

## 審査報告書

平成 23 年 1 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	①リウマトレックスカプセル 2 mg、②メトトレキサート錠 2 mg 「タナベ」、③メトトレキサートカプセル 2 mg 「マイラン」、④トレキサメットカプセル 2 mg、⑤メトトレキサートカプセル 2 mg 「トーワ」、⑥メトレート錠 2 mg、⑦メトトレキサートカプセル 2 mg 「サワイ」
[一 般 名]	メトトレキサート
[申 請 者 名]	①ワイス株式会社（現 ファイザー株式会社）、②田辺三菱製薬株式会社、③マイラン製薬株式会社、④シオノケミカル株式会社、⑤東和薬品株式会社、⑥参天製薬株式会社、⑦沢井製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 22 年 2 月 25 日、②③⑤⑦平成 22 年 2 月 26 日、④平成 22 年 3 月 1 日、⑥平成 22 年 3 月 2 日
[剤形・含量]	①③④⑤⑦1 カプセル中にメトトレキサート 2 mg を含有するカプセル剤 ②⑥1 錠中にメトトレキサート 2 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 23 年 1 月 11 日

- [販 売 名] ①リウマトレックスカプセル 2 mg、②メトトレキサート錠 2 mg 「タナベ」、③メトトレキサートカプセル 2 mg 「マイラン」、④トレキサメットカプセル 2 mg、⑤メトトレキサートカプセル 2 mg 「トーワ」、⑥メトレート錠 2 mg、⑦メトトレキサートカプセル 2 mg 「サワイ」
- [一 般 名] メトトレキサート
- [申 請 者 名] ①ワイス株式会社（現 ファイザー株式会社）、②田辺三菱製薬株式会社、③マイラン製薬株式会社、④シオノケミカル株式会社、⑤東和薬品株式会社、⑥参天製薬株式会社、⑦沢井製薬株式会社
- [申請年月日] ①平成 22 年 2 月 25 日、②③⑤⑦平成 22 年 2 月 26 日、④平成 22 年 3 月 1 日、⑥平成 22 年 3 月 2 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、関節リウマチにおけるメトトレキサートの 16mg/週までの増量及び第一選択薬等としての使用は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [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  
(取消線部削除)

- [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 6 mg 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 16 mg 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 4～10 mg/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。

(下線部変更)

[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。

## 審査報告 (1)

平成 22 年 12 月 1 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①リウマトレックスカプセル 2 mg、②メトトレキサート錠 2 mg 「タナベ」、③メトトレキサートカプセル 2 mg 「マイラン」、④トレキサメットカプセル 2 mg、⑤メトトレキサートカプセル 2 mg 「トーワ」、⑥メトレート錠 2 mg、⑦メトトレキサートカプセル 2 mg 「サワイ」
[一 般 名]	メトトレキサート
[申 請 者 名]	①ワイス株式会社 (現 ファイザー株式会社)、②田辺三菱製薬株式会社、③マイラン製薬株式会社、④シオノケミカル株式会社、⑤東和薬品株式会社、⑥参天製薬株式会社、⑦沢井製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 22 年 2 月 25 日、②③⑤⑦平成 22 年 2 月 26 日、④平成 22 年 3 月 1 日、⑥平成 22 年 3 月 2 日
[剤形・含量]	①③④⑤⑦1 カプセル中にメトトレキサート 2 mg を含有するカプセル剤 ②⑥1 錠中にメトトレキサート 2 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<del>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。)</del> 関節症状を伴う若年性特発性関節炎 (取消線部削除)
[申請時用法・用量]	<u>関節リウマチ</u> 通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6 mg 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。</u> 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し、 <u>十分な効果が得られるまで忍容性に応じて 16~20 mg に増量するが、増量する場合はメトトレキサートとして 1 週間単位で 20 mg 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 通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 4~10 mg/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。 (下線部変更)

## II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

申請薬剤の有効成分であるメトトレキサート（MTX）は、ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することにより、細胞内の葉酸の恒常性維持を妨げ、プリン合成やDNAの修復などに障害を与える葉酸代謝拮抗薬であり、古くより抗悪性腫瘍薬として使用されている薬剤であるが、その免疫抑制効果を期待して関節リウマチ（RA）等の炎症性疾患にも次第に臨床応用されるようになった。MTXは、RAに対しては、主にT細胞やB細胞の活動、また炎症性サイトカインの放出に影響を及ぼすマクロファージの活動を抑えることで免疫系を抑制することにより、効果を発揮すると考えられている。

RA領域においては、欧米では、抗悪性腫瘍薬用のMTX製剤を用いて実施された既存の臨床試験成績や臨床使用経験等に基づき、1980年代後半から1990年代初めに承認されており、主な国のRAに対する承認用量は7.5～20 mg/週とされている。一方、本邦においては、日本ワイスレダリー株式会社（現ファイザー株式会社）がRA用のカプセル剤（リウマトレックスカプセル2 mg）を開発し、日本人RA患者を対象に実施した臨床試験成績に基づき、6～8 mg/週の用量で1999年に承認を取得している。

その後、MTXはRA治療薬としての有用性が広く認識され、海外においては、RA治療の中心的役割を担うまでに至っているが、本邦では、海外に比べ承認用量が低いため、MTXによる十分な治療効果が得られない患者が存在することが臨床現場において指摘されるようになった。

このような背景のもと、2002年5月に日本リウマチ学会よりRAに対するMTXの承認用量を改訂すべきとの要望が厚生労働大臣に提出された。その後、本邦における3つのRA患者のコホート（IORRA、REAL、NinJa）研究及び生物製剤の使用に関する全例調査から得られたMTX使用例データの統計解析結果から、本邦における使用実態下においてもMTX増量の安全性及び有効性を保証するのに十分な結果が得られたとして、2009年6月に再度日本リウマチ学会よりRAに対するMTXの承認用量を改訂すべきとの要望が厚生労働大臣に提出され、日本リウマチ友の会及び日本リウマチ財団からも早期承認の要望書が厚生労働大臣あてに提出された。

また、海外においてMTXはRAに対する第一選択薬として広く使用されているのに対し、本邦におけるMTXのRAに係る効能・効果は「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。」とされており、その使用に制限があることから、本邦においても海外と同様により早期からRA治療に適用できるようにすべきとの指摘も臨床現場よりなされている。

以上のような状況を踏まえ、申請者は、国内外の治療ガイドライン、教科書、公表文献等の調査等を行った結果、MTXの8 mg/週を超える高用量への増量及び第一選択薬等として早期より使用することの有効性は医学薬学上公知と判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月

1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知)に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、用法・用量及び効能・効果の変更に係る承認事項一部変更承認申請を行った。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

今般の申請に係る新たな臨床薬物動態試験は実施されておらず、MTX 経口投与時の薬物動態に関する公表文献が提出された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

#### (1) 食事の影響

外国人健康成人 (12 例) を対象に、無作為化 2 期クロスオーバー法にて、MTX 7.5 mg を空腹時又は食事 (標準高脂肪食) 摂取後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、空腹時では  $C_{max}$ :  $0.381 \pm 0.088$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $T_{max}$ :  $1.04 \pm 0.26$  時間、 $T_{1/2}$ :  $3.62 \pm 0.39$  時間、 $AUC_{0-\infty}$ :  $1.322 \pm 0.359$   $\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$  であり、朝食後投与では  $T_{max}$  が  $1.58 \pm 0.60$  時間と有意に延長し、 $C_{max}$  が  $0.319 \pm 0.073$   $\mu\text{mol/L}$  とやや低下したものの、 $AUC_{0-\infty}$  ( $1.384 \pm 0.260$   $\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$ ) 及び  $T_{1/2}$  ( $3.69 \pm 0.57$  時間) は同程度であった (Kozloski GD et al, *Arthritis Rheum*, 35: 761-764, 1992)。

外国人 RA 患者 (13 例) を対象に、MTX を患者個々の治療量 (空腹時: 平均 14.2 mg、食後: 平均 15.4 mg) にて、空腹時又は食事 (標準食) 摂取後に単回経口投与したとき、食事摂取により  $C_{max}$  の低下 (空腹時:  $0.81 \pm 0.27$   $\mu\text{mol/L}$ 、食後:  $0.80 \pm 0.23$   $\mu\text{mol/L}$ )、 $T_{max}$  の延長 (空腹時:  $1.41 \pm 0.61$  時間、食後:  $1.81 \pm 0.62$  時間) が認められたが有意差はなく、バイオアベイラビリティ (空腹時:  $0.88 \pm 0.17$ 、食後:  $0.89 \pm 0.13$ ) にも差は認められなかった (Hamilton RA and Kremer JM, *J Rheumatol*, 22: 630-632, 1995)。

外国人 RA 患者 (10 例) を対象に、MTX 15 mg を空腹時又は食事 (標準食) 摂取後に単回経口投与したとき、食事摂取により  $C_{max}$  の有意な低下 (空腹時:  $0.71 \pm 0.34$   $\mu\text{mol/L}$ 、食後:  $0.49 \pm 0.22$   $\mu\text{mol/L}$ )、 $T_{max}$  の延長 (空腹時:  $1.3 \pm 0.5$  時間、食後:  $2.0 \pm 1.0$  時間) が認められたものの、バイオアベイラビリティ (空腹時:  $0.67 \pm 0.17$ 、食後:  $0.63 \pm 0.14$ ) に差は認められなかった (Oguery D et al, *Arthritis Rheum*, 35: 611-614, 1992)。

#### (2) 日本人 RA 患者における体内動態

日本人 RA 患者 (16 例) を対象に、MTX 2 mg を 12 時間おきに 3 回経口投与したとき、1 回目服用時の  $C_{max}$  は  $0.215 \pm 0.107$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $T_{max}$  は  $1.2 \pm 0.4$  時間、 $AUC$  は  $0.825 \pm 0.524$   $\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$  であった (Shiozawa K et al, *Mod Rheumatol*, 15: 405-409, 2005)。

日本人 RA 患者 (3 例) を対象に、MTX 2.5 mg を 12 時間おきに 2 回あるいは 3 回経口投与したとき、1 回目服用時の  $C_{max}$  は  $0.11 \sim 0.21$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $T_{max}$  は 1~4 時間であった (覚野律ら、薬事新報 1598: 25-28, 1990)。

#### (3) 外国人 RA 患者における薬物動態

外国人 RA 患者（10 例）を対象に、MTX 7.5 mg を単回経口投与したとき、 $C_{max}$  は  $0.477 \pm 0.140 \mu\text{mol/L}$ 、 $T_{max}$  は 1.15 時間であった（Sinnott MJ et al, *J Rheumatol*, 16: 745-748, 1989）。

