

審査報告書

令和4年8月15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] メトジェクト皮下注 7.5 mg シリンジ 0.15 mL、同皮下注 10 mg シリンジ 0.20 mL、同皮下注 12.5 mg シリンジ 0.25 mL、同皮下注 15 mg シリンジ 0.30 mL
- [一般名] メトトレキサート
- [申請者] 日本メダック株式会社
- [申請年月日] 令和3年11月30日
- [剤形・含量] 1シリンジ中にメトトレキサート 7.5 mg、10 mg、12.5 mg 及び 15 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8の2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の関節リウマチに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[用法及び用量]

通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5 mg を週に 1 回皮下注射する。なお、患者の状態、忍容性等に応じて適宜増量できるが、15 mg を超えないこと。

審査報告(1)

令和4年7月28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] メトジェクト皮下注 7.5 mg シリンジ 0.15 mL、同皮下注 10 mg シリンジ 0.20 mL、同皮下注 12.5 mg シリンジ 0.25 mL、同皮下注 15 mg シリンジ 0.30 mL

[一般名] メトトレキサート

[申請者] 日本メダック株式会社

[申請年月日] 令和3年11月30日

[剤形・含量] 1シリンジ中にメトトレキサート 7.5 mg、10 mg、12.5 mg 及び 15 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 関節リウマチ

[申請時の用法・用量] 通常、1回の投与量をメトトレキサートとして 7.5 mg とし、週に1回、皮下投与する。これを7日ごとに繰り返す。なお、患者の症状、本剤に対する忍容性に応じて、4週間ごとに 2.5 mg ずつ適宜調整が可能であるが、1週間の投与量として 15 mg を超えないようにする。

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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	8
8. 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.....	17
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	18
10. その他.....	18

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

「メトジェクト皮下注 7.5 mg シリンジ 0.15 mL 他」は関節リウマチ (RA) に対する治療薬であるメトトレキサート (MTX) を有効成分とする皮下注製剤である。

RA は、滑膜の炎症を主体とした関節炎と進行性の関節破壊を特徴とする慢性炎症性疾患であり、本邦における患者数は約 83 万人とされている (JCR RA 診療ガイドライン 2020)。

RA の薬物治療としては、MTX をはじめとした cDMARDs による治療が行われ、cDMARDs による治療で効果不十分な患者に対しては TNF 阻害薬等の生物製剤や JAK 阻害剤による治療が推奨されている (JCR RA 診療ガイドライン 2020、Arthritis Care Res 2021; 73: 924-39、Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-99)。本邦において RA に係る効能・効果を有する MTX 製剤は経口製剤のみであるが、欧米においては RA に対して MTX の経口製剤に加えて皮下注製剤も承認され、RA 治療に用いられている。

申請者は、本邦において MTX の皮下投与による治療選択肢を提供することを目指して、本剤の開発を進め、今般、本剤と MTX 経口製剤の有効性及び安全性を比較した国内試験の成績に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。なお、本剤は 2002 年にスウェーデンで RA に対して承認されて以降、現在までに欧州を中心とした 49 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、製剤の不純物の安全性評価¹⁾も含め、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

MTX は、RA に対する治療薬として海外においては 1980 年代に、本邦においても経口製剤が 1999 年に承認され、RA 治療におけるアンカードラッグとして国内外で広く使用されており、MTX の薬理作用に関する情報は集積されているとして、本申請に際し新たな非臨床薬理試験は実施されておらず、参考資料として公表文献が提出された。

MTX の薬理作用について、以下の報告がある。

- MTX は、ATIC 阻害を介したアデノシン遊離促進、DHFR 阻害による BH4 産生阻害を介した NOS 脱共役等により RA の病態形成に関与する種々の細胞 (T 細胞、好中球、マクロファージ等) に対して免疫及び炎症反応を抑制する (Nat Rev Rheumatol 2020; 16: 145-54)。
- コラーゲン誘導関節炎モデルラットにおいて、MTX の皮下投与により病態進展の抑制効果 (後肢腫脹抑制及び体重増加抑制の改善) を示した (Biopharm Drug Dispos 2013; 34: 203-14)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

MTX を用いた非臨床薬物動態試験は実施されておらず、参考資料として公表文献が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

¹⁾ 製剤の不純物である類縁物質 C (methopterin) の規格について、ICH Q3B (R2)において安全性の確認が必要とされる閾値を超えた規格値が設定されているが、同一の規格値で当該不純物が管理されている製剤に係る海外市販後の副作用発現状況を踏まえ、機構は類縁物質 C を当該規格値により管理することに安全性上の特段の懸念はないと判断した。

4.1 吸収 (CTD 4.2.2.2.1~2)

MTX 皮下投与時の吸収に関して、以下の検討結果が報告されている (J Vet Pharmacol Ther 2018; 41: 659-69、J Clin Oncol 1988; 6: 1882-6)。

イヌ及びサルに MTX を単回皮下、経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。イヌに MTX を皮下又は経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 93%又は約 30%、サルに MTX を皮下投与²⁾したときの絶対的バイオアベイラビリティは、ほぼ 100%であった。

表 1 MTX を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} ^{a)}	t _{1/2} (h)
イヌ	経口	7.5 mg	5 ^{b)}	270	1.50	1,206	3.39
	皮下		6	1,301	0.58	3,788	2.35
	静脈内		6	1,943	—	4,121	2.29
サル	皮下	1 mg/kg	5	—	—	3.87±0.83	—
	静脈内 (急速)		5	—	—	3.00±0.48	—
	静脈内 (60分持続)		3	—	—	4.27±0.28	—

平均値又は平均値±標準偏差、—：報告なし

a) イヌ：AUC_{inf} (ng・h/mL)、サル：AUC_{inf} (μmol・h/L)

b) 有害事象 (上肢の皮膚損傷) に対して、MTX の薬物動態に影響を及ぼす薬剤 (アモキシシリン及び NSAIDs) が使用された 1 例は解析から除外された。

4.2 分布 (CTD 4.3.15、4.3.20、4.3.21、4.3.50、4.3.53)

MTX の分布に関して、以下の検討結果が報告されている。

- マウスに ¹⁴C 標識 MTX を、ラットに ³H 標識 MTX を単回静脈内投与後、放射能は肝臓、小腸、腎臓等の全身組織に広く分布し、多くの組織で投与 1 又は 3 時間後に最高値を示し、その後経時的に消失した (J Pharmacol Toxicol Methods 2001; 45: 241-6、Cancer Treat Rep 1981; 65: 101-6)。
- 限外ろ過法による MTX の血清タンパク結合率 (検討濃度：0.1~1000 μg/mL) はヒトで約 50%であり、他の動物種と顕著な違いは認められなかった (マウス：51%~53%、ラット：65%~66%、イヌ：31%~43%、Cancer Res 1965; 25: 1008-17 及び 1018-24)。
- MTX 0.3 mg/kg を妊娠 11 日目のラットに静脈内投与、又は MTX 3.0 mg/kg/日を妊娠サルに妊娠 29~32 日目の 4 日間静脈内投与したときの母動物血漿、胚及び胚外組織中の MTX 濃度は表 2 のとおりであり、MTX は胎盤を通過することが確認された (Teratology 1979; 19: 71-9)。

