

マルホ皮膚科セミナー

2021年5月24日放送

「第35回日本乾癬学会 ⑥

シンポジウム6-4 メトトレキサート：旧薬から新薬へ」

自治医科大学 皮膚科
教授 大槻 マミ太郎

乾癬に対する適応への道のり

本日は、第35回日本乾癬学会シンポジウム6-4でお話した、「メトトレキサート：旧薬から新薬へ」について、その内容をご紹介します。

メトトレキサート、以下MTXと略しますが、MTXは関節リウマチ治療のアンカードラッグとして評価されているだけでなく、欧米では乾癬に対する標準治療薬に位置づけられています。一方、国内では、MTXの乾癬に対する適応は認められていませんでした。2018年11月、厚生労働省「医療上の必要性

が高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性が高いと判断され、公知申請の結果、新たな臨床試験を実施することなく、2019年3月に薬事承認されました。現在では、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、乾癬性紅皮症に対するリウマトレックスおよびジェネリック製剤の保険償還が可能となっています。思い返せば、初めて厚労省の医薬食品局審査管理課に相談を持ちかけたのは、“バイオのバブル時代到来”とも囁かれる中の、2014年3月だったので、それから実に5年間に及ぶ長い道のりでありました。

メトトレキサート(リウマトレックス®)開発の経緯

1948年	米国レダリー研究所において抗悪性腫瘍剤(メトトレキサート®)として開発される。
1951年	関節リウマチ(RA)に対する有効性が報告される。
1980年代	RAに対する低用量間欠投与法の有効性が数多く報告される。
1988年10月	米国で抗リウマチ剤として承認される。
1993年12月	国内臨床試験が開始される。
1999年3月	本邦で抗リウマチ剤(リウマトレックス®)として承認される。
2008年9月	「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」が効能追加される。
2011年2月	効能・効果、用法・用量に関する変更(16mg/週までの増量)が承認される。
2019年3月	「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬」が効能追加される。

(ファイザー社・資料より)

注意点

MTX は、乾癬の皮疹への効果に加えて、関節炎に対する効果も明らかにされており、乾癬の内服療法の一選択肢として使えるようになりました。利点としては、薬価が安いこと、乾癬の他の内服治療薬に比べて関節炎への効果が期待できることです。一方、注意すべき点として

	投与禁忌	慎重投与とその対応	
合併症 (感染症以外)	慢性肝疾患（とくに肝硬変）、重大な肝障害 高度な腎障害、透析患者 胸水、腹水 重大な血液・リンパ系障害、骨髄抑制 （白血球数<3,000/mm ³ 、血小板数<50,000/mm ³ が目安） 高度な呼吸器障害 （低酸素症、拘束性障害、肺線維症など）	血液障害 リンパ増殖性疾患 リンパ節腫脹 肝障害 腎障害 低アルブミン血症 間質性肺炎（軽度）、COPD（疑い）	葉酸併用 他の治療選択肢を十分に検討 悪性リンパ腫を臨床的に除外 葉酸併用、低用量から開始 葉酸併用、低用量から開始 MTX減量と葉酸併用 呼吸器専門医へ相談
感染症	活動性結核 B型またはC型の急性・慢性活動性ウイルス性肝炎 その他の重症感染症	潜在性結核感染症（疑い含む） 非結核性抗酸菌症（疑い含む） ニューモシステス肺炎の発症リスク B型肝炎ウイルスキャリア、既往感染 C型肝炎ウイルスキャリア 水痘	イソニアジド投与 呼吸器専門医へ相談 ST合剤予防内服 消化器肝臓専門医へ相談（抗ウイルス薬投与） 消化器肝臓専門医へ相談
既往歴	骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、赤芽球病 リンパ増殖性疾患（過去5年以内） MTX成分に対する過敏症	結核 間質性肺炎、肺線維症 反復性感染症	
その他	妊婦、または妊娠の可能性やその計画がある患者 授乳婦	高齢者 アルコール常飲 非ステロイド性抗炎症薬投与中	ワクチン（肺炎、インフルエンザ等）投与 飲酒に対する指導

