

2023年7月改訂（第25版）

日本標準商品分類番号

873999

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗リウマチ剤
日本薬局方 メトトレキサートカプセル
リウマトレックス®カプセル2mg
RHEUMATREX® CAPSULES 2mg

剤形	硬カプセル剤
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カプセル中 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） 洋名：Methotrexate（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1999年 3月12日 薬価基準収載年月日：1999年 5月 7日 販売開始年月日：1999年 8月 2日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp/

本 IF は 2022 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	21
VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 血中濃度の推移	25
2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
4. 吸収	29
5. 分布	30

6. 代謝	33
7. 排泄	34
8. トランスポーターに関する情報	34
9. 透析等による除去率	34
10. 特定の背景を有する患者	35
11. その他	35
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36
1. 警告内容とその理由	36
2. 禁忌内容とその理由	37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 相互作用	43
8. 副作用	46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	64
10. 過量投与	64
11. 適用上の注意	65
12. その他の注意	65
IX. 非臨床試験に関する項目	67
1. 薬理試験	67
2. 毒性試験	67
X. 管理的事項に関する項目	70
1. 規制区分	70
2. 有効期間	70
3. 包装状態での貯法	70
4. 取扱い上の注意	70
5. 患者向け資材	70
6. 同一成分・同効薬	70
7. 国際誕生年月日	71
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	71
9. 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	71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	71
11. 再審査期間	71
12. 投薬期間制限に関する情報	71
13. 各種コード	71
14. 保険給付上の注意	71
XI. 文献	72
1. 引用文献	72
2. その他の参考文献	73
XII. 参考資料	74
1. 主な外国での発売状況	74
2. 海外における臨床支援情報	80
XIII. 備考	85
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	85
2. その他の関連資料	87

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メトトレキサート（以下、MTX）は、1947年（昭和22年）アメリカン・サイアナミッド社（現ファイザー株式会社）レダリー研究所で合成された葉酸代謝拮抗物質で、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、本剤は関節リウマチに対する有効性が確認され、1988年（昭和63年）米国で抗リウマチ剤として承認された。

ワイス株式会社（現ファイザー株式会社）では、日本における本剤の関節リウマチに対する用法及び用量が確立されていないことから、安全性に重点を置き、用量検討試験を開始し、関節リウマチに対する本剤の低用量間欠投与法の用法及び用量を推定した。その後、第Ⅲ相試験として、比較試験及び長期投与試験を開始した。

当社は、第Ⅲ相試験の終了を待たず、用量検討試験の成績及び間質性肺炎実態調査の結果、並びに海外で実施された臨床試験及び国内外の研究報告などを慎重に比較・分析し、本療法は諸外国と同様に日本においても関節リウマチに対して確立された療法と判断し承認申請を行った。そして、1999年（平成11年）3月12日承認された。

さらに、関節リウマチの適応を有するMTX製剤の「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」の効能又は効果、用法及び用量の追加について、小児薬物療法検討会議から厚生労働省に対し、医療上の必要性、有効性、安全性がまとめられた報告書が提出されたことを受け、一部変更承認申請を行った。そして、2008年（平成20年）9月24日承認された。

MTXは、関節リウマチ治療におけるアンカードラッグ、すなわち他の疾患修飾性抗リウマチ薬や生物学的製剤との併用において最も基本となる薬剤として評価されている。また外国では関節リウマチの第一選択薬として位置づけられ、広く用いられるようになった。しかしながら、本剤の国内における承認された適応には制限が加えられており、また用量上限が諸外国の標準的用量の半量程度であったことから、承認事項再検討の強い要望がなされていた。このような状況を改善すべく、ワイス株式会社（現ファイザー株式会社）は日本リウマチ学会の協力を得てMTXの「関節リウマチ」に対する効能又は効果、用法及び用量に関する一部変更承認申請を行い、2011年（平成23年）2月23日に承認された。

また、MTXは、乾癬に対しても欧米各国において承認されており、英国及び米国では、他の治療法で効果が認められない重症の乾癬に対する全身療法の標準的な治療薬の1つとして使用されている。しかしながら、国内においてMTXは乾癬の適応を有していないことから、2014年に日本皮膚科学会から開発を要請する要望書が厚生労働省宛に提出された。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、海外の承認状況、国内外の診療ガイドライン及び教科書等の記載内容、国内における使用実態等を踏まえ、日本人乾癬患者における本剤の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断された後、2018年11月に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症」に対する本剤の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。その後、新たに臨床試験を実施することなく、一部変更承認申請を行い、2019年（平成31年）3月26日に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) メトトレキサートを1カプセル中に2mg含有する抗リウマチ剤である。
(「IV-2. 製剤の組成」の項参照)
- (2) 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、乾癬性紅皮症が2019年3月、適応症として追加された。
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (3) 投与方法は、低用量間欠投与方法である。
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- (4) 関節リウマチに対する改善率(中等度改善以上)は、60.4%(32/53例)であった。
(「V-5. (3) 用量反応探索試験」、「V-5. (7) その他」の項参照)
- (5) 本剤を投与された関節リウマチ患者の副作用発現率は、20.1%(810/4,038例)であった。主な副作用は、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP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。[再審査終了時の社内集計:2006年12月]
なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、骨髄抑制、感染症、結核、劇症肝炎、肝不全、急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー、間質性肺炎、肺線維症、胸水、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、出血性腸炎、壊死性腸炎、膵炎、骨粗鬆症、脳症(白質脳症を含む)、進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがある。
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

〈公知申請〉

- 「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」の効能又は効果、用法及び用量については、公知申請(承認事項一部変更承認申請)を行い、2008年9月24日に承認された。
- 「関節リウマチ」の効能又は効果、用法及び用量変更については、公知申請(承認事項一部変更承認申請)を行い、2011年2月23日に承認された。
- 「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」の効能又は効果、用法及び用量については、公知申請(承認事項一部変更承認申請)を行い、2019年3月26日に承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

「関節リウマチ」に対する効能又は効果、用法及び用量に関する一部変更承認申請の承認時（2011年2月23日）、以下の承認条件が付された。承認条件に基づき特定使用成績調査を実施し、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より承認条件解除に関する事務連絡を受け（2017年7月28日付け）、承認条件が解除された。

【承認条件】（解除済み）

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。

（「V-5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リウマトレックスカプセル 2mg

(2) 洋名

RHEUMATREX CAPSULES 2mg

(3) 名称の由来

米国の販売名称であった「RHEUMATREX」を参考にした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メトトレキサート (JAN)

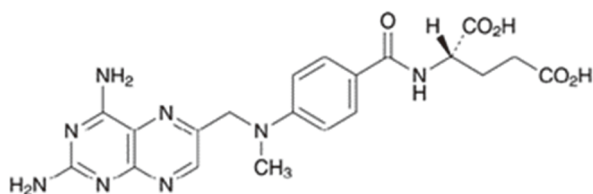
(2) 洋名 (命名法)

Methotrexate (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

葉酸類似体 (代謝拮抗薬) : -trexate

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₂N₆O₅

分子量 : 454.44

5. 化学名（命名法）又は本質

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：L-377

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

融点：185～204℃ (分解点) [THE MERCK INDEX]

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.84、5.51¹⁾

(6) 分配係数

油-水間 0.0002²⁾

(7) その他の主な示性値

旋光度：+19.0～24.0 (脱水物換算値)

吸光度： $UV_{\max}^{0.1N\ HCl}$: 244、307nm [THE MERCK INDEX]

: $UV_{\max}^{0.1N\ NaOH}$: 257、302、370nm [THE MERCK INDEX]

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。[第十八改正日本薬局方]

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「メトトレキサート」による。

確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

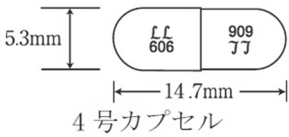
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形	識別コード	色調等	重量
リウマトレックス カプセル 2mg	 <p>5.3mm 14.7mm 4号カプセル</p>	LL 606	黄色 硬カプセル剤	170mg

(3) 識別コード

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

内容物の性状：淡黄色の粉末

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リウマトレックスカプセル 2mg
有効成分	1カプセル中 日局 メトトレキサート 2.0mg
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンブレン、乳糖水和物、 部分アルファー化デンブレン、pH調節剤 (カプセル本体) 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

包装状態の安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	外観変化	含量 (残存率%)
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH 光：暗所	PTP+ アルミパック	2 ヶ月	規格内	100.3
			4 ヶ月	規格内	100.1
			6 ヶ月	規格内	99.1
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH 光：暗所	PTP+ アルミパック	6 ヶ月	規格内	98.9
			12 ヶ月	規格内	101.3
			24 ヶ月	規格内	98.0
			36 ヶ月	規格内	100.8

〈参考〉

無包装状態の安定性

試験項目	保存条件*	開始時	1 日後	3 日後	7 日後	14 日後	30 日後
外観変化	室温/常湿/ 室内散光	黄色の硬 カプセル、 内容物は 淡黄色の 粉末	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
	室温/常湿/ 遮光		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
	30℃/ 75%RH/遮光		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
含量 (残存率%)	室温/常湿/ 室内散光	100	-	99.0	99.5	99.5	99.0
			-	98.0	102.0	101.0	101.0
	室温/常湿/ 遮光	100	-	99.0	100.0	100.0	99.5
			-	98.5	100.0	100.5	100.0
	30℃/ 75%RH/遮光	100	-	102.0	100.0	99.5	99.5
			-	99.0	98.5	99.0	99.5

*保存条件；室温：25～29℃、常湿：44～85%RH、散光：700LUX、開放ガラス皿

n=2

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

〔方法〕 日局「溶出試験法」第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

規格 30分間の溶出率が85%以上

〔結果〕 溶出率 95.4～112.0%を示した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

30カプセル [3カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：塩化ビニルフィルム、アルミ箔

箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

- ・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
- ・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

<解説>

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者への本剤の適用に関しては、海外での承認状況及び国際的な教科書での推奨状況を踏まえ、「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」又は「難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者」のいずれかに該当する患者への使用に限定されるよう、効能又は効果に関連する注意として注意喚起を行うことが適切であると考えた。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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/m²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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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〉
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。

〈解説〉

増量の判断を行うのに必要な効果確認期間、1回の増量幅、増量前の患者の状態確認に関する注意について記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈関節リウマチ〉

2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

〈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〉

公知申請に基づく承認であるため、該当しない。

〈関節症状を伴う若年性特発性関節炎〉

公知申請に基づく承認であるため、該当しない。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

目的：関節リウマチ（RA）に対する低用量間欠投与（2～9mg/週）の有効性、安全性及び有用性を検討し、至適用量を検討する³⁾。

試験デザイン	二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同
対象	日本人 RA 患者 150 例（2mg 群：52 例、6mg 群：53 例、9mg 群：45 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 発症時 16 歳以上で、発症後 6 ヶ月以上経過している 20 歳以上 60 歳未満 赤沈値：31mm/hr 以上 疼痛の認められる関節数：6 個以上 圧痛又は他動運動痛を伴う腫脹関節数：3 個以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 試験薬剤投与前に免疫調節剤及び免疫抑制剤（DMARD）の投与を受け、投与終了時点で効果が認められ 12 週を経過していない患者 試験薬剤投与前 4 週間以内に非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）を開始又は用量を変更した患者 肝障害、呼吸器疾患、腎障害、悪性腫瘍、骨髄疾患、感染症を合併している患者
試験方法	本剤 2mg、6mg、又は 9mg を 1 週間単位の投与量とし、2mg/週は週 1 回、6mg/週及び 9mg/週は 12 時間間隔で週 3 回に分割して、12 週間経口投与した。
評価項目	<p>最終全般改善度^{a)}、概括安全度（副作用の種類、程度、臨床検査値）、有用度^{b)}</p> <p>a) 全般改善度： 症状、検査所見の推移を試験開始時と比較して以下の 7 段階で評価した。 改善率は「中等度改善」以上とした。 ①「著明改善」②「中等度改善」③「軽度改善」④「不変」⑤「軽度悪化」 ⑥「中等度悪化」⑦「著明悪化」</p> <p>b) 有用度： 最終全般改善度と安全性を総合的に考慮して以下の 7 段階で評価した。 有用率は「有用」以上とした。 ①「極めて有用」②「有用」③「やや有用」④「どちらともいえない」 ⑤「やや好ましくない」⑥「好ましくない」⑦「極めて好ましくない」</p>

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

<結果>

有効性

最終全般改善度の改善率は2mg群 26.9% (14/52例)、6mg群 60.4% (32/53例) 及び9mg群 64.4% (29/45例) であり、6mg群と9mg群は2mg群に比べ、改善率が有意に高かった(それぞれ $p=0.002$ 、 $p<0.001$ 、Tukeyの多重比較)。6mg群と9mg群の間に有意差はなかった。用量と改善率との間には用量-反応性の関係が認められた。

安全性

概括安全度は3群間に有意な差は認められなかった。副作用発現率は2mg群 10.6% (7/66例、16件)、6mg群 17.6% (12/68例、24件) 及び9mg群 12.3% (8/65例、12件) で、重篤な副作用は2mg群で意識喪失及びふらふら感(各1例)、6mg群で嘔吐及び下痢(各1例)、9mg群で間質性肺炎(1例)が認められた。

有用度においても、6mg群と9mg群の間に有意差は確認されなかった。有効性と安全性を考慮し、至適用量を6mgとした。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

オーラノフィンとの二重盲検比較試験

目的：関節リウマチ（RA）患者を対象とし、MTX とオーラノフィン（AUR）の有効性及び安全性を比較検討する。

試験デザイン	実薬対象、二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同
対象	日本人 RA 患者 54 例（MTX 群：26 例、AUR 群：28 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・発症後 6 ヶ月以上経過している 20 歳以上 75 歳以下・赤沈値：31mm/hr 以上・疼痛の認められる関節数：6 個以上・圧痛又は他動運動痛を伴う腫脹関節数：3 個以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・試験薬剤投与前に DMARD の投与を受け、投与終了時点で効果が認められ 12 週を経過していない患者・試験薬剤投与前 4 週間以内に NSAIDs の投与を開始又は用量を変更した患者・血液障害を合併している患者、重篤な血液障害の既往のある患者・呼吸器疾患を合併している患者、間質性肺炎の既往のある患者・肝障害、腎障害、悪性腫瘍、感染症、骨髄疾患を合併している患者 等
試験方法	MTX 群又は AUR 群に無作為に割付け、それぞれ本剤 6mg/週（2mg を 12 時間間隔で週 3 回）又は AUR 錠 6mg/日を 24 週間、経口投与した。
評価項目	有効性：最終全般改善度 ^{a)} a) 全般改善度： 症状、検査所見の推移を試験開始時と比較して以下の 7 段階で評価した。 改善率は「中等度改善」以上とした。 ①「著明改善」②「中等度改善」③「軽度改善」④「不変」⑤「軽度悪化」 ⑥「中等度悪化」⑦「著明悪化」 安全性：概括安全度（副作用の種類、程度、臨床検査値）

<結果>

有効性

最終全般改善度の改善率は、MTX 群 65.4%（17/26 例）、AUR 群 28.6%（8/28 例）であった。

安全性

概括安全度は両群に差は認められなかった。副作用発現率は MTX 群 24.1%（7/29 例、15 件）、AUR 群 25.0%（8/32 例、15 件）であった。MTX 群において認められた副作用は、めまい（2 件）、そう痒感（顔面）、皮疹（顔面）、口渇、腹痛、嘔気、嘔吐、咽喉違和感、右上肢のしびれ、倦怠感、全身異和感、息ぐるしさ及び鼻出血（各 1 件）であった。AUR 群で認められた副作用は、発疹（皮疹）、下痢、口内炎、歯肉炎、上腹部痛、水様便下痢、舌潰瘍、腹痛、嘔吐、ANCA 関連糸球体腎炎、咽頭痛、結膜充血、口唇しびれ、発熱及び貧血（各 1 件）であった。

（関節リウマチに対する承認時資料）

2) 安全性試験

一般臨床長期投与試験

目的：関節リウマチ（RA）患者を対象に、MTX 長期投与（28～104 週）における安全性及び有効性
 [効果の持続状況（効果減弱の有無、割合・時期）] を検討する。

試験デザイン	非盲検、多施設共同、非比較対照試験
対象	日本人 RA 患者 96 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・発症後 6 ヶ月以上経過している 20 歳以上の患者 ・赤沈値：31mm/hr 以上 ・疼痛の認められる関節数：4 個以上 ・圧痛又は他動運動痛を伴う腫脹関節数：2 個以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・肝障害、腎障害、悪性腫瘍、感染症、呼吸器疾患を合併している患者 ・間質性肺炎の既往のある患者 ・骨髄疾患を合併している患者又は既往のある患者 等
試験方法	<p>初期投与量を 6mg/週（2mg を 12 時間間隔で 3 回）とし、8 週間経口投与した。投与後の効果、副作用等の考慮により、4mg/週又は 8mg/週に適宜増減可能とし、28～104 週間投与した。</p> <p>増量は 2mg/週の単位とし 8mg/週を超える増量は行わないこととした。減量については 4mg/週を下回る減量は行わないこととした。</p>
評価項目	<p>安全性：概括安全度（副作用の種類、程度、臨床検査値） 有効性：全般改善度^{a)}</p> <p>a) 症状、検査所見の推移を試験開始時と比較して以下の 7 段階で評価した。 改善率は「中等度改善」以上とした。</p> <p>①「著明改善」②「中等度改善」③「軽度改善」④「不変」⑤「軽度悪化」 ⑥「中等度悪化」⑦「著明悪化」</p>

<結果>

各評価時期の症例数は 28 週間 75/96 例（78.1%）、52 週間 64/96 例（66.7%）、104 週間 19/96 例（19.8%）であった。

安全性

概括安全度は、28 週間後、52 週間後及び最終評価週* において、それぞれ 68.1% (49/72 例)、67.2% (39/58 例) 及び 67.2% (39/58 例) が「安全」と判定された。

副作用発現率は 28.1% (27/96 例、40 件) であった。副作用全体の 45.0% (18/40 件) が消化器症状であった。また、重度の副作用は間質性肺炎であり 2.5% (2/40 例、1 件) に見られた。

投与中止例又は脱落例は 70/96 例 (72.9%) にみられた。理由は、「本剤による有害事象・副作用又は臨床検査値異常」が 19 例 (19.8%)、「症状の悪化又は不変」が 8 例 (8.3%)、「症状改善により治療不要となった」が 1 例 (1.0%) であった。

有効性

全般改善度（「中等度改善」以上の改善率）は、28 週間後、52 週間後及び最終評価週* において、それぞれ 56.9% (41/72 例)、63.8% (37/58 例) 及び 55.2% (53/96 例) であった。