表 2 妊娠動物に MTX を静脈内投与したときの MTX 濃度

(最終) 投与 からの時間 (h)	ラット (妊娠 11 日目)		サル (妊娠 29~32 日目)			
	母動物 (血漿中) (ng/mL)	胚 (ng/g)	母動物 (血漿中) (ng/mL)	胚 (ng/g)	胎盤 (ng/g)	卵黄囊 (ng/g)
0.5	250±35 (8)	4.6±1.1 (8)	1,351±180 (10)	199 (1)	266 (2)	194 (1)
1	171±48 (6)	4.1±0.1 (6)	762±142 (12)	209±46 (3)	167±28 (7)	189±36 (3)
2	43±7 (11)	7.7±1.0 (6)	115±25 (11)	184±25 (4)	124±35 (7)	276±51 (3)
4	12±2 (11)	7.7±2.0 (6)	19±5 (8)	165±31 (3)	131±44 (5)	221±71 (3)
8	3.3±0.1 (8)	3.4±0.1 (5)	2±0.1 (6)	108±24 (3)	90±18 (5)	119 (2)
24	1.2±0.4 (3)	1.5±0.2 (3)	0.8±0.2 (5)	69±10 (3)	57±7 (7)	107±17 (3)

平均値又は平均値±標準誤差 (例数)、1 例の場合は個別値

4.3 代謝 (CTD 4.3.13、4.3.24、4.3.54)

MTX の代謝に関して、以下の検討結果が報告されており、MTX の代謝経路は図 1 のように推定され

²⁾ 経口投与による検討も実施されたが、吸収はわずか (投与量の 2%未満) であったことから、詳細な解析はされていない。

ている。

- 各種動物及びヒトの肝サイトゾルを用いた *in vitro* 試験より、MTX は肝アルデヒドオキシダーゼにより、7-OH-MTX に代謝されることが示されている。7-OH-MTX への代謝活性には種差³⁾が認められ、ヒトでは弱い活性が認められたが、被験者間でのばらつきが大きかった (IUBMB Life 1999; 48: 607-11)。
- MTX は、消化管内での腸内微生物により 2,4-diamino-*N*¹⁰-methylpteronic acid へ代謝される (Eur J Biochem 1991; 200: 237-44)。
- 細胞内に取り込まれた MTX はポリグルタミン酸化によって MTXPG に代謝される (Cancer Drug Deliv 1987; 4: 25-31)。

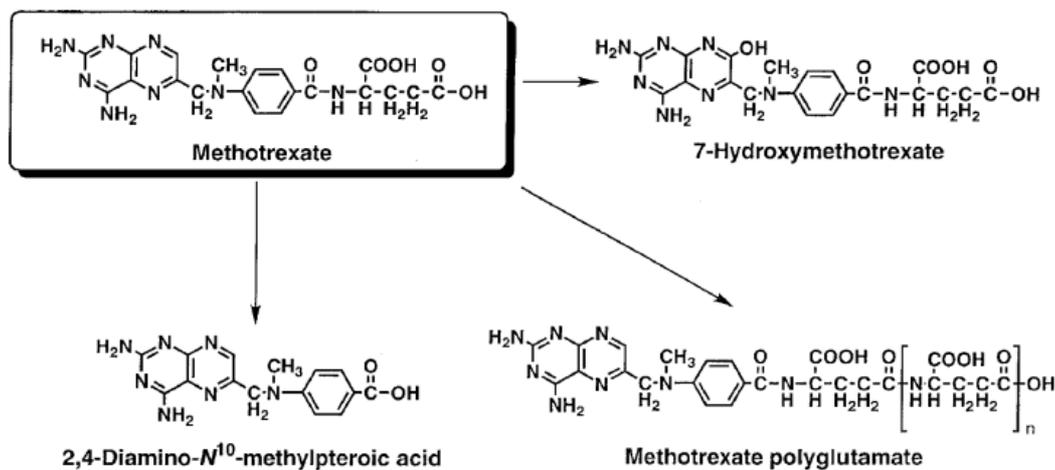


図1 MTX の推定代謝経路

4.4 排泄 (CTD 4.3.20)

MTX の排泄に関して、以下の検討結果が報告されている (Cancer Res 1965; 25: 1008-17)。

- マウス (4 例) に ³H 標識 MTX 0.5 又は 15 mg/kg を皮下投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の総排泄率は 86%~101%であり、尿中及び糞中にそれぞれ 65%~85%及び 15%~21%が排泄された。
- 胆嚢外瘻造設術を施したイヌ (1 例) に ³H 標識 MTX 0.5 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに尿中に投与放射能の 70%が、投与 6 時間後までに胆汁中に投与放射能の 7%が排泄された。
- 胆嚢外瘻造設術を施したサル (1 例) に ³H 標識 MTX 0.3 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 48 時間後までに尿中に投与放射能の 74%が、投与 24 時間後までに胆汁中に投与放射能の 16%が、糞中に投与放射能の 1%が排泄された。
- 胆管カニューレ挿入ラットに ³H 標識 MTX 20~40 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 4 時間後までに投与放射能の 44%~57%が胆汁中に排泄された。また、ラットでは胆汁排泄された MTX の一部は腸肝循環する。

³⁾ 7-OH-MTX への代謝活性は、高い順にウサギ、ラット、ハムスター、サル、マウス、モルモットとなり、イヌでは認められなかった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.3.1、4.3.34、4.3.39、4.3.47、4.3.51)

MTX の各種トランスポーターの基質性の検討がされた報告に基づき、MTX は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K の基質である可能性が示唆されている (Gastroenterology 2001; 120: 1689-99、Drug Metab Pharmacokinet 2004; 19: 369-74、J Pharmacol Exp Ther 2007; 322: 1162-70、Toxicol Appl Pharmacol 2014; 277: 146-54、Drug Metab Dispos 2016; 44: 238-49)。

申請者は以下の点から、臨床用量においてこれらのトランスポーターを介して臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低い旨を説明している。

- BCRP、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を介した MTX 輸送の K_m 値は、それぞれ 5,210、24.7、724.0 及び 17.2 $\mu\text{mol/L}$ であり、海外第 I 相試験 (MC-MTX.14/PK 試験、6.1.1 項参照) において、健康被験者に本剤 15 mg を単回皮下投与したときの MTX の C_{max} (血漿中非結合型濃度 : 0.45 $\mu\text{mol/L}$ [202.51 ng/mL]⁴⁾) よりも十分高かった。
- OCT2、MATE1 及び MATE2K 発現細胞において MTX 取込みが認められ、MTX はこれらのトランスポーターの基質の可能性が示唆されているものの、非発現細胞と比較した各トランスポーター発現細胞への MTX の取込み量比は 2 倍未満であり、MTX のこれらのトランスポーターへの親和性は低いと考えられた。
- P-gp 及び OATP1B1 の基質と考えられたものの、MTX の臨床使用下においてこれらのトランスポーターを介した薬物相互作用は確認されていない。

4.5.2 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.3.3、4.3.17、4.3.18、4.3.19、4.3.29、4.3.45、4.3.46)

MTX の薬物トランスポーターの阻害作用に関して、以下の検討結果が報告されている。

- MTX の OATP1B3、OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用が検討され、MTX はこれらのトランスポーターに対する阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 124.6、998 及び 61.5 $\mu\text{mol/L}$ であった (Eur J Pharm Biopharm 2006; 62: 39-43、Drug Metab Pharmacokinet 2010; 25: 163-9)。
- MTX の P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び OCT2 に対する阻害作用も検討されたが、本剤の臨床用量よりも高い濃度 (20~600 $\mu\text{mol/L}$) では明確な阻害作用は示されなかった (J Biol Chem 2003; 278: 22644-9、Drug Metabol Drug Interact 2011; 26: 181-9、Xenobiotica 2011; 41: 712-9、Eur J Med Chem 2015; 92: 723-31、PLoS One 2015; 10: e0136451)。

