

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗リウマチ薬

# メトトレキサート錠2mg「あゆみ」

## Methotrexate tablets 2mg [AYUMI]

剤形	素錠
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錠中、メトトレキサートを2mg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	製造販売承認年月日：2019年12月27日 薬価基準収載年月日：2020年6月19日 発売年月日：2004年7月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あゆみ製薬株式会社
担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 学術部 電話：0120-137-413 FAX：0120-431-374 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.ayumi-pharma.com/med">http://www.ayumi-pharma.com/med</a>

本 I F は 2022 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。



# I F 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

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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）が原則となった。この変更に合わせて、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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.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-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構のホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載に合わせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書の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。

2008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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. I Fとは

I F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I F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I F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。

#### 【I F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。

②I F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「I F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。

#### [ I F の作成 ]

- ① I F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。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI F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。

#### [ I F の発行 ]

- ①「I F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、「I F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I Fが改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F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I Fについては、医薬品医療機器総合機構の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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構の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

I F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。I F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、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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に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	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調製法及び溶解後の安定性	4
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
7. 溶出性	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある夾雑物	5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
14. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 用法及び用量	6
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 薬理作用	8
VII. 薬物動態に関する項目	9
1. 血中濃度の推移・測定法	9
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 吸収	10
4. 分布	10
5. 代謝	11
6. 排泄	11
7. トランスポーターに関する項目	11
8. 透析等による除去率	11

# 目次

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	12
1. 警告内容とその理由	12
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14
7. 相互作用	17
8. 副作用	18
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	21
IX. 非臨床試験に関する項目	22
1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	22
X. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	23
9. 国際誕生年月日	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
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	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	24
X I. 文献	25
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25
X II. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
X III. 備考	28
その他の関連資料	28

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

メトトレキサート (MTX) は葉酸代謝拮抗薬であり、古くから各種悪性腫瘍の治療に広く使用されてきた。その後、本薬は関節リウマチ (RA) に対する有効性が確認されたが、副作用が多発したため RA 治療薬として使用されなかった。1980 年代に入り、Hoffmeister らにより MTX の低用量間欠療法が副作用を軽減でき、RA 患者にも有用であると報告されて以降、世界各国で使用されるようになった。

参天製薬 (株) はメトレート錠 2mg (現メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」) を割線付き錠剤として製剤化を行い、2004 年 2 月 5 日に承認され発売に至った。

2008 年 9 月 24 日に、「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」の効能・効果、用法・用量の追加、2011 年 2 月 23 日に、「関節リウマチ」の効能・効果、用法・用量の一部変更が承認された。

2015 年 8 月には、参天製薬からあゆみ製薬へ販売権を移譲した。

2016 年 1 月に、製造販売承認が参天製薬からあゆみ製薬に承継された。

2019 年 6 月 26 日には、「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」の効能・効果、用法・用量の追加の一部変更が承認された。

その後、「医療用後発医薬品の販売名の一般的な名称への変更に係る代替新規承認申請の取扱いについて」(医政経発 0630 第 1 号/薬生薬審発 0630 第 5 号/薬生安発 0630 第 1 号、平成 29(2017)年 6 月 30 日)に基づき、令和元(2019)年 12 月 27 日にメトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」として販売名を変更して承認を取得し、令和 2(2020)年 6 月 19 日に薬価基準収載された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. メトトレキサートを 1 錠中に 2mg 含有する。
2. 剤形はカプレットタイプの割線入り錠剤である。
3. 投与方法は週間低用量間欠投与方法である。(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)
4. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、骨髄抑制、感染症、結核、劇症肝炎、肝不全、急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー、間質性肺炎、肺線維症、胸水、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、出血性腸炎、壊死性腸炎、膵炎、骨粗鬆症、脳症 (白質脳症を含む)、進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがある。  
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」

#### (2) 洋名

methotrexate tablets 2mg [AYUMI]

#### (3) 名称の由来

後発医薬品の販売名命名法（一般名＋剤形＋規格（含量）＋屋号）により命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

メトトレキサート（JAN）

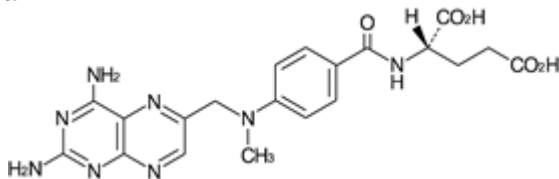
#### (2) 洋名（命名法）

Methotrexate（JAN、INN、USAN）

#### (3) ステム（stem）

葉酸アナログ：-trexate

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

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

略号：MTX

記号番号：DE-091

### 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<sup>1)</sup>

#### (1) 外観・性状

黄褐色の結晶性の粉末である。本品は光によって徐々に変化する。

#### (2) 溶解性

溶媒	日局の溶解性表現
ピリジン	溶けにくい
水	ほとんど溶けない
アセトニトリル	ほとんど溶けない
エタノール(95)	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない
希水酸化ナトリウム試液	溶ける
希炭酸ナトリウム試液	溶ける

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

吸収極大波長： $\lambda_{\max}$ ：242nm, 306nm 付近（0.1mol/L 塩酸溶液）

吸光度比： $A_{242\text{nm}}/306\text{nm}$ ：約 0.9

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	5年	ポリエチレン袋、 プラスチック紐、小型ドラム	規格内
			二重プラスチック袋（外側黒）、 プラスチック紐、小型ドラム	規格内

