

メトレキサート

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：メトレキサート、商標名：リウマトレックス
b. 剤型	カプセル
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい
d. 対象年齢	生後 1 歳頃から 15 歳までの小児期全般
e. 効能・効果、対象疾患	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) 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：いいえ
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	これまでの頻度報告に基づくと、症例数は 1 万例程度
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	開発企業：日本ワイスレディー株式会社 販売企業：武田薬品株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認：有、承認年月日：1999 年 3 月 12 日 小児での承認：無 開発状況（製剤追加の場合も含む）： 小児では承認に向けての動向はない。
c. 海外での開発・販売企業	米国 Cyanamid 社(現 Wyeth 社) Lederle 研究所で Methotrexate として開発、Rheumatrex 錠として発売。 現在北米では Brand Name: Rheumatrex、Generic Name: Methotrexate で各社から発売。
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認：有 承認年月日：1987 年 8 月フィンランドが最初。米国 1988 年 10 月 計 26 ヶ国(米、独、英、等) 小児での承認：有
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	リウマトレックス®カプセル 2mg
b. 効能・効果、対象疾患	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。)
c. 用法・用量	通常、1 週間単位の投与量をメトレキサートとして 6mg とし、本剤 1 カプセル（メ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、增量する場合はメ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。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	<p>【警告】</p> <p>1. 本剤の投与において、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リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>2. 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。</p> <p>3. 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、けん怠感 〔重要な基本的注意〕の (6)、(7)、(8)の項参照]</p> <p>4. 使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移があるので、投与は慎重に行うこと。</p>

	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.妊娠又は妊娠している可能性のある婦人 〔動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されている。〕 〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 2.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3.骨髓抑制のある患者 〔骨髓抑制を増悪させるおそれがある。〕 4.慢性肝疾患のある患者 〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 5.腎障害のある患者 〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 6.授乳婦 〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕 〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 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。〕 【使用上の注意】 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 肺線維症の既往歴のある患者〔間質性肺炎があらわれやすい。〕 (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。〕 (3) 非ステロイド性抗炎症剤の投与を受けている患者〔メトトレキサートの副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (4) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕 (5) アルコール常飲者〔肝障害を増悪させるおそれがある。〕
e. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	若年性特発性関節炎の患者に本薬剤を使用すると保険でカットされてしまう。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況	
米国の状況	<p>承認状況：1988年10月承認</p> <p>添付文書の記載内容： 〔効能・効果、対象疾患〕 十分量の NSAID 及び 1 剤以上の DMARD で治療不十分な、活動性で炎症性が高く ACR 基準を満たす成人の慢性関節リウマチ患者、多関節型若年性慢性関節リウマチ（現在は若年性特発性関節炎と呼称）を含む。 〔用法・用量〕 初回は 7.5mg/週を 1 回あるいは 3 回に分けて 2.5mg を 12 時間毎に服用。3 ~6 週以上経って効果が見られない場合には 6 週間以内に 15mg/週まで增量可能。最大 20mg/週まで。 〔使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容〕 【警告】 致死的な重大な副作用が生じる可能性があるため、代謝拮抗剤について豊富な知識、経験を積んだ内科医のみが使用すべきである。死亡例が報告されているため、他の治療法に反応が見られない難治性の慢性関節リウマチのみ使用すべきである。骨髄、肝臓、肺および腎臓の毒性について厳密にモニターすること。患者に副作用の危険性について十分に説明、理解させ、内科医の一定の監督下で治療すること。</p>
EU 諸国の状況	<p>承認状況：1992年8月承認(英国)</p> <p>〔対象疾患〕 慢性関節リウマチ * EU 諸国における添付文書の記載は、有効性と安全性について書かれているが、日本の添付文書の効能効果のように、保険診療上でこれを逸脱すると使用できないというような性格のものではない。</p>
5. エビデンスのレベル	
Cochrane Review の評価	JIA における MTX の有効性を示したエビデンスは少なく、そのほとんどが