外国人 RA 患者（12 例）を対象に、MTX 7.5～17.5 mg/週（平均 11.5 mg/週）を投与したとき、筋肉内投与に対する経口投与の相対的バイオアベイラビリティの平均値は 0.85（95%信頼区間：0.77～0.93）であった（Jundt JW et al, *J Rheumatol*, 20: 1845-1849, 1993）。

外国人 RA 患者（15 例）を対象に、MTX 25～40 mg/週（中央値 30 mg）を投与したとき、皮下投与に対する経口投与の相対的バイオアベイラビリティの平均値は 0.64 であり、高用量での吸収の抑制が示唆された（Hoekstra M et al, *J Rheumatol*, 31: 645-648, 2004）。

外国人 RA 患者（10 例）を対象に、MTX 25～35 mg/週（中央値 30 mg/週）を単回投与又は 8 時間間隔で 2 回分割投与したとき、分割投与時の AUC は  $8.31 \pm 1.80 \mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$  であり、単回投与時 ( $6.64 \pm 2.15 \mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$ ) と比べて 28% 高く、皮下投与に対する経口投与の相対的バイオアベイラビリティ（平均値）は単回投与で 0.76、分割投与で 0.90 であり、分割投与によりバイオアベイラビリティの増大が認められた（Hoekstra M et al, *J Rheumatol*, 33: 481-485, 2006）。

#### (4) 特殊集団における薬物動態

##### 1) 腎機能障害患者における薬物動態

外国人 RA 患者（77 例）をクレアチニンクリアランス値により A 群：45 mL/分未満（7 例）、B 群：45～60 mL/分（15 例）、C 群：61～80 mL/分（15 例）及び D 群：80 mL/分超（30 例）の各群に分け、MTX（7.5～15 mg）を単回筋肉内投与し、MTX の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討したところ、血漿中 MTX 濃度は A 群で B～D 群に比し 1.3～1.6 倍高く、MTX の  $T_{1/2}$  は A～D 群でそれぞれ 22.7、13.7、12.0 及び 11.5 時間であった。MTX のクリアランスとクレアチニンクリアランスに相関性が認められた（ $r=0.60$ ,  $p<0.0001$ ）（Bressolle F et al, *Ann Rheum Dis*, 57: 110-113, 1998）。

##### 2) 高齢者における薬物動態

外国人高齢 RA 患者（8 例、70 歳以上）及び外国人非高齢 RA 患者（10 例、20～69 歳）を対象に、MTX 3.6～4.8 mg を静脈内投与したとき、クレアチニンクリアランスはそれぞれ 53 mL/分及び 100 mL/分、 $T_{1/2}$  はそれぞれ 3.3 時間及び 2.6 時間であり、加齢に伴う腎機能の低下によりクレアチニンクリアランスが低下し、MTX の  $T_{1/2}$  は延長した（Kristensen LO et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 8: 439-444, 1975）。

外国人高齢 RA 患者（38 例、平均 70.3 歳）及び外国人非高齢 RA 患者（24 例、平均 36.7 歳）を対象に、MTX 7.5～15 mg を筋肉内投与したとき、高齢 RA 患者群（14.3 時間）では非高齢 RA 患者群（9.4 時間）と比較して MTX の  $T_{1/2}$  は有意に長く、MTX の全身クリアランスは有意に低下した（Bressolle F et al, *J Rheumatol*, 24: 1903-1909, 1997）。

以上より、申請者は、MTX の薬物動態について、患者個々により吸収性に幅があり、高用量では吸収率の低下が認められること、また、腎機能障害患者や腎排泄能力が低下している場合が多い高齢患者では MTX の排泄遅延に留意すべきである旨説明している。

また申請者は、MTX の薬物動態パラメータのばらつきは大きいものの、上記の文献データに基づけば、外国人 RA 患者に 7.5 mg 及び 15 mg 投与を投与した際の薬物動態データから推定した 2～2.5 mg 投与時の  $C_{max}$  及び AUC 値は日本人とほぼ同様であると考えられ、欧米人と日本人との間で人種による薬物動態

の大きな相違はないと考えられると説明している。

### <審査の概略>

機構は、MTX に対する忍容性・治療反応性には個人差が大きいことが知られていることから、個人差の要因について薬物動態、作用機序等に基づき考察するよう求めた。

申請者は、薬物動態の個人差については、MTX の吸収の個人差が大きいこと、腎機能、年齢等により MTX の排泄が変動することが主な要因として挙げられることを説明するとともに、その他の要因として、①MTX の血漿蛋白結合率は 45～51%で、主にアルブミンと結合しているが、酸性薬物や蛋白結合率の高い薬剤により置換され、蛋白結合率が低下することがあり (Shen DD and Azarnoff DL, *Clin Pharmacokinet*, 3: 1-13, 1978)、RA の治療で併用投与されるアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 等やスルホンアミドなど、蛋白結合率が MTX より高い薬剤の存在下では MTX がアルブミンから解離し、遊離型が増加する可能性があること、②MTX はアルデヒドオキシダーゼによって肝臓で一部代謝され、その代謝には個人差が大きいこと (Chládek J et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 53: 437-444, 1998)、③MTX は腹水、胸水などの第三スペースに蓄積し、循環中への再分布が起こることがあること (Kremer JM et al, *Arthritis Rheum*, 40: 1829-1837, 1997) 等の報告があることを説明した (MTX の血中濃度と有害事象発現との関係については、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 安全性について」の項参照)。また、作用機序の点からは、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) やチミジル酸合成酵素 (TYMS) の遺伝子多型 (Urano W et al, *Pharmacogenetics*, 12: 183-190, 2002、磯村実、*Biotherapy* 19: 464-470, 2005、橋口正行ら、*臨床薬理の進歩* 29: 143-154; 2008)、MTX が細胞内で作用するために必要な存在型であるポリグルタメート体の形成の差等が治療反応性に影響を及ぼしていると考えられる旨を説明した。

機構は、MTX は RA の疾患活動性に応じて、忍容性を考慮しながら患者個別に用量を漸増して使用される薬剤であるが (「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (1) 医学薬学上公知とすることについて 1) 用法・用量の変更について」の項参照)、MTX の薬物動態の個人差は大きく、患者ごとの至適投与量の決定に際しては薬物動態の影響も大きいと思われることから、薬物動態の個人差の要因については、より周知徹底する必要があると考える。

### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

今般の申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、国内外のガイドライン、各種成書及び公表文献が提出された。

### (1) 海外における承認用法・用量

主要国における RA に対する MTX の承認用法・用量は、下表のとおりである。



表 主要国における RA に対する MTX の承認用法・用量

国名	用法・用量
米国	推奨する初回投与法 1. MTX として 7.5 mg を毎週 1 回経口投与する。 2. MTX の用量を 3 分割し MTX として 2.5 mg を 12 時間間隔で経口投与し、これを毎週繰り返す。 MTX の用量は、最適な反応が得られるように徐々に調節できる。限られた使用経験で、20 mg/週を超えた成人の用量では、重篤な毒性反応、特に骨髄抑制の発現率および重症度において有意な増大が認められた。
英国	週に 1 回 7.5 mg を 1 回経口投与、あるいは 2.5 mg を 12 時間おきに 3 回 (7.5 mg) 経口投与する。投与量は至適反応が得られるまで徐々に増量するが、1 週間の総量が 20 mg を超えるべきではない。効果が得られれば効果が維持できる投与量まで減量する。
ドイツ	週 1 回 7.5 mg の経口投与あるいは週 1 回 2.5 mg を 12 時間毎に 3 回経口投与から開始し効果に応じて 2.5 mg ずつ増量する。あるいはより高用量で開始する。治療の中央値は 15~20 mg/週である。経口では最大 20 mg/週まで用いる。十分な効果が得られた後は効果が維持できる量まで減量する。
フランス	1 週間に 7.5 mg から 15 mg を用いる。7.5 mg から開始し効果が得られない場合には 4~6 週毎に 2.5~5 mg を 15 mg/週まで増量する。

## (2) 海外のガイドラインにおける記載

ガイドライン 5 編が参考資料として提出された。

ガイドラインにおける記載

No	標題	出典	年	資料番号
1	Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis: 2002 Update: American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines	Arthritis Rheum, 46:328-346	2002	5.4-13
2	Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion.	Joint Bone Spine, 73:388-395	2006	5.4-72
3	EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT).	Ann Rheum Dis, 66:34-45	2007	5.4-94
4	American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis.	Arthritis Rheum, 59:762-784	2008	5.4-14
5	Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative.	Ann Rheum Dis, 68:1086-93	2009	5.4-22

### ①米国リウマチ学会 (ACR) による RA 診療ガイドライン 2002 改訂版「Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis: 2002 Update」(Arthritis Rheum, 46: 328-346, 2002)

1996 年に発表された RA の管理に関するガイドラインの改訂版として 2002 年に発表されたものである。RA 管理の最終的なゴールとして、関節破壊を阻止またはコントロールすること、機能障害を阻止すること、疼痛を軽減することが挙げられており、「診断 3 ヶ月以内に疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) 投与を開始する」ことが初期治療として明記されている。「多くのリウマチ専門医は、特に RA の活動性が高い患者に対しては、第一選択の DMARD として MTX を選択する。MTX 使用歴が無い RA 患者には単剤療法又は併用療法を構成する 1 薬剤として MTX を開始すべきである。MTX が禁忌の患者、最大 25 mg/週 の投与で効果不十分又は忍容性不良により、十分な疾患コントロールが得られなかった患者に対しては生物製剤や他の DMARD による単剤投与又は併用投与が適応となる。MTX は、有効性及び安全性の良好なプロファイル、コストの低さ、RA 治療における確立された実績から、新しい DMARD を評価する際に用いられる基準となっている」との記載がある。安全性に関しては、以下の記載がある。MTX 投与中の RA 患者は効果不十分よりも副作用を理由に投与を中止する頻度が高い。葉酸又はホリナート (活性型葉酸) の併用投与は、有効性を有意に低下させることなく、MTX を原因とする口内炎、悪心、下痢及び脱毛症を減少させる可能性がある。MTX 治療の相対禁忌としては、既存の肝疾患、腎障害、重大な肺疾患、アルコール乱用が挙げられる。MTX に最も高頻度に見られる副作用は肝酵素値の上昇であり、肝機

