

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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

メトトレキサート錠2mg「あゆみ」

Methotrexate tablets 2mg [AYUMI]

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^注 注) 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
一般名	和名：メトトレキサート (JAN) 洋名：Methotrexate (JAN、INN、USAN)
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：2019年12月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2020年6月19日（販売名変更による） 販売開始年月日：2004年7月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あゆみ製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 くすり相談室 TEL：0120-137-413 FAX：0120-431-374 医療関係者向けホームページ https://www.ayumi-pharma.com/medical/

本 I F は 2026 年 3 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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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、PMD A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PMD A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。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移	14
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15
4. 吸収	15
5. 分布	15
6. 代謝	16
7. 排泄	16
8. トランスポーターに関する情報	16

9. 透析等による除去率	16
10. 特定の背景を有する患者	16
11. その他	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
2. 禁忌内容とその理由	17
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
7. 相互作用	24
8. 副作用	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
10. 過量投与	28
11. 適用上の注意	29
12. その他の注意	29
IX. 非臨床試験に関する項目	31
1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	31
X. 管理的事項に関する項目	32
1. 規制区分	32
2. 有効期間	32
3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
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	32
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	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
11. 再審査期間	35
12. 投薬期間制限に関する情報	35
13. 各種コード	35
14. 保険給付上の注意	35
X I. 文献	36
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37
X II. 参考資料	38
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38
X III. 備考	40
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	40
2. その他の関連資料	40

略語表

略語	略語内容
Al-P	アルカリフォスターゼ (alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
AUC	血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve)
BUN	血中尿素窒素 (blood urea nitrogen)
C _{max}	最高血中濃度
CT	コンピュータ断層撮影 (computed tomography)
CYP	シトクロム P450 (Cytochrome P450)
DHFR	2 水素葉酸還元酵素 (dihydrofolate reductase)
INN	WHOの国際一般名 (International Nonproprietary Name)
IUPAC	国際純正および応用化学連合 (International Union of Pure and Applied Chemistry)
JAN	医薬品名称調査会登録の一般的名称 (Japanese Accepted Name)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate Dehydrogenase)
MTX	メトトレキサート (Methotrexate,)
PTP	press through pack
RA	関節リウマチ (rheumatoid arthritis)
RMP	医薬品リスク管理計画 (risk management plan)
ST	スルファメトキサゾールとトリメトプリム
T _{1/2}	半減期
T _{max}	最高血中濃度到達時間
USAN	米国の一般的名称 (US Adopted Name)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メトトレキサート (MTX) は葉酸代謝拮抗薬であり、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、本薬は関節リウマチ (RA) に対する有効性が確認されたが、副作用が多発したため RA 治療薬として使用されなかった。1980 年代に入り、Hoffmeister らにより MTX の低用量間欠療法が副作用を軽減でき、RA 患者にも有用であると報告されて以降、世界各国で使用されるようになった。

参天製薬 (株) はメトトレキサート錠 2mg (現メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」) を割線付き錠剤として製剤化を行い、2004 年 2 月 5 日に承認され発売に至った。2008 年 9 月 24 日に、「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」の効能・効果、用法・用量の追加、2011 年 2 月 23 日に、「関節リウマチ」の効能・効果、用法・用量の一部変更が承認された。2015 年 8 月には、参天製薬からあゆみ製薬へ販売権を移譲し、2016 年 1 月には、製造販売承認が参天製薬からあゆみ製薬に承継された。2019 年 6 月 26 日には、「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、用法・用量の追加の一部変更が承認された。

なお、メトトレキサート錠 2mg は「医療用後発医薬品の販売名の一般的名称への変更に係る代替新規承認申請の取扱いについて」(平成 29 年 6 月 30 日医政経発 0630 第 1 号/薬生薬審発 0630 第 5 号・薬生安発 0630 第 1 号)に基づき、2019 年 12 月 27 日にメトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」として販売名を変更して承認を取得し、2020 年 6 月 19 日に薬価基準収載された。

また、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. 製品の治療学的特性

1. 本剤はメトトレキサートを 1 錠中に 2mg 含有する抗リウマチ剤である (「IV. 2. 製剤の組成」の項参照)。
2. 投与方法は、低用量間欠投与方法である (「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)、進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがある (「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤はメトトレキサートを含有する錠剤である (「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照)。
2. 剤形は割線入り錠剤である (「IV. 1. 剤形」の項参照)。

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

(2026 年 3 月 17 日時点)

I. 概要に関する項目

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（RMP策定対象外）

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 「あゆみ」

(2) 洋名

methotrexate tablets 2mg [AYUMI]

(3) 名称の由来

後発医薬品の販売名命名法（一般名＋剤形＋規格(含量)＋屋号）により命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メトトレキサート（JAN）

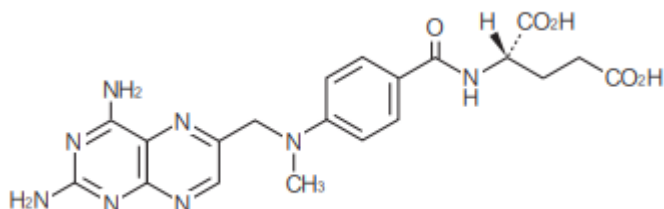
(2) 洋名（命名法）

Methotrexate（JAN、INN、USAN）

(3) ステム（stem）

葉酸類似体（代謝拮抗薬）：-trexate

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）又は本質

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

略号：MTX

記号番号：DE-091

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。本品は光によって徐々に変化する¹⁾。

(2) 溶解性

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。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¹⁾。

