

**医薬品インタビューフォーム**

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

**抗リウマチ剤****メトトレキサート錠 2mg「日医工」****Methotrexate**

<b>剤形</b>	素錠
<b>製剤の規制区分</b>	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）
<b>規格・含量</b>	1錠中メトトレキサート 2.0mg 含有
<b>一般名</b>	和名：メトトレキサート 洋名：Methotrexate
<b>製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日</b>	承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載：2018年6月15日 発売年月日：2018年6月15日
<b>開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名</b>	製造販売元：日医工株式会社
<b>医薬情報担当者の連絡先</b>	
<b>問い合わせ窓口</b>	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2022年10月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## **【IFの発行】**

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### **3. IFの利用にあたって**

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

### **4. 利用に際しての留意点**

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

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

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	1. 血中濃度の推移・測定法.....	12
1. 開発の経緯.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	3. 吸収.....	13
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	4. 分布.....	13
1. 販売名.....	2	5. 代謝.....	15
2. 一般名.....	2	6. 排泄.....	15
3. 構造式又は示性式.....	2	7. トランスポーターに関する情報.....	16
4. 分子式及び分子量.....	2	8. 透析等による除去率.....	16
5. 化学名（命名法）.....	2	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ...	17
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	2	1. 警告内容とその理由.....	17
7. CAS登録番号.....	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）... ..	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	17
1. 物理化学的性質.....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	5. 慎重投与内容とその理由.....	18
3. 有効成分の確認試験法.....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	18
4. 有効成分の定量法.....	3	7. 相互作用.....	20
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	8. 副作用.....	21
1. 剤形.....	4	9. 高齢者への投与.....	23
2. 製剤の組成.....	4	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	23
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意.....	4	11. 小児等への投与.....	23
4. 製剤の各種条件下における安定性 <sup>1)</sup> .....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	23
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	13. 過量投与.....	23
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	6	14. 適用上の注意.....	24
7. 溶出性.....	7	15. その他の注意.....	24
8. 生物学的試験法.....	8	16. その他.....	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	25
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	1. 薬理試験.....	25
11. 力価.....	8	2. 毒性試験.....	25
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	8	1. 規制区分.....	26
14. その他.....	8	2. 有効期間又は使用期限.....	26
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	9	3. 貯法・保存条件.....	26
1. 効能又は効果.....	9	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	26
2. 用法及び用量.....	9	5. 承認条件等.....	26
3. 臨床成績.....	10	6. 包装.....	26
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	11	7. 容器の材質.....	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... ..	11	8. 同一成分・同効薬.....	26
2. 薬理作用.....	11	9. 国際誕生年月日.....	26
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	12		

10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	26
11. 薬価基準記載年月日 .....	26
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	27
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	27
14. 再審査期間 .....	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	27
16. 各種コード .....	27
17. 保険給付上の注意 .....	27
<b>X I . 文献</b> .....	<b>28</b>
1. 引用文献 .....	28
2. その他の参考文献.....	28
<b>X II . 参考資料</b> .....	<b>28</b>
1. 主な外国での発売状況.....	28
2. 海外における臨床支援情報 .....	28
<b>X III . 備考</b> .....	<b>29</b>
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.....	29
2. その他の関連資料.....	31

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤はメトトレキサートを有効成分とする抗リウマチ剤である。

「メトトレキサート錠 2mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年2月15日に承認を取得、2018年6月15日に販売を開始した。(薬食発 1121 第 2 号 (平成 26 年 11 月 21 日) に基づき承認申請)

「メトトレキサート錠 2mg「日医工」」は、2019年6月18日に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿胞性乾癬、乾癬性紅皮症」の効能・効果が追加された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はメトトレキサートを有効成分とする抗リウマチ剤である。
- (2) 服用性を配慮し、錠剤として開発した。
- (3) 個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した調剤棚に利用可能な切り取りタグ付きである。
- (4) 重大な副作用 (頻度不明) として、ショック、アナフィラキシー、骨髄抑制、感染症、結核、劇症肝炎、肝不全、急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー、間質性肺炎、肺線維症、胸水、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、出血性腸炎、壊死性腸炎、膵炎、骨粗鬆症、脳症 (白質脳症を含む)、進行性多巣性白質脳症 (PML) が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メトトレキサート錠 2mg 「日医工」