* 症例毎の投与期間を問わずに試験を終了した週で集計
 （関節リウマチに対する承認時資料）

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〔使用成績調査〕（終了）

使用成績調査については、調査票収集症例 4,077 例中、登録違反などの 238 例を除外した 3,839 例を安全性評価対象症例とした。有効性評価対象症例は、安全性評価対象症例 3,839 例から、適応外使用などの 1,529 例を除いた 2,310 例とし、投与期間にかかわらず有効性評価が可能であった症例はすべて評価対象とした。

① 安全性について

使用成績調査における安全性評価対象症例の副作用発現率は 18.62% (715/3,839 例) であり、承認時までの試験の 35.68% (71/199 例) より低かった。副作用の発現状況は、『肝臓・胆管系障害』、『消化管障害』、『一般的全身障害』、『皮膚・皮膚付属器障害』、『泌尿器系障害』、『呼吸器系障害』、『白血球・網内系障害』、『赤血球障害』の順であり、発現率は異なるが、承認時までの試験とほぼ同様の結果であった。安全性に影響を与えと考えられる要因について検討を行った結果、性、使用理由、合併症、アレルギー歴、既往歴、メソトレキセート錠投与歴、抗リウマチ薬投与歴、Stage で有意差が認められたが、ほとんどが合併症等の患者背景に基づくものであり、特に問題となる事項は認められなかった。

「VIII-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧、◆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」の項参照

② 有効性について

使用成績調査における有効性評価対象症例の改善率は 47.2% (1,090/2,310 例) であり、承認時までの試験の改善率 60.4% (32/53 例) より低かった。しかし使用成績調査の対象症例から承認時までの試験と同様の投与量、投与期間である 6mg/週を 12 週投与した群を抽出して比較したところ、その改善率は 59.8% (205/343 例) であり、承認時までの改善率と有意差は認められなかった。有効性に影響を与えと考えられる要因について検討を行った結果、年齢、初回投与量、最大投与量、平均投与量、Stage、Class、罹病期間で有意差が認められたが、多くが関節リウマチの病状や本剤の投与量に基づくものであり、特に問題となる事項は認められなかった。

③ 特別な背景を有する患者について

65 歳以上の高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者について、発現した副作用、副作用発現率、改善率について検討を行った。高齢者、腎機能障害を有する患者では、副作用発現率が非高齢者、腎機能障害を有しない患者よりも高かったが、肝機能障害を有する患者については特に問題となる事項は認められなかった。なお、15 歳未満の小児、妊産婦に対する使用症例はなかった。

〔特別調査〕（終了）

特別調査については、本剤の長期使用における安全性の確認を目的として、使用成績調査症例のうち12週以上投与が継続されている症例を対象として、特別調査を実施した。その結果、調査票回収症例165例中、投与期間不明などの8例を除外した157例を安全性評価対象症例とした。なお、投与期間が52週以上の症例は119例であった。

長期投与において、肝障害に関連する副作用発現率が高かった。これらの副作用はいずれも重篤ではなかったが、肝障害に関連する副作用は、本剤の長期投与において十分な注意を要する事項と考えられた。

「Ⅷ-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

〔特定使用成績調査〕（終了）

関節リウマチに対し8mg/週を超えて本剤を投与した患者を対象に調査した。

① 安全性について

24週及び52週観察の副作用発現症例率は、それぞれ21.42% (608/2,838例)、35.52% (119/335例)であった。また、重篤な副作用はそれぞれ1.66% (47/2,838例)、2.69% (9/335例)であり、再審査時の結果と同様であった。全副作用では、24週、52週観察ともに肝障害の占める割合 [24週：48.0% (379/789件)、52週：40.1% (71/177件)] が最も高く、次いで感染症の割合 [24週：14.3% (113/789件)、52週：19.8% (35/177件)] が高かった。重篤な副作用では感染症の占める割合が最も多く [24週：49.2% (29/59件)、52週：58.3% (7/12件)]、高用量承認時に懸念された血液障害の増加は認められなかった。一方、重篤な副作用の発現時の投与量をみると、24週観察の多くは10mg/週、12mg/週の投与で認められおり、この傾向は52週観察でも同様であった。なお、52週観察では、器質化肺炎の1例が本剤16mg/週の投与時に発現した。

「Ⅷ-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧、◆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」の項参照

② 有効性について

a) DAS28 (4/ESR) による有効性評価

調査開始後24週間及び52週間のDAS28 (4/ESR) の推移は、8mg/週超投与開始から4週後で有意な低下が認められ、その後も低下し、いずれも有意な低下が認められた (p<0.001、t検定、24週：本調査開始前の平均値4.09から3.21、52週：本調査開始前の平均値3.91から2.80)。

b) DAS28 (4/ESR) 疾患活動性の推移

DAS28 (4/ESR) 疾患活動性は、調査開始24週後及び52週後でそれぞれ33.0%、46.2%の症例で寛解が認められた。生物製剤併用有無別では、調査開始24週後及び52週後でそれぞれ「生物製剤併用なし」群で32.5%、47.1%、「生物製剤併用あり」群では34.4%、44.7%の症例で寛解が認められた。調査開始24週後及び52週後の「生物製剤併用あり」群における併用開始時期別のDAS28 (4/ESR) 疾患活動性は、それぞれ「調査開始前から併用」群で本調査開始前の15.7%から35.0%、本調査開始前の13.8%から41.4%、「調査開始後から併用」群では本調査開始前の1.3%から33.3%、本調査開始前の10.6%から46.8%の症例で寛解が認められた。

- c) DAS28 (4/ESR) の寛解率 (<2.6)
 調査開始 24 週後及び 52 週後の生物製剤併用有無別の DAS28 (4/ESR) の寛解率は、「生物製剤併用なし」群で 32.5% (352/1,084 例)、47.1% (64/136 例)、「生物製剤併用あり」群で 34.4% (152/442 例)、44.7% (34/76 例) であった。「生物製剤併用なし」群では、本剤平均 1 週投与量が 10mg/週以下で 34.6% (226/653 例)、47.1% (35/78 例)、10mg/週超 12mg/週以下で 31.6% (101/320 例)、55.6% (25/45 例)、12mg/週超で 22.5% (25/111 例)、30.8% (4/13 例) の寛解が認められた。「生物製剤併用あり」群では、本剤平均 1 週投与量が 10mg/週以下で 40.2% (109/271 例)、45.5% (15/33 例)、10mg/週超 12mg/週以下で 28.1% (36/128 例)、58.3% (14/24 例)、12mg/週超で 16.3% (7/43 例)、26.3% (5/19 例) の寛解が認められた。
- d) 投与開始前疾患活動性別の DAS28 (4/ESR) の推移
 調査開始後 24 週間及び 52 週間の投与前疾患活動性別の DAS28 (4/ESR) の推移は、投与前疾患活動性が 5.1 超の症例で 5.82 から 4.17 及び 5.90 から 3.55、3.2 以上 5.1 以下の症例で 4.12 から 3.24 及び 4.12 から 2.89 への低下が認められた。
- e) 生物製剤併用時期別の DAS28 (4/ESR) の推移
 調査開始 24 週後の併用開始時期別の DAS28 (4/ESR) の推移は、「生物製剤併用なし」群と「生物製剤併用あり (調査開始前から)」群は同傾向の低下が認められ、「生物製剤併用あり (調査開始後から)」においては、4.81 から 3.15 への低下が認められた。調査開始 52 週後の併用開始時期別の DAS28 (4/ESR) の推移は、「生物製剤併用なし」群、「生物製剤併用あり (調査開始前から)」群、「生物製剤併用あり (調査開始後から)」群いずれにおいても調査開始前からの低下が認められた。
- f) 圧痛関節数、腫脹関節数、患者 VAS、ESR、CRP
 24 週後及び 52 週後の圧痛関節数、腫脹関節数、患者 VAS、ESR、CRP は、いずれも調査開始前からの低下が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「関節リウマチ」に対する効能又は効果、用法及び用量に関する一部変更承認申請の承認時 (2011 年 2 月 23 日)、以下の承認条件が付された。承認条件に基づき特定使用成績調査を実施し、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より承認条件解除に関する事務連絡を受け (2017 年 7 月 28 日付け)、承認条件が解除された。

【承認条件】(解除済み)

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。

「V-5. (6) 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照

(7) その他

国内臨床試験

国内延べ 46 施設で実施された 204 例の関節リウマチ患者に対する臨床試験成績では、最終全般改善度の評価対象 150 例のうち 6mg/週（2mg を 12 時間間隔で 3 回）投与群において、その改善率*（著明改善と中等度改善）は、60.4%（32/53 例）であった³⁾。

6mg/週投与群の最終全般改善度

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	合計(例)	改善率(%)
13	19	13	6	1	0	1	53	60.4

評価方法

※全般改善度：症状、検査所見の推移を試験開始時と比較して以下の 7 段階で評価した。

改善率は「中等度改善」以上とした。

①「著明改善」②「中等度改善」③「軽度改善」④「不変」

⑤「軽度悪化」⑥「中等度悪化」⑦「著明悪化」

副作用発現率は、17.6%（12/68 例）であり、臨床検査値異常発現率は 23.8%（15/63 例）であった³⁾。

「関節リウマチ」に対する効能又は効果、用法及び用量に関する一部変更承認の経緯

日本リウマチ学会から、本邦におけるメトトレキサート（MTX）の関節リウマチ（RA）に対する承認用量が海外における標準的用量の半量程度であることから、承認用量を改訂すべきとの要望が厚生労働大臣あてに提出されたが、国内における使用実態が不明確であることから進展しなかった。

その後、本邦においても多くの使用経験例が蓄積されたことで、国内における 3 つの RA 患者のコホート（IORRA、REAL、NinJa）研究及び、国内における生物学的製剤の使用に関する全例調査から得られた MTX のデータを、外部機関により専門的な立場から統計解析（国内コホート研究解析）した結果は外国での報告と同様であり、少なくとも 16mg/週までの投与においては日本人においても投与量依存的に効果が得られ、一部副作用に投与量増量と副作用発現との関係が認められるものの対策が可能であり、全体の副作用は増加しないとの結論であった。

この結果から、ワイス株式会社（当時）は MTX の 8mg/週を超える用量への増量及び第一選択薬として使用することの有用性は医学薬学上公知と判断し、「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 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、効能又は効果、用法及び用量の変更に係る承認事項一部変更承認申請を行い、2011 年 2 月に承認にいたった。

<日本における 3 つのコホート研究の概要>

IORRA コホート研究⁴⁾

IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) は 2000 年 10 月から東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターで、RA 患者を対象として年 2 回（4、5 月と 10、11 月）の調査を実施している前向き観察研究（コホート研究）の名称であり、そのコホートから得られるデータを管理するデータベースの名称。

今回の研究では 2000 年 10 月調査（第 1 回調査：参加 3,842 例）から 2009 年調査（第 19 回調査：参加 5,512 例）までの IORRA コホート集団の疾患活動性や機能障害を検討した。

REAL コホート研究⁵⁾

REAL (Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term Safety) は東京医科歯科大学大学院薬害監視学講座内に REAL 研究本部が設置され、生物学的製剤の使用実態とその長期安全性を解析する目的で、2005 年 7 月から登録開始している RA 患者を対象としたデータ登録システムの名称であり、登録されたデータを管理するデータベースの名称。今回の研究では、2009 年 2 月までにフォローアップデータが得られた生物学的製剤非使用患者群のうち、解析対象期間中一度でも MTX が投与された 304 例とした。

NinJa コホート研究⁶⁾

NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) は、独立行政法人国立病院機構相模原病院にデータベースが設置され、iR-net (独立行政法人国立病院機構 免疫異常ネットワーク：リウマチ部門) 参加施設を中心に構成されており、2002 年 4 月から RA に関するデータベースの構築が開始された全国規模のリウマチ性疾患データベースの名称。

今回の研究では、2004 年～2006 年に登録された総患者数 5,616 例、全登録回数 11,771 回の中から、MTX が投与されている患者のうち、生物学的製剤使用例、他の薬剤の影響等を一定条件で除外し、5,891 回、2,768 例のデータを対象とした。この集団を有害事象の解析に用い、この中から更に 2 年間以上の連続したデータが得られ、しかも存命の 2,880 回 837 例のデータを縦断的研究による有効性の解析のために用いた。

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）

※本邦未承認

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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^{7, 8)}。

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⁸⁾。

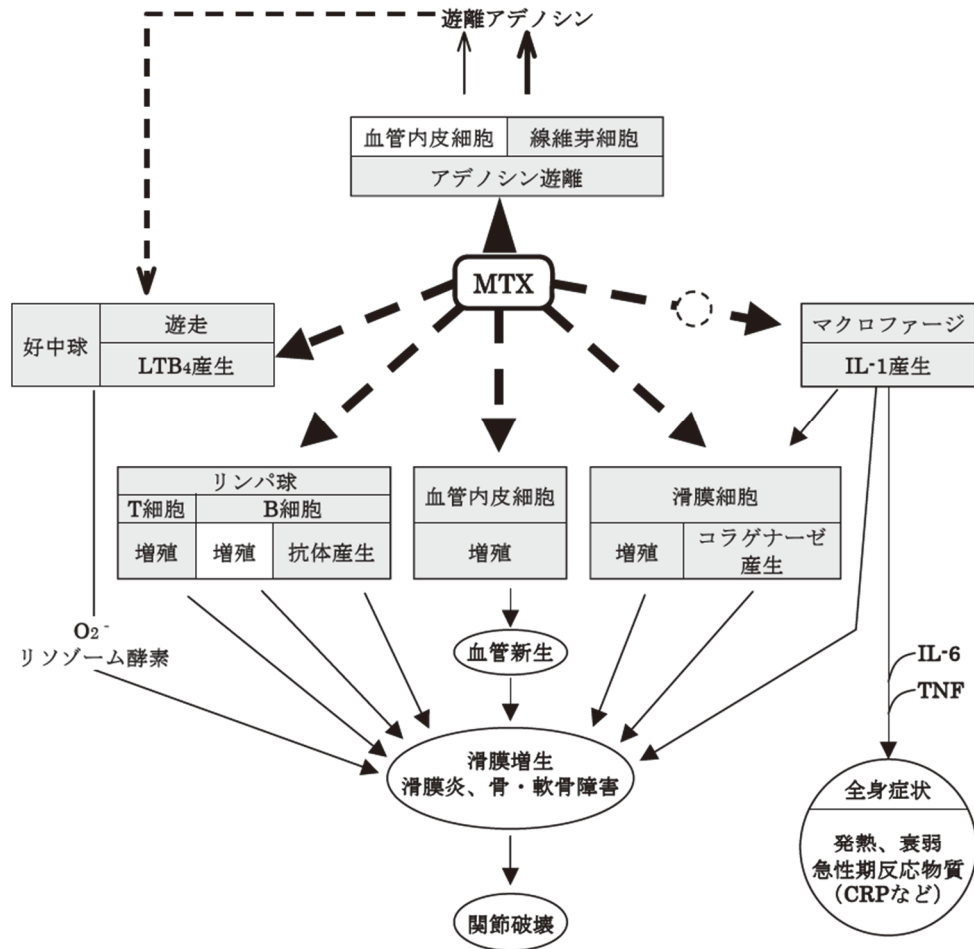
メトトレキサートは血管内皮細胞及び滑膜線維芽細胞の増殖を *in vitro* で抑制することから、血管新生や滑膜増生を抑制すると考えられた^{9, 10)}。

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¹¹⁾。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、リゾ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^{12, 13)}。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¹⁴⁾。IL-1 産生の抑制は、臨床的に認められている C-反応性タンパク質等の急性期物質の低下や全身症状の改善に寄与する可能性が考えられる。

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ゲナーゼ mRNA 発現が抑制された^{10, 15)}。

以上の諸作用により、メトトレキサートは関節リウマチの滑膜病変を沈静化すると共に全身症状を改善する結果、関節リウマチの活動性を低下させるものと推察される。

メトトレキサートの抗リウマチ作用機序概念図



- | | | | |
|-----------------|--------------|---|--------------------|
| → | RAにおける病態進展過程 | ■ | MTXの関与が明確な細胞または機能 |
| - - - → | MTXによる抑制 | □ | MTXの関与が不明確な細胞または機能 |
| - - - ○ - - - → | MTXによる間接的抑制 | | |
| ▲ → | MTXによる促進 | | |
| - - - ○ - - - → | アデノシンによる抑制 | | |

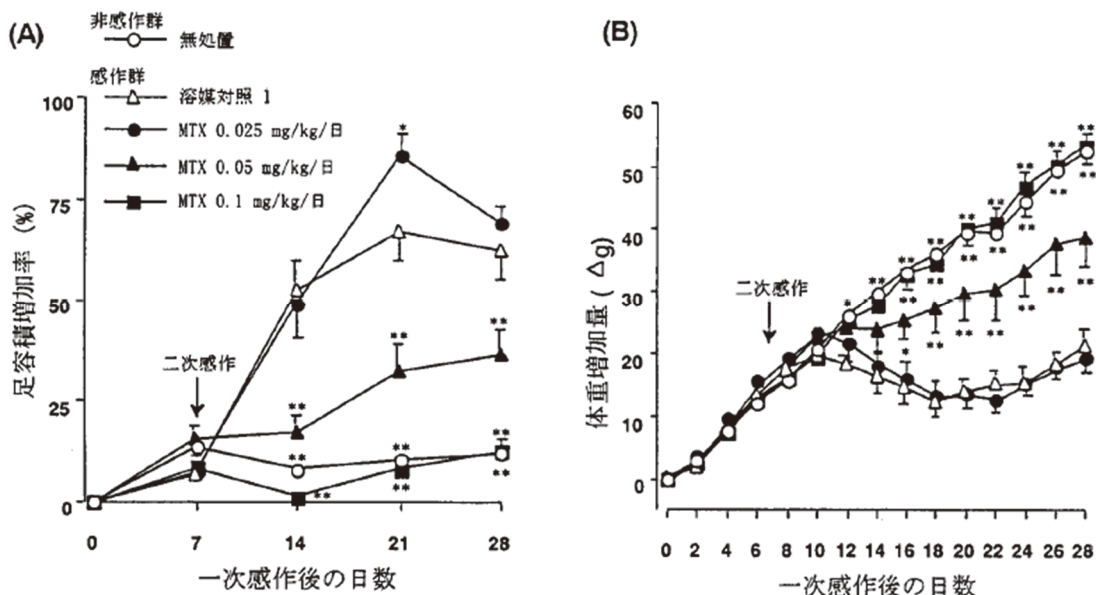
(2) 薬効を裏付ける試験成績

ラット慢性関節炎モデルに対する薬効

【反復投与試験】

コラーゲン関節炎(免疫遺伝学及び病理組織学的に関節リウマチに近い)を惹起したラット(Lewis、雌性)に対し、メトトレキサートを反復経口投与した結果、0.05及び0.1mg/kg/日の用量で後肢腫脹抑制、体重増加抑制の改善、骨破壊抑制などの効果を示した¹⁶⁾。