大槻マミ太郎:臨牀73(増): 94, 2019 より

は、重篤な副作用が多いこと、そのため適応症例を選ぶ必要があること、副作用のモニタリングが重要であること、などが挙げられます。妊婦、授乳婦、本剤に過敏症を有する患者、重症感染症を有する患者、重大な血液・リンパ障害を有する患者、肝障害を有する患者、高度の腎・呼吸器疾患を有する患者、胸水・腹水が存在する患者は禁忌であり、また生ワクチンの接種も不可となっています。

乾癬に対して承認されている MTX は、リウマトレックス 2mg カプセル、そして後発品としてメトレート 2 mg錠、メトトレキサート 2 mg錠およびカプセルなどがあります。メトトレキサートの錠剤と注射薬は抗がん剤としてのみ適応を有し、乾癬には処方できないので注意が必要です。

処方例

副作用の危険因子のない、通常の症例に対する処方例としては、関節リウマチに準じて、6 mg～8 mg per week で開始し、効果が乏しい場合は 4 週ごと、重症の場合は 2 週ごとに 2 mg増量することが可能です。最大 16 mg per week まで増量できますが、乾癬においては 10～12 mg per week までの増量でコントロールされる症例が多いと思います。用法としては、1 週間投与量を 1 回又は 2～3 回に分割して、12 時間間隔で 1～2 日間かけて

経口投与します。8 mg per week を超えて投与する場合は、分割投与が望ましいとされ、また副作用予防のために、葉酸、一般にはフォリアミン 5 mg 1錠 per week を、MTX 最終内服 24~48 時間後に併用することが推奨されています。MTX は海外では 1 回投

与が一般的で、1 回で飲めて簡便、副作用が少ない、というメリットがある一方、デメリットとしては、1 回 8 mg を超える量では吸収率が 70% に下がるため、効果が落ちる可能性があります。欧米でも 1990 年代は 3 回に分服していたように、細胞回転を止めるには分割投与の方が効果的なのですが、副作用は 24 時間以上ある閾値を超えると出やすくなるので、腎機能障害のある高齢者では 1 回投与の方が安全ということになります。

副作用

副作用として頻度の高いものは、嘔気、食欲不振、口内炎などの消化器症状と肝機能障害です。重篤な副作用として、骨髄障害、間質性肺炎、感染症（肺炎、結核など）、肝障害（B 型肝炎ウイルス再活性化を含む）、リンパ増殖性疾患が挙げられます。それらを見逃さないように、これから述べる検査を定期的に施行するのはもちろんですが、患者に起こりうる副作用についてあらかじめしっかり説明し、早期の自覚症状を見逃さないように指導することも重要でしょう。特に骨髄障害は致死的にもなりうるため、高齢者、腎機能障害、脱水状態などの危険因子や誘因には注意が必要です。

特に腎機能が低下している場合、MTX の排泄が遅延すると血中濃度半減期が延長して骨髄抑制による汎血球減少、具体的には白血球減少による重篤な感染症や血小板減少による出血傾向などの重篤な副作用が発現します。リウマチ領域では、血液障害による死亡例

リウマトレックスは1週間に1~3回服用するお薬です

(帝京大・多田弥生先生監修、患者指導冊子：乾癬治療とリウマトレックス、ファイザーより)

- リウマトレックスは、1週間に1~3回服用するお薬です。
- 1週間のうち、5~6日は服用してはいけません。
- 患者さんの症状によって、服用するカプセルの数、服用の回数が異なります。
- おかかりの先生の指示に必ず従ってください。

投与回数別スケジュール例

週1回 服用の場合

1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
服用				休薬		

上記を繰り返す

週2回 服用の場合

1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
服用		服用		休薬		

上記を繰り返す

週3回 服用の場合

1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
服用	服用	服用		休薬		

上記を繰り返す

MTX は海外では 1 回投与が一般的

- 1 回投与のメリット
 - 1 回で飲めて簡便
 - 副作用が少ない
 - 副作用は 24 時間以上ある閾値を超えると出やすくなるので、腎機能障害のある高齢者では分割投与の方が要注意。
- 1 回投与のデメリット
 - 効果が低くなる可能性がある
 - 欧米でも 1990 年代は乾癬に対しては 3 回に分服していたように、細胞回転を止めるには 3 回に分けた方が効果的。これはおそらく吸収による影響も大きいと考えられており、海外のデータでは 8 mg を超える量では 70% の吸収率となる → 4 mg を 3 回に分けて 12 mg 飲めば 100% 吸収されるが、1 回 12 mg で飲むと分服の 8 - 9 mg 相当に留まる。

