

# 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

## 抗リウマチ剤

# メトトレキサート錠2mg「JG」

## Methotrexate Tablets

|                               |                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                            | 錠剤（フィルムコーティング錠）                                                                                                                                                                                                         |
| 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 2.0mg 含有                                                                                                                                                                                                |
| 一般名                           | 和名：メトトレキサート（JAN）<br>洋名：Methotrexate（JAN、INN）                                                                                                                                                                            |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>発売年月日 | 製造販売承認年月日：2021年2月15日<br>薬価基準収載年月日：2021年6月18日<br>発売年月日：2021年6月18日                                                                                                                                                        |
| 開発・製造販売（輸入）<br>提携・販売会社名       | 製造販売元：日本ジェネリック株式会社                                                                                                                                                                                                      |
| 医薬情報担当者の連絡先                   |                                                                                                                                                                                                                         |
| 問い合わせ窓口                       | 日本ジェネリック株式会社 お客様相談室<br>受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く）<br>TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172<br>医療関係者向けホームページ：<br><a href="https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/">https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/</a> |

本IF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、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」  
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —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-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(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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 PMDA 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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 PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

|                                |   |                                            |    |
|--------------------------------|---|--------------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                    | 1 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報                | 9  |
| 1. 開発の経緯                       | 1 | 14. その他                                    | 9  |
| 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 | V. 治療に関する項目                                | 10 |
| 1. 販売名                         | 2 | 1. 効能又は効果                                  | 10 |
| (1)和名                          | 2 | 2. 用法及び用量                                  | 10 |
| (2)洋名                          | 2 | 3. 臨床成績                                    | 11 |
| (3)名称の由来                       | 2 | (1)臨床データパッケージ                              | 11 |
| 2. 一般名                         | 2 | (2)臨床効果                                    | 11 |
| (1)和名(命名法)                     | 2 | (3)臨床薬理試験                                  | 11 |
| (2)洋名(命名法)                     | 2 | (4)探索的試験                                   | 11 |
| (3)ステム                         | 2 | (5)検証的試験                                   | 11 |
| 3. 構造式又は示性式                    | 2 | 1)無作為化並行用量反応試験                             | 11 |
| 4. 分子式及び分子量                    | 2 | 2)比較試験                                     | 11 |
| 5. 化学名(命名法)                    | 2 | 3)安全性試験                                    | 11 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号              | 2 | 4)患者・病態別試験                                 | 11 |
| 7. CAS登録番号                     | 2 | (6)治療の使用                                   | 11 |
| III. 有効成分に関する項目                | 3 | 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) | 11 |
| 1. 物理化学的性質                     | 3 | 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                | 11 |
| (1)外観・性状                       | 3 |                                            |    |
| (2)溶解性                         | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目                             | 12 |
| (3)吸湿性                         | 3 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群                       | 12 |
| (4)融点(分解点)、沸点、凝固点              | 3 | 2. 薬理作用                                    | 12 |
| (5)酸塩基解離定数                     | 3 | (1)作用部位・作用機序                               | 12 |
| (6)分配係数                        | 3 | (2)薬効を裏付ける試験成績                             | 12 |
| (7)その他の主な示性値                   | 3 | (3)作用発現時間・持続時間                             | 12 |
| 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 | VII. 薬物動態に関する項目                            | 13 |
| 4. 有効成分の定量法                    | 3 | 1. 血中濃度の推移・測定法                             | 13 |
| IV. 製剤に関する項目                   | 4 | (1)治療上有効な血中濃度                              | 13 |
| 1. 剤形                          | 4 | (2)最高血中濃度到達時間                              | 13 |
| (1)剤形の区別、外観及び性状                | 4 | (3)臨床試験で確認された血中濃度                          | 13 |
| (2)製剤の物性                       | 4 | (4)中毒域                                     | 14 |
| (3)識別コード                       | 4 | (5)食事・併用薬の影響                               | 14 |
| (4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 | 4 | (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        | 14 |
| 2. 製剤の組成                       | 4 | 2. 薬物速度論的パラメータ                             | 14 |
| (1)有効成分(活性成分)の含量               | 4 | (1)解析方法                                    | 14 |
| (2)添加物                         | 4 | (2)吸収速度定数                                  | 14 |
| (3)その他                         | 4 | (3)バイオアベイラビリティ                             | 14 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意            | 4 | (4)消失速度定数                                  | 14 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性             | 4 | (5)クリアランス                                  | 14 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性                | 6 | (6)分布容積                                    | 14 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)           | 6 | (7)血漿蛋白結合率                                 | 15 |
| 7. 溶出性                         | 6 | 3. 吸収                                      | 15 |
| 8. 生物学的試験法                     | 8 | 4. 分布                                      | 15 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法              | 8 | (1)血液-脳関門通過性                               | 15 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法               | 8 | (2)血液-胎盤関門通過性                              | 15 |
| 11. 力価                         | 8 | (3)乳汁への移行性                                 | 15 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物              | 8 |                                            |    |