(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

吸収極大波長： λ_{\max} ：242nm 及び 306nm 付近（0.1mol/L 塩酸溶液）¹⁾

吸光度比： $A_{242\text{nm}}/A_{306\text{nm}}$ ：約 0.9¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	5年	ポリエチレン袋、 プラスチック紐、小型ドラム	規格内
			二重プラスチック袋（外側黒）、 プラスチック紐、小型ドラム	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験¹⁾

(1) 本品 1mg を 0.1mol/L 塩酸試液 100mL に溶かした液につき、紫外可視吸光度測定法（2.24）により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はメトトレキサート標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法（2.25）の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はメトトレキサート標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

定量法¹⁾

本品及びメトトレキサート標準品約 25mg ずつを精密に量り、それぞれを移動相に溶かし、正確に 250mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のメトトレキサートのピーク面積 A_1 及び A_5 を測定する。

メトトレキサート ($C_{20}H_{22}N_8O_5$) の量 (mg) = $M_5 \times A_1 / A_5$

M_5 : 脱水物に換算したメトトレキサート標準品の秤取量 (mg)



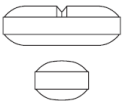
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤 素錠

(2) 製剤の外観及び性状

外形	表	裏	側面
			
性状	長径 12mm 短径 5.5mm 厚さ 4 mm 重量約 250mg 片面に割線のある淡黄色の長円形の素錠		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤／表示内容：MTX（表）、2mg（裏）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

有効成分	1錠中 日局 メトトレキサート 2.0mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

製剤特有の分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験・加速試験²⁾

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	3年	最終製品と同様の形態	規格内
加速試験	40℃、75%RH	6箇月	最終製品と同様の形態	規格内

試験項目：性状、溶出試験、含量

無包装状態の安定性試験³⁾

保存条件		保存期間	保存形態	結果
温度	40℃	3箇月	ガラス瓶	変化なし
湿度	30℃、75%RH	3箇月	ガラス容器開放	硬度 102→37N
光	1000±100lx	8週	シャーレ	含量 98.5→94.3%

試験項目：外観、定量、溶出試験、硬度

分割後の安定性試験⁴⁾

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃、75%RH	6箇月	ガラス容器開放	変化なし

試験項目：外観、定量、溶出試験

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：日局溶出試験法（パドル法）

条件：

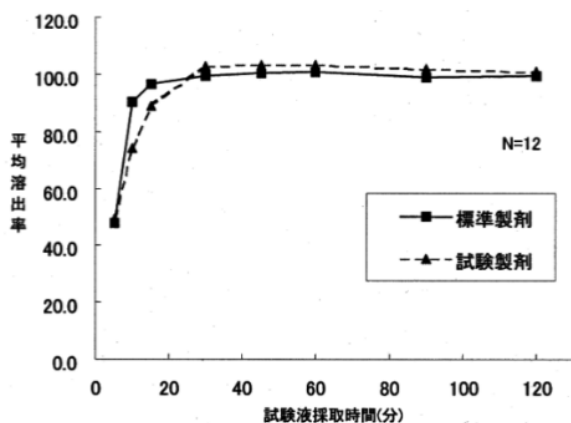
試験条件	装置	回転数 (rpm)	試験液の種類と量
1	パドル法	50	pH 1.2（日局崩壊試験の第1液）900mL
2	パドル法	50	pH 5.5（薄めた McIlvaine 緩衝液）900mL
3	パドル法	50	pH 6.8（日局崩壊試験の第2液）900mL
4	パドル法	50	水 900mL
5	パドル法	100	pH 6.8（日局崩壊試験の第2液）900mL

結果：

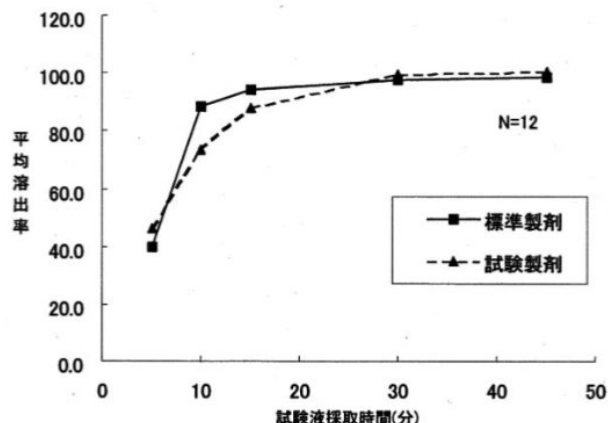
溶出試験を行ったすべての試験条件において、標準製剤（リウマトレックス®カプセル 2mg）は15分で85%以上溶出しており、試験製剤（メトトレキサート錠 2mg「あゆみ」）も15分で平均85%以上溶出していることから、標準製剤と試験製剤との溶出挙動は同等と判定した⁵⁾。

