

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

劇薬
処方箋医薬品

抗リウマチ剤

メトトレキサート錠2mg「メナバ」**METHOTREXATE Tablets 2mg**

(メトトレキサート製剤)

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錠中日局 メトトレキサート 2mg 含有
一般名	和名：メトトレキサート 洋名：Methotrexate
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：2006年2月10日 薬価基準収載年月日：2006年7月7日 発売年月日：2006年7月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2019 年 6 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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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

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。

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、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があり、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	17
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	20
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	20
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	21
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	6. 排泄	21
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	22
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	22
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 警告内容とその理由	23
3. 有効成分の確認試験法	9	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
4. 有効成分の定量法	10	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
IV. 製剤に関する項目	11	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
1. 剤形	11	5. 慎重投与内容とその理由	25
2. 製剤の組成	11	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	11	7. 相互作用	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	12	8. 副作用	30
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	9. 高齢者への投与	33
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	33
7. 溶出性	12	11. 小児等への投与	34
8. 生物学的試験法	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	13. 過量投与	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	14. 適用上の注意	34
11. 力価	13	15. その他の注意	35
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	16. その他	35
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	IX. 非臨床試験に関する項目	36
14. その他	13	1. 薬理試験	36
V. 治療に関する項目	14	2. 毒性試験	36
1. 効能又は効果	14		
2. 用法及び用量	14		
3. 臨床成績	16		

X. 管理的事項に関する項目	37
1. 規制区分.....	37
2. 有効期間又は使用期限.....	37
3. 貯法・保存条件.....	37
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	37
5. 承認条件等.....	37
6. 包装.....	37
7. 容器の材質.....	37
8. 同一成分・同効薬.....	38
9. 国際誕生年月日.....	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	38
11. 薬価基準収載年月日.....	38
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.....	38
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	39
14. 再審査期間.....	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	39
16. 各種コード.....	39
17. 保険給付上の注意.....	39
X I. 文献	40
1. 引用文献.....	40
2. その他の参考文献.....	40
X II. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況.....	41
2. 海外における臨床支援情報.....	42
X III. 備考	45
その他の関連資料.....	45

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 患者の治療として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。

2006 年 2 月、MTX2mg を含有する割線入り錠剤として承認され、同年 7 月発売に至った。その後 2008 年 9 月に、「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」の効能・効果、用法・用量の追加が承認された。

また、MTX の本邦での RA に対する用量の上限が諸外国の標準用量の半量程度であることより、日本リウマチ学会より 2009 年 6 月に「MTX の承認用量改定に関する要望書」が厚生労働省に提出され、これを受け、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて (平成 11 年 2 月 1 日、研第 4 号、医薬審第 104 号)」に基づき関節リウマチに関する申請を行い、2011 年 2 月に「効能・効果」及び「用法・用量」の一部変更が承認された。

さらに、2019 年 6 月に本剤の「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」に対する「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

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 含有する抗リウマチ剤である。

(2) 剤形は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) 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。

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、睇炎、骨粗鬆症、脳症 (白質脳症を含む) があらわれることがある。

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 「タナベ」

(2) 洋名 :

METHOTREXATE Tablets 2mg

(3) 名称の由来 :

一般名のメトトレキサートより命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

メトトレキサート (JAN)

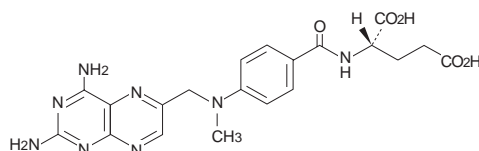
(2) 洋名 (命名法) :

Methotrexate (JAN,INN)

(3) ステム :

葉酸誘導体 : -trexate

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{20}H_{22}N_8O_5$

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

治験番号 : DE-091

II. 名称に関する項目

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である。
光によって徐々に変化する。

(2) 溶解性：

各種溶媒における溶解度

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： λ_{\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	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C, 60%RH	ポリエチレン袋+小型ドラム	5年	変化なし
		二重プラスチック袋（外側黒）+小型ドラム	5年	変化なし

試験項目：外観，含量

3. 有効成分の確認試験法

日局「メトトレキサート」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法

日局「メトトレキサート」の定量法による。



液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：302nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