能のモニタリングが必要であるが、肝毒性のリスクは低い。MTX 投与患者に対する肝毒性のモニタリングに関する ACR ガイドラインに従い、投与中又は投与中止後に肝機能検査の異常所見が継続して認められる患者には肝生検を実施すべきである。肺毒性は稀であるが重篤となる可能性があり、更には生命を脅かす可能性もある毒性であり、投与期間中に時期及び投与量にかかわらず発現しうる。リンパ増殖性障害は MTX 投与患者にまれに発現する可能性があるが MTX 投与との関連は不明であり、一部の症例は MTX の中止に伴って退行又は消失する。MTX は催奇形性があるため、MTX 投与中には適切な避妊法の実施を推奨する。

**②RA における MTX 療法:エビデンスと専門家の意見に基づく診療ガイドライン「Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion」(Pavy S et al, *Joint Bone Spine*, 74: 388-395, 2006)**

仏国のリウマチ医によりグループ討議過程を経て作成された診療ガイドラインである。各勧告の推奨度は、システマティックレビューで得られた臨床エビデンスの強さに基づいてレベル付けされている。

「RA 患者における MTX の開始投与量は、10 mg/週未満にすべきではなく、疾患の重症度と患者関連因子に基づいて決定すべきである (エビデンスレベル Ib/2、推奨度 C)。RA 患者において MTX の有効性が明らかでない場合は、忍容性と患者関連因子を基に投与量を 6 週間隔で 20 mg/週まで増加させる (エビデンスレベル Ib/2、推奨度 C)」との記載がある。

安全性に関しては、以下の記載がある。RA 患者において MTX 療法を開始する前には、臨床検査を義務づけ、肝炎ウイルスに対する血清検査並びに血清アルブミン検査も推奨する。呼吸器疾患の既往症又は現在呼吸器症状がある患者に対しては、一酸化炭素拡散能の測定を含む肺機能検査を推奨する (エビデンスレベル Ib/3、推奨度 D)。投与中のモニタリング方法として、全血球数、血清トランスアミナーゼとクレアチニン値の検査を義務づけ、治療開始から 3 ヶ月は月に 1 回以上、その後は 4~12 週毎に実施する (エビデンスレベル 3、推奨度 D)。MTX 療法を受ける RA 患者に対しては、日常的に葉酸を補給し、MTX 投与時以外に、最低用量で 5 mg の葉酸を週に 1 回投与するのが適切である (エビデンスレベル Ia/1b、推奨度 A)。MTX 投与に関連すると考えられる呼吸器症状が生じた場合は、MTX の中止、重症度の評価を行い、万一重篤な疾患の証拠が見つかった場合は、患者を直ちに入院させるか、呼吸器専門医からの指示を受ける必要がある (エビデンスレベル 2/3、推奨度 D)。

**③早期関節炎の管理における欧州リウマチ連盟 (EULAR) の推奨事項: ESCISIT 作業部会からの報告「EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)」(*Ann Rheum Dis*, 66: 34-45, 2007)**

欧州の 10 ヶ国を代表する 14 人のリウマチ医によって、EULAR の規定する標準的な手法を通して作成された勧告である。各勧告の推奨度は、システマティックレビューで得られた臨床エビデンスの強さに基づいてレベル付けされている。「持続的あるいはびらん性の関節炎に進展する可能性のある患者に対しては、たとえ既存の炎症性リウマチ疾患としての分類を満たしていない場合にも、可能な限り早期から DMARD を開始すべきである (エビデンスレベル Ia、推奨度 A)。DMARD の中でも、MTX はアンカードラッグ (治療の中心となる薬剤) と位置づけられ、持続的な関節炎に進展する可能性のある患者に対

しては第一選択薬として使用すべきである（エビデンスレベル Ia、推奨度 A）。DMARD による治療の最終目標は、寛解導入であり、疾患活動性と薬剤による副作用の定期的モニタリングを行うことにより、治療戦略の決定及び変更を行うべきである（エビデンスレベル Ib、推奨度 B）」との記載がある。

**④ACR による RA 診療ガイドライン；RA における DMARD および生物学的製剤の使用に対する ACR の推奨事項：「American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis」(Arthritis Rheum, 59: 762-784, 2008)**

過去の ACR のガイドライン（上記①）が非公式のコンセンサス形成過程を通して作成されていたのに対し、本勧告は公式のグループ討議過程を通し作成されている。各勧告の推奨度は、システマティックレビューで得られた臨床エビデンスの強さに基づいてレベル付けされている。MTX は、予後不良因子（リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、関節外病変、既存の骨びらん、日常生活動作制限）の有無、罹病期間、疾患活動性の程度にかかわらず、単剤あるいは他の DMARD との組み合わせで投与を行うよう推奨されている（予後不良、高度疾患活動性患者に対してはレベル A/B。予後不良、中等度疾患活動性、罹病期間が短い患者に対してはレベル A）。

活動性の細菌感染・結核感染・帯状疱疹、あるいは生命を脅かす真菌感染が存在する場合、白血球数  $3,000/\text{mm}^3$  未満、血小板数  $50,000/\text{mm}^3$  未満、骨髓異形成、過去 5 年以内における既治療のリンパ増殖性疾患、肝トランスアミナーゼレベルが正常上限の 2 倍超、B 型または C 型ウイルス肝炎感染者、腎クレアチニンクリアランス  $30 \text{ mL}/\text{分}$  未満、妊娠および授乳中の場合には、MTX は禁忌であると勧告されている。また、RA に関する臨床的に重要な肺炎または原因不明の間質性肺疾患が存在する場合、MTX を投与禁忌とすると勧告されており、一方、MTX 投与開始前の胸部 X 線写真撮影の必要性に関しては、勧告は行わなかったと記載されている。

薬物療法において、RA 発症から 6 ヶ月未満、6～24 ヶ月、24 ヶ月超の 3 期間に区分し、予後不良因子の有無により経口 DMARD の選択方法を示している。予後不良因子としてリウマトイド因子、抗 CCP 抗体、関節外病変、既存の骨びらん、日常生活制限をあげている。いずれの患者においても MTX 単剤あるいは MTX との組み合わせを推奨しており、発症 6 ヶ月未満の早期 RA にも用いるべき薬剤としている。抗 TNF 製剤の適応は、高活動性が 3 ヶ月以上継続している症例、中等度活動性が MTX を含む薬物療法にもかかわらず 6 ヶ月以上継続する症例などで勧められている。その中で、3 ヶ月未満でも高活動性かつ予後不良因子があり、経済的に問題がなければ抗 TNF 製剤と MTX の併用を勧める、との記載がある。

**⑤リウマチ疾患患者、特に RA 患者における MTX の使用に関するエビデンスに基づく勧告「Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative」(Visser K et al, Ann Rheum Dis, 68: 1086-1093, 2009)**

欧州を中心とする 17 ヶ国のリウマチ医により作成された RA 患者に対する MTX 使用に関する勧告であり、以下の 6 つからなる。勧告 1（推奨度 C）：MTX 開始前検査には MTX 毒性の危険因子についての臨床評価、患者の知識、AST 値、ALT 値、アルブミン値、全血球数、クレアチニン値、1 年以内に撮影した胸部 X 線画像を含めるべきであり、血清検査（ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎、C 型肝炎）、空腹

時血糖値、脂質プロファイル及び妊娠検査も考慮すべきである。勧告 2 (推奨度 B) : 経口 MTX の開始用量は 10~15 mg/週とし、臨床効果及び忍容性に応じて、2~4 週間間隔で 5 mg ずつ、最高 20~30 mg/週まで用量を増量し、患者の臨床効果が不十分である場合又は忍容性が不良な場合、非経口投与を考慮すべきである。勧告 3 (推奨度 A) : MTX 療法とともに 5 mg/週以上の葉酸の処方を強く推奨する。勧告 4 (推奨度 C) として、MTX の開始又は用量増量時には、用量が安定するまでは 1~1.5 ヶ月間隔、それ以降は 1~3 ヶ月間隔で ALT 値 (AST あり又はなし)、クレアチニン値、全血球数を確認すべきであり、各診察時に臨床評価を行い、副作用及び危険因子について検討すべきである。勧告 5 (推奨度 C) : ALT/AST 値の基準値上限 (ULN) の 3 倍を超える上昇が確認された場合、MTX を中止すべきであるが、正常化後、MTX を低用量で再開してもよい。ALT/AST 値の持続高値が ULN の 3 倍以下である場合には、MTX 用量を調節すべきである。MTX 中止後も ALT/AST 値の持続高値が ULN の 3 倍を超えている場合は、診断的処置を考慮すべきである。勧告 6 (推奨度 B) : MTX はその妥当な安全性プロファイルから、長期使用に適している。

### (3) 海外の教科書における記載

教科書 2 編が参考資料として提出された。

教科書における記載

No.	出典	章	資料番号
1	Oxford Textbook of Rheumatology, 3rd ed. 2004 (Oxford University Press)	6.3.3	5.4-93
2	Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed. 2008 (Philadelphia)	Chapter 56	5.4-74

#### ①Oxford Textbook of Rheumatology, 3rd ed. (Bingham SJ, Quinn MA, Emery P: 6.3.3, 2004)

「MTX は単剤及びその他の DMARD との併用にて投与され、次第に一次治療薬として使用されている。毒性の発生を低下させるため、通常葉酸とともに投与される。MTX に対する忍容性は良好であり、その他の DMARD に比較し、長期にわたる投与が可能である。複数の試験及び併合解析により、プラセボと比較した MTX 単剤療法の有効性が確認されている。また、二重盲検陽性対照試験において、MTX はアザチオプリン及び経口金剤と比較して有効性が優れていた。MTX は一次治療薬として使用された場合、骨びらの進行を軽減することが認められた。MTX は通常週 1 回経口投与されるが、バイオアベイラビリティに懸念がある場合、あるいは胃毒性を防ぐために非経口でも投与が可能である。腎機能障害がある場合は、MTX の用量を下げる必要があり、深刻な腎疾患がある場合の使用は禁忌である。NSAID の併用は、MTX の腎クリアランスを低下させる」との記載がある。

#### ②Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed. (Cannella AC, O'dell JR: Chapter 56, 2008)

「MTX は、通常、5~10 mg 週 1 回で投与を開始する。これより投与が頻繁になると肝毒性リスクが有意に増すが、時には忍容性改善目的で 8~12 時間間隔で半量ずつの 2 分割投与を行うことができる。望ましい臨床効果が得られるまで、通常 4~8 週ごとに 25 mg/週まで漸増可能である。高用量になると経口投与によるバイオアベイラビリティは低下する可能性があるため、約 20 mg/週の経口投与においても活動性疾患のある患者には一般に MTX 非経口投与を試みることを推奨される」との記載がある。