申請者は、MTX は OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を阻害するものの、海外第 I 相試験 (MC-MTX.14/PK 試験、6.1.1 項参照) において、健康被験者に本剤 15 mg を単回皮下投与したときの MTX の C_{max} (血漿中非結合型濃度 : 0.45 $\mu\text{mol/L}$ [202.51 ng/mL]⁴⁾) を踏まえると、臨床用量において MTX によるこれらのトランスポーターの阻害作用を介して臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低い旨を説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された公表文献に基づき得られた MTX の薬物動態に関する情報から、本剤の皮下投与に際し、新たな懸念は示唆されていないと考える。

⁴⁾ ヒトにおけるタンパク結合率を 50%として算出された。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係る医薬品であることから、MTX の毒性試験に関する資料は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、MTX 経口投与時に対する本剤皮下投与時のバイオアベイラビリティを検討した試験成績が提出された。

本剤の臨床開発では、2種類の製剤（製剤1 [10 mg/mL 製剤]、製剤2 [50 mg/mL 製剤]）が用いられ⁵⁾、製剤2が市販用製剤（本剤）とされた。

ヒトの血漿中のMTX及び7-OH-MTX濃度は、蛍光検出HPLC（定量下限：MTX及び7-OH-MTX [いずれも5 ng/mL]）又はLC-MS/MS（定量下限：MTX及び7-OH-MTX [いずれも5 ng/mL]）により測定された。なお、特に記載のない限り、各製剤の用量はMTXとしての用量を記載し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.2.2：MC-MTX.14/PK試験 [2012年6月～2012年8月]）

外国人健康被験者を対象とした無作為化非盲検2処置2期クロスオーバーデザインにより、本剤単回皮下投与時のMTX経口投与時に対する相対的バイオアベイラビリティが検討され、結果は表3のとおりであった。本剤皮下投与時のC_{max}及びAUCは、同一用量のMTX経口投与時と比較して高い傾向が認められ、その傾向は高用量で顕著であった。

表3 本剤単回皮下投与時又はMTX単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
								C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
MTX 経口投与	7.5	14	190±41	591±110	626±115	3.02±0.65	1.00 [0.50, 1.50]			
	15	14	316±94	1,114±286	1,163±298	3.38±1.34	1.00 [0.75, 2.50]			
	22.5	14	399±84	1,523±213	1,558±212	2.80±0.38	1.50 [0.75, 2.00]			
	30	12	479±156	1,796±620	1,841±627	2.95±0.68	1.50 [1.00, 1.50]			
本剤 皮下投与	7.5	14	188±31	786±77	820±80	2.91±0.44	0.63 [0.50, 2.00]	1.00 [0.91, 1.10]	1.35 [1.23, 1.48]	1.33 [1.22, 1.45]
	15	14	405±108	1,605±186	1,642±187	2.79±0.41	0.75 [0.50, 1.50]	1.29 [1.15, 1.45]	1.49 [1.32, 1.67]	1.46 [1.30, 1.63]
	22.5	14	524±116	2,285±257	2,331±260	2.73±0.23	0.75 [0.50, 1.50]	1.31 [1.14, 1.51]	1.51 [1.42, 1.60]	1.50 [1.42, 1.59]
	30	12	586±114	2,845±348	2,886±346	3.03±0.71	0.75 [0.50, 1.50]	1.28 [1.03, 1.60]	1.68 [1.38, 2.05]	1.66 [1.37, 2.02]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、a) MTX 経口投与に対する本剤皮下投与の比

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.2.1：MC-MTX.9/PH試験 [2006年8月～2006年11月]）

外国人健康被験者を対象とした無作為化非盲検2処置2期クロスオーバーデザインにより、製剤1又は製剤2を15 mg単回皮下投与したときの各製剤のバイオアベイラビリティが検討され、結果は表4のとおりであった。両製剤間に顕著な薬物動態の差異は認められなかった。

⁵⁾ 各製剤を用いた臨床試験は以下のとおり。製剤1：第I相試験（MC-MTX.9/PH試験）、第IV相試験（MC-MTX.6/RH試験）、製剤2：第I相試験（MC-MTX.9/PH試験、MC-MTX.14/PK試験）、第III相試験（MC-MTX.17/RA試験）

表4 本剤15 mg 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

例数	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
製剤1	MTX	267±64	1,446±150	1,495±149	1.00 [0.75, 2.50]			
	7-OH-MTX	53.1±14.9	790±226	1,094±391	8.00 [6.08, 12.1]			
製剤2	MTX	314±103	1,421±168	1461±174	0.75 [0.25, 1.50]	1.15 [0.91, 1.45]	0.98 [0.90, 1.06]	0.98 [0.90, 1.06]
	7-OH-MTX	50.6±14.9	768±250	1,072±496	7.97 [6.02, 10.0]	0.94 [0.86, 1.04]	0.96 [0.86, 1.06]	0.95 [0.84, 1.06]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、a) 製剤1投与に対する製剤2投与の比

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、RA患者を対象とした試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量はMTXとしての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 RA患者における検討

6.2.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1、MC-MTX.17/RA 試験 [2019年8月～2021年10月])

継続投与期であるPart 2において、日本人RA患者に本剤10 mgを皮下投与したときの薬物動態パラメータは表5のとおりであった。

表5 本剤10 mg 皮下投与時の薬物動態パラメータ

評価対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
MTX	6	479±107	1,580±438	1,640±455	2.96±1.14	0.50 [0.25, 0.75]	6.46±1.56	26.0±4.8
7-OH-MTX	6	31.8±15.0	514±263	—	10.8, 18.8 ^{a)}	5.93 [3.95, 8.00]	—	—

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、—：算出なし、a) 2例

6.2.2 内因性要因又は外因性要因の検討

本剤の薬物動態に及ぼす内因性要因（肝機能障害患者、腎機能障害患者、高齢者等）及び外因性要因（薬物相互作用）の影響について検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。申請者は、本剤投与時とRAの効能・効果を有するMTX経口製剤投与時の薬物動態に及ぼす内因性要因（肝機能障害患者、腎機能障害患者、高齢者等）及び外因性要因（薬物相互作用）の影響に明らかな違いはないと考えられることから、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者に対する注意喚起、並びに薬物相互作用について、RAの効能・効果を有する既承認のMTX経口製剤と同じ注意喚起等を行う旨を説明している。

6.2.3 その他 (CTD 4.3.23)

分娩1カ月後の絨毛性腫瘍患者にMTX 22.5 mgを経口投与したとき、投与12時間後までの尿中及び乳汁中へのMTXの累積排泄量は4.3 mg及び0.32 µgであったと報告されている (Am J Obstet Gynecol 1972; 112: 978-80)。申請者は、母乳中へのMTXの移行が報告されていることから、授乳婦への投与について、RAの効能・効果を有する既承認のMTX経口製剤と同じ注意喚起を行う旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料を踏まえ、本剤皮下投与時の曝露量 (AUC) は同一用量のMTX経口投与時と比較して高い傾向が認められていること (6.1.1 項参照) から、MTX経口製剤から本剤へ切り替える際の用量については、投与経路による曝露量の差異の観点も含めて検討する必要があると考える (7.R.5 項参照)。

なお、授乳婦に対する注意喚起については、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和3年6月11日付け薬生発0611第1号）を踏まえ、本剤投与中は授乳を避けさせる旨の注意喚起とすることが適切と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表6に示す試験成績が提出された。

