

DRUG

INFORMATION

2005 No. 4

岐阜大学医学部附属病院薬剤部
医薬品情報管理室（内線7083）

平成17年2月14日発行

目 次

リウマトレックス[®]の適正使用について

Drug Information は医学部・附属病院 HP の下記アドレスにて提供しています。

<http://www1.med.gifu-u.ac.jp/web/drug-info/>

電子メールによる連絡を希望される方は下記までご連絡下さい。

di8931@cc.gifu-u.ac.jp

リウマトレックス[®]の適正使用について

先日、リウマトレックス[®]（メトトレキサート：抗リウマチ剤）の副作用による死亡記事が新聞等のメディアで報道されました。これらの症例の中には、本剤を適正に使用することにより副作用を回避することができた症例もあるとのこと。本剤を処方する場合には、その使用法及び患者さんへの指導を十分注意して行って下さい。

以下に、本剤の適正使用情報（2004年7月作成）を添付致します。

1.本剤による重篤な副作用の発現状況（1）

本剤の製造承認日(1999 年 3 月 12 日)以降、本年 4 月 30 日までに、本剤との因果関係が否定できない重篤な副作用症例 595 例 830 件を厚生労働省に報告しています。以下にその一覧を示します。

副作用名	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	235
間質性肺疾患	211
肺障害	5
肺線維症	5
呼吸困難	4
急性呼吸窮迫症候群	2
咳嗽	2
肺臓炎	2
原因不明の器質化性肺炎	1
鼻出血	1
湿性咳嗽	1
肺胞出血	1
血液およびリンパ系障害	227
汎血球減少症	115
骨髓抑制	61
貧血	16
血小板減少症	11
白血球減少症	6
播種性血管内凝固	4
好中球減少症	3
再生不良性貧血	2
血栓性血小板減少性紫斑病	2
貪食細胞性組織球症	2
無顆粒球症	1
赤血球減少症	1
低補体血症	1
リンパ節症	1
出血性素因	1
感染症および寄生虫症	97
肺炎	25
ニューモシスティス・カリニ肺炎	22
敗血症	9
帯状疱疹	5
サイトメガロウイルス性肺炎	4
蜂巣炎	3
クリプトコッカス性肺炎	3
サイトメガロウイルス感染	2
結核	2
細菌性関節炎	2
細菌性肺炎	2
膿瘍	1
気管支炎	1
気管支肺炎	1

気管支肺アスペルギルス症	1
播種性結核	1
B型肝炎	1
感染	1
リステリア症	1
大葉性肺炎	1
ノカルジア症	1
口腔カンジダ症	1
レジオネラ菌性肺炎	1
肺炎球菌性肺炎	1
肺結核	1
咽後膿瘍	1
全身性カンジダ	1
尿路感染	1
腹部膿瘍	1
臨床検査	72
白血球数減少	27
血小板数減少	23
顆粒球数減少	6
ヘモグロビン減少	4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
赤血球数減少	2
血中クレアチニン増加	1
血中ブドウ糖減少	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1
血圧低下	1
ヘマトクリット減少	1
リンパ球数減少	1
胃腸障害	49
口内炎	18
下痢	3
腸炎	3
出血性腸炎	2
口腔内出血	2
口腔内潰瘍形成	2
悪心	2
急性膵炎	2
腹部膨満	1
腹痛	1
腹水	1
十二指腸潰瘍	1
小腸炎	1
胃潰瘍	1