成分・含量 (1錠中)	日局 メトトレキサート 2mg		
剤形	長円形の割線入りの素錠		
色調	淡黄色		
外形			
サイズ (mm)	長径 : 12mm	短径 : 5.5mm	厚さ : 4mm
重さ (g)	約 0.25		

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

TA141

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

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

1錠中日局 メトトレキサートを 2mg 含有

(2) 添加物 :

黄色三二酸化鉄, ステアリン酸マグネシウム, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース

(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

IV. 製剤に関する項目

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		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH		PTP 包装+紙箱	3 年	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH		PTP 包装+紙箱	6 ヶ月	類縁物質のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目は変化なし。
苛酷試験*2	温度	60℃	シャーレ (開放)	1 ヶ月	類縁物質のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目は変化なし。
	湿度	25℃, 90%RH	シャーレ (開放)	1 ヶ月	2 週間目以降硬度のいちじるしい低下がみられたが、その他の試験項目は変化なし。
	光	室温, 1,000lx	シャーレ (開放)	8 週 (134 万 lx・hr)	含量の低下がみられたが、その他の試験項目は変化なし。

*1. 試験項目：硬度，溶出試験，含量

*2. 試験項目：性状，確認試験，硬度，純度試験（類縁物質），溶出試験，含量

無包装状態における安定性

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	ガラス瓶	3 ヶ月	変化なし
湿度	30℃, 75%RH	ガラス容器 (開放)	3 ヶ月	1 ヶ月目以降，硬度の低下がみられた。

試験項目：外観，硬度，溶出試験，含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

方法：日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

規格：30 分間の溶出率が 85%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

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

該当しない

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

該当資料なし

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

「2. 用法及び用量」参照

2. 用法及び用量

効能・効果	用法・用量
関節リウマチ	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。
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	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 ² 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・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。

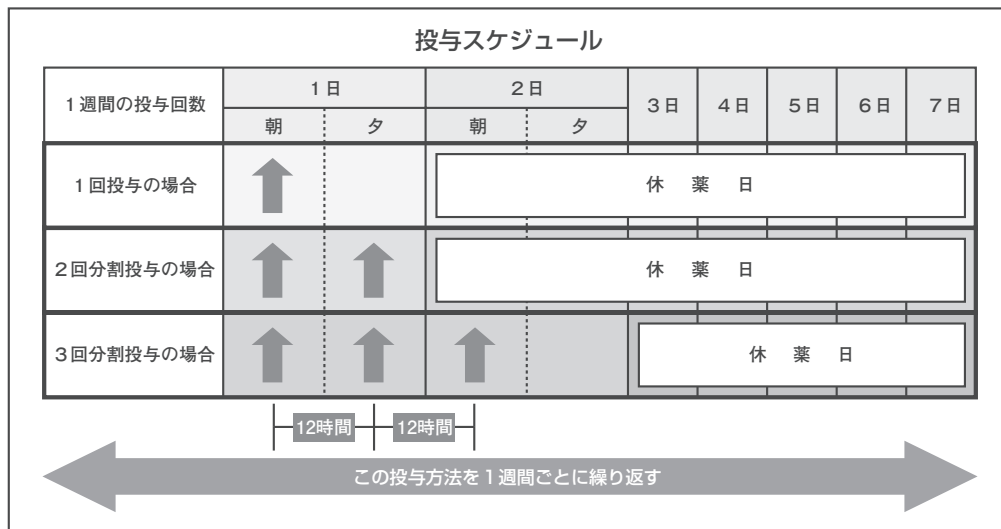
<解説>

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. メトトレキサート製剤は，通常 4～8 週間後から次第に効果があらわれてくるので，4～8 週間投与しても十分な効果が得られない場合に増量を考慮する。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. 本剤を安全にご使用していただくため，他のメトトレキサート製剤を参考に記載した。

