

資料 4 - 3

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
メトトレキサート
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本皮膚科学会	
要望内容	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
	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 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

乾癬は主に皮膚に炎症を繰り返す慢性疾患であり、一部の症例では関節にも炎症を伴うことがある。尋常性乾癬は全身に鱗屑を伴う紅斑を生じる疾患であり、経過中に乾癬の他の病型に移行する場合もある。関節症性乾癬は全身性の炎症性関節炎を合併し、不可逆的な関節破壊が進行する。膿疱性乾癬は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する、稀な疾患であり、全身性炎症反応を伴い、稀に呼吸不全、循環不全や腎不全を併発することがある。乾癬性紅皮症は全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴い、各種治療に抵抗し再燃することが多い、稀な疾患である。

以上より、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は、病気の進行により不可逆的な症状を伴い、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であるため「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」の基準に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

本剤の乾癬に対する適応は欧米各国で承認されており、英国及び米国では、他の治療法で効果が認められない重症の乾癬に対する全身療法の標準的な治療薬の一つに位置付けられている。国内使用実態調査において尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対する使用実態が確認され、多数の症例で皮膚症状及び関節症状に対して有効とされていること等も考慮すると、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は期待できると考えることから、「ウ 欧米等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」の基準に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	乾癬 メトトレキサートは、既存治療で効果不十分な重症、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、生検及び/又は皮膚科医の診察により診断が確定された場合に限る。また乾癬の「再燃」が、診断されていない免疫反応に影響を及ぼす合併症によるものでないことを確認することが重要である。
用法・用量	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。 2) 分割経口投与： 毎週、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。 適切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標準的な局所療法に戻すことが推奨される。
承認年月（または米国における開発の有無）	1953年12月承認（METHOTREXATE SODIUM〔DAVA PHARMS INC〕） 乾癬に対する適応の取得時期不明
備考	
2) 英国 ²⁾	

効能・効果	メトトレキサートは、既存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	週に1回10～25 mgの経口投与が推奨される。用量は患者の反応と血液毒性を考慮し調節する。
承認年月（または英国における開発の有無）	1983年6月承認（Maxtrex Tablets 2.5 mg/10 mg〔Pfizer Limited〕） 乾癬に対する適応：1983年6月
備考	
3) 独国 ³⁾	
効能・効果	重度の尋常性乾癬（特に局面型皮疹を有する場合）及び既存治療法で十分な効果が得られない関節症性乾癬
用法・用量	標準的な成人（体重70kg）の場合、起こりうる有害事象を評価するため、2～2.5 mgを試験的に1回投与することが推奨される。 検査値の変動がなければ、翌週におよそ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、1週間の投与量は25 mg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。 治療効果は、通常4～8週間後にあらわれるので、その後、臨床症状及び検査値の変動に応じて治療を継続又は中止する。
承認年月（または独国内における開発の有無）	1985年1月承認（Methotrexat “Lederle” Tabletten 2.5mg/10mg〔PFIZER PHARMA PFE GmbH〕） 乾癬に対する適応：1985年1月（現在、当該品目の乾癬の適応は削除されている）
備考	ファイザー社が販売しているLantarel 2.5mg/7.5mg/10mg Tablets ³⁾ は、初回承認時（1991年11月承認）から乾癬に対する適応を有している。
4) 仏国 ⁴⁾	
効能・効果	乾癬（成人）： ・ 既存治療法（PUVA治療、レチノイド）で効果が認められない広範囲の局面型皮疹を有する乾癬 ・ 乾癬性紅皮症 ・ 汎発型膿疱性乾癬 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	7.5～25 mg/週を1度に投与する。

承認年月（または仏国における開発の有無）	1992年3月承認（NOVATREX 2.5 mg, comprimé〔PFIZER HOLDING FRANCE〕） 乾癬に対する適応：1992年3月
備考	
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	標準療法で効果が得られない、重度で日常生活に支障をきたす乾癬／関節症性乾癬 メトトレキサートの使用は、既存治療で効果不十分な場合の重度、難治性、日常生活に支障をきたす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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 分割経口投与： 毎週、2.5～5.0 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25 mg/週を超えるべきではない。 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、休薬期間を可能な限り長く取ること。
承認年月（または加国における開発の有無）	1955年12月承認（METHOTREXATE TAB 2.5MG〔LEDERLE CYANAMID CANADA INC.〕） 乾癬に対する適応の取得時期不明
備考	ファイザー社が販売しているAPO-METHOTREXATEは1987年4月に承認され、乾癬に対する適応は1991年1月までに取得したと考えられる。
6) 豪州 ⁶⁾	
効能・効果	既存治療で効果不十分な場合の重度、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のみ適応される。なお、生検及び／又は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	<ol style="list-style-type: none"> 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。 2) 分割経口投与：毎週、2.5 mg/回を12時間間隔で3回投与、又は8時間間隔で4回投与する。この投与方法では、30 mg/週を超えるべきではない。 3) 連日経口投与：1日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。この方法では、6.25 mg/日を超えるべきではない。