「葉酸 (1~3 mg/日) との併用は、粘膜炎、悪心、血液学的異常及び肝酵素上昇などの有害事象発現頻

度を低下させるが、臨床効果に対する影響はないと考えられている。また、葉酸投与により、MTX 療法中の患者に現れることがある高ホモシステイン血症を抑えることができるが、これは RA 患者での高い心血管リスクの低減に役立つ重要な効果とも考えられる。低用量葉酸はリウマチ性疾患治療にも使用されており、MTX 投与後 24 時間が経過してからの葉酸 2.5~5 mg/週投与でも MTX の有効性を損なわずに MTX の毒性を著明に抑制しうる。葉酸は入手しやすく、さほど高価でないため、多くの臨床医が葉酸を使用する」との記載がある。

「高齢者に投与する際には、投与開始時の推奨用量を減量して 5~7.5 mg/週を初回用量とし、20 mg/週を超えないようにするが、血清中クレアチニンは腎機能を正しく反映しないおそれがあるためクレアチニンクリアランスに基づく腎機能で用量を調整すべきであり、クレアチニンクリアランスが 61~80 mL/分ならば 25%、51~60 mL/分ならば 30%、10~50 mL/分ならば 50~80%の用量減量を行い、10 mL/分未満の場合には MTX の使用を避けるべきである」との記載がある。

安全性については、「リウマチ性疾患に使用される用量を週 1 回投与で正しくモニタリングを行った場合の MTX の忍容性は良好である。MTX の一部の有害事象（口内炎、悪心、骨髄抑制）は用量依存的で、葉酸欠乏に関係するようであり、葉酸補充が奏効する。他の有害事象は体質的なものかアレルギー性であると考えられ、ほとんどの症例で MTX の中止を要する（肺炎など）。肝線維症及び肝硬変など、多因子性と思われるそれ以外の有害事象もあり、随伴危険因子の存在、総用量及び投与頻度に左右される可能性がある」との記載がある。

#### (4) 公表論文における記載

RA 治療において、MTX の増量による効果増強、及び国内制限用量である 8 mg/週を超えた場合の安全性を検証するために公表された文献が系統的に検索された。

文献調査は、MEDLINE を利用して 1950 年から 2009 年の外国文献より以下の検索用語を組み合わせで検索され、その結果、総説 3 報、メタアナリシス 1 報及び臨床試験報告 6 報が提出された。

「meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, random allocation, controlled clinical trial, follow-up studies, practice guideline, guideline, methotrexate, mtx, amethopterin, rheumatoid, arthritis, disease, human, Cochrane database」

①RA 治療における、MTX の短期有効性及び毒性を評価する目的で、MTX を少なくとも 12 週間以上投与した後の結果が記載されている臨床比較試験及び RCT を解析対象とした総説である。解析対象となった試験では、MTX 投与量は 7.5~25 mg/週の範囲であった。MTX による治療は、有害事象による高い脱落率が認められるものの、RA 患者の短期的治療においてプラセボよりも臨床的及び統計的に有意な利益をもたらす、との記載がある。（Suarez-Almazor ME et al, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, Art. No.:CD000957. DOI: 10.1002/14651858.CD000957, 1998, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2009 (Status in this issue: Unchanged))

②MTX を早期 RA 治療におけるアンカードラッグとしてみなす合理的根拠を論じた総説であり、以下の 5 点が挙げられるとの記載がある。1) MTX は多くの患者において優れた長期有効性を示す、2) MTX は多くの患者において長期安全性を示す、3) MTX は、80%を超える RA 患者で最初に使用される DMARD

であるとの報告があるように、その使用は増加しており、リウマチ医には最も有効な DMARD として認知されている、4) MTX 単剤療法よりも生物製剤又は両者の併用療法が有効なことを記した研究は、重度の疾患活動性を示し、かつ MTX 効果が不十分な RA 患者（診療現場には、このような患者は少数しか存在しない）を選択している、5) MTX 治療は、極めて重度の早期 RA 患者において、生物製剤の単剤治療とほぼ同程度の有効性を示すというエビデンスが存在する。（Pincus T et al, *Clin Exp Rheumatol*, 21: S179-185, 2003）

③RA 患者に対する MTX 治療の有効性と毒性に関して、文献のレビューを行っており、以下の記載がある。1980 年代前半に、オープンパイロット試験により、従来の DMARD が奏効しなかった RA 患者に対する MTX 7.5~15 mg 週 1 回投与が有効であることが明らかになった。1984~1989 年に、数件の 6~26 週間の無作為化プラセボ対照試験により、MTX 7.5~25 mg 週 1 回投与は臨床状態を著明に改善することが明らかにされた。（Rau R, Herborn G, *Clin Exp Rheumatol*, 22: S83-94, 2004）

④RA 患者に対する MTX の至適投与量と投与経路に関するシステマティックレビューを行っており、以下の記載がある。38 件の RCT 報告を対象に解析を行った結果、25 mg/週からの投与開始、1 ヶ月当たり 5 mg/週の増量により 25~30 mg/週とする急速増量法は、5~15 mg/週からの投与開始、3 ヶ月当たり 5 mg/週の増量による緩徐増量法と比較して有効性は高いものの、有害事象も多いことが示された。しかしながら、解析対象とした 2 試験では葉酸補充が実施されていないこと、9 件の RCT を対象とした併合解析から、葉酸が MTX の有効性を減弱させることなく胃腸毒性及び肝毒性を軽減させることが示唆されたことから、エビデンスに基づいた最適な MTX 投与方法として、MTX の開始用量は 15 mg/週とし、1 ヶ月当たり 5 mg/週の増量により 25~30 mg/週とする急速増量を行うが、疾患活動性のレベル及び腎機能を含む忍容性に応じて常に個別に調節することを推奨する。（Visser K, van der Heijde D, *Ann Rheum Dis*, 68: 1094-1099, 2009）

臨床報告に関しては、検索で得られた臨床報告の中から、FDA が MTX を RA に対し承認するにあたり評価したとされる比較試験（①~③）及び長期投与した際の評価を行った報告、増量による効果増強を評価した報告、ACR ガイドラインを遵守した場合について評価した報告の計 6 報が提出された。

①難治性 RA 患者 15 例を対象に、MTX パルス療法（週 1 回の筋肉内投与）による有効性及び免疫原性を評価する目的で、プラセボ対照無作為二重盲検クロスオーバー試験が実施された。MTX は初回 5 mg、その後 3 週間は 10 mg を投与し、効果不十分な場合は 25 mg まで 5 mg ずつ順次増量することとされた。クロスオーバーは 14 週時に行われた。疾患活動性に関連する代表的な 3 指標（腫脹の関節スコア、全体的な健康状態に関する患者の主観的な印象、赤血球沈降速度）について、プラセボ→MTX 群では、プラセボ投与期には大きな変化は認められなかったが、MTX 投与期には MTX の投与期間及び投与量と関連して改善が認められ、MTX→プラセボ群の MTX 投与期でも同様に改善が認められた。MTX の用量は、12 例中 11 例で 25 mg/週まで増量され、1 例は 20 mg/週を継続した。MTX→プラセボ群では、プラセボ移行後、疾患活動性の顕著な再燃が認められた。MTX 投与中に重篤な有害事象が 1 例（汎血球減少）に認められた。この症例のクレアチニンクリアランスは測定されなかったが、血清クレアチニン値は組み入れ基準に抵触していた。また、3 例（口内炎、そう痒性皮疹、蛋白尿各 1 例）が投与を一時中止したが、い

ずれも試験を完了した。その他、MTXの急性毒性と思われる有害事象（下痢、その他の胃腸障害、肝酵素上昇、肺臓炎、全身症状等）は認められなかった。（Andersen PA et al, *Ann Intern Med*, 103:489-496, 1985）

②難治性RA患者35例を対象に、MTX経口投与（毎週2.5～5 mgを12時間おきに3回服用、7.5～15 mg/週）による有効性及び免疫原性を評価する目的で、プラセボ対照無作為二重盲検クロスオーバー試験が実施された。Period 1（0～12週）においては、MTX 7.5 mg/週又はプラセボが投与され、6週時に効果不十分な場合には倍量に増量できるとされた。Period 2（13～24週）においては、Period 1のMTX群にはプラセボ、プラセボ群にはMTXを投与することとされ、同様に6週目には増量も可とされた。Period 1のMTX群では、12週時の圧痛/疼痛関節数、朝のこわばりの持続時間、医師による全般評価及び患者による全般評価等において、プラセボ群と比較し有意な改善が認められた。Period 2においても、同様の結果が得られ、少なくとも短期間におけるMTXの効果が認められた。死亡例はプラセボ投与期に1例（突然死）認められた。試験中止に至った有害事象はMTX投与期の2例（RAの悪化、下痢各1例）に認められた。MTX投与期にみられた主な有害事象は、血清AST及びALT上昇21%（7/33例）、悪心18%（6/33例）、下痢12%（4/33例）であった。（Weinblatt ME et al, *N Engl J Med*, 312: 818-822, 1985）

③活動性RA患者189例を対象に、MTX経口投与（7.5～15 mg/週）における有効性及び安全性を評価する目的で、18週間の二重盲検並行群間比較試験が実施された。MTXは7.5 mg/週で開始し、効果不十分でかつ忍容性が認められる場合には6週後に用量を2倍にすることとされた。110例（MTX群57例<うち38例が増量>、プラセボ群53例）が18週間の治療を完了し、MTX群では、プラセボ群に比較して6週頃から明らかな効果が認められるようになり、18週時には疼痛/圧痛関節数及び腫脹関節数、リウマトイド結節、患者及び医師による全般評価等、検討されたすべての臨床評価項目において、プラセボ群と比較し有意な改善が認められた。MTX群では30/95例が有害事象により試験を中止し、中止例では肝酵素レベルの上昇が最も多く認められた。また、MTX群では汎血球減少、白血球減少が各2例に認められた。すべての有害事象は投与中止後に回復した。なお、死亡例は認められなかった。（Williams HJ et al, *Arthritis Rheum*, 28: 721-730, 1985）

④難治性RA患者を対象に、MTXの長期投与を行った前向き観察研究である。MTXは15 mg/週から開始し、臨床効果あるいは副作用発現の有無を考慮した上で、25 mg/週まで、隔月で2.5 mgずつ増量された。53ヵ月フォローアップ時におけるMTX投与量は平均14.6 mg/週であり、29ヵ月フォローアップ時の平均12.4 mg/週に比較し、統計学的に有意に高かった。MTXの臨床効果はおおよそ6ヵ月後から継続的に認められた。以上より、RAに対する十分な有効性を維持するためには、MTXを増量し高用量投与する必要があると考察されている。また、安全性については、29ヵ月フォローアップ時と53ヵ月フォローアップ時で異なる傾向は認められなかった。（Kremer JM et al, *Arthritis Rheum*, 31: 577-584, 1988）

