

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>学会 (学会名；日本皮膚科学会 )</p> <p><input type="checkbox"/>患者団体 (患者団体名； )</p> <p><input type="checkbox"/>個人 (氏名； )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>位 (全 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>メトトレキサート</p>
	<p>販売名</p>	<p>リウマトレックスカプセル 2 mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本皮膚科学会 日本乾癬学会 (選定理由) 両学会に関連の深い疾患である。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/>未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>適用外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、1週間単位の投与量を 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 16mg を超えないようにする。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>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。)</p>	<p>約 _____ 人 &lt;推定方法&gt;</p>	
<p>国内の承認内容(適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>関節リウマチ</p> <p>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 6mg 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。</p> <p>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 16mg を超えないようにする。</p> <p>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p> <p>通常、1週間単位の投与量をMTXとして 4~10mg/m<sup>2</sup>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。</p>	

	<p>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。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性          (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米等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><input checked="" type="checkbox"/>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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>

備考	これまでの審査課との事前相談により、MTX使用実態についての皮膚科全国調査を依頼され、その要請にもとづき、日本皮膚科学会が公認した全国 500 施設を超える生物学的製剤使用承認施設において、MTXの使用症例、使用方法、副作用発現状況等について 2 回にわたる調査を実施した。その内容については、後述の（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の項に記載した。
----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

乾癬に対する MTX の承認は、米国（乾癬）、英国（他の治療で効果のみられない重度の乾癬）、独国（重度で尋常性乾癬、関節症性乾癬、他の治療で効果のみられない）、さらに仏国、加国、豪州等の欧米の主要国では承認されている。

欧米等 6 개국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。）	■米国    ■英国    ■独国    ■仏国    ■加国    ■豪州 [欧米等 6 개국での承認内容]		
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所には下線）		
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	Psoriasis
		用法・用量	Before starting treatment it is advisable to give the patient a test dose of 2.5-5.0 mg to exclude unexpected toxic effects. If, one week later, appropriate laboratory tests are normal, treatment may be initiated.  The usual dose is 7.5 - 15 mg once a week. Weekly dose may also be administered in three divided doses over 24 hours. The total weekly dosage can be raised to 20 - 25 mg as necessary.  The dose should thereafter be lowered in accordance with response, which is usually obtained within 4-8 weeks.
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	Psoriasis
		用法・用量	For the treatment of severe psoriasis 10 - 25 mg orally, once a week, is recommended. Dosage should be adjusted according to the patient's response and the haematological toxicity. The prescriber may specify the day of intake on the prescription.
		備考	Methotrexate has also been used in the treatment

			of severe, uncontrolled psoriasis, which is not responsive to other therapy.
独国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		Vulgar psoriasis and arthropathic psoriasis
	用法・用量		Recommended initial dose (with regard to a standard adult with a body weight of 70 kg): A one-time test dose of 2.5-5 mg is recommended to estimate possible toxic effects. Lantarel is taken orally. If laboratory parameters are unchanged, the dose is increased to approximately 7.5 mg the week after. This dose is then increased gradually, always monitoring laboratory parameters (in steps of 5-7.5 mg a week), until an optimal treatment result is achieved. In general, the weekly dose should not exceed 30 mg methotrexate. After the desired treatment result is achieved, the dose should be reduced gradually to the lowest effective maintenance dose for the individual patient, if possible.
	備考		Severe forms of vulgar psoriasis, particularly of the plaque type, and arthropathic psoriasis which cannot be sufficiently treated with conventional therapy.
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		Psoriasis
	用法・用量		7.5 to 25 mg per week, i.e. 3 to 10 tablets per week, taken once.
	備考		Psoriasis in adults: o extensive plaque psoriasis unresponsive to conventional therapy (PUVA therapy, retinoids) o erythrodermic psoriasis o generalised pustular psoriasis Given the uncertainty of the long-term safety of the medicine, use before the age of 50 years must be carefully considered.
加国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		Severe disabling psoriasis/psoriatic arthritis
	用法・用量		Recommended Starting Dose Schedules: Weekly single oral, IM or IV dose schedule: 10 to 25 mg per week until adequate response is achieved.