	<p>い。</p> <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。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、休薬期間を可能な限り長く取ること。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>
承認年月（または豪州における開発の有無）	<p>1991年9月 Australian Register of Therapeutic Goods 登録 (METHOBLASTIN methotrexate 2.5mg/10mg tablet bottle [Pfizer Australia Pty Ltd])</p> <p>乾癬に対する適応は、1991年9月までに取得したと考えられる。</p>
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. ⁷⁾
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	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
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<p>週1回メトトレキサートを経口投与する。</p> <p>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、メトトレキサートを可能な限り減量すること。</p> <p>試験的な投与量として2.5～5 mg が推奨される。</p>
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus Cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 2003; 349: 658-65.⁸⁾ • Flystrom I, Stenberg B, Svensson A, et al. Methotrexate vs. ciclosporine in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol 2008; 158: 116-21.⁹⁾ • Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2008; 158: 558-66.¹⁰⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	<ul style="list-style-type: none"> • European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris¹¹⁾

	<ul style="list-style-type: none"> European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 - Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC¹²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	尋常性乾癬に対する導入及び長期療法を推奨
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	経口投与又は皮下投与が可能である。 通常、開始用量としては週 15 mg が使用されているが、各患者の状況に応じて、週 5～25 mg の範囲で調整が可能である。
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. Arch Dermatol. 1971; 103: 33-8.¹³⁾ Asawanonda P, Nateetongrungsak Y, Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: A randomized, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 2006; 54: 1013-8.¹⁴⁾ Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 2003; 349: 658-65.⁸⁾ Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, et al. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1982; 6: 46-51.¹⁵⁾ Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for Psoriasis in Weekly Oral Doses Without Any Adjunctive Therapy. Dermatologica 1970; 140: 345-55.¹⁶⁾ Paul BS, Momtaz K, Stern RS, et al. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1982; 7: 758-62.¹⁷⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠	英国と同じ

論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	<ul style="list-style-type: none"> ・ Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis: Overview¹⁸⁾ ・ 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009¹⁹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	中等度から重度の尋常性乾癬
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ, et al. 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. Clin Exp Dermatol 2012; 37: 729-34.²⁰⁾ ・ Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 2003; 349: 658-65.⁸⁾ ・ Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers ALA, Mulder J, et al. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. Br J Dermatol 1994; 130: 204-10.²¹⁾
備考	
6) 豪州	

ガイドライン名	なし
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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

1) 海外における尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対するメトトレキサートの無作為化試験に関する文献を以下の方法で検索した。

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 3 報、関節症性乾癬 2 報を選定した。総説・解説、小児の報告、及び主に他剤を評価した文献は除外した。

2) 海外におけるメトトレキサートと他剤・他療法を併用した臨床試験の文献を検索した。

データベース：Ovid Medline®, 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 報から乾癬に対してメトトレキサートと他剤・治療法との併用療法について記載されていた 2 報（抗 TNF α 抗体製剤併用：1 報、UVB 療法併用：1 報）を選定した。主に他剤を評価した文献は除外した。

<海外における報告>

- 1) Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ, et al. 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. Clin Exp Dermatol 2012; 37: 729-34.²⁰⁾

【要旨】

重度の尋常性乾癬患者（18～62歳）60例を対象に、無作為化二重盲検並行群間用量範囲探索試験が実施された。被験者を無作為にA群（メトトレキサート10mgを週1回投与）及びB群（メトトレキサート25mgを週1回投与）に分け、ベースラインから12週時までの乾癬面積－重症度指数（PASI）の変化が主要評価項目とされた。

60例中51例（85%）が12週間の試験を完了した。ベースラインからPASIが75%低下した（PASI75達成）患者数及びその割合は、25mg群の24例（92.3%）に対し、10mg群では18例（72%）であった（ $p>0.05$ ）。PASI75達成までの平均週数は、10mg群（ 9.47 ± 2.29 週）と比較し25mg群（ 7.92 ± 1.91 週）で有意に短く（ $p<0.05$ ）、試験期間の12週間以内にPASIが100%低下した患者数及びその割合は、25mg群で20例（69%）、10mg群で9例（30%）であった（ $p<0.01$ ）。有害事象は、試験を完了した51例中22例（43.1%）で認められ、両群間で有害事象発現頻度に大きな差は認められなかった。有害事象により試験を中止した25mg群の3例（悪心及び嘔吐1例、肝障害2例）を除き、有害事象は一般的に軽度であった。