⑤MTX以外のDMARD（金製剤、D-ペニシラミン、アザチオプリン）に治療抵抗性のRA患者46例を対象とし、MTX高用量（10 mg/m<sup>2</sup>/週<15～22 mg/週>）と低用量（5 mg/m<sup>2</sup>/週<7.5～10 mg/週>）の用量反応関係を検討する目的で、18週間の無作為化二重盲検並行群間試験が実施された。試験開始から2週間は全例にMTX 10 mg/m<sup>2</sup>を週1回投与することとされ、その後MTX（5、10 mg/m<sup>2</sup>）又はプラセボを週1回、

16週間投与することとされた。なお、当初は10 mg/m<sup>2</sup>/週と20 mg/m<sup>2</sup>/週(27.5~35 mg/週)の用量を比較する計画であったが、20 mg/m<sup>2</sup>/週の33%(2/6例、口内炎、口内炎/下痢/脱水/白血球減少/敗血症/急性尿管管壊死各1例)で減量又は投与中止となったため、この群は中止され5 mg/m<sup>2</sup>/週レジメンに変更された。11項目中5つの評価項目(被験者による全般評価、被験者による疼痛評価、医師による全般評価、日常生活能力評価、総関節腫脹数)において、MTXの用量反応関係が認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。減量又は投与中止に至った有害事象は10 mg/m<sup>2</sup>/週群で2例(肺感染症、血小板減少各1例)、プラセボ群で1例(消化不良/嘔吐)に認められた。MTX群ではプラセボ群と比べ、消化器症状が多く認められた。また、有意ではないものの、用量依存的に有害事象が増える傾向が認められた。(Furst DE et al, *J Rheumatol*, 16: 313-320, 1989)

⑥ACRのRA診療ガイドライン<sup>1</sup>を遵守した診療がRA患者の臨床経過に及ぼす影響について検討する目的で、RA患者を対象に葉酸併用下にMTXの有効性を評価した無作為化比較対照試験結果が再解析された。MTXの用量がガイドラインに適合していた患者(遵守群)は208例(51%)、非適合患者(非遵守群)は203例(49%)であった。非遵守群のうち推奨用量より低用量のMTXが投与された患者(NA-群)の疾患活動性スコア(DAS)改善度は遵守群に比較し有意に小さかったが、重度の有害事象による脱落率には有意差を認めなかった。一方、非遵守群のうち推奨用量より高用量のMTXが投与された患者(NA+群)の疾患活動性改善度は、遵守群と統計学的な有意差を認めず、両群ともNA-群と比較して反応が発現するまでの時間が短縮し良好な反応を示した患者が多かった。結論として、MTXの用量に関し上記ガイドラインを遵守した診療を行うことは、有害事象を増加させず、疾患活動スコアを改善させることから、RA患者にとって有益である。ガイドラインの有用性を立証するには、ガイドラインを遵守したMTX用量調節法を通常の使用法と比較する無作為化比較対照試験の実施が必要であると記載されている。(Fransen J et al, *Annals of the rheumatic diseases*, 63: 1222-1226, 2004)

#### (4) 国内における使用実態

##### 1) 増量について

国内におけるMTX 8 mg/週以上の使用経験に係る資料として、国内疫学データの解析結果及び公表文献が提出された。

①日本リウマチ財団が組織したリウマチ治療薬用量用法改定検討委員会が2000年10月に行った調査(リウマチ 42:76-79, 2002)によると、RAに対して承認用量である8 mg/週を超えるMTXを使用中と回答した医師は、1954名中262名(13.4%)、可能であれば8 mg/週を超える用量を処方したいと回答した医師は515名(26.4%)であった。さらに、8 mg/週を超えるMTXを投与している医師262名を対象に二次調査を行ったところ、448例の患者情報が得られ、10 mg/週の使用例が319例(71.2%)で最多であり、15 mg/週を超える用量が投与されていた患者が9例(2%)報告された。

②2008年10月に一般社団法人日本リウマチ学会が情報解析研究所に依頼し、本邦における3つの大規模

<sup>1</sup> 同ガイドラインでは、MTXを7.5 mg/週の開始用量から25 mg/週の最大用量までの用量範囲で週1回経口投与し、疾患活動性が所定の良好な反応に達するまで、6週間ごとに、用量を2.5 mg/週ずつ増加させることとされている。



な RA のコホート研究である IORRA<sup>2</sup>、REAL<sup>3</sup>及び NinJa<sup>4</sup>のデータベースに登録された臨床情報のデータを利用し、日本の RA 患者に対する、MTX の 8 mg/週を超えた使用の有効性と安全性を解析・検討した報告 (<http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>) によると、7.26% (NinJa) ~27.5% (IORRA) の患者に 8 mg/週を超えた MTX が投与されていた。また、IORRA データベースにおいては、2007 年の調査結果 (登録患者 5257 例中、MTX 服用患者 3252 例) によると、12 mg/週を超えた投与を受けている患者の割合は 11.5% (374 例)、16 mg/週を超えて投与を受けている患者の割合は 0.83% (27 例) であった。有効性については、いずれのデータベースの解析においても、8 mg/週超の MTX を投与した患者では、それ以下の投与量であった患者と比較して RA の疾患活動性が低下していた。安全性については、IORRA では肺疾患の既往、ステロイド投与、疾患活動性が、REAL では年齢と葉酸投与量が、NinJa では年齢とステロイド投与が副作用ないし有害事象の危険因子として抽出された。IORRA データからは、患者の自己申告による副作用が MTX の投与量が多いほど増加する傾向が認められたが、MTX の 8 mg/週を超えた投与が医師の判断による重篤な有害事象や重度の副作用、更には白血球減少や肝機能異常などを増やすというエビデンスはいずれのデータベースからも得られなかった。また、IORRA データベースから、週 10 mg 以上、12 mg 以上、14 mg 以上、16 mg 以上の使用と患者の自己申告による副作用との関連は認められなかった。これらの調査結果の総合的な判断として、必要に応じ MTX を週 16 mg まで増量することにより RA 治療の有効性は向上し、安全性には有意な変化は認められないことが示された旨結論されている。

③インフリキシマブを対象とした 5000 例の全例調査報告 (登録期間: 2003 年 7 月~2004 年 12 月) では全例に MTX が併用されており、そのうち 8 mg/週超が 541 例であった (Takeuchi T et al, *Ann Rheum Dis*, 67: 189-194, 2008)。また、エタネルセプトを対象とした 7091 例の全例調査中間報告 (登録期間: 2005 年 3 月~2006 年 3 月) では 3736 例 (52.7%) に MTX が併用され、そのうち 8 mg/週超が 1387 例 (41.3%; 全登録例に対し 19.6%) であった (Koike T et al, *J Rheumatol*, 36: 898-906, 2009)。

これらの調査結果に加え、MTX を 8 mg/週以上の用量で投与した複数の臨床研究が報告されている (杉浦文昭ら、日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 48:192, 2004、川合真一、臨床医薬 16: 1758-1761, 2000、鈴木康夫ら、日本臨牀 63: 498-502, 2005)。

## 2) RA 治療における MTX の第一選択薬等としての投与について

RA に対する MTX の第一選択薬等としての国内使用経験に係る資料として、以下の公表文献が提出された。

2007 年に鈴木が行った日本整形外科学会認定リウマチ医を対象としたアンケート調査によると、回答が得られた 44 名のうち、MTX を第一選択薬として使用すると回答した医師が 15 名 (34.1%)、第二選択薬として使用すると回答した医師が 23 名 (52.3%) 認められ、「比較的若年者の場合には第一選択薬とし

<sup>2</sup> 東京女子医科大学で 2000 年より約 8 年間、RA 患者を対象に行われている研究。すべて、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターの一施設の外来患者のデータで構成されている。

<sup>3</sup> 東京医科歯科大学薬害監視学講座内に研究本部を置いた RA を対象とした国内多施設共同コホート研究で、2005 年から約 4 年間の患者登録がなされている。

<sup>4</sup> 独立行政法人国立病院機構に属する病院を中心に行われている国内多施設共同コホート研究であり、2002 年から独立行政法人国立病院機構相模原病院にデータベースが設置されており、約 4 年間のデータが収集されている。

て使用することもある」及び「第一選択薬として使用したいが保険の縛りがある」等の回答もあった（鈴木康夫、*Arthritis* 5: 55-58, 2007）。

また申請者は、「関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン」（日本リウマチ財団、2004）において、「わが国では MTX の RA の適応には『少なくとも 1 種類以上の他の DMARDs が無効な例』という制約があり、これを厳密に当てはめると早期 RA への使用は大きく制限される。わが国でも許容量（最高 8 mg/週）の再評価とともに、早期例への適用についても検討されるべきと思われる」との記載があること、さらに、日本リウマチ学会は、RA をできるだけ早期に診断し MTX を用いた治療を行うことにより関節破壊を阻止するという考えを背景に、RA の新基準検証委員会を発足させていることなどを踏まえると、MTX をより早期に適用可能とすることに対する医療現場の要望も強いと認識している旨を説明している。

## <審査の概略>

### (1) 医学薬学上公知とすることについて

機構は、MTX の 8 mg/週超への増量及び第一選択薬等としての使用を医学薬学上公知とすることについて、以下のように判断した。

#### 1) 用法・用量の変更について

MTX は有効性及び忍容性の個人差が大きいため、RA の疾患活動性に応じて、忍容性を考慮しながら、患者個別に用量を調節して使用される薬剤であり、欧米等の諸外国では MTX の RA 治療における実績、公表文献等に基づき、概ね 7.5 mg/週（開始用量）～20 mg/週（最大用量）の用量範囲で承認され、主要な診療ガイドライン及び教科書においては、各国承認以降の知見も加味した上で、副作用の定期的なモニタリング及び副作用軽減のための葉酸の使用等を前提に、最大用量として 20～30 mg/週まで漸増することが推奨されている。以上を踏まえると、MTX の 20～30 mg/週程度までの漸増投与は世界的に広くコンセンサスが得られているものと考えられる。

