○メソトレキセート錠 [内], ○メソトレキセート注射用 [注]

【重要度】★★★【透析患者に投与禁忌】【TDM】 【一般製剤名】メソトレキサート (U) Methotrexate 【分類】葉酸代謝拮抗剤

【単位】○2.5mg/錠, 5・▼50・▼200mg/V

【常用量】添付文書参照■抗リウマチ：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】■内服：幼児 1.25~2.5mg、小児 2.5~5mg、成人 5~10mg (白血病) 1 クールを 5 日間とし、成人 1 日 10~30mg を経口投与、休薬期間は 7~12 日間 (絨毛性疾患) RA：1 週あたり 6mg、1 回 2mg を 12 時間間隔で 3 回投与し、5 日間休薬

■注射：静脈内、髄腔内、あるいは筋肉内注射 (なお症状により動脈内、腫瘍内にも注射することができる)。50mg/m² 以上の投与時には水分負荷、アルカリ化剤の併用を考慮すること (Cancer Treat Rev 21: 33-64, 1995)

【透析患者への投与方法】多量の水分同時投与 (場合によってはアルカリ化剤も) が必要なため、投与を避ける (Cancer Treatment Review 21: 33-64, 1995) ただし尋常性乾癬に対してはメソトレキサートは尿中未変化体排泄率 90% であるため、腎機能正常者では 1 回 2.5mg~5mg を 12 時間おきに 3 回の投与であるが透析患者では投与間隔をもっとあけて投与しても、あるいは 1~2 回の投与でも効果があるかもしれない (5)

【その他の報告】投与を避ける (3,4,6,10) 投与するならば 25% に減量し、毒性を厳重に観察 (Janus N, et al: Ann Oncol 21: 1395-1403, 2010)

【PD】強皮症に 15mg 投与を選択し、7-水酸化体の消失遅延が確認 (Janknegt R, et al: Pharmaceutisch Weekblad Sci Edi 10: 86-89, 1988)

【保存期 CKD 患者への投与方法】Ccr > 50mL/min : 減量の必要なし, Ccr 10~50mL/min : 50% に減量, Ccr < 10mL/min : 避ける (3,10,12)

【特徴】ジヒドロ葉酸還元酵素と強く結合し、活性葉酸の生成を阻害。活性葉酸はプリン、ピリミジン等の合成過程の補酵素として関与する。活性葉酸生成阻害により細胞は急性の葉酸欠乏状態に陥る。

【主な副作用・毒性】本剤およびその代謝物が遠位尿細管に沈着を生じることにより腎毒性が現れる。葉酸欠乏、腎障害 (尿のアルカリ化と強制利尿により軽減)、骨髄障害、劇症肝炎等の重篤な肝障害、間質性肺炎、白質脳症、胃腸障害、味覚異常、粘膜皮膚症状、PML など

【モニターすべき項目】腎機能、尿所見、血中 MTX 濃度、CBC、肝機能、LD、尿酸

【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%, 投与量が 80mg/m² を超えると F は 20% 低下する (13)

【tmax】30~60min [im] (U) 1~2hr [po] (1) 0.9hr [sc] (13) 【Cmax】1 週間に 1 回 15mg 皮下注射投与で定常状態の Cmax は 11 μM、500mg/m² を 1hr 以上かけて負荷投与し、続いて 196mg/m²/hr を 5hr 投与した時の Cmax は 33~99ng/mL (13)

【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 MTX と代謝物は数週間から数か月にわたり腎、肝などの臓器と結合、あるいは残存する。腹水・胸水へ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 2~8min β相 2~4hr γ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 Alb] (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) BBB 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】454.5

【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) 7.2g/m² の高用量投与では約 63% が 6 時間の high flux dialyzer を用いた HD で除去される (Am J Kidney Dis 28: 846-54, 1996)

【透析 CL】92.1mL/min (Am J Kidney Dis 28: 846-854, 1996) 0~30mL/min (8)

【PD】除去されない (1)

【TDM のポイント】骨髄抑制濃度は 24hr で 10 μM 以上、48hr で 1 μM 以上、72hr で 0.1 μM 以上 (13) 非中毒濃度は 24 時間後で 5nM 以下、48 時間後で 0.5nM 以下、72 時間後で 0.05nM 以下である。特に 48 時間後の血中濃度は重要であり、中毒濃度になればロイコボリン救療法を行う。ロイコボリン救療法においてはメソトレキサート血中濃度の危険限界域を投与開始 24 時間後で 10nM、48 時間後で 1nM、72 時間後で 0.1nmol/mL に設定するのが一般的であり、これらの危険限界域を上回っている場合にはロイコボリンの救療法を行う必要がある。本剤の毒性は血中濃度と相関しており、血中濃度が 0.1nmol/mL 以下になるまでは、血中濃度に応じたロイコボリン量を投与する必要がある (月刊薬事 42: 1297-1303, 2000) 中毒基準値：治療開始後 48hr で 1.0 μM をこえた場合 (SRL 検査案内, 2008)

肥満患者で BSA を用いた用量設定は毒性が強く出現するかもしれない (Gallais F, et al: Ther Drug Monit 2021 PMID: 32925658)

【O/W係数】 0.0002 (1) 【pKa】 4.84, 5.51 (1)

【相互作用】 シプロフロキサシンと併用注意：MTX の副作用増強の可能性 (1) PPI 併用により血中濃度が上昇する可能性あり [尿細管分泌の阻害] (1) PPI によりMTX の消失が2.65 倍延長 (Bezebeh S, et al: Oncologist 17: 550-554, 2012)

【主な臨床報告】

【備考】尿のpH は7.0 以上に維持する。尋常性乾癬にメトトレキサートを用いるのは以下のメカニズムによる。乾癬の臨床的寛解を得るには細胞の新生、増殖を抑えることにある。乾癬表皮細胞の cell cycle は37.5 時間、正常表皮細胞の cell cycle は457 時間である。そのため、理論的には表皮基底細胞の分裂を十分に抑制するメトトレキサート濃度を38 時間保ったとすれば、乾癬表皮細胞は全てメトトレキサートによりDNA 合成阻害を受けるが、正常表皮では10%以下の細胞がメトトレキサートの阻害作用を受けることになるので、最小限の副作用を持って最大限の臨床効果をあげることができる。1 回2.5mg～5mg を12 時間おきに3 回の投与を週1 回くりかえすと77%の患者では皮疹が75～100%改善し、23%の患者では50～75%の改善が得られたという報告がある (皮膚臨床 20:789-794,1978)

【更新日】 20240627

※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、当院では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・配言を禁じます。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。