

## 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  
(一部、IF 記載要領 2018 (2019 年更新版) に準拠して作成)

|                            |   |
|----------------------------|---|
| 劇薬<br>処方箋医薬品 <sup>注)</sup> | 抗リウマチ薬<br><b>メトトレキサート錠 1mg「日本臓器」</b><br><b>メトトレキサート錠 2mg「日本臓器」</b><br>Methotrexate tab. 1mg “Nippom-zoki” / 2mg “Nippon-zoki” |
|----------------------------|---|

| 剤形                           | フィルムコーティング錠   |                          |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
|------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------|-----------------|------------------|-------|-----------------|----------------|
| 製剤の規制区分                      | 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること   |                          |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
| 規格・含量                        | 1mg 錠：1 錠中 日局 メトトレキサート 1mg 含有<br>2mg 錠：1 錠中 日局 メトトレキサート 2mg 含有  |                          |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
| 一般名                          | 和名：メトトレキサート (JAN)<br>洋名：Methotrexate (JAN)  |                          |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>発売年月日 | <table border="1"><thead><tr><th></th><th>メトトレキサート<br/>錠 1mg 「日本臓器」</th><th>メトトレキサート<br/>錠 2mg 「日本臓器」</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>2023 年 2 月 15 日</td><td>2020 年 8 月 17 日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>2023 年 6 月 16 日</td><td>2020 年 12 月 11 日</td></tr><tr><td>発売年月日</td><td>2023 年 8 月 21 日</td><td>2021 年 2 月 5 日</td></tr></tbody></table> |                          | メトトレキサート<br>錠 1mg 「日本臓器」 | メトトレキサート<br>錠 2mg 「日本臓器」 | 製造販売承認年月日 | 2023 年 2 月 15 日 | 2020 年 8 月 17 日 | 薬価基準収載年月日 | 2023 年 6 月 16 日 | 2020 年 12 月 11 日 | 発売年月日 | 2023 年 8 月 21 日 | 2021 年 2 月 5 日 |
|                              | メトトレキサート<br>錠 1mg 「日本臓器」  | メトトレキサート<br>錠 2mg 「日本臓器」 |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
| 製造販売承認年月日                    | 2023 年 2 月 15 日   | 2020 年 8 月 17 日          |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
| 薬価基準収載年月日                    | 2023 年 6 月 16 日   | 2020 年 12 月 11 日         |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
| 発売年月日                        | 2023 年 8 月 21 日   | 2021 年 2 月 5 日           |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名     | 製造販売元：日本臓器製薬株式会社  |                          |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
| 医薬情報担当者の連絡先                  |   |                          |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |
| 問い合わせ窓口                      | 日本臓器製薬 くすりの相談窓口<br>〒541-0046 大阪府中央区平野町 4 丁目 2 番 3 号<br>フリーダイヤル 0120-630-093<br>TEL (06) 6233-6085 FAX (06) 6233-6087<br>受付時間 土・日・祝日及び当社休日を除く 9:00～17:00<br>ホームページ <a href="https://www.nippon-zoki.co.jp/">https://www.nippon-zoki.co.jp/</a>   |                          |                          |                          |           |                 |                 |           |                 |                  |       |                 |                |

本 IF は 2024 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」  
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用するには、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医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.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的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

### 2. IF とは

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

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

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 判、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注意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

