



	<p>ほとんどが本疾患に対してメトトレキサートを投与した患者の診療録をまとめたレトロスペクティブな研究報告であり、対照をおいた比較試験ではありませんでした。そのため、本剤の臨床的な有用性を示すためには現時点では、エビデンスレベルが十分ではなく公知申請の基準にも該当しないと考えます。以上を考慮し、今回の要望は「未承認薬・適応外薬」の基準には合致しないと考えます。</p>
<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、分類した根拠について記載する。)</p>	<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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>ステロイド治療（局所・全身）に抵抗性を示すぶどう膜炎では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生じることで著しい視機能障害を生じることが多い。ステロイド治療に抵抗性を示す強膜炎の場合、慢性的な炎症により強膜の菲薄化が徐々に進行する。重症例では眼球の形態維持を目的として、保存強膜（角膜）の移植が必要になることもある。</p> <p>一方、ステロイド治療に反応性を示すものの、長期間の投与による全身の重篤な副作用（骨折、感染症、胃・腸管の穿孔など）により日常生活に著しい悪影響を及ぼすことも少なくない。</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 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>欧米等 6 か国での承認状況を確認した結果、いずれの国でも当該適応症での承認は得られておりませんでした。同様に、いずれの国でも保険適用されておりませんでした。また、現時点で本疾患に対する複数のメトトレキサートの報告がありますが、ほとんどが本疾患に対してメトトレキサートを投与した患者の診療録をまとめたレトロスペクティブな研究報告であり、対照をおいた比較試験ではありませんでした。そのため、本剤の臨床的な有用性を示すためには現時点では、エビデンスレベルが十分ではなく公知申請の基準にも該当しないと考えます。</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に下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	methotrexate (Bigmar) generic 薬品
		効能・効果	関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、クローン病
		用法・用量	1 週間単位の投与量を 7.5 mg。初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で 1 回 2.5 mg 内服投与。薬剤の反応性をみながら 25 mg まで増量。副作用予防のため葉酸 3-5 mg/日で内服投与。
		備考	<補足等> 要望書では米国での承認内容の欄に上記の記載がありますが、メトトレキサートは米国においてブドウ膜炎または強膜炎の効能で承認を取得していないため、記載の必要はありません。なお、メトトレキサートは米国においてクローン病の効能で承認を取得していません。
	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	
<p>欧米等 6 国での標準的使用状況 (欧米等 6 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。)</p>	<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 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
	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。  <補足等> 本ガイドライン p.498 には以下の記載がありません。一方で、上記については認められません。  視力の維持または改善、副腎皮質ステロイドの減量、眼炎症の軽減が報告されている。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1 週間単位の投与量を 7.5 mg。初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で 1 回 2.5 mg 内服投与。薬剤の反応性をみながら 25 mg まで増量。週 8 mg あるいは 0.2 mg/kg 体重以上使用するとき葉酸週 3-5 mg を MTX 最終投与後 24-48 時間後に投与する。  <補足等> 本ガイドライン p.498 には以下の記載がありません。  メトトレキサートは一般に 7.5 mg/週から 25 mg/週の用量で週に 1 回投与する。最も一般的な用量は 15 mg/週である。多くの医師が 7.5 mg/週から投与を開始し、1~4 週かけて 15 mg/週まで増量するが、より高用量から投与開始する場合もある。多くの場合、経口により投与されるが、より高い効果を期待する場合や副作用を最小化する目的で、筋肉内または皮下へ投与することがある。一般に、嘔気を抑制するために葉酸 (1 mg/日) を併用する。メトトレキサートの効果発現までに 6~8 週間かかる。	
	ガイドライン	1) Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al.

		の根拠論文	<p>Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. Ophthalmology 1992;99:1419-1423.</p> <p>2) Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. Ophthalmology 1999;106:111-118.</p> <p>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.</p>
		備考	<p>&lt;補足等&gt;          保険適用なし          ガイドラインの根拠論文 3)は若年性特発性関節炎に対する臨床試験成績に関するものであり、ブドウ膜炎に関する記載はありませんでした。</p>
	英国	ガイドライン名	ガイドラインなし
		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	<p>&lt;補足等&gt;          保険適用なし</p>
	独国	ガイドライン名	ガイドラインなし
		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	<補足等>

			保険適用なし
仏国	ガイドライ ン名		ガイドラインなし
	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		<補足等> 保険適用なし
加国	ガイドライ ン名		ガイドラインなし
	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		<補足等> 保険適用なし
豪州	ガイドライ ン名		ガイドラインなし
	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	<補足等> 保険適用なし

### 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) Medline

<海外における臨床試験等（下線部補足）>

1) Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2009;116:2188-2198.

