

MTX 皮下注射の評価

中島リウマチ膠原病・腎クリニック

中島 悟

(2026年 第25回博多リウマチセミナー)

はじめに

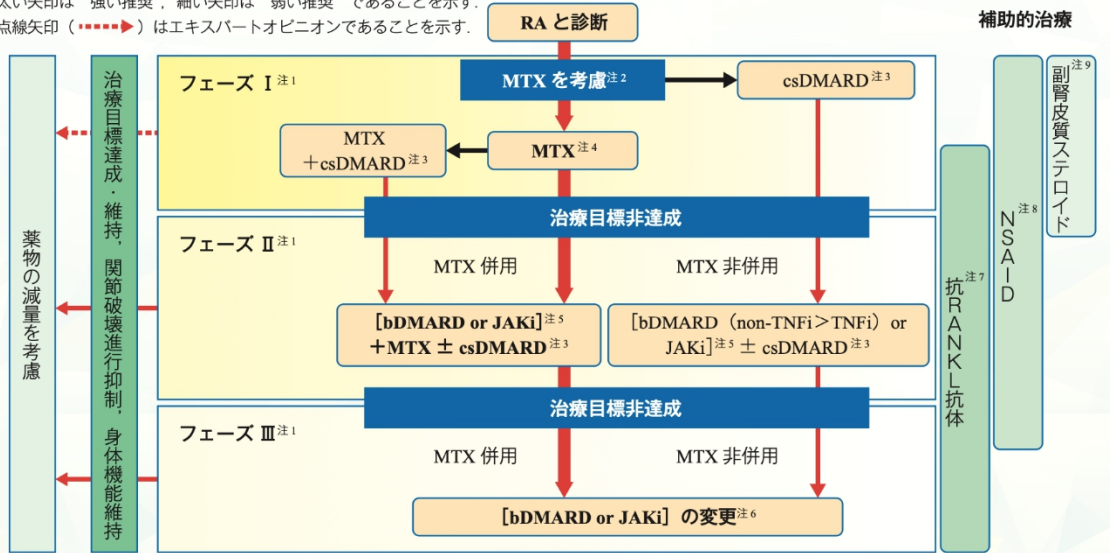
メトトレキサート(MTX)は様々な生物学的製剤や JAK 阻害薬が登場した現在においても、関節リウマチ診療ガイドライン 2024 でアンカードラッグと位置付けされている。¹⁾ 2022年11月に発売された MTX 皮下注射(メトジェクト[®])が発売され、当院での導入症例が 550 例を超え、これまでの内服投与症例との有効性・副作用について一部を報告する。

背景 関節リウマチ薬物治療と現在も残る課題

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis : RA) は、滑膜を主座とする慢性炎症性自己免疫疾患であり、進行すると非可逆性の関節破壊および機能障害を来す疾患である。1960～1970年代には副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、金製剤やサルファサラジン、ブシラミンなどの古典的 DMARDs が用いられていた。これらは症状緩和に寄与したが、疼痛制御と構造的破壊抑制に限界があった。また、効果発現や忍容性にばらつきが大きく、寛解導入困難な症例が多数であった。1999年に本邦でメトトレキサート (MTX) が承認されたことが RA 治療のパラダイムシフトの始まりであった。その後の長期データや総説により、有効性・忍容性、週1回投与など実臨床での利便性が証明された。公知申請により MTX が 16mg まで使用可能になり多くの患者で炎症と関節破壊の進行抑制が確認され、治療アルゴリズムとして早期に診断し積極治療を行う “**treat-to-target (T2T)**” の概念の確立の基盤となった。その後、様々な作用機序をもつ生物学的製剤の登場、さらに JAK 阻害薬の開発で難治例の治療選択肢が飛躍的に増加した。しかし、現在でも依然として残る課題は、治療機会の窓 (Window of opportunity) を意識し、T2T を実践できても **difficult-to-treat RA (D2TRA)** や **refractory RA** など十分に疾患活動性制御ができない症例はまだ少なくない。

関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂 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。