		<p>Divided oral dose schedule: 2.5 mg at 12 hour intervals for three doses.</p> <p>Dosages in each schedule may be gradually adjusted to achieve optimal clinical response; 30 mg/week should not ordinarily be exceeded. Once optimal clinical response has been achieved, each dosage schedule should be reduced to the lowest possible amount of drug and to the longest possible rest period. The use of Methotrexate may permit the return to conventional topical therapy, which should be encouraged.</p>
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	Psoriasis, Psoriatic arthritis
	用法・用量	<p><i>Dosage in extremely severe forms of psoriasis:</i></p> <p>Recommended initial dose (for an average adult weighing 70 kg):</p> <p>A one-time test dose of 2.5 to 5 mg is recommended to estimate the toxicity. Tablets are taken orally. Pharmaceutical forms of methotrexate for subcutaneous, intramuscular or intravenous administration are also available. If laboratory parameters remain unchanged, treatment may be continued after one week with approx. 7.5 mg. While monitoring the laboratory parameters, the dose is increased gradually (in increments of 5-7.5 mg per week) until optimum therapeutic results are achieved. A weekly dose of 30 mg methotrexate should normally not be exceeded.</p> <p><i>Psoriatic arthritis:</i></p> <p>Recommended initial dose:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Single dose of 7.5 mg methotrexate once weekly</li> <li>2. Subdivision of the oral dose into three individual doses of 2.5 mg methotrexate each, which are taken once weekly at intervals of 12 hours each.</li> </ol>

			<p>If the initial dose is tolerated well, a dose of 10-15 mg methotrexate - depending on the activity of the disease - is administered once weekly. A weekly dose of 20 mg methotrexate should not be exceeded. After the desired therapeutic results have been achieved, the dose may be reduced gradually to the lowest maintenance dose still being effective. The treatment of <i>psoriasis vulgaris</i> or <i>psoriatic arthritis</i> with Methotrexate “Lederle” is a longterm therapy. In the event of <i>psoriasis vulgaris</i>, response to therapy occurs after 2-6 weeks. Subsequently, treatment is continued or discontinued according to the treatment guidelines and the changes of laboratory parameters.</p>																			
		備考	<p>Non-oncological indications: Extremely severe forms of psoriasis vulgaris, especially of the plaque type, which cannot be adequately treated with conventional therapy, and psoriasis arthropathica.</p>																			
<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>	<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> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1263 1380 2033"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="405 1263 1380 1317">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 1317 505 1832" rowspan="5">米国</td> <td data-bbox="505 1317 715 1406">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1317 1380 1406"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1406 715 1550">効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1406 1380 1550"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1550 715 1693">用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1550 1380 1693"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1693 715 1783">ガイドライ ンの根拠論文</td> <td data-bbox="715 1693 1380 1783"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1783 715 1832">備考</td> <td data-bbox="715 1783 1380 1832"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1832 505 2033" rowspan="2">英国</td> <td data-bbox="505 1832 715 1921">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1832 1380 1921"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1921 715 2033">効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ</td> <td data-bbox="715 1921 1380 2033"></td> </tr> </tbody> </table>			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)			米国	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		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	
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)																						
米国	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																					
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 (または効能・ 効果に関連のあ 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<sup>(R)</sup> 1946-present & OVID MEDLINE<sup>(R)</sup> 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>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 MTX2.5mg/日(6 日間)(第 1 群, 101 例)または 15mg/週(分 3, 8 時間ごと)(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 ヶ月間)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10mgと25mg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>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平行群用量範囲探索試験を行った。患者を無作為にA群(MTX10mgを週1回投与)またはB群(MTX25mgを週1回投与)に分けた。ベースラインから第12週まで乾癬範囲・重度指数(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, MTX25mg投与群の24例(92.3%)に対し, MTX10mg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, MTX25mg群( $7.92\pm 1.91$ )の方が10mg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, MTX25mg群では20例(69%)だったのに対し, MTX10mg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。10mg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] MTX25mg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。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。

#### 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>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(15mg/週)群または経口フマル酸(30～120mg)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>5</sup>**

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 の投与量は 15～22.5 mg/週であった。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>				
2	15-77 歳,男女, 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 時間ごと), po		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。
3	18-62 歳,男女, 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		MTX25mg 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。 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。
4	18 歳以上, 男女, 中等度～重度の慢性尋常性乾癬 MTX:27 例 フマル酸：27 例	MTX:15 mg/週 (分 3, 12 時間ごと), 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。
5	18 歳以上, 男女, 中等度～重度の慢性尋常性乾癬, MTX;43 例,	MTX;15～22.5 mg/週, CyA；3mg/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。

	CyA;42 例			
--	----------	--	--	--

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 のランダム化プラセボ比較試験<sup>6</sup>

[方法] 乾癬性関節炎患者 221 例を対象として MTX15mg/週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, 男性/女性数は 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 ヶ月時点における患者および評価者報告グローバルスコアおよび皮膚スコアの低下に対してのみ有益であった(P=0.03, P<0.001 および P=0.02)。

