

(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強膜炎の治療、2) ステロイド全身治療からの離脱が困難な非感染性強膜炎の治療、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強膜炎の治療。
	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)
		<input 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。)	<p>推定対象患者数: 約 30-40 名/年</p> <p>&lt;推定方法&gt;          全国疫学調査(2009 年)にて 1 年間の強膜炎の症例数は 235 例 (参考文献 1)、          専門施設での強膜炎患者の調査において 83 例中 16 例 (19%) でメトトレキサート          が使用されており (参考文献 2)、メトトレキサートの適応となる強膜炎の患          者数は 30-40 名/年 程度と推定した。</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>&lt;効能・効果&gt;          関節リウマチ</p> <p>&lt;用法・用量&gt;          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	<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 (致命的な疾患)</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>強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、一部の非感染性強膜炎ではステロイド治療に抵抗性を示し、炎</p>	

<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>症による激しい眼痛、慢性炎症による強膜壊死・菲薄化による眼球穿孔、続発性緑内障による視神経萎縮など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>欧米からステロイド全身治療に抵抗性の難治性非感染性強膜炎に対するメトトレキサートの優れた有効性、メトトレキサートの導入によるステロイドの減量・離脱効果に関する多数の報告があることから、国内においてもメトトレキサートの非感染性強膜炎へ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</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>
---------------------	---

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	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 3)	
	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投与量は体表面積1m <sup>2</sup> 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	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 4) 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 5) 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 6) 4) Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. <i>Ophthalmology</i> 1999;106:111-118. (参考文献 7) 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 8)
	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 scleritis AND methotrexate

本要望書では成人の非感染性強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 58 件の文献が該当した。

上記に該当した文献から、非感染性強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(8件)を選定、さらに上記の検索式には該当しなかった文献で日本における臨床試験の文献(1件)の計9件を選定した。

なお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) 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4)

後ろ向きの報告。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) Balachandran C, McCluskey PJ, Champion GD, et al. Methotrexate-induced optic neuropathy. Clin Exp Ophthalmol. 2002;30:440-441. (参考文献9)

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。

3) 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10)

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、脈絡膜網膜炎 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が中止となった。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・吐き気 6 例、肝酵素上昇 3 例、著名な倦怠感 1 例であった。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。

4) Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology*. 2008;115:1416-1421. (参考文献11)

後ろ向きの報告。対象は 1996 年から 2006 年までにメトトレキサート(MTX)の全身投与で加療された 600 例中、治療効果が不十分、または副作用のため中止となり、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)を用いて治療を行った眼炎症疾患の症例 85 例(ぶどう膜炎単独 76 例、強膜炎単独 6 例、強膜炎・ぶどう膜炎合併例 3 例)。85 例の内訳は MTX 反応不良例が 58/85 例(65%)、MTX に対する反応が不良、かつ肝酵素上昇、疲労感、嘔気、白血球減少などの副作用で中止となった症例が 8/85 例(9.4%)、MTX が有効だったものの副作用で中止となった症例が 19/85 例(22%)であった。MTX の平均投与期間は 20.5 ヶ月(1-108 ヶ月)、MTX の平均最大投与量は 16.7mg/週(5-30mg/週)。

評価項目として MMF 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。

MMF の平均投与期間は 15 ヶ月(1-66 ヶ月)、MMF の平均最大投与量は 1.9g/日(0.5-3g/日)。MMF 投与開始後、47/85 例(55%)にて寛解導入を得た。11/85 例(13%)で MMF 開始時、ステロイドが投与されており、8/11 例でステロイド減量効果(プレドニゾロン換算で 10mg/日未満)がみられた。MMF 開始後、26/85 例(31%)にて白血球減少、胃腸障害、呼吸器感染などの副作用を認め、うち 18 例で MMF の投与が中止された。

これらの結果からMTXに反応不良例、また副作用にてMTXの治療継続が困難な症例の約50%の症例においてMMFが眼炎症の抑制に有効であった。

5) 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12)  
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。

6) Jachens AW, Chu AD. Retrospective review of methotrexate therapy in the treatment of chronic, noninfectious, nonnecrotizing scleritis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:487-492. (参考文献13)。

後ろ向きの報告。対象は2000年1月から2005年7月31日までに強膜炎と診断された症例105例中、慢性非壊死性非感染性強膜炎にてメトトレキサートの全身治療(投与経路の記載なし)をされた18例の症例。平均年齢は52歳(標準偏差:14年)。メトトレキサートの維持投与量で最も多かった量が20mg/週、7.5mg-35mg/週であった。メトトレキサート治療期間は平均19ヶ月(標準偏差:11ヶ月)。評価項目として治療開始後の強膜炎の活動性、ステロイド(プレドニゾロン)・メトトレキサート投与量、副作用について検討した。

