癌に用いられる M-VAC 療法が 2004 年 1 月に国内でも承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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。

また、ロイコボリン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。

上記のようなメトトレキサートとロイコボリンの特徴を最大限に利用することにより、これまで低用量のメトトレキサート投与では効果のみられなかった腫瘍に対しても、高用量のメトトレキサートを投与することにより高い抗腫瘍効果を得、かつロイコボリン投与により正常細胞を救援する療法、いわゆるメトトレキサート・ロイコボリン救援療法が開発された。

我が国では 1984 年 2 月 15 日にメトトレキサート・ロイコボリン救援療法の承認を取得している。

さらに、メトトレキサートの前投与により増加した PRPP (phosphoribosyl pyrophosphate) が一定時間後に投与したフルオロウラシルを活性型に代謝することにより、フルオロウラシルの胃癌に対する効果を増強させる療法であるメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法の承認を 1991 年に取得している。

さらに乳癌に対して、メトトレキサート、シクロホスファミド、フルオロウラシルを併用する CMF 療法が 1996 年に承認された。

（「VI-2. 薬理作用」及び

「X-12. 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」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

注射用メソトレキサート 50mg

(2) 洋名

METHOTREXATE PARENTERAL 50mg

(3) 名称の由来

一般名の英語読みを商品名とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メソトレキサート (JAN)

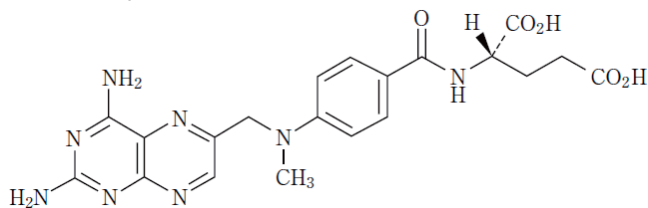
(2) 洋名 (命名法)

Methotrexate (JAN、INN)

(3) ステム

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：C₂₀H₂₂N₈O₅

分子量：454.44

5. 化学名 (命名法)

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

(1) MTX

(2) NSC-740 (米国 NCI の治験番号)

7. CAS 登録番号

59-05-2

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

pKa=4.84、5.51¹⁾

(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： $UV_{\text{MAX}}^{0.1\text{mol/L HCl}} = 244、307\text{nm}$ [THE MERCK INDEX]

$UV_{\text{MAX}}^{0.1\text{mol/L NaOH}} = 257、302、370\text{nm}$ [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。 [第十六改正日本薬局方]

3. 有効成分の確認試験法

日局「メトトレキサート」による。

4. 有効成分の定量法

日局「メトトレキサート」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1 バイアル中：

販売名	注射用メソトレキサート 50mg
区別	注射剤（用時溶解）
バイアル	無色透明のガラス
有効成分	日局 メソトレキサート 50mg
性状	黄色～だいたい黄色の結晶性の粉末又は塊

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：7.0～9.0（注射用蒸留水で 25mg/mL に溶解した時）

浸透圧比：約 1（注射用蒸留水で 25mg/mL に溶解した時の生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中 日局 メソトレキサート 50mg 含有

(2) 添加物

pH 調節剤、等張化剤

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

◇メトトレキサート通常療法：

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

◇CMF 療法：

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

◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：

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

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法：

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

◇M-VAC 療法：

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

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。

なお、調製後は速やかに使用すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

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

試験	保存条件	保存期間	製品	結果
苛酷試験 光	白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	総照度として120万 lx・hr 以上及び総 近紫外放射エネルギーとして200W・ h/m ² 以上	注射用メソトレキ セート5mg	ラベル包装品*：含 量低下が認められ た（規格内） 市販包装品（紙箱保 存）：変化なし
			注射用メソトレキ セート50mg 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：変化なし

*：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）

6. 溶解後の安定性³⁾

注射用メソトレキセート 50mg の注射用蒸留水への溶解後の安定性

(1 バイアルを 20mL に溶解)

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

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

「XIII. 備考 メソトレキセートの配合変化試験」の項参照

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

14. 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

◇メトトレキサート通常療法：

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病
慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病
絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）

◇CMF療法：

乳癌

◇メトトレキサート・ロイコボリン救済療法：

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

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法：

胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

◇M-VAC療法：

尿路上皮癌

2. 用法及び用量

◇メトトレキサート通常療法：

本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。

また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。

・急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病

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

幼児 1.25～2.5mg

小児 2.5～5mg

成人 5～10mg

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

なお、年齢、症状により適宜増減する。

・絨毛性疾患

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

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

（注射液の調製法）

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

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。

なお、調製後は速やかに使用すること。

◇CMF 療法：

・乳癌

シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人 1 回 40mg/m² を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミドを 1 日量として 65mg/m² を 14 日間連日経口投与、メトトレキサートを 1 日量として 40mg/m² を第 1 日目と第 8 日目に静脈内投与、及びフルオロウラシルを 1 日量として 500mg/m² を第 1 日目と第 8 日目に静脈内投与する。これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返す。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

（注射液の調製法）

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

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。

なお、調製後は速やかに使用すること。

◇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1)}。メトトレキサートの投与間隔は、1～4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・急性白血病、悪性リンパ腫

メトトレキサートとして、通常、1 週間に 1 回 30～100mg/kg（有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1 回メトトレキサートとして 30mg/kg 以上の静脈内注射が必要）を約 6 時間で点滴静脈内注射する。

その後、ロイコボリンの投与を行う^{注1)}。メトトレキサートの投与間隔は、1～4 週間とする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

注 1) ロイコボリンの投与は、通常、メトトレキサート投与終了 3 時間目よりロイコボリンとして 1 回 15mg を 3 時間間隔で 9 回静脈内注射、以後 6 時間間隔で 8 回静脈内又は筋肉内注射する。

メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(注射液の調製法)

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

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。

なお、調製後は速やかに使用すること。

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法：

通常、成人にはメトトレキサートとして 1 回 100mg/m² (3mg/kg) を静脈内注射した後、1～3 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600mg/m² (18mg/kg) を静脈内注射又は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2)}。本療法の間隔は、1 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注 2) ロイコボリンの投与は、通常、メトトレキサート投与後 24 時間目よりロイコボリンとして 1 回 15mg を 6 時間間隔で 2～6 回 (メトトレキサート投与後 24、30、36、42、48、54 時間目) 静脈内又は筋肉内注射あるいは経口投与する。

メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(注射液の調製法)

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

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。

なお、調製後は速やかに使用すること。

◇M-VAC 療法：

ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人 1 回 30mg/m² を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、治療 1、15 及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m²、治療 2、15 及び 22 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m²、治療 2 日目にドキソルビシン塩酸塩 30mg (力価) /m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内投与する。これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返す。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

（注射液の調製法）

通常、メトトレキサートを生理食塩液又は5%ブドウ糖液 20mL に溶解して用いる。
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。
なお、調製後は速やかに使用すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

◇メトトレキサート通常療法

白血病：急性白血病、特に小児の急性白血病の寛解維持療法において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により有用性が認められている。また、本剤に感受性の髄膜白血病に髄腔内単独投与又は放射線頭蓋照射との組合せにより、有用性が認められている。^{4, 5)}

