

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本眼科学会、日本眼炎症学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	メトトレキサート(MTX)
	販売名	メトトレキサートカプセル 2mg リウマトレックスカプセル 2mg
	会社名	沢井製薬株式会社 ファイザー株式会社
	国内関連学会	日本眼炎症学会 (選定理由) 多くの所属会員が関連する診療に従事しているため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	本薬剤を使用するうえでの要望する効能、効果 1) 副腎皮質ステロイド(以下ステロイド)全身投与に抵抗性の非感染性ぶどう膜炎の治療、2) ステロイド全身治療からの離脱が困難な非感染性ぶどう膜炎の治療、3) ステロイドやシクロスポリンの全身副作用によりステロイドの治療継続が困難な非感染性ぶどう膜炎の治療。
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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をメトトレキサート最終投与後24-48時間後に投与する。

	備 考	(特記事項等)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 についても記載 する。)	<p>推定対象患者数: 約 100 名/年</p> <p><推定方法> メトトレキサートの対象となる非感染性ぶどう膜炎(ステロイド治療に抵抗性の症例、ステロイド減量に伴い再燃を生じる症例、ステロイド、シクロスポリンの全身副作用により治療継続が困難な症例)の患者数を有識者の意見をもとに推定したところ、全国のぶどう膜炎診療の専門施設 20 施設において対象となる患者数が年間 5 例程度、20x5=100 名/年程度と推定される。</p>	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>免疫疾患における使用の場合</p> <p><効能・効果> 関節リウマチ</p> <p><用法・用量> 通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合には残りの6日間、3回分割投与の場合には残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。</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。複数の項目	<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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ぶどう膜炎の多くは副腎皮質ステロイド治療(以下ステロイド)(局所・全身)により良好な反応を示すが、一部の非感染性ぶどう膜炎ではステロイド治療に抵抗性を示し、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きたすことで著しい視機能障害を生じる。</p> <p>一方、ステロイド全身治療に反応性を示す症例においても、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、糖尿病など)、眼</p>	

<p>に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>局所の副作用(緑内障、白内障)により継続投与が困難となり、日常生活に著しい悪影響を生じる。 上記の理由によりウの基準に該当すると考えた。</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><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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>欧米からのこれまでの報告、システマティックレビューやメタ・アナリシスにおいてステロイド全身治療に抵抗性を示す難治性非感染性ぶどう膜炎に対するメトトレキサートの優れた有効性、またメトトレキサートの導入によるステロイドの減量・離脱効果が示されており、国内においても非感染性の難治性ぶどう膜炎に対するメトトレキサートの有用性が期待される。</p> <p>上記の理由によりウの基準に該当すると考えた。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p> <p>メトトレキサートを実際に処方する機会が多いと思われる日本眼炎症学会評議員ならびに評議員が所属する施設を対象とした実態調査であるならば可能である。日本全国の眼科医ならびに施設を対象とした調査は困難と思われる。</p>
<p>備考</p>	

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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>		
	<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>		
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
	<p>効能・効果</p>		
<p>用法・用量</p>			
<p>備考</p>			

	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		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 (参考文献 1)
		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。3) 若年性関節リウマチに伴った小児慢性ぶどう膜炎、4) 若年性関節リウマチを伴わない小児慢性前部ぶどう膜炎。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	成人に対してメトトレキサートを1週間あたり7.5mgで投与開始。薬剤の反応性をみながら15mgまで増量(最大25mg/週)。メトトレキサートによる嘔気などの副作用予防のため葉酸(1mg/日)を投与する。 小児に対しては1週間あたりのメトトレキサート	

			ト投与量は体表面積 1m ² あたり 10-25mg。一般的には1週間単位の投与量は 7.5mg-15mg。
		ガイドラインの根拠論文	<p>1) Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. <i>Ophthalmology</i> 1992;99:1419-1423. (参考文献 2)</p> <p>2) Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. <i>N Engl J Med</i> 1992;326:1043-1049. (参考文献 3)</p> <p>3) Holz FG, Krastel H, Breitbart A, et al. Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids. <i>Ger J ophthalmol</i> 1992;1:142-144. (参考文献 4)</p> <p>4) Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. <i>Ophthalmology</i> 1999;106:111-118. (参考文献 5)</p> <p>5) Tugal-Tutkun I, Harvlikova K, Power WJ et al. Changing patterns in uveitis of childhood. <i>Ophthalmology</i> 1996;103:375-383. (参考文献 6)</p>
		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)	

		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 (または効能・ 効果に関連のあ 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. PubMed での検索日: 2017年12月29日

2. 検索式:#1 uveitis AND methotrexate AND inflammation NOT juvenile NOT lymphoma NOT intravitreal

本要望書では成人の非感染性ぶどう膜炎に対するメトトレキサート全身治療に関連する文献を検索するため上記の検索式にて検索を行った。

3. 検索結果:

上記の検索式にて検索したところ95件の文献が該当した。

上記に該当した文献から、非感染性ぶどう膜炎に対するメトトレキサート全身治療による免疫抑制効果、ステロイド減量効果、眼炎症抑制効果に関する他の免疫抑制薬との比較、副作用・安全性について報告している文献を選定、さらに上記の検索式には該当しなかった文献で安全性について重要と思われる文献(1件)の計11件の文献を選定した。

選定した文献のうち、1件は無作為化比較試験(文献12)、1件は前向き報告(文献13)、その他の9件は後ろ向き報告である。

<海外における臨床試験等>

1) Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992;99:1419-1423.(参考文献2)

後ろ向き報告。ステロイド全身投与に抵抗性を示す、またはステロイドや他の免疫抑制薬による治療継続が困難な眼炎症性疾患の症例22例(平均年齢42歳、17-74歳)(硝子体炎:9例、網膜血管炎:3例、強膜炎:4例、眼窩炎症性偽腫瘍:3例、眼窩筋炎:3例)を対象にメトトレキサート(平均11.9mg/週、7.5mg-12.5mg/週)、内服投与を行った。症例の選択期間の記載なし。経過観察期間は平均11ヶ月(2-39ヶ月)。評価項目として治療開始後の眼炎症の活動性、ステロイド(プレドニゾロン)投与量、副作用について検討した。