#### (2) 洋名

Methotrexate

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

メトトレキサート (JAN)

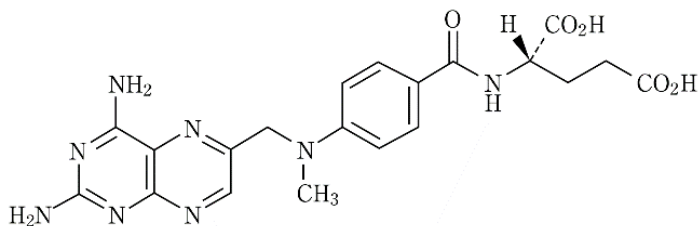
#### (2) 洋名 (命名法)

Methotrexate (JAN)

#### (3) ステム

葉酸類縁化合物：-trexate

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：454.44

### 5. 化学名 (命名法)

*N*{4-[(2,4-Diaminopteridin-6-yl)methyl](methyl)amino]benzoyl}-L-glutamic acid  
(IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号：MTX

### 7. CAS 登録番号

59-05-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄褐色の結晶性の粉末である。  
本品は光によって徐々に変化する。

##### (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。  
本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 紫外可視吸光度測定法

本品の塩酸試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はメトトレキサート標準品について得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 赤外吸収スペクトル測定法

本品につき臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はメトトレキサート標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，アセトニトリル混液



#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	メトトレキサート錠 2mg 「日医工」
色調・剤形	片面に割線のある 淡黄色の長円形の素錠
外形	
直径(mm)	12.0×5.5
厚さ(mm)	4.0
質量(mg)	250
識別コード (PTP)	Ⓝ 886

###### (2) 製剤の物性

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (3) 識別コード

(「IV. 1. (1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

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

該当資料なし

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

販売名	メトトレキサート錠 2mg 「日医工」
有効成分 (1錠中)	メトトレキサート 2.0mg
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, 黄色三二酸化鉄, ステアリン酸マグネシウム

###### (2) 添加物

(「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

###### (3) その他

該当記載事項なし

##### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

##### (1) 加速試験

本品につき加速試験（40℃，75%RH，6 ヶ月）を行った結果，メトトレキサート錠 2mg「日医工」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◇メトトレキサート錠 2mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <片面に割線のある淡黄色の 長円形の素錠>	6256001 6256002 6256003	適合	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	6256001 6256002 6256003	適合	適合	適合	適合
純度試験 <※1>	6256001 6256002 6256003	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	6256001 6256002 6256003	6.0~7.2 4.1~4.6 4.1~4.8	—	—	5.0~5.3 1.7~5.8 2.6~5.0
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	6256001 6256002 6256003	90~99 88~98 90~100	90~99 91~101 91~99	92~104 91~98 93~102	87~99 88~96 90~98
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	6256001 6256002 6256003	102.2 102.4 102.0	102.4 102.4 101.6	102.1 101.9 101.2	101.1 101.2 100.8

※1：類縁物質 RRT 約 0.7 及び約 0.8：0.6%以下，左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

##### (2) 無包装の安定性試験

◇メトトレキサート錠 2mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光，気密容器]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <片面に割線のある淡黄色の 長円形の素錠>	1609501	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠
純度試験 (HPLC) <※1>	1609501	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	1609501	92~97	93~95	93~95	92~95
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	1609501	100.3	100.4	99.9	99.4
(参考値) 硬度 (N)	1609501	102	99	98	91

※1：類縁物質 RRT 約 0.7 及び約 0.8：0.6%以下，左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇メトトレキサート錠 2mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <片面に割線のある淡黄色の 長円形の素錠>	1609501	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠
純度試験 (HPLC) <※1>	1609501	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	1609501	92~97	91~95	92~95	90~93
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	1609501	100.3	101.1	100.0	99.4
(参考値) 硬度 (N)	1609501	102	41	40	40

