

資料 1

メトトレキサート要約表 (様式)

<p>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</p> <p>※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。</p>	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と、1万例程度と考えられる。
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	
<p>2. 欧米での承認状況</p>	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 <sup>2</sup> /週となっており、米国では最大量30mg/m <sup>2</sup> /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	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> <p>・別表にではなく、別添いたします。</p>		
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。

	<p>評価理由</p> <p>・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。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、<b>別表</b>に記載願います。</p> <p>・別表にではなく、別添いたします。</p>	
<p>4.(2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<p><b>別添2</b>(ウ) ①の該当性について</p>	<p>該当しない。</p>
	<p><b>別添2</b>(ウ) ②の該当性について</p>	<p>該当する。</p>
	<p><b>別添2</b>(ウ) ③の該当性について</p>	<p>該当する。</p>

	<p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul> <p>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。</p>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul> <p>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)</p>
7. 連絡先	<p>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</p> <p>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</p>

資料 1

メトトレキサート要約表 (様式)

<p>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</p> <p>※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。</p>	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。
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	
<p>2. 欧米での承認状況</p>	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 <sup>2</sup> /週となっており、米国では最大量30mg/m <sup>2</sup> /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	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>		
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> <p>・別表にではなく、別添いたします。</p>		
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。

	<p>評価理由</p> <p>・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。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> <p>・別表にではなく、別添いたします。</p>	
<p>4.(2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<p>別添2(ウ) ①の該当性について</p>	<p>該当しない。</p>
	<p>別添2(ウ) ②の該当性について</p>	<p>該当する。</p>
	<p>別添2(ウ) ③の該当性について</p>	<p>該当する。</p>

	<p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
	<p>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。  <u>別表にではなく、別添いたします。</u></p>
<p>5. 優先度</p>	<p>小児リウマチ学会調査対象医薬品 5 品目中第 1 位</p>
<p>6. 参考情報</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
	<p>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。  <u>別表にではなく、別添いたします。(別添は割愛)</u></p>
<p>7. 連絡先</p>	<p>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</p>

## 資料 2

### 小児薬物療法検討会議 報告書(案)

#### <要約>メトトレキサート:若年性特発性関節炎

##### 1. 医療上の必要性について

若年性特発性関節炎〔Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA〕(旧:若年性関節リウマチ〔Juvenile Rheumatoid Arthritis: JRA〕) <注:参照>は、小児期に発症する全身性の慢性炎症性疾患であり、わが国における全国調査では16歳未満の子供10万人に10人、また1年間に10万人に約1人の割合で発病するとされている。

本症は、持続する炎症による関節の腫脹および疼痛を主要な症状とし、時間の経過とともに組織破壊と線維化が蓄積する疾患であり、適切な治療が施されなければ関節の破壊に伴う変形、拘縮、更に進行した関節では骨性強直となり、重症な機能障害を残してしまう。特に年少で発症した場合は、発育途上であるため成長障害を遺す危険性も伴う。従って、患児の生活は後遺症に脅かされる事になり、後遺症に対して整形外科的アプローチ、補助器具の作成、機能障害に対する理学療法、学校生活などを中心とした社会生活の援助、加えて慢性に続く疼痛に対する心理的療法など様々な方面からの協力による治療を必要とする。また、患児のみならず家族への精神的な援助も必要となる。

治療の中心は薬物療法となるが、JIAの原因は未だ不明であり、現状における治療の最大の目的は一時でも早く腫脹や疼痛から開放し、拘縮などの関節障害や合併症をいかにして予防するかということである。治療薬としては、初期の炎症に対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)が使用される。わが国では、イブプロフェンのみが小児の薬用量が決められているものの、JIAにおいてはすべてのNSAIDsで承認がなく、ステロイド薬のみが承認を有している。

この現状に対し、臨床の現場では、本症における各種研究から早期診断と早期の積極的な治療のみが予後を改善すると考えられ、小児リウマチ専門施設においてはメトトレキサート(MTX)を積極的に用いるようになってきている。本疾患の治療の中核を担う薬剤がMTXで少量間歇投与法が有効とされ、特にRF陽性型のような予後不良なJIA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合意が得られており、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。海外においては、1980年代末から小児の関節炎を対象としたMTXの広範な臨床試験が行われ、副作用は軽微であり、これまでステロイド薬でのみ治療効果がえられたJIA患児に対し、数週間で関節炎抑制効果が得られることが報告されたのを受け、米国では既に小児の慢性関節炎に対する治療薬として承認されている。またEUにおいては各国の承認状況は異なるものの、European Medicines Agency (EMA)においてJIAに対するMTX療法が承認されており、患児は広く恩恵を受けている。

