

3

重要な副作用等に関する情報

令和4年10月12日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。

1 メトトレキサート

販売名（会社名）	①リウマトレックスカプセル2mg（ファイザー株式会社）等 ②メトトレキサート錠2.5mg（ファイザー株式会社） ③メトトレキサート点滴静注液200mg, 同点滴静注液1000mg（ファイザー株式会社） ④注射用メトトレキサート5mg（ファイザー株式会社） ⑤注射用メトトレキサート50mg（ファイザー株式会社）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品, 代謝拮抗剤
効能又は効果	①○関節リウマチ, ○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬, ○関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, ○関節症状を伴う若年性特発性関節炎 ②下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ○急性白血病, ○絨毛性疾患（絨毛癌, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎）, ○慢性リンパ性白血病, ○慢性骨髄性白血病 ③メトトレキサート・ロイコボリン救援療法： ○肉腫（骨肉腫, 軟部肉腫等）, ○急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解, ○悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解 ④〈メトトレキサート通常療法〉 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ○急性白血病, ○慢性リンパ性白血病, ○慢性骨髄性白血病, ○絨毛性疾患（絨毛癌, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎） 〈CMF療法〉 ○乳癌 〈M-VAC療法〉 ○尿路上皮癌 ⑤〈メトトレキサート通常療法〉 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ○急性白血病, ○慢性リンパ性白血病, ○慢性骨髄性白血病, ○絨毛性疾患（絨毛癌, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎） 〈CMF療法〉 ○乳癌 〈メトトレキサート・ホリナート救援療法〉 ○肉腫（骨肉腫, 軟部肉腫等）, ○急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解, ○悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解 〈メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法〉 ○胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 〈M-VAC療法〉 ○尿路上皮癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

(旧記載要領)

副作用

(重大な副作用)]

(新設)

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。

(新記載要領)

11. 副作用

11.1 重大な副作用

(新設)

進行性多巣性白質脳症（PML）

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。

〈参 考〉

直近約3年度の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

6例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：

①約110,000人

②約43,496人

③200mg製剤：約9,968人，1000mg製剤：約5,350人

④約13,271人

⑤約5,127人

販売開始：①平成11年8月

②昭和38年3月

③200mg製剤：昭和63年8月，1000mg製剤：平成25年2月

④昭和43年4月

⑤昭和43年8月

〔症例概要〕

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
1	女 70代	関節リウマチ (歩行障害)	12mg (1週あたりの 投与量) 約9年間	<p>進行性多巣性白質脳症</p> <p>投与約17年前 抗環状シトルリン化ペプチド (抗CCP) 抗体陽性, プレドニゾロン1~5mg/日投与を開始した。</p> <p>投与開始日 本剤12mg/週の投与を開始した。</p> <p>投与約10年目 進行性の歩行障害を5か月間, 進行性の悪心を1か月間呈し (入院日) 入院した。</p> <p>入院時の神経学的検査で, 失調性構語障害, 左錐体路徴候, 軽度の左不全片麻痺, および左上下肢の顕著な運動失調あり。入院時MRI所見に, 両側小脳脚, 小脳白質, および橋底部を含むテント下領域にT2WI/FLAIR画像による複数の高信号病変あり。</p> <p>年月日不明 臨床状態が悪化し, 本剤およびプレドニゾロンを漸減し中止 (入院中) した。</p> <p>年月日不明 定位脳生検を実施, MRI所見および脳脊髄液 (CSF) 検査の (退院5か月後) PCR陽性から進行性多巣性白質脳症と診断。 メフロキンおよびミルタザピンによる治療を開始した。 治療開始2か月後に症状は改善傾向となり, 退院した。 CSFのPCR検査は検出不能となった。 症状の悪化および病変拡大なし。</p>			
臨床検査値							
		本剤投与 開始前	投与 約10年目 (入院日)	中止前 不明日 (入院中)	中止後 不明日 (入院中)	中止 約2ヵ月後 (退院後)	中止後 不明日 (退院5ヵ月後)
CSF-JCV-DNA (copies/mL)		-	-	-	2124	886	検出不能
CD4/CD8比 (末梢血中リンパ球)		-	-	-	1.6	2.6	-
IgG index		-	2.27	-	1.67	1.69	1.79
SARA*スコア(点)		-	22	25	-	17	-
* Scale for the Assessment and Rating of Ataxia							
併用薬：プレドニゾロン 備考：企業報告							

[症例概要]

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女性 60代	関節リウマチ (なし)	6 mg (1週あたりの 投与量) 約4年間 ↓ 4 mg (1週あたりの 投与量) 約4年間	<p>進行性多巣性白質脳症、クリプトコッカス性髄膜炎</p> <p>投与開始日 関節リウマチと診断し、本剤6 mg/週およびプレドニゾロン3 mg/日の投与を開始した。</p> <p>投与約4年後 インフリキシマブの投与を開始し、プレドニゾロンを2 mg/日に減量した。</p> <p>関節リウマチ症状の寛解のため、本剤を4 mg/週に減量し、プレドニゾロンを1 mg/日に減量した。</p> <p>投与約7年後 関節リウマチ症状の寛解のため、プレドニゾロンを中止した。</p> <p>投与約8年後 一過性の急性右上下肢脱力および歩行障害のため入院した。</p> <p>(入院日) 覚醒し見当識良好で、脳神経機能に損傷なく、認知機能は正常であった。右手指のしびれ感があった。</p> <p>頭部CTスキャンで、出血性変化をみとめなかった。</p> <p>頭部MRI所見で、拡散強調画像に異常な信号域はなく、FLAIR画像に非特異的な病変をみとめた。</p> <p>神経学的検査は正常であり、一過性脳虚血発作と診断した。</p> <p>年月日不明 (入院2日目) 四肢麻痺および一過性脳虚血発作の症状の再発はなく、退院した。</p> <p>年月日不明 (入院5日目) 頭痛、悪心、浮動性めまい、体重減少および複視のため、再入院した。</p> <p>年月日不明 (退院8週後) (投与中止日) 軽度の認知機能障害がみられ、神経学的検査で、傾眠状態および両側第6脳神経麻痺が確認された。</p> <p>両上肢および両下肢の深部腱反射は軽度亢進しており、頭痛、浮動性めまいおよび複視のため、介助なしで歩行できなかった。</p> <p>髄液中および血清中からクリプトコッカス抗原が検出され、クリプトコッカス・ネオフォルマンスが同定された。</p> <p>頭部MRI所見で両側の前頭葉および側頭葉の白質に限局性病変が確認された。</p> <p>髄液検査に基づき、クリプトコッカス性髄膜炎と診断した。</p> <p>本剤およびインフリキシマブの投与を中止した。</p> <p>アムホテリシンBとフルシトシンによる導入療法を開始した。</p> <p>中止3週後 髄液中にJCウイルスDNAの存在が確認された。</p> <p>(再入院3週後) MRI所見およびPCR結果より、進行性多巣性白質脳症疑いと診断した。</p> <p>中止4週後 MRI所見でいくつかの病変増大、新たな病変がみられた。</p> <p>(再入院4週後) 限局的な神経学的症状はなかった。</p> <p>中止8週後 フルコナゾールによる抗真菌薬維持療法を継続した。</p> <p>(再入院8週後) 複視は改善し、退院した。</p> <p>中止16週後 髄液中のJCウイルスDNAは陰性であった。</p> <p>(再退院2か月後) MRI所見で、軽度改善が確認された。</p>

臨床検査値

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

併用被疑薬：インフリキシマブ，併用薬：プレドニゾロン
備考：企業報告