

(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
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)ステロイド局所治療に抵抗性を示す非感染性慢性小児ぶどう膜炎、2)ステロイド治療による全身への副作用、眼合併症(白内障、緑内障など)が懸念される非感染性慢性小児ぶどう膜炎。
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m ² とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する

	備 考	(特記事項等)
		<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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。)	約 30 人- 40 人/年 <推定方法> 1) 全国疫学調査(2002 年)にて 1 年間のぶどう膜炎の新規患者数が 3060 例(参考文献 1)。そのうち若年性関節リウマチ(JRA)に合併したぶどう膜炎の患者数が 15 名(0.5%)。 2) 全国疫学調査(2009 年)にて 1 年間のぶどう膜炎の新規患者数が 2556 例(参考文献 2)。専門施設でのぶどう膜炎・強膜炎の患者全体の中で 20 歳未満の患者の割合が 4-6%(参考文献 3, 4)。専門施設での 20 歳未満の小児・若年性ぶどう膜炎患者 64 例の調査において 8 名(12.5%)で MTX が使用されていた(参考文献 5)。これらの結果からメトトレキサート全身治療の適応となる患者数が 20 例前後/年と推定。 上記 1)と 2)の患者数を合算し、上記患者数を推定した。	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) <効能・効果> 関節症状を伴う若年性特発性関節炎 <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4~10mg/m ² 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は、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。	
「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	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <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 <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) 非感染性慢性小児ぶどう膜炎に対するファーストラインの治療は副腎皮質ステロイド(以下ステロイド)治療である。しかし一部の症例ではステロイド局所治療に抵抗性を示す、あるいはステロイド点眼回数を減らすと再燃をきたし、眼内炎症が遷延化することにより白内障や続発緑内障が進行する。続発緑内障が進行すれば著しい視機能障害を生じ、重症例では失明に至る可能性もある。このような症例に対してステロイド全身治療を開始した場合、一時的には眼内	

<p>えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）</p>	<p>炎症の改善はみられるものの、ステロイドの減量・中止により炎症が再燃するため、長期にわたる全身投与が必要となるが、ステロイドの全身投与を長期間に行うことで成長障害に代表される小児特有の重篤な副作用、眼局所の副作用(白内障や緑内障の進行)により日常生活に著しい影響が生じる恐れがある。このような症例に対して眼内炎症を長期にわたって抑制するためにステロイドに替わる薬剤としてメトトレキサートの全身投与が望まれる。</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>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>欧米ではこのような非感染性慢性小児ぶどう膜炎に対してステロイド全身・局所治療による副作用を回避するためにメトトレキサートの全身投与が標準的な治療法として施行され、メトトレキサート全身治療の優れた有効性が多数報告されている(参考文献6)。米国のぶどう膜炎治療ガイドラインにおいても、メトトレキサートは慢性小児ぶどう膜炎に対して用いられる免疫抑制薬であり、安全性・忍容性も非常に高いことが記載されている(文献7)。またメトトレキサートは若年性特発性関節炎に対する治療薬として有効性、安全性が確立されており、本邦、および海外において標準治療薬として広く認められている(文献8)。</p> <p>さらに前回の要望書提出後に公表されたメタ・アナリシスの報告(文献6)、国内の臨床試験の報告(文献5)からもメトトレキサートの炎症抑制効果、ステロイド全身投与量の減量効果、ステロイド点眼回数の減量効果、安全性などが示されていることから、ウの基準に該当すると考える。</p> <p>以上の点から非感染性慢性小児ぶどう膜炎に対するメトトレキサートの使用は医療上有用性が高いといえる。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む)</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>

む) 収集への協力	
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	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に下線)	
	米国	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	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 9) 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 10) 3) Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. Ophthalmology 1999;106:111-118. (参考文献 11) 4) 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 Engl J Med 1992;326:1043-1049. (参考文献 12)	

		5) Tugal-Tutkun I, Harvlikova K, Power WJ et al. Changing patterns in uveitis of childhood. Ophthalmology 1996;103:375-383. (参考文献 13)
	備考	
英国	ガイドライ ン名	不明
	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	不明
	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	不明
	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	不明