○後肢腫脹抑制効果・体重増加抑制効果



値は1群10匹の平均値±標準誤差

溶媒対照(生理食塩液)群に対して、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ (Dunnettの多重比較検定)

(図A) 試験0日における感作前足容積からの各測定日における足容積増加率(両後肢の平均値)を後肢腫脹率として測定した。

(図B) 試験0日における感作前体重からの各測定日における体重増加量。

○関節破壊抑制効果

感作処置	薬物	投与量 (mg/kg/週)	動物数	X線像による評点(試験28日) ^{a)}				
				骨脱灰	骨糜爛	骨膜性 骨新生	指骨破壊	総計
非感作群	—	0	10	0.0±0.0**	0.0±0.0**	0.0±0.0**	0.0±0.0**	0.0±0.0**
感作群	溶媒対照 ^{b)}	0	10	6.6±0.5	6.7±0.4	7.0±0.4	6.6±0.5	26.9±1.8
	MTX	0.025	10	7.2±0.1	6.9±0.2	7.0±0.4	6.2±0.3	27.3±0.8
	MTX	0.05	10	2.0±0.4**	1.6±0.6**	1.9±0.6**	1.7±0.5**	7.0±2.0**
	MTX	0.1	10	0.0±0.0**	0.0±0.0	0.0±0.0**	0.0±0.0**	0.0±0.0**

溶媒対照群に対する有意差 ** $p < 0.01$ (Dunnettの多重比較検定)

a) 評価点数; 0=無変化、1=軽度、2=中等度、3=重度、4=極めて重度。両後肢の合計点数を1個体の評点とし、平均値±標準誤差で表した。

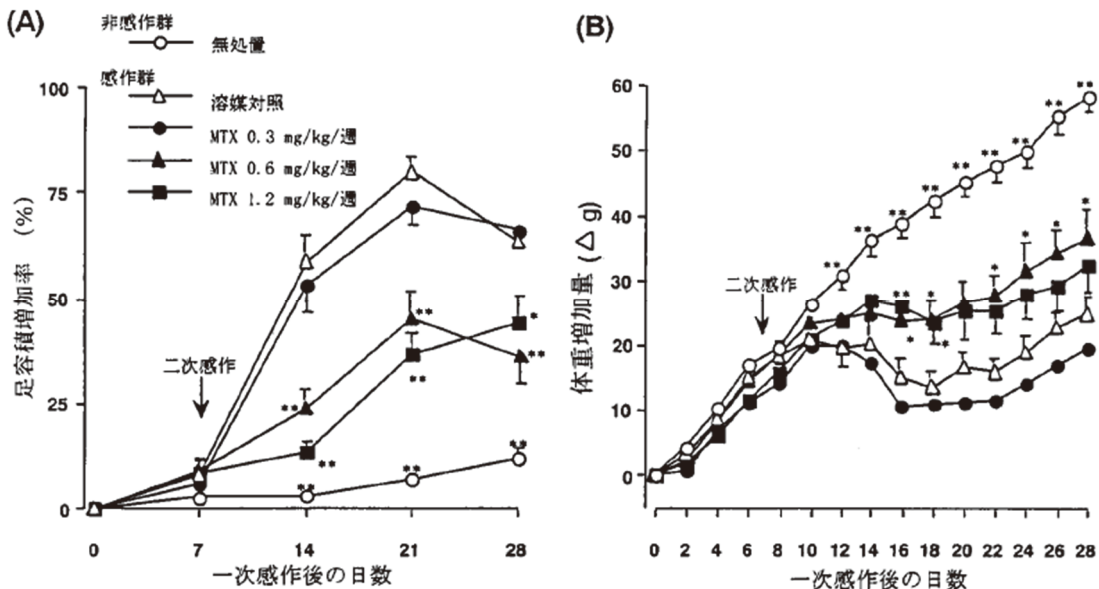
b) 溶媒対照; 生理食塩液

また、メトトレキサートは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を惹起したラット(Lewis、雌性)に対しても、0.125mg/kg/日を反復経口投与したところ、慢性期後肢腫脹及び骨破壊の抑制効果を示した¹⁷⁾。

【間欠投与試験】

コラーゲン関節炎を惹起したラット (Lewis、雌性) に対し、メトトレキサートを 0.6~1.2mg/kg/週の週 3 回分割経口投与した結果、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¹⁸⁾。

○後肢腫脹抑制効果・体重増加抑制効果



値は 1 群 10 匹の平均値±標準誤差

溶媒対照 (生理食塩液) 群に対して、* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

(図 A) 試験 0 日における感作前足容積からの各測定日における足容積増加率 (両後肢の平均値) を後肢腫脹率として測定した。

(図 B) 試験 0 日における感作前体重からの各測定日における体重増加量。

○関節破壊抑制効果

感作処置	薬物	投与量 (mg/kg/週)	動物数	X線像による評点 (試験 28 日) ^{a)}				
				骨脱灰	骨糜爛	骨膜性骨新生	指骨破壊	総計
非感作群	—	0	10	0.0±0.0**	0.0±0.0**	0.0±0.0**	0.0±0.0**	0.0±0.0**
感作群	溶媒対照 ^{b)}	0	10	6.7±0.3	6.4±0.3	6.8±0.5	6.2±0.4	26.1±1.1
	MTX	0.3	10	6.8±0.3	6.7±0.2	6.6±0.3	5.8±0.3	25.7±0.8
	MTX	0.6	10	4.9±0.6**	4.1±0.8**	3.9±0.8**	2.9±0.5**	15.7±2.6
	MTX	1.2	10	3.7±0.5**	4.0±0.8**	3.1±0.6**	2.7±0.5**	13.5±2.3**

溶媒対照群に対する有意差 ** $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

a) 評価点数 ; 0=無変化、1=軽度、2=中等度、3=重度、4=極めて重度。両後肢の合計点数を 1 個体の評点とし、平均値±標準誤差で表した。

b) 溶媒対照 ; 生理食塩液

また、メトトレキサートはアジュバント関節炎を惹起したラット (DA、雄) 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 週の反復経口投与で抑制効果を示した¹⁹⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

関節リウマチ患者における血中濃度

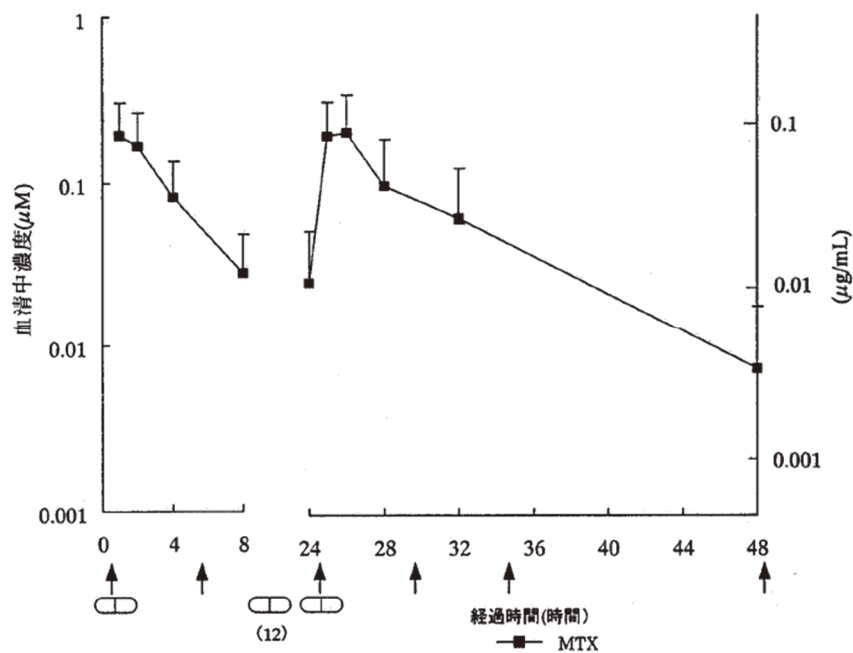
関節リウマチ患者 17 例にメトトレキサートを 1 週間あたり 6mg (1 回 2mg、12 時間間隔で 3 回投与) 経口投与し、これを 12 週間繰り返し投与した時の第 1 週目及び最終週の初回 2mg 投与時の最高血清中濃度 (C_{max}) は、投与 1~2 時間 (T_{max}) 後に得られ、その平均値は $0.215 \mu M$ 及び $0.252 \mu M$ であった。また、その時の血清中濃度半減期 ($T_{1/2}$) はそれぞれ 2.4 時間及び 2.3 時間であった。

第 1 週目及び最終週の第 3 回目投与時の C_{max} は、投与 1~2 時間 (T_{max}) 後に得られ、その平均値は $0.223 \mu M$ 及び $0.357 \mu M$ であった。また、その時の $T_{1/2}$ はそれぞれ 3.2 時間及び 2.2 時間であった。

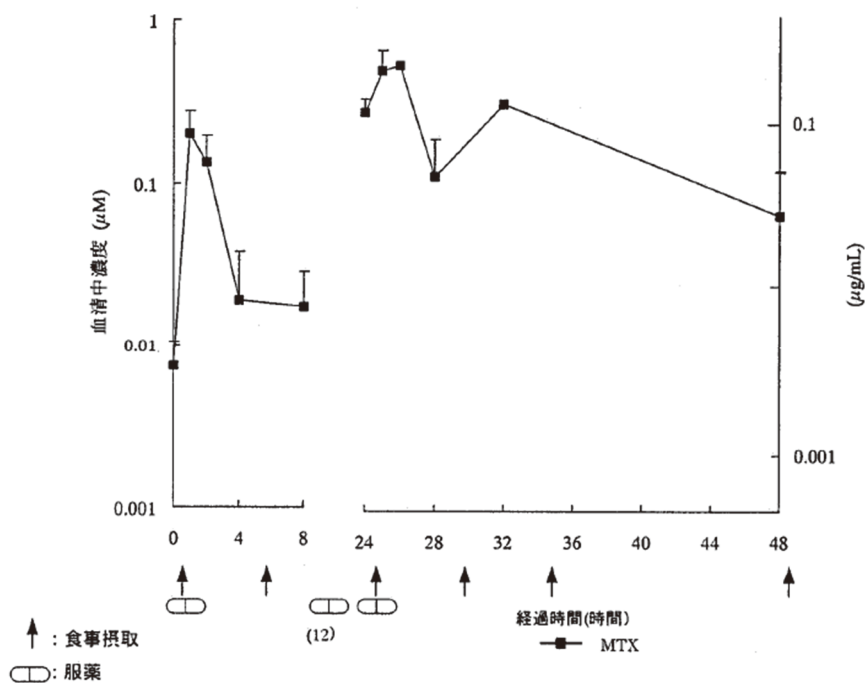
第 1 週目と最終週の投与後の血清中濃度を比較した結果から、メトトレキサートの蓄積性はほとんどないと考えられた。

血清中平均濃度推移

○投与第1週



○投与最終週



↑ : 食事摂取
 ○ : 服薬
 食事 : 朝食は初回服用の30分前(原則として7時30分)、昼食は5時間後(原則として12時30分)、及び夕食はその5時間30分後(原則として18時)にとった

薬物速度論的パラメータ								
	C_{\max} (μM)				T_{\max} (hr)			
	第1週		最終週		第1週		最終週	
	1回目投与	3回目投与	1回目投与	3回目投与	1回目投与	3回目投与	1回目投与	3回目投与
Mean	0.215	0.223	0.252	0.357	1.2	25.8	1.0	25.5
S.D.	0.107	0.112	0.060	0.156	0.4	1.7	0.0	0.5
Max	0.437	0.483	0.294	0.747	2.0	32.0	1.0	26.0
Min	0.103	0.118	0.210	0.184	1.0	25.0	1.0	25.0
N	11	16	2	11	11	16	2	11
	$T_{1/2\ 0\sim 8}$ (hr)				$AUC_{0\sim 8}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)			
	第1週		最終週		第1週		最終週	
	1回目投与	3回目投与	1回目投与	3回目投与	1回目投与	3回目投与	1回目投与	3回目投与
Mean	2.4	3.2	2.3	2.2	0.825	1.10	1.08	1.01
S.D.	0.6	2.2	—	0.5	0.524	0.88	0.33	0.36
Max	3.5	10.6	2.3	3.3	2.04	3.62	1.31	1.53
Min	1.5	1.7	2.3	1.6	0.281	0.307	0.843	0.54
N	11	15	1	10	11	16	2	10

(3) 中毒域

〈外国人のデータ〉

メトトレキサートの血中濃度が24時間値で 1×10^{-5} モル濃度、48時間値で 1×10^{-6} モル濃度、72時間値で 1×10^{-7} モル濃度以上で重篤な副作用が発現する危険性が高いためホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）の投与等の処置を行うこと²⁰⁾。

(4) 食事・併用薬の影響

〈外国人のデータ〉

関節リウマチ患者 13 例に空腹（一晚絶食）時及び朝食後、メトトレキサート（患者個々の治療量）を単回経口投与し、血清中メトトレキサート濃度を測定した。食後投与群の各種パラメータを空腹時投与群と比較すると、 C_{max} の低下、 T_{max} の延長が認められたが、有意差は認められず、生物学的有効率にも差は認められなかった。また、尿中排泄量及び腎クリアランスにも有意差はなく、関節リウマチ患者においてメトトレキサートの経口吸収に対する食事の影響は認められなかった²¹⁾。

薬物速度論的パラメータ		
パラメータ	MTX 投与	
	食後	空腹時
投与量 (mg)	15.4 ± 4.3	14.2 ± 4.1
AUC _{0-∞} (μM・hr)	5.07 ± 1.41	4.34 ± 1.45
C _{max} (μM)	0.80 ± 0.23	0.81 ± 0.27
T _{max} (hr)	1.81 ± 0.62	1.41 ± 0.61
MTX 尿中排泄量 (mg/24hr)	11.7 ± 5.1	9.4 ± 3.2
CL _{renal} (mL/min)	89.6 ± 33.2	90.8 ± 32.4
CL _{cr} (mL/min)	84.7 ± 28.8	75.1 ± 22.2
F	0.89 ± 0.13	0.88 ± 0.17

AUC_{0-∞} : 血清中濃度-時間曲線下面積 (時間 0~∞)

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血清中濃度

n=13

T_{max} : 最高血清中濃度到達時間

CL_{renal} : 腎クリアランス

CL_{cr} : クレアチンクリアランス

F : 生物学的有効率 (経口投与時の AUC/筋注時の AUC)

統計解析 : 2 標本 t 検定 (有意水準 α = 0.05)

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈外国人のデータ〉

急速にほぼ完全に吸収される²⁰⁾。

バイオアベイラビリティ

〈外国人のデータ〉

関節リウマチ患者7例にメトトレキサート15mgを単回経口又は静脈内投与した結果、メトトレキサートの経口投与時の生物学的有効率 (AUC_{po}/AUC_{iv}) は $73 \pm 9\%$ (59~83%) であった²²⁾。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〈外国人のデータ〉

中枢神経系への移行はほとんどないと考えられる²³⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

妊娠ラット (n=5) に ¹⁴C-メトトレキサートを 0.5mg/kg 単回経口投与し、1 時間後の母体及び胎児組織中放射能濃度を測定した結果、子宮、卵巣、胎盤及び羊膜では血漿と同等の放射能濃度を示したのに対して、羊水、胎児、胎児血液、胎児肝臓及び胎児腎臓では血漿に比べて低い放射能濃度を示した。

(関節リウマチに対する承認時資料)

(3) 乳汁への移行性

〈外国人のデータ〉

分娩 1 ヶ月後の絨毛性腫瘍患者 1 例 (25 歳) にメトトレキサートを 22.5mg/日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^{24, 25)}。

(4) 髄液への移行性

〈外国人のデータ〉

白血病等の癌患者 21 例にメトトレキサートを 50mg 静脈内投与した時の脳脊髄液中メトトレキサート濃度は、対応する時間の血清中濃度の 0.06% 以下を示した²³⁾。

注) 本剤の関節リウマチ、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、乾癬性紅皮症に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

本剤の関節症状を伴う若年性特発性関節炎に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして $4 \sim 10 \text{mg}/\text{m}^2$ 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。

(5) その他の組織への移行性

1) 赤血球中濃度

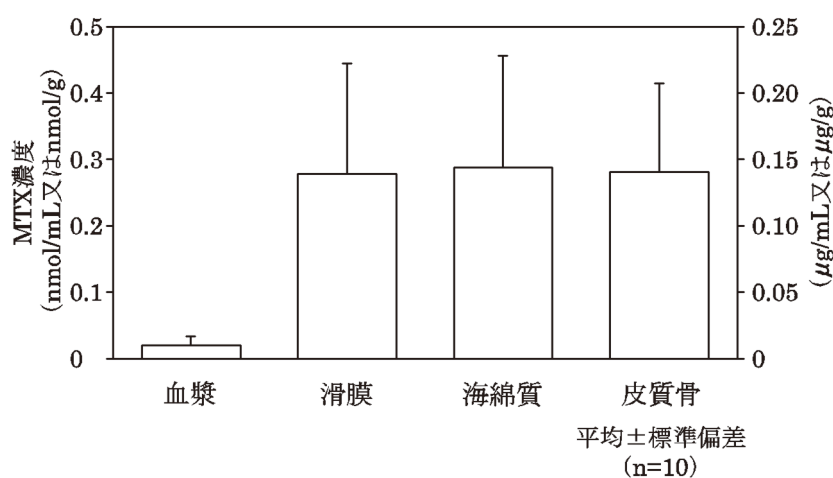
〈外国人のデータ〉

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 μM の範囲でほぼ一定値を示した²⁶⁾。

2) 滑膜中濃度

〈外国人のデータ〉

関節リウマチ患者 10 例にメトトレキサートを 10mg 単回筋肉内投与した時の滑膜中メトトレキサート濃度は、相当する時間の血漿中濃度の約 10 倍の高濃度を示した²⁷⁾。



3) 滑液中濃度

〈外国人のデータ〉

関節リウマチ患者 41 例にメトトレキサートを 10mg/m² 経口あるいは静脈内投与した時の滑液中メトトレキサート濃度は、投与後の時間に関係なく血清中濃度とほぼ同等の値を示した²⁸⁾。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

4) 各組織中濃度

〈外国人のデータ〉

癌患者 10 例に ^3H -メトトレキサートを 3.67mg 静脈内投与し、24 時間後の各種組織内濃度を検討した結果、メトトレキサートは各組織に広く分布し、腎臓、肝臓、脾臓、皮膚に高濃度に、肺、副腎、甲状腺等には中等度に分布した。脂肪、脳中濃度は極めて低く腎臓中濃度の 1/20 以下を示した²⁹⁾。

