

「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」

分担研究者 小児救急医学会 羽鳥文磨 総泉病院（平成 19～20 年度）

中川 聡 国立成育医療センター手術集中治療部（平成 21 年度）

### 研究要旨

海外では標準的な適応とされている薬物で我が国では使用できない薬物が多く、その中には心肺蘇生などを含む緊急時の処置に使用すべき薬物で適応外となっているものもある。小児救急医学会は、これらについて継続して調査を行い、小児救急医療の領域で適応拡大や開発を要望するプライオリティリストを作成し、0.01%アドレナリン注射薬（開発）、バソプレシン注射薬（適応拡大）、サルブタモール注射薬（開発）、ロラゼパム注射薬（開発）、ラベタロール注射薬（開発）の5つ薬品をこのリストに掲載した。また、過去にプライオリティリストに掲載し、小児での使用適応、あるいは開発を要望した薬物として、この3年間に使用が可能になった薬物としては、アミオダロン注射薬とフェノバルビタール注射薬がある。今後も、臨床現場の要望を反映した保険適応拡大と新規開発の要望を継続することが重要である。

### 研究協力者

草川 功 聖路加国際病院 小児科

### はじめに

現在、海外では標準的な適応とされている薬物で我が国では使用できない薬物が多い。特に、救急医療の分野では、心肺蘇生などを含む緊急時の処置に使用すべき薬物で、適応外となっている薬物がある。小児救急医学会では、これらについて継続して調査を行った。この調査の結果、本学会から適応拡大や開発を要望するプライオリティリストを作成した。また、この3年間にプライオリティリストに掲載した薬剤で、使用可能となった薬剤を明らかにした。

### A. 研究目的

小児救急医療領域で現時点で国内で使用できない薬物や保険適応がない薬物を明らかにし、今後の開発や適応拡大につなげる。

### B. 研究方法

米国の小児科の一般的な教科書（Nelson Textbook

of Pediatrics, 18th Ed）に掲載されている薬剤のリストから、我が国で使用が認められていない薬物や保険適応がない薬物をリストアップした。この中から優先順位が高いものをプライオリティリストに掲載した。また、この3年間にプライオリティリストに掲載した薬剤で、使用可能となった薬剤をリストアップした。

### C. 研究結果

#### 1. プライオリティリスト

##### 1-1. 0.01%アドレナリン（エピネフリン）注射薬（開発要望薬）

理由：現行では0.1%アドレナリン注射薬が我が国に存在するが、小児の蘇生時はこれを10倍に薄めて使用している。現行のガイドラインでは小児患者においての心肺蘇生時のアドレナリンの推奨投与量は、静脈内や骨髄内投与においては、0.01 mg/kg とされる。たとえば、体重3 kgの小児患者に対して、0.1%アドレナリン注射薬で0.01 mg/kgを投与しようとする、0.03 mlを投与することになる。この量をそのまま注射器に準備することは困難である。その解決策として、臨床現場で行っているのは、0.1%のアドレナリン注射薬を

あらかじめ10倍に薄めておく方法である。こうすれば、0.03 mgは0.3 mlとなる。0.01%のアドレナリン注射薬が市販されれば、現場で現行のアドレナリン注射薬を10倍に薄めることを行わずにすみ、心肺蘇生時の薬物準備の時間削減が図れるだけでなく、安全管理上も利点が多い(過量投与や誤投与を避けることができる)。

#### 1-2. バソプレシン (適応拡大要望薬)

理由：尿崩症に対しては適応があるが、昇圧作用と心肺停止時の使用に対しては適応がない。血管拡張性のショックの際に、血管収縮作用による血圧上昇を目的としてバソプレシンが使用される機会が増えている。また、成人における心肺停止時の蘇生薬としても、前述のアドレナリンとならび現行のガイドラインに収載されている。バソプレシンは、すでに国内に存在する薬物であり、保険適応を拡大することにより、臨床現場の要望に応えたと考える。

#### 1-3. サルブタモール注射薬 (新規開発要望)

理由：国内では吸入薬としては存在するが、注射薬がない。喘息の重積発作では、その発作が重症であれば、気道からの吸入では薬物が標的となる末梢の気管支に到達しない可能性が想定される。その場合、静脈内投与を行うことにより、血中から標的臓器に効果をもたらすことが期待される。重症の喘息重積に対しては、現行ではサルブタモールの注射薬が国内にないため、イソプロテレンールの注射薬を用いることが多いが、イソプロテレンールは不整脈の副作用が多いことが広く知られている。一方、サルブタモールはイソプロテレンールに比べて不整脈の発生は少ない利点がある。

#### 1-4. ロラゼパム注射薬 (新規開発要望薬)

理由：国内には経口薬はあるが注射薬がない。痙攣重積の治療や鎮静を目的として、欧米では広く用いられている。ロラゼパムはベンゾジアゼピンの一種であるが、ジアゼパムと異なり代謝産物が活性を持たないことが特徴である。

#### 1-5. ラベタロール注射薬 (新規開発要望薬)

理由：国内には経口薬があるが注射薬がない。 $\alpha$ 受容体と $\beta$ 受容体の遮断薬である。高血圧急症の治療薬として欧米では広く用いられている。高血圧の治療として持続静注の方法でも用いることができ、集中治療の

現場では必要な薬剤である。

## 2. 3年間にリストアップした薬物で現在使用可能となったもの

### 2-1. アミオダロン注射薬

難治性不整脈(心室性と上室性を含む)の治療薬として我が国でも使用が可能となった。蘇生のガイドラインでも、欧米では2000年のバージョンから心室細動・心室頻拍に対しての薬剤として掲載されていたが、日本での使用認可が遅れていたが、2007年に薬価収載された。

