



薬食審査発0223第4号
平成23年2月23日

各

| |
|---------|
| 都 道 府 県 |
| 保健所設置市 |
| 特 別 区 |

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



メトトレキサート製剤の使用にあたっての留意事項について

メトトレキサート製剤（販売名：リウマトレックスカプセル 2mg、メトトレキサート錠 2mg「タナベ」、メトトレキサートカプセル 2mg「マイラン」、トレキサメットカプセル 2mg、メトレート錠 2mg、メトトレキサートカプセル 2mg「サワイ」及びメトトレキサートカプセル 2mg「トーワ」。以下「本剤」という。）については、本日、関節リウマチの効能・効果に関して、「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。」の使用制限を解除するとともに、1週間単位の最大投与量を 16mg までとする最大用量の増量に係る用量追加の製造販売承認事項一部変更承認を行ったところです。

本承認に際しては、安全対策の徹底とその実効性の確認が必要であることから、

「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。」

を承認条件とするとともに、添付文書上の【警告】欄及び【使用上の注意】欄において、より一層の適正使用を推進するための注意喚起を行ったところです。

については、本剤の安全性に十分配慮した使用が徹底されるよう、貴管下の医療機関・薬局等に対する周知・指導をお願いします。

(参考)

【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リウマチ治療の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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

関節リウマチの場合

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。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (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。

**2011年2月改訂(第13版)
*2010年6月改訂

日本標準商品分類番号
873999

抗リウマチ剤
劇薬 処方せん医薬品^{注1)}

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

リウマトレックス® カプセル2mg
RHEUMATREX® CAPSULES 2mg
メトトレキサートカプセル

| | |
|-------|---------------|
| 承認番号 | 21100AMZ00247 |
| 薬価収載 | 1999年5月 |
| 販売開始 | 1999年8月 |
| 再審査結果 | 2006年12月 |
| 効能追加 | 2008年9月 |

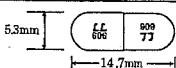
【警告】**

- 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リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 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。
- 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。
- 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
- 使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- 腎機能が低下している場合には副作用が強くなり、腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。〕
- 慢性肝疾患のある患者
〔副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。〕
- 腎障害のある患者
〔副作用が強くなり、腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。〕
- 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
- 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。〕

【組成・性状】

| | |
|------------------|--|
| 販売名 | リウマトレックスカプセル2mg |
| 成分含量 (1カプセル中) | メトトレキサート 2mg |
| 添加物 | トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、水酸化ナトリウム、塩酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン |
| 色・剤形 | 黄色の硬カプセル剤 |
| 外形・大きさ | 5.3mm  14.7mm |
| 識別コード | LL 606 |

【効能・効果及び用法・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回に分けて経口投与する。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 ² とし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分けて経口投与する。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】**

- 関節リウマチの場合**
- 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
 - 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、定期的な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⁾**
- 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。
 - 本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の10歳代半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること。

【使用上の注意】**

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 非ステロイド性抗炎症剤を投与中の患者
〔メトトレキサートの副作用が強くなり、遷延性に推移することがある。〕
 - 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
 - アルコール常飲者〔肝障害を増悪させるおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 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

注1) 処方せん医薬品: 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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線等の検査で肺炎の有無を確認し、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)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。

(6)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。

(7)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。

(8)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。

(9)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]

(10)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]

(11)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]

(12)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]

(13)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]

(14)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。

(15)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。B型又は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。

** (16)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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------|--|---|
| サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤 | メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等)が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム(ロイコボリンカルシウム)を投与すること。 | 主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|---|
| 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。 |
| スルファメドキサゾール・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(ビベラシリンナトリウム等) | | 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。 |
| プロベネシド | | 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。 |
| 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。 |
| ポルフィマーナトリウム | 光線過敏症を起こすことがある。 | ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。 |

4. 副作用

総症例4,038例中、副作用の報告されたものは810例(20.1%)であった。その主なものは、ALT(GPT)、AST(GOT)、AL-Pの上昇等の肝機能障害(7.2%)、口内炎(2.2%)、倦怠感(1.3%)、嘔気(1.1%)、発疹(1.0%)であった。 [再審査終了時²⁾]

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明)
ショック、アナフィラキシー様症状(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(0.1~5%未満)
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(0.1~5%未満)

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)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。

5)急性腎不全、尿管壊死、重症ネフロパシー(いずれも頻度不明)

急性腎不全、尿管壊死、重症ネフロパシー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、4週間ごとに腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)間質性肺炎(0.1~5%未満)、肺線維症(0.1%未満)

