

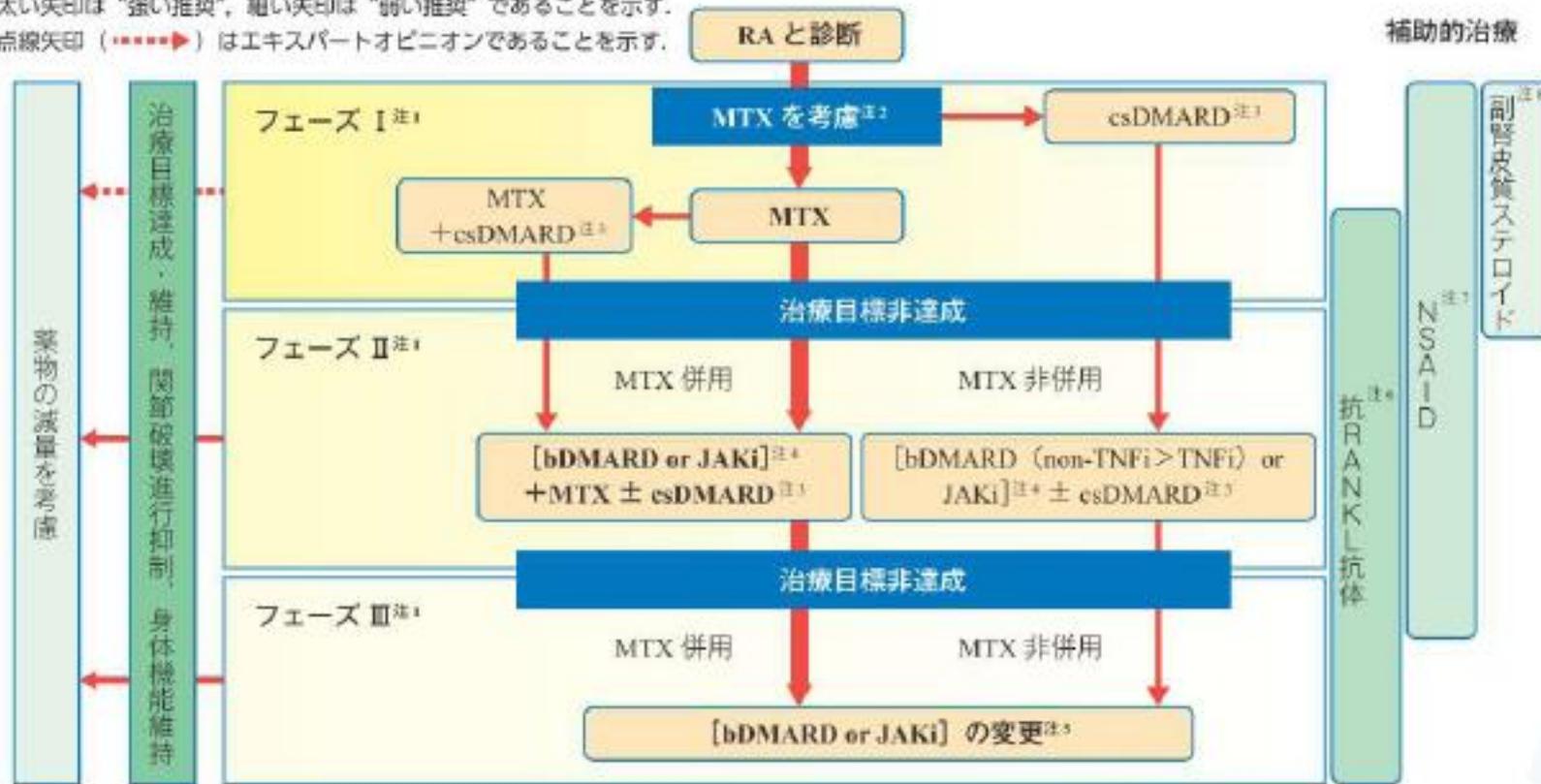
メトジエクトについて

2023/2/1 膠原病・リウマチ内科 住友

関節リウマチの第一選択：メトトレキサート (MTX)

