

2021年3月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号

874222

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（1998年9月）に準拠して作成

葉酸代謝拮抗剤

劇薬 処方箋医薬品

日本薬局方 メトトレキサート錠

メトトレキサート[®]錠2.5mg

METHOTREXATE[®] TABLETS 2.5mg

剤 形	素錠
規 格 ・ 含 量	1錠中 日局 メトトレキサート2.5mg含有
一 般 名	和名：メトトレキサート（JAN） 洋名：Methotrexate（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：1963年 1月22日 薬価基準収載年月日：1965年11月 1日 発売年月日：1963年 3月15日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

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。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	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. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 製剤の各種条件下における安定性	7
4. 溶出試験	7
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
6. 製剤中の有効成分の定量法	8
7. 容器の材質	8
8. 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	9
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11

VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 吸収	13
4. 分布	13
5. 代謝	14
6. 排泄	14
7. 透析等による除去率	15
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由	16
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	19
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	25
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	25
15. その他の注意	25
16. その他	25
IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 一般薬理	26
2. 毒性	26

X. 取扱い上の注意等に関する項目	28
1. 有効期間又は使用期限	28
2. 貯法・保存条件	28
3. 薬剤取扱い上の注意点	28
4. 承認条件	28
5. 包装	28
6. 同一成分・同効薬	28
7. 国際誕生年月日	28
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	28
9. 薬価基準収載年月日	29
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	29
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
12. 再審査期間	29
13. 長期投与の可否	29
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	29
15. 保険給付上の注意	29
XI. 文献	30
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30
XII. 参考資料	31
主な外国での発売状況	31
XIII. 備考	32
その他の関連資料	32

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。

2. 製品の特徴及び有用性

- (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。
- (2) 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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メソトレキサート錠 2.5mg

(2) 洋名

METHOTREXATE TABLETS 2.5mg

(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

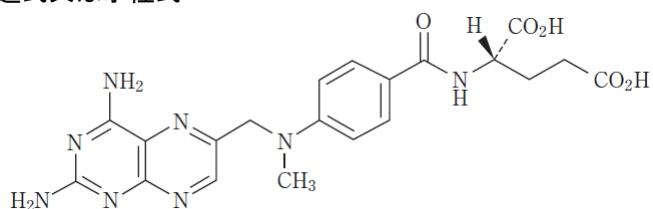
(1) 和名 (命名法)

メソトレキサート (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Methotrexate (JAN, INN)

3. 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. 有効成分の規制区分

劇薬

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

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

3. 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]

4. 有効成分の確認試験法

日局「メトトレキサート」による。



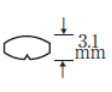
5. 有効成分の定量法

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) 剤形の区別及び性状

販売名	メソトレキセート錠 2.5mg		
色・剤形	わずかにまだらをもつ淡黄褐色の素錠 (割線入り)		
外形・大きさ	上面	下面	側面
			
重量	100mg		

(2) 製剤の物性

崩壊試験

日局 一般試験法 (試験液: 水、補助盤、30 分以内)

実測値 4.1~6.4 分

(3) 識別コード

LL M1

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 錠中 日局 メソトレキセート 2.5mg 含有

(2) 添加物

トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、
pH 調節剤

3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期安定性試験結果

保存条件：瓶、室温、遮光

	initial	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	42 ヶ月
外観	黄色	〃	〃	〃	〃	〃
力価 (%)	100.0	100.0	99.6	99.6	97.7	100.0

(2) 各種条件下での安定性試験結果

保存条件	保存期間	保存形態	結果 (力価、外観変化)	
蛍光灯下 (500lux)	15 日	未包装	102.6%	変化なし
		グラシン袋	101.1%	
		グラシン袋/薬袋	102.1%	
	30 日	未包装	100.0%	変化なし
		グラシン袋	100.9%	
		グラシン袋/薬袋	101.5%	
25℃ 75%RH	30 日	未包装	102.4%	変化なし
		グラシン袋	102.7%	
30℃ 92%RH	30 日	未包装	101.0%	増色光沢なし 黄色斑点
		グラシン袋	101.1%	
窓際直射 日光光線下	1 日	未包装	100.5%	褐変
		グラシン袋/薬袋	101.3%	変化なし
	3 日	未包装	98.5%	褐変
		グラシン袋/薬袋	100.8%	〃
	7 日	未包装	99.6%	〃
		グラシン袋/薬袋	98.7%	〃
	14 日	未包装	96.5%	〃
		グラシン袋/薬袋	97.5%	〃
	30 日	未包装	94.4%	〃
		グラシン袋/薬袋	94.7%	〃

4. 溶出試験

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたメトトレキサート錠の溶出規格に適合する (45 分間の溶出率 85%以上)。

試験方法：日局一般試験法溶出試験法のパドル法 (回転数：50rpm、試験液：水)

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

6. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー

7. 容器の材質
茶褐色のガラス瓶

8. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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）