IV. 製剤に関する項目

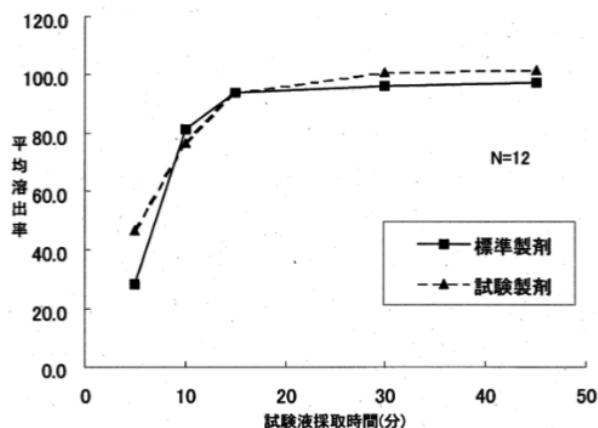
pH1.2 (試験条件 1) における平均溶出曲線



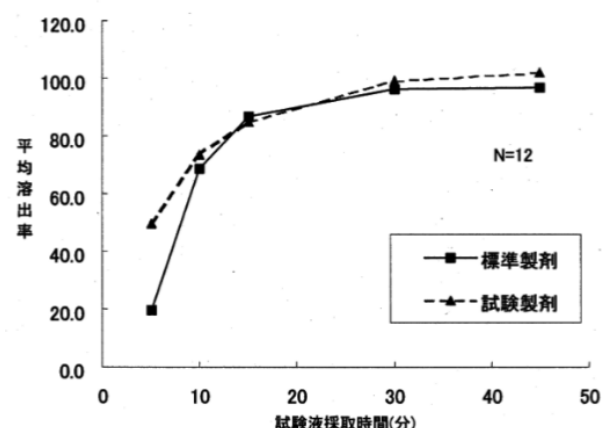
pH5.5 (試験条件 2) における平均溶出曲線



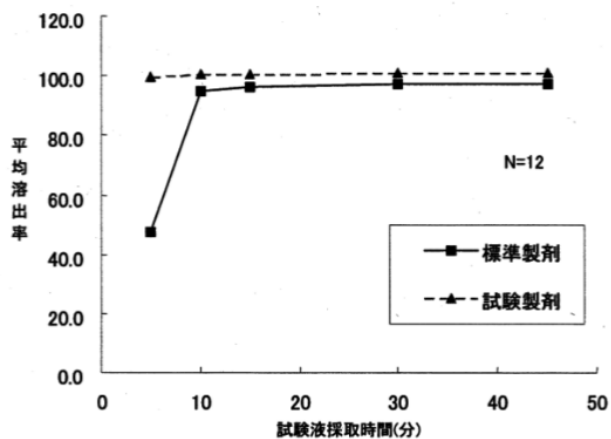
pH6.8 (試験条件 3) における平均溶出曲線



水 (試験条件 4) における平均溶出曲線



pH6.8 (試験条件 5) における平均溶出曲線



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

48錠 [6錠 (PTP) ×8]

240錠 [6錠 (PTP) ×40]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

服薬日時記入欄（シール）：ポリプロピレン

バンド：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

(解説)

先発医薬品の電子添文に合わせて、先発医薬品との共通事項として記載した。

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/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。

(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。

(解説)

効果判定期間、効果不十分な場合の1回の増量幅および増量前の患者の状態確認に関する注意を記載した。

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

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⁶⁾。

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

[特定使用成績調査]⁷⁾

試験の目的	関節リウマチに対し、8mg/週を超えて本剤が投与された場合の長期の使用実態下における副作用発現状況、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握、有効性の確認等を目的とする。
調査方式	中央登録方式による前向き観察研究
症例数	調査票収集例数：479 例 解析除外症例数：12 例 解析対象症例数：467 例（24 週間投与症例数 467 例、52 週間投与症例数 83 例）
調査期間	2011 年 5 月～2013 年 10 月
観察期間	①調査開始日から 24 週間（24 週間投与症例） ②上記①のうち、52 週観察症例では引き続き 52 週まで継続（52 週間投与症例）
主な評価項目	安全性：副作用 有効性：調査開始前後の臨床評価項目（圧痛関節数、腫脹関節数、VAS、ESR、CRP）の推移、各観察時点の DAS28（ESR）、DAS28（CRP）、ならびに疾患活動性判定の推移

V. 治療に関する項目

<p>主な 試験結果</p>	<p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・24 週観察における副作用発現率は 20.6% (96/467 例) で、肝胆道系障害 7.5% (35/467 例) が最も高く、次いで臨床検査 6.6% (31/467 例)、感染症および寄生虫症 3.6% (17/467 例)、胃腸障害 2.1% (10/467 例)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 1.1% (5/467 例) 等であった。また、重篤な副作用の発現率は 2.4% (11/467 例) で、感染症および寄生虫症 1.3% (6/467 例) が最も高く、次いで呼吸器、胸郭および縦隔障害 0.4% (2/467 例) であった。52 週観察における副作用発現率は 34.9% (29/83 例) で、肝胆道系障害 13.3% (11/83 例) が最も高く、次いで臨床検査 12.0% (10/83 例)、感染症および寄生虫症 9.6% (8/83 例)、胃腸障害 3.6% (3/83 例)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 2.4% (2/83 例) 等であった。また、重篤な副作用の発現率は 7.2% (6/83 例)、感染症および寄生虫症 3.6% (3/83 例) が最も高く、次いで呼吸器、胸郭および縦隔障害 2.4% (2/83 例) であった。 <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・圧痛関節数、腫脹関節数、VAS、ESR、CRP の推移においても、調査開始前から 52 週まで、DAS28 と同様、本剤の高用量投与により継続的な低下が認められた。 ・24 週観察における DAS28 (ESR)、DAS28 (CRP) の推移は、いずれも調査開始 4 週後より低下が認められ、DAS28 (ESR) は、調査開始前 4.32 から 24 週後 3.34 へ、DAS28 (CRP) は、3.77 から 2.84 への有意な低下が認められた ($P < 0.001$: 対応のある t 検定)。52 週観察においても同様に、調査開始 4 週後より低下が認められ、DAS28 (ESR) は、調査開始前 4.19 から 52 週後 2.71 へ、DAS28 (CRP) は、3.51 から 2.17 への有意な低下が認められた ($P < 0.001$: 対応のある t 検定)。 ・調査開始 24 週後の寛解および低疾患活動性の割合は、DAS28 (ESR) が 44.1% (112/254 例)、DAS28 (CRP) は 49.3% (146/296 例) であった。【24 週観察】 調査開始 52 週後の寛解および低疾患活動性の割合は、DAS28 (ESR) が 73.9% (34/46 例)、DAS28 (CRP) は 70.0% (35/50 例) であった。【52 週観察】
--------------------	---

