

メトトレキサート要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	リウマトレックス® (メトトレキサート)
	関係企業	開発企業：ワイス株式会社 販売企業：武田薬品株式会社
	剤形・規格	カプセル(2mg)
	効能・効果	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。)
	用法・用量	通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、本剤1カプセル(メト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、増量する場合はメト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。
	対象年齢	生後4歳頃から15歳までの小児期全般
	その他	年間症例数は、これまでの頻度報告に基づく、1万例程度と考えられる。
2. 欧米での承認状況	別添1の類型	4) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの
	承認取得国及び承認年月日	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、英国1992年8月 計26ヶ国(米、独、英、等) 小児での承認：有
	販売名	Brand Name: Rheumatrex、 Generic Name: Methotrexate で各社から発売。
	関係企業名	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。
	剤形・規格	カプセル(2mg) (以前は、錠剤(2.5mg))
	効能・効果	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/週まで増量可能。最大20mg/週まで。 (欧米では初回投与量は10mg/m ² /週となっており、米国では最大量30mg/m ² /週まで可能とされている。)

	対象年齢	生後4歳頃から15歳までの小児期全般
	その他	【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に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。
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当する。
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当する (①も満たす)。
	現時点まで得られているエビデンスについて	
	・ 本剤は前述したように、欧米諸国 (1987年8月フィンランドが最初。米国1988年10月、英国1992年8月 計26ヶ国(米、独、英、等)) で、成人での承認とともに、小児での承認も存在する。 ・ Cochran Review の評価では、「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」とされているが、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本剤の記載は十分に存在している。 ・ 対象とする年齢の小児のPKデータも存在しており、2重盲検等の対照薬を用いた比較試験やその他の主たる試験、副反応および症例報告も報告検討されており、エビデンスとしては確立されている。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。 ・ 別表にではなく、別添いたします。	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	症例によっては、該当する。
	別添2 (イ) ②の該当性について	該当する。
	別添2 (イ) ③の該当性について	該当しない。

	評価理由 ・リウマチ因子(RF)陽性型関節炎に対する治療は、これまで非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)を第一選択とし、難治例に対して疾患修飾性薬 (DMARDs)やステロイド剤にスイッチしていく、いわゆる「ピラミッド方式」が支持され、多く使用されてきた。しかし、RF 陽性型は関節予後が不良であり、近年、従来考えられていたよりも発症初期に約2年の経過で滑膜炎、軟骨破壊、骨破壊が進行するため、可能な限り早期から積極的な抗炎症療法を行う必要が指摘されてきている。その方法として即効性抗炎症薬と遅効性第二選択薬を併用する「step-down bridge 方式」が用いられるが、その中核を担う薬剤がMTXであり 5～7.5mg/週の少量パルス療法が有効とされる。MTX は無作為対照試験で関節型においてプラセボより効果的で、放射線学的な改善をもたらすことが実証されている。また患者のコンプライアンスも良く、この薬剤の副作用として知られる肝機能障害、肺病変は本症での投与量が少量で済むためか重篤化することは殆どない。このように MTX はRF 陽性型のような予後不良な小児特発性関節炎には治療上必須の治療薬であり、投与量、有効性、安全性について十分な同意が得られており、病気の進行を抑制させ、日常生活の向上には欠かせない薬剤である。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。 ・別表にではなく、別添いたします。	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	該当しない。
	別添2 (ウ) ②の該当性について	該当する。
	別添2 (ウ) ③の該当性について	該当する。

	評価理由 - RF 陽性型関節炎に対する治療は、これまで非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) を第一選択とし、難治例に対して疾患修飾性薬 (DMARDs) やステロイド剤にスイッチしていく、いわゆる「ピラミッド方式」が支持され、多く使用されてきた。しかし、RF 陽性型は関節予後が不良であり、近年、従来考えられていたよりも発症初期に約 2 年の経過で滑膜炎、軟骨破壊、骨破壊が進行するため、可能な限り早期から積極的な抗炎症療法を行う必要が指摘されてきている。その方法として即効性抗炎症薬と遅効性第二選択薬を併用する「step-down bridge 方式」が用いられるが、その中核を担う薬剤が MTX であり 5~7.5mg/週の少量パルス療法が有効とされる。患者のコンプライアンスも良く、この薬剤の副作用として知られる肝機能障害、肺病変は本症での投与量が少量で済むためか重篤化することは殆どない。このように MTX は RF 陽性型小児特発性関節炎には治療上必須の治療薬である。 - 前述のように、欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比較して明らかに優れており、本邦ではすでに若年性特発性関節炎には広範に使用され用法・用量等を適正化することによる臨床現場への影響力は多大なものがある。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。 ・別表にではなく、別添いたします。
5. 優先度	小児リウマチ学会調査対象医薬品 5 品目中第 1 位
6. 参考情報	- すでに、Cochran Review 評価、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本剤の記載状況、対象とする年齢の小児の PK データ論文、2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験論文、その他の主たる試験、副反応および症例報告の論文も全て手元に揃っている。 - この欄内には十分な記載ができないので、手元にある論文一式を本報告書に別添する。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。 ・別表にではなく、別添いたします。(別添は割愛)
7. 連絡先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 学会名：小児リウマチ学会 担当者：森 雅亮 所属：横浜市立大学小児科 連絡先：〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 Tel: 045-787-2800, Fax: 045-787-0461 e-mail: mmori@med.yokohama-cu.ac.jp