|                                        |    |                                        |    |
|----------------------------------------|----|----------------------------------------|----|
| (4)髄液への移行性                             | 15 | 2. 毒性試験                                | 25 |
| (5)その他の組織への移行性                         | 15 | (1)単回投与毒性試験                            | 25 |
| 5. 代謝                                  | 15 | (2)反復投与毒性試験                            | 25 |
| (1)代謝部位及び代謝経路                          | 15 | (3)生殖発生毒性試験                            | 25 |
| (2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の<br>分子種       | 15 | (4)その他の特殊毒性                            | 25 |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合                     | 15 | <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                  | 26 |
| (4)代謝物の活性の有無及び比率                       | 15 | 1. 規制区分                                | 26 |
| (5)活性代謝物の速度論的パラメータ                     | 15 | 2. 有効期間又は使用期限                          | 26 |
| 6. 排泄                                  | 15 | 3. 貯法・保存条件                             | 26 |
| (1)排泄部位及び経路                            | 15 | 4. 薬剤取扱い上の注意点                          | 26 |
| (2)排泄率                                 | 15 | (1)薬局での取扱い上の留意点について                    | 26 |
| (3)排泄速度                                | 15 | (2)薬剤交付時の取扱いについて (患者等に<br>留意すべき必須事項等)  | 26 |
| 7. トランスポーターに関する情報                      | 16 | (3)調剤時の留意点について                         | 26 |
| 8. 透析等による除去率                           | 16 | 5. 承認条件等                               | 26 |
| <b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>      | 17 | 6. 包装                                  | 26 |
| 1. 警告内容とその理由                           | 17 | 7. 容器の材質                               | 26 |
| 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)                 | 17 | 8. 同一成分・同効薬                            | 26 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と<br>その理由          | 17 | 9. 国際誕生年月日                             | 27 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と<br>その理由          | 17 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                    | 27 |
| 5. 慎重投与内容とその理由                         | 18 | 11. 薬価基準収載年月日                          | 27 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法                 | 18 | 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追<br>加等の年月日及びその内容 | 27 |
| 7. 相互作用                                | 20 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び<br>その内容         | 27 |
| (1)併用禁忌とその理由                           | 20 | 14. 再審査期間                              | 27 |
| (2)併用注意とその理由                           | 20 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                    | 27 |
| 8. 副作用                                 | 21 | 16. 各種コード                              | 27 |
| (1)副作用の概要                              | 21 | 17. 保険給付上の注意                           | 27 |
| (2)重大な副作用と初期症状                         | 21 | <b>X I. 文献</b>                         | 28 |
| (3)その他の副作用                             | 22 | 1. 引用文献                                | 28 |
| (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異<br>常一覧           | 23 | 2. その他の参考文献                            | 28 |
| (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有<br>無等背景別の副作用発現頻度 | 23 | <b>X II. 参考資料</b>                      | 29 |
| (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法                  | 23 | 1. 主な外国での発売状況                          | 29 |
| 9. 高齢者への投与                             | 23 | 2. 海外における臨床支援情報                        | 29 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                     | 23 | <b>X III. 備考</b>                       | 30 |
| 11. 小児等への投与                            | 23 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う<br>にあたっての参考情報    | 30 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                       | 23 | (1)粉碎                                  | 30 |
| 13. 過量投与                               | 23 | (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通<br>過性            | 30 |
| 14. 適用上の注意                             | 24 | 2. その他の関連資料                            | 30 |
| 15. その他の注意                             | 24 |                                        |    |
| 16. その他                                | 24 |                                        |    |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>                 | 25 |                                        |    |
| 1. 薬理試験                                | 25 |                                        |    |
| (1)薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する<br>項目」参照)     | 25 |                                        |    |
| (2)副次的薬理試験                             | 25 |                                        |    |
| (3)安全性薬理試験                             | 25 |                                        |    |
| (4)その他の薬理試験                            | 25 |                                        |    |

