

○リウマトレックスカプセル [内]

【重要度】★★★【透析患者に投与禁忌】 【一般製剤名】メトトレキサート (U) Methotrexate 【分類】抗リウマチ剤

【単位】○2mg/Cap

【常用量】週あたり6mgを1~3回に分割して12hr毎に投与し、残りは休薬。4~8週間投与しても十分な効果が得られない場合には1回2~4mgずつ増量し最大16mg/週。8mg/週投与時には(2-1-1)として12時間毎に投与する。3回目に2cap投与すると排泄が遅延することがある。睡眠時にはMTXの排泄が遅延するため、就寝前には2C服用しない。

【用法】1回2mgを12時間間隔で3回投与し、5日間休薬

【透析患者への投与方法】禁忌(1)

【その他の報告】避けるが、必要なら50%に減量(17)

【PD】データがなく、投与を避けるが、必要なら50%に減量(17)

【CRRT】50%に減量[高用量治療は避ける](17)

【保存期CKD患者への投与方法】腎障害患者には禁忌(1)

【その他の報告】GFR10~50mL/min:50%に減量[高用量治療は避ける]、GFR10mL/min未満:避けるが、必要なら50%に減量(17)

【特徴】低用量間欠療法(Weekly低用量間欠投与方法)として適用される関節リウマチ治療のアンカードラッグ(他のDMARDsや生物学的製剤との併用において最も基本となる薬剤)。関節症状を伴う若年性特発性関節炎にも適用できる。8mg/週を超えた有効性と安全性に関する検討より、2011年に16mg/週までの増量が可能となった(日本リウマチ学会情報解析研究所,2010)

【主な副作用・毒性】ショック・アナフィラキシー、感染症、骨髄抑制、結核、肝障害、腎障害、間質性肺炎、SJS・TEN、出血性腸炎、膝炎、骨粗鬆症、白質脳症、過敏症、消化器症状など

血液障害では、用量に依存しない場合があり、急性腎障害がその引き金になることに注意。

間質性肺炎は用量依存적ではなく、PCP、CMVなどを除外する必要もある。

【モニターすべき項目】感染症、肝機能、腎機能、肺機能、CBC

【吸収】急速にほぼ完全に吸収される(1)大きく変動(U)25~95%(11)

【F】73±9% [59~83%] (1) 65% (14) 70% (13)

【tmax】1~2hr(内服)(1)

【代謝】肝;細胞内でpolyglutamatesになって細胞内に蓄積する(U)10%が代謝されて7-OH-MTXになる(4)7-hydroxy代謝物は親化合物と同等の濃度になり、代謝物にも治療活性、毒性ともにあるかもしれない(13)

【排泄】尿中未変化体排泄率81%(13)80~90%(U,12)90%(10)95%(14)70%[po](1)連続投与で組織内にpolyglutamatesとして蓄積する(U)胆汁排泄率10%以下(U)OAT-K1、OAT-K2、MRP2、OAT1、OAT2によって尿細管分泌される(Kidney Int 60:1058-1068,2001)

【CL】200mL/min(10)2.1mL/min/kg、腎障害で低下(13)1.5mL/min/m²、クリアランスの個人差は非常に大きい。いくらかのメトトレキサートと代謝物は数週間から数ヶ月にわたり腎、肝などの臓器と結合、あるいは残存する。腹水・胸水の存在も消失を遅らせる(U)【非腎CL/総CL】6%(10)

【t1/2】10hr(10)8.4hr(14)低用量3~10hr、高用量8~15hr(U)8~10hr(11)8~12hr(12)α相1.5~3.5hr(6)β相3.5~60hr(2)8~15hr(6)8.4hr(8)27hr(9)α相2~8minβ相2~4hrγ相8~14hr(TDM Clinical Guide, 1992)7.2hr、投与直後では2hr、t1/2terminalは52hr(13)【透析患者のt1/2】延長(10,12)

【蛋白結合率】53~60%(1)高濃度で低下(1)50%[主にアルブミン](U)60%(11)95%(10)46%(13)45~50%(12)

【Vd】0.4~0.8L/kg(6)0.4L/kg(3,14)1.0L/kg(11)0.76L/kg(12)0.55L/kg(13)血液脳関門を通過する。血中から中枢への移行は少ない(濃度依存)が髄腔内投与後顕著に全身循環に移行する(U)

【MW】454.44

【透析性】除去率10.8%(1)10%以下(HD)ただしhigh flux HDでは特に除去性高い。透析後53%のリバウンド有り(Clin Pharmacol Ther 59:197,1996)腹膜透析では除去されない(1)【透析CL】92.1mL/min(Am J Kidney Dis 28:846-854,1996)0~30mL/min(8)

【O/W係数】

【相互作用】PPIによりMTXの消失が2.65倍延長(Bezebeh S, et al: Oncologist 17: 550-554, 2012)NSAIDsによる腎毒性による排泄遅延に注意(1)ST合剤は薬酸代謝拮抗作用を示すため、毒性が増強する可能性(1)ペニシリン、プロベネシド、シプロフロキサシンはMTXの尿細管分泌を阻害する(1)レフルノミド併用で骨髄毒性増強(1)

【効果発現時間】1～2 か月後

【備考】8mg/週以上使用時には肝機能障害や口内炎などの副作用を予防するためにフォリアミン併用〔MTX内服後 48hr あけて 5mg 服用（最大 10mg/週）〕を推奨（日本リウマチ学会）MTX の重篤な副作用発現時には活性型葉酸（ロイコボリン）を投与する。増量する際には2～4mg/週ずつが基本となり、増量スピードが速いと脱落例も増加する（Verstappen SM, et al: Ann Rheum Dis 66: 1443-1449, 2007）

【更新日】20211116

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。