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

2011 年 2 月 23 日に、16mg/週を上限とする用法・用量の製造販売承認事項一部変更が承認（以下、「一変承認」）された際、以下の承認条件が付された。

<承認条件>

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。

上記承認条件に基づき、関節リウマチに対し、8mg/週を超えて本剤が投与された場合の長期の使用実態下における副作用発現状況、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握、有効性の確認等を目的に、2011 年 5 月より特定使用成績調査を実施した。

当局における審査の結果、現時点で新たな対応が必要な問題は認められず、承認条件を満たすと判断され、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課（平成 29 年 7 月 28 日付事務連絡）により、承認条件が解除された。

「V-5. (6) 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」の項参照

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アミノプテリン^{*}、葉酸、ホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）

※本邦未承認

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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^{8)~16)}。

(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^{17)~19)}。

(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

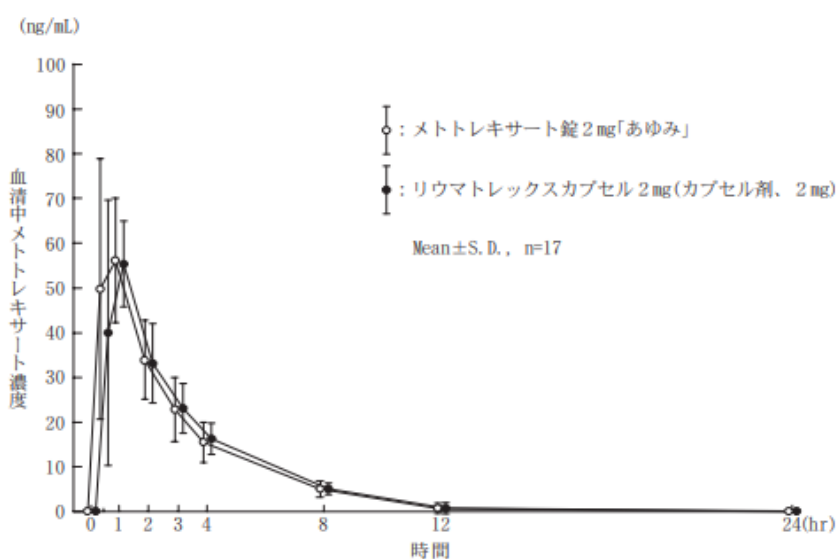
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験²⁰⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（1997年12月22日医薬審第487号、2001年5月31日医薬審第786号）に従って、健康成人男性（n=17）にメトトレキサート錠2mg「あゆみ」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、クロスオーバー法によりそれぞれ健康成人男子に絶食単回経口投与して血清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、 C_{max} ）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。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
メトトレキサート錠2mg 「あゆみ」	187.444±46.099	65.561±18.375	0.76±0.26	2.089±0.276
リウマトレックスカプセル 2mg（カプセル剤、2mg）	182.522±37.105	60.239±18.113	0.97±0.33	2.119±0.311

(Mean±S. D., n=17)



血清中濃度並びにAUC、 C_{max} 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。

(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

健康成人男性 (n=17) に本剤を空腹時単回経口投与した時、消失速度定数は $0.3374 \pm 0.0437 \text{hr}^{-1}$ であった²⁰⁾。

(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

消化管から効率よく吸収されるが多量に投与すると吸収は不完全になる¹⁾。

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

<外国人のデータ>

分娩1ヵ月後の絨毛性腫瘍患者1例(25歳)にメトトレキサートを $15 \text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ($22.5 \text{mg}/\text{日}$) 経口投与し、乳汁中分泌を検討した結果、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²¹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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

<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 0.05~0.34 μ M の範囲でほぼ一定値を示した²²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

50%¹⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

体内でほとんど代謝は受けないと考えられるが、ヒトでは肝アルデヒド酸化酵素の作用により 7-hydroxymethotrexate が生成されることが証明されている。また腸内微生物の作用によりメトトレキサートは一部 2,4-diamino- M^0 -methylpteroate に変換し、ふん便中に排泄される¹⁾。

(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化、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

尿中及びふん便中¹⁾

<外国人のデータ>

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²³⁾。

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。

(解説)