※1：類縁物質 RRT 約 0.7 及び約 0.8：0.6%以下，左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇メトトレキサート錠 2mg 「日医工」 無包装 25℃・45%RH [D65 光源(2,500Lx)・シャーレ開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	5 日	10 日	20 日
性状 <片面に割線のある淡黄色の 長円形の素錠>	1609501	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠	片面に割線のある 淡黄色の 長円形の素錠
純度試験 (HPLC) <※1>	1609501	適合	<b>不適合</b>	<b>不適合</b>	<b>不適合</b>
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	1609501	92~97	89~92	91~95	88~92
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	1609501	100.3	97.3	97.7	96.2
(参考値) 硬度 (N)	1609501	102	81	84	83

※1：類縁物質 RRT 約 0.7 及び約 0.8：0.6%以下，左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

変化あり：太字

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

## 7. 溶出性

<メトトレキサート錠 2mg 「日医工」 ><sup>2)</sup>

剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日  
薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

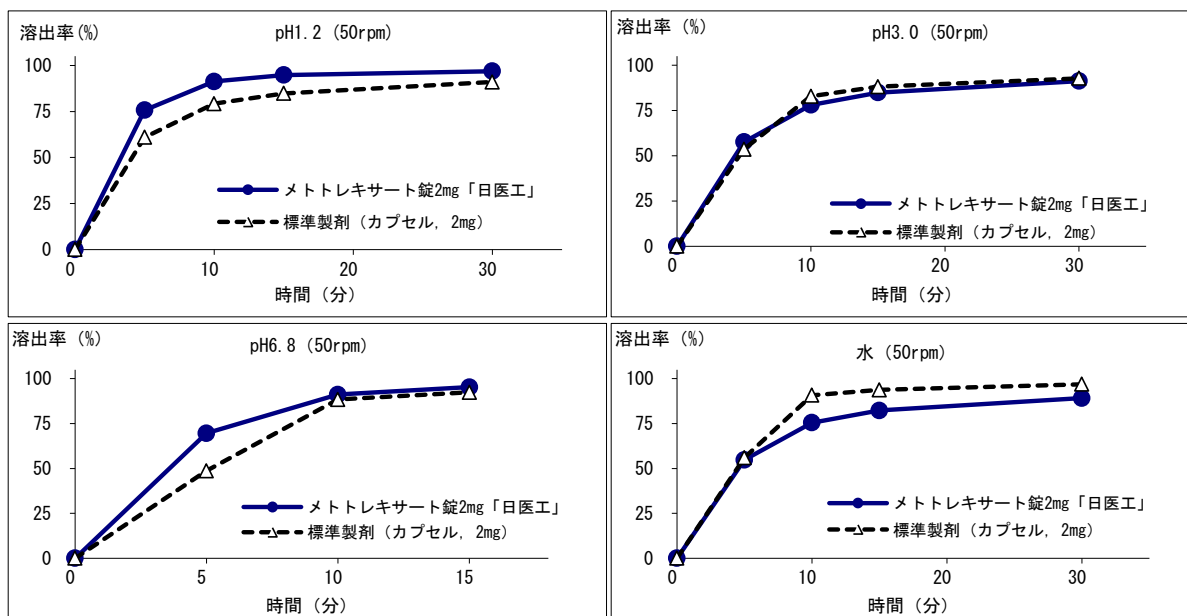
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH1.2)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH1.2 (100rpm) では、標準製剤及び本品ともに 50rpm の溶出試験において 30 分以内に平均 85%以上溶出したことから、pH1.2 (100rpm) は省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

**8. 生物学的試験法**

該当資料なし

**9. 製剤中の有効成分の確認試験法**

紫外可視吸光度測定法

本品の塩酸試液溶液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長の 240～244nm 及び 304～308nm に吸収の極大を示す。

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素カリウム試液，水酸化ナトリウム試液，水，アセトニトリル混液

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**14. その他**

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬，膿胞性乾癬，乾癬性紅皮症

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

##### 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿胞性乾癬又は乾癬性紅皮症の場合

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿胞性乾癬又は乾癬性紅皮症の患者に投与すること。

- (1) ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
- (2) 難治性の皮疹，関節症状又は膿疱を有する患者