### 2-2. フェノバルビタール注射薬

痙攣の治療薬として、以前から要望が高かった。フェノバルビタールは、国内には経口薬と坐剤が存在したが、静注薬が存在しなかった。そのために、ベンゾジアゼピンやフェニトインの注射薬の使用でも治療困難な痙攣重積に対しては、使用可能なバルビツール酸が限られていた。バルビツール酸としては、チオペンタールやペントバルビタールが静注薬として存在したものの、欧米で一般的なフェノバルビタール静注薬は国内に存在しなかった。フェノバルビタール静注薬は2008年に薬価収載された。その結果、救急の現場では、痙攣重積の治療手段が広がった。

## D. 考察

欧米で使用可能な薬物が日本の国内で使用できないことは、特に治療の迅速性が要求される救急医療の現場では、重大な問題である。今回設定したプライオリティリストに掲載した薬物が我が国で使用できるように関係各方面に働きかけることは重要である。今後も、本学会を中心に、関連学会とも歩調を合わせて、新規薬剤開発や保険の適応拡大に向けて、継続した取り組みを行っている必要がある。

## E. 結論

小児救急医療の領域では、継続して、新規開発を求めたり、保険適応拡大を求める活動が必要である。

「小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究」

研究分担者 日本小児リウマチ学会 横田 俊平 横浜市立大学小児科教授

**研究要旨**

本学会では、プライオリティリストに掲げた優先順位第1位の「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」および第2位の「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」とも、小児薬物療法検討会議での検討を重ね、小児の適応拡大を取得するに至った。後者については、今後は成人での十分な検討の後、小児・成人両者での適応拡大を目指すことになった。

また、来年度以降にむけて、本学会の小児薬物療法検討会議、未承認薬使用問題検討会議に提出するプライオリティリストの改訂を行った。

**共同研究者**

武井 修治 鹿児島大学 保健学科  
村田 卓士 大阪医科大学 小児科  
森 雅亮 横浜市立大学 小児科  
今川 智之 横浜市立大学 小児科

プライオリティリストの改訂を行う。

**C. 研究結果**

I. メトトレキサートについて、本事業度にて以前作成した要約表から、以下の項目を詳細に再検討し小児薬物療法検討会議最終議案(資料1)を作成した。

- ① 医療上の必要性について
- 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
- ③ 海外の承認状況および文献情報
- ④ 国内での使用実態
- ⑤ 有効性の総合評価
- ⑥ 安全性の総合評価
- ⑦ 用法・用量の妥当性
- ⑧ 国内使用実態調査の必要性

本議案書が小児薬物療法検討会議で承認され、最終的に添付文書の改訂にまで至った。このことから、若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの最大投与量は10mg/m<sup>2</sup>/週まで投与可となり、投与量が欧米と同程度になった。適応追加までのプロセスを資料2に纏めた。

II. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」について、上述したメトトレキサートと同様に、

**A. 研究目的**

- I. 「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」の小児適応拡大の取得
- II. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の小児適応拡大の取得
- III. 来年度以降にむけてのプライオリティリストの改訂

**B. 研究方法**

- I. 「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」の小児薬物療法検討会議最終議案を作成して、小児薬物療法検討会議にて適応拡大を図る。
- II. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の小児薬物療法検討会議最終議案を作成して、適応拡大を図る。
- III. 来年度以降にむけて、本学会における医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出する

以下の項目を詳細に再検討し、小児薬物療法検討会議最終議案（資料3）を作成した。

- ① 医療上の必要性について
- 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
- ③ 海外の承認状況および文献情報
- ④ 国内での使用実態
- ⑤ 有効性の総合評価
- ⑥ 安全性の総合評価
- ⑦ 用法・用量の妥当性
- ⑧ 国内使用実態調査の必要性

最終議案書をもとに、小児薬物療法検討会議で、小児における適応外使用の承認を得ることができた。今後は成人での十分な検討の後、小児・成人両者での適応拡大を目指すことになった。

Ⅲ. 現状で小児リウマチ疾患をもつ患児に必要なが高い医薬品について、平成21年6月18日付で厚生労働省側が、適応外薬として提示した条件に沿った医薬品をリストアップした。この薬品について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出して検討を行っていく（資料4）。

#### D. 考察および結論

##### I. 「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」の小児適応拡大の取得

・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る。本症は、持続する炎症による関節の腫脹及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す。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。

メトトレキサート（MTX）は欧米を中心に1980年代から小児の関節炎を対象とした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しか治療効果が認められなかったJIA患児に対し、数週間

関節炎抑制効果が得られることが報告された。実際、小児リウマチ専門施設でMTXを本症の治療に導入以来、この疾患の対後遺症療法の必要性が減少してきている事から、早期にMTXを用いた積極的な治療へ移行する事は必要のない医療費の抑制にも資していた。また、これら生物学的製剤使用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も危惧されていた。

小児リウマチ学会では、最も優先順位が高い議案であり、2001年度から厚生科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」（旧大西班）に参画させて頂き、2004年度には厚生労働省小児薬物療法検討会議に関係資料を纏め提出した。厚生労働省のワーキンググループでその内容が吟味され、小児薬物療法検討会議で協議・検討が重ねられた結果、海外での承認状況に加えて、十分な文献的エビデンスの収集、本邦での使用実態調査などにより新たに小児治験を行うことなしに適応拡大が取得できた。

しかも成人における用法・用量に捉われず、小児の薬物動態に基づいて小児特有の最大投与量を設定することができたことは特筆に値する。

##### Ⅱ. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の小児適応拡大の取得

・シクロホスファミド静注療法（以下、IVCY）の成人リウマチ性疾患への応用は1980年代後半から試みられ、ループス腎炎や血管炎に対する有効性はすでに確立している（1965年ドイツで承認されている）。ステロイド薬単剤に比べ腎機能の低下を抑えること、従来の経口シクロホスファミド療法より有効性が高く副作用が少ないことより、瀰漫性増殖性ループス腎炎の基本的な治療法となっており、また全身性エリテマトーデス（SLE）の難治性病変に対しても有効であるという報告もなされている。