関節リウマチ診療ガイドライン 2020 薬物治療アルゴリズム

太い矢印は“強い推奨”，細い矢印は“弱い推奨”であることを示す。
点線矢印 (.....▶) はエキスパートオピニオンであることを示す。



メトトレキサート (MTX) の内服方法

✓ まずは、6-8mg (3錠~4錠)/週の投与から開始。

副作用がないことを確認しながら16mg (8錠)まで増量可能。

✓ 週1回、1日1回投与が基本。

✓ 副作用 (嘔気など) が強い時は分割投与も可能。

✓ 副作用予防 (肝機能障害, 嘔気・嘔吐, 口内炎) のため葉酸を併用を推奨。

※葉酸を何mgをいつ内服するべきか明確なエビデンスはない



メトトレキサート (MTX) の禁忌

- ・ 催奇形性
- ・ 汎血球減少やリンパ増殖性疾患のリスクあり
- ・ 肝障害のリスクあり
- ・ 腎機能障害で血中濃度が上昇する可能性あり
- ・ 胸水・腹水中のMTX濃度が上昇
- ・ 肺疾患があるとMTX肺炎のリスクになる

■表4 開始時スクリーニング検査

血液検査	すべての患者	末梢血検査 (白血球分画、MCVを含む)、赤沈、CRP 生化学検査 (AST、ALT、ALP、LDH、アルブミン、血糖、Cr、BUN、IgG、IgM、IgA) HBs抗原、HCV抗体、IGRA/ツベルクリン反応検査
	⇒ HBs抗原陰性	HBs抗体、HBc抗体 ※いずれかの抗体陽性ならHBV-DNA測定
	⇒ HBs抗原陽性	HBs抗原、HBs抗体、HBV-DNA
尿検査	すべての患者	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、尿沈渣
病歴問診検査	すべての患者	胸部X線検査 (正面、側面)
	間質性肺炎や呼吸器合併症が疑われる場合	経皮的酸素飽和度 (SpO ₂)、胸部HRCT、間質性肺炎血清マーカー (KL-6/SP-D)、β-D-グルカン、抗MAC-GPL IgA抗体測定を考慮

■表2 投与禁忌

1. 妊婦または妊娠している可能性やその計画のある患者、授乳中の患者
2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を有する患者
4. 重大な血液・リンパ系障害を有する患者 ① 骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、赤芽球病の病歴のある場合 ② 過去5年以内のリンパ増殖性疾患の診断あるいは治療歴のある場合 ③ 著しい白血球減少あるいは血小板減少 上記の判定には以下の基準を目安とするが、合併症の有無などを考慮して判断する ①白血球数<3,000/mm ³ 、 ②血小板数<50,000/mm ³
5. 肝障害を有する患者 ① B型またはC型の急性・慢性活動性ウイルス性肝炎を合併している場合 ② 肝硬変と診断された場合 ③ その他の重大な肝障害を有する場合
6. 高度な腎障害を有する患者 (判定には、以下の基準を参考とする) ・ 透析患者や腎糸球体濾過量 (GFR) < 30 mL/分/1.73m ² に相当する腎機能障害
7. 胸水、腹水が存在する患者
8. 高度な呼吸器障害を有する患者 (判定には、以下の基準を参考とする) ① 低酸素血症の存在 (室内気でPaO ₂ < 70 Torr) ② 呼吸機能検査で%VC < 80%の拘束性障害 ③ 胸部画像検査で高度の肺線維症の存在

メトトレキサート (MTX) の副作用

用量依存性

- 消化器症状 (嘔気・嘔吐, 腹痛)
- 肝機能障害
- 口内炎
- 骨髄抑制

用量非依存性

- MTX肺炎
- RA(MTX)関連リンパ増殖性疾患
- 感染症

▶ 予防可能：消化器症状, 肝機能障害

▶ 予防不可：口内炎, 骨髄抑制, MTX肺炎, MTX関連リンパ増殖性疾患, 感染症

- 日本では半数以上がMTX 内服 16mg/wに耐えられないと推定されている (JCR MTXガイドライン 2019).

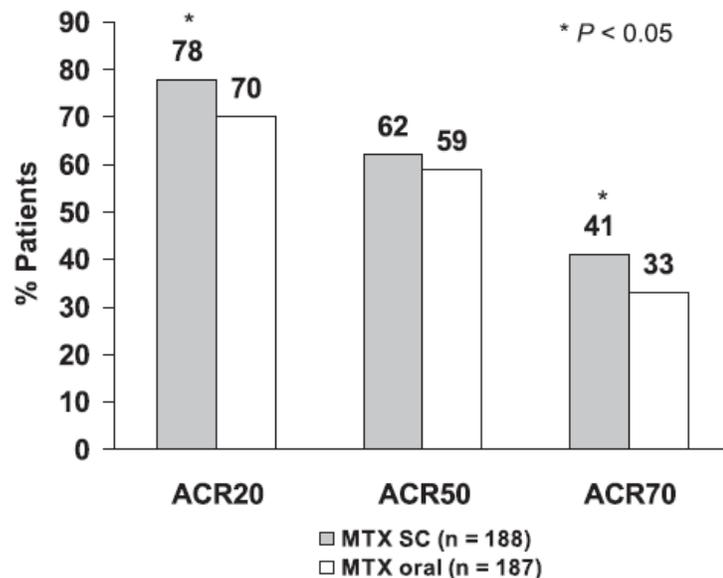
メトトレキサート (MTX) 皮下注射

Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis

Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial

[Arthritis Rheumatol. 2008;58:73-81.]