- 1.1 感染症、肺障害、血液障害等の重篤な副作用が報告されており、これらの副作用により致命的な経過をたどる可能性がある。そのため、緊急時に十分に措置できる医療施設であり、かつ、本剤及び適応疾患の治療について十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用されることが必要であることから記載した。
- 1.2 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が報告されており、これらの副作用により致命的な経過をたどる可能性がある。肺障害の早期発見、重篤化防止のため、呼吸器に精通した医師と連携して使用することが必要であることから記載した。
- 1.3 投与開始前に患者に本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたること等の説明を行い、患者に十分理解させたうえで投与を開始することが必要であることから記載した。
- 1.4 副作用の早期発見、重篤化防止のため、患者に副作用の発現の可能性を十分に理解させ、副作用の初期症状が認められた場合、直ちに医師または薬剤師に連絡させることが必要であることから記載した。
- 1.5 本剤は長期に投与されることが予想され、副作用が強くあらわれたり、回復するまでに時間を要する可能性があることから記載した。
- 1.6 メトトレキサートの主要な排泄経路は尿中であり、腎機能が低下している患者では本剤の血中濃度が高くなり、副作用が強く表れることがある。安全性確保のため、投与前・投与中の患者の確認が重要であることから記載した。

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]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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。]

（解説）

- 2.1 催奇形性を疑う報告や、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されており、妊婦に投与した場合、胎児死亡や催奇形性の可能性がある。従って、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- 2.2 副作用として、ショック、アナフィラキシー等の過敏症状が報告されている。従って、メトトレキサート製剤に過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2.3 副作用として、汎血球減少、無顆粒球症等の重篤な血液障害が報告されている。従って、骨髄抑制のある患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。
- 2.4 副作用として、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）が報告されている。従って、慢性肝疾患のある患者に本剤を投与すると重い肝障害があらわれるおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。
- 2.5 副作用として、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報告されている。また、腎障害がある場合、感染症や血液障害等の重篤な副作用の発現を誘引する可能性がある。従って、腎障害のある患者に本剤を投与すると重篤な副作用があらわれるおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。
- 2.6 授乳婦に投与した場合、母乳を通じてメトトレキサートが乳児に移行し、影響を及ぼす可能性がある。従って、授乳中の婦人には投与しないこと。メトトレキサート製剤を投与した症例で母乳中に移行したとの文献報告²¹⁾があることから、注意喚起した。
- 2.7 胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されるおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。
- 2.8 症状を悪化させるおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。

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」を参照すること。

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」を参照すること。

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- 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。
- ・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
 - ・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- 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
 - ・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。
- 8.13 光線過敏症が報告されているので、適切な日焼け防止対策を行い、強い日光又は紫外線への曝露を避けるよう患者に指導すること。〔10.2 参照〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈関節リウマチ〉

8.14 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〉

8.15 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〉

8.16 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²⁴⁾。

8.17 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²⁴⁾。

(解説)

- 8.1 本剤は1週間のうち、特定の日（1日ないし2日）のみ投与する薬剤である。患者の誤用、過量投与を防止するために記載した。患者に対して十分な服薬指導を行うこと。
- 8.2 メトトレキサートは主に腎臓から排泄されるため、排尿が少ない場合、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くなる。従って、尿量・排尿回数のチェック及び水分補給により排泄を促す必要があることから記載した。
- 8.3 メトトレキサート製剤の副作用として重篤な血液障害、肝・腎機能障害等が報告されており、重篤な副作用に対する予防及び早期発見・治療が重要であることから記載した。
- 8.4 メトトレキサート製剤の副作用として間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が報告されており、重篤な副作用に対する予防及び早期発見・治療が重要であることから記載した。
- 8.5 メトトレキサート製剤の副作用として結核が報告されており、投与前の結核感染の有無の確認及び結核の既往や感染が疑われる場合の対応、さらに投与中の早期発見・治療が重要であることから記載した。
- 8.6 メトトレキサート製剤の副作用として出血性腸炎、壊死性腸炎、消化性潰瘍・出血等の消化管障害が報告されており、重篤な副作用に対する予防及び早期発見・治療が重要であることから記載した。
- 8.7 メトトレキサート製剤の副作用として感染症、出血傾向の発現又は増悪が報告されており、重篤な副作用に対する予防及び早期発見・治療が重要であることから記載した。
- 8.8 メトトレキサート製剤を長期間にわたって服用した場合、肝線維症や肝硬変があらわれるおそれがある。本剤も長期に投与されることが予想されることから記載した。
- 8.9 メトトレキサート製剤を服用している患者で悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性白血病、骨髄異形性症候群（MDS）等が報告されていることから、他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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ことから、他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。
- 8.11 他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。
（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等にある患者」の項 9.1.6、「VIII. 11. (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.5 参照）
- 8.12 電子添文の記載事項に加え、学会ガイドライン^{*}も参考として、副作用の予防対策を図ることが重要であることから記載した。
^{*}日本リウマチ学会：関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）の使用と診療の手引き 2023 年版
- 8.13 同一成分薬の CCDS（企業中核データシート）が変更されたことに伴い、記載した。
- 8.14 関節リウマチ患者に本剤を投与する場合、インフリキシマブ製剤と併用される可能性があることから、併用時の注意を記載した。
- 8.15 他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。
- 8.16、8.17 小児薬物療法検討会議報告書²⁴⁾に基づいて記載した。

