

## 審査報告書

平成20年8月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名]	①リウマトレックスカプセル2mg、②トレキサメットカプセル2mg、③メトトレキサートカプセル2mg「サワイ」、④メトトレキサートカプセル2mg「トーワ」、⑤メトトレキサートカプセル2mg「マイラン」、⑥メトレート錠2mg、⑦メトトレキサート錠2mg「タナベ」
[一般名]	メトトレキサート
[申請者名]	①ワイス株式会社、②シオノケミカル株式会社、③沢井製薬株式会社、④東和薬品株式会社、⑤マイラン製薬株式会社、⑥参天製薬株式会社、⑦田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	①平成20年4月24日 ②～⑦平成20年4月25日
[剤型・含量]	①～⑤1カプセル中にメトトレキサートとして2mgを含有する。 ⑥⑦1錠中にメトトレキサートとして2mgを含有する。
[申請区分]	医療用医薬品(4)新効能医薬品(6)新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたメトトレキサートの小児薬物療法に関する承認申請について」(平成20年3月30日付 薬食審査発第0330001号、医薬食品局審査管理課長通知)に基づく承認事項一部変更承認申請。 「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたメトトレキサートの小児薬物療法に関する承認審査について」(平成20年3月30日付 薬食審査発第0330004号、医薬食品局審査管理課長通知)に基づく迅速審査。
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 20 年 8 月 21 日

- [販 売 名] ①リウマトレックスカプセル 2mg、②トレキサメットカプセル 2mg、③メトトレキサートカプセル 2mg「サワイ」、④メトトレキサートカプセル 2mg「トーワ」、⑤メトトレキサートカプセル 2mg「マイラン」、⑥メトレート錠 2mg、⑦メトトレキサート錠 2mg「タナベ」
- [一 般 名] メトトレキサート
- [申 請 者 名] ①ワイス株式会社、②シオノケミカル株式会社、③沢井製薬株式会社、④東和薬品株式会社、⑤マイラン製薬株式会社、⑥参天製薬株式会社、⑦田辺三菱製薬株式会社
- [申請年月日] ①平成 20 年 4 月 24 日  
②～⑦平成 20 年 4 月 25 日

### [審 査 結 果]

平成20年2月22日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「小児薬物療法検討会議報告書：メトトレキサート 若年性特発性関節炎」に関する事前評価において、本剤の「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」に対する有効性及び安全性が確認され、医薬品医療機器総合機構における添付文書等の資料に関する審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] 関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。）  
関節症状を伴う若年性特発性関節炎  
(下線部追加、波線部変更)

- [用法・用量] ①～⑤  
関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。）  
通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、本剤1カプセル（メトトレキサートとして2mg）を初日から2日目にかけて12時間間隔で3回経口投与し、残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。  
なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、増量する場合はメトトレキサートとして1週間単位で8mgまでとし、12時間間隔で3回経口投与する。  
関節症状を伴う若年性特発性関節炎  
通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m<sup>2</sup>とし、1

週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

⑥⑦

関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、本剤1錠（メトトレキサートとして2mg）を初日から2日目にかけて12時間間隔で3回経口投与し、残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、増量する場合はメトトレキサートとして1週間単位で8mgまでとし、12時間間隔で3回経口投与する。

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m<sup>2</sup>とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

（下線部追加、波線部変更）

## 審査報告

平成 20 年 8 月 21 日作成

### I. 申請品目

[販 売 名]	①リウマトレックスカプセル 2mg、②トレキサメットカプセル 2mg、 ③メトトレキサートカプセル 2mg「サワイ」、④メトトレキサートカ プセル 2mg「トーワ」、⑤メトトレキサートカプセル 2mg「マイラン」、 ⑥メトレート錠 2mg、⑦メトトレキサート錠 2mg「タナベ」
[一 般 名]	メトトレキサート
[申 請 者 名]	①ワイス株式会社、②シオノケミカル株式会社、③沢井製薬株式会社、 ④東和薬品株式会社、⑤マイラン製薬株式会社、⑥参天製薬株式会社、 ⑦田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 20 年 4 月 24 日 ②～⑦平成 20 年 4 月 25 日
[剤型・含量]	①～⑤1 カプセル中にメトトレキサートとして 2 mgを含有する。 ⑥⑦1 錠中にメトトレキサートとして 2mg を含有する。
[申請時効能・効果]	<u>関節リウマチ</u> （過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他 の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。） <u>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</u>
[申請時用法・用量]	①～⑤

(下線部追加、波線部変更)

関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他  
の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、本剤  
1カプセル（メトトレキサートとして2mg）を初日から2日目にか  
けて12時間間隔で3回経口投与し、残りの5日間は休薬する。これを1  
週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて  
適宜増減する。ただし、増量する場合はメトトレキサートとして1  
週間単位で8mgまでとし、12時間間隔で3回経口投与する。

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m<sup>2</sup>とし、  
1週間単位の投与量を1 回又は2～3回に分割して経口投与する。分割  
して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。  
1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残  
りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

⑥⑦

関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、本剤1錠（メトトレキサートとして2mg）を初日から2日目にかけて12時間間隔で3回経口投与し、残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、増量する場合はメトトレキサートとして1週間単位で8mgまでとし、12時間間隔で3回経口投与する。

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m<sup>2</sup>とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

（下線部追加、波線部変更）

## II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

申請製剤の有効成分であるメトトレキサート（本薬）は、本邦において、関節リウマチ薬として、1999年に日本ワイスレダリー株式会社（現 ワイス株式会社）がカプセル剤（リウマトレックスカプセル 2mg）の販売を開始し、2006年に再審査結果が取りまとめられている。本薬の製剤は、現在までにカプセル剤及び錠剤が市販されている。