### 3. 有効成分の確認試験法

日局「メトトレキサート」による



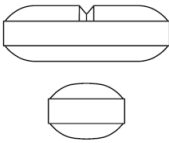
### 4. 有効成分の定量法

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) 剤形の別、外観及び性状

	表	裏	側面
外形			
性状	長径：12mm 短径：5.5mm 厚さ：4mm 重量：約 250mg 片面に割線のある淡黄色の長円形の素錠		

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

MTX (表)、2 mg (裏)

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1錠中にメトトレキサート 2mg を含有する。

#### (2) 添加物

黄色三酸化鉄 (着色剤)、ステアリン酸マグネシウム (滑沢剤)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (崩壊剤)、トウモロコシデンプン (賦形剤)、乳糖水和物 (賦形剤)、ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤)

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	36 箇月	最終製品 (箱入り)	規格内
加速試験	40℃、75%RH	6 箇月	最終製品 (箱入り)	規格内
無包装状態	40℃	3 箇月	ガラス瓶	変化なし
	30℃、75%RH	3 箇月	開放ガラス容器	硬度 10.4→3.8kg
	1000lux	8 週間	開放シャーレ	含量 98.5→94.3%

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

**6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）**

該当資料なし

**7. 溶出性**

方法	日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。
条件	回転数：50rpm、試験液：水
結果	30分間の溶出率が85%以上

**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**

紫外可視吸光度測定法

**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**

該当しない

# V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

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

### <効能又は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

## 2. 用法及び用量

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日間は休薬する。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/m<sup>2</sup>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日間は休薬する。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。

### <用法及び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。〔「重要な基本的注意」の1)、3)、4)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<sup>2)</sup>

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。

### <解説>

#### 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. 効果判定期間、効果不十分な場合の1回の増量幅および増量前の患者の状態確認に関する注意を記載した。

2. 他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。

#### 関節症状を伴う若年性特発性関節炎の場合

小児薬物療法検討会議報告書に基づいて記載した。

### 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

該当資料なし

#### (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

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

#### (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）

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

用法・用量、効能・効果一部変更承認にあたり、「本剤の高用量の投与により重篤な骨髄抑制等の発現頻度が増加するおそれがあることから、適切かつ十分な調査を実施し、規制当局に報告すること。」との承認条件が付された。

当局における審査の結果、現時点で新たな対応が必要な問題は認められず、承認条件を満たすと判断され、2017年7月28日付事務連絡通知により削除となった。

# VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノプテリン、葉酸、ホリナートカルシウム (ロイコボリンカルシウム)

## 2. 薬理作用

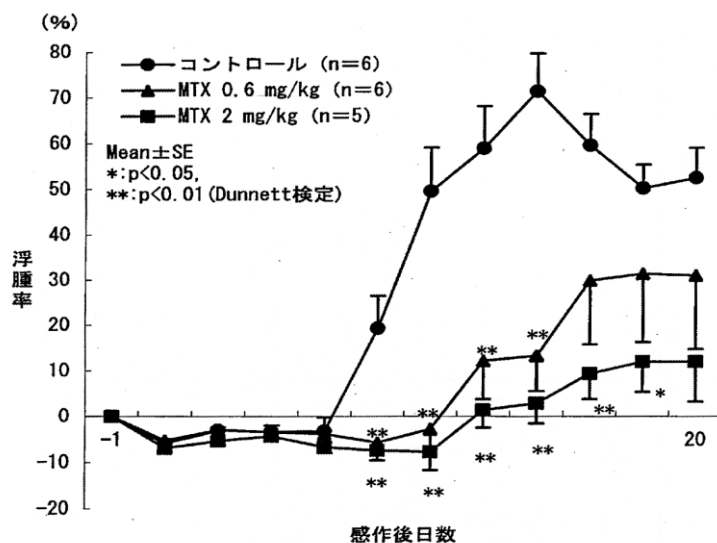
### (1) 作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

メトトレキサートは葉酸代謝拮抗薬である。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。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

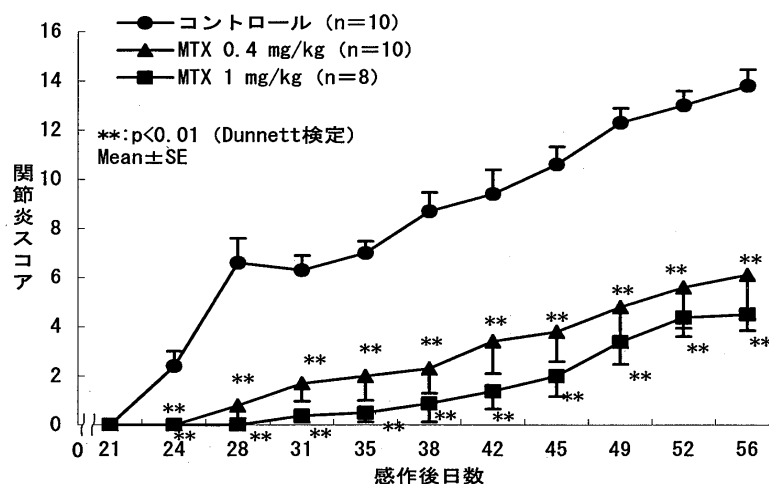
#### 1) アジュバント関節炎に対する予防効果 (ラット)<sup>3)</sup>

