

## I . MTX の適正使用法に関する推奨

### 1. 適応

関節リウマチと診断されて予後不良と思われる患者では、リスク・ベネフィットバランスに鑑みて、MTXを第1選択薬として考慮する。他の低分子経口抗リウマチ薬（低分子DMARDs）の通常量を2～3カ月以上継続投与しても、治療目標に達しないRA患者には積極的にMTXの投与を考慮する。

### 2. 禁忌と慎重投与

妊婦、本剤成分に対する過敏症、胸・腹水を認める患者や、重大な感染症や血液・リンパ系・肝・腎・呼吸器障害を有する患者は投与禁忌である。軽度の臓器障害を有する患者や、高齢者、低アルブミン血症を認める患者には、特に慎重に経過観察しながら投与する。

### 3. 用量・用法

- ① 用量：MTXは原則、1週間あたり6 mg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。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。
- ② 用法：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、8mg/週を超えて投与するときは、分割投与が望ましい。
- ③ 併用療法における基本薬として：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。

### 4. 葉酸の投与方法

葉酸製剤の併用投与は、用量依存性副作用の予防・治療に有効であり、必要に応じて考慮する。MTX 8 mg/週以上投与する際や副作用リスクが高い症例では、葉酸併用投与が強く勧められる。葉酸製剤は5 mg/週以内を、MTX最終投与後24～48時間後に投与する。葉酸製剤は、通常、フォリアミン<sup>®</sup>を使用するが、重篤な副作用発現時には、活性型葉酸製剤ロイコボリン<sup>®</sup>を使用する。

### 5. 投与開始前のスクリーニング検査

投与開始前に、RA活動性評価ならびにMTXの副作用の危険因子の評価に必要な末梢血検査、赤沈、一般生化学検査、免疫血清学的検査ならびに肝炎ウイルスのスクリーニング検査、胸部X線検査を実施する。

## 6. 投与中のモニタリング

投与開始後、安全性と有効性のモニタリングを行う。一般検査はMTX 開始後あるいは増量後、6カ月以内は2～4週ごとに行うのが望ましい。項目として、末梢血検査（MCV、白血球分画を含む）、赤沈、CRP、生化学検査（AST、ALT、アルブミン、血糖、Cr、BUN）および尿一般検査を実施する。投与量が決まり、有効性が確認された後は、4～8週ごとに検査を施行する。胸部X線検査は年1回施行する。有効性の判定には、RAの疾患活動性と関節画像の両者による評価が望ましい。

## 7. 周術期の対応

整形外科予定手術の周術期において、MTXは継続投与できる。整形外科予定手術以外の手術やMTX12.5mg/週以上の高用量投与例における手術の際には、個々の症例のリスク・ベネフィットを考慮して判断する。

## 8. 妊娠・授乳希望への対応

MTX投与にあたり、児へのリスクを説明し、内服中は避妊を要請する。MTXを投与中のRA患者が妊娠を希望した場合には、女性でも男性でも妊娠計画の少なくとも3カ月前にはMTXを中止することが推奨される。授乳中はMTXの投与は禁忌である。

## 9. 副作用への対応

MTX開始時には、副作用予防、早期発見・治療のために、主な副作用の初期症状を十分説明し、投与継続中も患者教育を繰り返し実施する。骨髄障害、間質性肺炎、感染症などの重篤な副作用については、危険因子の評価と予防対策を実施し、発生時には適切な対処を速やかに行う。

## Ⅱ. 重篤な副作用への対応

### 1. 骨髄障害

#### 危険因子：

腎機能障害、高齢、葉酸欠乏、多数薬剤の併用、低アルブミン血症。

#### 予防対策：

- ① 過量投与を未然に防げるように、薬剤師との連携を密にする。
- ② 高度の腎機能障害（GFR < 30mL/分）を有する患者に対しては投与しない。軽度腎障害がある患者（GFR < 60mL/分）や、薬剤性骨髄障害の既往を有する患者に対する投与は慎重にする。
- ③ 葉酸製剤を併用し、高齢者ではMTXの高用量投与を避ける。
- ④ 白血球分画、MCV、腎機能をモニタリングする。

#### 発生時の対処法：

- ① 骨髄障害発症時には直ちに MTX を中止し、専門医療機関に紹介する。
- ② 頻回に末梢血液検査を行って、骨髄の回復を確認する。
- ③ 重症な場合（大球性貧血 < 8 g/dL, 白血球 < 1,500/mm<sup>3</sup>, 血小板 < 50,000/mm<sup>3</sup>）では、活性型葉酸によるロイコボリン<sup>®</sup>レスキューと十分な輸液を行う。

