

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗リウマチ剤	
メトジェクト[®]皮下注 7.5mgシリンジ	0.15mL
メトジェクト[®]皮下注 10mgシリンジ	0.20mL
メトジェクト[®]皮下注 12.5mgシリンジ	0.25mL
メトジェクト[®]皮下注 15mgシリンジ	0.30mL
Metobject[®] Subcutaneous Injection Syringe	
メトトレキサート皮下注シリンジ	

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）		
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 [※] 注）注意-医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	7.5mgシリンジ0.15mL：1シリンジ中メトトレキサート7.5mg含有 10mgシリンジ0.20mL：1シリンジ中メトトレキサート10mg含有 12.5mgシリンジ0.25mL：1シリンジ中メトトレキサート12.5mg含有 15mgシリンジ0.30mL：1シリンジ中メトトレキサート15mg含有		
一般名	和名：メトトレキサート（JAN） 洋名：Methotrexate（JAN、INN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日
	7.5mgシリンジ0.15mL	2022年9月26日	
	10mgシリンジ0.20mL	2022年9月26日	
	12.5mgシリンジ0.25mL	2022年9月26日	
	15mgシリンジ0.30mL	2022年9月26日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本メダック株式会社 販売元：エーザイ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp		

本IFは2022年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に

関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	55
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	55
2. 製品の治療学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	55
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 重要な基本的注意とその理由	56
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	59
1. 販売名	4	8. 副作用	60
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	63
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	64
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	64
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	65
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	65
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	65
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	67
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	67
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	67
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	67
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	67
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	67
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	67
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	67
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	68
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	68
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	68
9. 溶出性	7	11. 再審査期間	68
10. 容器・包装	7	12. 投薬期間制限に関する情報	68
11. 別途提供される資材類	8	13. 各種コード	68
12. その他	8	14. 保険給付上の注意	68
V. 治療に関する項目	9	XI. 文献	69
1. 効能又は効果	9	1. 引用文献	69
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. その他の参考文献	69
3. 用法及び用量	9	XII. 参考資料	70
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	70
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	70
VI. 薬効薬理に関する項目	44	XIII. 備考	72
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	44	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	72
2. 薬理作用	44	2. その他の関連資料	72
VII. 薬物動態に関する項目	46		
1. 血中濃度の推移	46		
2. 薬物速度論的パラメータ	50		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	51		
4. 吸収	51		
5. 分布	52		
6. 代謝	53		
7. 排泄	53		
8. トランスポーターに関する情報	54		
9. 透析等による除去率	54		
10. 特定の背景を有する患者	54		
11. その他	54		

略語表

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AICAR	5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide	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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf-obs}	Observed area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity	0～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積実測値
AUC _{inf-pred}	Predicted area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity	0～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積予測値
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable concentration	0～最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
bDMARDs	Biological disease-modifying antirheumatic drugs	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（生物学的製剤）
BH4	Tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BMI	Body mass index	体格指数
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CDAI	Clinical Disease Activity Index	臨床疾患活動性指標
CI	Confidence interval	信頼区間
CIA	Collagen-induced Arthritis	コラーゲン誘導関節炎
C _{last}	Last measurable concentration	測定可能な最終濃度
Cl _{pred}	Predicted apparent plasma clearance	見かけの血漿クリアランス予測値
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
csDMARDs	Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CV	Coefficient of variation	変動係数
DAS	Disease Activity Scores	疾患活動性スコア
DHFR	Dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
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
GM	Geometric mean	幾何平均値
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	健康評価質問票の機能障害指数
HBcAb	Hepatitis B core antibody	B型肝炎コア抗体
HBsAb	Hepatitis B surface antibody	B型肝炎表面抗体

略語	英語	日本語
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B型肝炎表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IGRA	Interferon-gamma release assay	インターフェロン γ 遊離試験
LOCF	Last Observation Carried Forward	—
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
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
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	—
PT	Preferred Term	基本語
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
ROS	Reactive Oxygen Species	活性酸素種
SC	Subcutaneous(ly)	皮下の（皮下に）
SD	Standard deviation	標準偏差
SDAI	Simple Disease Activity Index	臨床疾患活動性指標
SE	Standard error	標準誤差
SJC	Swollen joint count	腫脹関節数
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期
TB	Tuberculosis	結核
TJC	Tender joint count	圧痛関節数
t_{max}	Time until Cmax is reached	最高血漿中濃度到達時点
tsDMARDs	Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	分子標的型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
ULN	Upper limit of normal	正常値上限
Vd-pred	Predicted apparent volume of distribution	予測される見かけの分布容積
λ_z	Terminal elimination rate constant	見かけの消失速度定数
7-OH-MTX	7-hydroxy-methotrexate	7-ヒドロキシ-メトトレキサート

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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、左右対称の末梢関節の滑膜炎による腫れと痛みが生じ、進行すると関節を形成する骨、軟骨及び靭帯が破壊される。さらには、関節以外の皮膚、心臓、肺臓及び眼等にも炎症性障害を呈する場合もある。

本剤は、メトトレキサート (MTX) 皮下注射用 50mg/mL プレフィルドシリンジである。MTX の作用機序は十分に解明されていないが、MTX は RA の病態形成に関与する種々の細胞 (T 細胞、好中球、マクロファージ及び滑膜線維芽細胞など) に対して、アデノシン情報伝達促進を始めとする複数の分子作用機序を介して免疫及び炎症性反応を抑制し、抗 RA 作用を示すと考えられる。

関節リウマチ治療の基本原則は、疾患活動性を低く抑え、「臨床的寛解」の達成を目標とするアプローチ法である Treat to Target (T2T) である。関節リウマチ治療は、診断後速やかに疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) を用いて開始される。DMARDs には MTX を含む従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (csDMARDs)、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) 及び分子標的型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (tsDMARDs) があり、日本リウマチ学会、米国リウマチ学会 (ACR)、ヨーロッパリウマチ会議 (EULAR) のガイドラインにおいて第一選択薬として MTX が推奨されている。

MTX の経口剤 (錠剤・カプセル剤) は日本リウマチ学会「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」において関節リウマチ治療の第一選択薬として推奨されており、必要に応じて副腎皮質ステロイド、他の csDMARDs、bDMARDs 及び tsDMARDs の併用も検討され、関節リウマチ治療のアンカードラッグに位置付けられている¹⁻³⁾。

本剤は、関節リウマチなど自己免疫疾患の治療薬として medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (medac GmbH、ドイツ) により開発された週 1 回皮下投与の MTX 製剤であり、欧州連合及び米国では、RA に対する MTX の週 1 回皮下投与が承認され、推奨開始用量は 7.5mg/週とし、個々の患者の疾患活動性及び忍容性にに基づき、2.5mg/週ずつ増量可能で、用量上限は 25mg/週とされており、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 (2022 年 9 月現在)。

(注：本邦における承認された用法及び用量は「通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5mg 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、15mg を超えないこと。」とされている)

2019 年、欧州医薬品庁により関節リウマチ、乾癬及びクローン病を含む自己免疫疾患の治療に対して、MTX の誤投与の危険性を回避するために、新たに推奨する方策として MTX の投与を週 1 回にすることが決定された。国内では、2008 年に厚生労働省から「抗リウマチ剤 MTX 製剤の誤投与 (過剰投与) に関する医療事故防止対策について」^{注 1)} 及び「抗リウマチ剤 MTX 製剤の誤投与 (過剰投与) 防止のための取扱いについて (注意喚起)」^{注 2)} がそれぞれ発出されており、服薬アドヒアランスなどの解決すべきアンメットメディカルニーズが存在するものと考えられた。日本と海外の RA に対する治療選択肢を整合させることで、日本の経口 MTX の誤投与のリスクに関するアンメットメディカルニーズに対応し、かつ複数の臨床試験成績からの科学的エビデンスに裏付けられている日本の経口 MTX に対して、本剤皮下投与は同様の臨床的位置付けになると考えられることから、medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (medac GmbH、ドイツ) により日本での本剤の臨床開発計画が実施された。

(注 1：抗リウマチ剤メトトレキサート製剤の誤投与 (過剰投与) に関する医療事故防止対策について。(平成 20 年 8 月 29 日付 薬食安発第 0829001 号 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知)

(注 2：抗リウマチ剤メトトレキサート製剤の誤投与 (過剰投与) 防止のための取扱いについて (注意喚起)。(平成 20 年 10 月 20 日付 医政総発第 1020001 号・薬食総発第 1020001 号・薬食安発第 1020001 号 厚生労働省医政局総務課長・厚生労働省医薬食品局総務課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知)

国内第Ⅲ相臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験) において、MTX 未治療の活動性 RA 患者を対象として本剤の安全性及び有効性を経口 MTX と比較し (パート 1)、続けて本剤皮下投与による増量を可能とした継続投与試験を実施した (パート 2)。その結果、本剤は経口 MTX と同様の有効性及び安全性を示し、長期投与時においても、治療効果の減弱はなく臨床的意義のある有効性が示唆された。本剤は、長期安全性に大きな問題はなく、忍容性も良好であったことより、2.5mg/週ずつの増量を可能とする以下の 4 規格について製造販売承認申請を行い、「関節リウマチ」を効能又は効果として、2022 年 9 月 26 日に製造販売承認を取得した。

7.5mg シリンジ 0.15mL : 1 シリンジ中メトトレキサート 7.5 mg 含有
10mg シリンジ 0.20mL : 1 シリンジ中メトトレキサート 10 mg 含有
12.5mg シリンジ 0.25mL : 1 シリンジ中メトトレキサート 12.5 mg 含有
15mg シリンジ 0.30mL : 1 シリンジ中メトトレキサート 15 mg 含有

2. 製品の治療学的特性

1. 関節リウマチを効能又は効果とした国内初の週 1 回皮下投与メトトレキサート (MTX) 製剤である。また、医師の管理・指導のもと、自己注射も可能である。

(「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

2. MTX 未治療の活動性関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験：MTX 経口剤を対照とした 12 週間の二重盲検比較試験と 52 週間の継続投与試験) を実施した。

- 1) 二重盲検比較試験の主要評価項目である 12 週時の ACR 20%改善率は、本剤皮下投与群で 59.6% (31/52 例)、メトトレキサート経口剤群で 51.0% (25/49 例) であり、両群間で有意差は認められなかった (リスク差 0 の正確確率検定)。

- 2) 継続投与試験において試験開始時をベースとした 24、36、52 及び 64 週時の ACR 20%改善率は、それぞれ 31.2% (34/109 例)、42.2% (46/109 例)、37.6% (41/109 例) 及び 40.4% (44/109 例) であった。

また、二重盲検比較試験で最大の解析対象集団 (FAS) に含まれた本剤皮下投与群 (52 例) のパート 1 ベースラインに基づく投与 64 週時の ACR 20%、50%及び 70%改善率は、それぞれ 59.6% (31/52 例)、51.9% (27/52 例) 及び 42.3% (22/52 例) であった。

- 3) 継続投与試験において、被験者に投与された本剤皮下投与群の最大用量の比率は、7.5mg/週が 7.3% (8/109 例)、10mg/週および 12.5mg/週が各 12.8% (14/109 例)、15mg/週が 67.0% (73/109 例) であった。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

3. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)、骨髄抑制 (5%以上)、感染症 (0.1~5%未満)、結核 (頻度不明)、劇症肝炎、肝不全 (いずれも頻度不明)、急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー (いずれも頻度不明)、間質性肺炎、肺線維症、胸水 (いずれも頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明)、出血性腸炎、壊死性腸炎 (いずれも頻度不明)、睇炎 (頻度不明)、骨粗鬆症 (頻度不明)、脳症 (白質脳症を含む) (頻度不明)、進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明) があらわれることがある。また、主な副作用 (5%以上) として、白血球数減少、肝機能障害 (ALT、AST、ALP の上昇等)、悪心、口内炎が報告されている。

なお、詳細については電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照のこと。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

MTX は、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阻害を介したアデノシン遊離促進、ならびにジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 阻害によるテトラヒドロピオプテリン (BH4) 産生阻害を介した一酸化窒素合成酵素の脱共役等により 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と考えられる。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メトジェクト®皮下注 7.5 mg シリンジ 0.15mL

メトジェクト®皮下注 10 mg シリンジ 0.20mL

メトジェクト®皮下注 12.5mg シリンジ 0.25mL

メトジェクト®皮下注 15 mg シリンジ 0.30mL

(2) 洋名

Metoject® Subcutaneous Injection Syringe

(3) 名称の由来

Meto- (Methotrexate : 有効成分の一般名)、-ject (Injection : 注射) に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メトトレキサート (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

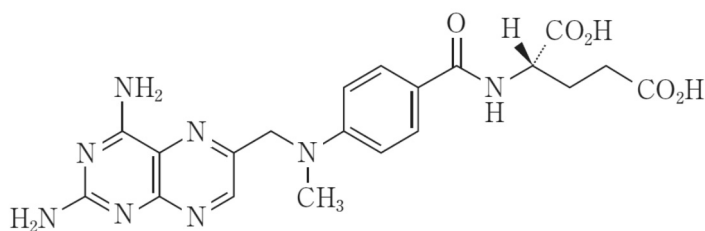
Methotrexate (JAN)

Methotrexate (INN)

(3) ステム

葉酸類似体 : -trexate

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₂N₈O₅

分子量 : 454.44

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-{4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methyl)amino]benzoyl}-L-glutamic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : MTX

治験番号 : MJK101

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は黄褐色の結晶性の粉末である。
本品は光によって徐々に変化する。

(2) 溶解性

本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン製袋及び ファイバードラム	0、3、6、9、12、18、24、 36、48、60 ヶ月	規格内
加速試験	40℃、75%RH		0、3、6 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、水分、類縁物質、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方「メトトレキサート」の確認試験及び定量法による。

IV. 製剤に関する項目



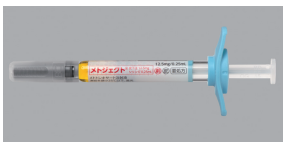

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(針付きガラス製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、プレフィルドシリンジ製剤である。)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	メトジェクト®皮下注			
	7.5mg シリンジ 0.15mL	10mg シリンジ 0.20mL	12.5mg シリンジ 0.25mL	15mg シリンジ 0.30mL
外観				
	プレフィルドシリンジ			
性状	黄褐色の澄明な液			

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 7.5~9.0

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)

メトトレキサート濃度 : 50mg/mL

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		メトジェクト®皮下注			
		7.5mg シリンジ 0.15 mL	10mg シリンジ 0.20mL	12.5mg シリンジ 0.25mL	15mg シリンジ 0.30mL
有効成分 (1 シリンジ中)	メトトレキサート	7.5mg	10mg	12.5mg	15mg
添加剤 (1 シリンジ中)	塩化ナトリウム	0.6mg	0.8mg	1.0mg	1.2mg
	pH 調整剤 (水酸化ナトリウム)	適量	適量	適量	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

出発物質に由来する欧州薬局方（EP）に規定された類縁物質
Methopterine

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^a	25±2℃、60±5%RH	シリンジ (外箱なし)	0、3、6、9、12、 18、24、30、36 ヶ月	規格内
苛酷試験 ^b (光安定性試験)	総照度 120 万 lux・hr 以上 200W・h/m ² 以上 (総近紫外放射エネルギー)	未包装	-	曝光後： 類縁物質増加により規格外
		個装箱に包装	-	規格内
		アルミニウム箔 で被覆	-	規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、純度、均一性等

a：メトトレキサート 50mg/mL 注射液を 1mL のプレフィル用シリンジに 0.15 及び 0.30mL（メトトレキサートとして 7.5 及び 15mg 含有）充填した製剤を使用

b：0.60mL 製剤に自動注入用機器を装着したペン製剤を使用

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

メトジェクト®皮下注 7.5mg シリンジ 0.15mL：1 シリンジ

メトジェクト®皮下注 10mg シリンジ 0.20mL：1 シリンジ

メトジェクト®皮下注 12.5mg シリンジ 0.25mL：1 シリンジ

メトジェクト®皮下注 15mg シリンジ 0.30mL：1 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

針付きガラス製シリンジ：ステンレススチール製の針が埋め込まれた滅菌済みのガラス製シリンジ

ゴム栓：滅菌済みのクロロブチル製ゴム栓

キャップ：ゴム製（ゴム製キャップはプラスチック又はポリプロピレン製の硬質キャップで覆われている）

押子：高密度ポリエチレン、ポリスチレン又はポリプロピレン製

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

関節リウマチ

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5mg 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、15mg を超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、国内第Ⅲ相臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）の結果に基づいて設定した。

国内第Ⅲ相臨床試験（MC-MTX.17/R 試験）を開始するにあたり、本剤の用法及び用量は「MTX ガイドライン」に準拠すべきと考え、以下のように検討した。

初回投与量について、経口剤及び本剤を同程度の用量で投与し、それらの有効性・安全性を比較することを目的とした。MTX ガイドライン第 3 章 用量・用法では、MTX は原則、6～8mg/週で経口投与を開始することが推奨されており、経口投与時と比較して皮下投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は高いことが知られているため、事前に MC-MTX.14/PK 試験において MTX を同用量で皮下又は経口投与したときの薬物動態（PK）を比較したところ、経口投与と比較して皮下投与での本剤の臨床用量（7.5 及び 15mg 群）では顕著な差はなく、相対的 BA は 7.5 及び 15mg 群でそれぞれ 135.00%及び 148.59%、最高血漿中濃度の比も 7.5 及び 15mg 群でそれぞれ 100.12%及び 129.39%であり、同様の傾向を示した。

実際に、海外添付文書では初回投与量は経口投与、皮下投与時ともに 7.5mg/週を基本としており、また MTX ガイドラインでの経口剤の初回投与量は 6～8mg であるが、本剤は海外では 10 種類の充填量の範囲の製剤（すべて同じ濃度の MTX 50mg/mL 溶液）が存在し 2.5mg ごとに増量し、最も高用量の製剤は MTX 30mg プレフィルドシリンジ（PFS）（MTX 50mg/mL 溶液 0.60mL）である。

このため、最も類似した初回投与量として経口剤は 8mg/週に、本剤は 7.5mg/週に設定し、最大投与量は経口 MTX 療法に準拠して設定することとし、MTX ガイドラインでの推奨最大投与量が 16mg/週であることを踏まえ、類似した投与量になる 15mg/週に設定し、試験を行った。

国内第Ⅲ相臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）では、並行群間試験（パート 1：12 週間）から継続して、本剤単群による継続投与試験（パート 2：52 週間）を実施した。

用法及び用量は、前項の検討に基づき、開始用量は 7.5 又は 10mg とし、増量判断は 4 週間ごとに有効性・安全性の評価基準に従い、2.5mg ずつ増量し最大 15mg まで可能とした。

有効性（パート 2）については、継続投与試験開始時のベースライン値に基づく 64 週時の ACR 20%改善は 40.4%（44/109 例）であり、有効性の維持が認められた。

安全性（パート 2）については、有害事象の発現率は 82.6%（90/109 例）で、その多くが軽度又は中等度であり、このうち重篤な有害事象は 3.7%（4 例）、副作用の発現率は 54.1%（59/109 例）で、このうち重篤な副作用は 0.9%（1 例）で、治療を必要とする関節炎であった。

主な有害事象は、悪心 15.6%（17 例）、口内炎 12.8%（14 例）、肝機能異常 10.1%（11 例）、ALT 増加 9.2%（10 例）白血球数減少、関節リウマチ各 8.3%（9 例）等であった。

最終解析時における用量別の有害事象の発現率は、7.5mg 投与下では 63.1%（41/65 例）、10mg 投与下では 36.0%（36/100 例）、12.5mg 投与下では 41.4%（36/87 例）及び 15mg 投与下では 74.0%（54/73 例）であった。重症度別で

は、多くが軽度又は中等度であった。これらの結果から、増量幅 2.5mg は妥当であり、最大用量 15mg においても忍容性があると推測された。

累積曝露量別の有害事象の発現率は、<180mg では 59.6% (65/109 例)、 \geq 180~<360mg では 53.5% (53/99 例)、 \geq 360~<540mg では 44.4% (40/90 例) 及び \geq 540mg では 38.8% (26/67 例) であった。

以上の結果より、有効性及び安全性の成績を総合的に勘案し、本剤の用法及び用量を上述のように設定することとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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 2.5mg ずつとすること。
- 7.2 メトトレキサート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週間あたりのメトトレキサート経口製剤の投与量	本剤の初回用量
6mg	7.5mg
8又は10mg	7.5又は10mg
12~16mg	10又は12.5mg

(解説)

7.1 国内試験では、4週ごとに1回 2.5mg ずつの増量で忍容性が認められたことから設定した。

7.2 国内試験の結果から設定した。すなわち、MC-MTX.17/RA 試験のパート1の結果から、本剤 7.5mg の用量は、有効性と安全性において経口 MTX 8mg の用量と同様であるとみなすことができ、経口 MTX 8mg から本剤 7.5mg に切り替えは可能と考える。

MC-MTX.17/RA 試験のパート2では、経口 MTX 群の開始用量は本剤 7.5mg (維持用量) 又は 10mg (低疾患活動性に達していない等の理由で増量) のいずれかに切り替えられた (いずれの群も約 80%が増量)。切り替えによる安全性への影響を評価するため、パート2の開始から4週間 (Week 12~16) の有害事象及び副作用を評価した結果、特筆すべき違いはみられなかった。これは、経口投与から皮下投与への切り替え、及びそれに伴う 25% (2mg) の増量は、本剤を 7.5mg から 10mg へ 2.5mg の増量と同様に許容されることが推察された。その他の用量についても直接比較又は切り替えに関するデータはないが、MC-MTX.17/RA 試験では、本剤は最高用量の 15mg でも忍容性が非常に高く、7.5~15mg の用量範囲において、投与量と有害事象及び副作用の発現割合に明確な相関関係は認められないことが示されており、経口剤から本剤への切り替えは、同等量又は最大 25%増量した用量であれば安全に実施できると考えられる。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象	目的	デザイン			
評価資料							
国内 Ⅲ	MC-MTX.17/RA	日本人 RA 患者 (103 例)	<パート1> MTX 8mg 経口投与を対照とした、本剤 7.5mg 皮下投与時の有効性の比較検討及び安全性の評価	<パート1> 多施設共同、無作為化、評価者盲検、被験者盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間試験	●	●	
		日本人 RA 患者 (109 例)	<パート2> 本剤 7.5~15mg 皮下投与時の有効性及び長期安全性の評価	<パート2> 非盲検、単群、継続投与試験	●	●	
参考資料							
海外 Ⅰ	MC-MTX.9/PH	健康被験者 (25 例)	海外市販品 MTX 製剤 10mg/mL を対照とした、本剤 15mg 投与時の相対的 BA の比較検討。副次目的として、薬物動態、安全性、局所忍容性の評価	単施設（ドイツ）、無作為化、非盲検、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー試験		●	●
海外 Ⅰ	MC-MTX.14/PK	健康被験者 (65 例)	MTX 製剤の経口投与時を対照とした、皮下投与（オートインジェクター）時の相対的 BA の比較検討。副次目的として薬物動態、安全性、局所を含む忍容性の評価	単施設（ドイツ）、非盲検、無作為化、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー試験		●	●
海外 Ⅳ	MC-MTX.6/RH	RA 患者 (384 例)	MTX 経口投与時を対照とした、皮下投与時の有効性の評価	多施設共同（ドイツ）、無作為化、二重盲検比較試験	●		

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 海外第Ⅰ相試験（MC-MTX.9/PH 試験）⁴⁾

健康男性被験者 12 例に MTX 50mg/mL 15mg を絶食下で単回皮下投与したとき、被験者の 33.3% に有害事象が認められたものの、重度及び重篤な有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）についても、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

② 海外第Ⅰ相試験（MC-MTX.14/PK 試験）⁵⁾

健康男女被験者 65 例に MTX 7.5、15、22.5 及び 30mg を絶食下で単回皮下投与したとき、被験者の 32.2% に有害事象が認められたものの、重度及び重篤な有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）についても、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

注：本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5mg 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、15mg を超えないこと。」である。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相臨床試験 (MC-MTX. 17/RA 試験) : 日本人 RA 患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験<パート1>⁶⁾

<p>目的</p>	<p>主要目的： MTX 未治療の日本人活動性 RA 患者を対象として、Week 12 における ACR 20%改善によって評価した本剤 7.5mg 皮下投与の有効性を MTX 8mg 経口投与と比較する。</p> <p>副次目的： Week 4 及び 8 における ACR 20%改善によって評価した本剤 7.5mg 皮下投与の有効性を MTX 8mg 経口投与と比較する。 Week 4、8 及び 12 における ACR 50%改善、ACR 70%改善、疾患活動性スコア (DAS) 28、DAS 28-欧州リウマチ学会 (EULAR) の状態別被験者の割合、簡易疾患活動性指標 (SDAI) 及び SDAI 疾患活動性の状態別被験者の割合、臨床疾患活動性指標 (CDAI) 及び CDAI 疾患活動性の状態別被験者の割合、健康評価質問票の機能障害指数 (HAQ-DI) スコアの変化量、並びに C 反応性タンパク (CRP) の変化量によって評価した、本剤 7.5mg 皮下投与の有効性を MTX 8mg 経口投与と比較する。</p> <p>安全性に関する副次目的： Week 12 における本剤 7.5mg 皮下投与の安全性を MTX 8mg 経口投与と比較する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、無作為化、評価者盲検、被験者盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間試験</p>
<p>対象</p>	<p>MTX 未治療の日本人 RA 患者 103 例</p>
<p>主な選択基準</p>	<p>以下の基準をすべて満たす被験者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 投与経路を問わず、MTX投与歴のない者 2. スクリーニング時に年齢20歳以上75歳以下の男女 3. 本試験の性質及びデータの開示について説明した後、被験者の自由意思による同意を書面で取得している者 4. 2010年のEULAR/ACRの基準に基づきRAと診断され、罹病期間（診断からスクリーニングまで）が2年未満の者 5. スクリーニング時及びベースライン時の疾患活動性が中等度又は重度（DAS 28\geq3.2）の者 6. スクリーニング時及びベースライン時の圧痛関節数（TJC）が4関節以上及び腫脹関節数（SJC）が4関節以上の者 7. スクリーニング時に以下の基準を満たす者： <ol style="list-style-type: none"> a. 推定糸球体濾過量（eGFR）が60mL/分/1.73m²以上 b. AST及びALTが正常値上限（ULN）の2倍以下 c. 総ビリルビンがULNの1.5倍以下 d. ヘモグロビンが8.0g/dL以上 e. 白血球数が4000/mm³以上 f. 血小板数が100000/mm³以上 g. 血中B-D-グルカンが陰性

