

1 用量

1) 開始時投与量

推奨

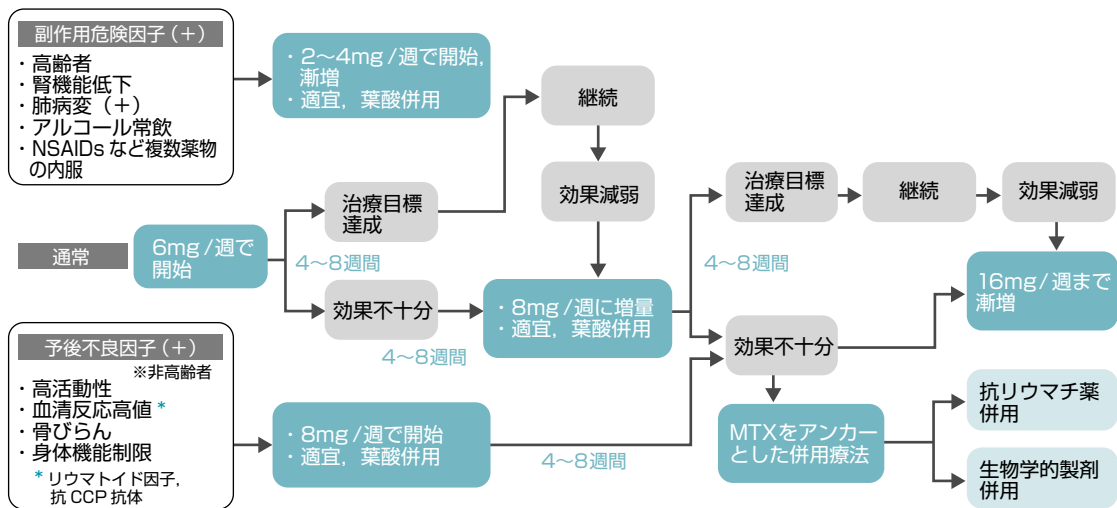
MTXは原則、1週間あたり6mgで経口投与を開始する。開始時投与量は副作用危険因子や疾患活動性、予後不良因子を考慮して、適宜増減する。

海外の成績ではMTX 7.5mg/週で治療を開始した場合、6週後に効果不十分で増量が必要となる症例が66～97%であることや12.5～15mg/週で治療を開始した場合、5～7.5mg/週で開始した場合と比べて、有効性が高く安全性に差がない¹⁻³⁾ことから、開始時投与量は10mg未満であるべきでないとの勧告がリウマチ専門医会議で発表された⁴⁾。その後の海外のエビデンスをもとにしたMTX使用法に対する勧告では10～15mg/週で治療を開始することが勧められている⁵⁾。

本邦でのRAに対するMTXの至適用量検討試験では、2 mg、6 mg、9 mg/週が比較されたが、2 mg/週の効果は低く、また9 mg/週は6 mg/週に比べてやや指標の改善度がよかったが有意差なく、白血球減少や肝酵素上昇の頻度がやや多かった経緯がある⁶⁾。葉酸併用投与はされていなかったため、現在のMTX投与状況とはかなり異なっているが、本邦でのMTXの平均投与量を考慮すればMTX 6 mg/週での開始が勧められる。しかし、症例に応じて、MTX 4～8 mg/週で治療開始する選択肢がある (図2)。

A. 低用量で治療開始が勧められる症例

- ①高齢者、②低体重、③腎機能低下症例、④肺病変を有する例、⑤アルコール



■ 図2 開始時投与量とその後の用量調節

常飲者，⑥NSAIDs 複数内服例。MTXの有効性と副作用発現は用量依存性があることが報告されている^{7,8)}。これらの症例では，用量依存性副作用（肝酵素上昇，消化器症状，口内炎，血液障害）が発現しやすいので，より低用量で治療を開始し，安全性を確認しながら増量する。低体重者では，より低用量のMTX投与で副作用が出現する可能性が指摘されている⁹⁾。既存の肺病変がある症例では感染リスクが高いことが知られており，また，アルコール常飲者は潜在的葉酸欠乏状態である可能性がある。NSAIDs 複数使用例では，MTXの排泄が遅延する可能性が指摘されている。