投与 24 時間後における組織内濃度			
組 織	濃 度 (ng/g)	組 織	濃 度 (ng/g)
腎臓	780	精巣	56
胆嚢	267	脊椎	54
脾臓	118	副腎	54
肝臓	118	甲状腺	45
皮膚	83	胃	39
肺	79	心臓	35
小腸	73	膵臓	34
腸間膜リンパ節	69	副甲状腺	31
口腔内粘膜	63	骨格筋	30
大腸	62	脂肪	26
唾液腺	57	脳	10

(6) 血漿蛋白結合率

〈外国人のデータ〉

血清中におけるメトトレキサートのアルブミンへの結合率をヒト血清アルブミン溶液 (5%) を用いて検討した結果、メトトレキサートは $1 \times 10^{-8}\text{M} \sim 5 \times 10^{-6}\text{M}$ の濃度範囲では、ほぼ一定の結合率 53~60% を示し、それ以上の濃度では結合率の低下が認められた³⁰⁾。血清中においてメトトレキサートは、ほとんどが血清アルブミンに結合し、 α -酸性糖蛋白、 γ -グロブリン、リポプロテインへの結合は無視できる程度であり³¹⁾、アルブミンとは単一部分に低親和性で結合する³²⁾。

注) 本剤の関節リウマチ、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、乾癬性紅皮症に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

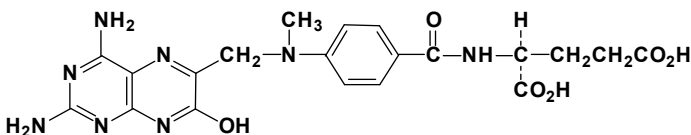
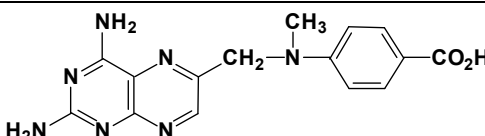
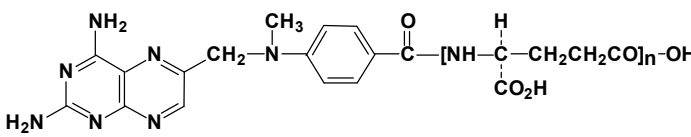
通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とし、1 週間単位の投与量を 1 回又は 2~3 回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で投与する。1 回又は 2 回分割投与の場合は残りの 6 日間、3 回分割投与の場合は残りの 5 日間は休薬する。これを 1 週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。

本剤の関節症状を伴う若年性特発性関節炎に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして $4 \sim 10\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主にメトトレキサートはヒトにおいて、肝臓のアルデヒドオキシダーゼにより 7-OH-メトトレキサート (16.5%) に代謝される。その他、メトトレキサートは肝臓、赤血球等の細胞内で Polyglutamate 化によりメトトレキサート-PG に、又は腸内細菌の有するカルボキシペプチダーゼにより APA に代謝される³³⁾。

代謝物の構造式	
7-OH-MTX : 7-Hydroxymethotrexate	
APA : 2,4-Diamino-N ¹⁰ -methyl- pteroic acid	
MTX-PG : Methotrexate-polyglutamate	

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

ヒト血清中の主要代謝物である 7-OH-MTX は、ラットコラーゲン関節炎モデルに対し、0.1mg/kg/日 (ほぼ完全に関節炎を抑制し得るメトトレキサートの用量と同量) の反復経口投与でも有意な薬効を示さない。また APA 及び活性型である MTX-PG は生体内において極めて微量である³³⁾。

7. 排泄

排泄部位

主に腎臓

排泄率

〈外国人のデータ〉

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²⁵⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

透析等ではほとんど除去されない。

腹膜透析

〈外国人のデータ〉

メトトレキサートによる急性腎不全に対して施行した例ではほとんど効果が認められない³⁴⁾。

血液透析

4 時間で 10.8%である³⁵⁾。

注) 本剤の関節リウマチ、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、乾癬性紅皮症に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

本剤の関節症状を伴う若年性特発性関節炎に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。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/m² 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。

10. 特定の背景を有する患者

高齢者における血中濃度

〈外国人のデータ〉

関節リウマチ患者 10 例（62～73 歳）にメトトレキサートを 50mg 経口投与し、血清中メトトレキサート濃度を測定した³⁶⁾。

薬物速度論的パラメータ					
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	C_{24} ($\mu\text{mol/L}$)	λ_1 (hr^{-1})	λ_2 (hr^{-1})	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	CLcr (mL/min)
1.44±0.71	0.04±0.01	0.23±0.11	0.07±0.05	8.0±3.7	65±23

C_{max} : 最高血清中濃度

C_{24} : 投与 24 時間目の血清中濃度

λ_1 及び λ_2 : 消失速度定数

AUC : 血清中濃度-時間曲線下面積

CLcr : クレアチニンクリアランス

平均値±標準偏差

n=10

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の関節リウマチ、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、乾癬性紅皮症に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

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. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。
- 1.3 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。
- 1.4 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 [8.4、8.6、8.7 参照]
- 1.5 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。
- 1.6 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>

- 1.1 安全性を確保するうえで、本剤を使用する医師を、十分な知識と経験を持つ医師に限定した。また、致命的な経過をたどる可能性がある主な副作用として「感染症、肺障害、血液障害等」と具体的に記載した。
- 1.2 肺障害から致命的な経過をたどった症例が報告されているため、呼吸器に精通した医師と連携し治療を行うことが重要であることから記載した。
- 1.3 投与開始前の患者に本剤の危険性等の説明をし、理解したことを確認することの必要性を記載した。
- 1.4 安全性確保のため、患者自身に本剤の安全性（特に、副作用の初期症状）について理解させ、副作用発生時には、速やかな患者指導、処置が行えるよう、直ちに医師に連絡させる旨を記載した。
- 1.5 本剤は長期投与される可能性があるため、長期使用時の注意を抗悪性腫瘍剤の共通記載事項を参考に設定した。
- 1.6 メトトレキサートの主要な排泄経路が尿中であり、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、安全性確保のために、投与開始前及び投与中の腎機能の確認等の患者の状態確認が重要であることから記載した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 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。]
- 2.4 慢性肝疾患のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.5 腎障害のある患者 [9.2 参照]
- 2.6 授乳婦 [9.6 参照]
- 2.7 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。]
- 2.8 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

<解説>

メトトレキサート製剤の投与禁忌事項及び米国の添付文書の関節リウマチ患者に対する投与禁忌事項を参考に記載した。

- 2.6 抗リウマチ剤としての承認取得時に、メトトレキサートは元来抗悪性腫瘍剤であることを考慮し、「授乳中の投与に関する安全性は確立していない」旨を記載し、授乳婦には禁忌としていたが、メトトレキサート製剤を投与した症例で母乳中に移行したとの文献報告があることから、注意喚起した²⁴⁾。
- 2.7 メトトレキサートが第三スペース（胸水、腹水、浮腫など）に移行し、メトトレキサートの排泄が遅延することにより重大な副作用を招くことがあるので、明らかに第三スペースが存在する患者に対しては投与禁忌とした。
- 2.8 国内における結核の報告症例が集積したことから、追記し注意喚起を行うこととした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。〔11.1.2、11.1.5、11.1.6参照〕
- 8.4 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。〔1.4、9.1.1参照〕
- 8.5 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。
 - ・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
 - ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - ・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
 - ・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。〔9.1.3参照〕
- 8.6 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。〔1.4、11.1.9参照〕
- 8.7 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。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。〔1.4、11.1.3参照〕
- 8.8 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。
- 8.9 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。〔15.1.1参照〕
- 8.10 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。
- 8.11 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。〔9.1.6、11.1.5参照〕
- 8.12 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。

〈関節リウマチ〉

8.13 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、両剤の電子添文を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与すること。

〈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〉

8.14 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〉

8.15 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³⁷⁾。

8.16 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³⁷⁾。

〈解説〉

8.1 本剤の誤用、過量投与を防止するため記載した。

8.3、8.4、8.7

メソトレキセート錠の抗悪性腫瘍剤としての報告と関節リウマチ患者への投与でみられた副作用を踏まえ「重要な基本的注意」に設定した。重篤な副作用に対する予防及び早期発見を目的に記載し、具体的に臨床検査の頻度を規定した。

8.5 国内における結核の報告症例が集積したことから、結核に関する記載を追記した。

〈発現症例³⁸⁾〉

番号	性別	年齢	1日投与量 投与期間	基礎疾患	副作用 用語	発現まで の日数	転帰	併用薬 ^{a)}
1	男	70歳代	4mg/週 約1ヵ月間 8mg/週 約7ヵ月間	関節リウマチ 肺結核	骨結核	約8ヵ月	軽快	インフリキシマブ、 <u>プレドニゾン</u> 、サラゾスルファピリジン、イソニアジド

a) 下線は併用被疑薬

8.6 国内における腸炎、潰瘍等の消化管障害の副作用症例において、経過中の症状として「嘔吐」が認められた症例報告があることから、消化管障害の症状として「嘔吐」を追記した。

メソトレキセート錠の抗悪性腫瘍剤としての報告と関節リウマチ患者への投与でみられた副作用を踏まえ「重要な基本的注意」に設定した。重篤な副作用に対する予防及び早期発見を目的に記載し、具体的に臨床検査の頻度を規定した。

8.8 本剤は長期使用される可能性があるため、長期使用の安全性について米国のメソトレキセート製剤の添付文書の記載に従い設定した。

8.9 国内において本剤との関連性が否定できない悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の発現症例が報告されていることから記載した。

また、米国 ARAMIS のコホート研究によれば、リウマチ治療中に悪性リンパ腫、白血病を発症した患者群のメソトレキセート服用頻度は非発症群に比べ、有意な差はないものの、わずかに高かったと報告されている。

なお、抗悪性腫瘍剤としてのメソトレキセート製剤（錠、注射剤）にも従来同様の記載がある³⁹⁾。

8.10 海外において、ステロイド剤により免疫機能が抑制された患者に生ワクチンを接種し、ワクチン由来の感染が誘発されたとの報告があることから、免疫機能が抑制された患者に関する一般的な注意として記載した。

- 8.11 「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等にある患者」の項 9.1.6、「VIII-11. (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.5 参照
- 8.12 副作用の予防対策として、電子添文に加え、具体的な方法確認のためには、学会ガイドライン^{b)}も参考として予防対策を図ることが重要であると考えられたため記載した。
- b) 関節リウマチにおけるメトトレキサート (MTX) 使用と診療の手引き 2023 年版 (日本リウマチ学会)
- 8.13 関節リウマチの患者に対して、インフリキシマブ製剤が本剤と併用されることから、併用療法を行う際には、両剤の電子添文を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与するよう注意喚起した。
- 8.14 増量による副作用発現の可能性と早期発見のため定期的な臨床検査の必要性を記載した。また、増量に伴う副作用の予防として、葉酸の投与が有効との報告があることを記載した^{40)、41)}。尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対しても、関節リウマチに対する本剤使用時と同様に、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、並びに、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ことを、重要な基本的注意として注意喚起することが適切であると考えた。
- 8.15、8.16 本剤を安全に使用するために、小児薬物療法検討会議報告書³⁷⁾に基づき記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。 [8.4、11.1.7 参照]

9.1.2 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。 [11.1.3 参照]

9.1.3 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)

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。結核を活動化させるおそれがある。 [8.5 参照]

9.1.4 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

9.1.5 アルコール常飲者

肝障害を増悪させるおそれがある。

9.1.6 B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。 [8.11、11.1.5 参照]

<解説>

- 9.1.1 関節リウマチ患者では膠原病が基礎疾患としてあることから、肺線維症だけではなく、間質性肺炎等の肺障害の既往や合併を有することが多いこと、また、このような肺障害を合併している症例にメトトレキサート製剤を投与すると、間質性肺炎等の発現リスクが高まるといふ文献報告もあることから、一層の注意喚起を図るため、設定した⁴²⁾。
- 9.1.2、9.1.4 メトトレキサートは細菌・ウイルスなどに対する感染抵抗性の減弱・免疫抑制作用を有するため、注意喚起した。
- 9.1.3 国内における結核の報告症例が集積したことから、注意喚起した。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.5 参照）
- 9.1.6 国内及び海外において、本剤及び他のメトトレキサート製剤を B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者に投与し、死亡例を含む重篤な肝炎や肝障害の発現が報告された。特に B 型肝炎においては、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が報告された。これらのことから、B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者に投与する際の注意に関し、平成 22 年 2 月 16 日付で厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知が発出された。
- また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び B 型肝炎ウイルス既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）からのウイルス再活性化による肝炎は重症化しやすく、スクリーニング検査やモニタリング検査が重要である旨が「B 型肝炎治療ガイドライン（第 4 版）2022 年 6 月」（日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 編）に記載されていることから、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 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意することを記載した。（「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項 9.1.6 参照）なお、C 型肝炎ウイルスについても、B 型肝炎ウイルスと同様に注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。 [2.5 参照]

<解説>

「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項 1.6、「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項 2.5 参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 慢性肝疾患のある患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。 [2.4 参照]

<解説>

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4 参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、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。
- 9.4.2 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。 [9.7 参照]

<解説>

- 9.4.1 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ことから記載した。（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）
- 9.4.2 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、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を記載した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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、動物実験で胎児死亡及び催奇形作用（マウス、ラット及びウサギ）が報告されている。 [2.1 参照]

<解説>

薬発第607号（平成9年4月25日付）に基づき、メトトレキサート製剤及び米国のメトトレキサート製剤の添付文書の関節リウマチ患者に対する記載を参考に記載した。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項2.1参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。母乳中への移行が報告されている。 [2.6 参照]

<解説>

「禁忌」の項の授乳婦への投与についての根拠として、「母乳中への移行が報告されている」と記載しているため、本項でも注意喚起した。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項2.6参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 [9.4.2 参照]

<解説>

本剤は低出生体重児、新生児、乳児に対する使用経験が少ないため、記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。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。

<解説>

薬発第 607 号（平成 9 年 4 月 25 日付）に基づき、関節リウマチ患者の高齢者での薬物動態の結果から記載を設定した。また、腎機能等生理機能が低下している可能性に加え、免疫機能の低下から重篤な感染症が発現しやすいことについて、注意を喚起した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム		両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン （ピペラシリン等） 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 （オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール等）		機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。
ポルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすことがある。	ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。

<解説>

他のメトトレキサート製剤と同様に設定した。

サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）

NSAID との併用においては、次の機序によりメトトレキサートの副作用が増強されると考えられている。

- ①NSAID 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低下及びナトリウム、水分貯留傾向（再吸収抑制作用阻害）のためメトトレキサートの排泄が遅延する。
- ②腎排泄型の薬剤であるメトトレキサートが NSAID と腎の排泄部位において競合することにより、メトトレキサートの排泄が遅延する。
- ③NSAID とメトトレキサートは血漿蛋白との結合が競合するため、メトトレキサートの血中遊離濃度が上昇する。

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

これらの薬剤はいずれも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血中遊離濃度を上昇させ、その副作用が増強されると考えられている。

スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST 合剤)

メトトレキサートは葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元過程を阻害する。スルファメトキサゾールはジヒドロ葉酸の合成過程を阻害し、トリメトプリムはジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元過程を阻害する。したがって、メトトレキサートと ST 合剤の併用においては、葉酸代謝阻害作用が協力的にはたらき、骨髄抑制等の重篤な副作用が発現する可能性がある。

ペニシリン

本剤とペニシリンとの相互作用に関する以下の文献報告があり、また、ピペラシリンナトリウム等他ペニシリン製剤の電子添文にも本剤との相互作用が記載されているものがあることから、記載した⁴³⁾。

プロベネシド

本剤とプロベネシドとの相互作用に関する以下の文献報告があり、また、プロベネシド製剤の電子添文に本剤との相互作用が記載されていることから、記載した⁴⁴⁾。

シプロフロキサシン

本剤とシプロフロキサシンとの相互作用に関する以下の文献報告があり、また、プロベネシド製剤の電子添文に本剤との相互作用が記載されていることから、記載した⁴⁵⁾。

レフルノミド

本剤とレフルノミドとの相互作用に関する以下の文献報告があり、また、レフルノミド製剤の電子添文に本剤との相互作用が記載されていることから、記載した⁴⁶⁾。

プロトンポンプ阻害剤

プロトンポンプ阻害剤とメトトレキサートとの併用において、メトトレキサートの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することがあるとの国内外報告がある^{47~50)}。これらの報告やプロトンポンプ阻害剤電子添文及び CCDS* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) との整合性に基づき、記載した。

* : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

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り、副作用として光線過敏症が認められている。このため光線過敏症を起こすことがあるメトトレキサートとの併用により、光線過敏症が増強されるおそれがある。

したがって、メトトレキサートとポルフィマーナトリウムの投与を行う場合には、光線過敏症の発現に特に注意し、患者の管理を十分に行う必要があることから、記載した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用^{注)}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。

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）を投与すること。

<解説>

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、ホリナートカルシウムとして成人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、ホリナートカルシウムとして成人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。

注) 使用成績調査を含む⁵¹⁾

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.1.2 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。〔8.3 参照〕

11.1.3 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、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。〔8.7、9.1.2 参照〕

11.1.4 結核（頻度不明）

11.1.5 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。〔8.3、8.11、9.1.6 参照〕

11.1.6 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。〔8.3 参照〕

11.1.7 間質性肺炎（0.1～5%未満）、肺線維症（0.1%未満）、胸水（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、投与開始後は観察を十分に行い、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。〔9.1.1 参照〕

11.1.8 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。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。

11.1.9 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、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。〔8.6 参照〕

11.1.10 膵炎（0.1%未満）

11.1.11 骨粗鬆症（頻度不明）

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。

11.1.12 脳症（白質脳症を含む）（頻度不明）

11.1.13 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

11.1.13 欧州医薬品庁（EMA）の医薬品安全性監視リスク評価委員会（Pharmacovigilance RiskAssessment Committee：PRAC）より、メトトレキサート（MTX）製剤の使用により PML 発現のシグナルを検知したことから集積症例レビューを行うよう要請を受け、集積症例レビューを行った。その結果、PRAC は MTX 製剤と PML の明確な因果関係は確立されていないが、MTX 製剤が PML 発現に寄与する役割も否定できないと判断したため、2021 年 9 月に MTX 製剤の欧州添付文書に PML の注意喚起を行った。これを受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）において MTX 製剤の国内電子添文における PML の注意喚起の必要性が検討され、MTX 製剤と PML との因果関係は確立されていないが、国内外での症例集積状況を踏まえ、専門委員の意見も聴取した結果、「11.1 重大な副作用」の項に PML を記載し、注意喚起を行うことが適切と判断された。