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、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- **7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (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、痒痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 出血性腸炎、壊死性腸炎 (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。
- 9) 肺炎 (0.1%未満)
- 肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 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。
- 11) 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。
- (2) その他の副作用
- 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 副作用の頻度 | | | |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|------|
| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 ^{注2)} | 発疹、痒痒、発熱 | 蕁麻疹 | | |
| 血液 | 好酸球増多 | 出血 | 低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹 | |
| 肝臓 | 肝機能障害 (ALT (GPT)、AST (GOT)、ALP の上昇等) | LDHの上昇 | 黄疸、脂肪肝 | |
| 腎臓 | BUN上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿 | | | |
| 消化器 | 嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎 | 口唇腫脹、消化管潰瘍・出血 | メレナ、イレウス | |
| 皮膚 | 脱毛 | 紅斑、皮下斑、状出血、皮膚潰瘍 | 光線過敏症 ^{注3)} 、色素沈着、色素脱出、痤瘡、結節 | |
| 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 | |
| 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 | |

注2) 投与を中止すること。

注3) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすいこと、また、免疫機能低下の影響を受けやすいため、重篤な感染症があらわれやすいことから、腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
【催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験 (マウス、ラット及びウサギ) で催奇形作用が報告されている。】
【「禁忌」、「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】

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリメトプリム (スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤) を併用した場合、2水素葉酸還元酵素 (dihydrofolate reductase: DHFR) を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意すること。

9. 過量投与

徴候・症状:

外国で週間総用量が20mgを超えると重篤な副作用、特に骨髄抑制の発生率等が有意に上昇するという報告がある。過量投与時に報告された主な症状は血液障害及び消化管障害であった。また、重篤な副作用を発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されている。

処置:

過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム (ロイコボリンカルシウム) 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。

10. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

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

(2) 服用時

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

**11. その他の注意

- (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。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

関節リウマチ患者17名にメトトレキサートを1週間あたり6mg (1回2mg、12時間間隔で3回投与) 経口投与し、これを12週間繰り返して投与した時の第1週目及び最終週の初回2mg投与時の最高血清中濃度 (Cmax) は、投与1~2時間 (Tmax) 後に得られ、その平均値は0.215 μ M及び0.252 μ Mであった。また、その時の血清中濃度半減期 (T1/2) はそれぞれ2.4時間及び2.3時間であった。第1週目及び最終週の第3回目投与時のCmaxは、投与1~2時間 (Tmax) 後に得られ、その平均値は0.223 μ M及び0.357 μ Mであった。また、その時のT1/2はそれぞれ3.2時間及び2.2時間であった。第1週目と最終週の投与後の血清中濃度を比較した結果から、メトトレキサートの蓄積性はほとんどないと考えられた。

2. 赤血球中濃度³⁾(参考)

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

3. 排泄(参考)

手術不能癌患者2例に³H-メトトレキサートを0.1mg/kg経口投与した時のメトトレキサートの主排泄経路は尿中であり、累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率はそれぞれ69.5%、8%であった。⁴⁾

また、分娩1カ月後の絨毛性腫瘍患者1例にメトトレキサート22.5mg/日を経口投与した時の乳汁中メトトレキサート濃度は、投与10時間後に最高濃度 5.0×10^{-9} Mを示した。最高血清中濃度は投与6時間後に 1.8×10^{-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 $0.32 \mu\text{g}$ と微量であるが乳汁中への移行が認められた。⁵⁾

【臨床成績】

国内延べ46施設で実施された150例の関節リウマチ患者に対する臨床試験成績は、最終全般改善度の改善率(著明改善と中等度改善)が6mg/週投与群で60.4%(32/53)であった。

【薬効薬理】

1. 効力を裏付ける薬理試験

ラット慢性関節炎モデルに対する薬効

メトトレキサートはコラーゲン関節炎に対して、反復投与試験の0.05及び0.1mg/kg/日の用量及び0.6~1.2mg/kg/週の週3分割投与で後肢腫脹抑制、体重増加抑制の改善、骨破壊抑制などの効果を示した。^{6,7)}

また、アジュバント関節炎の一種である溶連菌細胞壁誘発関節炎の慢性期後肢腫脹及び骨破壊を0.125mg/kg/日の反復投与試験で抑制した。⁸⁾アジュバント関節炎の非処置足の炎症に対しても0.15~0.6mg/kg/週あるいは0.375mg/kg/3週の間欠経口投与で抑制した。⁹⁾

2. 作用機序

メトトレキサートはin vitroでヒト単核細胞の免疫グロブリン産生、マウス脾細胞の抗ヒツジ赤血球抗体産生を抑制した。^{10,11)}また、マウス脾細胞のDNA合成活性の抑制によりリンパ球増殖抑制作用を有すると考えられた。¹¹⁾