・乾癬性関節炎に対する MTX 療法<sup>7</sup>

乾癬性関節炎患者 21 例 (18 歳以上 69 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 (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 13 例に認められ, 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>8</sup>

関節症乾癬炎の患者 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>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
関節症性乾癬 (PsA)				
6	18 歳以上 男女, 関節症性乾癬 MTX:109 例, placebo:112 例	MTX:15 mg/週,po Placebo: po 6 ヶ月間		MTX は 6 ヶ月時点における患者および評価者報告グローバルスコアおよび皮膚スコアの低下に対し

				でのみ有益であった (P=0.03,P<0.001 および P=0.02).
7	18歳以上 男女, 関節症 性乾癬, 21例	MTX: 25 mg/10日, iv, im		MTX 投与群では皮膚症状 および関節症状の改善
8	20-70歳, 男女, 関節症 性乾癬 MTX:16例, placebo:21例	MTX:7.5-15 mg/週, po, 12週間	NSAIDs	治験医師の評価; 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。
9	18-80歳 男女, 関節症 性乾癬 MTX+alefacept:123例, MTX+placebo:62例,	MTX:10-25 mg/週+ alefacept 15 mg 群, MTX+placebo 群 po, 24週間	Corticosteroids, NSAIDs	ACR20 有効率; MTX+ alefacept 群 54%, MTX+placebo 群 23%, (p,0.001) MTX+ alefacept は関節症性 乾癬に有効・安全
10	18以上 男女, 関節症性 乾癬, MTX 投与経験の ない患者 infliximab+MTX:56例, MTX :54例,	併用群, infliximab 5mg/kg iv+ MTX 15mg/週 po, 単独群, MTX 15mg/週 po,		ACR20, PASI75 改善率; infliximab+MTX 併用群は MTX 単独群に比べて有意 に改善した。

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

<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 Methotrexate (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; 55例(76.3%), 女性; 17例(23.6%)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剤, 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は2.5 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87.0%以上であった。MTXの副作用は, 嘔気, 食欲不振, 頭痛, 胃腸障害, 口内炎, 倦怠感, 白血球減少, 器質性肺炎, ぶどう膜炎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	Overall
患者数	36	26	8	2	72
性別					
男性	26 (72.4%)	23 (88.4%)	5 (62.5%)	1 (50.0%)	55 (76.3%)
女性	10 (27.7%)	3 (11.5%)	3 (37.5%)	1 (50.0%)	17 (23.6%).
年齢					
範囲	18-72	16-76	34-78	52, 59	16-78
併用薬(全身性治療)					
あり	24 (66.6%)	24 (92.3%)	8 (100.0%)	2 (100.0%)	58 (80.5%)
なし	12 (33.3%)	2 (7.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (19.4%)
MTX					
用量; mg/週(範囲)	36 (100.0%) 2.5-15	26 (100.0%) 4-16	8 (100.0%) 3.75-7.5	2 (100.0%) 7.5-15	72 (100.0%) 2.5-16
投与経路; po	32 (88.8%)	13 (50.0%)	7 (87.5%)	2 (100.0%)	54 (75.0%)
;iv, im	2 (5.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
投与経路の記載なし	2 (5.5%)	13 (50.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	16 (22.2%)
MTX 有効性					
有効・改善	32 (88.8%)	25 (96.1%)	7 (87.0%)	2 (100.0%)	66 (91.4%)
不明・記載なし	1 (2.7%)	1 (3.8%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
MTX 副作用, 記載あり	32 (88.8%)	2 (7.6%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	35 (48.6%)
記載なし	4 (11.1%)	24 (92.3%)	7 (87.0%)	2 (100.0%)	37 (51.3%)

文献 No.	11-17	18-39	41-47	48, 49
<p>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</p>				
<p>1-1) 尋常性乾癬</p> <p>・メソトレキサートによる尋常性乾癬の治療<sup>11</sup></p> <p>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嘔気、食欲不振および頭痛などであった。</p> <p>・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>14</sup></p> <p>[概要]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 D3 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 5mg/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 6mg/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 D3 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 5mg/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 6mg/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。</p>				
<p>1-2) 関節症性乾癬</p> <p>・Methotrexate の著効した乾癬性関節炎<sup>20</sup></p> <p>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(Seg65.7%), 尿酸 7.2mg/dl↑, RA 因子(-), 抗 CCP 抗体</p>				