絨毛性疾患：非転移性のみならず、転移性の絨毛性疾患に有用性が認められている。^{6, 7)}

◇CMF療法

国内延べ 26 施設で完全例 61 例について行われた臨床試験成績の概要は、以下のとおりである。進行・再発乳癌の患者に対し、通常、シクロホスファミドを連日 14 日間 65mg/m² 経口投与し、メトトレキサート及びフルオロウラシルはいずれも第 1 日目及び第 8 日目にそれぞれ 40mg/m²、500mg/m² 静脈内投与する。

これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返し行ったときの奏効率は 36.1%（有効以上 22 例）である。⁸⁾（進行・再発乳癌患者における臨床効果の判定基準による）

◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

多施設共同研究による臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

肉腫：肺転移巣を有する肉腫 35 例（骨肉腫 23 例、その他の骨・軟部肉腫 12 例）において、肺転移巣の 50%以上の縮小を指標として算出した有効率は 20%（7 例）である。特に、骨肉腫、肺転移の 3 例には、本療法により、転移巣の完全消失が認められている。⁹⁾

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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

国内延べ24施設で完全例37例について行われた臨床試験成績の概要は以下のとおりである。
胃癌の患者に対し、メトトレキサート 100mg/m²（静注）投与後1～3時間後にフルオロウラシル 600mg/m²（静注又は1時間以内点滴静注）投与するスケジュールを毎週繰り返し行ったときの奏効率は、40.5%（有効以上15例）である。¹¹⁾（固形がん化学療法直接効果判定基準による）
また、フルオロウラシル単独投与との比較試験の結果、有用性が認められている。¹²⁾

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法との比較にフルオロウラシル単独投与を行った臨床試験の概要は以下のとおりである。¹²⁾

試験期間 S. 62. 2～S. 63. 6

	投与量	奏効症例/ 症例数	有効率
フルオロウラシル メトトレキサート	メトトレキサート 100mg/m ² フルオロウラシル 600mg/m ² ロイコボリン 15mg×2回	10/56	17.9
フルオロウラシル 単独	単独 フルオロウラシル 600mg/m ²	1/53	1.9

（判定基準：胃癌取扱規約の治療効果判定基準）

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査

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

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

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

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノプテリン、葉酸、ロイコボリン

2. 薬理作用

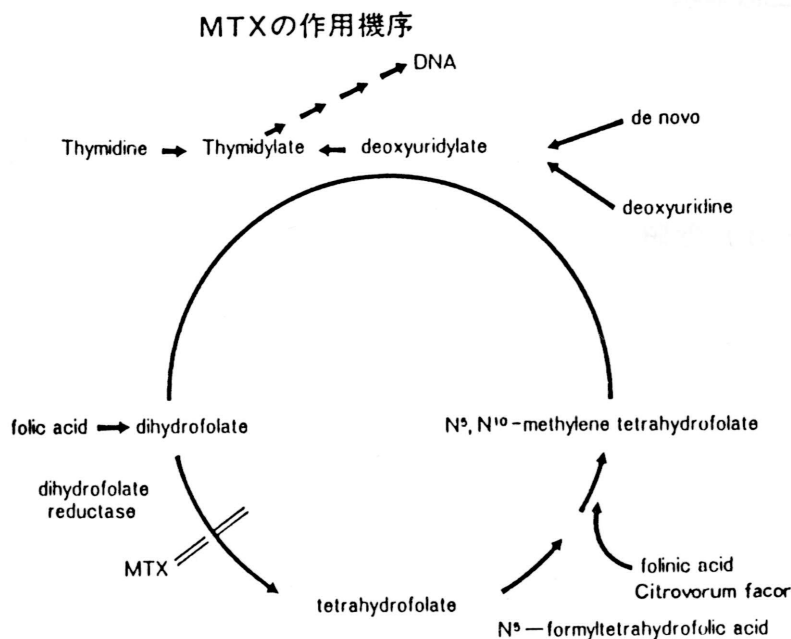
(1) 作用部位・作用機序

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核酸合成に必要な活性葉酸を産生させる dihydrofolate reductase (DHFR) の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する。^{13, 15, 16)} なお、CMF療法、メトトレキサート・ロイコボリン救援療法、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法に関しては、VI-2. (2) を参照。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

◇メトトレキサート通常療法

正常細胞や感受性の高い癌細胞には、能動的に取り込まれ、殺細胞作用を示す。¹³⁾

◇CMF療法

各種抗癌剤の抗腫瘍効果を SRC 法 (Subrenal capsule assay) で検討した結果、シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシルの 3 剤併用の腫瘍増殖抑制率は、各単剤の腫瘍増殖抑制率を上回り 68%まで上昇すると予測される。¹⁴⁾

◇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。^{15、16)}

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

フルオロウラシルは、生体内で活性代謝物となり、DNA の合成阻害又は RNA の機能障害を起こし、抗腫瘍活性を発揮する。メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法においては、前投与されたメトトレキサートのプリン合成阻害作用により増加した細胞内の PRPP (phosphoribosyl pyrophosphate) がフルオロウラシルの代謝を促進し、抗腫瘍効果を増強させると考えられている。¹⁷⁾

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

◇メトトレキサート通常療法

1～2 時間¹⁸⁾ (外国データ)

◇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)¹⁹⁾ (外国データ)

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

15 分

(詳細は「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

◇メトトレキサート通常療法

(参考)

腎機能が正常な悪性腫瘍患者延べ 98 例にメトトレキサートの 5、10、25、50mg を単回静脈内投与した。投与後のメトトレキサートの血中濃度は、投与 1～2 時間後をピークに徐々に減少し、投与 24 時間後で、いずれの投与量でも 5.5×10^{-8} mol/L 以下になった。また、同時に測定した尿中排泄率は、投与後 4 時間で平均 65%、24 時間で平均 90%あるいはそれ以上であった。¹⁸⁾ (外国データ)

◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

(参考)

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。²⁰⁾

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 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。²¹⁾

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750～9000mg/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750～1500mg/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2250～3000mg/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9000mg/m²群（延べ13回）ではそれぞれ 1.52×10^{-6} mol/L、 1.54×10^{-6} mol/L、 0.97×10^{-7} mol/Lであった。²²⁾

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

（参考）

胃癌患者2例にメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法を施行し、血清中メトトレキサート濃度を測定した。投与量はメトトレキサート100mg/m²、フルオロウラシル800mg/m²として、メトトレキサート静注1時間後にフルオロウラシルを1時間かけ点滴静注したとき、メトトレキサートは投与15分後に平均最高血清中濃度 3.3×10^{-5} mol/Lとなり、以後漸減し、投与24時間後には血中から消失した。²³⁾

(4) 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。

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ²⁴⁾

(μg·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

(4) 消失速度定数²⁴⁾

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	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	0.349738	0.586042	0.497333

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積²⁴⁾

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

(7) 血漿蛋白結合率

(外国データ)

正常人：50.4±1.9%²⁵⁾

癌患者：32.3±3.6%²⁵⁾

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

確立されていない。

(3) 乳汁への移行性

投与量の0.01%移行する。²⁶⁾ (外国データ)

(4) 髄液への移行性

(参考)

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 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。²¹⁾

(5) その他の組織への移行性

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²⁷⁾

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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

メトトレキサートは肝臓で 7-OH-MTX に代謝される。²⁸⁾

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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比率²⁸⁾

7-OH-MTX : 1%

APA : 10%

(5) 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。²⁸⁾

6. 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 68~100% であった。一方、尿中総 7-OH-MTX 量は尿中総メトトレキサート量の 2.2~10.8% であった。

(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。²⁹⁾

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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、ほとんど効果が見られない。³⁰⁾ (外国データ)