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]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 9.1.1 副作用として、間質性肺炎、肺線維症等が報告されている。従って、間質性肺炎、肺線維症等の肺障害やその既往歴のある患者に本剤を投与すると症状が再燃又は増悪するおそれがあることから記載した。
- 9.1.2 メトトレキサートは免疫抑制作用を有し、メトトレキサート製剤の副作用としてニューモシステイス肺炎、肺炎、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が報告されている。従って、感染症を合併している患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあることから記載した。
- 9.1.3 メトトレキサートは免疫抑制作用を有し、メトトレキサート製剤の副作用として結核等が報告されている。従って、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）に本剤を投与すると結核を活動化させるおそれがあることから記載した。
- 9.1.4 水痘患者に本剤を投与すると致命的な全身障害があらわれるおそれがあることから、他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。
- 9.1.5 副作用として、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）、黄疸、脂肪肝、肝機能障害（ALT、AST、AL-Pの上昇等）、LDHの上昇が報告されている。従って、アルコール常飲者に本剤を投与すると肝障害が増悪するおそれがあることから記載した。
- 9.1.6 副作用として、劇症肝炎、肝不全が報告されている。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者又は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を記載した。
参考：日本肝臓学会・肝炎診療ガイドライン作成委員会：B型肝炎治療ガイドライン（第4版）2022年6月

(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]

（解説）

「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項 1.6、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項 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]

（解説）

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4 参照

(4) 生殖能を有する者**9.4 生殖能を有する患者**

- 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ヵ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]

(解説)

- 9.4.1 メトトレキサートは、催奇形性を疑う報告や動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されており、パートナーのどちらかに本剤が投与されている場合、妊娠を避ける必要があることから記載した。
- 9.4.2 若年性特発性関節炎患者には、小児及び生殖可能な年齢の患者が含まれることから、他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。

(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]

(解説)

メトトレキサートは、催奇形性を疑う報告や、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されており、妊婦に投与した場合、胎児死亡や催奇形性の可能性があることから記載した。

(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]

(解説)

メトトレキサートは母乳中への移行が報告されている²¹⁾。授乳婦に投与した場合、母乳を通じてメトトレキサートが乳児に移行し、影響を及ぼす可能性があることから記載した。

(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]

(解説)

本剤は低出生体重児、新生児、乳児に対する使用経験が少ないため、記載した。

(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

メトトレキサートは主に腎臓から排泄されるため、腎機能が低下している場合、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記載した。

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		両薬剤の薬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。

タラポルフィンナトリウム [8.13 参照]	光線過敏症を起こすことがある。	併用薬剤が光感受性を高めるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。
---------------------------	-----------------	---

（解説）

他のメトトレキサート製剤と同様に設定した。

サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤^{25) 26)}

メトトレキサートは主に腎臓から排泄され、腎からのメトトレキサートの排泄は糸球体濾過と能動的な尿細管分泌による。腎血流量を減少させる非ステロイド性抗炎症剤との併用によりメトトレキサートの排泄が遅延すること、また、非ステロイド性抗炎症剤がメトトレキサートと血漿蛋白との結合を阻害して遊離メトトレキサート濃度が上昇することにより、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。

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

これらの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ることにより、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。

スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST 合剤）²⁵⁾

メトトレキサートは2水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase：DHFR）に親和性が高く、その活性を阻害して2水素葉酸から4水素葉酸への還元を阻害する。スルファメトキサゾールは葉酸から2水素葉酸への合成過程を阻害し、トリメトプリムは2水素葉酸から4水素葉酸への還元過程を阻害する。スルファメトキサゾール・トリメトプリムと併用すると葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するため、副作用が増強されるおそれがあることから記載した。

ペニシリン（ピペラシリンナトリウム等）²⁷⁾

本剤とペニシリンとの相互作用に関する文献報告があり、また、ピペラシリンナトリウム等他ペニシリン製剤の電子添文にも本剤との相互作用が記載されているものがあることから、記載した。

プロベネシド²⁸⁾

本剤とプロベネシドとの相互作用に関する文献報告があり、また、プロベネシド製剤の電子添文に本剤との相互作用が記載されていることから、記載した。

シプロフロキサシン²⁹⁾

本剤とシプロフロキサシンとの相互作用に関する文献報告があり、また、プロベネシド製剤の電子添文に本剤との相互作用が記載されていることから、記載した。

レフルノミド³⁰⁾

レフルノミド 本剤とレフルノミドとの相互作用に関する文献報告があり、また、レフルノミド製剤の電子添文に本剤との相互作用が記載されていることから、記載した。

プロトンポンプ阻害剤³¹⁻³⁴⁾

プロトンポンプ阻害剤とメトトレキサートとの併用において、メトトレキサートの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することがあるとの国内外報告がある。これらの報告やプロトンポンプ阻害剤電子添文等に記載されていることから、記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

タラポルフィンナトリウム

タラポルフィンナトリウムには光感受性を高める作用があることが知られている。メトトレキサートも光線過敏症が報告されており、両薬剤を併用した場合、光線過敏症を起こしやすくなる本剤の作用を増強するおそれがあることから記載した。本剤とタラポルフィンナトリウムを併用する場合は、直射日光を浴びないようにするなど患者に対して十分な服薬指導を行うこと。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用^{注)}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

(解説)

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。

(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（ 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。[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)	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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

				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、卵巢機 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

