

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-③-12
	成分名 (一般名)	メトトレキサート
	販売名	リウマトレックスカプセル 2 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B（ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。）にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常，1週間単位の投与量をメトトレキサート（以下，MTX）として4～8 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。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	□小児に関する要望 (特記事項等)
	希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	該当しない。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発)なし (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」の該当性(該当するものにチェックし、	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 乾癬は皮膚と関節に炎症を繰り返す慢性疾患であり、QOLに大きな影響を及ぼす。おびただしい落屑、見た目の悪さからくる身体的・精神的影響に加え、乾癬性関節炎を合併すると関節破壊や変形により運動機能障害が生じる。 現在、乾癬で指定難病となっているのは汎発性膿疱性乾癬のみであるが、皮膚と関節両者において著しいQOL低下をもたらす重症乾癬性関節炎においても、その承認を求めるべく申請がなされている。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない	

<p>分類した根拠について記載する。）</p>	<p>□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>中等度～重症の乾癬は、一般に外用療法に加え、シクロスポリンやエトレチナートなどの内服療法、そして紫外線療法によって治療される。英米で使用される全身治療薬ではMTXが最多を占め、乾癬の内服療法としては第一選択治療に位置づけられているが、国内では乾癬治療薬としての保険適用がない。このような背景から、MTXがわが国の乾癬内服治療に占める割合は数%にとどまるが、高価な生物学的製剤が続々と台頭する一方で、MTXのように安価でかつ確実な効果が期待できる全身治療薬が承認薬として求められているのも事実である。</p> <p>また、インフリキシマブやアダリムマブなどの抗TNF<math>\alpha</math>抗体製剤では、リウマチ領域で頻用されるMTXとの併用によって、より強い効果発現が期待できるだけでなく、中和抗体産生等による生物学的製剤の効果減弱を防止しうる可能性も指摘されている。</p>
<p>備考</p>	<p>国内におけるMTX使用実態について、日本皮膚科学会では全国500施設を超える生物学的製剤使用承認施設において、MTXの使用例、使用方法、副作用発現状況などについてアンケート調査を実施した。その結果、乾癬や乾癬性関節炎の患者に対し、MTXはその使用が有用と判断される様々な状況下で処方されている実態が明らかになった<sup>企業2</sup>。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名) RHEUMATREX® (METHOTREXATE SODIUM TABLETS) (DAVA PHARMS INC)</p> <p>効能・効果 乾癬</p> <p>メトトレキサートは、他の治療で効果不十分な重度、難治性、日常生活に支障をきたすような乾癬の症状の改善に対して適応される。なお、生検および/または皮膚科医の診察に</p>

			より診断が確定された場合に限る。
		用法・用量	<p>乾癬：推奨される投与開始スケジュール</p> <p>1. 週1回経口，筋注，静注投与： 10～25 mg/週を十分な効果が得られるまで投与する。</p> <p>2. 分割経口投与： 2.5 mgを12時間間隔で3回投与する。それぞれのスケジュールにおける用量は最適な臨床効果が得られるまで徐々に調整してもよい。ただし，通常は30 mg/週を超えるべきではない。</p> <p>一旦最適な臨床効果が得られたら，投与量は可能な限り減量し，可能な限り休薬期間を長く取ること。可能な場合は，メトトレキサートを従来の標準的な局所療法に戻すことが推奨される。</p>
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Maxtrex Tablets 2.5 mg (Pfizer Limited)
		効能・効果	メトトレキサートは，他の治療で効果が認められない重度でコントロール不良の乾癬に対して適応される。
		用法・用量	<p><b>乾癬に対する用法・用量：</b></p> <p>重度の乾癬の治療として，週に1回10～25 mgの経口投与が推奨される。</p> <p>用量は患者の反応と血液毒性を考慮し調節する。処方者は，患者の投薬日を記録しておくことよい。</p>
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Lantarel® 2.5 mg, Lantarel® 7.5 mg, Lantarel® 10 mg (PFIZER PHARMA GmbH)
		効能・効果	重度の尋常性乾癬，特にプラークを形成している場合や，通常の治療法で十分な効果が得られない乾癬性関節症
		用法・用量	<p><b>重度の尋常性乾癬と乾癬性関節症</b></p> <p>推奨開始用量（成人の標準体重を70 kgと換算）：起こり得る有害反応を評価するため，2～2.5 mgを1回試験的に投与することが推奨される。Lantarelは経口投与である。</p> <p>もし検査値の変動がなければ，翌週におよそ</p>

		7.5 mgまで増量する。 その後、最適な治療効果が得られるまで、検査値をモニタリングしながら徐々に（1週間に5～7.5 mg ずつ）増量する。通常、 <u>1週間の投与量は30 mg</u> を超えるべきではない。望ましい治療効果が得られた後は、可能な限り個々の患者に応じて効果が得られる最少の維持用量まで徐々に減量すべきである。
	備考	
仏国	販売名（企業名）	NOVATREX 2.5 mg, tablets (PFIZER HOLDING FRANCE)
	効能・効果	乾癬（成人）： <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 従来の治療法（PUVA治療，レチノイド）で効果が認められない広範囲の尋常性乾癬</li> <li>✓ 乾癬性紅皮症</li> <li>✓ 汎発性膿疱性乾癬</li> </ul> 長期投与時の安全性は不明であることから、50歳より若い患者への使用は慎重に検討しなくてはならない。
	用法・用量	1/ 皮膚科 7.5 ～25 mg/週（すなわち3～10錠/週）を1回投与する。
	備考	
加国	販売名（企業名）	METHOTREXATE (Methotrexate Tablets USP) (Pfizer Canada Inc.)
	効能・効果	標準療法で効果が得られない場合、以下の疾患においてDMARDとしてメトトレキサートを使用する <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重度で日常生活に支障をきたす乾癬／乾癬性関節炎</li> </ul> メトトレキサートの投与は、他の治療で効果不十分の場合な重度，難治性，日常生活に支障をきたすような乾癬に制限されるべきであり，皮膚科医の診察により診断が確定された場合に限る。
	用法・用量	<b>乾癬</b> 推奨される投与開始スケジュール <ul style="list-style-type: none"> <li>● 週1回経口，筋注，静注投与：10～25 mg/</li> </ul>

			<p>週を十分な効果が得られるまで投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 分割経口投与：2.5 mgを12時間間隔で3回投与する。</li> </ul> <p>それぞれのスケジュールにおける用量は最適な臨床効果が得られるまで徐々に調整してもよい。ただし、通常は30 mg/週を超えるべきではない。</p> <p>一旦最適な臨床効果が得られたら、投与量は可能な限り減量し、可能な限り休薬期間を長く取ること。可能な場合は、メトトレキサートを従来の標準的な局所療法に戻すことが推奨される。</p>
		備考	
豪国	販売名（企業名）	Methoblastin® tablets 2.5 mg and 10 mg (Pfizer Australia Pty Ltd)	
	効能・効果	<p><b>乾癬に対する化学療法</b></p> <p>Methoblastin の使用にあたっては、高いリスクがあるため、他の治療で効果不十分の場合な重度、難治性、日常生活に支障をきたすような乾癬の症状の改善に対して適応される。なお、生検および／または皮膚科医の診察により診断が確定された場合に限る。</p>	
	用法・用量	<p><b>乾癬に対する化学療法</b></p> <p>患者はリスクに対して十分に説明を受け、常に医師の管理下に置かれるべきである。</p> <p>メトトレキサートの投与前、投与中（定期的におよび休薬後に投与再開する前には、病歴、身体的検査、臨床検査値（全血算、尿検査、血清中クレアチニン、肝機能検査、必要に応じて肝生検）により、腎機能、肝機能、血液成分に関する評価をすべきである。メトトレキサートの投与中および投与後少なくとも12週間は、妊娠を避けるため適切な処置を取るべきである。</p> <p>一般的に以下の3つの投与方法がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 週1回の大量経口投与</li> <li>2. 36時間にわたる間欠的分割経口投与</li> <li>3. 休薬期間を含む連日経口投与</li> </ol>	

		<p>全ての投与方法は継続的に個々の患者に合わせておくべきである。下記の投与量は体重70 kgの平均的な成人として換算している。患者の体質、特異性を確認するため、治療開始前に、1週間の試験的投与を行うことが推奨される。</p> <p><u>推奨開始用量</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 週1回経口投与：10～25 mg/週を十分な効果が得られるまで投与する。この投与方法では、通常50 mg/週を超えるべきではない。</li> <li>2. 分割経口投与：毎週2.5 mgを12時間間隔で3回投与、または8時間間隔で4回投与する。この投与方法では、通常30 mg/週を超えるべきではない。</li> <li>3. 連日経口投与：2.5 mgを5日間投与し、その後少なくとも2日間休薬する。この投与方法では、6 mg/日を超えるべきではない。</li> </ol> <p>それぞれの投与方法における投与量は、最適な臨床効果が得られるように徐々に調整してもよいが、上述した最大投与量を超えないこと。一旦最適な臨床効果が得られたら、投与量は可能な限り減量し、可能な限り休薬期間を長く取ること。可能な場合は、メトトレキサートを従来の標準的な局所療法に戻すことが推奨される。</p>
	備考	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国</p>	<p>ガイドライン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のあ</p>	

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

#### ＜海外における臨床試験等＞

乾癬および関節症性乾癬に対するメトトレキサート(MTX)の無作為化試験(RCT)の文献を検索した。

データベース：OVID MEDLINE(R)1946-present & OVID MEDLINE(R)In-Process

検索日：2014年10月29日

検索式

1. ((methotrexate or MTX) and (psoriasis or psoriatic)).af. 938報

2. limit 1 to randomized controlled trial 39報

選定文献：39報から尋常性乾癬4報，関節症性乾癬5報を選定した。総説・解説，小児の報告，主に他剤を評価した文献は除外した。

### 1) 尋常性乾癬の要旨 (Table 1)

#### 全身性尋常性乾癬に対するMTXを週1回と連日経口投与の比較：無作為化対照比較試験<sup>学会2</sup>

**[目的]**全身性尋常性乾癬患者を対象としてMTXの有効性および毒性を週1回投与と連日投与で比較した。

**[方法]**全身性尋常性乾癬患者にMTX 2.5 mg/日（6日間）（第1群，101例）または15 mg/週（分3，8時間毎）（第2群，101例）を経口投与した。全血球数，肝機能検査，血中尿素窒素（BUN），血清クレアチニン値，尿検査，乾癬部位の面積，重症度指数（PASI）スコアを投与前と投与後（投与後2，4週間目，以降は月1回で計4ヵ月間）に測定した。臨床効果については，PASIスコアの改善率が75%超を著効，25%～75%を有効，25%未満を無効と分類した。

**[結果]**治療効果では，著効は第1群の60例および第2群の81例（ $P=0.001$ ），有効は各々19例および14例，無効は各々22例および6例で認められた。一過性の肝酵素値上昇は第1群の45例および第2群の33例で認められた（ $P=0.11$ ）。嘔気，頭痛，疲労，および胃腸障害は第1群の4例および第2群の30例で認められた（ $P=0.0001$ ）。

**[結論]**MTXが連日投与された患者は，嘔気，嘔吐，頭痛，疲労がより少なかった。一方，MTXが週1回投与された患者は，肝酵素異常がより少なく，臨床効果がより高かった。

#### 重度尋常性乾癬成人患者における10 mgと25 mgの2つの固定用量のメトトレキサート週1回全身性経口投与の有効性と安全性：前向き無作為二重盲検用量範囲探索試験<sup>学会3</sup>

**[背景]**乾癬治療に一般的に使用される全身薬はシクロスポリン，アシトレチン，ヒドロキシウレア，生物学的製剤である。しかし，生物学的製剤が開発されても，MTXはなおも重度乾癬の「ゴールドスタンダード」薬である。乾癬に対するMTXの最適用量に関してはコンセンサスが得られておらず，皮膚学者による処方パターンは多様であり，効果も様々で，効果が遅延することがある。

**[目的]**重度尋常性乾癬治療における，MTXの最も効果的で副作用が容認できる固定週1回経口投与用量を明らかにする試験を行った。

**[方法]**重度の慢性尋常性乾癬，男女患者（18～62歳）60例を対象に，前向き無作為二重盲検並行群間用量範囲探索試験を行った。患者を無作為にA群（MTX 10 mgを週1回投与）またはB群（MTX 25 mgを週1回投与）に分けた。ベースラインから第12週までの乾癬範囲・重症指数（PASI）の変化を主要転帰とした。

**[結果]**患者 60 例中 51 例 (85%) は 12 週間の試験を完了した。試験終了時、ベースラインから PASI が 75% 低下した (PASI75) 患者は、MTX 25 mg 投与群の 24 例 (92.3%) に対し、MTX 10 mg 投与群では 18 例 (72%) だった ( $p>0.05$ )。PASI75 が得られるまでの平均週数は、MTX 25 mg 群 ( $7.92\pm 1.91$ ) の方が 10 mg 投与群 ( $9.47\pm 2.29$ ) より有意に短く ( $p<0.05$ )、試験期間の 12 週間以内に PASI が 100% 低下した患者は、MTX 25 mg 群では 20 例 (69%) だったのに対し、MTX 10 mg 群では 9 例 (30%) だった ( $p<0.01$ )。有害事象は一般的に軽度で、試験終了患者 51 例中 43.1% で認められた。10 mg 群では重篤度が低かったが、両群の有害事象頻度に有意差はなかった。