|                             |    |                                    |    |
|-----------------------------|----|------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                 | 1  | 2. 禁忌内容とその理由                       | 17 |
| 1. 開発の経緯                    | 1  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由              | 17 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性           | 2  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由              | 17 |
| II. 名称に関する項目                | 3  | 5. 重要な基本的注意とその理由                   | 18 |
| 1. 販売名                      | 3  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意               | 19 |
| 2. 一般名                      | 3  | 7. 相互作用                            | 21 |
| 3. 構造式又は示性式                 | 3  | 8. 副作用                             | 22 |
| 4. 分子式及び分子量                 | 3  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                    | 23 |
| 5. 化学名（命名法）                 | 3  | 10. 過量投与                           | 24 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号           | 3  | 11. 適用上の注意                         | 24 |
| 7. CAS登録番号                  | 3  | 12. その他の注意                         | 24 |
| III. 有効成分に関する項目             | 4  | IX. 非臨床試験に関する項目                    | 26 |
| 1. 物理化学的性質                  | 4  | 1. 薬理試験                            | 26 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性        | 4  | 2. 毒性試験                            | 26 |
| 3. 有効成分の確認試験法               | 4  | X. 管理的事項に関する項目                     | 27 |
| 4. 有効成分の定量法                 | 4  | 1. 規制区分                            | 27 |
| IV. 製剤に関する項目                | 5  | 2. 有効期間又は使用期限                      | 27 |
| 1. 剤形                       | 5  | 3. 貯法・保存条件                         | 27 |
| 2. 製剤の組成                    | 5  | 4. 薬剤取扱い上の注意点                      | 27 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意         | 5  | 5. 承認条件等                           | 27 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性          | 6  | 6. 包装                              | 27 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性             | 6  | 7. 容器の材質                           | 27 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）        | 6  | 8. 同一成分・同効薬                        | 28 |
| 7. 溶出性                      | 7  | 9. 国際誕生年月日                         | 28 |
| 8. 生物学的試験法                  | 9  | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                | 28 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法           | 9  | 11. 薬価基準収載年月日                      | 28 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法            | 9  | 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 | 29 |
| 11. 力価                      | 9  | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容         | 29 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物           | 10 | 14. 再審査期間                          | 29 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 10 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                | 30 |
| 14. その他                     | 10 | 16. 各種コード                          | 30 |
| V. 治療に関する項目                 | 11 | 17. 保険給付上の注意                       | 30 |
| 1. 効能又は効果                   | 11 | X I. 文献                            | 31 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意            | 11 | 1. 引用文献                            | 31 |
| 3. 用法及び用量                   | 11 | 2. その他の参考文献                        | 31 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意            | 11 | X II. 参考資料                         | 32 |
| 5. 臨床成績                     | 12 | 1. 主な外国での発売状況                      | 32 |
| VI. 薬効薬理に関する項目              | 13 | 2. 海外における臨床支援情報                    | 32 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群       | 13 | X III. 備考                          | 33 |
| 2. 薬理作用                     | 13 | 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    | 33 |
| VII. 薬物動態に関する項目             | 14 | 2. その他の関連資料                        | 34 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法              | 14 |                                    |    |
| 2. 薬物速度論的パラメータ              | 15 |                                    |    |
| 3. 吸収                       | 15 |                                    |    |
| 4. 分布                       | 15 |                                    |    |
| 5. 代謝                       | 16 |                                    |    |
| 6. 排泄                       | 16 |                                    |    |
| 7. トランスポーターに関する情報           | 16 |                                    |    |
| 8. 透析等による除去率                | 16 |                                    |    |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目    | 17 |                                    |    |
| 1. 警告内容とその理由                | 17 |                                    |    |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

メトトレキサートは、1947年（昭和22年）アメリカン・サイアナミッド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。本邦においては、1カプセル中にメトトレキサートとして2mg含有するリウマトレックス®カプセル2mgがワイス社（現ファイザー株式会社）より、1999年8月から発売されている。

メトトレキサートは、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メトトレキサートの関節リウマチに対する効能・効果、用法・用量に関する一部変更承認申請を行い、2011年2月に承認された。

メトトレキサート錠2mg「日本臓器」は、有効成分メトトレキサートを1錠中にメトトレキサートとして2mg含有するフィルムコーティング錠であり、リウマトレックス®カプセル2mgの後発医薬品として開発された。服薬のしやすさを考慮して小型錠とした。また、遮光保存を不要とするため、フィルムコーティング錠とした。本剤はリウマトレックス®カプセル2mgを標準製剤として生物学的同等性試験を実施し、生物学的同等性が検証されたため、医薬品製造販売承認申請を行うに至った。その後、2020年8月17日に承認を取得し、2020年9月30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、2021年2月5日に発売に至った。

