

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本眼科学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>7 位 (全 14 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>メソトレキサート</p>
	<p>販売名</p>	<p>メソトレキサートカプセル 2mg リウマトレックス 2mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>沢井製薬株式会社 ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本眼炎症学会 (選定理由) 現在、メソトレキサート(MTX:メソトレキサートカプセル、リウマトレックス)は我が国において関節リウマチ(RA)や関節症状を伴う若年性特発性関節炎に対する治療薬として承認されている。RAにおける anchor drug として抗リウマチ薬の中心的な薬剤である。一方、欧米では MTX はステロイド抵抗性のぶどう膜炎や強膜炎など難治性眼炎症疾患に広く応用され、その有用性が下記のごとく多数報告されている。これらの報告を踏まえ、国内のぶどう膜炎や強膜炎の患者、特に下記 1)-3)に該当する症例に対して眼炎症の制御、ステロイドによる副作用軽減の目的で MTX の使用を要望する。</p> <p>1) 副腎皮質ステロイド (以下ステロイド)の全身治療に抵抗性を示す症例、2)ステロイド全身治療からの離脱が困難な症例、3) ステロイド全身治療の副作用によりステロイド治療の継続が困難な症例</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものに)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>

	チェックする。)	
要望内容	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>本薬剤を使用するうえでの要望する効能、効果</p> <p>1) ステロイド全身投与に抵抗性のぶどう膜炎、強膜炎の治療、2) ステロイドの全身副作用によりステロイドの治療継続が困難なぶどう膜炎、強膜炎の治療。</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常成人に対して 1 週間単位の投与量を 6mg とし、1 週間単位の投与量は 1 回、または 2-3 回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で投与する。1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。副作用予防のため週 8mg あるいは 0.2mg/kg 体重以上使用するとき葉酸週 3-5mg を MTX 最終投与後 24-48 時間後に投与する。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ステロイド治療(局所・全身)に抵抗性を示すぶどう膜炎では遷延する眼内炎症により続発性緑内障による視神経萎縮、網膜黄斑部の萎縮性変化の結果、不可逆的な組織障害を生じることが多い。ステロイド治療に抵抗性を示す強膜炎の場合、慢性的な炎症により強膜の菲薄化が徐々に進行する。重症例では眼球の形態維持を目的として、保存強膜(角膜)の移植が必要になることもある。</p> <p>一方、ステロイド治療に反応性を示すものの、長期間の投与による全身の重篤な副作用(骨折、感染症、胃・腸管の穿孔など)により日常生活に著しい悪影響を及ぼすことも少なくない。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>	

	<p>ウ 欧米島において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>すでに欧米においては、ステロイド全身治療に抵抗性の難治性ぶどう膜炎、強膜炎に対する MTX の優れた有効性が多数報告されており、また MTX の併用によってステロイドの減量、離脱が期待されることから、国内においても MTX の難治性ぶどう膜炎、強膜炎への有用性が期待される。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
米国	販売名 (企業名)	methotrexate (Bigmar) generic 薬品
	効能・効果	関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、クローン病
	用法・用量	1 週間単位の投与量を 7.5mg。初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で 1 回 2.5mg 内服投与。薬剤の反応性をみながら 25mg まで増量。副作用予防のため葉酸 3-5mg/日で内服投与。
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	

		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
			欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国		ガイドライン名	Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendations of an expert panel	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1) ステロイド全身投与に抵抗性のぶどう膜炎、強膜炎の治療、2) ステロイドの全身副作用によりステロイドの治療継続が困難なぶどう膜炎、強膜炎の治療。	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1週間単位の投与量を7.5mg。初日から2日目にかけて12時間間隔で1回2.5mg内服投与。薬剤の反応性をみながら25mgまで増量。週8mgあるいは0.2mg/kg体重以上使用するとき葉酸週3-5mgをMTX最終投与後24-48時間後に投与する。		
	ガイドラインの根拠論文	1) Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. <i>Ophthalmology</i> 1992;99:1419-1423. 2) Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. <i>Ophthalmology</i> 1999;106:111-118. 3) Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate inresistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. <i>N Eng J Med</i> 1992;326:1043-1049.		

		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連	

		のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) Medline

<海外における臨床試験等>

1) Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2009;116:2188-2198.

