

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

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	II-241
	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 (該当するものにチェックする。)	<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)の局所治療に抵抗性を示す非感染性の小児慢性ぶどう膜炎患者 2) ステロイド全身投与による副作用、特に成長障害などが懸念され、ステロイド以外の他の薬剤の使用が望まれる非感染性の小児慢性ぶどう膜炎患者
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	小児では1週間単位の投与量を10-25 mg/m ² とする(米国ガイドライン Jabs et al. 参考文献1)。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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 慢性型の非感染性小児ぶどう膜炎の場合、長期期間にわたるステロイド局所治療により、白内障や緑内障などの副作用を高頻度に合併し、手術治療を要する症例も少なくない。またステロイドの全身投与により成長抑制の可能性があるため、小児の眼炎症疾患のコントロールにはステロイド以外の免疫抑制剤の使用が強く望まれる。
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)	
企業としての開発の意思	<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)	

	<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、現時点で非感染性の小児慢性ぶどう膜炎に対する複数のメトトレキサートの報告がありますが、多くは若年性特発性関節炎の治療としてメトトレキサートを投与し、合併するブドウ膜炎に対する効果をまとめたレトロスペクティブな研究報告であり、提示された米国の診療ガイドラインで参照している報告 (Tugal Tutkan et al. Ophthalmology 1996;103:375-383) も、対照薬を設定していない小規模の case series でした。そのため、本剤の臨床的な有用性を確認するためには、現時点ではエビデンスレベルが十分ではないと考えます。これらのことから、今回の要望は「未承認薬・適応外薬」の基準には合致せず、公知申請の基準にも該当しないと考えます。</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>ステロイド局所治療に抵抗性を示す非感染性小児ぶどう膜炎では遷延する眼内炎症により併発白内障、続発性緑内障による視神経萎縮、帯状角膜変性症、網膜黄斑部の萎縮性変化などの組織障害を生じることで視機能障害を生じることが多い。またステロイド局所治療を長期間継続することでステロイド白内障やステロイド緑内障を併発し、外科的治療を要する症例もある。</p> <p>また小児にステロイド全身投与を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を生じる恐れがあり、眼炎症のコントロールのためにステロイドに替わる薬剤の使用が望まれる。</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、現時点で非感染性の小児慢性ぶどう膜炎に対する複数のメトトレキサートの報告がありますが、多くは若年性特発性関節炎の治療としてメトトレキサートを投与し、合併するブドウ膜炎に対する効果をまとめたレトロスペクティブな研究報告であり、提示された米国の診療ガイドラインで参照している報告 (Tugal Tutkan et al. Ophthalmology 1996;103:375-383) も、対照薬を設定していない小規模の</p>

	case series でした。そのため、本剤の臨床的な有用性を確認するためには、現時点ではエビデンスレベルが十分ではないと考えます。
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)	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。小児では 1 週間単位の投与量を 10-25 mg/m ² 。
		備考	<補足等> 要望書では米国での承認内容の欄に上記のような記載がありますが、メトトレキサートは米国において小児ブドウ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	
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. Am J Ophthalmol 2000;130:492-513.
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	1) 副腎皮質ステロイド（以下ステロイド）の局所治療に抵抗性を示す非感染性の小児慢性ぶどう膜炎患者 2) ステロイド全身投与による副作用、特に成長障害などが懸念され、ステロイド以外の他の薬剤の使用が望まれる非感染性の小児慢性ぶどう膜炎患者
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	小児では1週間単位の投与量を 10-25 mg/m ² とする（米国ガイドライン Jabs et al. 参考文献 1）。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。
		ガイドラインの根拠論文	1) 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. 2) Tugal-Tutkan I, Havrlikova K, Power WJ, et al. Changing patterns in uveitis of childhood. Ophthalmology 1996;103:375-383.
	備考	<補足等> 保険適用なし ガイドラインの根拠論文 1)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、治療抵抗性の小児ブドウ膜炎に関する記載はありませんでした。	
	英国	ガイドライン	ガイドラインなし

		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	<補足等> 保険適用なし
	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	
	仏国	備考	<補足等> 保険適用なし
		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

補足等なし

(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, Hafez E, Kaye 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.

本試験には、小児から成人（3～95歳）までの非感染性ブドウ膜炎の患者が登録されましたが、小児被験者に対する集計および解析は実施されていません。

<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

<海外における教科書等>

- 1) *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Foster CS, Vitale AT, eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002, pp. 190-191, 645, 852, 838.
- 2) *Ocular Inflammatory Disease*. Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 152-3.
適応：主として、若年性特発性関節炎およびサルコイドーシスに関連するブドウ膜炎患者におけるステロイド剤の減量
用法・用量：30 mg/週まで。骨髄毒性を軽減するため、葉酸 2.5 mg～5 mg/週を投与する。
副作用：骨髄抑制、肝毒性および急性肺臓炎（過敏性反応による）。低用量での治療では発現はまれであるが、重篤な副作用である。
モニタリング：1～2ヶ月毎に血液学的検査および肝機能検査を実施する。長期投与の場合、必要に応じて肝生検が必要となることがある。
- 3) *Practical Manual of Intraocular Inflammation*. Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds. Informa Healthcare, New York. 2008, pp. 134, 144, 156-8.
- 4) *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice*. Nussenblatt RB, Whitcup SM, eds. Fourth Edition. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2010, pp. 82, 87, 275, 267, 340.

<補足等>

1)、3) および 4) の文献を確認しましたが、記載されているページの範囲の内容からは、メトトレキサートの治療に関する情報が特定できませんでした。

<日本における教科書等>

- 1) 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.

慢性型非感染性小児ぶどう膜炎に対する本剤の臨床試験および臨床研究の実施は確認されていない。医療現場での症例報告で使用の事実は確認されているが、使用実態の全容は不明である。

<補足等>

上記 1) の内容は本要望の対象疾患である小児の非感染性慢性型ぶどう膜炎ではないため、本項への記載は適切ではないと考えます。

(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・効果の妥当性を判断するためには、現時点では情報が不足していると考えます。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は、本邦で関節症状を伴う若年性特発性関節炎の効能・効果に対するもの（通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 4~10 mg/m² 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。）と異なります。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、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・用量の適切性を判断するためには、現時点では情報が不足していると考えます。

<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関する記載されていますが、薬剤間の違い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。シクロスポリンおよびアザチオプリンについても小児の非感染性慢性型ぶどう膜炎についてはレトロスペクティブな case series での使用経験にとどまっています。以上を踏まえると、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ため、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