2. 用法及び用量

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日経口投与する。

幼児 1.25～2.5mg（1/2～1錠）

小児 2.5～5mg（1～2錠）

成人 5～10mg（2～4錠）

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（4～12錠）を経口投与する。

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、いずれの場合でも年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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

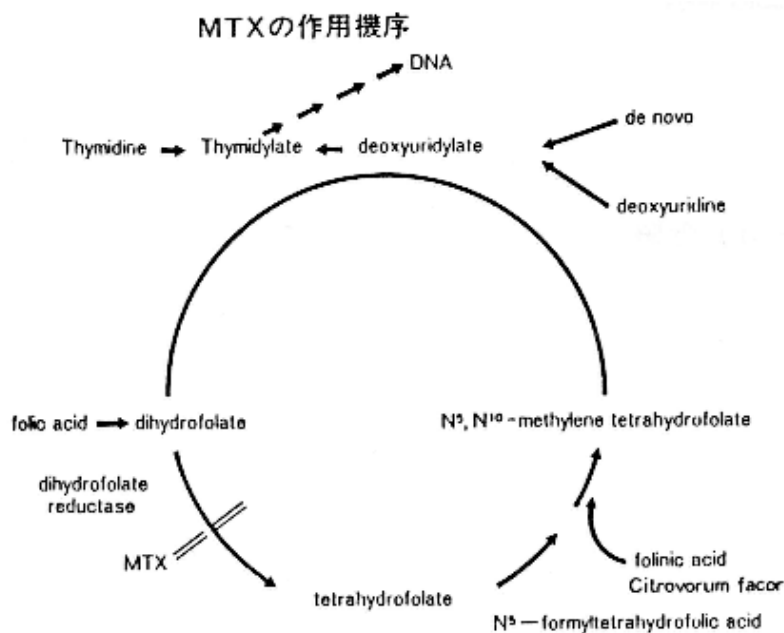
アミノプテリン、葉酸、ロイコボリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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。^{3~5)}

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

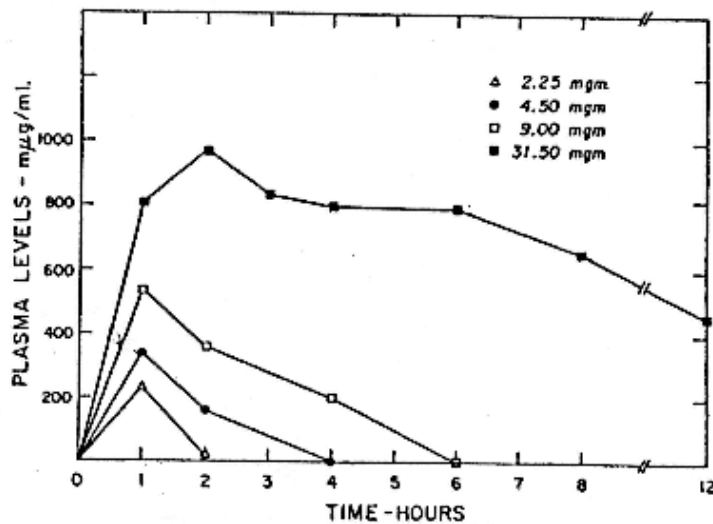
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

VII-1- (3) 参照

(3) 通常用量での血中濃度

腫瘍患者にメトトレキサート 2.25mg、4.50mg、9.00mg、31.5mg 経口投与した時の血漿中濃度曲線は下図に示すとおりである。⁶⁾ (外国データ)



Plasma levels of amethopterin after oral administration of drug.

(参考)

悪性腫瘍患者 17 例にメトトレキサートの 2.25mg、4.50mg、9.00mg、31.5mg を経口投与したときの最高血中濃度は、2.25mg、4.50mg、9.00mg 投与時には 1 時間後に、31.5mg 投与時には 2 時間後にみられた。投与 1 時間後の最高血中濃度は $5.3 \times 10^{-7} \text{mol/L} \sim 2.4 \times 10^{-6} \text{mol/L}$ であり、この濃度範囲内におけるメトトレキサートの血漿中蛋白結合率は約 50%であった。同時に測定した尿中排泄率は 24 時間でほぼ 100%を示した。

また、メトトレキサートの 2.25~31.5mg を静脈内に投与したときの尿中排泄率は、最初の 1 時間で 43%、6 時間で 88%であることが認められており、大部分は未変化体であった。⁶⁾ (外国データ)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

約 50%⁶⁾ (外国データ)

3. 吸収

急速にほぼ完全に吸収される。⁶⁾ (外国データ)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

通常投与量では移行しない。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

投与量の 0.01% 移行する。⁷⁾ (外国データ)

(4) 髄液への移行性

VII-4- (1) 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、近位尿細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、胆のう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。

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。⁸⁾

(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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率⁸⁾