- 2) 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. Br J Dermatol 2011; 164: 855-61.²²⁾

【要旨】

中等度から重度の慢性尋常性乾癬患者を対象に、フマル酸とメトトレキサートの有効性及び有害事象を比較する無作為化比較試験が実施された。60例の被験者を無作為にメトトレキサート群（30例、開始用量：5mg/週、12週後までに15mg/週へ増量、その後16週後までに2.5mg/週へ漸減）又はフマル酸群（30例、30mgを120mgまで用量漸増）に割り付け、16週間投与した後、4週間追跡した。有効性の主要評価項目は、12週後のPASIの変化量とした。

主要評価項目の解析対象は、メトトレキサート群25例、フマル酸群26例であった。12週後のPASIの変化は、メトトレキサート群は $14.5\pm 3.0\rightarrow 6.7\pm 4.5$ 、フマル酸群は $18.1\pm 7.0\rightarrow 10.5\pm 6.7$ であり、ベースライン値調整後の絶対差は1.4であった（95%信頼区間－2.0～4.7、 $p=0.417$ ）。16週後のPASI75及びPASI90を達成した患者の割合に有意な群間差は認められなかった（それぞれ $p\geq 0.65$ 及び $p\geq 0.96$ ）。有害事象の発現に有意な差は認められなかったが（ $p=0.236$ ）、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メトトレキサート群で多く認められた（1例対7例、 $p=0.050$ ）。

- 3) Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658-65.⁸⁾

【要旨】

中等度から重度の慢性尋常性乾癬患者を対象に、メトトレキサートとシクロスポリンの有効性、副作用及び生活の質（QOL）を比較した無作為化比較試験が実施された。88例の被験者がメトトレキサート群（44例：開始用量15 mg/週、4週後に22.5 mg/週まで増量）又はシクロスポリン群（44例：開始用量3 mg/kg/日、4週後に5 mg/kg/日まで増量）に無作為に割り付けられ、16週間投与された。

16週後のPASIの変化は、メトトレキサート群（43例）は $13.4 \pm 3.6 \rightarrow 5.0 \pm 0.7$ 、シクロスポリン群（42例）は $14.0 \pm 6.6 \rightarrow 3.8 \pm 0.5$ であり、主要評価項目である投与16週時のベースライン値で調整したPASIの絶対差は、1.3（95%信頼区間：-0.2~2.8、 $p=0.09$ ）であった。医師による乾癬の程度の総合評価、寛解率及び寛解までの期間、並びにQOLも両群で同様であった。

メトトレキサート群の12例が肝酵素値上昇により投与を中止し、シクロスポリン群の1例がビリルビン値上昇により投与を中止した。嘔気はメトトレキサート群で多く認められたが、頭痛、筋肉痛及び知覚異常はシクロスポリン群で多く認められた。

- 4) Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2012; 51: 1368-77.²³⁾

【要旨】

関節症性乾癬患者を対象に、メトトレキサート15 mg/週（開始用量：7.5 mg/週、4週後に10 mg/週、8週後に15 mg/週へ増量）とプラセボを比較する6か月間のプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験が実施された。221例の患者が登録され、メトトレキサート群に109例、プラセボ群に112例が割り付けられた。投与中止例は26例（メトトレキサート群14例及びプラセボ群12例）であった。

6か月時点におけるメトトレキサート群とプラセボ群の比較では、主要評価項目であるPsA response criteriaのオッズ比1.77、95%信頼区間[0.97、3.23]、 $p=0.06$ 、その他の評価項目であるACR20改善率のオッズ比2.00、95%信頼区間[0.65、6.22]、 $p=0.23$ 、DAS-28の変化量のオッズ比1.70、95%信頼区間[0.90、3.17]、 $p=0.10$ であり、メトトレキサート群はプラセボ群に対して有意な差は認められなかった。圧痛及び腫脹関節数、赤血球沈降速度、C反応性蛋白、HAQ並びに痛みについても有意な差は認められなかった。6か月時点における患者及び評価者の全般改善度、皮膚スコアについては、プラセボ群に対してメトトレキサート群で有意な低下が認められた（それぞれ $p=0.03$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.02$ ）。予期できない有害事象は認められなかった。

- 5) Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 376-81.²⁴⁾

【要旨】

関節症性乾癬患者 37 例を対象とした 12 週間のプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験が実施された。メトトレキサートの投与量は、7.5～15 mg/週（開始用量 7.5 mg/週とし、6 週目以降に 15 mg/週まで増量可能）とされた。メトトレキサート投与群はプラセボ投与群と比較し、関節炎の活動性に関する医師評価及び乾癬による皮疹の皮膚面積が有意に減少した（それぞれ $p=0.001$ 及び $p=0.039$ ）。メトトレキサート群では血清総ビリルビン値に軽度の上昇が認められたものの、副作用による投与中止例は認められなかった。