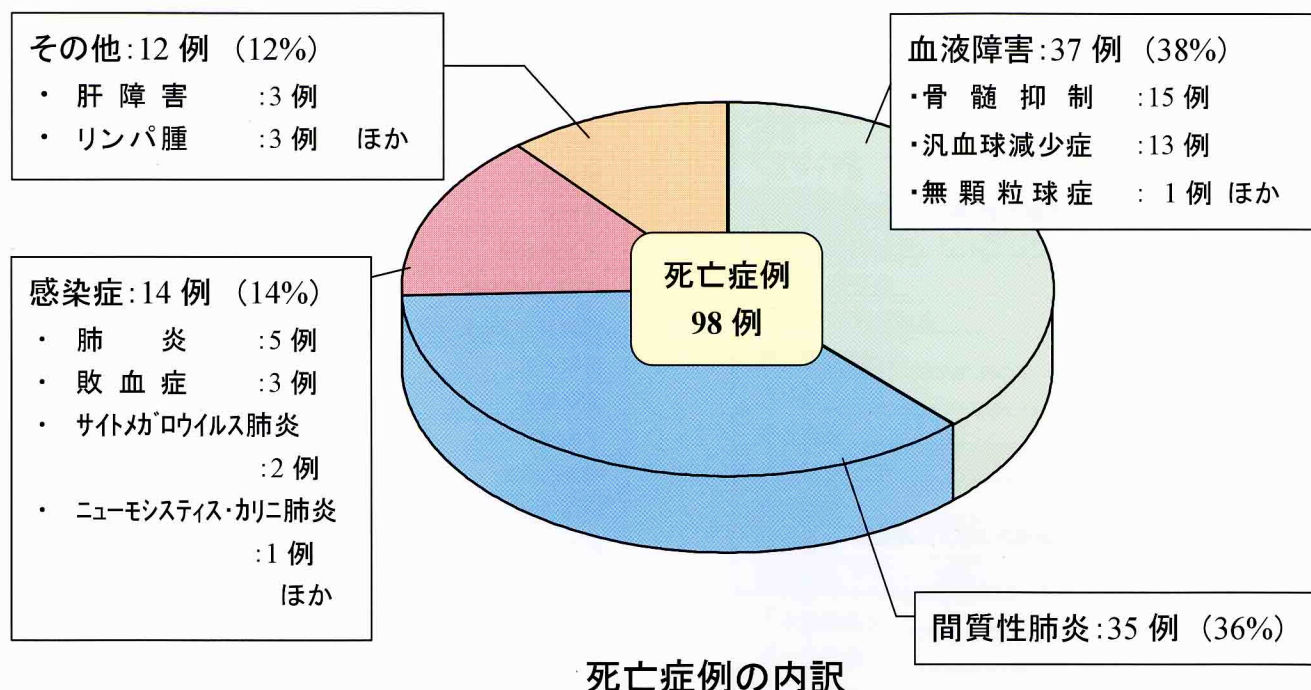
1.本剤による重篤な副作用の発現状況 (2)

副作用名	件数
びらん性胃炎	1
胃腸障害	1
吐血	1
イレウス	1
腸管穿孔	1
膵炎	1
慢性膵炎	1
胃不快感	1
嘔吐	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	32
リンパ腫	11
骨髄異形成症候群	3
非ホジキンリンパ腫	3
リンパ増殖性障害	3
急性白血病	2
急性リンパ性白血病	1
急性骨髄性白血病	1
未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	1
B細胞性リンパ腫	1
平滑筋肉腫	1
リンパ性白血病	1
偽リンパ腫	1
T細胞性リンパ腫	1
女性乳房癌	1
唾液腺新生物	1
肝胆道系障害	32
肝機能異常	14
肝障害	10
肝硬変	2
肝不全	2
肝炎	1
劇症肝炎	1
黄疸	1
肝機能検査値異常	1
全身障害および投与局所様態	25
発熱	11
倦怠感	5
多臓器不全	3
高熱	2
末梢性浮腫	2
全身性浮腫	1
疼痛	1
腎および尿路障害	23
急性腎不全	7
腎機能障害	7