(-), MMP-3 200ng/ml↑(正常 36.9-121.0), ASO25IU/ml, 扁桃培養陰性。握力右 15kg, 左 46kg, 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 (6mg/3×12 時間毎/週) で 2 週間後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 週間後には右手握力も 40kg 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 4mg/週で副作用もなく経過良好である。

・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<sup>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、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。皮疹はステロイド外用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。治療はメソトレキセート(MTX)7.5mg/週, (2.5mg/回, 8 時間ごとに 3 回)p.o.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>				
11	6 例(男性 3 例,女性 3 例), 21-66 歳, 尋常性乾癬	MTX:1 日 5-10 mg, 3-10 日間;これを 1 クール, 2-3 クール, po	ステロイド <sup>*</sup> 3 例,	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 ヶ月後, 再発をみない。 副作用;頭痛 4/6 例,悪心 2/6 例,食思不振 3/6 例,腹痛 3/6 例,下痢 1/6 例,冷汗 1/6 例,嘔気食思不振 1/6 例,全身倦怠 1/6 例
12	12 例(男性 9 例,女性 3 例),18-66 歳,尋常乾癬	MTX:1 日 7.5-10 mg, 2-5 日間;これを 1 クール, po	外用剤のみ	14 例中,著効 3 例,有効 8 例,無効 3 例,有効率: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		
13	72 歳男性, 乾癬様皮疹 (尋常性乾癬型)	MTX: 4 mg/週	ADA	関節炎の著明な改善, 臨床的寛解を維持
14	2 例 (男性 1 例 58 歳, 女性 1 例 45 歳), 尋常性乾癬	MTX: 6 mg/週, po	ステロイド, ビタミン D <sub>3</sub> , ET, IFX	PASI スコア改善
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	リノール酸エチル剤	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, 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
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: 2.5 mg/週, po	ステロイド剤 (点眼)	ぶどう膜炎はステロイド点眼により沈静化. 副作用; ぶどう膜炎 1/1 例
17	42 歳男性, 尋常性乾癬, 慢性関節リウマチ	MTX; 7.5 mg/週, po	ステロイド剤, ET, NSAIDs	MTX; 尋常性乾癬, 慢性関節リウマチともに臨床症状の劇的な改善を認めた
<b>関節症性乾癬</b>				
18	58 歳男性, 関節症性乾癬 (28 歳ころより尋常性乾癬)	MTX; ~8 mg/週, po	TAC, ADA	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; 6~10 mg/週, po	TAC, ADA	皮疹の消退
	58 歳男性, 関節症性乾癬 (前年より尋常性乾癬)	MTX; 6~8 mg/週, po	CyA, ADA	皮疹の改善
19	70 歳女性, 関節症性乾癬, 脊椎強直を伴う, 人工股関節置換術	MTX; 6 mg/週, po	mPSL	疾患活動性は安定, 人工股関節置換術を施行
20	36 歳男性, 関節症性乾癬	MTX; 6 mg/ 3x/週, 4 mg/ 2x/週, po	外用剤のみ	軽快, 肝機能悪化, MTX 中止, 疼痛が再燃, MTX 4 mg/週で副作用もなく経過良好

Ⅲ－③－12

21	58歳男性, 関節症性乾癬	MTX; 10 mg/週	IFX	経過良好
	33歳男性, 関節症性乾癬	MTX; 8 mg/週	IFX	MTX+IFX により関節炎と皮疹は完全消褪,皮疹のみ再燃
22	62歳男性, 関節症性乾癬	MTX; 7.5 mg/週 2~3週間隔,po	ET	血小板増加症を伴う関節症性乾癬に効果あり
23	41歳男性, 関節症性乾癬 (尋常性乾癬)	MTX; 10 mg/週, po	CyA	関節炎と皮疹, 関節痛ともに再燃を認めない
24	16歳男性, 関節症性乾癬	MTX; 9 mg/週, po	NSAIDs	MTX 総量 100 mg に達したころ色素沈着を残し治癒. MTX 投与中,GOT,GPTの上昇を認めず
24	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, po	外用剤のみ	関節の変形認めず,皮疹の再発はみられない.
26	33歳男性, 関節症性乾癬	MTX; 6 →16 mg/週	IFX, CyA	INF 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
27	64歳男性, 関節症性乾癬 (15歳時に尋常性乾癬の診断)	MTX; 6 mg/週	PSL	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
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	CyA	器質化肺炎, MTX 中止と喫煙量減少により肺病変は著明に改善.
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	IFX	MTX+INF 治療により,膝関節, 左肘関節は寛解.
30	47歳男性, 関節症性乾癬 (尋常性乾癬の診断)	MTX; 8 mg/週		皮膚病変の改善, 関節症は沈静化
31	42歳男性, 関節症性乾癬 (強直性脊椎炎型)	MTX; 6 mg/週, po	CyA, NSAIDs, PSL	皮疹の改善, 関節炎の改善・消失
32	47歳男性, 関節症性乾癬, (13年前頃から尋常性乾癬の診断),ぶどう膜炎	MTX; 4 mg/週, po	CyA, PSL, ET	関節痛は軽減,
33	39歳男性, 重症の関節症	MTX; 8 mg/週, po	CyA, IFX,	MTX+INF 治療により,関節