(2) 血液透析

4時間で10.8%であった。³¹⁾

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◇添付文書では、4療法の識別のため、色、網かけ等を用いて療法ごとに区分を行った。各療法の識別は以下のとおりである。

1. メトトレキサート通常療法、M-VAC療法
墨文字・明朝体
2. CMF療法
墨文字・網かけ・明朝体
3. メトトレキサート・ロイコボリン救援療法
藍文字・網かけ・明朝体（ただし【警告】のみ白地に赤字・赤枠、ゴシック体）
4. メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法
藍文字・明朝体（ただし【警告】のみ白地に赤字・赤枠、ゴシック体）
5. 4療法の共通項目
墨文字・明朝体

◇各項目の解説について

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法に関する項目、「高齢者への使用に関する注意」及び「臨床検査値への影響」の項目について解説する。

その他の項目に関しては、『メソトレキセート点滴静注液 200mg』のインタビューフォームを参照。

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. メトトレキサート・ロイコボリン救援療法、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法：
メトトレキサート・ロイコボリン救援療法及びメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。
また、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ行うこと。
なお、本療法の開始にあたっては、添付文書を熟読のこと。
2. M-VAC療法：
M-VAC療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ本療法を実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

(解説)

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法：

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。

M-VAC 療法：

M-VAC 療法では、多くの論文において骨髄抑制が、注意すべき副作用として記載されている。重篤な骨髄抑制として、好中球数減少、貧血、血小板数減少が認められ、Dose limiting factor となっている。また、その他の重篤な副作用として、悪心、嘔吐、下痢、口内炎等の消化器症状、肝機能障害、腎機能障害、脱毛等が報告されている。これらの毒性所見は、メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルビシン、シスプラチンの副作用と類似している。しかし、併用による毒性の増強が懸念されることから記載した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 肝障害のある患者
[肝障害を増悪させるおそれがある。]
3. 腎障害のある患者
[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。]
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)

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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]
- (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。]
- (3) 水痘患者
[致命的全身障害があらわれることがある。]

（解説）

メトトレキサートは骨髄抑制作用や、細菌・ウイルスなどに対する感染抵抗性の減弱・免疫抑制作用を有するため、(1)～(3)の患者に投与する場合には慎重に行う必要があるので記載した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) **骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。**
また、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。
- (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。
- (3) **感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められたときには投与を中止し、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。
- (4) 小児及び高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (5) 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。
- (6) 本剤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がある。併用治療を行う場合には当該症状の発現を考慮すること。また、併用治療後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (7) メトトレキサート通常療法、CMF療法、M-VAC療法で本剤によると思われる副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。[「その他の注意」の項参照]
- (8) 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。

(9) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、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。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。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。

(10) **CMF療法**

骨髄機能抑制（白血球、血小板減少等）、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が発現した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(11) **メトトレキサート・ロイコボリン救援療法**

1) 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。

2) 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。

(12) **メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法**

1) メトトレキサートはフルオロウラシルによる消化器症状（消化管潰瘍・出血・食欲不振等）及び血液障害（白血球減少、血小板減少等）を増強させることがあるので、これらの副作用の発現に特に注意すること。

2) メトトレキサートによる腎障害予防のため、尿のアルカリ化と同時に、十分な水分の補給を行い、メトトレキサートの排泄を促すよう考慮すること。

なお、利尿剤の選択にあたっては、尿を酸性化する薬剤（例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等）の使用を避けること。

(解説)

(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、ほぼ同じ見解のものが多い。

報告における危険限界値を大まかにまとめてみると、メトトレキサート投与開始24時間後でおおよそ 1×10^{-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。

(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、本項に追記することとした。

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」を追記したので本剤も同様に追記した。

(3)～(5) 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。

(3) について：

メソ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。

(4) について：

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や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。

(5) について：

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。

(6) 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²⁰⁾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。

(7) について：

「その他の注意」の項にて注意喚起してきたが、副作用が発現した場合、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）の投与が重要であり、さらなる注意喚起を図るため、「リウマトレックスカプセル2mg」と同様に「重要な基本的注意」の項に追記した。

なお、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法及びメトトレキサート・ロイコボリン救援におけるロイコボリンの投与方法は、当該個所に記載済みのため、療法の追記はしていない。

(8) 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」の記載に合わせて追記した。

(9) 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 2 版）2014 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。これらのことから、「本剤の投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること」と「既往感染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」を追記した。

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。

(11) -2)、(12) -2) について：

メトトレキサートは腎排泄型の薬剤で、短時間のうちに体外に排泄される。

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

(12) -1) について：

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン （ピペラシリンナトリウム等） プロベネシド	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
シプロフロキサシン	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。
レフルノミド	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。

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	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。

（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。^{32~35)} 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・効果、用法・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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

CMF療法において副作用集計対象となった62例中、49例(79.0%)に副作用が認められた。その主なものは嘔気・嘔吐(67.7%)、食欲不振(58.1%)、脱毛(35.5%)、口内炎(17.7%)等であった。臨床検査値異常は61例中、56例(91.8%)に認められた。その主なものは白血球減少(88.5%)、貧血(37.7%)、ALT(GPT)上昇(37.7%)、AST(GOT)上昇(36.1%)等であった。

[承認時の集計³⁶⁾]

メトトレキサート・ロイコボリン救済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³⁷⁾]

メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法において副作用集計対象となった1,854例中、1,077例(58.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは嘔気・嘔吐(27.6%)、白血球減少(24.7%)、食欲不振(20.0%)、貧血(11.2%)等であった。

[再審査終了時の集計³⁸⁾]

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー (いずれの療法においても頻度不明)

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。

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

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

3) 感染症(いずれの療法においても頻度不明)

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

- 4) **劇症肝炎、肝不全（いずれの療法においても頻度不明）**
 劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがあるので、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。
- 5) **急性腎障害（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1%未満、その他の療法では頻度不明）、尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれの療法においても頻度不明）**
 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、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。
- 6) **間質性肺炎（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1%未満、その他の療法では頻度不明）、肺線維症、胸水（いずれの療法においても頻度不明）**
 間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれの療法においても頻度不明）**
 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。
- 8) **出血性腸炎（メトトレキサート・ロイコボリン救援療法で5%未満、その他の療法では頻度不明）、壊死性腸炎（いずれの療法においても頻度不明）**
 出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、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。
- 9) **腭炎（いずれの療法においても頻度不明）**
 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。
- 10) **骨粗鬆症（いずれの療法においても頻度不明）**
 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) **脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群（いずれの療法においても頻度不明）**
 脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害（痙攣、麻痺、失語、認知症、昏睡）、ギランバレー症候群があらわれることがあるので、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。

（解説）

2)、9)、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、「腭炎」、「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。

- 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」の項に追記した。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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) 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。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

◇メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱
血液	出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓	黄疸、脂肪肝、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDHの上昇
腎臓	血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
消化器	消化管潰瘍・出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
皮膚	光線過敏症 ^{注2)} 、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、脱毛、結節、皮膚潰瘍
精神神経系	頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚
呼吸器	咳嗽、呼吸困難
生殖器	無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他	膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

注1) 投与を中止すること。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

◇CMF療法

	副作用の頻度			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}			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 (GPT)、AST (GOT)、LDHの上昇	Al-Pの上昇	黄疸、脂肪肝
腎臓				血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
消化器	嘔気・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢		消化管潰瘍・出血、腹痛、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
皮膚		脱毛		光線過敏症 ^{注2)} 、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、結節、皮膚潰瘍
精神神経系				頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚
呼吸器				咳嗽、呼吸困難
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		低蛋白血症	膀胱炎、倦怠感	耳下腺炎、結膜炎、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