腎障害	4
腎不全	3
血尿	1
蛋白尿	1
神経系障害	11
意識レベルの低下	3
浮動性めまい	2
健忘	1
高血圧性脳症	1
感覚減退	1
錯感覚	1
三叉神経痛	1
第7脳神経麻痺	1
代謝および栄養障害	7
食欲不振	3
食欲減退	2
アルカローシス	1
低蛋白血症	1
心臓障害	7
心不全	3
狭心症	1
不整脈	1
上室性期外収縮	1
上室性頻脈	1
皮膚および皮下組織障害	3
皮膚粘膜眼症候群	1
発疹	1
スティーブンス・ジョンソン症候群	1
筋骨格系および結合組織障害	3
関節炎	1
筋炎	1
骨粗鬆症	1
血管障害	2
ショック	2
精神障害	1
人格変化	1
眼障害	1
白内障	1
耳および迷路障害	1
回転性眩暈	1
免疫系障害	1
過敏症	1
生殖系および乳房障害	1
性器出血	1

2. 死亡症例の発現状況

本剤の製造承認日(1999年3月12日)以降、本年4月30日までに本剤との因果関係が否定できない死亡症例98例を厚生労働省に報告しています。以下にその死亡症例の内訳を示します。



本剤との因果関係が否定できない死亡症例では、感染症が主因とされる症例(14例)のほかに、血液障害、間質性肺炎などで死亡した症例の内その経過中に、半数以上の症例が**肺炎、敗血症**などの感染症を併発したことが誘因となって死亡しています。

したがって、感染症以外の重篤な副作用があらわれた場合は、副作用に対する治療と並行して、抗菌薬の投与などの**感染症対策**を検討してください。

3.リウマトレックスカプセル 2mg を投与される前に

- 本剤の投与に際しては、添付文書の警告、禁忌、慎重投与をご確認ください。

投与対象患者の選択

- 投与前に胸部 X 線撮影や臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行い、合併症、既往歴をご確認の上、十分な問診などにより投与患者を適切に選択してください。

【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患者
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
4. 慢性肝疾患のある患者
5. 腎障害のある患者
6. 授乳婦
7. 胸水、腹水等のある患者

※ 本剤は腎排泄型の薬剤です。腎機能が低下した患者に投与すると、副作用が強くあらわれるおそれがあります。

※ 血液透析患者に対する投与は禁忌です。（禁忌：腎障害のある患者）

※ 血清クレアチニン値（s-Cr）は筋肉量の影響を受けやすいため、s-Cr だけでなく、以下のような推定式からクレアチニークリアランス（Ccr）を算出したり、BUN をご参考いただくなど腎機能を確認してください。（特に高齢者、低体重の患者）

推定式)
$$Ccr(\text{男性}) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times \text{血清クレアチニン値}} \quad Ccr(\text{女性}) = Ccr(\text{男性の推定値}) \times 0.85$$

【s-Cr からの Ccr 換算値】

参考
(女性)

体重	s-Cr 0.6		s-Cr 0.7		s-Cr 0.8		s-Cr 0.9		s-Cr 1.0	
	65 歳	75 歳	65 歳	75 歳	65 歳	75 歳	65 歳	75 歳	65 歳	75 歳
40kg	59.0	51.2	50.6	43.8	44.3	38.4	39.4	34.1	35.4	30.7
45kg	66.4	57.6	56.9	49.3	49.8	43.2	44.3	38.4	39.8	34.5
50kg	73.8	63.9	63.2	54.8	55.3	48.0	49.2	42.6	44.3	38.4

Ccr 基準値:

71mL/min 以上

51~70mL/min (軽度障害)

31~50mL/min (中等度障害)

30mL/min 以下 (高度障害)

s-Cr 基準値:

0.8~1.2mg/dL (男性: 平均 1.0)

0.6~0.9mg/dL (女性: 平均 0.8)