注1：原則として6か月以内に治療目標である「臨床的寛解もしくは低疾患活動性」が達成できない場合には、次のフェーズに進む。治療開始後3か月で改善がみられなければ治療を見直し、RF/ACPA陽性（特に高力価陽性）や早期からの骨びらんを有する症例は関節破壊が進みやすいため、より積極的な治療を考慮する。
注2：禁忌事項のほかに、年齢、腎機能、肺合併症などを考慮して決定する。
注3：MTX以外のcsDMARDを指す。
注4：皮下注射投与は、内服よりも優れた有効性と同等以上の安全性が期待されるが、コスト面からMTX未投与患者ではまず内服を優先する。
注5：短期的治療ではTNF阻害薬とJAK阻害薬の有用性はほぼ同等だが、長期安全性、医療経済の観点からbDMARDを優先する。JAK阻害薬使用時には、悪性腫瘍、心血管イベント、血栓イベントのリスク因子を考慮する。
注6：TNF阻害薬で効果不十分な場合は、他のTNF阻害薬よりも非TNF阻害薬への切り替えを優先する。
注7：疾患活動性が低下しても骨びらの進行がある患者、特にRF/ACPA陽性患者で使用を考慮する。
注8：疼痛緩和目的に必要な最小量で短期間が望ましい。
注9：早期かつcsDMARD使用RAに必要な最小量を投与し、可能な限り短期間（数か月以内）で漸減中止する。再燃時などに使用する場合も同様である。
RA：関節リウマチ、MTX：メトトレキサート、csDMARD：従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬、bDMARD：生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬、JAKi：ヤヌスキナーゼ阻害薬、TNFi：TNF阻害薬、RANKL：receptor activator of NF-κB ligand、NSAID：非ステロイド抗炎症薬

関節リウマチ診療ガイドライン 2024（日本リウマチ学会）より抜粋¹⁾

1. メトトレキサート（MTX）の治療的意義と課題

MTXは低用量で免疫調整作用を示し、炎症性サイトカインの抑制や滑膜線維芽細胞の増殖抑制を介して、疾患活動性の低下と関節破壊進行の抑止に寄与する。特にできるだけ早期に十分量を増やすことで十分な効果を上げる。しかし、経口投与では血中濃度の個体差が大きいこと、副作用として消化器症状や肝機能障害が頻見され、治療継続率に影響を与える点が問題である。^{2),4)}

2. MTX 皮下注射製剤（MTX-SC）の登場と治験結果について

2022年11月にMTX-SCが発売された。MTX-SCは経口剤と比較しバイオアベイラビリティが高く、血中濃度の安定性に優れる。これにより、経口剤で効果不十分であった症例に対する効果増強および副作用軽減が期待される。

本邦で実施された経口/皮下投与比較試験では、20～75歳のMTX投与歴がない罹病期間2年未満の活動性RA患者をMTX経口分制投与8mg/週（12時間間隔で4mgずつ）と皮下単回投与7.5mg週に無作為に割り付け、二重盲検下で比較した。主要評価項目である12週時のACR20改善率は、皮下投与群が59.6%、経口投与群が51.0%と同等で、DAS28-ESRの平均変化量は皮下投与群が-1.49、経口投与群が-1.62とその他の有効性指標においても両群間で差を認めなかった。有害事象は皮下注射群57.7%、経口投与群72.0%と、皮下注射群において経口投与群より少なく、軽度であった。胃腸障害は皮下投与群15.4%、経口投与群34.0%と皮下注射群で減少していた。12週以降は非盲検下で全例が皮下投与に移行し、7.5mg/週、10mg/週、12.5mg/週、15mg/週の用量間で皮下投与し52週間経過観察された。MTX用量は低疾患活動性に導入できなければ4週ごとに2.5mg/週ずつ増量したが、忍容性に問題があれば増量は中止された。24週時点でのACR20・50・70改善率は12週時点よりもそれぞれ14.3%、24.5%、13.2%増加していた。経過を通して、MTXは全体の2/3の症例で15mg/週まで増量され、最終的に約半数で維持されていた。

主な副作用として悪心18.8%、口内炎11.9%、ALT上昇9.2%が認められたが、MTXの投与中断、あるいは減量により軽快した事象が大部分で、有害事象のため中止となったのは5.5%と少なかった。胃腸障害の発現頻度も7.5mg/週、10mg/週、12.5mg/週、15mg/週の各用量で20%前後とほぼ同等であった。注射部位反応も9.2%で認められたが、大部分は軽度で数日以内に軽快する程度のものであった。⁵⁾

3. 当院におけるメトジェクト使用経験

当院では2022年11月から2024年7月までにMTX-SCを導入したRA患者313例を解析した(図1)。当院の患者背景としては治験と異なり罹病期間が5.2年(中央値)となっており、MTX内服からの変更例が88.2%であった。また、MTXを増量出来ない症例が多かったため、一時的にステロイド投与している患者が多くなっている(表1)。導入理由はRAコントロール不良が最多(約51%)、次いで内服MTXによる消化器症状(約19.5%)、肝障害(約14.7%)であった(図2)。初期投与量中央値は10mg/週であった。