小児におけるIVCYは、教科書的にも難治性小児リウマチ性疾患に対して、ステロイド薬と並ぶ、あるいはより優れた標準治療薬として、単剤あるいはステロイ

ド薬との併用で有効であるとされている。ドイツでは進行性自己免疫疾患が適応とされているが、このうち小児リウマチ性疾患で適応取得が必要と考えられるものはSLE, 強皮症, 全身性血管炎および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患である。ドイツでは全身性血管炎(ネフローゼ症候群を伴う場合も含む)も適応とされているが、これには大動脈炎症候群, 結節性多発動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎も含まれるべきである。さらに、血管炎としての類似性と本治療の類推される作用機序、また代替治療がなくかつ個別疾患での評価が難しい希少疾病であることを踏まえ、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患、例えば若年性皮膚筋炎(皮膚や筋肉に多発性に炎症を起こし早期に免疫複合体型血管炎を呈する)や混合性結合組織病(SLEおよび若年性皮膚筋炎の臨床症状を有し血管炎が認められる)についてもあわせて適応拡大が必要と考えられた。

安全性についても既存の治療法と比較して優れており、本邦ではすでにリスク・ベネフィットを勘案した上で難治性の各種リウマチ性疾患に広範に使用されている。

本剤の作用機序から鑑みて、副作用の報告も少ないが、米国の添付文書にも記載されているように小児では安全性プロフィールは成人と同様と考えられている。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等が報告されている。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。生殖腺に対しては、高年齢の成人女性に比べ、25歳もしくは31歳以下の女性ではリスクが低い可能性が示唆されている。結論として、疾患の重篤性と、より良い代替治療がないことから、リスク・ベネフィットを勘案した上で、臨床的にその必要性は極めて高いと考えられた。

本報告書に即して、小児薬物療法検討会議で検討を重ね、小児における適応拡大を図ることができた。該当する疾患には、小児と成人の切り分けは困難なものが多く、小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高い。小児のみでなく合わせて成人の適応拡大を行うことが、我が国における進行性自己免疫疾患の適正な治療に必要であると考えた。このた

め、今後は成人での十分な検討の後、小児・成人両者での適応拡大を目指すことになった。

Ⅲ. 来年度以降にむけてのプライオリティリストの改訂・来年度以降にむけて、現状で小児リウマチ疾患をもつ患児に必要な医薬品について、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」(平成21年6月18日付)で、厚生労働省側が適応外薬として提示した条件『欧米4か国(米・英・独・仏)のいずれかの国で承認された適応(欧米4か国のいずれかの国の公的医療保険制度の下で償還対象となる適応を含む)であって、医療上その必要性が高いもの』に沿ったものをリストアップして、検討を加えた。

#### E. 参考論文

資料1,3の関連文献を参照。

#### F. 研究発表

##### <研究発表>

1. 森 雅亮, 横田俊平. 小児薬物療法の開発・適正化の推進に向けて. 具体的疾患治療薬に対する取り組み～若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応拡大の取得～. 第35回日本小児臨床薬理学会学術集会, 2008.11 東京.
2. 森 雅亮. 小児用薬剤の適応拡大及び開発を目指して: 小児における抗リウマチ薬の適正使用～メトトレキサート適応拡大、トシリズマブ治験認可の経験から～. 第36回日本小児臨床薬理学会. 2009.11 高松.

##### <論文発表>

1. 森 雅亮, 成戸卓也, 今川智之, 他. 若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート適応拡大の取得. 日児誌 112:1038-1047, 2008.
2. Mori M, Naruto T, Yokota S, et al. Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA)- Process to the approval of indication for JIA in Japan -. Mod Rheumatol. 19:1-11, 2009.

3. 森 雅亮、横田俊平. <解説総説>関節症状を伴う若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応拡大の取得. 日児誌 2010 (印刷中)

## 資料1

小児薬物療法検討会議 報告書：若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート

### 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、我が国における全国調査では16歳未満の子供10万人に9.74人の割合で認められている。本疾患は1年間に10万人に約1人の割合で発病するとされ、生後5か月で発症した例も報告されている。

本症は、持続する炎症による関節の腫脹及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强直となり、重症な機能障害を残す。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。

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。米国において JIA に承認を得ている薬剤はアスピリン、ナプロキセンとトルメチンの3剤であり、またイブプロフェンも小児薬用量が設定されているため使用されている。わが国においては、残念ながら NSAIDs で JIA の適応を得ている薬剤は1剤もなく、鎮痛目的でイブプロフェンが使用されるのみである。このようにわが国において小児例に適用できる薬剤はごく限られ、JIA の適応がある薬剤に至ってはステロイド薬のみであるのが現状である。

MTX は欧米を中心に 1980 年代から小児の関節炎を対象とした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しか治療効果が認められなかった 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。無作為比較試験でも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たことから、米国では JIA 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、患児は広く恩恵を受けている。

しかしながら我が国では、関節リウマチ治療の専用薬として承認を得ている 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、JIA へ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の多くは従来のステロイド薬と NSAID による治療が継続されているのが現状である。また、小児リウマチ専門施設では MTX を第一選択薬として用いているものの MTX2mg 製剤が JIA の保険適用外であることから、抗悪性腫瘍治療薬であるが安価である MTX の 2.5mg 製剤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の承認であるため、薬剤の適正使用時に生じ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) の対象外となる可能性がある。

JIA の患児と親の会は、小児リウマチ専門医のいる施設は限られている事、非専門施設においては 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。承認及び用法・用量等を適正化することで全国の患児が等しく恩恵を得る事が可能となり、臨床現場への影響力は多大なものがあると考ええる。