Ccr 推定式、s-Cr 基準値: メルクマニュアル第 17 版日本語版より

Ccr 基準値: 中井利昭 著、臨床検査値のみかた第 2 版より

4. 副作用の前駆症状と患者さんへの服薬指導

【 前駆症状 】

口内炎、全身倦怠感、食欲不振、発熱、
かぜ様症状、(乾性)咳嗽、息切れ、呼吸困難など

- これらの臨床症状発現後、重篤な血液障害、呼吸器障害、感染症に至ることがあります。
- 患者さんには、これらの臨床症状があらわれた場合、必ず
すぐに本剤の服薬を中止し、至急受診するよう指導してください。
- 本剤は1週間のうちの、決められた日にだけ服用(少量間歇投与法)するため、シートの表面にご記入いただく日時を、必ず守って服用するよう指導してください。
- 本剤の服用を忘れたときは、服用を忘れた分を次回の服用時にまとめて服用しないよう指導してください。
- 他の病気のために、他の病院、医院などにかかる時には、医師に本剤を服用していることを、必ず申し出るよう指導してください。

患者さんが本剤を正しく服用していただくために、患者さん向けの「服薬指導書」や冊子「リウマチ治療の安心は薬の副作用を知ることから」などを作成しています。先生が服薬指導された後、本剤を処方される患者さんに、お渡しください。

- 患者さん向けの「服薬指導書」や冊子「リウマチ治療の安心は薬の副作用を知ることから」をご要望の際は、弊社 MR までお申し付けください。

5. 投与中の臨床検査

- 本剤の投与中は、少なくとも **4 週毎**に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行ってください。

【末梢血のモニタリング】

投与中は、以下の検査項目などの変動に注意してください。

- 1) 血清クレアチニン値(s-Cr)、BUN、クレアチンクリアランス(Ccr)など
- 2) 白血球数(WBC)、血小板数(Plt)、ヘモグロビン量(Hb)
- 3) 血清アルブミン値(Alb)
- 4) AST(GOT)、ALT(GPT)

【参考：基準値】

s-Cr 男性 0.8~1.2mg/dL 女性 0.6~0.9mg/dL

BUN 8.0~20.0mg/dL

Ccr 71mL/min 以上

軽度障害: 51~70mL/min	中等度障害: 31~50mL/min
高度障害: 30mL/min 以下	

WBC 3,000~10,000/ μ L

Plt 15.0~44.0 万/ μ L

Hb 男性 14.0~18.0g/dL 女性 12.0~16.0g/dL

Alb 3.9~4.9g/dL

AST 10~35IU/L ALT 5~40IU/L

中井利昭 著：臨床検査値のみかた第2版より

- 検査の測定結果は、**採血後速やかに**ご確認ください。
- 異常が認められた場合には、すぐに本剤の投与を中止してください。
- 検査値が正常範囲内であっても、前回の検査値と比べて大幅な変動が見られた場合や、悪化傾向が継続する場合には、投与を中止するなど慎重に経過を観察してください。