主な除外基準

- 以下の基準のいずれかに該当する被験者
1. 妊娠の可能性のある女性であって、試験中に適切な避妊法を実施できない者。生殖能力／妊娠の可能性がある場合は、スクリーニング時から試験期間中、及び治験薬の最終投与後少なくとも6ヵ月間、有効性の高い避妊法を使用するか、性交を避けることに同意しなければならない。
[適切な避妊法]
バリア避妊法、排卵抑制に関連した混合型ホルモン避妊薬、プロゲステゲンのみのホルモン避妊薬、子宮内避妊器具、ホルモン放出型子宮内避妊システム、両側卵管閉塞術、パートナーの精管切除術、完全な禁欲
妊娠の可能性のない女性は、両側卵管結紮術若しくは子宮摘出術の既往が記録されている閉経前の女性、又は12ヵ月間以上の自然無月経と定義する閉経後の女性と定義し、女性の被験者は、スクリーニング時から本試験の投与期間中、及び被験薬の最終投与後少なくとも6ヵ月間、卵子の提供、又は自ら使用するための卵子の採取を行わないことに同意しなければならない。
 2. 生殖能力があり性的活動のある男性は、女性パートナーに妊娠の可能性がある場合、スクリーニング時から本試験の投与期間中、及び被験薬の最終投与後少なくとも6ヵ月間、有効性の高い避妊法を用いることに同意しなければならない。さらに、男性の被験者は、スクリーニング時から試験期間中、及び被験薬の最終投与後少なくとも6ヵ月間、精子の凍結又は提供しないことに同意しなければならない。
 3. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、B型肝炎表面抗原（HBsAg）、B型肝炎表面抗体（HBsAb）及び／又はB型肝炎コア抗体（HBcAb）、C型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査が陽性の者
*例外として以下は組入れ可とする
 - ・HBsAb及び／又はHBcAb陽性の被験者で、B型肝炎ウイルスDNA定量検査が陰性の場合
 - ・HCV抗体陽性の被験者で、HCVRNA定量検査が陰性の場合
 4. 肺結核（TB）又は非定型マイコバクテリア感染やその他の重篤な感染症（敗血症、膿瘍又は日和見感染、ヒストプラズマ症などの深在性真菌症を含む）を有する者、又は重篤な感染症の既往を有し、治癒が未確認の者
 5. スクリーニング時にインターフェロノン遊離試験（IGRA）の検査結果が陽性又は再検査で判定不能であったことにより過去のTB感染が強く疑われる者
 - ・IGRAの結果が陰性の被験者は本試験に参加できる。
 - ・IGRAの結果が陽性又は判定不能であり、過去に予防的TB治療が完了し、胸部X線陰性、過去の治療後に新たなTB感染のリスクがない被験者については、治験担当医師の判断により試験参加を認めることができる。また、IGRAの結果が判定不能の場合、スクリーニング中の再検査の結果が陰性の場合には組入れ可とする。
 6. スクリーニング時に胸部X線（正面及び側面）でTBの既往歴が認められた者
スクリーニング前12週間以内に胸部X線検査が行われていた場合は、スクリーニング時に行う必要はない。
スクリーニング前4週間以内に抗生物質の静脈内投与又はスクリーニング前2週間以内に抗生物質の経口投与を受けた者又は帯状疱疹の再発若しくはその他の慢性若しくは再発性感染症の既往歴を有する者
 7. 薬物乱用又はアルコール依存症の既往歴を有する者
 8. 以下のいずれかの疾患の既往歴又は現病を有する者
 - a. 骨髄無形成及び骨髄抑制
 - b. 胸水及び腹水
 - c. コントロール不良の糖尿病
 - d. 炎症性関節炎又はRA以外のリウマチ性自己免疫疾患（例：乾癬性関節炎、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、強皮症及びライム病）
 - e. 固形腫瘍及び血液悪性腫瘍を含む、悪性腫瘍の既往歴。ただし、過去5年以内に転移が認められていない非黒色腫皮膚癌（上皮細胞癌又は基底細胞癌）及び子宮頸部上皮内癌は除く。
 - f. うっ血性心不全（NYHA機能分類でクラスⅢ以上）又は不安定狭心症
 - g. 被験薬の成分に対するアレルギー反応又は過敏症の既往歴
 - h. スクリーニング時の評価でSteinbrocker分類基準によりクラスⅣに分類された者
 - i. 臨床的に問題となる呼吸器疾患〔慢性閉塞性肺疾患、臨床的に問題となる喘息、気管支拡張症〕
 - j. 口腔の潰瘍及び既知の活動性胃腸潰瘍疾患のある者

	<p>9. 以下の治療歴を有する者</p> <ol style="list-style-type: none"> a. ベースライン前 4 週間以内の関節内、筋肉内、経口、吸入又は非経口コルチコステロイド投与：ただし、コルチコステロイド経口投与量がベースライン前 4 週間以上安定であり、最高用量がプレドニゾン換算で 10mg/日である場合を除く b. ベースライン前 4 週間以内の DMARDs 又は免疫抑制薬の使用 c. bDMARDs 又は tsDMARDs の投与歴 d. ベースライン前 12 週間以内のレフルノミド投与 e. NSAIDs を使用していた場合、ベースライン前 2 週間以上の投与量が一定でなかった者 f. ベースライン前 4 週間以内の手術歴 g. ベースライン前 8 週間以内の生ワクチン接種歴又は試験期間中の生ワクチンの使用を予定している h. ベースライン前 4 週間以内の血漿交換 i. ベースライン前 12 週間以内の免疫グロブリン静注 <p>10. 過去 3 ヶ月間に臨床試験に参加した者、又は現在臨床試験で他の治療薬の投与を受けている若しくは医療機器を使用している者</p> <p>11. 妊娠している若しくは妊娠している可能性のある者、授乳中の者又はスクリーニング若しくはベースライン時の妊娠検査が陽性であった者</p> <p>12. 治験担当医師又は治験調整医師により不適格と判断された者</p>
<p>試験方法</p>	<p>被験者は、本剤 7.5mg 皮下投与+MTX 経口剤のプラセボ投与又は本剤のダミー皮下投与+MTX 経口剤 8mg 投与に 1：1 に無作為に割り付けられ、それぞれの被験薬を週 1 回 Week 12 まで投与した。</p> <p>皮下投与は本剤又は本剤のダミー共に毎週注射部位を変えて週 1 回皮下投与し、注射部位は大腿上部と腹部（臍周囲を除く）とした。MTX 又は MTX プラセボの経口投与は 2 回に分割し [1 回 2 カプセル (MTX 4mg 又は MTX プラセボ)]、約 12 時間の間隔をあけて投与した。</p> <p>[併用薬] 本剤又は本剤のダミーの皮下投与後 24～48 時間に、葉酸を 5mg/週の用量で経口投与した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】 主要評価項目： <ul style="list-style-type: none"> • Week 12 時点の ACR 20%改善 副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> • Week 4 及び 8 における ACR 20%改善 • Week 4、8 及び 12 における ACR 50%改善 • Week 4、8 及び 12 における ACR 70%改善 • Week 4、8 及び 12 における以下の項目 <ul style="list-style-type: none"> ➢ DAS 28 及び DAS 28 疾患活動性の状態別（寛解、軽度、中等度及び重度）被験者の割合 ➢ DAS 28 -EULAR 改善 ➢ SDAI 及び SDAI 疾患活動性の状態別（寛解、軽度、中等度及び重度）被験者の割合 ➢ CDAI 及び CDAI 疾患活動性の状態別（寛解、軽度、中等度及び重度）被験者の割合 ➢ HAQ-DI スコアの変化量 ➢ CRP の変化量 【安全性】 副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> • ベースラインから Week 12 までの各投与群（本剤群及び MTX 経口群）の有害事象、重篤な有害事象、医療機器による有害事象、医療機器による重篤な有害事象又は医療機器の不備の発現割合 • 臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）及びバイタルサインの変化 </p>

<p>解析方法</p>	<p>【有効性】 本試験では記述統計を用いた。カテゴリカルデータは、来院ごとに度数及び割合、並びに正確な 95% Pearson-Clopper 信頼区間 (CI) (必要な場合) を示す分割表で提示した。連続データは来院ごとに要約し、ベースラインからの変化量については少なくとも度数 (n)、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、平均値、標準偏差、平均値の 95% CI 及び範囲を要約した。</p> <p>無作為割付けした投与群間で評価項目を記述的に比較した。2 値のカテゴリカル評価項目については、来院ごとに割合の差とリスク差の正確な 95% CI を示し、リスク差 0 の正確確率検定から探索的両側 p 値を算出した。カテゴリが 3 つ以上のカテゴリカル評価項目については、来院ごとに割合を示し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定の p 値をあわせて示した。連続評価項目については、ベースラインからの変化量を来院ごとに算出し、投与群間差の平均値と 95% CI を求めた。2 標本 t 検定から探索的両側 p 値を算出し、それぞれの p 値が 0.05 未満の場合、投与群間差は統計的に有意とみなした。統計検定は探索的なものであるため、多重比較の α 調整は行わなかった。</p> <p>【安全性】 有害事象は、特に明記しない限り、被験薬投与開始後に発現した有害事象とした。有害事象の概要表は、投与群別 (本剤群、MTX 経口群) 及び全被験者の結果を示し、本剤投与下で発現した有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。有害事象は、治験担当医師からの報告用語を MedDRA Version 23.1 を用いてコーディングした。</p>																																																																
<p>試験結果</p>	<p>127 例がスクリーニングされ、スクリーニング脱落した 24 例を除く 103 例が無作為割り付けされた (本剤群 53 例、MTX 経口群 50 例)。無作為割り付けされた被験者のうち 5 例 (各群 2 例が被験薬投与開始後、本剤群 1 例が投与開始前) が中止となった。その内訳は、治験担当医師の判断による治療無効判定 2 例、被験者の意思 1 例、追跡不能 1 例、治験実施計画書からの逸脱が 1 例であった。</p> <p>無作為割り付けされた 103 例のうち、被験薬の投与を受けた 102 例を安全性解析対象集団、101 例を最大の解析対象集団 (FAS)、92 例を Per-Protocol Set (PPS) とした。</p> <p>被験者特性 安全性解析対象集団では、女性が 80.4%、男性が 19.6%、平均年齢 (SD) は、本剤群 57.8 (10.8) 歳、MTX 経口群 54.1 (12.2) 歳、平均体重 (SD) は、本剤群 60.6 (13.8) kg、MTX 経口群 59.9 (11.7) kg、平均体格指数 (BMI) (SD) は、本剤群 23.4 (3.6) kg/m²、MTX 経口群が 23.8 (3.8) kg/m² で、いずれも投与群間で同様であった。人口統計学的特性は、安全性解析対象集団と比較して FAS 及び PPS でも同様であった。</p> <p>人口統計学的特性及びベースライン特性 (安全性解析対象集団、パート 1)</p> <table border="1" data-bbox="448 1335 1455 1968"> <thead> <tr> <th></th> <th>7.5mg 本剤群 (皮下) (N=52)</th> <th>8mg MTX群 (経口) (N=50)</th> <th>全体 (N=102)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性別, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>10 (19.2)</td> <td>10 (20.0)</td> <td>20 (19.6)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>42 (80.8)</td> <td>40 (80.0)</td> <td>82 (80.4)</td> </tr> <tr> <td>年齢 [歳]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>57.8 (10.84)</td> <td>54.1 (12.20)</td> <td>56.0 (11.61)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>60.0</td> <td>55.0</td> <td>57.0</td> </tr> <tr> <td>最小値, 最大値</td> <td>23, 72</td> <td>23, 72</td> <td>23, 72</td> </tr> <tr> <td>体重 [kg]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>60.60 (13.833)</td> <td>59.85 (11.657)</td> <td>60.23 (12.755)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>57.15</td> <td>59.85</td> <td>58.10</td> </tr> <tr> <td>最小値, 最大値</td> <td>43.2 - 110.0</td> <td>41.7 - 84.6</td> <td>41.7 - 110.0</td> </tr> <tr> <td>BMI [kg/m²]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>23.37 (3.644)</td> <td>23.83 (3.831)</td> <td>23.60 (3.726)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>23.13</td> <td>23.35</td> <td>23.26</td> </tr> <tr> <td>最小値, 最大値</td> <td>17.3, 34.3</td> <td>16.5, 33.1</td> <td>16.5, 34.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>注: 割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出 ベースラインは被験薬投与前の直近の値とした</p>		7.5mg 本剤群 (皮下) (N=52)	8mg MTX群 (経口) (N=50)	全体 (N=102)	性別, n (%)				男性	10 (19.2)	10 (20.0)	20 (19.6)	女性	42 (80.8)	40 (80.0)	82 (80.4)	年齢 [歳]				平均値 (SD)	57.8 (10.84)	54.1 (12.20)	56.0 (11.61)	中央値	60.0	55.0	57.0	最小値, 最大値	23, 72	23, 72	23, 72	体重 [kg]				平均値 (SD)	60.60 (13.833)	59.85 (11.657)	60.23 (12.755)	中央値	57.15	59.85	58.10	最小値, 最大値	43.2 - 110.0	41.7 - 84.6	41.7 - 110.0	BMI [kg/m ²]				平均値 (SD)	23.37 (3.644)	23.83 (3.831)	23.60 (3.726)	中央値	23.13	23.35	23.26	最小値, 最大値	17.3, 34.3	16.5, 33.1	16.5, 34.3
	7.5mg 本剤群 (皮下) (N=52)	8mg MTX群 (経口) (N=50)	全体 (N=102)																																																														
性別, n (%)																																																																	
男性	10 (19.2)	10 (20.0)	20 (19.6)																																																														
女性	42 (80.8)	40 (80.0)	82 (80.4)																																																														
年齢 [歳]																																																																	
平均値 (SD)	57.8 (10.84)	54.1 (12.20)	56.0 (11.61)																																																														
中央値	60.0	55.0	57.0																																																														
最小値, 最大値	23, 72	23, 72	23, 72																																																														
体重 [kg]																																																																	
平均値 (SD)	60.60 (13.833)	59.85 (11.657)	60.23 (12.755)																																																														
中央値	57.15	59.85	58.10																																																														
最小値, 最大値	43.2 - 110.0	41.7 - 84.6	41.7 - 110.0																																																														
BMI [kg/m ²]																																																																	
平均値 (SD)	23.37 (3.644)	23.83 (3.831)	23.60 (3.726)																																																														
中央値	23.13	23.35	23.26																																																														
最小値, 最大値	17.3, 34.3	16.5, 33.1	16.5, 34.3																																																														

ベースライン時の平均罹病期間は投与群間で同様で、平均罹病期間 (SD) は、本剤群が 1.3 (4.1) ヶ月、MTX 経口群が 0.9 (1.6) ヶ月であった。胸部 X 線検査で臨床的に重要と評価された被験者はなく、ウイルス検査では HIV、HBV 又は HCV に感染していた被験者はいなかった。被験者の多くは IGRA 検査結果が陰性 (98.0%) で、投与群間で同様であった。平均血中 β -D-グルカン (SD) は、全被験者が基準値範囲内で、本剤群が 5.7 (4.1) ng/L、MTX 経口群が 5.7 (5.1) ng/L、平均リウマトイド因子 (SD) は、本剤群が 153.2 (194.9) IU/mL、MTX 経口群が 77.1 (99.5) IU/mL であった。平均抗シトルリシ化蛋白抗体 (SD) は、投与群間で同様で、本剤群が 151.0 (186.4) U/mL、MTX 経口群が 139.4 (184.9) U/mL であった。

その他のベースライン時の被験者特性 (安全性解析対象集団、パート 1)

	7.5mg 本剤群 (皮下) (N=52)	8mg MTX 群 (経口) (N=50)	全体 (N=102)
罹病期間 [月]			
平均値 (SD)	1.329 (4.1481)	0.908 (1.5573)	1.123 (3.1480)
中央値	0.263	0.296	0.263
最小値, 最大値	0.03, 23.13	0.03, 8.74	0.03, 23.13
胸部 X 線検査, n (%)			
異常なし	50 (96.2)	50 (100)	100 (98.0)
異常あり - 陰影無	2 (3.8)	0	2 (2.0)
異常あり - 陰影有	0	0	0
HIV抗体, n (%)			
陽性	0	0	0
陰性	52 (100)	50 (100)	102 (100)
HBsAg [IU/mL]			
平均値 (SD)	0.00250 (0.000000)	0.00250 (0.000000)	0.00250 (0.000000)
中央値	0.00250	0.00250	0.00250
最小値, 最大値	0.0025, 0.0025	0.0025, 0.0025	0.0025, 0.0025
HBsAb [IU/mL]			
平均値 (SD)	87.406 (264.5856)	65.311 (166.7829)	76.575 (221.2865)
中央値	1.250	1.250	1.250
最小値, 最大値	1.25, 1000.00	1.25, 820.00	1.25, 1000.00
HBcAb [COI]			
平均値 (SD)	10.127 (31.5601)	6.401 (20.3706)	8.300 (26.6040)
中央値	0.100	0.100	0.100
最小値, 最大値	0.05, 148.00	0.05, 129.00	0.05, 148.00
HBV DNA定量 [IU/mL]			
N	1	0	1
平均値 (SD)	0.0 (NA)		0.0 (NA)
中央値	0.0		0.0
最小値, 最大値	0, 0		0, 0
HBV DNA定量 [log10 IU/mL], n (%)			
検出されず	10 (19.2)	12 (24.0)	22 (21.6)
不明	42 (80.8)	38 (76.0)	80 (78.4)
HCV抗体 [COI]			
平均値 (SD)	0.22 (0.231)	0.20 (0.101)	0.21 (0.179)
中央値	0.20	0.20	0.20
最小値, 最大値	0.1, 1.8	0.1, 0.8	0.1, 1.8
HCV RNA, n (%)			
陽性	0	0	0

陰性	1 (1.9)	3 (6.0)	4 (3.9)
不明	51 (98.1)	47 (94.0)	98 (96.1)
結核スクリーニング (IGRA) , n (%)			
陽性	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
陰性	51 (98.1)	49 (98.0)	100 (98.0)
血中β-D-グルカン [ng/L]			
平均値 (SD)	5.66 (4.083)	5.72 (5.103)	5.69 (4.588)
中央値	2.50	2.50	2.50
最小値, 最大値	2.5, 17.7	2.5, 17.4	2.5, 17.7
リウマトイド因子 [IU/mL]			
平均値 (SD)	153.23 (194.905)	77.07 (99.509)	115.90 (159.530)
中央値	117.00	44.00	66.00
最小値, 最大値	2.5, 1062.0	2.5, 427.0	2.5, 1062.0
リウマトイド因子, n (%)			
基準範囲内	6 (11.5)	15 (30.0)	21 (20.6)
上限値超	46 (88.5)	35 (70.0)	81 (79.4)
抗シトルリン化蛋白抗体 [U/mL]			
平均値 (SD)	151.00 (186.367)	139.41 (184.932)	145.32 (184.836)
中央値	43.55	22.55	37.35
最小値, 最大値	0.3, 500.0	0.3, 500.0	0.3, 500.0

注：罹病期間 [月] = (スクリーニング来院日 - RA診断日 + 1) / 30.4375

割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出

ベースラインは被験薬投与前の直近の値とした

HBV DNAは、HBsAb及び又はHBeAbが陽性の場合のみ、HCV RNAは、HCV抗体検査で陽性の場合のみ測定した

【有効性】

主要評価項目：

Week 12 の ACR 20%改善

FAS における LOCF 解析の結果、Week 12 時点の ACR 20%改善を示した被験者の割合は、本剤群で 59.6% (31/52 例)、MTX 経口群で 51.0% (25/49 例) であり、両投与群で同様であった (差の 95%CI : -11.3~27.8, p=0.530)。

Week 12 の ACR 20%改善率 (FAS、LOCF、パート 1)

	7.5mg本剤群 (皮下) (N=52) n (%) [95%CI]	8mg MTX群 (経口) (N=49) n (%) [95%CI]	群間差 [95%CI]
ACR 20%改善			
あり	31 (59.6) [45.1; 73.0]	25 (51.0) [36.3; 65.6]	8.6 [-11.3; 27.8]
なし	21 (40.4)	24 (49.0)	
p値			0.530

注：割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出

両側p値：リスク差0の正確確率検定

副次評価項目：

Week 4 及び 8 における ACR 20%改善

FAS における LOCF 解析の結果、Week 4 及び 8 時点で ACR 20%改善を示した被験者の割合は、投与群間で同様であった。

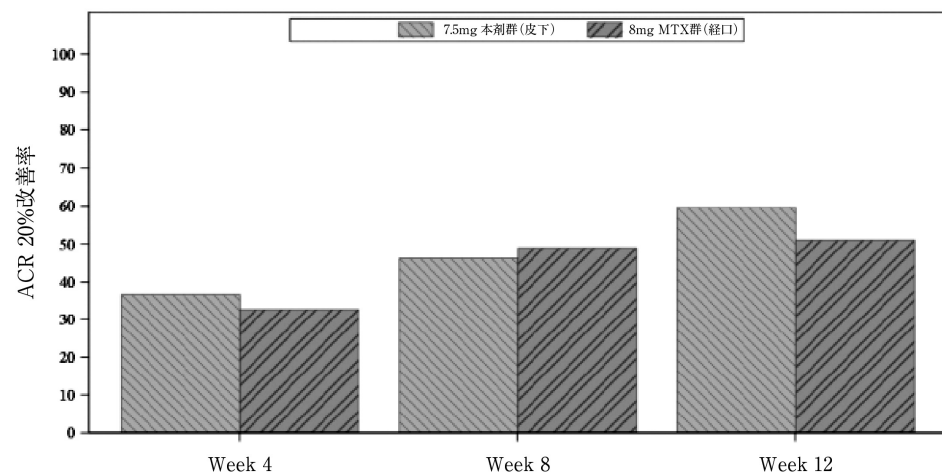
Week 4 及び 8 の ACR20%改善率 (FAS、LOCF、パート 1)

	7.5mg本剤群 (皮下) (N=52) n (%) [95% CI]	8mg MTX群 (経口) (N=49) n (%) [95% CI]	群間差 [95%CI]
ACR 20%改善 (Week 4)			
あり	19 (36.5) [23.6; 51.0]	16 (32.7) [19.9; 47.5]	3.9 [-15.6; 23.3]
なし	33 (63.5)	33 (67.3)	
p値			0.729
ACR 20%改善 (Week 8)			
あり	24 (46.2) [32.2; 60.5]	24 (49.0) [34.4; 63.7]	-2.8 [-22.4; 17.0]
なし	28 (53.8)	25 (51.0)	
p値			0.806

注：割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出
両側p値：リスク差0の正確確率検定

Week 4、8 及び 12 における ACR 20%改善

Week 4、8 及び 12 の ACR 20%改善率 (FAS、LOCF、パート 1)



Week 4、8 及び 12 における ACR 50%改善

FAS における LOCF 解析の結果、Week 4、8 及び 12 時点で ACR 50%改善を示した被験者の割合は、投与群間で同様であった。

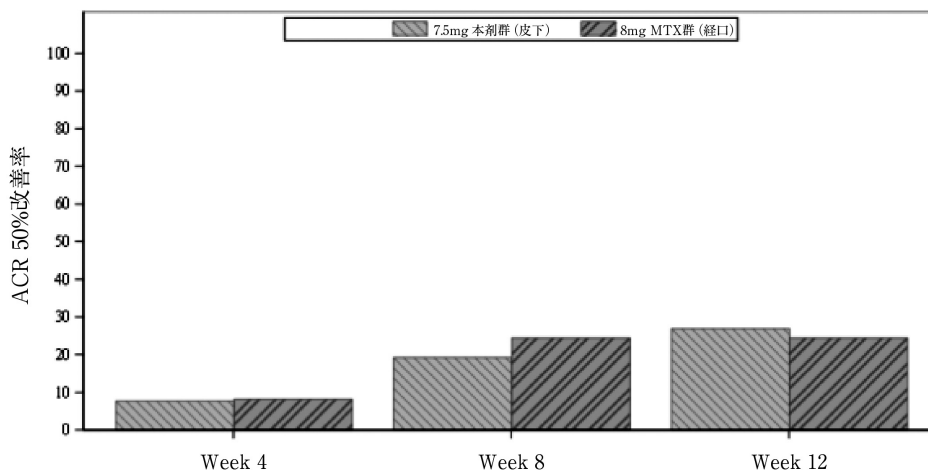
Week 4、8 及び 12 の ACR 50%改善率 (FAS、LOCF、パート 1)

	7.5 mg本剤群 (皮下) (N=52) n (%) [95%CI]	8 mg MTX群 (経口) (N=49) n (%) [95%CI]	群間差 [95%CI]
ACR 50%改善 (Week 4)			
あり	4 (7.7) [2.1; 18.5]	4 (8.2) [2.3; 19.6]	-0.5 [-19.6; 19.2]
なし	48 (92.3)	45 (91.8)	
p値			0.997
ACR 50%改善 (Week 8)			
あり	10 (19.2) [9.6; 32.5]	12 (24.5) [13.3; 38.9]	-5.3 [-24.8; 14.2]
なし	42 (80.8)	37 (75.5)	
p値			0.561

ACR 50%改善 (Week 12)			
あり	14 (26.9) [15.6; 41.0]	12 (24.5) [13.3; 38.9]	2.4 [-17.3; 21.4]
なし	38 (73.1)	37 (75.5)	
p値			0.806