注1) 投与を中止すること。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

	副作用の頻度			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		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 (GPT)、AST (GOT) 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 ^{注2)} 、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、卵巢機能不全、月経不全、流産
その他			倦怠感	膀胱炎、耳下腺炎、血清アルブミン減少、関節痛、結膜炎、低蛋白血症、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

注1) 投与を中止すること。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

	副作用の頻度			
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発熱、発疹	そう痒	蕁麻疹
血液		出血		低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P の上昇	LDH の上昇	黄疸、脂肪肝
腎臓		BUN、クレアチニンの上昇、血尿		蛋白尿
消化器	嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎	腹痛、イレウス、消化管潰瘍・出血	メレナ	舌炎、口唇腫脹
皮膚		脱毛、色素沈着		光線過敏症 ^{注2)} 、紅斑、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、結節、皮膚潰瘍
精神神経系		しびれ感、頭痛、味覚異常、眠気、意識障害	背部痛	目のかすみ、項部緊張、めまい、錯感覚
呼吸器		呼吸困難		咳嗽
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		倦怠感、低蛋白血症	結膜炎、胸部圧迫感	膀胱炎、耳下腺炎、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、浮腫、悪寒

注1) 投与を中止すること。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

・メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

症例当たり

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

・CMF療法

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

*発現症例数

(1999年集計)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では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ので、腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
〔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。〕
- (2) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児（1歳未満）に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

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。測定法には種々の方法（FPIA 法、EMIT 法、DHFR を用いた酵素法など）があるが、酵素法の測定原理は細菌 (*L. Casei*) から抽出した dihydrofolate reductase (DHFR) がメトトレキサートによって阻害される程度に基づいている。したがって、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。

13. 過量投与

徴候・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。

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

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。[「その他の注意」の項参照]

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

(参考)

「VIII-15. その他の注意」の項参照

14. 適用上の注意

投与上の注意

◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

(1) 療法開始前、療法中の注意

- 1) 本療法前に臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等）は必ず実施すること。肝、腎、骨髄機能等がすべて正常又はこれに準ずることを確認し、本療法を開始すること。
- 2) 尿を経時的にチェックし pH7.0 以上に維持すること。
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、500mL の補液あたり 17~34mEq の炭酸水素ナトリウム（7%メイロン 20mL 1~2 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。
- 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。
- 4) 尿を酸性化する利尿剤（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。

(2) 療法中、療法後の注意

- 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。
- 2) メトトレキサートの血中濃度を経時的に測定すること。
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。
- 3) 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。
- 4) 通常、ロイコボリン救援投与はメトトレキサート投与終了 3 時間後から開始し、72 時間行うこと。しかし、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。
- 5) 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）。
- 6) メトトレキサートの高い血中濃度持続による重篤な骨髄抑制、肝・腎機能の著しい低下、持続する口内潰瘍、下痢、下血等の副作用があらわれた場合には大量のロイコボリン救援投与を実施すること。
- 7) 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。なお、必要に応じ継続実施すること。

(解説)

(1) -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。

(1) -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。

(1) -3) 、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、フルメシド、トリクロルメチアジド、エチアジドなど）が投与されると、メトトレキサートの結晶が尿管に析出し、急性腎不全を来す恐れがある。

(2) -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。

(2) -2) 、3) について：

Wang、Perez は骨肉腫の患者に 50～100mg/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）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/kg 6 時間）	165 回-48 時間値 ($0.97 \times 10^{-6}M$) (毒性発現せず) 66 回-48 時間値 ($1.20 \times 10^{-6}M$) (軽度な毒性発現) 18 回-48 時間値 ($1.25 \times 10^{-6}M$) (中等度の毒性発現) 7 回-48 時間値 ($8.45 \times 10^{-6}M$) (重篤な毒性発現)	・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 $1 \times 10^{-6}M$ 以上の場合、危険性が高い。
---	--	--

(2) -4) 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・用量〕を参照のこと。

メトトレキサートの血中濃度が 10^{-8} モル濃度以下は、一応安全値と考えられており、 10^{-8} モル以下になるまで、十分な水分の補給、尿のアルカリ化とロイコボリンの救援投与が必要である。

(2) -5) 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。

(2) -6) 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。

(2) -7) 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。

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

(1) 療法開始前、療法中の注意

- 1) 本療法前に臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等）は必ず実施すること。肝、腎、骨髄機能等がすべて正常又はこれに準ずることを確認し、本療法を開始すること。
- 2) メトトレキサートによる腎障害の予防のため、500mLの補液あたり34mEq炭酸水素ナトリウム（7%メイロン20mL2管/補液500mL）をメトトレキサート投与開始時から2時間かけて投与するとともに利尿及び尿のアルカリ化作用を有するアセタゾラミド250mgをメトトレキサート投与前約30分、投与後約5時間に経口又は静脈内投与すること。
- 3) 尿を酸性化する利尿剤（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。

(2) 療法中、療法後の注意

- 1) 通常、メトトレキサート投与後24時間目よりロイコボリンとして1回15mgを6時間間隔で2～6回、経口、静注又は筋肉内投与する。
ロイコボリンの投与回数を目安は次のとおりである。
腎機能の低下傾向などによるメトトレキサートの排泄遅延のおそれのある患者、又は一般状態の悪い患者（特に低栄養状態）では、投与回数を多くすることが望ましい（6回）。
一般状態が良好で、かつ腎機能が正常な患者では、投与回数を少なくすることができる。
- 2) 本療法により重篤な骨髄抑制、肝・腎機能の著しい低下、強い食欲不振、悪心、嘔吐、口内潰瘍、下痢、下血等の副作用があらわれた場合には、ロイコボリンの増量投与・投与期間の延長などの処置を行うこと。
- 3) 嘔吐、激しい下痢のある患者には、ロイコボリン注射剤の投与を考慮すること。

(解説)

(1) -1) について：

本療法は、骨髄機能、肝・腎機能に影響を与えやすく、また、排泄遅延が起こると毒性が強くなりやすいため、安全性の観点から療法開始前に各検査を行い、正常又はこれに準ずる状態の患者に使用することを規定している。

(1) -2) について：

尿のアルカリ化、水分の補給の必要性は重要な基本的注意の項の(12) -2) で述べたとおりである。ここでは、具体的に尿をアルカリ化するために炭酸水素ナトリウムの投与を行うことと、アセタゾラミドの投与を行うことを規定している。また、アセタゾラミドは利尿作用があるため、同時にメトトレキサートの排泄を促進させる。

(1) -3) について：

メトトレキサートの排泄促進を目的に、利尿剤を投与する際、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等の尿を酸性化する薬剤は、重要な基本的注意の項の(12) -2) で述べたとおり、メトトレキサートの毒性を増強するため、使用を避ける必要がある。

(2) -1) について：

定められた用法用量である。

腎機能低下傾向の患者は、メトトレキサートの排泄が遅延し、本剤の毒性を増強することがあるので、ロイコボリンの投与回数を増加するなどの処置が必要である。

また、低栄養状態の患者（低アルブミン血症など）は、副作用が出やすく、治療効果を上げるための繰り返しの投与にたえられないことが考えられることから、このような患者には、ロイコボリンの投与回数を増加するなどの処置が必要である。