- 6) 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. *Br J Dermatol* 2012; 167:649-57.²⁵⁾

【要旨】

中等度から重度の尋常性乾癬患者を対象に、エタネルセプト+メトトレキサート併用療法（併用群）と、エタネルセプト単剤療法（単剤群）の有効性及び安全性を比較した。メトトレキサートの投与量は 7.5～15 mg/週とした。併用群、単剤群はそれぞれ 239 例が組入れられた。投与開始 24 週後の PASI75 を達成した患者の割合は、単剤群（60.3%）と比較して併用群（77.3%）で有意に高かった（ $p<0.0001$ ）。有害事象は併用群 74.9%、単剤群 59.8%に認められ、重篤な有害事象は各群 3 件認められた。

- 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:595-600.²⁶⁾

【要旨】

慢性尋常性乾癬患者を対象に、ナローバンド UVB（NBUVB）療法+メトトレキサート投与（併用群）と NBUVB 単独療法（単独群）の有効性及び安全性が比較された。各群に 20 例の被験者が組入れられ、メトトレキサートの投与量は、0.5 mg/kg/週（最高用量 30 mg/週）とされた。PASI75 を達成した被験者は、併用群 19/20 例、単独群 14/20 例であった（ $p<0.04$ ）。PASI75 を達成するまでの平均期間は、併用群 7.50±3.03 週、単独群 13.50±6.92 週であり（ $p<0.001$ ）、PASI75 を達成するまでに照射された NBUVB は併用群 8.86±5.40 J/cm²、単独群 24.45±18.18 J/cm²であった。

有害事象の発現率は併用群 7/20 例（35%）、単独群 12/20 例（60%）であり、最も多かった事象は光線照射後のかゆみ（42.5%）であった。併用群 2 例、単独群 5 例で紅斑が認められ、このうち単独群の 2 例では亀裂や膿疱形成に至った。また、併用群 3 例に吐き気が認められた。

<国内における臨床試験>

国内における ICH-GCP 準拠した、乾癬及び関節症性乾癬に対するメトトレキサートの臨床試験、並びにメトトレキサートと他剤・他療法を併用した臨床試験はなかった。

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

乾癬患者に対するメトトレキサートの有効性及び安全性について、明確な根拠となる報告はなかった。

(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) ハリソン内科学 第3版²⁷⁾

重症で広範囲の乾癬には、さまざまな薬物が使われる。メトトレキサートは、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	投与経路	投与間隔	主な副作用
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²⁸⁾