メトトレキサート治療開始後、16/22例(73%)で眼炎症の活動性の低下がみられた。メトトレキサートに反応性を示した16例中14例(88%)でステロイドが全身投与されていたが、11/14例(79%)でステロイド投与量を減量、3/14例(21%)はステロイド全身投与が終了となった。治療に抵抗性を示した6例の内訳は硝子体炎(4例)、網膜血管炎(1例)、眼窩炎症性偽腫瘍(1例)であった。

メトトレキサート開始後2例で血清中の肝酵素の上昇、1例でクレアチニンの上昇を認めたが投与量を変更することなく、6ヶ月以内に正常範囲値に回復した。メトトレキサート治療期間中、副作用で投薬が中止となった症例はなかった。

2) Holz FG, Krastel H, Breitbart A, et al. Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids. *Ger J Ophthalmol.* 1992;1:142-144. (参考文献4)

後ろ向きの報告。ステロイド全身投与に抵抗性を示すぶどう膜炎 14 例(平均年齢 36 歳、18-56 歳)(網膜血管炎:5 例、中間部ぶどう膜炎:3 例、汎ぶどう膜炎:4 例、ベーチェット病:1 例、Vogt-小柳-原田病: 1 例)を対象とした。8/14 例には週 1 回のメトトレキサート 40mg 静脈内投与を 4 週間施行、その後 15mg/週の内服投与に変更した。6/14 例はメトトレキサート 15mg/週の内服投与から開始した。経過観察期間は平均 8.1 ヶ月(3-24 ヶ月)。評価項目として治療開始後の眼炎症の活動性、視力、副作用について検討した。

メトトレキサート治療開始後、14 例全例で眼炎症の改善がみられ、4/14 例(29%)では寛解導入、10/14 例(71%)ではぶどう膜炎の活動性が低下した。11/14 例(79%)で視力の改善がみられた。メトトレキサート開始後 4 例で血清中の肝酵素の上昇、3 例で吐気/嘔吐、2 例で脱毛、1 例で粘膜炎症がみられた。メトトレキサート治療期間中、副作用で投薬が中止となった症例はなかった。

3) Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology.* 1999;106:111-118. (参考文献 5)

後ろ向きの報告。対象は 1989 年から 1997 年までにステロイド局所・全身投与に抵抗性を示す、またはステロイド治療による副作用で治療継続が困難なサルコイドーシスまたはサルコイドーシス疑いのぶどう膜炎 11 例 11 眼(サルコイドーシス確定例:8 例、疑い例: 3 例)(全例が汎ぶどう膜炎)。

9/11 例には週 1 回のメトトレキサート 10-20mg 内服投与、2/11 例はメトトレキサート 20mg/週の内服投与が施行された。治療開始後の反応をみながらメトトレキサートを増量した。経過観察期間は平均 19 ヶ月(6-38 ヶ月)。評価項目として治療開始後の視力、ステロイド局所・全身投与量、前房炎症、白内障手術の施行、副作用について検討した。

メトトレキサート治療開始後、18 眼/20 眼(90%)において視力が維持、または改善された。また初診時と最終受診時の視力を比較すると、最終受診時において有意に上昇していた。メトトレキサート開始後、ステロイド内服量は全例で減少し、経過中 86%でステロイド内服投与が終了となった。ステロイド点眼は 12/20 眼(60%)で点眼回数が減少、点眼と点眼の間隔も初診時は平均 1.6 時間ごとだったが、最終受診時は 3.9 時間ごとに有意に延長された。前房炎症スコアも治療開始前は平均 1.2、最終受診時は 0.5 と有意に低下した。白内障手術を検討していたものの、炎症による影響で白内障手術が延期となっていた 6 眼中 5 眼でメトトレキサート開始後に白内障手術が施行され、全例で視力が改善した。

副作用によりメトトレキサート開始後 3/11 例で投薬が中止された。投薬中止となった 1 例目はメトトレキサート開始 6 ヶ月から嘔気が持続、筋肉内投与へ変更後も改善なかったためメトトレキサート投与を中止、中止後上記症状は改善した。2 例目は貧血のため開始 3 ヶ月後に中止、その後貧血改善したためメトトレキサートを再開し、その後は副作用を認めず 3 年以上内服継続している。3 例目は汎血球減少を認めたためメトトレキサート開始 10 ヶ月で中止した。その他に一過性の口内炎、脱毛、嘔気を各 1 例ずつ認めた。

4) Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, et al. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2001;108:1134-1139. (参考文献 7)

後ろ向きの報告。1985年から1999年までにステロイドを含めた既存の治療に抵抗性を示した非感染性慢性ぶどう膜炎症例160例(ぶどう膜炎の発症年齢：平均年齢33歳、範囲の記載なし)(前部ぶどう膜炎:104例、中間部ぶどう膜炎18例、後部ぶどう膜炎:14例、汎ぶどう膜炎:24例)を対象にメトトレキサート(平均12.3mg/週、7.5mg-40mg/週)内服投与を行った。経過観察期間は平均16ヶ月(1-96ヶ月)。評価項目として治療開始後の眼炎症の活動性、ステロイド(プレドニゾロン)投与量、視力、副作用について検討した。

メトトレキサート治療開始後、122/160例(76%)で眼炎症の活動性の低下がみられた。メトトレキサート開始時に72例に対してステロイド投与が行われていたが、46/72例(64%)でステロイド投与量を減量、そのうち39/46例(85%)ではステロイド全身投与が終了となった。また91%(眼数の記載なし)で視力の維持・改善がみられた。副作用のため全体の29/160例(18%)でメトトレキサートの投与が中止された。中止の原因となった主な副作用として血液中の肝酵素の上昇(8例)、嘔気(5例)、倦怠感(4例)、白血球減少(3例)、関節痛(3例)、皮膚発赤(2例)、その他、胃炎、腭炎、肺炎、神経症状が各1例ずつみられた。経過観察中、悪性腫瘍の発生や死亡に至った症例はなかった。