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。

（解説）

メトトレキサートとトリメトプリムはともに 2 水素葉酸還元酵素を阻害することにより、葉酸代謝阻害作用をあらわす。従って、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）併用時に、2 水素葉酸還元酵素を用いたメトトレキサート濃度の測定を行った場合、相加作用により見かけ上高値を呈することがあることから記載した。

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。

（解説）

他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。患者が誤って多く服用した場合、重篤な副作用が発現するおそれがあるので、すぐに医師又は薬剤師に相談するよう指導すること。

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。

(解説)

14.1.1 PTP包装の薬剤共通の注意事項である。

PTPシートの誤飲により重篤な合併症の併発が報告されているので、PTPシートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

14.1.2 本剤服用時の注意事項である。

本剤は多めの水又はぬるま湯で服用させ、かんだり砕いたりせずに服用するよう患者に指導すること。また、就寝直前の服用は避けさせるよう指導すること。

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。

(解説)

他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。

(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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(解説)

他のメトトレキサート製剤の記載を参考に記載した。

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

(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： 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）
有効成分： 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資料：服薬指導箋（関節リウマチ）等
「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 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、メトジェクト皮下注 7.5mg・10mg・12.5mg・15mg シリンジ/ペン、注射用メソトレキセート 5mg・50mg、メソトレキセート点滴静注液 200mg・1000mg、メソトレキセート錠 2.5mg
同効薬：ブシラミン、ペニシラミン、サラゾスルファピリジン、アクタリット、タクロリムス水和物、レフルノミド、イグラチモド等の抗リウマチ剤、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、アバタセプト、オゾラリズマブ

7. 国際誕生年月日

不明

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

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ^注 メトレート錠 2mg	2004年2月5日	21600AMZ00090000	2004年7月9日	2004年7月20日
販売名変更 メソトレキセート錠 2mg「あゆみ」	2019年12月27日	30100AMX00391000	2020年6月19日	2004年7月20日

注) 経過措置期間：2021年3月31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

○効能・効果及び用法用量追加 (承認年月日：2008年9月24日)

改訂内容 [下線部：追加改訂箇所]

変更前	変更後
<p>【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る。)</p>	<p>【効能・効果】 <u>関節リウマチ</u>(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る。) <u>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</u></p>
<p>【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。</p>	<p>【用法・用量】 <u>関節リウマチ</u>(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る。) 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。</p> <p><u>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</u> 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。</p>

X. 管理的事項に関する項目

○効能・効果及び用法用量変更 (一部変更承認年月日：2011年2月23日)

改訂内容 [下線部：追加改訂箇所]

変更前	変更後
<p>【効能・効果】 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る。) 関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p>	<p>【効能・効果】 関節リウマチ 関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p>
<p>【用法・用量】 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る。) 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。 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/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。</p>	<p>【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。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。</u> 関節症状を伴う若年性特発性関節炎 (省略)</p>

○効能追加及び用法用量の変更 (一部変更承認年月日：2019年6月26日)

改訂内容 [下線部：追加改訂箇所]

変更前	変更後
<p>【効能・効果】 関節リウマチ 関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p>	<p>【効能・効果】 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</p>

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

*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。

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「あゆみ」	3999016F1073	3999016F1073	116226402	621622602

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書(廣川書店). 2021 : C-5733-5738
- 2) あゆみ製薬 (株) 社内資料 メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」 安定性試験
- 3) あゆみ製薬 (株) 社内資料 メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」 無包装状態の安定性
- 4) あゆみ製薬 (株) 社内資料 メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」 分割後の安定性
- 5) あゆみ製薬 (株) 社内資料 メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」 溶出試験
- 6) 柏崎禎夫 他 : 炎症. 1996 ; 16 (6) : 437-458 [AYM240002]
- 7) 福本充 他 : リウマチ科. 2017 ; 58 (5) : 550-558 [AYM170426]
- 8) O' Meara, A.M.L. et al. : J Immunopharm. 1985 ; 7 (2) : 235-245 (PMID : 4031510)
[AYM240003]
- 9) Rosenthal, G.J. et al. : Int Immunopharmacol. 1987 ; 9 (7) : 793-801 (PMID : 2962953)
[AYM240004]
- 10) Hirata, S. et al. : Arthritis Rheum. 1989 ; 32 (9) : 1065-1073 (PMID : 2476134)
[AYM240005]
- 11) 佐京かつふみ 他 : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 451-457 [AYM240006]
- 12) 佐京かつふみ 他 : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 443-450 [AYM240007]
- 13) Cronstein, B.N. et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1991 ; 88 (6) : 2441-2445 (PMID : 2006182) [AYM240008]
- 14) Sperling, R.I. et al. : Arthritis Rheum. 1992 ; 35 (4) : 376-384 (PMID : 1314609)
[AYM240009]
- 15) Hu, S.K. et al. : J Rheumatol. 1988 ; 15 (2) : 206-209 (PMID : 3129560) [AYM240014]
- 16) Firestein, G.S. et al. : Arthritis Rheum. 1994 ; 37 (2) : 193-200 (PMID : 8129774)
[AYM240010]
- 17) 四方義幸 他 : 応用薬理. 1996 ; 52 (6) : 425-436 [AYM240011]
- 18) Ridge, S.C. et al. : J. Rheumatol. 1986 ; 13 (5) : 895-898 (PMID:3102727) [AYM240012]
- 19) Welles, W.L. et al. : J. Rheumatol. 1985 ; 12 (5) : 904-906 (PMID : 4087270) [AYM240013]
- 20) 檜垣實男 他 : 新薬と臨床. 2005 ; 54 (3) : 215-223 [58060]
- 21) Johns, D.G. et al. : Am J Obstet Gynecol. 1972 ; 112 (7) : 978-980 (PMID : 5042796)
[01676]
- 22) Kremer, J.M. et al. : Arthritis Rheum. 1986 ; 29 (7) : 832-835 (PMID : 2427090)
[AYM190050]
- 23) Henderson, E.S. et al. : Cancer Res. 1965 ; 25 (7) : 1018-1024 (PMID : 4284746) [01675]
- 24) 厚生労働省 : 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
[60720]
- 25) 井草千鶴 他 : 総合臨床. 1999 ; 48 : 1509 [02259]
- 26) 坂本公一 他 : 日本医事新報. 1999 ; 3921 : 30 [02186]
- 27) Dawson, JK et al. : Br J Rheumatol. 1998 ; 37 (7) : 807 (PMID : 9714372) [AYM240021]
- 28) Basin KS, et al. : J Rheumatol. 1991 ; 18 (4) : 609-610 (PMID : 2066953) [AYM240022]