以下に国内での主な PML 発現症例の概要を示す。

【症例概要】

症例 1

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 70代	関節リウマチ (歩行障害)	12mg (1週あたりの投与量) 約 9 年間	進行性多巣性白質脳症 投与約17年前 投与開始日 投与約10年目 (入院日) 年月日不明 (入院中) 年月日不明 (退院5ヵ月後)	抗環状シトルリン化ペプチド (抗 CCP) 抗体陽性、プレドニゾロン1~5mg/日投与を開始した。 MTX製剤12mg/週の投与を開始した。 進行性の歩行障害を5ヵ月間進行性の悪心を1ヵ月間呈し入院した。 入院時の神経学的検査で、失調性構語障害、左錐体路徴候、軽度の左不全片麻痺、及び左上下肢の顕著な運動失調あり。 入院時 MRI 所見に、両側小脳脚、小脳白質、及び橋底部を含むテント下領域に T2WI/FLAIR 画像による複数の高信号病変あり。 臨床状態が悪化し、MTX製剤及びプレドニゾロンを漸減し中止した。 定位脳生検を実施、MRI所見及び脳脊髄液 (CSF) 検査のPCR陽性から進行性多巣性白質脳症と診断。 メフロキン及びミルタザピンによる治療を開始した。治療開始 2ヵ月後に症状は改善傾向となり、退院した。 CSFのPCR検査は検出不能となった。 症状の悪化及び病変拡大なし。

臨床検査値

検査項目	MTX製剤 投与開始前	投与 約10年目 (入院日)	中止前 不明日 (入院中)	中止後 不明日 (入院中)	中止 約2ヵ月後 (退院後)	中止後 不明日 (退院5ヵ月後)
CSF-JCV-DNA (copies/mL)	—	—	—	2124	886	検出不能
CD4/CD8比 (末梢血中リンパ球)	—	—	—	1.6	2.6	—
IgG index	—	2.27	—	1.67	1.69	1.79
SARA*スコア(点)	—	22	25	—	17	—

* Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

併用薬：プレドニゾロン

備考

企業報告

症例 2

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	関節リウマチ (なし)	6mg (1週あたりの投与量) 約4年間 ↓ 4mg (1週あたりの投与量) 約4年間	進行性多巣性白質脳症、クリプトコッカス性髄膜炎 投与開始日 投与約4年後 与約7年後	関節リウマチと診断し、MTX製剤 6mg/週及びプレドニゾロン 3mg/日の投与を開始した。 インフリキシマブの投与を開始し、プレドニゾロンを 2mg/日に減量した。 関節リウマチ症状の寛解のため、MTX製剤を 4mg/週に減量し、プレドニゾロンを 1mg/日に減量した。投与関節リウマチ症状の寛解のため、プレドニゾロンを中止した。

		<p>投与約8年後 (入院日)</p> <p>年月日不明 (入院2日目)</p> <p>年月日不明 (入院5日目)</p> <p>年月日不明 (退院8週後) (投与中止日)</p> <p>中止3週後 (再入院3週後)</p> <p>中止4週後 (再入院4週後)</p> <p>中止8週後 (再入院8週後)</p> <p>中止16週後 (再退院2ヵ月後)</p>	<p>一過性の急性右上下肢脱力及び歩行障害のため入院した。 覚醒し見当識良好で、脳神経機能に損傷なく、認知機能は正常であった。右手指のしびれ感があった。頭部 CT スキャンで、出血性変化をみとめなかった。頭部 MRI 所見で、拡散強調画像に異常な信号域はなく、FLAIR 画像に非特異的な病変をみとめた。 神経学的検査は正常であり、一過性脳虚血発作と診断した。 四肢麻痺及び一過性脳虚血発作の症状の再発はなく、退院した。 頭痛、悪心、浮動性めまい、体重減少及び複視のため、再入院した。 軽度の認知機能障害がみられ、神経学的検査で、傾眠状態及び両側第 6 脳神経麻痺が確認された。両上肢及び両下肢の深部腱反射は軽度亢進しており、頭痛、浮動性めまい及び複視のため、介助なしで歩行できなかった。 髄液中及び血清中からクリプトコッカス抗原が検出され、クリプトコッカス・ネオフォルマンズが同定された。 頭部 MRI 所見で両側の前頭葉及び側頭葉の白質に限局性病変が確認された。 髄液検査に基づき、クリプトコッカス性髄膜炎と診断した。 MTX製剤及びインフリキシマブの投与を中止した。 アムホテリシンBとフルシトシンによる導入療法を開始した。 髄液中にJC ウイルスDNA の存在が確認された。 MRI 所見及びPCR結果より、進行性多巣性白質脳症疑いと診断した。 MRI 所見でいくつかの病変増大、新たな病変がみられた。 限局的な神経学的症状はなかった。 フルコナゾールによる抗真菌薬維持療法を継続した。 複視は改善し、退院した。 髄液中のJC ウイルスDNA は陰性であった。 MRI 所見で、軽度改善が確認された。</p>
--	--	--	--

臨床検査値

検査項目	MTX製剤 投与開始前	投与約8年後 (入院日)	投与中止日 (再入院日)	中止8週後	中止16週後
改訂長谷川式認知症スケール (点)	—	28	16	28	—
ミニメンタルステート (点)	—	30	—	—	—
白血球数 (cells/ μ L)	—	—	5,400	—	—
リンパ球 (%)	—	—	4.0	—	—
ヒト免疫不全ウイルス抗体	—	—	陰性	—	—
血中グルコース (mg/dL)	—	—	143	—	—
髄液白血球数 (cells/ μ L)	—	—	23	—	10
髄液蛋白 (mg/dL)	—	—	199	—	—
髄液ブドウ糖 (mg/dL)	—	—	22	—	—
髄液中 JC ウイルス DNA (copies/mL)	—	—	479	—	0

併用薬：プレドニゾロン、インフリキシマブ

備考 企業報告

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		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、AST、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、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

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用発現状況一覧表（再審査終了時）

1999年3月の承認時迄の試験、製造販売後の関節リウマチを対象とした使用成績調査*及び特別調査*において、副作用集計の対象となった症例のうち、副作用は4,038例中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。

*1週投与量8mgを上限として実施

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査・特別調査 の累計	合 計
調査施設数	44	561	605
調査症例数	199	3,839	4,038
副作用等の発現症例数	71	739	810
副作用等の発現件数	156	1,029	1,185
副作用等の発現症例率	35.68%	19.25%	20.06%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	9 (4.52)	74 (1.85)	83 (2.06)
発疹	6 (3.02)	34 (0.85)	40 (0.99)
そう痒（症）	6 (3.02)	23 (0.58)	29 (0.72)
脱毛（症）	1 (0.5)	12 (0.3)	13 (0.32)
湿疹	-	3 (0.08)	3 (0.07)
紅斑性発疹	1 (0.5)	1 (0.03)	2 (0.05)
蕁麻疹	-	2 (0.05)	2 (0.05)
多汗	-	2 (0.05)	2 (0.05)
結節性紅斑	-	1 (0.03)	1 (0.02)
口唇水疱	-	1 (0.03)	1 (0.02)
多形紅斑	-	1 (0.03)	1 (0.02)
皮膚潰瘍形成	-	1 (0.03)	1 (0.02)
肌荒れ	-	1 (0.03)	1 (0.02)
皮膚剥離	-	1 (0.03)	1 (0.02)
黄色爪症候群	-	1 (0.03)	1 (0.02)
筋・骨格系障害	-	6 (0.15)	6 (0.15)
関節痛	-	3 (0.08)	3 (0.07)
筋（肉）痛	-	1 (0.03)	1 (0.02)
関節炎悪化	-	1 (0.03)	1 (0.02)
滑液包炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	3 (1.51)	31 (0.78)	34 (0.84)
頭痛	2 (1.01)	13 (0.33)	15 (0.37)
めまい	-	15 (0.38)	15 (0.37)
しびれ（感）	-	3 (0.08)	3 (0.07)
意識障害	1 (0.5)	1 (0.03)	2 (0.05)
からだのこわばり	-	1 (0.03)	1 (0.02)
異常感覚	-	1 (0.03)	1 (0.02)
自律神経系障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
発赤	-	1 (0.03)	1 (0.02)
視覚障害	-	7 (0.18)	7 (0.17)
霧視（感）	-	3 (0.08)	3 (0.07)
結膜出血	-	2 (0.05)	2 (0.05)
結膜炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
視野狭窄	-	1 (0.03)	1 (0.02)
白内障	-	1 (0.03)	1 (0.02)
聴覚・前庭障害	-	2 (0.05)	2 (0.05)
難聴	-	2 (0.05)	2 (0.05)
その他の特殊感覚障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
味覚異常	-	1 (0.03)	1 (0.02)
精神障害	-	2 (0.05)	2 (0.05)
無気力	-	1 (0.03)	1 (0.02)
傾眠	-	1 (0.03)	1 (0.02)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査・特別調査 の累計	合計
消化管障害	16 (8.04)	188 (4.7)	204 (5.05)
口内炎	2 (1.01)	86 (2.15)	88 (2.18)
嘔気	9 (4.52)	35 (0.88)	44 (1.09)
腹痛	5 (2.51)	28 (0.7)	33 (0.82)
下痢	3 (1.51)	14 (0.35)	17 (0.42)
食欲不振	2 (1.01)	11 (0.28)	13 (0.32)
消化管障害	-	10 (0.25)	10 (0.25)
嘔吐	2 (1.01)	7 (0.18)	9 (0.22)
消化不良	-	8 (0.2)	8 (0.2)
舌炎	2 (1.01)	4 (0.1)	6 (0.15)
口渇	-	3 (0.08)	3 (0.07)
口唇腫脹	1 (0.5)	2 (0.05)	3 (0.07)
胃潰瘍	-	2 (0.05)	2 (0.05)
潰瘍性口内炎	-	2 (0.05)	2 (0.05)
腸炎	-	2 (0.05)	2 (0.05)
胃腸出血	-	1 (0.03)	1 (0.02)
おくび	-	1 (0.03)	1 (0.02)
十二指腸潰瘍	-	1 (0.03)	1 (0.02)
痔炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
便秘	-	1 (0.03)	1 (0.02)
腹部膨満感	-	1 (0.03)	1 (0.02)
歯肉（齦）炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	28 (14.07)	219 (5.48)	247 (6.12)
肝機能障害	-	208 (5.21)	208 (5.15)
血清ALT (GPT) 上昇	24 (12.06)	9 (0.23)	33 (0.82)
血清AST (GOT) 上昇	22 (11.06)	6 (0.15)	28 (0.69)
γ-GTP 上昇	5 (2.51)	1 (0.03)	6 (0.15)
ウロビリן尿	1 (0.5)	1 (0.03)	2 (0.05)
肝障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
代謝・栄養障害	20 (10.05)	31 (0.78)	51 (1.26)
LDH 上昇	10 (5.03)	13 (0.33)	23 (0.57)
アルカリフォスファターゼ上昇	10 (5.03)	12 (0.3)	22 (0.54)
低蛋白血症	-	5 (0.13)	5 (0.12)
低アルブミン血症	1 (0.5)	4 (0.1)	5 (0.12)
高血糖	-	1 (0.03)	1 (0.02)
血中尿酸上昇	1 (0.5)	-	1 (0.02)
コリンエステラーゼ上昇	1 (0.5)	-	1 (0.02)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
狭心症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	2 (1.01)	12 (0.3)	14 (0.35)
心悸亢進	2 (1.01)	10 (0.25)	12 (0.3)
上室性頻脈	-	1 (0.03)	1 (0.02)
徐脈	-	1 (0.03)	1 (0.02)
上室性期外収縮	-	1 (0.03)	1 (0.02)
頻脈	-	1 (0.03)	1 (0.02)
呼吸器系障害	2 (1.01)	59 (1.48)	61 (1.51)
咳	1 (0.5)	35 (0.88)	36 (0.89)
間質性肺炎	1 (0.5)	15 (0.38)	16 (0.4)
呼吸困難	-	7 (0.18)	7 (0.17)
喀痰増加	-	2 (0.05)	2 (0.05)
気管支炎	-	2 (0.05)	2 (0.05)
咽頭異和感	-	1 (0.03)	1 (0.02)
肺線維症	-	1 (0.03)	1 (0.02)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査・特別調査 の累計	合計
赤血球障害	5 (2.51)	43 (1.08)	48 (1.19)
貧血	5 (2.51)	32 (0.8)	37 (0.92)
ヘモグロビン減少	-	6 (0.15)	6 (0.15)
赤血球減少	-	5 (0.13)	5 (0.12)
ヘマトクリット値減少	-	5 (0.13)	5 (0.12)
赤血球異常	-	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球・網内系障害	6 (3.02)	54 (1.35)	60 (1.49)
白血球減少 (症)	4 (2.01)	13 (0.33)	17 (0.42)
骨髄抑制	-	11 (0.28)	11 (0.27)
白血球増多 (症)	-	9 (0.23)	9 (0.22)
好酸球増多 (症)	1 (0.5)	7 (0.18)	8 (0.2)
リンパ球減少	1 (0.5)	5 (0.13)	6 (0.15)
汎血球減少 (症)	-	5 (0.13)	5 (0.12)
顆粒球減少 (症)	-	3 (0.08)	3 (0.07)
単球増多 (症)	1 (0.5)	1 (0.03)	2 (0.05)
リンパ球増多 (症)	-	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球異常	-	1 (0.03)	1 (0.02)
血小板・出血疑血障害	1 (0.5)	18 (0.45)	19 (0.47)
血小板減少 (症)	1 (0.5)	12 (0.3)	13 (0.32)
紫斑 (病)	-	2 (0.05)	2 (0.05)
皮下出血	-	2 (0.05)	2 (0.05)
血小板増加	-	1 (0.03)	1 (0.02)
歯肉出血	-	1 (0.03)	1 (0.02)
泌尿器系障害	14 (7.04)	69 (1.73)	83 (2.06)
血尿	3 (1.51)	22 (0.55)	25 (0.62)
蛋白尿	3 (1.51)	20 (0.5)	23 (0.57)
腎機能異常	-	18 (0.45)	18 (0.45)
BUN 上昇	6 (3.02)	10 (0.25)	16 (0.4)
血中クレアチニン上昇	-	5 (0.13)	5 (0.12)
NAG 上昇	5 (2.51)	-	5 (0.12)
排尿障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
頻尿	-	1 (0.03)	1 (0.02)
女性生殖 (器) 障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
月経異常	-	1 (0.03)	1 (0.02)
新生物 (腫瘍)	-	1 (0.03)	1 (0.02)
腫瘍	-	1 (0.03)	1 (0.02)
一般的全身障害	3 (1.51)	88 (2.2)	91 (2.25)
倦怠 (感)	2 (1.01)	50 (1.25)	52 (1.29)
発熱	-	20 (0.5)	20 (0.5)
胸痛	1 (0.5)	10 (0.25)	11 (0.27)
悪寒	-	4 (0.1)	4 (0.1)
顔面浮腫	-	3 (0.08)	3 (0.07)
疼痛	-	3 (0.08)	3 (0.07)
CRP 上昇	-	3 (0.08)	3 (0.07)
疲労	-	2 (0.05)	2 (0.05)
浮腫	-	2 (0.05)	2 (0.05)
下肢浮腫	-	2 (0.05)	2 (0.05)
熱感	-	2 (0.05)	2 (0.05)
ESR 亢進	-	1 (0.03)	1 (0.02)
ほてり	-	1 (0.03)	1 (0.02)
脱力 (感)	-	1 (0.03)	1 (0.02)
下腿浮腫	-	1 (0.03)	1 (0.02)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査・特別調査 の累計	合計
適用部位障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
フレグモーネ (蜂巣炎、蜂窩織炎)	-	1 (0.03)	1 (0.02)
抵抗機構障害	1 (0.5)	23 (0.58)	24 (0.59)
帯状疱疹	-	7 (0.18)	7 (0.17)
かぜ症候群	1 (0.5)	5 (0.13)	6 (0.15)
単純疱疹	-	2 (0.05)	2 (0.05)
尿路感染	-	2 (0.05)	2 (0.05)
肺炎	-	2 (0.05)	2 (0.05)
化膿性感染 (症)	-	1 (0.03)	1 (0.02)
上気道感染	-	1 (0.03)	1 (0.02)
膀胱炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
伝染性膿痂疹	-	1 (0.03)	1 (0.02)
ニューモシスティス感染	-	1 (0.03)	1 (0.02)

[社内集計 2006年12月 (再審査終了時)]

■ : 器官別大分類 (例数)

□ : 副作用 (件数)

2) 重篤度別副作用別発現状況 (24週・52週) (特定使用成績調査)

調査 (試験) の種類	特定使用成績調査	
	観察期間	
	24週	52週
安全性解析対象症例数	2,838	335
副作用の発現症例数	608 (21.42%)	119 (35.52%)
重篤な副作用の発現症例数	47 (1.66%)	9 (2.69%)

事象名	24週			52週		
	全体	重篤	非重篤	全体	重篤	非重篤
調査症例数	2,838	2,838	2,838	335	335	335
発現症例数 (%)	608 (21.42)	47 (1.66)	561 (19.77)	119 (35.52)	9 (2.69)	110 (32.84)
発現件数	762	58	704	170	12	158
感染症および寄生虫症	93 (3.28)	27 (0.95)	66 (2.33)	26 (7.76)	6 (1.79)	20 (5.97)
肺炎	18 (0.63)	9 (0.32)	9 (0.32)	5 (1.49)	2 (0.60)	3 (0.90)
気管支炎	14 (0.49)	-	14 (0.49)	7 (2.09)	-	7 (2.09)
鼻咽頭炎	16 (0.56)	-	16 (0.56)	5 (1.49)	-	5 (1.49)
ニューモシスティス・イロ ベチイ肺炎	5 (0.18)	5 (0.18)	-	2 (0.60)	2 (0.60)	-
帯状疱疹	4 (0.14)	-	4 (0.14)	-	-	-
尿路感染	3 (0.11)	2 (0.07)	1 (0.04)	1 (0.30)	1 (0.30)	-
非定型マイコバクテリア 感染	2 (0.07)	-	2 (0.07)	2 (0.60)	-	2 (0.60)
副鼻腔炎	3 (0.11)	-	3 (0.11)	1 (0.30)	-	1 (0.30)
蜂巣炎	4 (0.14)	1 (0.04)	3 (0.11)	-	-	-
四肢膿瘍	2 (0.07)	-	2 (0.07)	1 (0.30)	-	1 (0.30)
上気道感染	3 (0.11)	-	3 (0.11)	-	-	-
咽頭炎	2 (0.07)	-	2 (0.07)	-	-	-
急性副鼻腔炎	1 (0.04)	-	1 (0.04)	1 (0.30)	-	1 (0.30)
急性扁桃炎	1 (0.04)	1 (0.04)	-	1 (0.30)	1 (0.30)	-
口腔カンジダ症	1 (0.04)	-	1 (0.04)	1 (0.30)	-	1 (0.30)
歯周炎	1 (0.04)	-	1 (0.04)	1 (0.30)	-	1 (0.30)
爪囲炎	1 (0.04)	-	1 (0.04)	1 (0.30)	-	1 (0.30)

