

## 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗リウマチ剤

メトトレキサート錠2mg「ダイト」

Methotrexate Tablets

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1錠中 日局 メトトレキサート 2.0mg 含有する
一般名	和名：メトトレキサート（JAN） 洋名：Methotrexate（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 発売年月日：2020年4月16日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	販売元：株式会社フェルゼンファーマ 製造販売元：ダイト株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部 TEL 03-6368-5160、FAX 03-3580-1522 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.feldsenpharma.co.jp">https://www.feldsenpharma.co.jp</a>

本IFは2024年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情

報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)……………	10
1. 開発の経緯……………	9. 溶出性……………	10
2. 製品の治療学的特性……………	10. 容器・包装……………	11
3. 製品の製剤学的特性……………	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報……………	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………	(2)包装……………	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………	(3)予備容量……………	11
(1)承認条件……………	(4)容器の材質……………	11
(2)流通・使用上の制限事項……………	11. 別途提供される資材類……………	11
6. RMPの概要……………	12. その他……………	11
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名……………	1. 効能又は効果……………	12
(1)和名……………	2. 効能又は効果に関連する注意……………	12
(2)洋名……………	3. 用法及び用量……………	12
(3)名称の由来……………	(1)用法及び用量の解説……………	12
2. 一般名……………	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠……………	12
(1)和名(命名法)……………	4. 用法及び用量に関連する注意……………	12
(2)洋名(命名法)……………	5. 臨床成績……………	13
(3)ステム……………	(1)臨床データパッケージ……………	13
3. 構造式又は示性式……………	(2)臨床薬理試験……………	13
4. 分子式及び分子量……………	(3)用量反応探索試験……………	13
5. 化学名(命名法)又は本質……………	(4)検証的試験……………	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………	1)有効性検証試験……………	13
III. 有効成分に関する項目	2)安全性試験……………	13
1. 物理化学的性質……………	(5)患者・病態別試験……………	13
(1)外観・性状……………	(6)治療の使用……………	13
(2)溶解性……………	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	13
(3)吸湿性……………	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……………	13
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点……………	(7)その他……………	13
(5)酸塩基解離定数……………	VI. 薬効薬理に関する項目	
(6)分配係数……………	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………	14
(7)その他の主な示性値……………	2. 薬理作用……………	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………	(1)作用部位・作用機序……………	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………	(2)薬効を裏付ける試験成績……………	14
IV. 製剤に関する項目	(3)作用発現時間・持続時間……………	14
1. 剤形……………	VII. 薬物動態に関する項目	
(1)剤形の区別……………	1. 血中濃度の推移……………	15
(2)製剤の外観及び性状……………	(1)治療上有効な血中濃度……………	15
(3)識別コード……………	(2)臨床試験で確認された血中濃度……………	15
(4)製剤の物性……………	(3)中毒域……………	16
(5)その他……………	(4)食事・併用薬の影響……………	16
2. 製剤の組成……………	2. 薬物速度論的パラメータ……………	16
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤……………	(1)解析方法……………	16
(2)電解質等の濃度……………	(2)吸収速度定数……………	16
(3)熱量……………	(3)消失速度定数……………	16
3. 添付溶解液の組成及び容量……………	(4)クリアランス……………	16
4. 力価……………		
5. 混入する可能性のある夾雑物……………		
6. 製剤の各種条件下における安定性……………		
7. 調製法及び溶解後の安定性……………		