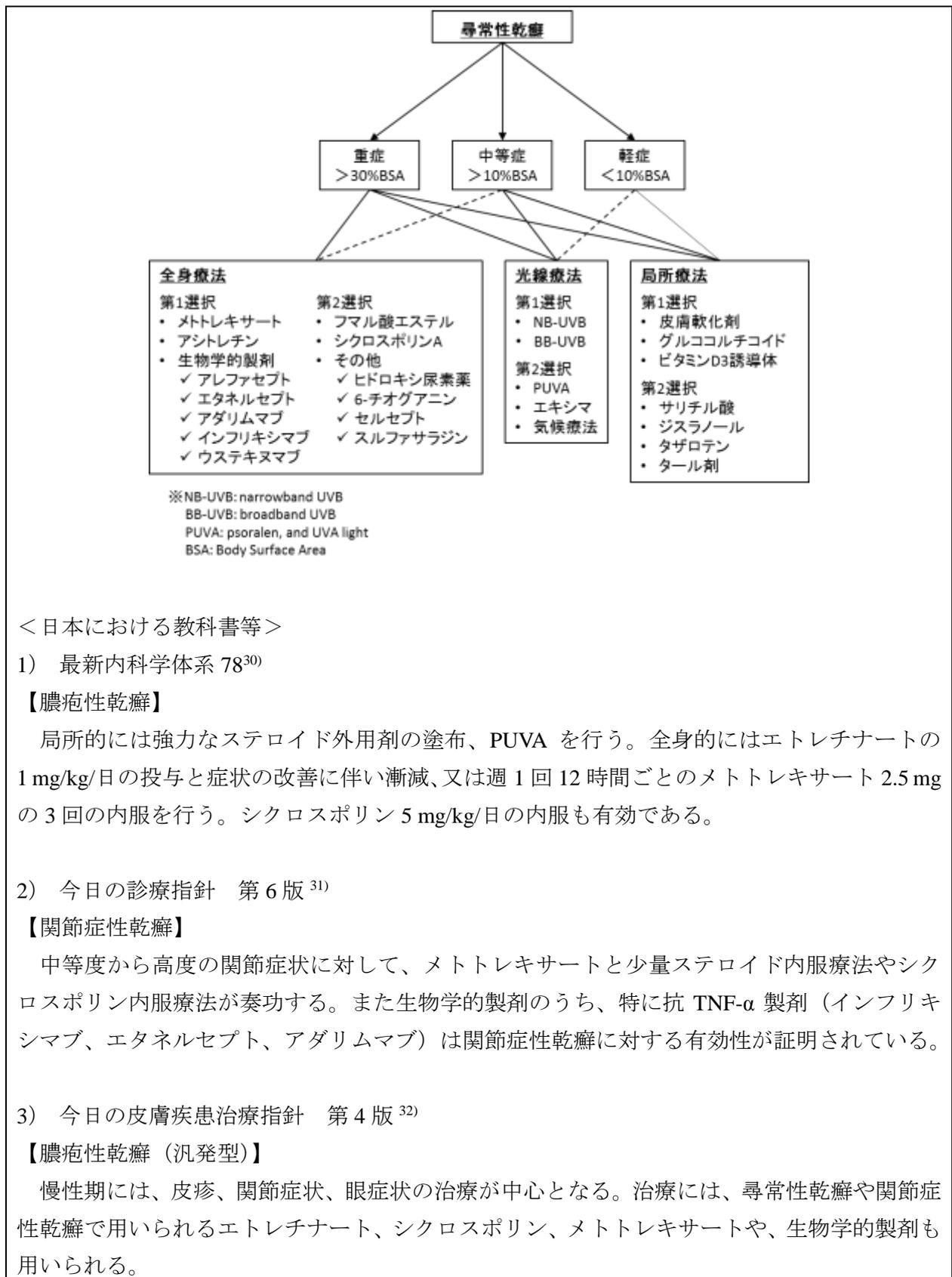
メトトレキサートはジヒドロ葉酸還元酵素を阻害する葉酸の代謝拮抗薬であり、1951年から中等度から重度の乾癬治療に使用されてきた。

メトトレキサートは乾癬に対する全身性治療の第1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シクロスポリン経口投与と本剤の有効性を比較した、無作為化比較試験が実施され、両薬ともに乾癬に有効であると報告されている。メトトレキサートは光線療法、光線化学療法、全身性治療薬、生物学的製剤との併用治療においても有用である。

メトトレキサートの初回用量は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時間毎に経口投与又は毎週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。

3) Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 第8版²⁹⁾

尋常性乾癬の主要な治療法を下図に示す。局所療法、光線療法及び全身療法があるが、重症度に応じた治療法の第1選択及び第2選択をそれぞれ実線及び点線で示した。



(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 米国皮膚科学会 Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis⁷⁾

【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
用法・用量	週1回経口投与する。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、メトトレキサートを可能な限り減量すること。試験的な投与量として、2.5～5 mg が推奨される。
投与期間	肝又は骨髄毒性の観察により意味のある兆候が認められない場合には、メトトレキサートの投薬は必要とされる期間に渡って継続できる。メトトレキサートの投与日を除き、葉酸を1日1～5 mg、毎日経口投与することにより、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プラセボ対照試験において、7.5 mg/週（必要に応じて25 mg/週まで増量）の経口投与を受けた患者の36%が投与16週時にPASI75を達成した。
禁忌	妊婦、授乳婦、アルコール依存症、アルコール性肝疾患又は他の慢性肝疾患、免疫不全症、骨髄形成不全、白血球減少症、血小板減少症又は著しい貧血、メトトレキサートに対して過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	腎機能障害、肝機能障害、感染症を合併している患者、肥満、糖尿病
毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能検査高値（一般的には、正常値の2倍を超えたら検査頻度を増や す、3倍を超えたら減量を検討する、5倍を超えたら投与中止する） ・ 貧血、再生不良性貧血、白血球減少症、血小板減少症 ・ 間質性肺炎 ・ 潰瘍性口内炎 ・ 悪心、嘔吐、下痢 ・ 倦怠感、疲労感 ・ 寒気、発熱 ・ めまい ・ 感染に対する抵抗性低下 ・ 消化管潰瘍、出血 ・ 光過敏症（放射性皮膚炎） ・ 脱毛症

2) 欧州皮膚科学会・性病学会

- ・ European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris¹¹⁾
- ・ European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris –Update 2015- Short version- EDF in cooperation with EADV and IPC¹²⁾