一方、本邦においては、初回申請に際し実施された至適用量検討試験（2 mg/週、6 mg/週及び 9 mg/週の 3 用量における比較試験）等に基づき、日本人 RA 患者集団における有効性及び安全性を勘案して現行の用量（6 mg～8 mg/週）が承認されている。しかしながら、上述のとおり、臨床現場においては患者個別に用量調節されることが本薬の RA 治療における一般的な使用方法であり、MTX の高用量までの増量は忍容性のある患者のみに行われること、本邦においてもコホート研究及び公表文献より 8 mg/週を超える高用量での一定の使用実態が確認されていること、また、本薬は骨髄抑制等の致死性の副作用を起こし得る薬剤ではあるものの、その安全性プロファイルは長い使用経験から概ね明らかにされており、適切な対策を講じることにより増量時の安全性を管理することは可能と考えられることも勘案すると、新たな臨床試験に依らずとも、MTX の 8 mg/週超への増量時の有効性及び安全性に関して、医学薬学上公知と認め得ると判断した（増量時の安全対策については「(2) 安全性について」の項参照）。

ただし、今般の申請用量は最大 20 mg/週までとされているが、本邦における使用実態において、16 mg を超えて投与された症例は限られており（最も大規模なコホートである IORRA データベースによる 2007 年 10 月時点の調査結果では、16 mg/週を超えて投与を受けている患者の割合は 0.83%<27/3252 例>）、公知とみなし得る用量は 16 mg/週までであると機構は考える。

なお、本邦における MTX の承認用法は、1 週分の用量を 12 時間毎に 3 分割して経口投与する分割投与方法であるが、当該方法では 1 回投与量が低下することから、用量依存的に発現しやすい消化器症状等の一部の副作用を低減できるというメリットがあるものの、服用方法が煩雑なため服用忘れや服用過誤を生じやすくなるなどのデメリットもあることから、欧米等諸外国において既存の知見や使用経験から 3 分割投与と同様の有効性・忍容性が得られるとして承認されている週 1 回投与、また主要な教科書等において記載のある 12 時間間隔の 2 分割投与も用法・用量に追加することが、今般併せて申請されている。

機構は、3 分割投与に比べ 1 回投与又は 2 分割投与とすることにより  $C_{max}$  が上昇するが、RA で用いられる 20 mg~30 mg 程度までの用量では通常 MTX の毒性域 (0.1  $\mu\text{mol/L}$  が 36 時間以上継続、「(2) 安全性について 1) MTX の用量又は血中濃度と有害事象との関係について」の項参照) には達しないと推察されること、診療ガイドラインや教科書等の記載を踏まえると、海外においては分割投与よりもむしろ週 1 回投与が中心的な用法であると考えられ、これまでに安全性・有効性に係る特段の問題は知られていないこと、本邦においても RA の類似疾患である若年性特発性関節炎においては 3 分割投与とともに既に承認されている用法であることを勘案すると、当該用法の追加についても大きな問題はないものと判断した。

以上より、機構は用法・用量の記載を下記のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断することとしたい。

「通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6 mg 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 16 mg を超えないようにする。」

## 2) RA 治療における MTX の第一選択薬等としての投与について

MTX の現行の効能・効果である「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。)」については、初回申請当時には、本薬の安易な使用により重大な副作用が発現することが危惧されるため、効能・効果に縛りを加え、安全性を確保しつつ市場導入を図ることが適切と考えられたことから、当該効能・効果で申請され、承認に至ったとの経緯がある。しかしながら、その後 MTX は RA 治療薬として広く普及し、種々の DMARD の中でもリスク・ベネフィットバランスの優れた薬剤として認知されるに至るとともに、関節の損傷の進展防止にも一定の効果を有することが報告されたことなどより、現時点では RA 治療の第一選択薬として世界的に位置づけられていることを踏まえると、本邦においても MTX を他の DMARD の使用歴を問わず第一選択薬等として使用可能とする必然性があると理解する。また、NSAID についても、現時点では、RA の治療においては関節の疼痛軽減を目的として補助的に使用される薬剤と位置付けられており (診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン 2004 年改訂)、MTX の投与に際しその使用歴の有無を

要件とする必要性は乏しいと考える。以上の現状を勘案し、効能・効果を申請のとおり「関節リウマチ」と変更することが適切と判断した。

## (2) 安全性について

機構は、MTX の最大用量の増量に伴い、その適正使用と副作用のモニタリング等の安全対策がより一層重要になると考えられることから、さらに強化すべき対策、注意喚起等について重点的に検討を行った。

### 1) MTX の用量又は血中濃度と有害事象との関係について

機構は、MTX の用量又は血中濃度と有害事象発現との関係について説明するよう求めた。

申請者は、MTX の細胞毒性に起因する重篤な副作用は、1 回の投与量（一過性の血中濃度の上昇）によるよりも、 $1 \times 10^7$  モル濃度（ $0.1 \mu\text{mol/L}$ ）以上の血中 MTX 濃度が一定時間（36～48 時間）以上継続することにより発現すると報告されており（Goldie JH et al, *Eur J Cancer*, 8: 409-414, 1972）、MTX はジヒドロ葉酸還元酵素の阻害により活性葉酸であるテトラヒドロ葉酸の産生を抑制することでチミジル酸の合成を阻害し、細胞周期の核酸合成期（S 期）に特異的に作用することから、一定以上の血中濃度の継続により、特に細胞周期が短い骨髄や消化管粘膜等において毒性が高度に発現し、重篤な副作用（血球数の著減、骨髄抑制に伴う重篤な感染症、持続する口内潰瘍、下痢、下血等）が発現すると考えられていることを説明した。

その上で申請者は、MTX の主な排泄経路は腎臓であり、クレアチニンクリアランスで分類された腎不全の重症度に応じて MTX の消失半減期の延長及び総クリアランスの低下が認められていること（Bressolle F et al, *Ann Rheum Dis*, 57: 110-113, 1998）、MTX 2 mg を 1 回経口投与した場合でも、 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{mol/L}$  の最高血中濃度に達すること（Shiozawa K et al, *Mod. Rheumatol*, 15: 405-409, 2005）などから、腎機能障害がある場合には投与量が少量でも重篤な副作用が発現し得ること、一方で、MTX を 7.5～15 mg で投与した際の最高血中濃度到達時間は 1～2 時間であり、消失半減期は 3～4 時間であること（Kozloski GD et al, *Arthritis Rheum*, 35: 761-764, 1992、Hamilton RA, Kremer JM, *J Rheumatol*, 22: 630-632, 1995）から、20 mg 程度の用量を投与しても腎機能が正常であれば MTX 血中濃度が高く維持されることなく排泄されることが考えられる旨を説明し、以上より、MTX の用量にかかわらず、腎機能を定期的にモニタリングすることにより、細胞毒性に起因する重篤な副作用を速やかに予見し、対応することが可能である旨を回答した。

また申請者は、非重篤な消化器症状、血球減少、肝機能障害等の発現頻度は用量依存的に増加するとされているが、これらについては葉酸の併用投与により予防又は重症度の軽減が可能であることが知られている旨を回答した（「3）葉酸による副作用の軽減について」の項参照）。

機構は、国内製造販売後の安全性データに基づき、MTX による死亡を含む重篤な副作用の発現と用量との関係、並びに重篤な副作用の発現と腎機能との関係について説明するよう求めた。

申請者は、リウマトレックスカプセルの国内製造販売後の過去 5 年間（2005 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日）に第 1 報を情報入手した MTX との因果関係が否定できない重篤な副作用（肺障害、感染症、肝障害、血液障害）のうち、副作用発現時の投与量が判明している 1323 件について集計した結果、重篤副作用全体、死亡及び死亡以外の報告における平均投与量はそれぞれ 6.09 mg/週、5.68 mg/週及び 6.16 mg/

週、投与量が 8 mg/週超であった報告の割合はそれぞれ 4.38% (58/1323 件)、2.97% (6/202 件) 及び 4.64% (52/1121 件) であり、高用量で重篤な副作用や死亡症例が増大する傾向は認められていないと考える旨を説明した。また、重篤な副作用の発現と腎機能との関係については、MTX の使用成績調査及び特別調査結果（リウマトレックスカプセル 2mg 適正使用情報 Vol.12, 2007）において、腎機能障害を有する患者に対する MTX の使用は 2.3% (87/3839 例) に認められ、副作用発現率は 28.74% (25/87 例) と、腎機能障害を有しない患者の 18.38% (689/3749 例) より明らかに高かったこと、さらに、発売以降 10 年間の死亡症例に関する解析（リウマトレックスカプセル 2mg 適正使用情報 Vol.16, 2010）では、死亡症例 361 例中、腎障害があるにもかかわらず投与された症例が少なくとも 44 例 (12.2%)、腎障害の疑い又は腎機能検査値異常ありで投与された患者が少なくとも 103 例 (28.5%) 認められていることを説明した。

機構は、申請者の回答及び製造販売後の重篤な副作用の発現状況も踏まえると、MTX による細胞毒性に起因する重篤な副作用は用量よりも腎機能との関連が大きいとする申請者の見解に異論はないが、現状でも、腎障害のある患者への MTX の投与は禁忌とされているにもかかわらず使用が散見され、それに伴う重篤な副作用、死亡例が認められることを踏まえると、現状における安全対策は十分とは言い難いこと、さらに高用量投与時には、血中濃度の上昇に伴い、重篤な副作用の発現リスクが相対的に高くなることは否定できず、腎機能のモニタリングがより重要になると考えられることから、警告欄に「腎機能が低下している場合には副作用があらわれやすいため、本剤の投与前、投与中には腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を十分に観察しながら投与する」旨を追記するなど注意喚起を強化する必要があると考える。また、高齢者では加齢に伴う腎機能低下が認められるとともに、薬剤による免疫機能抑制の影響を受けやすく、MTX の増量に伴い重篤な感染症等の発現が増加することも懸念されることから、慎重投与の項に高齢者を追記することも考慮すべきと考える。また、腎機能検査が適切に実施されていても、感冒、下痢、嘔吐等が生じた場合には、脱水や NSAID の併用等により、突発的な腎機能低下が生じる可能性があり、重篤な骨髄抑制及びそれに伴う感染症続発のおそれもあることから、当該症状がみられる場合には MTX の休薬が考慮されるよう、臨床現場への周知及び患者への情報提供を行うことも重要と考える。さらに腎機能障害患者への投与により死亡を含む重篤な副作用の発現が増加している実状を臨床現場に重ねて周知し、腎障害患者への投与禁忌、投与前及び投与期間中のモニタリング等の必要性が十分に理解されるよう、啓発活動をより一層強化する必要があると考える。

## 2) 肝機能障害について

機構は、MTX 投与において、肝機能障害は最も発現頻度の高い副作用であること、また用量依存的に発現するとされていることを踏まえ、高用量投与時の肝機能障害発現リスク、その予防及び発現時の対応策等について、説明するよう求めた。

