

抗リウマチ剤
日本薬局方 メトトレキサートカプセル
メトトレキサートカプセル2mg「DK」
Methotrexate

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

貯法：室温保存

使用期限：外装に表示

(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。)

承認番号	22900AMX00662000
薬価収載	2018年6月
販売開始	2018年8月
効能追加	2019年6月

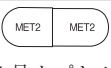

【警告】

- ※ (1) 本剤の投与において、感染症、肺障害、血液障害等の重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と適応疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。
- (2) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、原則として、呼吸器に精通した医師と連携して使用すること。
- (3) 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで投与を開始すること。
- (4) 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者に十分理解させ、下記の症状が認められた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。
- 発熱、咳嗽・呼吸困難等の呼吸器症状、口内炎、倦怠感〔2. 重要な基本的注意〕の(4)、(6)、(7)の項参照)
- (5) 使用が長期間にわたると副作用が強くなり、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。
- (6) 腎機能が低下している場合には副作用が強くなり、あることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されている。〕〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕
- (4) 慢性肝疾患のある患者〔副作用が強くなり、あるおそれがある。〕
- (5) 腎障害のある患者〔副作用が強くなり、あるおそれがある。〕
- (6) 授乳婦〔母乳中への移行が報告されている。〕〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)
- (7) 胸水、腹水等のある患者〔胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されることがある。〕
- (8) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	メトトレキサートカプセル 2mg「DK」			
有効成分 (1カプセル中)	メトトレキサート … 2.0mg			
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム			
色・剤形	蓋部・胴体部とも黄色、内容物が淡黄色の粉末の4号カプセル剤			
外形	側面		断面	
				
規格	全長	重量	蓋部	胴体部
	14.2mm	175mg	5.3mm	5.1mm
識別コード	MET2			

【効能・効果】

関節リウマチ

※局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

※関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
関節症状を伴う若年性特発性関節炎

※ (効能・効果に関連する使用上の注意)

- 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の場合以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の患者に投与すること。
- (1) ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
- (2) 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

【用法・用量】

関節リウマチ

※局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

※関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休業する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m²とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休業する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

※ (用法・用量に関連する使用上の注意)

※関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の場合

- (1) 4～8週間投与しても十分な効果が得られない場合にはメトトレキサートとして1回2～4mgずつ増量する。増量する前には、患者の状態を十分に確認し、増量の可否を慎重に判断すること。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照)
- (2) 投与量を増量すると骨髄抑制、感染症、肝機能障害等の副作用の発現の可能性が増加するので、定期的に臨床検査値を確認する等を含め患者の状態を十分に観察すること。消化器症状、肝機能障害等の副作用の予防には、葉酸の投与が有効であるとの報告がある。

関節症状を伴う若年性特発性関節炎の場合¹⁾

- (1) 本剤の投与にあたっては、特に副作用の発現に注意し、患者の忍容性及び治療上の効果を基に、個々の患者の状況に応じて、投与量を適切に設定すること。
- (2) 本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の10歳代半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害又はその既往歴のある患者〔症状が再燃又は増悪するおそれがある。〕
- (2) 感染症を合併している患者〔感染症が増悪するおそれがある。〕
- (3) 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線検査上結核治癒所見のある患者)〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核状態の発現に十分注意すること。〕〔2. 重要な基本的注意〕の項参照)
- (4) 非ステロイド性抗炎症剤を投与中の患者〔メトトレキサートの副作用が強くなり、あるおそれがある。〕