2009年に米国から報告された多施設共同研究(retrospective study)の報告によれば、1979年から2007年までのステロイド治療に抵抗性のぶどう膜炎・強膜

炎症例 384 例について MTX の有効性に検討したところ、治療開始後 1 年の時点で全体の 66%で寛解を維持、また全体の 58%の症例でステロイド(プレドニゾン)10mg 以下への減量が可能であった。MTX の副作用のため最初の 1 年間で全体の 16%で MTX の投与が中止された。主な副作用として胃腸障害(2.9%)、骨髄抑制(2.6%)、肝酵素上昇(2.3%)、倦怠感(2.1%)があったが、いずれも可逆性のものであった。

<日本における臨床試験等>

1) なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Okada AA. Immunomodulatory therapy for ocular inflammatory disease: A basic manual and review of the literature. *Ocular Immunol Inflamm* 2005;13:335-351.
- 2) Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology* 2008;115:1826-1832.
- 2) Nguyen QD, Hatef E, Kaye B, et al. A cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States. *Ophthalmology* 2011;118:184-190.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Foster CS, Vitale AT, eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002, pp. 190-191, 645, 852, 838.
- 2) *Ocular Inflammatory Disease*. Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 153.
- 3) *Practical Manual of Intraocular Inflammation*. Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds. Informa Healthcare, New York. 2008, pp. 134, 144, 158.
- 4) *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice*. Nussenblatt RB, Whitcup SM, eds. Fourth Edition. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2010, pp. 82, 87, 275, 267, 340.

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al: Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492-513.

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 再発性強膜炎患者 16 名に対して MTX の内服投与を開始し、そのうち 13 名に対して継続投与が可能であった。13 名中 12 名で強膜炎がコントロールされ、ステロイドの減量も可能であった。Keino H, Watanabe T, Taki W, et al. Br J Ophthalmol 2010;94:1459-1463.

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 難治性ぶどう膜炎、強膜炎に対して MTX を導入することにより、眼炎症のコントロール、眼合併症の発生・進行の予防が期待される。またステロイドを併用の場合にはステロイドの減量・中止、ステロイドによる全身の副作用の軽減が期待される。

<要望用法・用量について>

1) 通常成人に対して 1 週間単位の投与量を 6mg、初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で 1 回 2mg 内服投与。

<臨床的位置づけについて>

1) ステロイドの併用薬

非感染性ぶどう膜炎や原因不明のぶどう膜炎、強膜炎に対しては、通常ステロイド局所治療で効果がみられない場合、ステロイド全身治療を行うことが多い。しかしステロイド全身治療を行っても治療効果のみられないステロイド抵抗性のぶどう膜炎・強膜炎に対して、ステロイドの併用薬として MTX の導入を検討する。

2) ステロイドからの離脱およびステロイドによる全身副作用の軽減目的のための導入  
ステロイド全身治療により眼炎症はコントロールされるものの、それによる副作用によってステロイドの減量・中止が望まれるような場合、ステロイドによる副作用の軽減を目的として MTX の導入を検討する。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 非感染性の活動性ぶどう膜炎と診断された患者

2) ステロイド(プレドニゾン経口剤換算)10mg/日以上ステロイド経口剤による治療を 1 ヶ月以上実施しているにも関わらず、片眼、または両眼の疾患活動性を有する患者が対象。



3) ステロイドに併用して MTX を投与開始し、疾患活動性の低下の有無を prospective に評価する。またステロイドに併用して MTX を導入後、ステロイドの投与量を段階的に減量し、活動性が低下するか prospective に評価する。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) ガイドライン・総説・米国におけるぶどう膜炎治療の現状調査
1. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al: Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol 2000;130:492-513.
  2. Okada AA. Immunomodulatory therapy for ocular inflammatory disease: A basic manual and review of the literature. Ocular Immunol Inflamm 2005;13:335-351.
  3. Nguyen QD, Hatef E, Kayen B, et al. A cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States. Ophthalmology 2011;118:184-190.
  4. GalorA, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. Ophthalmology 2008;115:1826-1832.

教科書

5. Diagnosis and Treatment of Uveitis. Foster CS, Vitale AT, eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002, pp. 190-191, 645, 852, 838.
6. Ocular Inflammatory Disease. Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 153.
7. Practical Manual of Intraocular Inflammation. Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds. Informa Healthcare, New York. 2008, pp. 134, 144, 158.
8. Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. Nussenblatt RB, Whitcup SM, eds. Fourth Edition. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2010, pp. 82, 87, 275, 267, 340.

米国スタディ (5件)

9. Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. Ophthalmology 1992;99:1419-1423.
10. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate inresistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. N Eng J Med 1992;326:1043-1049.
11. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, et al. Methotrexate therapy for chronic

noninfectious uveitis. 2001;108:1134-1139.

12. Jachens AW, Chu AD. Retrospective review of methotrexate therapy in the treatment of chronic, noninfectious, nonnecrotizing scleritis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:487-492.
13. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2009;116:2188-2198.

英国スタディ (2件)

14. Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005;89:806-808.
15. Bom S, Zamiri P, Lightman S. Use of methotrexate in the management of sight-threatening uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001;9:35-40.

独国スタディ (1件)

16. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:362-365.

関節リウマチに対する MTX の使用法

17. 鈴木康夫、本田桐、佐々木則子 ほか. メトトレキサートのガイドライン ―欧米と日本の使用法の違い―. *Modern Phisician* 2010;30:1023-1027.
18. 鈴木康夫. 治癒をめざした MTX の使い方. *医学のあゆみ* 2010;234:72-77.

海外のリウマトレックスの薬剤情報

<http://www.rxlist.com/rheumatrex-drug.htm>