申請者は、MTX の投与量と肝酵素上昇リスクに関して、RA 患者において MTX による肝酵素上昇（基準値の 2 倍以上）の他の DMARD に対する相対危険率は、0.15 mg/kg/週（体重 50 kg で 7.5 mg/週）以上の投与量で 7 倍、0.20 mg/kg/週（体重 50 kg で 10 mg/週）以上で 10 倍であり、MTX 投与中に認められる肝酵素の上昇は明らかに用量依存性であるとの報告（鈴木康夫、医学のあゆみ 214, : 851-856, 2005）があり、特に低体重例や高齢者、腎機能低下例では少量でも肝酵素が上昇する例があるので注意を要するとされていることを説明した。その上で申請者は、肝臓は活性型葉酸が最も多く存在する臓器であり、肝

細胞は活性型葉酸を利用して物質代謝を司っていることから、MTX の投与により葉酸が減少することで肝機能障害（特に肝酵素値異常）が発現すると考えられており、実際に Kremer らは、MTX 長期投与後の肝臓中の葉酸濃度が投与前に比べ減少したことを報告していること（Kremer JM et al, *Arthritis Rheum*, 29: 832-835, 1986）、また、MTX 投与量が同じであった北米と欧州で行われた臨床試験結果を比較すると、葉酸を全例併用した北米試験では肝機能障害の頻度が少なく、さらに血清 AST/ALT が持続的に高値を示す症例に葉酸（5 mg/週）を投与したところ、3 ヶ月以内に正常化したことが報告されていることなどから、肝機能障害の予防と治療には葉酸の併用が奏効するとされていることを説明した。また、EU における「Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative」（Visser K et al, *Ann Rheum Dis*, 68: 1086-1093, 2009）では、葉酸併用に加え、MTX の開始又は用量増量時に実施すべき肝機能検査や副作用及び危険因子のチェックポイント、MTX の中止及び再開に際しての ALT/AST 値の基準等の具体的な内容が記載されており（「2. (ii) (2) 海外のガイドラインにおける記載」の項参照）、本邦の臨床現場においても参照し得る内容と考える旨を説明した。

機構は、MTX による肝機能障害は、その発現頻度の高さ及び用量依存性を考慮すると高用量投与時の忍容性（投与継続の可否判断）に大きな影響を及ぼす因子になると考えられること、また、MTX による肝機能障害は一般に非重篤とされているが、製造販売後の副作用発現状況において例数は少ないものの、肝不全・肝硬変等の重篤な事象も報告されており、高用量投与に伴い重篤な肝機能障害の発現が増加する可能性も否定できないと考えられることから、肝機能障害の予防・発現時の対応等についてより具体的な対策を再整備し、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### 3) 葉酸及びホリナートカルシウムによる副作用の軽減について

機構は、MTX の副作用軽減のための葉酸又はホリナートカルシウムの投与に関して、どの程度の症状がみられた場合に投与を行うべきか等、より具体的な投与方法を臨床現場に情報提供することを検討するよう求めた。

申請者は、MTX が過量投与された場合又は腎機能の低下等で血中曝露量が増大し重篤な副作用が発現した場合には、MTX によりジヒドロ葉酸還元酵素の働きが抑えられており、通常葉酸では還元を受けて活性型葉酸となることができないため、核酸合成を再開して副作用を軽減するためにはホリナートカルシウムの投与が必須となること、一方、血中曝露量が毒性閾値（0.1  $\mu\text{mol/L}$  が 36 時間以上継続、「1）MTX の用量又は血中濃度と有害事象との関係について」の項参照）に達していない場合には、ジヒドロ葉酸還元酵素の抑制は一過性であり、通常葉酸の投与で副作用の予防等の対応が可能である旨を説明した上で、ホリナートカルシウム及び葉酸の投与方法等について、それぞれ以下のように説明した。

- ① ホリナートカルシウムの投与：過量投与、腎機能の低下等が認められ、重篤な副作用の初期症状として現れる口内炎、発熱、腹痛等の症状が出ている場合には、白血球数、血小板数等とともに MTX の血中濃度を測定し、直ちにホリナートカルシウムの投与を開始する。ホリナートカルシウムの投与については、ロイコボリン錠 5 mg の添付文書記載にあるように、通常、ホリナートとして成人 1 回 10 mg（ロイコボリン注では 6～12 mg）を 6 時間間隔で 4 回経口（筋肉内）投与する。なお、MTX を過

剰投与した場合には、投与した MTX と同量を投与する。過去の発生事例の経験から血中濃度の結果が出るまで投与を継続することが望ましく、MTX の血中濃度測定結果が 0.1  $\mu\text{mol/L}$  以上であった場合には、MTX の悪性腫瘍に対する超大量療法経験から 0.1  $\mu\text{mol/L}$  を下回るまでホリナートカルシウムの投与を継続する必要がある。最初の血中濃度測定の結果が 0.1  $\mu\text{mol/L}$  を下回っていれば、経験上その時点でホリナートカルシウムの投与は終了しても問題はない。

- ② 葉酸の投与：非重篤な副作用の予防及び治療時の葉酸の投与方法については、確立した方法ではないが、大きく分けて、米国で多く行われている 1mg の葉酸を MTX による治療を継続している期間は連続して毎日投与する方法と、欧州で多く行われている MTX 投与ごとに、投与後一定期間（24 時間あるいは 48 時間）をおいて 5mg の葉酸を 1 回投与する方法がある。本邦における入手可能な葉酸の単一成分の製剤は 5 mg 錠及び散剤（1 g 中に葉酸 100 mg を含有）であること等を考慮すると、本邦での投与方法としては、MTX 投与ごとに、投与後一定期間をおいての 5mg 投与が現実的と考えられる。また、非重篤な副作用の治療を目的とした葉酸の投与基準としても確立されたものはないが、鈴木らは、肝酵素値の上昇（AST、ALT > 50 IU/L が持続あるいは AST、ALT > 基準値  $\times 3$  倍）、口内炎及び消化器症状（嘔気、下痢）、白血球数 < 4000/ $\mu\text{L}$ 、血小板数 < 100,000/ $\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン < 10 g/dL を目安としてまとめている（鈴木康夫ら、リウマチ科 32: 293-300, 2004）。

以上のような内容について、臨床現場においてホリナートカルシウム及び葉酸の投与にあたって判断の材料とできる資料を作成し、情報提供を行う予定である。

さらに機構は、MTX を 8 mg/週以下で投与する際の副作用予防目的での葉酸投与の必要性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、① RA 患者を対象に、MTX の毒性及び有効性に対する葉酸又はホリナートの補給効果を検討した臨床試験の結果、MTX の毒性による中止率はプラセボ群 38%、葉酸群（1 mg/日）17%及びホリナート群（2.5 mg/週）12%であり、3 群間における中止率の差は、葉酸類の補給により肝酵素値上昇の頻度が少なかったことに起因しているとされている一方で、試験終了時の MTX 平均投与量は、プラセボ群（14.5 mg/週）が、葉酸群（18.0 mg/週）及びホリナート群（16.4 mg/週）より有意に低く、葉酸類を併用することにより MTX の効果減弱が生じた可能性が示唆されるとの考察がされていること（van Ede AE et al, *Arthritis Rheum*, 44: 1515-1524, 2001）、② 海外の総説において、葉酸補給が MTX の有効性を減弱させるかどうかに関しては、未だ意見の相違が大きいとした上で、MTX とレフルノミドとの大規模第Ⅲ相試験結果において、MTX に葉酸を併用した米国の試験ではレフルノミド群の効果が高く認められ、MTX に葉酸を併用しない欧州の試験では逆に MTX 群の効果が高く認められたことや、上記 van Ede らの試験結果を引用し、葉酸併用により MTX の効果が減弱する可能性を指摘していること（Rau R et al, *Clin Exp Rheumatol*, 22: S83-94, 2004）、③ 国内総説において、MTX の副作用予防目的の葉酸併用について、MTX 0.2 mg/kg 体重以上の投与例、ハイリスク例（70 歳以上の高齢者、腎機能低下例、MCV > 100 fl）に対しては、全例に葉酸を投与する旨の記載があること（鈴木康夫ら、リウマチ科 32: 293-300, 2004）等を踏まえると、消化器症状、口内炎、肝機能障害等の副作用の発現後、あるいは発現する可能性が高いと考えられる患者（過去の病歴や高用量増量時等）に対しては、葉酸の併用が勧められると考えるが、8 mg/週以下の低用量の投与に際しては、有効性が減弱する可能性が否定できないこと、また副作用の発現率及

び重症度は低い可能性が考えられることから、副作用の予防を目的とした葉酸投与の必要は低いと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を概ね了承するが、特に MTX の高用量投与に際しては、ホリナートカルシウム及び葉酸の担う役割は大きいと考えられ、これらの投与の判断材料となる資材等を広く臨床現場に情報提供することが重要と考える。また、MTX を比較的低用量で投与する場合の葉酸の予防投与に関して、その必要性は一律に低いとは考え難く、副作用発現リスクの高い症例に対しては積極的に投与が考慮されるべきである旨の情報提供も必要と考える。

#### 4) 肺障害について

機構は、MTX による間質性肺炎等の肺障害は一般的にはアレルギー的機序により発現するとされているが、製造販売後の発現状況等も踏まえながら、用量依存性に発現リスクが高まる可能性、及び重症化する可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、MTX による肺障害、特に MTX 肺炎とも呼ばれる間質性肺炎は、多くの文献で臨床的反応や基礎的検討からアレルギー性反応が主体で生じるとする機序が支持されていること、一方、細胞傷害性の発症機序を指摘する報告も一部認められるものの、MTX による肺障害が細胞毒性によるものであれば、血液障害や肝機能障害と同様にホリナートカルシウムで改善する症例も存在すると考えられるが、MTX による肺障害に対してはホリナートの投与は無効とされている（鈴木康夫ら、リウマチ科 37: 333-340, 2007）など、その機序を積極的に示唆する知見はないこと等を説明した。