表6 有効性及び安全性に関する臨床試験

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
国内	MC-MTX.17/RA	III	MTX 未治療の RA 患者	①53 ②50 ③109 ^{a)}	Part 1（二重盲検期・12週間）： ①本剤 7.5 mg を週 1 回皮下投与 ②MTX 8 mg（1 週間あたり）を経口投与 Part 2（継続投与期・52週間）： ③本剤 7.5～15 mg を週 1 回皮下投与	有効性・安全性 【投与 12 週時における ACR20%達成率】

a) Part 1 から 98 例（①50 例、②48 例）が移行し、11 例が Part 2 に直接組み入れられた。

7.1 第III相試験

7.1.1 MTX 未治療の RA 患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.1.1、MC-MTX.17/RA 試験〔2019 年 8 月～2021 年 10 月〕）

MTX 未治療の RA 患者（表 7）（Part 1 の目標例数 100 例〔本剤 7.5 mg 群 50 例、経口 MTX 8 mg 群 50 例〕、Part 2 の目標例数 100 例）を対象に、本剤と MTX 経口製剤の有効性及び安全性を比較するため、実薬対照無作為化二重盲検⁶⁾並行群間比較試験が実施された。

表 7 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ACR/EULAR の RA 分類基準（2010 年）に基づき RA と診断され、罹病期間が 2 年未満 2. DAS28-ESR が 3.2 以上 3. MTX の投与歴がない（Part 1 から参加する被験者のみ） 4. 腫脹関節及び圧痛関節がいずれも 4 関節以上（Part 1 から参加する被験者のみ） 5. 8 週間以上前から経口 MTX 8 mg が週 1 回投与されている（Part 2 から参加する被験者のみ） 6. 20 歳以上 75 歳以下 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 炎症性関節炎、RA 以外のリウマチ性自己免疫疾患（関節症性乾癬、強直性脊椎炎、脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、線維筋痛症、強皮症、ライム病等）の罹患又は既往歴を有する 2. 以下の治療を受けている <ul style="list-style-type: none"> • 4 週間以内の関節内、筋肉内、吸入又は経ロステロイド（ただし、4 週間以上前からプレドニゾン換算で 10 mg/日以下の一定用量で使用されている経ロステロイドを除く） • 4 週間以内の cDMARDs 又は免疫抑制薬（主な選択基準 5 に該当する場合を除く） • 生物製剤又は低分子標的薬の使用歴 • 2 週間以内の NSAIDs の用量変更 • 4 週間以内の手術又は血漿交換 • 12 週間以内のレフルノミド又は免疫グロブリン療法

本試験は Part 1（二重盲検期〔12 週間〕）及び Part 2（継続投与期〔52 週間〕）から構成され、Part 1 における用法・用量は、本剤 7.5 mg を週 1 回皮下投与又は 1 週間あたり MTX 8 mg を経口投与すること

⁶⁾ ダブルダミーにより実施され、評価者及び被験者は盲検とされた。治験関係者のうち、本剤又は本剤のプラセボを投与する者及び医療機器の不備の評価を行う者のみ非盲検とされた。

と設定された⁷⁾。Part 2 における用法・用量は、投与 12 週時における DAS28-ESR 及び安全性評価に基づき本剤 7.5 mg 又は 10 mg を週 1 回皮下投与することとされ^{8), 9)}、以降、4 週ごとに同様の評価を行い、DAS28-ESR \geq 3.2 かつ投与中の用量の忍容性が良好な場合には、本剤の用量を 2.5 mg ずつ増量し、最大 15 mg を週 1 回の投与することと設定された¹⁰⁾。Part 2 では投与 12 週時に被験者又は親族/介護者に対して自己投与のトレーニングが実施され、以降、自己投与が可能と判断された被験者では自己投与が実施された。

Part 1 では、無作為化された 103 例（本剤 7.5 mg 群 53 例、経口 MTX 8 mg 群 50 例）のうち治験薬が 1 回以上投与された 102 例（本剤 7.5 mg 群 52 例、経口 MTX 8 mg 群 50 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち 1 回以上有効性評価が行われた 101 例（本剤 7.5mg 群 52 例、経口 MTX 8 mg 群 49 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

Part 2 では、Part 1 を完了した 98 例（本剤 7.5 mg 群 50 例、経口 MTX 8 mg 群 48 例）及び Part 2 に直接組み入れられた 11 例の全例で Part 2 において治験薬が 1 回以上投与され安全性解析対象集団とされた。また、1 回以上有効性評価が行われた全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

本剤の有効性比較がなされた Part 1 における中止例は、本剤 7.5 mg 群 3.8% (2/52 例、有効性欠如、同意撤回各 1 例)、経口 MTX 8 mg 群 4.0% (2/50 例、有効性欠如、追跡不能各 1 例) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時における ACR20%達成率（定義は 10 項参照）は、表 8 のとおりであった。

表 8 有効性の主要評価項目の成績 (FAS, LOCF)

	本剤 7.5 mg 群	経口 MTX 8 mg 群
投与 12 週時における ACR20%達成率 [95%CI] ^{a)}	59.6 (31/52) [45.1, 73.0]	51.0 (25/49) [36.3, 65.6]

% (例数)、a) Clopper-Pearson 法

Part 1 における有害事象は、本剤 7.5 mg 群 57.7% (30/52 例)、経口 MTX 8 mg 群 72.0% (36/50 例) に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤 7.5 mg 群 25.0% (13/52 例)、経口 MTX 8 mg 群 34.0% (17/50 例) に認められた。

⁷⁾ 注射部位は大腿上部、腹部（臍周囲を除く）及び上腕部とされ、毎週変更することとされた。MTX の経口投与は、4 mg ずつ、約 12 時間の間隔を空け、2 回に分割して投与することとされた。また、本剤又は本剤プラセボの皮下投与 24~48 時間後に、5 mg の葉酸を経口投与することとされた。

⁸⁾ 本剤の用量は、DAS28-ESR<3.2 の場合は 7.5 mg、DAS28-ESR \geq 3.2 かつ投与中の用量の忍容性が良好な場合は 10 mg とされた。ただし、DAS28-ESR<3.2 の場合でも、関節病変の改善が必要で、投与中の用量の忍容性が良好な場合は、医師の判断により本剤 10 mg の投与が可能とされた。

⁹⁾ 本剤皮下投与 24~48 時間後に、本剤の用量に応じて 5~10 mg の葉酸を経口投与することとされた。

¹⁰⁾ DAS28-ESR \geq 3.2 に該当する場合は、有害事象が発現した場合を除き増量され、DAS28-ESR<3.2 に該当し、現在の用量の忍容性が良好な場合は、医師により増量の適否が判断された。また、安全性の懸念がある場合のみ、医師の判断により本剤の減量が可能とされたが、7.5 mg よりも減量することは不可とされた。

表9 いずれかの群で5%以上認められた有害事象 (Part 1、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 7.5 mg 群 (52 例)	経口 MTX 8 mg 群 (50 例)
上咽頭炎	4 (7.7)	6 (12.0)
関節リウマチ	4 (7.7)	3 (6.0)
口内炎	3 (5.8)	3 (6.0)
悪心	2 (3.8)	7 (14.0)
便秘	1 (1.9)	3 (6.0)
下痢	0	3 (6.0)
湿疹	0	3 (6.0)

例数 (%)