### 2. 用法及び用量

関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬，膿胞性乾癬，乾癬性紅皮症

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

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

通常，1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m<sup>2</sup>とし，1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合，初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間，3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお，患者の年齢，症状，忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

**関節リウマチ，尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿胞性乾癬又は乾癬性紅皮症の場合**

- (1) 4～8週間投与しても十分な効果が得られない場合にはメトトレキサートとして1回2～4mgずつ増量する。増量する前には、患者の状態を十分に確認し、増量の可否を慎重に判断すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 投与量を増量すると骨髄抑制，感染症，肝機能障害等の副作用の発現の可能性が増加するので，定期的に臨床検査値を確認する等を含め患者の状態を十分に観察すること。消化器症状，肝機能障害等の副作用の予防には，葉酸の投与が有効であるとの報告がある。

**関節症状を伴う若年性特発性関節炎の場合<sup>3)</sup>**

- (1) 本剤の投与にあたっては，特に副作用の発現に注意し，患者の忍容性及び治療上の効果を基に，個々の患者の状況に応じて，投与量を適切に設定すること。
- (2) 本剤については，成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので，若年性特発性関節炎の10歳代半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること。

**3. 臨床成績**

**(1) 臨床データパッケージ**

該当資料なし

**(2) 臨床効果**

該当資料なし

**(3) 臨床薬理試験**

該当資料なし

**(4) 探索的試験**

該当資料なし

**(5) 検証的試験**

**1) 無作為化並行用量反応試験**

該当資料なし

**2) 比較試験**

該当資料なし

**3) 安全性試験**

該当資料なし

**4) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）**

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノプテリン, 葉酸, ホリナート (ロイコボリン)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

メトトレキサートは葉酸代謝拮抗薬である。葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素 dihydrofolate reductase (DHFR) の働きを阻止し, チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して細胞増殖を抑制する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

(「VII. 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>5)</sup>

<メトトレキサート錠 2mg 「日医工」>

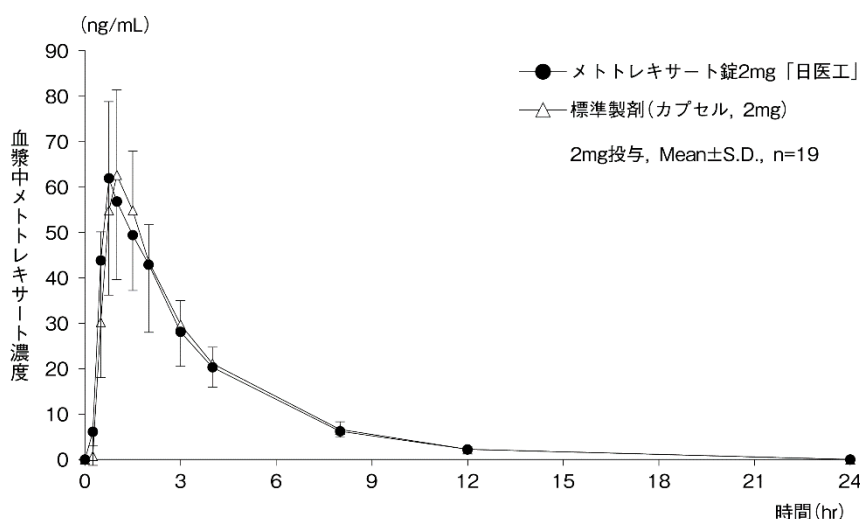
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）

メトトレキサート錠 2mg 「日医工」1 錠及び標準製剤 1 カプセル（メトトレキサートとして 2mg）を、クロスオーバー法によりそれぞれ健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中メトトレキサート濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
メトトレキサート錠 2mg 「日医工」	227.4±32.8	72.2±15.7	1.0±0.5	2.5±0.3
標準製剤 (カプセル, 2mg)	231.5±28.9	71.7±13.8	1.2±0.4	2.4±0.3

(2mg 投与, Mean±S.D., n=19)