実際、小児リウマチ専門施設で MTX を本症の治療に導入以来、この疾患の対後遺症療法の必要性が減少してきている事から、早期に MTX を用いた積極的な治療へ移行する事は必要のない医療費の抑制にも資していると考ええる。

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、我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。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、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。これら生物学的製剤使用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も危惧される。

<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、今後我が国でもこの疾患名が用いられることになる (J Rheumatol 22(11):1566-9,1995.)。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. 我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	リウマトレックスカプセル 2mg 及びその同効品全て
予定効能・効果	関節症状を伴う若年性特発性関節炎
予定用法・用量	通常、1週間あたりメトトレキサートとして 4~10 mg/m <sup>2</sup> を経口投与する。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。 投与方法としては、1週間あたりの投与量を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、初回投与日から翌日にかけて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。これを毎週繰り返す。 <b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b> ・本剤の投与にあたっては、特に副作用の発現に注意し、患者の忍容性及び治療上の効果を基に、個々の患者の状況に応じて、投与量を適切に設定すること。 ・本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の10歳台半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること (臨床試験の項参照)。

## 3. 海外の承認状況及び文献情報等

### (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	推奨初回投与量は1週間に1回10mg/m <sup>2</sup> を投与する。 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。



	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)
英国	
効能・効果	成人RAのみ（がん治療を除き、小児に対する有効性、安全性は確立していない） （ただしNICE*のJIAに対する生物製剤（Etanercept）使用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。
用法・用量	成人RAに投与する場合初期量として、1週間毎に7.5mgを1回、あるいは2.5mgを12時間おきに3回の計7.5mgを投与し、15mg~20mg（最大25mg）/週まで増量する。 NICE*のJIA治療に対する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か月間は投与するとしている。  (Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Review date: January 2005)
ドイツ	
効能・効果	多関節型若年性特発性関節炎（3歳以上のJIA）
用法・用量	推奨される1回投与量は10~15mg/m <sup>2</sup> /週である。 効果不十分の場合には高用量の20~30mg/m <sup>2</sup> /週の投与可能。  (Lantarel® 2.5mg, 7.5mg, 10mg Tabletten Gebrauchsinformation März 2006)
フランス	
効能・効果	若年性特発性関節炎
用法・用量	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。  (Dictionnaire VIDA :1274-1275, 2006)

\*NICE: National Institute for Clinical Excellence 英国国立臨床研究所

(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】

I. 米国の国立衛生研究所 (National Institutes of Health:NIH) の U.S. National Library of Medicine の文献データベース、Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用い検索した (1950~2006)。

1. "Methotrexate"[MeSH] AND "Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[MeSH]  
Limits: Randomized Controlled Trial, Humans  
Result 7
2. "Methotrexate/blood"[MeSH] OR "Methotrexate/cerebrospinal fluid"[MeSH] OR "Methotrexate/isolation and purification"[MeSH] OR "Methotrexate/pharmacokinetics"[MeSH]

Limits: All Child: 0-18 years, Humans

Result 352

3. "Methotrexate" [MeSH] AND "Arthritis, Juvenile Rheumatoid" [MeSH]

Limits: Review

Result 51

II. オランダのエルゼビアサービス (Elsevier Science B.V.) が運営する EMBASE を用いた検索を行った (1974~2006)。

1. "Methotrexate" AND "Arthritis, Juvenile Rheumatoid" AND "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"

Result 32

2. "Methotrexate" AND "pharmacokinetics" AND "children"

Result 411

3. "Methotrexate" AND "Arthritis, Juvenile Rheumatoid" "review"

Result 352

これら多数の報告のうち、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 JIA の適応拡大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) 18 歳未満の ACR 基準を満たす JIA127 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 1 回服用群 (最大 15mg/週まで)、B 群 40 例: MTX 5mg/m<sup>2</sup>/週 1 回服用群、C 群 41 例: プラセボ群に分けて 6 か月間毎週投与を行う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。各群のプレドニンを使用している患者の割合は A 群 15 例 (33%)、B 群 15 例 (37%)、C 群 14 例 (34%) であった。有効性と安全性の評価は PRCSG のガイドライン\*に準じた。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 (-19.0 対 -11.5)、制限運動関節数 (-5.4 対 -0.7)、赤沈値 (-19.0mm/h 対 -6.0mm/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%)、C 群 5 例 (12%) に副作用 (SE) 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はなかったが、A 群 2 例 (肝酵素異常、血尿)、B 群 1 例 (皮疹) は副作用のため治療を中止した。何れも投与中止後速やかに改善した。MTX 10mg/m<sup>2</sup>/週投与は治療抵抗性の JIA に対し効果的な治療法であり、少なくとも 6 か月の短期間の投与においては安全な治療法であると述べている。

(N Engl J Med 326(16): 1043-9, 1992)

- \* PRCSG のガイドライン: 評価項目については以下の項目を標準化された記録表に記録し 12 か月で評価する; 腫脹関節 (0-3)、疼痛関節 (0-3)、可動域制限 (0-4)、リウマチ活動性 (リウマチ疹、腱滑膜炎、心炎、心膜炎、虹彩炎、筋炎、肝肥大、リンパ節腫大、脾腫、断続的な微熱、リウマトイド結節)、握力、無気力や朝のこわばり、活動性 (クラス I~IV)、歩行速度、X 線写真、バイタルサイン (身長、体重、体温、心拍数、呼吸数)、医師の評価、親の評価、患者の評価、臨床検査 (血算、尿検査、生化学検査、便潜血、抗核抗体、赤沈値、リウマチ因子)、視力検査、聴力検査。

(J Rheumatol 9(1):109-13, 1982)

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クロスオーバー比較試験を行った。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 か月後に 20mg/m<sup>2</sup> まで漸増した。試験は最初の 4 か月間 MTX 又はプラセボの治療を行い、2 か月間休薬した後もう一方の治療を 4 か月間行う方法を用いた。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)。また副作用 (SE) については悪心、上部消化管障害、口内炎、気分の変調、AST の上昇等が主なものであったが MTX 群とプラセボ群で差が無かった。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 EOA 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を述べている。