図 1

組み入れ基準と除外基準

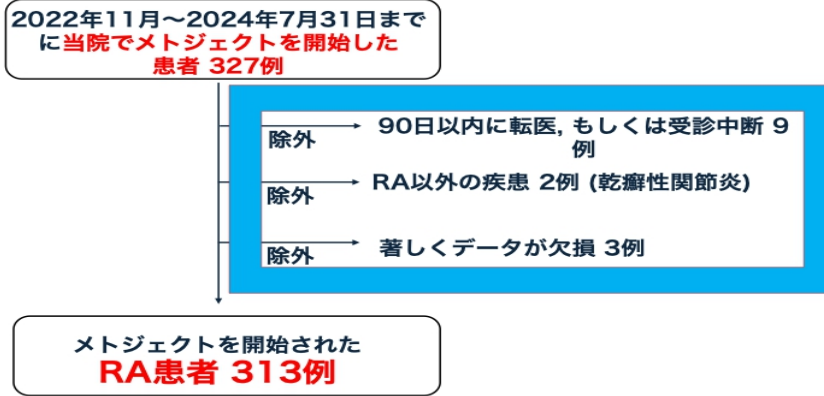
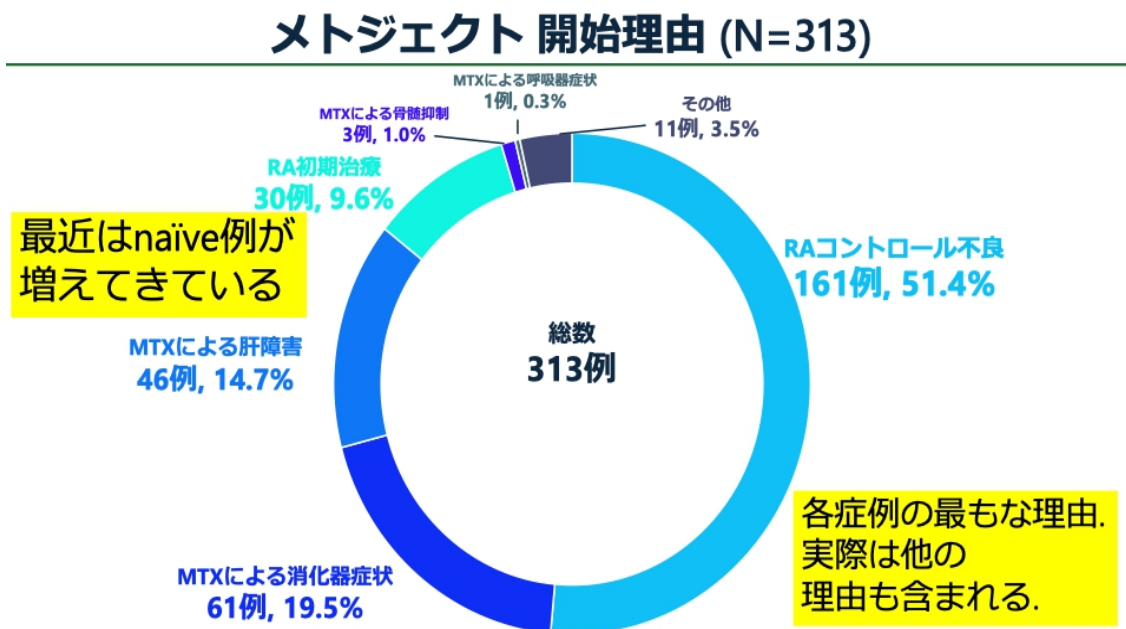


表 1

患者背景

Factor	Group	Overall (N=313)
年齢(歳) [IQR]		61.00 [51.00, 68.00]
性別	女性	255 (81.5%)
罹病期間 (年)[IQR]		5.2 [1.4, 11.5]
RF(IU/mL) [IQR]		20 [4, 80]
RF	陽性	177 (57.5%)
CRP (mg/dL)		0.70±1.3
eGFR (mL/min/1.73m ²)		72.5±16.7
MTX内服歴	あり	276 (88.2%)
b/tsDMARDs使用歴	あり	99 (31.6%)
PSL併用	あり	157 (50.2%)
PSL併用量(mg/日)		2.4±3.6
CDAI		10.6±9.1