B. 高用量で治療開始を考慮する症例

非高齢者でかつ高活動性^{注1}，関節破壊の予後不良因子^{注2}のある症例または難治例^{注3}。

- 注1：活動性評価にはDAS28が最もよく用いられているが，そのほかの確立した評価法でもよい。
- 注2：予後不良因子¹⁰⁻¹²⁾：骨びらんの存在，中等度以上の身体機能制限，リウマトイド因子あるいは抗CCP抗体高値。
- 注3：難治例：罹病期間>2年，他の低分子DMARDs2剤以上で効果不十分。罹病期間が長い症例では短い症例に比べて，低分子DMARDsの有効率，寛解率が低いことが報告されている。

2) 増量および最大投与量

推奨

MTX 治療開始後、4～8週間経過しても効果が不十分であれば増量する。忍容性に問題なければ、16mg/週まで漸増することにより、RAに対する有効性は用量依存的に向上する。

A. 増量のタイミング

海外の勧告では、投与量増量の判断をする時期は、投与開始後2～4週後¹²⁾あるいは6週間後⁵⁾と定めている。しかし、MTX投与開始4週後の有効率は20～30%（最終有効率の約50%）と報告されており¹³⁾、特に低用量ではMTXの効果を判定するには、2週間は短期間と考えられる。一方、最近の低分子DMARDsによるタイトコントロール戦略の有効性に関する報告では、4週ごとにRA疾患活動性を評価し治療を強化した症例では3カ月ごとに評価した症例に比べて、寛解率が高く、関節破壊も進行しなかった^{14,15)}。以上より、MTX治療開始後あるいは増量後は4～8週ごとにRA疾患活動性を評価し、効果が不十分であれば投与量を再考する。MTX投与によりRA活動性が低下しても、目標に達しない場合は、用量を増やすことによりさらなる改善が期待できる（図2）。

MTX治療により十分効果が得られても、治療経過中に治療効果が減弱することが報告されている（エスケープ現象）。一般的には、治療効果の減弱の際にはMTXの増量により、再び効果が得られることが多いので、安全性に考慮しながら増量を試みる。

B. 最大投与量

最大投与量に関する海外の勧告では、効果不十分であれば、安全性を考慮しながら20～30mg/週まで増量が勧められている⁵⁾。しかし、本邦では承認以来、用量の上限は8mg/週であった。厚生労働省研究班においてMTX単剤（8mg/週＋葉酸5mg/週）、ブシラミン（200mg/日）、両者同時併用療法の有効性と安全性を検討した多施設協同二重盲験試験では、MTX単剤群のACR 20, 50達成率は43.5%, 34.8%とブシラミン単剤群（45.8%, 37.5%）と同等であった¹⁶⁾。MTX 8

mg/週の有効性は海外の成績に比べて、はるかに低い有効率であり、葉酸を併用すればさらに有効率が低下することを示唆している。

MTXのRAに対する有効性に用量依存性があることは多くの臨床試験で確認されている。MTXの投与量別効果を二重盲検無作為比較試験で検討した成績では5～20mg/週の間で用量依存性が示されているが、週15mgを越えると、一部の治療効果の指標はプラトーに達してくる¹⁷⁾。また、15mg/週の用量を超えると、経口投与より皮下、筋肉内投与の方が、有効性が高く、消化管症状が少ないことが報告されている¹⁸⁾。

本邦での疫学的調査 (IORRA¹⁹⁾ , Ninja, REAL) によれば、RA 実地診療においてMTXが8 mg/週を超えて使用されており、その有効性と安全性が報告されている。日本リウマチ学会は日本のRA患者の3つのコホートとエタネルセプトの製造販売後全例調査データベースを系統的に解析し、「MTXは必要に応じて週16mgまで増量することにより、RA治療の有効性は向上し、安全性には有意の変化は認められない」という調査報告書をまとめ、厚生労働省に提出した²⁰⁾。