	性乾癬, (10年前に尋常性乾癬の診断)		NSAIDs	痛の著明な軽減
34	46歳男性, 関節症性乾癬, (約5年前に尋常性乾癬の診断)	MTX; 5-10 mg/週	PSL, NSAIDs	症状は軽快, 帯状疱疹を合併
	76歳男性, 関節症性乾癬, (約25年前に尋常性乾癬の診断)	MTX; 5 mg/週	PSL	症状は軽快, 帯状疱疹を合併
35	42歳男性, 関節症性乾癬, 背部痛, (約6年前に尋常性乾癬の診断)	MTX; 5 mg/週, po	NSAIDs	背部痛は改善, 皮膚症状もやや軽快
36	33歳男性, 関節症性乾癬, 背部痛, (10歳頃より尋常性乾癬), 歯根膿瘍	MTX:7.5 mg/週, po	CyA	関節症状は軽快
37	31歳男性, 関節症性乾癬, Zumbusch型膿疱性乾癬	MTX:7.5 - 2.5 mg/週, po	ステロイド <sup>△</sup> , ビタミンD	皮膚・関節症状は改善
38	43歳男性, 関節症性乾癬, 背部痛, (約25年前に尋常性乾癬)	MTX:7.5 -15 mg/週, po	SUL, ET	MTX; 効果なく中止, SUL; 関節痛に著効
39	41歳男性, 関節症性乾癬, 背部痛, (18年前に尋常性乾癬と診断)	MTX:10 mg/週, po	CyA	関節症状は軽快
<b>膿疱性乾癬</b>				
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, po		有効率; MTX 76.2%
41	59歳男性, 膿疱性乾癬 (関節症性乾癬を伴う)	MTX:4 mg/週, po	ステロイド <sup>△</sup> 軟膏, ビタミンD3	関節の腫脹は軽減, 皮疹も軽快
42	59歳男性, 膿疱性乾癬 (汎発型)	MTX:6 mg/週, po	ステロイド <sup>△</sup> 内服, CyA, IFX	皮疹の改善, ほぼ寛解し退院.
43	78歳女性, 膿疱性乾癬	MTX:7.5 mg/週, po	CyA, PSL, ET	初診より約3ヵ月で皮疹は消退, 好酸球も低下
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, po	ET, CyA, ステロイド <sup>△</sup>	皮疹の改善

45	40歳女性, 膿疱性乾癬 (汎発性)	MTX:3.75 - 7.5 mg/ 週, po	ET	皮疹の改善
46	49歳男性, 膿疱性乾癬 (Zumbusch型汎発性)	MTX:7.5 mg/週, po	ステロイド*	皮疹は軽快, 膿疱も消失
	43歳女性, 膿疱性乾癬 (汎発性)	MTX:7.5 mg/週, po	ステロイド*内 服	解熱, 皮疹も軽快傾向
47	34歳男性, 膿疱性乾癬 (全身性)	MTX:7.5 mg/週, po	ET, CyA, PSL	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>				
48	52歳女性, 乾癬性紅皮症	MTX ; 7.5-15mg/週, po, im	CyA	MTXで軽快, CyAで鼻出血
49	59歳男性, 乾癬性紅皮 症, (約20年前に尋常性 乾癬と診断)	MTX ; 7.5-10mg/週, po	ET, CyA, PSL	水泡は完全に消退, 乾癬の 皮疹も良好

PSL : プレドニゾン, mPSL : メチルプレドニゾン, NSAIDs : 非ステロイド\*抗炎症薬, CyA : シクロスポリン, ET : エトレチナート,  
TAC : タクロリムス, SUL : スルファサラジン, ADA : アダリムマブ\*, IFX : インフリキシマブ\*,