メトトレキサート錠1mg「日本臓器」は、有効成分メトトレキサートを1錠中にメトトレキサートとして1mg含有するフィルムコーティング錠であり、年齢や症状、副作用等に応じた投与量の増減を容易に行えるよう開発した。本剤により、2mg錠を割ることなく1mgを調剤することが可能となる。本剤はメトトレキサート錠2mg「日本臓器」を標準製剤として溶出試験を実施し、試験製剤と標準製剤との溶出挙動の同等性が認められたことから、両製剤の生物学的同等性が検証されたため、医薬品製造販売承認申請を行い、2023年2月に承認を取得、2023年8月21日に発売に至った。なお、承認に際し、日本リウマチ学会及び日本小児リウマチ学会より、1mg錠の医療上の必要性和医療用医薬品としての承認に関する要望書を提出いただいている。

2024年1月に、令和5年12月22日付の厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長通知に基づき、効能・効果のうち「関節症性乾癬」を「乾癬性関節炎」に変更した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

### <1mg の特徴>

- ・2mg 錠を割らずに増減時の細やかな用量調整が可能となる。
- ・2mg 錠を割らずに 1mg 単位で調剤が可能となり、錠剤分割時に飛散する微粉末を医療従事者が吸ってしまうリスクが解消される。PTP シートから取り出して調剤する必要もないため、薬剤安定性の確保にもつながる。

### <1mg、2mg 共通の特徴>

- ・直径 7.1mm、厚さ 3.5mm である。
- ・遮光保存が不要なフィルムコーティング錠である。
- ・連日投与などの誤投与を防止するために、PTP シート台紙に注意喚起を記載しているだけでなく、錠剤には含量の数字を明確に刻印している。  
錠剤は裏から取り出すことから、PTP シート台紙には、含量を表だけでなく、裏にも大きく記載している。
- ・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、皮膚粘膜眼症候群、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）がある（いずれの副作用も頻度不明）。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メトトレキサート錠 1mg 「日本臓器」

メトトレキサート錠 2mg 「日本臓器」

#### (2) 洋名

Methotrexate tab. 1mg “Nippon-zoki”

Methotrexate tab. 2mg “Nippon-zoki”

#### (3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「屋号」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」  
（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

メトトレキサート（JAN）

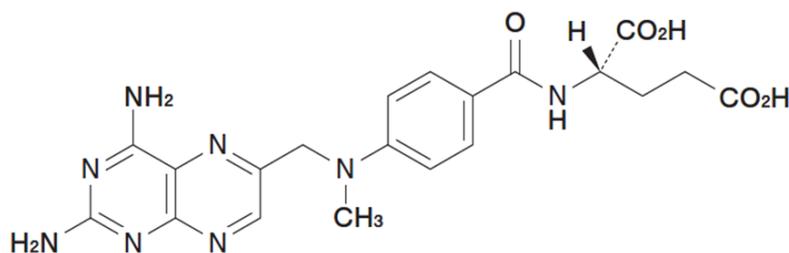
#### (2) 洋名（命名法）

Methotrexate（JAN、INN）

#### (3) ステム

-trexate：葉酸類似体（代謝拮抗薬）

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：454.44

### 5. 化学名（命名法）

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

### 7. CAS 登録番号

59-05-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄褐色の結晶状の粉末である

##### (2) 溶解性

本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない

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

光によって徐々に変化する

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「メトトレキサート」の確認試験による

#### 4. 有効成分の定量法

日局「メトトレキサート」の定量法による

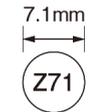
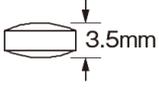
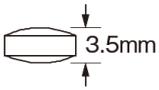
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

区分：フィルムコーティング錠

外観及び性状：

| 販売名                     | 性状            | 色調  | 表  | 裏 | 側面  | 質量    |
|-------------------------|---------------|-----|--|---|---|-------|
| メトトレキサート錠<br>1mg 「日本臓器」 | 円形フィルムコーティング錠 | 淡紅色 | 7.1mm<br> | 1 |  | 155mg |
| メトトレキサート錠<br>2mg 「日本臓器」 |               | 淡黄色 | 7.1mm<br> | 2 |  | 155mg |