## 2. 間質性肺炎（MTX 肺炎）

#### 危険因子：

- ① 既存のリウマチ性肺障害、高齢、糖尿病、低アルブミン血症、過去のDMARDs 使用歴。
- ② 危険因子がない症例での発生も少なくない。

#### 予防対策：

患者に MTX 肺炎の初期症状を説明し、症状が急性あるいは亜急性に出現した場合の MTX の中止、医療機関への連絡、および可及的速やかな受診を指示しておく。

#### 発生時の対処法：

- ① MTX を直ちに中止した後、専門医療機関に紹介し、MTX 肺炎、呼吸器感染症、関節リウマチに伴う肺病変を鑑別する。必要に応じ呼吸器専門医にコンサルトする。
- ② MTX 肺炎が疑われた場合は MTX を中止後、直ちに副腎皮質ステロイド大量療法を行う。重症度に応じて副腎皮質ステロイドパルス療法を併用する。
- ③ 必要に応じて、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、抗菌薬などを併用する。状況に応じて、真菌性・ウイルス性肺炎に対する治療も開始する。
- ④ 副腎皮質ステロイドにて加療中には、新規の肺感染症に留意する。
- ⑤ MTX の再投与は行わない。その後の RA 治療薬による薬剤性肺炎の発現にも十分留意する。

## 3. 感染症

#### 危険因子：

高齢、既存肺疾患、副腎皮質ステロイド使用、関節外症状、糖尿病、腎機能障害、骨髄障害、日和見感染症の既往、慢性感染症の合併

#### 予防対策：

- ① 合併感染症の治療を先行させ、治癒を確認する。
- ② 肺炎球菌ワクチン（65 歳以上）、インフルエンザワクチン接種を積極的に実施する。
- ③ 総合的に結核再燃のリスクが高いと判断される症例には、isoniazid などによる潜在性結核の先行治療を考慮する。
- ④ 総合的にニューモシスチス肺炎の発症リスクが高いと判断される症例には、スルファメトキサゾール・トリメトプリムによる化学予防を考慮する。

#### 発生時の対処法：

- ① 直ちに MTX を中止し、適切な医療機関に対応を依頼する。

- ② 病原体の同定を進め、適切な抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬などによる治療を行う。必要に応じて、感染症専門医などにコンサルトする。

#### 4. 肝障害（HBV再活性化を含む）

##### 危険因子：

慢性ウイルス性肝炎、肝炎ウイルスキャリア、そのほかの慢性肝疾患、AST/ALTが正常の2倍を超える肝機能障害。

##### 予防対策：

- ① 用量依存性肝機能障害の予防には、葉酸製剤を併用が推奨される。
- ② B型肝炎ウイルスキャリアのRA患者では、MTXの投与を極力回避する。やむを得ず投与する場合には、抗ウイルス薬の予防投与を併用し、慎重にモニタリングする。
- ③ C型肝炎ウイルスキャリアのRA患者では、MTX投与開始前に消化器内科専門医などへのコンサルトを考慮し、リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討する。

##### 発生時の対処法：

- ① 肝炎ウイルスキャリア・既感染患者における肝障害：肝炎ウイルスキャリア・既感染患者に、肝機能障害が発現した場合には、MTX中止の可否も含めて、直ちに消化器内科専門医にコンサルトする。MTX中止に伴う劇症化が報告されている。
- ② 肝炎ウイルス非感染患者における肝障害：MTX投与中のAST/ALTが正常上限の3倍以内に上昇した場合には、MTX投与量を調整する、あるいは葉酸製剤を開始または増量する。AST/ALTが正常上限の3倍以上に増加した場合には、MTXを一時中止もしくは減量し、葉酸製剤を連日投与する。肝機能が改善しない場合には、肝機能障害の他の原因を検索するとともに、専門医へのコンサルトを考慮する。

#### 5. リンパ増殖性疾患

##### 危険因子：

明らかな危険因子の報告はない。

##### 予防対策：

リンパ増殖性疾患の既往や骨髄異形成症候群を有する患者には投与しない。

##### 発生時の対処法：

- ① MTX治療中に、原因不明の発熱、寝汗、体重減少、リンパ節腫大、肝脾腫、白血球分画の異常、貧血・血小板減少、高LDH血症を認めた場合には血液内科にコンサルトし、リンパ増殖性疾患も鑑別する。MTX関連リンパ増殖性疾患ではリンパ節外（皮膚・肺）が原発であることも多いので注意する。
- ② リンパ増殖性疾患が疑われた場合には、MTXを中止する。中止のみで寛解に至らなければ早期に専門医にコンサルトして化学療法を行う。MTXの再投与は行わない。