(ご教示いただいた杏林大・岸本暢将先生に感謝申し上げます)

のほとんどが腎機能障害を有する高齢患者に認められており、透析患者が投与禁忌となることも忘れてはいけません。なお、重篤な血球減少が生じた場合は、MTX 中止とともに活性型葉酸製剤であるロイコボリン投与を行う必要があります。副作用の中で、間質性肺炎は用量依存性ではないため、低用量処方中であっても注意を怠ってはいけません。また、リンパ球増殖性疾患は、MTX の中止で改善するものもありますが、悪性リンパ腫としての対応が必要な場合もあり、血液科などとの連携を含め、十分な注意が必要です。

必要な検査

さて、投与開始前には、詳細な問診のほか、末梢血液検査、一般生化学検査、CRP、KL-6 や SP-D、β-D グルカン、尿検査、胸部 X 線検査、肝炎ウイルスと結核のスクリーニングを行い、禁忌や慎重投与に当たらないかを十分に確認します。B 型肝炎ウイルス再活性化による劇症型 B 型肝炎の報告

もあるため、投与前の肝炎ウイルスのスクリーニングは必須です。重度の臓器障害は禁忌事項になりますが、軽度であっても血液・リンパ系、肝・腎、呼吸器障害などの臓器障害を伴う患者や、高齢者、低アルブミン血症を伴う患者は、血中の MTX 濃度が高くなりやすいため、慎重投与に該当します。導入後に関しては、導入早期と増量後には来院ごと、すなわち 2~4 週間ごとに採血採尿を行うのがよいでしょう。末梢血液検査、生化学検査、例えば AST、ALT、ALP、BUN、クレアチニン、アルブミン、CRP など、そして尿検査は毎回施行します。安全性と効果が確認されて維持量になった場合は、危険因子がなければ、採血間隔を 8~12 週にすることも可能です。自覚症状のない患者でも、年 1 回は胸部レントゲン撮影において、間質性肺炎、日和見肺感染症、結核再活性化による顕性結核の発現がないか、モニタリングをします。

表 2. MTX の開始前スクリーニング検査と開始後モニタリング検査の項目

検査項目		治療開始前	治療開始後	
			開始、増量後6ヵ月までは2~4週ごと	6ヵ月以降は4~12週ごと
尿検査	尿一般、沈澱	○	○	○
血液検査	血算	白血球分画, MCV含む	○	○
	血沈		○	○
	肝機能	AST, ALT, LDH, ALP, γGTP	○	○
	腎機能	BUN, Cr	○	○
	その他	CRP, アルブミン, 血糖	○	○
		IgG, IgA, IgM	○	必要に応じ適宜
	肝炎	HCV抗体	○	HCV抗体, HBs抗原陽性の場合は 肝臓内科コンサルト
	ウイルス	HBs抗原, HBs抗体, HBe抗体,	○	
		HBs and/or HBe抗体陽性の場合, HBV-DNA定量	○	HBV-DNA陽性の場合は肝臓内科コンサルト, 陰性であれば3ヵ月ごと
	その他のウイルス	HIV抗体	○	抗体陽性の場合は専門医へコンサルト
		HTLV-1抗体	○	
	結核 (抗酸菌) 関連	IGRA (T-SPOT, クオンティフェロン)	○	適宜
		ツベルクリン反応	△	再施行は不要
		抗MAC-GPL IgA抗体	△	適宜
β-Dグルカン		○	1~2回/年	
肺疾患	KL-6またはSP-D	○		
	SpO2	△	必要に応じ適宜	
画像検査	胸部Xp (正面, 側面)	○	1~2回/年	
	胸部HRCT (呼吸器合併症が疑われる場合)	○	必要に応じ適宜	

IGRA: インターフェロングamma遊離試験, MAC: *Mycobacterium avium* complex, GPL: glycopeptidolipid, HRCT: high resolution (高分解能) CT