### <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>50</sup>

Table 1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週の間に有意差を認めなかった (p>0.8)。第1週のAUC<sub>MTX</sub>は定常状態におけるERY<sub>MTX</sub>(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)。Pharmacokinetics/pharmacodynamicsについて解析したところ, 第13週のPASI(初期値に対する%)は, 第1週のAUC<sub>MTX</sub>(rho=-0.80, p<0.0001)および定常状態におけるERY<sub>MTX</sub>濃度 (rho=-0.89, p<0.0001)との間に有意な逆相関関係が認められた。MTX投与日に頭痛および悪心を9/41例に認め, そのMTX血漿中最高値は0.76±0.28 μmol・L<sup>-1</sup>であり, これらの有害事象が認められなかった時の値は0.24±0.15 μmol・L<sup>-1</sup>であった (p=0.06)。第13週, 8/41例のALT値はベースライン時に比べ

て 100% 以上増加した。これら患者の第 1 週の  $AUC_{MTX}$  ( $4.2 \pm 2.4 \mu \text{mol} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$ ) および定常状態における  $ERY_{MTX}$  濃度 ( $0.104 \pm 0.034 \mu \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) は、肝機能検査で正常であった患者に比べて高値を示した ( $1.8 \pm 0.09 \mu \text{mol} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $p < 0.02$ , および  $0.069 \pm 0.020 \mu \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $p < 0.05$ )。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 1. Characteristics of patients.**

**Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate.**

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
$ERY_{MTX}$ (nmol · L <sup>-1</sup> )	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>51</sup>

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<sub>max</sub>, 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-OHMEX 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) と薬物動力学 (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>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(<1500mg)と高値(>1500mg)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>1500mg 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>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 10-15mg/週とし、15-25mg/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>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。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>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。

### (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>56</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。Methotrexate 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		おもな副作用
		投与経路	投与間隔	
methotrexate	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, 下痢, 催奇形性

<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>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 時間ごと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 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>58</sup>
	<p>関節症性乾癬:</p> <p>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。</p> <p>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-<math>\alpha</math> 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。</p>
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>59</sup>
	<p>膿疱性乾癬 (汎発型):</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

(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 Methotrexate の適応症, 用法・用量, 投与期間, 治療結果, 禁忌, 毒性等の記載を抜粋した。

米国皮膚科学会	Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. <sup>60</sup>
---------	---

Recommendations for Methotrexate	
Indication:	Severe, recalcitrant, disabling psoriasis that is not adequately responsive to other forms of therapy
Dosing	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Methotrexate is administered as a weekly single oral dose.</li> <li>•Doses can be increased gradually until an optimal response is achieved; total dose should not ordinarily exceed 30 mg/wk; doses should be reduced to the lowest possible amount of drug needed to achieve adequate control of psoriasis with concomitant topical therapy.</li> <li>•A test dose of 2.5-5 mg is recommended.</li> </ul>
Duration of Dosing:	Treatment can be continued for as long as is necessary provided there are no meaningful signs of liver or bone-marrow toxicity with adequate monitoring; folic acid supplementation 1-5 mg daily by mouth, except for the day of methotrexate dosing, reduces the frequency of side effects.
Therapeutic Results:	In the only placebo-controlled trial of methotrexate for psoriasis, 36% of patients treated with 7.5 mg/wk orally, increased as needed up to 25 mg/wk, reached Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 after 16 wk.
Absolute Contraindications	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pregnancy</li> <li>•Nursing mothers</li> <li>•Alcoholism</li> <li>•Alcoholic liver disease or other chronic liver disease</li> <li>•Immunodeficiency syndromes</li> <li>•Bone-marrow hypoplasia, leucopenia, thrombocytopenia, or significant anemia</li> <li>•Hypersensitivity to methotrexate</li> </ul>
Relative Contraindications	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Abnormalities in renal function</li> <li>•Abnormalities in liver function</li> <li>•Active infection</li> <li>•Obesity</li> <li>•Diabetes mellitus</li> </ul>
Toxicity	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Elevated liver function test (LFT) results</li> <li>·Minor elevations of LFT results are common; if elevation exceeds 2x normal, must check more frequently; if exceeds 3x normal, consider dose reduction; if exceeds 5x normal, discontinue</li> <li>·Anemia, aplastic anemia, leukopenia, thrombocytopenia</li> <li>·Interstitial pneumonitis</li> <li>·Ulcerative stomatitis</li> <li>·Nausea, vomiting, diarrhea</li> <li>·Malaise or fatigue</li> <li>·Chills and fever</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Dizziness</li> <li>・Decreased resistance to infection</li> <li>・Gastrointestinal (GI) ulceration and bleeding</li> <li>・Photosensitivity ("radiation recall")</li> <li>・Alopecia</li> </ul>
--	---