全体の11/18例(61%)で寛解を維持、またステロイドが投与されていた11例中10例(91%)でステロイド投与量が減少した。8/18例(44%)でメトトレキサートの副作用がみられ、1例(6%)で副作用のためメトトレキサートの投与が中止された。最も頻度の高い副作用が疲労感(6/18例:33%)、その他に筋肉痛、筋力低下、嘔気、脱毛などがみられた。経過観察中の血液検査にて腎肝機能に関連する数値の異常はみられなかった。

7) Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2009;116:2188-2198. (参考文献14)

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・眼粘膜炎類天疱瘡、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%)、眼粘膜炎類天疱瘡: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%)( $\leq 12.5$ mg/週)、90例/384例(23%)( $> 12.5$ mg/週、 $\leq 17.5$ mg/週)、55例/384例(14%)( $> 17.5$ mg/週、 $\leq 22.5$ mg/週)、46例/384例(12%)( $\geq 22.5$ mg/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%、眼粘膜炎類天疱瘡: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%、眼粘膜炎類天疱瘡: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。

8) Wieringa WG, Wieringa JE, ten Dam-van Loon NH, et al. Visual outcome, treatment results, and prognostic factors in patients with scleritis. *Ophthalmology*. 2013;120:379-836. (参考文献15)

後ろ向きの報告。1992年から2011年までに強膜炎と診断され治療された104例を対象とした。平均年齢: 51歳(18-91歳)。経過観察期間は平均38ヶ月(3-154ヶ月)。

評価項目として治療開始後の視力推移、眼合併症、全身疾患の合併、治療法、寛解導入までの期間、予測因子について検討した。

23/104例で経過観察中、2段階以上の視力低下がみられた。特に壊死性強膜炎で視力予後が不良であった。眼合併症は88/104例(85%)、全身性炎症疾患が34/104例(33%)でみられた。ステロイド薬の全身投与量の減量を目的に47/104例(45%)に対して免疫抑制薬が用いられ、そのうち36例に対してメトトレキサートが使用された。メトトレキサートは7.5-15mg/週、内服で開始し、治療効果をみながら徐々に25mg/週(皮下投与)、または30mg/週(内服投与)まで増量した。メトトレキサートの平均投与量は19mg/週(10-30mg/週)。メトトレキサートを使用した36例中17例(47%)で寛解導入が得られ、導入までの期間が104週(中間値)であった。ミコフェノール酸モフェチル群では5/10例(50%)、導入までの期間が65週(中間値)、TNF阻害剤では5/11例(46%)で寛解導入が得られ、導入までの期間が33週(中間値)であった。予後不良因子として、全身性炎症疾患、両眼性、初診時までの長期罹病期間が関連していた。

<日本における臨床試験等※>

9) Keino H, Watanabe T, Taki W, et al. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1459-1463. (参考文献2)

後ろ向きの報告。対象は1998年から2008年までに強膜炎と診断された症例83例中、メトトレキサートの内服治療をされた16例。平均年齢の記載なし。メトトレキサート開始時投与量は中間値4mg/週(2-7.5mg/週)、最大投与量は中間値6mg/週(6-12mg/週)であった。経過観察期間は中間値32ヶ月(1-117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。

メトトレキサートの副作用のため3/16例(19%)で投与中止となった(白血球減少、肝酵素上昇、顔面の蜂窩織炎が各1例ずつ)。メトトレキサートの内服が継続された13名中12名で強膜炎の活動性が低下し、ステロイド投与量も減少した。

※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.

2010;28:S145-150.(参考文献 16) 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・強膜炎に対するメトトレキサート全身治療の報告: 11 報(うち強膜炎を含んだ報告が 3 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。

強膜炎の報告を含めたメトトレキサート全身治療の 3 報中、1 報でメトトレキサート開始後、眼炎症活動性の制御効果あり、1 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。

以下メトトレキサート使用に関連する本文中の記載を抜粋。

S149

「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 patient experiences steroid related side effects or cannot taper below 10 mg/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.」

以下和訳記載

「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。」

Beardsley RM, Suhler EB, Rosenbaum JT, Lin P. Pharmacotherapy of scleritis: current paradigms and future directions. Expert Opin Pharmacother. 2013;14:411-24.(参考文献17)