**[結論]**MTX 25 mg 週 1 回投与は重度乾癬治療の単剤療法として非常に有効性が高い。MTX 10 mg 週 1 回投与は高用量より比較的安全性が高いが、作用の発現は遅く、有効性も低い。

### 中等度～重度慢性尋常性乾癬におけるフマル酸と MTX の比較:多施設前向き無作為化比較臨床試験<sup>学会4</sup>

**[目的]**中等度～重度慢性尋常性乾癬において、フマル酸と MTX の有効性および有害事象を比較する無作為化比較試験を施行した。

**[方法]**60 例を対象に、経口 MTX (開始用量: 5mg/週, その後 MTX 治療: 15 mg/週) 群または経口フマル酸 (30～120 mg) 群に無作為に割り付け、16 週にわたり投与し、4 週追跡した。主要評価項目は、12 週後の乾癬面積および重症度指数 (PASI) の変化とした。

**[結果]**主要評価項目の解析対象は、MTX 群 25 例、フマル酸群 26 例であった。12 週後の PASI の変化は、MTX 群は  $14.5\pm 3.0\rightarrow 6.7\pm 4.5$ 、フマル酸群は  $18.1\pm 7.0\rightarrow 10.5\pm 6.7$  で、ベースライン値を調整後の絶対差は 1.4 であった (95% 信頼区間  $-2.0\sim 4.7$ ,  $p=0.417$ )。16 週後の部分寛解率 (PASI の 75% 以上の低下) および完全寛解率 (PASI の 90% 以上の低下) に有意な群間差はなかった。有害事象の発現に有意差はなかったが ( $p=0.236$ )、顔面紅潮はフマル酸群で多く (13 例対 2 例,  $p=0.002$ )、インフルエンザ様症状は MTX 群で多かった (1 例対 7 例,  $p=0.050$ )。

**[結論]**中等度～重度尋常性乾癬患者において、フマル酸と MTX の有効性は同等であった。

### 中等症ないし重症の慢性尋常性乾癬の治療における MTX とシクロスポリンの比較<sup>学会5</sup>

**[要旨]**中等症ないし重症の慢性斑状乾癬患者に対して MTX (44 例; 平均 41.6 歳) またはシクロスポリン (44 例; 平均 38.3 歳) を無作為に 16 週間投与し、投与後 36 週間経過観察して効果を比較した。MTX 開始用量: 15 mg/週 (12 時間毎 3 分割), その後漸増し MTX 治療用量: 22.5 mg/週 (4 週後) であった。16 週投与後にそれぞれの群で 43 例および 42 例の効果を評価すると、両群とも乾癬面積-重症度指数平均スコアが同程度低下し、群間に有意差はなかった。医師による乾癬程度の総合評価、緩解率および緩解までの期間、および QOL も同等であった。MTX 群で 12 例が肝酵素上昇のために治療を中止した。その他の副作用のうち、嘔気は MTX 群で多く発現したが、頭痛、筋肉痛、知覚異常の発現はシクロスポリン群の方が多かった。

**Table 1. 外国 無作為化試験；尋常性乾癬に対する MTX による臨床試験**

文献 No	対象患者・疾患	MTX, 比較対照群の用法・用量	併用薬	有効性・安全性
<b>尋常性乾癬</b>				
学会 2	15-77 歳, 男性・女性, 全身性尋常性乾癬, 第 1 群; 101 例, 第 2 群; 101 例	第 1 群; MTX; 2.5mg/日 (6 日間), 第 2 群; MTX; 15mg/週 (分 3, 8 時間毎), po	—	有効性: 著効: 第 1 群 (MTX 連日投与) 60/101 例, 第 2 群 (分 3, 8 時間毎) 81/101 例, (p=0.001)。安全性: 肝酵素異常は第 1 群で 45/101 例, 第 2 群 33/101 例 (p=0.11)。
学会 3	18-62 歳, 男性・女性, 重度の尋常性乾癬 MTX; 10 mg/週, 30 例, MTX; 25 mg/週, 30 例	MTX; 10 mg/週, MTX; 25 mg/週, 週 1 回, po	—	有効性: PASI 75 は MTX25 mg 群 24/30 例 (92.3%), 10 mg 群 18/30 例 (72%) であった (P<0.05)。MTX10mg 週 1 回投与は高用量より比較的安全性が高いが, 作用の発現は遅く, 有効性も低い。
学会 4	18 歳以上, 男性・女性, 中等度～重度の慢性尋常性乾癬 MTX: 27 例 フマル酸: 27 例	MTX 開始: 5 mg/週 その後 MTX 治療: 15 mg/週 (分 3, 12 時間毎), フマル酸: 30～120 mg, po, 16 週間	—	中等度～重度尋常性乾癬患者において, フマル酸と MTX の有効性は同等であった。
学会 5	18 歳以上, 男性・女性, 中等度～重度の慢性尋常性乾癬, MTX: 43 例, CyA: 42 例	MTX 開始: 15 mg/週 (分 3, 12 時間毎) その後 MTX 治療: 22.5 mg/週 (4 週後), CyA; 3 mg/kg/日	—	両群とも乾癬面積—重症度指数平均スコアが同程度低下し, 群間に有意差はなかった。

MTX=メトトレキサート; CyA=シクロスポリン; po=経口投与

## 2) 関節症性乾癬の要旨 (Table 2)

### ・乾癬性関節炎患者における MTX の無作為化プラセボ対照試験<sup>学会6</sup>

**[方法]** 乾癬性関節炎患者 221 例を対象として MTX [開始用量: 7.5 mg/週, 10 mg/週 (4 週後) その後 MTX 治療用量: 15 mg/週 (8 週後)] をプラセボと比較する 6 ヶ月間二重盲検ランダム化比較試験を実施した。

**[結果]** MTX 群 109 例およびプラセボ群 112 例の平均年齢 (標準偏差) は 46(13) および 51(11) 歳, 女性/男性数は 53/56 および 44/68 例, 追跡不能例は 21 および 23 例, 治療中止例は 14 および 12 例であった。MTX は 6 ヶ月時点, 皮膚スコアの低下がみられた (P=0.02)。

・乾癬性関節炎に対するMTX療法<sup>学会7</sup>

[要旨]乾癬性関節炎患者 21 例（29 歳以上 62 歳以下）を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を施行した。患者にはプラセボまたは MTX[開始用量: 25 mg/14 日, その後 MTX 治療用量（25 mg/10 日, 静注または筋注）]を 12 ヶ月にわたり投与した。MTX 投与群では皮膚症状および関節症状の改善において優れた効果が認められた。副作用は, 食欲不振, 嘔気・悪心, 皮膚熱感, 口内潰瘍, 脱毛および白血球減少などであった。従来の治療法で無効の患者に対しても MTX 療法は有効であると思われた。

・関節症乾癬に対する低用量MTXパルス療法のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>学会8</sup>

関節症乾癬の患者37例を対象とした12週間, 経口投与MTXパルス療法, プラセボ対照二重盲検試験を実施した。MTXの投与量は7.5~15 mg/週（2.5~5 mgを12時間ごとに3回/週）とした。治験医師の評価によると, MTX投与群の関節症および皮膚症状はplaceboに比べて改善した。MTX群では血清中総ビリルビン値が軽度上昇したが, 副作用による投薬中止例はなかった。

関節症性乾癬に対する MTX+ alefacept, MTX+ infliximab の併用投与は MTX 単独投与より有効であったと報告されている<sup>学会9,10</sup>。

Table 2. 外国 無作為化試験；関節症性乾癬に対する MTX による臨床試験

文献 No	対象患者・疾患	MTX, 比較対照群の用法・用量	併用薬	有効性・安全性
<b>関節症性乾癬 (PsA)</b>				
学会 6	18 歳以上 男性・女性, 関節症性乾癬 MTX:109 例, placebo:112 例	MTX 開始: 7.5 mg/週, 10 mg/週 (4 週後), MTX:15 mg/週 (8 週後), Placebo: 6 ヶ月間	FA, NSAIDs	有効性: 6 ヶ月時点における MTX 群の皮膚スコアは placebo 群に比べて低下した p=0.02). 副作用: 悪心・嘔吐は MTX 群 38/109 例, Placebo 群 16/112 例. 気道乾癬は MTX 群 31/109 例, Placebo 群 25/112 例など.
学会 7	18 歳以上 男性・女性, 関節症性乾癬, 21 例	MTX 開始:25 mg/14 日 → MTX: 25 mg/10 日, iv, im, 1~12 ヶ月間	—	有効性: MTX 投与群では皮膚症状および関節症状の改善. 副作用: 食欲不振, 嘔気・悪心, 皮膚熱感, 口内潰瘍, 脱毛, 白血球減少
学会 8	20-80 歳, 男性・女性, 関	MTX 開始: 7.5 mg/	NSAIDs	有効性: 治験医師の評価,

	節症性乾癬 MTX:16例, placebo:21例	週(3分割, 12時間毎)→6週後, MTX治療:15mg/週 (3分割, 12時間毎), po, 12週間		MTX投与群の関節症および皮膚症状はplaceboに比べて改善した。 安全性: MTX群の血清総ビリルビンは軽度上昇(p=0.043)。MTX副作用による投薬中止例はなかった。
学会9	18-70歳 男性・女性, 関節症性乾癬 MTX+alefacept:123例, MTX+placebo:62例,	MTX:10-25mg/週+ alefacept 15mg群, MTX:10-25mg/週+ placebo群, 24週間	ステロイド <sup>o</sup> , FA, NSAIDs	ACR20有効率; MTX+ アレファセプト群 54%, MTX+placebo群 23%, (p<0.001). 安全性: MTX+ アレファセプトでは投与中止2例(関節症状の悪化1例, ALT/ASTの増加1例)
学会10	18以上 男性・女性, 関節症性乾癬, MTX投与経験のない患者 IFX+MTX:56例, MTX :54例,	併用群, IFX 5mg/kg iv + MTX 15mg/週. 単独群, MTX 15mg/週.	IFX	・ACR20, PASI75改善率; IFX+MTX併用群はMTX単独群に比べて有意に改善した。 ・薬物との関連性を否定できない有害事象: IFX+MTX併用群は26/57例(45.6%), MTX単独群で13/54例(24.1%)。

MTX=メトトレキサート; po=経口投与; iv=静脈内投与; im=筋肉内投与; IFX=インフリキシマブ<sup>o</sup>; FA=葉酸; NSAIDs=非ステロイド性抗炎症薬;

### <日本における臨床試験等\* >

MTXにより乾癬を治療した国内文献を検索した。ICH-GCP 準拠した臨床試験はなかった。

データベース: 医薬品情報データベース

検索日: 2014年10月30日

検索式: (methotrexate+MTX+メトトレキサート+メソトレキセート) \*乾癬

検索結果: 307報, その内38報をMTXの有効性・安全性の評価に使用した。総説・解説, 小児の報告, MTXの投与量が明記されていない文献は除外した。

### 概要:

国内で実施された乾癬に対して MTX を投与した場合の有効性および安全性をまとめ

Table 3 に、詳細は Table 4 に示した。対象疾患の患者数は、尋常性乾癬；36 例，関節症性乾癬；26 例，膿疱性乾癬；8 例，および乾癬性紅皮症；2 例であり合計 72 例であった。対象疾患の患者の性別は男性；56 例（77.8%），女性；16 例（22.2%）で男性が多い。年齢は 16 歳から 78 歳であった。通常，乾癬の臨床症状については皮膚症状が先行し，近医の皮膚科に通院して外用剤（非ステロイド抗炎症，副腎皮質ステロイドホルモンの外用剤）による治療を受ける場合が多い。中等度から重度の乾癬治療は，全身性の薬剤（非ステロイド抗炎症剤，副腎皮質ホルモン剤，シクロスポリン（CyA），ビタミン D<sub>3</sub> 剤，モノクロナール抗体：インフリキシマブ，アダリムマブ等）と MTX とが併用投与されていた。MTX の 1 週間あたりの投与量（開始時～治療用量）は 1.25 mg～16 mg/週であった。投与経路は多くの症例が経口投与であったが，非経口投与例も少数あった。乾癬治療の目標は炎症を速やかに収束させ，皮疹の面積を減少させ，長期間の寛解を維持することにある。乾癬に対する MTX+併用薬での皮膚・関節症状の改善は 93.1%であった。MTX の副作用として，嘔気，食欲不振，頭痛，胃腸障害，口内炎，倦怠感，白血球減少，肝機能悪化，器質性肺炎，帯状疱疹等が報告されていた。