Part 2 における有害事象は、本剤投与例 82.6% (90/109 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例 3.7% (4/109 例 [COVID-19 肺炎、心不全/狭心症/僧帽弁閉鎖不全症/三尖弁閉鎖不全症、裂孔原性網膜剥離、関節炎各 1 例]) に認められ、このうち関節炎については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与例 5.5% (6/109 例) に認められた。

副作用は、本剤投与例 54.1% (59/109 例) に認められた。

表 10 5%以上認められた有害事象 (Part 2、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (109 例)
悪心	17 (15.6)
口内炎	14 (12.8)
肝機能異常	11 (10.1)
ALT 増加	10 (9.2)
白血球数減少	9 (8.3)
関節リウマチ	9 (8.3)
上咽頭炎	8 (7.3)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について以下のように説明している。

RA の治療方針として、診断後速やかに抗リウマチ薬による治療を開始し、疾患活動性を低く抑え臨床的寛解の達成を目標とする Treat-to-Target が国内外で推奨されており、薬物治療としては、MTX をはじめとした cDMARDs による治療が第一に選択され、cDMARDs による治療で効果不十分な患者に対しては TNF 阻害薬等の生物製剤や JAK 阻害剤による治療が推奨されている (JCR RA 診療ガイドライン 2020、Arthritis Care Res 2021; 73: 924-39、Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-99)。また、海外では、経口製剤と皮下注製剤の MTX が RA に対して使用されており、海外ガイドラインにおいて MTX の経口製剤と皮下注製剤について特段の使い分けは記載されていない (Arthritis Care Res 2021; 73: 924-39、Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-99)。

本邦における本剤の開発にあたり、MTX は国内外において RA に対する第一選択薬として広く認知されており、日本人 RA 患者に対して、MTX の経口製剤による治療が広く行われていることも踏まえ、本剤の有効性が MTX 経口製剤と同程度であることの確認を主目的として、MTX 未治療の日本人 RA 患者を対象とした国内臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験、7.1.1 項参照) を実施することとした。

MC-MTX.17/RA 試験における主要評価項目及び用法・用量は、次のとおり設定することとした。

なお、本剤と MTX 経口製剤の有効性が同程度であることの確認は、本来であれば非劣性試験により検証すべきであると考えられるものの、MTX が RA に対する第一選択薬として認知され、国内外で MTX による治療が行われていることに加え、以下の点等を考慮し、臨床症状に係る複数の評価項目の成績に基づいて、本剤の有効性を考察することは可能と考えた。

- ・本剤の有効成分は、MTX 経口製剤と同一である。
- ・外国人健康成人を対象とした MC-MTX.14/PK 試験において、MTX 皮下投与時の曝露量は、経口投与時の曝露量を下回る結果ではなかった（6.1.1 項参照）。
- ・外国人 RA 患者を対象とした MC-MTX.6/RH 試験¹¹⁾において、MTX 経口製剤と本剤の有効性は類似していた。

● 主要評価項目

「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成18年2月17日付け薬食審査発第0217001号)を参考に、投与12週時におけるACR20%達成率とする。

● 用法・用量

RA 治療における MTX 診療ガイドライン 2016 年改訂版 (羊土社; 2016) において、MTX 経口製剤の開始用量は 6~8 mg/週とされており、MC-MTX.14/PK 試験 (6.1.1 項参照) 成績から MTX 7.5 mg を経口又は皮下投与したときの薬物動態や安全性に大きな違いはないと考え、Part 1 (二重盲検期) における本剤の用量を 7.5 mg/週、MTX 経口製剤の用量を 8 mg/週とする。

また、MTX は患者の状態、忍容性等に応じて開始用量から増量投与されていることを踏まえ、Part 2 (継続投与期) では、疾患活動性及び安全性評価に基づき本剤の用量を 2.5 mg ずつ増量することとし、最高用量は、本邦で承認されている MTX 経口製剤の最高用量 (16 mg/週) を踏まえ、15 mg/週とする。

機構は、以上の説明を了承し、MC-MTX.17/RA 試験に基づき日本人 RA 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、RA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

MTX 未治療の RA 患者を対象とした MC-MTX.17/RA 試験では、主要評価項目である投与 12 週時における ACR20%達成率は、本剤 7.5 mg 群と経口 MTX 8 mg 群で同程度であった (7.1.1 項参照)。

MC-MTX.17/RA 試験における RA の臨床徴候に関する有効性評価項目の成績は表 11 及び表 12 のとおりであり、いずれの評価項目についても、本剤 7.5 mg 群と経口 MTX 8 mg 群で同程度の有効性が認められ、疾患活動性及び安全性評価に基づいて本剤の増量投与が実施された投与 12 週以降では、改善度合いが上昇する傾向が認められた。

¹¹⁾ MTX 未治療の RA 患者を対象に、本剤 15 mg 又は MTX 経口製剤 15 mg (いずれも 1 週あたりの用量) を 24 週間投与した海外第 IV 相試験。投与 16 週時に ACR 20%改善を達成しなかった場合には、本剤群の被験者は本剤 20 mg に増量して継続し、経口 MTX 群の被験者は本剤 15 mg に切り替えて継続することとされた。投与 12 週時における ACR20%達成率は、本剤群 78.7% (148/188 例)、経口 MTX 群 77.0% (144/187 例) であった。

表 11 RA の臨床徴候に関する有効性評価項目の成績 (MC-MTX.17/RA 試験、NRI)

評価項目	評価時点	本剤群	経口 MTX 群	評価項目	評価時点	本剤群	経口 MTX 群
ACR20% 達成率	12 週	59.6 (31/52)	51.0 (25/49)	DAS28-ESR <2.6 達成率	12 週	19.2 (10/52)	14.3 (7/49)
	24 週	76.9 (40/52)	61.2 (30/49)		24 週	28.8 (15/52)	22.4 (11/49)
	52 週	59.6 (31/52)	73.5 (36/49)		52 週	36.5 (19/52)	34.7 (17/49)
	64 週	59.6 (31/52)	73.5 (36/49)		64 週	32.7 (17/52)	32.7 (16/49)
ACR50% 達成率	12 週	26.9 (14/52)	24.5 (12/49)	SDAI ≤ 3.3 達成率	12 週	13.5 (7/52)	8.2 (4/49)
	24 週	46.2 (24/52)	53.1 (26/49)		24 週	11.5 (6/52)	18.4 (9/49)
	52 週	55.8 (29/52)	55.1 (27/49)		52 週	32.7 (17/52)	22.4 (11/49)
	64 週	51.9 (27/52)	61.2 (30/49)		64 週	34.6 (18/52)	34.7 (17/49)
ACR70% 達成率	12 週	9.6 (5/52)	16.3 (8/49)	CDAI ≤ 2.8 達成率	12 週	9.6 (5/52)	8.2 (4/49)
	24 週	23.1 (12/52)	28.6 (14/49)		24 週	13.5 (7/52)	12.2 (6/49)
	52 週	42.3 (22/52)	36.7 (18/49)		52 週	28.8 (15/52)	20.4 (10/49)
	64 週	42.3 (22/52)	38.8 (19/49)		64 週	32.7 (17/52)	28.6 (14/49)

% (例数)、Part 1 の FAS に含まれた被験者における成績

白色背景部：本剤群では本剤 7.5 mg を、経口 MTX 群では経口 MTX 8 mg を投与

網掛け背景部：本剤 7.5~15 mg を投与 (疾患活動性及び安全性評価に基づき調整)

表 12 ACR コアセットの構成要素に関する成績 (MC-MTX.17/RA 試験、OC)