強膜炎に対する治療に関する137報(うちメトトレキサートに関する報告は2報)の総説。治

療開始後12ヶ月の時点でステロイド減量効果(10mg/日以下)が得られた割合がメトトレキサートが58%に対してアザチオプリンが35%、ミコフェノール酸モフェチルが49%、シクロスポリンが53%であり、メトトレキサートの割合が最も高かった。また治療開始後12ヶ月の時点でステロイド全身投与が終了できた割合がメトトレキサートが18%に対してアザチオプリンが11%、ミコフェノール酸モフェチルが7%、シクロスポリンが25%であり、シクロスポリンに次いでメトトレキサートが終了率が高かった。

### (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 18)

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ステロイドの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 19)

#### 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 20)

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 21)

「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 3)

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 4,6,7). 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、眼窩炎症性偽腫瘍、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 4,6,7). これらの報告において、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 M<sup>2</sup>. 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 MTX 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。小児ではは通常、週 1 回、体表面積(1 m<sup>2</sup>)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 5). 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 8) 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 5)。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 8)。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 の総説などから、難治性の非感染性強膜炎に対する MTX の炎症抑制効果(参考文献 2、4、10、13、14、15)、ステロイド投与量の減量・中止効果(参考文献 2、4、10、13、14)、ステロイド点眼回数の減量効果(参考文献 10)などの有用性を示すデータが示されており、欧米においてメトトレキサートはステロイド局所・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強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。

また前回の要望書の提出後に公表された強膜炎の治療に関する 137 報に基づいた総説において、治療開始後 12 ヶ月の時点でのステロイド減量効果(10 mg/日以下)が得られた割合がメトトレキサートが 58%であったのに対して、アザチオプリン(35%)、ミコフェノール酸モフェチル(49%)、シクロスポリン(53%)など他の免疫抑制薬に比較して、メトトレキサートが最も高いことが記述されている。

現在、我が国における強膜炎の治療にはステロイドしか承認されておらず、ぶどう膜炎と比較して使用できる薬剤は非常に限定されている状況である。

一部の非感染性強膜炎ではステロイド治療に抵抗性を示し、炎症による激しい眼痛、慢性炎症による強膜の壊死・菲薄化による眼球穿孔をきたし、失明に至る症例も存在する。またステロイドによる続発緑内障を発症した場合、視神経萎縮など不可逆的な組織障害をきたすことで著名な視機能障害を生じる。さらにステロイド治療に反応性を示す症例でも長期間の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)により継続投与が困難となり、ステロイド治療を中断せざるをえない場合もある。そのような症例では持続する激しい眼の痛み、さらに強膜の壊死・菲薄化の進行による眼球穿孔により 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、難治性の非感染性強膜炎に対してメトトレキサートを導入することは強膜炎による眼痛の緩和、強膜炎の活動性低下、再発の抑制、ステロイド投与量の減量・中止による全身への副作用の軽減が期待され、我が国における非感染性強膜炎患者の QOV、QOL の向上に大きく寄与すると考える。

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・強膜炎に対する用法・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られる。

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強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、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MTX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) 非感染性強膜炎と診断され、ステロイド(プレドニゾロン経口剤換算)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、ステロイド(プレドニゾロン経口剤換算)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. 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.
2. Keino H, Watanabe T, Taki W, et al. Clinical features and visual outcomes of Japanese patients with scleritis. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1459-1463.
3. 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.
4. Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992;99:1419-1423.
5. 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.
6. 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.
7. Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111-118.
8. Tugal-Tutkun I, Harvlikova K, Power WJ et al. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996;103:375-383.
9. Balachandran C, McCluskey PJ, Champion GD, et al. Methotrexate-induced optic neuropathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2002;30:440-441.
10. 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.
11. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology*. 2008;115:1416-1421.
12. 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.
13. Jachens AW, Chu AD. Retrospective review of methotrexate therapy in the treatment of chronic, noninfectious, nonnecrotizing scleritis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:487-492.
14. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory

- disease. *Ophthalmology* 2009;116:2188-2198.
15. Wieringa WG, Wieringa JE, ten Dam-van Loon NH, et al. Visual outcome, treatment results, and prognostic factors in patients with scleritis. *Ophthalmology*. 2013;120:379-836.
  16. Ali A and Rosenbaum JT. Use of methotrexate in patients with uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S145-150.
  17. Beardsley RM, Suhler EB, Rosenbaum JT, Lin P. Pharmacotherapy of scleritis: current paradigms and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:411-24.
  18. Ocular Inflammatory Disease. Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 153.
  19. Practical Manual of Intraocular Inflammation. Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds. Informa Healthcare, New York. 2008, pp. 134, 143, 156-158.
  20. Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. Nussenblatt RB, Whitcup SM, eds. Fourth Edition. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2010, pp. 82, 87, 275, 267, 340.
  21. 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.