しかし、JIAに対しては関節リウマチ治療の専用薬として承認を得たMTX2mg製剤においても、添付文書上には「小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)」と記載されており、MTX2mg製剤の使用は正式には認可されていない。このため、一般臨床医がJIA患者の治療にあたっている施設においては、MTXが未承認であることから製薬企業等からの適正な使用情報を得る機会が少なく、多くは従来のステロイドとNSAIDによる治療が継続されているのが現状であり、成人における恩恵との格差が大きくなっている。また、小児リウマチ専門施設では第一選択薬として用いているものの関節リウマチ治療専用薬であるMTXの2mg製剤がJIAの保険適応外である

ことから、抗悪性腫瘍治療薬であるが安価である MTX2.5mg も混在して使用されている。加えて、MTX による JIA 治療においては、MTX2mg 製剤が未承認であり、MTX2.5mg 製剤は抗悪性腫瘍治療薬としての承認であるため、承認された適応症、用法・用量に従った治療中に、不測の事態により生じてしまった重篤な副作用に対する補償制度(医薬品副作用被害救済制度)の対象外となつてしまっている。

また JIA の患児と親の会は、小児リウマチ専門医がいる施設は限られている事、小児リウマチ専門医がいない非専門施設においては MTX の適正な使用に関する情報が得られにくく MTX が用いられる機会は少ない事が患児の関節炎の寛解率に著しい地方格差を認める原因となっている点を取り上げ、治療における地方格差の是正を強く求めている。

加えて喫緊の問題として、JIA に対する生物学的製剤がすでに欧米では承認され、臨床に供されて MTX 以上に関節炎を劇的に改善する事が報告されており、わが国においても一部の生物学的製剤の臨床試験が終了し承認申請が行われている。これらの生物学的製剤の効果、特に関節破壊に対する効果を最大にするには MTX の併用が必要とのエビデンスが示されている。しかしながら、これら薬剤の問題点は医療費が高額になってしまうことである。従つてこの点は欧米でも問題となったが、医療経済学的な検討により、使用することによる患者の社会貢献における費用対効果、その他の医療費に与える影響等トータルコストは軽減する事ができる場合もあるとの結果を得て承認されている。その前提として従来の治療法で十分な効果が得られない場合との制限がついているが、従来の治療の中心となるものが MTX による治療であり、わが国で MTX が承認されないまま生物学的製剤が臨床に供された場合、生物学的製剤が極めて安易に使用されることとなり、医療費における影響が多大なものとなる事は想像に難くなく、適正な医療を行う上でも必要な薬剤であると考ええる。

<注> 若年性特発性関節炎(JIA)は、これまで若年性関節リウマチ(JRA)と呼称されていた小児期の慢性関節炎疾患について国際的な取り決めとして与えられた名称であり、今後わが国でもこの疾患名が用いられることになる(Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritides of childhood. J Rheumatol 22:1566-1569,1995.)。ここでは、両者は時代的差異による同義語として述べる。

## 2. わが国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要

対象医薬品	メトトレキサートカプセル 2mg 及びその同効品全て
予定効能・効果	若年性特発性関節炎
予定用法・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体表面積あたり 10 mg とし、3分割した量を初日から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週間単位で成人用量を越えないものとする。 <b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b> 服薬コンプライアンスを向上させるために1週間単位の投与量を1回で服用させる場合には、過量投与の危険性等を十分説明し、理解した事を確認したうえで投与すること。