評価項目	評価時点	本剤群	経口 MTX 群	評価項目	評価時点	本剤群	経口 MTX 群
腫脹関節数	ベース ライン	13.0 ± 5.9 (52)	13.5 ± 10.4 (49)	医師による 全般評価 (mm)	ベース ライン	56.1 ± 17.1 (52)	53.0 ± 21.4 (49)
	12 週	-6.66 ± 6.34 (50)	-7.17 ± 7.63 (48)		12 週	-26.4 ± 21.7 (50)	-24.7 ± 20.7 (48)
	24 週	-9.02 ± 6.83 (47)	-10.0 ± 10.1 (43)		24 週	-34.3 ± 23.2 (47)	-32.5 ± 23.8 (43)
	52 週	-10.5 ± 6.9 (38)	-11.3 ± 10.7 (41)		52 週	-41.9 ± 17.4 (38)	-42.4 ± 21.2 (41)
	64 週	-11.3 ± 6.8 (36)	-9.50 ± 8.37 (40)		64 週	-42.3 ± 19.0 (36)	-40.6 ± 23.8 (40)
圧痛関節数	ベース ライン	14.8 ± 8.9 (52)	15.8 ± 11.4 (49)	HAQ-DI	ベース ライン	1.12 ± 0.69 (52)	0.93 ± 0.60 (49)
	12 週	-6.16 ± 6.41 (50)	-7.42 ± 9.21 (48)		12 週	-0.38 ± 0.56 (50)	-0.38 ± 0.54 (48)
	24 週	-9.81 ± 7.21 (47)	-11.9 ± 10.2 (43)		24 週	-0.55 ± 0.66 (47)	-0.50 ± 0.62 (43)
	52 週	-11.2 ± 7.2 (38)	-14.3 ± 11.6 (41)		52 週	-0.61 ± 0.57 (38)	-0.53 ± 0.67 (41)
	64 週	-12.0 ± 7.0 (36)	-12.2 ± 9.7 (40)		64 週	-0.66 ± 0.65 (36)	-0.55 ± 0.73 (40)
被験者による 疼痛評価 (mm)	ベース ライン	65.5 ± 24.8 (52)	60.9 ± 23.6 (49)	CRP (mg/dL)	ベース ライン	1.65 ± 2.16 (52)	1.31 ± 2.07 (49)
	12 週	-33.7 ± 26.9 (50)	-27.1 ± 24.9 (48)		12 週	-0.59 ± 2.07 (49)	-0.83 ± 1.65 (48)
	24 週	-38.0 ± 34.4 (47)	-33.8 ± 27.6 (43)		24 週	-0.99 ± 1.79 (47)	-0.97 ± 1.98 (43)
	52 週	-49.1 ± 28.1 (38)	-42.6 ± 24.7 (41)		52 週	-1.10 ± 1.88 (38)	-0.97 ± 2.12 (41)
	64 週	-51.5 ± 29.2 (36)	-44.0 ± 25.7 (40)		64 週	-1.09 ± 1.97 (36)	-0.97 ± 2.07 (40)
被験者による 全般評価 (mm)	ベース ライン	63.9 ± 24.9 (52)	60.3 ± 23.3 (49)	平均値 ± 標準偏差 (例数) Part 1 の FAS に含まれた被験者における成績 白色背景、網掛け背景については表 11 の脚注参照			
	12 週	-28.9 ± 27.7 (50)	-23.0 ± 22.5 (48)				
	24 週	-36.5 ± 32.5 (47)	-31.5 ± 25.3 (43)				
	52 週	-45.7 ± 29.9 (38)	-38.2 ± 26.9 (41)				
	64 週	-50.1 ± 28.8 (36)	-41.6 ± 23.8 (40)				

機構は、MTX 未治療の RA 患者を対象とした MC-MTX.17/RA 試験では、主要評価項目を含む RA の臨床徴候に関する有効性評価項目において、本剤 7.5 mg 群と経口 MTX 8 mg 群で同程度の成績が得られていること、MTX 経口製剤による RA 治療と同様に、本剤でも疾患活動性及び忍容性に応じて用量を調整することで改善度合いの上昇傾向が認められていることを踏まえると、本剤について、既承認の MTX 経口製剤と同様に RA に対する有効性が期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性及び製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の安全性について、MC-MTX.17/RA 試験及び MC-MTX.6/RH 試験の成績等に基づき、以下のように説明している。

MC-MTX.17/RA 試験及び MC-MTX.6/RH 試験における安全性の概略及び注目すべき有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、全て非重篤な事象であった注射部位反応を除き、本剤皮下投与時と MTX 経口投与時の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。また、MC-MTX.17/RA 試験の Part 2 では本剤の用量が調整されたが、本剤投与量と有害事象の発現に明確な関連は認められなかった。

以上より、本剤皮下投与時の安全性プロファイルは、MTX 経口投与時と同様と考える。

表 13 安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MC-MTX.17/RA 試験							MC-MTX.6/RH 試験 (24 週間)		
	Part 1 (12 週間)		全期間 (Part 1 [12 週間] 及び Part 2 [52 週間])					本剤 投与例	本剤 15 mg 投与例 ^{b)}	経口 MTX 15 mg 投与例
	本剤 7.5 mg 群	経口 MTX 8 mg 群	本剤の各用量投与期間 ^{a)}							
			7.5 mg	10 mg	12.5 mg	15 mg				
例数	52	50	65	100	87	73	111	223	188	
総曝露期間 (人・年)	11.2	10.7	27.1	18.5	17.3	44.2	107.1	86.7	78.3	
安全性の概略										
全有害事象	30 (57.7) 436.9	36 (72.0) 760.0	41 (63.1) 421.1	36 (36.0) 519.2	36 (41.4) 537.6	54 (74.0) 339.5	93 (83.8) 423.2	141 (63.2) 909.8	119 (63.3) 854.7	
重篤な有害事象	0	0	1 (1.5) 3.7	1 (1.0) 5.4	0	2 (2.7) 15.8	4 (3.6) 8.4	12 (5.4) 17.3	8 (4.3) 11.5	
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
中止に至った有害事象	0	0	0	0	2 (2.3) 11.6	4 (5.5) 9.1	6 (5.4) 5.6	20 (9.0) 54.2	10 (5.3) 35.8	
副作用	13 (25.0) 142.7	17 (34.0) 234.6	23 (35.4) 158.8	17 (17.0) 173.1	21 (24.1) 196.5	33 (45.2) 124.5	62 (55.9) 153.2	112 (50.2) 621.5	91 (48.4) 499.5	
注目すべき有害事象										
過敏症	1 (1.9) 8.9	1 (2.0) 18.8	3 (4.6) 11.1	4 (4.0) 54.1	2 (2.3) 115.6	5 (6.8) 27.2	11 (9.9) 42.0	4 (1.8) 5.8	1 (0.5) 1.3	
重篤な過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
注射部位反応	1 (1.9) 8.9	1 (2.0) 18.8	3 (4.6) 11.1	4 (4.0) 54.1	2 (2.3) 115.6	5 (6.8) 27.2	11 (9.9) 42.0	4 (1.8) 5.8	0	
骨髄抑制	0	4 (8.0) 37.5	1 (1.5) 14.8	2 (2.0) 10.8	1 (1.1) 5.8	2 (2.7) 4.5	5 (4.5) 8.4	2 (0.9) 2.3	3 (1.6) 8.9	
汎血球減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
無顆粒球症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
白血球減少	0	2 (4.0) 18.8	1 (1.5) 14.8	1 (1.0) 5.4	0	0	2 (1.8) 4.7	0	1 (0.5) 2.6	
血小板減少	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1) 5.1	
貧血	0	2 (4.0) 18.8	0	0	1 (1.1) 5.8	1 (1.4) 2.3	2 (1.8) 1.9	2 (0.9) 2.3	1 (0.5) 1.3	
感染症	8 (15.4) 71.3	9 (18.0) 93.8	12 (18.5) 62.8	7 (7.0) 48.7	8 (9.2) 52.0	17 (23.3) 45.3	39 (35.1) 51.4	41 (18.4) 63.4	37 (19.7) 69.0	
重篤な感染症	0	0	1 (1.5) 14.8	0	0	0	1 (0.9) 0.9	0	0	
日和見感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
結核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) 2.3	0	
リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝胆道系障害	0	3 (6.0) 37.5	3 (4.6) 11.1	3 (3.0) 16.2	1 (1.1) 5.8	8 (11.0) 27.2	14 (12.6) 17.8	2 (0.9) 3.5	3 (1.6) 5.1	
腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4) 1.2	0	
中毒性表皮壊死融解症/ 皮膚粘膜眼症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 1.3	
脳症 (白質脳症を含む)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現件数