関節症状を伴う若年性特発性関節炎の場合

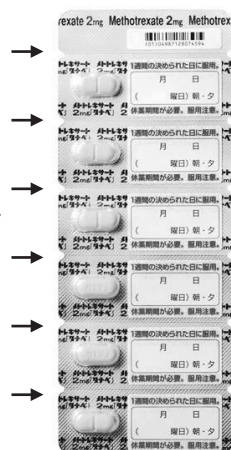
1. 本剤を安全にご使用していただくため，小児薬物療法検討会議報告書¹⁾に基づいて記載した。
2. 本剤を安全にご使用していただくため，小児薬物療法検討会議報告書¹⁾に基づいて記載した。



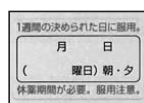
PTPシートの使用方法

患者さんが誤って服用しないよう、PTPシートに服薬日時時の記入欄を設けています。
患者さんの投与スケジュールに応じてご使用下さい。

手で折り曲げて切り取れるよう PTPシート 1 錠毎にミシン目がついています。
必要に応じて、服用量に従い、1 週間単位で PTPシートを切り取り下さい。



- 服薬スケジュールをご記入下さい。
- ①服薬の月日
 - ②服薬の曜日
 - ③朝・夕のどちらかに○



服薬日時を誤って記入された場合、訂正用シールをご使用下さい。
(訂正用シールは製品箱に同封されております。)

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(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，承認条件を満たすものと判断され，2017年7月28日付事務連絡通知により承認条件は解除された。

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

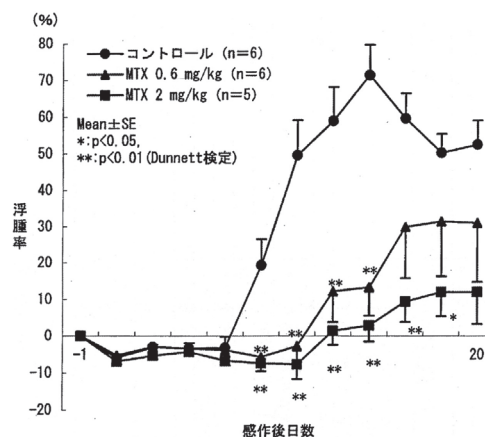
(1) 作用部位・作用機序：

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酵素 dihydrofolate reductase (DHFR) の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して細胞増殖を抑制する²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

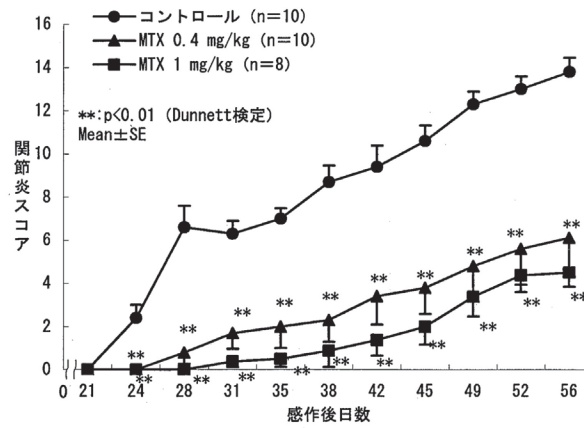
1) アジュバント関節炎に対する予防効果（ラット）³⁾

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）⁴⁾

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）。

VI. 薬効薬理に関する項目



(3) 作用発現時間・持続時間 :