欧州皮膚科学会・性病学会	<b>European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris<sup>61</sup></b>
Methotrexate	
Approval for psoriasis	1958
Recommended controls	Blood count, liver enzymes, creatinine, urine sediment, pregnancy test (urine), HBV/HCV, serum albumin, PIIINP, chest X-ray (at the beginning of therapy)
Recommended initial dose	5–10 mg weekly
Recommended maintenance dose	5–30 mg weekly (can be dosed orally, subcutaneously, or intramuscularly)
Clinically significant response expected after	4–12 weeks
Response rate	PASI 75 in 60% of patients after 16 weeks
Absolute contraindications	Severe infections, severe liver or kidney disorders, bone marrow dysfunction, pregnancy or breastfeeding, impaired lung function or pulmonary fibrosis, alcohol abuse, immunodeficiency, acute peptic ulcer
Important side effects	Bone marrow depression, liver toxicity, pneumonia, and alveolitis
Important drug interactions	Trimethoprim, probenecid, retinoids, NSAIDs
Special considerations	Dosage only once weekly; overdose may lead to leucopenia/pancytopenia and thus be life-threatening

<日本におけるガイドライン等>

1)

日本皮膚科学会	<b>膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010<sup>62</sup></b>
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・用法：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	(皮疹治療に加えて) 用量・用法：5～7.5 (15) mg/週， 推奨度：C1， 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。

(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

これまでの審査課との事前相談により、MTX使用実態についての皮膚科全国調査を依頼され、その要請にもとづき、日本皮膚科学会が公認した全国500施設を超える生物学的製剤使用承認施設において、MTXの使用症例、使用方法、副作用発現状況などについて2回にわたる調査を実施した。

まず、2015年1月～3月に日本皮膚科学会生物学的製剤承認施設を対象にアンケート調査を行い、その結果を日本皮膚科学会雑誌に公表した（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－日皮会誌：125(8), 1567-1571, 2015）。

さらに、要望の内容をより明確にするため、症例ベースの追加調査を行う必要性が明らかになったため、過去にMTXを使用した個々の症例のレトロスペクティブな追加調査を、2017年2月～3月に行った（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－日皮会誌：128(2), 169-176, 2018）。

2回目の調査は前回と同じ施設を対象に、過去5年間に3か月以上MTXを使用した乾癬患者について、MTX使用期間中に発現した副作用を中心に症例報告書の項目に従った記載を依頼し、個々の症例をもとに安全性と有効性を検証するものである。本追加調査により、全国の皮膚科の中で生物学的製剤を含む全身治療を積極的に行っ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の使用症例個々のプロファイル、そして実際に得られた効果と副作用から、有効性と安全性がより具体的な形で明らかになった。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

病型として尋常性乾癬より重症と考えられる関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症も含め、中等度～重症の乾癬は、一般に局所（外用）療法に加え、内服療法、紫外線療法、生物学的製剤などの何らかの全身療法が必要となる。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。そのような背景もあり、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、生物学的製剤をはじめとして高価な薬剤が主流となる乾癬治療において、安価でかつ確実な効果が期待できるMTX処方が保険診療で可能になることは、コストパフォーマンスが高い貴重な治療手段が加わることを意味し、高額な医療費負担のために十分な全身治療が受けられない患者への福音となることは間違いない。

以上より、欧米等において標準的療法に位置づけられている本剤は、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。

#### <要望用法・用量について>

4～16 mg/週

(初期投与量 4～8 mg/週で開始し、症状の改善度、副作用の有無により最大16 mg/週まで投与できる)

#### <臨床的位置づけについて>

中等症～重症の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症で、他の治療で効果のみられない場合

中等症～重症の乾癬は、一般にBSA (Body Surface Area ; 皮膚の罹患面積)、PASI (Psoriasis Area and Severity Index ; 乾癬皮疹の重症度)、DLQI (Dermatology Life Quality Index) のいずれかの指標が10以上となるものが国際標準と考えられている。尋常性乾癬より病型として重症である関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症も含め、これらの乾癬は外用療法だけでは一般にコントロールが困難で、シクロスポリンやエトレチナートなどの内服療法、全身照射の紫外線療法、そして生物学的製剤を含めた何らかの全身治療が必要となる。