a) 各用量投与下で発現した事象

b) 経口 MTX 15 mg 群に割り付けられ、投与 16 週時に効果不十分 (ACR20%改善非達成) のため本剤 15 mg 投与に変更された被験者における変更後に発現した事象を含む

機構は、申請者の説明を了承し、本剤投与時に認められた有害事象は、既承認の MTX 経口製剤と同様の注意喚起及び安全対策を講じることで管理可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 項における検討を踏まえると、RA 治療における本剤の臨床的位置付けは既承認の MTX 経口製剤と同様と考えられ、本剤の効能・効果は、申請のとおり「関節リウマチ」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

7.R.2 及び 7.R.3 項における検討を踏まえると、MTX 未治療の RA 患者を対象とした MC-MTX.17/RA 試験の Part 1 において、本剤 7.5 mg 群と経口 MTX 8 mg 群で同様の有効性及び安全性が確認されたことから、新たに MTX による治療を行う場合の本剤の開始用法・用量は、7.5 mg の週 1 回皮下投与とすることが適切である。また、Part 2 では、15 mg を上限とした疾患活動性及び安全性評価に基づく 2.5 mg 単位ごとの増量並びに安全性上の懸念が認められた場合の減量が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、患者の状態、忍容性等に応じて本剤の用量を 15 mg を超えない範囲で適宜増減可能な用法・用量とすることは可能である。

MTX 経口製剤から本剤への切替えについて、現時点で得られている成績は限られているものの、本剤は、本剤に関する十分な知識と RA の治療経験をもつ医師のもとで使用される薬剤であり、以下の点を踏まえると、副作用の発現には十分な注意が必要であるものの、MC-MTX.17/RA 試験で検討された範囲内での切り替え、あるいは皮下投与時と経口投与時の MTX の曝露量 (AUC) の比 (7.5~15 mg で経口投与時の 1.33~1.49 倍、6.1.1 項参照) を考慮し、同程度の曝露量に相当する用量又は当該用量からの増量 (2.5 mg) に相当する用量への切り替えは可能である。ただし、日本人 RA 患者における MTX の忍容性を考慮し、本剤 15 mg への切り替えについては、その必要性を十分に勘案したうえで実施することが望ましい。

- MC-MTX.17/RA 試験の Part 1 において本剤 7.5 mg 又は経口 MTX 8 mg が投与された被験者は、Part 2 開始時 (投与 12 週時) の疾患活動性及び安全性評価に基づき本剤 7.5 mg 又は 10 mg を週 1 回皮下投与することとされ、本剤 7.5 mg 群 80.0% (40/50 例) 及び経口 MTX 8 mg 群 83.3% (40/48 例) の被験者で本剤 10 mg への増量/切り替えが実施された。これらの被験者における Part 2 開始 4 週間の有害事象及び副作用の発現状況 (全有害事象: 本剤 7.5 mg 群 20.0% [8/40 例]、経口 MTX 8 mg 群 22.5% [9/40 例]・副作用: 本剤 7.5 mg 群 5.0% [2/40 例]、経口 MTX 8 mg 群 7.5% [3/40 例]) に明確な違いは認められなかった。
- MTX 未治療の RA 患者を対象に、MTX (経口製剤) を 8 mg/週から開始し、4 週ごとに週 4 mg 増量、8 週目以降は 16 mg/週とした国内臨床試験において安全性が確認されている一方、16 mg/週が投与された被験者は約 3 割であり、本邦では 16 mg/週まで忍容性のある患者は多くはないとされている (RA 治療における MTX 診療ガイドライン 2016 年改訂版)。

以上の検討を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切と考える。

<用法・用量>

通常、メトトレキサートとして 7.5 mg を週に 1 回皮下注射する。なお、患者の状態、忍容性等に応じて適宜増減できるが、15 mg を超えないようにすること。

<添付文書における用法・用量に関連する注意>

- 4 週を目安に患者の状態を十分に確認し、増量の可否を慎重に判断すること。増量は 2.5 mg ずつとすること。
- MTX 経口製剤から本剤へ切り替える場合には患者の状態、忍容性等を考慮し、下表を参考に、初回用量を決定すること。なお、切替え時には副作用の発現に十分注意すること。

1 週間あたりの MTX 経口製剤の投与量	本剤の初回用量
6 mg	7.5 mg
8 又は 10 mg	7.5 又は 10 mg
12~16 mg	10 又は 12.5 mg

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

MC-MTX.17/RA 試験の Part 2 では、投与 12 週時に被験者又は親族／介護者に対して自己投与のトレーニングが実施され、以降、自己投与が可能と判断された被験者では自己投与が実施された。自己投与の実施状況は表 14 のとおりであった。

表 14 自己投与の実施状況 (MC-MTX.17/RA 試験 Part 2、FAS)

自己投与なし	自己投与頻度別の被験者数 (全投与回数に対する自己投与回数の百分率)			
	25%未満	25%以上 50%未満	50%以上 75%未満	75%以上
22 (20.2)	6 (5.5)	0	3 (2.8)	78 (71.6)

例数 (%)

自己投与頻度別の ACR 20%達成率は表 15 のとおりであり、自己投与の頻度による有効性への影響は認められなかった。また、自己投与頻度別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、重篤な有害事象を除き、自己投与の頻度による明らかな違いは認められなかった。重篤な有害事象は自己投与実施 50%以上の集団のみで 4 例 (COVID-19 肺炎、心不全/狭心症/僧帽弁閉鎖不全症/三尖弁閉鎖不全症、裂孔原性網膜剥離、関節炎各 1 例) に認められたが、いずれも自己投与に起因するとは考えにくい事象であった。

表 15 自己投与頻度別の ACR 20%達成率 (MC-MTX.17/RA 試験 Part 2、FAS、OC)

評価時点	自己投与実施 50%未満 (28 例)	自己投与実施 50%以上 (81 例)
24 週時	36.4 (8/22)	32.9 (26/79)
52 週時	45.5 (10/22)	45.6 (31/68)
64 週時	52.4 (11/21)	50.8 (33/65)

% (例数)

表 16 自己投与頻度別の有害事象の発現状況 (MC-MTX.17/RA 試験 Part 2、安全性解析対象集団)