### 3. 海外の承認状況および文献情報等

#### (1) 欧米4カ国の承認状況について

米国	
効能・効果	多関節型若年性関節リウマチ (JRA) を含む関節リウマチ
用法・用量	<p>推奨初回投与量は1週間に1回 10mg/m<sup>2</sup>を投与する。</p> <p>ただし、十分な効果が得られるまで徐々に投与量を調整する。成人では20mg/週の投与量を超えると重篤な副作用、特に骨髄抑制の発生率が有意に上昇するとされているが、小児については最大 30mg/m<sup>2</sup>/週の報告がある。しかし、20mg/m<sup>2</sup>/週を超えて投与する際の安全性の検討は十分ではない。また、小児に 20~30mg/m<sup>2</sup>/週 (0.65~1.0mg/kg/週) の量を投与する場合には、筋肉内投与か皮下投与で行えば胃腸症状を回避して投与可能である。</p> <p>通常、効果の発現は 3-6 週間以内に得られ、さらに 12 週間以上効果の増強が認められる。効果の持続時間はまだ明確となっていない。成人での報告では、初期の臨床効果が十分ではなくとも 2 年間の投与で効果が維持されている。投与を中止した場合、通常 3-6 週間以内に関節炎の悪化が認められる。(RHEUMATREX®(METHOTREXATE SODIUM TABLETS) October 2003 USA)</p>
英国	
効能・効果	<p>成人 RA のみ (癌治療を除き、小児に対する有効性、安全性は確立していない。)</p> <p>(ただし NICE の JIA に対する生物製剤 (Etanercept) 使用のガイドラインの中に、「JIA 治療の DMARD として MTX が一般的に使用されているが、UK では MTX を含め DMARD の使用は認められていない。しかし生物学的製剤を使用する際には MTX が無効である場合に用いる」としている。)</p>
用法・用量	<p>(NICE の生物学的製剤使用ガイドラインでは、標準治療として MTX を行うとしており、非経口的に 20mg/m<sup>2</sup>/週 (毒性が認められない最大量) を 3 ヶ月間は投与するとしている。</p> <p>(Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Review date: January 2005)</p>
ドイツ	
効能・効果	<p>乾癬性関節炎のみ</p> <p>(Methotrexat "Lederle" Tabletten 2.5mg_10mg Gebrauchsinformation Januar 2006)</p>
用法・用量	
フランス	
効能・効果	若年性特発性関節炎
用法・用量	<p>初回の推奨投与は 10mg/m<sup>2</sup>である。最大 20mg/m<sup>2</sup>まで増量する。</p> <p>(Dictionnaire VIDAL :1274-1275, 2006)</p>

(2)無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

【海外の文献】

多数の報告のうち、コクランレビューで引用されている文献を中心に本報告書の主旨に関連する文献を選択し引用した。

〔プラセボを対象とした二重盲検無作為化比較試験〕

最初の MTX の多施設二重盲検無作為化比較試験は 1992 年 Giannini らにより報告されている。

1) JRA127 例(平均年齢;10.1 年、平均罹病期間;5.1 年)を A 群 46 例:MTX 10mg/m<sup>2</sup>/週投与、B 群 40 例:MTX 5mg/m<sup>2</sup>/週投与、C 群 41 例:プラセボ群に分けて 6 ヶ月毎週投与の二重盲検試験を行った。プレドニゾン(10mg/日以下)と 2 剤の非ステロイド性抗炎症薬の使用は許された。有効性評価は 114 例で行い、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( $p = 0.013$ )。また A 群では運動時疼痛関節数(-11.0 対-7.1)、疼痛重症度スコア(-19 対-11.5)、制限運動関節数(-5.4 対-0.7)、赤沈値(-19.0mm/h 対-6mm/h)で C 群に比し、ベースラインからの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、めまいなどが主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。MTX 10mg/m<sup>2</sup>/週投与は治療抵抗性の JRA に対し効果的な治療法であり、少なくとも短期的には安全な治療法であると述べている。  
(Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al.: 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; 326: 1043-9)

2) 43 例の進展型小関節炎(EOA)、45 例の全身型関節炎の基準を満たす 16 歳未満の JIA 患児を対象に、多施設プラセボ対照二重盲検無作為化比較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/m<sup>2</sup>を週 1 回経口投与で開始し、2 ヶ月後に 20mg/m<sup>2</sup>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(赤血球沈降速度、疾患活動性の医師の総合評価と疾患活動性の親の総合評価)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(疾患活動性の医師の総合評価と疾患活動性の親の総合評価)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差はみられず、両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( $p = 0.006$ )。以上、短期試験において MTX15~20mg/m<sup>2</sup>の週 1 回経口投与は EOAX 及び全身性 JIA に対して有効である。長期間の有効性については今後の試験で明らかにする必要があること述べている。  
(Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al.: Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum. 2000; 43: 1849-57)