事象名	24 週			52 週		
	全体	重篤	非重篤	全体	重篤	非重篤
毛包炎	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
扁桃炎	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
膀胱炎	2 (0.07)	—	2 (0.07)	—	—	—
ヘルペスウイルス感染	—	—	—	1 (0.30)	—	1 (0.30)
マイコプラズマ感染	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
胃腸炎	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
化膿	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
感染性皮膚嚢腫	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
肝膿瘍	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
気管支肺炎	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
結核性胸膜炎	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
口腔ヘルペス	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
細気管支炎	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
細菌性肺炎	—	—	—	1 (0.30)	1 (0.30)	—
耳感染	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
腎盂腎炎	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
足部白癬	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
単純ヘルペス	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
敗血症	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
肺炎球菌性肺炎	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
肺感染	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
癩風	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
良性、悪性および詳細不明 の新生物（嚢胞およびポリ プを含む）	6 (0.21)	6 (0.21)	—	1 (0.30)	—	1 (0.30)
リンパ腫	4 (0.14)	4 (0.14)	—	—	—	—
結腸癌	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
肺の悪性新生物	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
非ホジキンリンパ腫	—	—	—	1 (0.30)	—	1 (0.30)
血液およびリンパ系障害	15 (0.53)	2 (0.07)	13 (0.46)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
白血球減少症	4 (0.14)	—	4 (0.14)	—	—	—
汎血球減少症	3 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.07)	—	—	—
貧血	3 (0.11)	—	3 (0.11)	—	—	—
リンパ球減少症	2 (0.07)	—	2 (0.07)	—	—	—
低色素性貧血	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
リンパ節症	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
骨髄機能不全	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
鉄欠乏性貧血	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
播種性血管内凝固	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
代謝および栄養障害	7 (0.25)	1 (0.04)	6 (0.21)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
食欲減退	5 (0.18)	—	5 (0.18)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
脂質異常症	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
低ナトリウム血症	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
精神障害	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
睡眠障害	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
神経系障害	4 (0.14)	—	4 (0.14)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
頭痛	2 (0.07)	—	2 (0.07)	—	—	—
浮動性めまい	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
末梢性ニューロパチー	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—

事象名	24週			52週		
	全体	重篤	非重篤	全体	重篤	非重篤
耳および迷路障害	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
耳鳴	—	—	—	1 (0.30)	—	1 (0.30)
突発難聴	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
血管障害	2 (0.07)	1 (0.04)	1 (0.04)	1 (0.30)	1 (0.30)	—
深部静脈血栓症	1 (0.04)	1 (0.04)	—	1 (0.30)	1 (0.30)	—
高血圧	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (1.52)	10 (0.35)	33 (1.16)	21 (6.27)	3 (0.90)	18 (5.37)
上気道の炎症	17 (0.60)	—	17 (0.60)	13 (3.88)	—	13 (3.88)
間質性肺疾患	12 (0.42)	7 (0.25)	5 (0.18)	2 (0.60)	1 (0.30)	1 (0.30)
咳嗽	5 (0.18)	—	5 (0.18)	2 (0.60)	—	2 (0.60)
喘息	1 (0.04)	—	1 (0.04)	2 (0.60)	—	2 (0.60)
咽頭障害	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
呼吸困難	2 (0.07)	—	2 (0.07)	—	—	—
肺塞栓症	1 (0.04)	1 (0.04)	—	1 (0.30)	1 (0.30)	—
鼻漏	2 (0.07)	—	2 (0.07)	—	—	—
器質性肺炎	—	—	—	1 (0.30)	1 (0.30)	—
胸膜炎	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
口腔咽頭痛	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
湿性咳嗽	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
肺腫瘍	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
鼻閉	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
胃腸障害	87 (3.07)	2 (0.07)	85 (3.00)	17 (5.07)	—	17 (5.07)
口内炎	36 (1.27)	—	36 (1.27)	3 (0.90)	—	3 (0.90)
悪心	26 (0.92)	—	26 (0.92)	9 (2.69)	—	9 (2.69)
腹部不快感	5 (0.18)	—	5 (0.18)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
嘔吐	3 (0.11)	—	3 (0.11)	2 (0.60)	—	2 (0.60)
上腹部痛	4 (0.14)	—	4 (0.14)	—	—	—
アフタ性口内炎	2 (0.07)	—	2 (0.07)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
胃炎	2 (0.07)	—	2 (0.07)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
下痢	3 (0.11)	—	3 (0.11)	—	—	—
胃潰瘍	2 (0.07)	—	2 (0.07)	—	—	—
口の錯感覚	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
口唇炎	2 (0.07)	—	2 (0.07)	—	—	—
腸炎	2 (0.07)	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—
胃腸障害	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
口腔粘膜びらん	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
十二指腸潰瘍	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
肝胆道系障害	271 (9.55)	1 (0.04)	270 (9.51)	46 (13.73)	—	46 (13.73)
肝機能異常	213 (7.51)	—	213 (7.51)	36 (10.75)	—	36 (10.75)
肝障害	57 (2.01)	1 (0.04)	56 (1.97)	10 (2.99)	—	10 (2.99)
薬物性肝障害	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
皮膚および皮下組織障害	23 (0.81)	1 (0.04)	22 (0.78)	4 (1.19)	—	4 (1.19)
発疹	8 (0.28)	—	8 (0.28)	—	—	—
脱毛症	7 (0.25)	—	7 (0.25)	—	—	—
湿疹	3 (0.11)	—	3 (0.11)	2 (0.60)	—	2 (0.60)
中毒性皮膚疹	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
皮膚潰瘍	2 (0.07)	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—
ざ瘡	—	—	—	1 (0.30)	—	1 (0.30)
そう痒症	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
脂漏性皮膚炎	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
蕁麻疹	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—

事象名	24 週			52 週		
	全体	重篤	非重篤	全体	重篤	非重篤
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.14)	—	4 (0.14)	—	—	—
関節痛	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
頸部痛	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
骨炎	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
四肢痛	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
全身性エリテマトーデス	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
背部痛	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
腎および尿路障害	2 (0.07)	1 (0.04)	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
急性腎不全	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
腎機能障害	—	—	—	1 (0.30)	—	1 (0.30)
蛋白尿	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (0.85)	2 (0.07)	22 (0.78)	6 (1.79)	1 (0.30)	5 (1.49)
倦怠感	14 (0.49)	—	14 (0.49)	5 (1.49)	—	5 (1.49)
発熱	6 (0.21)	2 (0.07)	4 (0.14)	1 (0.30)	1 (0.30)	—
異常感	4 (0.14)	—	4 (0.14)	—	—	—
臨床検査	122 (4.30)	2 (0.07)	120 (4.23)	26 (7.76)	—	26 (7.76)
白血球数減少	28 (0.99)	1 (0.04)	27 (0.95)	6 (1.79)	—	6 (1.79)
肝酵素上昇	16 (0.56)	—	16 (0.56)	10 (2.99)	—	10 (2.99)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (0.74)	—	21 (0.74)	3 (0.90)	—	3 (0.90)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (0.60)	—	17 (0.60)	3 (0.90)	—	3 (0.90)
リンパ球数減少	11 (0.39)	—	11 (0.39)	3 (0.90)	—	3 (0.90)
肝機能検査異常	13 (0.46)	—	13 (0.46)	—	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.25)	—	7 (0.25)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
血小板数減少	7 (0.25)	1 (0.04)	6 (0.21)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (0.25)	—	7 (0.25)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
細胞マーカー増加	6 (0.21)	—	6 (0.21)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.11)	—	3 (0.11)	2 (0.60)	—	2 (0.60)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	3 (0.11)	—	3 (0.11)	—	—	—
血中クレアチニン増加	2 (0.07)	—	2 (0.07)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
血中 β-D-グルカン増加	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.30)	—	1 (0.30)
赤血球数減少	2 (0.07)	—	2 (0.07)	—	—	—
B 型肝炎表面抗原陽性	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
C 型肝炎 RNA 増加	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.04)	1 (0.04)	—	—	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
血圧上昇	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
血小板数増加	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
血中ビリルビン増加	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
血中乳酸脱水素酵素異常	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
血中尿素増加	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
好中球数減少	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
白血球数増加	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—
平均赤血球容積異常	1 (0.04)	—	1 (0.04)	—	—	—

MedDRA/J16.1 の PT で集計した。

◆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

1) 使用成績調査

患者背景要因		対象症例数	副作用			検定結果		
			発現症例数	発現件数	発現症例率			
既往歴	有	872	196	294	22.48%	Fisher p=0.000		
	無	2,752	460	616	16.72%			
	不明・未記載	215	59	79	27.44%			
合併症	有	1,244	281	404	22.59%	Fisher p=0.000		
	無	2,592	433	584	16.71%			
	不明・未記載	3	1	1	33.33%			
合併症	有	1,244	281	404	22.59%	Fisher p=0.000		
	無	2,592	433	584	16.71%			
	不明・未記載	3	1	1	33.33%			
	内訳	肝機能障害	有	100	26	36	26.00%	Fisher p=0.067
			無	3,736	688	952	18.42%	
	腎機能障害	有	87	25	47	28.74%	Fisher p=0.018	
		無	3,749	689	941	18.38%		
	造血器障害	有	129	38	60	29.46%	Fisher p=0.003	
		無	3,707	676	928	18.24%		
	体腔液の貯留	有	10	2	3	20.00%	Fisher p=1.000	
無		3,826	712	985	18.61%			
Stage	I	545	114	160	20.92%	χ^2 検定 p=0.049		
	II	1,130	184	264	16.28%			
	III	1,261	232	310	18.40%			
	IV	882	180	248	20.41%			
	不明・未記載	21	5	7	23.81%	—		
Class	1	522	90	133	17.24%	χ^2 検定 p=0.482		
	2	2,616	479	645	18.31%			
	3	637	131	186	20.57%			
	4	45	9	17	20.00%			
	不明・未記載	19	6	8	31.58%	—		
関節リウマチ手術歴	有	727	149	213	20.50%	Fisher p=0.169		
	無	3,063	559	768	18.25%			
	不明・未記載	49	7	8	14.29%			
計		3,839	715	989	18.62%	—		

Fisher : Fisher's exact test

2) 特定使用成績調査：要因別（患者背景）の副作用発現率（24週・52週）

背景因子		24 週		52 週	
		症例数	副作用発現 症例数 (%)	症例数	副作用発現 症例数 (%)
対象症例数		2,838	608 (21.42)	335	119 (35.52)
性別	男	659	135 (20.49)	73	30 (41.10)
	女	2,176	472 (21.69)	262	89 (33.97)
	不明	3	1 (33.33)	0	—
年齢 (調査開始時)	15 歳以上 65 歳未満	2,014	445 (22.10)	246	89 (36.18)
	65 歳以上	804	154 (19.15)	89	30 (33.71)
	不明	20	9 (45.00)	0	—
関節リウマチ 罹病期間 (調査開始時)	6 ヶ月未満	219	72 (32.88)	32	14 (43.75)
	6 ヶ月以上 2 年未満	553	151 (27.31)	66	33 (50.00)
	2 年以上 5 年未満	496	97 (19.56)	65	16 (24.62)
	5 年以上 10 年未満	480	95 (19.79)	60	14 (23.33)
	10 年以上 15 年未満	304	65 (21.38)	27	14 (51.85)
	15 年以上 20 年未満	144	23 (15.97)	21	5 (23.81)
	20 年以上	220	51 (23.18)	21	8 (38.10)
	不明	422	54 (12.80)	43	15 (34.88)
関節リウマチ Stage (調査開始時)	I	695	196 (28.20)	93	35 (37.63)
	II	948	194 (20.46)	116	43 (37.07)
	III	613	102 (16.64)	52	17 (32.69)
	IV	524	107 (20.42)	56	18 (32.14)
	不明	58	9 (15.52)	18	6 (33.33)
関節リウマチ Class (調査開始時)	1	794	178 (22.42)	108	40 (37.04)
	2	1,641	351 (21.39)	162	57 (35.19)
	3	301	61 (20.27)	26	11 (42.31)
	4	16	4 (25.00)	1	0
	不明	86	14 (16.28)	38	11 (28.95)
腎糸球体濾過量 (eGFR) [a] (調査開始時)	30mL/分未満	9	3 (33.33)	2	0
	30mL/分以上 60mL/分未満	428	110 (25.70)	53	25 (47.17)
	60mL/分以上	1,317	299 (22.70)	197	63 (31.98)
	不明	1,084	196 (18.08)	83	31 (37.35)
CKD のステージ 分類 [b] (調査開始時)	1	1,011	205 (20.28)	127	38 (29.92)
	2	1,303	305 (23.41)	167	63 (37.72)
	3	159	45 (28.30)	16	8 (50.00)
	4	0	—	0	—
	5	1	0	0	—
	不明	364	53 (14.56)	25	10 (40.00)
アルブミン値 (調査開始時)	3.0g/dL 未満	23	9 (39.13)	4	0
	3.0g/dL 以上	1879	438 (23.31)	277	102 (36.82)
	不明	936	161 (17.20)	54	17 (31.48)
BMI [c] (調査開始時)	低体重 (18.5 未満)	198	42 (21.21)	30	12 (40.00)
	普通体重 (18.5 以上 25.0 未満)	1,281	301 (23.50)	189	65 (34.39)
	肥満 1 度 (25.0 以上 30.0 未満)	293	70 (23.89)	40	14 (35.00)
	肥満 2 度 (30.0 以上 35.0 未満)	47	9 (19.15)	3	1 (33.33)
	肥満 3 度 (35.0 以上 40.0 未満)	8	1 (12.50)	0	—
	肥満 4 度 (40.0 以上)	6	3 (50.00)	1	1 (100.00)
	不明	1,005	182 (18.11)	72	26 (36.11)

[a]Cockcroft-Gault の式により算出

[b]日本腎臓学会基準（2009）により算出

[c]日本肥満学会（2000）の基準に従う

背景因子		24 週		52 週	
		症例数	副作用発現 症例数 (%)	症例数	副作用発現 症例数 (%)
調査開始時までの MTX 使用期間	2 ヲ月未満	240	83 (34.58)	40	22 (55.00)
	2 ヲ月以上 4 ヲ月未満	346	100 (28.90)	44	17 (38.64)
	4 ヲ月以上 6 ヲ月未満	151	36 (23.84)	24	10 (41.67)
	6 ヲ月以上 1 年未満	254	61 (24.02)	32	16 (50.00)
	1 年以上 2 年未満	327	72 (22.02)	40	11 (27.50)
	2 年以上 3 年未満	220	31 (14.09)	29	8 (27.59)
	3 年以上 4 年未満	171	25 (14.62)	21	6 (28.57)
	4 年以上 5 年未満	129	19 (14.73)	9	4 (44.44)
	5 年以上 6 年未満	107	20 (18.69)	11	3 (27.27)
	6 年以上 7 年未満	74	10 (13.51)	8	1 (12.50)
	7 年以上 8 年未満	65	10 (15.38)	3	1 (33.33)
	8 年以上 9 年未満	59	7 (11.86)	1	0
	9 年以上 10 年未満	28	5 (17.86)	3	2 (66.67)
	10 年以上	103	17 (16.50)	10	2 (20.00)
不明	550	108 (19.64)	59	16 (27.12)	
本剤投与量 (1 週間平均)	8mg 以下	26	21 (80.77)	9	7 (77.78)
	8mg 超 10mg 以下	1,764	368 (20.86)	173	64 (36.99)
	10mg 超 12mg 以下	789	165 (20.91)	107	34 (31.78)
	12mg 超 14mg 以下	168	40 (23.81)	25	8 (32.00)
	14mg 超 16mg 以下	90	14 (15.56)	21	6 (28.57)
	16mg 超 ^{注)}	1	0	0	—
	12mg 以下	2,579	554 (21.48)	289	105 (36.33)
	12mg 超	259	54 (20.85)	46	14 (30.43)
本剤の 1 週あたり 最大投与量	10mg	1,752	361 (20.61)	171	60 (35.09)
	12mg	774	176 (22.74)	110	40 (36.36)
	14mg	170	48 (28.24)	21	8 (38.10)
	16mg	140	22 (15.71)	33	11 (33.33)
	16mg 超 ^{注)}	2	1 (50.00)	0	—
本剤投与期間 (調査開始以降)	4 週未満	6	3 (50.00)	0	—
	4 週以上 8 週未満	47	13 (27.66)	3	1 (33.33)
	8 週以上 12 週未満	43	16 (37.21)	8	1 (12.50)
	12 週以上 16 週未満	42	18 (42.86)	8	3 (37.50)
	16 週以上 20 週未満	32	18 (56.25)	2	1 (50.00)
	20 週以上 24 週未満	68	38 (55.88)	5	3 (60.00)
	24 週以上 28 週未満	2,600	502 (19.31)	8	6 (75.00)
	28 週以上 32 週未満	—	—	8	3 (37.50)
	32 週以上 36 週未満	—	—	5	2 (40.00)
	36 週以上 40 週未満	—	—	5	2 (40.00)
	40 週以上 44 週未満	—	—	6	2 (33.33)
	44 週以上 48 週未満	—	—	4	0
	48 週以上 52 週未満	—	—	7	6 (85.71)
52 週以上	—	—	266	89 (33.46)	
生物製剤の併用 ^{a)}	無	2,100	464 (22.10)	241	89 (36.93)
	有	738	144 (19.51)	94	30 (31.91)
	調査開始前から使用	486	82 (16.87)	42	8 (19.05)
	調査開始後から開始	252	62 (24.60)	52	22 (42.31)
	不明	0	—	0	—

a) 症例数は、副作用発現後に併用開始した症例を除いて集計した。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