(Arthritis Rheum 43(8): 1849-57, 2000)

#### [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。レフルノミド (LEF)、MTX とともに 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。

(N Engl J Med 352(16):1655-66, 2005)

#### [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、皮下注又は筋注) を開始した JIA の患者 595 例を 6 か月間経過観察し、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) 又は高用量群 (30~40mg/m<sup>2</sup>/週; 40 例) に無作為に割り付け、さらに 6 か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 か月の投与が必要であると述べている。

(Arthritis Rheum 50(7):2191-201, 2004)

・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二重盲検 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。

(J Rheumatol 24(11):2230-2, 1997)

#### [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) 4~14 歳の小児 (ALL; 14 例、皮膚筋炎; 1 例) に対し MTX6.8~28.1mg/m<sup>2</sup> を経口投与した場合、12mg/m<sup>2</sup> 以上を

投与した患者では1.5 (±0.6) 時間から2.5 (±1.1) 時間へと吸収相が延長 (p < 0.05) し、吸収率も87%から51%へ低下した (p < 0.05) 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。

(Cancer Res 43(5): 2342-5, 1983)

・JIAにおける体内動態については、Ravelli AらやAlbertioni 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。他のNSAIDsとの併用に比べサリチル酸の併用投与は3時間後の血漿中濃度を高めた (平均値: 0.23対0.39 μM)。奏効例 (15例) と非奏効例 (7例) との間、及び血清トランスアミナーゼ上昇を呈した例 (15例) と呈しなかった例 (7例) との間でMTX投与量及び血漿中MTX濃度に差異は認めていない。

(J Rheumatol 20(9):1573-7, 1993)

- 3) JIA患者13例 (5~16歳) のMTX 0.14~0.24mg/kg (中央値0.21mg/kg) を単回経口投与し、MTX及びその代謝物7-OHMTXの体内動態を検討した。小児のMTXのAUCが成人よりも低いことから、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ともに変化することから説明できると考えられる。

(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) 又は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。その結果、7例中6例は複数のNSAIDの投与を受けており、NSAIDが同時投与された患者では、平均のMTX消失半減期に有意な延長が認められた (1.7±0.5 /時間 vs 1.2±0.1 /時間; p = 0.03)。しかしながらMTXのクリアランス (10.6±5.5 L/時間 vs 13.1±3.5 L/時間; p = 0.19)、AUC (2.1±1.0 μmol/L/時間 vs 1.5±0.6 μmol/L/時間; p = 0.08) 及び分布容積 (Vd) (23±6.2 vs 21.9 ±6.4 l; p = 0.53) に有意な変化は認めていない。これらの結果から著者は、NSAIDの量を増やす場合や、追加してNSAIDを加える場合にはMTXの量を減らす事も考慮するよう述べている。

(J Rheumatol 17(11): 1469-73, 1990)

・食事の影響についてPinkerton CRらやDupuis LLらが検討し、一部の小児には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 (15 mg/m<sup>2</sup>) の吸収に対する食事の影響を検討した。各患児にMTXを3回ずつ投与した。まず空腹時 (A) に、次にミルク中心食とともに (B)、最後にオレンジ中心食とともに (C) 投与した。それぞれの平均値はC<sub>max</sub> (A:0.91, B:0.55, C:0.71 μM)、T<sub>max</sub> (A:1.30, B:2.15, C:1.88 時間) AUC (A:2.18, B:1.56, C:1.91 μM 時/L) であった。ミルク食とともに投与すると、MTXの血中濃度が有意に低下 (p < 0.05) し、どちらの食事でもMTXの吸収に遅延がみられた。また、ミルク食摂取群における吸収相のAUCは絶食群に比べて有意に低値 (p < 0.05) であった。(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週間実施し、評価できた13名を対象に比較している。血液サンプルは経口後0、0.5、1、1.5、2、3、4、6時間に、静脈内投与では0、0.08、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6時間で採取している。平均の排出速度定数は食後服用、空腹時服用、静脈内投与でそれぞれ0.27±0.065、0.26±0.067、0.25±0.11 /時間であった。AUCもそれぞれ1.87±0.83、1.50±0.51、1.85±0.80 μmol/L・時間であり排泄速度定数、AUCに差は認められなかった。最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) につ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  $1.32 \pm 0.68$  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  $1.1 \pm 0.51$  で食後服用の  $0.88 \pm 0.35$  よりも高い結果 ( $p = 0.0211$ ) を報告している。

(J Rheumatol 22(8):1570-3, 1995)

・また、Bannwarth らは免疫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学的検討を報告している。

7) MTX 低用量 ( $\leq 10\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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% の吸収率 (absorbed averages) であった。MTX の血清アルブミンとの平均結合率は、42~57% 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。

(Therapie 52(2):129-32, 1997)

・Wallace CA らは MTX の血中濃度と毒性の関係について報告している。

8) JIA 患者 23 例 (4.3~18.8 歳) に MTX  $0.11 \sim 0.6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{週}$  を 1.6 年間 (中央値) 経口投与し、血中薬物濃度の測定及び臨床的観察により、安全かつ有効な投与量を検討した。併用薬剤は NSAID (イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセン、ピロキシカム、サリチル酸、スリンダク又はトルメチン)、スルファサラジン、ハイドロキシクロロキン又は PDN であった。7 例で血清トランスアミナーゼ値の軽度上昇が認められ、3 例で投薬を一時中断した他は中止及び減量せずに回復した。この 3 例も酵素値正常化の後、低用量で投薬を再開したが、問題なかった。血中薬物濃度に併用薬による影響は認められなかった。21 例で有意な症状の改善が認められた。MTX 投与量は  $0.6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{週}$  までなら安全であるとしている。