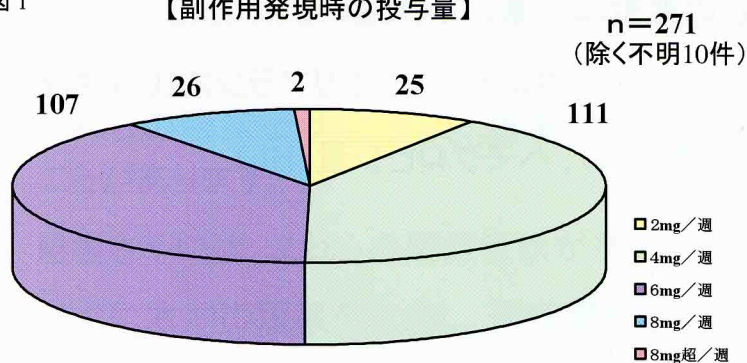
6.重篤な副作用と発現時の対応

本剤による重篤な副作用が発現した症例の、副作用発現時の投与量、発現時期、年齢(不明を除く)について解析しました。以下にその結果を示します。

注) 同じ副作用を複数回発現した症例があるため、必ずしも総件数は一致しません。

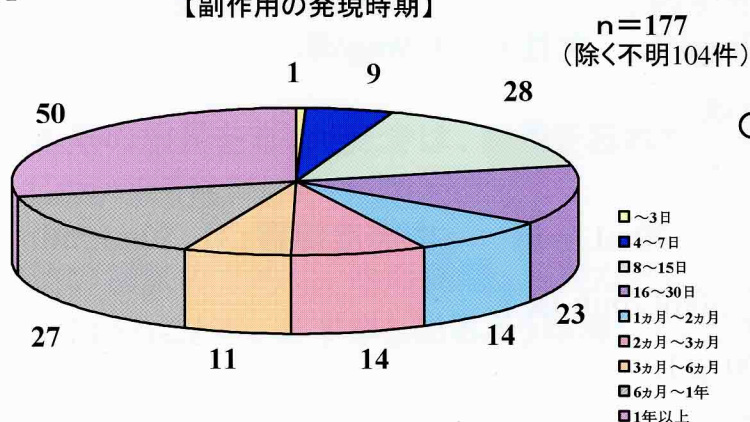
(1) 血液障害(汎血球減少症、骨髓抑制など)の発現状況

図1 【副作用発現時の投与量】



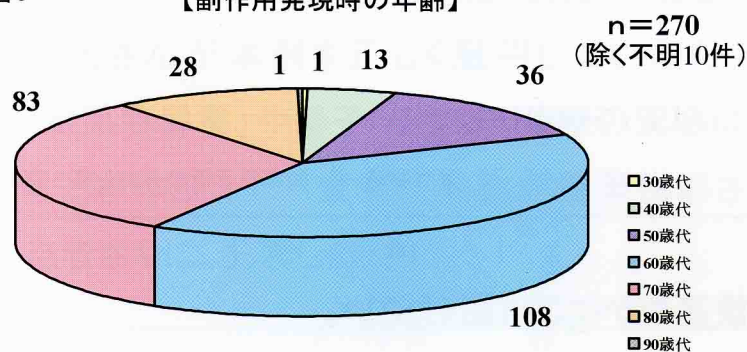
○4mg/週、6mg/週の投与時に発現が多くみられているが、本剤の使用実態と一致していた。

図2 【副作用の発現時期】



○投与開始から発現までの期間は、30日までが61件、1～2ヵ月までが14件、2～3ヵ月までが14件、3～6ヵ月が11件と、服用開始半年までの症例(約55%)で発現が多く認められた。しかしながら、その後も発現する症例がみられており、本剤投与中は注意が必要である。

図3 【副作用発現時の年齢】



○60歳代、70歳代での発現が多くみられているが、本剤の使用実態と一致していた。

血液障害の発現例の過半数(約55%)は、本剤の投与開始6ヵ月までに認められましたが、投与量、年齢には特別な傾向はみられませんでした。現段階では、血液障害の発現予防は困難なことから、本剤投与中は、次ページの内容にご留意ください。

血液障害の危険因子

- 腎機能低下、低アルブミン血症、併用薬との相互作用、高齢者、血液疾患、感染症の合併など

血液障害の症状が発現した場合

臨床症状：口内炎、全身倦怠感、咽頭痛を伴う発熱など

- 直ちに服用を中止し、医師に連絡するよう患者さんにご説明ください。
- 血液検査などを実施すると共に、本剤の拮抗剤ロイコボリン[®]の投与[※]を行ってください。

※ロイコボリンの投与：

筋注用ロイコボリンを通常 1 回 2~4 アンプル(ロイコボリンとして 6~12mg)を 6 時間ごとに筋肉内注射[※]、またはロイコボリン錠を通常 1 回 2 錠(ロイコボリンとして 10mg)を 6 時間ごとに経口投与すること。

検査で異常が認められた場合

- 検査所見において血液障害と診断された場合は、ロイコボリン[®]の投与を行うと共に、症状の程度により対症療法、感染症対策[※]などを実施してください。

※感染症対策：

感染症の有無を確認：必要に応じ、菌検査などにより感染症の有無の確認をしてください
患者 管 理：使用薬剤の中止、感染予防対策(イソジンによるうがいや肛門周囲膿瘍の予防：感染リスクの低減)などの検討をしてください
抗菌薬の投与を検討：広域抗菌薬の投与、抗真菌薬の投与などの検討をしてください