(5) 分布容積	16		
(6) その他	17		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	17		
(1) 解析方法	16		
(2) パラメータ変動要因	17		
4. 吸収	17		
5. 分布	17		
(1) 血液-脳関門通過性	17		
(2) 血液-胎盤関門通過性	17		
(3) 乳汁への移行性	17		
(4) 髄液への移行性	17		
(5) その他の組織への移行性	17		
(6) 血漿蛋白結合率	18		
6. 代謝	18		
(1) 代謝部位及び代謝経路	18		
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	18		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18		
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	18		
7. 排泄	18		
8. トランスポーターに関する情報	18		
9. 透析等による除去率	18		
10. 特定の背景を有する患者	18		
11. その他	19		
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>			
1. 警告内容とその理由	20		
2. 禁忌内容とその理由	20		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20		
5. 重要な基本的注意とその理由	20		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22		
(1) 合併症・既往歴等のある患者	22		
(2) 腎機能障害患者	22		
(3) 肝機能障害患者	22		
(4) 生殖能を有する者	22		
(5) 妊婦	22		
(6) 授乳婦	23		
(7) 小児等	23		
(8) 高齢者	23		
7. 相互作用	23		
(1) 併用禁忌とその理由	23		
(2) 併用注意とその理由	24		
8. 副作用	25		
(1) 重大な副作用と初期症状	25		
(2) その他の副作用	26		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27		
10. 過量投与	27		
11. 適用上の注意	27		
12. その他の注意	27		
(1) 臨床使用に基づく情報	27		
(2) 非臨床試験に基づく情報	27		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験	29		
(1) 薬効薬理試験	29		
(2) 安全性薬理試験	29		
(3) その他の薬理試験	29		
2. 毒性試験	29		
(1) 単回投与毒性試験	29		
(2) 反復投与毒性試験	29		
(3) 遺伝毒性試験	29		
(4) がん原性試験	29		
(5) 生殖発生毒性試験	29		
(6) 局所刺激性試験	29		
(7) その他の特殊毒性	29		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	30		
2. 有効期間	30		
3. 包装状態での貯法	30		
4. 取扱い上の注意	30		
5. 患者向け資材	30		
6. 同一成分・同効薬	30		
7. 国際誕生年月日	30		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	31		
9. 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	31		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	31		
11. 再審査期間	31		
12. 投薬期間制限に関する情報	31		
13. 各種コード	31		
14. 保険給付上の注意	31		
<b>XI. 文献</b>			
1. 引用文献	32		
2. その他の参考文献	32		
<b>XII. 参考資料</b>			
1. 主な外国での発売状況	33		
2. 海外における臨床支援情報	33		
<b>XIII. 備考</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	34		
(1) 粉砕	34		
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	35		
2. その他の関連資料	35		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

メトトレキサート錠 2mg「ダイト」は、メトトレキサートを含有する抗リウマチ剤である。

メトトレキサートは核酸合成に必要な活性葉酸を産生させるジヒドロ葉酸還元酵素の働きを阻止、葉酸欠乏状態を引き起こす。その結果、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害し、病的細胞の異常な細胞増殖を抑制する<sup>1)</sup>。

本邦で、メトトレキサートカプセルは 1999 年に上市されている。

メトトレキサート錠 2mg「ダイト」はダイト株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号）」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、2018 年 2 月に製造販売承認を得て、2018 年 6 月に販売開始に至った。その後、2019 年 8 月に「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」の効能・効果を追加した。

株式会社フェルゼンファーマでは 2020 年 4 月より販売を開始した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 分割性を考慮した割線入りの錠剤である。【「IV-1. 剤形」の項参照】
- (2) 投与方法は週間低用量間欠投与であるため、誤投与の防止を目的として PTP シート台紙に注意喚起を記載している。【「V-3. 用法及び用量」の項参照】
- (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。【「VIII-8. 副作用」の項参照】

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤表面には識別コードを表示している。【「IV-1. 剤形」の項参照】
- (2) PTP シート表面には、1 錠単位で販売名、識別コードを表記している。また、誤投与の防止のための注意喚起を記載している。
- (3) PTP シート裏面には、薬剤の判別を容易にするため 1 錠単位で販売名と GS1 コードを表記している。

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない

## 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「ダイト」

#### (2) 洋名

Methotrexate Tablets 2mg [DAITO]