背景因子		24 週		52 週	
		症例数	副作用発現 症例数 (%)	症例数	副作用発現 症例数 (%)
併用された生物製剤の内訳 ^{a)}	エタネルセプト (遺伝子組換)	260	48 (18.46)	35	13 (37.14)
	インフリキシマブ (遺伝子組換)	194	33 (17.01)	22	8 (36.36)
	アダリムマブ (遺伝子組換)	138	30 (21.74)	15	3 (20.00)
	トシリズマブ (遺伝子組換)	82	21 (25.61)	13	4 (30.77)
	アバタセプト (遺伝子組換)	57	6 (10.53)	10	2 (20.00)
	ゴリムマブ (遺伝子組換)	45	6 (13.33)	9	4 (44.44)
	その他	10	5 (50.00)	1	1 (100.00)
生物製剤併用期間 ^{a)}	0.5 年未満	508	138 (27.17)	29	14 (48.28)
	0.5 年以上 1 年未満	223	5 (2.24)	35	12 (34.29)
	1 年以上 3 年未満	5	0	28	2 (7.14)
	3 年以上	0	—	0	—
	不明	2	1 (50.00)	2	2 (100.00)
本剤投与量 (1 週間平均) (生物製剤併用 なし症例)	8mg 以下	21	18 (85.71)	7	5 (71.43)
	8mg 超 10mg 以下	1,306	283 (21.67)	129	53 (41.09)
	10mg 超 12mg 以下	587	122 (20.78)	82	25 (30.49)
	12mg 超 14mg 以下	118	30 (25.42)	15	4 (26.67)
	14mg 超 16mg 以下	67	11 (16.42)	8	2 (25.00)
	16mg 超 ^{注)}	1	0	0	—
	12mg 以下	1,914	423 (22.10)	218	83 (38.07)
	12mg 超	186	41 (22.04)	23	6 (26.09)
本剤投与量 (1 週間平均) (生物製剤併用 あり症例) ^{a)}	8mg 以下	5	3 (60.00)	2	2 (100.00)
	8mg 超 10mg 以下	458	85 (18.56)	44	11 (25.00)
	10mg 超 12mg 以下	202	43 (21.29)	25	9 (36.00)
	12mg 超 14mg 以下	50	10 (20.00)	10	4 (40.00)
	14mg 超 16mg 以下	23	3 (13.04)	13	4 (30.77)
	16mg 超 ^{注)}	0	—	0	—
	12mg 以下	665	131 (19.70)	71	22 (30.99)
	12mg 超	73	13 (17.81)	23	8 (34.78)
	不明	0	—	0	—
調査開始前 から生物製剤を 使用していた 症例における 本剤投与量 (1 週間平均)	8mg 以下	4	2 (50.00)	0	—
	8mg 超 10mg 以下	309	50 (16.18)	20	3 (15.00)
	10mg 超 12mg 以下	134	26 (19.40)	13	4 (30.77)
	12mg 超 14mg 以下	27	3 (11.11)	4	0
	14mg 超 16mg 以下	12	1 (8.33)	5	1 (20.00)
	16mg 超 ^{注)}	0	—	0	—
	12mg 以下	447	78 (17.45)	33	7 (21.21)
	12mg 超	39	4 (10.26)	9	1 (11.11)

a) 症例数は、副作用発現後に併用開始した症例を除いて集計した。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

背景因子		24 週		52 週	
		症例数	副作用発現 症例数 (%)	症例数	副作用発現 症例数 (%)
調査開始後に 生物製剤を開 始した症例に おける本剤投 与量 ^{a)} (1 週間平均)	8mg 以下	1	1 (100.00)	2	2 (100.00)
	8mg 超 10mg 以下	149	35 (23.49)	24	8 (33.33)
	10mg 超 12mg 以下	68	17 (25.00)	12	5 (41.67)
	12mg 超 14mg 以下	23	7 (30.43)	6	4 (66.67)
	14mg 超 16mg 以下	11	2 (18.18)	8	3 (37.50)
	16mg 超 ^{注)}	0	—	0	—
	12mg 以下	218	53 (24.31)	38	15 (39.47)
	12mg 超	34	9 (26.47)	14	7 (50.00)
生物製剤の併 用開始時期 ^{a)} (調査開始後から 開始した症例)	4 週未満	29	7 (24.14)	6	4 (66.67)
	4 週以上 8 週未満	69	21 (30.43)	13	4 (30.77)
	8 週以上 12 週未満	53	18 (33.96)	6	2 (33.33)
	12 週以上 16 週未満	47	8 (17.02)	7	4 (57.14)
	16 週以上 20 週未満	28	4 (14.29)	4	2 (50.00)
	20 週以上 24 週未満	22	3 (13.64)	1	1 (100.00)
	24 週以上 28 週未満	4	1 (25.00)	4	3 (75.00)
	28 週以上 32 週未満			4	1 (25.00)
	32 週以上 36 週未満			0	—
	36 週以上 40 週未満			1	0
	40 週以上 44 週未満			0	—
	44 週以上 48 週未満			2	1 (50.00)
	48 週以上 52 週未満			1	0
52 週以上			3	0	
葉酸製剤の併用 ^{a)}	無	545	112 (20.55)	24	9 (37.50)
	有	2,293	496 (21.63)	311	110 (35.37)
ステロイド剤 の併用 ^{a)}	無	1,465	322 (21.98)	163	54 (33.13)
	有	1,371	286 (20.86)	171	65 (38.01)
	不明	2	0	1	0

a) 症例数は、副作用発現後に併用開始した症例を除いて集計した。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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>

血中薬物濃度の測定法には種々の方法（FPIA 法、EMIT 法、DHFR を用いた酵素法など）があるが、酵素法の測定原理は細菌（*L. casei*）から抽出した DHFR がメトトレキサートによって阻害される程度に基づいている。従って、トリメトプリムが併用された患者の検体では、相加効果により見かけ上、メトトレキサート濃度が上昇し実際の濃度以上の数値となる。そのため、酵素法で測定する場合は、メトトレキサートの正確な濃度を知るためにトリメトプリムの投与を中止するか、トリメトプリムを併用する場合は他の方法で測定するなどの注意を必要とする。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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>

米国のメトトレキサート製剤の添付文書の記載を参考とし、国内及び海外における過量投与の報告に基づき、記載した。

処置としては、本剤及び代謝物が尿細管に析出することを予防し、排泄を促進するため、水分補給と尿のアルカリ化を行う。また、抗葉酸代謝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）の投与を考慮する。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 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ある。
- 14.1.2 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>

- 14.1.1 日薬連発第240号(平成8年3月27日付)に基づき、PTP誤飲対策のための注意を喚起した。
- 14.1.2 抗生物質製剤のカプセル、錠剤にある記載で、本剤も同様の危険性が考えられることから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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。[8.9参照]
- 15.1.2 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>

- 15.1.1 本剤の投与中に発現したリンパ増殖性疾患が、本剤の投与中止により消退したとの報告があることから記載した。
- 15.1.2 海外において、他の抗悪性腫瘍剤やステロイド剤により、免疫機能が抑制された患者にワクチン接種を実施したときに抗体反応が欠如したとの報告があることから一般的な注意として記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

15.2.3 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。肺胞腔内に滲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。

<解説>

「IX-2. (7) その他の特殊毒性」の項参照

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理作用として中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、自律神経系、肝機能、腎機能に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた。

試験項目	動物	実験方法	実験結果
呼吸・循環器系	ビーグル犬 (雄)	1、3、10mg/kg で静脈内注射	10mg/kg で心拍数及び総頸動脈血流量の軽微な減少が認められた。
平滑筋・自律神経系 摘出回腸	Hartley モルモット (雄)	<i>in vitro</i> にて 0.2、2、20、200 μ M 滴下	2 μ M から用量依存的に一過性な基線の上昇が認められた。

〈参考〉代謝物 (7-OH-MTX) の一般薬理

試験項目	動物	実験方法	実験結果
平滑筋・自律神経系 摘出回腸	Hartley モルモット (雄)	<i>in vitro</i> にて 0.2、2、20、200 μ M 滴下	20 μ M 以上で一過性の自動運動 (振幅) 亢進が認められた。

(3) 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

急性毒性 (LD₅₀、mg/kg)

種	マウス	ラット
投与経路		
経口	146	135~225
腹腔内	85~103	6~25
静脈内	65~70	—

(2) 反復投与毒性試験

ラット亜急性毒性

投与方法	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	性	死亡出現量 (mg/kg/day)	死亡日	LD ₅₀ (mg/kg)
1 ヶ月連続投与 (1 日 1 回)	静脈内	0.02~2.5	雄・雌	0.5	720	—
15 日連続投与 (12 時間毎)	腹腔内	0.063~0.631	雌	0.159	725	0.217

メトトレキサートの投与間隔を短くして投与すると、低用量で死亡の出現がみられた。一般症状として粗毛、軟便、下腹部の汚れ、行動性の低下、可視粘膜・皮膚の蒼白化等が認められた。組織学的検査では死亡例に胃及び腸粘膜の萎縮及び変形、胸腺、脾、腸間膜リンパ節のリンパ組織の退縮、骨髓実質細胞の減少、肝細胞の萎縮、肝、脾及び投与部位（尾）の菌塊の存在と尾静脈周囲の出血が認められた。生存例では 0.1mg/kg/日以上で、骨髓実質細胞の減少及びリンパ組織の退縮などが認められた。

慢性毒性試験

動物	投与方法	投与量	実験結果
イヌ	経口（カプセル）12 時間 間隔 3 回/週×26 週間 回復 4 週間	0.04、0.12、0.36mg/kg/回 (0.12、0.36、1.08mg/kg/週)	無毒性量 <0.04mg/kg/回

全ての薬物投与群において、水様便、粘液便及びタール状便等の消化管毒性症状が観察され、血清中トランスアミナーゼ活性の高値が散見された。0.36mg/kg/回群において、消化管障害が原因とみられる死亡が 6 例中 1 例みられ、組織学的な骨髓及びリンパ抑制が散見された。0.12mg/kg/回以上の群においては、赤血球パラメータの低値がみられた。これらの毒性学的変化は 4 週間の休薬で消失する可逆性のものであった。薬物の血漿中濃度は投与量の増加に伴い増加し、投与の反復による蓄積性は観察されなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胎児試験

メトトレキサートの0.3、0.5、0.7、2.5、5、10、25、50mg/kgを妊娠10日目のマウスに1回腹腔内投与した実験では、10mg/kg以上の群に死亡胎児の増加がみられ、25mg/kg以上の投与群では欠指症及び口蓋裂の増加が認められている⁵²⁾。

2) 変異誘発試験

交配前の雄マウスにメトトレキサート0.1mg/kgを5日間腹腔内投与し、無処理の雌と交配しても、特異的な優性致死誘導や、着床受精卵減少は認められず、精子形成期におよぼす影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 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。

2) 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。

3) 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。肺胞腔内に滲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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リウマトレックスカプセル 2mg

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）

有効成分：日局 メトトレキサート

劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（最終年月を外箱等に記載）

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：指導箋、患者冊子（「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：注射用メソトレキサート 5mg・50mg、メソトレキサート点滴静注液 200mg・1000mg、メソトレキサート錠 2.5mg

同 効 薬：リマチル錠 50mg・100mg、アザルフィジン EN 錠 250mg・500mg、オーラノフィン錠 3mg、シオゾール注 10mg・25mg、メタルカプターゼカプセル 50mg・100mg などの抗リウマチ剤、エンブレル皮下注用 10mg・25mg、エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL・50mg シリンジ 1.0mL、エンブレル皮下注 25mg ペン 0.5mL・50mg ペン 1.0mL、エンブレル皮下注 25mg クリックワイズ用 0.5mL・50mg クリックワイズ用 1.0mL、レミケード点滴静注用 100、ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL・40mg シリンジ 0.4mL・80mg シリンジ 0.8mL、ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL・80mg ペン 0.8mL、アクテムラ点滴静注用 80mg・200mg・400mg、アクテムラ皮下注 162mg シリンジ、アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター、シンポニー皮下注 50mg シリンジ、シンポニー皮下注 50mg オートインジェクター、シムジア皮下注 200 mg シリンジ、シムジア皮下注 200 mg オートクリックス、オレンシア点滴静注用 250mg

7. 国際誕生年月日

1953年12月7日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リウマトレックス カプセル2mg	1999年 3月12日	21100AMZ00247	1999年 5月 7日	1999年 8月 2日

9. 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

2008年9月24日「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」の効能又は効果、用法及び用量追加

2011年2月23日「関節リウマチ」の効能又は効果、用法及び用量変更

2019年3月26日「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」の効能又は効果、用法及び用量追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表：2006年12月26日（2006年10月18日の医薬品第一部会にて報告された。）

再審査結果内容：区分3（カテゴリー1）薬事法第14条第2項各号に掲げる承認拒否事由のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

関節リウマチ 4年：1999年3月12日～2003年3月11日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
リウマトレックス カプセル2mg	3999016M1021	3999016M1021	108860102	610432016

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Liegler DG, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1969 ; 10 (6) : 849-857 (PMID : 5349626)
- 2) 松岡 初文ほか : 臨床血液. 1986 ; 27 (10) : 1856-1861 (PMID : 3469425)
- 3) 柏崎 禎夫ほか : 炎症. 1996 ; 16 (6) : 437-458
- 4) 田中 栄一ほか : リウマチ科. 2010 ; 44 (5) : 515-519
- 5) 酒井 良子ほか : リウマチ科. 2010 ; 44 (5) : 520-524
- 6) 當間 重人 : リウマチ科. 2010 ; 44 (5) : 525-533
- 7) O'Meara AML, et al. : J Immunopharmacol. 1985 ; 7 (2) : 235-245 (PMID : 4031510)
- 8) Rosenthal GJ, et al. : Int J Immunopharmacol. 1987 ; 9 (7) : 793-801 (PMID : 2962953)
- 9) Hirata S, et al. : Arthritis Rheum. 1989 ; 32 (9) : 1065-1073 (PMID : 2476134)
- 10) 佐京 かつみほか : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 451-457
- 11) 佐京 かつみほか : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 443-450
- 12) Cronstein BN, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1991 ; 88 (6) : 2441-2445 (PMID : 2006182)
- 13) Sperling RI, et al. : Arthritis Rheum. 1992 ; 35 (4) : 376-384 (PMID : 1314609)
- 14) Hu SK, et al. : J Rheumatol. 1988 ; 15 (2) : 206-209 (PMID : 3129560)
- 15) Firestein GS, et al. : Arthritis Rheum. 1994 ; 37 (2) : 193-200 (PMID : 8129774)
- 16) 四方 義幸ほか : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 425-436
- 17) Ridge SC, et al. : J Rheumatol. 1986 ; 13 (5) : 895-898 (PMID : 3102727)
- 18) 四方 義幸ほか : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 437-442
- 19) Welles WL, et al. : J Rheumatol. 1985 ; 12 (5) : 904-906 (PMID : 4087270)
- 20) Freeman MV, : J Pharmacol Exp Ther. 1958 ; 122 (1) : 154-162 (PMID : 13502840)
- 21) Hamilton RA, et al. : J Rheumatol. 1995 ; 22 (4) : 630-632 (PMID : 7791153)
- 22) Ahern M, et al. : J Rheumatol. 1988 ; 15 (9) : 1356-1360 (PMID : 3199396)
- 23) Shapiro WR, et al. : N Engl J Med. 1975 ; 293 (4) : 161-166 (PMID : 806016)
- 24) Johns DG, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1972 ; 112 (7) : 978-980 (PMID : 5042796)
- 25) Henderson ES, et al. : Cancer Res. 1965 ; 25 (7) : 1018-1024 (PMID : 4284746)
- 26) Kremer JM, et al. : Arthritis Rheum. 1986 ; 29 (7) : 832-835 (PMID : 2427090)
- 27) Bologna C, et al. : Arthritis Rheum. 1994 ; 37 (12) : 1770-1773 (PMID : 7986223)
- 28) Herman RA, et al. : J Pharm Sci. 1989 ; 78 (2) : 165-171 (PMID : 2715941)
- 29) Anderson LL, et al. : Cancer Res. 1970 ; 30 (5) : 1344-1348 (PMID : 5426936)
- 30) Taylor JR, et al. : Arch Dermatol. 1977 ; 113 (5) : 588-591 (PMID : 856048)
- 31) Claudepierre P, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 1994 ; 32 (3) : 113-115 (PMID : 8205370)
- 32) Claudepierre P, et al. : Biochem Pharmacol. 1994 ; 47 (2) : 415-417 (PMID : 8304986)
- 33) 藤田 浩 : 抗癌剤の薬理動態 メディカルレビュー社. 1986 ; 37
- 34) Ahmad S, et al. : Arch Intern Med. 1978 ; 138 (7) : 1146-1147 (PMID : 666479)
- 35) 山本 富雄ほか : 日本腎臓学会誌. 1987 ; 29 (12) : 1555
- 36) Kevat SG, et al. : Aust NZ J Med. 1988 ; 18 (5) : 697-700 (PMID : 3245825)
- 37) 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. 2007 : 1-15
- 38) 山崎 聡士ほか : 九州リウマチ. 2010 ; 30 (1) : 43-48
- 39) Williams CA, et al. : Arthritis Rheum. 1995 ; 38 (Suppl.) : S204
- 40) van Ede AE, et al. : Arthritis Rheum. 2001 ; 44 (7) : 1515-1524 (PMID : 11465701)

- 41) Visser K, et al. : Ann Rheum Dis. 2009 ; 68 (7) : 1086-1093 (PMID : 19033291)
- 42) Saravanan V, et al. : Rheumatology (Oxford) . 2004 ; 43 (2) : 143-147 (PMID : 12923285)
- 43) Dawson JK, et al. : Br J Rheumatol. 1998 ; 37 (7) : 807 (PMID : 9714372)
- 44) Basin KS, et al. : J Rheumatol. 1991 ; 18 (4) : 609-610 (PMID : 2066953)
- 45) Dalle JH, et al. : J Pediatr Hematol Oncol. 2002 ; 24 (4) : 321-322 (PMID : 11972105)
- 46) Chan J, et al. : Ann Pharmacother. 2004 ; 38 (7-8) : 1206-1211 (PMID : 15187208)
- 47) Santucci R, et al. : Anticancer Res. 2010 ; 30 (3) : 963-965 (PMID : 20393020)
- 48) Santucci R, et al. : Anticancer Res. 2010 ; 30 (9) : 3807-3810 (PMID : 20944174)
- 49) Joerger M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2006 ; 62 (1) : 71-80 (PMID : 16842380)
- 50) Suzuki K, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2009 ; 67 (1) : 44-49 (PMID : 19076159)
- 51) 社内資料：副作用発現状況一覧表（再審査終了時） [L70010001741]
- 52) Skalko RG, et al. : Teratology. 1974 ; 9 (2) : 159-163 (PMID : 4824746)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年7月現在、MTXは英国、欧州、オーストラリア及び米国^{*}等で承認されている。

^{*}米国においてMTXの経口剤は他社が販売している。

カナダの添付文書概略

国名	カナダ
会社名	Pfizer Canada ULC
販売名	Methotrexate Tablets, USP
剤形・規格	Tablets・10mg
発売年月	2004年4月12日
効能又は効果	<p>腫瘍性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・絨毛癌：単剤又は他剤との併用による化学療法として ・急性リンパ芽球性白血病：維持療法として ・頭頸部癌：他の化学療法との併用 ・原発不明の転移：緩和的な併用化学療法として ・バーキットリンパ腫 ・小児リンパ腫の進行期（St. Jude's Children's Research Hospital 病期Ⅲ及びⅣ） ・菌状息肉症の進行例（皮膚T細胞リンパ腫） <p>疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）として、標準的治療で効果不十分な以下の疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重度の乾癬／乾癬性関節炎 ・重度の関節リウマチ（RA） ・重度の血清反応陰性関節炎 <p>乾癬の治療において、本剤は皮膚科医により確定診断された場合に限り、他の治療法で十分な効果が得られない重度で難治性の乾癬に限定して使用することができる。</p> <p>高齢者（65歳以上）：高齢者における臨床薬理試験は十分に検討されていない。高齢者では、肝及び腎機能が低下し、葉酸貯蔵量も減少しているため、比較的低用量での投与を考慮し、毒性の初期症状を注意深く監視すること。</p> <p>小児（18歳未満）：癌治療を除いて、小児における安全性及び有効性は確立していない。従って、小児患者には本剤をDMARDとして使用しないこと。</p>
用法及び用量	<p>投与に関する考慮事項</p> <p>腫瘍性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低用量での投与は、吸収が速く、有効な血清レベルが得られることから、錠剤での経口投与が望ましい場合が多い。 ・本剤は、腫瘍性疾患の治療に経験のある医師のみが投与できる。悪性腫瘍に関する文献に報告されている代表的な投与量を次項に示す。 <p>乾癬及び関節リウマチ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者には本剤の危険性を十分に説明し、常に医師が監視すべきである。 ・すべての投与スケジュールは、個々の患者に合わせて継続的に調整する必要がある。副作用に対する極端な感受性を検出するために、通常の投与スケジュールに入る前に試験用量を投与することができる。最大の骨髄抑制は通常7日から10日で起こる。