以上より、本邦RA患者と海外RA患者の平均体重の差を考慮しても、本邦においてRA治療目的でMTXを最大16mg/週まで投与することの安全性に問題はなく、用量増量に関する公知申請は2011年2月承認され、MTXは最大16mg/週まで投与が可能になった。

一般的に、MTXを6 mg/週で開始した場合、4～8週経過しても効果不十分であれば、8 mg/週に増量する。増量後も十分な効果が得られない場合は、個々のリスク・ベネフィットのバランスを考えながら16mg/週までの漸増やMTXをアンカーとして他のDMARDsや生物学的製剤との併用療法を選択する。一般的に、MTX 2 mg/週増量により関節症状や検査所見に改善傾向が得られた場合、さらに増量すれば、より高い効果が得られることが多い。

高用量まで使用することにより、寛解例・著効例の増加や治療効果減弱例への対応が可能になる反面、用量依存性副作用の頻度が増加し、免疫抑制作用は強まることを念頭に、定期的な副作用モニタリングを必ず行いながら、葉酸を適切に併用することが重要である。

2 用法

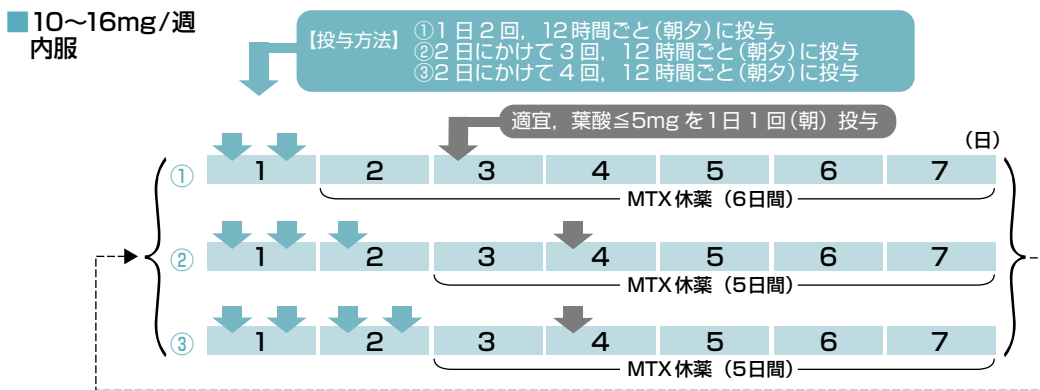
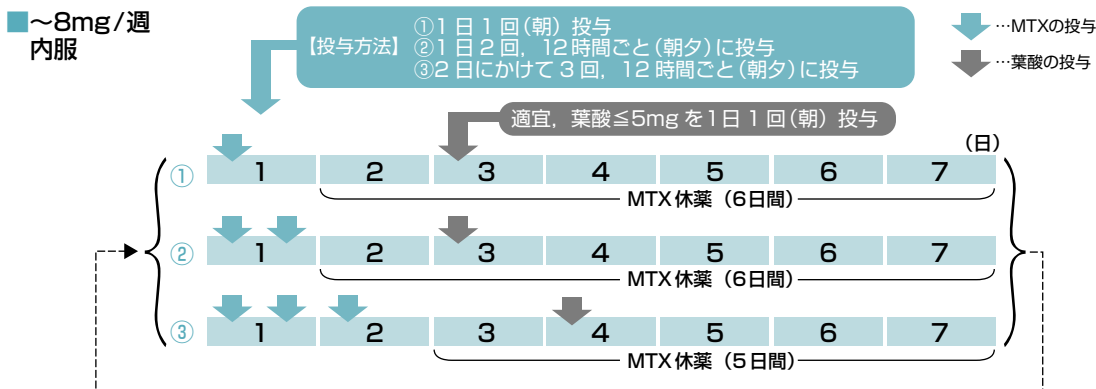
推奨

1週間あたりのMTX投与量を1回または2～4回に分割して、12時間間隔で1～2日間かけて経口投与する。1週間あたりの全量を1回投与することも可能であるが、8 mg/週を超えて投与するときは、分割投与が望ましい。