注：割合（％）は各投与群の母数を分母として算出
 両側p値：リスク差0の正確確率検定

Week 4、8 及び 12 の ACR 50%改善率 (FAS、LOCF、パート1)



Week 4、8 及び 12 における ACR 70%改善

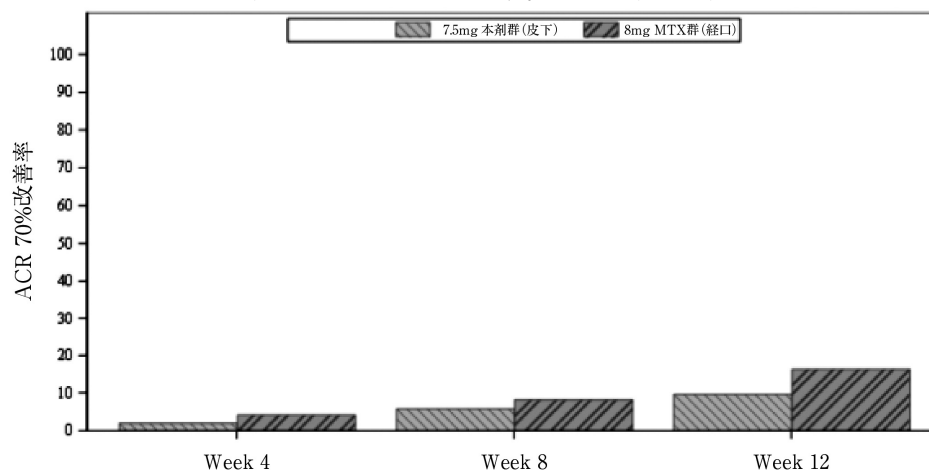
FASにおける LOCF 解析の結果、Week 4、8 及び 12 時点で ACR 70%改善を示した被験者の割合は、投与群間で同様であった。

Week 4、8 及び 12 の ACR 70%改善率 (FAS、LOCF、パート1)

	7.5 mg本剤群 (皮下) (N=52) n (%) [95%CI]	8 mg MTX群 (経口) (N=49) n (%) [95%CI]	群間差 [95%CI]
ACR 70%改善 (Week 4)			
あり	1 (1.9) [0.0; 10.3]	2 (4.1) [0.5; 14.0]	-2.2 [-21.4; 17.5]
なし	51 (98.1)	47 (95.9)	
p値			0.598
ACR 70%改善 (Week 8)			
あり	3 (5.8) [1.2; 15.9]	4 (8.2) [2.3; 19.6]	-2.4 [-21.4; 17.3]
なし	49 (94.2)	45 (91.8)	
p値			0.717
ACR 70%改善 (Week 12)			
あり	5 (9.6) [3.2; 21.0]	8 (16.3) [7.3; 29.7]	-6.7 [-26.0; 13.1]
なし	47 (90.4)	41 (83.7)	
p値			0.362

注：割合（％）は各投与群の母数を分母として算出
 両側p値：リスク差0の正確確率検定

Week 4、8 及び 12 の ACR 70%改善率 (FAS、LOCF、パート 1)



DAS 28

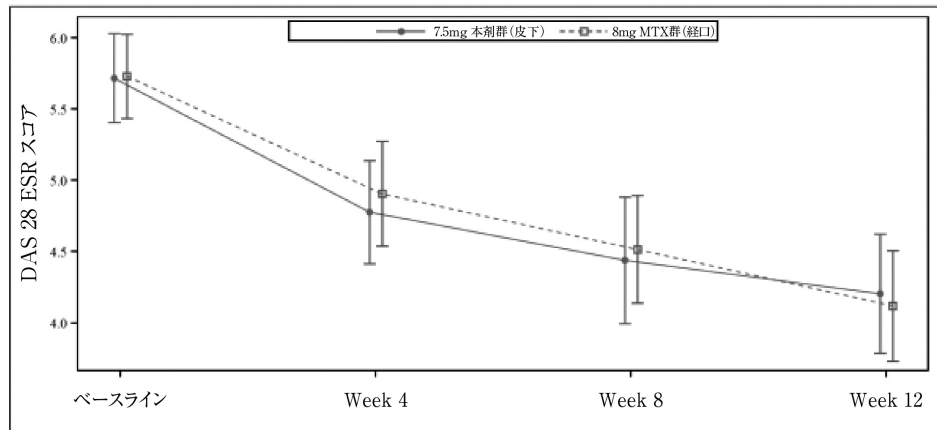
DAS 28 は Week 4、8 及び 12 のいずれの時点でもベースラインからの変化量に群間差はみられなかった (それぞれ $p=0.564$ 、 $p=0.876$ 及び $p=0.578$)。本剤群と MTX 経口群において、ベースラインはいずれも 5.7 であり、Week 12 でそれぞれ 4.2 及び 4.1 に低下し、ベースラインからの変化量はそれぞれ -1.5 及び -1.6 であった (いずれも平均値)。

ベースライン、Week 4、8 及び 12 の DAS 28 及びベースラインからの変化量 (FAS、パート 1)

	7.5mg本剤群 (皮下) (N=52)	8mg MTX 群 (経口) (N=49)	群間差 [95%CI] / p値
ベースライン			
n	52	49	-0.01 [-0.44, 0.41] / 0.946
平均値 (SD)	5.72 (1.121)	5.73 (1.031)	
95%CI	5.40; 6.03	5.43; 6.03	
中央値	5.89	5.73	
最小値, 最大値	3.7, 7.6	4.0, 8.2	
ベースラインからの変化量 (Week 4)			
n	51	49	-0.10 [-0.45, 0.25] / 0.564
平均値 (SD)	-0.93 (0.858)	-0.83 (0.903)	
95%CI	-1.17; -0.69	-1.08; -0.57	
中央値	-0.89	-0.70	
最小値, 最大値	-3.1, 0.7	-4.7, 0.8	
ベースラインからの変化量 (Week 8)			
n	51	46	-0.03 [-0.47, 0.40] / 0.876
平均値 (SD)	-1.26 (1.132)	-1.23 (1.036)	
95%CI	-1.58; -0.95	-1.54; -0.92	
中央値	-1.27	-1.37	
最小値, 最大値	-3.7, 1.2	-3.0, 0.6	
ベースラインからの変化量 (Week 12)			
n	50	48	0.14 [-0.35, 0.63] / 0.578
平均値 (SD)	-1.49 (1.133)	-1.62 (1.313)	
95%CI	-1.81; -1.16	-2.01; -1.24	
中央値	-1.76	-1.60	
最小値, 最大値	-3.5, 0.9	-4.7, 0.3	

注：ベースラインは被験薬投与前の直近の値とした
p値：2標本t検定

ベースライン、Week 4、8及び12の DAS 28 (FAS、パート1)

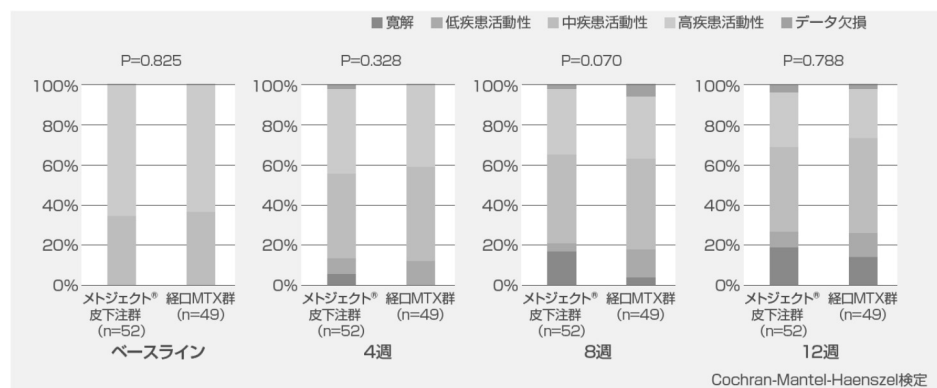


注：ベースラインは被験薬投与前の直近の値

DAS28疾患活動性の状態の推移

DAS28 疾患活動性の状態の推移は、4、8、12 週時のいずれの時点でも両群間で有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.328$ 、 $p=0.070$ 、 $p=0.788$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。寛解を示した患者数はベースラインから増加し、12 週時時点でメトジェクト®皮下注群 10/52 例（19.2%）、MTX 経口群 7/49 例（14.3%）であった。

12 週時までの DAS28 疾患活動性の状態の推移 (FAS、パート1)



その他の副次評価項目及びその他の有効性評価項目

DAS 28 を用いた EULAR 改善、SDAI 及び SDAI 疾患活動性の状態別被験者の割合、CDAI 及び CDAI 疾患活動性の状態別被験者の割合、HAQ-DI 並びに CRP については、ACR 20%改善率、ACR 50%改善率、ACR 70%改善率及び DAS 28 の経時変化の結果と概ね一貫しており、両群間で同様に改善がみられた。

【安全性】

曝露状況

安全性解析対象集団では、被験薬への平均曝露期間 (SD) は、投与群間で同様に、本剤群 83.8 (8.25) 日、MTX 経口群 83.7 (8.36) 日、総投与量も投与群間で同様に、本剤群 86.0 (9.2) mg、MTX 経口群が 90.7 (11.3) mg であった。

有害事象

安全性解析対象集団では、有害事象の発現割合は 64.7% (66/102 例) で、本剤群が 57.7% (30/52 例)、MTX 経口群が 72.0% (36/50 例) であった。多くの有害事象は軽度で、残りは中等度で重度は認められなかった。[軽度：53.9% (55/102 例)、中等度：10.8% (11/102 例)]。中等度の有害事象の発現割合は、本剤群が 7.7% (4/52 例) で、その内訳は、関節リウマチ 2 件、咽頭炎、肝機能検査異常各 1 件であった。MTX 経口群では 14.0% (7/50 例) で、その内訳は鼻咽喉炎 2 件、上腹部痛、便秘、関節リウマチ、橈骨骨折、高血圧、2 型糖尿病、季節性アレルギー各 1 件であった。

	<p>重篤な有害事象は認められず、その他の重要な有害事象の発現割合は 8.8% (9/102 例) で、本剤群 7.7% (4/52 例)、MTX 経口群 10.0% (5/50 例) であった。このうち被験薬の一時的な休薬に至った有害事象の発現割合は 7.8% (8/102 例 10 件) で、本剤群では咽頭炎 2 件、気管支炎、ALT 増加、AST 増加各 1 件、MTX 経口群では白血球減少症 2 件、好中球減少、白血球減少、疲労各 1 件であった。処置を要した中等度以上の有害事象の発現割合は 2.0% (2/102 例 2 件) で、本剤群の咽頭炎 1 件及び MTX 経口群の上腹部痛 1 件であった。投与中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。</p> <p>被験薬と因果関係のある有害事象 (副作用) の発現割合は 29.4% (30/102 例、41 件) で、本剤群 25.0% (13/52 例)、MTX 経口群 34.0% (17/50 例) であった。最も多く認められた副作用は、本剤群では口内炎 3 件、次いで悪心、上咽頭炎、咽頭炎各 2 件、MTX 経口群では悪心 6 件、次いで口内炎 3 件、腹部不快感、白血球減少症各 2 件等であった。医療機器の不備は認められなかった。</p> <p><u>臨床検査値、バイタルサインの変化</u> 血液学的検査、生化学的検査及び尿検査の検査項目、バイタルサイン及び身体所見について、いずれの評価時点においても臨床的意義のある変化は認められなかった。</p>
--	---

本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5mg 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、15mg を超えないこと。」である。

②海外第Ⅳ相臨床試験 (MC-MTX. 6/RH 試験) : RA 患者を対象とした二重盲検比較試験 (外国人データ) ⁷⁾

目的	活動性 RA 患者を対象として、MTX 皮下投与の有効性を経口投与と比較評価する。
試験デザイン	多施設共同 (ドイツ)、無作為化、二重盲検比較試験
対象	RA 患者 384 例
主な選択基準	<p>以下の選択基準を満たす被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> • DAS 28-ESRスコアが4.0以上と定義される活動性疾患ステージ • 18~75歳 • MTX投与歴のない患者
主な除外基準	<p>以下の除外基準に抵触した被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 無作為割付け前 2 週間 (レフルノミドは 4 週間) 以内の csDMARDs による前治療歴を有する • bDMARDs による前治療歴を有する • 無作為割付け前 2 週間以内のコルチコステロイドによる前治療の投与量が 10mg/day 超又は一定でなかった場合 • 無作為割付け前 2 週間以内の NSAIDs による前治療の投与量が一定でなかった場合 • 腎障害 (血清クレアチニン 1.36mg/dL 超) 又は重度の肝疾患 (肝障害)、トランスアミナーゼの上昇 (ULN の 2 倍以上) の既往を有する • 臨床的に重大な肺疾患を有する • 結核、B 型又は C 型肝炎又は免疫不全症候群等の重度、急性又は慢性感染症を有する • 骨髄障害 (血小板数 $120 \times 10^9/L$ 未満、白血球数 $3.5 \times 10^9/L$ 未満)、重大な貧血を有する • 肥満を伴う重度の糖尿病、悪性腫瘍又は重度の全身性疾患を有する • 過去 6 ヶ月間に口腔内潰瘍及び既知の胃腸管潰瘍の既往を有する • アルコール、薬物又はカフェインの乱用の既往を有する • 葉酸、MTX、キノリンイエロー (quinoline yellow) 又はイエローオレンジ S (yellow orange S) に対する既知のアレルギー反応を有する • 出産の可能性のある女性又は妊娠可能な男性で避妊が不十分な場合 • 試験手順の遵守が困難な精神疾患又は他の合併症を有する • 本試験組入れ前 4 週間以内の他の臨床試験への参加

試験方法	<p>被験者を以下の2群に無作為に割り付けた。</p> <p>MTX皮下投与群（以下、皮下群）： MTX 15mg 含有プレフィルドシリンジ1本及びプラセボ錠2錠を週1回投与。</p> <p>MTX経口投与群（以下、経口群）： MTX 7.5mg 経口剤2錠及びダミーのプレフィルドシリンジ1本を週1回投与。</p> <p>MTX 15mg（固定用量）で24週間投与した。Week 16にACRコアセット20%改善（ACR 20%改善）を達成しなかった場合（W16 non-responder）は同時点で治療方針を変更し、MTX経口投与群では15mg経口投与から15mg皮下投与に切り替え、MTX皮下群では15mgから20mg（皮下）へ増量して継続することとした。</p> <p>[併用薬] MTX投与24時間後に、葉酸5mgを経口投与した。</p>
評価項目	<p>【有効性評価項目】</p> <p>主要評価項目： <ul style="list-style-type: none"> Week 24におけるACR 20%改善 </p> <p>副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> 最初のACR20%改善達成までの期間 ACR 50%改善及びACR 70%改善、並びにACR改善基準で20%未満、20%以上50%未満、50%以上70%未満及び70%以上改善した被験者数 Week 24における個々のACR改善基準項目 Week 4、6、8、10、12、16及び24におけるDAS 28-ESR Week 4、6、8、10、12、16及び24におけるDAS 28-EULAR改善 W16 non-responderを対象としたWeek 24におけるACR 20%改善、ACR 50%改善及びACR 70%改善 </p> <p>【安全性評価項目】</p> <p>副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> Week 0からWeek 24までに発現した副作用 </p>
解析方法	<p>【有効性】</p> <p>カイ二乗検定を用いて2×2の分割表における割合を比較した。その際、分割表内の1セル以上で期待度数が5未満となる場合、Fisher直接確率検定で置き換えた。</p> <p>層化された2×2の分割表は、実施医療機関によって調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。漸近的なWilcoxon-Mann-Whitney検定を用いて順序変数の投与群間比較を行い、カテゴリ数の少ない順序カテゴリの場合にはその正確なp値を算出した。</p> <p>投与群間の量的変数の位置のシフトも、Wilcoxon-Mann-Whitney検定を用いて行った。</p> <p>Time-to-event解析はKaplan-Meier法を用いて行った。その中からWeekごとの率を抽出した。関連する信頼区間は、Greenwoodの公式に従った標準誤差に基づき算出した。比較の目的で、調整を行わないデータについて実施医療機関により層別化したWilcoxon及びlog-rank検定を行った。すべての統計的検定は両側検定とし、特に明記しない限り、全体の有意水準は0.05とした。事前に規定した主要評価項目は1つのみであったため、多重検定に対する有意水準の調整は不要であった。そのため、提示された他のすべての有意性検定は、探索的かつ支持的な観点からのみ解釈された。</p> <p>有効性はFASを用いて解析し、主解析では欠測値に関してLOCFで補完した。W16 non-responderに対してはWeek 16の有効性データを用いてWeek 24のデータを補完した。</p> <p>【安全性】</p> <p>安全性解析対象集団を用いて解析した。W16 non-responderに対してはWeek 16以降に発現した有害事象は別途集計した。有害事象は、特に明記しない限り、被験薬投与後に発現した事象とし、MedDRA version 8.1を用いてコード化した。</p>
試験結果	<p>本試験では、計384例がMTX皮下投与群及びMTX経口投与群に1：1の割合で割り付けられた（MTX皮下群194例、MTX経口群190例）。</p> <p>無作為に割り付けられた被験者384例のうち、未投与1例、初回訪問のみの2例の計3例を除いた381例（MTX皮下群193例、MTX経口群188例）を安全性解析対象集団とし、除外症例9例を除いた375例（MTX皮下群188例、MTX経口群187例）をFASとした。</p> <p><u>被験者特性</u></p> <p>FASに含まれた被験者375例の人口統計学的特性は投与群間で同様であった。女性被験者はMTX皮下群79.3%（149/188例）及びMTX経口群74.3%（139/187例）であった。</p>

年齢の中央値（範囲）は、MTX 皮下群 58.0 歳（20～75 歳）及び MTX 経口群 59.0 歳（22～75 歳）、体重の平均値（SD）は、MTX 皮下群 75.9（15.6）kg 及び MTX 経口群 76.9（16.4）kg であった。

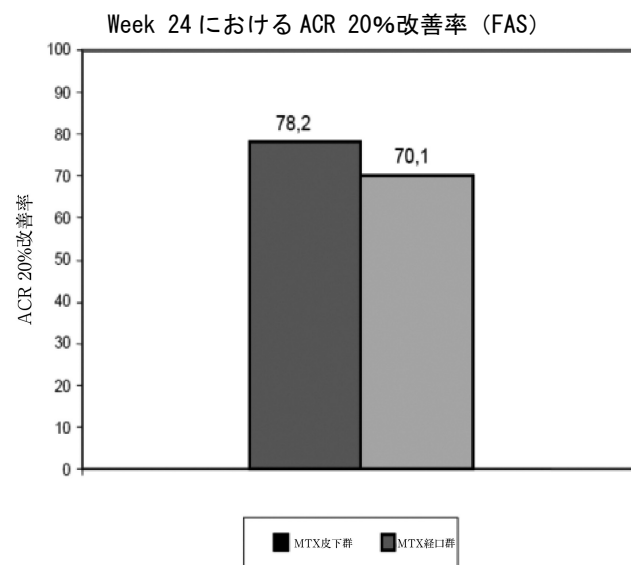
罹病期間の中央値は、MTX 皮下群 2.5 カ月、MTX 経口群 2.1 カ月で、全身 68 箇所の関節において、ベースライン時の TJC 及び SJC の中央値は投与群間で同様に、TJC は MTX 皮下群 23.0、MTX 経口群 24.0、SJC は MTX 皮下群 14.0、MTX 経口群 16.0 であった。DAS 28 は各群で高い疾患活動性を示し（中央値：MTX 皮下群 6.10、MTX 経口群 6.30）、5.1 超であった被験者は全体の 88.3%（331/375 例）であった。

【有効性】

主要評価項目：

Week 24 における ACR 20%改善

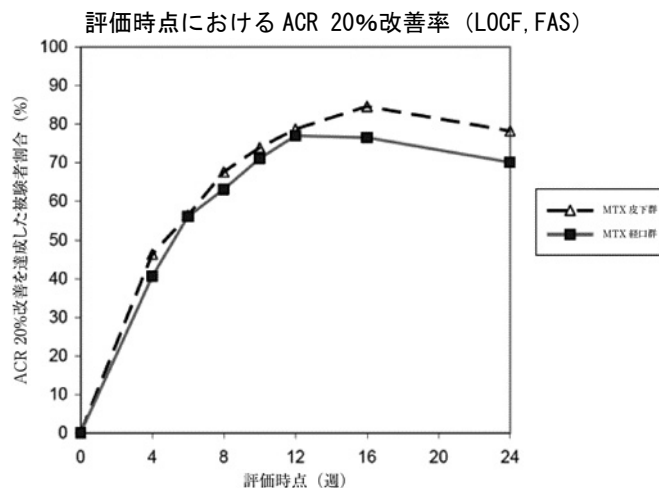
Week 24 における ACR 20%改善について、MTX 皮下群で 147/188 例（78.2%）、MTX 経口群で 131/187 例（70.1%）で両群の差は統計的に有意であった（ $p=0.0412$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。相対リスクの推定値は 1.12（95%CI：1.00～1.24）であった。



副次評価項目：

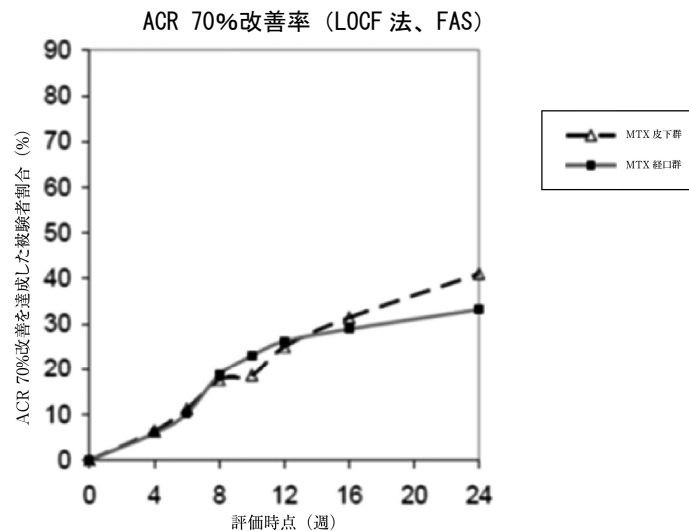
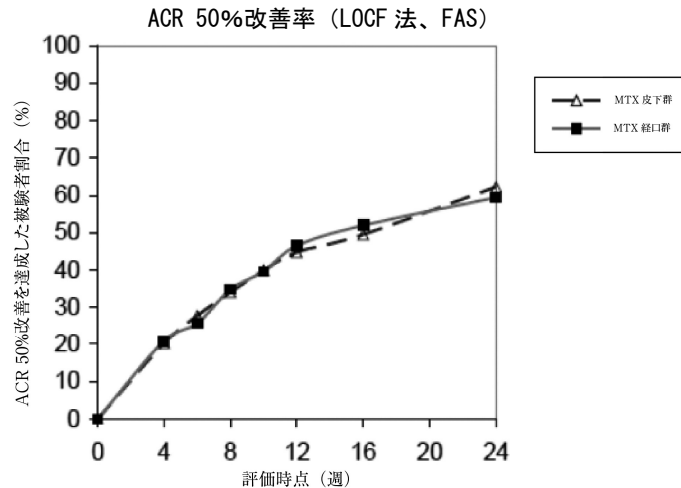
ACR 20%改善の初回達成までの時間

初回 ACR 20%改善達成までの期間の中央値は、いずれの投与群でも 6 週間であった。Week 4 時点での初回 ACR 20%改善率は MTX 皮下群 46.3%に対し、MTX 経口群では 40.6%であった。



ACR 50%改善及び ACR 70%改善

Week24 の ACR 50%改善率は MTX 皮下群 62.2%、MTX 経口群 59.4%であった (p=0.43)。Week24 の ACR 70%改善率は MTX 皮下群 41.0%、MTX 経口群 33.2%であった (施設により調整した場合 p=0.06、施設及び関節数により調整した場合 p=0.03、いずれも Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。



Week 24 における ACR の個々の項目

圧痛関節数及び腫脹関節数 (中央値) は、MTX 経口群 (圧痛関節数 6 関節、腫脹関節数 3 関節) より MTX 皮下群 (圧痛関節数 3.5 関節、腫脹関節数 2 関節) で、圧痛関節数と腫脹関節数のベースラインからの減少率 (中央値) を解析した結果、圧痛関節数は MTX 皮下群で 80.0%減少し、MTX 経口群で 73.5%減少し (p=0.048)、腫脹関節数は MTX 皮下群で 87.1%減少し、MTX 経口群で 77.8%減少した (p=0.009)。

CRP は MTX 経口群より MTX 皮下群で有意に低く (中央値: MTX 皮下群 3.1mg/L、MTX 経口群 3.6mg/L、p=0.018)、ESR は投与群間で差がなかった (中央値: MTX 皮下群 13.5mm/h、MTX 経口群 14.0mm/h、p=0.22)。

HAQ-DI スコアは、投与群間で差がなかった (中央値: MTX 皮下群 0.4、MTX 経口群 0.5、p=0.17)。

医師の評価による疾患活動性は MTX 経口群より MTX 皮下群で有意に低かった (中央値: MTX 皮下群 12.0、MTX 経口群 15.0、p=0.03)。被験者の評価による疾患活動性には、投与群間の差は認められなかった (中央値: 両群ともに 22.0) (いずれも Wilcoxon-Mann-Whitney 検定)。被験者の評価による疼痛は MTX 経口群より MTX 皮下群で低かった (中央値: MTX 皮下群 21.5、MTX 経口群 25.0、p=0.08)。

Week 4、6、8、10、12、16及び24における DAS 28

DAS 28 は、Week 16 及び 24 において MTX 経口群が MTX 皮下群より有意に高く、Week 16 での DAS 28 (中央値) は MTX 皮下群が 3.4、MTX 経口群が 3.8 (p=0.008)、Week 24 での DAS 28 は MTX 皮下群が 3.3、MTX 経口群が 3.7 であった (p=0.048、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定)。