(2) -2) について：

「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（12）-1）」の項参照

適用上の注意

(1) 投与時

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

1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。

なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。

また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。

2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

(2) 調製方法

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、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。

(解説)

(1) について：

筋肉内注射の適用をもつ製剤について、業界の自主申し合わせ事項として記載。

昭和 40 年代後半から昭和 50 年代前半に筋拘縮症と筋肉内注射との関連が指摘され、これを予防するために注意を促している。

(2) 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。

15. その他の注意

- (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。
- (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。
- (3) **メトトレキサート通常療法**
メトトレキサート通常療法で副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、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）をロイコボリンとして、通常、成人1回6～12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。あるいはロイコボリンとして、通常、成人1回10mgを6時間間隔で4回経口投与する。なお、過剰投与した場合には、投与した本剤と同量のロイコボリンを投与する。
- (4) **CMF療法、M-VAC療法**
CMF療法、M-VAC療法で本剤によると思われる副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、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）をロイコボリンとして、通常、成人1回6～12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。あるいはロイコボリンとして、通常、成人1回10mgを6時間間隔で4回経口投与する。なお、過剰投与した場合には、投与した本剤と同量のロイコボリンを投与する。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

呼吸・循環器系

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。

(4) 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）

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

(2) 反復投与毒性試験

ラット亜急性毒性

投与方法	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	性	死亡出現量 (mg/kg/day)	死亡日	LD 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、骨髄実質細胞の減少、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、骨髄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) 生殖発生毒性試験

胎児試験

メトトレキサートの 0.3、0.5、0.7、2.5、5、10、25、50mg/kg を妊娠 10 日目のマウスに 1 回腹腔内投与した実験では、10mg/kg 以上の群に死亡胎児の増加、また、25mg/kg 以上の群では欠指症及び口蓋裂の増加も認められている。³⁹⁾

変異誘発試験

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

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：注射用メソトレキセート 50mg

劇薬、処方箋医薬品^{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. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（最終年月を外箱等に記載）

3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（2）（3）」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

「IV-3. 注射剤の調製法」及び「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注射用メソトレキセート 50mg：1バイアル

7. 容器の材質

無色透明のガラス

8. 同一成分・同効薬

(1) 同一成分

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

(2) 同効薬

メルカプトプリン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、アクチノマイシン D など

9. 国際誕生年月日

1953 年 12 月 (USA)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1968 年 2 月 1 日

承認番号：14300AMY00035

11. 薬価基準収載年月日

1969 年 1 月 1 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1984 年 2 月 15 日：メソトレキセート・ロイコボリン救援療法

1991 年 10 月 4 日：メソトレキセート・フルオロウラシル交代療法

1996 年 6 月 21 日：CMF 療法

2004 年 1 月 30 日：M-VAC 療法

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

◇メソトレキセート・フルオロウラシル交代療法

再審査結果通知日：2018 年 3 月 29 日

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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
注射用メントレキセート 50mg	109058102	4222400D2020	644210048

17. 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 10 (6) : 849, 1969 [L70010000019]
- 2) 松岡 初文ほか : 臨床血液 27 (10) : 1856, 1986 [L70010000131]
- 3) 幸保 文治ほか : 医薬ジャーナル 21 (2) : 305, 1985 [L70010000062]
- 4) 伊勢 泰 : 内科 50 (5) : 823, 1982 [L70010000115]
- 5) 藤本 孟男 : 癌と化学療法 8 (12) : 1849, 1981 [L70010000084]
- 6) 可世木 成明ほか : 産婦人科の実際 31 (7) : 1213, 1982 [L70010000095]
- 7) 高見沢 裕吉ほか : 産婦人科治療 45 (2) : 193, 1982 [L70010000094]
- 8) 野村 雍夫ほか : 癌と化学療法 21 (12) : 1949, 1994 [L70010000085]
- 9) 福間 久俊ほか : 癌と化学療法 7 (9) : 1641, 1980 [L70010000082]
- 10) 木村 禧代二ほか : 癌と化学療法 9 (3) : 421, 1982 [L70010000072]
- 11) 村上 稔ほか : 癌と化学療法 14 (8) : 2482, 1987 [L70010000088]
- 12) 佐々木 常雄ほか : 癌と化学療法 16 (8) PART-I : 2545, 1989 [L70010000089]
- 13) Bleyer, W. A. : Cancer 41 (1) : 36, 1978 [L70010000009]
- 14) Bogden, A. E. et al. : Cancer 48 (1) : 10, 1981 [L70010000101]
- 15) Djerassi, I. et al. : Clin Pediatr 5 (8) : 502, 1966 [L70010000018]
- 16) Jaffe, N. et al. : Cancer 31 (6) : 1367, 1973 [L70010000010]
- 17) Cadman, E. et al. : Science 205 (14) : 1135, 1979 [L70010000044]
- 18) Zurek, W. Z. et al. : J Am Coll Surg 126 (1) : 331, 1968 [L70010000047]
- 19) Wang, Y-M. et al. : Med Pediatr Oncol 4 (3) : 221, 1978 [L70010000032]
- 20) 高田 典彦ほか : 癌と化学療法 7 (6) : 994, 1980 [L70010000079]
- 21) 藤本 孟男ほか : 癌と化学療法 6 (補II) : 279, 1979 [L70010000071]
- 22) 佐々木 邦明ほか : 日本癌治療学会誌 14 (6) : 988, 1979 [L70010000117]
- 23) 赤沢 修吾ほか : 癌と化学療法 12 (1) : 91, 1985 [L70010000070]
- 24) 中島 章博ほか : JJSH 19 (10) : 873, 1983 [L70010000028]
- 25) Skibinska, L. et al. : Pol J Pharmacol Pharm 42 (2) : 151, 1990 [L70010000041]
- 26) Vorherr, H. : Postgrad Med 56 (4) : 97, 1974 [L70010000042]
- 27) 山脇 慎也ほか : 癌と化学療法 7 (9) : 1653, 1980 [L70010000083]
- 28) 細谷 亮太ほか : 癌と化学療法 8 (9) : 1325, 1981 [L70010000080]
- 29) Sasaki, K. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 13 (1) : 9, 1984 [L70010000013]
- 30) Ahmad, S. et al. : Arch Intern Med 138 (7) : 1146, 1978 [L70010000002]
- 31) 山本 富男ほか : 日本腎臓学会誌 29 (12) : 1555, 1987 [L70010000123]
- 32) Santucci, R. et al. : Anticancer Research 30 (3) : 963, 2010 [L20100525067]
- 33) Santucci, R. et al. : Anticancer Research 30 (9) : 3807, 2010 [L20120731007]
- 34) Joerger, M. et al. : Br J Clin Pharmacol 62 (1) : 71, 2006 [L20120910054]
- 35) Suzuki, K. et al. : Br J Clin Pharmacol 67 (1) : 44, 2009 [L20110628090]
- 36) 社内資料 : CMF 療法副作用集計 [L70010000057]
- 37) 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]
- 38) 社内資料 : メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法 副作用集計 [L70010000058]
- 39) Skalko, R. G. et al. : Teratology 9 (2) : 159, 1974 [L70010000048]
- 40) 吉野 信次ほか : 注射薬配合変化早見 2005 第8版 : 509, 2005 [L70010000814]

