

—日本リウマチ財団委員会報告—

メトトレキサートおよびサラゾスルファピリジンの  
慢性関節リウマチ患者における臨床用量調査

リウマチ治療薬用量用法改定検討委員会

川合 眞一    越智 隆弘    近藤 啓文  
西岡久寿樹    宮坂 信之    吉野 禎一

—日本リウマチ財団委員会報告—

## メトトレキサートおよびサラゾスルファピリジンの慢性関節リウマチ患者における臨床用量調査

リウマチ治療薬用量用法改定検討委員会

川合 眞一 越智 隆弘 近藤 啓文  
西岡 久寿樹 宮坂 信之 吉野 慎一

### はじめに

メトトレキサート (methotrexate, MTX) とサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine, SASP) は、ともに標準的な抗リウマチ薬として世界中で用いられている。MTX は 1999 年に、SASP はそれ以前の 1995 年に、おのおのわが国における治験の成績を基に、慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) に対して適応が認められた。MTX はリウマトレックスという商品名で RA を適応症として 2 mg カプセルが承認されたが、メソトレキセート錠 (2.5 mg) が抗癌薬としてすでに存在していた。一方 SASP は、アザルフィジン EN という商品名で 500 mg 腸溶錠の RA に対する適応が認められたが、やはり潰瘍性大腸炎を適応症としてサラゾピリン錠 (500 mg) がすでに存在していた。MTX と SASP のいずれも、正式な承認前から海外の報告などを参考に適応外使用していたリウマチ医も少なくなかったため、正式に RA を適応症としての使用が認められたことは大変喜ぶべきことであった。ところが、承認後のわが国の添付文書に掲載された用量は極めて制限されていた。すなわち、添付文書におけるおのおのの用量の上限が MTX では 8 mg/週、SASP では 1 g/日であり、いずれも世界の標準的用量の約半分であった。しかも、適宜増減可という一文が添付文書になかったため、その用量の範囲内では十分にコントロールできない患者も少なくなく、多くのリウマチ医から不満の声が上がっていた。そこで財団法人日本リウマチ財団は、こうしたリウマチ医によるリウマチ

連絡先：川合眞一(委員長)

〒216-8512 川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

E-mail: s2kawai@marianna-u.ac.jp

治療薬の承認用量・用法改定に関する要望を行政に反映させることを目的に、「リウマチ治療薬用量用法改定検討委員会」を組織した。本稿では、MTX と SASP を対象に行われた本委員会の調査結果を報告し、今後の進め方について提言したい。

### 調査結果

#### 1. 一次調査

本委員会は、リウマチ登録医 3992 名を対象とした一次調査を 2000 年 10 月に実施した。その内容は、MTX あるいは SASP の使用経験と、おのおのの添付文書上の承認用量を超える投与を実際に診療で行っているか否かの質問のみとした。3992 名中 2834 名 (71%) より回答を得たが、その中で委員会の確認などにより集計対象外と判断された 15 名を除いた 2819 名で検討した。その中で、現在 MTX を RA に対して使用していると回答した医師は 1954 名 (69.3%) であった。一方、SASP については RA に対して使用していると回答した医師は 1847 名 (65.5%) であった。

添付文書上の承認用量である 8 mg/週を超える MTX を使用中と回答した医師は、1954 名中 262 名 (13.4%) であった。さらに、添付文書で制限されているために実際は処方していないが、可能なら 8 mg/週を超える用量を処方したいと回答した医師は 515 名で、これらを合わせた 777 名 (39.8%) の医師は 8 mg/週を超える用量の必要性を訴えていた。

添付文書上の承認用量である 1 g/日を超える SASP を使用中の医師は、1847 名中 154 名 (8.3%) であった。添付文書で制限されているために実際は処方していないが、可能なら 1 g/日を超える用量を処方したいと回答した医師は 214 名で、これらを合わせた 368 名 (19.9%) が 1 g/日を超える用量の必要性を訴え

表 1 8 mg/週を超える用量が処方されていた患者における MTX の剤形と用量

用量 (mg/週)	例数	リウマトレックス (カプセル)	メソトレキセート (錠)	混合使用
9.25	4			4
10	319	61	258	
10.5	18			18
11.75	2			2
12	12	12		
12.5	43		43	
14	6	6		
15	35		35	
16	3	3		
17.5	1		1	
20	5		5	
	448	82	342	24