血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

**(4) 中毒域**

該当資料なし

**(5) 食事・併用薬の影響**

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

**(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因**

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) 吸収速度定数**

該当資料なし

**(3) バイオアベイラビリティ**

該当資料なし

**(4) 消失速度定数**

該当資料なし

**(5) クリアランス**

該当資料なし

**(6) 分布容積**

該当資料なし

**(7) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

**3. 吸収**

該当資料なし

**4. 分布**

**(1) 血液-脳関門通過性**

該当資料なし

**(2) 血液-胎盤関門通過性**

(「VIII. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

<外国人のデータ>

分娩1ヵ月後の絨毛性腫瘍患者1例にメトトレキサート22.5mg/日を経口投与した時の乳汁中メトトレキサート濃度は、投与10時間後に最高濃度 $5.0 \times 10^{-9} \text{M}$ を示した。最高血清中濃度は投与6時間後に $1.8 \times 10^{-7} \text{M}$ 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。<sup>6)</sup>

(注意) ・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・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・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/m<sup>2</sup>とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

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 $0.05 \sim 0.34 \mu\text{M}$ の範囲でほぼ一定値を示した。<sup>7)</sup>

(注意) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・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. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

<外国人のデータ>

手術不能癌患者2例に<sup>3</sup>H - 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。<sup>8)</sup>

(注意) ・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・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・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/m<sup>2</sup>とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

**7. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**8. 透析等による除去率**

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

- (1) 本剤の投与において、感染症、肺障害、血液障害等の重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と適応疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。
- (2) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、原則として、呼吸器に精通した医師と連携して使用すること。
- (3) 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで投与を開始すること。
- (4) 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者に十分理解させ、下記の症状が認められた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。  
発熱、咳嗽・呼吸困難等の呼吸器症状、口内炎、倦怠感  
[「重要な基本的注意」の(4)、(6)、(7)の項参照]
- (5) 使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (6) 腎機能が低下している場合には副作用が強くあらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されている。〕〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕
- (4) 慢性肝疾患のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (5) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (6) 授乳婦〔母乳中への移行が報告されている。〕〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (7) 胸水、腹水等のある患者〔胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されることがある。〕
- (8) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照）

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照）

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 間質性肺炎，肺線維症等の肺障害又はその既往歴のある患者〔症状が再燃又は増悪するおそれがある。〕
- (2) 感染症を合併している患者〔感染症が増悪するおそれがある。〕
- (3) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線検査上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので，胸部 X 線検査等を定期的に行うなど，結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 非ステロイド性抗炎症剤を投与中の患者〔メトトレキサートの副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
- (6) アルコール常飲者〔肝障害を増悪させるおそれがある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は 1 週間のうち特定の日に投与するので，患者に対して誤用，過量投与を防止するための十分な服薬指導を行うこと。
- (2) 骨髄抑制，肝機能障害，粘膜・消化管障害等の細胞毒性に起因する副作用が発現した場合には，適切な処置を行いながら，本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を以下の方法により投与すること。注射剤を投与する場合は通常，ホリナート（ロイコボリン）として成人 1 回 6～12mg を 6 時間間隔で 4 回筋肉内注射する。錠剤を投与する場合は通常，ホリナートとして成人 1 回 10mg を 6 時間間隔で 4 回経口投与する。  
また，尿量，排尿回数をチェックし，排尿が少ないと判断したときは，点滴又は経口により水分を補給し排尿を促すこと。
- (3) 骨髄抑制，肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので，本剤投与開始前及び投与中，4 週間ごとに臨床検査（血液検査，肝機能・腎機能検査，尿検査等）を行うなど，患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には，投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤投与開始前に胸部 X 線等の検査で肺疾患の有無を確認し，さらに必要に応じて胸部 CT 検査等を行い，投与の可否を慎重に判断すること。〔「慎重投与」の項参照〕  
間質性肺炎，肺線維症等があらわれ，呼吸不全にいたることがあるので，投与開始後は発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状発現に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線検査，胸部 CT 検査，血液ガス検査，血中 KL-6 測定等を行い，本剤の投与を中止するとともに，ニューモシスティス肺炎との鑑別診断（ $\beta$ -D グルカンの測定等）を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また，患者に対し，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には，直ちに連絡するよう注意を与えること。

