

参考資料3

**2007年2月改訂(第8版)
*2006年12月改訂

日本標準商品分類番号
873999

抗リウマチ剤

劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品^{注1)}

リウマトレックス® カプセル2mg

RHEUMATREX® CAPSULES 2mg
メトトレキサートカプセル

| | |
|---------|---------------|
| 承認番号 | 21100AMZ00247 |
| 薬価収載 | 1999年5月 |
| 販売開始 | 1999年8月 |
| **再審査結果 | 2006年12月 |

貯法：室温保存
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

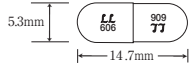
【警告】

1. 本剤の投与において、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. 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。
3. 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(7)、(8)、(9)の項参照]
4. 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。

【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。]

【組成・性状】*

| | |
|-------------------|---|
| 販売名 | リウマトレックスカプセル2mg |
| 成分・含量 (1カプセル中) | メトトレキサート 2mg |
| * 添加物 | トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、水酸化ナトリウム、塩酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン |
| 色・剤形 | 黄色の硬カプセル剤 |
| 外形・大きさ |  |
| 識別コード | LL606 |

【効能・効果】

慢性関節リウマチ(過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限り。)

注1) 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

【用法・用量】

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、本剤1カプセル(メトトレキサートとして2mg)を初日から2日目にかけて12時間間隔で3回経口投与し、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。ただし、増量する場合はメトトレキサートとして1週間単位で8mgまでとし、12時間間隔で3回経口投与する。

【使用上の注意】**

1. 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) 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。]
 - (4) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれることがある。]
 - (5) アルコール常飲者[肝障害を増悪させるおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (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) 通常、効果は1~2カ月後に得られるので、8週間以上投与しても効果が得られない場合にメトトレキサートとして8mgまで増量し、12時間間隔で3回経口投与する。
 - (3) 8mgまで増量する場合は、12時間間隔で、2、1、1カプセルの投与順とする。なお、睡眠中はメトトレキサートの排泄能が低下するので就寝前は2カプセルを服用しないことが安全性の面より望ましい。
また、3回目に2カプセルを服用するとメトトレキサートの排泄が遅延することがあるので2カプセルを服用しないことが望ましい。
 - (4) 投与量を8mgまで増量すると副作用、及び白血球減少、血小板減少等の臨床検査値異常の発現の可能性が増加するので、患者の状態を十分観察すること。
 - (5) 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ロイコボリンカルシウムを投与すること。[「その他の注意」の項参照]
 - (6) 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。
 - (7) 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、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、投与後は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、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。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。
 - (8) 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。

- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 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カ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]
- (13) 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]
- (14) 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。
- (15) 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]
- (16) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるため、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。

3. 相互作用

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ロイコボリンカルシウムを投与すること。 | 主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。 |
| スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体 | メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等)が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤である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 | 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ロイコボリンカルシウムを投与すること。 | 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) | 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ロイコボリンカルシウムを投与すること。 | 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。 |
| プロベネシド | | |
| 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------|-----------------|---|
| 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。 |

**4. 副作用

総症例4,038例中、副作用の報告されたものは810例(20.1%)であった。その主なものは、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALPの上昇等の肝機能障害(7.2%)、口内炎(2.2%)、倦怠感(1.3%)、嘔気(1.1%)、発疹(1.0%)であった。

[再審査終了時¹⁾]

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー様症状(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(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(0.1~5%未満)

呼吸不全にいたるような肺炎(カリニ肺炎等を含む)、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、患者の状態を十分に観察し、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) 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・硬変等の重篤な肝障害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。

5) 急性腎不全、尿管管壊死、重症ネフロパチー(いずれも頻度不明)

急性腎不全、尿管管壊死、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。

6) 間質性肺炎(0.1~5%未満)、肺線維症(0.1%未満)

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、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。

7) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(いずれも頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell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、痒痒感、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。

8) 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、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。

9) 腭炎(0.1%未満)

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。

10) 骨粗鬆症(頻度不明)

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。

(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。

| | 副作用の頻度 | | | |
|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 ^{注2)} | | 発疹、痒疹、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(GPT)、AST(GOT)、ALPの上昇等) | LDHの上昇 | | 黄疸、脂肪肝 |
| 腎臓 | | BUN上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿 | | |
| 消化器 | | 嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎 | 口唇腫脹、消化管潰瘍・出血 | メレナ、イレウス |
| 皮膚 | | 脱毛 | 紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍 | 光線過敏症 ^{注3)} 、色素沈着、色素脱出、瘡瘡、結節 |
| 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 |
| 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 |

注2) 投与を中止すること。

注3) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 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ので、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。

6. 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]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 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。

9. 過量投与

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。過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤である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。本剤とロイコボリンカルシウムの投与間隔が長いほど、ロイコボリンカルシウムの効果が低下することがある。

10. 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。

11. 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) 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ロイコボリン注3mgを通常1回2~4アンブル(ロイコボリンとして6~12mg)を6時間ごとに筋肉内注射、又はロイコボリン錠5mgを通常1回2錠(ロイコボリンとして10mg)を6時間ごとに経口投与すること。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) 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。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

慢性関節リウマチ患者17名にメトトレキサートを1週間あたり6mg(1回2mg、12時間間隔で3回投与)経口投与し、これを12週間繰り返し投与した時の第1週目及び最終週の初回2mg投与時の最高血清中濃度(Cmax)は、投与1~2時間(Tmax)後に得られ、その平均値は0.215 μ M及び0.252 μ Mであった。また、その時の血清中濃度半減期(T1/2)はそれぞれ2.4時間及び2.3時間であった。

第1週目及び最終週の第3回目投与時のCmaxは、投与1~2時間(Tmax)後に得られ、その平均値は0.223 μ M及び0.357 μ Mであった。また、その時のT1/2はそれぞれ3.2時間及び2.2時間であった。

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

2. 赤血球中濃度²⁾(参考)

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)内服している慢性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 μ Mの範囲でほぼ一定値を示した。

3. 排泄(参考)

手術不能癌患者2例に³H-メトトレキサートを0.1mg/kg経口投与した時のメトトレキサートの主排泄経路は尿中であり、累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率はそれぞれ69.5%、8%であった。³⁾

また、分娩1カ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 $\times 10^{-9}$ Mを示した。最高血清中濃度は投与6時間後に1.8 $\times 10^{-7}$ 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 μ gと微量であるが乳汁中への移行が認められた。⁴⁾