- (5) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれることがある。]
- (6) アルコール常飲者[肝障害を増悪させるおそれがある。]
- (7) 高齢者[「5. 高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は1週間のうちの特定の日に投与するので、患者に対して誤用、過量投与を防止するための十分な服薬指導を行うこと。
- (2) 骨髄抑制、肝機能障害、粘膜・消化管障害等の細胞毒性に起因する副作用が発現した場合には、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)を以下の方法により投与すること。注射剤を投与する場合は通常、ホリナート(ロイコボリン)として成人1回6~12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。錠剤を投与する場合は通常、ホリナートとして成人1回10mgを6時間間隔で4回経口投与する。
また、尿量、排尿回数をチェックし、排尿が少ないと判断したときは、点滴又は経口により水分を補給し排尿を促すこと。
- (3) 骨髄抑制、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、本剤投与開始前及び投与中、4週間ごとに臨床検査(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、投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤投与開始前に胸部X線等の検査で肺疾患の有無を確認し、さらに必要に応じて胸部CT検査等を行い、投与の可否を慎重に判断すること。[「1. 慎重投与」の項参照]
間質性肺炎、肺線維症等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、投与開始後は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状発現に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査、血液ガス検査、血中KL-6測定等を行い、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシステイス肺炎との鑑別診断(β -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状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。
- (5) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - 3) インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 関節リウマチの患者に対して、インフリキシマブとの併用療法を行う際には、両剤の添付文書を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与すること。
- (9) 投与が長期間にわたると肝組織の線維化・硬変があらわれるおそれがある。
- (10) 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は妊娠を避けるよう注意を与えること。男性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも3ヵ月間は配偶者が妊娠を避けるよう注意を与えること。[「禁忌」及び「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (11) 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。[「7. 小児等への投与」及び「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

- (12) 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。[「禁忌」及び「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (13) 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. 高齢者への投与」及び「7. 小児等への投与」の項参照]
- (14) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「11. その他の注意」の項参照]
- (15) 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。
- (16) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対するメトトレキサート製剤の投与により、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。またメトトレキサート製剤投与終了後に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。
- (17) 副作用の予防対策については、最新の学会ガイドラインも参考にする。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤	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(ロイコポリンカルシウム)を投与すること。	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。

4.副作用

本剤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(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、4週間ごと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、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)結核

結核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。

5)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、4週間ごと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。

※6)急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパシー

急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパシー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、4週間ごと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。

7)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。

8)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。

9)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。

10)肺炎

肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11)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。

12)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。

※※13)進行性多巣性白質脳症(PML)

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

(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。

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒、発熱、蕁麻疹
血液	好酸球増多、出血、低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹
肝臓	肝機能障害(ALT(GPT)、AST(GOT)、ALPの上昇等)、LDHの上昇、黄疸、脂肪肝
腎臓	BUN上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿
消化器	嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎、口唇腫脹、消化管潰瘍・出血、メレナ、イレウス
※皮膚	脱毛、紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍、光線過敏症 ^{注2)} 、色素沈着、色素脱出、ざ瘡、結節、乾癬病変局面の疼痛性びらん
精神神経系	頭痛、めまい、意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常、項部緊張、背部痛、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	倦怠感、動悸、胸部圧迫感、低蛋白血症、血清アルブミン減少、浮腫、膀胱炎、結膜炎、関節痛、耳下腺炎、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。

5.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こと、また、免疫機能低下の影響を受けやすいため、重篤な感染症があらわれやすいことから、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。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[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。]〔禁忌〕及び「2.重要な基本的注意」の項参照)
(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。〔禁忌〕及び「2.重要な基本的注意」の項参照)

7.小児等への投与

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

8.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。

9.過量投与

徴候、症状

外国で週間総用量が20mgを超えると重篤な副作用、特に骨髄抑

制の発生率等が有意に上昇するという報告がある。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(ロイコポリンカルシウム)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。

10.適用上の注意

(1)薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

(2)服用時

食道に停留し、崩壊すると食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用は避けさせること。

11.その他の注意

- 本剤の投与中に発現したリンパ増殖性疾患の中には、本剤投与中止により消退したとの報告もある。
- 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。