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

メトトレキサート錠 2mg「JG」はメトトレキサートを含有する抗リウマチ剤である。

本邦でメトトレキサート製剤は 1999 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2021 年 2 月に製造販売承認を得て、2021 年 6 月に販売開始した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 分割性を考慮した割線入りのフィルムコーティング錠である。

(2) 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）が報告されている（全て頻度不明）。

## 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 「JG」

#### (2) 洋名

・Methotrexate Tablets 2mg “JG”

#### (3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 より命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

メトトレキサート (JAN)

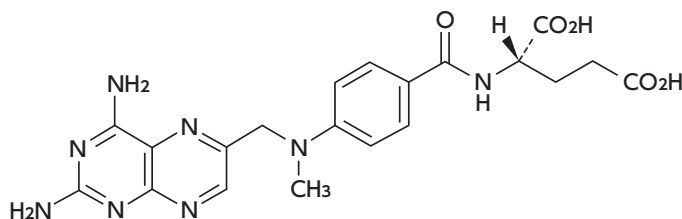
#### (2) 洋名 (命名法)

Methotrexate (JAN、INN、USP、EP)

#### (3) ステム

葉酸類似体：-trexate

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>

分子量：454.44

### 5. 化学名 (命名法)

*N*-[4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methylamino)benzoyl]-L-glutamic acid  
(IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### 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。

##### (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

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

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に変化する。

#### 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）

#### 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



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

|              |                                                                                    |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名        | メトトレキサート錠 2mg 「JG」                                                                 |
| 色 ・ 剤 形      | 赤みの黄色の片面割線入りのフィルムコーティング錠                                                           |
| 外 形          |  |
| 大 き さ ( mm ) | 直径：8.1 厚さ：3.5                                                                      |
| 重 量 ( mg )   | 188                                                                                |

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG F51

#### (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 2.0mg 含有

#### (2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

#### (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

#### ◎ 加速試験<sup>1)</sup>

包装形態：PTP 包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

| 試験項目  | 性状  | 確認試験 | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|------|---------|----------|----------|
| 規格    | (1) | (2)  | (3)  | (4)     | (5)      | (6)      |
| 試験開始時 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 98       | 99.3     |
| 1 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 97       | 98.4     |
| 3 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 97       | 99.0     |
| 6 ヶ月後 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 95       | 98.3     |

(1) 赤みの黄色の片面割線入りのフィルムコーティング錠である。

(2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間はそれぞれ等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 類縁物質：試料溶液のメトトレキサートに対する RRT\*約 0.69 の類縁物質は 0.5%以下、試料溶液のメトトレキサートに対する RRT 約 0.73 の類縁物質は 0.5%以下、試料溶液のメトトレキサート及び上記以外の類縁物質は 0.2%以下である。また、試料溶液のメトトレキサート以外の類縁物質の合計は 1.5%以下である。

(4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(5) 30 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）

(6) 表示量の 95.0~105.0%

※RRT：相対保持時間

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

#### ◎ 無包装状態での安定性試験<sup>2)</sup>

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 4000lx・シャーレ+ラップ（フタ））

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目           | 性状   | 純度試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) | 硬度 (N)    |
|----------------|------|------|----------|----------|-----------|
| 規格             | (1)  | (2)  | (3)      | (4)      | (5)       |
| 試験開始時          | 適合   | 適合   | 98       | 99.5     | 99        |
| ①温度 3 ヶ月後      | 変化なし | 変化なし | 変化なし     | 変化なし     | 変化なし      |
| ②湿度 3 ヶ月後      | 変化なし | 変化なし | 変化なし     | 変化なし     | 変化あり (51) |
| ③光 120 万 lx・hr | 変化なし | 変化なし | 変化なし     | 変化なし     | 変化なし      |