		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	不明
	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: juvenile AND uveitis AND methotrexate

本要望書では小児の非感染性慢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:136件

上記に該当した文献から、小児の非感染性慢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、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重要と思われる文献(1件)、また前回の要望書提出後に公表された日本における臨床試験の文献(1件、文献5)の計7件の文献を選定した。

選定した文献は全て後ろ向きの報告であり、無作為化比較試験は含まれていない。

<海外における臨床試験等>

1) Shetty AK, Zganjar BE, Ellis GS Jr, et al. Low-dose methotrexate in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis and sarcoid iritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999;36:125-128. (参考文献14)

後ろ向き報告。ステロイド局所・全身治療に抵抗性を示す若年性慢性ぶどう膜炎 4 例(平均年齢 11 歳、6-16 歳) (2 例が特発性若年性関節炎、2 例がサルコイドーシス、4 例ともに前部ぶどう膜炎)を対象にメトトレキサート(7.25 -12.5 mg/m²/週)の内服投与を開始。対象症例の選択期間の記載なし。評価項目として治療開始後のぶどう膜炎の活動性、ステロイド(プレドニゾロン)投与量について検討した。

メトトレキサート平均投与期間は 32.5 ヶ月。メトトレキサート治療開始後、2/4 例(50%)で寛解、残り 2 例も全体の 50%でぶどう膜炎の改善を認めた。4 例全例でステロイドが併用投与されていたが、メトトレキサート開始後、全例でステロイド投与量が有意に減少、そのうち 1 例はステロイド全身投与が終了となった。残りの 3 名においてメトトレキサート治療開始後平均 20 ヶ月以内にステロイド投与量が 0.68 mg/kg/日から 0.10 mg/kg/日へ減量となった。メトトレキサート治療期間中、副作用で中止となった症例はなかった。

2) Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998;133:266-268. (参考文献15)

後ろ向き報告。1994 年から 1996 年までに受診し白内障や緑内障など眼合併症併発例、またはステロイド局所治療に抵抗性を示した若年性慢性ぶどう膜炎 7 例(平均年齢 10 歳、4-22 歳) (全例が特発性若年性関節炎を併発、炎症部位は不明) を対象にメトトレキサート(0.5-1.0 mg/kg/週)の皮下投与を開始。メトトレキサート平均投与期間の記載なし。評価項目として治療開始後の活動性、ステロイド点眼回数について検討した。

6/7 例(86%)でぶどう膜炎の活動性の低下がみられ、6 名中 5 名でステロイド点眼の終了、または点眼回数の有意な減少が得られた。

メトトレキサート治療期間中、3/7 例(43%)で血清中の肝酵素の上昇を認め、3 例中 1 例は減量、うち 2 例は一時中止したが、ぶどう膜炎の増悪を認めたためメトトレキサート低用量(0.5mg/kg/週)で治療再開した。その他有害事象は認めなかった。

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

後ろ向き報告。2002 年 6 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までに若年性慢性ぶどう膜炎(全例が特発性若年性関節炎を併発、ぶどう膜炎発症時の平均年齢が 7.8 歳、炎症部位の記載なし)と診断された 25 例を対象にメトトレキサートの内服(平均 15.6mg/m²/週)または皮下 or 筋肉内(15mg/m²/週以上)投与を開始した。メトトレキサート開始前のステロイド点眼、免疫抑制療法についての記載なし。評価項目として治療開始後のぶどう膜炎の活動性について検討した。

メトトレキサート治療開始後、21/25 例(84%)で活動性の低下がみられ、そのうち 6 例はメトトレキサート治療を 12 ヶ月施行後、メトトレキサート治療を終了した。メトトレキサート投与期間 661 ヶ月中、417 ヶ月(63%)で寛解が維持された。メトトレキサート開始後、

活動性の低下がみられなかった4例中3例にエタネルセプト、1例にシクロスポリンが追加投与され、ぶどう膜炎の改善がみられた。

副作用(詳細は不明)のため1/25例(4%)でメトトレキサートの投与が中止され、レフロノマイドに変更となった。

4) Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, et al. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:743-748. (参考文献17)