- 41) 福嶋 豁行ほか：注射剤の配合変化 第2版：1844, 2002 [L70010000815]
- 42) 長谷川 晋ほか：化学療法の領域 8 (8)：1561, 1992 [L70010000421]
- 43) 峰 正俊ほか：月刊薬事 22 (4)：723, 1980 [L70010000807]
- 44) 幸保 文治：医薬ジャーナル 16 (10)：1705, 1980 [L70010000771]
- 45) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 26 (1)：107, 1990 [L70010000800]
- 46) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (6)：1261, 1988 [L70010000793]
- 47) 幸保 文治：医薬ジャーナル 22 (9)：1863, 1986 [L70010000783]
- 48) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (12)：2735, 1988 [L70010000796]
- 49) 幸保 文治：医薬ジャーナル 22 (4)：801, 1986 [L70010000780]
- 50) 幸保 文治：医薬ジャーナル 24 (2)：359, 1988 [L70010000791]
- 51) 峰 正俊ほか：月刊薬事 28 (7)：1519, 1986 [L70010000808]
- 52) 神田 真吾ほか：新薬と臨床 30 (3)：530, 1980 [L70010000809]
- 53) 幸保 文治ほか：新薬と臨床 52 (12)：1594, 2003 [L20040115032]
- 54) 下川 正見ほか：注射薬配合変化早見：58, 1992 [L70010000819]
- 55) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 26 (10)：2270, 1990 [L70010000802]
- 56) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 22 (6)：1225, 1986 [L70010000782]
- 57) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 22 (2)：371, 1986 [L70010000778]
- 58) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 25 (6)：1287, 1989 [L70010000797]
- 59) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (1)：164, 1987 [L70010000784]
- 60) 神田 真吾ほか：医学と薬学 13 (2)：453, 1985 [L70010000769]
- 61) 幸保 文治：医薬ジャーナル 16 (6)：996, 1980 [L70010000770]
- 62) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 30 (3)：897, 1994 [L70010000804]
- 63) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 29 (11)：2473, 1993 [L70010000803]
- 64) 海野 勝男ほか：薬事新報 1052：88, 1980 [L20030716070]
- 65) 石坂 真由美ほか：基礎と臨床 26 (4)：1661, 1992 [L70010000806]
- 66) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (8)：1729, 1988 [L70010000794]
- 67) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (8)：1649, 1987 [L70010000786]
- 68) 村瀬 勢津子ほか：病院薬学 13 (4)：244, 1987 [L70010000811]
- 69) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 18 (5)：847, 1982 [L70010000774]
- 70) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (9)：1879, 1987 [L70010000787]
- 71) 幸保 文治：医薬ジャーナル 25 (11)：2613, 1989 [L70010000799]
- 72) 高杉 益充：化学療法の領域 13 (5)：959, 1997 [L20091215029]
- 73) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 21 (10)：2089, 1985 [L70010000777]
- 74) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 18 (2)：302, 1982 [L70010000772]
- 75) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 19 (4)：761, 1983 [L70010000817]
- 76) 幸保 文治：医薬ジャーナル 23 (10)：2167, 1987 [L70010000788]
- 77) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 20 (11)：2169, 1984 [L20091215034]
- 78) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 19 (2)：393, 1983 [L70010000776]
- 79) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (4)：802, 1987 [L70010000785]
- 80) 幸保 文治：医薬ジャーナル 22 (4)：809, 1986 [L70010000781]
- 81) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 18 (7)：1259, 1982 [L70010000775]
- 82) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 18 (4)：655, 1982 [L70010000773]
- 83) 山路 昭ほか：病院薬学 8 (5)：354, 1982 [L70010000810]
- 84) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (3)：601, 1988 [L70010000792]

- | | |
|--|----------------|
| 85) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (1) : 119, 1988 | [L70010000790] |
| 86) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 22 (3) : 609, 1986 | [L70010000779] |
| 87) 神代 昭ほか：薬剤学 43 (1) : 76, 1983 | [L20091215031] |
| 88) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 23 (11) : 2427, 1987 | [L70010000789] |
| 89) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 24 (9) : 1995, 1988 | [L70010000795] |
| 90) 幸保 文治：医薬ジャーナル 26 (2) : 344, 1990 | [L70010000801] |
| 91) 幸保 文治ほか：医薬ジャーナル 25 (8) : 1793, 1989 | [L70010000798] |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

メソトレキセートの配合変化試験^{3, 40~49)}

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と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》

輸液および補液名		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	—	—	40)
アミカリック	500mL	50mg (0.1mg/mL)	—	室温	—	溶解	4.6	—	24h後 変化 なし	—	—	41)
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	—	41)
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	—	41)
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	—	41)
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	—	—	41)
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	—	—	41)
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	—	—	41)
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	—	—	41)

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

輸液および補液名		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	—	—	40)
エレメン ミック	2mL	—	—	—	—	直後 外観 変化	—	—	—	—	—	40)
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%	42)
ソリタ T-3 号	500mL	5mg (0.01mg/mL)	—	—	散光 下 (2000 Lux)	—	—	—	6h後 変化 なし	—	—	41)
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%	42)
ソリタックス -H	100mL	50mg (0.5mg/mL)	50mgを 注射水 2mL に溶解	室温 (20℃)	500 Lux	—	—	—	48h後 変化 なし	—	—	41)
ソリタックス -H	100mL+ モリプ ロン F20mL	50mg (0.5mg/mL)	50mgを 注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	48h後 変化 なし	—	—	40)
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%	3)
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%	3)
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%	3)
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%	3)
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 %	42)
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%	3)
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%	3)
低分子デキス トランル	50mL	50mg (1mg/mL)	—	室温	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	41)

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

輸液および補液名		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 %	43)
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	—	44)
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	—	44)
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	—	—	41)
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	—	—	41)
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	—	—	41)
5%ブドウ 糖液	500mL	5mg (0.01mg/mL)	—	5℃、 30℃	—	溶解	—	—	10日間 変化 なし	—	—	41)
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	—	—	41)
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%	42)
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	—	—	41)
フィジオ 70	500mL	5mg	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	40)
フィジオ 140	500mL	5mg	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	40)
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	—	—	41)
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	—	41)

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

輸液および補液名		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	—	40)
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	—	—	41)
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	—	—	41)
ラクテック G 注	50mL	50mg (1mg/mL)	—	室温	—	溶解	—	—	24h後 変化 なし	—	—	41)
ラクテック 注	500mL	50mg (1mg/mL)	—	室温	—	溶解	—	—	24h後 変化 なし	—	—	41)

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》

輸液および補液名		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	—	45)
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	—	45)
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	—	46)
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	—	46)
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	—	47)
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	—	47)
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	—	41)
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	—	41)
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	—	41)
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	—	41)
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	—	41)
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

輸液および補液名		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	-	41)
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	-	41)
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	-	48)
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	-	48)
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	-	40)
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	-	49)
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	-	46)
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	-	47)
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	-	46)
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	-	47)
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	-	44)
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	-	44)
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

輸液および補液名		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	—	43)
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	—	45)
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	—	45)
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	—	44)
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	—	44)
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	—	48)
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	—	48)
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	—	41)
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^{40, 41, 50~91)}

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	—	—	—	41)
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	—	—	—	40)
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	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
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 %	50)
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	—	—	—	41)
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	—	—	—	—	—	—	—	41)
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	—	—	—	40)
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 %	41)
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	41)
エフオーワイ	10mg	—	—	—	—	溶解	—	—	—	24h 後 変化	—	—	—	51)