5) Balachandran C, McCluskey PJ, Champion GD, et al. Methotrexate-induced optic neuropathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2002;30:440-441. (参考文献 8)

症例報告。53歳、女性。急激な左眼視野障害を主訴に来院。26年前から重度の関節リウマチにてメトトレキサート、プレドニゾロン、ナプロキセン、サラゾピリンにて加療されていた。関節リウマチは寛解維持されていたが、再発性強膜炎の既往があった。左眼矯正視力は6/9から6/30へと低下、検眼鏡検査にて両眼に強膜炎による軽度の充血、眼底検査にて左眼視神経乳頭の軽度腫脹の他には異常所見はみられなかった。後部強膜炎の診断にてプレドニゾロンを60mg/日まで増量し4週間治療するも視力、および視野の改善がみられないためプレドニゾロンを減量した。3ヶ月後に右眼にも同様の症状、視神経乳頭の軽度腫脹を認めた。入院にてメチルプレドニゾロン500mg/日の3日間点滴投与を行ったが、視力の改善はみられなかった。その後メトトレキサートによる視神経障害を疑いメトトレキサートの投与を中止した。投与を中止して18ヶ月後には視力は右眼6/9、左眼6/30で安定し、視野障害も軽快した。メトトレキサートによる視神経障害の機序は不明だが、メトトレキサートによる脱髄性変化が推測される。メトトレキサートが葉酸の代謝を阻害し、葉酸欠乏が視神経障害に関係している。メトトレキサートによる視神経障害は稀ではあるものの、長期間にわたり投与されている症例が多いため視力障害の鑑別疾患として考慮すべきである。

6) Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I, et al. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11:131-139. (参考文献9)

後ろ向きの報告。対象は1993年から1998年までにぶどう膜炎・強膜炎と診断され、ステロイド局所、全身治療に抵抗性を示す39症例。疾患の内訳は特発性ぶどう膜炎20例、若

年性関節リウマチ関連ぶどう膜炎 11 例、ベーチェット病 2 例、フックス異色性虹彩毛様体炎 1 例、多発性硬化症 1 例、関節リウマチ 1 例、強膜炎 3 例。部位別では前部ぶどう膜炎 34 例、後部ぶどう膜炎 20 例、硝子体炎 6 例、脈絡網膜炎 4 例、黄斑浮腫 4 例、視神経乳頭浮腫(11 例)、網膜血管炎(1 例)、強膜炎 3 例 (重複あり)。

平均年齢は 27 歳(3-73 歳)。メトトレキサート内服投与は 10mg から開始、炎症の活動性、副作用のモニタリングをしながら 2.5mg ずつ増量、最大投与量は 15mg/週であった。経過観察期間は平均 21.5 ヶ月(標準偏差: 13 ヶ月)。評価項目として治療開始後の炎症の活動性、ステロイド(プレドニゾロン)投与量、ステロイド点眼回数、副作用について検討した。

メトトレキサート治療開始後、10/39 例(26%)が副作用でメトトレキサートの投与中止となった。メトトレキサートの治療が継続された 29 例中、23 例(79%)で炎症の活動性の低下が確認され、そのうち 10 例は寛解導入されメトトレキサートの投与が終了となった。活動性の低下がみられた 23 例の内訳は特発性ぶどう膜炎 11 例、若年性関節リウマチ関連ぶどう膜炎 6 例、強膜炎 3 例、多発性硬化症 1 例、フックス異色性虹彩毛様体炎 1 例、ベーチェット病 1 例。上記 23 例のメトトレキサート治療前後のステロイド投与量、点眼回数を比較するとメトトレキサート治療前は 15.59mg/日、治療開始後は 4.9mg へ減少、点眼回数は 3.64 回から 1.29 回へ減少した。

副作用でメトトレキサート投与中止となった 10 例の原因として嘔吐・嘔気 6 例、肝酵素上昇 3 例、著名な倦怠感 1 例であった。メトトレキサート治療を継続できた 29 例は経過観察中、メトトレキサートに関連する副作用はみられなかった。

7) 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. (参考文献 10)

後ろ向きの報告。対象は 1984 年から 2006 年までにステロイド治療、および各免疫抑制剤(メトトレキサート:MTX、アザチプリン:AZA、ミコフェノール酸モフェチル:MMF)の治療を受けたぶどう膜炎・強膜炎・その他の疾患の合計 257 例。MTX 治療群が 90 例(35%)、AZA 治療群が 38 例(15%)、MMF 治療群が 129 例(50%)。

開始時の年齢(中間値): MTX 群は 42 歳(6-87 歳)、AZA 群は 53 歳(20-82 歳)、MMF 群は 49 歳(13-80 歳)。内訳は MTX 群ではぶどう膜炎: 60/90 例(67%)、強膜炎:21/90 例(23%)、その他の疾患:9/90 例(10%)、AZA 群ではぶどう膜炎: 28/38 例(66%)、強膜炎:7/38 例(18%)、その他の疾患:6/38 例(16%)、MMF 群ではぶどう膜炎: 88/129 例(68%)、強膜炎:22/129 例(17%)、その他の疾患:19/129 例(15%)。治療開始後の経過観察期間の記載なし。

評価項目として MTX、AZA、MMF にて治療された症例の治療開始後の眼炎症の活動性、ステロイド(プレドニゾロン)投与量、副作用について比較・検討した。

免疫抑制剤開始時の各薬剤投与量(中間値)は MTX 15mg/週(内服、or 皮下投与)、AZA 150mg/日(内服投与)、MMF 2000mg/日(内服投与)。

治療開始後 6 ヶ月の時点で寛解導入に至った症例が MTX 群が 42% (95%信頼区間:32-60%)、AZA 群が 58% (95%信頼区間:42-84%)、MMF 群が 70% (95%信頼区間:61-80%)

と MMF 群で最も頻度が高く、寛解導入に至る期間(中間値)も MTX 群が 6.5 ヶ月、AZA 群が 4.8 ヶ月、MMF 群が 4 ヶ月と MMF 群が統計学的に有意に短く(P=0.02)で、MTX 群が最も長い結果となった。