(1) 赤みの黄色の片面割線入りのフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：試料溶液のメトトレキサートに対する RRT\*約 0.69 の類縁物質は 0.5%以下、試料溶液のメトトレキサートに対する RRT 約 0.73 の類縁物質は 0.5%以下、試料溶液のメトトレキサート及び上記以外の類縁物質は 0.2%以下である。また、試料溶液のメトトレキサート以外の類縁物質の合計は 1.5%以下である。

(3) 30 分間、80%以上 (水 900mL、パドル法、50rpm)

(4) 表示量の 95.0~105.0%

(5) 参考値

※RRT：相対保持時間

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申) 平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

◎ 分割後の安定性試験<sup>3)</sup>

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月 (遮光・気密容器)

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月 (遮光・開放)

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃ (約 4000lx・シャーレ+ラップ (フタ))

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験

| 試験項目  |             | 性状   | 純度試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-------------|------|------|----------|----------|
| 試験開始時 |             | ※    | 適合   | 94~100   | 99.6     |
| ①温度   | 3 ヶ月後       | 変化なし | 適合   | 変化なし     | 変化なし     |
| ②湿度   | 3 ヶ月後       | 変化なし | 適合   | 変化なし     | 変化なし     |
| ③光    | 120 万 lx・hr | 変化なし | 適合   | 変化なし     | 変化なし     |

※赤みの黄色の分割されたフィルムコーティング錠であった。分割面はくすんだ黄赤であった。

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申) 平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

【溶出挙動の類似性】<sup>4)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に従う。

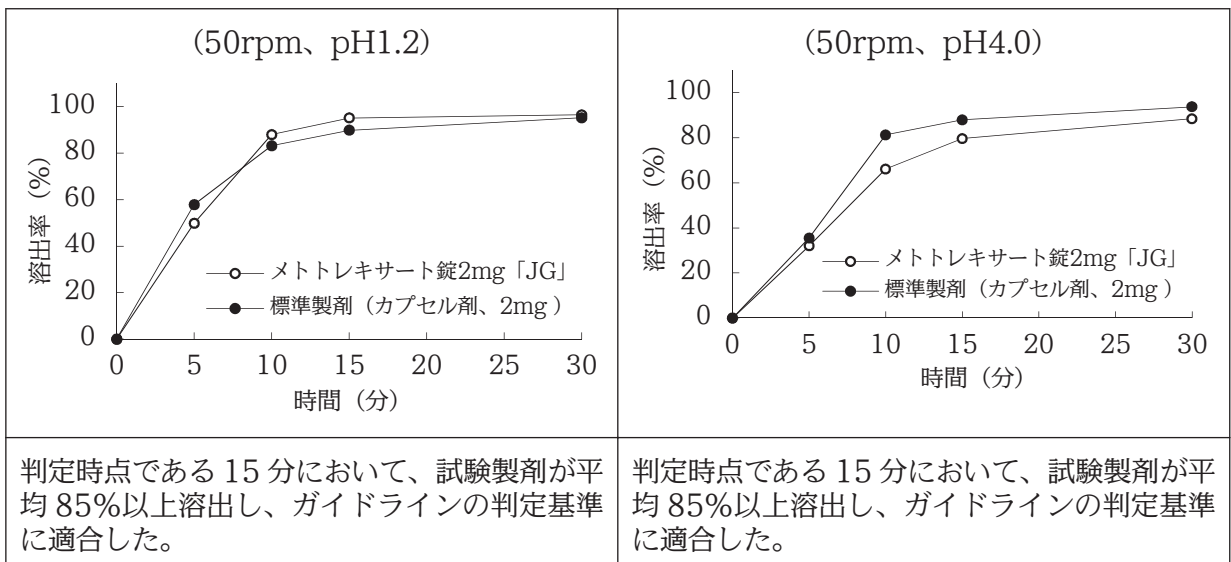
|                         |                         |       |                    |                    |
|-------------------------|-------------------------|-------|--------------------|--------------------|
| 試験方法                    | 日本薬局方 一般試験法溶出試験法 (パドル法) |       |                    |                    |
| 試験条件                    | 回転数/試験液                 | 50rpm | pH1.2              | 日本薬局方 溶出試験第 1 液    |
|                         |                         |       | pH4.0              | 薄めた McIlvaine の緩衝液 |
|                         |                         |       | pH6.8              | 日本薬局方 溶出試験第 2 液    |
|                         |                         |       | 水                  | 日本薬局方 精製水          |
|                         | 100rpm                  | pH4.0 | 薄めた McIlvaine の緩衝液 |                    |
| 試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル |                         |       |                    |                    |
| 分析法                     | 液体クロマトグラフィー             |       |                    |                    |