(Arthritis Rheum 32(6): 677-681, 1989)

#### [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 か月投与よりも、0、1、6 か月投与のほうが好ましい様であるとしている。

(Ann Rheum Dis 63(9):1128-30, 2004)

\*ACR30%改善：米国リウマチ学会の小児 30%改善率 (American College of Rheumatology Pediatric 30; ACR Pedi 30) で世界的に用いられている JIA 治療の改善評価。各々の患者において、以下の 6 項目のうち、3 項目以上で 30%以上の改善が認められた場合に ACR Pedi 30%以上の改善ありと判定される。同様に 50%以上、70%以上の改善を ACR50%改善、ACR70%改善とする。

(1) 医師による全般評価 (2) 親及び患児による全般評価 (3) 機能的な能力評価 (4) 活動性関節数 (5) 運動制限関節数 (6) ESR (赤血球沈降速度)

(①Arthritis Rheum 40(7):1202-9, 1997、②Ann Rheum Dis 57(1):38-41, 1998)

(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、コクラン Controlled Trials Register (CCTR) や MEDLINE で

無作為化比較試験に絞って検索し、レビューを行った。選択基準は、JIA 患者を対象にプラセボ又は標準的ケアと MTX 投与を比較している無作為化比較試験若しくは比較臨床試験とした。MTX 治療より JIA 患者の機能的な能力、可動域、クオリティオブライフ、全体的な満足や疼痛への影響について組織的レビューを行った。

このレビューでは JIA 患者を対象とした 2 試験 (①N Engl J Med. 326: 1043-9, 1992 及び②Arthritis Rheum., 43(8): 1849-57, 2000: 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) Giannini EH らは 3 つの無作為化プラセボ対照試験に登録された 520 例の JIA 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 (0.15-0.20 mg/kg/日) の効果と安全性をメタ解析で比較検討した。この結果、10MTX のみが評価項目である医師の総合評価、総合指数及び赤血球沈降速度でプラセボと比較して明らかな改善を示した。治療効果は全ての関節評価で 10MTX 群がもっとも大きな値を示した。短期的な安全性に関しては何れの投与群においても差は認められなかった。JIA 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 10mg/m<sup>2</sup>/週であると結論付けている。

(Semin Arthritis Rheum 23(1): 34-46, 1993)

- 3) Ravelli A らのレビューでは、JIA に対する MTX 療法について、投与量及び投与経路、毒性、治療開始時期、投与中止時期、各種発症時期の異なる JIA に対する MTX の有効性に差があるかどうか、JIA に対しても疾患修飾性薬剤として作用するかどうか、並びに MTX とその他の第二選択薬剤との併用意義について概説している。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は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。

(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) の 114 章には、MTX は関節炎治療の中心的役割を果たしており、多関節型 JIA 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、がん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 JIA 患児に投与された際の副作用を調べた結果、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、脱毛については 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 JIA 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。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)の15節96章には、小児の代表的な膠原病の発症率は JIA (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。JIA 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、皮膚炎及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、喫煙又はアルコール摂取等のリスク(副作用の頻度を増加させたり、重篤な副作用を誘発するおそれがある)は、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、腎機能及び肝機能検査、血清アルブミン濃度測定及び胸部 X 線撮影を行う。MTX の服用は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、JIA 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 JIA 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>/週の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) 小児科学 第3版(白木和夫、前川喜平 監修(2006年))の12章 膠原病・自己免疫疾患「若年性関節リウマチ」には

①従来からの治療: 臨床所見、関節所見、検査所見から診断が確定するまで1~2週間は要する。この間、NSAIDs (ナイキサン、フルピプロフェン、イブプロフェン) を用いる。鎮痛効果は得られることが多く、一部の例では関節炎そのものも鎮静化する。しかし多くの例では CRP や赤沈値など炎症マーカーの鎮静化はできない。炎症マーカーが陽性である例は、鎮痛に成功しても炎症が持続していると考えるべきであり、次のステップに移る。NSAIDs の効果がある例ではそのまま維持する。RF 陽性型、抗核抗体陽性型及び血清因子陰性型のうち多関節型の症例は、できるだけ早く MTX 少量パルス療法を開始する。小児では腎からの MTX 排泄が早いなど特有の薬物動態をとることから、欧米では JIA 治療として 10~15mg/m<sup>2</sup>/週を空腹時1回で投与する方法

が採用されている。しかしわが国では初期投与量は乳児-幼児期前半で 2 mg/週、幼児期後半で 2-4 mg/週、児童-生徒で 4-8 mg/週が一般的である。MTX は関節型 JIA の中核的治療法であるが、米国ではさらにヒドロキシクロロキンを、英国ではスルファサラジンを併用し、遅効性薬剤である MTX の作用を補完する。当初スタートした NSAID の効果が不十分であると判断された場合にも、MTX 少量パルス療法へ変更する。MTX の効果発現までには少なくとも 8 週間程度の期間が必要である。この期間を過ぎて効果が不十分と考えられた例では、スルファサラジンを併用する。主要施設へのアンケート調査によると、約 73% の例が MTX 併用療法により寛解に入る。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。また、即効性を期待して治療の初めから PSL 5-10 mg/日を加える方法も行われている (MAP 療法)。この方法では効果の発現は 2-4 週間と比較的早い。MTX 効果が認められる時期 (4-8 週間) になれば、PSL は漸減し維持量 (3-5 mg/日) とする。PSL による成長障害や骨粗鬆症などの副作用の心配は少なく、かえって炎症を十分に抑制するため骨・軟骨破壊は少ない。