副作用の発現率は MTX 群が 0.14/症例-年、AZA 群が 0.29/症例-年、MMF 群が 0.18/症例-年であり AZA 群が最も高かった。経過期間中に副作用で投与中止となった頻度では MTX 群が 0.09/症例-年、AZA 群が 0.24/症例-年、MMF 群が 0.09/症例-年であり AZA 群が最も高かった。

副作用の発現頻度を薬剤ごとにみると、肝酵素上昇が MTX 群では 7/90 例(7.8%)、AZA 群では 5/38 例(13%)、MMF 群では 10/129 例(7.8%)、骨髄障害が MTX 群では 1/90 例(1.1%)、AZA 群では 5/38 例(13%)、MMF 群では 1/129 例(0.8%)、胃腸症状が MTX 群では 13/90 例(14%)、AZA 群では 6/38 例(16%)、MMF 群では 13/129 例(10%)、倦怠感が MTX 群では 4/90 例(4.4%)、AZA 群では 2/38 例(5.3%)、MMF 群では 4/129 例(3.1%)であった。

上記の結果から眼炎症疾患に対する各種免疫抑制剤の寛解導入までの期間は MMF 群のほうが MTX 群よりも短く、AZA 群において副作用の発現が他の 2 群より高頻度でみられた。

8) Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2009;116:2188-2198. (参考文献 11)

後ろ向きの報告。対象は 1979 年から 2007 年までにステロイド治療、免疫抑制剤、生物製剤の治療を受け抵抗性を示したぶどう膜炎・強膜炎・眼粘膜類天疱瘡、その他の疾患の合計 384 例。開始時の年齢(中間値): 46 歳(0.4-93 歳)。内訳は前部ぶどう膜炎:126/384 例(33%)、中間部ぶどう膜炎:38/384 例(9.9%)、後部・汎ぶどう膜炎: 82/384 例(21%)、強膜炎:56/384 例(14%)、眼粘膜類天疱瘡:58/384 例(15%)、その他の疾患:24/384 例(6.3%)。

メトトレキサート開始時のメトトレキサート投与量の分布は 193 例/384 例(50%)($\leq 12.5\text{mg}/\text{週}$)、90 例/384 例(23%)($> 12.5\text{mg}/\text{週}$ 、 $\leq 17.5\text{mg}/\text{週}$)、55 例/384 例(14%)($> 17.5\text{mg}/\text{週}$ 、 $\leq 22.5\text{mg}/\text{週}$)、46 例/384 例(12%)($\geq 22.5\text{mg}/\text{週}$)。329/384 例(86%)は内服投与、55/384 例(14%)は皮下投与が施行された。経過観察期間(中間値)は 0.73 年(四分位数間領域:0.31-1.59 年)。評価項目として治療開始後の眼炎症の活動性、ステロイド(プレドニゾロン)投与量、副作用について検討した。

メトトレキサート治療開始後 1 年の時点で全体の 66%(症例数の記載なし)で寛解が維持された。部位別では前部ぶどう膜炎: 67%、中間部ぶどう膜炎: 75%、後部・汎ぶどう膜炎: 52%、強膜炎: 72%、眼粘膜類天疱瘡: 65%、その他の疾患: 92%であった。また全体の 58%(症例数の記載なし)でステロイドの投与量が 10mg/日以下へ減量された。部位別では前部ぶどう膜炎: 63%、中間部ぶどう膜炎: 69%、後部・汎ぶどう膜炎:39%、強膜炎: 58%、眼粘膜類天疱瘡: 67%、その他の疾患: 84%であった。

コックス回帰モデルを用いた重回帰解析の結果、18-39 歳の症例群のメトトレキサート開始後の寛解導入率を 1 とした場合、18 歳未満の症例群のハザード比は 0.33(95%信頼区間:0.20-0.55)であった。

経過観察中、198/384 例(52%)でメトトレキサートの投与が中止となった。その内訳はメトトレキサートの副作用で中止: 60/384 例(16%)、メトトレキサート無効例: 50/384 例(13%)、

寛解維持例: 43/384 例(11%)、理由不明:49/384 例(13%)であった。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。

9) Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. Ophthalmology.

2014;121:1863-1870. (参考文献 12)

無作為化比較試験。対象は 1)16 歳以上、2) 非感染性中間部・後部・汎ぶどう膜炎 3)本試験導入前 60 日以内に 1+以上の前房炎症細胞、または 1+以上の前部硝子体中の炎症細胞、または 1+以上の硝子体混濁、または活動性の網膜・脈絡膜所見を認める。4) 導入時、プレドニゾロン換算で 15mg/日以上内服している、5)ステロイド内服治療の減量時に再燃の既往がある、または長期にわたる免疫抑制療法を要する慢性ぶどう膜炎(ベーチェット病、多発性脈絡膜炎、地図状脈絡膜炎、散弾様網脈絡膜症、原田病、漿液性網膜剥離)の 5 つを全て満たした症例。

上記を満たした 80 症例をメトトレキサート投与群(MTX 群)とミコフェノール酸モフェチル投与群(MMF 群)に無作為に割り当て、MTX と MMF の炎症抑制効果について比較検討を目的とした。経過観察期間は 6 ヶ月。評価項目として治療開始 5 ヶ月後と 6 ヶ月後における寛解導入率、視力、黄斑浮腫、前房炎症、炎症部位別での解析、副作用について検討した。

治療成功の定義は 1)両眼にて 0.5 以下の前房炎症細胞、両眼にて 0.5 以下の前部硝子体中の炎症細胞、0.5 以下の硝子体混濁、かつ活動性の網膜・脈絡膜所見を認めない、2) プレドニゾロン換算で 10mg/日以下のステロイド内服量、かつステロイド点眼回数が 2 回/日以下、3)「薬剤の副作用で治療継続が不可」に該当しない。これら 3 つを満たした場合を成功と定義した。