Week 4、6、8、10、12、16 及び 24 における DAS 28 を用いた EULAR 改善

Week 24 において DAS 28-EULAR 改善で「good」を達成した被験者の割合は、MTX 皮下群では MTX 経口群と比較して高く、MTX 皮下群 47.3%、MTX 経口群 40.1%であった (p=0.11) (「moderate」: MTX 皮下群 41.5%、MTX 経口群 44.4%、「none」: MTX 皮下群 11.2%、MTX 経口群 15.5%)。

Week 16 に ACR 20%改善が未達成の被験者集団 (W16 non-responder)

Week 16 に ACR 20%改善が未達成の被験者のうち、当初 MTX 経口群に割り付けられた被験者を解析したところ、15 mg 皮下投与に切り替えた 2 ヶ月後の Week 24 での ACR 20%改善率は 30.0%、ACR 50%改善率は 6.7%となった。

また当初 MTX 皮下群に割り付けられた被験者 (15 mg から 20 mg に増量) を解析したところ、Week 24 での ACR 20%改善率は 23%、ACR 50%改善率は 9%及び ACR 70%改善率は 5%となった。

【安全性】

Week 0 から Week 24 までに発現した副作用

本試験では、有害事象の発現割合は MTX 皮下群 66.3%、MTX 経口群 61.7%であった。

Week 16 以降に W16 non-responder にみられた有害事象を除いた場合の有害事象の発現割合は、MTX 皮下群 50.3% (97/193 例)、MTX 経口群 48.4% (91/188 例) であった。いずれかの群で多く認められた (10%以上) ものは、MTX 皮下群では悪心 33.7% (65/193 例)、食欲不振 15.5% (30/193 例)、腹痛 14.0% (27/193 例)、消化不良 13.0% (25/193 例)、下痢 12.4% (24/193 例)、MTX 経口群では悪心 23.9% (45/188 例)、腹痛 13.8% (26/188 例)、下痢 12.8% (24/188 例)、消化不良 11.7% (22/188 例)、口内炎 11.2% (21/188 例) など、中等度以上は、MTX 皮下群では悪心 16.6% (32/193 例)、腹痛 8.8% (17/193 例)、食欲不振 7.3% (14/193 例) 及び消化不良 6.7% (13/193 例)、MTX 経口群では悪心 12.2% (23/188 例)、腹痛 10.6% (20/188 例)、下痢 6.9% (13/188 例)、消化不良 5.9% (11/188 例) 及び鼻咽頭炎 5.3% (10/188 例) であった。

被験薬と因果関係のある有害事象 (副作用) は、MTX 皮下群では 52.8% (102/193 例)、MTX 経口群では 47.9% (90/188 例) に認められた。

本試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

W16 non-responder の Week 16 以降にみられた有害事象は別途集計した。Week 16 以降では、W16 non-responder 52 例のうち、MTX 皮下群 22 例は MTX 15mg から 20mg へ増量し (20mg 皮下群)、MTX 経口群 30 例は MTX 15mg 経口投与から 15mg 皮下投与に切り替えた (15mg 皮下群)。

Week 16 以降に W16 non-responder にみられた有害事象の発現割合は、20mg 皮下群が 63.6% (14/22 例)、15mg 皮下群が 43.3% (13/30 例) であった。

中等度以上の下痢の発現割合は MTX 皮下群 2.6%、MTX 経口群 6.9%であった。

試験期間中に死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は MTX 皮下群 5.7%、MTX 経口群 4.3%で、このうち MTX 皮下群の被験者 1 例に間質性肺疾患 1 件が発現し、消失した。間質性肺疾患は MTX の既知の副作用で予測範囲内であり、MTX との因果関係は否定されなかった。

注：本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5mg 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、15mg を超えないこと。」である。

2) 安全性試験

1) 継続投与試験

国内第Ⅲ相臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験) : 日本人 RA 患者を対象とした 52 週間の継続投与試験<パート 2>⁶⁾

<p>目的</p>	<p>有効性： <ul style="list-style-type: none"> 日本人活動性 RA 患者を対象として、Week 24、36、52 及び 64 における ACR 20%改善、ACR 50%改善、ACR 70%改善、SDAI 及び SDAI 疾患活動性の状態別被験者の割合、CDAI 及び CDAI 疾患活動性の状態別被験者の割合、HAQ-DI スコアの変化量、CRP の変化量によって評価した、本剤 7.5～15mg 皮下投与の有効性を評価する。 日本人活動性 RA 患者を対象として、Week 16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 における DAS 28-ESR、DAS 28 疾患活動性の状態別被験者の割合、DAS 28-EULAR 改善によって評価した、本剤 7.5～15mg 皮下投与の有効性を評価する。 </p> <p>安全性： 日本人活動性 RA 患者を対象として、本剤 7.5～15mg 皮下投与の長期安全性を評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>非盲検、単群、継続投与試験</p>
<p>対象</p>	<p>日本人 RA 患者 109 例 (パート 1 からの移行例 98 例、新規追加症例 11 例)</p>
<p>主な選択基準</p>	<p>移行例は5. (4) 1) ①国内第Ⅲ相臨床試験 (MC-MTX.17/RA試験) 参照 【パート2からの新規追加症例の選択基準】 以下の基準をすべて満たす被験者</p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング時に年齢20歳以上75歳以下の男女 本試験の性質及びデータの開示について説明した後、被験者の自由意思による同意を書面で取得している者 2010年のEULAR/ACRの基準に基づきRAと診断され、罹病期間 (診断からスクリーニングまで) が2年未満の者 スクリーニング時及びベースライン時の疾患活動性が中等度又は重度 (DAS 28\geq3.2) の者 スクリーニング時に以下の基準を満たす者： <ol style="list-style-type: none"> eGFRが60 mL/分/1.73m²以上 AST及びALTがULNの2倍以下 総ビリルビンがULNの1.5倍以下 ヘモグロビンが8.0g/dL以上 白血球数が4000/mm³以上 血小板数が100000/mm³以上 血中β-D-グルカンが陰性 ベースライン時点で、MTX 8mg週1回の経口投与を8週間以上継続して受けている者
<p>主な除外基準</p>	<p>5. (4) 1) ①国内第Ⅲ相臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験) 参照</p>
<p>試験方法</p>	<p>本試験は、国内第Ⅲ相試験 (MC-MTX.17/RA 試験) のパート 1 を完了した被験者の継続試験として実施した。 全被験者に本剤 7.5～15mg を週 1 回 12 ヶ月間皮下投与した。投与の用量は、パート 1 Week 12 の DAS 28 及び安全性評価により決定することとし、被験者が Week 12 時点で「低疾患活動性状態」(DAS 28<3.2) に該当する場合は、週 1 回の本剤の増量はせず、用量は 7.5mg とした。ただし、被験者が Week 12 時点で低疾患活動性状態に該当する場合でも、関節病変の改善が必要で、かつ現在の用量の忍容性が良好な場合には治験担当医師の判断で週 1 回の本剤の増量を許容することとした。被験者が Week 12 時点で低疾患活動性状態に該当せず、現在の用量の忍容性が良好な場合は、週 1 回の本剤の用量を 10mg に増量することとした。その後、治験担当医師は安全性及び DAS 28 を 4 週間ごとに評価し、被験者が来院時に低疾患活動性状態に該当せず、現行用量の忍容性が良好であった場合、その後、週 1 回の用量を 2.5mg ずつ増量し、最大用量を 15mg とした。 安全性の懸念がある場合のみ、治験担当医師により治療薬の減量、一時的な休薬又は中止を可能とした。減量方法は、治験担当医師の判断で週 1 回の本剤の用量を 2.5mg を超えて行うことを可としたが、本剤の最低用量 7.5mg/週より減量することは不可とした。 パート 2 で本剤 10mg の皮下投与を受け、PK 評価用の採血に同意した被験者 6 例から PK データを収集した。</p>

	<p>【併用薬】 葉酸 5mg を本剤皮下投与後 24～48 時間に被験者自身で服用することとした。 ただし、本試験（パート 2）では、治験担当医師の判断により葉酸の用量を最大 10mg までの増量を可とした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Week 24、36、52 及び 64 における ACR 20%改善 • Week 24、36、52 及び 64 における ACR 50%改善 • Week 24、36、52 及び 64 における ACR 70%改善 • Week 16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60 及び 64 における以下の項目 <ul style="list-style-type: none"> ➢ DAS28 及び DAS 28 疾患活動性の状態別（寛解、軽度、中等度及び重度）被験者の割合 ➢ DAS 28-EULAR 改善 • Week 24、36、52 及び 64 における以下の項目 <ul style="list-style-type: none"> ➢ SDAI 及び SDAI 疾患活動性の状態別（寛解、軽度、中等度及び重度）被験者の割合 ➢ CDAI 及び CDAI 疾患活動性の状態別（寛解、軽度、中等度及び重度）被験者の割合 ➢ HAQ-DI スコアの変化量 ➢ CRP の変化量 • パート 1 の FAS に含まれた 7.5mg 本剤群（皮下、52 例）のパート 1 ベースラインに基づく 64 週時の ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率（承認審査過程において追加された。） <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> • パート 1 のベースラインからパート 2 の安全性フォローアップ来院まで（パート 1 及びパート 2 両方で投与を受けた被験者のパート 1 及びパート 2 の本剤投与期間全体）の有害事象、重篤な有害事象、医療機器による有害事象、医療機器による重篤な有害事象又は医療機器の不備の発現割合 • パート 2 のベースラインからパート 2 の安全性フォローアップ来院まで（パート 2 で投与を受けた被験者のパート 2 の本剤投与期間全体）の有害事象、重篤な有害事象、医療機器による有害事象、医療機器による重篤な有害事象又は医療機器の不備の発現割合 • 臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）の変化 • バイタルサインの変化 <p>【薬物動態】</p> <p>本剤 10mg を皮下投与したときの MTX 及びその代謝物 7-OH-MTX の PK パラメータ（PK 評価用の採血に同意し、パート 2 で本剤 10mg の皮下投与を受けた被験者 6 例）：</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC、AUC_{last}、AUC_{inf-pred}、AUC_{inf-obs}、C_{max}
<p>解析方法</p>	<p>【有効性】</p> <p>本試験では記述統計を用いた。カテゴリカルデータは、来院ごとに度数及び割合、並びに正確な 95% Pearson-Clopper 信頼区間 (CI) (必要な場合) を示す分割表で提示した。連続データは来院ごとに要約し、ベースラインからの変化量については少なくとも度数 (n)、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数、平均値、標準偏差、平均値の 95%CI 及び範囲を要約した。PK 変数については、算術平均値及び幾何平均値、中央値及び範囲 (T_{max})、変動係数、並びに幾何標準偏差も示した。パート 1 及びパート 2 の両パートのデータを併合したのもも要約して示した。</p> <p>2 値のカテゴリカル評価項目については、来院ごとに割合と正確な 95%信頼区間をあわせて示し、Week 12 の割合と異なる確率の正確確率検定から探索的両側 p 値を算出することとした (可能な場合)。カテゴリが 3 つ以上のカテゴリカル評価項目については、来院ごとに割合を示した。シフトテーブルと Bowker の対称性検定の p 値をあわせて示すこととした (可能な場合)。連続評価項目については、Week 12 からの変化量及びパート 1 のベースラインからの変化量を来院ごとに算出した。1 標本 t 検定から探索的両側 p 値を算出した。それぞれの p 値が 0.05 未満の場合、統計的有意差ありとみなした。統計検定は探索的なものであるため、多重比較の α 調整は行っていない。</p> <p>【安全性】</p> <p>有害事象は、特に明記しない限り、被験薬投与開始後に発現した有害事象とした。有害事象の概要表は、投与群別 (本剤群、MTX 経口群) 及び全被験者の結果を示し、本剤投与下で発現した有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。有害事象は、治験担当医師からの報告用語を MedDRA Version 23.1 を用いてコーディングした。</p>

パート 2 には 109 例が組み入れられた [パート 1 からの移行 (移行群) : 98 例、パート 2 に直接組み入れられた被験者 (追加群) : 11 例]。全 109 例を安全性解析対象集団及び FAS とし、103 例を PPS とした。治験実施計画書に従い、6 例を PK 対象集団とし、PK を評価した。

最後の被験者が Week 64 の来院を終了した後実施した最終解析では、86 例がパート 2 を完了、23 例が投与を中止した。中止理由は、治験担当医師の判断に基づく治療不成功が 10 例、有害事象が 6 例、被験者の意思が 3 例、追跡不能が 2 例、治験担当医師の判断が 2 例であった。

被験者特性

安全性解析対象集団では、女性被験者 79.8%、男性被験者 20.2%、平均年齢 (SD) は、55.8 (11.4) 歳であった。平均体重 (SD) は 60.1 (12.7) kg、平均 BMI (SD) は 23.6 (3.7) kg/m² であった。

PK 対象集団では、女性被験者は 5 例、男性被験者は 1 例で、平均年齢 (SD) は 57.0 (14.0) 歳、平均体重 (SD) は 55.4 (12.7) kg、平均 BMI (SD) は 22.0 (4.8) kg/m² であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性 (安全性解析対象集団)

	パート1からの移行群			追加群 (N=11)	全体 (N=109)
	7.5mg本剤群 (皮下) (N=50)	8mg MTX群 (経口) (N=48)	移行群全体 (N=98)		
性別, n (%)					
男性	10 (20.0)	10 (20.8)	20 (20.4)	2 (18.2)	22 (20.2)
女性	40 (80.0)	38 (79.2)	78 (79.6)	9 (81.8)	87 (79.8)
年齢 [歳]					
平均値 (SD)	57.5 (10.98)	54.5 (11.50)	56.1 (11.28)	53.4 (12.60)	55.8 (11.39)
中央値	59.5	55.0	56.5	52.0	56.0
最小値 最大値	23, 72	28, 72	23, 72	35, 71	23, 72
体重 [kg]					
平均値 (SD)	61.01 (13.879)	59.96 (11.854)	60.49 (12.872)	56.49 (11.392)	60.09 (12.739)
中央値	57.15	59.85	58.40	51.00	57.60
最小値 最大値	44.0, 110.0	41.7, 84.6	41.7, 110.0	46.2, 77.3	41.7, 110.0
BMI [kg/m ²]					
平均値 (SD)	23.50 (3.626)	23.91 (3.891)	23.70 (3.744)	22.22 (3.571)	23.55 (3.738)
中央値	23.34	23.58	23.39	21.72	23.25
最小値 最大値	17.3, 34.3	16.5, 33.1	16.5, 34.3	18.1, 31.1	16.5, 34.3

割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出
ベースラインは被験薬投与前の直近の値とした

安全性解析対象集団では、ベースライン時の平均罹病期間 (SD) は 1.4 (3.4) カ月であった。胸部 X 線検査で臨床的に重要と評価された被験者はなく、ウイルス検査では HIV、HBV 又は HCV に感染していた被験者はいなかった。被験者の多くは IGRA 検査結果が陰性 [98.2% (107/109 例)] であった。平均血中 β-D-グルカン (SD) は、全被験者が基準値範囲内であった。平均リウマトイド因子 (SD) は 112.8 (155.6) IU/mL、ULN を超えた被験者の割合は 78.0% (85/109 例) であった。平均抗シトルリン化蛋白抗体 (SD) は 149.4 (181.8) U/mL であった。

他のベースライン特性は、安全性解析対象集団と比較して FAS 及び PPS でも同様であった。

試験結果

その他のベースライン特性(安全性解析対象集団)

	パート1からの移行群			追加群 (N=11)	全体 (N=109)
	7.5mg本剤群 (皮下) (N=50)	8mg MTX群 (経口) (N=48)	移行群全体 (N=98)		
罹病期間 [月]					
平均値 (SD)	1.358 (4.2290)	0.936 (1.5832)	1.152 (3.2084)	3.948 (3.8233)	1.434 (3.3638)
中央値	0.263	0.296	0.263	2.793	0.296
最小値,最大値	0.03, 23.13	0.03, 8.74	0.03, 23.13	0.03, 14.03	0.03, 23.13
胸部X線検査, n (%)					
異常なし	48 (96.0)	48 (100)	96 (98.0)	11 (100)	107 (98.2)
異常あり -陰影無	2 (4.0)	0	2 (2.0)	0	2 (1.8)
異常あり -陰影有	0	0	0	0	0
HIV抗体, n (%)					
陽性	0	0	0	0	0
陰性	50 (100)	48 (100)	98 (100)	11 (100)	109 (100)
HBsAg [IU/mL]					
平均値 (SD)	0.00250 (0.000000)	0.00250 (0.000000)	0.00250 (0.000000)	0.00250 (0.000000)	0.00250 (0.000000)
中央値	0.00250	0.00250	0.00250	0.00250	0.00250
最小値,最大値	0.0025, 0.0025	0.0025, 0.0025	0.0025, 0.0025	0.0025, 0.0025	0.0025, 0.0025
HBsAg [IU/mL]					
平均値 (SD)	70.838 (235.4605)	67.980 (169.7596)	69.438 (204.8711)	36.955 (118.4186)	66.160 (197.7177)
中央値	1.250	1.250	1.250	1.250	1.250
最小値 最大値	1.25, 1000.00	1.25, 820.00	1.25, 1000.00	1.25, 394.00	1.25, 1000.00
HBcAb [COI]					
平均値 (SD)	7.850 (26.7619)	6.664 (20.7571)	7.269 (23.8938)	0.327 (0.6068)	6.568 (22.7423)
中央値	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100
最小値 最大値	0.05, 148.00	0.05, 129.00	0.05, 148.00	0.10, 2.10	0.05, 148.00
HBV DNA定量 [IU/mL]					
n	1	0	1	0	1
平均値 (SD)	0.0 (NA)		0.0 (NA)		0.0 (NA)
中央値	0.0		0.0		0.0
最小値 最大値	0, 0		0, 0		0, 0
HBV DNA定量 [log10 IU/mL], n (%)					
検出されず	9 (18.0)	12 (25.0)	21 (21.4)	1 (9.1)	22 (20.2)
不明	41 (82.0)	36 (75.0)	77 (78.6)	10 (90.9)	87 (79.8)
HCV抗体 [COI]					
平均値 (SD)	0.22 (0.235)	0.20 (0.103)	0.21 (0.182)	0.15 (0.052)	0.20 (0.174)
中央値	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
最小値 最大値	0.1, 1.8	0.1, 0.8	0.1, 1.8	0.1, 0.2	0.1, 1.8
HCV RNA, n (%)					
陽性	0	0	0	0	0
陰性	1 (2.0)	3 (6.3)	4 (4.1)	0	4 (3.7)
不明	49 (98.0)	45 (93.8)	94 (95.9)	11 (100)	105 (96.3)
結核スクリーニング (IGRA), n (%)					
陽性	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (2.0)	0	2 (1.8)
陰性	49 (98.0)	47 (97.9)	96 (98.0)	11 (100)	107 (98.2)

血中β-D-グルカン [ng/L]					
平均値 (SD)	5.29 (3.673)	5.86 (5.166)	5.57 (4.453)	4.26 (2.118)	5.44 (4.287)
中央値	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
最小値 最大値	2.5, 14.4	2.5, 17.4	2.5, 17.4	2.5, 7.4	2.5, 17.4
リウマトイド因子 [IU/mL]					
平均値 (SD)	155.24 (197.979)	75.72 (99.754)	116.29 (161.920)	81.18 (76.887)	112.75 (155.589)
中央値	117.00	44.00	66.00	37.00	64.00
最小値 最大値	2.5, 1062.0	2.5, 427.0	2.5, 1062.0	6.0, 214.0	2.5, 1062.0
リウマトイド因子, n (%)					
基準範囲内	6 (12.0)	15 (31.3)	21 (21.4)	3 (27.3)	24 (22.0)
上限値超	44 (88.0)	33 (68.8)	77 (78.6)	8 (72.7)	85 (78.0)
抗シトルリン化蛋白抗体 [U/mL]					
平均値 (SD)	156.48 (188.005)	144.94 (186.743)	150.83 (186.510)	136.85 (139.534)	149.42 (181.834)
中央値	45.05	30.55	39.65	114.00	44.40
最小値 最大値	0.3, 500.0	0.3, 500.0	0.3, 500.0	0.3, 500.0	0.3, 500.0

罹病期間 [月] = (スクリーニング来院日 - RA診断日 + 1) / 30.4375

割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出

ベースラインは被験薬投与前の直近の値とした

HBV DNAは、HBsAbおよびまたはHBcAbが陽性の場合のみ、HCV RNAは、HCV抗体検査で陽性の場合のみ測定した

【有効性】

パート2の各評価項目については、Response 1及びResponse 2の2つの解析を実施した。Response 1はパート1のベースライン値（パート1に組み入れた被験者のみ）に基づいて算出し、Response 2はパート2のベースライン値（Week 12又はWeek 12以前の直近の結果をベースライン値とし、追加群はパート2以前の直近の値とした）に基づいて算出した。

Week 24、36、52及び64におけるACR 20%改善

〔Response 1〕

FASにおいて、Week 24、36、52及び64のACR 20%改善は、Week 12（57.1%）に対していずれも統計学的に有意に増加し、それぞれ71.4%、69.4%、68.4%及び68.4%であった（移行群：いずれもp<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

ACR改善率は主にWeek 12からWeek 24の期間で増加し、Week 24からWeek 36、52及び64の期間ではわずかに増加又は維持された。

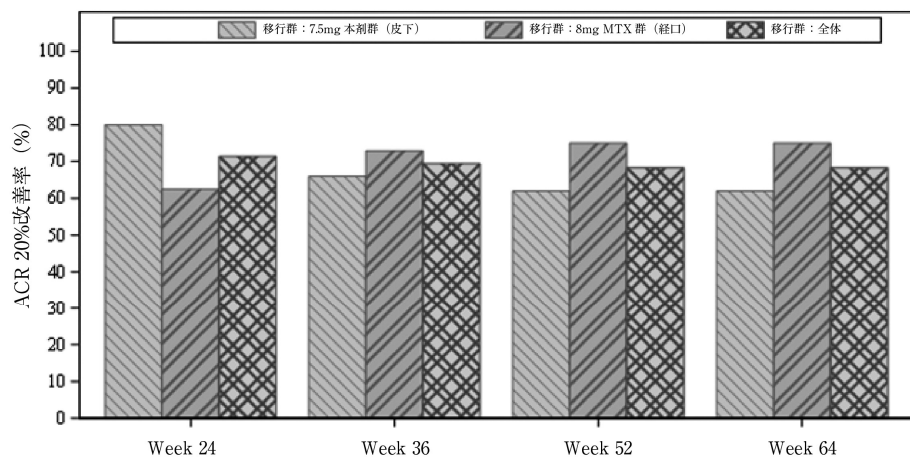
パート1のベースラインに基づくWeek 24、36、52及び64のACR 20%改善率 (FAS) (最終解析データ)

	パート1からの移行群		
	7.5mg本剤群 (皮下) (N=50) n (%) [95%CI]	8mg MTX群 (経口) (N=48) n (%) [95%CI]	移行群全体 (N=98) n (%) [95%CI]
ACR 20%改善 (Week 12)			
あり	31 (62.0) [47.2; 75.3]	25 (52.1) [37.2; 66.7]	56 (57.1) [46.7; 67.1]
なし	19 (38.0)	23 (47.9)	42 (42.9)
ACR 20%改善 (Week 24)			
あり	40 (80.0) [66.3; 90.0]	30 (62.5) [47.4; 76.0]	70 (71.4) [61.4; 80.1]
なし	7 (14.0)	13 (27.1)	20 (20.4)
不明	3 (6.0)	5 (10.4)	8 (8.2)
Week 12と比較したACR 20%改善率	23.4 [11.3; 35.5]	18.6 [2.5; 34.7]	21.1 [11.1; 31.1]
p値	<0.001	0.024	<0.0001

ACR 20%改善 (Week 36)			
あり	33 (66.0) [51.2; 78.8]	35 (72.9) [58.2; 84.7]	68 (69.4) [59.3; 78.3]
なし	6 (12.0)	7 (14.6)	13 (13.3)
不明	11 (22.0)	6 (12.5)	17 (17.3)
Week 12と比較したACR 20%改善率	25.6 [11.9; 39.3]	31.0 [17.0; 44.9]	28.4 [18.6; 38.2]
p値	<0.001	<0.0001	<0.0001
ACR 20%改善 (Week 52)			
あり	31 (62.0) [47.2; 75.3]	36 (75.0) [60.4; 86.4]	67 (68.4) [58.2; 77.4]
なし	7 (14.0)	5 (10.4)	12 (12.2)
不明	12 (24.0)	7 (14.6)	19 (19.4)
Week 12と比較したACR 20%改善率	21.1 [4.5; 37.6]	36.6 [21.8; 51.3]	29.1 [17.9; 40.3]
p値	0.013	<0.0001	<0.0001
ACR 20%改善 (Week 64)			
あり	31 (62.0) [47.2; 75.3]	36 (75.0) [60.4; 86.4]	67 (68.4) [58.2; 77.4]
なし	5 (10.0)	4 (8.3)	9 (9.2)
不明	14 (28.0)	8 (16.7)	22 (22.4)
Week 12と比較したACR 20%改善率	22.2 [4.8; 39.6]	37.5 [22.5; 52.5]	30.3 [18.7; 41.8]
p値	0.012	<0.0001	<0.0001

注：割合（％）は各投与群の母数を分母として算出
 改善率はパート1（移行群のみ）のベースライン値に基づく
 正確なClopper-Pearson95%CIを提示
 Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完し、Week 12との比較は、反復測定分析に基づく
 パート1のベースライン＝パート1の被験薬投与前の直近の値

パート1のベースラインに基づくWeek 24、36、52及び64のACR 20%改善率
 (FAS) (最終解析データ)



注：改善率はパート1のベースライン値に基づく
 パート1のベースライン＝パート1の被験薬投与前の直近の値

[Response 2]