その上で申請者は、RA における MTX 使用症例のうち 8 mg/週を超えて使用されている患者が既に 2～3 割存在すると考えられる本邦での使用状況において、MTX による肺障害の発現頻度の増加又は重症化傾向は報告されておらず、RA に対する適応承認から 2009 年 12 月末時点までの製造販売後の調査の結果、MTX との関連性が否定できない重篤な肺障害（間質性肺炎を含む）のうち、死亡報告例 101 例（投与量不明 11 例を除く）の投与量を検討したところ、肺障害発現時の投与量は 2 mg/週が 3 例、4 mg/週が 39 例、6 mg/週が 47 例、8 mg/週が 10 例、8 mg/週を超える量が 2 例であり、用量にかかわらず認められていること（リウマトレックスカプセル 2 mg 適正使用情報 Vol.16, 2010）、また、本邦における 3 つの RA 患者のコホート（IORRA、REAL、NinJa）研究から得られた MTX のデータを解析した「メトトレキサート（MTX）の週 8 mg を超えた使用の有効性と安全性に関する研究」結果においても、16 mg/週までの増量に伴った肺障害の増加は認められていないことを説明した。さらに、MTX は抗悪性腫瘍剤として 1963 年以来 40 年以上にわたり国内にて臨床使用され、1 回の投与量としては 5 mg から 15000 mg（成人、体重 50 kg の場合）が使用されているが、当該領域においてもこれまでに対象疾患及び投与量により肺障害の発現頻度に差が認められたとの報告はないことなどからも、アレルギー的機序によると考えられている MTX 肺炎に関して、用量依存性に発現リスクが高まる可能性、及び重症化する可能性は低いと考える旨を説明した。また、MTX による肺障害の発現には、MTX の用量よりも、既存の肺疾患、高齢者（RA 罹病期間が長くなることによる併発症や生理機能の低下）等の患者背景が大きく影響していると考えられ、従来より推進してきたリスク因子（既存の肺疾患、高齢者等）の評価、早期発見と治療に関わる注意喚起を継続して行うことが重要と考える旨を併せて説明した。



機構は、MTXによる肺障害の発現頻度を国内外で比較し、特に日本人で多く発現する可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、海外における疫学研究によると、MTXによる間質性肺炎・肺線維症の発現頻度に関して、0.86～6.9% (Saravanan V and Kelly CA, *Rheumatology*, 43: 143-147, 2004)、0.43% (Salliot C, van der Heijde D, *Ann Rheum Dis*, 68: 1100-1104, 2009)、及び5.2～17.2% (Golden MR et al, *J Rheumatol*, 22: 1043-1047, 1995)との報告があること、国内において100例以上のRA患者を対象とした報告によると、MTX肺炎は2.1% (6/287例)に認められたとされていること(大曾根康夫、*リウマチ科* 33: 35-41, 2005)、また、リウマトレックスカプセル2mgの国内治験、使用成績調査及び特別調査(対象:4038例)において、間質性肺炎は16例(0.4%)、肺線維症は1例(0.02%)に認められていること(リウマトレックスカプセル2mg 適正使用情報 Vol.12, 2007)等を踏まえると、MTXによる急性間質性肺炎が、日本人において特に高頻度で発現する傾向は示唆されていないと考える旨を説明した。

さらに機構は、MTXによる肺障害の発現時には主に呼吸器科等において診断・治療がなされることが考えられることから、MTXの最大用量の増量に当たり注意すべき点について、日本呼吸器学会の見解を聴取し、以下のような回答を得ている。

- MTXによる肺障害はステロイド薬に反応しないケースもあることから、アレルギー性反応のみでない可能性も指摘されているが、血液系疾患での高用量の使用、皮膚筋炎やサルコイドーシスに伴う肺病変にMTXが使われることがあること、また、IORRA、REAL、NinJaの大規模調査の結果からも、MTXの増量により肺障害が増加する可能性は極めて低く、増量を危険として避ける理由は希薄であると思われる。
- しかしながら、注意点として、MTXによる肺障害に関する危険因子(年齢、既存の肺病変、他のDMARDsの併用、低アルブミン血症、糖尿病の合併)の存在の有無は、これまでよりさらに重く受け取る必要があり、これらの危険因子の評価を投与前に十分に把握する必要がある。

機構は、以上の日本呼吸器学会の見解も踏まえ、MTXによる肺障害に関して用量依存的な発現傾向を示唆する特段の知見は得られていないとの現状について理解するが、製造販売後の副作用発現状況に基づけば、MTXによる重篤な副作用の中でも肺障害は比較的発現の多い事象であり、死亡に至る例もみられていることから、日本呼吸器学会の見解にもあるように、MTXの用量にかかわらず、これまで以上に危険因子の評価、投与中の観察・検査等の安全対策に留意し、肺障害の発現の低減を図る必要があると考える。また、肺障害の早期発見の重要性を鑑み、添付文書の警告の欄に、「致死的な間質性肺炎等があらわれることがあるので、呼吸器に精通した医師と連携して使用する」旨を追記することも必要と考える。

また、肺障害も含めたMTXによる副作用の危険因子、投与の可否に係る判断基準、モニタリング方法、副作用発現時の対応方法等については、日本リウマチ学会より増量時にも対応し得る「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン」が2010年9月に作成されており、当該ガイドライン等を十分に活用しながら、MTXの適正使用を一層推進する必要があると考える。

なお、日本呼吸器学会からは、MTXの増量により日和見感染の増加に留意すべきであり、漫然とした投与経過を回避する対策が必要である旨も併せて指摘を受けており、これについては、「1) MTXの用量

又は血中濃度と有害事象との関係について」の項に記載したように、重篤な感染症の予防に特に重要と考えられる腎機能のモニタリングの強化、感染症のリスクが高いと考えられる高齢者への注意喚起の強化等に係る添付文書の改訂、当該注意喚起の周知等により、徹底した対策を講じる必要があると考える。

### (3) 製造販売後の安全対策について

機構は、現時点で想定している製造販売後の安全対策の内容、臨床現場への周知方法等について説明するよう求めた。

申請者は、これまでに MTX の使用における安全確保対策として、新規の処方予定が確認された時点で予め処方に係る医師及び薬剤師に副作用等の適正使用についての説明を行うとともに、重篤な副作用に関する投与開始前のチェックポイント、投与中のモニタリングポイント、発現時の処置等を具体的に記載した各種資料を提供してきたこと、患者向けにも副作用予防や対処、服薬上の注意点を記載した資料等を作成し、注意喚起を実施してきたこと、さらに、適正使用情報を定期的に発行し、新しい情報を加えながら適正使用のために必要な情報伝達を繰り返し行ってきたことを説明し、MTX 高用量の承認後においても、従来同様に継続して注意を喚起し、適正使用を推進していく必要があると考えており、具体的には、添付文書改訂等を含め下記の安全確保対策を実施していくことを説明した。

- ・日本リウマチ学会が作成した「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン」の普及活動を行う。
- ・MTX 使用に際しての医療関係者及び患者用の安全対策印刷物の改訂版（特に腎機能確認の重要性）を「MTX ガイドライン」との整合性に留意しながら作成する。
- ・MTX 高用量の承認に際して、適正使用のお願い文書を作成し、医薬情報担当者（MR）の訪問やダイレクトメール送付により、特に MTX の安全性に関する情報伝達を実施する。
- ・新規納入先に対しては、発売以来実施してきたように、MR が訪問して事前に適正使用に関する説明（服用方法、副作用発現及び重篤化予防のポイント）を実施した施設にのみ納入を許可する流通管理体制を継続する。
- ・日本リウマチ学会などの学会活動を通じて、高用量増量時も含む MTX の適正使用に係る医療関係者への啓発活動を実施する。

機構は、申請者の回答は概ね妥当なものとするが、従来の対策の実効性等を精査した上で、慎重な対策を講じ、常に最新の情報を調査・反映しながら安全対策を継続していくことが重要であるとする。また、最大用量の増量が承認された際には、これまでに高用量での増量経験のない医療機関にも使用が拡大されることも想定されることから、上記の対策に加え、安全対策の周知徹底及び実効性の確認を主旨とした安全性調査を実施することが適切と考える。

なお、上記の安全対策の充足性については、専門協議においてさらに検討することとしたい。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に

に基づき、医学薬学上公知として新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

#### IV. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、RA における MTX の 8 mg/週超への増量及び第一選択薬等としての使用は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 1 月 7 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①リウマトレックスカプセル 2 mg、②メトトレキサート錠 2 mg 「タナベ」、③メトトレキサートカプセル 2 mg 「マイラン」、④トレキサメットカプセル 2 mg、⑤メトトレキサートカプセル 2 mg 「トーワ」、⑥メトレート錠 2 mg、⑦メトトレキサートカプセル 2 mg 「サワイ」
[一 般 名]	メトトレキサート
[申 請 者 名]	①ワイス株式会社 (現 ファイザー株式会社)、②田辺三菱製薬株式会社、③マイラン製薬株式会社、④シオノケミカル株式会社、⑤東和薬品株式会社、⑥参天製薬株式会社、⑦沢井製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 22 年 2 月 25 日、②③⑤⑦平成 22 年 2 月 26 日、④平成 22 年 3 月 1 日、⑥平成 22 年 3 月 2 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

#### (1) 用法・用量について

医学薬学上公知とみなし得る MTX の用量は 16 mg/週までとする機構の考えは、専門委員より概ね支持されたが、海外の標準的な用量を勘案し、20 mg/週までとすべきではないかとの意見も出された。機構は、20~30 mg/週程度までの漸増投与について、世界的に広くコンセンサスが得られていることは理解するが、MTX 投与時の適正使用及び安全管理の重要性を考慮すると、最大用量の設定には国内における使用経験を重視すべきであり、より高用量への増量についてはさらに国内でのエビデンスを集積した上で判断する必要があると考え、RA に係る用法・用量は、以下のように変更することが適切と判断した。

[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 6 mg 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 16 mg を超えないようにする。
---------	---

## (2) 製造販売後の安全対策について

機構は、MTX の最大用量の増量が承認された際には、これまでに高用量での増量経験のない医療機関にも使用が拡大されることが想定され、適切な安全管理がなされなければ、高用量投与に伴い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、安全性を追跡するための調査を実施することが適切と考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、8 mg/週を超えて MTX を投与された患者を対象に、間質性肺炎、肺線維症、肝障害、腎障害、造血器障害、感染症、リンパ腫を重点調査項目とし、調査予定症例数を 3000 例、症例観察期間を 24 週（うち 200 例は症例観察期間 52 週）とする特定使用成績調査を実施し、8 mg/週を超えて増量した経験がない施設における情報、最大用量に近接した用量（14～16 mg/週）まで増量した症例の情報等を可能な限り収集した上で、リウマトレックスカプセル 2 mg の初回承認後の低用量での製造販売後調査結果と比較しながら高用量投与時の安全性及び有効性を検討する旨を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供すべきと考える。

## Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう  
に整備し、承認して差し支えないと判断する。

[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

（取消線部削除）

[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 6 mg 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 16 mg 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 4～10 mg/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。

(下線部変更)

[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。