Table 3. 国内文献調査；乾癬に対する MTX による治療（症例報告を含む）

	対象疾患				
	尋常性 乾癬	関節症性 乾癬	膿疱性 乾癬	乾癬性 紅皮症	合計
患者数	36	26	8	2	72
性別					
男性	27 (75.0%)	23 (88.5%)	5 (62.5%)	1 (50.0%)	56 (77.8%)
女性	9 (25.0%)	3 (11.5%)	3 (37.5%)	1 (50.0%)	16 (22.2%)
年齢 範囲	18-72	16-76	34-78	52, 59	16-78
併用薬					
記載あり	22 (61.1%)	26 (100.0%)	7 (87.5%)	2 (100.0%)	57 (79.2%)
記載なし	14 (38.9%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	15 (20.8%)
MTX の投与 用量; mg/週（範囲）	36 (100.0%) 2.5-10	26 (100.0%) 2.5-16	8 (100.0%) 1.25-7.5	2 (100.0%) 7.5-15	72 (100.0%) 1.25-16
投与経路; po	32 (88.9%)	14 (53.8%)	7 (87.5%)	1 (50.0%)	54 (75.0%)
;iv, im	2 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.8%)
投与経路の記載なし	2 (5.6%)	12 (46.2%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	16 (22.2%)
MTX 有効性					
有効・改善	32 (88.9%)	25 (96.2%)	8 (100.0%)	2 (100.0%)	67 (93.1%)
不明・記載なし	4 (11.1%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (6.9%)

<b>MTX 副作用</b>					
記載あり	31 (86.1%)	6 (23.1%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	39 (54.2%)
記載なし	5 (13.9%)	20 (76.9%)	6 (75.0%)	2 (100.0%)	33 (45.8%)
<b>文献 No.</b>	学会 11-17	学会 18-39	学会 41-47	学会 48, 49	

MTX=メトトレキサート; po=経口投与; iv=静脈内投与; im=筋肉内投与;

### 1-1) 尋常性乾癬

#### ・メトトレキサートによる尋常性乾癬の治験<sup>学会 11</sup>

尋常性乾癬に対する MTX 療法に関する症例報告 (6 例)。尋常性乾癬の治療法は副腎皮質ホルモンの内服および外用をはじめとし、きわめて多種多様にわたっている。このことは本疾患の難治性と、また何一つ決定的な治療法が存在しないことも意味している。最近、葉酸拮抗剤である MTX の乾癬に対する有効性が報告されており、今回、6 例に対して MTX 療法を試みた。患者は 6 例 (18~66 歳) で、MTX は 1 日量 5~10 mg, 3~10 日間を 1 クールとして投与した。全例で皮疹の消失が認められ、そのうち 2 例は 4 ヶ月後も再発をみない。認められた副作用は頭痛、食思不振および腹痛などであった。

#### ・インフリキシマブ治療中に再発がみられ、メトトレキサート内服併用が奏効した尋常性乾癬の 2 例<sup>学会 14</sup>

インフリキシマブ (IFX) (レミケード) 治療中に再発がみられ、メトトレキサート (MTX) 内服併用が奏効した尋常性乾癬の 2 例を報告した。

**[症例 1]**58 歳、男性。33 歳時に尋常性乾癬を発症し、ほぼ全身に皮疹が拡大した。38 歳時にステロイドやビタミン D<sub>3</sub> 製剤の外用、エトレチナート内服、光線療法 (UVB) で加療したが改善に乏しいため、IFX 5 mg/kg の投与を開始した。投与 3 回目で PASI スコア改善率 75% を達成した。しかし 3 回目投与後 6 週目で皮疹の再燃がみられた。4 回目投与は投与間隔を 7 週間に短縮、MTX 6 mg/週の内服を併用した。6 回目以降に皮疹は軽減し、13 回目投与後の PASI スコアは 75% 改善率を維持していた。

**[症例 2]**45 歳、女性。17 歳で尋常性乾癬を発症し、皮疹は全身に拡大した。20 歳時にステロイド外用及び内服、ビタミン D<sub>3</sub> 製剤の外用、エトレチナートの内服、光線療法 (PUVA, UVB) で加療したが、再発を繰り返しこれまで 2 回の入院歴があった。症状が改善しないため IFX 5 mg/kg の投与を開始した。速やかに皮疹は改善し、投与 2 回目以降はほぼ PASI スコア 75% 改善率を維持していた。投与 8 回目 7 週後より再燃を認めるようになった。投与 9 回目から投与間隔を 7 週に短縮したが、9 回目 6 週間後から皮疹の再燃があり、10 回目から MTX 6 mg/週の内服併用を開始した。当初 34.4 だった PASI スコアは 13.5 まで低下した。

**[結論]**乾癬における生物学的製剤の使用指針では生物学的製剤と MTX の併用は推奨されていないが、副作用の発現に注意すれば IFX 投与中の 2 次無効例への対処法の 1 つとして有用であると考えられた。

## 1-2) 関節症性乾癬

### ・メトトレキサートの著効した乾癬性関節炎<sup>学会 20</sup>

[要旨]36歳の男性。1998年頃、頭部に鱗屑を伴う紅斑と右 III 指 DIP 関節の有痛性腫脹が出現した。その後、2007年に両 I 指趾、右 III 指全体の有痛性腫脹が、2008年には両 IV 趾腫脹、右手指屈曲困難、爪下膿疱が出現した。爪変形と手足指趾関節の変形、疼痛を主訴に6月に初診した。白血球数 8600/μl (Seg 65.7%)、尿酸 7.2 mg/dl↑、RA 因子 (-)、抗 CCP 抗体 (-)、MMP-3 200 ng/ml↑ (正常 36.9-121.0)、ASO 25IU/ml、扁桃培養陰性。握力 右 15 kg, 左 46 kg, HLA A24, B39, B54, DR4, DR8。骨 X 線で右 III 指 DIP 関節の pencil-in-cup 像を認め、骨シンチでは指趾関節以外に左仙腸関節に異常集積を認めた。皮疹は頭部のみで、病理組織学的に角層への好中球浸潤を認め、乾癬性関節炎と診断した。MTX 低用量間歇投与方法(6 mg/3×12 時間毎/週)で2週間には手指の疼痛が著明に軽快した。右 II 指も屈曲可能となり、5週間には右手握力も 40 kg と改善した。しかし5カ月後、肝機能悪化のため MTX を中止したが、右手指の疼痛が再燃。現在 4 mg/週で副作用もなく経過良好である。

### ・メトトレキサートの少量間歇投与が奏効した関節症性乾癬<sup>学会 25</sup>

症例は 32 才の男性である。約 7 年間尋常性乾癬に対し、副腎皮質ステロイド軟膏 (吉草酸酢酸ジフルコルトロン, 酢酸ジフロラゾン, 酪酸ヒドロコルチゾン, 吉草酸ベタメタゾン) の単純塗擦を行っていた。皮疹はステロイドによく反応していたが、平成元年 8 月頃より紅皮症に移行し、同時に関節の腫脹, 疼痛, 運動制限が出現し、リウマチ血清反応陰性で関節症性乾癬 (PA) と診断された。皮疹増悪時骨 X 線で仙腸関節炎が認められたが、四肢骨の変形はみられなかった。治療はメトトレキサート (MTX) 7.5 mg/週, (2.5 mg/回, 8 時間ごとに 3 回) 経口投与した。投与開始後 5 日目頃より乾癬の皮疹は改善し、投与後 7 日目頃より関節の腫脹, 疼痛が軽減し、歩行可能となった。治療開始後 10 カ月目の現在、関節の変形を認めず、皮疹の再発はみられない。PA においては、皮疹の程度と関節症状を検討した上で治療の選択を行う必要があるが、膿疱性乾癬あるいは紅皮症化し強い関節症状を行う重症の PA に対して早期から MTX を投与することは、十分意義のあることと考えられた。

Table 4. 乾癬に対する MTX による治療 (症例報告を含む)

文献 No	対象患者・疾患	MTX の用法・用量	併用薬	有効性・安全性
<b>尋常性乾癬</b>				
学会 11	6 例 (男性 4 例, 女性 2 例), 18-66 歳, 尋常性乾癬	MTX:1 日 5-10 mg, 3-10 日間これを 1 ケール, 2-3 ケール, po	ステロイド*	有効性: 6 例の尋常性乾癬患者に MTX 錠を投与し, 全例で皮疹の消失をみた。そのうち 2 例は 4 カ月後, 再発をみない。

				副作用；頭痛 4/6 例,悪心 2/6 例,食思不振 2/6 例,腹痛 3/6 例,下痢 1/6 例,冷汗 1/6 例,嘔気 2/6 例,全身倦怠 1/6 例
学会 12	12 例（男性 9 例,女性 3 例）, 18-66 歳, 尋常性乾癬	MTX:1 日 7.5-10 mg, 2-5 日間これを一クール, po		有効性：全身療法で有効 11/14 例（78.5%）. 副作用：胃障害 8/14 例, 白血球減少 4/14 例, 口腔粘膜のびらん 1/14 例, 全身倦怠感 2/14 例,
	2 例（男性）44,53 歳,	MTX: 5 mg, 隔日, iv		
学会 13	72 歳男性, 乾癬様皮疹（尋常性乾癬型）, 関節リウマチ	MTX 開始: 4 mg/週 →6 mg/週→4 mg/週	ADA	有効性：MTX+ADA により関節炎の著明な改善, 臨床的寛解を維持するも, 乾癬様皮疹が出現. ADA 中止により皮疹は改善.
学会 14	2 例(男性 1 例 58 歳, 女性 1 例 45 歳), 尋常性乾癬	MTX 開始: 6 mg/週→投与間隔短縮, po	ステロイド <sup>o</sup> , ビタミン D <sub>3</sub> , ET, UVB, IFX	有効性：PASI スコア改善
学会 15	11 例（男性 9 例,女性 2 例）, 24-71 歳, 尋常性乾癬	MTX;原則として 15 mg/週, po	リノール酸エチル	有効性：MTX+リノール酸エチル剤の併用療法により, 全例に効果あり. MTX の投与中止により再燃. 副作用；血小板減少 5/11 例, 出血性素因 1/11 例, 赤血球減少 1/11 例, アフト形成 1/11 例, 胃腸障害 1/11 例, 肝障害 1/11 例
学会 16	58 歳女性, 尋常性乾癬,（関節症性乾癬, 乾癬性ぶどう膜炎）	MTX 開始: 2.5 mg/週	ステロイド <sup>o</sup>	有効性：ぶどう膜炎はステロイド <sup>o</sup> 点眼により寛解.
学会 17	42 歳男性, 尋常性乾癬,（慢性関節リウマチを伴う）	MTX 開始:7.5 mg/週, po	ステロイド <sup>o</sup> , ET, PUVA, NSAIDs	有効性：MTX; 尋常性乾癬, 慢性関節リウマチともに臨床症状の改善を認めた.
<b>関節症性乾癬</b>				
学会 18	58 歳男性, 関節症性乾癬（28 歳ころより尋常性乾癬）	MTX 開始:6 mg/週 →MTX:8 mg/週	TAC, ADA	有効性：ADA 投与は白血球の減少により中止. MTX 投与継続下で関節症

				状・皮膚症状の増悪はない
	51 歳男性, 関節症性乾癬 (20 歳代後半より尋常性乾癬)	MTX 開始:4 mg/週 →MTX:6 mg/週 →MTX:12 mg/週	エタネルセプト, TAC, ADA	有効性: MTX+Etanercept で炎症マーカーと関節症状は改善するも雲母状鱗屑を伴う紅色局面, 紅斑は残存。ADA の投与により血清炎症マーカーのさらなる改善と鱗屑角化丘疹は残存するものの皮疹は消退
	58 歳男性, 関節症性乾癬 (MTX 開始の 3 年前より尋常性乾癬)	MTX 開始:6 mg/週→8 mg/週→MTX:10 mg/週	CyA, ADA	有効性: ADA 投与によりすみやかな改善が得られるも 3 ヶ月後より症状の悪化を認め MTX 併用を開始し安定して経過している。
学会 19	70 歳女性, 関節症性乾癬 (脊椎強直を伴う)	MTX 開始; 6 mg/週, po	MPSL	有効性: 疾患活動性は安定, 人工股関節置換術を施行
学会 20	36 歳男性, 関節症性乾癬	MTX 開始:6 mg/ 3x/週 →4 mg/ 2x/週	ステロイド*	有効性: 軽快, 肝機能悪化のため MTX 中止したが疼痛が再燃。肝機能正常化後 MTX 4 mg/週で再開, 副作用もなく経過良好。
学会 21	58 歳男性, 関節症性乾癬	MTX; 10 mg/週+IFX	NSAID , IFX	有効性: MTX 使用したが関節炎をコントロールできなかつたため IFX 併用開始。MTX+IFX により経過良好。
	33 歳男性, 関節症性乾癬	MTX; 8 mg/週+IFX	イリニアジド*, IFX	有効性: MTX 使用したが症状が改善しなかつたため IFX 併用開始。MTX+IFX により関節炎と皮疹は完全消褪, 皮疹のみ再燃
学会 22	62 歳男性, 関節症性乾癬, (血小板増加症を伴う)	MTX 開始; 7.5 mg/週, 2-3 週間隔, po	ET	有効性: 関節症状の改善, CRP 値と血小板数の下降を認めた。
学会 23	41 歳男性, 関節症性乾癬 (尋常性乾癬)	MTX;10 mg/週 po	CyA, PUVA	有効性: 関節炎と皮疹, 関節痛ともに再燃を認めな