②生物学的製剤導入による治療：小児期の慢性関節炎は、前述のように第一段階では NSAIDs を、第二段階で MTX 少量パルス療法及び NSAIDs や PSL との併用療法を用いることにより、少なくとも 70-75% の患児が寛解に入る時代になった。しかし依然として 25-30% の患児は第三段階の治療を必要としており、これらの不応例が生物学的製剤の適応となるであろう。今後期待される治療としては、すでに市販されたインフリキシマブ (抗 TNF  $\alpha$  単クローン抗体)、現在小児の治療が進行しているエタネルセプト (TNF  $\alpha$  レセプター) 及びトシリズマブなどが、小児についても導入される予定である。インフリキシマブは製剤の約 25% がマウス蛋白に由来し、このため小児ではアナフィラキシーが憂慮される。成人でのアナフィラキシーは稀であるとされており、今後の検討が必要である。エタネルセプト (週 2 回の自己注射) は、MTX 少量パルス療法不応の関節型症例について現在治療が進行中であるが、少なくとも 80% 以上の例で著効をみている。現時点ではもっとも有望な薬剤である。以上より、関節型 JIA は全体の約 95% は治療可能な疾患になったといえる、と記されている (森)。

5) 標準小児科学 (森川昭廣、内田聖 編集 2001 年) では、JIA の薬物療法では、少関節型にはアスピリンや他の非ステロイド系抗炎症薬を投与する。多関節型や全身型には、MTX 内服を追加する必要があることが多い、と記載されている。

#### (5) 学会又は組織機構の診療ガイドラインへの記載状況

JIA (JRA) に MTX を使用する治療ガイドラインについては、2007 年 8 月、日本小児リウマチ学会より「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き (2007 年)」が公表されているが、現在本検討会議と並行して、メトトレキサートの適正使用に必要な事項をさらに詳しくまとめた改訂版の検討が進められているところである。

また、海外のガイドラインでは、NICE が JIA 治療における Etanercept 使用のガイドラインを出しており、この中で MTX 治療の位置付けについて以下のように述べている。

JIA の治療には NSAIDs や DMARDs が使用される。DMARDs として使用される薬剤は主に MTX である。MTX は多関節型の JIA に対して約 85% の効果が期待できるのでまず最初に使用される薬剤であり、少なくとも 3 か月間 MTX を 20mg/m<sup>2</sup>/週 (明らかな副作用が認められない最大量) で治療を行っても効果が得られない場合に生物学的製剤である Etanercept を使用する。

#### 4. 国内での使用実態

2000 年に行われた小児リウマチ専門 8 施設へのアンケート調査 (対象症例 70 例 (男:女=19:51)、発症年齢



平均6.9歳、罹病期間 平均8.2年、MTX 治療開始年齢 平均13.2歳)では、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。しかもMTXの継続使用は1-3年が25%、3年以上が61%に及んでおり、約80%が長期使用に充分対応できていた(第44回日本リウマチ学会抄録)。

また、本報告書作成のために行ったJIA68例の使用実態調査(男:女=9:59)の結果では、MTXの体表面積当たりの1週間投与量は最低3.12 mg/m<sup>2</sup>、最高17.26 mg/m<sup>2</sup>、中央値7.19 mg/m<sup>2</sup>、平均8.73±3.72 mg/m<sup>2</sup>、絶対量では最低2mg/週、最高20mg/週、中央値7.5mg/週、平均8.37±3.70mg/週で、本邦成人の最大規定量の8mg/週を超えた量を使用している症例は26/68例(38.2%)も認められた。MTXの投与期間は最短3か月、最長20年7か月、中央値8年、平均5.11±4.12年で、有害事象は10例(14.7%)で認められ、嘔気・嘔吐4例、下痢1例、頭痛1例、倦怠感1例、水痘感染の併発1例、関節炎の増悪1例、十二指腸潰瘍1例(主治医からNSAID増量後症状増悪したことより因果関係が薄いとコメントあり)と十二指腸潰瘍例以外は非重篤であり、いずれも速やかに軽快している。週当たりの投与回数は1回18例、2回50例、平均1.74±0.44回で3回以上に分割して投与されている症例はなかった。

## 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、ガイドライン等における本剤の記載は多く存在しており、多くの報告では奏効率を70-90%としている。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もすでに実証されている。

米国やドイツでは効能・効果が「多関節型若年性特発性関節炎」とされており、教科書的にも「多関節型若年性特発性関節炎」についての有効性についてのみ記載されているものもあるが、全身型や小関節型においても有効であるとの報告もある。また、フランスでは「多関節型」に適応が制限されていないこと、英国においてはMTX製剤に直接の承認は与えられていないが、NICEが出している若年性特発性関節炎治療におけるEtanercept使用のガイドラインの中で、現在最も強力な治療手段である生物学的製剤を使用する前提はMTXによる治療で効果が得られない場合とされており、特に多関節型に対象が限られてはいない。また我が国のガイドラインにも「全身型においても関節炎症状のみが主病態と考えられる場合は投与を行う。」とされていることから、我が国における効能・効果は「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」とすることが適当であると判断した。

以上のことから我が国で承認するに足るエビデンスは十分にあると考えられる。

## 6. 安全性の総合評価

対象とする年齢の小児のPKデータから、経口投与によりC<sub>max</sub>は0.4-1.0μM/Lの値が報告されておりMTXの毒性域である0.1μM/L以上の濃度となるが、T<sub>max</sub>は1-2時間で得られ、T<sub>1/2</sub>は1-2時間であることから速やかに毒性域濃度を脱する。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、副反応及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。MTX投与において注意すべき事として、NASIDと併用する場合には吸収の遅延、C<sub>max</sub>及びAUCの増加等も認められるとの報告があるため慎重に行う必要があるが、この点についてはすでに我が国の添付文書でも注意喚起されている。

JIA治療に対するMTXの副作用についてはNelson Textbook of Pediatrics 第17版(2004年)に以下のように総括されている。MTX投与は小児の忍容性が高く、投与が低用量であるため、がん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名のJIA患児に投与された際の副作用を調べた