	非比較対照臨床試験に基づくものである。比較対照試験からのデータは統計学的に有意な臨床症状の改善効果を示したと述べているが、未だ問題点が残る。
Cochrane Review の採用文献	Takken T, Van Der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4): CD003129. Review.
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
Textbook of Pediatric Rheumatology (第4版)、pp.102-108, 218-321, 2001 Evidence Level: IV	小児リウマチ疾患の治療戦略において低用量MTX投与は最も有用な治療法の一つであり、ランダム化対照試験において有効性が証明された数少ない薬剤の一つでもある。MTXの作用機序、薬物動態、有効性、安全性、投与量・投与法・投与期間について言及している。
Adolescent Rheumatology (第3版)、 pp.71-94、1999 Evidence Level: IV	MTXは、ランダム化比較試験において多関節型において有効性が証明され、また放射線学的にも改善性が証明された薬剤である。MTXの有効性、安全性、投与量・投与法・投与期間について言及している。
Giannini EH, Cassidy JT. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Do the benefits outweigh the risks? Drug Saf. 9(5): 325-39, 1993. Evidence Level: IV	JRAについての自然歴と長期的予後やこれまで施行された治療およびJRA、RA両者のMTXによる治療の有効性、頻度の高いこれまで報告された副作用について述べている。
横田俊平. The recent progress of the treatment for chronic idiopathic arthritides of childhood. リウマチ 39(6): 860-866, 1999 Evidence Level: IV	小児期の慢性関節炎は、疾患・病態理解の進歩、病因解明への指向、免疫学の進展などを背景として、成人のRAの疾患概念の緻密化と同様の経緯で疾患分類および病型分類の再認識が行われようとしている。これまでの小児期の慢性関節炎の考え方、最近の病型再分類の動向をみた上で、病型分類とMTXを含めた新しい治療様式について述べている。
この他、別紙に20文献を用意した。	
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容	
① 対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, Laxer RM. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. J Rheumatol. Aug; 22(8): 1570-3, 1995 Evidence Level: II b	[用量] 1.25～12.5mg 経口、点滴（5分） [要約] JRA例に対してMTX1.25～12.5mgを就寝前、朝食後経口投与か、静注（5分）で投与し、投与後0～6時間までの血中MTX濃度を検討した。空腹時、摂食後、静注後の全AUCは 1.87 ± 0.83 、 1.50 ± 0.51 、 1.85 ± 0.80 $\mu\text{mol/L} \cdot \text{h}$ で、Cmaxは空腹時 0.65 ± 0.33 、摂食後 $0.39 \pm 0.18 \mu\text{mol/L}$ 、Cmax到達時間は空腹時 0.94 ± 0.40 h、摂食後 1.32 ± 0.68 hでMTXのバイオアベイラビリティは空腹時 1.1 ± 0.51 、摂食後 0.88 ± 0.35 であった。
Eksborg S, Albertoni F, Beck O, Peterson C, Seideman P. Methotrexate in rheumatoid arthritis--a limited sampling strategy for estimation of the area under the plasma concentration versus time curve. Ther Drug Monit. Dec; 16(6): 560-3, 1994 Evidence Level: II b	[用量] 0.2mg/kg/週 経口 [要約] MTXの経口投与を受けているRAにおけるMTXのAUCを段階的線型回帰分析により推定するためのデータの最適点数を決定した。AUCは3時間後のサンプル1点で推定可能で、精密度を増すには1および5時間後のサンプルを加える。精密度はサンプル点数に依存せず、さらにサンプル点数を増してもAUC推定の精密度はほとんど増加しない。