【メトトレキサート】

適応症	尋常性乾癬
用法・用量	経口投与又は皮下投与が可能。 通常、開始用量としては週 15 mg が使用されるが、各患者の状況に応じて、週 5～25 mg の範囲で調整が可能。
治療効果	投与開始 16 週後の PASI75 を達成した患者の割合は 60%
禁忌	重度の感染症を有する患者、重度の肝又は腎機能障害、骨髄機能不全、妊婦又は授乳婦、肺機能障害又は肺線維症、アルコール依存症、免疫不全症、急性消化性潰瘍
副作用	骨髄毒性、肝毒性、肺炎及び肺炎

3) 日本皮膚科学会 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010³³⁾

急性期膿疱性乾癬 皮疹に対する推奨 療法	<ul style="list-style-type: none"> ・ メトトレキサート 用法・用量：5～7.5 (15) mg/週 推奨度：C1（行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない） 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カ月）の避妊必要。血液透析患者には禁忌。 ・ エトレチナート+メトトレキサート 推奨度：C1（行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない） 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 推奨度：C2（根拠がないので勧められない） 備考：乾癬では最大効果を、最小用量で達成するため併用。皮膚悪性腫瘍発生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	<ul style="list-style-type: none"> ・ （皮疹治療への上乗せとして）+メトトレキサート 用法・用量：5～7.5 (15) mg/週 推奨度：C1（行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない） 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、肝線維化、肝硬変に注意。血液透析患者には禁忌。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において、要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 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について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦で実施された臨床試験成績の報告はないが、レトロスペクティブな検討による本薬の使用実態が報告

されている。

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－³⁴⁾

調査期間	2015年1月23日～3月25日	
調査施設	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。うち、回答300施設(54.6%)。	
患者数	乾癬患者：28,464人、生物学的製剤使用患者：5,594人	
メトトレキサートの使用	使用経験あり：169/300施設(56.3%)、 投与患者総数：1,636人/28,464人(現在治療中は571人)	
生物学的製剤との併用	併用したことがある患者総数：493人(過去を含む) 現在同時併用している患者数：358人 インフリキシマブとの併用が最も高頻度。	
使用目的	尋常性乾癬：26.3%、関節症性乾癬：48.0%、膿疱性乾癬：16.9%、乾癬性紅皮症8.8%	
剤型	リウマトレックス [®] (2mgカプセル)：59.0%、メソトレキサート [®] (2.5mg錠)：30.1%、ジェネリック医薬品：10.9%	
投与量	よく使う用量	使用された最大用量
	5mg以下/週：22.6% 6mg/週：44.6% 7-8mg/週：28.6% 10mg以上/週：4.2%	5mg以下/週：3.1% 6mg/週：21.7% 7-7.5mg/週：13.0% 8mg/週：22.4% 10mg/週：13.0% 12mg/週：14.3% 12.5-16mg/週：11.8% 20mg/週：0.6%
葉酸製剤の併用	72.6% 投与タイミングは、メトトレキサート内服期間終了24時間後が48時間後よりやや多い。	
副作用	肝障害：63施設、骨髄抑制：23施設、間質性肺炎：13施設	
有用性	「有用性あり」：97.4%	

2) 乾癬に対するメトトレキサート使用症例全国調査－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使用実態調査 その2－³⁵⁾

調査期間	2017年2月1日～3月31日
調査施設	前回調査においてメトトレキサートの使用経験ありとの回答を得た施設(169施設)のうち153施設。153施設のうち、回答91施設(59.5%)。

メトトレキサートの使用	319 例（生物学的製剤との併用：153 例、メトトレキサート単独使用：166 例）
使用目的	尋常性乾癬：22.9%、関節症性乾癬：68.3%、膿疱性乾癬：6.3%、乾癬性紅皮症 2.6%
剤型	リウマトレックス®（2 mg カプセル）：67.4%、メソトレキサート®（2.5 mg 錠）：24.1%、ジェネリック医薬品：6.3%
投与量	開始用量： 2 mg 以下/週：0.9%、 2 mg 超—4 mg 以下/週：21.3%、 4 mg 超—6 mg 以下/週：54.9%、 6 mg 超—8 mg 以下/週：19.7%、 8 mg 超—10 mg 以下/週：1.6%、 10 mg 超/週：0.6% 用量調整： 用量の変更は、増量・減量を含め様々なパターンがみられたが、10 mg/週を超える用量への増量例も認められ、少数例ではあるが、16 mg/週で使用した例も認められた。
葉酸製剤の併用	80.6%
副作用	肝障害：64 例、血球減少：12 例、感染症：12 例、間質性肺炎：7 例、リンパ増殖性疾患：4 例、腎障害：2 例
有効性	皮膚症状への治療効果：有効 51.5%、やや有効 40.9% 関節症状への治療効果：有効 67.5%、やや有効 20.0%