ラットアジュバント関節炎モデルに対し、メトトレキサート (0.6, 2mg/kg/日) を感作 6 日後より週 3 回 2 週間経口投与した結果、用量依存的に足浮腫を有意に抑制し、関節炎予防効果が認められた (p<0.01, 0.05, Dunnett 検定)。



#### 2) タイプIIコラーゲン関節炎に対する予防効果 (マウス)<sup>4)</sup>

マウスタイプIIコラーゲン関節炎モデルに対し、メトトレキサート (0.4, 1.0mg/kg/日) を初回感作日より 1 日 1 回反復経口投与した結果、用量依存的に関節炎スコアを有意に抑制し、関節炎予防効果が認められた (p<0.01, Dunnett 検定)。



### (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

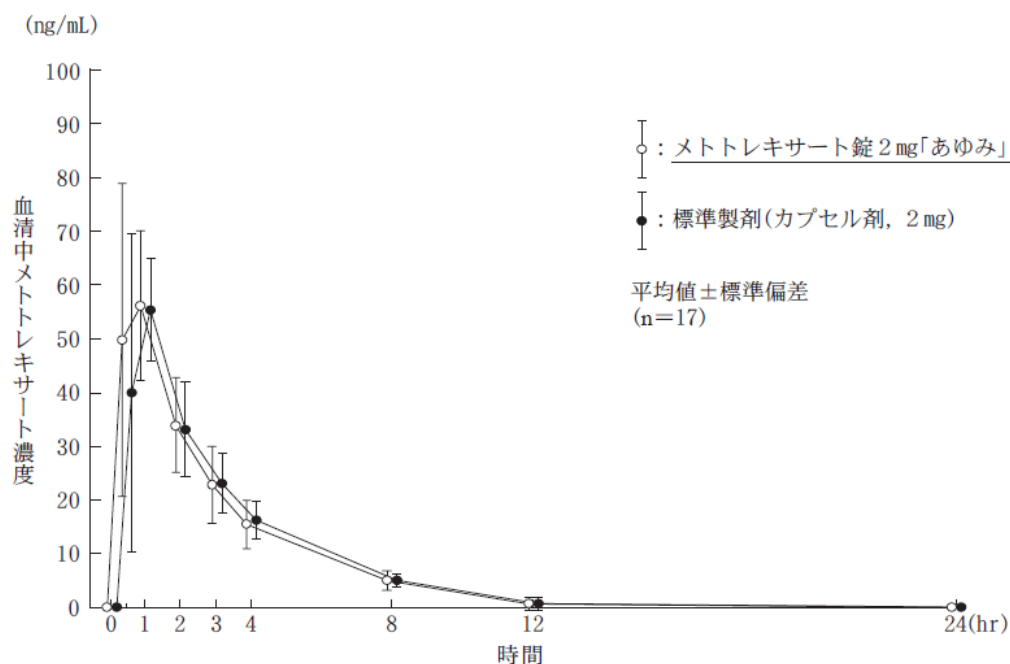
### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>5)</sup>

健康成人男性 (n=17) に本剤を空腹時単回経口投与した時、血清中濃度は 0.76±0.26 時間後に最高値に達した。

### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性試験<sup>5)</sup>＞

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(1997年12月22日医薬審第487号、2001年5月31日医薬審第786号)に従って、健康成人男性 (n=17) にクロスオーバー法にて本剤と標準製剤(カプセル剤、2mg)をメトトレキサートとして2mg絶食時単回経口投与して血清中メトトレキサート濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータを比較した結果、両剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、Cmaxでlog(0.950)~log(1.237)、AUC0-24でlog(0.963)~log(1.069)であり、いずれも生物学的に同等とみなせるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。以上より本剤及び標準製剤は、生物学的に同等であると判定した。



	AUC <sub>0→24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
メトトレキサート錠 2mg「あゆみ」	187.444±46.099	65.561±18.375	0.76±0.26	2.089±0.276
標準製剤 (カプセル剤, 2mg)	182.522±37.105	60.239±18.113	0.97±0.33	2.119±0.311

(Mean±S. D., n=17)

血清中濃度並びに 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。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (4) 消失速度定数<sup>5)</sup>

健康成人男性 (n=17) に本剤を空腹時単回経口投与した時、消失速度定数は  $0.3374 \pm 0.0437 \text{ hr}^{-1}$  であった。

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>1)</sup>

50%

## 3. 吸収<sup>1)</sup>

消化管から効率よく吸収されるが、多量に投与すると吸収は不完全になる。

## 4. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

<外国人のデータ><sup>6)</sup>

分娩 1 ヶ月後の絨毛性腫瘍患者 1 例 (25 歳) にメトトレキサートを  $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$  ( $22.5\text{mg}/\text{日}$ ) 経口投与し、乳汁中分泌を検討した結果、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  $5.0 \times 10^{-9}\text{M}$  を示した。最高血清中濃度は投与 6 時間後に  $1.8 \times 10^{-7}\text{M}$  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  $0.32 \mu\text{g}$  と微量であるが乳汁中への移行が認められた。



**(4) 髄液への移行性**

該当資料なし

**(5) その他の組織への移行性**

赤血球中濃度

<外国人のデータ><sup>7)</sup>

関節リウマチ患者に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) 経口投与し、赤血球中濃度を検討した結果、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 0.05~0.34  $\mu$ M の範囲でほぼ一定値を示した。