治療方法は最初の 2 週間は MTX 群が 15mg/週の内服投与、MMF 群は 1g/日の内服投与で開始、それ以降は MTX 群が 25mg/週へ増量、MMF 群は 2g/日まで増量し、維持量とした。振り分けの結果、MTX 群が 41 例、MMF 群が 39 例となった。解剖学的分類で見ると MTX 群では前眼部/中間部ぶどう膜炎が 3 例(7%)、後部/汎ぶどう膜炎が 38 例(93%)、一方 MMF 群では前眼部/中間部ぶどう膜炎が 11 例(28%)、後部/汎ぶどう膜炎が 28 例(72%)であった。

治療成功率は MTX 群 24/41 例(69%)、MMF 群 15/39 例(47%)となり、両群間に有意差はなかったが、MTX 群のほうが高い成功率を示した。ステロイド内服量が 10mg/日以下に至るまでの期間、平均視力、黄斑浮腫の改善率は両群間で有意差はみられなかった。

副作用、忍容性について両群間に有意差はなかった。血液検査にて肝酵素の上昇がみられたのが MTX 群 4 例(10%)、MMF 群 2 例(5%)、ヘモグロビンの異常値が MTX 群 0 例(0%)、MMF 群 2 例(5%)、全身症状で頭痛が MTX 群 8 例(20%)、MMF 群 12 例(31%)、発熱が MTX 群 2 例(5%)、MMF 群 9 例(23%)、嘔気が MTX 群 6 例(15%)、MMF 群 2 例(5%)、下痢が MTX 群 4 例(10%)、MMF 群 4 例(10%)、疲労感が MTX 群 4 例(10%)、MMF 群 4 例(10%)、全身の感染症が MTX 群 3 例(7%)、MMF 群 4 例(10%)、嘔吐が MTX 群 3 例(7%)、MMF 群 2 例(5%)、アレルギー反応が MTX 群 0 例(0%)、MMF 群 2 例(5%)、呼吸困難が MTX 群 0 例(0%)、MMF 群 1 例(3%)、気分障害が MTX 群 0 例(0%)、MMF 群 1 例(3%)、心不全が

MTX 群 0 例(0%)、MMF 群 1 例(3%)、入院加療を要した症例が 0 例(0%)、MMF 群 1 例(3%)であった。

10) Bachta A, Kisiel B, Thustochowicz M, et al. High Efficacy of Methotrexate in Patients with Recurrent Idiopathic Acute Anterior Uveitis: a Prospective Study. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2017;65:93-97. (参考文献 13)

前向きの報告。対象は1)18歳以上、2)再発性・非感染性の急性前部ぶどう膜炎、3)抗リウマチ薬による治療歴がない、4)本研究について同意を得た、以上4つ全てを満たした症例。上記を満たした22症例のうち、2例は開始直後に同意を撤回、1例は副作用で投与中止となった。経過観察期間は平均3.3年(19-59ヶ月)。評価項目として治療開始前後の再発頻度、副作用について検討した。

治療方法はメトトレキサート 15mg/週で内服にて投与開始し、治療開始 4 週間後に 25mg/週まで増量した。メトトレキサート導入時にステロイド全身治療をされていた症例(5 例)では 2.5mg/週づつ減量した。

メトトレキサート治療開始後、16/22 例で再発は消失し、再発のみられた 3 例では再発までの期間が治療前:4.8 ヶ月から治療開始後:18.3 ヶ月まで延長した。メトトレキサート導入時にステロイド全身治療をされていた症例(5 例)では全例でステロイドの投薬が終了した。前房内のフレア値も治療開始前:平均 2.12/患者-年から治療開始後:0.11/患者-年まで有意に減少した。

メトトレキサートを継続投与できた 19 例中、3 例で肝酵素の上昇、2 例で周期性の嘔気、1 例で一過性の疲労感、3 例で腹部膨張感がみられたが、投与中止には至らなかった。

<日本における臨床試験等※>

11) Kondo Y, Fukuda K, Suzuki K, et al. Chronic noninfectious uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with low-dose weekly systemic methotrexate. Jpn J Ophthalmol. 2012;56:104-106. (参考文献 14)

後ろ向きの報告(症例報告)。ステロイド全身投与に抵抗性を示し、メトトレキサート内服投与によって加療した Vogt-小柳-原田病による慢性ぶどう膜炎の 3 例 6 眼。男性 2 例、女性 1 例。年齢は症例 1:28 歳、症例 2:46 歳、症例 3:59 歳。全例に対してメトトレキサート 6mg/週で内服投与。メトトレキサート投与期間は症例 1:45 ヶ月、症例 2:30 ヶ月、症例 3:20 ヶ月。MTX 開始後、3 例全例でステロイド全身投与量の減量(うち 2 例は終了)がえられ、6 眼で前房炎症は消失した。経過中、4 眼で視力改善、2 眼は白内障が進行し視力の低下がみられた。MTX 開始後、3 例中 2 例で肝酵素の上昇がみられたが 1 例は葉酸補充、1 例は MTX 投与量を 2mg/週まで減量し改善した。その他の副作用はみられなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

Ali A and Rosenbaum JT. Use of methotrexate in patients with uveitis. Clin Exp Rheumatol.

28:S145-150, 2010.(参考文献 15) 眼炎症性疾患に対するメトトレキサート使用に関する 23 報の総説。各報告の対象疾患、症例数、主要な結論を記載。レビューされている 23 報の内訳はぶどう膜炎に対するメトトレキサート全身治療の報告: 11 報、小児ぶどう膜炎に対するメトトレキサート全身治療の報告: 3 報、他の炎症性眼疾患のメトトレキサート全身治療の報告: 3 報、眼内リンパ腫・ぶどう膜炎に対するメトトレキサート眼内注射の報告: 6 報。ぶどう膜炎に対するメトトレキサート全身治療の 11 報中、5 報でメトトレキサート開始後、ステロイド全身投与量の減量効果ありと記載。