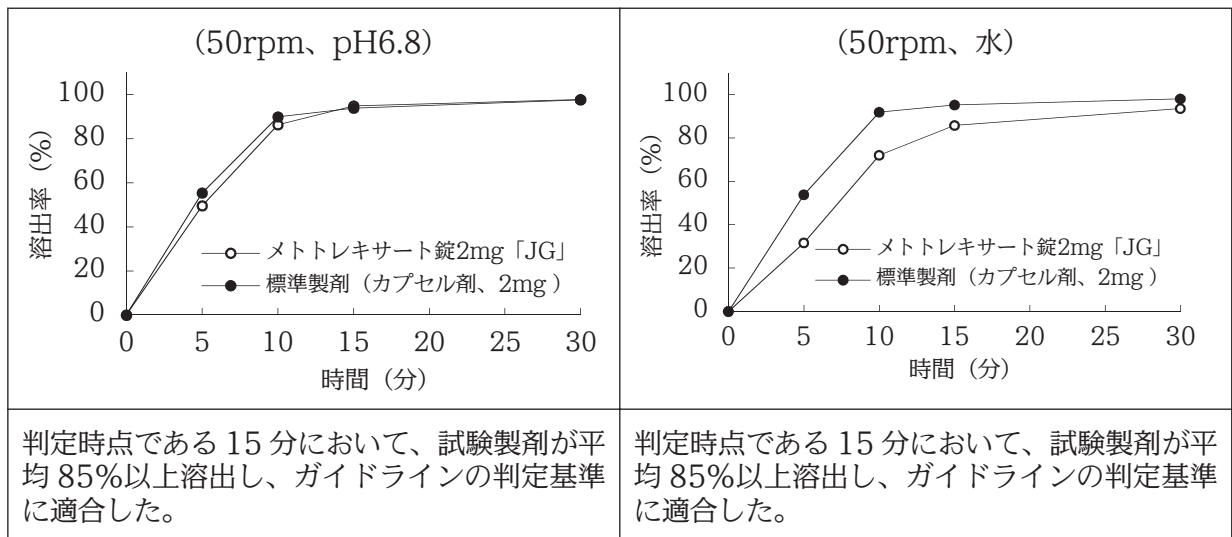
・判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液   | 判定基準                                                                   |
|-----------|-------|------------------------------------------------------------------------|
| 50        | pH1.2 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |
|           | pH4.0 |                                                                        |
|           | pH6.8 |                                                                        |
|           | 水     |                                                                        |
| 100       | pH4.0 |                                                                        |

※ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法、100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

・試験結果





溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

| 回転数 (rpm) | 試験液   | 判定時点 (min) | 平均溶出率 (%)        |                           | 判定 |
|-----------|-------|------------|------------------|---------------------------|----|
|           |       |            | 標準製剤 (カプセル剤、2mg) | 試験製剤 (メトトレキサート錠 2mg 「JG」) |    |
| 50        | pH1.2 | 15         | 89.8             | 95.1                      | 適合 |
|           | pH4.0 | 15         | 88.0             | 79.7                      | 適合 |
|           | pH6.8 | 15         | 93.8             | 94.9                      | 適合 |
|           | 水     | 15         | 95.2             | 85.8                      | 適合 |

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

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

液体クロマトグラフィー

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・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・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<sup>5)</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。

## 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

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、ホリナート（ロイコボリン）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

葉酸代謝拮抗薬。葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素 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。<sup>6)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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