海外において、本薬の製剤は、米国では多関節型若年性関節リウマチ\*を含む関節リウマチ、ドイツでは多関節型若年性特発性関節炎、フランスでは若年性特発性関節炎に対する効能・効果で

---

\*「若年性特発性関節炎」は、「若年性関節リウマチ」と呼称されていた小児期の慢性関節炎について国際的な取り決めとして与えられた名称であり、本邦では「若年性特発性関節炎」が用いられている(J Rheumatol, 22(11): 1556-9, 1995)。

承認されている。また、若年性特発性関節炎に対する本薬の有効性と安全性に関しては、Gianniniらのプラセボ対象二重盲検無作為化比較試験成績（*N Eng J Med*, 326: 1043-9, 1992）等が報告されており、*Nelson Textbook of Pediatrics* 第17版（2004年）等の教科書において標準的治療として記載されている。一方、本邦においても、若年性特発性関節炎患者70症例を対象としたアンケート調査結果（第44回日本リウマチ学会抄録）、若年性特発性関節炎患者68症例を対象とした使用実態調査があり、さらに、日本小児リウマチ学会より「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き（2007年）」も公表されており、若年性特発性関節炎に対する本薬の使用実態が明らかにされているが、本薬製剤の添付文書の「使用上の注意」における小児等への投与の項には、「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」と記載されており、本邦で適切な小児薬物療法を推進するに際し、使用実態と齟齬があること等が医療現場で問題となっている。このような状況を踏まえ、本薬の適切な小児薬物療法が行われるよう環境整備を進めることを目的とし、小児薬物療法検討会議にてエビデンスの収集と評価が行われ、当該会議で取りまとめられた報告書「小児薬物療法検討会議報告書：メトトレキサート 若年性特発性関節炎」に基づいて平成20年2月22日の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、本薬の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたメトトレキサートの小児薬物療法に関する承認申請について」（平成20年3月30日付 薬食審査発第0330001号、医薬食品局審査管理課長通知）にて、ワイス株式会社を代表とする7社に対し、本薬の「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」の効能・効果及び用法・用量の追加に係る承認事項一部変更承認申請が要請され、当該通知に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、承認事項一部変更承認申請が行われたものである。また、2002年4月に開催された日本リウマチ学会総会にて *Rheumatoid Arthritis* の和名が「慢性関節リウマチ」から「関節リウマチ」へ変更されたことを受け、本申請で効能・効果が「関節リウマチ」に整備・変更された。

今回の申請においては、品質に関する資料、非臨床に関する資料は新たに提出されていない。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたメトトレキサートの小児薬物療法に関する承認申請について」（平成20年3月30日付 薬食審査発第0330004号、医薬食品局審査管理課長通知）に基づき、専門協議を実施せず審査報告書を取りまとめた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、小児薬物療法検討会議にて取りまとめられた報告書「小児薬物療法検討会議報告書：メトトレキサート 若年性特発性関節炎」及び添付文書（案）等が資料として提出されている。

### <審査の概略>

### (1) 添付文書（案）について

機構は、「小児薬物療法検討会議報告書：メトトレキサート 若年性特発性関節炎」等を踏まえ、申請製剤の添付文書についてさらに追記・修正すべき点への対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は、若年性特発性関節炎の効能・効果追加に際して、「重要な基本的注意」の項の「関節リウマチ患者に対して、インフリキシマブとの併用療法を行う際には、両剤の添付文書を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与すること。」の記載を修正（下線部追記）し、また、メソトレキサート錠 2.5mg の添付文書に記載されている「小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。」を「重要な基本的注意」の項に新たに記載する旨、さらに、「その他の注意」の項の副作用発現時のロイコボリンに係る記載をロイコボリンの添付文書も参照し修正する旨を説明した。

機構は、以上の回答について了承した。

その他、「後発医薬品に係る情報提供の充実について」（平成 18 年 3 月 24 日付 薬食安発第 0324006 号、医薬食品局安全対策課長通知）に伴う添付文書の記載整備も行われた。

機構は、平成 20 年 2 月 22 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「小児薬物療法検討会議報告書：メトトレキサート 若年性特発性関節炎」に関する事前評価において、本薬の若年性特発性関節炎への適用については海外のエビデンス及び使用実績があり、国内使用実態調査結果も存在し、本申請の承認により、特に新たな問題が生じる可能性は低いとされていることから、本申請製剤に対して再審査期間を設定する必要はないと考えるが、製造販売後に長期使用時の安全性等を観察する必要があると考える。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本申請については、平成20年3月30日付 薬食審査発第0330001号医薬食品局審査管理課長通知「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けたメトトレキサートの小児薬物療法に関する承認申請について」に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

### IV. 機構の総合評価

本薬については、平成20年2月22日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会での「小児薬物療法検討会議報告書：メトトレキサート 若年性特発性関節炎」に関する事前評価にて、「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断されていることを踏まえ、機構において添付文書等の記載整備を行った上で、本申請製剤の関節症状を伴う若年性特発性関節炎に対する効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。）  
関節症状を伴う若年性特発性関節炎  
(下線部追加、波線部変更)

[用法・用量] ①～⑤  
関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、本剤1カプセル（メトトレキサートとして2mg）を初日から2日目にかけて12時間間隔で3回経口投与し、残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、増量する場合はメトトレキサートとして1週間単位で8mgまでとし、12時間間隔で3回経口投与する。

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m<sup>2</sup>とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

⑥⑦

関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、本剤1錠（メトトレキサートとして2mg）を初日から2日目にかけて12時間間隔で3回経口投与し、残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、増量する場合はメトトレキサートとして1週間単位で8mgまでとし、12時間間隔で3回経口投与する。

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m<sup>2</sup>とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5

日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。

なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

(下線部追加、波線部変更)