以下本文中の記載を抜粋。

「Our own approach to treating patients with non-infectious forms of uveitis is usually to try to control the inflammation with local corticosteroids. If this fails, we most often resort to oral corticosteroids, but we will opt for a steroid sparing drugs if the patients experiences steroid related side effects or cannot taper below 10mg/day of prednisone. Methotrexate is usually our first choice for a steroid sparing drug unless there is an apparent contraindication such as a history of liver disease, heavy alcohol use, or a prior history of viral hepatitis. We usually strive to achieve a dose of around 20 mg/week if the patient tolerates this and we prefer subcutaneous injection to oral dosage if accepted by the patients.」

以下和訳

「非感染性ぶどう膜炎に対する我々の治療方針は通常、ステロイド局所療法を用いて炎症を抑制することを基本とする。もし局所治療の効果が不十分だった場合、多くの場合はステロイドの内服治療を行う。ただし、ステロイド全身治療による副作用で治療継続が困難な症例、またはステロイドを 10mg/日以下へ減量すると再燃をきたすようなステロイドの減量が困難な症例ではステロイド減量効果を目的に免疫抑制剤の導入を選択する。メトトレキサートはぶどう膜炎においてステロイド減量効果を目的とした免疫抑制薬としてファーストチョイスで使用される薬剤である。ただし肝疾患やウイルス性肝炎の既往のある症例、アルコール多飲者の場合ではメトトレキサートの使用は禁忌となる。副作用の問題がない場合であれば、メトトレキサートを通常 20mg/週程度を目安に投与量する。もし患者からの同意が得られれば、経口投与よりも皮下注射を選択する。」

(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) Ocular Inflammatory Disease. Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 152-153. (参考文献 16)

要望内容に関する記載を以下に抜粋。

Antimetabolites

Indications

1. Sight-threatening uveitis, which is usually bilateral, non-infectious, reversible and has failed to respond to adequate steroid therapy.
2. Steroid-sparing therapy in patients with intolerable side effects from systemic steroids. Once a patient has been started on an immunosuppressive drug and the appropriate dose ascertained, treatment should continue for 6-24 months, after which gradual and discontinuation of medication should be attempted over the next 3-12 months. However, some patients may require long term therapy for control of disease activity.

Methotrexate

Indication: Indication are mainly as a steroid-sparing agent in patients with uveitis associated with sarcoidosis and JIA.

Regimen: Adult dose is 10-15mg/week. Children require a higher dose (up to 30 mg/week) since the clearance of the drug is increased.

以下和訳記載

代謝拮抗薬

適応

1. 失明のリスクのあるぶどう膜炎(両眼性、非感染性、可逆性であり、十分な量のステロイド薬治療に対する反応が乏しい)。
2. ステロイド全身治療による副作用で治療継続が困難な症例に対してステロイド減量を目的に免疫抑制薬を導入する。免疫抑制治療が開始され、適切な投与量が確定した場合、治療は6-24ヶ月継続すべきである。その後3-12ヶ月かけて漸減、終了が試みられるべきである。しかしながら一部の症例では眼炎症のコントロールのため、より長期にわたり治療の継続が必要になる場合もある。

メトトレキサート

適応: サルコイドーシスや若年性特発性関節炎に合併したぶどう膜炎患者に対してステロイド減量効果を目的としてメトトレキサートを導入する。

投与方法: 成人では10-15mg/週で投与。小児では薬剤の代謝が早いため成人より大量のメトトレキサート(30mg/週まで増量)の投与を要する。

2) Practical Manual of Intraocular Inflammation. Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds. Informa Healthcare, New York. 2008, p156-157. (参考文献 17)

Methotrexate

Methotrexate is also a favored immunomodulatory therapy (IMT) agent due to its relatively benign adverse effect profile (at low doses), as well as its long track record in other autoinflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis (JIA). However, definite teratogenicity limits its use in woman of child-bearing age. Several case series have shown methotrexate to be effective in patients either unresponsive to or intolerant of corticosteroid therapy in a wide variety of posterior intraocular inflammatory diseases, including sarcoidosis, Behcet's disease, VKH disease, and multifocal choroiditis and panuveitis.

Dosage: Therapy should start as doses of 5-7.5 mg/wk and gradually increased to 15-20 mg/wk depending on the clinical response.

以下和訳記載

メトトレキサート

メトトレキサートは少量投与の使用では副作用が比較的少ないこと、また関節リウマチや若年性特発性関節炎などの自己免疫疾患において長期にわたる使用成績が蓄積されていることから免疫制御療法の治療薬として好んで用いられる。しかしながら、メトトレキサートは催奇形性のリスクがあるため挙児希望の女性に対して使用は制限される。これまでの症例報告において、サルコイドーシス、ベーチェット病、原田病、多発性脈絡膜炎を伴う汎ぶどう膜炎などの様々な後眼部炎症疾患において、ステロイド治療に反応性の乏しい、または全身の副作用でステロイド治療が困難な症例においてメトトレキサートが有用であることが示されている。

投与量: メトトレキサート導入初期は 5-7.5 mg/週で開始し、治療に対する反応をみながら 15-20mg/週まで徐々に増量する。

3) Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. Nussenblatt RB, Whitcup SM, eds. Fourth Edition. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2010, p82, 88. (参考文献 18)

p 82. Table 2. Common immunosuppressive agents used systemically to control intraocular inflammatory disease. Methotrexate; Oral: 7.5-15 mg weekly; can be given intramuscularly.

以下和訳記載

p82, Table 2. 眼内炎症を全身的にコントロールするために一般的に用いられている免疫抑制薬である。メトトレキサート内服投与: 7.5-15mg/週; 筋肉内投与を行う場合もある。

p.88. Indications and Dosage:

Several dosage schedules have been suggested, with a weekly oral or intramuscular dose of 7.5-25mg given until a therapeutic response is noted.

Methotrexate is well tolerated in children and is used extensively.