〔他剤を対象とした二重盲検無作為化比較試験〕

1) 多関節性 JIA 患者 94 例(3~17 歳)を対象に、ダブルダミー法による多国間の無作為化比較

試験を行った。LEF、MTX 共に JIA に対し高い有効率を示すが、本試験で用いた用量では MTX は LEF よりも有効と思われると述べている。(Silverman E, Mouy R, Strand V, et al.: Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis. The New England Journal of Medicine. 352(16):1655-66, 2005 Apr.)

[その他の無作為化比較試験]

•Ruperto Nらが MTX 投与における増量効果を検討している。

1)標準量 MTX 療法(8-12.5mg/m<sup>2</sup>/週、経口、皮下注または筋注)を開始した JIA の患者 595 例を 6 ヶ月間経過観察し、ACR30%改善が認められなかった 80 例(4 歳以下~12 歳以上)を MTX 中用量群(15-20mg/m<sup>2</sup>/週;40 例)または高用量群(30-40mg/m<sup>2</sup>/週;40 例)に無作為に割り付け、さらに 6 ヶ月間筋注または皮下注投与した。JIA に対する MTX の効果は 15mg/m<sup>2</sup>/週での非経口投与でプラトーに達するものと思われ、MTX の効果を評価するには 9-12 ヶ月の投与が必要であると述べている。(Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al.: A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis and Rheumatism. 50(7):2191-201, 2004 Jul.)

•Hunt PG らは MTX 投与時に行われる葉酸併用が臨床効果に与える影響について検討し、Huemer M らは併用する事によるホモシステインの体内動態に対する影響について検討[その他の比較試験 1)]している。

2)JIA で疾患活動性制御のために用いる MTX の効果に対する葉酸 1mg/日併用投与の影響を検討するために、無作為化プラセボ対象 2 重盲検 13 週間のクロスオーバー比較試験を行った。JIA 患者で MTX の毎週経口投与を行う際に 1mg の葉酸併用投与は臨床効果に影響を及ぼさないとしている。(Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G et al.: The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 24(11):2230-2, 1997 Nov.)

[体内動態に関する文献]

•小児に対して MTX を経口投与した際の体内動態について Balis FM らが報告し、ある一定量以上を経口投与する際には吸収の飽和を考慮しなければならない事を示唆している。

1)小児 ALL(14 例)、皮膚筋炎(1 例)(年齢 4-14 歳)に対して、MTX 6.3-28.1 mg/m<sup>2</sup>を経口投与し、血中濃度および尿中濃度を測定し、体内動態について検討している。12mg/m<sup>2</sup> 以上を投与した患者ではさらに吸収相が延長し、吸収率が低下したことから、吸収における飽和メカニズムが示唆されたと述べている。(Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA.: Pharmacokinetics of Oral Methotrexate in Children. Cancer Reserch. 43: 2342-45, 1983)

•MTX の AUC 決定法について Eksborg らが報告している。

2)重度の JIA33 例(1-19 歳)に MTX を 6.4-11.2mg/m<sup>2</sup>/週の経口投与を行い血漿中 MTX 濃度について検討した。ピーク値はほとんどが 1 時間後で、1、2、3 時間後の血漿中濃度と投与量に相関性は認められておらず、24 時間の血漿中濃度は全例で毒性範囲を下回っていた。(Ravelli A, et al. Plasma levels after oral methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 20:1573-7, 1993)

3)JIA 患者 13 例(5-16 歳)の MTX 0.14-0.24mg/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。JIA 治療には成人よりも多量の MTX を要することが報告されているが、これは MTX の体内動態が年齢と共に変化することから説明できると考えられる。(Albertioni F, Flato B, Eksborg S et al.: Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis

Evidence of age dependent pharmacokinetics. Eur. J. Clin. Pharmacol. 47(6): 507-11, 1995)