#### (3) 名称の由来

「一般的名称」+「剤形」+「含量」+「屋号」より命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

メトトレキサート（JAN）

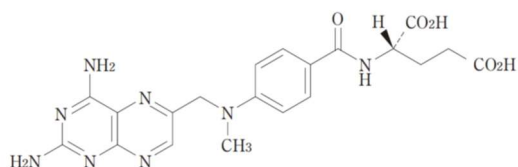
#### (2) 洋名（命名法）

Methotrexate（JAN、INN）

#### (3) ステム (stem)

葉酸拮抗剤：-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）又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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。

##### (2) 溶解性

溶媒	日局表現
ピリジン	溶けにくい
水	ほとんど溶けない
アセトニトリル	
エタノール(95)	
ジエチルエーテル	

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。  
光によって徐々に変化する。

##### (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、定量法

#### 確認試験法

日本薬局方「メトトレキサート」の確認試験法による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

#### 定量法

日本薬局方「メトトレキサート」の定量法による。

- ・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

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	メトトレキサート錠 2mg「ダイト」		
性状・剤形	片面に割線のある淡黄色の長円形の素錠		
外形	表	裏	側面
			
大きさ	長径：12.1mm 短径：5.6mm 厚さ：4.0mm		
質量	250 mg		

#### (3) 識別コード

DK553

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メトトレキサート錠 2mg「ダイト」
有効成分	1錠中 日局 メトトレキサート 2.0mg
添加剤	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) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 加速試験<sup>2)</sup>

包装形態：PTP 包装+紙箱

試験条件：40℃、75%RH、3ロット (n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	片面に割線のある 淡黄色の長円形の素錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性試験	適合	同左
溶出性 (%)	88~100	87~99
定量 (%)	101.6~102.5	100.4~101.4
純度試験 (参考試験)	規格内	同左

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6 ヶ月）の結果、外観、溶出性及び含量等は規格の範囲内であり、メトトレキサート錠 2mg「ダイト」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) 長期保存試験<sup>2)</sup>

包装形態：PTP 包装+紙箱

試験条件：25℃±2℃、60%RH±5%RH、3 ロット

試験項目	開始時	36 ヶ月
性状	片面に割線のある 淡黄色の長円形の素錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性試験	適合	同左
溶出性 (%)	95~102	92~96
定量 (%)	100.4~101.5	99.9~100.3

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36 ヶ月）の結果、外観、溶出性及び含量等は規格の範囲内であり、メトトレキサート錠 2mg「ダイト」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

## (3) 分割後の安定性試験<sup>3)</sup>

試験条件：

長期保存条件：25℃±2℃、60%RH±5%RH、遮光・シャーレ開放

光条件：2500lx、25℃±2℃、45%RH±5%RH、シャーレ開放

試験項目	開始時	温度長期保存	光
		3 ヶ月	30 万 lx・hr
性状	淡黄色の長円形を 分割した素錠	変化なし	変化なし
製剤均一性試験	適合	同左	同左
溶出性	93~96	89~93	93~95
定量 (%)	99.3	97.7	96.6
純度試験	規格内	変化なし	変化あり* (規格外)

\*：規格内（開始時）→規格外（30 万 lx・hr）→規格外（120 万 lx・hr）

(4) 無包装状態の安定性試験<sup>4)</sup>

試験条件：

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、開放

光：2500lx、25℃、45%RH、開放

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 ヶ月	3 ヶ月	120 万 lx・hr
性状	片面に割線のある 淡黄色の長円形の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格： 30 分間 85%以上	92~97	92~95	90~93	88~92
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化あり* <sup>1</sup> (規格内)
規格：95.0~105.0%	100.3	99.4	99.4	96.2
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化あり* <sup>2</sup> (規格外)
硬度	規格内	変化なし	変化あり* <sup>3</sup> (規格内)	変化なし
規格(参考値) 20N 以上	102	91	40	83