メトトレキサートは血管内皮細胞及び滑膜線維芽細胞の増殖をin vitroで抑制することから、血管新生や滑膜増生を抑制すると考えられた。^{12,13)}

メトトレキサートは炎症部位への好中球の遊走をin vivoで抑制した。¹⁴⁾この好中球遊走抑制作用には、メトトレキサートの作用によって線維芽細胞や血管内皮細胞から遊離したアデノシンの好中球に対する細胞接着阻害作用や、強力な好中球遊走活性を有し、リンゾーム酵素の遊離作用も知られているロイコトリエンB₄の産生抑制が関与する可能性が考えられる。^{15,16)}サイトカインへの作用として、メトトレキサートはラットのアジュバント関節炎モデルで亢進したマクロファージのインターロイキン-1(IL-1)産生を経口投与で抑制した。¹⁷⁾

一方、メトトレキサートは滑膜組織や軟骨組織の破壊に関与するコラーゲナーゼ産生をin vitro(ヒト滑膜線維芽細胞)で抑制し、メトトレキサート治療の関節リウマチ患者では滑膜組織中コラーゲナーゼmRNA発現が抑制された。^{13,18)}

3. 一側腎摘出ラットの亜急性毒性試験

一側腎臓を摘出した(腎摘)ラットで偽手術ラットを比較対照にメトトレキサートの0.06、0.2、0.6mg/kg/日の28日間反復経口投与毒性試験を実施した。

死亡・瀕死動物数は腎摘ラットで高く、一般状態の異常は腎摘ラットで先行して発現した。無毒性量は腎摘ラットでは、0.06mg/kg/日を下回る量、偽手術ラットでは0.06mg/kg/日であった。

4. 非ステロイド性抗炎症剤との併用毒性

メトトレキサートとジクロフェナクナトリウムの併用毒性を雌ラットを用い、メトトレキサート0.2、0.4、0.6mg/kg/日及びジクロフェナクナトリウム4mg/kg/日で28日間同時反復経口投与により検討した。

死亡・瀕死動物数は併用群がメトトレキサート単独群より高かった。一般状態の異常や病理組織学的検査等の異常所見の出現頻度及び程度は併用群がメトトレキサート単独群より増加あるいは重篤化する傾向が認められた。

5. 肺毒性の検討

メトトレキサートによる肺毒性をラットを用い、気管支肺胞洗浄法及び肺の病理組織学的検索により検討した。

メトトレキサート投与により、瀕死動物の半数に肺に感染を示す細菌塊の集簇が認められたが、感染巣が認められない個体においても肺胞壁肥厚・出血等の病変が認められた。感染は

常在菌による日和見感染であった。肺胞腔内に渗出物が貯留した個体では軽度の炎症細胞浸潤が認められたが、著しいリンパ球や好酸球の浸潤は認められなかった。

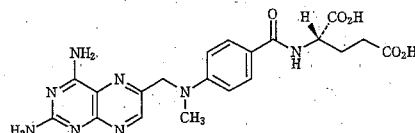
また、無菌ラットでも同様に軽度の肺胞壁肥厚、肺水腫・出血、肺胞マクロファージ増加がみられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:メトトレキサート(Methotrexate) [JAN]

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

構造式:



分子式: C₂₀H₂₂N₈O₅

分子量: 454.44

性状:本品は黄褐色の結晶性の粉末である。本品は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ぬ。本品は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。本品は光によって徐々に変化する。

【承認条件】**

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。

【包装】

[PTP] 60カプセル(6カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】*

〈主要文献〉

- 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) 社内資料(副作用集計)
- 3) Kremer, J. M., et al.: Arthritis Rheum., 29(7): 832(1986)
- 4) Henderson, E. S., et al.: Cancer Res., 25(7): 1018(1965)
- 5) Johns, D. G., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 112(7): 978(1972)
- 6) 四方義幸, 他: 応用薬理, 52(6): 425(1996)
- 7) 四方義幸, 他: 応用薬理, 52(6): 437(1996)
- 8) Ridge, S. C., et al.: J. Rheumatol., 13(5): 895(1986)
- 9) Welles, W. L., et al.: J. Rheumatol., 12(5): 904(1985)
- 10) O' Meara, A. M. W., et al.: J. Immunopharmacol., 7(2): 235(1985)
- 11) Rosenthal, G. J., et al.: Int. J. Immunopharmac., 9(7): 793(1987)
- 12) Hirata, S., et al.: Arthritis Rheum., 32(9): 1065(1989)
- 13) 佐京かつふみ, 他: 応用薬理, 52(6): 451(1996)
- 14) 佐京かつふみ, 他: 応用薬理, 52(6): 443(1996)
- 15) Cronstein, B. N., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 2441(1991)
- 16) Sperling, R. I., et al.: Arthritis Rheum., 35(4): 376(1992)
- 17) Hu, S.-K., et al.: J. Rheumatol., 15(2): 206(1988)
- 18) Firestein, G. S., et al.: Arthritis Rheum., 37(2): 193(1994)

*〈文献請求先〉

「主要文献」に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

*製造販売

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号