	自己投与実施 50%未満 (28 例)	自己投与実施 50%以上 (81 例)
有害事象	23 (82.1)	67 (82.7)
注射部位内出血	0	3 (3.7)
注射部位紅斑	2 (7.1)	2 (2.5)
注射部位そう痒感	0	2 (2.5)
注射部位反応	0	2 (2.5)
注射部位出血	0	1 (1.2)
注射部位腫脹	1 (3.6)	0
重篤な有害事象	0	4 (4.9)
副作用	15 (53.6)	44 (54.3)

例数 (%)

以上より、日本人 RA 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について、特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験においては、自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないが、自己投与に関しては、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施した上で、患者が本剤投与によるリスクと対処法を十分に理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合に実施することが適切である。また、自己投与適用後、本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者 (治験国内管理人) において以下の事項が認められたため、治験依頼者 (治験国内管理人) に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者 (治験国内管理人)

- ・ 治験実施計画書の作成に関し、治験調整医師の氏名及び職名を記載していなかった。
- ・ 重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の関節リウマチに対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は関節リウマチにおける治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
ACR20%、50%又は70%達成率	<p>【ACR コアセット】</p> <p>①68 関節における圧痛関節数 (TJC)</p> <p>②66 関節における腫脹関節数 (SJC)</p> <p>③0～100 mmVAS を用いた被験者による疼痛評価</p> <p>④0～100 mmVAS を用いた被験者による全般評価 (PtGA)</p> <p>⑤0～100 mmVAS を用いた医師による全般評価 (PhGA)</p> <p>⑥日常生活動作の評価 (HAQ-DI：RA 特有の健康評価に関する質問票)</p> <p>⑦急性期反応物質： CRP</p> <p>ACR コアセットのうち、①及び②が 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、③～⑦の項目のうち 3 項目以上で、20%、50%又は 70%以上改善した被験者の割合</p>
DAS28-ESR	<p>28 関節における TJC 及び SJC、0～100 mmVAS を用いた PtGA、並びに ESR を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア。</p> $\text{DAS28-ESR} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.70\{\ln(\text{ESR})\} + 0.014 \times \text{PtGA}$ <p>DAS28-ESR ≥ 5.1：高疾患活動性、3.2 ≤ DAS28-ESR < 5.1：中疾患活動性、2.6 ≤ DAS28-ESR < 3.2：低疾患活動性、DAS28-ESR < 2.6：寛解と定義されている。</p>
HAQ-DI	<p>RA 患者の日常生活動作に関連する 8 分野（衣服の着脱／身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用）の質問について、被験者による自己認識難易度 (0～3) から算出 (各分野のスコアの平均) される身体機能の評価スコア。高値程身体機能障害が強い。</p>
CDAI	<p>28 関節における TJC 及び SJC、0～100 mmVAS を用いた PtGA 及び PhGA を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア (0～76)。</p> $\text{CDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PtGA}/10 + \text{PhGA}/10$ <p>CDAI > 22：高疾患活動性、10 < CDAI ≤ 22：中疾患活動性、2.8 < CDAI ≤ 10：低疾患活動性、CDAI ≤ 2.8：寛解と定義されている。</p>
SDAI	<p>28 関節における TJC 及び SJC、0～100 mmVAS を用いた PtGA 及び PhGA、並びに CRP を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア (0～86)。</p> $\text{SDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PtGA}/10 + \text{PhGA}/10 + \text{CRP}$ <p>SDAI > 26：高疾患活動性、11 < SDAI ≤ 26：中疾患活動性、3.3 < SDAI ≤ 11：低疾患活動性、SDAI ≤ 3.3：寛解と定義されている。</p>

VAS：Visual analog scale

表 13 の各事象の定義について

事象	定義
過敏症	アレルギー性疾患 NEC (HLT)
重篤な過敏症	アレルギー性疾患 NEC (HLT) のうち、重篤な事象
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応 (HLT)
注射部位反応	注射部位反応 (HLT)
骨髄抑制	骨髄抑制および低形成性貧血 (HLT)
汎血球減少	汎血球減少 (PT)
無顆粒球症	無顆粒球症 (PT)
白血球減少	白血球減少 (PT)
血小板減少	血小板減少 (PT)
貧血	貧血 (PT)
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
重篤な感染症	感染症および寄生虫症 (SOC) のうち、重篤な事象
日和見感染	日和見感染 (SMQ)
結核	結核 (PT)
悪性腫瘍	悪性疾患 (SMQ)
リンパ腫	悪性リンパ腫 (SMQ)
肝胆道系障害	肝胆道系疾患 (SOC)
腎障害	急性腎不全 (SMQ) 又は慢性腎疾患 (SMQ)
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (SMQ)
中毒性表皮壊死融解症／ 皮膚粘膜眼症候群	中毒性表皮壊死融解症 (PT)、皮膚粘膜眼症候群 (PT)
消化管出血	消化管出血 (SMQ、狭域のみ)
膵炎	急性および慢性膵炎 (HLT)
骨粗鬆症	骨粗鬆症／骨減少症 (SMQ)
脳症 (白質脳症を含む)	脳症 (HLT)

以上

審査報告 (2)

令和4年8月15日

申請品目

[販売名] メトジェクト皮下注 7.5 mg シリンジ 0.15 mL、同皮下注 10 mg シリンジ 0.20 mL、
同皮下注 12.5 mg シリンジ 0.25 mL、同皮下注 15 mg シリンジ 0.30 mL

[一般名] メトトレキサート

[申請者] 日本メダック株式会社

[申請年月日] 令和3年11月30日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、製造販売後の安全対策、効能・効果、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、製造販売後の安全対策、効能・効果、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤の剤形及び最低含有量(MTX 7.5 mg を含有するプレフィルドシリンジ)を考慮すると、通常用量である 7.5 mg から減量ができるような用法・用量の記載には誤解が生じる可能性が懸念される。

機構は、本剤の用法・用量について、対象疾患の特性及び専門協議における議論等を踏まえ、以下のように整備することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5 mg を週に 1 回皮下注射する。なお、患者の状態、忍容性等に応じて適宜増量できるが、15 mg を超えないこと。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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

(変更なし)

[用法・用量]

通常、成人には1回の投与量をメトトレキサートとして7.5 mg をとし、週に1回皮下注射投与する。これを7日ごとに繰り返す。なお、患者の状態症状、本剤に対する忍容性等に応じて、4週間ごとに2.5 mg ずつ適宜増量調整が可能であるが、1週間の投与量として15 mg を超えないようにすること。

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACRxx%達成率 xx : 20、50、70	ACR20、50、70% improvement	ACR20%、50%、70%改善基準を満たした被験者の割合
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATIC	5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) transformylase	5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドリボヌクレオチド (AICAR) トランスホルミラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the last observed concentration	投与開始時から最終測定時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resitance protein	乳癌耐性タンパク
BH4	Tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BMI	Body mass index	体格指数
CDAI	Clinical disease activity index	臨床疾患活動性指標
cDMARDs	Conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
DAS	Disease activity score	疾患活動性スコア
DHFR	Dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HAQ-DI	Health assessment questionnaire-disability index	健康評価質問票－機能障害指数
HLT	High level term	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JCR RA 診療ガイドライン	—	日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン
K _m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LOCF	Last observation carried forward	—
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
MTXPG	Methotrexate polyglutamate	メトトレキサートポリグルタミン酸
NOS	Nitric oxide synthase	一酸化窒素合成酵素
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド

略語	英語	日本語
OC	Observed case	—
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
7-OH-MTX	7-hydroxy-methotrexate	7-ヒドロキシ-メトトレキサート
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PT	Preferred term	基本語
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SDAI	Simplified disease activity index	簡易疾患活動性指標
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	メトジェクト皮下注