\*1：100.3%（開始時）→97.3%（30 万 lx・hr）→96.2%（120 万 lx・hr）

\*2：規格内（開始時）→規格外（30 万 lx・hr）→規格外（120 万 lx・hr）

\*3：102N（開始時）→41N（1 ヶ月）→40N（3 ヶ月）

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題と ならない程度の変化であり、 規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上 で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上 で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	/
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化 等を認め、規格を逸脱してい る場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上 で、硬度が 2.0kgf (20N) 未満の場合	

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

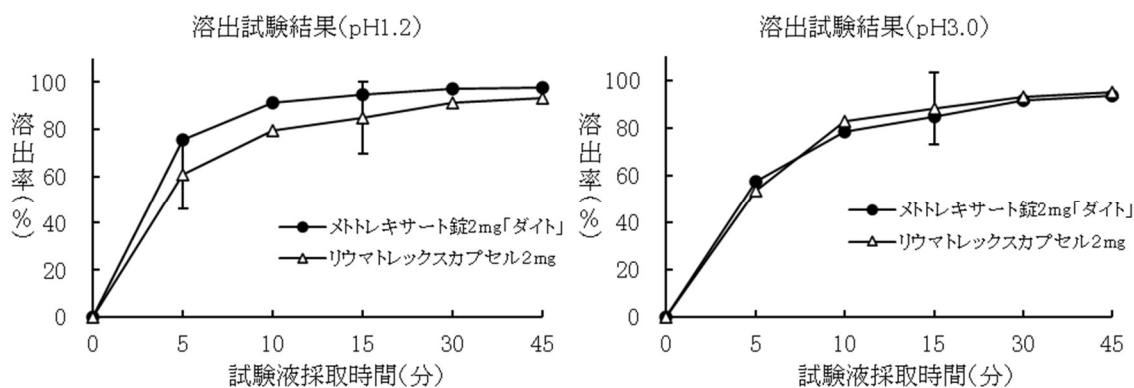
## 9. 溶出性<sup>5)</sup>

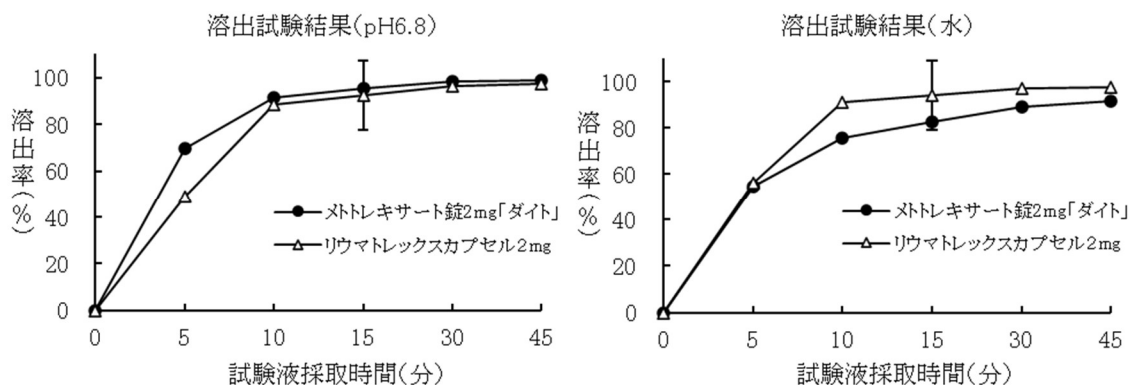
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき従って試験を行ったところ、すべての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、メトトレキサート錠 2mg「ダイト」とリウマトレックスカプセル 2mg の溶出挙動の類似性が確認された。

表 溶出挙動の同等性の判定結果

試験条件			平均溶出率 (%)			判定基準	判定
回転数	試験液	判定時点	標準製剤	試験製剤	差		
50rpm	pH1.2	5分	61.0	75.7	+14.7	±15%以内又は f2関数が42以上	適
		15分	84.8	94.8	+10.0		適
	pH3.0	15分	88.2	84.9	- 3.3	85%以上 又は±15%以内	適
	pH6.8	15分	92.4	95.3	+2.9	85%以上 又は±15%以内	適
	水	15分	93.8	82.3	- 11.5	85%以上 又は±15%以内	適