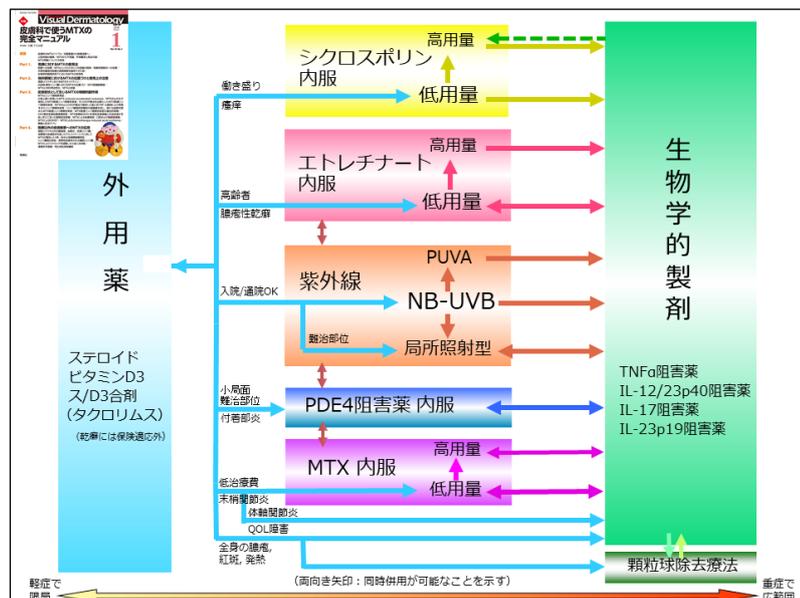
大塚マミ太郎:臨牀73(増): 94, 2019 より

治療における位置づけ

乾癬における MTX の位置づけとしては、エトレチナートやシクロスポリン、アプレミラストと並び、乾癬の内服療法の選択肢の一つとなります。

GRAPPA、すなわち Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis の治療推奨では、局面型乾癬に加えて、関節炎、特に末梢関節炎を伴う症例、そして NSAIDs でコントロール不良な指趾炎、そして爪乾癬においても MTX の推奨順位が高くなっています。以上に述べたように、使用にあたっては留意

すべきことは多くありますが、特に全身療法が必要にもかかわらず、経済的な理由で生物学的製剤や他の内服薬を導入できない症例には、選択しやすい薬剤となるでしょう。



おわりに

乾癬治療に対しての MTX は、今までは適応外使用として、使い慣れた各医師の判断のもとで限定的に使われていました。この度、晴れて、乾癬の病名での保険償還可能となり、医薬品副作用被害救済制度の対象ともなりました。このことにより、皮膚科医にとってより身近な薬剤となったわけですが、MTX 特有といえる重篤な副作用が多く、リスクマネジメントが重要であることより、日本皮膚科学会の生物学的製剤使用承認施設での使用が厚労省より求められています。乾癬の全身治療薬の中ではコスパが高く、末梢関節炎に有効であるという MTX の利点を生かせるように、皮膚科医としてその使い方に精通することが望まれます。

MTX の解説については、私自身、日本皮膚科学会雑誌、臨床皮膚科などに寄稿していますが、最も力を注いだのは、責任編集した Visual Dermatology 2019 年 1 月号、『皮膚科で使う MTX の完全マニュアル』です。この総論のタイトルには、バイブルになぞらえ

- ✓ 乾癬という病名で MTX 処方が可能になったことで、台頭著しい生物学的製剤と比べ、コストパフォーマンスが高い貴重な治療手段が加わり、高額な全身治療が受けられない患者への福音となった。
- ✓ 乾癬性関節炎に対しては、とくに末梢関節炎に効果が高いが、体軸性病変では効果が劣ることに留意すべきである。
- ✓ 頻度は少ないながらも特有の重篤な副作用がある MTX には、最近登場した生物学的製剤よりも慎重な安全対策が求められ、それは二度にわたる皮膚科全国調査からも浮かび上がっている。
- ✓ 皮膚科では全国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って使用することが、厚労省から求められている。

て『旧薬誓書から新薬成書へ』という副題をつけましたが、これは誓約的な旧薬の使用から、保険診療で堂々新薬として蘇って成書まで完成、という意味合いを含めたものです。今あらためて、古い症例を掘り起こして本号に寄稿して下さった執筆者の先生、二度の日本皮膚科学会アンケート調査に快くご協力いただいた生物学的製剤使用承認施設の皆様にも、心から御礼申し上げて、私の話を終えたいと思います。