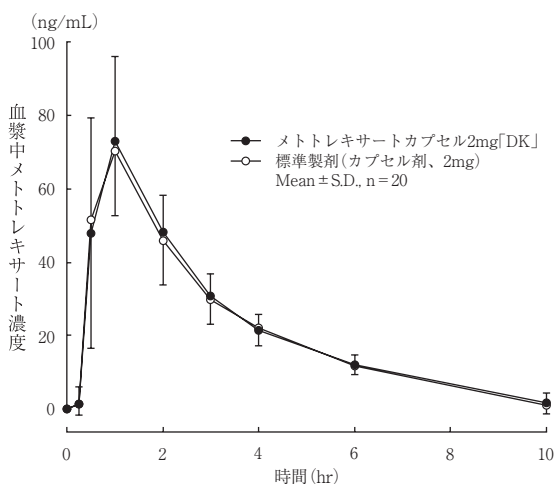
【薬物動態】

1.生物学的同等性試験²⁾

メトトレキサートカプセル2mg「DK」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(メトトレキサートとして2mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中メトトレキサート濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₀ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
メトトレキサートカプセル2mg「DK」	224.5±33.5	79.5±22.4	1.0±0.4	2.4±0.6
標準製剤(カプセル剤、2mg)	218.3±41.4	78.0±20.6	1.0±0.5	2.3±0.5

(Mean±S.D., n=20)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2.溶出挙動³⁾

メトトレキサートカプセル2mg「DK」は、日本薬局方医薬品各条に定められたメトトレキサートカプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。

※3.赤血球中濃度⁴⁾(参考)

長期にわたりメトトレキサートを平均12.4mg/1回/週(7.5又は15mg/1回/週)内服している関節リウマチ患者の赤血球中のメトトレキサート濃度は血清中濃度の低下にもかかわらず、経口投与9日後まで0.05~0.34μMの範囲でほぼ一定値を示した。

※4.排泄^{5),6)}(参考)

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。また、分娩1ヵ月後の絨毛性腫瘍患者1例にメトトレキサート22.5mg/日を経口投与した時の乳汁中メトトレキサート濃度は、投与10時間後に最高濃度5.0×10⁻⁹Mを示した。最高血清中濃度は投与6時間後に1.8×10⁻⁷Mを示し、メトトレキサートの乳汁中濃度は相当する血清中濃度の約1/12以下であった。メトトレキサート投与後12時間までの乳汁中へのメトトレキサートの分泌量は0.32μgと微量であるが乳汁中への移行が認められた。

※※【薬効薬理】⁷⁾

本薬は核酸合成に必要な活性葉酸を産生させるジヒドロ葉酸還元酵素の働きを阻止、葉酸欠乏状態を引き起こす。その結果、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害し、病的細胞の異常な細胞増殖を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

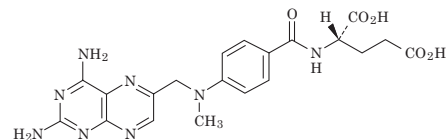
一般名：メトトレキサート(Methotrexate)

化学名：N-4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl) (methyl) amino] benzoyl-L-glutamic acid

分子式：C₂₀H₂₂N₈O₅

分子量：454.44

構造式：



性状：黄褐色の結晶性の粉末である。

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。

光によって徐々に変化する。

【取扱い上の注意】

安定性試験結果⁸⁾

加速試験(40℃、相対湿度75%、6.5ヵ月)の結果、メトトレキサートカプセル2mg「DK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

メトトレキサートカプセル2mg「DK」

60カプセル(PTP6カプセル×10)

【主要文献】

- 小児薬物療法検討会議報告書：メトトレキサート若年性特発性関節炎
- 大興製薬(株)：メトトレキサートカプセル2mg「DK」の生物学的同等性に関する資料(社内資料)
- 大興製薬(株)：メトトレキサートカプセル2mg「DK」の溶出性に関する資料(社内資料)

- ※4) Kremer, J. M. et al. : Arthritis Rheum., 29(7), 832~835(1986)
 ※5) Henderson, E. S. et al. : Cancer Res., 25(7), 1018~1024(1965)
 ※6) Johns, D. G. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 112(7), 978~980(1972)
 ※※7) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店
 8) 大興製薬(株)：メトトレキサートカプセル2mg「DK」の安定性に関する資料(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大興製薬株式会社 安全管理部
 〒350-1155 埼玉県川越市下赤坂560番地1
 TEL : 049-266-6061
 FAX : 049-266-6078

製造販売元

大興製薬株式会社
 埼玉県川越市下赤坂560番地1