MTX 6 mg/週の用量であれば、1カプセルないし1錠(2mg)を12時間間隔で3回、2日間にわたって服用し、残りの5日間は休薬する。8 mg/週の用量であれば、2日間にわたって12時間ごとに2-1-1カプセル(錠)を服用するのが本邦での標準的な服用法であった。RAに対するMTX投与法は海外では単回投与が一般的であり、本邦でも若年性特発性関節炎に対しては単回投与が認められている。経口投与した場合のbioavailability(生物学的利用能)はMTX投与量や単回投与/分割投与で異なる²¹⁻²⁴⁾。本邦において単回投与と分割投与のbioavailabilityを比較した成績はないが、海外の成績ではMTX 8 mg/週以内の投与量においてはbioavailabilityに差はないが、8 mg/週を越えて使用する場合は、分割投与の方がbioavailabilityは高い²⁵⁾。したがって、MTX 8 mg/週を超えて使用する際は、1～2日にかけて、1週あたりの投与量を12時間ごとに分割投与することが望ましい。

MTX 8 mg/週までの用量では、従来通りに12時間ごとの1日2回投与あるいは初日から2日目にかけての2～3回投与でもよいが、1週間当たりの投与量を朝1回で投与することも可能である。

MTX 10～16mg/週の用量では、12時間間隔で1日2回あるいは初日から2日目にかけて、12時間間隔で3～4回に分割投与する。1回または2回分割投与の場合は、残りの6日間、3～4回分割投与の場合は残りの5日間は休薬し、1週間ごとに繰り返す(図3)。



■ 図3 MTXの用量別投与方法

3 併用療法における基本薬として

推奨

他の低分子DMARDsや生物学的製剤と併用して使用する際, MTXの用量は, MTX単剤治療の場合と同量使用できる。

1) DMARDs併用療法におけるMTX

MTX効果不十分例 (step up/add on) や重症・難治性RA (parallel, step

down) に対してDMARDs併用療法の有用性が報告されている。ACR2008低分子経口DMARDsの使用に関する勧告では、推奨されているDMARDsの組み合わせは、すべてMTXを基本薬としている²⁶⁾。DMARDs併用療法におけるMTX用量は、MTX単剤治療の場合と差はない^{2-6, 27-30)}。有効性が報告され、かつ本邦で使用可能な組み合わせは、MTX+シクロスポリンA (add on, step down) (シクロスポリンAは本邦では適用外使用)、MTX+サラゾスルファピリジン (add on, step down)、MTX+レフルノミド (add on)、MTX+注射金剤 (add on)、MTX+ブシラミン (parallel)、MTX+タクロリムス (add on) である^{16,27-30)}。MTX+レフルノミドの併用に関しては、海外において有効性が報告されているが、両剤の併用により免疫抑制作用が強力になり、また間質性肺炎、骨髄障害、肝障害の副作用が重複することから、レフルノミド関連の間質性肺炎の発現率が高い本邦では推奨しない。

2) 生物学的製剤との併用におけるMTX

エタネルセプト (TEMPO 試験)、アダリムマブ (PREMIER 試験)、トシリズマブ (CHARISMA 試験) の成績などから、単剤で使用できる生物学的製剤でもMTXとの併用でより高い有効率、著効率、寛解率、生活機能改善効果、関節破壊進行抑制効果が得られている³¹⁻³³⁾。したがって、禁忌などなければMTXとの併用が勧められる。MTXの用量については、海外の臨床試験ではインフリキシマブでは7.5～16 mg/週、アダリムマブでは17～20mg/週、エタネルセプトでは17～20mg/週のMTXが併用されており、MTX単剤治療の場合と用量に差はない。このことから、生物学的製剤併用時にMTX用量を減じる必要はない。これらの臨床試験における生物学的製剤単剤治療とMTXと生物学的製剤併用治療の副作用の発現頻度に有意差はないが、重症感染症は併用群でやや多い傾向があることから^{31,32)}、高齢者、副腎皮質ステロイド投与、糖尿病、肺病変など他の感染リスクがある場合は、MTX用量の減量も考慮する。