**5. 代謝****(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>1)</sup>**

体内でほとんど代謝は受けないと考えられる。

**(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**

該当資料なし

**(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ**

該当資料なし

**6. 排泄****(1) 排泄部位及び経路<sup>1)</sup>**

尿中および糞便中

**(2) 排泄率**

<外国人のデータ><sup>8)</sup>

手術不能癌患者 2 例に <sup>3</sup>H-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。

**(3) 排泄速度**

該当資料なし

**7. トランスポーターに関する項目**

該当資料なし

**8. 透析等による除去率**

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

#### 【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〔「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。
- 6) 腎機能が低下している場合には副作用が強くあらわれることがあるため、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。

#### <解説>

- 1) 感染症、肺障害、血液障害等の重篤な副作用が報告されており、これらの副作用により致命的な経過をたどる可能性がある。そのため、緊急時に十分に措置できる医療施設であり、かつ、本剤及び適応疾患の治療について十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用されることが必要であることから記載した。
- 2) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が報告されており、これらの副作用により致命的な経過をたどる可能性がある。肺障害の早期発見、重篤化防止のため、呼吸器に精通した医師と連携して使用することが必要であることから記載した。
- 3) 投与開始前に患者に本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたること等の説明を行い、患者に十分理解させたうえで投与を開始することが必要であることから記載した。
- 4) 副作用の早期発見、重篤化防止のため、患者に副作用の発現の可能性を十分に理解させ、副作用の初期症状が認められた場合、直ちに医師または薬剤師に連絡させることが必要であることから記載した。

#### 主な副作用と初期の自覚症状

主な副作用	初期の自覚症状
呼吸器障害(間質性肺炎、肺線維症等)	発熱、咳嗽・呼吸困難等の呼吸器症状、倦怠感
血液障害(汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、貧血等)	発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状、点状出血、歯ぐきの出血、鼻血、口内炎、倦怠感
肝障害(劇症肝炎、肝不全等)	倦怠感、食欲不振、発熱、皮疹、皮膚や白目が黄色くなる
腎障害(急性腎障害等)	浮腫、倦怠感、尿の量・回数が減る
消化管障害(出血性腸炎、壊死性腸炎、消化管潰瘍・出血等)	口内炎、激しい腹痛、下痢、下血

- 5) 本剤は長期に投与されることが予想され、副作用が強くあらわれたり、回復するまでに時間を要する可能性があることから記載した。
- 6) メトトレキサートの主要な排泄経路は尿中であり、腎機能が低下している患者では本剤の血中濃度が高くなり、副作用が強く表れることがある。安全性確保のため、投与前・投与中の患者の確認が重要であ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) 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〕〔「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〔副作用が強くあらわれるおそれがある〕
- 5) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある〕
- 6) 授乳婦〔母乳中への移行が報告されている〕〔「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〕

<解説>

- 1) 催奇形性を疑う報告や、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されており、妊婦に投与した場合、胎児死亡や催奇形性の可能性がある。従って、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- 2) 副作用として、ショック、アナフィラキシー等の過敏症状が報告されている。従って、メトトレキサート製剤に過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 3) 副作用として、汎血球減少、無顆粒球症等の重篤な血液障害が報告されている。従って、骨髄抑制のある患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。
- 4) 副作用として、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）が報告されている。従って、慢性肝疾患のある患者に本剤を投与すると重い肝障害があらわれるおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。
- 5) 副作用として、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報告されている。また、腎障害がある場合、感染症や血液障害等の重篤な副作用の発現を誘引する可能性がある。従って、腎障害のある患者に本剤を投与すると重篤な副作用があらわれるおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。
- 6) 授乳婦に投与した場合、母乳を通じてメトトレキサートが乳児に移行し、影響を及ぼす可能性がある。従って、授乳中の婦人には投与しないこと。メトトレキサート製剤を投与した症例で母乳中に移行したとの文献報告があることから、具体的に「母乳中への移行が報告されている」旨、記載した。
- 7) 胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されるおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。
- 8) 症状を悪化させるおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。

## 3. 効能又は効果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」参照

## 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」参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

- 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、結核症状の発現に十分注意すること。〕〔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あらわれるおそれがある〕
- 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〔「高齢者への投与」の項参照〕

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### <解説>

- 1) 副作用として、間質性肺炎、肺線維症等が報告されている。従って、間質性肺炎、肺線維症等の肺障害やその既往歴のある患者に本剤を投与すると症状が再燃又は増悪するおそれがあることから記載した。
- 2) メトトレキサートは免疫抑制作用を有し、メトトレキサート製剤の副作用としてニューモシスティス肺炎、肺炎、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹等の重篤な感染症が報告されている。従って、感染症を合併している患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあることから記載した。
- 3) メトトレキサートは免疫抑制作用を有し、メトトレキサート製剤の副作用として結核等が報告されている。従って、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）に本剤を投与すると結核を活動化させるおそれがあることから記載した。
- 4) 腎からのメトトレキサートの排泄は、糸球体濾過と能動的な尿細管分泌による。腎血流を減少させる非ステロイド性抗炎症剤を投与中の患者に本剤を投与すると、メトトレキサートの排泄が遅くなり、副作用が強くあらわれるおそれがあることから記載した。
- 5) 水痘患者に本剤を投与すると致命的な全身障害があらわれるおそれがあることから、他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。
- 6) 副作用として、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）、黄疸、脂肪肝、肝機能障害（ALT (GPT)、AST (GOT)、AL-P の上昇等）、LDH の上昇が報告されている。従って、アルコール常飲者に本剤を投与すると肝障害が増悪するおそれがあることから記載した。
- 7) 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記載した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 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。[「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、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断（ $\beta$ -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- $\gamma$  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- $\gamma$ 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 カ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」、「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。[「小児等への投与」、「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」、「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。[「高齢者への投与」、「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。[「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。
- 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こと。