MTX naïve RA患者を対象とした、MTX sc (15mg/w)とMTX po (15mg/w)の二重盲検RCT



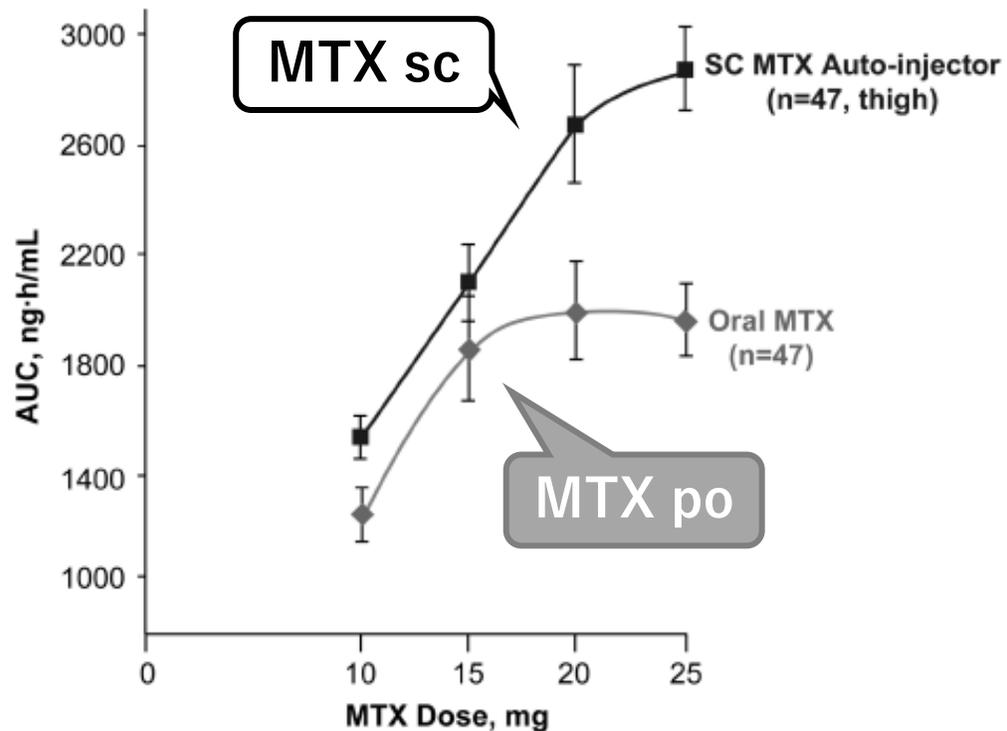
- 24wで以下に有意差 ($P < 0.05$)
- ACR20: sc 78%, po 70%
- ACR70: sc 41%, po 33%
- 罹病歴12M以上の方がscのACR20がより高い
- 副作用は同等
- **結論: MTX 皮下注射は、同量のMTX 内服より有効性が有意に高く、忍容性に差はない。**

メトトレキサート (MTX) 皮下注射

Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration

Michael H Schiff,¹ Jonathan S Jaffe,² Bruce Freundlich^{3,4}

[Ann Rheum Dis 2014;73:1549-51.]



- 投与24時間後の血中濃度/AUC.
- MTX 内服: 15mg以上でAUCがプラトー.
- MTX 皮下注sc: 15mg以上でもAUC上昇.
- MTX scは15mg/w以上でも曝露量が上昇するが, 有害事象は増加しなかった.
- **結論: MTX 内服で効果不十分な場合, MTX 皮下注射が選択肢となり得る.**