薬剤費が高価なシクロスポリン、アプレミラストや生物学的製剤に比べ、安価でかつ安定した効果が期待できるMTXが乾癬での承認を取得できれば、乾癬全体の医療費削減にも寄与するほか、生物学的製剤導入前の治療が確立されていない乾癬性関節炎については(関節症状にはシクロスポリンやエトレチナートが効きづらい)、リウマチ領域と同様にMTXがアンカードラッグとなる可能性、そしてリウマチ領域で頻用される抗TNF $\alpha$ 抗体製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ)とMTXの併用により、より強い効果発現とともに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なども考慮すると、その利便性は多岐にわたる。

ただし、調査結果からは、MTXには頻度は高くはないものの特有の副作用があることも浮かび上がっており、皮膚科において使用する場合は今回調査を行った生物学的製剤使用承認施設において、スクリーニングとモニタリングを慎重に行うことが望ましいと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) とくになし。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1 藤本 亘. 乾癬治療の現状と問題点. 日本臨床皮膚科医会雑誌 2011;28(6):764-7.
- 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.
- 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(7):729-34.
- 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(4):855-61.
- 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.
- 6 Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. Rheumatology 2012;51(8):1368-77.
- 7 Black RL, O'Brien WM, Vanscott, et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis, double-blind study on 21 patients. JAMA 1964;189(10):743-7.
- 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.
- 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.
- 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(4):541-8.
- 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療. 皮膚 1966;8(1):91-5.
- 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.
- 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. 日本臨床免疫学会誌 2012;35(6):520-5.

- 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, メト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.
- 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 969;11(9):697-704.
- 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.
- 17 柳 1 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 23 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.
- 24 向井 秀樹, 斎藤 隆三. 関節症性乾癬. 西日皮膚 1979;41(1):79-83.
- 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. 臨皮 1991;45(12):1003-7.
- 26 Nonomura Yumi, Otsuka Atsushi, Miyachi Yoshiki, 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.
- 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;7(46)279-86.
- 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;7(44)283-92.
- 29 Yoshinori Taniguchi, Yoshiko Shimamura, Yoshio Terada. Rapidly progressive destructive arthritis in psoriatic arthritis sine psoriasis: do bone resorption marker levels predict outcome of bone destruction in psoriatic arthritis?; Psoriatic arthritis sine psoriasis. Modern Rheumatology 2011;21(1)106-8.
- 30 Saeki Hidehisa. Psoriasis arthropathica associated with severe obesity showing high serum leptin level. The Journal of Dermatology 2009;36(6):364-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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)の併用療法が奏効した乾癬性関節炎(PsA)の2例. 臨床リウマチ 2000;12(3):268-74.
- 35 Hiroyuki MAEDA, Futoshi KONISHI, Keiko HIYAMA, et al. A Family with Cases of Adult Onset Still's Disease and Psoriatic Arthritis. Internal Medicine, 2000;39(1):77-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 40 Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. Journal of Dermatology 1999;26(3):141-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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):933-6.
- 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.
- 48 片山 洋, 平賀 剛, 出光 俊郎, 他. メソトレキサ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.
- 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.
- 50 Chladek J, Grim J, Martinkova J, Simkova M, et al. Low-dose methotrexate pharmacokinetics and pharmacodynamics in the therapy of severe psoriasis. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2005;96(3):247-8.
- 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(6):437-44.
- 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(3):219-24.
- 53 Montaudie H. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY* 2011;25(Suppl. 2):12-18.
- 54 Visser K. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY* 2009;27(6):1017-25.
- 55 Ash Z. 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(3):319-26.
- 56 福井 次矢, 黒川 清 [日本語版監修]. 乾癬. In: ハリソン内科学 第3版, 53 湿疹, 乾癬, 皮膚感染症, 座瘡, その他の皮膚疾患.
- 57 堀 嘉昭 [専門編集委員]. 膿疱症. In: 井村 裕雄, 尾形 悦郎, 高久 史麿ら[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, 1995:324-7.
- 58 今日の診断指針第6版
- 59 今日の皮膚疾患治療指針第4版
- 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(3):451-85.
- 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.
- 62 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. *日皮会誌* 2010;120(4):815-39.
- 63 大槻マミ太郎、五十嵐敦之、中川秀己、日本皮膚科学会医療問題検討委員会. 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- *日皮会誌* 2015; 125(8):1567-71.
- 64 大槻マミ太郎、五十嵐敦之、日本皮膚科学会医療問題検討委員会. 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- *日皮会誌* 2018; 128(2):169-76.