メトトレキサート製剤は、通常4～8週後から次第に効果があらわれてくるのが一般的である。

(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

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

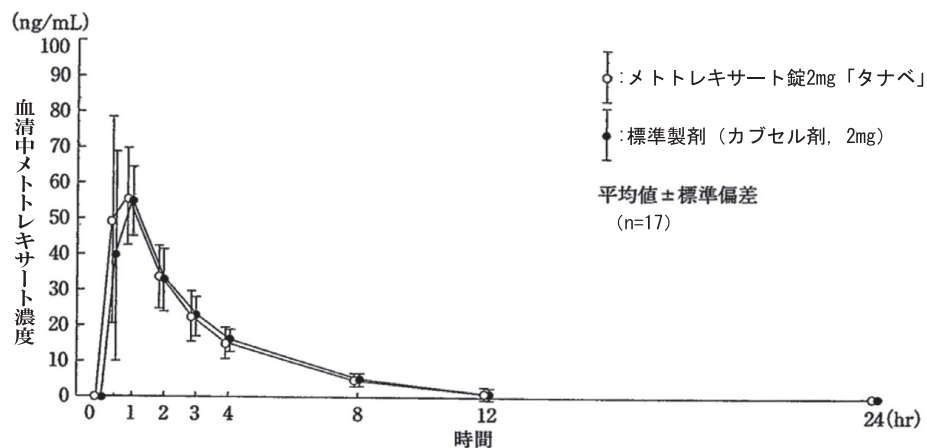
(2) 最高血中濃度到達時間⁵⁾：

健康成人男子 (n=17) に本剤を絶食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>⁵⁾

「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、健康成人男子 (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た。メトトレキサートの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、 C_{max} で $\log(0.950) \sim \log(1.237)$, AUC_{0-24} で $\log(0.963) \sim \log(1.069)$ であり、いずれも生物学的に同等とみなせる $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあった。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。



血清中メトトレキサート濃度推移

薬物動態パラメータ

	メトトレキサート錠 2mg	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	65.561 ± 18.375	60.239 ± 18.113
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	187.444 ± 46.099	182.522 ± 37.105
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	189.094 ± 45.323	184.076 ± 34.310
t_{max} (hr)	0.76 ± 0.26	0.97 ± 0.33
$t_{1/2}$ (hr)	2.089 ± 0.276	2.119 ± 0.311
kel (hr ⁻¹)	0.3374 ± 0.0437	0.3332 ± 0.0447
MRT (hr)	2.967 ± 0.496	3.074 ± 0.550

(平均値±標準偏差, n=17)

VII. 薬物動態に関する項目

血清中濃度並びに AUC, C_{max} 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。

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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⁵⁾ :

健康成人男子 (n=17) に本剤を絶食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 :

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

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：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ⁶⁾

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 $5.0 \times 10^{-9}M$ を示した。最高血清中濃度は投与6時間後に $1.8 \times 10^{-7}M$ 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 μ 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：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ⁷⁾

赤血球中濃度

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0.05~0.34 μ 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：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>外国人のデータ⁸⁾

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，累積尿中排泄率は 70%及び 69%，累積糞中排泄率は 7%及び 9%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情報

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

- 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)、5)、6)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) メトトレキサート製剤において感染症、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の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) メトトレキサート製剤において間質性肺炎、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。

<参考>主な副作用と初期症状

主な副作用	初期症状
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、副作用があらわれたり、副作用の症状が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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 6) 腎機能低下している場合、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。重篤な副作用の発現を防ぐために腎機能のモニタリング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) メトトレキサート製剤は、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を引き起こす可能性がある。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) メトトレキサート製剤の副作用として、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) メトトレキサート製剤の副作用として、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) メトトレキサート製剤の副作用として、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も含む）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) メトトレキサート製剤の副作用として、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) メトトレキサート製剤は母乳中への移行が報告されている。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。
- 7) メトトレキサート製剤は胸水、腹水等のある患者に投与すると胸水、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。

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」を参照すること。

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

- 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ため、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〕

<解説>

- 1) メトトレキサート製剤の副作用として、間質性肺炎，肺線維症等が報告されている。従って、間質性肺炎，肺線維症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。
- 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) メトトレキサート製剤の副作用として、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も含む），黄疸，脂肪肝，ALT（GPT），AST（GOT），A α -P，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（ 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) 胸部画像検査で陳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〕，〔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。用法・用量欄の記載（V-2の項）を参考に，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，排尿が少ない場合は，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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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。
- 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。インフリキシマブ製剤と併用する場合は，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) 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が本剤を投与している場合，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) 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，国内外において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の投与終了後に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。
- 17) 「使用上の注意」記載事項に加え，学会ガイドラインを参考として，副作用の予防対策を計ることが重要なため記載した。

（参考）

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

<参考>必要な検査

	投与開始前	投与中
●胸部 X 線検査	必ず実施	6～12 ヶ月毎に実施
●血液学的検査	必ず実施	4 週毎に実施
●肝機能検査	必ず実施	4 週毎に実施
●腎機能検査	必ず実施	4 週毎に実施