・薬物相互作用では、Dupuis LL らが相互作用の知られている NSAID の影響について検討している。

4) 小児慢性関節炎患者 7 例(8~18 歳)に対して、MTX 単独(5~8.9 mg/m<sup>2</sup>/週、経口)または NSAID(トルメチン、インドメタシン、ナプロキセン、アスピリン)を併用した場合の MTX 体内動態の変化について検討した。MTX に NSAID を併用する際には、十分な監視が必要である。  
(Dupuis LL, et al. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. J Rheumatol ; 22: 1570-3,1995)

・食事の影響について Pinkerton CR らや Dupuis LL らが検討し、食事の影響が認められるため空腹時の投与を勧めている。

5) 小児 ALL10 例(年齢 3~15 歳)を対象に、経口投与 MTX(15mg/m<sup>2</sup>)の吸収に対する食事の影響を検討した。MTX の血中濃度を高めるには食事と共に服用するのを避け、また MTX の吸収性により患者を群分けする場合には、食事との関連について投与条件の統一が必要である。  
(Pinkerton CR, Welshman SG, Bridges JM et al.: Can Food Influence the Absorption of Methotrexate in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia? LANCET. 2(8201): 944-6, 1980)

6) 2.8 歳から 15.1 歳の 14 名の患者(10 名は女性)を対象に食後服用、前夜から絶食後服用、静脈内投与を 3 週間投与し、評価できた 13 名を対象に比較している。最高血中濃度(C<sub>max</sub>)に付いては空腹時服用が 0.65±0.33 であるのに対し食後服用は 0.39±0.18 μmol/L と有意に低く(p = 0.0022)、また最高血中濃度到達時間も空腹時が 0.94±0.41 であるのに対し食後服用は 1.32±0.68 時間と差(p = 0.1464)が認められ、空腹時服用のバイオアベイラビリティが 1.1±0.51 で食後服用の 0.88±0.35 よりも高い結果(p = 0.0211)を報告し、空腹時の服用を勧めている。

・また、Bannwarth らはイムノアッセイ法を用いて、MTX の低用量間歇投与を行った際の臨床薬動力学的検討を報告している。

7) MTX 低用量(≤10mg/m<sup>2</sup>)の経口投与では、食後であっても空腹時であっても、平均 70% の吸収であった。関節リウマチの患者では薬物動態学的パラメータと臨床効果と毒性の間のはっきりした関係は見出せなかったと報告している。

この中で小児の場合年齢により薬物動態が変動することを考慮しておくべきとも述べている。

(Bannwarth B, et al. Pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis: therapeutic implications. Therapie. 1997;52:129-32).

#### [その他の比較試験]

・ワクチン予防接種の影響について B 型肝炎予防接種を対象にした検討。

1) 血清学的に B 型肝炎表面抗原(HbsAg)陰性の 39 名の JIA 患児を対象とし 41 名の健常な小児と比較検討した。JIA 患児は免疫抑制薬投与の影響を受けずに、B 型肝炎予防接種に対して十分な反応を示し、投与方法は、0、1、3 ヶ月投与よりも、0、1、6 ヶ月投与のほうが好ましい様であるとしている。(Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A et al.: Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 63(9):1128-30, 2004)