後ろ向き報告。1998年から2005年までに治療された35例(年齢の記載なし)の若年性慢性ぶどう膜炎(全例が特発性若年性関節炎を併発、全例が慢性前部ぶどう膜炎)を対象にメトトレキサート(15mg/m²/週)の内服または皮下投与を開始した。メトトレキサート開始の時点で全例にステロイド局所治療が行われていたが、全身の免疫抑制療法は施行されていなかった。評価項目として治療開始後のぶどう膜炎の活動性、眼合併症の発生、視力の変動について検討した。

メトトレキサートの平均投与期間は27.6ヶ月。メトトレキサート治療開始後、32/35例(91%)でぶどう膜炎の活動性が低下した。活動性が低下した32例中、4例はメトトレキサート単独治療、13例はメトトレキサート+ステロイド局所治療、8例はメトトレキサート+ステロイド局所治療+ステロイド全身治療、7例はメトトレキサート+他の免疫抑制療法が施行されていた。メトトレキサート治療期間中、20/35例(57%)で新規の眼合併症の発生はみられなかった。メトトレキサート治療期間中、視力の結果が得られた67眼について検討したところ、48眼(71.3%)は視力の変動なし、13眼(19.7%)で改善、6眼(9%)で低下を認めた。メトトレキサート投与期間中、2/35例(6%)で肝酵素の上昇、1/35例(3%)で吐き気を認めた。吐き気のため1例(3%)のみ投与中止となった。

5) Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, et al. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011;151:217-222. (参考文献18)

後ろ向き報告。1989年から2009年までに治療された20歳未満の22例の若年性慢性ぶどう膜炎(全例が特発性若年性関節炎を併発、炎症部位の記載なし)を対象にメトトレキサート(10-15 mg/m²/週)の内服または皮下投与を開始、1年以上投与を継続した症例のメトトレキサート治療開始後のぶどう膜炎の活動性、ステロイド点眼回数、メトトレキサート投与終了後の再燃率について検討した。

メトトレキサート治療開始後、18/22例(82%)でぶどう膜炎の活動性が低下、22例中4例でステロイドの内服投与が併用されていたが、メトトレキサート開始後4例中3例でステロイド内服が終了となった。メトトレキサート開始後13/22例(59%)でステロイド点眼回数が減少した。寛解が維持されていた13例に対してメトトレキサートを中止したところ9/13例(69%)で再燃がみられた。

メトトレキサート投与期間中、7/22例(32%)で胃腸症状、2/22例(9%)で肝酵素の上昇を認めたがほとんどの症例で症状は軽度であり、一過性であった。2/22例(9%) (1例は胃腸症

状、1例は肝酵素上昇)で投与中止となった。

検索式には該当しなかったがメトトレキサートの有効性を示す文献 (2件)。

6) 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. (参考文献19)

後ろ向き報告。1999年から2003年までに受診しステロイド局所・全身治療をうけ抵抗性を示した10例(平均年齢12歳、7-16歳)の若年性慢性ぶどう膜炎(7例が特発性、3例がサルコイドーシス、部位別では6例が前部、4例が中間部ぶどう膜炎)を対象にメトトレキサートの内服または皮下投与を開始した。投与量は平均24 mg/週(17.5-30 mg/週)。メトトレキサートの投与期間は平均22.5ヶ月(4-40ヶ月)。

評価項目として治療開始後の視力、ぶどう膜炎の活動性、ステロイド局所・全身治療について検討した。

メトトレキサート治療開始後、6/10例(60%)でぶどう膜炎の活動性が低下した。治療後、18/20眼(90%)で視力1.0以上が維持された。ステロイド点眼回数がメトトレキサート治療開始後に有意に減少した(メトトレキサート開始前:平均5.6回/日、メトトレキサート開始後:平均1.5回/日)。ステロイド内服投与量がメトトレキサート治療開始後に有意に減少した(メトトレキサート開始前:平均18 mg/日、メトトレキサート開始後:平均2.85 mg/日)。メトトレキサート治療期間中2/10例(20%)で軽度の吐き気の症状がみられた。その他の有害事象はみられず、メトトレキサートの投与が中止となった症例はなかった。

