

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-23
	成分名 (一般名)	メトトレキサート
	販売名	リウマトレックスカプセル 2mg
	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  〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕  <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
要望内容		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	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 (要望された 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。)		推定対象患者数: 約 100 名/年 <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。
現在の国内の開発状況		<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      } (特記事項等)
思 企業としての開発の意		<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について」に記載したとおり、現時点では、「医療上の必要性の評価の基準」のうち有用性の基準に合致しないと考えることから、開発に着手することは困難である。

「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、分類した根拠について記載する。)

## 1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

ぶどう膜炎の多くはステロイド（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。

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）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及ぼすことも少なくない。上記の理由によりウの基準に該当すると考えた。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

本剤は、欧米等 6 カ国において、当該効能・効果で承認を得ていない。

本要望および文献報告等の内容から、本剤の臨床的意義は、ステロイド療法に抵抗性または長期投与による懸念を示す非感染性ぶどう膜炎の治療にあると考える。米国の眼炎症性疾患の治療ガイドライン（要望書文献 1）では、ステロイド抵抗性等の非感染性眼炎症性疾患の患者に対して、本剤を含む免疫抑制剤全般の使用が有効とされているものの、具体的には、対照群を設定した無作為化臨床試験にてエビデンスが得られている薬剤として、シクロスポリン、アザチオプリンおよびシクロホスファミドを推奨している。

対照群を設定した無作為化臨床試験でリスク・ベネフィットを評価できるエビデンスが得られている他の免疫抑制剤（参考文献 1、2、3）が存在する一方で、現在までに得られている本剤のステロイド抵抗性等の非感染性ぶどう膜炎患者の治療におけるエビデンスは十分とは言えないこと、および本剤で得られているエビデンスの多くは、国内承認用量よりも高い投与量での使用経験であることから、要望のあった用法・用量で、国内での有用性が期待できるとは言い難い。

	<p>さらに、本邦では、非感染性ぶどう膜炎に対し、シクロスポリン、アダリムマブおよび、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に限定されるがインフリキシマブが承認され使用可能であることから、ステロイド抵抗性または長期投与による懸念がある患者に対しても、治療の選択肢は存在していると考えられる。</p> <p>上記の理由によりエの基準に該当すると考えた。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 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>	<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)	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		
豪国	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、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 (要望書文献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. Ophthalmology 1992;99:1419-23. (要望書文献2) 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. N Engl J Med 1992;326:1043-9. (要望書文献3) 3) Holz FG, Krastel H, Breitbart A, et al. Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids. Ger J ophthalmol 1992;1:142-4. (要望書文献4)	

		<p>4) Dev S、 McCallum RM、 Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. Ophthalmology 1999;106:111-8. (参考文献5)</p> <p>5) Tugal-Tutkun I, Harvlikova K, Power WJ, et al. Changing patterns in uveitis of childhood. Ophthalmology 1996;103:375-83. (要望書文献6)</p>
	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 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	
	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

補足なし

※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

補足なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

補足なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

補足なし

(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 >

米国の眼炎症性疾患の治療ガイドラインや文献報告の内容から、本剤はステロイド抵抗性のぶどう膜炎の治療またはステロイド用量の減量に際し、実臨床では症例報告に基づき一定の効果が観察されていると推測され、疾患の重篤性も踏まえると本要望の背景は十分に理解できる。しかしながら、以下に示す理由から、現時点では、「医療上の必要性の評価の基準」のうち有用性の基準に合致しないと考える。

- ・ 欧米等 6 カ国において、当該効能・効果で承認を得ていない。
- ・ 米国の眼炎症性疾患の治療ガイドライン（参考文献 1）では、ステロイド療法に抵抗性を示す等の非感染性眼炎症性疾患の患者に対して、本剤を含む免疫抑制剤全般の使用を有効としているものの、具体的には、対照群を設定した無作為化臨床試験にてエビデンスが得られている薬剤として、シクロスポリン、アザチオプリンおよびシクロホスファミドを推奨している。本剤については「視力の維持または改善、ステロイドの減量および眼炎症の軽減が報告されている」としているが、これは専門家のコンセンサスに基づくものであり、対照群を設定した無作為化臨床試験結果からリスク・ベネフィットを評価したものではない。
- ・ 非感染性ぶどう膜炎に対し、対照群を設定した無作為化臨床試験は 1 試験（要望書文献 12）、前向き臨床研究は 1 研究（要望書文献 13）であった。無作為化試験では対照薬との優越性が示されておらず、要望書に記載のあったその他 9 つの文献は、症例の集積に基づく報告等であり、本剤のリスク・ベネフィットを評価できるエビデンスレベルとは言い難い。

- ・ 本剤で得られているエビデンスの多くは、国内承認用量よりも高い投与量での使用であり、要望のあった用法・用量で有用性が期待できるとは言い難い。
- ・ 要望された効能・効果に対し、現在はシクロスポリン、アダリムマブおよび、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に限定されるがインフリキシマブが承認され使用可能であることから、ステロイド抵抗性および離脱を要する患者に対し、治療の選択肢は存在していると考えられる。

<要望用法・用量について>

上記参照

<臨床的位置づけについて>

上記参照

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

「(6) 要望の妥当性について」に記載したとおり、本要望の内容は、現在までに得られているエビデンスからは、「医療上の必要性の評価の基準」のうち有用性の基準に合致しないと考えることから、開発に着手することは困難である。

#### 5. 備考

なし

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書「シクロスポリン ステロイドの全身投与で効果不十分の非感染性ぶどう膜炎」 <https://www.pmda.go.jp/files/000148528.pdf>
- 2) Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. N Engl J Med 2016 Sep 8;375(10):932-43.
- 3) Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016 Sep17;388(10050):1183-92.