必要に応じて胸部 CT 検査等も実施

- 血液学的検査：白血球数及び白血球分画，赤血球数，Ht 値，Hb 値，血小板数
- 肝機能検査：AST(GOT)，ALT(GPT)，A γ -P，Alb（投与前は HBV，HCV の関連検査についても実施）
- 腎機能検査：BUN，クレアチニン等

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(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		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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

1) サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤^{9,10)}

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⁹⁾

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。

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^{9,11)}

プロベネシドは上皮細胞関門を介した有機酸類の輸送を抑制する。併用により尿細管の分泌を抑制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。

6) レフルノミド¹²⁾

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。

7) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(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	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），Al-P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，乾癬病変局面の有痛性びらん
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。

(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）＜抜粋＞
2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用＜抜粋＞

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。

＜解説＞

メトトレキサート製剤の副作用として，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。

その他の副作用<抜粋>

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 ^{注1)}		発疹，そう痒，発熱，蕁麻疹

注1) 投与を中止すること。

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を引き起こす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。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移行し、乳児に影響を及ぼす可能性があることから記載した⁶⁾。

<参考>

- 1) 「X II-2. 海外における臨床支援情報」の項参照
- 2) 米国小児科学会は母乳への移行に関して「免疫抑制，成長への未知の影響，発癌，好中球減少症等の様々な影響を及ぼす可能性があるため、乳児の細胞代謝に影響を与える細胞毒のある薬剤」に分類している¹³⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）。

<解説>

低出生体重児，新生児，乳児への使用経験が少なく，安全性が確立していないことから記載した。

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。従って，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）併用時に，2水素葉酸還元酵素を用いたメトトレキサート濃度の測定を行った場合，相加作用により見かけ上高値を呈することがあることから記載した。

13. 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，重篤な副作用が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。過量投与した場合は，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，水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。

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>

1) 他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。

2) 他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。

16. その他

該当資料なし

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

<参考>

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（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目－10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）。

(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

(1) 製剤：劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安全性試験結果に基づく）

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：

該当資料なし

(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）：

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-14. 適用上の注意」の項参照。

2) 患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(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

48錠（6錠×8）

（服薬日時訂正用シール付）

7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリクロロトリフロロエチレンラミネートフィルム，アルミニウム箔）＋紙箱

X. 管理的事項に関する項目

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 (ファイザー), メトレート錠 2mg (あゆみ製薬), メソトレキセート錠 2.5mg (ファイザー), 注射用メソトレキセート 5mg・50mg (ファイザー), メソトレキセート点滴静注液 200mg (ファイザー)

同効薬：

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

9. 国際誕生年月日

1953年12月(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2006年2月10日

承認番号：21800AMZ10045000

11. 薬価基準収載年月日

2006年7月7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

効能・効果, 用法・用量追加承認年月日：2008年9月24日

内容：「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

効能・効果, 用法・用量一変承認年月日：2011年2月23日

内容：関節リウマチに関する「効能・効果」, 「用法・用量」の変更

一部変更承認後	一部変更承認前
<p>効能・効果： 関節リウマチ</p> <p>用法・用量： 通常, 1週間単位の投与量をメソトレキセートとして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。</p> <p>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。</p>	<p>効能・効果： 関節リウマチ (過去の治療において, 非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。)</p> <p>用法・用量： 通常, 1週間単位の投与量をメソトレキセートとして6mgとし, 本剤1錠 (メソトレキセートとして2mg) を初日から2日目にかけて12時間間隔で3回経口投与し, 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。ただし, 増量する場合はメソトレキセートとして1週間単位で8mgまでとし, 12時間間隔で3回経口投与する。</p>

効能・効果, 用法・用量一変承認年月日：2019年6月21日

内容：「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

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 「タナベ」	117524001	3999016F1030	620004084