				い.
学会 24	16 歳男性, 関節症性乾癬	MTX 開始; 9 mg/週, po	NSAIDs, PUVA, ステロイド	有効性: MTX 総量 100 mg に達したところ色素沈着を残し治癒. MTX 投与中, GOT, GPT の上昇を認めず.
学会 25	32 歳男性, 関節症性乾癬 (約 7 年間尋常性乾癬の加療後)	MTX; 7.5 mg/週 (3 分割, 8 時間毎), po	ステロイド	有効性: 治療開始後 10 ヶ月, 関節の変形認めず, 皮疹の再発はみられない.
学会 26	33 歳男性, 関節症性乾癬	MTX 開始; 6 mg/週 → 16 mg/週	IFX, CyA	有効性: IFX 単剤療法抵抗性の日本人関節症性乾癬に対し, 維持療法に MTX の追加が奏効.
学会 27	64 歳男性, 関節症性乾癬 (15 歳時に尋常性乾癬の診断)	MTX 開始; 6 mg/週 → 10 mg/週 → 中止	PSL, FA	有効性: MTX 投与により関節炎は軽快 → 再燃, 特発性器質化肺炎 (COP) 併発, → PSL が有効
学会 28	35 歳女性, 関節症性乾癬 (22 歳頃に尋常性乾癬と診断), Langerhans cell histocytosis,	MTX; 13 mg/週まで増量 → 中止	CyA,	安全性: 器質化肺炎, MTX 中止と喫煙量減少により肺病変は改善. 関節症状も改善.
学会 29	57 歳女性, 関節症性乾癬, 骨吸収マーカーレベル上昇	MTX; 10 mg/週 + INF	IFX	有効性: MTX + IFX 治療により膝関節は寛解.
学会 30	47 歳男性, 関節症性乾癬 (尋常性乾癬の診断)	MTX 開始; 8 mg/週	ステロイド, ビタミン D <sub>3</sub>	有効性: 皮膚病変の改善, 関節症は沈静化
学会 31	42 歳男性, 関節症性乾癬 (強直性脊椎炎型)	MTX; 6 mg/週	CyA, ET, PSL	有効性: 関節炎の改善・消失
学会 32	47 歳男性, 関節症性乾癬, (15 年間 尋常性乾癬), ぶどう膜炎	MTX 開始; 4 mg/週, po	CyA, PSL, ET	有効性: 皮疹および関節痛は軽減
学会 33	39 歳男性, 重症の関節症性乾癬, (10 年前に尋常性乾癬と診断)	MTX 開始; 8 mg/週 → 4 mg/週, po	CyA, IFX, NSAIDs	有効性: MTX + IFX 治療により関節痛の軽快, 皮疹の改善
学会 34	46 歳男性, 関節症性乾癬, (尋常性乾癬)	PSL + MTX 開始; 5 mg/週 → 10 mg/週 → 減量・中止	PSL, NSAID	有効性: 関節症状は軽快, 皮膚症状は軽度改善. 安全性: 帯状疱疹
	76 歳男性, 関節症性乾癬, (尋常性乾癬)	MTX 開始; 5 mg/週 → 7.5 mg/週 → 5 mg/週	PSL,	有効性: 関節症状は軽快, 皮膚症状なし.

				安全性：帯状疱疹。
学会 35	42歳男性，関節症性乾癬，背部痛，（尋常性乾癬）	MTX 開始;5 mg/週， po	NSAIDs	有効性：背部痛は改善，皮膚症状もやや軽快
学会 36	33歳男性，関節症性乾癬，（10歳頃より尋常性乾癬），歯根膿瘍	MTX 開始:7.5 mg/週， po， 中止	CyA	有効性：皮膚症状は再燃するも関節症状は軽度改善，歯科治療により関節症状は消退した。
学会 37	31歳男性，関節症性乾癬，Zumbusch型膿疱性乾癬	MTX 開始:7.5→10→5.0→2.5 mg/週， po	ステロイド <sup>o</sup> ， ビタミンD	有効性：皮膚・関節症状は改善
学会 38	43歳男性，関節症性乾癬（尋常性乾癬）	MTX 開始:7.5～15 mg/週， po	SSZ, ET, PUVA	有効性：MTX; 効果なく中止，SSZ;関節痛に著効
学会 39	41歳男性，関節症性乾癬（尋常性乾癬）	MTX 開始:10 mg/週， po	CyA,PUVA	有効性：MTX+PUVA 併用により皮疹，関節痛ともに再燃をみない
<b>膿疱性乾癬</b>				
学会 40	症例集計，計385例（男性167例，女性190例），このうちMTX41例，膿疱性乾癬	MTX:7.5-15 mg/週（3分割，12時間毎）， po		有効率; MTX 76.2%
学会 41	59歳男性，膿疱性乾癬（関節症性乾癬を伴う）	MTX 開始:4 mg/週， po	ステロイド <sup>o</sup> ， ビタミンD <sub>3</sub>	有効性：関節の腫脹は軽減，皮疹も軽快
学会 42	59歳男性，膿疱性乾癬（汎発型）	MTX:6 mg/週+INF 併用	ET, MPSTL, CyA, IFX, PUVB	有効性：MTX+IFX 併用投与により皮疹の改善，ほぼ寛解し退院。→再燃→改善
学会 43	78歳女性，膿疱性乾癬	CyA+MTX: 7.5 mg/週， po	ET, CyA, PSL	有効性：初診より約3ヵ月で皮疹は消退，好酸球も低下
学会 44	74歳男性，膿疱化を生じた難治性乾癬（膿疱性乾癬）	MTX:7.5 mg/週，（3分割，12時間毎） po	ET, CyA	有効性：皮疹の改善。 MTX の副作用：認めていない
学会 45	40歳女性，膿疱性乾癬（汎発性）	MTX 開始:3.75 mg/週，→7.5 mg/週	ET,	有効性：皮疹寛解状態
学会 46	49歳男性，膿疱性乾癬（Zumbusch型汎発性）	ステロイド <sup>o</sup> 外用剤，PUVA後にMTX:7.5 mg/クール（3分割，12時間毎），	ステロイド <sup>o</sup> ， PUVA	有効性：MTX2クール後に皮疹は軽快，膿疱も消失

		po		
	43歳女性, 膿疱性乾癬 (汎発性)	MTX:7.5 mg/クール (3分割, 12時間毎) 3クール, + MTX 1.25 mg/クール po		有効性: MTX 総量 26.25 mg で紅斑を軽度残すのみとなったため退院. 皮疹の再燃なし
学会 47	34歳男性, 膿疱性乾癬 (全身性)	MTX:7.5 mg/日 (1週内服, 1週間休薬), po	ET, CyA, PSL	有効性: 皮疹は軽快, 退院. CyA 投与 25日目に敗血症性ショックから肺炎を併発し死亡.
<b>乾癬性紅皮症</b>				
学会 48	52歳女性, 乾癬性紅皮症	MTX 開始:7.5 mg/週 (3分割, 12時間毎) po→11.25-15 mg/週に増量 po,→ MTX 筋注 15 mg/週 (3分割, 12時間毎)	CyA,	有効性: MTX 内服 (7.5 mg/週) で比較的良好な状態を10年間保ってきた乾癬性紅皮症が MTX に反応しなくなった. 同じ量の MTX 筋注で奏功した.
学会 49	59歳男性, 乾癬性紅皮症, (尋常性乾癬)	MTX 開始:7.5 mg/週 →10 mg/週, po	ET, CyA, PSL	有効性: 水泡は完全に消退, 乾癬の皮疹も良好にコントロール.

MTX=メトトレキサート; PSL=プレドニゾン; IFX=インフリキシマブ; TAC=タクロリムス; ADA=アダリムマブ; CyA=シクロスポリン; NSAIDs=非ステロイド性抗炎症薬; SSZ=スルファサラジン; MPSL=メチルプレドニゾン; ET=エトキシナート; UVB=光線療法;

### <海外における MTX と他剤・他療法とを併用した臨床試験等>

乾癬 (尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬および乾癬性紅皮症を含む) に対するメトトレキサート (MTX) と他剤・他療法とを併用した臨床試験の海外文献を検索した。

データベース: Ovid Medline<sup>(R)</sup>, 1946-present

検索日: 2015年7月28日

検索式: 1. ((methotrexate or MTX) and (psoriasis or psoriatic) and combination).af. 454 報

2. limit 1 to (english language and clinical trial, all and last 10 years): 39 報

検索結果: 39 報が抽出され, その内, 乾癬に対する MTX と他剤・治療法との併用による治療結果が記載されていた 7 報 (抗 TNF $\alpha$  抗体製剤併用: 4 報, UVB 療法併用, ベタメタゾン, 葉酸併用: 各 1 報) を使用した。他の文献を除外した理由は, ①既に学会の要望書で引用されていた文献, ②研究目的が主に他剤の文献, ③MTX の記載事項 (使用方法など) が明確でない文献等は除外した。

**概要:** 海外で実施された乾癬に対して他剤・他治療法に MTX を併用投与した場合の報告を企業 Table 5 に示した。抗 TNF $\alpha$  抗体製剤+MTX 併用投与例<sup>企業 3-6</sup>の対象疾患は関節症性乾癬, 中等度~重度の尋常性乾癬であった。MTX と併用投与された抗 TNF $\alpha$  抗体製剤はエタネルセプト, インフリキシマブ, アダリムマブであった。MTX+TNF で併用投与され

た MTX の投与量は 7.5~20 mg/週, 投与期間は 3~12 ヶ月間, 経口投与であった。MTX+TNF 併用群では, TNF 単剤群に比べて, その有効性が高く<sup>企業 3,4</sup>, 薬物使用継続率が良好<sup>企業 5</sup>, 生存率が TNF 単剤群に比べて高かった<sup>企業 6</sup>。有害事象の発現率は MTX+エタネルセプト 併用群 74.9%, エタネルセプト単剤群 59.8%であったが, 重篤な有害事象は併用・単剤群ともに 3 件発現した<sup>企業 3</sup>。慢性尋常性乾癬に対する NBUVB+ MTX 併用治療群では PASI 75 の達成率が NBUVB 単剤群より有意に高かった( $P < 0.04$ )<sup>企業 7</sup>。尋常性乾癬および乾癬性紅皮症に対する MTX+BMT 併用群<sup>企業 8</sup>の皮膚病変部への効果は MTX 単剤に比べて早期に改善し, 寛解持続期間も長期間であった。MTX+BMT 併用群, MTX 単剤群では肝機能検査値の上昇が認められたが, 休薬により回復した<sup>企業 8</sup>。葉酸 (FA) の補充療法 (+MTX) の有効性は, 対照群 (MTX のみ) に比べて低下する可能性があるが, MTX の副作用発現が減少する可能性がある<sup>企業 9</sup>。

**Table 5. 乾癬患者における MTX と他剤・治療法との併用 (海外文献)**

文献 No	対象疾患・患者	MTX, 併用薬の用法・用量	併用薬	有効性・安全性
抗 TNF $\alpha$ 抗体製剤+MTX				
企業 3	中等度～重度の尋常性乾癬, 各群 239 例, 男性・女性, 18 歳以上	・エタネルセプト単剤群 ・併用群; エタネルセプト+MTX 開始: 7.5 mg/週 (1-2 週間) → 15 mg/週 po, 試験期間: 24 週間	エタネルセプト	有効性: 24 週目の PASI 75 達成率は併用群の方が単剤群より有意に高かった (77.3% 対 60.3%, $P < 0.0001$ ). 有害事象の発現率は併用群 74.9%, 単剤群 59.8%であった。重篤な有害事象は各群 3 件発現。
企業 4	中等度～重度の尋常性乾癬, 371 例, 男性・女性, (MTX 単剤群 42-66 歳)	・MTX: 15 mg/週 (範囲 15-20 mg) 単剤, ・併用群: ADA+MTX, エタネルセプト+MTX, IFX+MTX	ADA, エタネルセプト, IFX	有効性: 皮膚症状改善の調整済み相対反応リスク (95% CI) は, MTX 単剤群を 1 とした場合; ADA+MTX = 3.04 (2.12-4.36) エタネルセプト+MTX = 2.22 (1.25-3.94) IFX+MTX = 1.72 (1.10-2.70)
企業 5	中等度～重度の尋常性乾癬, 59 例, 男性・女性, 18 歳以上	MTX 開始前: 7.5 mg/週, 3 ヶ月間以上 (全例) ・MTX 漸減 (4 週間) + エタネルセプト, ・MTX 継続+ エタネルセプト, 試験期間: 24 週間	エタネルセプト	有効性: 24 週後, エタネルセプト+MTX 継続併用群の医師評価は, エタネルセプト+MTX 漸減群に比べてより高い有用性が認められた (66.7% 対 37.0%, $p=0.025$ ) . 安全性: 感染症はエタネルセプト+MTX 継続群で 12/31 例 (38.7%), エタネルセプト+MTX 漸減群 7/28 例 (25.0%) であった。
企業 6	関節症性乾癬, 261 例, 男性・女性	・MTX 用量の中央値: 15 mg/週 (範囲	ADA, エタネルセプト,	有効性: MTX+TNF 併用群では TNF 単剤群に比べて生存率が高く, 副作