血液障害発症時の治療方法

- 骨髄抑制は投与中止とロイコボリン[®]の投与で回復することが多いですが、重症例では、G-CSF の投与^{注)}を検討してください。

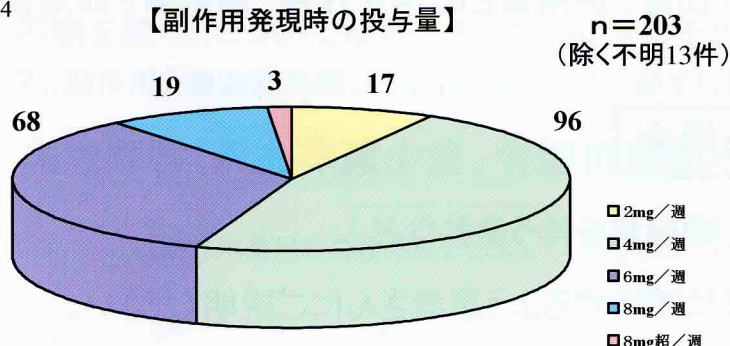
注：本剤が生体内に残存している場合には、G-CSF により顆粒球増殖を誘導しても、残存する本剤によって造血幹細胞が減少するため、増加した顆粒球が再度減少することがありますので、必ず、本剤の拮抗剤ロイコボリン[®]の投与を実施した後あるいは実施しながら、G-CSF を投与するなどの検討をしてください。

- 特に、排泄遅延が疑われる場合や過量投与したときは、本剤の解毒目的にロイコボリン[®]を投与するとともに、本剤の尿への溶解性を高め排泄を促進するために炭酸水素ナトリウムの投与をしたり、尿量を増加させる目的で十分な水分補給などを行ってください。

(2) 間質性肺炎の発現状況

図 4

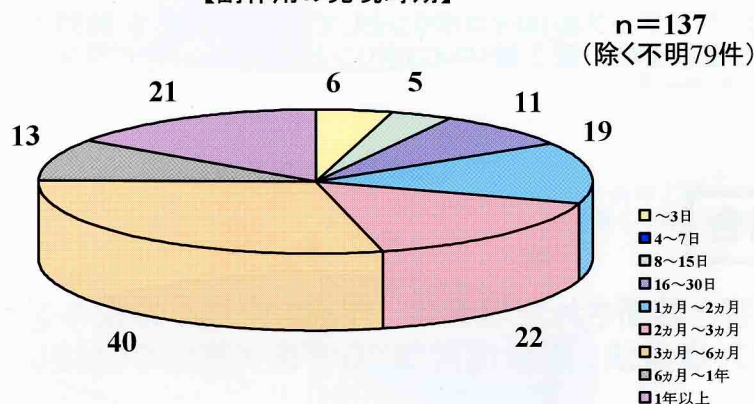
【副作用発現時の投与量】



○4mg/週、6mg/週の投与時に発現が多くみられているが、本剤の使用実態と一致していた。

図 5

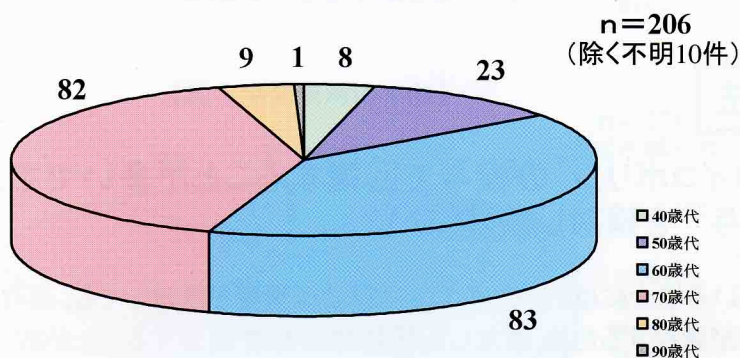
【副作用の発現時期】



○投与開始から発現までの期間は、30 日までが 22 件、1～2 ヶ月までが 19 件、2～3 ヶ月までが 22 件、3～6 ヶ月が 40 件と、服用開始半年までの症例(約 75%)で発現が多く認められた。しかしながらその後も発現する症例がみられており、本剤投与中は注意が必要である。