<日本における臨床試験等*>

7) Keino H, Watanabe T, Taki W, et al. Br J Ophthalmol 2017;10:406-410. (参考文献5)

後ろ向き報告。2001年から2013年までに小児・若年性ぶどう膜炎と診断された64例(平均年齢12歳、4-19歳)の中でステロイド点眼による高眼圧を示した8例の慢性ぶどう膜炎(6例が若年性慢性前部ぶどう膜炎、1例が tubulointerstitial nephritis and uveitis:TINU(間質性腎炎ぶどう膜炎)、炎症部位は不明、1例が特発性ぶどう膜炎、炎症部位は不明)にメトトレキサート内服投与を行った。メトトレキサート開始時の投与量(中間値)は4 mg/週(4-6 mg/週)、最大投与量(中間値)は9 mg/週(4-16 mg/週)。メトトレキサートの投与期間(中間値)は36ヶ月(14-94ヶ月)。評価項目としてメトトレキサート治療開始後のステロイド点眼回数について検討した

メトトレキサート治療開始時はステロイド点眼回数は平均6.0回/日であったが治療開始6ヶ月では平均3.2回/日、治療開始12ヶ月で1.4回/日と有意に減少した。メトトレキサート治療期間中、有害事象はみられずメトトレキサートの投与が中止となった症例はなかった。

1) なし

※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

Simonini G, Paudyal P, Jones GT, et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. Rheumatology (Oxford). 2013;52:825-831. (meta-analysis)(参考文献6)

9施設からの報告のメタ・アナリシス。対象は若年性自己免疫性慢性ぶどう膜炎135名。平均経過観察期間は22.5ヶ月(1-96ヶ月)。メトトレキサートの投与量は7.5-30.0 mg/m²/週(最も多い投与量が15 mg/m²/週)。メトトレキサート開始後73%(95%信頼区間: 0.66-0.81)で活動性が低下、ステロイド全身治療の投与量について確認できた23例のうち22例(96%)でステロイド投与量の減量/中止が可能であった。

メトトレキサートの副作用について確認できた107例中、21例(20%)で全身の副作用がみられ、胃腸症状が10/21例(48%)、肝酵素上昇が6/21例(28%)、胃腸症状と肝酵素上昇の合併例が5/21例(24%)だった。メトトレキサートの副作用により7/107例(6.5%)でメトトレキサートの投与が中止となった。

Sood AB, Angeles-Han ST. An Update on Treatment of Pediatric Chronic Non-Infectious Uveitis. Curr Treatm Opt Rheumatol. 2017;3:1-16. (a systematic review)(参考文献 20)

非感染性慢性小児ぶどう膜炎の治療法に関する121の文献(うちメトトレキサートの論文が11報)、および米国を拠点とするCARRA (Childhood Arthritis and Rheumatological Research Alliance) net Registryに登録された小児ぶどう膜炎患者に対して施行された治療法に基づいたシステマティックレビュー。著者らは非感染性小児ぶどう膜炎(前部型)に対するファーストラインの治療としてステロイドを主体とした局所治療を施行、中間部・後部・汎ぶどう膜炎の急性期ではステロイドの全身治療を短期間で施行、慢性例や治療に抵抗性を示す症例に対してはメトトレキサートを第1選択とした免疫抑制薬の使用を推奨している(Fig.1)。

(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>

要望内容に関する記載を以下に抜粋。

1) Ocular Inflammatory Disease. Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 152-153. (参考文献 21)

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場合に対してステロイドの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 22)

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 23)

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. 148-152. 4. 若年性特発性関節炎.(参考文献 24)

III 治療:「免疫抑制薬 (低容量メトトレキサート内服)も選択肢の一つとして考えられる。」
「経口ステロイド薬によるコントロールのみではむずかしい場合、メトトレキサートやシクロスポリンを併用する場合もある」と記載。