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	-	-	-	-	-	-	-	52)
エフオーワイ	100mg	10mg	5%ブドウ糖液 500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h後 変化 なし	-	-	-	40)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ソリタ T-3号 500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h後 変化 なし	-	-	-	40)
エフオーワイ	1000mg	10mg	生食 500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h後 変化 なし	-	-	-	40)
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	-	-	-	40)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ポタ コール R500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h後 変化 なし	-	-	-	40)
エフオーワイ	1000mg	10mg	ラク テック G500mL で溶解	-	-	-	-	-	-	24h後 変化 なし	-	-	-	40)
エフオーワイ	1000mg	10mg	トリパレ ン2号 600mL+ プロテア ミン12 注300mL	-	-	-	-	-	-	6h後 変化	-	-	FOY: 75%	40)
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300mL	-	-	-	-	-	-	24h後 変化	-	-	FOY: 73%	40)
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	-	-	-	41)
オンコビン	1mg	25mg/mL	-	室温	-	溶解	-	-	-	8分間 遠心分 離後変 化なし	-	-	-	41)

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	—	—	—	41)
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%	53)
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	—	—	—	41)
キロサイド (シタラビ ン)	20mg /1mL	5mg/2mL	—	室温	—	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	41)
グラン	30µg /mL	15mg/mL	—	室温 (22℃)	—	—	—	—	—	4h後 変化 なし	—	—	—	41)
ケイペラ ゾン (トミ ポラン)	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	54)
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 %	55)
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 %	55)
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	—	—	—	41)
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 %	56)
サンセファ ール (セパ トレン)	1g /注射水 20mL×1	50mg (1.25mg/mL)	50mg×1 を生食 20mL に溶解	室温 (24± 2℃)	—	溶解	7.1	—	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 6.7	—	24h 後 98.8 %	57)
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	—	—	—	41)

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	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
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%	58)
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	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
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%	59)
セファメジン	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	54)
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	—	—	60)
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	—	—	61)
セロトニン注	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%	62)
セロトニン注	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	—	—	—	—	—	—	—	41)

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%	63)
ソル・ コーテフ	500mg ×1	50mg	—	—	—	溶解	7.6	—	—	24h後 変化 なし	24h 後 7.4	—	—	64)
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	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
タキソール	1.2mg /mL	15mg/mL	—	室温 (22℃)	蛍光 灯下	—	—	—	—	4h後 変化 なし	—	—	—	41)
タゾシン	2.5g	5mg	注射水 2mL に溶解	—	—	—	—	—	—	—	24h 後 低下	—	—	40)
タチオン(ア トモラン、グ ルタイド)	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	54)
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%	65)
チオイノシー	100mg /10mL	50mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	41)
チオテバ	1mg/mL	15mg/mL	—	室温 (23℃)	—	溶解	—	—	—	4h後 変化 なし	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
テラルピシン (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	—	—	66)
ドイル	2g /注射水 20mL×1	50mg (1.25mg/mL)	50mg×1 を注射水 20mL に溶解	室温 (20± 2℃)	—	黄色 (溶解)	7.5	—	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 7.5	—	24h 後 92.1 %	67)
ドブラム	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 %	68)

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	
トミポラン (ケイペラゾン)	1g /注射水 10mL×1	5mg (0.33mg/mL)	5mg×1 を注射 水5mL に溶解	室温 (25± 1℃)	—	黄色 (溶解)	5.6	—	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 4.1	—	—	69)
ドロレプタン (ドロペリドール)	2.5mg /1mL	(25mg/1mL)	—	室温	—	沈殿	—	—	—	—	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
ナベルピン	1mg/mL	15mg/mL	—	室温 (22℃)	蛍光 灯下	—	—	—	—	4h後 変化 なし	—	—	—	41)
ネオカルノ スタチン	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	54)
ネオカルノ スタチン	2000U /2mL	50mg	—	—	—	溶解	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	41)
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	—	—	—	40)
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	—	—	70)
水溶性ハ イドロコ ートン	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	54)
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	—	—	—	40)
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	—	—	—	40)
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	—	—	—	40)
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	—	—	—	40)
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	—	—	—	40)
ピシバニール	—	—	—	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	54)

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 (テラルピシ 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	—	—	66)
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	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
5-FU	50mg	25mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	8分間 遠心分 離後変 化なし	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
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 %	40)
ファルモ ルピシン	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 %	71)
ファルモ ルピシン	10mg /注射水 5mL	50mg (0.83mg/mL)	注射水 1mL に溶解	—	—	溶解	—	—	—	—	—	—	24h 後 68.4 %	72)
ファルモルピ シン RTU	10mg /注射水 5mL×1	50mg	注射水 10mL に溶解	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6h後 87.1 %	40)
フェロン	300 万 IU/ 生食 1mL×1	5mg (1.67mg/mL)	注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2℃)	蛍光 灯下 (500 Lux)	黄色 透明	6.7	—	63.0 %	—	—	—	—	73)
フェロン	300 万 IU/ 生食 1mL×1	5mg (1.67mg/mL)	注射水 2mL に溶解	—	—	直後よ り規格 外に力 価低下	—	—	—	—	—	—	—	41)

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	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40)
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°C)	—	溶解	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	—	41)
フラグミン	4000IU /4mL	20mg	注射水 10mL に溶解	室温	—	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	—	41)
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	—	—	—	—	41)
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	—	—	—	—	41)
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	—	—	—	—	41)
プロアクト	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%	41)
プロスタ ンディン	100µg /5mL	50mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	—	41)
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	—	—	—	—	41)
プロポフォー ル (ディプリ バン)	10mg /mL	15mg	—	室温 (23°C)	—	溶解	—	—	—	—	—	—	—	—	41)
バストコール	1g /注射水 5mL	50mg	50mgを 注射水 5mL に溶解	25°C	—	溶解	—	—	—	6-24h 後 (増色) 色調 変化	—	—	—	—	41)
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	—	—	—	—	41)

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	
ペプレオ注	10mg /生食 5mL×1	5mg (0.71mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (24± 2℃)	—	無色 透明	7.6	—	—	24h後 変化 なし	24h 後 7.5	—	24h 後 88.8 %	74)
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	—	—	61)
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	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
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	41)
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 %	75)
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 %	76)
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%	77)
ヤマテタン	1g /注射水 10mL	1V	—	25℃	—	溶解	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)
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	—	—	78)
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%	79)

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	—	—	80)
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	—	—	—	41)
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	—	—	—	41)