図2



3. MTX-SC の 1 年継続率と関連因子

1年継続率は全体で 86.3%であった(図 3). MTX 内服中に消化器症状の出現や肝逸脱酵素上昇が原因で, MTX-SC にスイッチした症例では, 効果不十分症例と比べて継続率が低下することも予想されたが, 有意差はなく高い継続率が確認された. 特に肝逸脱酵素上昇によるスイッチ症例では改善も確認でき, 1年継続率 88.7%であった(図 4, 5). 一方で, 年齢別解析では 65 歳以上群で継続率が有意に低下した (80.1% vs 90.4%, $p=0.008$) (図 6).

図 3

メトジェクト1年間の継続率

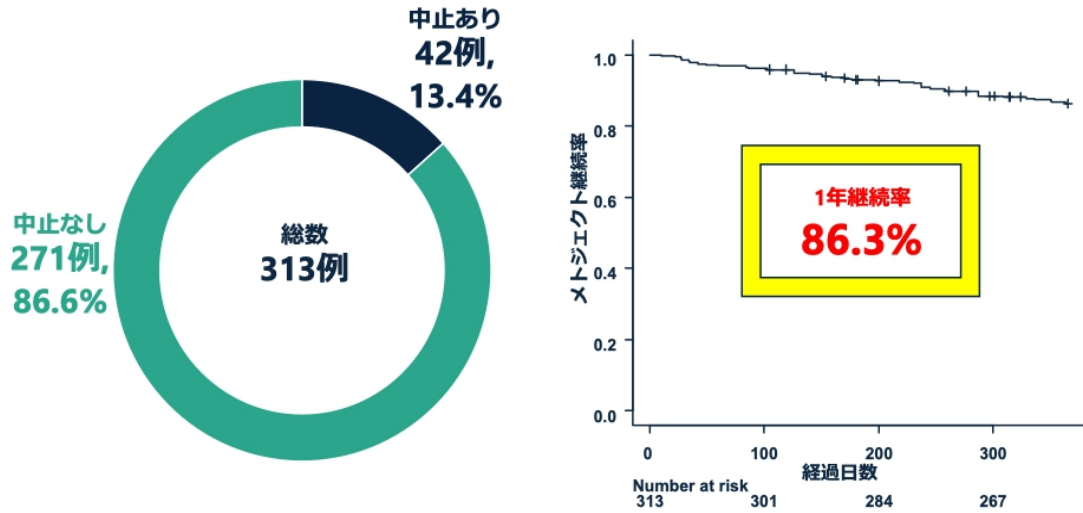


図 4

MTX消化器症状によるスイッチ例の継続率

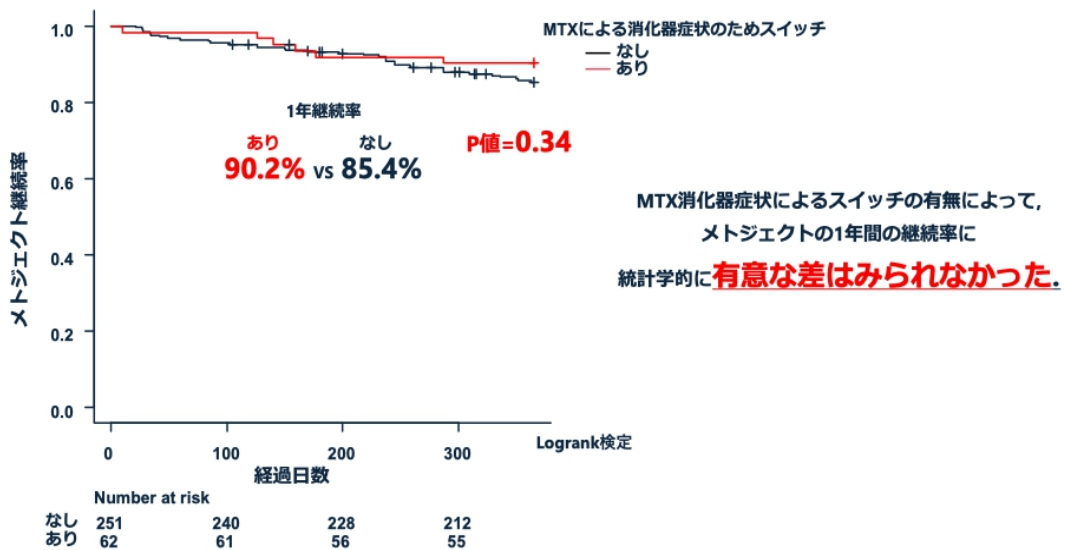


図 5

MTX肝障害によるスイッチ例の継続率

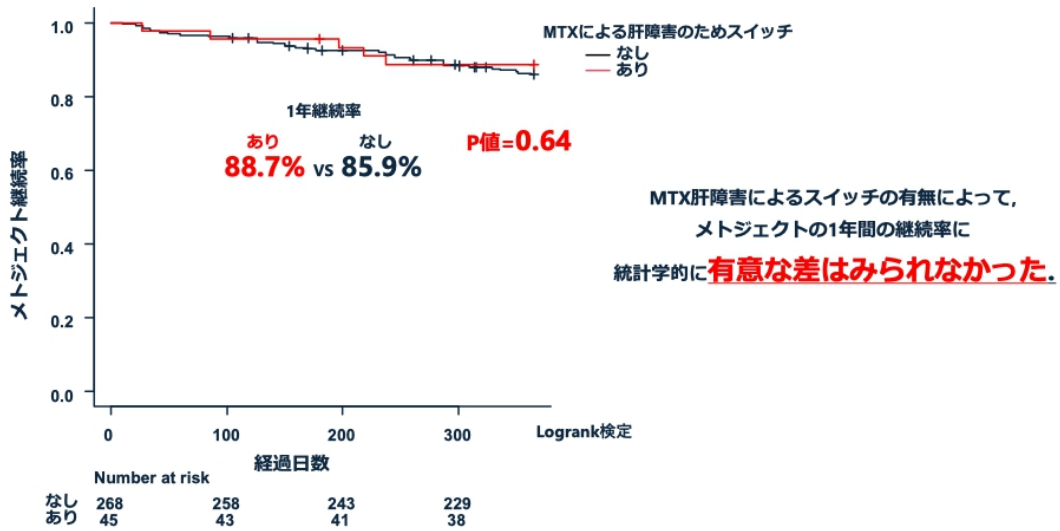
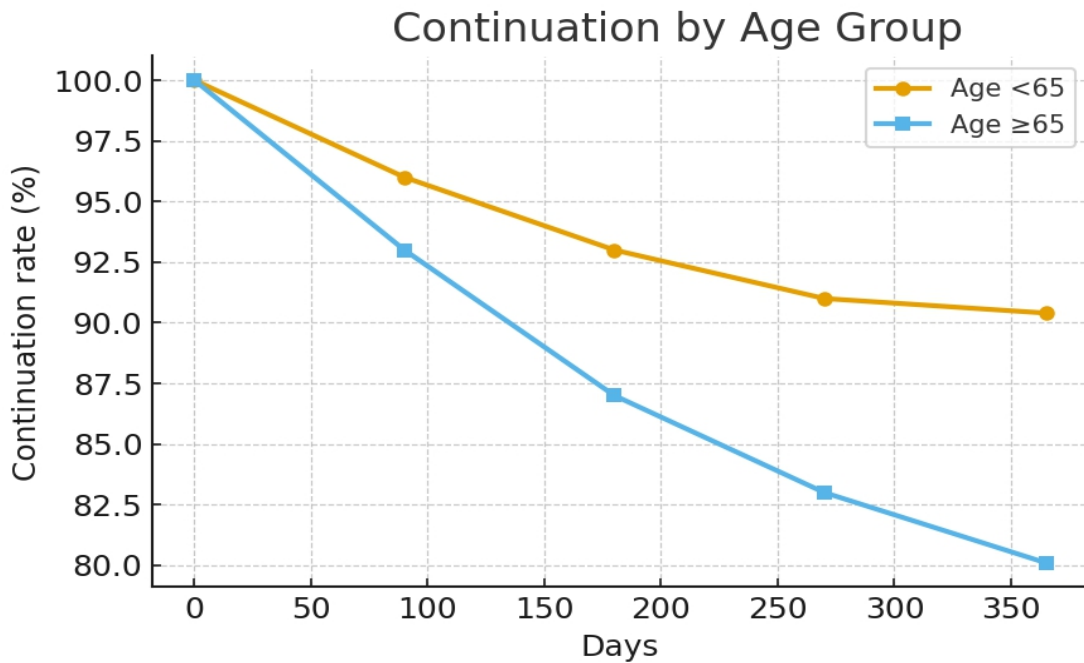


