

【臨床成績】

国内延べ46施設で実施された150例の慢性関節リウマチ患者に対する臨床試験成績は、最終全般改善度の改善率(著明改善と中等度改善)が6mg/週投与群で60.4%(32/53)であった。

【薬効薬理】

1. 効力を裏付ける薬理試験

ラット慢性関節炎モデルに対する薬効

メトトレキサートはコラーゲン関節炎に対して、反復投与試験の0.05及び0.1mg/kg/日の用量及び0.6~1.2mg/kg/週の週3分割投与で後肢腫脹抑制、体重増加抑制の改善、骨破壊抑制などの効果を示した。^{5,6)}

また、アジュバント関節炎の一種である溶連菌細胞壁誘発関節炎の慢性期後肢腫脹及び骨破壊を0.125mg/kg/日の反復投与試験で抑制した。⁷⁾ アジュバント関節炎の非処置足の炎症に対しても0.15~0.6mg/kg/週あるいは0.375mg/kg/3週の間欠経口投与で抑制した。⁸⁾

2. 作用機序

メトトレキサートはin vitroでヒト単核細胞の免疫グロブリン産生、マウス脾細胞の抗ヒツジ赤血球抗体産生を抑制した。^{9,10)} また、マウス脾細胞のDNA合成活性の抑制によりリンパ球増殖抑制作用を有すると考えられた。¹⁰⁾

メトトレキサートは血管内皮細胞及び滑膜線維芽細胞の増殖をin vitroで抑制することから、血管新生や滑膜増生を抑制すると考えられた。^{11,12)}

メトトレキサートは炎症部位への好中球の遊走をin vivoで抑制した。¹³⁾ この好中球遊走抑制作用には、メトトレキサートの作用によって線維芽細胞や血管内皮細胞から遊離したアデノシンの好中球に対する細胞接着阻害作用や、強力な好中球遊走活性を有し、リソゾーム酵素の遊離作用も知られているロイコトリエンB₄の産生抑制が関与する可能性が考えられる。^{14,15)} サイトカインへの作用として、メトトレキサートはラットのアジュバント関節炎モデルで充進したマクロファージのインターロイキン-1(IL-1)産生を経口投与で抑制した。¹⁶⁾

一方、メトトレキサートは滑膜組織や軟骨組織の破壊に関与するコラーゲナーゼ産生をin vitro(ヒト滑膜線維芽細胞)で抑制し、メトトレキサート治療の慢性関節リウマチ患者では滑膜組織中コラーゲナーゼmRNA発現が抑制された。^{12,17)}

3. 一側腎摘出ラットの亜急性毒性試験

一側腎臓を摘出した(腎摘)ラットで偽手術ラットを比較対照にメトトレキサートの0.06、0.2、0.6mg/kg/日の28日間反復経口投与毒性試験を実施した。

死亡・瀕死動物数は腎摘ラットで高く、一般状態の異常は腎摘ラットで先行して発現した。無毒性量は腎摘ラットでは、0.06mg/kg/日を下回る量、偽手術ラットでは0.06mg/kg/日であった。

4. 非ステロイド性抗炎症剤との併用毒性

メトトレキサートとジクロフェナクナトリウムの併用毒性を雌ラットを用い、メトトレキサート0.2、0.4、0.6mg/kg/日及びジクロフェナクナトリウム4mg/kg/日で28日間同時反復経口投与により検討した。

死亡・瀕死動物数は併用群がメトトレキサート単独群より高かった。一般状態の異常や病理組織学的検査等の異常所見の出現頻度及び程度は併用群がメトトレキサート単独群より増加あるいは重篤化する傾向が認められた。

5. 肺毒性の検討

メトトレキサートによる肺毒性をラットを用い、気管支肺胞洗浄法及び肺の病理組織学的検索により検討した。

メトトレキサート投与により、瀕死動物の半数に肺に感染を示す細菌塊の集簇が認められたが、感染巣が認められない個体においても肺胞壁肥厚・出血等の病変が認められた。感染は常在菌による日和見感染であった。肺胞腔内に滲出物が貯留した個体では軽度の炎症細胞浸潤が認められたが、著しいリンパ球や好酸球の浸潤は認められなかった。

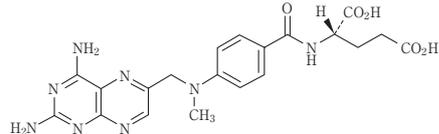
また、無菌ラットでも同様に軽度の肺胞壁肥厚、肺水腫・出血、肺胞マクロファージ増加がみられた。

【有効成分に関する理化学的知見】*

一般名：メトトレキサート (Methotrexate) [JAN]

* 化学名：N-[4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methyl)amino]benzoyl]-L-glutamic acid

構造式：



分子式：C₂₀H₂₂N₈O₅

分子量：454.44

性状：本品は黄褐色の結晶性の粉末である。本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。本品は光によって徐々に変化する。

【包装】

[PTP] 20カプセル(2カプセル×10)

30カプセル(3カプセル×10)

40カプセル(4カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】*

〈主要文献〉

- 1) ワイス株式会社集計(副作用集計)
- 2) Kremer, J. M., et al. : Arthritis Rheum., 29(7):832(1986)
- 3) Henderson, E. S., et al. : Cancer Res., 25(7):1018(1965)
- 4) Johns, D. G., et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 112(7):978(1972)
- 5) 四方義幸, 他 : 応用薬理, 52(6):425(1996)
- 6) 四方義幸, 他 : 応用薬理, 52(6):437(1996)
- 7) Ridge, S. C., et al. : J. Rheumatol., 13(5):895(1986)
- 8) Welles, W. L., et al. : J. Rheumatol., 12(5):904(1985)
- 9) O'Meara, A. M. W., et al. : J. Immunopharmacol., 7(2):235(1985)
- 10) Rosenthal, G. J., et al. : Int. J. Immunopharmac., 9(7):793(1987)
- 11) Hirata, S., et al. : Arthritis Rheum., 32(9):1065(1989)
- 12) 佐京かつふみ, 他 : 応用薬理, 52(6):451(1996)
- 13) 佐京かつふみ, 他 : 応用薬理, 52(6):443(1996)
- 14) Cronstein, B. N., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 2441(1991)
- 15) Sperling, R. I., et al. : Arthritis Rheum., 35(4):376(1992)
- 16) Hu, S.-K., et al. : J. Rheumatol., 15(2):206(1988)
- 17) Firestein, G. S., et al. : Arthritis Rheum., 37(2):193(1994)

*〈文献請求先〉

ワイス株式会社

ワイスくすりの情報室

〒141-0032 東京都品川区大崎一丁目2番2号

TEL 03-5759-8720