健康成人男子

| 薬剤名                | 投与量                          | 投与方法         | Tmax (hr) |
|--------------------|------------------------------|--------------|-----------|
| メトトレキサート錠 2mg 「JG」 | 1 錠<br>(メトトレキサート<br>として 2mg) | 絶食単回<br>経口投与 | 1.2±0.8   |

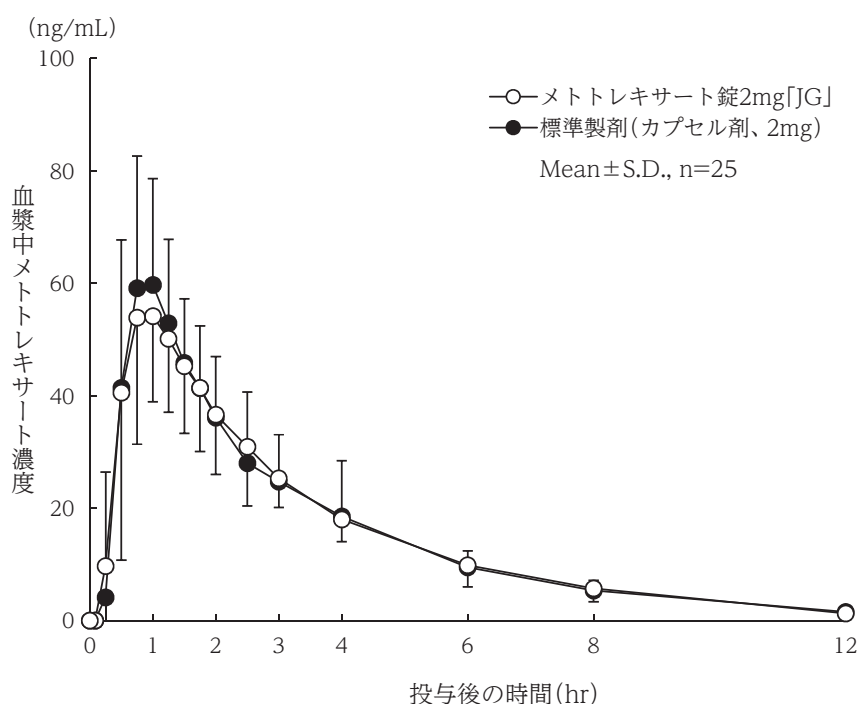
(Mean±S.D.,n=25)

#### (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>7)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

メトトレキサート錠 2mg 「JG」と標準製剤（カプセル剤）を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠または 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未変化体濃度を測定した。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い、生物学的同等性を検証した。AUC は判定基準  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。Cmax は  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲外であったが、対数値の平均値の差は判定基準  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  の範囲内にあり、かつ、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1）」に従った溶出試験で溶出挙動が類似していたことから、生物学的に同等であると判定された。



<薬物動態パラメータ>

|                      | 判定パラメータ                           |                 | 参考パラメータ      |                          |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|                      | AUC <sub>0-12</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| メトトレキサート錠<br>2mg「JG」 | 187.55±30.39                      | 66.33±18.11     | 1.2±0.8      | 2.5±0.4                  |
| 標準製剤<br>(カプセル剤、2mg)  | 187.54±26.18                      | 71.09±12.48     | 1.1±0.7      | 2.6±0.5                  |

(Mean±S.D.,n=25)

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。

<同等性の判定結果>

|            | AUC <sub>0-12</sub>     | Cmax                    |
|------------|-------------------------|-------------------------|
| 2 製剤の平均値の差 | log (0.9975)            | log (0.9007)            |
| 90%信頼区間    | log(0.9662)~log(1.0298) | log(0.7878)~log(1.0297) |

(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」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人男子

| 薬剤名               | 投与量                          | 投与方法         | kel (hr <sup>-1</sup> ) |
|-------------------|------------------------------|--------------|-------------------------|
| メトトレキサート錠 2mg「JG」 | 1 錠<br>(メトトレキサート<br>として 2mg) | 絶食単回<br>経口投与 | 0.287±0.043             |

(Mean±S.D.,n=25)