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 %	81)
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 %	81)
KN 補液 3B	500mL													
アクラシ ノン	20mg /注射水 10mL×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	500 Lux	黄色 透明	6.4	-	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 5.9	-	24h 後 72.4 %	82)
生理食塩液	500mL													
アクラシ ノン	20mg /注射水 10mL×1	5mg (0.01mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	遮光	黄色 透明	6.4	-	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 6.1	-	24h 後 97.2 %	82)
生理食塩液	500mL													
アクラシ ノン	20mg×1	5mg (0.42mg/mL)	5mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (20- 5℃)	500 Lux	橙色 混濁	6.9	-	100 %	-	-	-	-	82)
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 %	81)
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 %	81)
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 %	81)
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 %	81)
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 %	81)
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 %	81)
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 %	81)
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	-	-	-	41)
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	-	-	-	-	-	-	-	83)
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	-	-	-	-	-	-	-	83)
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	-	-	-	-	-	-	-	83)
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	-	-	-	-	-	-	-	83)
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	-	-	-	40)
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 %	41)
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	-	-	-	-	-	-	-	83)
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 %	40)
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 %	40)
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	—	—	—	—	—	—	—	—	83)
ソリタ T-3 号	500mL														
オンコビン	2mg	4mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	41)	
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	40)	
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	41)	
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%	41)	
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%	41)	
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	-	-	-	-	-	-	-	83)
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	-	-	-	41)
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 %	-	-	-	-	84)
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 %	-	-	-	-	85)
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 %	-	-	-	-	84)
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	-	-	-	41)
5%ブドウ 糖液	500mg													
セロトニン注	10mg /2mL	5mg (0.02mg/mL)	5mg×1 を注射 水2mL に溶解	室温 (22± 2°C)	-	溶解	6.3	-	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 6.5	-	24h 後 99.0 %	62)
生理食塩液	250mL													
セロトニン注	10mg /2mL	5mg (0.05mg/mL)	5mg×1 を注射 水2mL に溶解	室温 (22± 2°C)	-	淡黄色 (溶解)	6.2	-	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 5.9	-	24h 後 99.7 %	62)
生理食塩液	100mL													
セロトニン注	10mg /2mL	5mg (0.05mg/mL)	5mg×1 を注射 水2mLに 溶解後、 生食に 溶解、内 2m1を使 用	室温 (22± 2°C)	-	溶解	4.3	-	100 %	-	-	-	-	62)
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°C)	—	淡黄色 (溶解)	10.2	—	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 10.1	—	24h 後 101.1 %	86)
生理食塩液	100mL													
ゾフラン	4mg /2mL×1	1mg	注射水 に溶解	23± 4°C	—	淡黄色 (溶解)	4.4	—	100 %	—	—	—	—	63)
生理食塩液	2mL													
ゾフラン	4mg /2mL×1	50mg	注射水 に溶解	23± 4°C	—	淡黄色 (溶解)	6.7	—	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 6.61	—	24h 後 102.1 %	63)
生理食塩液	100mL													
ゾフラン	3mg /1.5mL	50mg	—	22.5± 1°C	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h後 変化 なし	—	—	24h 後ゾ フラン： 98.3 % MTX： 100 %	41)
5%ブドウ 糖液	98.5mL													
ゾフラン	30mg /15mL	50mg	—	22.5± 1°C	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h後 変化 なし	—	24h 後 98.2 %	24h 後ゾ フラン： 98.6 %	41)
5%ブドウ 糖液	85mL													
ゾフラン	3mg /1.5mL	600mg	—	22.5± 1°C	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h後 変化 なし	—	24h 後 98.2 %	24h 後ゾ フラン： 96.9 %	41)
5%ブドウ 糖液	98.5mL													
ゾフラン	30mg /15mL	600mg	—	22.5± 1°C	蛍光 灯下	溶解	—	—	—	48h後 変化 なし	—	24h 後 97.4 %	24h 後ゾ フラン： 98.5 %	41)
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 %	41)
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 %	41)
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	41)
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)	87)
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	-	-	-	41)
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 %	41)
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	
ナバルビン	40mg /4mg	5mg	—	室温	散光 下	—	—	—	—	3h後 変化 なし	—	—	3h後 ビノ レル ピン : 97.1 %	41)
生理食塩液	100mL													
ナバルビン	40mg /4mg	5mg	—	室温	散光 下	—	—	—	—	3h後 変化 なし	—	—	3h後 ビノ レル ピン : 100 %	41)
5%ブドウ 糖液	100mL													
ノイセフ (ケニセフ)	1g	5mg	生食 100mL で溶解	—	—	溶解	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	—	70)
生理食塩液	10mL													
ノバント ロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2°C)	—	暗緑色	5.6	—	100 %	24h 後 沈殿	24h 後 5.5	—	24h 後 59.8 %	88)
KN 補液 3B	500mL													
ノバント ロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2°C)	—	暗緑色 (溶解)	5.2	—	100 %	24h 後 沈殿	24h 後 5.2	—	24h 後 87.9 %	88)
ソリタ T-3 号	500mL													
ノバント ロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2°C)	—	暗緑色 混濁	4.6	—	100 %	24h 後 混濁	24h 後 4.6	—	24h 後 98.7 %	88)
フィジオ ゾール 3号	500mL													
ノバント ロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2°C)	—	暗緑色 (溶解)	4.5	—	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 4.5	—	24h 後 93.8 %	88)
プラスア ミノ	500mL													
ノバント ロン	20mg /10mL ×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 2mL に溶解	室温 (25± 2°C)	—	暗緑色 (溶解)	4.9	—	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 4.9	—	24h 後 100. 0%	88)
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	—	—	—	—	—	—	—	83)
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	—	—	—	—	—	—	—	83)
ソリタ T-3 号	500mL													

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

配合薬剤名		配合変化試験実施方法・条件				結果								参考文献
		MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶解直後				最長観察期間終了後				
配合 薬剤名	用量					外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
塩酸ヒドロキシジン (アタラックス)	50mg/mL	100mg	—	室温	—	溶解	—	—	—	48h後 変化なし	—	—	—	41)
5%ブドウ糖液	100mL													
ピノルビン (テラルピシン)	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 %	89)
5%ブドウ糖液	500mL													
ピノルビン (テラルピシン)	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 %	89)
KN 補液 3B	500mL													
ピノルビン (テラルピシン)	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 %	89)
ソリタ T-3 号	500mL													
ピノルビン (テラルピシン)	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 %	89)
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	—	—	—	41)
生理食塩液	500mL													
5-FU	250mg	5mg (0.01mg/mL)	—	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	—	—	—	—	—	—	—	85)
ソリタ T-3 号	500mL													
5-FU	125mg	100mg	—	—	—	溶解	—	—	—	化学変 化あり 配合 不可	—	—	—	41)
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 %	41)
生理食塩液	100mL													
ファルモルピシン	10mg/注射水 5mL×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (16- 25℃)	—	溶解	5.2	—	100 %	24h後 変化なし	24h 後 5.3	—	24h 後 102. 7%	90)
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
		配合薬剤名	用量	MTX 溶解量 (推定濃度)	MTX 溶解 方法	温度	光量	溶解直後				最長観察期間終了後		
外観	pH							MTX 力価	他剤 力価	外観	pH	MTX 力価	他剤 力価	
ファルモ ルピシン	10mg /注射水 5mL×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (16- 25℃)	-	溶解	6.6	-	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 6.6	-	24h 後 104. 6%	90)
5%ブドウ 糖液	500mL													
ファルモ ルピシン	10mg /注射水 5mL×1	50mg (0.1mg/mL)	50mg×1 を注射水 10mL に溶解	室温 (16- 25℃)	-	溶解	6.1	-	100 %	24h後 変化 なし	24h 後 6.1	-	24h 後 106. 4%	90)
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	-	-	91)
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	-	-	91)
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 %	91)
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)	5.0	-	-	24h後 黄色 沈殿	24h 後 5.0	-	-	91)
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 %	91)
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 %	91)
フィジオ ゾール3号	500mL													
フラビタン (VB2)	10mg	5mg (0.01mg/mL)	-	室温	室内 散光 (2000 Lux)	溶解	-	-	-	-	-	-	-	83)
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	—	—	—	—	—	—	—	83)
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	—	—	—	41)
5%ブドウ 糖液	400mL													
メロペン	0.5g	50mg	—	室温 (25± 2°C)	—	—	—	—	—	24h後 変化 なし	—	—	24h 後 87.6 %	41)
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