- ・試験方法：溶出試験法第2法（パドル法）
- ・試験液量：900mL
- ・試験液：pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
- ・回転数：50rpm
- ・試験回数：各 12 ベッセル
- ・試験結果





## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

PTP : 30 錠 [3 錠 (PTP) × 10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP 包装: ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム・アルミニウム箔 (PTP)、  
紙箱

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし



## 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
- 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

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

該当しない

### (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

##### 国内臨床試験

国内延べ 46 施設で実施された 204 例の関節リウマチ患者に対する臨床試験成績では、最終全般改善度の評価対象 150 例のうち 6mg/週投与群で、その改善率（著明改善と中等度改善）は、60.4%（32/53 例）であった。副作用発現率は、17.6%（12/68 例）であり、臨床検査値異常発現率は 23.8%（15/63 例）であった<sup>6)</sup>。

#### 2) 安全性試験

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

該当資料なし

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学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）

※本邦未承認

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

メトトレキサートは抗体産生、リンパ球増殖、血管新生、滑膜増生、炎症部位への好中球遊走、インターロイキン-1産生、コラゲナーゼ産生を抑制することにより、関節リウマチ等の活動性を低下させる<sup>7-15)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ラット慢性関節炎モデルに対する薬効

コラーゲン関節炎を惹起したラットにメトトレキサート 0.05 及び 0.1mg/kg/日又は 0.6～1.2mg/kg/週（3回/週）反復経口投与したところ、後肢腫脹抑制、体重増加抑制の改善、骨破壊抑制などがみられた。また、アジュバント関節炎の一種である溶連菌細胞壁誘発関節炎を惹起したラットにメトトレキサート 0.125mg/kg/日を反復経口投与したところ、慢性期後肢腫脹及び骨破壊が抑制された。さらに、アジュバント関節炎を惹起したラットの非処置足の炎症に対してもメトトレキサート 0.15～0.6mg/kg/週あるいは 0.375mg/kg/3週 の反復経口投与で抑制がみられた<sup>7-10)</sup>。

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 血清中濃度

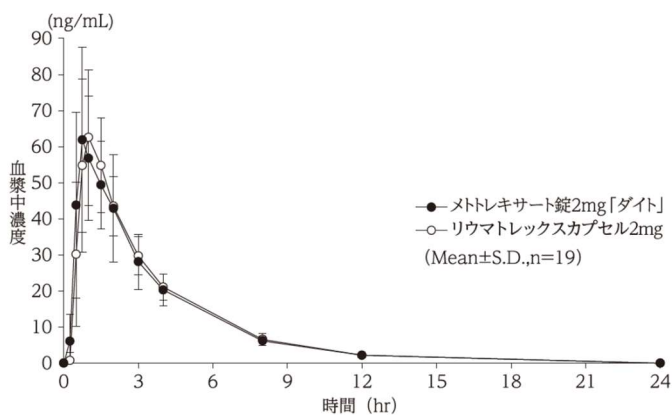
関節リウマチ患者 17 名にメトトレキサートを 1 週間あたり 6mg (1 回 2mg、12 時間間隔で 3 回投与) 経口投与し、これを 12 週間繰り返し投与した時の第 1 週目及び最終週の初回 2mg 投与時の最高血清中濃度 (Cmax) は、投与 1~2 時間 (Tmax) 後に得られ、その平均値は 0.215  $\mu$ M 及び 0.252  $\mu$ M であった。また、その時の血清中濃度半減期 (T<sub>1/2</sub>) はそれぞれ 2.4 時間及び 2.3 時間であった。

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  $\mu$ M 及び 0.357  $\mu$ M であった。また、その時の T<sub>1/2</sub> 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<sup>16)</sup>。