(5) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

- (6) 出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (7) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (8) 関節リウマチの患者に対して、インフリキシマブとの併用療法を行う際には、両剤の添付文書を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与すること。
- (9) 投与が長期間にわたると肝組織の線維化・硬変があらわれるおそれがある。
- (10) 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも 1 月経周期は妊娠を避けるよう注意を与えること。男性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも 3 ヶ月間は配偶者が妊娠を避けるよう注意を与えること。〔禁忌〕、〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
- (11) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。〔小児等への投与〕、〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
- (12) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。〔禁忌〕、〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
- (13) 小児及び高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。〔高齢者への投与〕、〔小児等への投与〕の項参照]
- (14) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔その他の注意〕の項参照]



続き

- (15) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。
- (16) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。
- (17) 副作用の予防対策については、最新の学会ガイドラインも参考にすること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

記載事項なし

### (2) 併用注意とその理由

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸等の非ステロイド性 抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分にを行い、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		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 (ピペラシリンナトリウム等) プロベネシド		併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
シプロフロキサシン		発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。
レフルノミド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
プロトンポンプ阻害剤		機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。
ポルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすことがある。	ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすき薬剤の作用を増強する。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

- 1) **ショック，アナフィラキシー**：ショック，アナフィラキシー（冷感，呼吸困難，血圧低下等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) **骨髄抑制**：汎血球減少，無顆粒球症（前駆症状として発熱，咽頭痛，インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある），白血球減少，血小板減少，貧血等の骨髄抑制，再生不良性貧血があらわれることがあるので，4週間ごとに血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) **感染症**：呼吸不全にいたるような肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む），敗血症，サイトメガロウイルス感染症，带状疱疹等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には投与を中止し，抗生剤，抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) **結核**：結核があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **劇症肝炎，肝不全**：劇症肝炎，肝不全，肝組織の壊死・線維化，肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがあるので，4週間ごとに肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **急性腎障害，尿細管壊死，重症ネフロパチー**：急性腎障害，尿細管壊死，重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，4週間ごとに腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 7) **間質性肺炎，肺線維症，胸水**：間質性肺炎，肺線維症，胸水等があらわれ，呼吸不全にいたることがあるので，観察を十分に行い，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には，速やかに胸部X線等の検査を行い，本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)，皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，紅斑，そう痒感，眼充血，口内炎等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 9) **出血性腸炎，壊死性腸炎**：出血性腸炎，壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛，下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 10) **腭炎**：腭炎があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

続き

- 11) **骨粗鬆症**：骨粗鬆症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、骨塩量減少等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) **脳症（白質脳症を含む）**：脳症（白質脳症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### （3）その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
<b>過 敏 症</b> <sup>注1)</sup>	発疹，そう痒，発熱，蕁麻疹
<b>血 液</b>	好酸球増多，出血，低ガンマグロブリン血症，リンパ節腫脹
<b>肝 臓</b>	肝機能障害（ALT（GPT），AST（GOT），AL-Pの上昇等），LDHの上昇，黄疸，脂肪肝
<b>腎 臓</b>	BUN上昇，血尿，クレアチニンの上昇，蛋白尿
<b>消 化 器</b>	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
<b>皮 膚</b>	脱毛，紅斑，皮下斑状出血，皮膚潰瘍，光線過敏症 <sup>注2)</sup> ，色素沈着，色素脱出，ざ瘡，結節，乾癬病変局面の有痛性びらん
<b>精神神経系</b>	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
<b>呼 吸 器</b>	咳嗽，呼吸困難
<b>生 殖 器</b>	無精子症，卵巣機能不全，月経不全，流産
<b>そ の 他</b>	倦怠感，動悸，胸部圧迫感，低蛋白血症，血清アルブミン減少，浮腫，膀胱炎，結膜炎，関節痛，耳下腺炎，悪寒

注1：投与を中止すること。

注2：投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### （4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### （5）基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**：①ショック、アナフィラキシー（冷感、呼吸困難、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。②中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **その他の副作用**：過敏症（発疹、そう痒、発熱、蕁麻疹）があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

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

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）で催奇形作用が報告されている。] [「禁忌」、 「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。 [「禁忌」、 「重要な基本的注意」の項参照]