メトトレキサート (MTX) 皮下注射：日本人

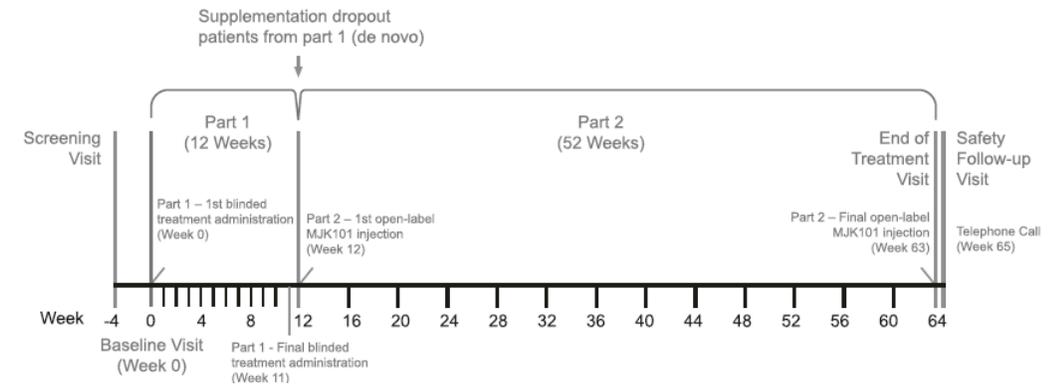
[Mod Rheumatol. 2022 Sep 2;roac103.]

Part 1 (0-12週, 二重盲検期)

- MTX-naïveのRA患者を1:1でランダム化。
 - **MTX 皮下注群 (n=53)**：7.5mg/週 (MJK101: Prefilled syringe)
 - **MTX 経口群 (n=50)**：8mg/週
- Primary end point：12週のACR20

Part 2 (13-64週, 継続投与期)

- 全員を皮下注群に組入れ, 52週間投与
- MTX 皮下注の量は 7.5→15mg/週まで2.5mg刻みに増量
(DAS28-ESR<3.2とならない場合, 4週毎に増量)



結果：Part 1

- 12週での効果は皮下注は経口と同等（ACR20はscが高い [p=0.530]
- 有害事象は皮下注の方が少なかった（特に消化器の副作用）

Table 2. ACR20, ACR50, and ACR70 response rates at Weeks 4, 8, and 12 in Part 1 (FAS).

	7.5 mg MJK101 (N = 52) <i>n</i> (%)	8 mg oral MTX (N = 49) <i>n</i> (%)	Difference in treatment proportions (95% CI)/ <i>p</i> -value
ACR20 responders at			
Week 4	19 (36.5)	16 (32.7)	3.9 (-15.6, 23.3)/.729
Week 8	24 (46.2)	24 (49.0)	-2.8 (-22.4, 17.0)/.806
<u>Week 12</u>	<u>31 (59.6)</u>	<u>25 (51.0)</u>	8.6 (-11.3, 27.8)/.530
ACR50 responders at			
Week 4	4 (7.7)	4 (8.2)	-0.5 (-19.6, 19.2)/.997
Week 8	10 (19.2)	12 (24.5)	-5.3 (-24.8, 14.2)/.561
<u>Week 12</u>	<u>14 (26.9)</u>	<u>12 (24.5)</u>	2.4 (-17.3, 21.4)/.806
ACR70 responders at			
Week 4	1 (1.9)	2 (4.1)	-2.2 (-21.4, 17.5)/.598
Week 8	3 (5.8)	4 (8.2)	-2.4 (-21.4, 17.3)/.717
<u>Week 12</u>	<u>5 (9.6)</u>	<u>8 (16.3)</u>	-6.7 (-26.0, 13.1)/.362

Exact unconditional 95% CI is presented. The *p*-value (two-sided) is obtained from the exact test of zero risk difference. *N*: number of patients in the respective set; *n*: number of patients with the respective result.

Table 4. AEs by SOC and PT in Part 1—reported by >5% of patients in either treatment group (safety set).