<解説>

- 1) 本剤は 1 週間のうち、特定の日（1 日ないし 2 日）のみ投与する薬剤である。患者の誤用、過量投与を防止するために記載した。患者に対して十分な服薬指導を行うこと。
- 2) 本剤により、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の処置法を記載した。また、メトトレキサートは主に腎臓から排泄されるため、排尿が少ない場合、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くなる。従って、尿量・排尿回数のチェック及び水分補給により排泄を促す必要があることから記載した。
- 3) メトトレキサート製剤の副作用として重篤な血液障害、肝・腎機能障害等が報告されており、早期発見・治療が重要であることから記載した。
- 4) メトトレキサート製剤の副作用として間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が報告されており、早期発見、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断及び治療が重要であることから記載した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 5) メトトレキサート製剤の副作用として結核が報告されており、投与前の結核感染の有無の確認及び結核の既往や感染が疑われる場合の対応、さらに投与中の早期発見・治療が重要であることから記載した。
- 6) メトトレキサート製剤の副作用として出血性腸炎、壊死性腸炎、消化性潰瘍・出血等の消化管障害が報告されており、早期発見・治療が重要であることから記載した。
- 7) メトトレキサート製剤の副作用として感染症、出血傾向の発現又は増悪が報告されており、早期発見・治療が重要であることから記載した。
- 8) 関節リウマチ患者に本剤を投与する場合、インフリキシマブ製剤と併用される可能性があることから、併用時の注意を記載した。
- 9) メトトレキサート製剤を長期間にわたって服用した場合、肝線維症や肝硬変があらわれるおそれがある。本剤も長期に投与されることが予想されることから記載した。
- 10) メトトレキサートは、催奇形性を疑う報告や動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されており、パートナーのどちらかに本剤が投与されている場合、妊娠を避ける必要があることから記載した。
- 11) 若年性特発性関節炎患者には、小児及び生殖可能な年齢の患者が含まれることから、他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。
- 12) メトトレキサートは母乳中への移行が報告されており、授乳中の婦人への投与を避ける必要があることから記載した。
- 13) 小児では腎機能、肝機能等の生理機能が未発達であること、高齢者では生理機能が低下していることが多く、ともに副作用があらわれやすいことが考えられ、投与にあたって十分な注意が必要とされることから記載した。
- 14) メトトレキサート製剤を服用している患者で悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性白血病、骨髄異形性症候群（MDS）等が報告されていることから、他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。
- 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ことから、他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。
- 16) 他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。本剤投与に先立っては、B型及びC型肝炎ウイルス感染の有無を確認する。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者又は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。  
参考：日本肝臓学会・肝炎診療ガイドライン作成委員会：B型肝炎治療ガイドライン（第2版）
- 17) 「使用上の注意」記載事項に加え、学会ガイドライン<sup>\*</sup>を参考として、副作用の予防対策を図ることが重要であることから記載した。

<sup>\*</sup>日本リウマチ学会：関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン

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

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>

1) サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤<sup>9, 10)</sup>

メトトレキサートは主に腎臓から排泄され、腎からのメトトレキサートの排泄は糸球体濾過と能動的な尿細管分泌による。腎血流量を減少させる非ステロイド性抗炎症剤との併用によりメトトレキサートの排泄が遅延すること、また、非ステロイド性抗炎症剤がメトトレキサートと血漿蛋白との結合を阻害して遊離メトトレキサート濃度が上昇することにより、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。

2) 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  
これらの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ることにより、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。

3) スルファメトキサゾール・トリメトプリム<sup>9)</sup>

メトトレキサートは2水素葉酸還元酵素に親和性が高く、その活性を阻害して2水素葉酸から4水素葉酸への還元を阻害する。スルファメトキサゾールは葉酸から2水素葉酸への合成過程を阻害し、トリメトプリムは2水素葉酸から4水素葉酸への還元過程を阻害する。スルファメトキサゾール・トリメトプリムと併用すると葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するため、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 4) ペニシリン（ピペラシリンナトリウム等）  
ピペラシリンナトリウム等のペニシリン製剤はメトトレキサートと同様に腎排泄型の薬剤である。併用により尿細管分泌を競合的に阻害してメトトレキサートの排泄が遅延し、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。
- 5) プロベネシド<sup>9, 11)</sup>  
プロベネシドは近位尿細管上皮細胞閉門を介した有機酸類の輸送を抑制する。併用によりメトトレキサートの尿細管への分泌が抑制されメトトレキサートの排泄が遅延し、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。
- 6) シプロフロキサシン<sup>12)</sup>  
シプロフロキサシンはメトトレキサートと同様に腎排泄型の薬剤である。発現機序は不明だが、併用によりメトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害され、メトトレキサートの副作用が増強される可能性があると考えられることから記載した。
- 7) レフルノミド<sup>13)</sup>  
レフルノミドで汎血球減少症等の副作用が報告されている。メトトレキサートとの併用により、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。
- 8) プロトンポンプ阻害剤<sup>14, 15)</sup>  
併用によってメトトレキサートの排泄が遅延し重大な副作用を発現した報告がある。機序は不明だが、併用によりメトトレキサートの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。
- 9) ポルフィマーナトリウム  
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ことが知られている。メトトレキサートも光線過敏症が報告されており、両薬剤を併用した場合、光線過敏症を起こしやすくなるおそれがあることから記載した。本剤とポルフィマーナトリウムを併用する場合は、直射日光を浴びないようにするなど患者に対して十分な服薬指導を行うこと。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- (1) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（冷感、呼吸困難、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある）、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがあるので、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（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、帯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（頻度不明）：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（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがあるので、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、重症ネフロパチー（いずれも頻度不明）：急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、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（いずれも頻度不明）：間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (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）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (9) 出血性腸炎、壊死性腸炎（いずれも頻度不明）：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。
- (10) 腭炎（頻度不明）：腭炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (11) 骨粗鬆症（頻度不明）：骨粗鬆症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、骨塩量減少等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (12) 脳症（白質脳症を含む）（頻度不明）：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）（頻度不明）：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。