	性, (年齢中央値 47 歳)	10-20 mg) +TNF 併用, ・ TNF 単剤,  試験期間: 3-12 ヶ月間	IFX	用による治療中止も有意に少なかった [ハザード比 (HR) =0.24, p<0.01] .
他の治療法+MTX				
企業 7	慢性尋常性乾癬, 40 例, 男性・女性, 18 歳以上	・ NBUVB 単剤, ・ 併用群; MTX: 0.5 mg/kg/週 1 回, 最高用量 30 mg/週 po + NBUVB	NBUVB, FA	有効性: 慢性尋常性乾癬の治療において, PASI 75 を達成したのは MTX+NBUVB 併用群 19/20 例, NBUVB 単剤群 14/20 例であった(p<0.04). 安全性: 有害事象の発現率は MTX+NBUVB 併用群 7/20 例(35%), NBUVB 単剤群 14/20 例中(60%)
企業 8	尋常性乾癬, 乾癬性紅皮症, 40 例, 男性・女性, 14-63 歳	・ MTX (15 mg/週) +BMT, 併用  ・ MTX (15 mg/週) 単剤	BMT	有効性: MTX+BMT 併用群の皮膚病変部は, MTX 単剤に比べて, 早期に改善し, 寛解持続期間も長期間であった. 安全性: 肝機能検査値の上昇が MTX+BMT 併用群では 5/28 例に, MTX 単剤群で 1 例に認められたが, 3-4 週間の休薬で 4/5 例が回復した.
企業 9	乾癬, 22 例, 男性・女性	・ 対照群; MTX (平均 12 mg/週 (範囲 2.5-22.5 mg)) ・ FA+MTX 群; FA 5 mg/日+MTX 平均 11 mg/週 (範囲 7.5-17.5 mg) , 投与期間: 12 週間	FA	有効性・安全性: FA の補充療法 (+MTX) の有効性は, 対照群 (MTX のみ) に比べて低下する可能性があるが, MTX による副作用発現が減少する可能性がある.
MTX=メトトレキサート; PO=経口投与; IFX=インフリキシマブ; ADA=アダリムマブ; BMT=ヘタメタゾン; FA=葉酸; NBUVB=光線療法; CI=Confidence Interval;				

<日本における MTX と他剤・他療法とを併用した臨床試験等\*>

MTX で乾癬を治療した国内文献を検索した。ICH-GCP 準拠した臨床試験はなかった。

データベース: 医中誌 Web

検索日: 2015 年 8 月 3 日

検索式: #1 (methotrexate or MTX or メトトレキサート) and 乾癬 and 併用

#2 (#1) and (PT=原著論文)

検索結果：51報が抽出され、乾癬に対するMTXと他剤・治療法との併用による治療結果が記載されていた10報を使用した。いずれも症例報告であった。他の文献を除外した理由は、①既に学会の要望書で引用されていた文献、②研究目的が主に他剤の文献、③MTXの記載事項（使用方法など）が明確でない文献等は除外した。

**概要：**国内で実施された乾癬に対して他剤・他治療法にMTXを併用投与した場合の報告を<sup>企業</sup>Table 6に示した。MTXと併用された他剤・治療法は、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤併用、PUVB療法併用、エトレチナート、ベタメタゾン、ステロイド等であった。対象疾患は尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症であった。他剤・他治療法+MTX併用での1週間あたりのMTX投与量の範囲は3.75~20 mg/週であったが、1症例<sup>企業17</sup>を除き他の症例では16 mg/週以下であった。乾癬に対して抗TNF $\alpha$ 抗体製剤併用、PUVB療法併用、エトレチナート、ベタメタゾン、ステロイド等を併用投与した場合の有効性が示されていた<sup>企業10-19</sup>。安全性については、エトレチナート+MTXの併用投与においては、肝機能異常はみられなかったが、MTXによる肝障害を懸念し、MTXを早期に漸減した<sup>企業18</sup>。

**Table 6. 乾癬患者におけるMTXと他剤・治療法との併用(国内文献)**

文献 No	対象疾患・患者	MTX, 併用薬の用法・用量	併用薬	有効性・安全性
抗TNF $\alpha$ 抗体製剤+MTX				
<sup>企業</sup> 10	乾癬性関節炎, 男性 59歳	セロキシブ <sup>®</sup> +MTX 治療 (12 mg/週) →MTX + ADA	ADA	有効性: MTX+ADA 併用投与により, 投与後速やかに皮膚症状, 指炎の改善を認め, DIP 関節の腫脹も徐々に改善した (2年後, 寛解を維持) .
<sup>企業</sup> 11	乾癬3例 (尋常性, 関節症性, 関節症性/膿疱性), 男性 30-55歳	IFX 5 mg/kg +MTX 治療: 6-16 mg/週	IFX	有効性: 乾癬の IFX 治療で MTX の併用はその治療効果を持続させる可能性が示唆された (3例) .
<sup>企業</sup> 12	乾癬に関節リウマチを合併, 男性 61歳	MTX 開始: 6 mg/週 → 8 mg/週 +IFX 3→6 mg/kg	IFX	有効性: MTX+IFX 併用療法により皮膚は投与3週後に消退した. 炎症反応・関節症状は寛解した.
<sup>企業</sup> 13	乾癬 (皮膚, 関節症状あり), 女性 53歳  尋常性乾癬 (全身の紅皮症, 皮疹), 男性 70歳  乾癬 (紅斑, 関節の	MTX 開始: 6 mg/週 → 8 mg/週) + IFX  MTX 開始: 6 mg/週 → 15 mg/週) + IFX  MTX 開始: 6 mg/	IFX, PSL, TAC  IFX, PSL  IFX	有効性: 皮膚症状, 関節症状共に改善した (3/3例) .  有効性: 爪の状態も改善.  有効性: 爪の状態も改善.

	腫脹), 女性 61 歳	週→10, 15 mg/ 週) + IFX		
他の治療法+MTX				
企業 14	膿疱性乾癬 (乾癬性 関節炎を伴う), 男 性 59 歳	MTX 開始:4 mg/ 週+PUVA 療法	PUVA 療法, 外用剤:ステロイ ド, ビタミン D <sub>3</sub>	有効性: 関節の腫脹と疼痛は軽 減, 膿疱は消失し紅斑は消退した.
企業 15	汎発性膿疱性乾癬, 男性 28 歳	MTX 開始: (15 mg/週, 3 分割 12 時間毎を 1 ケールと して, 4 ケール) +PUVA 療法	PUVA 療法, コルヒチン	有効性: MTX+コルヒチン+PUVA 療法 の併用により臨床症状, 検査所見 の著明な改善を認めた.
企業 16	膿疱性乾癬 (Zumbusch 型), 男 性 51 歳	MTX 開始: (12.5 mg を 12 時間毎, 6 回投与を 1 ケ ール) +ET	ET, PUVA 療 法	有効性: ET+MTX+PUVA 療法の 併用により皮疹は略治した.
企業 17	重度の膿疱性乾癬, 男性 34 歳	MTX 開始:20 mg/ 週→10 mg/週+ET	ET	有効性: MTX+ET 併用投与により 改善. 安全性: MTX+ET 併用投与により 寛解中ニトラセ <sup>®</sup> ハムによる薬疹が出 現した.
企業 18	膿疱性乾癬, 女性 20 歳  乾癬続発性紅皮症, 男性 82 歳  膿疱性乾癬, 男性 49 歳	MTX 開始: 3.75 mg/週 (1.25 mg を 12 時間毎 3 回) →2.5 mg を 12 時間毎 3 回) +ET  MTX 開始:7.5 mg/ 週 (2.5 mg を 12 時間毎 3 回) x 5 回→隔週+ET  MTX 開始:7.5 mg/ 週+ET	ET  ET  PUVA 療法, BMT, ET	有効性: MTX+ET 併用で著効 (2 例), MTX→ET のみで寛解 (1 例). 安全性: 3 例とも血清学的検査で 肝機能異常はみられなかったが, MTX による肝障害を懸念し, 早 期に漸減した.
企業 19	難治性乾癬 (皮疹の 増悪, 紅斑の拡大, 膿疱化), 男性 74 歳	ET→ET+MTX 開 始: 7.5 mg/週 (2.5 mg を 12 時間毎 3 回) x 3 ケール→10 日間隔→2 週間隔	ET, ステロイド, CyA	有効性: ET+MTX 併用で皮疹は著 明な改善. MTX の副作用: 異常所見は認め ない.
MTX=メトトレキサート IFX=インフリキシマブ <sup>®</sup> ; TAC=タクロリムス; ADA=アダリムマブ <sup>®</sup> ; BMT=ヘパタマゾン; FA=葉酸; ET=エトレチナー ト; PSL=プレドニゾン; CyA= シクロスポリン;				

## <海外における薬物動態試験等>

検索日：2014年11月4日

データベース：OVID MEDLINE<sup>(R)</sup> 1946-present & OVID MEDLINE<sup>(R)</sup> In-Process

検索式：1. (methotrexate and (pharmacokinetics or pharmacodynamics) and psoriasis).af.

2. limit 1 to (english language and humans and last 30 years), 55 報

文献選定：55 報中 3 報を乾癬患者における MTX の pharmacokinetics および

pharmacodynamics の評価に使用した。総説・解説，小児の報告，乾癬以外の疾患，他剤を評価した文献は除外した。

### ・重度の乾癬患者における低用量 MTX の薬物動態および薬効<sup>学会 50</sup>

要旨：Table 7 に重度の乾癬治療における MTX の投与量，薬物動態および薬効データを示した。血漿中 MTX の薬物動態は第 1 週と 13 週の間有意差を認めなかった ( $p>0.8$ )。第 1 週の  $AUC_{MTX}$  は定常状態における  $ERY_{MTX}$  (赤血球中 MTX) 濃度との間に直接的な相関関係が認められた ( $\rho=0.80$ ,  $p<0.0001$ )。結論として，MTX の薬物動態 ( $AUC_{MTX}$ ) はその抗乾癬効果 (PASI) と強い相関関係が認められた。本試験の結果から MTX 分割投与による抗乾癬治療において高い治療効果が得られ，急性の有害事象の発症するリスクが低い  $AUC_{MTX}$  は  $2.5\sim 4.0 \mu\text{mol} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$  の範囲内であると推察された。

Table 7. 乾癬患者における MTX の薬効動態および薬効

Methotrexate dose (mg/week)	2.5-2.5-2.5	5-5-5	7.5	15
Number	12	12	7	10
Gender (M/F)	5/7	10/2	2/5	7/3
Age (year)	50±12	46±12	44±12	41±11
Weight (kg)	81±17	97±22	79±16	87±20
CL <sub>crea</sub> (L · hr <sup>-1</sup> )	6.3±2.1	7.4±2.5	7.3±2.1	6.4±3.5
$AUC_{MTX}$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$ )	2.27±0.82	3.13±0.59	1.74±0.32	3.43±1.74
$C_{max}$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	0.12±0.04	0.18±0.04	0.43±0.09	0.73±0.25
$ERY_{MTX}$ ( $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	63±13	85±41	55±21	80±12
Initial PASI (0-72)	30±17	39±25	30±19	18±7
Final PASI (% of initial)	45±26	38±21	58±25	42±29
Response rate	6/12	8/12	1/7	5/10

Values are means±S.D., CL<sub>crea</sub>: creatinine clearance

### ・治療早期の乾癬患者における少量 MTX の体内動態<sup>学会 51</sup>

要旨：治療早期 (治療開始 3 ヶ月) の乾癬患者における少量 MTX の体内動態を検討した。乾癬患者 10 例に毎週 MTX 15 mg を PO 投与し，1, 5, 13 回目の投与後に MTX および 7-OH MTX の血漿中動態および尿排泄を測定した。その結果，MTX の  $AUC$ ， $C_{max}$ ，クリアランスには著明な患者間差がみられた。総クリアランスは腎クリアランス (総クリアランス

の約 73%) に比例しており, また MTX のクリアランスとクレアチニンクリアランスには強い直線的相関性がみられた。投与後 48 時間内に MTX の 46%~99% が尿排泄されたが, 7-OH MEX は 1.5%~8.6% が排泄されたのみであった。治療期間中の MTX の体内動態に患者内差はみられなかった。治療から 2 ヶ月後の赤血球中内 MTX 濃度は 40.7~170 nmol/L であった。乾癬域・重度指標を示す PASI スコアと MTX の AUC, 赤血球中 MTX 濃度には有意な逆相関性が認められた。以上, MTX の薬物動態 (AUC, 赤血球中 MTX) と薬力学 (PASI スコア) は相関性を示すことから, MTX による乾癬治療の有効性は, 初回 MTX 投与後の血漿中濃度から投与量を適正化することにより改善すると思われる。

#### ・メトトレキサートによる肝障害のバイオマーカー:乾癬患者の尿蛋白質プロファイリング<sup>学会 52</sup>

**[目的]**乾癬患者において, メトトレキサートによる肝線維症をモニタリングするための非侵襲的バイオマーカーを検討した。

**[方法]**3 ヶ月以上のメトトレキサート治療を行った乾癬患者 60 例から尿を採取し, メトトレキサートの累積用量低値 (<1500 mg) と高値 (>1500 mg) で分類した。マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法 (MALDI-TOF MS) を用いて尿蛋白質をプロファイルし, エレクトロスプレーイオン化 LTQ を用いてバイオマーカーを特定した。