図 6

【副作用発現時の年齢】



○60 歳代、70 歳代での発現が多くみられているが、本剤の使用実態と一致していた。

間質性肺炎の発現例の過半数(約 75%)は、本剤の投与開始 6 ヶ月までに認められましたが、投与量、年齢には特別な傾向はみられませんでした。
現段階では、間質性肺炎の発現予防は困難なことから、本剤投与中は、次ページの内容にご留意ください。

呼吸器症状などが発現した場合

臨床症状: かぜ様症状、(乾性)咳嗽、全身倦怠感、発熱、息切れ、呼吸困難など

- 直ちに服用を中止し、医師に連絡するよう患者さんにご説明ください。
- 疑われる症例には、胸部 X 線撮影、胸部 CT 検査等を実施してください。

検査で異常が認められた場合

- 検査所見において肺に陰影が認められた場合には、間質性肺炎、肺炎、ニューモシスティス・カリニ肺炎(13 頁参照)などの日和見感染症、さらには、これら疾患の合併の可能性が考えられるので、培養検査、抗原抗体診断、血清 β -D グルカン※値、PCR なども考慮し、感染症との鑑別診断・治療を実施してください。

※血清 β -D グルカン:

真菌(ニューモシスティス・カリニ、カンジダ、アスペルギルスなど)の細胞壁に共通に存在する細胞壁構成成分。

血漿または血清中(1→3)- β -D グルカンの特異的かつ迅速に測定することにより、治療法の選択、治療効果の判定に用いられる。

間質性肺炎発症時の治療方法

今日の治療指針 2004 年版より

1) プレドニゾロン錠(5mg) 1.0mg/kg/分 2~3 食後

2) ステロイドパルス療法

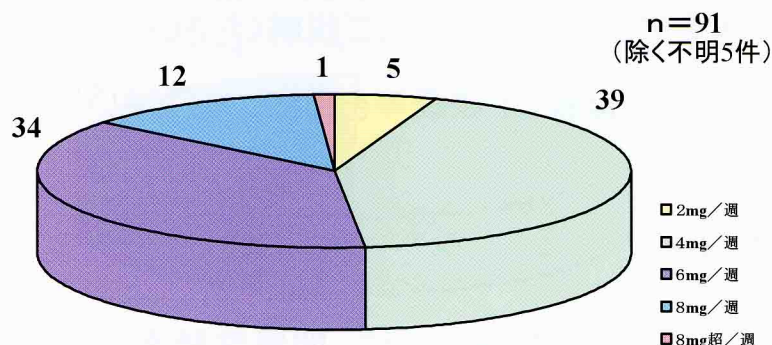
コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(1,000mg) 1,000mg (保険適応外)