ACR 20%改善は、FASの被験者全体においてWeek 24から36にかけて増加した(31.2%から43.1%)。パート2のベースラインに基づくWeek 24、36、52及び64のACR 20%改善はそれぞれ31.2%、42.2%、37.6%及び40.4%で、用量別でみた場合、7.5mg、10mg、12.5mg及び15mg投与中の被験者におけるACR 20%改善はWeek 52ではそれぞれ30.8%、41.7%、33.3%及び51.8%、Week 64ではそれぞれ35.7%、33.3%、50.0%及び58.8%であった。

パート2のベースラインに基づく Week 24、36、52 及び 64 の ACR 20%改善率 (FAS) (最終解析データ)

	パート1からの移行群			追加群 (N=11) n (%) [95%CI]	全体 (N=109) n (%) [95%CI]
	7.5 mg 本剤群 (皮下) (N=50) n (%) [95%CI]	8 mg MTX 群 (経口) (N=48) n (%) [95%CI]	移行群全体 (N=98) n (%) [95%CI]		
ACR 20%改善 (Week 24)					
あり	17 (34.0) [21.2; 48.8]	13 (27.1) [15.3; 41.8]	30 (30.6) [21.7; 40.7]	4 (36.4) [10.9; 69.2]	34 (31.2) [22.7; 40.8]
なし	30 (60.0)	30 (62.5)	60 (61.2)	7 (63.6)	67 (61.5)
不明	3 (6.0)	5 (10.4)	8 (8.2)	0	8 (7.3)
ACR 20%改善 (Week 36)					
あり	18 (36.0) [22.9; 50.8]	20 (41.7) [27.6; 56.8]	38 (38.8) [29.1; 49.2]	8 (72.7) [39.0; 94.0]	46 (42.2) [32.8; 52.0]
なし	21 (42.0)	22 (45.8)	43 (43.9)	3 (27.3)	46 (42.2)
不明	11 (22.0)	6 (12.5)	17 (17.3)	0	17 (15.6)
ACR 20%改善 (Week 52)					
あり	18 (36.0) [22.9; 50.8]	14 (29.2) [17.0; 44.1]	32 (32.7) [23.5; 42.9]	9 (81.8) [48.2; 97.7]	41 (37.6) [28.5; 47.4]
なし	20 (40.0)	27 (56.3)	47 (48.0)	2 (18.2)	49 (45.0)
不明	12 (24.0)	7 (14.6)	19 (19.4)	0	19 (17.4)
ACR20%改善 (Week 64)					
あり	19 (38.0) [24.7; 52.8]	19 (39.6) [25.8; 54.7]	38 (38.8) [29.1; 49.2]	6 (54.5) [23.4; 83.3]	44 (40.4) [31.1; 50.2]
なし	17 (34.0)	21 (43.8)	38 (38.8)	4 (36.4)	42 (38.5)
不明	14 (28.0)	8 (16.7)	22 (22.4)	1 (9.1)	23 (21.1)

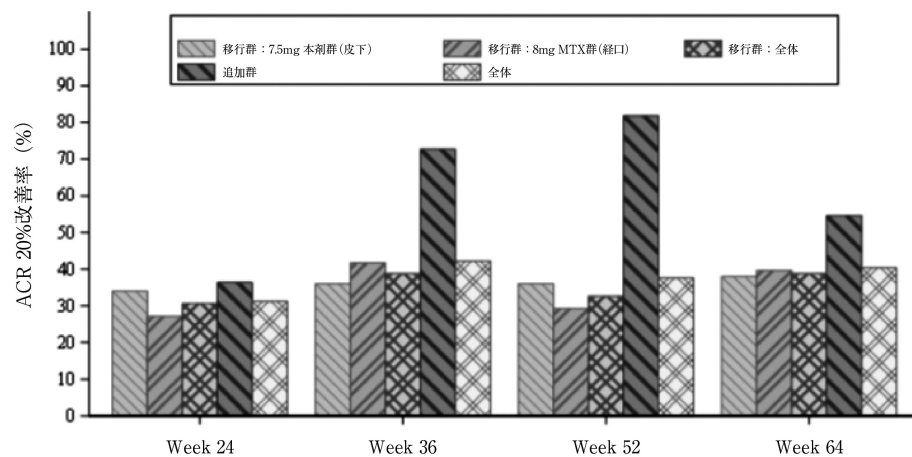
注：割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出

改善率はパート2のベースライン値に基づく

正確なClopper-Pearson95%CIを提示

パート2のベースライン=移行群はWeek 12測定値 (Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完)、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

パート2のベースラインに基づく Week 24、36、52 及び 64 の ACR 20%改善率 (FAS) (最終解析データ)



注：改善率はパート2のベースライン値に基づく

パート2のベースライン=移行群はWeek 12測定値 (Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完)、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

Week 24、36、52及び64におけるACR 50%改善

[Response 1]

FASにおいて、Week 24、36、52及び64のACR 50%改善は、Week 12 (26.5%) に対していずれも統計学的に有意に増加し、それぞれ51.0%、54.1%、57.1%及び58.2%であった (移行群：それぞれ51.0%、 $p < 0.0001$ 及び54.1%、 $p < 0.0001$) (いずれもCochran-Mantel-Haenszel検定)。

パート1のベースラインに基づくWeek 24、36、52及び64のACR 50%改善率 (FAS) (最終解析データ)

	パート1からの移行群		
	7.5mg本剤群 (皮下) (N=50) n (%) [95%CI]	8mg MTX群 (経口) (N=48) n (%) [95% CI]	移行群全体 (N=98) n (%) [95%CI]
ACR 50%改善 (Week 12)			
あり	14 (28.0) [16.2; 42.5]	12 (25.0) [13.6; 39.6]	26 (26.5) [18.1; 36.4]
なし	36 (72.0)	36 (75.0)	72 (73.5)
ACR 50%改善 (Week 24)			
あり	24 (48.0) [33.7; 62.6]	26 (54.2) [39.2; 68.6]	50 (51.0) [40.7; 61.3]
なし	23 (46.0)	17 (35.4)	40 (40.8)
不明	3 (6.0)	5 (10.4)	8 (8.2)
Week 12と比較した ACR 50%改善率	21.3 [8.2; 34.4]	34.9 [20.6; 49.1]	27.8 [18.0; 37.5]
p値	0.001	<0.0001	<0.0001
ACR 50%改善 (Week 36)			
あり	24 (48.0) [33.7; 62.6]	29 (60.4) [45.3; 74.2]	53 (54.1) [43.7; 64.2]
なし	15 (30.0)	13 (27.1)	28 (28.6)
不明	11 (22.0)	6 (12.5)	17 (17.3)
Week 12と比較した ACR 50%改善率	33.3 [15.4; 51.2]	40.5 [25.6; 55.3]	37.0 [25.5; 48.6]
p値	<0.001	<0.0001	<0.0001
ACR 50%改善 (Week 52)			
あり	29 (58.0) [43.2; 71.8]	27 (56.3) [41.2; 70.5]	56 (57.1) [46.7; 67.1]
なし	9 (18.0)	14 (29.2)	23 (23.5)
不明	12 (24.0)	7 (14.6)	19 (19.4)
Week 12と比較した ACR 50%改善率	44.7 [27.3; 62.1]	39.0 [24.1; 54.0]	41.8 [30.3; 53.2]
p値	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ACR 50%改善 (Week 64)			
あり	27 (54.0) [39.3; 68.2]	30 (62.5) [47.4; 76.0]	57 (58.2) [47.8; 68.1]
なし	9 (18.0)	10 (20.8)	19 (19.4)
不明	14 (28.0)	8 (16.7)	22 (22.4)
Week 12と比較した ACR 50%改善率	41.7 [23.8; 59.5]	47.5 [30.5; 64.5]	44.7 [32.4; 57.0]
p値	<0.0001	<0.0001	<0.0001

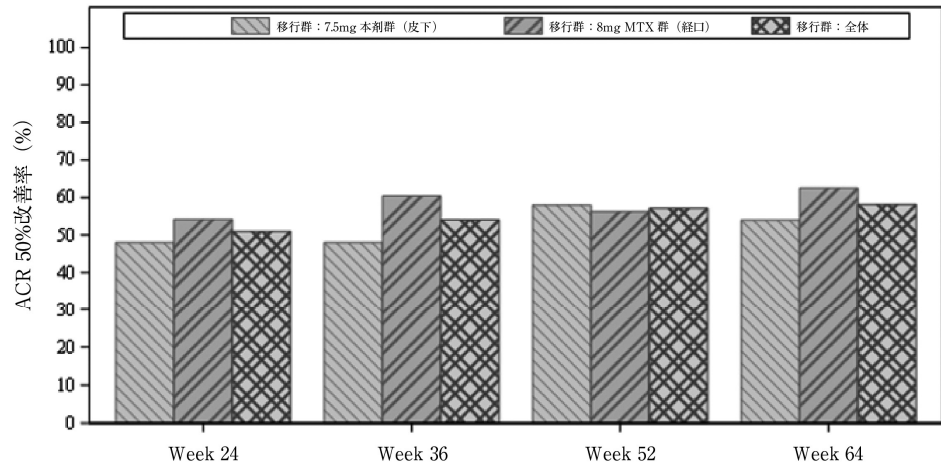
注：割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出

改善率はパート1 (移行群のみ) のベースライン値に基づく

正確なClopper-Pearson95%CIを提示

Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完し、Week 12との比較は、反復測定分析に基づくパート1のベースライン=パート1の被験薬投与前の直近の値

パート1のベースラインに基づく Week 24、36、52 及び 64 の ACR 50%改善率 (FAS) (最終解析データ)



注: 改善率はパート1のベースライン値に基づく
パート1のベースライン=パート1の被験薬投与前の直近の値

[Response 2]

FASにおいて、Week 24、36、52 及び 64 の ACR 50%改善はそれぞれ 11.9%、23.9%、28.4%及び 33.9%で、いずれも Week 64 まで継続して増加又は維持された。

パート2のベースラインに基づく Week 24、36、52 及び 64 の ACR 50%改善率 (FAS) (最終解析データ)

	パート1からの移行群			追加群 (N=11) n (%) [95%CI]	全体 (N=109) n (%) [95%CI]
	7.5mg 本剤群 (皮下) (N=50) n (%) [95%CI]	8mg MTX群 (経口) (N=48) n (%) [95%CI]	移行群全体 (N=98) n (%) [95%CI]		
ACR 50%改善 (Week 24)					
あり	3 (6.0) [1.3; 16.5]	7 (14.6) [6.1; 27.8]	10 (10.2) [5.0; 18.0]	3 (27.3) [6.0; 61.0]	13 (11.9) [6.5; 19.5]
なし	44 (88.0)	36 (75.0)	80 (81.6)	8 (72.7)	88 (80.7)
不明	3 (6.0)	5 (10.4)	8 (8.2)	0	8 (7.3)
ACR 50%改善 (Week 36)					
あり	9 (18.0) [8.6; 31.4]	13 (27.1) [15.3; 41.8]	22 (22.4) [14.6; 32.0]	4 (36.4) [10.9; 69.2]	26 (23.9) [16.2; 33.0]
なし	30 (60.0)	29 (60.4)	59 (60.2)	7 (63.6)	66 (60.6)
不明	11 (22.0)	6 (12.5)	17 (17.3)	0	17 (15.6)
ACR 50%改善 (Week 52)					
あり	14 (28.0) [16.2; 42.5]	10 (20.8) [10.5; 35.0]	24 (24.5) [16.4; 34.2]	7 (63.6) [30.8; 89.1]	31 (28.4) [20.2; 37.9]
なし	24 (48.0)	31 (64.6)	55 (56.1)	4 (36.4)	59 (54.1)
不明	12 (24.0)	7 (14.6)	19 (19.4)	0	19 (17.4)
ACR 50%改善 (Week 64)					
あり	17 (34.0) [21.2; 48.8]	15 (31.3) [18.7; 46.3]	32 (32.7) [23.5; 42.9]	5 (45.5) [16.7; 76.6]	37 (33.9) [25.1; 43.6]
なし	19 (38.0)	25 (52.1)	44 (44.9)	5 (45.5)	49 (45.0)
不明	14 (28.0)	8 (16.7)	22 (22.4)	1 (9.1)	23 (21.1)

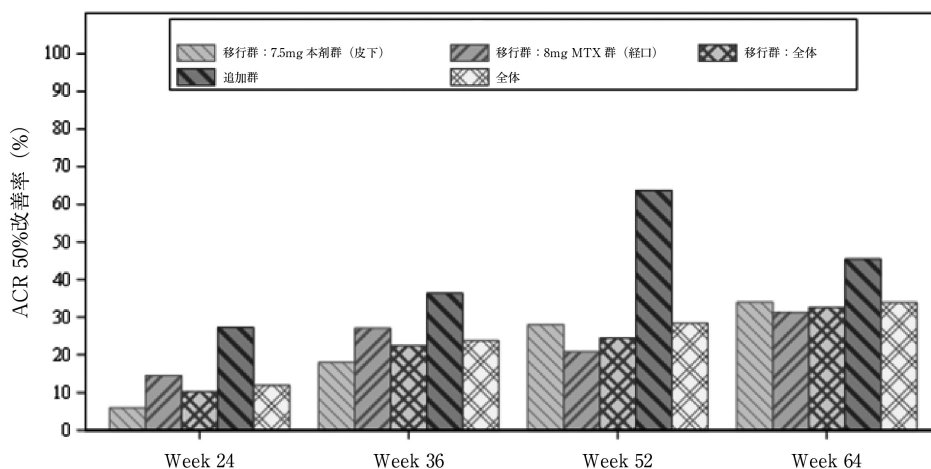
注: 割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出

改善率はパート2のベースライン値に基づく

正確なClopper-Pearson95%CIを提示

パート2のベースライン=移行群はWeek 12測定値 (Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完)、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

パート2のベースラインに基づく Week 24、36、52 及び 64 の ACR 50%改善率 (FAS) (最終解析データ)



改善率はパート2のベースライン値に基づく

パート2のベースライン=移行群は Week 12 測定値 (Week 12 欠測の場合、Week 12 直前の有効データで補完)、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

Week 24、36、52 及び 64 における ACR 70%改善

[Response 1]

FASにおいて、Week 24、36、52 及び 64 の ACR 70%改善は、Week 12 (13.3%) に対していずれも統計学的に有意に増加し、それぞれ 26.5%、36.7%、40.8%及び 41.8%であった (移行群: $p=0.003$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、いずれも Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

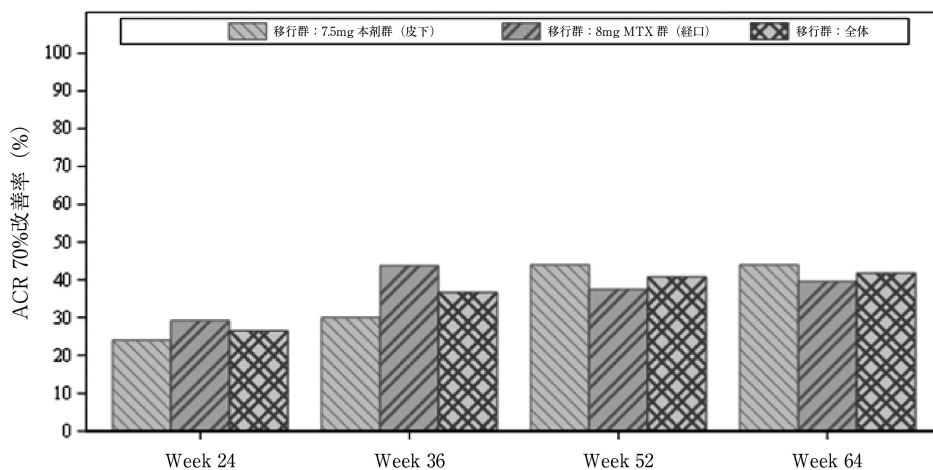
パート1のベースラインに基づく Week24、36、52 及び 64 の ACR 70%改善率 (FAS) (最終解析データ)

	パート1からの移行群		
	7.5 mg本剤群 (皮下) (N=50) n (%) [95%CI]	8 mg MTX群 (経口) (N=48) n (%) [95%CI]	移行群全体 (N=98) n (%) [95%CI]
ACR 70%改善 (Week 12)			
あり	5 (10.0) [3.3; 21.8]	8 (16.7) [7.5; 30.2]	13 (13.3) [7.3; 21.6]
なし	45 (90.0)	40 (83.3)	85 (86.7)
ACR 70%改善 (Week 24)			
あり	12 (24.0) [13.1; 38.2]	14 (29.2) [17.0; 44.1]	26 (26.5) [18.1; 36.4]
なし	35 (70.0)	29 (60.4)	64 (65.3)
不明	3 (6.0)	5 (10.4)	8 (8.2)
Week 12と比較した ACR 70%改善率	14.9 [1.7; 28.1]	14.0 [0.2; 27.8]	14.4 [4.9; 24.0]
p値	0.027	0.047	0.003
ACR 70%改善 (Week 36)			
あり	15 (30.0) [17.9; 44.6]	21 (43.8) [29.5; 58.8]	36 (36.7) [27.2; 47.1]
なし	24 (48.0)	21 (43.8)	45 (45.9)
不明	11 (22.0)	6 (12.5)	17 (17.3)
Week 12と比較した ACR 70%改善率	28.2 [10.9; 45.5]	31.0 [17.0; 44.9]	29.6 [18.6; 40.7]
p値	0.001	<0.0001	<0.0001

ACR 70%改善 (Week 52)			
あり	22 (44.0) [30.0; 58.7]	18 (37.5) [24.0; 52.6]	40 (40.8) [31.0; 51.2]
なし	16 (32.0)	23 (47.9)	39 (39.8)
不明	12 (24.0)	7 (14.6)	19 (19.4)
Week 12と比較した ACR 70%改善率	50.0 [32.5; 67.5]	26.8 [13.3; 40.4]	38.0 [26.7; 49.2]
p値	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ACR 70%改善 (Week 64)			
あり	22 (44.0) [30.0; 58.7]	19 (39.6) [25.8; 54.7]	41 (41.8) [31.9; 52.2]
なし	14 (28.0)	21 (43.8)	35 (35.7)
不明	14 (28.0)	8 (16.7)	22 (22.4)
Week 12と比較した ACR 70%改善率	52.8 [34.7; 70.8]	30.0 [14.2; 45.8]	40.8 [28.6; 53.0]
p値	<0.0001	<0.0001	<0.0001

注：割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出
改善率はパート1 (移行群のみ) のベースライン値に基づく
正確なClopper-Pearson95%CIを提示
Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完し、Week 12との比較は、反復測定分析に基づく
パート1のベースライン=パート1の被験薬投与前の直近の値

パート1のベースラインに基づく Week 24、36、52 及び 64 の ACR 70%改善率 (FAS) (最終解析データ)



注：改善率はパート1のベースライン値に基づく
パート1のベースライン=パート1の被験薬投与前の直近の値

[Response 2]

FASにおいて、Week 24、36、52 及び 64 の ACR 70%改善はそれぞれ 2.8%、8.3%、11.9%及び 17.4%で、いずれも Week 64 まで継続して増加又は維持された。

パート2のベースラインに基づく Week 24、36、52 及び 64 の ACR 70%改善率 (FAS) (最終解析データ)

	パート1からの移行群			追加群 (N=11) n (%) [95%CI]	全体 (N=109) n (%) [95%CI]
	7.5 mg 本剤群 (皮下) (N=50) n (%) [95%CI]	8 mg MTX群 (経口) (N=48) n (%) [95%CI]	移行群全体 (N=98) n (%) [95%CI]		
ACR 70%改善 (Week 24)					
あり	0 [0.0; 7.1]	1 (2.1) [0.1; 11.1]	1 (1.0) [0.0; 5.6]	2 (18.2) [2.3; 51.8]	3 (2.8) [0.6; 7.8]

なし	47 (94.0)	42 (87.5)	89 (90.8)	9 (81.8)	98 (89.9)
不明	3 (6.0)	5 (10.4)	8 (8.2)	0	8 (7.3)
ACR 70%改善 (Week 36)					
あり	3 (6.0) [1.3; 16.5]	3 (6.3) [1.3; 17.2]	6 (6.1) [2.3; 12.9]	3 (27.3) [6.0; 61.0]	9 (8.3) [3.8; 15.1]
なし	36 (72.0)	39 (81.3)	75 (76.5)	8 (72.7)	83 (76.1)
不明	11 (22.0)	6 (12.5)	17 (17.3)	0	17 (15.6)
ACR 70%改善 (Week 52)					
あり	9 (18.0) [8.6; 31.4]	3 (6.3) [1.3; 17.2]	12 (12.2) [6.5; 20.4]	1 (9.1) [0.2; 41.3]	13 (11.9) [6.5; 19.5]
なし	29 (58.0)	38 (79.2)	67 (68.4)	10 (90.9)	77 (70.6)
不明	12 (24.0)	7 (14.6)	19 (19.4)	0	19 (17.4)
ACR 70%改善 (Week 64)					
あり	10 (20.0) [10.0; 33.7]	7 (14.6) [6.1; 27.8]	17 (17.3) [10.4; 26.3]	2 (18.2) [2.3; 51.8]	19 (17.4) [10.8; 25.9]
なし	26 (52.0)	33 (68.8)	59 (60.2)	8 (72.7)	67 (61.5)
不明	14 (28.0)	8 (16.7)	22 (22.4)	1 (9.1)	23 (21.1)

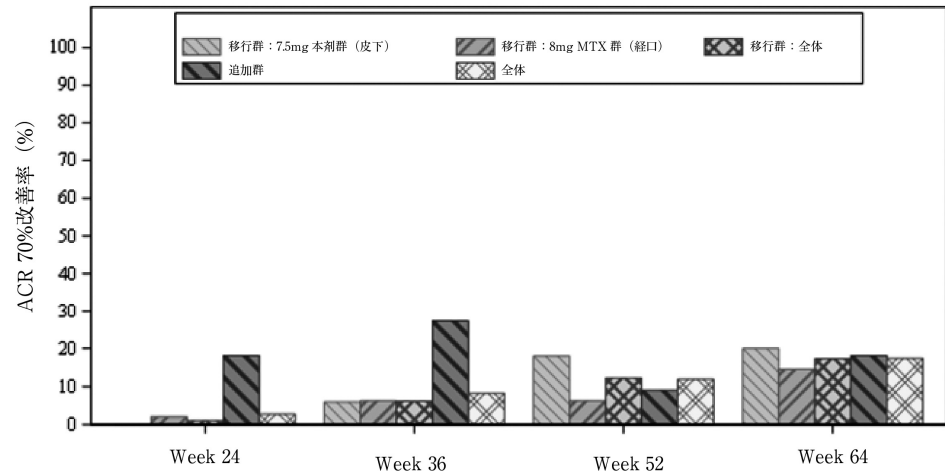
注：割合（％）は各投与群の母数を分母として算出

改善率はパート2のベースライン値に基づく

正確なClopper-Pearson95%CIを提示

パート2のベースライン=移行群はWeek 12測定値（Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完）、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

パート2のベースラインに基づくWeek 24、36、52及び64のACR 70%改善率（FAS）（最終解析データ）



改善率はパート2のベースライン値に基づく

パート2のベースライン=移行群はWeek 12測定値（Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完）、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

64週時のACR 20%、ACR 50%、ACR 70%改善率（追加された評価項目）

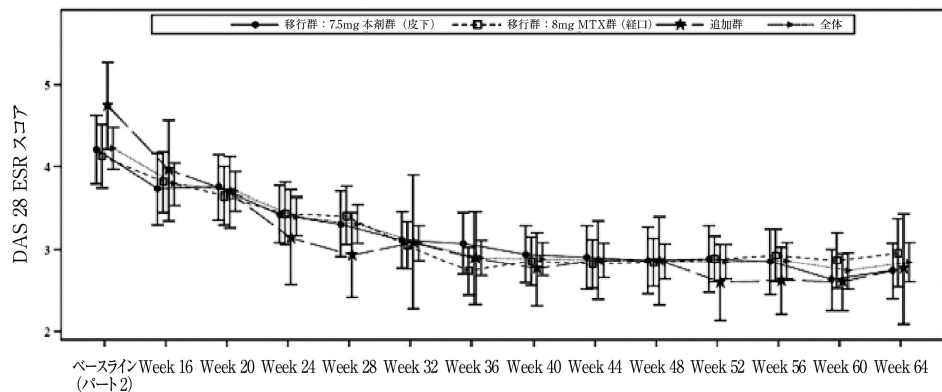
パート1のFASに含まれた7.5mg本剤群（皮下、52例）のパート1ベースライン値に基づく64週時のACR 20%、ACR 50%、ACR 70%改善率はそれぞれ59.6%（31/52例）、51.9%（27/52例）、42.3%（22/52例）であった。

DAS 28

いずれの投与群もDAS 28はパート2のベースラインからWeek 36まで低下し、暫定的データであるWeek 40以降も安定して推移し、ベースラインからWeek 64までの各評価時点に一貫してDAS 28の低下が認められた。被験者全体におけるベースラインからの変化量（平均値）はWeek 24において-0.78、Week 36において-1.27であった。

最終解析時点において、被験者全体でWeek 36までにみられたDAS 28の改善はWeek 64まで維持したことが示された。

パート2のベースラインに基づく DAS 28 の推移-平均値及び 95% CI (FAS) (最終解析データ)



改善率はパート2のベースライン値に基づく

パート2のベースライン=移行群は Week 12 測定値 (Week 12 欠測の場合、Week 12 直前の有効データで補完)、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