**[結果]**メトトレキサートの累積用量が高値の乾癬患者の尿では, 肝線維症と相関する複数の蛋白質が特定され, N-カドヘリン, インターアルファトリプシンインヒビター重鎖 H4, ハプトグロビン, セロトランスフェリンなどであった。

**[結論]**メトトレキサート累積投与量が >1500 mg の乾癬患者の尿において, N-カドヘリン, インターアルファトリプシンインヒビター重鎖 H4, ハプトグロビン, セロトランスフェリンといった蛋白質は, メトトレキサートによる肝線維症と関連することが同定された。メトトレキサートの累積投与量が高用量の乾癬患者において, 尿プロテオーム解析により, メトトレキサート誘発肝線維症の予測バイオマーカーのプロフィールを確認できる。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については, その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説, メタ・アナリシス等の報告状況

### 1) 乾癬におけるメトトレキサート:治療法, 発現率, リスク因子および肝毒性モニタリングの系統的レビュー<sup>学会 53</sup>

**[方法]**乾癬患者にメトトレキサートを投与したランダム化比較試験および観察試験に関する 1980-2010 年の文献を Medline, Embase および Cochrane Library データベースで検索した。

**[結果]**23 試験が抽出された。治療の予後は用量に依存した。葉酸の併用によりメトトレキサートの有効性は低下するが, 忍容性は改善された。肝線維症発現率は大きく変動するため, 肝線維症リスクを定量することはできない。2 型糖尿病および肥満患者では肝線維症リスクが有意に増加した。プロコラーゲン III 定量は最も広範に評価されている肝線維症

のモニター方法であり、感度は 77.3%，特異性は 91.5%，陽性的中率および陰性的中率は肝線維症罹患率により変動した。FibroTest および Fibroscan の感度はそれぞれ 83% および 50%，特異性はそれぞれ 61% および 88% であった。

**[結論]**メトトレキサート開始用量は 5～10 mg/週とし、15～25 mg/週への速やかな増量が推奨され、最大推奨用量は 25mg/週、葉酸の併用は必須である。2 型糖尿病および肥満は肝線維症のリスク因子である。血清中プロコラーゲン III 定量と FibroTest および Fibroscan の組み合わせは肝毒性モニタリング法として理想的である。

## 2 ) リウマチ性および乾癬性関節炎におけるメトトレキサート投与中の肝毒性のリスクと管理:文献のシステマティックレビュー<sup>学会 54</sup>

**[目的]**メトトレキサートで治療されているリウマチ関節炎 (RA) および乾癬性関節炎 (PsA) 患者における肝毒性について、文献のシステマティックなレビューを行い、メトトレキサートのマネージメントおよび肝酵素値上昇例における肝生検の適用に関する臨床的勧告のエビデンスベースとする。

**[方法]**MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, ACR/EULAR 会議抄録からシステマティックな文献検索を行った。

**[結果]**認識された 426 件の文献のうち 47 件をシステマティックレビューの対象とした。RA において、メトトレキサートの最初の 3 年間の使用における肝酵素値上昇の発生率は、100 患者延べ年あたり 13 例で、累積発生率は 31% であった。メトトレキサートは検査値異常であった患者の 7% で恒久的に中止され、26% で中止または減量され、67% で調節無しに続行された。メトトレキサート投与開始の 4 年後、肝生検により (無関連の) 症例の 15.3% で軽度線維症、1.3% で重度線維症、0.5% で肝硬変が示されたが、一方、メトトレキサート投与前の生検ではそれぞれ 9%, 0.3%, 0.3% の異常であった。PsA に対するエビデンスは限定されていた。その他のリスク因子のなかではメトトレキサートの累積投与量および連続的肝酵素値上昇が肝臓病変に関係していることが示唆された。

**[結論]**メトトレキサート療法中の肝酵素値上昇は頻繁であるが一過性の問題であった。肝酵素検査の連続的異常は肝臓病変と関係していると考えられるが、肝硬変は比較的稀であることが示唆された。しかし、肝酵素値上昇例でどのように治療を調節すべきか、メトトレキサートがどの程度独立して肝毒性に寄与しているかについては文献から明確でなかった。

## 3 ) 乾癬性関節炎に対する薬物療法のシステマティックな文献レビュー:乾癬性関節炎の管理に対する EULAR 勧告に情報を提供する現行のエビデンスとメタアナリシス<sup>学会 55</sup>

**[目的]**European League Against Rheumatism (EULAR) タスクフォースによる治療勧告の作成に対しデータを提供するために、乾癬性関節炎の多様な臨床症状に対する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、合成および生物学的薬物療法の有効性と安全性についてのエビデ

ンスをレビューした。

**[方法]** EULAR タスクフォース内に設置された 2 つのワーキンググループにより、大規模データベース (MEDLINE, EMBASE, Cochrane) を用いて、乾癬性関節炎の治療についてのシステマティックな文献レビュー (SLR) を行った。NSAIDs, 合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs), 局所・全身性コルチコステロイド, および生物製剤について、1962 年から 2010 年 1 月までに発表されたエビデンスを再評価し、生物学的治療に関するデータのメタアナリシスを実施した。

**[結果]** NSAIDs, グルココルチコイド, 合成 DMARDs に関するデータはわずかであったが、NSAIDs および合成 DMARDs (メトトレキサート, シクロスポリン A, スルファサラジン, レフルノミド) の容認できる有効性と安全性プロファイルが示唆された。

**[結論]** 乾癬性関節炎における NSAIDs および合成 DMARDs の使用を支持するエビデンスが明らかになり、抗 TNF 療法の有効性についてのエビデンスは良好であった。

#### 4) 中等度-重度乾癬治療に対して米国食品医薬品局より認可されている全身治療の推定費用対効果<sup>企業<sup>20</sup></sup>

**[背景]** 新規乾癬治療は有効性が高いが、一般的により高価である。

**[目的]** 米国食品医薬品局 (FDA) から認可されている乾癬全身治療の費用対効果を評価した。

**[方法]** 乾癬範囲・重度指数スコア 75% 低下 (PASI75) を一次エンドポイントとして、FDA に認可された全身乾癬治療を文献調査した。薬剤費は卸し購入価格 (WAC) を参照し、検査費用は米国医師会から入手し、外来診療費は本大学の標準費用とした。PASI75 達成に必要な治療必要例数 (NNT) を考慮し、月当たりの費用を計算して、総費用を標準化した。

**[結果]** 26 試験 (39 治療レジメン) を調査した。メトトレキサート (\$794.05~1,502.51) とシクロスポリン (\$1,410.14~1,843.55) が PASI75 達成に必要な NNT 当たりの月費用が最低だった。最も高価な治療はインフリキシマブ (\$8,704.68~15,235.52) とウステキヌマブ (\$12,505.26~14,256.75) だった。他の治療の PASI 達成に必要な NNT 当たりの月費用は、狭帯域紫外線 B 光線療法 \$2,924.73, アダリムマブ \$3,974.61~7,678.78, アシトレチン \$4,137.71~14,148.53, ウステキヌマブ 45 mg \$7,177.89~7,263.99, ソラレン+紫外線 A 光線療法 \$7,499.46~8,834.98, エタネルセプト \$8,284.71~10,674.89 だった。

**[結論]** 本試験に限界はあるが、本試験では、多くの因子を考慮し、FDA が認可する全ての乾癬全身治療の費用対効果を計算することができた。メトトレキサートとシクロスポリンは、FDA が認可する他の薬物に比べ、PASI75 達成に最も費用対効果が優れているが、潜在的毒性のため長期使用には限界があると思われる。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

##### 1) 乾癬 (ハリソン内科学 第 3 版)<sup>学会<sup>56</sup></sup>

重症で広範囲の乾癬には、さまざまな薬物 (methotrexate, acitretin, cyclosporine) が使われる。MTX は乾癬性関節炎を併発している場合には特に効果的である。

FDA に使用が認可された乾癬に対する全身療法				
薬物	種類	投与方法		主な副作用
		投与経路	投与間隔	
メトトレキサート	代謝拮抗薬	経口	週 1 回	肝機能障害, 肺毒性, 汎血球減少, 悪性疾患発生が増加する可能性, 胃潰瘍, 悪心, 下痢, 催奇形性

## 2) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 12 版<sup>学会 62</sup>

MTX はジヒドロ葉酸還元酵素を阻害する葉酸の代謝拮抗薬である。MTX は 1951 年から中等度から重度の乾癬治療に使用されてきた。

メトトレキサート	MTX は乾癬に対する全身性治療の第一選択薬として広く使用されており, 中等度から重度の乾癬に対して cyclosporine 経口投与と本剤の有効性を比較した無作為化, 対照試験が実施され, 両薬ともに乾癬に有効であると報告されている。MTX は光線療法, 光線化学療法, 他の全身性治療薬, さらに生物学的製剤との併用治療においても有用である。
用法・用量	MTX の初回用量は 5~7.5 mg/週 (最大 15 mg/週) であり, 投与量は必要に応じて 10~25 mg/週まで漸増できる。一般的に用いられている用法・用量は毎週 2.5 mg 錠を 3 錠 12 時間毎に経口投与, または毎週 10~25 mg (最大 30 mg/週) の筋肉内投与である。腎臓障害を有する患者では投与量を減量すること。

### <日本における教科書等>

#### 1) 膿疱性乾癬 (最新内科学体系 78)<sup>学会 57</sup>

治療; 局所的には強力なステロイド外用剤の塗布, PUVA を行う。全身的にはエトレチナートの 1 mg/kg 体重/日の投与と症状の改善に伴い漸減を行う。あるいは週 1 回 12 時間毎のメトトレキサート 2.5 mg の 3 回の内服を行わせる。シクロスポリン 5 mg/kg 体重/日の内服も有効である。

#### 2)

加治 賢三 (金沢大学皮膚科)	今日の診断指針第 6 版 <sup>学会 58</sup>
	関節症性乾癬: 約 70%は関節炎発症より乾癬の皮疹が先行する。約 15%は関節炎と皮疹が同時期である。 治療: 中等度から高度な関節症状に対しては, <u>メトトレキサート</u> と少量ステロイド内服療法やシクロスポリン内服療法が奏功する。また生物学的製剤のうち, 特に抗 TNF- $\alpha$ 製剤(インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ)は PsA に対する

	有効性が証明されている。
小宮根 真弓（自治医科大学）	今日の皮膚疾患治療指針第4版 <sup>学会 59</sup>
	膿疱性乾癬（汎発型）： 膿疱性乾癬（汎発型）は厚生労働省の稀少難治性疾患に指定されている疾患であり，生命を脅かす全身炎症性疾患である。 治療：治療には，尋常性乾癬や関節症性乾癬で用いられるエトレチナート，シクロスポリン， <u>メトトレキサート</u> や，生物学的製剤も用いられる。

#### （４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### <海外におけるガイドライン等>

1) 米国皮膚科学会の「乾癬および関節症性乾癬の診療ガイドライン」，欧州皮膚科学会・性病学会の「尋常性乾癬の全身性治療についてのガイドライン」からメトトレキサートの適応症，用法・用量，投与期間，治療効果，禁忌，毒性等の記載を抜粋した。

米国皮膚科学会	<b>Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis.</b> <sup>学会 60</sup>
	メトトレキサート
適応症	重度，難治性，既存の治療法で十分な効果が得られない乾癬
用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>•週1回本薬を経口投与する。</li> <li>•投与量は至適反応が得られるまで漸増する。総投与量は30 mg/週を超えないこと。乾癬を併用局所療法により適切に抑制できる場合には本薬を可能な限り減量すること。</li> <li>•試験的な投与量として，2.5～5 mg が推奨される。</li> </ul>
投与期間	肝または骨髄毒性のモニターによって意味ある兆候が認められない場合には，本薬の投薬は必要とする期間継続できる。しかし，メトトレキサートの投与日を除き，葉酸を1日あたり1～5 mg 毎日経口投与する。これにより副作用の発現頻度は減少する。
治療効果	乾癬患者に対するメトトレキサートの placebo 対照試験において，7.5 mg/週群では，必要に応じて25 mg/週まで増量，投与16週目のPASI改善率が75%以上を示した患者の割合は36%であった。
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>•妊婦</li> <li>•授乳婦</li> <li>•アルコール依存症</li> <li>•アルコール性肝疾患または他の慢性肝疾患</li> <li>•免疫不全症候群</li> <li>•骨髄形成不全，白血球減少症，血小板減少症，または著しい貧血</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>•メトトレキサートに対して過敏症の既往歴のある患者</li> </ul>
原則禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>•腎機能障害</li> <li>•肝機能障害</li> <li>•感染症を合併している患者</li> <li>•肥満</li> <li>•糖尿病</li> </ul>
毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>•肝機能検査(LFT)における高値とは</li> <li>•一般的には正常値の2倍を超えたら検査頻度を増す, 3倍を超えたら減薬を考慮, 5倍を超えたら投薬中止とする。</li> <li>•貧血, 再生不良性貧血, 白血球減少症, 血小板減少症</li> <li>•間質性肺炎</li> <li>•潰瘍性口内炎</li> <li>•悪心, 嘔吐, 下痢</li> <li>•倦怠感または疲労感</li> <li>•寒気および発熱</li> <li>•めまい</li> <li>•感染に対する抵抗性低下</li> <li>•消化管 (GI) 潰瘍および出血</li> <li>•光過敏症 (放射性皮膚炎)</li> <li>•脱毛症</li> </ul>