Albertoni F, Flato B, Seideman P, Beck O, Vinje O, Peterson C, Eksborg S. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol. 47(6): 507-11, 1995 Evidence Level: II a	<p>[用量] 0.14~0.24 mg/kg 経口</p> <p>[要約] JRA13例(5~16歳)のMTX 0.14~0.24 mg/kgを単回経口投与し、MTXおよびその代謝物7-OHMTXの体内動態を検討した。MTXのAUCは年齢に伴う増加を示したが、成人のAUCよりは小さかった。7-OHMTXのAUCと年齢との関連性は認められず、MTXのAUCとの相関も認められなかった。JRA治療には成人よりも多量のMTXを要すると報告されているが、これはMTXの体内動態が年齢とともに変化することから説明できる。</p>
この他、別紙に2文献を用意した。	
② 2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, Fink CW, Newman AJ, Cassidy JT, Zemel LS. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med. 1992 Apr 16; 326(16): 1043-9. Evidence Level: I b	<p>記載内容のサマリー</p> <p>[用量] 5, 10mg/m2/週 経口</p> <p>[要約] JRA127例をA群46例: MTX 10mg/m2/週投与、B群40例: MTX 5mg/m2/週投与、C群41例: プラセボ群に分けて6週間の二重盲検試験を行った。MTXは2.5mg錠の経口投与で最大15mg/週まで增量した。A群では63%に改善がみられ、B群32%、C群36%に比し有意であった。またC群に比し、A群では運動時疼痛関節数、疼痛重症度スコア、制限運動関節数、赤沈値に有意な減少がみられた。A群6例(13%)、B群8例(20%)に副作用が認められた。胃腸障害、口内炎、頭痛、腹痛、めまいなどで重篤でなかったが、A群2例、B群1例が副作用のため、治療を中止した。</p>
Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, Ryder C, Hasson N, Hall A, Lemelle I. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum. 2000 Aug; 43 (8): 1849-57. Evidence Level: I b	<p>[用量] 15~20mg/m2/週 経口</p> <p>[要約] 進展型少関節性関節炎(EOA)、全身性関節炎の基準を満たす若年性特発性関節炎(JIA)患児(4か月~11歳)に対して少量MTX療法の多施設プラセボ対照二重盲検無作為化クロスオーバー試験を行った。EOA43例、全身性関節炎45例が登録された。MTX、プラセボは15mg/m2を週1回経口投与で、2ヶ月後に20mg/m2まで漸増した。結果、EOA群では主要5パラメータのうち3パラメータ(ESR、医師及び親による疾患活動の全般評価)で有意な改善がみられ、一次改善基準において有意な全般的改善が得られた。全身性関節炎群では5パラメータのうち2パラメータ(医師及び親による疾患活動の全般評価)で有意な改善がみられたのみで、MTX、プラセボ療法中の全身的特性スコアに有意差はみられなかった。しかし、EOA群と全身性関節炎との間で治療効果に有意な相互作用はみられず、2疾患群のデータを総合するとMTX療法による有意な臨床的改善が示された。以上、短期試験においてMTX 15~20mg/m2の週1回経口投与はEOA及び全身性JIAに対して有効であることが示された。</p>
Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. Aug;23(1):34-46, 1993 Evidence Level: I b	<p>[用量] 5-10 mg/m2/週</p> <p>[要約] 520例のJRA患者を3つの群に分け、D-ペニシラミン、ヒドロキシクロロキノン、オーラノフィン、MTXの効果と安全性を比較検討した。この結果、JRAの第一薬物治療として、MTX 10 mg/m2/週が有用と考えられた。</p>
③ 他の主たる試験、副反応および症例報告	
著者、雑誌名、ページ、発行年など Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, Lepore L, Buoncompagni A, Gerloni V,	記載内容のサマリー
	<p>[用量] 10 mg/m2/週 経口</p> <p>[要約] JCA患児132例(女児91例、男児42例)にMTX療法の6ヶ月間</p>