SOC PT	7.5 mg MJK101 (N = 52) <i>n</i> (%) <i>E</i>	8 mg oral MTX (N = 50) <i>n</i> (%) <i>E</i>	Total(N = 102) <i>n</i> (%) <i>E</i>
Any	30 (57.7) 49	36 (72.0) 81	66 (64.7) 130
GI disorders	8 (15.4) 9	17 (34.0) 24	25 (24.5) 33
Nausea	2 (3.8) 2	7 (14.0) 7	9 (8.8) 9
Stomatitis	3 (5.8) 3	3 (6.0) 3	6 (5.9) 6
Constipation	1 (1.9) 1	3 (6.0) 3	4 (3.9) 4
Diarrhoea	0	3 (6.0) 3	3 (2.9) 3
Infections and infestations	8 (15.4) 8	9 (18.0) 10	17 (16.7) 18
Nasopharyngitis	4 (7.7) 4	6 (12.0) 7	10 (9.8) 11
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (11.5) 8	6 (12.0) 6	12 (11.8) 14
RA	4 (7.7) 4	3 (6.0) 3	7 (6.9) 7
Injury, poisoning, and procedural complications	6 (11.5) 6	1 (2.0) 1	7 (6.9) 7
Investigations	4 (7.7) 5	3 (6.0) 4	7 (6.9) 9
Skin and SC tissue disorders	3 (5.8) 3	4 (8.0) 7	7 (6.9) 10
Eczema	0	3 (6.0) 4	3 (2.9) 4
General disorders and administration site conditions	2 (3.8) 2	3 (6.0) 4	5 (4.9) 6
Nervous system disorders	1 (1.9) 2	4 (8.0) 5	5 (4.9) 7
Vascular disorders	3 (5.8) 3	2 (4.0) 2	5 (4.9) 5
Blood and lymphatic system disorders	0	4 (8.0) 4	4 (3.9) 4
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (1.9) 1	3 (6.0) 4	4 (3.9) 5
Hepatobiliary disorders	0	3 (6.0) 4	3 (2.9) 4
Metabolism and nutrition disorders	0	3 (6.0) 3	3 (2.9) 3

E: number of events; *N*: number of patients in the respective dose group; *n*: number of patients with the respective event.

結果：Part 2

- 全体の46.8%が15mg/wまで増量。
- 増量とともに，疾患コントロールは改善している。

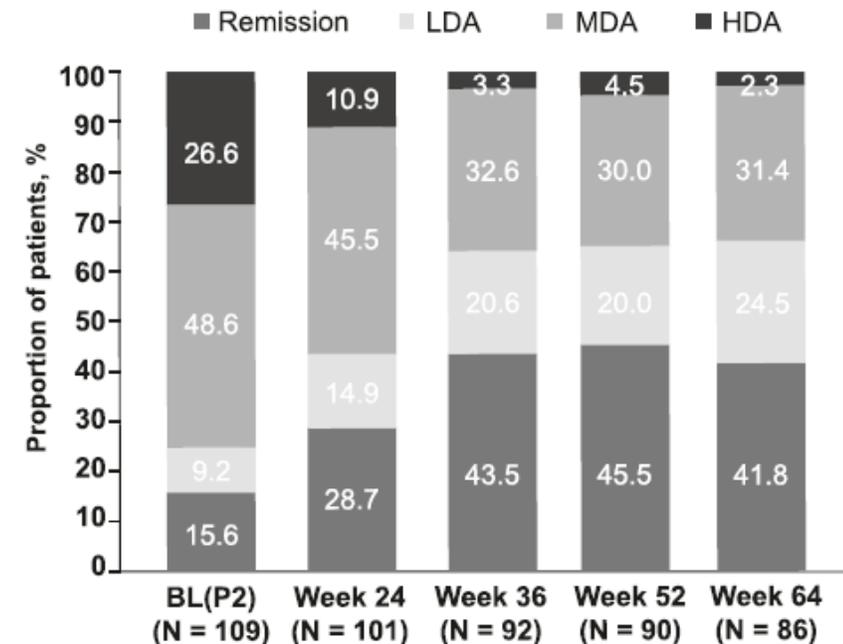


Table S8. Dose group by visit in totalgroup in Part 2 (safety set).

Total (N = 109) n (%)	Week 16	Week 20	Week 24	Week 36	Week 52	Week 64
7.5 mg	18 (16.5)	17 (15.6)	16 (14.7)	14 (12.8)	13 (11.9)	14 (12.8)
10 mg	87 (79.8)	24 (22.0)	17 (15.6)	16 (14.7)	12 (11.0)	9 (8.3)
12.5 mg	0	64 (58.7)	25 (22.9)	12 (11.0)	9 (8.3)	12 (11.0)
15 mg	0	0	44 (40.4)	52 (47.7)	56 (51.4)	51 (46.8)
Missing	4 (3.7)	4 (3.7)	7 (6.4)	15 (13.8)	19 (17.4)	23 (21.1)

N = number of patients on the intended set; n = number of patients within dose group.

結論

- MTX皮下注射（最大 15 mg/週）は，日本人集団において，長期にわたって効果的であり，良好な忍容性を示した。
- MTX皮下投与は，日本人のRA患者にとって有益な選択肢と考えられた。
- 日本人を対象とした本論文を基に，2022年9月MTX sc製剤（メトジェクト®）が本邦で製造販売承認された。



- 週1回皮下注射
- 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mgシリンジ