図 6



4. CDAIの経時的変化と中止理由

CDAIは導入時平均10.6から1か月で7.1, 3か月で6.9, 12か月で5.9へと有意に低下した ($p < 0.001$) (図7). 特にMTXナীব群での改善が顕著であり, 早期からのMTX-SC導入が早期の疾患活動性制御に有効であることを示した. 実臨床においては, T2TとWindow of opportunityを意識した治療計画が重要となるため, MTX-SC導入時期を発症2年以内とそれ以降でCDAIの変化率を比較した. 結果, 2年以内に導入した症例群が有意に改善していた(図8). MTX-SC中止理由については, 消化器症状が2.23%, 肝逸脱酵素上昇が0.63%と大きな中止理由にはなっていない. 治験時も消化器症状20%程度と示されているが⁵⁾, 当院症例で中止理由となる症例はほとんどなかった.

図7

CDAIの経時変化 (全症例)

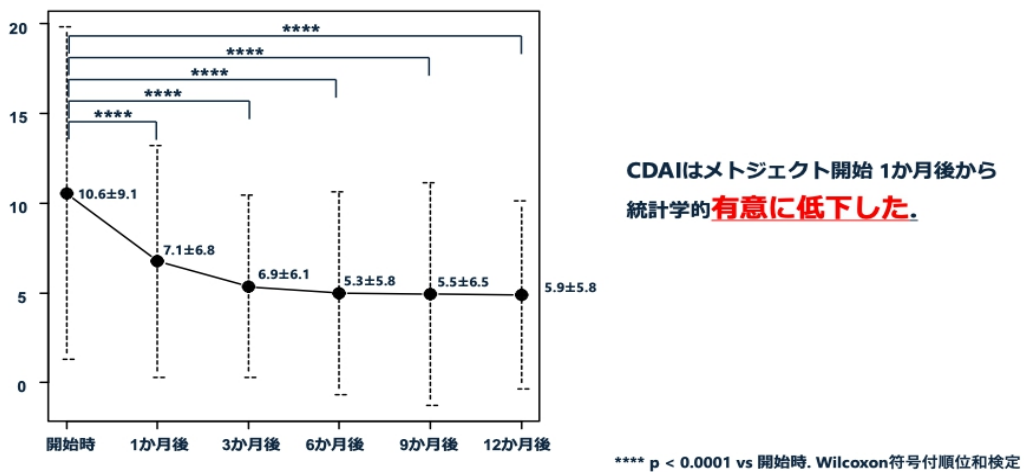
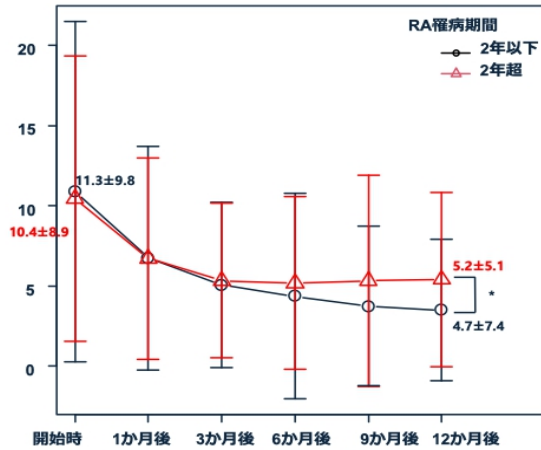


図 8

RA罹病期間とCDAI治療反応 (2年)



RA罹病期間が2年以下の患者は、それより長い患者と比較してメトジェクト開始 12か月後のCDAIが**統計学的有意に低かった。**

* p < 0.05 vs 罹病期間2年超. Mann-Whitney U検定

おわりに

中止理由として注目するところは自己注射のストレスが最も多いことである。しかし、それを上回る有効性と副作用が少ないことがこのような継続率の高さになっており、患者満足度が高い状態である。

文献

- 1) 関節リウマチガイドライン 2024 日本リウマチ学会.
- 2) Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T et al: the first double-blind, randomized, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. Ann Rheum Dis 2016; 75; 75-83.
- 3) Smolen JS et al. Ann Rheum Dis. 2020;79:685–699.
- 4) 関節リウマチにおけるメトトレキサート(MTX)使用と診療の手引き 2023年版 日本リウマチ学会 MTX診療ガイドライン小委員会/編 羊土社 2023.
- 5) Tanaka Y, Okuda, Takeuchi Y et al: Mod Rheumatol 2023; 33: 680-689.