DAS 28 疾患活動性の状態

寛解を示した被験者の割合はいずれの投与群でもパート2のベースラインから Week 24 及び 36 まで増加し、Week 64 まで維持したことが示された。

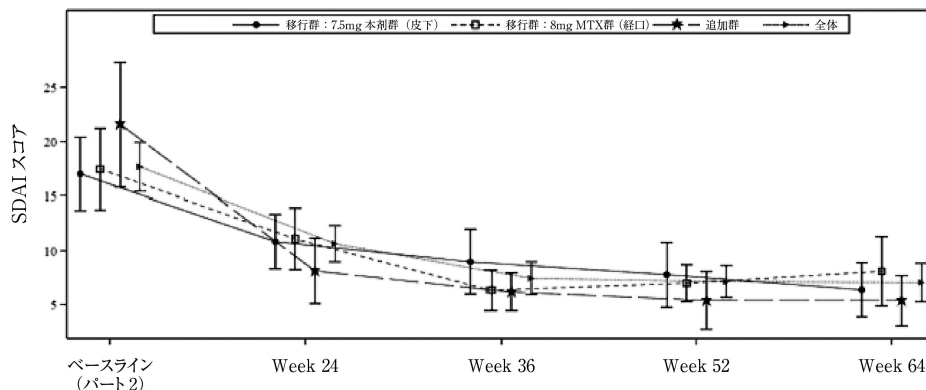
ベースライン、24、36、52、64 週時の DAS 28 疾患活動性の状態 (FAS)

		移行群			追加群 (N=11) n (%)	全体 (N=109) n (%)
		7.5 mg 本剤群 (皮下) (N=50) n (%)	8 mg MTX群 (経口) (N=48) n (%)	移行群全体 (N=98) n (%)		
ベース ライン (パート2)	寛解	10 (20.0)	7 (14.6)	17 (17.3)	0	17 (15.6)
	低疾患活動性	4 (8.0)	6 (12.5)	10 (10.2)	0	10 (9.2)
	中疾患活動性	22 (44.0)	23 (47.9)	45 (45.9)	8 (72.7)	53 (48.6)
	高疾患活動性	14 (28.0)	12 (25.0)	26 (26.5)	3 (27.3)	29 (26.6)
	データ欠損	0	0	0	0	0
24週	寛解	15 (30.0)	11 (22.9)	26 (26.5)	3 (27.3)	29 (26.6)
	低疾患活動性	6 (12.0)	8 (16.7)	14 (14.3)	1 (9.1)	15 (13.8)
	中疾患活動性	22 (44.0)	17 (35.4)	39 (39.8)	7 (63.6)	46 (42.2)
	高疾患活動性	4 (8.0)	7 (14.6)	11 (11.2)	0	11 (10.1)
	データ欠損	3 (6.0)	5 (10.4)	8 (8.2)	0	8 (7.3)
36週	寛解	17 (34.0)	20 (41.7)	37 (37.8)	3 (27.3)	40 (36.7)
	低疾患活動性	6 (12.0)	8 (16.7)	14 (14.3)	5 (45.5)	19 (17.4)
	中疾患活動性	14 (28.0)	13 (27.1)	27 (27.6)	3 (27.3)	30 (27.5)
	高疾患活動性	2 (4.0)	1 (2.1)	3 (3.1)	0	3 (2.8)
	データ欠損	11 (22.0)	6 (12.5)	17 (17.3)	0	17 (15.6)
52週	寛解	19 (38.0)	17 (35.4)	36 (36.7)	5 (45.5)	41 (37.6)
	低疾患活動性	5 (10.0)	9 (18.8)	14 (14.3)	4 (36.4)	18 (16.5)
	中疾患活動性	10 (20.0)	15 (31.3)	25 (25.5)	2 (18.2)	27 (24.8)
	高疾患活動性	4 (8.0)	0	4 (4.1)	0	4 (3.7)
	データ欠損	12 (24.0)	7 (14.6)	19 (19.4)	0	19 (17.4)
64週	寛解	17 (34.0)	16 (33.3)	33 (33.7)	3 (27.3)	36 (33.0)
	低疾患活動性	9 (18.0)	8 (16.7)	17 (17.3)	4 (36.4)	21 (19.3)
	中疾患活動性	10 (20.0)	14 (29.2)	24 (24.5)	3 (27.3)	27 (24.8)
	高疾患活動性	0	2 (4.2)	2 (2.0)	0	2 (1.8)
	データ欠損	14 (28.0)	8 (16.7)	22 (22.4)	1 (9.1)	23 (21.1)

その他の有効性評価項目

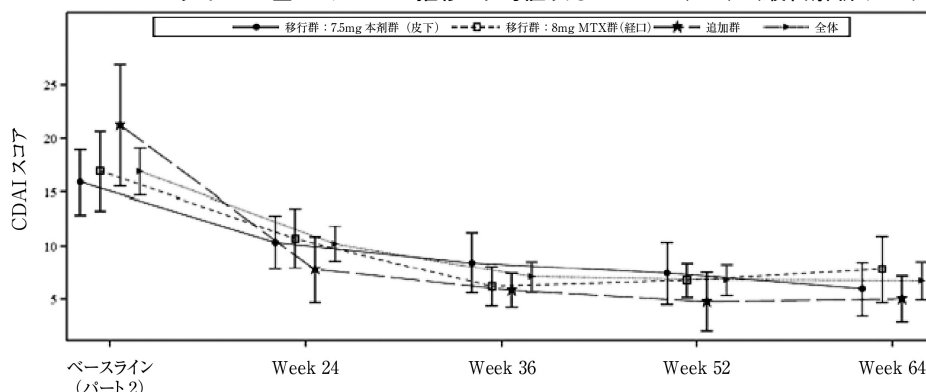
SDAI、CDAI、HAQ-DI及びCRPは、パート2のベースラインからWeek 36まで経時的に改善した後、Week 52以降も維持され、ベースラインからの低下がWeek 64まで一貫して認められた。DAS 28を用いたEULAR改善、SDAI疾患活動性の状態別被験者の割合、CDAI疾患活動性の状態別被験者の割合も同様の傾向がみられた。

パート2のベースラインに基づくSDAIの推移-平均値及び95%CI (FAS) (最終解析データ)



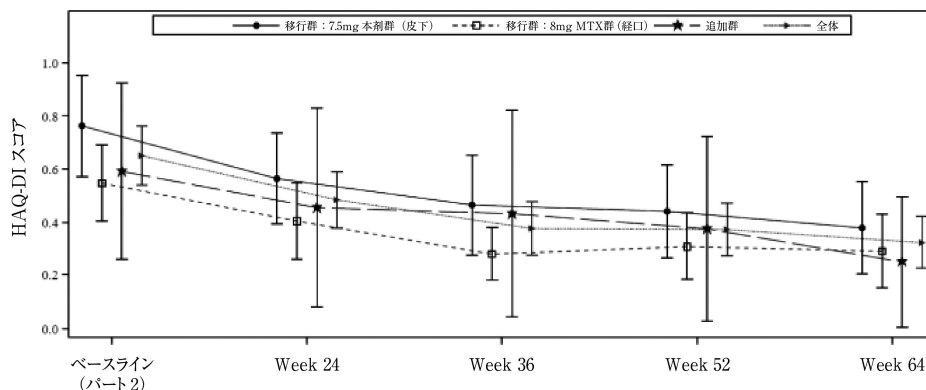
改善率はパート2のベースライン値に基づく
パート2のベースライン=移行群はWeek 12測定値 (Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完)、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

パート2のベースラインに基づくCDAIの推移-平均値及び95%CI (FAS) (最終解析データ)



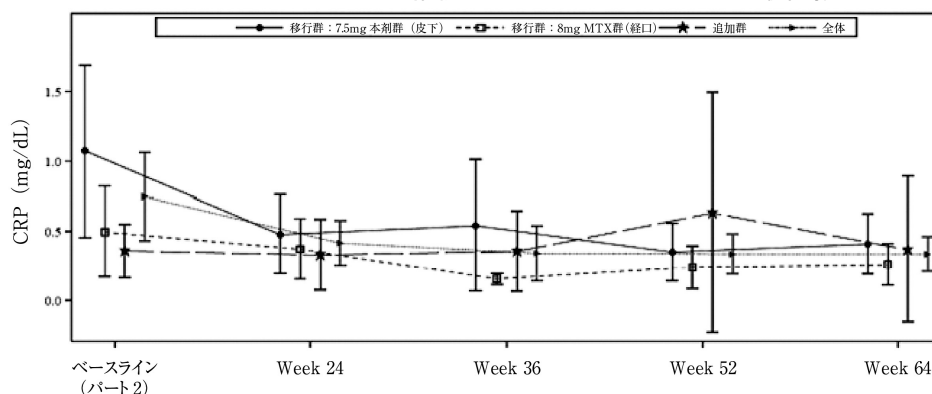
改善率はパート2のベースライン値に基づく
パート2のベースライン=移行群はWeek 12測定値 (Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完)、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

パート2のベースラインに基づくHAQ-DIの推移-平均値及び95%CI (FAS) (最終解析データ)



改善率はパート2のベースライン値に基づく
パート2のベースライン=移行群はWeek 12測定値 (Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完)、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

パート2のベースラインに基づくCRPの推移-平均値及び95%CI (FAS) (最終解析データ)



改善率はパート2のベースライン値に基づく

パート2のベースライン=移行群はWeek 12測定値 (Week 12欠測の場合、Week 12直前の有効データで補完)、追加群はパート2の被験薬投与前の直近の値

要約統計量を算出するために、 $<x$ または $\leq x$ の結果は $x/2$ として代入し、 $>x$ または $\geq x$ の結果は x として代入した

【薬物動態】

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

【安全性】

曝露状況

安全性解析対象集団での被験薬への平均曝露期間 (SD) は 320.5 (100.3) 日で、平均総投与量は 551.0 (217.4) mg であった。

本試験において、被験者の 67.0% が本剤を最高用量 15 mg まで増量した。また、12.5 mg 又は 10 mg まで増量した被験者の割合はいずれも 12.8% であった。7.5 mg のまま用量を維持した被験者の割合は 7.3% であった。

投与された最高用量 (安全性解析対象集団) (最終解析データ)

	移行群			追加群 (N=11) n (%) [95%CI]	全体 (N=109) n (%) [95%CI]
	7.5mg 本剤群 (皮下) (N=50) n (%) [95%CI]	8mg MTX 群 (経口) (N=48) n (%) [95%CI]	移行群全体 (N=98) n (%) [95%CI]		
最高用量					
7.5mg	5 (10.0)	3 (6.3)	8 (8.2)	0	8 (7.3)
10mg	6 (12.0)	8 (16.7)	14 (14.3)	0	14 (12.8)
12.5mg	7 (14.0)	5 (10.4)	12 (12.2)	2 (18.2)	14 (12.8)
15mg	32 (64.0)	32 (66.7)	64 (65.3)	9 (81.8)	73 (67.0)

注: 割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出

有害事象

安全性解析対象集団では、有害事象の発現割合は 82.6% (90/109 例) で、多くの有害事象は軽度であった [軽度: 61.5% (67/109 例)、中等度: 18.3% (20/109 例)、重度: 2.8% (3/109 例)]。

各群のいずれかで 5% 以上にみられた有害事象のうち、最も多くみられた SOC は「胃腸障害」39.4% (43/109 例)、次いで「感染症および寄生虫症」30.3% (33/109 例)、「臨床検査」26.6% (29/109 例)、「筋骨格系および結合組織障害」19.3% (21/109 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」16.5% (18/109 例)、「皮膚および皮下組織障害」12.8% (14/109 例) 及び「肝胆道系障害」12.8% (14/109 例) であった。

最も多くみられた有害事象は悪心 17 例 (7.5mg 皮下群 9 例、8mg 経口群 8 例)、次いで口内炎 14 例 (7.5mg 皮下群 5 例、8mg 経口群 9 例)、肝機能異常 11 例 (7.5mg 皮下群 5 例、8mg 経口群 4 例、追加群 2 例)、ALT 増加 10 例 (7.5mg 皮下群 5 例、8mg 経口群 5 例)、白血球数減少 9 例 (7.5mg 皮下群 4 例、8mg 経口群 5 例)、及び関節リウマチ 9 例

(7.5mg 皮下群 4 例、8mg 経口群 4 例、追加群 1 例) 等であった。
 重篤な有害事象の発現割合は 3.7% (4 例 9 件) で、いずれも入院期間の延長を要する事象であった。内訳は狭心症 3 件 (15mg 投与下)、心不全、関節炎、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症 (いずれも 15mg 投与下)、COVID-19 肺炎 (7.5mg 投与下)、裂孔性網膜剥離 (10mg 投与下) 各 1 件で、関節炎のみ因果関係ありと判定された。また COVID-19 肺炎は他の医学的に重大な事象と判定された。

被験薬の一時的な休業に至った有害事象の発現割合は 22.0% (24/109 例)、減量に至った有害事象の発現割合は 17.4% (19/109 例)、処置を要した中等度以上の副作用の発現割合は 7.3% (8/109 例) であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.5% (6/109 例) 6 件で、内訳は白血球数減少 1 件 (15mg 投与下)、肝機能障害 1 件 (12.5mg 投与下)、関節リウマチ 4 件 (15mg 投与下 2 件、12.5mg 投与下 1 件) で、白血球数減少及び肝機能障害は因果関係ありと判定された。本試験において死亡例は認められなかった。

被験薬と因果関係のある有害事象 (副作用) の発現割合は 54.1% (59/109 例) 148 件で、重篤な副作用は関節炎の 1 例であった。

多くみられた副作用は、悪心 15 例、口内炎 13 例、ALT 増加 10 例、肝機能異常、白血球数減少各 9 例等であった。

各群のいずれかで 5%以上に見られた副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)
 (最終解析データ)

器官別大分類 と 基本語	移行群			追加群 (N=11) n (%) E	全体 (N=109) n (%) E
	7.5mg 本剤群 (皮下) (N=50) n (%) E	8mg MTX群 (経口) (N=48) n (%) E	移行群全体 (N=98) n (%) E		
胃腸障害	12 (24.0) 31	16 (33.3) 23	28 (28.6) 54	1 (9.1) 1	29 (26.6) 55
悪心	8 (16.0) 10	7 (14.6) 7	15 (15.3) 17	0	15 (13.8) 17
口内炎	4 (8.0) 13	9 (18.8) 13	13 (13.3) 26	0	13 (11.9) 26
腹部不快感	1 (2.0) 1	0	1 (1.0) 1	1 (9.1) 1	2 (1.8) 2
臨床検査	10 (20.0) 20	14 (29.2) 27	24 (24.5) 47	0	24 (22.0) 47
ALT増加	5 (10.0) 5	5 (10.4) 5	10 (10.2) 10	0	10 (9.2) 10
白血球数減少	4 (8.0) 7	5 (10.4) 11	9 (9.2) 18	0	9 (8.3) 18
肝機能検査値上昇	1 (2.0) 1	3 (6.3) 3	4 (4.1) 4	0	4 (3.7) 4
感染症および 寄生虫症	5 (10.0) 6	4 (8.3) 6	9 (9.2) 12	0	9 (8.3) 12
肝胆道系障害	5 (10.0) 5	2 (4.2) 4	7 (7.1) 9	2 (18.2) 2	9 (8.3) 11
肝機能異常	5 (10.0) 5	2 (4.2) 4	7 (7.1) 9	2 (18.2) 2	9 (8.3) 11
血液および リンパ系障害	3 (6.0) 4	2 (4.2) 5	5 (5.1) 9	0	5 (4.6) 9
一般・全身障害および 投与部位の状態	3 (6.0) 5	2 (4.2) 2	5 (5.1) 7	0	5 (4.6) 7
筋骨格系および結合 組織障害	0	0	0	1 (9.1) 2	1 (0.9) 2
関節炎	0	0	0	1 (9.1) 2	1 (0.9) 2

割合 (%) は各投与群の母数を分母として算出
 MedDRA version 24.1.

注射部位における有害事象の発現割合は17.4% (19/109例) で、内訳は注射部位紅斑4例、注射部位内出血3例、注射部位そう痒感、注射部位反応各2例、注射部位出血、注射部位腫脹、感覚鈍麻各1例であり、いずれも軽度であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び身体的所見

臨床検査値、バイタルサイン及び身体的所見について、いずれの評価時点においても、パート 2 のベースライン値からの臨床的意義のある変動は認められなかった。

本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5mg 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、15mg を超えないこと。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

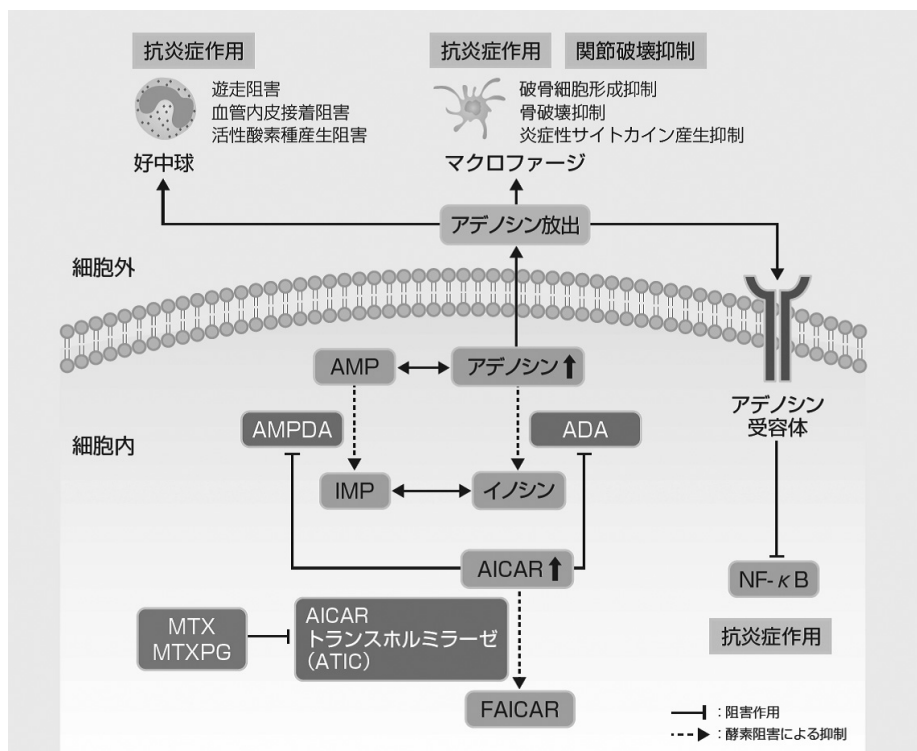
アミノプテリン、葉酸（フォリアミン）、ホリナート（ロイコボリン）

注意：関連のある化合物（葉酸、ホリナート）の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位



Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(3):145-154.を参考に作成

AMP=アデノシン一リン酸 (Adenosine monophosphate)

AMPDA=AMP デアミナーゼ (Adenosine monophosphate deaminase)

AICAR=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 (5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside)

FAICAR=5-ホルムアミドイミダゾール-4-カルボキサミドリボチド (5-Formamidoimidazole-4-carboxamide ribotide)

IMP=イノシン一リン酸 (Inosine monophosphate)

MTX=メトトレキサート (Methotrexate)

MTXPG=メトトレキサートポリグルタミン酸 (Methotrexate Polyglutamate)

NF-κB=核内因子κB (Nuclear factor-kappa B)

ADA=アデノシンデアミナーゼ (Adenosine deaminase)

2) 作用機序^{8~16)}

MTX は、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させるジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する。一方、低用量の MTX による関節リウマチ治療では、葉酸代謝拮抗作用以外にも複数の分子作用機序の存在が示唆されている^{8~11)}。

MTX 及びその主な活性代謝物であるメトトレキサートポリグルタミン酸 (MTXPG) が、プリン合成に重要な 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を阻害することにより細胞内 AICAR が増加する。増加した AICAR はアデノシン及びアデノシンーリン酸 (AMP) の主要な代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ (ADA) 及び AMP デアミナーゼ (AMPDA) を阻害する。アデノシン及び AMP の代謝阻害により、細胞外アデノシン濃度は増加する¹²⁾。アデノシンは好中球からの活性酸素種 (ROS) 産生並びに好中球の血管内皮細胞への接着及び血管外組織への遊走を抑制する¹¹⁾。マクロファージでは、アデノシンは炎症性サイトカイン産生、骨細胞形成及び骨破壊を抑制する¹¹⁾。滑膜線維芽細胞 (FLS) における MTX の NF- κ B 活性化抑制作用はアデノシン情報伝達促進作用を介していると考えられる¹³⁾。このように MTX は、アデノシン情報伝達を増強させることにより、各種免疫細胞に対して抗炎症作用を示す。

T 細胞において、MTX は DHFR を介したジヒドロビオプテリン (BH2) のテトラヒドロビオプテリン (BH4) への還元を阻害し、一酸化窒素合成酵素の脱共役により ROS の産生を増加させる¹²⁾。ROS により活性化された c-Jun N 末端キナーゼ (JNK) は、アポトーシスに対する感受性と細胞周期の進行を調節するタンパク質をコードする遺伝子発現を促進させる^{14), 15)}。また T 細胞において、MTX は DNA 依存性プロテインキナーゼ (DNA-PK) も活性化し、最終的に炎症誘発性転写因子である NF- κ B の活性化を抑制させ、抗炎症作用を示す¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ラット CIA モデルに対する MTX 皮下投与による薬理作用¹⁶⁾

Lewis ラットを用いたコラーゲン誘導関節炎 (CIA) モデルに対する MTX 皮下投与の薬理作用を検討した。

雄 Lewis ラット (6~9 週齢、体重約 150g) にブタ II 型コラーゲンを 0.05mol/L 酢酸で溶解して 2mg/mL に調製した溶液を、等量のプロイント不完全アジュバントに懸濁し、0 日後及び 7 日後に尾根部に皮内投与し感作させたのち、第 20 日に後肢腫脹を測定し、片側又は両側後肢腫脹 (paw size の増加) が 50%以上を示す CIA ラット (13 匹) を無作為に 3 群に割り付け溶媒 (生理食塩液) (4 匹)、MTX 0.3mg/kg/2days (4 匹) 又は 1.5mg/kg/2days (5 匹) を、第 21~43 日に隔日皮下投与した。

溶媒対照群において、CIA モデルに典型的な後肢腫脹の経時的変化が認められた。低用量 MTX (0.3mg/kg/2days) 投与群では、投与開始から 4 日間で後肢腫脹は明らかに抑制され、低用量 MTX 投与による CIA ラットに対する有効性が示唆された。一方、高用量 MTX (1.5mg/kg/2days) 投与群では、後肢腫脹抑制作用は認められなかった。

また、MTX 群の体重増加の程度は溶媒対照群よりも大きかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

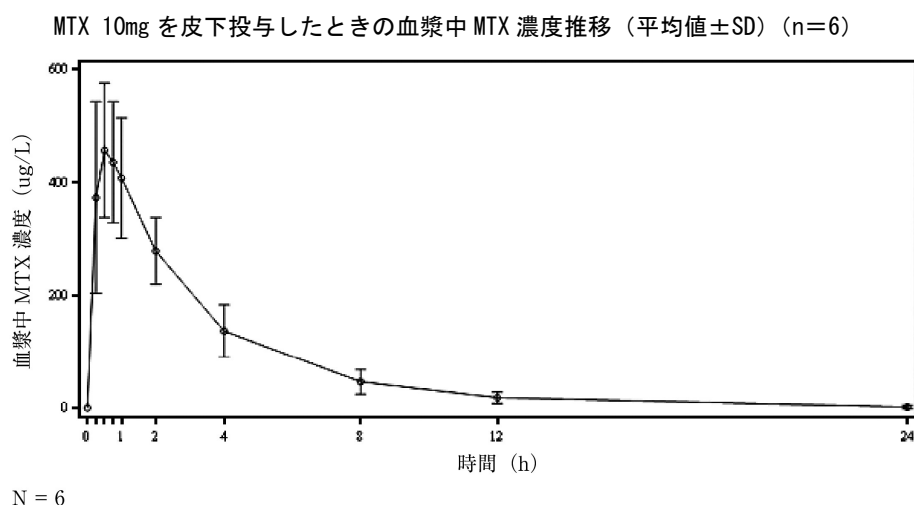
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①国内第Ⅲ相臨床試験 (MC-MTX. 17/RA 試験) ⁶⁾

日本人 RA 患者を対象とした MC-MTX.17/RA 試験において、本剤 10mg を単回皮下投与したときの血漿中 MTX 濃度は、投与 0.25 時間後から検出され、0.5 時間後に最高濃度に達し、その後速やかに低下した [消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値：2.96 時間]。



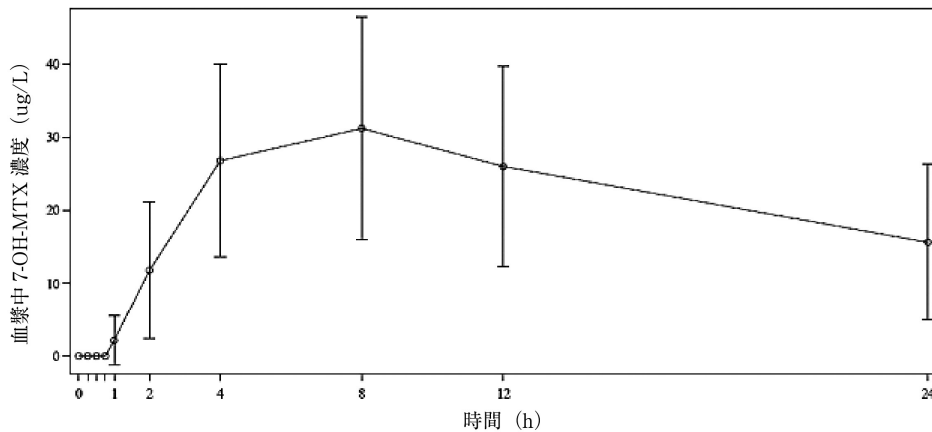
血漿中 MTX の AUC_{last} の幾何平均値 (CV%) は 1540 (26.4) $ng \cdot h/mL$ 、 C_{max} の幾何平均値 (CV%) は 468 (23.6) ng/mL 、 $t_{1/2}$ の中央値 (最小値、最大値) は 2.58 (2.14、5.23) 時間であった。 t_{max} の中央値 (最小値、最大値) は 0.500 (0.250、0.750) 時間であった。

MTX 10mg を皮下投与したときの血漿中 MTX の PK パラメータ (n=6)