2009年に米国から報告された多施設共同研究(retrospective study: 診療録レビュー)の報告によれば、1979年から2007年までのステロイド治療に抵抗性のぶどう膜炎・強膜炎症例384例(639眼)についてMTXの有効性(評価項目: 炎症抑制効果、ステロイドの減量効果、治療中止率とその理由)を検討したところ、治療開始後1年の時点で全体の66%で寛解を維持、また全体の58%の症例でステロイド(プレドニゾロン)10mg以下への減量が可能であった。198例(52%)がMTX治療を中止し、中止理由の内訳はMTXの副作用(16%)、効果不十分(13%)、寛解(11%)、原因不明(13%)等であった。中止理由とな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%)があったが、概して可逆性のものであった。

<日本における臨床試験等>

##### 1) なし

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

1) Okada AA. Immunomodulatory therapy for ocular inflammatory disease: A basic manual and review of the literature. *Ocular Immunol Inflamm* 2005;13:335-351.

2) 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.

3) Nguyen QD, Hatef E, Kayen B, et al. A cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States. *Ophthalmology* 2011;118:184-190.

<補足等>

2) は Retrospective cohort study の報告、3) は cross-sectional, multicenter study の報告かつ質問票によるデータ収集 (survey に近いもの) を行っていました。よって、いずれの文献も本項に掲載するのは適切ではないと考えます。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

補足等なし

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

補足等なし

### (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

1) 再発性強膜炎患者 16 名に対して MTX の内服投与を開始し、そのうち 13 名に対して継続投与が可能であった。13 名中 12 名で強膜炎がコントロールされ、ステロイドの減量も可能であった。Keino H, Watanabe T, Taki W, et al. Br J Ophthalmol 2010;94:1459-1463.

#### <補足等>

MTX の投与は、通常 4 mg/週から開始され、臨床効果、副作用、ステロイドの減量効果に応じて 2 mg/週ずつ増量された。本研究では、プレドニゾロン 5 mg/日以下の投与で活動性の炎症が消失した場合、または MTX 併用中にプレドニゾロンを 5 mg/日以下に減量できた場合に、強膜炎をコントロールできたと定義されている。

### (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>

要望書に提示されたガイドラインによると、ぶどう膜炎および強膜炎に対する第 1 選択薬は副腎皮質ステロイドであると考えます。そのため、効能・効果としては、既にステロイドを投与している患者に対する二次治療が妥当であると考えます。しかしながら、国内外で本疾患に対する有効性および安全性に関して、プロスペクティブな比較試験によるエビデンスはなく、要望効能・効果の妥当性は判断できません。

#### <要望用法・用量について>

要望用法・用量は、本邦で関節リウマチの効能・効果に対するものと同様です。現時点で報告されているガイドラインおよびレトロスペクティブなデータで示された使用経験からの大きな逸脱は無いと考えますが、国内外で本疾患に対する有効性、安全性および用法・用量に関して、プロスペクティブな比較試験によるエビデンスはなく、本疾患での用法・用量の適切性は判断できません。

#### <臨床的位置づけについて>

要望書に提示されたガイドラインには MTX 以外の免疫抑制薬についても記載されていますが、薬剤間の比較や治療アルゴリズムに関しては特に言及されていません。

そのなかで、シクロスポリンおよびアザチオプリンについては炎症性眼疾患の無作為化比較試験で有効性が示されているため、エビデンスレベルは I とされています。一方、MTX、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、シクロフォスファミド、クロラムブチルに関しては、非対照臨床研究で有効性が示唆されているのみで、エビデンスレベルは II とされています。

このような状況を踏まえると、要望者から提示された臨床的位置づけとするには、現時点ではエビデンスレベルが十分とは言えないと考えます。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤は「未承認薬、適応外薬」の基準に合致しないことから、企業としては本項目への記載は不要と考えます。

#### 5. 備考

特記事項なし

#### 6. 参考文献一覧

追加文献なし