### (3) Peer-review journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) コクランレビュー (Takken T, Van der J Net, Helders PJM. : Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Accession Number 00075320-100000000-02171 External Accession Number CD003129) では、JIA 患者を対象とした2試験(165 症例)について評価が行われた。レビューの結果、MTX 投与によりプラセボと比較して関節可動域、疼痛関節数、腫脹関節数、医師の評価、親の評価において改善が認められ、MTX による治療により障害の度合を最低限臨床的な意味をもつ (>20%) 改善を得る事ができると評価した。  
・この Cochrane Review で評価された個々の試験については無作為比較試験の項で述べた。
- 2) 3つの無作為化プラセボ対照試験に登録された520例のJRA患者を対象に、MTXの2つの低用量投与[5MTX(5mg/m<sup>2</sup>/週); 10MTX(10mg/m<sup>2</sup>/週)]、D-ペニシラミン(10mg/kg/日)、ヒドロキシクロロキン(6mg/kg/日)、オーラノフィン(0.15~0.20mg/kg/日)の効果と安全性をメタ解析で比較検討した。若年性特発性関節炎の第一薬物治療として、MTXの低用量投与が有用と考えられた。また、最小有効量は10 mg/m<sup>2</sup>/週であると結論付けている。(Giannini EH, Cassidy JT, Kuzmina N: Comparative Efficacy and Safety of Advanced Drug Therapy in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. Semin. Arthritis. Rheum.,23(1): 34~36, 1993)
- 3) CassidyらのReviewによると、NSAID無効のJIAに対する治療選択肢の1つとして少量MTX療法が浮上してきており、これまでのDMARDはMTXとの併用で用いられるか、MTX療法に置き換わってきている。MTXの投与は1週間に1回、朝食60分前の空腹時に1度服用するか、夕食後3時間以降の就寝前に服用するのが良い。特に全身発症型、非寛解の多関節型、抵抗性慢性ぶどう膜炎などの併発症を有するJIAに対してはより有効であるとしている。(Cassidy: Medical management of children with juvenile rheumatoid arthritis. Drugs. 58:831-50,1999)
- 4) JIAに対するMTX療法に関する質疑応答の中で、詳細を要約すると、MTXはJIA患者の治療において効果的で、よく許容され、安価な薬剤である。MTXがJIAで長期の予後を変えるとまでは言及していないが、多くの小児の短期的中期的な結果を明らかに変化させた、と述べている。成人RAの最近の研究では、MTXを新しい抗腫瘍壊死因子製剤であるエタネルセプトやインフリキシマブとの併用投与を推奨する結果が出ている。(Ravelli A, Martini A.: Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis; Answers and Questions. J. Rheumatol., 27(8):1830-3, 2000)

### (4) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) Nelson Textbook of Pediatrics 第17版(2004年)には、MTXは関節炎治療の中心的役割を果たしており、多関節型JRAの患児の約60%に使用されている。MTXは1週間に1回10mg/m<sup>2</sup>経口投与でプラセボ投与よりも明らかに良好な効果を示し、この投与量で効果が得られない患児に対しても23~29mg/m<sup>2</sup>の高用量を筋肉内投与することにより70%で持続的な臨床効果が得られる。MTX投与により炎症のコントロールが出来た患児には、レントゲン上の関節障害、

成長速度、日常生活の改善が認められる。MTX 投与は小児の忍容性が高く、投与が低用量であるため、癌治療に用いるときと比べ副作用は軽微であり、質的にも異なっている。8 つの文献から 288 例の JRA 患児に投与された際の副作用を調べて結果、胃腸障害 13%、口内炎 3%、肝酵素異常 15%、頭痛 1~2%が認められ、白血球減少症、間質性肺炎、発疹、脱毛に付いては 1%未満であった。成人 RA に MTX を投与する際に認められる肝毒性については小児においても注意が必要である。しかしながら、長期の MTX 投与を受けている JRA 患児に対して行われた 46 例の肝生検の結果、95%には異常は認められず、5%に軽度の線維形成が認められたが、いずれも軽微な肝障害であった。成人で初回の EB ウイルス感染後にリンパ増殖性障害が認められる例が報告されている。しかしながら、MTX を投与されている成人全体で見るとリンパ増殖性疾患のリスクは約 1.0~1.5%であり特に高くはない。MTX 療法は慢性炎症を有意に改善し、毒性は低く高い忍容性のため長期に改善を維持できることから、小児のリウマチ治療の基礎的薬物の一つとして確立されている。と記されている。

2) Kelley's Textbook of Rheumatology 第7版(2005年)には、小児の代表的な膠原病の発症率は JRA(7,368 例/65.2%)、全身性エリテマトーデス(1,214 例/10.7%)、若年性皮膚筋炎(658 例/5.8%)、全身性強皮症(90 例/0.8%)、限局性強皮症(340 例/3.0%)、結節性多発性動脈炎(42 例/0.4%)、川崎病(259 例/2.3%)、Henoch-Schonlein 紫斑病(838 例/7.4%)、他の血管炎(491 例/4.3%)である。JRA 患児の保存的管理は、疾患の臨床症状の制御と変形の予防である。大部分の小児の治療は長期に継続されるため、家族と患児が治療を受け入れなければならず、医師によって相当の安全性が保障されなければならない。