	AUC_{last} (h*ng/mL)	$AUC_{inf \cdot obs}$ (h*ng/mL)	$AUC_{inf \cdot pred}$ (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_0 or $C_{predose}$ (ng/mL)	CL_{pred} (L/h)	$V_d \cdot pred$ (L)	$t_{1/2}$ (h)	λ_z (1/h)	t_{max} (h)
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
平均値 (SD)	1580 (438)	1640 (456)	1640 (455)	479 (107)	0	6.46 (1.56)	26.0 (4.78)	2.96 (1.14)	0.255 (0.0663)	-
中央値	1410	1460	1450	475	0	6.89	26.6	2.58	0.269	0.500
最小値 /最大値	1170 /2320	1210/ 2380	1200 /2380	323 /630	0/0	4.20 /8.30	20.1 /31.7	2.14 /5.23	0.132 /0.324	0.250 /0.750
CV%	27.7	27.8	27.7	22.4	-	24.2	18.4	38.5	26.0	-
幾何平均値	1540	1590	1590	468	-	6.29	25.6	-	-	-
幾何CV%	26.4	26.7	26.6	23.6	-	26.6	19.1	-	-	-

血漿中 7-OH-MTX 濃度は投与 1 時間後から検出され、投与 8 時間後まで緩やかに増加し、その後緩やかに低下した ($t_{1/2}$ の中央値：14.8 時間)。

MTX 10mg を皮下投与したときの血漿中 7-OH-MTX 濃度推移 (平均値±SD) (n=6)



N = 6

血漿中 7-OH-MTX の AUC_{last} の幾何平均値 (CV%) は 413 (106.2) ng·h/mL、 C_{max} の幾何平均値 (CV%) は 27.9 (68.8) ng/mL、 $t_{1/2}$ の中央値 (最小値、最大値) は 14.8 (10.8、18.8) 時間であった。 t_{max} の中央値 (最小値、最大値) は 5.93 (3.95、8.00) 時間であった。

MTX 10mg を皮下投与したときの血漿中 7-OH-MTX の PK パラメータ (n=6)

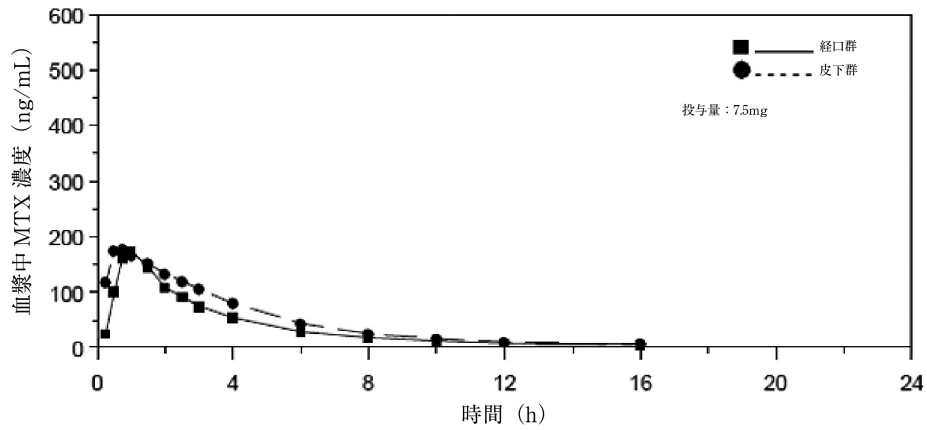
Statistic	AUC_{last} (h*ng/mL)	$AUC_{inf \cdot obs}$ (h*ng/mL)	$AUC_{inf \cdot pred}$ (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_0 or $C_{predose}$ (ng/mL)	CL_{pred} (L/h)	$V_{d \cdot pred}$ (L)	$t_{1/2}$ (h)	λ_z (1/h)	t_{max} (h)
n	6	0	0	6	6	0	0	2	2	6
平均値(SD)	514 (263)			31.8 (15.0)	0			14.8 (5.65)	0.0506 (0.0193)	-
中央値	619			36.9	0			14.8	0.0506	5.93
最小値 /最大値	79.1 /761			9.69/ 47.0	0			10.8 /18.8	0.0369 /0.0643	3.95/ 8.00
CV%	51.1			47.0	-			38.2	38.2	-
幾何平均値	413			27.9	-			-	-	-
幾何CV%	106.2			68.8	-			-	-	-

②海外第 I 相臨床試験 (MC-MTX. 14/PK 試験) <外国人データ>⁵⁾

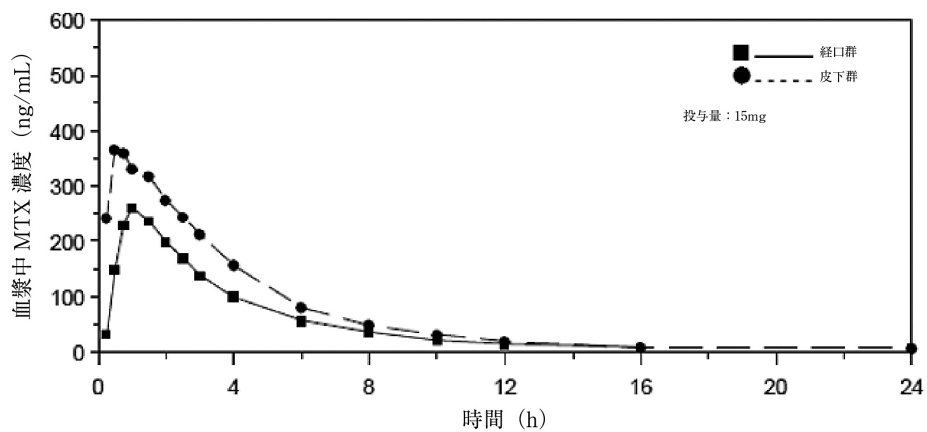
非日本人健康被験者 65 例を対象として、MTX 7.5、15、22.5 及び 30mg を単回皮下投与した際と同様量の単回経口投与時の PK を比較検討した。

いずれの製剤を投与した場合でも血漿中 MTX 濃度は投与後速やかに増加し、皮下投与で 0.75 時間以内、経口投与で 1.5 時間以内に最高濃度に達した。その後速やかに低下して、投与 48 時間後にはいずれの用量群でも検出されなかった。経口投与と比較して皮下投与では血漿中 MTX 濃度は概して高値を示した。

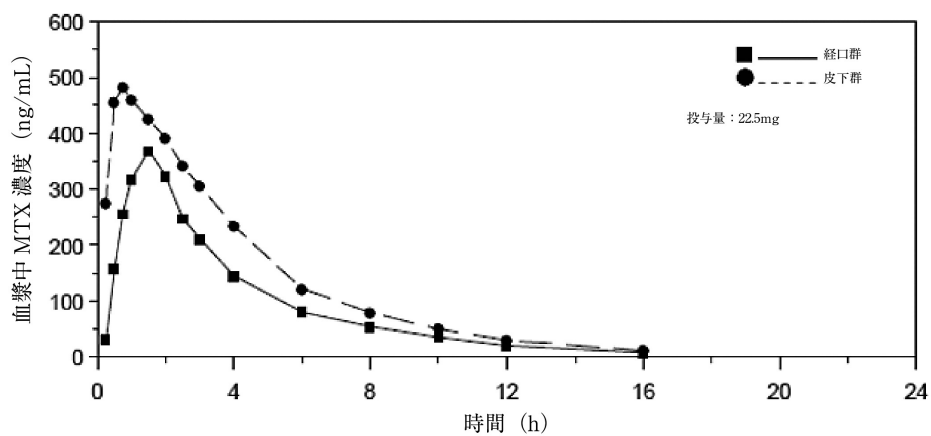
MTX 7.5mg を投与したときの血漿中 MTX 濃度推移 (ng/mL)
 (幾何平均、線形目盛) (PK 解析対象集団)



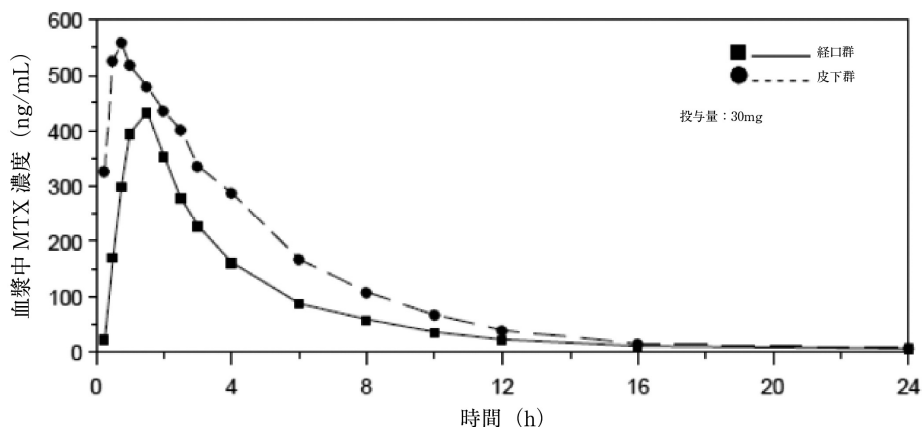
MTX 15mg を投与したときの血漿中 MTX 濃度推移 (ng/mL)
 (幾何平均、線形目盛) (PK 解析対象集団)



MTX 22.5mg を投与したときの血漿中 MTX 濃度推移 (ng/mL)
 (幾何平均、線形目盛) (PK 解析対象集団)



MTX 30mg を投与したときの血漿中 MTX 濃度推移 (ng/mL)
(幾何平均、線形目盛) (PK 解析対象集団)



AUC_{inf} 及び AUC_{last} は検討された用量群を通して経口投与と比較して皮下投与では数値的に高値を示し、C_{max} も 7.5mg 群を除き皮下投与でより高値を示した。t_{max} は経口投与と比較して皮下投与では若干早かったが、本剤の臨床用量 (7.5 及び 15mg 群) では顕著な差ではなかった。また、22.5mg を除き、C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の被験者間変動は皮下投与と比較して経口投与で顕著に高かった。両投与経路ともに、C_{max}/AUC_{0-inf} 比は 7.5mg 群を除くすべての用量群において同程度であった。見かけ上の終末相消失半減期 (t_{1/2λz}) は検討された用量を通して皮下投与と経口投与で顕著な差はみられなかった。

MTX 2.5mg 錠又は MTX 50mg/mL 製剤を 7.5、15、22.5 又は 30mg の用量で
それぞれ経口又は皮下投与したときの血漿中 MTX の PK パラメータ
(PK 解析対象集団)

	7.5mg (皮下) (N=14)	7.5mg (経口) (N=14)	15mg (皮下) (N=14)	15mg (経口) (N=14)
AUC _{last} [h·ng/mL]	786.22±77.37 (9.84)	591.15±110.43 (18.68)	1605.01±186.32 (11.61)	1113.56±286.04 (25.69)
AUC _{inf} [h·ng/mL]	819.92±80.37 (9.80)	626.00±115.11 (18.39)	1642.10±186.55 (11.36)	1163.13±298.31 (25.65)
AUC _{ext} [%]	4.11±1.21 (29.53)	5.64±1.69 (29.91)	2.28±0.79 (34.45)	4.21±2.14 (50.77)
C _{max} [ng/mL]	188.14±30.65 (16.29)	190.21±40.94 (21.53)	405.01±107.78 (26.61)	315.94±93.80 (29.69)
t _{max} [h]	0.63 (0.50-2.00)	1.00 (0.50-1.50)	0.75 (0.50-1.50)	1.00 (0.75-2.50)
t _{1/2λz} [h]	2.91±0.44 (15.29)	3.02±0.65 (21.68)	2.79±0.41 (14.60)	3.38±1.34 (39.68)
λ _z [1/h]	0.24±0.04 (15.44)	0.24±0.04 (18.55)	0.25±0.03 (13.72)	0.23±0.06 (26.79)
C _{max} /AUC _{inf} [1/h]	0.23±0.04 (18.16)	0.30±0.03 (10.43)	0.25±0.05 (21.82)	0.27±0.05 (18.08)
MRT [h]	4.17±0.55 (13.11)	4.04±0.51 (12.63)	4.05±0.69 (17.03)	4.47±1.09 (24.39)

	22.5mg (皮下) (N=14)	22.5mg (経口) (N=14)	30mg (皮下) (N=12)	30mg (経口) (N=12)
AUC _{last} [h·ng/mL]	2285.15±257.04 (11.25)	1522.55±212.88 (13.98)	2845.22±348.21 (12.24)	1796.03±619.81 (34.51)
AUC _{inf} [h·ng/mL]	2330.59±260.16 (11.16)	1557.80±211.80 (13.60)	2886.07±345.96 (11.99)	1840.59±626.95 (34.06)
AUC _{ext} [%]	1.96±0.68 (34.97)	2.30±1.26 (54.77)	1.44±0.56 (38.62)	2.69±1.57 (58.40)
C _{max} [ng/mL]	523.63±116.33 (22.22)	399.30±83.60 (20.94)	586.18±114.33 (19.50)	478.53±155.91 (32.58)
t _{max} [h]	0.75 (0.50-1.50)	1.50 (0.75-2.00)	0.75 (0.50-1.50)	1.50 (1.00-1.50)
t _{1/2λz} [h]	2.73±0.23 (8.55)	2.80±0.38 (13.47)	3.03±0.71 (23.48)	2.95±0.68 (22.95)
λ _z [1/h]	0.26±0.02 (8.39)	0.25±0.03 (11.40)	0.24±0.05 (21.70)	0.24±0.04 (18.38)
C _{max} /AUC _{inf} [1/h]	0.23±0.05 (20.23)	0.25±0.03 (10.95)	0.21±0.05 (22.15)	0.26±0.03 (11.60)
MRT [h]	4.19±0.46 (10.87)	4.30±0.33 (7.59)	4.62±0.91 (19.67)	4.29±0.49 (11.43)

注：平均値 (SD) [t_{max}は中央値 (範囲) で示される]

注：本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはメトトレキサートとして7.5mg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、15mgを超えないこと。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

外因性要因がPKに及ぼす影響は検討していないが、本剤は国内で既に販売されているMTX経口剤と同様の臨床的位置付けを目指しており、国内第Ⅲ相試験 (MC-MTX.17/RA 試験) において本剤7.5mgとMTX経口剤8mgで有効性及び安全性の類似性が確認されていることを踏まえると、薬物相互作用に関してMTX経口剤と同様の注意喚起が必要であると考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス⁶⁾

日本人RA患者6例に本剤10mgを単回皮下投与した時のCL (平均値±SD) は6.46±1.56L/hであった。

(5) 分布容積⁶⁾

日本人RA患者6例に本剤10mgを単回皮下投与した時のV_{d-pred} (平均値±SD) は26.0±4.78であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 吸収⁶⁾

日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）において、本剤 10mg を単回皮下投与したときの血漿中 MTX 濃度は、投与 0.5 時間後に最高濃度に達し、その後速やかに低下した [消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値：2.96 時間]。

血漿中 7-OH-MTX 濃度は投与 1 時間後から検出され、投与 8 時間後まで緩やかに増加し、その後緩やかに低下した ($t_{1/2}$ の平均値：14.8 時間)。

(2) バイオアベイラビリティ

①海外第 I 相臨床試験（MC-MTX. 14/PK 試験）＜外国人データ＞⁵⁾

非日本人健康被験者 65 例を対象として、MTX 7.5、15、22.5 及び 30mg を単回皮下投与し、同様量の単回経口投与時との相対的 BA を検討した。

AUC_{last} の比（相対的 BA）は用量の増加に伴い増加する傾向を示し、7.5、15、22.5 及び 30mg 群でそれぞれ 135.00%、148.59%、150.57% 及び 168.19% であった。一方で、C_{max} の比は 7.5、15、22.5 及び 30mg 群でそれぞれ 100.12%、129.39%、130.91% 及び 128.00% であり、用量依存的な増加はみられなかった。

MTX 7.5、15、22.5 又は 30mg の用量でそれぞれ経口又は皮下投与したときの
血漿中 MTX の PK パラメータ比の点推定値及び 90%信頼区間（PK 解析対象集団）

パラメータ	用量 (mg)	皮下投与 幾何平均値 (CV)	経口投与 幾何平均値 (CV)	幾何平均の比 皮下/経口 [%]	90%CI [%]
AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	7.5	782.73 (9.78)	579.79 (21.79)	135.00	123.04-148.13
	15	1594.84 (11.79)	1073.32 (30.26)	148.59	132.31-166.87
	22.5	2272.55 (10.80)	1509.34 (13.64)	150.57	142.13-159.50
	30	2824.72 (12.79)	1679.47 (42.27)	168.19	137.85-205.21
AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	7.5	816.31 (9.75)	614.54 (21.11)	132.83	121.73-144.95
	15	1632.11 (11.56)	1120.75 (30.47)	145.63	130.06-163.06
	22.5	2317.95 (10.70)	1544.96 (13.31)	150.03	141.81-158.74
	30	2866.00 (12.58)	1726.10 (41.05)	166.04	136.62-201.80
C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	7.5	185.99 (15.55)	185.77 (23.43)	100.12	91.13-109.99
	15	392.00 (27.06)	302.96 (31.25)	129.39	115.44-145.02
	22.5	512.71 (21.16)	391.64 (20.46)	130.91	113.78-150.63
	30	576.26 (19.43)	450.20 (40.31)	128.00	102.70-159.53

皮下群＝MTX 50mg/mL溶液を0.15、0.3、0.45、0.6mL投与（それぞれMTXとして7.5、15、22.5、30mg [被験薬]）

経口群＝MTX錠剤2.5mg（それぞれMTXとして7.5、15、22.5、30mg分、[対照群]）。

被験者数：7.5、15、22.5mg群でn=14、30mg群でn=12

注：本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはメトトレキサートとして 7.5mg 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、15mg を超えないこと。」である。

5. 分布

該当資料なし

<参考> 17), 18)

マウス (^{14}C -MTX) 及びラット (^3H -MTX) を用いた単回静脈内投与において、 ^{14}C -MTX 又は ^3H -MTX 単回静脈内投与後の放射能は全身に広く分布し、肝臓、小腸及び腎臓などの MTX の消失に係る組織で比較的高濃度を示した。いずれの試験においても大半の組織で投与 1 又は 3 時間後に放射能は最高値に達し、その後経時的に消失した。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> 19)

ラット及びサルで胎盤移行性が認められた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> 20)

分娩 1 ヶ月後の絨毛性腫瘍患者で MTX 経口投与後の乳汁中に MTX が検出されたことが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

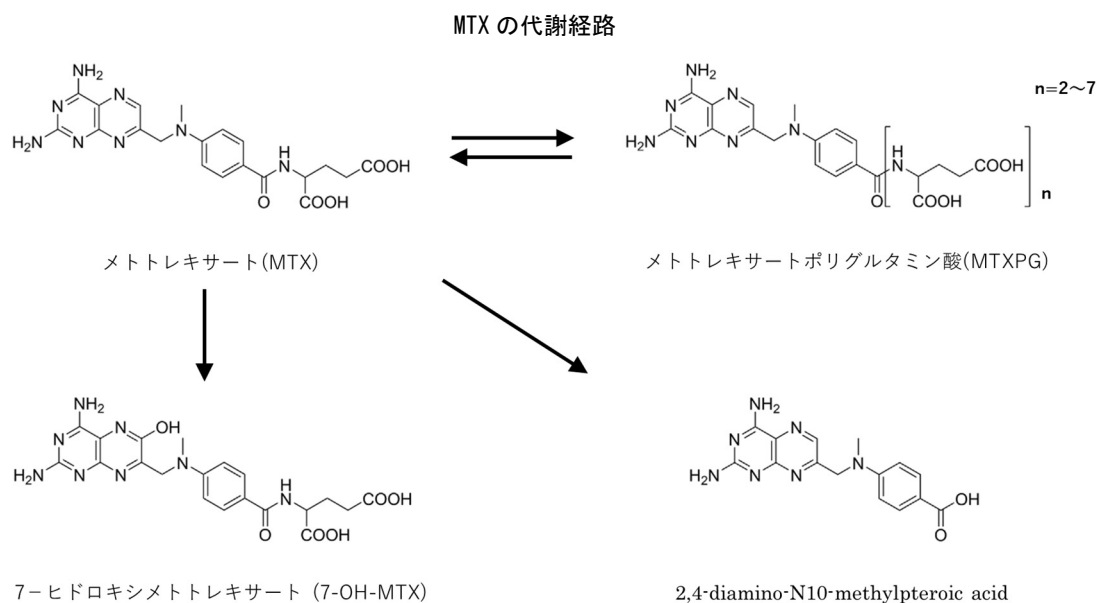
<参考> 21), 22)

マウス (^{14}C -MTX) 及びラット (^3H -MTX) を用いた単回静脈内投与において、MTX のタンパク結合については、ヒト血清タンパク結合率は広い濃度範囲 (0.1~1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で同程度の値 (約 50%) を示し、動物と比較して顕著な種差は認めなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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²³⁾。MTX の代謝物として肝アルデヒドオキシダーゼによって生成される 7-OH-MTX²⁴⁾ と、消化管内での腸内微生物によって生成される 2,4-diamino-N10-methylpteroic acid が明らかになっている²⁵⁾。7-OH-MTX の薬理活性（ジドロ葉酸還元酵素阻害作用）は MTX のおよそ 1/10 である²⁶⁾。また、7-OH-MTX のヒト血清アルブミンに対する結合率は 90% 超だが、MTX のタンパク結合率に影響を及ぼさない²⁶⁾。2,4-diamino-N10-methylpteroic acid はヒト血漿及び尿中ではほとんど検出されない。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物として MTXPG の他に、MTX の代謝物として肝アルデヒドオキシダーゼによって生成される 7-OH-MTX と、消化管内での腸内微生物によって生成される 2,4-diamino-N10-methylpteroic acid が明らかになっている。

7-OH-MTX の薬理活性（ジドロ葉酸還元酵素阻害作用）は MTX のおよそ 1/10 である。

7. 排泄

MTX は投与経路に関係なく主に未変化体として尿中に排泄されると考えられる²⁷⁾。

MTX 経口投与時の尿及び糞中排泄率がそれぞれ 69.5%及び 8%であること²⁸⁾、吸収された後の全身循環系での MTX の PK は皮下投与と経口投与で同様であることを踏まえると、皮下投与時の主排泄経路は尿中であると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考>

トランスポーターとの相互作用については、MTX は P 糖タンパク質 (P-gp)、breast cancer resistance protein (BCRP)、organic anion transporting polypeptide (OATP)、organic anion transporter (OAT)、organic cation transporter (OCT) 及び multidrug and toxin extrusion (MATE) といったトランスポーターの基質/阻害剤となる可能性が報告されているが、親和性や阻害作用は概して弱い。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与において、感染症、肺障害、血液障害等の重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と適応疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。
- 1.2 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、原則として、呼吸器に精通した医師と連携して使用すること。
- 1.3 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで投与を開始すること。
- 1.4 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者に十分理解させ、下記の症状が認められた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。
発熱、咳嗽・呼吸困難等の呼吸器症状、口内炎、倦怠感 [8.4、8.6、8.7 参照]
- 1.5 使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- 1.6 腎機能が低下している場合には副作用が強くあらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。

(解説)

MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）及び CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えた。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させるおそれがある。]
- 2.4 慢性肝疾患のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.5 腎障害のある患者 [9.2 参照]
- 2.6 胸水、腹水等のある患者 [胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されることがある。]
- 2.7 活動性結核の患者

(解説)

MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）及び CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えた。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は 1 週間のうちの特定の日に投与するので、患者に対して誤用、過量投与を防止するための十分な投与指導を行うこと。
- 8.2 尿量、排尿回数をチェックし、排尿が少ないと判断したときは、点滴又は経口により水分を補給し排尿を促すこと。
- 8.3 骨髄抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、本剤投与開始前及び投与中、4 週間ごとに臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。
[11.1.2、11.1.5、11.1.6 参照]
- 8.4 本剤投与開始前に胸部 X 線等の検査で肺疾患の有無を確認し、さらに必要に応じて胸部 CT 検査等を行い、投与の可否を慎重に判断すること。[1.4、9.1.4 参照]
- 8.5 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - ・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。[9.1.2 参照]
- 8.6 出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。[1.4、11.1.9 参照]
- 8.7 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。[1.4、11.1.3 参照]
- 8.8 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。
- 8.9 投与が長期間にわたると肝組織の線維化・硬変があらわれるおそれがある。
- 8.10 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
[15.1.1 参照]
- 8.11 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。
- 8.12 本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3、11.1.5 参照]
- 8.13 副作用の予防対策については、最新の学会ガイドラインも参考にすること。
- 8.14 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による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る可能性がある場合には、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など適切な処置を行うこと。シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。
- 8.15 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。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との報告がある。

(解説)

8.1～8.13、15 MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、国内臨床試験（MCMTX.17/RA 試験）及び

CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

- 8.14 国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）の増量継続試験では、ほとんどの被験者がトレーニング後に医師の監督のもとでの自己投与は可能であった。このため、医師が適切と判断した患者は自己投与ができるよう、自己投与が可能な類薬の添付文書に基づいて設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

[11.1.3 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

定期的に胸部 X 線検査等を行い、結核症状の発現に十分に注意すること。本剤は結核を活性化させるおそれがある。[8.5 参照]

9.1.3 B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者

B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型又は C 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後に B 型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。[8.12、11.1.5 参照]

9.1.4 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害又はその既往歴のある患者

症状が再燃又は増悪するおそれがある。[8.4、11.1.7 参照]

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

9.1.6 アルコール常飲者

肝障害を増悪させるおそれがある。

(解説)

9.1.1～9.1.6 国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）では対象集団から除外しており、MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.5 参照]

(解説)

国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）では対象集団から除外しており、MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 慢性肝疾患のある患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4 参照]

(解説)

国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）では対象集団から除外しており、MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は妊娠を避けるよう注意を与えること。男性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも3ヵ月間はパートナーの妊娠を避けるよう注意を与えること。