生物学的製剤使用中のMTX投与量の変更に関するエビデンスは多くないが、インフリキシマブ効果不十分例においてMTX増量による有効例の報告がある³⁴⁾。

References

- 1) Williams HJ et al. : Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*, 28 : 721-730, 1985
- 2) Weinblatt ME et al. : Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 312 : 818-822, 1985
- 3) Furst DE et al. : Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 16 : 313-320, 1989
- 4) Pavy S et al. : Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*, 73 : 388-395, 2006
- 5) Visser K et al. : Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis*, 68(7) : 1086-1093, 2008
- 6) 柏崎禎夫 ほか : 慢性関節リウマチに対するL-377(メトトレキサートカプセル)の至適投与量検討試験. *炎症*, 16 : 437-458, 1996
- 7) Furst DE et al. : Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 16 : 313-320, 1989
- 8) Schnabel A et al. : Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 14 : 33-38, 1994
- 9) Suzuki Y et al. : Elevation of hepatic amino- transferases during low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol*, 28 : 273-281, 1999
- 10) van der Heijde DM et al. : Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol*, 31 : 519-525, 1992
- 11) Saag KG et al. : American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*, 59(6) : 762-784, 2008
- 12) Smolen JS et al. : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 69 : 964-975, 2010
- 13) Strand V et al. : Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*, 159 : 2542-2550, 1999
- 14) Grignor C et al. : Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study) : a single-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 364 : 263-269, 2004
- 15) Verstappen SMM et al. : Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer assisted management in early Rheumatoid arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*, 66 : 1443-1449, 2007
- 16) Ichikawa Y et al. : Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol*, 15 : 323-328, 2005
- 17) Seideman P : Methotrexate-the relationship between dose and clinical effect. *Br J Rheumatol*, 32 : 751-753, 1993
- 18) Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. : Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 63 : 1232-1234, 2004
- 19) Yamanaka H et al. : Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients: evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a single institute-based large observational cohort (IORRA).

- Mod Rheumatol, 17(2) : 98-105, 2007
- 20) 日本リウマチ学会, 情報解析研究所: メトトレキサート (MTX) の週8mgを超えた使用の有効性と安全性に関する研究: 日本の3つのコホート (IORRA, REAL, NinJa) 研究とエタネルセプトの市販後全例調査のデータベース解析 (<http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>)
 - 21) Hoekastra M et al. : Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 31 : 645-648, 2004
 - 22) Korber H, Iven H, Gross WL. : Bioavailability and pharmacokinetics of methotrexate (MTX) and its metabolite 7-hydroxy MTX after low dose MTX (25mg) in patients with chronic rheumatic diseases. Arthritis Rheum, 35 (Suppl S142), 1992
 - 23) Freeman-Narrod M et al. : Comparison of serum concentrations of methotrexate after various routes of administration. Cancer, 36: 1619-1624, 1975
 - 24) Teresi ME et al. : Methotrexate bioavailability after oral and intramuscular administration in children. J Pediatr, 110 : 788-92, 1987
 - 25) Hoekastra M et al. : Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 33 : 481-485, 2006
 - 26) Saag KG et al. : American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum (Arthritis Care Res), 59(6) : 762-784, 2008
 - 27) Boers M et al. : Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet, 350 : 309-318, 1997
 - 28) Kremer JM et al. : Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med, 137 : 726-733, 2002
 - 29) Stampler D : A randomized, double-blind study to assess the efficacy of tacrolimus (Prograf®) + methotrexate vs. placebo methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis in patients with partial response to methotrexate. (http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=22&sort=c.company_name&page=2&drug_id=1363)
 - 30) Lehman AJ et al. ; METGO Study Group. : A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. Arthritis Rheum, 52 (5) : 1360-1370, 2005
 - 31) Breedveld FC et al. : The PREMIER study A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum, 54 : 26-37, 2007
 - 32) Klareskog L et al. : Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet, 363 : 675-681, 2004
 - 33) Maini RN et al. : Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum, 54 : 2817-2829, 2006
 - 34) Ornetti P et al. : Increase in methotrexate dose in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to infliximab. Ann Rheum Dis, 64 : 1379-1380, 2005