—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—　**No.'22-45**

使用上の注意改訂のお知らせ

2022 年 10 月

ファイザー株式会社

抗リウマチ剤

日本薬局方　メトトレキサートカプセル

リウマトレックス®カプセル2mg

RHEUMATREX® CAPSULES 2mg

葉酸代謝拮抗剤

日本薬局方　メトトレキサート錠

メソトレキセート®錠2.5mg

METHOTREXATE®　TABLETS 2.5mg

日本薬局方　注射用メトトレキサート

注射用メソトレキセート®5mg

METHOTREXATE® PARENTERAL 5mg

注射用 メソトレキセート®50mg

METHOTREXATE® PARENTERAL 50mg

メトトレキサート注射液

メソトレキセート®点滴静注液200mg
メソトレキセート®点滴静注液1000mg

METHOTREXATE® INJECTION 200mg･1000mg

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）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により、標記製品の電子化された添付文書の「使用上の注意」を改訂いたしますのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては､以下の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、メソトレキセート錠 2.5mg、メソトレキセート点滴静注液 200mg/1000mg につきましては､今回の改訂に併せ､「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付薬生安発 0611 第 1 号（令和 4 年 7 月 21 日最終改正）厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日付（令和 4 年 7 月 21 日最終改正）薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）に則り、新記載要領に基づく電子化された添付文書への改訂を行いました。

MED27M051

【改訂内容】

＜リウマトレックスカプセル 2mg＞

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前
11.副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.12 省略 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。	11.副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.12 省略

＜メソトレキセート錠 2.5mg、メソトレキセート点滴静注液 200mg/1000mg＞

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前
11.副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.11 省略 11.1.12 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。	【使用上の注意】 4.副作用 (1)重大な副作用 1)～11)省略

＜注射用メソトレキセート 5mg/50mg＞

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前
11.副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.11 省略 11.1.12 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。	11.副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.11 省略

【改訂理由】

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による改訂

「**11.1** 重大な副作用」の項

進行性多巣性白質脳症（**PML**）

欧州医薬医品庁（EMA）の医薬品安全性監視リスク評価委員会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC）より、メトトレキサート製剤（以下、本剤）の使用により PML 発現のシグナルを検知したことから集積症例レビューを行うよう要請を受け、集積症例レビューを行いました。その結果、PRAC は本剤と PML の明確な因果関係は確立されていないが、本剤が PML 発現に寄与する役割も否定できないと判断したため、2021 年 9 月に本剤の欧州添付文書に PML の注意喚起を行いました。これを受け、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）において本剤の国内添付文書における PML の注意喚起の必要性が検討され

ました。
本剤と PML との因果関係は確立されておりませんが、国内外での症例集積状況等を踏まえ、専門委員の意見も聴取した結果、使用上の注意を改訂することが適切と判断されました。
以下に国内での主な PML 発現症例の概要を記載しておりますのでご参照ください。

【症例概要】

症例 1

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
女 70 代	関節リウマチ (歩行障害)	12 mg（1 週あたりの投与量） 約 9 年間	**進行性多巣性白質脳症** 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 1～5 mg/日投与を開始した。 投与開始日　本剤 12 mg/週の投与を開始した。 投与約 10 年目（入院日）　進行性の歩行障害を 5 ヵ月間, 進行性の悪心を 1 ヵ月間呈し入院した。 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。 年月日不明（入院中）　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した。 定位脳生検を実施，MRI 所見および脳脊髄液（CSF）検査の 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 ヵ月後に症状は改善傾向となり，退院した。 年月日不明(退院 5 ヵ月後)　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。

臨床検査値

検査項目	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

2020249625

症例 2

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
女 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	**進行性多巣性白質脳症，クリプトコッカス性髄膜炎** 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。 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。 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。 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。

			投与約 8 年後 （入院日）	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。 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。 頭部 CT スキャンで,出血性変化をみとめなかった。 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。
			年月日不明 （入院 2 日目）	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。
			年月日不明 （入院 5 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。
			年月日不明 （退院 8 週後） （投与中止日）	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。 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。 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。 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。 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。 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。 本剤およびインフリキシマブの投与を中止した。 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。
			中止 3 週後 （再入院 3 週後）	髄液中に JC ウイルス DNA の存在が確認された。 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。
			中止 4 週後 （再入院 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。 限局的な神経学的症状はなかった。
			中止 8 週後 （再入院 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。 複視は改善し，退院した。
			中止 16 週後 （再退院 2 ヵ月後）	髄液中の JC ウイルス DNA は陰性であった。 MRI 所見で，軽度改善が確認された。

臨床検査値

検査項目	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/μL）	－	－	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/μL）	－	－	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

併用薬：プレドニゾロン，インフリキシマブ

備考	企業報告

2019418990

≪改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.312（2022 年 11 月）に掲載される予定です。≫

お問い合わせ先：ファイザー株式会社　製品情報センター　学術情報ダイヤル：0120-664-467

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7 新宿文化クイントビル

PMDA ウェブサイト「医薬品に関する情報」（https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html）に最新の電子化された添付文書及び医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。
また、ファイザー株式会社の医療関係者向けウェブサイト「ファイザーメディカルインフォメーション」（https://www.pfizermedicalinformation.jp/）に製品情報を掲載しております。なお、以下の GS1 バーコードを「添文ナビ」で読み取ることで、もしくは以下の PMDA ウェブサイトより本製品の最新の電子化された添付文書等をご覧いただけます。

リウマトレックスカプセル 2mg	(01)14987114537406	メソトレキセート錠 2.5mg	(01)14987114553000
メソトレキセート点滴静注液 200mg/1000mg	(01)14987114552805	注射用メソトレキセート 5mg	(01)14987114555103
注射用メソトレキセート 50mg	(01)14987114552706		

PMDA ウェブサイト　メトトレキサート（リウマトレックスカプセル 2mg）：
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999016

PMDA ウェブサイト　メトトレキサート（メソトレキセート錠 2.5mg）：
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4222001

PMDA ウェブサイト　メトトレキサート（注射用メソトレキセート 5mg/50mg、点滴静注液 200mg/1000mg）：
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4222400

Pfizer