9.4.2 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。

(解説)

国内臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験) では対象集団から除外しており、MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験 (マウス、ラット及びウサギ) で胎児死亡及び催奇形作用が報告されている。[2.1 参照]

(解説)

国内臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験) では対象集団から除外しており、MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。母乳中への移行が報告されている。

(解説)

分娩後の絨毛癌患者に MTX 22.5mg を経口投与後、2 時間間隔で採取した血清と母乳中の MTX 濃度を測定した結果、母乳中の MTX 濃度の最大値は母体血清中の最大値の約 3% で、乳汁対血清濃度比の最大は投与 10 時間後の 0.08 : 1 であったことが報告されている (Johns ら, 1972)。このため、本剤を皮下投与した場合も乳汁から哺乳児への影響が想定され、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A) について」QA38 を踏まえ、「授乳を避けさせること」が妥当であると考えた。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験) では対象集団から除外しているため設定した。なお、CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら用量に留意して慎重に投与すること。腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすい。また、免疫機能低下の影響を受けやすいため、重篤な感染症があらわれやすい。

(解説)

MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、国内臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験) において、有害事象、副

作用及び被験薬の一時的休薬に至った有害事象の発現頻度は、65 歳未満より 65 歳以上の患者で高い傾向を示した。
 なお、本剤の CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸等の非ステロイド性 抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリ メトプリム	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン（ペペラシリンナト リウム等） プロベネシド	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
シプロフロキサシン	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。
レフルノミド	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
プロトンポンプ阻害剤 （オメプラゾール、ラベプラ ゾール、ランソプラゾール等）	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。
ポルフィマーナトリウム	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。

(解説)

効能・効果を関節リウマチとする MTX 製剤と共通の注意事項であり、MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。
 なお、CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。骨髄抑制、肝機能障害、粘膜・消化管障害等の細胞毒性に起因する副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（冷感、呼吸困難、血圧低下等）があらわれることがある。

11.1.2 骨髄抑制（5%以上）

汎血球減少、無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある）、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.3 感染症（0.1～5%未満）

呼吸不全にいたるような肺炎（ニューモシステイス肺炎等を含む）、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7、9.1.1 参照]

11.1.4 結核（頻度不明）

11.1.5 劇症肝炎、肝不全（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがある。[8.3、8.12、9.1.3 参照]

11.1.6 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれも頻度不明）

急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.7 間質性肺炎、肺線維症、胸水（いずれも頻度不明）

間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、投与開始後は観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査、血液ガス検査、血中 KL-6 測定等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともにニューモシステイス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.4 参照]

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 出血性腸炎、壊死性腸炎（いずれも頻度不明）

出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがある。激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6 参照]

11.1.10 膵炎（頻度不明）

11.1.11 骨粗鬆症（頻度不明）

骨塩量減少等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.12 脳症（白質脳症を含む）（頻度不明）

11.1.13 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

MTX 経口剤の添付文書に基づき設定した。国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）において発現した副作用は、試験結果に基づいて頻度を記載した。なお、CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、そう痒、発熱、蕁麻疹
血液	白血球数減少	好中球数減少、貧血、骨髓抑制	好酸球増多、出血、低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹
肝臓	肝機能障害 (ALT、AST、ALPの上昇等)		LDHの上昇、黄疸、脂肪肝
腎臓		クレアチニンの上昇	BUN上昇、血尿、蛋白尿
消化器	悪心、口内炎	嘔吐、舌炎、腹部不快感、口角口唇炎、舌痛、口唇びらん、口腔粘膜びらん、口腔咽頭痛、咽頭炎、上咽頭炎、歯肉炎、食道カンジダ症、歯膿瘍、歯肉痛、口腔ヘルペス	腹痛、下痢、食欲不振、口唇腫脹、消化管潰瘍・出血、メラナ、イレウス
皮膚		紅斑、注射部位そう痒感、爪線状隆起、蜂巣炎、注射部位紅斑、単純ヘルペス	脱毛、皮下斑状出血、皮膚潰瘍、光線過敏症、色素沈着、色素脱出、ざ瘡、結節、乾癬病変局面の有痛性びらん
精神神経系		めまい	頭痛、意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常、項部緊張、背部痛、錯感覚
呼吸器		気管支炎、副鼻腔炎	咳嗽、呼吸困難
生殖器			無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		倦怠感、胸痛、疲労、関節炎、足部白癬	動悸、胸部圧迫感、低蛋白血症、血清アルブミン減少、浮腫、膀胱炎、結膜炎、関節痛、耳下腺炎、悪寒

(解説)

MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。国内臨床試験 (MC-MTX.17/RA 試験) において発現した副作用は、試験結果に基づいて事象及び頻度を記載した。(最終解析データ)。

◆副作用頻度一覧表等

国内第Ⅲ相臨床試験 (MC-MTX. 17/RA 試験) <パート1+パート2 安全性併合データ>⁶⁾

メトトレキサート未治療の活動性 RA 患者を対象として、12 週間の本剤皮下投与の安全性及び有効性を MTX 経口投与と比較するパート1、及びそれに続く本剤の 52 週間の長期安全性を評価するパート2での、本剤の皮下投与下において発現した有害事象を投与量別に示す。

全体では、有害事象の発現割合は 83.8% (93/111 例) で、内訳は、7.5mg 投与下で 63.1% (41/65 例)、10mg 投与下で 36.0% (36/100 例)、12.5mg 投与下で 41.4% (36/87 例) 及び 15 mg 投与下で 74.0% (54/73 例) であった。

また、全体で 5%以上に認められた有害事象は悪心 16.2% (18/111 例)、口内炎 14.4% (16/111 例)、関節リウマチ 11.7% (13/111 例)、上咽頭炎 10.8% (12/111 例)、ALT 増加、肝機能異常各 9.9% (11/111 例) 白血球数減少 8.1% (9/111 例)、上腹部痛、高血圧各 5.4% (6/111 例) 等であった。

有害事象の重症度は、軽度 57.7% (64/111 例) 264 件、中等度 18.0% (20/111 例) 32 件、重度 2.7% (3/111 例) 4 件であり、重度の有害事象の内訳は 10 mg 投与下で裂孔原性網膜剥離 1 件、15 mg 投与下で関節炎、僧帽弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全症が各 1 件であった。

被験薬との因果関係がある有害事象（副作用）の発現割合は、55.9%（62/111例）で、その内訳は、7.5mg投与下で35.4%（23/65例）、10mg投与下で17.0%（17/100例）、12.5mg投与下で24.1%（21/87例）及び15mg投与下で45.2%（33/73例）であった。5%以上にみられた副作用は悪心16例、口内炎15例、ALT増加11例、白血球数減少、肝機能異常各9例等であった。

投与中止に至った副作用、死亡は報告されなかった。

投与量別副作用の発現状況（併合解析、安全性解析対象集団）

	7.5mg (N=65) n (%) E	10mg (N=100) n (%) E	12.5mg (N=87) n (%) E	15mg (N=73) n (%) E	全体 (N=111) n (%) E
副作用	23 (35.4) 43	17 (17.0) 32	21 (24.1) 34	33 (45.2) 55	62 (55.9) 164
胃腸障害	7 (10.8) 17	9 (9.0) 14	12 (13.8) 15	10 (13.7) 14	31 (27.9) 60
悪心	3 (4.6) 3	4 (4.0) 4	6 (6.9) 6	5 (6.8) 6	16 (14.4) 19
口内炎	4 (6.2) 9	5 (5.0) 10	5 (5.7) 6	4 (5.5) 4	15 (13.5) 29
腹部不快感	0	0	1 (1.1) 1	1 (1.4) 1	2 (1.8) 2
口角口唇炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (1.4) 1	2 (1.8) 2
歯肉痛	1 (1.5) 3	0	0	0	1 (0.9) 3
舌炎	0	0	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 1
舌痛	1 (1.5) 1	0	0	0	1 (0.9) 1
口唇びらん	0	0	1 (1.1) 1	0	1 (0.9) 1
口腔粘膜びらん	0	0	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 1
嘔吐	1 (1.5) 1	0	0	0	1 (0.9) 1
臨床検査	6 (9.2) 10	6 (6.0) 14	7 (8.0) 8	14 (19.2) 19	25 (22.5) 51
ALT増加	2 (3.1) 2	2 (2.0) 2	3 (3.4) 3	4 (5.5) 4	11 (9.9) 11
白血球数減少	2 (3.1) 5	4 (4.0) 6	1 (1.1) 2	5 (6.8) 5	9 (8.1) 18
AST増加	1 (1.5) 1	1 (1.0) 1	0	2 (2.7) 2	4 (3.6) 4
肝機能検査値上昇	0	0	2 (2.3) 2	2 (2.7) 2	4 (3.6) 4
好中球数減少	1 (1.5) 1	1 (1.0) 4	1 (1.1) 1	2 (2.7) 2	4 (3.6) 8
ALP増加	0	0	0	2 (2.7) 2	2 (1.8) 2
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 1
肝機能検査異常	1 (1.5) 1	1 (1.0) 1	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 3
感染症及び寄生虫症	5 (7.7) 7	0	3 (3.4) 4	5 (6.8) 5	12 (10.8) 16
単純ヘルペス	1 (1.5) 1	0	0	2 (2.7) 2	3 (2.7) 3
咽頭炎	2 (3.1) 2	0	1 (1.1) 1	0	3 (2.7) 3
上咽頭炎	2 (3.1) 2	0	0	0	2 (1.8) 2
気管支炎	0	0	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 1
蜂巣炎	0	0	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 1
歯肉炎	0	0	1 (1.1) 1	0	1 (0.9) 1
食道カンジダ症	0	0	1 (1.1) 1	0	1 (0.9) 1
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.1) 1	0	1 (0.9) 1
副鼻腔炎	1 (1.5) 1	0	0	0	1 (0.9) 1
足部白癬	0	0	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 1
歯周膿瘍	1 (1.5) 1	0	0	0	1 (0.9) 1
肝・胆道系障害	1 (1.5) 1	2 (2.0) 2	1 (1.1) 1	6 (8.2) 7	9 (8.1) 11
肝機能異常	1 (1.5) 1	2 (2.0) 2	1 (1.1) 1	6 (8.2) 7	9 (8.1) 11

一般・全身障害及び 投与部位の状態	2 (3.1) 2	0	2 (2.3) 2	2 (2.7) 4	6 (5.4) 8
注射部位そう痒感	1 (1.5) 1	0	0	1 (1.4) 1	2 (1.8) 2
胸痛	0	0	1 (1.1) 1	0	1 (0.9) 1
疲労	1 (1.5) 1	0	0	0	1 (0.9) 1
注射部位紅斑	0	0	0	1 (1.4) 3	1 (0.9) 3
倦怠感	0	0	1 (1.1) 1	0	1 (0.9) 1
血液及びリンパ系障害	1 (1.5) 4	2 (2.0) 2	1 (1.1) 1	2 (2.7) 2	5 (4.5) 9
貧血	0	0	1 (1.1) 1	1 (1.4) 1	2 (1.8) 2
白血球減少症	1 (1.5) 4	1 (1.0) 1	0	0	2 (1.8) 5
骨髄抑制	0	1 (1.0) 1	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 2
皮膚及び皮下組織障害	2 (3.1) 2	0	0	1 (1.4) 1	3 (2.7) 3
紅斑	1 (1.5) 1	0	0	1 (1.4) 1	2 (1.8) 2
爪線状隆起	1 (1.5) 1	0	0	0	1 (0.9) 1
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	0	1 (1.4) 2	1 (0.9) 2
関節炎	0	0	0	1 (1.4) 2	1 (0.9) 2
神経系障害	0	0	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 1
浮動性めまい	0	0	0	1 (1.4) 1	1 (0.9) 1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0	1 (1.1) 3	0	1 (0.9) 3
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.1) 3	0	1 (0.9) 3

MedDRA version 24.1.

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリメトプリム（スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤）を併用した場合、2 水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase : DHFR）を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意すること。

（解説）

MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国で週間総用量が 20mg を超えると重篤な副作用、特に骨髄抑制の発生率等が有意に上昇するという報告がある。過量投与時に報告された主な症状は血液障害及び消化管障害であった。また、重篤な副作用を発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されている。

13.2 処置

過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与するとともに、本剤の排泄を促進するために水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。本剤とホリナートカルシウムの投与間隔が長いほど、ホリナートカルシウムの効果が低下することがある。

（解説）

MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）及び CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えた。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。注射部位は毎回異なる部位（対側など）に行うこと。
- 14.1.2 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。
- 14.1.3 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）には注射しないこと。

（解説）

本剤はそのまま単回皮下投与するプレフィルドシリンジ製剤であり、国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）では、大腿上部、腹部（臍周囲を除く）又は上腕部を選び皮下投与され、自己投与においても忍容性がみられた。このため、本剤と同様に関節リウマチの適応で（自己）皮下投与される製剤の添付文書に基づいて設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤の投与中に発現したリンパ増殖性疾患の中には、本剤投与中止により消退したとの報告もある。
[8.10 参照]
- 15.1.2 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。

（解説）

MTX 経口剤の添付文書に基づいて設定した。なお、国内臨床試験（MC-MTX.17/RA 試験）及び CCDS からは追加で注意喚起すべき事項はないと考えられた。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
- (4) がん原性試験
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験
該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）に基づいて、MTX 二量体の変異原性評価を実施した。評価は知識ベースの(Q)SAR である Derek Nexus（Derek KB 2022 1.0 ver, Lhasa 社）及び各種毒性試験やヒト副作用データに基づいて統計的に毒性を予測する Leadscope Model Applier（Version 3.1.0, Leadscope 社）を用いた。以下、その要約を記す。

Leadscope Model Applier を用いて、*in vitro* 及び *in vivo* 染色体異常誘発能（clastogenicity）と遺伝子変異モデルに含まれる 17 の個別エンドポイントの評価を行った。その結果、MTX は 17 のエンドポイントのうち、陽性 7、陰性 5、モデル対象外 5 であったのに対し MTX 二量体では陽性 3、陰性 9、モデル対象外 5 であった。MTX の結果は、既に知られている遺伝毒性プロファイルを正確に反映していた。MTX 二量体では MTX よりも陽性判定が少なく、MTX とは異なる特徴的な陽性判定はなかった。

Derek Nexus を用いて評価したエンドポイントは、細菌、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル、ヒトでの遺伝子毒性（変異原性及び染色体損傷を含む）、発がん性、その他（神経毒性、臓器毒性、生殖毒性、呼吸器感作、皮膚感作）などとした。

Derek Nexus 解析において、MTX 二量体は発がん性、染色体損傷、遺伝毒性又は変異原性について、ヒト関連のアラートは検出されなかった。*In vitro* 細菌変異原性のアラートはなく、解析において誤分類又は未分類となる構造要素がなかったことを加味すると、MTX 二量体は *in vitro* 細菌変異原性に対して不活性であると考えられた。

MTX 及び MTX 二量体において、Alert 260 (Alkylaryl or bisaryl carboxylic acid or precursor) が検出された。これはペルオキシソーム増殖反応の誘導に関するアラートであり、発がん性と関連する。ラット及びマウスではペルオキシソーム増殖因子に対する感受性が高いのに対して、モルモットやヒトなどの他種では感受性が低く、ラット及びマウスでの毒性量に対してほとんど影響しないことが知られている²⁹⁾。

また、MTX 二量体のみで、皮膚感作のアラート (Alert 426) が検出された。これは MTX 二量体のメチレン架橋二量体が分離する際にホルムアルデヒドが放出される可能性があり、そのホルムアルデヒドに対するアラートであった。本剤の週 1 回の最大投与量 15mg、MTX 二量体の最大含有量 0.25% から算出される患者の MTX 二量体最大曝露量は 0.0375mg (15mg×0.25%) と算出できる。一方、MTX 二量体に対するホルムアルデヒドの割合は 3.26% (MTX 二量体平均分子量 : 920.89Da ; ホルムアルデヒド分子量 : 30.026Da) である。したがって、MTX 二量体に起因するホルムアルデヒドの患者への最大曝露は、週 1 回 1 人あたり 0.0012mg (0.0375mg×3.26%) と計算される。この最大曝露量は、ICH M7 の補遺である Addendum to M7(R2) (2021 年 10 月 6 日ドラフト版)^{注)} で提案されているホルムアルデヒドの PDE 値である 1 人及び 1 日あたり 10mg をはるかに下回っており、ホルムアルデヒドへの曝露に起因する悪影響は予想されない。

原薬 MTX は細菌での変異原性に対して陰性とみなすことができることから原薬 MTX の変異原性は否定される。

MTX 二量体の Derek Nexus 評価において、発がん性、染色体損傷、遺伝毒性又は変異原性におけるヒト関連のアラートは検出されなかった。今回実施した(Q)SAR にて、唯一 MTX では検出されないホルムアルデヒド放出に関するアラートが MTX 二量体で発出されたが、想定されるホルムアルデヒド最大曝露量は ICH M7 の補遺である Addendum to M7(R2) (2021 年 10 月 6 日ドラフト版)²⁰⁾ における PDE 値をはるかに下回っていた。それ以外に MTX のリスクを超える特定の毒性学的リスクを MTX 二量体は有していなく、MTX と同様に MTX 二量体の変異原性は否定することができる。

注) M7(R2) Addendum: Application of the Principles of the ICH M7 Guideline to Calculation of Compound-Specific Acceptable Intakes. Draft version Endorsed on 6 October 2021.

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：メトジェクト®皮下注 7.5mg シリンジ 0.15mL
メトジェクト®皮下注 10mg シリンジ 0.20mL
メトジェクト®皮下注 12.5mg シリンジ 0.25mL
メトジェクト®皮下注 15mg シリンジ 0.30mL
劇薬
処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：メトトレキサート
劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年間

3. 包装状態での貯法

凍結を避け 25℃以下

4. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有

6. 同一成分・同効薬

同一成分：

メソトレキサート錠 2.5mg、リウマトレックスカプセル 2mg、注射用メソトレキサート 5mg・50mg、メソトレキサート点滴静注液 200mg・1000mg

同効薬：

ブシラミン、サラゾスルファピリジン、オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミンなどの抗リウマチ剤、エタネルセプト（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、トシリズマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）、アバタセプト（遺伝子組換え）、サリルマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メトジェクト®皮下注 7.5mg シリンジ 0.15mL	2022年9月26日	30400AMX00426000		
メトジェクト®皮下注 10mg シリンジ 0.20mL	2022年9月26日	30400AMX00427000		
メトジェクト®皮下注 12.5mg シリンジ 0.25mL	2022年9月26日	30400AMX00428000		
メトジェクト®皮下注 15mg シリンジ 0.30mL	2022年9月26日	30400AMX00429000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メトジェクト®皮下注 7.5mg シリンジ 0.15mL				
メトジェクト®皮下注 10mg シリンジ 0.20mL				
メトジェクト®皮下注 12.5mg シリンジ 0.25mL				
メトジェクト®皮下注 15mg シリンジ 0.30mL				

14. 保険給付上の注意

設定されていない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Smolen JS, et al.: Ann Rheum Dis. 2020;79(6):685-99. [PMID: 31969328] (MTJ-0045)
- 2) Fraenkel, et al.: Arthritis Care Res. (Hoboken) 2021;73(7):924-39. [PMID: 34101387] (MTJ-0046)
- 3) 日本リウマチ学会 編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020 診断と治療社, 2021年4月発行 (MTJ-0047)
- 4) 社内資料：海外第I相試験 (MC-MTX.9/PH 試験) (2022年9月26日承認、CTD2.7.6)
- 5) 社内資料：海外第I相試験 (MC-MTX.14/PK 試験) (2022年9月26日承認、CTD2.7.1)
- 6) 社内資料：国内第III相試験 (MC-MTX.17/RA 試験) (2022年9月26日承認、CTD2.7)
- 7) 社内資料：海外第IV相臨床試験 (MC-MTX.6/RH 試験) (2022年9月26日承認、CTD2.7.6)
- 8) Chan ES, et al.: Nat Rev Rheumatol. 2010;6(3):175-8. [PMID: 20197777] (MTJ-0050)
- 9) Bedoui Y, et al.: Int J Mol Sci. 2019;20(20):5023. (MTJ-0051)
- 10) Friedman B, et al.: Joint Bone Spine. 2019;86(3):301-7. [PMID: 30081197] (MTJ-0052)
- 11) Cronstein BN, et al.: Nat Rev Rheumatol. 2017;13(1): 41-51. [PMID: 27829671] (MTJ-0025)
- 12) Cronstein BN, et al.: Nat Rev Rheumatol. 2020;16(3):145-54. [PMID: 32066940] (MTJ-0024)
- 13) Spurlock CF. 3rd, et al.: Rheumatology(Oxford) . 2015;54(1):178-87. [PMID: 25118313] (MTJ-0035)
- 14) Spurlock CF. 3rd, et al.: Arthritis Rheum.2011;63(9): 2606-16. [PMID: 21618198] (MTJ-0032)
- 15) Spurlock CF. 3rd, et al.: Arthritis Rheum.2012; 64(6):1780-9. [PMID: 22183962] (MTJ-0037)
- 16) Liu DY, et al.: Biopharm. Drug Dispos.2013;34(4):203-14. [PMID: 23456770] (MTJ-0036)
- 17) Walker C, et al.: J Pharmacol Toxicol Methods. 2001;45(3):241-6. [PMID: 11755389] (MTJ-0038)
- 18) El-Dareer SM, et al.: Cancer Treat Rep. 1981;65(1-2):101-6. [PMID: 7226160] (MTJ-0039)
- 19) Wilson JG, et al.: Teratology. 1979;19(1):71-9. [PMID: 109943] (MTJ-0040)
- 20) Johns DG, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1972;112(7):978-80. [PMID: 5042796] (MTJ-0041)
- 21) Henderson ES, et al.:Cancer Res.1965;25(7):1008-17. [PMID: 4954195] (MTJ-0042)
- 22) Henderson ES, et al.:Cancer Res. 1965;25(7):1018-24. [PMID: 4284746] (MTJ-0043)
- 23) Winick NJ, et al.: Cancer Drug Deliv. 1987;4(1): 25-31. [PMID: 2440550] (MTJ-0048)
- 24) Kitamura S. et al.: IUBMB Life. 1999;48(6):607-11. [PMID: 10683765] (MTJ-0081)
- 25) Dhondt JL. et al.: Eur J Biochem.1991;200(1):237-44. [PMID: 1879428] (MTJ-0082)
- 26) Grim J, et al.: Clin Pharmacokinet.2003; 42(2): 139-51. [PMID: 12537514] (MTJ-0049)
- 27) Bannwarth B, et al.:Clin pharmacokinetics.1996;30(3):194-210. [PMID: 8882301] (MTJ-0044)
- 28) ファイザー株式会社. リウマトレックス®カプセル 2mg 添付文書. 2022年6月改訂 (第1版)
- 29) Corton J C et al.: Crit Rev Toxicol. 44(1): 1-49, 2014. [PMID: 24180432] (MTJ-0083)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

medac GmbH 社のメトトレキサート含有製品は、最初に 1982 年 6 月 25 日にドイツで承認された [National procedure (国内認証方式)]。

欧州では National procedure [Mutual Recognition procedure (相互認証審査方式) と Decentralized procedure (分散審査方式) を含む] で承認され、2021 年 9 月現在、メトトレキサート含有製品は 49 の国又は地域で承認されている。

欧米等 6 カ国 (米・英・独・仏・加・豪) の承認状況を下表に示す (2021 年 9 月現在)。

主な効能・効果		欧米等 6 カ国の承認状況 (米・英・独・仏・加・豪)	承認されている国
がん領域以外の適応症	関節リウマチ	米・英・独・仏・加・豪	40 以上
	若年性特発性関節炎	米・英・独・仏・加	20 以上
	尋常性乾癬 (中等度から重度*)	米・英・独・仏・加・豪	20 以上
	クローン病	英・独・仏	20 以上
がん領域の適応症	急性リンパ性白血病	独 (最初に承認された国)・英・カザフスタン・ウクライナ	4
	髄膜性白血病の予防及び治療 (髄腔内投与)	独	1
	非ホジキンリンパ腫	独・英・カザフスタン	3
	頭頸部がん	独・英・カザフスタン	3
	乳がん	独・英・カザフスタン	3
	絨毛がん及び類似の絨毛性疾患	独・英・カザフスタン	3
	骨肉腫	独・英・カザフスタン	3
膀胱がん	独・英・カザフスタン	3	

* : 国によって異なる

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験 (マウス、ラット及びウサギ) で胎児死亡及び催奇形作用が報告されている。[2.1 参照]

欧州添付文書の記載内容 (2021 年 3 月)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Methotrexate is contraindicated during pregnancy in non-oncological indications (see section 4.3) . If pregnancy occurs during treatment with methotrexate and up to six months thereafter, medical advice should be given regarding the risk of harmful effects on the child associated with treatment and ultrasonography examinations should be performed to confirm normal foetal development.

In animal studies, methotrexate has shown reproductive toxicity, especially during the first trimester (see section 5.3) . Methotrexate has been shown to be teratogenic to humans; it has been reported to cause foetal death, miscarriages and/or congenital abnormalities (e.g. craniofacial, cardiovascular, central nervous system and extremity-related) .

Methotrexate is a powerful human teratogen, with an increased risk of spontaneous abortions, intrauterine growth restriction and congenital malformations in case of exposure during pregnancy.

(2) 授乳婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。母乳中への移行が報告されている。

欧州添付文書の記載内容（2021年3月）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Breast-feeding

Methotrexate is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, Metoject is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3) . Therefore breast-feeding must be discontinued prior to and throughout administration.

(3) 小児等への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

欧州添付文書の記載内容（2021年3月）

4.4 Special warnings and precautions for use

Paediatric population

Use in children < 3 years of age is not recommended as insufficient data on efficacy and safety are available for this population (see section 4.2) .

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省 医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資料：「メトジェクト®で治療する患者さんへ」

医療関係者向け資料：「メトジェクト®適正使用ガイド」