以下和訳記載

p.88. 適応と投与量:

治療の反応がみられるまでメトトレキサート 7.5-20mg/週で経口、もしくは筋肉内への投与など幾つかの投与スケジュールが推奨されている。

メトトレキサートは小児でも忍容性が高く、広く使用されている。

＜日本における教科書等＞

1) 眼科プラクティス：眼内炎症診療のこれから. 岡田アナベルあやめ編集. 文光堂, 東京. 2007年, p. 54. (参考文献 19)

「眼科領域では眼サルコイドーシスや強膜炎、原因不明のぶどう膜炎などで難治性の場合に用いられることがある。欧米では眼サルコイドーシスにおける第二選択薬としてよく用いられる。またステロイド薬抵抗性のぶどう膜炎あるいは、ステロイド薬の減量を目的とした併用療法として用いられている。

関節リウマチでは1週間単位の投与量を6mg(最大8mg)とし、初日から2日目にかけて2mgを12時間間隔で3回、残りの5日間休薬する少量間欠経口投与が行われるが、ぶどう膜炎でも同様の投与方法がとられる。」

(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＞

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.(参考文献 1)

p.493

「However, in some patients systemic corticosteroids are insufficient to control the disease, and immunosuppressive drug therapy is required. In other patients, corticosteroid side effects result in the need for a corticosteroid-sparing agent, and in many patients the long-term use of systemic corticosteroids at the dose required to suppress the ocular inflammation is sufficiently likely to produce side effects that a corticosteroid-sparing agent is warranted. In these situations, immunosuppressive drugs have a role to play in the management of patients with ocular inflammatory disease.」

以下和訳記載

「しかしながら、一部の患者ではステロイド全身治療を行っても効果不十分な場合もあり、そのような症例では免疫抑制薬が必要となる。また他の患者ではステロイドによる全身の副作用のためステロイドを減量するために免疫抑制薬の併用が必要となる。多くの症例では眼炎症を抑制するためステロイドの長期投与が行われるが、それによる副作用が高率に生じるため、ステロイド減量を目的とした免疫抑制薬の導入が必要である。このようなケースでは免疫抑制薬が眼炎症患者のマネージメントに重要な役割を果たす。」

p.498

「Clinical Experience for Inflammatory Eye disease. Three small, uncontrolled, case series each of 11 to 22 patients have used methotrexate to treat various ocular inflammatory diseases, including vasculitis, panuveitis, intermediate uveitis, vitritis, scleritis, orbital pseudotumor, myositis, and sarcoid-associated panuveitis (参考文献 2,4,5). In general, preserved or improved visual acuity, decreased corticosteroid use, and decreased ocular inflammation were reported.」

以下和訳

「眼炎症疾患の臨床経験. 3つの臨床報告において11名から22名の様々な眼炎症性疾患(血管炎、汎ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、硝子体炎、強膜炎、眼窩炎症性疑腫瘍、サルコイドーシス関連汎ぶどう膜炎)に対してメトトレキサートが使用されていた。(参考文献2,4,5). これらの文献においてメトトレキサート導入後、視力の保持または改善、ステロイド投与量の減量、眼炎症の活動性の低下が報告されている。」

p.498

「Dosage and Administration. Methotrexate typically is administered at a dose ranging from 7.5 to 25 mg once pre week in a single undivided dose. The most common dose is 15mg once weekly. Although many clinicians will initiate therapy at 7.5 mg per week and increase the dose of 15 mg per week over 1 to 4 weeks, others will start with higher doses.」

以下和訳記載

「投与量と投与経路. メトトレキサートは通常、7.5 から 25 mg の量を1週間に1回の単回投与で投与する。15mg/週が一般的な投与量である。多くの場合はメトトレキサートは通常、7.5mg/週で開始し1から4週間を目安に15mg/週まで増量する。症例によってはより高用量から開始する場合もある。」

p.509

「Methotrexate is the most common immunosuppressive agent used in children. It is generally safe, well tolerated, and easily administered. It is metabolized more rapidly in children than in adults, and thus, dose must be higher, on a per-weight basis, in children than in adults. Methotrexate usually is given to children once weekly at an oral dose of 10 to 25 mg per M². Because children are smaller, total weekly doses generally are in the same range as those given to adults (7.5 to 15 mg per week).

以下和訳記載

「メトトレキサートは小児に対して最も高頻度に用いられる免疫抑制薬である。概ね安全で忍容性も高く、投与も容易である。小児では成人に比べてメトトレキサートは急速に代謝されるため成人よりも小児のほうが体重あたりの投与量がより多く設定される必要がある。小児では通常、週1回、体表面積(1 m²)あたり10から25 mgのメトトレキサートを内服投与する。小児は体が小さいため週あたりのメトトレキサート投与量は概ね成人に処方される量と同程度となる(7.5-15mg/週)。」

p509

「Methotrexate is an effective treatment for juvenile rheumatoid arthritis (参考文献3). Methotrexate also has been reported in small, uncontrolled case series to be an effective treatment for the uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis (参考文献6) and for the similar chronic, noninfectious anterior uveitis of childhood that can occur in the absence of joint disease. Aggressive anti-inflammatory treatment of such cases, with chronic suppression of

ocular inflammation, is warranted in an attempt to prevent ocular complications, such as posterior synechiae, secondary glaucoma, secondary cataract, macular edema, and band keratopathy, which occur commonly with untreated disease.]

以下和訳記載

「メトトレキサートは若年性関節リウマチに対して有効であることが報告されている(参考文献 3)。また少数例の臨床報告においてメトトレキサートは若年性関節リウマチに関連したぶどう膜炎や関節症状のない非感染性の小児慢性前部ぶどう膜炎に対しても有効であることが報告されている(参考文献 6)。長期にわたる免疫抑制を目的とした強力な抗炎症療法は、虹彩後癒着、続発緑内障、併発白内障、黄斑浮腫、帯状角膜変性症など無治療で経過した場合に高頻度で見られる重篤な眼合併症の予防に必要とされる。」

<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

なし

(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>

これまでの過去の文献の報告、peer review journalの総説などから、難治性の非感染性ぶどう膜炎に対するメトトレキサートの炎症抑制効果(参考文献2、4、5、7、9、11-14)、ステロイド投与量の減量・中止効果(参考文献2、5、7、9、11-14)、ステロイド点眼回数の減量効果(参考文献5、9、12)などの有用性を示すデータが示されており、欧米ではステロイド局所・全身治療に抵抗性を示す症例、ステロイド減量に伴い再燃をきたす症例、ステロイド治療による全身・眼局所の副作用でステロイド治療継続の困難な非感染性ぶどう膜炎症例に対する標準的な免疫抑制薬として位置づけられている。