(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

血漿中では 50%がタンパク結合をしている。<sup>6)</sup>

## 3. 吸収

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。<sup>6)</sup>

## 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

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

### (3) 乳汁への移行性

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

### (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

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

メトトレキサートは体内でほとんど代謝を受けないと考えられるが、ヒトでは肝アルデヒド酸化酵素の作用により 7-ヒドロキシメトトレキサートが生成されることが証明されている<sup>6)</sup>

### (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

少量投与では、投与量の 40～50%が、大量投与ではその 90%が 24 時間以内（大部分は最初の 8 時間以内）に未変化体の形で尿中に排泄される。少量は胆汁排泄によりふん便中にも排泄される。<sup>6)</sup>

### (2) 排泄率

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. 排泄（1）」の項参照

### (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

#### 【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。

### 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。〕

### 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 - 1. 効能又は効果」の項参照

### 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 - 2. 用法及び用量」の項参照

## 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) 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）

## 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) 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- $\gamma$  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 ヶ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ため、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。

## 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<br>テトラサイクリン<br>クロラムフェニコール<br>フェニトイン<br>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<br>(ピペラシリンナトリウム等)<br>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。                                                          |



| 薬剤名等        | 臨床症状・措置方法       | 機序・危険因子                                             |
|-------------|-----------------|-----------------------------------------------------|
| 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。 |

## 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

**重大な副作用**（以下、全て頻度不明）

#### 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、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) 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。

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。

(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。

|                           | 頻 度 不 明                                                                |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 過 敏 症 <small>注 1)</small> | 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) の上昇、AST (GOT) の上昇、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 <sup>注 2)</sup> 、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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 2. 禁忌内容とその理由、-8. 副作用（1）重大な副作用、（2）その他の副作用」の項参照

### 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。

### 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）

### 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。

### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、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

|         |                    |            |
|---------|--------------------|------------|
| 製 剤     | メトトレキサート錠 2mg 「JG」 | 劇薬、処方箋医薬品* |
| 有 効 成 分 | メトトレキサート           | 劇薬         |

※注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

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

「Ⅷ. 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

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り
- ・患者様用指導箋：有り

[https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/METHJ\\_GUIDE.pdf](https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/METHJ_GUIDE.pdf)

#### (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）

### 7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル・ポリエチレン・ポリ塩化ビニリデン複合シート/アルミニウム箔（PTP）、紙箱

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：リウマトレックス®カプセル 2mg（ファイザー）

同 効 薬：アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、エタネルセプト（遺伝子組換え）、セルトリズマブ（遺伝子組換え）、トシリズマブ（遺伝子組換え）

9. 国際誕生年月日

該当しない

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 「JG」 | 2021年2月15日 | 30300AMX00061000 |

11. 薬価基準収載年月日

2021年6月18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

該当しない

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<br>収載医薬品コード | レセプト電算<br>コード |
|-----------------------|-----------|-----------------------|---------------|
| メトトレキサート錠 2mg<br>「JG」 | 128696001 | 3999016F1014          | 622869601     |

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。



# X I. 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
メトトレキサート錠 2mg 「JG」 の加速試験
- 2) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
メトトレキサート錠 2mg 「JG」 の無包装状態の安定性試験
- 3) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
メトトレキサート錠 2mg 「JG」 の分割後の安定性試験
- 4) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
メトトレキサート錠 2mg 「JG」 の溶出試験
- 5) 厚生労働省 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
- 6) 第十七改正日本薬局方解説書、C-5465 (2016)、廣川書店
- 7) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
メトトレキサート錠 2mg 「JG」 の生物学的同等性試験

## 2. その他の参考文献

## X II. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

##### 1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より約 20mL/10 秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.と通過するまで変更する。

##### 2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

| 品目名                | 崩壊・懸濁状況                                   |
|--------------------|-------------------------------------------|
| メトトレキサート錠 2mg 「JG」 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。<br>ディスペンサー内にフィルムの付着が認められた。 |

通過性試験結果

| 品目名                | 通過性            |
|--------------------|----------------|
| メトトレキサート錠 2mg 「JG」 | 8Fr.チューブを通過した。 |

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7mm <外径>

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号