(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 7)

要望内容に関する記載を以下に抜粋。

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 9-11). In general, preserved or improved visual acuity, decreased corticosteroid use, and decreased ocular inflammation were reported.」

以下和訳記載

「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 9-11). 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 administrated. 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 12). 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 13) 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 12)。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 13)。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み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の総説から、難治性の非感染性慢性小児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 14~19)、ステロイド投与量の減量・中止効果(参考文献 14、18、19)、ステロイド点眼回数の減量効果(参考文献 5、15、18、19)などの有用性を示すデータが示されている。

さらに前回第 II 回要望書の提出後に公表されたメトトレキサート全身投与により加療された慢性小児ぶどう膜炎 135 例を対象としたメタ・アナリシス(文献 6)によれば、メトトレキサートの全身投与を行った慢性小児ぶどう膜炎の 73%(95%信頼区間: 0.66-0.81)においてぶどう膜炎の改善がみられたこと、さらに 96%の症例でステロイド全身投与の中止/減量が可能であったこと、さらに 19.6%に全身副作用がみられたものの、そのほとんどが嘔気や一時的な肝酵素の上昇など可逆性のものであり、投薬中止となった症例は7%であったことが報告されている。これらの結果から副作用の面からも小児ぶどう膜炎に対するメトトレキサートは安全性の高い薬剤であるといえる。さらに 2017 年に公表された米国を拠点とする CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatological Research Alliance) net Registry に登録された小児ぶどう膜炎患者に対する治療に関する Sood らの総説では局所治療に抵抗性を示す非感染性小児ぶどう膜炎に対する免疫抑制薬としてメトトレキサートが第 1 選択の薬剤として推奨されている(文献 20、Fig. 1)。

このように欧米ではメトトレキサートが長期の免疫抑制治療が必要な非感染性慢性小児ぶどう膜炎に対するファーストラインの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公表された日本における臨床試験の文献(文献 5)においても慢性小児ぶどう膜炎 8 例に対してメトトレキサートが用いられ、メトトレキサート治療開始後にステロイド点眼回数も減量されていることから、ステロイド長期局所治療による白内障や緑内障などの眼副作用の軽減にメトトレキサートが有効であると考えられる。またメ

トトレキサート治療期間中、全身副作用でメトトレキサートの投与が中止となった症例はなかったと報告されている。

ステロイド局所治療に抵抗性を示す慢性小児ぶどう膜炎の症例に対してステロイド全身投与を長期にわたって行った場合、小児特有の重篤な副作用の一つである成長障害が生じステロイド全身投与を中止せざるをえない場合が多い。またステロイドの全身、あるいは眼の副作用(白内障や緑内障)のためステロイド全身投与ができない症例に対する次の治療薬としてシクロスポリン(ネオーラル)を用いることになるがステロイドに比べ、感染症、腎機能障害など重篤な副作用が生じる可能性が高く、ステロイドよりもさらなる注意を要する。また上記1)-5)に示した通りメトトレキサートによる慢性小児ぶどう膜炎の有効性を示す文献は多数あるものの、シクロスポリンに関する報告は少なく、その有効性について小児特発性関節炎に伴うぶどう膜炎症例82例の後ろ向きの臨床試験では炎症抑制効果は24%と報告されている(参考文献20)。そのため欧米では非感染性小児ぶどう膜炎患者に対してのシクロスポリンの使用頻度は低いと記載されている(参考文献20)。

以上を鑑み、慢性非感染性小児ぶどう膜炎に対するメトトレキサートの導入は、ステロイド長期全身治療による成長障害・骨粗鬆症・副腎機能低下などの副作用を回避し、我が国における小児ぶどう膜炎患者の Quality of Life の維持・向上に大きく寄与すると考える。

さらに慢性非感染性小児ぶどう膜炎に対するメトトレキサートの導入はステロイド点眼回数を減少させ、続発緑内障・併発白内障などの重篤な眼合併症を回避するうえでも有用であり、我が国における小児ぶどう膜炎患者の Quality of Vision の維持・向上にも大きく寄与すると考える。