欧州皮膚科学会・性病学会	<b>European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris</b> <small>学会<sup>61</sup></small>
	メトトレキサート
乾癬の承認	1958
推奨 検査	血算, 肝酵素, クレアチニン, 尿沈査, 妊娠検査 (尿), HBV/HCV, 血清アルブミン, PIIINP, 胸部X線 (治療開始時)
推奨 初回用量	週 5~10 mg
推奨 維持用量	週 5~30 mg (経口投与, 皮下投与または筋注)
臨床的治療効果の予測	4~12 週間後
有効率	投与 16 週目の PASI 改善率が 75%以上を示した患者の割合は 60%
禁忌	重度の感染症を有する患者, 重度の肝または腎機能障害, 骨髄機能不全, 妊婦または授乳婦, 肺機能障害または肺線維症, アルコール依存症, 免疫不全症, 急性消化性潰瘍
重要な副作用	骨髄毒性, 肝毒性, 肺炎および肺炎
重要な薬物相互作用	トリメトプリム, プロベネシド, レチノイド, NSAIDs
特記事項	投薬は週 1 回とする, 過量投与は白血球減少症/汎血球減少症

	および生命を脅かす疾患を誘発することがある
<p>&lt;日本におけるガイドライン等&gt;</p> <p>1)</p>	
日本皮膚科学会	膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010 学会 <sup>1</sup>
	メトトレキサート
急性期膿疱性乾癬皮膚疹に対する推奨療法	<p>成人：非妊娠時</p> <p>用量・用途：5～7.5 (15) mg/週，</p> <p>推奨度：C1，</p> <p>備考：薬剤による致死例あり，本剤使用中の男性，女性患者（3ヵ月）の避妊必要，血液透析患者には禁忌。</p>
	エトレチナート+メトトレキサート併用投与，推奨度：C1，備考；乾癬では最大効果を，最小用量で達成するため併用。
	シクロスポリン+メトトレキサート併用投与，推奨度：C2，備考；同上，皮膚悪性腫瘍発症頻度増加の可能性あり。
膿疱性乾癬に合併する関節症性乾癬に対する治療	<p>（皮疹治療に加えて）+ メトトレキサート</p> <p>用量・用法：5～7.5 (15) mg/週，</p> <p>推奨度：C1，</p> <p>備考：抗リウマチ療法と同様の使用法，乾癬においては肺線維症とともに，肺繊維化，肝硬変に注意，血液透析患者には禁忌。</p>

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 皮膚科におけるメトトレキサート使用実態調査—日本皮膚科学会による生物学的製剤使用承認施設を対象としたアンケート調査—企業 <sup>2</sup>	
調査の目的と背景	日本皮膚科学会から厚生労働省に対して，乾癬治療における MTX の公知申請について相談を行ったところ，厚生労働省から学会に対して，全国の皮膚科におけるその使用実態調査を施行して公知の状態を示すよう要望された。
<b>調査結果</b>	
①調査施設	調査期間：2015年1月23日～3月25日。対象：日本皮膚科学会が生物学的製剤の使用を承認した549施設。回答：300/549施設（54.6%）
②患者数	乾癬患者数：28,464人，生物学的製剤導入患者数：5,594人
③MTX 投与患者数	MTX の使用経験あり：169/300施設（56.3%）
④MTX 投与と生物学的製剤との関係	MTX+生物学的製剤を併用されたことのある患者総数：493人（過去を含む）。現在同時併用されている患者数358人であり，その内訳はインフリキシマブで最も高頻度にみられた。

⑤MTX 使用目的	皮膚症状を主とするもの 36.6%，関節症状：63.4%。病型別では関節症性乾癬：48.0%，尋常性乾癬：26.3%，膿疱性乾癬：16.9%。関節炎に使用する場合は抹消型が 2/3（69.1%）を占めた。
⑥MTX 剤型	剤型としては，関節リウマチで適応を有するリウマトレックス®（2 mg カプセル）の選択：59.0%，メソトレキサート®（2.5 mg 錠）：30.1%，ジェネリック製剤の使用 10.9%。
⑦MTX 用量，投与期間	よく使う用量は 6 mg/週が最多（44.6%），8 mg/週以上は 17.3%であった。よく使う投与期間は 12 ヶ月未満，12 ヶ月，12 ヶ月より長期，ではほぼ三等分。
⑧フォリアミン併用	フォリアミンの併用は 72.6%。内服のタイミングとしては，MTX 内服クール終了 24 時間後が 48 時間後よりやや多かった。
⑨MTX に伴う検査	血算，肝機能は全例において，胸部 Xp：87.7%，KL-6：72.8%。
⑩MTX 副作用発現	頻度の高い副作用は肝障害，骨髄抑制，間質性肺炎など
⑪乾癬以外の疾患	乾癬以外の疾患（類縁疾患）への MTX 使用経験：掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎にも有用。
⑫MTX 投与の有用性	「有用性あり」が 97.4%を占めた。投与経験があつて「有用性なし」と回答した施設はなかった。有用と判断する理由については，関節症状に有効，安価で有効，生物学的製剤併用が有用などが主なものであった。関節症性乾癬への有効性を期待して使用する症例が多いことがうかがわれた。
<b>結果の解釈と今後の展望</b>	
今回のアンケート調査により，全国の皮膚科の中で全身治療を積極的に施行されている施設において，乾癬や乾癬性関節炎の患者に対し，MTX はその使用が有用と判断される様々な状況下で処方されている実態が明らかになった。	

#### （6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

メソトレキサート（MTX）の中等度～重度の乾癬（尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症）に対する使用経験・実態について，海外および国内の公表文献，教科書，ガイドライン等の調査，さらに国内において皮膚科におけるメソトレキサート使用実態調査を実施した。

#### <要望効能・効果について>

MTX の欧米等 6 カ国における添付文書では，いずれの国でも乾癬（独国においては尋常性乾癬および乾癬性関節症，仏国においては尋常性乾癬，乾癬性紅皮症および汎発性膿疱性乾癬）の適応症を有している。また，海外の教科書<sup>学会 56,62</sup>，国内の成書<sup>学会 57,58,59</sup>，国内外ガイドライン<sup>学会 1,60,61</sup>では，重度，難治性，既存の治療法で十分な効果が得られない乾癬に対して MTX 使用が推奨されており，さらに MTX は光線療法，ステロイド，シクロスポリン，エトレチナート，生物学的製剤などとの併用治療においても有用であると記載されている。

文献検索の結果、海外では全身性・中等度～重度の尋常性乾癬に対する無作為化試験<sup>学会 4,5</sup>、関節症性乾癬の無作為化試験<sup>学会 6,8-10</sup>において、国内では尋常性乾癬<sup>学会 11-17</sup>、関節症性乾癬<sup>学会 18-37, 39</sup>、膿疱性乾癬<sup>学会 41-47</sup>、乾癬性紅皮症<sup>学会 48,49</sup>に対する臨床試験（症例報告を含む）で MTX の効果が報告されている。また乾癬に対する MTX の併用治療は、光線療法<sup>企業 7,15, 16</sup>、他の全身性治療薬<sup>企業 8,17-19</sup>、生物学的製剤<sup>企業 3-6,8, 10-13</sup>との併用治療においても有用であることが報告されている。さらに、全国の皮膚科における MTX の使用実態調査において<sup>企業 2</sup>、乾癬や乾癬性関節炎の患者に対して、MTX 投与は「有用性あり」が多くを占めた。

以上のことから、MTX の要望の効能・効果「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」は妥当であると考えられる。

### <要望用法・用量について>

MTX の欧米等 6 カ国における添付文書では、経口投与の場合、主に 10～25 mg/週（もしくは 7.5～25 mg/週）の週 1 回投与、または 2.5 mg を 12 時間間隔で週 3 回投与（もしくは 8 時間間隔で週 4 回投与）が推奨されており、通常、1 週間の投与量は 25～30 mg を超えるべきではないと記載されている。海外の無作為化臨床試験においても、これらの添付文書における用法・用量の範囲で実施されており、MTX の有用性が報告されている。

一方、国内文献調査<sup>学会 11-37, 39-49, 企業 10-19</sup>においては、その多くが欧米等 6 カ国よりも低用量である 2.5～16 mg/週で単独または併用投与されており、有効性が報告されている。また、国内における MTX 使用実態調査<sup>企業 2</sup>結果では、よく使う用量は 6 mg/週が最多(44.6%)であり、8 mg/週以上は 17.3%であった。これら国内文献調査および使用実態調査を踏まえると、要望のあった疾患に対する国内の用法・用量は 6～16 mg/週が妥当であると考えられた。なお本要望の 1 週間の投与量は、日本皮膚科学会「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010<sup>学会 1</sup>」に記載されている膿疱性乾癬に合併する関節症性乾癬に対する MTX の投与量：5～7.5 (15) mg/週に類似している。

### <臨床的位置づけについて>

日本皮膚科学会からの要望書にもあるとおり、中等度～重症の乾癬は、一般に外用療法に加え、シクロスポリンやエトレチナートなどの内服療法、そして紫外線療法によって治療されており、英米で使用される全身治療薬では MTX が最多を占め、乾癬の内服療法としては第一選択治療に位置づけられている。国内においては、MTX は乾癬の適応を有しておらず、膿疱性乾癬（汎発性）を除き、ガイドラインは制定されていない。しかしながら、教科書、ガイドラインで推奨されているとおり、臨床現場においては、膿疱性乾癬（汎発性）のみならず、他の乾癬患者に対しても、MTX はその使用が有用と判断される様々な状況下で処方されている実態が明らかになっている。国内の乾癬治療のスキームに関しては「乾癬治療のピラミッド計画」が提唱されている<sup>企業 1</sup>が、これによると、外用薬に次いで治療法は順に光線療法、レチノイド、シクロスポリン／MTX、生物学的製剤となっており、基本的にはこのピラミッドに準じた治療が行われると考えられる。ただし、潜在的な皮膚発がんのリスクを考慮し、光線療法とシクロスポリン／MTX の併用は避けるよう

設定されている。また、乾癬の重症型の一つである関節症性乾癬については、皮疹の程度に関わらず全身疾患としてとらえるべき病型とされており、関節症性乾癬に有効なシクロスポリン／MTX および生物学的製剤が推奨されている。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当しない。

#### 5. 備考

<その他>  
該当しない。

#### 6. 参考文献一覧

##### 学会要望書の参考文献（文献番号の前に学会と記載）

- 学会 1 岩月 啓氏, 照井 正, 小澤 明, 他. 日本皮膚科学会. 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010 : TNF $\alpha$  阻害薬を組み入れた治療指針. 日本皮膚科学会雑誌 2010;120(4):815-39.
- 学会 2 Radmanesh M, Rafiei B, Moosavi ZB, et al. Weekly vs. daily administration of oral methotrexate (MTX) for generalized plaque psoriasis: a randomized controlled clinical trial. International Journal of Dermatology 2011;50(10):1291-3.
- 学会 3 Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. Clinical & Experimental Dermatology 2012;37:729-34.
- 学会 4 Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. British Journal of Dermatology 2011;164:855-61.
- 学会 5 Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. New England Journal of Medicine 2003;349:658-65.
- 学会 6 Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. Rheumatology 2012;51:1368-77.
- 学会 7 Black RL, O'Brien WM, Vanscott, et al. Methotrxate therapy in psoriatic arthritis, double-blind study on 21 patients. JAMA 1964;189(10):743-7.
- 学会 8 Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. Arthritis & Rheumatism 1984;27(4):376-81.
- 学会 9 Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC, et al. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(5):1638-45.
- 学会 10 Baranauskaite A, Raffayova H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012;71:541-8.
- 学会 11 大桑 裕, 山県 貞造, 北村 里子. メソトレキセートによる尋常性乾癬の治験. *皮膚* 1966;8(1):91-5.
- 学会 12 柿添 富久子. Methotrexate による乾癬の治療経験. *皮膚と泌尿* 1967;29(6):1277-82.
- 学会 13 久野 春奈, 小谷 卓矢, 武内 徹, 他. アダリムマブ治療中に乾癬様皮疹を生じた関節リウマチの一例. *日本臨床免疫学会会誌* 2012;35(6):520-5.
- 学会 14 吉村 紫, 筒井 清広. インフリキシマブ治療中に再発がみられ, メソトレキサート内服併用が奏効した尋常性乾癬の2例. *臨床皮膚科* 2012;66(11):853-6.
- 学会 15 佐々田 健四郎, 清水 善英, 安積 輝夫, 他. 尋常性乾癬に対するメソトレキセートならびにリノール酸エチル剤による治療について. *皮膚科の臨床* 1969;11(9):697-704.
- 学会 16 菅原 浩美, 山口 雅彦, 佐藤 直樹, 他. 家族性滲出性硝子体網膜症に併発した乾癬性ぶどう膜炎の1例. *臨床眼科* 1998;52(6):1171-5.
- 学会 17 柳原 康章, 入江 広弥, 大西 善博, 他. 慢性関節リウマチを伴った尋常性乾癬の1例. *皮膚科の臨床* 1992;34(4):643-7.
- 学会 18 舟橋 康治, 小嶋 俊久, 林 真利, 他. 乾癬性関節炎症例に対する3例の Adalimumab の使用経験. *中部リウマチ* 2012;42(1):58-9.
- 学会 19 近藤 直樹, 伊藤 知之, 宮坂 大, 他. 脊椎強直を伴う乾癬性関節炎に対し人工股関節置換術を行った1例. *日本脊椎関節炎学会誌* 2011;3(1):107-11.
- 学会 20 久保田 由美子, 中山 樹一郎, 城島 宏, 他. Methotrexate の著効した乾癬性関節炎. *西日本皮膚科* 2010;72(5):447-51.
- 学会 21 人見 勝博, 寺木 祐一, 伊崎 誠一. インフリキシマブで治療を行った関節症性乾癬の2例. *Visual Dermatology* 2010;9(8):823-5.
- 学会 22 矢野 登志恵, 笹木 慶子, 芦澤 かがり. 血小板増加症を伴う関節症性乾癬のメソトレキセートによる1治療例. *臨床皮膚科* 2002;56(2):179-82.
- 学会 23 乾 重樹, 磯ノ上 正明, 東山 真里, 他. シクロスポリンとメソトレキサートの投与を要した関節症性乾癬の1例. *皮膚科の臨床* 1997;39(8):1222-3.
- 学会 24 向井 秀樹, 斎藤 隆三. 関節症性乾癬. *西日本皮膚科* 1979;41(1):79-83.
- 学会 25 岩澤 うつぎ, 落合 豊子, 本庄 三知夫, 他. メソトレキセートの少量間歇投与が奏効した関節症性乾癬. *臨床皮膚科* 1991;45(12):1003-7.
- 学会 26 Nonomura Y, Otsuka A, Miyachi Y, et al. Efficacy of additional methotrexate as a maintenance treatment in a Japanese patient with psoriatic arthritis refractory to infliximab monotherapy. *The Journal of Dermatology* 2012;39(11):954-5.
- 学会 27 中山 由梨, 矢部 寛樹, 野中 彩, 他. 器質化肺炎を合併した抗CCP抗体陽性乾