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。⁸⁾

6. 排泄

(1) 排泄部位

主に腎臓

(2) 排泄率

手術不能癌患者 2 例に ³H-メトトレキサートを 0.1mg/kg 経口投与した時のメトトレキサートの主排泄経路は尿中であり、累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率はそれぞれ 69.5%、8%であった。⁹⁾
(外国データ)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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。¹⁰⁾ (外国データ)

(2) 血液透析

4時間で10.8%であった。¹¹⁾

(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

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【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：

メトトレキサートが第三スペース（胸水、腹水、浮腫など）に移行し、メトトレキサートの排泄が遅延することにより重大な副作用を招くことがあるので、明らかに第三スペースが存在する患者に対しては投与禁忌とした。

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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) 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。

(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 時間後でおよそ 1×10^{-5} モル濃度、48 時間後でおよそ 1×10^{-6} モル濃度及び、72 時間後でおよそ 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。

(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¹²⁾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。

(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。

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		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		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。	
プロトンポンプ阻害剤		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。^{13~16)} 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（本剤の効能・効果及び用法・用量に基づく療法）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。

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

1) ショック、アナフィラキシー

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

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

呼吸不全にいたるような肺炎（ニューモシテリス肺炎等を含む）、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

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、尿細管壊死、重症ネフロパチー

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、肺線維症、胸水

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)

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、壊死性腸炎

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

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

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)

脳症 (白質脳症を含む) 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。

(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：

国内及び海外において、メソトレキセート錠 2.5mg 及び他のメソトレキセート製剤（抗リウマチ剤「リウマトレックスカプセル 2mg」）の経口投与に関連し、白質脳症等の脳症の発現が報告されたため、記載した。

2) 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。

◇メソトレキセート通常療法

	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)、A1-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。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(3) 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

(4) 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）。

（解説）

小児については「重要な基本的注意」の（3）、（4）において注意を喚起している。

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 DHFR がメトトレキサートによって阻害される程度に基づいている。従って、トリメトプリムが併用された患者の検体では、相加効果により見かけ上、メトトレキサート濃度が上昇し実際の濃度以上の数値となる。そのため、酵素法で測定する場合は、メトトレキサートの正確な濃度を知るためにトリメトプリムの投与を中止するか、トリメトプリムを併用する場合は他の方法で測定するなどの注意を必要とする。

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。

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】

（解説）

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。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

呼吸・循環器系に及ぼす影響

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。

2. 毒性

(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

亜急性毒性 (ラット)

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ヵ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、用量が増すにつれ著明な所見が認められている。

(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。¹⁷⁾

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。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

表示の使用期限内に使用すること。（使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）

2. 貯法・保存条件

遮光保存、室温保存、密閉容器

3. 薬剤取扱い上の注意点

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

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

メソトレキセート錠 2.5mg：100錠（瓶）

6. 同一成分・同効薬

(1) 同一成分

注射用メソトレキセート 5mg、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、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

7. 国際誕生年月日

1953年12月（USA）

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日：1963年1月22日

承認番号：13800AZY00018

9. 薬価基準収載年月日

1965年11月1日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

再評価結果にともなう効能・効果の変更：1982年9月10日

白血病を急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病に変更。

絨毛性腫瘍（絨毛上皮腫破壊奇胎、胞状奇胎）を絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）に変更。

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果 1982年8月10日

「10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容」を参照

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

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。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

4222001F1027

15. 保険給付上の注意

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) Bleyer, W. A. : Cancer 41 (1) : 36, 1978 [L70010000009]
- 4) Djerassi, I. et al. : Clin Pediatr 5 (8) : 502, 1966 [L70010000018]
- 5) Jaffe, N. et al. : Cancer 31 (6) : 1367, 1973 [L70010000010]
- 6) Freeman, M. V. : J Pharmacol Exp Ther 122 (1) : 154, 1958 [L70010000027]
- 7) Vorherr, H. : Postgrad Med 56 (4) : 97, 1974 [L70010000042]
- 8) 細谷 亮太ほか : 癌と化学療法 8 (9) : 1325, 1981 [L70010000080]
- 9) Henderson, E. S. et al. : Cancer Res 25 (7) : 1018, 1965 [L70010001688]
- 10) Ahmad, S. et al. : Arch Intern Med 138 (7) : 1146, 1978 [L70010000002]
- 11) 山本 富男ほか : 日本腎臓学会誌 29 (12) : 1555, 1987 [L70010000123]
- 12) Turner, S. L. et al. : Radiother Oncol 41 (1) : 21, 1996 [L70010000043]
- 13) Santucci, R. et al. : Anticancer Research 30 (3) : 963, 2010 [L20100525067]
- 14) Santucci, R. et al. : Anticancer Research 30 (9) : 3807, 2010 [L20120731007]
- 15) Joerger, M. et al. : Br J Clin Pharmacol 62 (1) : 71, 2006 [L20120910054]
- 16) Suzuki, K. et al. : Br J Clin Pharmacol 67 (1) : 44, 2009 [L20110628090]
- 17) Skalko, R. G. et al. : Teratology 9 (2) : 159, 1974 [L70010000048]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

なし

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