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慢性小児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、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減を検討する。

< 臨床的位置づけについて >

1) ステロイド局所治療に抵抗性を示す慢性小児ぶどう膜炎に対するメトトレキサート導入

ステロイド(ベタメサゾン、またはデキサメサゾン)の点眼を 3-4 回/日、またはそれ以上の回数で 6 ヶ月間以上継続しているにも関わらず、ぶどう膜炎の炎症コントロールが不良の症例に対して眼炎症の消炎目的でのメトトレキサートの使用が想定される。

2) 長期ステロイド局所治療による眼の副作用の軽減目的のためのメトトレキサート導入
長期にわたるステロイド点眼治療により眼炎症はコントロールされるものの、続発緑内障、併発白内障などのステロイド局所治療による副作用によってステロイド局所治療の減量・中止が望まれるような場合、副作用軽減目的でメトトレキサートの使用が想定される。

3) 長期ステロイド全身治療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導入
慢性小児ぶどう膜炎に対して長期にわたりステロイド全身投与を行うことで成長障害などの全身の副作用の発現が問題となる。ステロイドによる全身副作用の回避・軽減目的でのメトトレキサートの使用が想定される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 非感染性慢性小児ぶどう膜炎と診断され、ステロイド(ベタメサゾン、またはデキサメサゾン)の点眼を 3-4 回/日、またはそれ以上の回数で 6 ヶ月間以上継続しているにも関わらず、ぶどう膜炎の炎症コントロールが不良の症例、ステロイド局所治療による副作用(白内障、緑内障)によってステロイド局所治療の減量・中止が望まれる症例、非感染性慢性小児ぶどう膜炎に対してすでにステロイド全身投与が開始されている症例を対象。

2) ステロイド点眼治療に加えてメトトレキサート内服投与を開始し、疾患活動性の低下の有無を評価する。またメトトレキサートを導入後、ステロイド点眼回数の減量の有無について評価する。非感染性慢性小児ぶどう膜炎に対してすでにステロイド全身投与が開始されている症例ではメトトレキサート全身治療を開始することでステロイド全身投与量の減量効果があるか検討する。

3) 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

1. Goto H, Mochizuki M, Yamaki K et al. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51:41-44.
2. Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, et al. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:432-435.
3. Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, et al. Frequency of Uveitis in the Central Tokyo Area (2010-2012). *Ocul Immunol Inflamm.* (in press) DOI: 10.3109/09273948.2015.1133840.
4. Keino H, Nakashima C, Watanabe T, et al. Frequency and clinical features of intraocular inflammation in Tokyo. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37:595-601.

5. Keino H, Watanabe T, Taki W, et al. *Br J Ophthalmol* 2017;10:406-410.
6. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:825-831. (a systematic review and meta-analysis)
7. 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.
8. Mori M, Naruto T, Imagata T et al. Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: process to approval for JIA indication in Japan. *Mod Rheumatol* 2009;19:1-11.
9. Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992;99:1419-1423.
10. 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.
11. Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111-118.
12. 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 Engl J Med* 1992;326:1043-1049.
13. Tugal-Tutkun I, Harvlikova K, Power WJ et al. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996;103:375-383.
14. Shetty AK, Zganjar BE, Ellis GS Jr, et al. Low-dose methotrexate in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis and sarcoid iritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999;36:125-128.
15. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998;133:266-268.
16. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:362-365.
17. Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, et al. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:743-748.
18. Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, et al. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011;151:217-222.
19. 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.
20. Sood AB, Angeles-Han ST. An Update on Treatment of Pediatric Chronic Non-Infectious Uveitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2017;3:1-16.
21. *Ocular Inflammatory Disease*. Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 152-153.
22. *Practical Manual of Intraocular Inflammation*. Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds.

Informa Healthcare, New York. 2008, p.156-157.

23. Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. Nussenblatt RB, Whitcup SM, eds. Fourth Edition. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2010, p. 82, 87.

24. 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. 148-152. 4. 若年性特発性関節炎 橋田徳康