<解説>

メトトレキサート製剤の国内外の報告に基づいて記載した。

<参考>重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療用医薬品医療機器総合機構ホームページ）参照

<http://www.pmda.go.jp/>

### (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。

種類	頻度	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		蕁麻疹、発熱、発疹、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		黄疸、脂肪肝、肝機能障害（ALT（GPT）、AST（GOT）、AL-Pの上昇等）、LDHの上昇
腎臓		クレアチニンの上昇、蛋白尿、BUN上昇、血尿
消化器		消化管潰瘍・出血、メレナ、イレウス、嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎、口唇腫脹
皮膚		光線過敏症 <sup>注2)</sup> 、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、痤瘡、紅斑、脱毛、結節、皮膚潰瘍、乾癬病変局面の有痛性びらん
精神神経系		眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、めまい、頭痛、意識障害、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		膀胱炎、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、倦怠感、動悸、胸部圧迫感、血清アルブミン減少、関節痛、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。

<解説>

メトトレキサート製剤の国内外の報告に基づいて記載した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 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

### (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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 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。

<解説>

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

メトトレキサートは主に腎臓から排泄されるため、腎機能が低下している場合、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記載した。

## 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。〔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」、「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」、「重要な基本的注意」の項参照〕

<解説>

1) メトトレキサートは、催奇形性を疑う報告や、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されており、妊婦に投与した場合、胎児死亡や催奇形性の可能性があることから記載した。

2) メトトレキサートは母乳中への移行が報告されている<sup>6)</sup>。授乳婦に投与した場合、母乳を通じてメトトレキサートが乳児に移行し、影響を及ぼす可能性があることから記載した。

## 11. 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）。

## 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>

メトトレキサートとトリメトプリムはともに2水素葉酸還元酵素を阻害することにより、葉酸代謝阻害作用をあらわす。

### 13. 過量投与

兆候・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。

<解説>

他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。患者が誤って多く服用した場合、重篤な副作用を発現するおそれがあるのですぐに医師又は薬剤師に相談するよう指導すること。

### 14. 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。

<解説>

#### 1) PTP 包装の薬剤共通の注意事項である。

PTP シートの誤飲により重篤な合併症の併発が報告されているので、PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

#### 2) 本剤服用時の注意事項である。

本剤は多めの水又はぬるま湯で服用させ、かんだり砕いたりせずに服用するよう患者に指導すること。また、就寝直前の服用は避けさせるよう指導すること。

### 15. その他の注意

1) 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。

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。

<解説>

他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。

### 16. その他

該当しない

\* 「使用上の注意」は改訂されることがありますので、最新添付文書も併せてご覧ください。

## 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

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (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：劇薬、処方箋医薬品

有効成分：劇薬

## 2. 有効期間又は使用期限

3年（外箱に記載）

## 3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

## 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

該当しない

### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照。

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

服薬指導箋：有り

### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

（PTP）48錠（6錠×8）

（PTP）240錠（6錠×40）

## 7. 容器の材質

PTP	ポリプロピレン、アルミニウム
服薬日時記入欄（シール）	ポリプロピレン
バンド	ポリプロピレン

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リウマトレックスカプセル2mg、メソトレキセート錠2.5mg、注射用メソトレキセート5mg・50mg、メソトレキセート点滴静注液200mg

同効薬：サラゾスルファピリジン、ブシラミン、アクタリット、オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミン、レフルノミド 等

## 9. 国際誕生年月日

1953年12月（米国）

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
メトトレキサート錠2mg「あゆみ」	2019年12月27日 (販売名変更による)	30100AMX00391000

### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
メトトレキサート錠2mg「あゆみ」	2020年6月19日 (販売名変更による)

### 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

効能追加及び用法用量の追加 2008年9月24日

効能又は効果： 関節症状を伴う若年性特発性関節炎

用法及び用量： 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/m<sup>2</sup>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日間は休薬する。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。

効能追加及び用法用量の一部変更 2011年2月23日

効能又は効果： 関節リウマチ

用法及び用量： 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日間は休薬する。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。