- 癬性関節炎の一例. 関東リウマチ 2013;(46):279-86.
- 学会 28 井上 恵一, 中下 珠緒, 藤尾 夏樹, 他. Langerhans' cell histiocytosis と Methotrexate による器質化肺炎を合併した乾癬性関節炎の一例. 関東リウマチ 2011;(44):283-92.
- 学会 29 Taniguchi Y, Kumon Y, Shimamura Y, et al. Rapidly progressive destructive arthritis in psoriatic arthritis sine psoriasis: do bone resorption marker levels predict outcome of bone destruction in psoriatic arthritis? Modern Rheumatology 2011;21:106-8.
- 学会 30 Saeki H, Shibata S, Tada Y, et al. Psoriasis arthropathica associated with severe obesity showing high serum leptin level. The Journal of Dermatology 2009;36:364-6.
- 学会 31 和泉 里江子, 多田 弥生, 松田 芳和, 他. 強直性脊椎炎型関節症性乾癬の1例. 皮膚科の臨床 2008;50(12):1549-52.
- 学会 32 川本 導史, 阿南 隆, 波多野 豊, 他. ぶどう膜炎と疣状乾癬(Psoriasis Verrucosa)を伴った関節症性乾癬の1例. 西日本皮膚科, 2008;70(1):31-6.
- 学会 33 乃村 俊史, 小玉 和郎, 西村 真智子, 他. 抗 TNF- $\alpha$  抗体(Infliximab, レミケード)が著効した重症乾癬性関節炎. 日本皮膚科学会雑誌 2006;116(4):437-41.
- 学会 34 河島 昌典, 山村 昌弘, 吉永 泰彦, 他. 副腎皮質ホルモンとメトトレキサート(MTX)の併用療法が奏功した乾癬性関節炎(PsA)の2例. 臨床リウマチ 2000;12:268-74.
- 学会 35 Maeda H, Konishi F, Hiyama K, et al. A family with cases of adult onset still's disease and psoriatic arthritis. Internal Medicine 2000;39(1):77-9.
- 学会 36 松内 瑞恵, 山本 俊幸, 渡辺 京子, 他. 歯根膿瘍の治療により関節症状が軽快した関節症性乾癬. 西日本皮膚科 1999;61(2):155-8.
- 学会 37 関 賢二, 天野 寿男, 中山 裕一郎. Zumbusch 型膿疱性乾癬による乾癬性関節炎の1例. リウマチ 1997;37(4):568-73.
- 学会 38 岩澤 うつぎ, 宮川 かおり, 柿沼 寛, 他. サラゾスルファピリジンが奏効した関節症性乾癬. 臨床皮膚科 1995;49(1):35-8.
- 学会 39 乾 重樹, 磯ノ上 正明, 東山 真里, 他. シクロスポリンとメトトレキサートの投与を要した関節症性乾癬の1例. 皮膚科の臨床 1997;39(8):1222-3.
- 学会 40 Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. The Journal of Dermatology 1999;26:141-9.
- 学会 41 河畑 知穂, 西島 千博, 梅原 康次, 他. 乾癬性関節炎を伴い抗環状シトルリン化ペプチド抗体が陽性であった汎発性膿疱性乾癬の1例. 皮膚科の臨床 2010;52(13):1953-6.
- 学会 42 水野 冴岐, 福地 修, 幸田 公人, 他. インフリキシマブにて改善するも再燃した難治性汎発型膿疱性乾癬. 皮膚病診療 2010;32(11):1203-6.
- 学会 43 藤岡 愛, 長谷川 春奈, 高田 智也, 他. 著明な末梢血好酸球増多を認めた膿疱性乾癬. 皮膚科の臨床 2009;51(7):899-902.
- 学会 44 福田 亜希, 水野 可魚, 松吉 徳久, 他. メソトレキサートとエトレチナートの併用療法が奏効した難治性乾癬の1例. 皮膚科紀要 1995;90(3):279-83.

- 学会 45 桑原 まゆみ, 柳原 誠, 森 俊二, 他. 月経前の周期的悪化を示す疱疹状膿痂疹の2例. 臨床皮膚科 1991;45(13):1063-6.
- 学会 46 北出 勘治, 久瀬 裕美, 清水 正之. 膿疱性乾癬. 皮膚病診療 1987;9(10):933-8.
- 学会 47 林 庸一郎, 石井 正光, 庄司 昭伸, 他. 全身性膿疱性乾癬—Steroid pulse 療法と Cyclosporin A 内服療法による治療経験—. 皮膚 1988;30(5):638-43.
- 学会 48 片山 洋, 平賀 剛, 出光 俊郎, 他. メソトレキセート内服に反応しなくなった乾癬性紅皮症—シクロスポリンによる鼻出血の出現—. 皮膚科の臨床 1998;40(8):1299-302.
- 学会 49 澤田 壮平, 河井 一浩, 橋本 剛, 他. 乾癬性紅皮症に合併した自己免疫性表皮下水疱症(Anti-p200 Pemphigoid)の1例. 皮膚科の臨床 2001;43(5):631-3.
- 学会 50 Chladek J, Grim J, Martinkova J, et al. Low-dose methotrexate pharmacokinetics and pharmacodynamics in the therapy of severe psoriasis. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2005;96:247-8.
- 学会 51 Chladek J, Martinkova J, Simkova M, et al. Pharmacokinetics of low doses of methotrexate in patients with psoriasis over the early period of treatment. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998;53:437-44.
- 学会 52 van Swelm RP, Laarakkers CM, Kooijmans-Otero M, et al. Biomarkers for methotrexate-induced liver injury: urinary protein profiling of psoriasis patients. *Toxicology Letters* 2013;221:219-24.
- 学会 53 Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2011; 25 (Suppl 2):12-8.
- 学会 54 Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clinical & Experimental Rheumatology* 2009;27:1017-25.
- 学会 55 Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012;71:319-26.
- 学会 56 McCall CO, Lawley TJ. 丘疹鱗屑を伴う疾患 乾癬 53 湿疹, 乾癬, 皮膚感染症, 座瘡, その他の皮膚疾患. In: 福井 次矢, 黒川 清 [日本語版監修]. *ハリソン内科学 第3版, メディカル・サイエンス・インターナショナル*; 2009:p.323-32.
- 学会 57 堀 嘉昭 [専門編集委員]. 膿疱症. In: 井村 裕夫, 尾形 悦郎, 高久 史麿, 他[編集]. *関連領域疾患 2 皮膚の疾患. 最新内科学体系 78 中山書店*; 1995:p.324-7.
- 学会 58 加治 賢三. 11. 膠原病・免疫疾患, 関節症性乾癬. In: 金澤 一郎, 永井 良三 [総編集]. *今日の診断指針第6版, 医学書院*; 2014:p.1267-9.
- 学会 59 小宮根 真弓. 膿疱性乾癬 (汎発型) . 9. 炎症性角化症, 膿疱性乾癬 (汎発型) . In: 塩原 哲夫[編集者代表]. *今日の皮膚疾患治療指針第4版, 医学書院*; 2012

- 学会 60 Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009;61:451-85.
- 学会 61 Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2009; 23 (Suppl 2):1-70.
- 学会 62 Burkhart C, Morrell D, Goldsmith L. Antimetabolites; Methotrexate. Chapter 65 *Dermatological Pharmacology*. Twelfth Edition. In; In: Brunton LL, editor. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*:New York:McGraw-Hill Global Education;2010.

### 企業見解で使用した参考文献（文献番号の前に企業と記載）

- 企業 1 飯塚 一. 乾癬治療のピラミッド計画. *日本皮膚科学会雑誌* 2006;116(9):1285-93.
- 企業 2 大槻 マミ太郎, 五十嵐 敦之, 中川 秀己. 皮膚科におけるメトトレキサート使用実態調査—日本皮膚科学会による生物学的製剤使用承認施設を対象としたアンケート調査—. *日本皮膚科学会雑誌* 2015 ; 125(8) : 1567-71.
- 企業 3 Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2012;167:649-57.
- 企業 4 Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Comparative effectiveness of less commonly used systemic monotherapies and common combination therapies for moderate to severe psoriasis in the clinical setting. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;71(6):1167-75.
- 企業 5 Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Dermato-Venereologica* 2008;88:495-501
- 企業 6 Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, et al. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67:364-9.
- 企業 7 Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis--a randomized single-blinded placebo-controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2010;24:595-600.
- 企業 8 Gupta R, Gupta S. Methotrexate-betamethasone weekly oral pulse in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment* 2007;18:291-4.

- 企業 9 Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, et al. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2006;154:1169-74.
- 企業 10 西坂 文章, 赤木 将男. 当科における強直性脊椎炎および乾癬性関節炎の患者背景と治療について. *日本関節病学会誌* 2014;33(2):109-14.
- 企業 11 寺木 祐一, 高村 さおり, 阪 久美子, 他. メトトレキサートの併用はインフリキシマブによる乾癬の治療効果を持続させる. *皮膚科の臨床* 2014 ; 56(8):1152-4.
- 企業 12 浅野 研一, 平野 裕司, 藤田 護, 他. 乾癬に関節リウマチを合併した症例に対し infliximab を使用し改善した 1 例. *中部リウマチ* 2012;42(1):56-7.
- 企業 13 秋月 正史. 関節症状を認めた乾癬 3 症例に対するインフリキシマブの治療効果. *関東リウマチ* 2011; 44 号:273-82.
- 企業 14 河畑 知穂, 西島 千博, 梅原 康次, 他. 乾癬性関節炎を伴い抗環状シトルリン化ペプチド抗体が陽性であった汎発性膿疱性乾癬の 1 例. *皮膚科の臨床* 2010; 52(13):1953-6.
- 企業 15 徳橋 至, 森田 誠, 岩田 博生, 他. コルヒチン, メソトレキサートおよび PUVA 療法が奏効した汎発性膿疱性乾癬の 1 例. *聖マリアンナ医科大学雑誌* 1989; 17:258-63.
- 企業 16 寺本 輝代, 久岡 久江, 鈴木 久美子, 他. Zumbusch 型膿疱性乾癬の 1 例. *皮膚科の臨床* 1988;30(3):388-9.
- 企業 17 Shoji A, Kitajima J, Hamada T. Drug eruption caused by nitrazepam in a patient with severe pustular psoriasis successfully treated with methotrexate and etretinate. *The Journal of Dermatology* 1987;14:274-8.
- 企業 18 堂阪 直子, 辻岡 馨, 安藤 佳洋, 他. 難治性乾癬におけるメソトレキサート・エトレチネート併用療法. *皮膚科紀要* 1986;81(2): 265-73.
- 企業 19 福田 亜希, 水野 可魚, 松吉 徳久, 他. メソトレキサートとエトレチナーートの併用療法が奏効した難治性乾癬の 1 例. *皮膚科紀要* 1995;90(3):279-83.
- 企業 20 D'Souza LS, Payette MJ. Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;72(4):589-98.