## 11. 小児等への投与

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

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

## 13. 過量投与

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

#### 14. 適用上の注意

- (1) **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) **服用時**：食道に停留し，崩壊すると食道潰瘍を起こすおそれがあるので，多めの水で服用させ，特に就寝直前の服用は避けさせること。

#### 15. その他の注意

- (1) 本剤の投与中に発現したリンパ増殖性疾患の中には，本剤投与中止により消退したとの報告もある。
- (2) 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合，抗体反応の欠如が報告されている。

#### 16. その他

該当記載事項なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	メトトレキサート錠 2mg 「日医工」	劇薬 <sup>※</sup> ，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	メトトレキサート	劇薬 <sup>※</sup>

※: 1mL中 450ng 以下を含有する体外診断薬及び 1g 中 13 $\mu$ g 以下を含有する体外診断薬は除かれる。

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること（3年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存，遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱い上の留意点について

（X. 3. 「貯法・保存条件」の項参照）

#### （2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目）の項参照）

#### （3）調剤時の留意点について

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	PTP 包装
メトトレキサート錠 2mg 「日医工」	30 錠（3 錠×10）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム，  
アルミニウム箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：リウマトレックスカプセル 2mg

### 9. 国際誕生年月日

該当資料なし

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
メトトレキサート錠 2mg 「日医工」	2018 年 2 月 15 日	23000AMX00333000

### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
メトトレキサート錠 2mg 「日医工」	2018 年 6 月 15 日

## 12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<効能・効果追加>

効能・効果の追加年月日：2019年6月18日

内容：

	新	旧
効能・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, 膿胞性乾癬, 乾癬性紅皮症 関節症状を伴う若年性特発性関節炎	関節リウマチ 関節症状を伴う若年性特発性関節炎
用法・用量	<b>関節リウマチ</b> <b>局所療法で効果不十分な尋常性乾癬</b> <b>関節症性乾癬, 膿胞性乾癬, 乾癬性紅皮症</b> 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。 <b>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</b> 通常, 1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4~10mg/m <sup>2</sup> とし, 1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合, 初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間, 3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお, 患者の年齢, 症状, 忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。	<b>関節リウマチ</b>  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。 <b>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</b> 通常, 1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4~10mg/m <sup>2</sup> とし, 1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合, 初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間, 3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお, 患者の年齢, 症状, 忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

( ): 効能・効果追加に伴う追加箇所

## 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

(「V. 治療に関する項目」の項参照)

## 16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
メトトレキサート錠 2mg 「日医工」	3999016F1014 (統一収載コード)	622630501	126305301

## 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。



## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) 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
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書 C-5736, 廣川書店, 東京 (2021)
- 5) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 6) Johns D. G. et al. : Am J Obstet Gynecol 112(7), 978 (1972)
- 7) Kremer, J. M. et al. : Arthritis Rheum 29(7), 832 (1986)
- 8) Henderson, E. S. et al. : Cancer Res 25(7), 1018 (1965)

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

なし

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

##### 粉碎物の安定性試験

##### メトトレキサート錠 2mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 40℃及び 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は淡黄色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

試験実施期間：2015/10/28～2016/03/17

#### ● 粉碎物 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状	1609501	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末
純度試験 (HPLC) <※1>	1609501	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 <95.0～105.0%>	1609501	98.4	99.6	99.1	99.4

※1：類縁物質 RRT 約 0.7 及び約 0.8：0.6%以下，左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状	1609501	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末
純度試験 (HPLC) <※1>	1609501	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	1609501	98.4	96.3	96.5	97.2

※1：類縁物質 RRT 約 0.7 及び約 0.8：0.6%以下，左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下，総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

**【注意】**

本剤の有効成分は，曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。粉碎を行う場合は，手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど，曝露対策を行うことを推奨します。

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

### メトトレキサート錠 2mg 「日医工」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

ロット番号：1609501

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
メトトレキサート錠 2mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

##### 【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった个人防护具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬経管投与ハンドブック（(株)じほう）」に準じて実施しました。

#### 2. その他の関連資料

なし