

審査報告書

平成 31 年 2 月 6 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] リウマトレックスカプセル 2 mg
[一 般 名] メトトレキサート
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 7 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にメトトレキサート 2 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 30 年 11 月 8 日付け薬生薬審発 1108 第 6 号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) 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 30 年 11 月 8 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 メトトレキサート 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

(下線部追加)

[用法及び用量]

関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6 mg 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が、1週間単位の投与量として16 mg を超えないようにする。

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4～10 mg/m² 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)

審査報告

平成 31 年 2 月 5 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] リウマトレックスカプセル 2 mg

[一 般 名] メトトレキサート

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 12 月 7 日

[剤形・含量] 1 カプセル中にメトトレキサート 2 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果] 関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6 mg 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が、1 週間単位の投与量として 16 mg を超えないようにする。

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 4～10 mg/m² 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)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 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機構の判断	4
4. 総合評価	4

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

メトトレキサート（本薬）は、ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することにより、細胞内の葉酸の恒常性維持を妨げ、プリン合成や DNA の修復などに障害を与える葉酸代謝拮抗薬である。本邦において、本剤は、本薬 2 mg を含有する経口製剤として、日本ワイスレダリー株式会社（現ファイザー株式会社）により開発され、現在までに関節リウマチ及び関節症状を伴う若年性特発性関節炎の効能・効果で製造販売承認されている。

乾癬は主に皮膚に炎症を繰り返す慢性疾患であり、一部の症例では関節にも炎症を伴うことがある。尋常性乾癬は全身に鱗屑を伴う紅斑を生じる疾患であり、経過中に乾癬の他の病型に移行する場合もある。関節症性乾癬は全身性の炎症性関節炎を合併し、不可逆的な関節破壊が進行する。膿疱性乾癬は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患であり、全身性炎症反応を伴い、稀に呼吸不全、循環不全や腎不全を併発することがある。乾癬性紅皮症は全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴い、各種治療に抵抗し再燃することが多い、稀な疾患である。

海外では、本薬を含有する経口製剤が複数あり、2018 年 12 月現在、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州を含む 28 以上の国又は地域において乾癬の効能・効果で承認を取得している（独国では尋常性乾癬及び関節症性乾癬、仏国では尋常性乾癬、乾癬性紅皮症及び汎発型膿疱性乾癬）。本邦においては、日本皮膚科学会による使用実態調査で、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者に対する本薬の使用実態が確認され、全体のうち 97.4%の施設で「有用性あり」と判断された（日本皮膚科学会雑誌 2015; 125. 1567-71）。

このような状況を踏まえ、日本皮膚科学会から、本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に関する要望が提出され、平成 30 年 3 月 23 日に開催された第 34 回検討会議において、要望内容は「医療上の必要性が高い」と判断され、厚生労働省より申請者に対して開発要請がなされた。平成 30 年 10 月 17 日に開催された第 36 回検討会議において公知申請の該当性報告書が取りまとめられ、平成 30 年 11 月 8 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において要望効能に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると事前評価され、承認事項一部変更承認申請は可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 30 年 11 月 8 日付け薬生薬審発 1108 第 6 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づくものである。

また、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 効能・効果について

機構は、平成 30 年 11 月 8 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価の結果を踏まえ、効能・効果を「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」、「関節症性乾癬」、「膿疱性乾癬」、「乾癬性紅皮症」とすることは妥当と判断した。また、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者への本剤の適用に関しては、海外での承認状況及び国際的な教科書での推奨状況を踏まえ、「ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者」又は「難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者」のいずれかに該当する患者への使用に限定されるよう、効能・効果に関連する使用上の注意として注意喚起を行うことが適切であると考えた。

2.R.2 用法・用量について

機構は、平成 30 年 11 月 8 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価の結果を踏まえ、申請用法・用量は妥当と判断した。また、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対しても、関節リウマチに対する本剤使用時と同様に、投与量を増量すると骨髄抑制、感染症、肝機能障害等の副作用の発現の可能性が増加するので、定期的に臨床検査値を確認する等を含め患者の状態を十分に観察すること、並びに、消化器症状、肝機能障害等の副作用の予防には葉酸の投与が有効であることを、用法・用量に関連する使用上の注意として注意喚起することが適切であると考えた。さらに、その他既承認効能・効果で実施されている注意喚起についても、同様に引き続き注意喚起することが適切であると考えた。

3. 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機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 30 年 11 月 8 日付け薬生薬審発 1108 第 6 号）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。

4. 総合評価

平成 30 年 11 月 8 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

関節症状を伴う若年性特発性関節炎

(下線部追加)

[用法及び用量]

関節リウマチ

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6 mg 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が、1週間単位の投与量として16 mg を超えないようにする。

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4～10 mg/m² 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)

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性 報告書	—	「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への の該当性に係る報告書 メトトレキサート 尋常性乾癬、関節症性 乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」
本剤	—	リウマトレックスカプセル 2 mg
本薬	—	メトトレキサート