

(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-24
	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
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	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) ステロイド局所・全身投与による眼合併症 (白内障、緑内障など)、全身への影響が懸念される非感染性慢性小児ぶどう膜炎。
	用法・用量 (要望された 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 <sup>2</sup> 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。)		<p>約 30 人～ 40 人/年</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>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 (要望書文献 1)。そのうち若年性関節リウマチ (JIA) に合併したぶどう膜炎の患者数が 15 名 (0.5%)。</p> <p>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 (要望書文献 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% (要望書文献 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%) でメトトレキサート (MTX) が使用されていた (要望書文献 5)。これらの結果から MTX 適応となる患者数が 20 例前後/年と推定。</p> <p>上記 1) と 2) の患者数を合算し、上記患者数を推定した。</p>
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（致命的な疾患）

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)

非感染性慢性小児ぶどう膜炎の多くはステロイド局所治療に抵抗性を示し、遷延する眼内炎症により白内障や続発性緑内障が進行し、著しい視機能障害を生じる。

一方、ステロイド全身・局所治療に反応性を示す症例でも、長期間の全身・局所投与による成長障害などの全身症状、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ヵ国において、当該効能・効果で承認を得ていない。

非感染性慢性小児ぶどう膜炎における本剤の使用について、複数の報告があるが、多くは若年性特発性関節炎の治療として本剤を投与し、合併するブドウ膜炎に対する効果をまとめた後ろ向きの研究報告であり、非感染性慢性小児ぶどう膜炎に対し、対照群を設定した無作為化臨床試験は存在しない。また、米国の眼炎症性疾患の治療ガイドライン（要望書文献6）で参照されている報告（要望書文献11）も対照を設定していない小規模な症例報告である。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薬剤（参考文献1）が存在する一方で、現在までに得られている本剤の非感染性慢性小児ぶどう膜炎の治療におけるエビデンスは十分とは言えないこと、および要望の用量よりも高い投与量を使用されていることから、本剤の国内における有用性が期待できるとは言い難い。

上記の理由によりエの基準に該当すると考えた。

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

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)	<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	Guidelines for the use of immunosuppressive drugs

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。）	ン名	in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol 2000;130:492-513. (要望書文献 6)
	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 7) 2) Holz FG, Krastel H, Breitbart A, et al. Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids. Ger J ophthalmol 1992;1:142-4. (要望書文献 8) 3) Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. Ophthalmology 1999;106:111-8. (要望書文献 9) 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;326:1043-9. (要望書文献 10) 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 11)
	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、小児慢性ぶどう膜炎の治療においては、ステロイド治療に抵抗性を示す患者やステロイドの長期投与による成長障害の懸念等から、免疫抑制剤の使用にニーズがあると推測され、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（要望書文献6）においては、本剤が一般的に小児でよく使用される免疫抑制剤であると記載されているが、有効性に関する根拠は、対照を設定していない小規模な症例報告であり、要望の用量よりも高い投与量が使用されている（要望書文献11）。
- ・ 非感染性慢性小児ぶどう膜炎に対し、対照群を設定した無作為化臨床試験は存在せず、文献報告の多くは若年性特発性関節炎の治療として本剤を投与し、合併するブドウ膜炎に対する効果をまとめた後ろ向きの研究報告であることから、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。

<要望用法・用量について>

1) 上記参照

<臨床的位置づけについて>

1) 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られることから、開発に着手することは困難である。

#### 5. 備考

なし



## 6. 参考文献一覽

- 1) Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile, Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2017 Apr 27;376(17):1637-46.