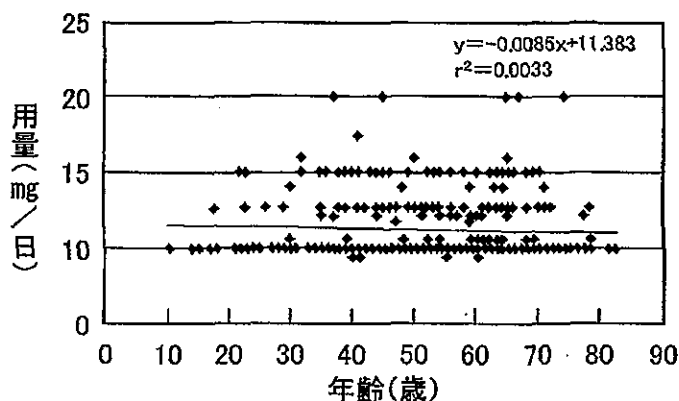


図 1 8 mg/日を超える MTX 使用者における年齢と用量の関連

ていた。

## 2. 二次調査

二次調査は、一次調査で添付文書上の承認用量を超える処方をしていると回答したりウマチ登録医を対象に行った。なお、MTX と SASP のいずれの二次調査も、回答する医師の負担を考慮して、医師毎におのおの無作為に選んだ患者 10 名のみを調査対象の上限とした。

### 1) MTX

8 mg/週を超える MTX を使用中の医師 262 名を対象に、二次調査を実施した。回収率は残念ながら 38.5% と低かったが、448 名の患者情報が得られた。男性 112 名、女性 336 名で、平均年齢は  $54.0 \pm 12.9$  歳 ( $\pm$  SD)、平均罹病期間は  $106.8 \pm 80.9$  カ月であった。その

実際の投与量と使用されていた市販の製剤の種類を表 1 に示した。今回の調査では、10 mg/週の使用例が最も多かった。また、米国の通常用量の 15 mg/週を超える用量が投与されていた患者も 9 名報告された。

次に、8 mg/週を超える MTX 使用例において、年齢と用量の関連を検討した (図 1)。全体としては、年齢が増すに従って用量は若干減少する傾向が認められたが、統計学的には有意ではなかった。しかし、70 歳を超える例も少ないとはいえず、高齢者でも承認用量を超えて使用せざるを得ない症例があることが判明した。また、正式に承認されているリウマトレックスカプセルの保険上の制限のため、メソトレキセート錠を併用もしくはメソトレキセート錠のみを処方することなどにより、苦勞して治療に当たっているリウマチ医

表 2 1g/日を超える用量が処方されていた患者における SASP の剤形と用量

用量 (g/日)	例数	アザルフィジン EN錠	サラゾピリン 錠	ラノフェン 錠	混合使用
1.5	97	60	25		12
2.0	50	12	18	10	10
2.5	1				1
3.0	12	6	4		2
	160	78	47	10	25