#### (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

1mg 錠：Z71

2mg 錠：Z72

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

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1mg 錠：1 錠中 日局 メトトレキサート 1mg 含有

2mg 錠：1 錠中 日局 メトトレキサート 2mg 含有

#### (2) 添加物

結晶セルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、黄色三二酸化鉄

#### (3) その他

該当資料なし

### 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>

< 1mg錠、2mg錠共通 >

| 試験区分   | 保存条件               | 光                  | 保存形態                     | 保存期間 | 試験結果     |                  |
|--------|--------------------|--------------------|--------------------------|------|----------|------------------|
| 加速試験   | 温度：40℃<br>湿度：75%RH | 暗所                 | PTP包装                    | 6ヵ月  | 全項目規格に適合 |                  |
| 長期保存試験 | 温度：25℃<br>湿度：60%RH | 暗所                 | PTP包装                    | 36ヵ月 | 全項目規格に適合 |                  |
| 苛酷試験   | 温度                 | 温度：60℃<br>湿度：成り行き  | 暗所                       | 無包装  | 4週       | 類縁物質に増加傾向が認められた。 |
|        | 湿度                 | 温度：25℃<br>湿度：90%RH | 暗所                       | 無包装  | 4週       | 変化なし             |
|        | 光                  | 温度：25℃<br>湿度：60%RH | D65 蛍光<br>ランプ<br>3000Lux | 無包装  | 18日      | 変化なし             |

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法、純度試験

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

### (1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

#### 1) メトトレキサート錠 1mg 「日本臓器」<sup>2)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について」(薬食審査発 0229 第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日) 別紙 2 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、メトトレキサート錠 2mg 「日本臓器」を標準製剤として、メトトレキサート錠 1mg 「日本臓器」の溶出試験を実施した。

#### 【試験条件】

試験方法 : 日本薬局方 溶出試験 パドル法

試験液量 : 900mL 温度 : 37±0.5°C

試験液 : 水

pH1.2 : 溶出試験第 1 液

pH4.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 : 溶出試験第 2 液

回転数 : 50rpm

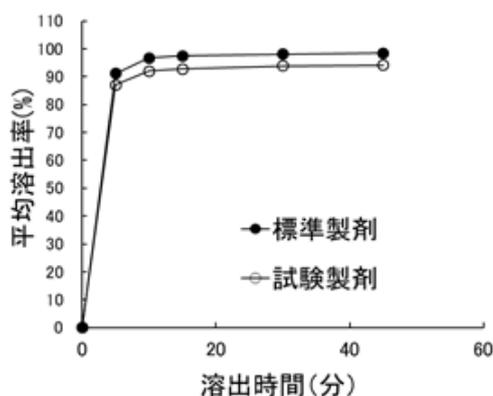
| 試験液   | 溶出時間<br>(分) | 平均溶出率 (%) |      | 判定基準   | 判定 |
|-------|-------------|-----------|------|--|----|
|       |             | 標準製剤      | 試験製剤 |  |    |
| 水     | 15          | 99.1      | 96.3 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 | 同等 |
| pH1.2 | 15          | 97.5      | 92.8 |  | 同等 |
| pH4.0 | 15          | 94.5      | 91.4 |  | 同等 |
| pH6.8 | 15          | 98.8      | 97.1 |  | 同等 |

#### 【試験結果】

いずれの試験液においても、溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、標準製剤のメトトレキサート錠 2mg 「日本臓器」と試験製剤のメトトレキサート錠 1mg 「日本臓器」の溶出挙動は同等であった。

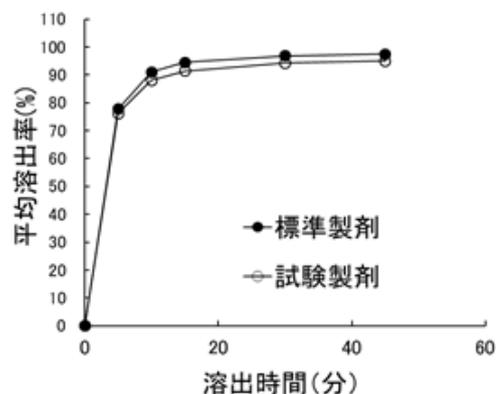
試験液: 溶出試験第 1 液 (pH1.2)

n=12

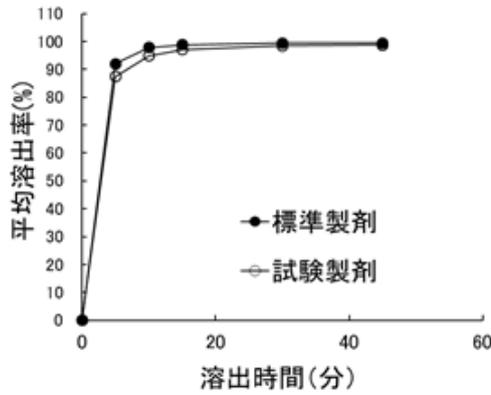


試験液: 薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH4.0)

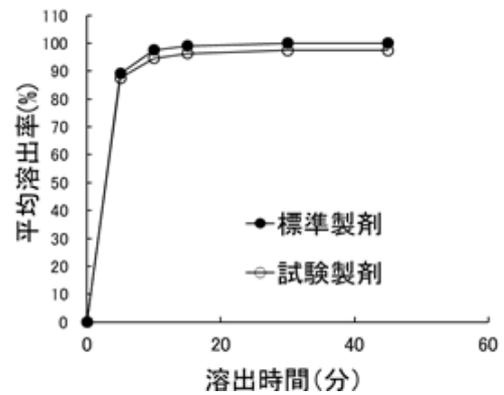
n=12



試験液： 溶出試験第 2 液 (pH6.8)  
n=12



試験液： 水  
n=12



## 2) メトトレキサート錠 2mg 「日本臓器」<sup>3)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日) に基づき、メトトレキサート錠 2mg 「日本臓器」(以下、試験製剤) と標準製剤の溶出挙動類似性を評価した。

### 【試験条件】

試験方法 : 日本薬局方 溶出試験 パドル法

試験液量 : 900mL 温度 : 37±0.5°C

試験液 : 水

pH1.2 : 溶出試験第 1 液

pH3.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 : 溶出試験第 2 液

回転数 : 50rpm

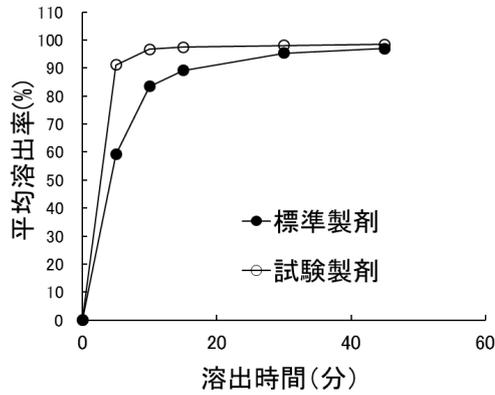
| 試験液   | 溶出時間<br>(分) | 平均溶出率 (%) |      | 判定基準   | 判定 |
|-------|-------------|-----------|------|--|----|
|       |             | 標準製剤      | 試験製剤 |  |    |
| 水     | 15          | 96.3      | 99.1 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 | 類似 |
| pH1.2 | 15          | 89.2      | 97.5 |  | 類似 |
| pH3.0 | 15          | 88.5      | 95.7 |  | 類似 |
| pH6.8 | 15          | 94.3      | 98.8 |  | 類似 |

## 【試験結果】

すべての溶出条件において判定基準を満たしたことから、両製剤は溶出挙動が類似していると判定した。

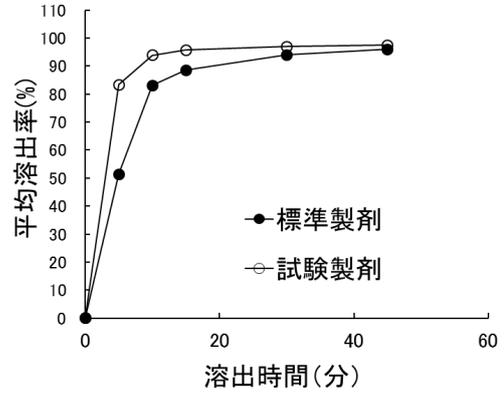
試験液： 溶出試験第1液 (pH1.2)

n=12



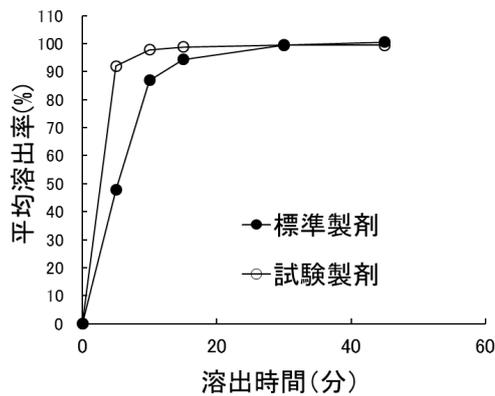
試験液： 薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH3.0)

n=12



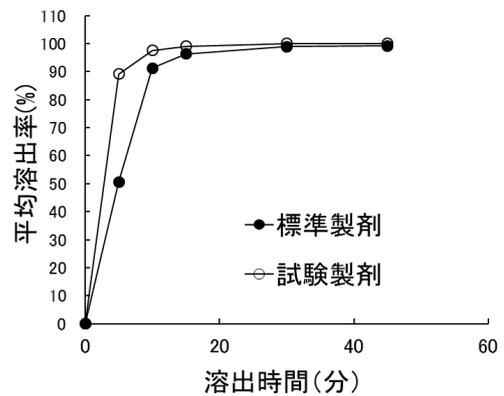
試験液： 溶出試験第2液 (pH6.8)

n=12



試験液： 水

n=12



## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

## 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
- 乾癬性関節炎、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、乾癬性関節炎、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

### 3. 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、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

〈関節症状を伴う若年性特発性関節炎〉

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

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

### 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、乾癬性関節炎、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。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 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

### (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

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調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

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、5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide (AICAR) transformylase を阻害し、炎症局所のアデノシン濃度を上昇させ、アデノシン A2A 受容体を介して抗炎症作用を発現すると考えられる。活性酸素、LTB<sub>4</sub>、サイトカインの産生抑制、細胞性免疫の抑制および滑膜コラゲナーゼ発現の抑制などの作用を示す。

#### (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



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

$\lambda_z$ :  $0.2478 \pm 0.0344 \text{hr}^{-1}$  (健康成人男子、絶食経口投与)

(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 - 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

「Ⅷ - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

(3) 乳汁への移行性<sup>5)</sup>

(参考：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。

#### (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<sup>6)</sup>

(参考：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 15 mg/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 $\mu$ M の範囲でほぼ一定値を示した。

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

(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。

#### (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

#### 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。

### 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。]

### 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」の項参照

### 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」の項参照

## 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- $\gamma$  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。
  - ・ 胸部画像検査で陈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- $\gamma$  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
  - ・ 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ので、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、乾癬性関節炎、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<sup>8)</sup>。

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<sup>8)</sup>。

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]

## (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]

## (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]

## (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 ヶ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]

## (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]

## (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]

## (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]

## (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。

## 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. 相互作用   |   |   |
|--|---|---|
| 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<br>テトラサイクリン<br>クロラムフェニコール<br>フェニトイン<br>バルビツール酸誘導体 | メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。 | 併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。                             |
| スルファメトキサゾール・トリメトプリム  |   | 両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。  |
| ペニシリン<br>（ピペラシリン等）<br>プロベネシド                                 |   | 併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。   |
| シプロフロキサシン  |   | 発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。  |
| レフルノミド   |   | 併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。  |
| プロトンポンプ阻害剤<br>（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。   |

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用<sup>注)</sup>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。

#### (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、帯状疱疹等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔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（ $\beta$ -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。〔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。

(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) | LHD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                             |

注) 使用成績調査を含む

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。

## 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。

## 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、更には穿孔を起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。

## 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。

### (2) 非臨床使用に基づく情報

#### 15.2 非臨床使用に基づく情報

##### 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。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

該当資料なし

#### (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

「Ⅷ - 1 2. (2) 非臨床使用に基づく情報」の項参照

#### (3) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ - 6. (5) 妊婦」の項参照

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 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

該当しない

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

「Ⅷ - 1 1. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

メトトレキサート錠 1mg 「日本臓器」 PTP：24錠（3錠×8）

メトトレキサート錠 2mg 「日本臓器」 PTP：20錠（2錠×10）

PTP：24錠（3錠×8）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

箱：紙

## 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、注射用メソトレキセート 5mg、注射用メソトレキセート 50mg、メソトレキセート注射液 200mg、メソトレキセート錠 2.5mg

同効薬：ブシラミン、サラゾスルファピリジン、オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミンなどの抗リウマチ剤、エタネルセプト(遺伝子組換え)、インフリキシマブ(遺伝子組換え)、アダリムマブ(遺伝子組換え)、トシリズマブ(遺伝子組換え)

## 9. 国際誕生年月日

1953年12月

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販売名                  | 製造販売承認年月日  | 承認番号             |
|----------------------|------------|------------------|
| メソトレキセート錠 1mg 「日本臓器」 | 2023年2月15日 | 30500AMX00020000 |
| メソトレキセート錠 2mg 「日本臓器」 | 2020年8月17日 | 30200AMX00803000 |

## 11. 薬価基準収載年月日

| 販売名                  | 薬価基準収載月日    |
|----------------------|-------------|
| メソトレキセート錠 1mg 「日本臓器」 | 2023年6月16日  |
| メソトレキセート錠 2mg 「日本臓器」 | 2020年12月11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

効能又は効果追加、用法及び用量追加の年月日：2020年8月17日

内容：以下の下線部分を追加した。

|       | 旧  | 新   |
|-------|--|---|
| 効能・効果 | <p>関節リウマチ</p> <p>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p>  | <p>関節リウマチ</p> <p><u>局所療法で効果不十分な尋常性乾癬</u></p> <p><u>関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u></p> <p>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p>  |
| 用法・用量 | <p>関節リウマチ</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p> <p>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。</p> <p>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。</p> | <p>関節リウマチ</p> <p><u>局所療法で効果不十分な尋常性乾癬</u></p> <p><u>関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p> <p>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。</p> <p>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。</p> |

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名                    | HOT 番号（9桁） | 薬価基準収載<br>医薬品コード | レセプト電算コード |
|------------------------|------------|------------------|-----------|
| メトレキサート錠 1mg<br>「日本臓器」 | 129450701  | 3999016F2029     | 622945001 |
| メトレキサート錠 2mg<br>「日本臓器」 | 128410201  | 3999016F1014     | 622841001 |

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬における後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：メトトレキサート錠 1mg 及び 2mg の安定性試験
- 2) 社内資料：メトトレキサート錠 1mg の生物学的同等性試験
- 3) 社内資料：メトトレキサート錠 2mg の生物学的同等性試験
- 4) NEW 薬理学 改訂第 7 版 p466 南江堂 (2017)
- 5) Johns, D.G.et al.: Am J Obstet Gynecol, 112 (7), 978, 1972
- 6) Kremer, J.M.et al.: Arthritis Rheum, 29 (7), 832, 1986
- 7) Henderson, E.S.et al.: Cancer Res, 25 (7), 1018, 1965
- 8) 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
- 9) 社内資料：メトトレキサート錠 1mg 及び 2mg の粉碎状態での安定性
- 10) 社内資料：メトトレキサート錠 1mg 及び 2mg の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当しない