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

メトトレキサートは、欧米等 6 カ国において乾癬の適応症を有しており（独国では尋常性乾癬及び関節症性乾癬、仏国では尋常性乾癬、乾癬性紅皮症及び汎発型膿疱性乾癬）、使用されている。また、文献検索の結果、海外では全身性、中等度から重度の尋常性乾癬に対する無作為化試験^{8),20),22)}、関節症性乾癬の無作為化試験^{23),24)}の報告があり、海外の教科書^{27),28),29)}、国内の教科書^{30),31),32)}、国内外ガイドライン^{7),11),12),33)}では、中等度又は重度の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬に対する使用が推奨されている。さらに、海外の教科書、国内のガイドライン及び尋常性乾癬患者を対象とした海外の臨床試験において、メトトレキサートと光線療法、ステロイド外用剤、シクロスポリン、エトレチナート、生物学的製剤等との併用療法の有用性が示唆されている。

国内では、日本皮膚科学会によるメトトレキサートの使用実態調査が実施され、初回調査³⁴⁾において、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者に対するメト

トレキサートの投与について、「有用性あり」と回答した施設は全体の97.4%を占めた。2回目の調査³⁵⁾においても、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の4病型に対する使用実態が確認され、メトトレキサート投与終了時の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する治療効果（「有効」又は「やや有効」の割合）は、皮膚症状で92.4%、関節症状で87.5%であった。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、国内外の教科書、ガイドライン等の記載状況、使用実態調査報告及び文献報告から、日本人の局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤投与の有効性は、医学薬学上公知であると判断した。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内及び海外の文献において報告されている主な副作用は、嘔気、嘔吐等の消化器障害や肝機能障害、感染症、白血球減少等であった。また、日本皮膚科学会によるメトトレキサートの使用実態調査では、初回調査³⁴⁾の回答で頻度の高い副作用は肝障害、骨髄抑制、間質性肺炎であった。個々の症例について実施した2回目の調査³⁵⁾では肝障害（20.1%）、血球減少（3.8%）、感染症（3.8%）等であった。10mg/週以上の使用で比較的多く発現が認められた事象は、肝障害及び感染症であったが、用量により発現率や重症度に大きな差異は認められなかった。国内外の文献、ガイドライン及び教科書で報告されている副作用は、現行の添付文書にて注意喚起されている既知の事象であったこと、並びに用量により副作用の発現傾向に大きな差は認められなかったことを踏まえると、要望内容に係るメトトレキサートの安全性は、用量調節、臨床検査値を含めた患者状態の確認、葉酸製剤の併用等の既承認効能・効果と同様の安全対策を行うことで管理可能と考える。

以上より、検討会議は、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対してメトトレキサートを用いて治療を行うことの安全性は、許容可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上述の内容、並びに海外の承認状況、国内外の診療ガイドライン及び教科書等の記載内容、国内における使用実態等を踏まえ、日本人の局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における本剤の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（下線部追記）

関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

【効能・効果に関連する使用上の注意】

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の患者に投与すること。

1. ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
2. 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

【設定の妥当性について】

海外の承認状況、海外の臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能であり、当該効能・効果を設定することが妥当と判断した。局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者への本剤の適用に関しては、海外での承認状況及び国際的な教科書での推奨状況を踏まえ、「ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者」又は「難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者」のいずれかに該当する患者への使用に限定して使用されるよう、効能・効果に関連する使用上の注意として注意喚起を行うことが適切であると考えられる。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の記載とすることが妥当と検討会議は考える。

【用法・用量】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋、下線部追記）

関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症：

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6 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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の場合：

1. 4～8週間投与しても十分な効果が得られない場合にはメトトレキサートとして1回2～4mgずつ増量する。増量する前には、患者の状況を十分に確認し、増量の可否を慎重に判断すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
2. 投与量を増量すると骨髄抑制、感染症、肝機能障害等の副作用の発現の可能性が増加するので、定期的に臨床検査値を確認する等を含め患者の状態を十分に観察すること。消化器症状、肝機能障害等の副作用の予防には、葉酸の投与が有効であるとの報告がある。

【設定の妥当性について】

メトトレキサートの欧米等6カ国における添付文書では、経口投与の場合、主に10～25mg/週（若しくは7.5～25mg/週）の週1回投与、又は2.5mgを12時間間隔で週3回投与（若しくは8時間間隔で週4回投与）することが推奨されており、通常、1週間あたりの投与量は25～30mgを超えるべきではないとされている。海外の無作為化臨床試験も、これらの添付文書における用法・用量の範囲内で実施され、メトトレキサートの有用性が報告されている。