ブドウ糖液(5%) 500mL

2 時間かけて点滴静注 3 日間 1 クールで 2~3 クール施行

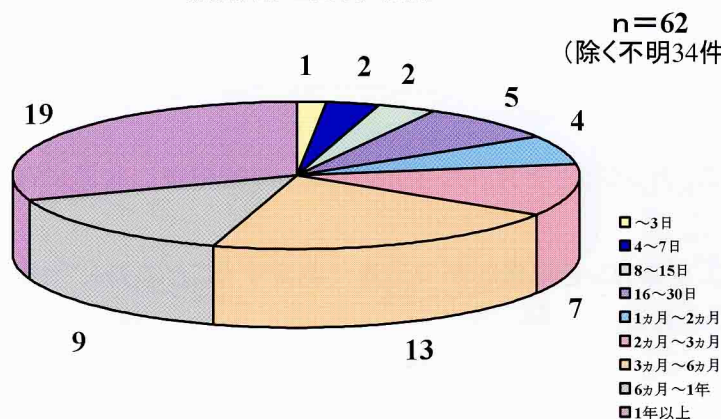
(3) 感染症の発現状況

図 7 【副作用発現時の投与量】



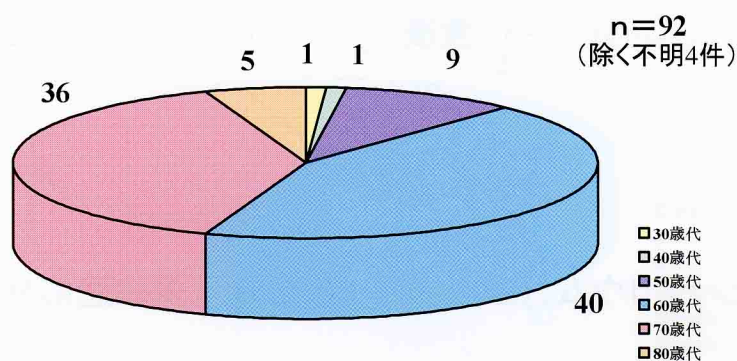
○4mg/週、6mg/週の投与時に発現が多くみられているが、本剤の使用実態と一致していた。

図 8 【副作用の発現時期】



○投与開始から発現までの期間は、30日までが10件、1～2ヵ月までが4件、2～3ヵ月までが7件、3～6ヵ月が13件、服用開始半年までの症例(約55%)で発現が多く認められた。しかしながらその後も発現する症例がみられており、本剤投与中は注意が必要である。

図 9 【副作用発現時の年齢】



○60歳代、70歳代での発現が多くみられているが、本剤の使用実態と一致していた。

※ 感染症の発現例の過半数(約55%)は、本剤の投与開始6ヵ月までに認められましたが、投与量、年齢には特別な傾向はみられませんでした。現段階では、感染症の発現予防は困難です。

※ 感染症のうち鑑別診断が難しい肺感染症が認められています。本剤投与中に発現した肺感染症については、次ページの内容にご留意ください。

肺感染症の症状が発現した場合

臨床症状：かぜ様症状、咳嗽、全身倦怠感、発熱、息切れ、呼吸困難など

- 直ちに服用を中止し、医師に連絡するよう患者さんにご説明ください。
- 疑われる症例には、胸部 X 線撮影、胸部 CT 検査等を実施してください。

肺感染症が認められた場合

- 検査所見において肺に陰影が認められた場合には、肺炎およびニューモシスティス・カリニ肺炎などの日和見感染症の可能性が考えられるので、培養検査、抗原抗体診断、血清 β -D グルカン値(11 頁参照)、PCR などを考慮し、感染症の鑑別診断・治療を実施してください。

主な肺感染症発症時の治療方法

今日の治療指針 2004 年版より

(1) 肺炎

細菌性肺炎：肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、*Streptococcus milleri* グループ、クレブシエラ、嫌気性菌、モラキセラ・カタラーリスなど

非定型肺炎：ウイルス、マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラなど

鑑別：症状・所見・検査成績から、鑑別診断を実施する

治療：市中肺炎治療ガイドラインに沿って、薬剤を投与する

(2) ニューモシスティス・カリニ肺炎

臨床症状：乾性咳嗽、呼吸困難および発熱が急性から亜急性に発症

胸部 X 線像：両側びまん性の間質性陰影が認められる

胸部 CT：間質性陰影が両側びまん性かつ地図状に分布する

診断法：血清 β -D グルカン値、PCR、高張食塩水の吸入による誘発喀痰や気管支肺泡洗浄液など

治療：抗真菌剤を投与する

(3) サイトメガロウイルス(CMV)感染症

臨床症状：肺炎、肝炎、食道炎、腸炎、脾炎、胆嚢炎、壊死性副腎炎、脈絡網膜症などを発症

診断法：ウイルス特異 IgM 抗体の測定、ウイルス抗原の検出、ウイルス DNA の検出(PCR 法)など

治療：抗ウイルス剤を投与する