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) 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
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書，廣川書店 2016；C-5465-C-5469
- 3) 青野浩之 他：ラット adjuvant 関節炎モデルに対する Methotrexate (MTX) の効果 社内資料
- 4) 青野浩之 他：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 社内資料
- 5) 檜垣實男 他：新薬と臨床 2005；54 (3)：215-223
- 6) Johns DG, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1972；112 (7)：978-980
- 7) Kremer JM, et al. : Arthritis Rheum. 1986；29 (7)：832-835
- 8) Henderson ES, et al. : Cancer Res. 1965；25 (7)：1018-1024
- 9) 井草千鶴 他：総合臨床 1999；48 (6)：1509-1514
- 10) 坂本公一 他：日本医事新報 1999；3921：30-32
- 11) Aherne, G.W. et al. : Br. Med. J. 1978；1 (6120)：1097-1099
- 12) Chan, J. et al. : Ann. Pharmacother. 2004；38 (7-8)：1206-1211
- 13) Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics : PEDIATRICS 2001；108 (3)：776-789

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

メトトレキサート製剤として、アメリカ、イギリス、ドイツ等で販売されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通り（経口剤についてのみ）であり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果	用法・用量
関節リウマチ	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。
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	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 ² 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。
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）	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 小児 2.5～5mg 成人 5～10mg 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。

注) 本剤は____部の効能・効果、用法・用量の承認を有さない。

X II. 参考資料

米国での承認

効能・効果	用法・用量
腫瘍	絨毛膜癌，類似の絨毛性疾患 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15～30mgを経口投与する。 急性リンパ性白血病 導入時に3.3mg/m ² /日を60mg/m ² のプレドニゾンとの併用で4～6週間投与。 維持期は30mg/m ² /週で分2。 リンパ腫 バーキットリンパ腫のステージI～IIでは，10～25mg/日，4～8日間投与。ステージIIIで他の抗腫瘍薬と併用する。 リンパ肉腫のステージIIIでは，0.625～2.5mg/kg/日を他の抗腫瘍薬と併用する。 菌状息肉腫（皮膚のT細胞リンパ腫） 初期には5～50mg/週，1回投与
乾癬	10～25mg/週，1回投与又は2.5mgを12時間間隔で3回投与。
関節リウマチ及び多関節型若年性関節リウマチ	関節リウマチ成人 導入量は7.5mg/週を1回又は2.5mgを12時間間隔で3回投与。 多関節型若年性関節リウマチ 導入量は10mg/m ² /週を1回

DailyMed [Methotrexate Tablets, USP(Sun Pharmaceutical Industries, Inc.) , 2019年2月改訂, <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8f1260de-b60c-4f0e-8af6-0e957b0a281b>> (2019年7月1日アクセス)]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，米国添付文書，オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】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〕

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書*	<p>CONTRAINDICATIONS</p> <p>Methotrexate can cause fetal death or teratogenic effects when administered to a pregnant woman.</p> <p>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.</p> <p>Because of the potential for serious adverse reactions from methotrexate in breast fed infants, it is contraindicated in nursing mothers.</p>

* : DailyMed [Methotrexate Tablets, USP(Sun Pharmaceutical Industries, Inc.) , 2019年2月改訂, <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8f1260de-b60c-4f0e-8af6-0e957b0a281b>> (2019年7月1日アクセス)]より

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2019年6月) *

* : Prescribing medicines in pregnancy database(Australian Government)<<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>> (2019年7月1日アクセス) より

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

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。

【使用上の注意】 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）。

X II. 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書* ¹ (2019年2月)	<p>PRECAUTIONS Pediatric Use 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 comparable to that observed in adults with rheumatoid arthritis.</p> <p>ADVERSE REACTIONS Adverse Reactions in JRA Studies The approximate incidences of adverse reactions reported in pediatric patients with JRA treated with oral, weekly doses of methotrexate (5 to 20 mg/m²/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 (e.g., 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/m²/wk in JRA, the published data for doses above 20 mg/m²/wk are too limited to provide reliable estimates of adverse reaction rates.</p>
英国の SPC (2019年6月)	<p>4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> Treatment should follow currently valid protocols for children. Safety and effectiveness in children have not been established, other than in cancer chemotherapy.</p>

*1 : DailyMed [Methotrexate Tablets, USP(Sun Pharmaceutical Industries, Inc.)], 2019年2月改訂, <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8f1260de-b60c-4f0e-8af6-0e957b0a281b>> (2019年7月1日アクセス)]より

*2 : eMC [Maxtrex 2.5 mg Tablets (Pfizer Limited)], 2019年6月改訂, <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/1376/smpc>> (2019年7月1日アクセス)]より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし