

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2008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

メトトレキサートカプセル2mg「マイラン」**Methotrexate Cap. 2mg "Mylan"**

剤 形	硬カプセル剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規 格 ・ 含 量	1 カプセル中 日局 メトトレキサート 2mg
一 般 名	和 名：メトトレキサート 洋 名：Methotrexate
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2004 年 2 月 6 日 薬価基準収載年月日：2008 年 2 月 1 日 発 売 年 月 日：2004 年 7 月 12 日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：マイラン製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター フリーダイヤル：0120-066-720 Fax：0120-996-185 医療関係者向けホームページ http://www.mylan.co.jp/

本 IF は 2014 年 3 月改訂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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IF 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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料であり、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。

<目 次>

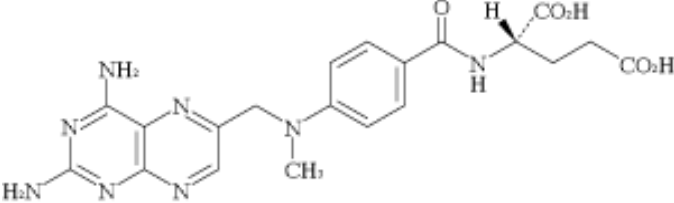
I. [概要に関する項目]	1
1. 開発の経緯	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	
II. [名称に関する項目]	2
1. 販売名	
2. 一般名	
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	
5. 化学名(命名法)	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	
7. CAS 登録番号	
III. [有効成分に関する項目]	3
1. 物理化学的性質	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	
3. 有効成分の確認試験法	
4. 有効成分の定量法	
IV. [製剤に関する項目]	4
1. 剤形	
2. 製剤の組成	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	
4. 製剤の各種条件下における安定性	
5. 調製法及び溶解後の安定性	
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	
7. 溶出性	
8. 生物学的試験法	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	
10. 製剤中の有効成分の定量法	
11. 力価	
12. 混入する可能性のある夾雑物	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	
14. その他	
V. [治療に関する項目]	8
1. 効能又は効果	
2. 用法及び用量	
3. 臨床成績	
VI. [薬効薬理に関する項目]	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	
2. 薬理作用	
VII. [薬物動態に関する項目]	11
1. 血中濃度の推移、測定法	
2. 薬物速度論的パラメータ	
3. 吸収	
4. 分布	
5. 代謝	
6. 排泄	
7. 透析等による除去率	

VIII. [安全性(使用上の注意等)に関する項目]	14
1. 警告内容とその理由	
2. 禁忌内容とその理由	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	
5. 慎重投与内容とその理由	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
7. 相互作用	
8. 副作用	
9. 高齢者への投与	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
11. 小児等への投与	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
13. 過量投与	
14. 適用上の注意	
15. その他の注意	
16. その他	
IX. [非臨床試験に関する項目]	22
1. 薬理試験	
2. 毒性試験	
X. [管理的事項に関する項目]	23
1. 規制区分	
2. 有効期間又は使用期限	
3. 貯法・保存条件	
4. 薬剤取扱い上の注意点	
5. 承認条件等	
6. 包装	
7. 容器の材質	
8. 同一成分・同効薬	
9. 国際誕生年月日	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	
11. 薬価基準収載年月日	
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	
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	
14. 再審査期間	
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	
16. 各種コード	
17. 保険給付上の注意	
X I. [文 献]	26
1. 引用文献	
2. その他の参考文献	
3. 文献請求先	
X II. [参考資料]	26
1. 主な外国での発売状況	
2. 海外における臨床支援情報	
X III. [備 考]	26
その他の関連資料	

I. [概要に関する項目]

1. 開発の経緯	メトトレキサート製剤は、リウマチ因子によって生じる免疫異常を改善することにより、関節の炎症を沈静化させて、リウマチの寛解導入を目的とする治療薬である。 国内では、古くから抗腫瘍薬として広く使用されていたが、慢性関節リウマチ治療薬として分析・比較・検討し、本邦では1999年に上市されている。 メトトレキサートカプセル 2mg「マイラン」は、マイラン製薬が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第481号(平成11年4月8日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2004年2月に承認を得て、2004年7月発売に至った。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	(1) 免疫抑制作用及び抗炎症作用を併せ持つ抗リウマチ剤である。 (2) 投与方法は、週間低用量間欠投与方法である。 (3) 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、急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパシー、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)があらわれることがあるので、使用上の注意に留意すること。

Ⅱ. [名称に関する項目]

1. 販売名	(1) 和 名：メトトレキサートカプセル 2mg「マイラン」 (2) 洋 名：Methotrexate Cap. 2mg “Mylan” (3) 名称の由来：平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」に基づき命名した。
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. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C₂₀H₂₂N₈O₅ 分子量：454.44
5. 化学名(命名法)	<i>N</i>-{4-[<i>N</i>-(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)-<i>N</i>-methylamino]-benzoyl}-<i>L</i>-glutamic acid
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	特になし
7. CAS 登録番号	59-05-2

Ⅲ. [有効成分に関する項目]

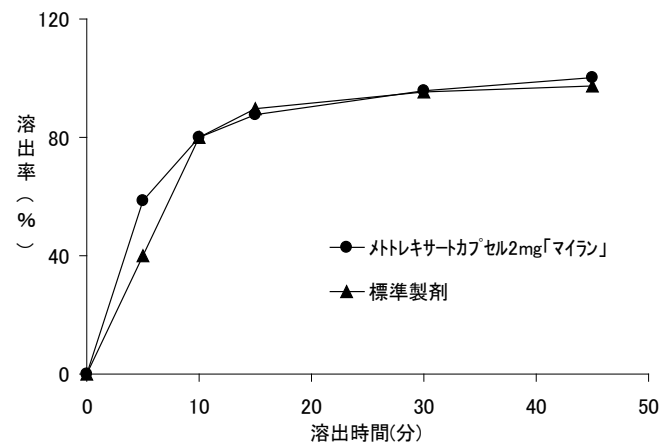
1. 物理化学的性質	(1) 外観・性状 本品は黄褐色の結晶性の粉末である。 (2) 溶解性 本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。 本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。 (3) 吸湿性 該当資料なし (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 該当資料なし (5) 酸塩基解離定数 該当資料なし (6) 分配係数 該当資料なし (7) その他の主な示性値 該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性	本品は光によって徐々に変化する。
3. 有効成分の確認試験法	日本薬局方医薬品各条「メトトレキサート」確認試験法による。 (1) 紫外可視吸光度測定法 (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
4. 有効成分の定量法	日本薬局方医薬品各条「メトトレキサート」定量法による。 液体クロマトグラフィー

IV. [製剤に関する項目]

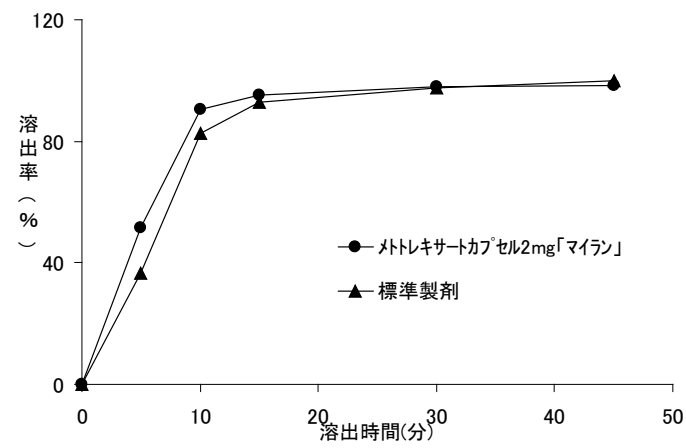
1. 剤形	(1) 剤形の区別、規格及び性状 本剤は黄色の硬カプセル剤で、内容物は淡黄色の粉末である。 <table><tr><td>外形</td><td>号数</td><td>長径(mm)</td><td>質量(mg)</td></tr><tr><td></td><td>4 号</td><td>14.2</td><td>180</td></tr></table> (2) 製剤の物性 該当資料なし (3) 識別コード MH834 (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 該当資料なし	外形	号数	長径(mm)	質量(mg)		4 号	14.2	180
外形	号数	長径(mm)	質量(mg)						
	4 号	14.2	180						
2. 製剤の組成	(1) 有効成分(活性成分)の含量 1 カプセル中 日局 メトトレキサート 2mg 含有 (2) 添加物 D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロー スナトリウム、クエン酸、炭酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム カプセル本体：ゼラチン、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ラウリル硫 酸ナトリウム (3) その他 特になし								
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	加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、メトトレキサートカプセル 2mg「マイラン」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。²⁾ 包装形態：PTP 包装品 <table><tr><th>Lot.</th><th>試験項目</th><th>製造時</th><th>1 ヶ月</th><th>3 ヶ月</th><th>6 ヶ月</th></tr><tr><td rowspan="5">1</td><td>性 状</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>確認試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>質量偏差試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>崩壊試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>定 量 (%)</td><td>96.9</td><td>97.0</td><td>97.2</td><td>96.0</td></tr><tr><td rowspan="5">2</td><td>性 状</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>確認試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>質量偏差試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>崩壊試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>定 量 (%)</td><td>96.8</td><td>97.2</td><td>96.2</td><td>95.8</td></tr><tr><td rowspan="5">3</td><td>性 状</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>確認試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>質量偏差試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>崩壊試験</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td><td>適合</td></tr><tr><td>定 量 (%)</td><td>101.5</td><td>98.2</td><td>97.2</td><td>96.9</td></tr></table> [判定値] 性 状：黄色の硬カプセル剤で、内容物は淡黄色の粉末である。 確認試験：本品のスペクトルと標準品のスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。 質量偏差試験：15.0%以下 崩壊試験：20 分以内 定 量：90～110%	Lot.	試験項目	製造時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	1	性 状	適合	適合	適合	適合	確認試験	適合	適合	適合	適合	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	崩壊試験	適合	適合	適合	適合	定 量 (%)	96.9	97.0	97.2	96.0	2	性 状	適合	適合	適合	適合	確認試験	適合	適合	適合	適合	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	崩壊試験	適合	適合	適合	適合	定 量 (%)	96.8	97.2	96.2	95.8	3	性 状	適合	適合	適合	適合	確認試験	適合	適合	適合	適合	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	崩壊試験	適合	適合	適合	適合	定 量 (%)	101.5	98.2	97.2	96.9
Lot.	試験項目	製造時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月																																																																																
1	性 状	適合	適合	適合	適合																																																																																
	確認試験	適合	適合	適合	適合																																																																																
	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合																																																																																
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合																																																																																
	定 量 (%)	96.9	97.0	97.2	96.0																																																																																
2	性 状	適合	適合	適合	適合																																																																																
	確認試験	適合	適合	適合	適合																																																																																
	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合																																																																																
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合																																																																																
	定 量 (%)	96.8	97.2	96.2	95.8																																																																																
3	性 状	適合	適合	適合	適合																																																																																
	確認試験	適合	適合	適合	適合																																																																																
	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合																																																																																
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合																																																																																
	定 量 (%)	101.5	98.2	97.2	96.9																																																																																
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)	該当資料なし																																																																																				
7. 溶出性	メトトレキサートカプセル 2mg「マイラン」は、日本薬局方医薬品各条に定められたメトトレキサートカプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。³⁾ (参考) メトトレキサートカプセル 2mg「マイラン」は、生物学的同等性ガイドラインによる溶出試験において、全ての条件で溶出挙動は判定基準に適合した。 試験法：パドル法 回転数：50 回転/分 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水																																																																																				

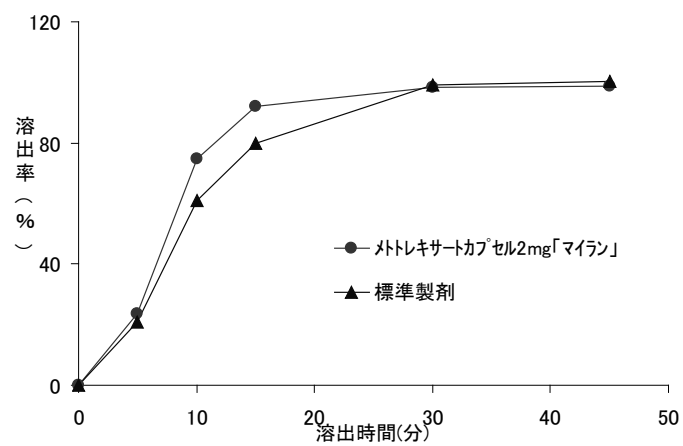
(1) 試験液：pH1.2



(2) 試験液：pH4.0



(3) 試験液：pH6.8



	(4) 試験液：水 <table><caption>Dissolution Data (Estimated from Graph)</caption><thead><tr><th>溶出時間(分)</th><th>メトトレキサートカプセル2mg「マイラン」 (%)</th><th>標準製剤 (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>5</td><td>60</td><td>35</td></tr><tr><td>10</td><td>90</td><td>85</td></tr><tr><td>15</td><td>95</td><td>90</td></tr><tr><td>30</td><td>100</td><td>95</td></tr><tr><td>45</td><td>100</td><td>100</td></tr></tbody></table>	溶出時間(分)	メトトレキサートカプセル2mg「マイラン」 (%)	標準製剤 (%)	0	0	0	5	60	35	10	90	85	15	95	90	30	100	95	45	100	100
溶出時間(分)	メトトレキサートカプセル2mg「マイラン」 (%)	標準製剤 (%)																				
0	0	0																				
5	60	35																				
10	90	85																				
15	95	90																				
30	100	95																				
45	100	100																				
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	日本薬局方医薬品各条「メトトレキサートカプセル」確認試験法による。 紫外可視吸光度測定法																					
10. 製剤中の有効成分の定量法	日本薬局方医薬品各条「メトトレキサートカプセル」定量法による。 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. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない																					
14. その他																						

V. [治療に関する項目]

1. 効能又は効果 2. 用法及び用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="520 275 831 309">効能・効果</th><th data-bbox="831 275 1380 309">用法・用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="520 309 831 730">関節リウマチ</td><td data-bbox="831 309 1380 730"> 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 16 mg を超えないようにする。 </td></tr> <tr> <td data-bbox="520 730 831 1077">関節症状を伴う若年性突発性関節炎</td><td data-bbox="831 730 1380 1077"> 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。 </td></tr> </tbody> </table>	効能・効果	用法・用量	関節リウマチ	通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分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 16 mg を超えないようにする。	関節症状を伴う若年性突発性関節炎	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。
効能・効果	用法・用量						
関節リウマチ	通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分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 16 mg を超えないようにする。						
関節症状を伴う若年性突発性関節炎	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。						
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：忍容性試験 該当資料なし (4) 探索的試験：用量反応探索試験 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、ロイコボリン
2. 薬理作用	(1) 作用部位・作用機序 本剤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。¹⁾ (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

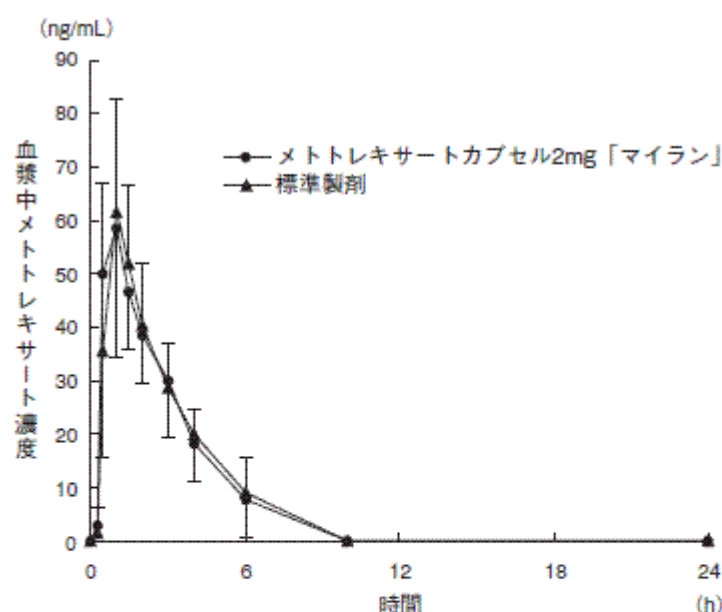
該当しない

(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

メトトレキサートカプセル2mg「マイラン」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(メトトレキサートとして2mg)健康成人男子20名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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。⁵⁾



	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
メトトレキサートカプセル2mg「マイラン」	71.12±22.47	181.22±42.74	1.16±0.76	2.27±0.99
標準製剤	66.78±21.08	186.71±51.82	1.21±0.69	2.13±0.51

(mean±sd, n=20)

血漿中未変化体濃度並びに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) コンパートメントモデル 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 〈参考〉海外でのデータ： メトトレキサート 30mg/m² またはそれ以下の投与量で約 60%⁶⁾ (4) 消失速度定数 Kel=0.3494±0.1163 (h⁻¹) 〈2mg、健常成人男子、n=20〉⁵⁾ (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 〈参考〉海外でのデータ：約 50%⁶⁾
3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	(1) 血液－脳関門通過性 〈参考〉海外でのデータ：移行しない(経口投与・非経口投与)⁶⁾ (2) 血液－胎盤関門通過性 該当資料なし (3) 乳汁への移行性 〈参考〉海外でのデータ：移行する⁶⁾ もっとも高い乳汁中濃度は、血清中濃度に対して、0.08：1 の割合に達していた。 (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 該当資料なし
5. 代謝	(1) 代謝部位及び代謝経路 〈参考〉海外でのデータ：肝臓⁶⁾ (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 〈参考〉海外でのデータ：主に腎⁶⁾ (2) 排泄率 〈参考〉海外でのデータ： 静脈内投与では、投与量の 80～90%は 24 時間以内に未変化体として尿中に排泄される。投与量の 10%かそれ以下の限られた量が、胆汁中に排泄される。⁶⁾ (3) 排泄速度 該当資料なし
7. 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リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。 2. 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、原則として、呼吸器に精通した医師と連携して使用すること。 3. 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで投与を開始すること。 4. 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者に十分理解させ、下記の症状が認められた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。 発熱、咳嗽・呼吸困難等の呼吸器症状、口内炎、けん怠感（「6. 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	【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。〕（「10. 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。〕（「10. 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	添付文書に記載なし

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 関節リウマチの場合 4～8 週間投与しても十分な効果が得られない場合にはメトトレキサートとして1回2～4mg ずつ増量する。増量する前には、患者の状態を十分に確認し、増量の可否を慎重に判断すること。（「6. 重要な基本的注意」の（1）、（3）、（4）の項参照） - 投与量を増量すると骨髄抑制、感染症、肝機能障害等の副作用の発現の可能性が増加するので、定期的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⁴⁾ - 本剤の投与にあたっては、特に副作用の発現に注意し、患者の忍容性及び治療上の効果を基に、個々の患者の状況に応じて、投与量を適切に設定すること。 - 本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の10歳代半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること。
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） - 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害又はその既往歴のある患者〔症状が再燃又は増悪するおそれがある。〕 - 感染症を合併している患者〔感染症が増悪するおそれがある。〕 - 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。「6. 重要な基本的注意」の項参照〕 - 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。〕 - 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕 - アルコール常飲者〔肝障害を増悪させるおそれがある。〕 - 高齢者（「9. 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	- 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。 - 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。 - 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。(「5. 慎重投与」の項参照) 間質性肺炎、肺線維症等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、投与開始後は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状発現に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査、血液ガス検査、血中 KL-6 測定等を行い、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β-D グルカンの測定等)を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。 (5) 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。 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-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 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 か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】」、「10. 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。(「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「11. 小児等への投与」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】、「10. 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。（「9. 高齢者への投与」、「11. 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。（「15. その他の注意」の項参照） (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。B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。 (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 添付文書に記載なし (2) 併用注意とその理由 <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
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。					

	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td rowspan="6">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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>スルファメトキサ ゾール・トリメトプ リム</td><td>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。</td></tr><tr><td>ペニシリン ピペラシリンナト リウム等 プロベネシド</td><td>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。</td></tr><tr><td>シプロフロキサシ ン</td><td>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。</td></tr><tr><td>レフルノミド</td><td>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。</td></tr><tr><td>プロトンポンプ阻 害剤</td><td>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。</td></tr><tr><td>ポルフィマーナト リウム</td><td>光線過敏症を起こすこ とがある。</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	スルホンアミド系 薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコ ール フェニトイン バルビツール酸誘 導体	メトトレキサートの副作 用（骨髄抑制、肝・腎・ 消化管障害、血液障害等） が増強されることがあ る。頻回に臨床検査を行 うなど観察を十分に行 い、異常が認められた場 合には、メトトレキサ ートの減量、休薬等適切な 処置を行うこと。また、 メトトレキサートの拮抗 剤であるホリナートカル シウム(ロイコボリンカ ルシウム)を投与するこ と。	併用薬剤が血漿蛋白と 結合しているメトトレ キサートを競合的に置 換遊離し、メトトレキ サートの濃度を上昇さ せ、その毒性を増強さ せる。	スルファメトキサ 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い 薬剤の作用を増強す る。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
スルホンアミド系 薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコ ール フェニトイン バルビツール酸誘 導体	メトトレキサートの副作 用（骨髄抑制、肝・腎・ 消化管障害、血液障害等） が増強されることがあ る。頻回に臨床検査を行 うなど観察を十分に行 い、異常が認められた場 合には、メトトレキサ ートの減量、休薬等適切な 処置を行うこと。また、 メトトレキサートの拮抗 剤であるホリナートカル シウム(ロイコボリンカ ルシウム)を投与するこ と。	併用薬剤が血漿蛋白と 結合しているメトトレ キサートを競合的に置 換遊離し、メトトレキ サートの濃度を上昇さ せ、その毒性を増強さ せる。																		
スルファメトキサ 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い 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（頻度不明）と初期症状 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。																			

8. 副作用

- 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) **急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー**:急性腎不全、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) **腓炎**:腓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。
- 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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}		発疹、そう痒、発熱、蕁麻疹
血 液		低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹、好酸球増多、出血

	<table border="1"> <tr> <th data-bbox="531 226 715 293">頻度 種類</th><th data-bbox="715 226 1375 293">頻度不明</th></tr> <tr> <td data-bbox="531 293 715 360">肝 臓</td><td data-bbox="715 293 1375 360">黄疸、脂肪肝、肝機能障害(ALT(GPT)、AST(GOT)、AL-Pの上昇等)、LDH 上昇</td></tr> <tr> <td data-bbox="531 360 715 405">腎 臓</td><td data-bbox="715 360 1375 405">BUN 上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿</td></tr> <tr> <td data-bbox="531 405 715 472">消 化 器</td><td data-bbox="715 405 1375 472">メレナ、イレウス、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</td></tr> <tr> <td data-bbox="531 472 715 539">皮 膚</td><td data-bbox="715 472 1375 539">光線過敏症^{注 2)}、色素沈着、色素脱出、ざ瘡、結節、脱毛、紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍</td></tr> <tr> <td data-bbox="531 539 715 607">精神神経系</td><td data-bbox="715 539 1375 607">項部緊張、背部痛、錯感覚、頭痛、めまい、意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常</td></tr> <tr> <td data-bbox="531 607 715 651">呼 吸 器</td><td data-bbox="715 607 1375 651">咳嗽、呼吸困難</td></tr> <tr> <td data-bbox="531 651 715 696">生 殖 器</td><td data-bbox="715 651 1375 696">無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産</td></tr> <tr> <td data-bbox="531 696 715 757">そ の 他</td><td data-bbox="715 696 1375 757">耳下腺炎、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</td></tr> </table> 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。 (5) 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 (6) 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 (7) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 その他の副作用 過敏症：発疹、そう痒感、発熱、蕁麻疹	頻度 種類	頻度不明	肝 臓	黄疸、脂肪肝、肝機能障害(ALT(GPT)、AST(GOT)、AL-Pの上昇等)、LDH 上昇	腎 臓	BUN 上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿	消 化 器	メレナ、イレウス、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	皮 膚	光線過敏症 ^{注 2)} 、色素沈着、色素脱出、ざ瘡、結節、脱毛、紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍	精神神経系	項部緊張、背部痛、錯感覚、頭痛、めまい、意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常	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	耳下腺炎、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
頻度 種類	頻度不明																		
肝 臓	黄疸、脂肪肝、肝機能障害(ALT(GPT)、AST(GOT)、AL-Pの上昇等)、LDH 上昇																		
腎 臓	BUN 上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿																		
消 化 器	メレナ、イレウス、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																		
皮 膚	光線過敏症 ^{注 2)} 、色素沈着、色素脱出、ざ瘡、結節、脱毛、紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍																		
精神神経系	項部緊張、背部痛、錯感覚、頭痛、めまい、意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常																		
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	耳下腺炎、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																		
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】、「6. 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】、「6. 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	徴候、症状：外国で週間総用量が 20mg を超えると重篤な副作用、特に骨髄抑制の発生率等が有意に上昇するという報告がある。過量投与時に報告された主な症状は血液障害及び消化管障害であった。また、重篤な副作用を発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されている。 処置：過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム(ロイコボリンカルシウム)を投与するとともに、本剤の排泄を促進するために水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。本剤とホリナートカルシウムの投与間隔が長いほど、ホリナートカルシウムの効果が低下することがある。
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、更には穿孔を起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	

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：メトトレキサートカプセル 2 mg「マイラン」 劇薬 処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること) 有効成分：メトトレキサート 劇薬 処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)
2. 有効期間又は 使用期限	3 年 (外箱等に表示の使用期限内に使用すること)
3. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存
4. 薬剤取扱い上の 注意点	(1) 薬局での取扱いについて 該当しない (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) 〔Ⅷ. 14. 適用上の注意〕の項参照)
5. 承認条件等	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。
6. 包装	患者さん用パッケージ付 PTP 20 カプセル(2 カプセル×10) 30 カプセル(3 カプセル×10) 40 カプセル(4 カプセル×10)
7. 容器の材質	外箱 紙 PTP：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ ピロー袋 テトニウム(シリカゲル入り)
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：リウマトレックスカプセル 2mg (ファイザー・武田) 同 効 薬：アミノプテリン、葉酸、ロイコボリン
9. 国際誕生年月日	該当しない
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	製造販売承認年月日：2004 年 2 月 6 日 承 認 番 号：21600AMZ00099000

11. 薬価基準収載年月日	2004 年 7 月 9 日 2008 年 2 月 1 日（社名変更による）			
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	2008 年 9 月 24 日〔効能・効果追加〕			
	効能・効果	用法・用量		
	関節症状を伴う若年性特発性関節炎	通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 4～10mg/m ² とし、1 週間単位の投与量を 1 回又は 2～3 回に分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。		
	2011 年 2 月 23 日〔用法・用量追加〕			
	効能・効果	用法・用量		
	関節リウマチ	通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とし、 <u>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。</u> 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、 <u>1 週間単位の投与量として 16 mg を超えないようにする。</u>		
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、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。			
16. 各種コード				
	販売名	HOT 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
	メトトレキサート カプセル 2mg「マイラン」	116422001	3999016M1072	620006686

17. 保険給付上の注意	本剤は保険診療上の後発医薬品である。
--------------	--------------------

X I. [文 献]

1. 引用文献	1) 第十六改正日本薬局方解説書：C-4889, 廣川書店, 2011 2) 社内資料（安定性試験資料） 3) 社内資料（溶出試験資料） 4) 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 5) 社内資料（生物学的同等性試験資料） 6) PDR 1st ed., 804（1999）
2. その他の参考文献	特になし
3. 文献請求先	引用文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。 マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター 〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号 フリーダイヤル：0120-066-720 Fax：0120-996-185 (9:00～17:00/土日祝日除く)

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	該当しない

X III. [備 考]

その他の関連資料	該当資料なし
----------	--------