##### 2) 生物学的同等性試験<sup>17)</sup>

健康成人男性にメトトレキサート錠 2mg「ダイト」1 錠とリウマトレックスカプセル 2mg 1 カプセル (メトトレキサートとして 2mg) を、絶食時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) ~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 (クロスオーバー法)。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
メトトレキサート錠 2mg 「ダイト」	227.4±32.8	72.2±15.7	1.0±0.5	2.5±0.3
リウマトレックスカプセル 2mg	231.5±28.9	71.7±13.8	1.2±0.4	2.4±0.3

(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。

<同等性の判定結果>

	AUC <sub>0-24</sub>	Cmax
2 製剤間の平均値の差	log (0.9779)	log (0.9997)
90%信頼区間	log (0.9218) ~ log (1.0374)	log (0.9112) ~ log (1.0967)

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

薬剤名	投与量	投与方法	Kel (hr <sup>-1</sup> )
メトトレキサート錠 2mg 「ダイト」	1 錠 (n=19)	絶食単回、経口投与	0.281±0.031

(Mean±S.D.)

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 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

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

（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 $5.0 \times 10^{-9}M$ 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 $0.32 \mu g$ と微量であるが乳汁中への移行が認められた<sup>18,19)</sup>。

### (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

（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 $0.05 \sim 0.34 \mu M$ の範囲でほぼ一定値を示した<sup>20)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率

血漿中では 50%がタンパク結合をし、消失半減期は約 2 時間である<sup>1)</sup>。

## 6. 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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

少量投与では、投与量の 40~50%が、大量投与ではその 90%が 24 時間以内 (大部分は最初の 8 時間以内) に未変化体の形で尿中に排泄される<sup>1)</sup>。

### (2) 排泄率

(参考: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>18)</sup>。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

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」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」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週間のうちの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 線等の検査で肺炎の有無を確認し、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ため、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>21)</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>21)</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

10.2 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 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 （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。

## 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。

注) 使用成績調査を含む

#### (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、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。[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 腓炎（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、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、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、更には穿孔をお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) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

##### 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



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

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

【「VIII-6. (4) 生殖能を有する者」、**「VIII-6. (5) 妊婦」**の項参照】

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) 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 「ダイト」 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：日局 メトトレキサート 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

患者用資材

- ・メトトレキサート錠 2mg 「ダイト」を服用される患者様へ
- その他の患者向け資材無し

株式会社フェルゼンファーマ 製品情報ホームページ「医療関係者の皆様へ」

<https://www.feldsenfpharma.co.jp/product.html>

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

先発医薬品名：リウマトレックスカプセル 2mg

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）

### 7. 国際誕生年月日

1953年12月7日（米国）

**8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日**

販売名	製造承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メトトレキサート錠 2mg「ダイト」	2018年2月15日	23000AMX00332000	2018年6月15日	2018年6月15日

**9. 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**

承認年月日：2019年8月14日

効能・効果の内容：「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」の効能・効果を追加した。

用法・用量の内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

**10. 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

**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

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。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
メトトレキサート 錠2mg「ダイト」	3999016F1014	3999016F1057	126345902	622634501