また前回の要望書提出後に2報の前向き試験(うち1報は無作為比較試験)が公表された。Rathinamらによる無作為比較試験(文献12)では、メトトレキサート(MTX)投与群とミコフェノール酸モフェチル(MMF)投与群で治癒成功率を比較すると、MTX群では69%、MMF群では47%であり、有意差はないもののMTX群で高い成功率が示された。またBachtaらによる前向き臨床試験(文献13)の報告では対象となった22例中16例(73%)において再発が消失、再発のみられた3例では再発までの期間が治療前4.8ヶ月から治療開始後18ヶ月まで延長した。またステロイド全身投与をされていた5例では全例でステロイドの投薬が終了した。さらに2014年に公表された本邦における臨床試験の報告(文献14)ではステロイド全身治療に抵抗性を示す3例の症例に対してメトトレキサートの全身投与を開始したところ全例でステロイド全身投与量の減量を得られた(うち2例は投薬が終了となった)。上記3つの報告ではメトトレキサートによる重篤な副作用は認められなかった。

現在、本邦におけるぶどう膜炎の治療にはステロイド、シクロスポリン、アダリムマブの3薬が承認されているが、様々な治療選択肢のある関節リウマチ、乾癬などに比較しても使用できる薬剤は非常に限定されている状況である。

一部の非感染性ぶどう膜炎の症例ではステロイドやシクロスポリンに抵抗性を示す症例、また治療に反応はするものの長期間のステロイド投与による全身の副作用(骨折、大腿骨頭壊死、感染症、胃・腸管の穿孔、糖尿病など)、またシクロスポリンによる腎機能障害により継続投与が困難となる症例も存在する。このような場合、アダリムマブの導入を検討するが高額な治療費のためアダリムマブの導入について同意が得られない場合もある。このような症例では遷延する眼内炎症により不可逆的な視機能障害が残存し、Quality of Vision (QOV)、および Quality of Life (QOL)の著しい低下を生じる。

以上を鑑み、難治性の非感染性ぶどう膜炎に対してメトトレキサートを導入することはぶどう膜炎の炎症抑制・再発抑制効果、ステロイド投与量の減量・中止による全身・眼局所の副作用の軽減効果、またシクロスポリンの継続投与が困難な症例に対する免疫抑制薬として、我が国のぶどう膜炎患者のQOV、QOLの向上に大きく寄与すると考える。

さらにメトトレキサートもその使用に際しては副作用について十分な注意が必要となるが、シクロスポリンやアダリムマブに比較すると、薬価も低額であることから医療経済的にも有用と考える。

以上より要望は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

要望する用法・用量は、海外のガイドライン・教科書で推奨されている非感染性ぶどう膜炎に対する用法・用量とほぼ同一である。国内での使用例もこれに準拠した用法・用量を投与しており、効果・副作用の面からも妥当であると考ええる。

なお、患者の症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減を検討する。

<臨床的位置づけについて>

1)ステロイド抵抗性のぶどう膜炎に対する炎症コントロールのためのメトトレキサートの導入

非感染性ぶどう膜炎や原因不明のぶどう膜炎に対しては、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、あるいはステロイドを減量してくると再燃する症例に対して炎症コントロール目的でメトトレキサートの導入が想定される。

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メトトレキサートの導入

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・中止が必要な場合、ステロイドの全身副作用の軽減を目的としてメトトレキサートの導入が想定される。

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、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、疾患活動性を有する症例、またはステロイド(プレドニゾン経口剤換算)10mg/日以下に減量すると再燃をきたす症例、ステロイドやシクロスポリンの全身投与による副作用のためステロイドやシクロスポリンの治療継続が困難な症例を対象。

2) ステロイドに併用してメトトレキサートを投与開始し、疾患活動性の低下の有無を評価する。またステロイドに併用してメトトレキサートを導入し、寛解が維持されていることを確認後ステロイドの投与量を段階的に減量し、寛解が維持されているか評価する。全身投与による副作用のためステロイド、シクロスポリンの治療継続が困難な症例はメトトレキサートの投与を開始し、疾患活動性の低下の有無を評価する。

メトトレキサート投与期間中は全身症状、肝障害、間質性肺炎、白血球減少の有無など全身副作用の有無について定期的に評価する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

参考文献

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. Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992;99:1419-1423.
3. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant 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.
4. Holz FG, Krastel H, Breitbart A, et al. Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids. *Ger J ophthalmol* 1992;1:142-144.
5. Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111-118.
6. Tugal-Tutkun I, Harvlikova K, Power WJ et al. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996;103:375-383.

7. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, et al. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2001;108:1134-1139.
8. Balachandran C, McCluskey PJ, Champion GD, et al. Methotrexate-induced optic neuropathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2002;30:440-441.
9. Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I, et al. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11:131-139.
10. 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.
11. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2009;116:2188-2198.
12. Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121:1863-1870.
13. Bachta A, Kisiel B, Thustochowicz M, et al. High Efficacy of Methotrexate in Patients with Recurrent Idiopathic Acute Anterior Uveitis: a Prospective Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017;65:93-97.
14. Kondo Y, Fukuda K, Suzuki K, et al. Chronic noninfectious uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with low-dose weekly systemic methotrexate. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:104-106.
15. Ali A and Rosenbaum JT. Use of methotrexate in patients with uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:S145-150.
16. *Ocular Inflammatory Disease.* Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 153.
17. *Practical Manual of Intraocular Inflammation.* Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds. Informa Healthcare, New York. 2008, pp. 134, 143, 156-158.
18. *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice.* Nussenblatt RB, Whitcup SM, eds. Fourth Edition. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2010, pp. 82, 87, 275, 267, 340.
19. 眼科プラクティス：眼内炎症診療のこれから。岡田アナベルあやめ編集。文光堂，東京。2007年，p. 54.