<p>用法及び用量 (続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師及び薬剤師は、推奨用量を毎週服用すること、推奨用量を間違えて服用すると致命的な毒性につながることを患者に対して強調する必要がある。 <p>推奨用量及び用量調整</p> <p>頭頸部癌</p> <p>MTX は再発・転移性疾患における標準療法であり、様々な用法及び用量で投与される。</p> <p>進行性の難治性疾患患者の寛解には、腎機能に問題がない場合、40～50mg/m²/週、又は 15～20mg/m²/隔週で経口投与し、軽度の毒性又は治療効果が得られるまで、1 週間単位で段階的に増量する。</p> <p>絨毛癌及び類似の絨毛性疾患</p> <p>1 コースを 5 日間とし、1 日 15～30mg を経口投与する。休薬期間は、通常、1 週間以上とし、忍容性と必要に応じて 3～5 回繰り返す。通常、治療効果は尿中絨毛性ゴナドトロピンホルモン (β-HCG) の 24 時間定量分析で評価される。β-HCG は、通常 3～4 コースで正常又は 50IU/24hr 未満に戻り、4～6 週間で測定可能な病変の完全消失に至る。β-HCG の正常化後は、MTX の 1～2 コースの投与が推奨される。各コースの前に、臨床評価を注意深く行うことが重要である。MTX と他の抗腫瘍薬の周期的併用療法が有用であることが報告されている。</p> <p>胞状奇胎は絨毛癌に先行する可能性があるため、MTX による予防的化学療法が推奨される。</p> <p>破壊性絨毛腺腫は、胞状奇胎の浸潤型と考えられている。本剤はこれらの疾患において、絨毛癌における推奨用量が用いられる。</p> <p>リンパ腫</p> <p>バーキットリンパ腫 I～II 期では MTX により寛解が延長した症例がある。推奨用量は、MTX 10～25mg/日を 4～8 日間経口投与し、III 期では通常 MTX と他の抗腫瘍剤が同時に投与される。全ステージとも休薬期間を 7～10 日挟み、数回のコースで治療を行う。III 期のリンパ肉腫では、MTX 0.625～2.5mg/kg/日と他の抗腫瘍剤との併用薬物療法に反応する可能性がある。</p> <p>組織学的に侵襲性のある限局性リンパ腫に対して、浸潤領域への放射線療法を併用又は非併用の一次療法として選択することができる。</p> <p>菌状息肉腫 (皮膚 T 細胞リンパ腫)</p> <p>MTX の治療を受けた最大 50% の患者に臨床効果が認められているが、化学療法は根治的ではない。</p> <p>2.5～10mg/日を数週間から数ヶ月間経口投与する。本剤の投与量の調整及び投与の中止は、患者の状態及び血液学的モニタリングに合わせて行う。</p> <p>白血病</p> <p>小児及び青年における急性リンパ芽球性白血病 (ALL) は、現在の化学療法に最もよく反応する。若年成人や高齢者では、臨床的寛解を得ることはより困難であり、早期の再発が一般的である。</p> <p>当初 MTX 単独又はステロイドとの併用療法が ALL 寛解導入に用いられていた。最近では、副腎皮質ステロイド療法は他の抗白血病薬との併用や MTX との周期的併用により、迅速かつ効果的な寛解をもたらすと考えられている。</p> <p>ALL 寛解導入として prednisone 60mg/m²/日と MTX 3.3mg/m²/日を併用すると、治療した患者の 50% に、通常 4～6 週間以内に寛解が得られる。他の薬剤と併用される MTX は、寛解維持のために選択される薬剤であると考えられる。寛解が達成され、支持療法により全般的な臨床的改善が得られた場合、維持療法として MTX 30mg/m²/週を 2 回に分割して経口投与する。再発した場合は、最初の寛解導入療法を繰り返すことにより、再び寛解を得ることができる。</p> <p>ALL の導入療法と維持療法には、様々な併用化学療法レジメンが使用されている。</p>
------------------------	---

用法及び用量
(続き)

乾癬

推奨開始用量：

- ・週1回の単回経口投与スケジュール：十分な効果が得られるまで、10～25mg/週を1週間に1回投与する。
- ・分割経口投与スケジュール：2.5mg～5.0mgを12時間間隔で3回投与し、毎週繰り返す。

各スケジュールにおける投与量は、最適な臨床効果を得るために調整することができるが、25mg/週を超えないこと。

最適な臨床効果が得られたら、投与スケジュールは可能な限り低い有効量に減らし、長い休息期間を設ける。

関節リウマチ

推奨開始用量：

- ・7.5mgを1週間に1回経口投与する。
- ・2.5mgを12時間間隔で3回経口投与し、毎週繰り返す。

各スケジュールにおける投与量は、最適な臨床効果を得るために調整することができるが、20mg/週を超えないこと。

通常、治療効果は3～6週間以内に現れ、さらに12週間以上継続する。治療上望ましい結果が得られたら、投与量を徐々に減らし、可能な限り低い有効量を維持する必要がある。最適な治療期間は不明であるが、長期的研究による限られたデータでは、治療を継続することにより、初期の臨床的改善が少なくとも2年間維持することが示されている。

特殊集団

腎機能障害

MTXは主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者では、薬剤の蓄積を防ぐために医療従事者が用量を調整する必要がある。下表は、腎機能障害患者における推奨開始用量である。各患者においてpK変動が大きいため、投与量をさらに調整する必要がある。本剤は重度の腎機能障害患者には禁忌である。

腎機能障害患者における用量調整

クレアチニンクリアランス (mL/min)	標準用量に対する割合 (%)
>80	全量
80	75
60	63
50	56
<50	代替療法を用いる

小児 (18歳未満)

小児における安全性及び有効性は、癌化学療法以外では確立していない。

高齢者 (65歳以上)

高齢者では、肝機能及び腎機能の低下、葉酸貯蔵量の減少が見られるため、比較的低い用量（特に関節リウマチや乾癬）を考慮すべきであり、これらの患者には毒性の初期徴候がないか注意深く観察すること。腎機能障害のある癌患者における減量については、上記の表を参照のこと。

服用忘れ

予定した服用時間を過ぎた場合は、医師に連絡すること。

(2019年12月)

英国の添付文書概略

国名	英国
会社名	Pfizer Limited
販売名	Maxtrex
剤形・規格	Tablets・2.5mg
承認年月	2002年8月13日
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・MTXは、葉酸拮抗剤であり、代謝拮抗型細胞毒性薬に分類される。 ・従来の治療に対して効果不十分又は忍容性のない重度、活動性、古典的又は確定的な関節リウマチの成人患者の治療 ・他の治療法に反応しない重度でコントロールできない乾癬の治療 ・急性白血病、非ホジキンリンパ腫、軟部組織及び骨原性肉腫、固形癌（特に乳癌、肺癌、頭頸部癌、膀胱癌、子宮頸部癌、卵巣癌、精巣癌）の退縮
用法及び用量	<p>MTXは、MTXの使用に関する専門知識と治療のリスクを十分に理解した医師によってのみ処方される。</p> <p>医師は、患者又はその介護者が週1回のレジメンを遵守できることを確認する必要がある。</p> <p><u>癌治療における用法及び用量</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>警告</p> <p>MTXを腫瘍性疾患の治療に使用する場合には、体表面積に応じて投与量を慎重に調整する必要がある。</p> </div> <p>誤った用量を投与された後、中毒による死亡例が報告されている。医療従事者及び患者には、毒性について十分な情報を提供する必要がある。</p> <p><u>経口投与</u></p> <p>特異な有害事象を検出するため、治療の1週間前に、5～10mgを非経口的に試験投与することが推奨される。</p> <p>連続5日間、30mg/m²を超えない低用量で投与する。その後骨髄を回復させるため、休薬期間は少なくとも2週間が推奨される。</p> <p>100mgを超える用量を投与する場合、注射用製剤を使用し、70mg/m²の用量を超える投与の場合、ロイコボリン（フォリン酸）の使用又は投与後24～48時間の血清中MTX濃度の測定が必要である。</p> <p>MTXを併用化学療法として投与する場合は、他の薬物成分の毒性を考慮して投与量を減らす必要がある。</p> <p><u>乾癬及び関節リウマチにおける用法及び用量</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>用法及び用量における重要な注意事項</p> <p>乾癬及び関節リウマチの治療において、Maxtrex錠（MTX）は、週1回のみ使用すること。誤ったMaxtrex錠（MTX）の用法及び用量は、死亡を含む重篤な副作用を引き起こす可能性がある。製品特性の概要を熟読すること。</p> </div> <p>医師は、服用する日を処方箋に明記すること。</p>

用法及び用量
(続き)

乾癬

治療を開始する前に、予期せぬ毒性作用を排除するため、患者に 2.5～5.0mg の試験用量の投与を推奨する。1 週間後、臨床検査値が正常であれば、治療を開始することができる。

通常、週 1 回 7.5～15mg を経口投与する。重度の乾癬の治療では、必要に応じて、1 週間の総投与量を 20～25mg に増やすことができる。投与量は、患者の状態と血液毒性に応じて調整すること。

関節リウマチ

従来の治療に対して効果不十分又は忍容性のない重度、活動性、古典的又は確定的な関節リウマチの成人患者には、週 1 回 7.5～15mg を経口投与する。必要に応じて、1 週間の総投与量を 20～25mg に増やすことができる。投与量は、患者の状態と血液毒性に応じて調整すること。

小児集団

小児の治療において現在有効なプロトコールに従うこと。小児における安全性及び有効性は、癌化学療法以外では確立していない。

高齢者への使用：

高齢の患者には十分注意して使用すること。年齢とともに肝機能及び腎機能が低下し、葉酸貯蔵量が減少するため、減量を検討すること。

腎機能障害患者への使用—用量調整：

MTX は主として腎臓から排泄されるため、腎機能障害のある患者には注意して使用すること。医療従事者は、薬剤の蓄積を防ぐために用量を調整する必要がある。下表は腎機能障害患者における推奨開始用量であるが、各患者において pK 変動が大きいため、用量をさらに調整する必要がある。

腎機能障害患者における MTX 100mg/m² 未満の用量調整

クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与量に対する割合 (%)
≥60	100
30～59	50
<30	投与不可

腎機能障害患者における MTX 100mg/m² 超の用量調整

クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与量に対する割合 (%)
>80	100
= ～80	75
= ～60	63
<60	投与不可

肝機能障害患者

現在又は過去に重大な肝疾患を有する患者 (特にアルコールによる場合) に対しては、可能な限り慎重に投与すること。

用法及び用量 (続き)	<p><u>第三スペース（胸水、腹水）を有する患者への使用</u> 第三スペースを有する患者では MTX の半減期が通常の 4 倍に延長されるため、MTX の減量又は投与の中止が必要となることがある。</p> <p><u>特記事項</u> 経口投与から非経口投与に変更する場合、経口投与後の MTX のバイオアベイラビリティが変動しているため、減量が必要となることがある。</p> <p><u>投与方法</u> 経口投与</p>
----------------	--

(2022 年 3 月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

4. 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

【用法及び用量】

6. 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/m² 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

【2. 禁忌】（抜粋）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.6 授乳婦 [9.6 参照]

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、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。

9.4.2 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。 [9.7 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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、動物実験で胎児死亡及び催奇形作用（マウス、ラット及びウサギ）が報告されている。 [2.1 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。母乳中への移行が報告されている。 [2.6 参照]

出典	内容
<p>米国の添付文書* (2022年3月)</p> <p>※米国において、MTX 経口剤は他社が販売 している。</p>	<p>4 CONTRAINDICATIONS</p> <p>Methotrexate tablets are contraindicated in:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Pregnant women receiving methotrexate tablets for treatment of non-neoplastic diseases. <p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.1 Embryo-Fetal Toxicity</p> <p>Based on published reports and its mechanism of action, methotrexate tablets can cause fetal harm, including fetal death, when administered to a pregnant woman.</p> <p>Methotrexate tablets are contraindicated for use in pregnant women receiving methotrexate tablets for the treatment of non-malignant diseases. Advise pregnant women with neoplastic diseases of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with methotrexate tablets and for 6 months after the final dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during methotrexate tablets treatment and for 3 months after the final dose.</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>Methotrexate tablets are contraindicated in pregnant women with non-neoplastic diseases.</p> <p>Based on published reports and its mechanism of action, methotrexate can cause embryo-fetal toxicity and fetal death when administered to a pregnant woman. There are no animal data that meet current standards for nonclinical developmental toxicity studies. Advise pregnant women with neoplastic diseases of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><i>Data</i></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Published data from case reports, literature reviews, and observational studies report that methotrexate exposure during pregnancy is associated with an increased risk of embryo-fetal toxicity and fetal death. Methotrexate exposure during the first trimester of pregnancy is associated with an increased incidence of spontaneous abortions and multiple adverse developmental outcomes, including skull anomalies, facial dysmorphism, central nervous system abnormalities, limb abnormalities, and sometimes cardiac anomalies and intellectual impairment. Adverse outcomes associated with exposure during second and third trimesters of pregnancy include intrauterine growth restriction and functional abnormalities. Because methotrexate is widely distributed and persists in the body for a prolonged period, there is a potential risk to the fetus from preconception methotrexate exposure.</p>

<p>米国の添付文書 (続き)</p>	<p>A prospective multicenter study evaluated pregnancy outcomes in women taking methotrexate less than or equal to 30 mg/week after conception. The rate of spontaneous abortion and miscarriage in pregnant women exposed to methotrexate was 42% (95% confidence interval [95% CI] 29, 59), which was higher than in unexposed patients with autoimmune disease (22%; 95% CI: 17, 30) and unexposed patients with nonautoimmune disease (17%; 95% CI: 13, 23). Of the live births, the rate of major birth defects in pregnant women exposed to methotrexate after conception was higher than in unexposed patients with autoimmune disease (adjusted odds ratio (OR) 1.8 [95% CI: 0.6, 6]) and unexposed patients with non-autoimmune disease (adjusted OR 3.1 [95% CI: 1, 10]) (2.9%). Major birth defects associated with pregnancies exposed to methotrexate after conception were not always consistent with methotrexate-associated adverse developmental outcomes.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>Limited published literature report the presence of methotrexate in human milk in low amounts, with the highest breast milk to plasma concentration ratio reported to be 0.08:1. There are no data on the effects of methotrexate or its metabolites on the breastfed child or their effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, instruct women not to breastfeed during treatment with methotrexate tablets and for 1 week after the final dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>Methotrexate can cause malformations and fetal death at doses less than or equal to the recommended clinical doses.</p> <p><i>Pregnancy Testing</i></p> <p>Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating methotrexate tablets.</p> <p><i>Contraception</i></p> <p><i>Females</i></p> <p>Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with methotrexate tablets and for 6 months after the final dose.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Methotrexate can cause chromosomal damage to sperm cells. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with methotrexate tablets and for 3 months after the final dose.</p> <p><i>Infertility</i></p> <p><i>Females</i></p> <p>Based on published reports of female infertility after methotrexate, advise females of reproductive potential that methotrexate can cause impairment of fertility and menstrual dysfunction during treatment with methotrexate tablets and after the final dose. It is not known if the infertility may be reversed in all affected females.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Based on published reports of male infertility after methotrexate, advise males that methotrexate can cause oligospermia or infertility during treatment with methotrexate tablets and after the final dose. It is not known if the infertility may be reversed in all affected males.</p>
-------------------------	--

出典	内容
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>分類：D (2023年7月時点) <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.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 [9.4.2 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書* (2022年3月) ※米国においてMTX経口剤は他社が販売している。	Pediatric Use The safety and effectiveness of methotrexate tablets in pediatric patients have been established for the treatment of ALL as part of the combination chemotherapy maintenance regimen and the treatment of pJIA. No new safety signals have been observed in pediatric patients in clinical studies. The safety and effectiveness of methotrexate tablets have not been established in pediatric patients for the other indications.
英国の添付文書 (2022年3月)	<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.

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。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

<脱カプセル>

リウマトレックスカプセル 2mg を脱カプセルしての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を実施していない。適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

参考としてリウトレックスカプセル 2mg の脱カプセル状態での安定性試験の結果を以下に示す。なお、脱カプセルしての本剤の投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

安定性データ：

保存条件：室温：25～29℃、常湿：44～85%RH、散光：700 ルクス

測定時期：開始時、1、3、7、14、30 日

測定項目：外観、含量

試験結果：

試験項目	保存条件	Lot.	開始時	1 日後	3 日後	7 日後	14 日後	30 日後
外観	室温/常湿/室内散光 (透明瓶密栓)	102	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		103	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室温/常湿/遮光 (透明瓶密栓)	102	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		103	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室温/常湿/室内散光 (開放ガラス皿)	102	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		103	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室温/常湿/遮光 (開放ガラス皿)	102	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		103	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30°C/75%RH/遮光 (開放ガラス皿)	102	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		103	黄色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	室温/常湿/室内散光 (透明瓶密栓)	102	100	—	101.0	101.0	101.5	99.5
		103	100	—	100.0	100.5	100.5	99.5
	室温/常湿/遮光 (透明瓶密栓)	102	100	—	100.0	100.5	101.0	100.0
		103	100	—	100.0	100.0	100.0	100.0
	室温/常湿/室内散光 (開放ガラス皿)	102	100	—	100.0	100.0	100.5	99.0
		103	100	—	98.5	97.5	100.5	99.0
	室温/常湿/遮光 (開放ガラス皿)	102	100	—	100.5	101.0	100.0	99.5
		103	100	—	101.0	101.0	101.0	100.5
	30°C/75%RH/遮光 (開放ガラス皿)	102	100	—	99.5	99.5	99.0	99.0
		103	100	—	100.5	99.0	100.0	99.5

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料
適正使用情報、適正使用ガイド等
- ・患者向け資料
指導箋、患者冊子

参照：

- ・ファイザーメディカルインフォメーション
<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