日本皮膚科学会によるメトトレキサートの使用実態調査の結果（2回目）³⁵⁾、開始時用量は2mg/週以下が0.9%、2mg超4mg以下/週が21.3%、4mg超6mg以下/週が54.9%、6mg超8mg以下/週が19.7%、8mg超10mg以下/週が1.6%、10mg/週超が0.6%であった。当該使用実態調査の結果、開始用量として5～6mg/週が過半数を占めていた（54.9%）こと、また、本邦では関節リウマチに対する開始用量は6mg/週と設定され、長年使用されていることを踏まえると、開始用量は6mg/週とし、関節リウマチに対する使用時と同様に、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用量を調節することが適切と考える。また、使用実態調査における用量調節後の最高用量は16mg/週であったこと、本邦における関節リウマチに対する本剤の用量上限の16mg/週を超える用量の投与経験は非常に限られていることから、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対しても、投与量は16mg/週を超えない設定とすることが適切である。

なお、ガイドラインの記載、公表文献及び使用実態調査等における報告を踏まえ、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者に対しても、関節リウマチに対する本剤使用時と同様に、投与量を増量すると骨髄抑制、感染症、肝機能障害等の副作用の発現の可能性が増加するので、定期的に臨床検査値を確認する等を含め患者の状態を十分に観察すること、並びに、消化器症状、肝機能障害等の副作用の予防には葉酸の投与が有効であることを、用法・用量に関連する使用上の注意として注意喚起することが適切である。また、その他既承認効能・効果で実施されている注意喚起についても、同様に引き続き注意喚起することが適切と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) Methotrexate Tablets, USP 米国添付文書 2018年3月改訂
- 2) Maxtrex Tablets 2.5 mg 英国添付文書 2018年4月改訂
- 3) Lantarel 2.5 mg/7.5 mg/10 mg tablets 独国添付文書 2018年3月改訂
- 4) NOVATREX 2.5 mg, tablets 仏国添付文書 2017年10月改訂
- 5) APO-METHOTREXATE 加国添付文書 2017年12月改訂
- 6) Methoblastin tablets 2.5 mg and 10 mg 豪州添付文書 2017年11月改訂
- 7) Menter A et al. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 451-85.
- 8) Heydendaal VM et al. N Engl J Med 2003; 349: 658-65.
- 9) Flytstrom I et al. Br J Dermatol 2008; 158: 116-21.
- 10) Saurat JH et al. Br J Dermatol 2008; 158: 558-66.
- 11) Pathirana D et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(suppl 2): 1-70.
- 12) Nast A et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 2277-94.
- 13) Weinstein GD et al. Arch Dermatol 1971; 103: 33-8.
- 14) Asawanonda P et al. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 1013-8.
- 15) Morison WL et al. J Am Acad Dermatol 1982; 6: 46-51.
- 16) Nyfors A et al. Dermatologica 1970; 140: 345-55.
- 17) Paul BS et al. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 758-62.
- 18) Papp K et al. J Cutan Med Surg 2011; 15: 210-9.
- 19) Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. J Cutan Med Surg 2016; 20: 375-431.
- 20) Dogra S et al. Clin Exp Dermatol 2012; 37: 729-34.
- 21) Van Dooren-Greebe RJ et al. Br J Dermatol 1994; 130: 204-10.
- 22) Fallah Arani S et al. Br J Dermatol 2011; 164: 855-61.
- 23) Kingsley GH et al. Rheumatology 2012; 51: 1368-77.
- 24) Willkens RF et al. Arthritis Rheum 1984; 27: 376-81.
- 25) Gottlieb AB et al. Br J Dermatol 2012; 167: 649-57.
- 26) Mahajan R et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 595-600.

- 27) 福井次矢ら、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.
- 28) Burkhart C et al. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education / Medical 第 12 版; 2010.
- 29) Paller Leffell Wolff et al. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. McGraw-Hill Medical; 2012. p209
- 30) 堀嘉昭ら、最新内科学体系 78 中山書店; 1995. p324-7.
- 31) 加治賢三ら、今日の診断指針 第 6 版, 医学書院; 2014. p1267-9.
- 32) 小宮根真弓ら、今日の皮膚疾患治療指針 第 4 版, 医学書院; 2012.
- 33) 岩月啓氏ら、日本皮膚科学会雑誌 2010; 120.p815-39.
- 34) 大槻マミ太郎ら、日本皮膚科学会雑誌 2015; 125. p1567-71.
- 35) 大槻マミ太郎ら、日本皮膚科学会雑誌 2018; 128. p169-76.