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

### 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<sup>9)</sup>

試験方法:

錠剤を粉碎し、粉碎できなかったフィルムコート部分も含めて粉末を 50 mL 透明サンプル瓶に回収し、各条件に従って保存した。

結果:

メトトレキサート錠 1mg 「日本臓器」

| 試験項目 | 開始時 | 温度 40℃<br>遮光・気密容器 |      | 温度 25℃・75%RH<br>遮光・開放 |      | 光 2000Lux/25℃・60%RH<br>開放 |                |                 |
|------|-----|-------------------|------|-----------------------|------|---------------------------|----------------|-----------------|
|      |     | 14 日              | 1 箇月 | 14 日                  | 1 箇月 | 33 万<br>Lux・hr            | 62 万<br>Lux・hr | 124 万<br>Lux・hr |
| 性状   | 適合  | 変化なし              |      | 変化なし                  |      | 変化なし                      | 変化あり<br>(規格内)  |                 |
| 純度試験 | 適合  | 類縁物質の増加<br>(規格内)  |      | 類縁物質の増加<br>(規格内)      |      | 類縁物質の顕著な増加<br>(規格外)       |                |                 |
| 定量法  | 適合  | 変化なし              |      | 変化なし                  |      | 変化あり (規格外)                |                |                 |

メトトレキサート錠 2mg 「日本臓器」

| 試験項目 | 開始時 | 温度 40℃<br>遮光・気密容器 |                     | 温度 25℃・75%RH<br>遮光・開放 |      | 光 2000Lux/25℃・60%RH<br>開放 |                |                 |
|------|-----|-------------------|---------------------|-----------------------|------|---------------------------|----------------|-----------------|
|      |     | 14 日              | 1 箇月                | 14 日                  | 1 箇月 | 33 万<br>Lux・hr            | 62 万<br>Lux・hr | 124 万<br>Lux・hr |
| 性状   | 適合  | 変化なし              |                     | 変化なし                  |      | 変化なし                      | 変化あり<br>(規格内)  |                 |
| 純度試験 | 適合  | 類縁物質の増加<br>(規格内)  | 類縁物質の顕著な増加<br>(規格外) | 類縁物質の顕著な増加<br>(規格外)   |      | 類縁物質の顕著な増加<br>(規格外)       |                |                 |
| 定量法  | 適合  | 変化なし              |                     | 変化なし                  |      | 変化あり (規格外)                |                |                 |

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>10)</sup>

試験方法:

###### 1) 崩壊懸濁試験

注入器の押し子部を抜き取り、注入器内に錠剤をそのまま 1 個入れて押し子を戻し、注入器に 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先にキャップをして 5 分間自然放置した。5 分後に崩壊を確認後、注入器を手で 180 度 15 往復横転して攪拌し、懸濁の状況を確認した。

## 2) 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液の入った注入器をサイズ 8Fr. 長さ 120 cm のチューブに接続し、チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30 cm の高さにセットした。約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。注入した後に適量の水（20mL）を同じ注入器で吸い取り、チューブ内を洗う（フラッシュする）時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとした。

結果：

メトトレキサート錠 1mg 「日本臓器」

| 崩壊懸濁試験  | 通過性試験  |
|---|--|
| 5 分後には崩壊し、注入器を往復横転後、注入器内にコーティングの付着が認められたが、素錠部分は十分に懸濁した。 | 崩壊懸濁試験で得られた懸濁液は、抵抗なく全量通過し、フラッシュ後にチューブ内に残存物が認められる場合があったが微量であった。 |

メトトレキサート錠 2mg 「日本臓器」

| 崩壊懸濁試験  | 通過性試験   |
|---|---|
| 5 分後には崩壊し、注入器を往復横転後、注入器内にコーティングの付着が認められたが、素錠部分は十分に懸濁した。 | 崩壊懸濁試験で得られた懸濁液は、抵抗なく全量通過し、フラッシュ後に注入器内に残存物が認められる場合があったが微量であった。 |

## 2. その他の関連資料

該当資料なし