Bardare M, Cortis E, Zulian F, Sardella ML, Giovanni Strano C, Alessio M, Alpigiani MG, Migliavacca D, Pistorio A, Viola S, Martini A. Responsiveness of outcome measures in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. <i>Rheumatology</i> (Oxford) Feb; 38(2): 176-80, 1999 Evidence Level: II a	の非対照オープン多施設試験を行い、その有効性を各種臨床経過測定因子より評価した。全例 MTX10 mg /m2 を週 1 回経口投与した。医師及び両親による全般的評価、機能能力測定、関節変動因子、全身性炎症の臨床検査値を含む臨床経過測定因子を効果サイズ (ES)、標準化奏効性中央値 (SRM) より評価した。結果、医師及び両親による全般的評価は 1.0 以上の ES、SRM を示し、より反応性の高い評価因子であった。ESR、CRP、機能状態、関節変動因子は中等度の反応性を示した。朝のこわばり、ヘモグロビン、血小板数は最も低い反応性因子であった。以上、医師、両親による疾患活動性の他覚的評価は JCA 患児の臨床的奏効性の評価において最も反応性の高い評価項目であることが示された。
Brik R, Berkowitz D, Berant M. Duration of methotrexate treatment until partial and total remission of refractory juvenile rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> Mar; 57(3): 174-5, 1998 Evidence Level: II b	[用量] 7～15 mg/m2/週 経口 [要約] MTX 療法を行った難治性 JRA17 例に対して部分的寛解、完全寛解が得られるまでの治療期間についてオープン試験で検討した。MTX は 7～15 mg/m2/週を経口投与した。また 10 例では少量ステロイドを併用した。その結果、平均 9 週（6 週～4 カ月）で 14 例（82%）に部分的寛解（関節活動性の 25% の減少）がみられ、平均 15 カ月（5～26 カ月）で 10 例（59%）に完全な臨床的寛解が得られた。3 例は初回奏効後に再発、また 4 例は MTX に非奏効であった。活動性に対する臨床検査値パラメータは 12 例で改善し、疾患活動性は 15 例で減少した。またステロイドを併用した 10 例中 6 例にステロイドの減量・離脱が行えた。以上、MTX は難治性 JRA に対して安全で、有効性が示された。またほとんどの患児に初回良好な奏効性が期待でき、ほぼ 2/3 の患児において平均 15 カ月の治療期間で良好な臨床的寛解が得られると思われた。
Ravelli A, Gerloni V, Corona F, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, Zulian F, Buoncompagni A, Sardeila ML, Strano CG, Alessio M, Fantini F, Bardare M, Martini A. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> Mar-Apr; 16(2): 181-3, 1998 Evidence Level: II a	[用量] 10 mg/m2/週 経口、筋注 [要約] 若年性慢性関節炎 (JRA) 257 例を A 群 127 例 : PO 投与、B 群 130 例 : IM 投与に分けてそれぞれ MTX10 mg/m2/週を 6 ヶ月間投与し、その有効性、安全性を比較検討した。その結果、6 カ月後の効率は A 群 58%、B 群 61% であった。主な副作用はトランスマニナーゼ上昇、消化器障害（恶心・嘔吐・下痢）、CNS 毒性（頭痛、疲労、うとうと状態、興奮性、眩暈）、口内炎、脱毛、皮疹などで 2 群間に有意差はみられなかった。以上、通常量の MTX は筋注、経口投与とも JRA に対して等しく有効で、安全であることが示唆された。
Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. <i>J Pediatr.</i> Mar; 120(3): 468-73, 1992 Evidence Level: II b	[用量] 5～20 mg/m2/週 [要約] JRA に対する MTX 長期療法にともなう有害反応を評価する目的で、JRA62 例を対象に、MTX (5～20 mg/m2/週) を 84～269 週間投与した。投与開始前に 46 例に対して肺機能検査を実施し、うち 26 例ではその後も継続して肺機能検査を行ったところ、異常は認められなかった。62 例全例で 3 か月毎に、肝機能検査を実施したところ、9 例において一過性の肝機能異常が認められた。12 例で肝生検を実施したが異常は認められなかった。口内炎や皮疹もみられなかった。6 例では疾患の寛解がみられたため、MTX の投与を中止した。56 例では投与が継続され、有害反応のため MTX の投与を完全に中止した症例はなかった。これらの結果から、JRA の治療において MTX は成人例よりも忍容性の点で優れているように思われた。
この他、別紙に 66 文献を用意した。	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	若年性特発性関節炎において上記のように十分なエビデンスが整っており、有効性が安全性の問題より勝っていることは明白である。また、現状

	JRAに適応を有する薬剤は副腎皮質ホルモン剤しかなく、本剤成分のメトトレキサートは白血病、悪性リンパ腫など他の疾患に対する適応ではあるが、小児に対して長期投与を含む豊富な使用経験があり、RAに対する適応を有する本剤を重要な治療選択肢のひとつとすべきと考える。実際に本剤の適応外使用により、これまで難治性と考えられた症例を救済しQOLを上昇させることができた。	
開発が行われなかった理由	①小児の治験において同意取得の問題・コンプライアンス維持に関する困難性が解決できなかった。 ②本剤はリウマチに造詣の深い有効性・安全性を熟知した専門医のみが使用すべきであるとの項目が承認条件として述べられているが、日本の医療制度では使用する医師を専門医のみに限定する手段が講じられていない。 ③企業としては、対象症例が少ない等の臨床試験の過重及び開発コスト回収の困難性のため。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
適応外使用通知に則った申請	本邦ではRAのみの承認であるが、米国では同時に若年性関節リウマチも許可が取れている。今後、企業もしくは医師主導による治験を行うことは困難であり <u>適用外使用</u> （厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長の連名による「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」の1の(2)通知）の方法でアプローチしていくことが最良である。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
東京女子医大 藤川 敏 医師	ワイスレダリー社 病院担当者・開発部	口頭にてJRA治療における本剤の必要性と効能取得の依頼 6. ①③の理由で進展せず
横浜市立大学 横田俊平 医師	ワイスレダリー社 病院担当者・開発部	口頭にてJRA治療における本剤の必要性と効能取得の依頼 6. ①③の理由で進展せず
東京慈恵会医科大学 和田靖之 医師	ワイスレダリー社 病院担当者・開発部	口頭にてJRA治療における本剤の必要性と効能取得の依頼 6. ①③の理由で進展せず