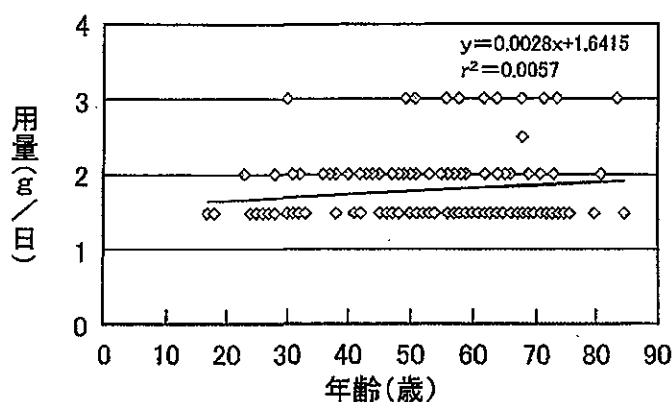


図 2 1g/日を越える SASP 使用者における年齢と用量の関連

の現状が明らかとなった。

## 2) SASP

1g/日を超える SASP を使用中の医師 154 名を対象に二次調査を実施した。その結果、回収率は 27.3% と MTX 同様に低かったものの、160 名の患者情報を得ることができた。男性 32 名、女性 128 名で、平均年齢は  $53.8 \pm 14.2$  歳、平均罹病期間は  $118.2 \pm 95.3$  ヶ月であった。その実際の投与量と市販の製剤を表 2 に示した。今回の調査では、1.5 g/日が 97 名と最も多かったが、2.0 g/日以上が投与されている例も少なくなかった。なお、潰瘍性大腸炎に対しては 4.0 g/日までの用量がわが国の添付文書でも認められているが、本調査における RA 患者での最高用量は 3.0 g/日であった。

1.0 g/日を超える SASP 使用例において、年齢と用量の関連を検討した (図 2)。MTX と同様、SASP においても用量と年齢との間に有意な関連はなかったが、70 歳以上という高齢者のかなりの例に 1.5 g/日以上投与されているという実態が明らかとなった。

## 3. 添付文書の改定に向けて

本委員会は、厚生労働省に対して MTX と SASP の

用量の上限の見直しについて、日本リウマチ学会とともに要望を提出する目的で本調査を開始した。MTX と SASP はともに世界的に評価の高い薬物であり、わが国では適応外使用の時期が長かったこともあって、現在でも多くの患者に対して添付文書上の上限を超える処方が行われている。本調査は、この事実をさらに明らかにしたといえる。しかし、こうした現状は医療現場にとって健全とはいえず、添付文書上の承認用量を増加させるか、適宜増量可の一文を加えることが必要と考えられる。もちろん、その際には増量に際して十分な注意をするという警告は必須である。

近年、新規の有望ないくつかの抗リウマチ薬の開発が世界的に進んでいるが、これらは一般に海外では高薬価であり、わが国でも同様に高薬価になることが予想される。当然総医療費はますます増加することが考えられる。既存薬である MTX や SASP のわずかな増量で有効となる患者も少なくなく、実際に本調査でも多くの患者に承認用量を超える投与が行われていた。つまり、医療経済学的な観点からも、これらの新規抗リウマチ薬に比べて低薬価と考えられる既存の MTX や SASP に対する添付文書の常用量改定への

表 3 医薬品の適応外使用に関する厚生省通達

研 第 4号  
 医薬審第 104号  
 平成11年2月1日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省健康政策局研究開発振興課長  
 厚生省医薬安全局審査管理課長

適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて

薬事法による製造又は輸入の承認を受けている医薬品であって、当該医薬品が承認を受けている効能若しくは効果以外効能若しくは効果を目的とした又は承認を受けている用法若しくは用量以外の用法若しくは用量を用いた医療における使用(以下「適応外使用」という。)が行われているものについては、最近の厚生科学研究においてその科学的根拠の評価が実施されているところである。

これら適応外使用に係る医療用医薬品であって当該適応外使用に十分な科学的根拠のあるものについて、医療の中でより適切に使用されるためには、当該適応外使用に係る効能若しくは効果又は用法若しくは用量(以下「効能又は効果等」という。)について薬事法による製造又は輸入の承認を受けるべきであることなどから、貴管下関係業者に対し下記のとおり指導方御配慮願いたい。

1. 医療用医薬品について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用について関係学会等から要望がありその使用が医療上必要と認められ、健康政策局研究開発振興課より当該効能又は効果等の追加等について検討するよう要請があった場合には、臨床試験等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請を考慮すること。

2. 次に掲げる場合であって、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に当該効能又は効果等の承認の可否の判断が可能であることがあるので、事前に医薬安全局審査管理課に相談されたいこと。

(1) 外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国(例えば、米国)をいう。以下同じ。)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合

(2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合

(3) 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

期待は高い。

表3に、厚生省(現厚生労働省)の2課の課長が連名で行った医薬品の適応外使用に関する平成11年2月1日付の通達を示した。本通達は、十分なエビデンスがあれば臨床試験(治験)なしに用量・用法の改定

を考慮するという前向きなものである。MTXとSASPには、海外を中心に十分すぎるほどの用量に関する報告がある。この制度を利用して早急に行政に働きかけ、用量改定が1日も早く認められることを望むものである。