効能追加及び用法用量の追加 2019年6月26日

効能又は効果： 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

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 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
メトトレキサート錠2mg「あゆみ」	116226402	3999016F1073	621622602

### 17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品である。

# XI. 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) 第十七改訂日本薬局方解説書（廣川書店）C5465（2016）
- 2) 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【60720】
- 3) 社内資料：ラット adjuvant 関節炎モデルに対する Methotrexate (MTX) の効果【57619】
- 4) 社内資料：マウスタイプⅡコラーゲン関節炎に対する methotrexate (MTX) の効果について【57620】
- 5) 檜垣實男他：新薬と臨床 54, 215(2005)【58060】
- 6) Johns D. G. et al. : Am. J. obstet. Gynecol. 112, 978(1972)【01676】
- 7) Kremer, J.M. et al. : Arthritis Rheum 29(7):832, 1986【AYM190050】
- 8) Henderson, E. S. et al. : Cancer Res 25(7):1018, 1965【01675】
- 9) 井草千鶴他：総合臨床 48, 1509(1999)【02259】
- 10) 坂本公一他：日本医事新報 3921, 30(1999)【02186】
- 11) Aherne G. W. et al. : Br. Med. J. 29, 1097(1978)【58541】
- 12) Dalle J. H. et al. : J. Pediatr. Hematol. Oncol. 24, 321(2002)【62785】
- 13) Jonathan C. et al. : Ann. Pharmacother. 38, 1206(2004)【58598】
- 14) Suzuki K, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 67, 44(2009)【64062】
- 15) McBride A. et al. : J. Pharm. Pract. 25, 477(2012)【64065】
- 16) Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics : PEDIATRICS 108, 776(2001)【57680】

## 2. その他の参考文献

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

#### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における禁忌、使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。

#### 〔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〕〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

#### 〔使用上の注意〕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」、「重要な基本的注意」の項参照〕

オーストラリア分類 (2020年6月現在)	<b>D</b> <b>Category D:</b> Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.
米国の添付文書 (2019年2月)	<b>CONTRAINDICATIONS</b> Methotrexate can cause fetal death or teratogenic effects when administered to a pregnant woman. Methotrexate is contraindicated in pregnant women with psoriasis or rheumatoid arthritis and should be used in the treatment of neoplastic diseases only when the potential benefit outweighs the risk to the fetus. Women of childbearing potential should not be started on methotrexate until pregnancy is excluded and should be fully counseled on the serious risk to the fetus should they become pregnant while undergoing treatment. Pregnancy should be avoided if either partner is receiving methotrexate; during and for a minimum of three months after therapy for male patients, and during and for at least one ovulatory cycle after therapy for female patients. Because of the potential for serious adverse reactions from methotrexate in breast fed infants, it is contraindicated in nursing mothers.

#### (2) 小児等への投与に関する記載（米国の添付文書、英国のSPC）

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書および英国のSPCとは異なる。

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）。

米国の添付文書 (2019年2月)	<b>PRECAUTIONS</b> <b>Pediatric Use:</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have been established, only in cancer chemotherapy and in polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Published clinical studies evaluating the use of methotrexate in children and adolescents (i. e., patients 2 to 16 years of age) with JRA demonstrated safety
----------------------	---



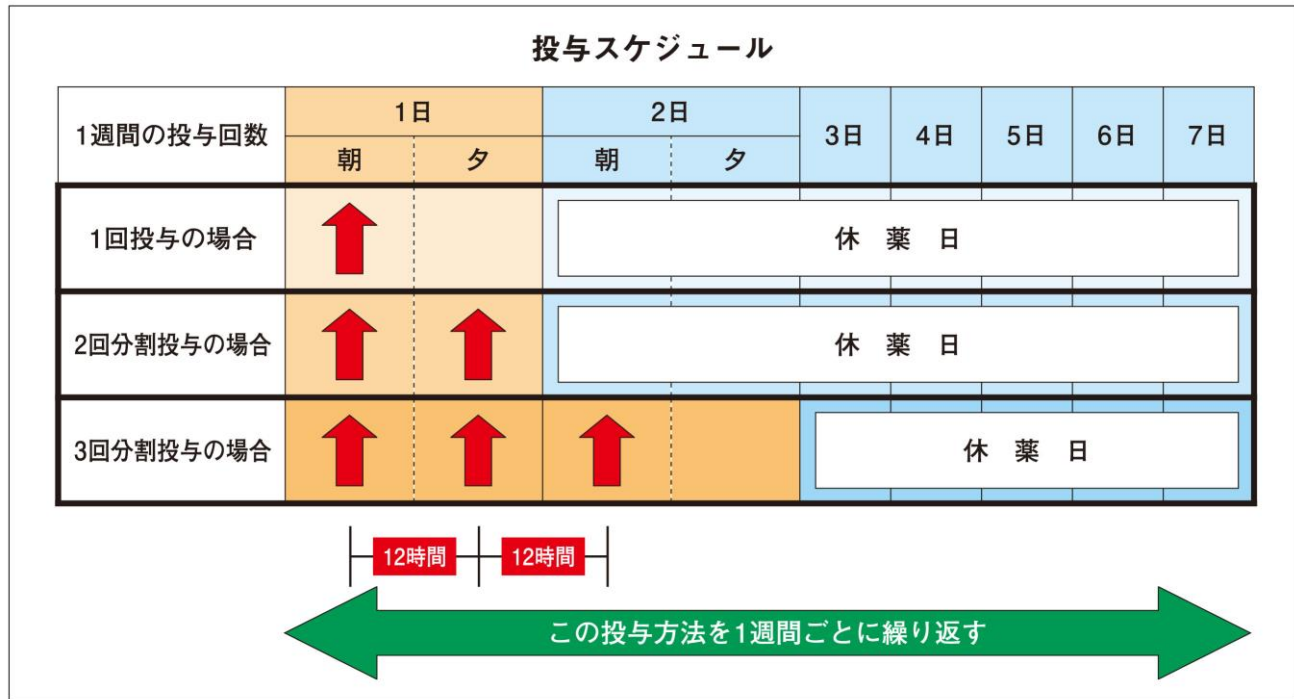
	<p>comparable to that observed in adults with rheumatoid arthritis.</p> <p><b>ADVERSE REACTIONS</b></p> <p><b>Adverse Reactions in JRA Studies:</b></p> <p>The approximate incidences of adverse reactions reported in pediatric patients with JRA treated with oral, weekly doses of methotrexate (5 to 20 mg/m<sup>2</sup>/wk or 0.1 to 0.65 mg/kg/wk) were as follows (virtually all patients were receiving concomitant nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and some also were taking low doses of cortico-steroids): elevated liver function tests, 14%; gastrointestinal reactions (eg, nausea, vomiting, diarrhea), 11%; stomatitis, 2%; leukopenia, 2%; headache, 1.2%; alopecia, 0.5%; dizziness, 0.2%; and rash, 0.2%. Although there is experience with dosing up to 30 mg/m<sup>2</sup>/wk in JRA, the published data for doses above 20 mg/m<sup>2</sup>/wk are too limited to provide reliable estimates of adverse reaction rates.</p>
<p>英国の Summary of Product Characteristic (2019年12月)</p>	<p><b>CLINICAL PARTICULARS</b></p> <p><b>Dosage for Rheumatoid arthritis</b></p> <p>Paediatric population</p> <p>Treatment should follow currently valid protocols for children. Safety and effectiveness in children have not been established, other than in cancer chemotherapy.</p>