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、脱毛については 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 JIA 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が、本剤と直接の関係は否定できないかもしれない。

本邦での、リウマトレックスカプセル 2mg による成人 RA 治療の再審査結果 (2006 年 12 月 26 日付) では、安全性評価対象症例 3,839 例における副作用発現率は 18.62%で、器官別大分類毎の副作用発現率は「肝臓・胆管系障害」5.37% (206 例) が最も高く、ついで「消化管障害」4.74% (182 例)、「一般的全身障害」2.27% (87 例) の順となっており、重篤化が懸念される「呼吸器系障害」は 1.48% (57 例)、「白血球・網内系障害」は 1.38% (53 例) であったとされる。Nelson Textbook of Pediatrics の副作用頻度に比べると、消化器系及び肝機能の頻度が低いが、この調査で投与量が明確な患者の平均 MTX 投与量は 6mg/週以下 (分割投与) が 97.77% (1,712/1,751) を占めており、体表面積あたりの投与量が小児に比べてはるかに少ないことが起因しているのではないかと推測される。重篤なより懸念される副作用である白血球減少症、間質性肺炎については、この成人 RA の国内調査と比べて Nelson Textbook of Pediatrics の小児における頻度がむしろ低い結果となっている。

今回行った使用実態調査では、有害事象は 10 例 (14.7%) で認められ、嘔気・嘔吐 4 例、下痢 1 例、頭痛 1 例、倦怠感 1 例、水痘感染の併発 1 例、関節炎の増悪 1 例、十二指腸潰瘍 1 例 (主治医のコメントによると NSAID 増量後に発現し、本剤との因果関係は薄いとのコメントあり) と十二指腸潰瘍以外は非重篤であり、いずれも速やかに軽快しており、安全性上に大きな問題はないと判断された。

これら調査結果と、添付文書・文献・教科書等に掲載された副作用について総合的に判断すると、国内外で安全性プロフィールに特記すべき違いは明らかではなく、本邦小児に対して承認を行う上での安全性上の問題はないと判断した。

## 7. 用法・用量の妥当性

小児については、欧米では 3 の (1) で述べたとおり、10mg/m<sup>2</sup>/週を初回投与量とし、20mg/m<sup>2</sup>/週または 30mg/m<sup>2</sup>/週を最大とすることが一般的である。国内における小児の用法・用量については、4 で述べたとおりであって、4mg/m<sup>2</sup>/週から欧米の一般的な初回量である 10mg/m<sup>2</sup>/週の間で多くの症例が投与されている。また、MTX は用量依存的に効果が現れる薬剤であるが、用量依存的に現れる肝機能障害、粘膜障害や骨髄抑制等の副作用もあること、発育の程度により MTX の排泄速度に差異が認められることなどから、国内において用量を設定するには、実態を踏まえ、4 mg/m<sup>2</sup>/週~10 mg/m<sup>2</sup>/週と幅をもって示すとともに、適宜増減を設定することが望ましい。

最大量については一義的に量を定めるような要因は明確ではないが、使用実態調査の最大量が 17 mg/m<sup>2</sup>/週であること、米国において 20 mg/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ないとされていること等は重要な情報である。

また、用法については、海外においては週 1 回投与が一般的であるが、国内の使用実態調査の結果では、週 2 回の分割投与が行われている実態があること、小児においては、成人と比べて自己管理が難しいことから、服薬コンプライアンスを向上させることも重要であり、1 週あたりの投与回数を検討する必要があること、国内成人 RA に対する用法は 3 回分割投与であることなどから、週 1 回又は 2~3 回の分割投与と設定することが適切であると考える。

なお、我が国での MTX の成人 RA における用法・用量は、1 週間単位の投与量を 6mg とし 12 時間毎に 3 回に

分けて服用するのが基本とし、8mg を上限としている。欧米では7.5mg/週から開始し、20mg/週を最大とすることが一般的である。国内においても、リウマトレックスカプセル 2mg の成人 RA 治療の再審査結果では、6mg/週以下の症例が98%と報告されているが、エンブレルの全例調査の中間解析(2007年6月)では併用されたMTXの用量は、8mg/週以上が38.8%、10mg/週以上が5.7%と報告されている。また、日本リウマチ財団の調査(2000年)でも39.8%の医師が8mg/週を超える用量の必要性を訴えている。このような現状を踏まえ、本剤を製造販売している企業は、成人の用法・用量を再検討するとしており、現在の成人の用法・用量と今回の小児の提案は必ずしも整合しないが、今後とも小児を含め新たなデータ等に基づき用法・用量を適時適切に見直すこととし、現段階においては上記の提案が最も適当であると考えらる。

また、本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の10歳台半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意することが必要であると考えらる。

#### 8. 国内使用実態調査の必要性

総合的に鑑みて、海外での使用実績及び十分な有効性・安全性のエビデンスも整っており、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し本報告書に反映させている。

資料2

MTXのJIA適応追加の流れ

第4回小児薬物療法検討会議（平成19年6月13日開催）

- ・メトトレキサートの報告書について検討開始。



第5回小児薬物療法検討会議（平成20年2月8日開催）

- ・メトトレキサートの報告書について、薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第9項に基づき、同目的での使用に係る承認事項の一部変更を行うべきであるとの結論



薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会（平成20年2月22日開催）

- ・第5回小児薬物療法検討会議で出された当該報告書を事前評価し、メトトレキサートの当該目的での使用に関する承認事項の一部変更に係る根拠として了承。



薬食審査発第0330002号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成20年3月30日付）

- ・「薬事・食品衛生審議会ですべて事前評価を受けたメトトレキサートの小児薬物療法に関する承認申請について」を發出



メトトレキサートの添付文書改訂（平成20年9月24日付）

- ・メトトレキサート製剤の若年性特発性関節炎における効能追加が添付文書に記載されることになり、正式に承認。