- 29) Dalle J. H. et al. : J. Pediatr Hematol Oncol. 2002 ; 24 : 321-322 (PMID: 11972105) [62785]
- 30) Jonathan C. et al. : Ann. Pharmacother. 2004 ; 38 : 1206-1211 (PMID: 15187208) [58598]
- 31) Santucci R, et al. : Anticancer Res. 2010 ; 30 (3) : 963-965 (PMID : 20393020) [64059]
- 32) Santucci R, et al. : Anticancer Res. 2010 ; 30 (9) : 3807-3810 (PMID : 20944174 [64060]
- 33) Joerger M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2006 ; 62 (1) : 71-80 (PMID : 16842380) [64061]
- 34) Suzuki K, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol 2009 ; 67 : 44-49 (PMID: 19076159) [64062]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA やオーストラリア分類とは異なる。

禁忌 (抜粋)

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]
- 2.6 授乳婦 [9.6 参照]

特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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ヵ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]

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]

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]

出典	内容
オーストラリア分類 (ADEC)	分類:D D : Cytotoxic agents can produce spontaneous abortion, fetal loss and birth defects.

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname>>
(2026/3/13 アクセス)

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の添付文書とは異なる。

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]

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

(1) 粉碎

個別に照会すること。

照会先：表紙「問い合わせ窓口」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

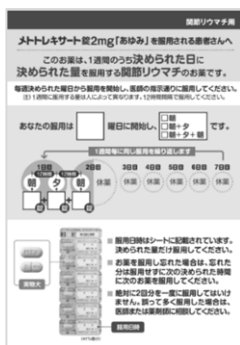
個別に照会すること。

照会先：表紙「問い合わせ窓口」の項参照

2. その他の関連資料

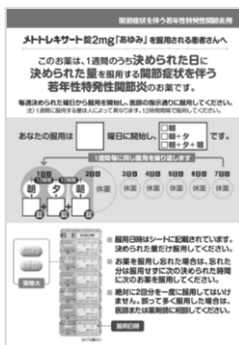
指導箋① 関節リウマチ

「メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」を服用される患者さんへ」（「X. 5. 患者向け資材」の項参照）



指導箋② 関節症状を伴う若年性特発性関節炎用

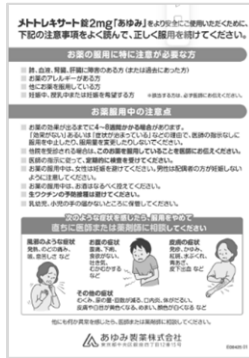
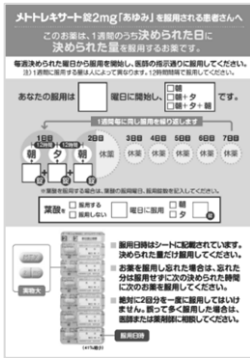
「メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」を服用される患者さんへ」（「X. 5. 患者向け資材」の項参照）



XIII. 備考

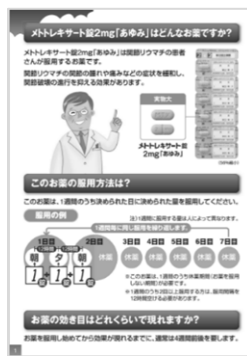
指導箋③ 適応疾患共通 葉酸記入欄付き

「メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」を服用される患者さんへ」(「X. 5. 患者向け資材」の項参照)

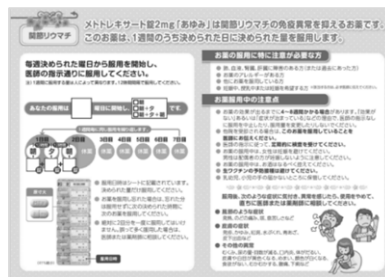


患者説明用冊子 関節リウマチ

「メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」を服用される患者さんへ」(「X. 5. 患者向け資材」の項参照)



二つ折り 「メトトレキサート錠 2mg 「あゆみ」を服用される関節リウマチの患者さんへ」(「X. 5. 患者向け資材」の項参照)



■患者さん向け説明用資材・指導箋

<https://www.ayumi-pharma.com/medical/document/>

■使用期限検索

<https://www.ayumi-pharma.com/medical/limit/>





2026年3月
(K-26AYM)