## XIII. 備考

### その他の関連資料

#### (1) 投薬スケジュール

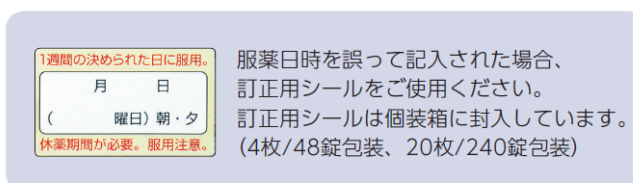
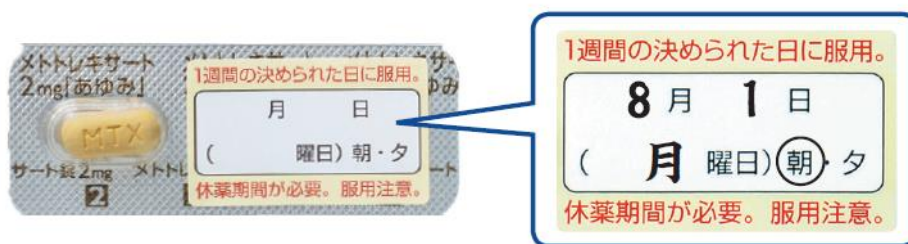
メトトレキサート錠 2mg は、1 週間のうちの特定の日だけ服用し、休薬期間が必要な製剤である。本剤の処方又は調剤の際には、投与量、服薬日、休薬期間について十分に確認すること。



#### (2) PTP シートの使用方法

患者が誤って服用しないように、PTP シートに服薬日等の記入欄を設けている。

本剤交付時には、PTP シートの服薬日欄に服薬日等を記入の上、患者に休薬期間があるなどの十分な服薬指導を実施すること。



## (3) 重大な副作用の症例の概要

「脳症（白質脳症を含む）」

## 可逆性後頭葉白質脳症

患者	女性、60代
使用理由（合併症）	関節リウマチ（なし）
1日投与量、投与間隔	8mg/週、1081日間
併用薬	インフリキシマブ（遺伝子組換え）、プレドニゾン、ジクロフェナクナトリウム
	経過及び処置
投与開始日	関節リウマチのため、本剤投与開始。
投与 1041 日目	外来受診時、特に訴えなく順調に経過。
投与 1073 日目	目のちらつき感の訴えあり。ふらつき感も自覚し、他医療機関（脳神経外科）受診。脳MRI 検査を受けるが、特に異常はなかった。
投与 1081 日目 （投与中止日）	本剤投与中止。
中止 5 日後	自宅で痙攣発作、意識消失の出現。救急車にて他医療機関（脳神経外科）へ搬送され入院。神経学的所見に異常を認めず、発熱、炎症反応もなかった。 脳MRI 所見にて、右後頭葉皮質に FLAIR 法高信号を認め、拡散強調画像でも高信号を示す異常域を認めた。メチルプレドニゾン 500mg 3 日間の投与開始。抗痙攣薬、葉酸も投与開始した。
中止 11 日後	脳MRI の異常所見は消失。症状もほぼ消失。目のちらつき等の視覚異常はまだ残っていた。
中止 16 日後	当院へ転院。
中止 22 日後	視覚異常消失し、回復。DLST：本剤（陽性）。



2022年10月  
(I-22AYM)