治療は、最初に使用した NSAID であまり効果が得られない場合には、他の作用機序のリウマチ治療を行わなければならない。MTX については現在 NSAID に反応が良くない小児に対して最も用いられている薬剤である。この薬剤の特徴は比較的低用量の経口投与で効果が得られ、明らかな発癌性や不妊症が生じない事である。副作用としては骨髄抑制、消化管潰瘍、下痢、頭痛、急性間質性肺炎、脱毛、皮膚炎および肝硬変を含む肝線維症がある。MTX 治療の際に栄養失調、ウイルス性肝炎、真性糖尿病、肥満、喫煙またはアルコール摂取等のリスクを回避しなければならない。一部の NSAID は MTX の排泄に影響する可能性があるため、MTX 投与中は投与量を一定に保たねばならない。MTX 投与中は葉酸(1mg/日)を総合ビタミン剤とともに投与する。投与開始前には血液検査、尿検査、腎機能および肝機能検査、血清アルブミン濃度測定および胸部 X 線撮影を行う。MTX の服用は朝食 60 分前の空腹時に 1 週間に 1 回水で服用する。小児の場合、適正な量を投与するために注射剤(25mg/mL)を経口投与することもある。初回の最少投与量は週に 10mg/m<sup>2</sup>(0.35~0.45mg/kg)である。投与中には 4~8 週ごとに血液検査と肝機能検査を行う。MTX 治療は寛解が得られた後も少なくとも 1 年間は続けなければならない。漸減する場合には 2 週間ごとの投与も可能である。早期の服薬中止は関節炎が悪化し、再投与により必ずしも満足な効果が得られない場合もある。と記されている。

3) Current Pediatric Diagnosis & Treatment 第17版(2005年)の 26 章には、JRA の治療目的は機

能回復、疼痛緩和、運動の維持である。近年、第一選択薬であるサリチル酸製剤に変わって他の NSAID が用いられている。アスピリンや他の NSAID にあまり反応しない JRA 患者には MTX が二番目に選択される薬剤となる。効果は通常 3~4 週以内に得られる。5~10mg/m<sup>2</sup>/週 of 1 回投与ではほとんど副作用を認めない。口内炎は通常継続投与している間に消失する。吐気は分割投与することにより予防可能である。線維化を含む肝障害が報告されている。血液検査と肝機能検査は 2 週間毎に行う。肝酵素異常が繰り返し生じ値が上昇する場合には肝生検を考慮する必要がある。と記されている。

4) メルクマニユアル第 17 版(1999 年)の第 19 節には、全般的な予後は通常、成人の RA よりよい；完全寛解が患者の 50~75% でみられる。多関節型でリウマトイド因子陽性の患者の予後はもっと劣る。

治療法は成人の場合にやや似ているが、アスピリンは米国ではライ症候群をめぐる懸念のため、またその他の NSAID が有効であるために、めったに使用されない。

ナプロキセン、イブプロフェン、インドメタシンは NSAID の中でも最も治療に有益である。ナプロキセンとインドメタシンの用量はリウマチ熱に投与されるものと同一である。イブプロフェン 20~40mg/kg/日、4 回分服の投与が行われる。

アスピリンを使用する場合は、抗炎症作用のある大用量(80~130mg/kg/日)が効果的である；高用量のサリチル酸が使用される場合は、血清サリチル酸塩値を非中毒性治療レベル(20~30mg/dL[1.45~2.15mmol/L])内に保つようチェックすべきである。AST 値が上昇することがあるがアスピリンを中止すれば正常に戻る。重症の全身疾患の治療用を除き、全身性コルチコステロイドは通常避けられる。成長遅延、骨粗鬆症、骨壊死が小児におけるコルチコステロイドの持続的使用で生じる主な障害である。関節内コルチコステロイド投与も行われるが、その用量は小児では罹患した小さい方の関節の大きさに合わせて調節される。MTX とヒドロキシクロロキンは多関節型疾患の管理に有用な第二選択薬である。MTX が持つ骨髄抑制や肝毒性の有害作用を調べる検査モニターには CBC、AST、ALT、アルブミンが含まれる。ヒドロキシクロロキンでは視野検査が必要である。ときにスルファサラジンが使用されるが、特に脊椎関節症が疑われる場合がである。金の筋注やペニシラミンはめったに使用されない、と記載されている。