**14. 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) 第十八改正日本薬局方解説書, 2021, 廣川書店 ; C-5733
- 2) ダイト株式会社 : 安定性に関する資料 (社内資料)
- 3) ダイト株式会社 : 分割後の安定性に関する資料 (社内資料)
- 4) ダイト株式会社 : 無包装状態の安定性に関する資料 (社内資料)
- 5) ダイト株式会社 : 溶出性に関する資料 (社内資料)
- 6) 柏崎禎夫ほか : 炎症. 1996 ; 16 (6) : 437-458
- 7) 四方義幸ほか : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 425-436
- 8) 四方義幸ほか : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 437-442
- 9) Ridge SC, et al. : J Rheumatol. 1986 ; 13 (5) : 895-898
- 10) Welles WL, et al. : J Rheumatol. 1985 ; 12 (5) : 904-906
- 11) O' Meara AML, et al. : J Immunopharm. 1985 ; 7 (2) : 235-245
- 12) Rosenthal GJ, et al. : Int Immunopharmacol. 1987 ; 9 (7) : 793-801
- 13) Hirata S, et al. : Arthritis Rheum. 1989 ; 32 (9) : 1065-1073
- 14) 佐京かつふみほか : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 451-457
- 15) 佐京かつふみほか : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 443-450
- 16) Kazuko S, et al : Modern Rheumatology. 2005 ; 15 (6) : 405-409
- 17) ダイト株式会社 : 生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)
- 18) Henderson ES, et al. : Cancer Res. 1965 ; 25 (7) : 1018-1024
- 19) Johns DG, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1972 ; 112 (7) : 978-980
- 20) Kremer JM, et al. : Arthritis Rheum. 1986 ; 29 (7) : 832-835
- 21) 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. 2007 : 1-15

## 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

#### (1) 妊婦への投与に関する海外情報

該当資料なし

#### (2) 小児等への投与に関する海外情報

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。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その 3)」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課事務連絡

#### (1) 粉碎

メトトレキサート錠 2mg「ダイト」について、粉碎後における各種条件下での安定性を検討した。

試験結果：

①温度 (40°C±2°C・75±5%RH 遮光、気密容器) (n=1)

試験項目	保存期間			
	開始時	7 日	14 日	30 日
性状	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%) (残存率 (%))	98.4	99.6 (101.2)	99.1 (100.7)	99.4 (101.0)
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

②湿度 (25°C±2°C・75±5%RH 遮光、開放) (n=1)

試験項目	保存期間			
	開始時	7 日	14 日	30 日
性状	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%) (残存率 (%))	98.4	96.3 (97.9)	96.5 (98.1)	97.2 (98.9)
純度試験	0.10	0.13	0.12	0.13

③光 (2500lx、25°C±2°C・45±5%RH 開放) (n=1)

試験項目	保存期間			
	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 x・hr
性状	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%) (残存率 (%))	98.4	93.0 (94.5)	90.0 (91.5)	88.3 (89.7)
純度試験	規格内	変化あり (規格外)	変化あり (規格外)	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

メトトレキサート錠 2mg「ダイト」の錠剤を用いて下記の試験を行った。

### 1) 崩壊懸濁試験

デispenser内に本品 1 錠および 55°Cの温湯 20mL を入れ、5 分間自然放置した後、デispenserを 90 度で 15 往復横転させ、崩壊・懸濁の状態を観察した。5 分後に崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後、同様な操作を行い、崩壊・懸濁の状態を観察した。

試験結果：

メトトレキサート錠 2mg「ダイト」は 5 分間時で崩壊し、良好な懸濁状態を示した。

### 2) 通過性試験

崩壊懸濁法で得られた懸濁液を、経管チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入した。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 30cm の高さにセットした。チューブサイズ 8 フレンチによる通過性を観察した。

試験結果：

懸濁液はチューブサイズ 8 フレンチを通過し、懸濁液通過後のチューブに水 20mL を注入したところ、残存する薬品は確認されなかった。

## 2. その他の関連資料

### (1) 患者向け説明用資材

メトトレキサート錠 2mg「ダイト」を服用される患者様へ

株式会社フェルゼンファーマ 製品情報ホームページ「医療関係者の皆様へ」

<https://www.feldsenfpharma.co.jp/product.html>

### (2) GS1 コード

製品名	包装単位	GS1 コード	
		調剤包装単位コード	販売包装単位コード
メトトレキサート錠 2mg「ダイト」	PTP30 錠	(01)04987451003117	(01)14987923303339



販売元



株式会社フェルゼンファーマ  
札幌市中央区北10条西24丁目3番地

製造販売元

**DAITO** **ダイト株式会社**  
富山県富山市八日町326番地