#### (5) 学会または組織機構の診療ガイドラインへの記載状況

これまで JIA (JRA) に MTX を使用する治療ガイドラインは存在しなかったが、日本小児リウマチ学会において現在原案を作成し調整段階にはいつている。

#### 4. 国内での使用実態

国内においても、MTX は JIA に対する治療の中核を担う薬剤であり、患者のコンプライアンスも良く、肝機能障害、肺病変は重篤化することは殆どないと認識されている。

小児リウマチ主要専門施設へのアンケート調査(第 39 回日本リウマチ学会発表データ)をおこなったところ、約 73% の例が MTX 併用療法により寛解に入ることが確認された。MTX の継続使用は 1

～3年が46%、3年以上が32%に及んでおり、約80%が長期使用に充分対応できている。このことはMTXの安全性と有効性を示していると考えている。

以上、MTXは治療上必須の治療薬であり、これまでの検討で有効性、安全性について十分な合意が得られたと考えており、可及的速やかな承認を切望している。

## 5. 有効性の総合評価

コクランレビューの評価では、「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、前述したように、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多く存在している。MTXは無作為対照試験で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はすでに実証されており、承認にいたるエビデンスは十分に確立されていると考えられる。

## 6. 安全性の総合評価

前述したように、欧米の臨床試験において有効性に加えて安全性についても既存の治療法・予防法と比較して明らかに優れており、本邦ではすでにJIAには広範に使用されている。また、対象とする年齢の小児のPKデータも存在しており、二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、安全性のエビデンスも確立されている。

## 7. 用法・用量の妥当性

成人における用法・用量は12時間毎に3回に分けて服用するのが基本となっており、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして体表面積あたり10mgとし、3分割した量を初日から2日目にかけて12時間間隔で3回経口投与し、残りの5日間は休薬することで周知されている。

しかし、小児の場合は、前述したように、海外添付文書の記載、代表的教科書の記載、国内外の論文の記載等から総合的に判断して、服薬コンプライアンスを向上させるために1回での服用を併せて設定することが好ましい。また、MTXは用量依存的に効果が現れる薬剤であること、用量依存的に現れる副作用もあること、発育の程度によりMTXの排泄速度に違いが認められることから適宜増減を設定することが望ましい。なお、患者の症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

## 8. 国内使用実態調査の必要性

すでに適応外使用の承認の一資料として、多施設での使用実態調査を完了させ電子媒体への登録を行っている。

資料 3

シクロホスファミド注射薬 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)	エンドキサン (シクロホスファミド)
	関係企業	開発企業：塩野義製薬株式会社 販売企業：塩野義製薬株式会社注射剤
	剤形・規格	注射剤
	効能・効果	全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、血管炎症候群、全身性強皮症など小児リウマチ性疾患全般
	用法・用量	シクロホスファミド(無水物換算)として500mg/m <sup>2</sup> を、初めの6か月は毎月1回、その後6か月は1回/2~3月静脈内にパルス療法として注射する。
	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と、1万例程度。	
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	
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	成人での承認：有 承認年月日：1958年12月デンマークが最初。1965年ドイツ、ベルギー、フィンランド他のEU諸国で承認。米国は未承認。 小児での承認：無。
	販売名	ドイツ、オーストラリア、オランダ、フランスでは、Endoxanとして発売。 米国ではBrand Name: Cytosan
	関係企業名	旧西ドイツのアスタ・ウェルケ社(現ドイツ パクスター社) 研究所でCyclophosphamideとして開発。
	剤形・規格	注射薬
	効能・効果	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解： 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、乳癌、急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍。他の抗腫瘍剤と併用が必要。
	用法・用量	・自覚的並びに他覚的症状の緩解 通常、成人にはシクロホスファミドとして1日1回100mgを連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。白血球数が減少してきた場合は、2~3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休業し、回復を待って再び継続投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

	対象年齢	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。
	その他	【警告】 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている。]
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。
	現時点まで得られているエビデンスについて	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は前述したように、成人での承認は958年12月デンマークが最初。1965年ドイツ、ベルギー、フィンランド他のEU諸国で承認。しかし、小児での承認はない。</li> <li>Cochran Review の評価では、「The current use of cyclophosphamide combined with steroids remains the best option to preserve renal function in proliferative LN.」とされており、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。</li> <li>対象とする年齢の小児のPKデータはないが、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。</li> </ul>	
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> <p>・別表にではなく、別添資料として追加した。</p>		
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	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。