

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本眼科学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>3 位 (全 14 要望中)</p>	
<p>要望する 医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>メソトレキサート</p>
	<p>販売名</p>	<p>メソトレキサート注射用 5mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本眼炎症学会 (選定理由) 原発性眼内悪性リンパ腫は中枢神経系悪性リンパ腫の一亜型と考えられ全眼内腫瘍の1%未満と稀ではあるが、近年増加傾向にある疾患である。本疾患に対する治療法としては、これまで放射線療法と高容量のメソトレキサート (MTX) を含んだ全身化学療法が行われてきた。眼部放射線療法は有効であるものの、照射線量に限りがあり、放射線網膜症や難治性の角膜上皮障害、角膜潰瘍などの重篤な副作用を生じることが報告されている。また全身化学療法は骨髄障害などの副作用、血液-脳関門の存在による眼局所への効果が不十分であることが問題となっている。近年、眼局所の化学療法としてメソトレキサートの眼内(硝子体内)投与が施行され、優れた治療成績が報告されてきている。 そこで、眼内悪性リンパ腫の治療薬として、全脳照射を含む眼部への放射線治療歴のある症例や眼合併症などで放射線治療が不可能な症例に対して、唯一の治療法であるメソトレキサートの眼内(硝子体内)投与薬としての使用を要望する。</p>

	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 (要望する効能・効果について記載する。)	眼内悪性リンパ腫に対して、全脳照射を含む眼部への放射線治療歴のある症例、眼合併症などで放射線治療が不可能な症例に対する治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	メトトレキセート 400ug/0.1ml/1 回、開始直後は週 2 回硝子体内投与を 1 ヶ月、その後は週 1 回投与を 1 ヶ月、さらに月 1 回投与を 8 ヶ月継続する。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「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、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患                  (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>眼内原発性悪性リンパ腫は高率に中枢神経系悪性リンパ腫を発症し、5 年生存率は 30-60% と非常に不良であり、早期発見、早期治療が極めて重要な疾患である。</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 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                  (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>眼内原発性悪性リンパ腫に対して現在、放射線療法や高容量メトトレキセートを含んだ全身化学療法が行われているが、眼部放射線療法は有効であるものの、放射線網膜症や難治性のドライアイ、角膜混濁などの重篤な副作用を生じることや再発時の再照射ができないことが問題となる。一方、全身化学療法は骨髄障害などの副作用、血液-脳関門の存在による薬剤の眼局所への移行が不十分であることが指摘されている。</p> <p>米国を中心に眼局所の化学療法として以前より、メトトレキセートの眼内(硝子体内)投与の有効性が報告されており、副作用も比較的少ないこと、繰り返し注射が可能であることも利点である。このようにメトトレキセートの眼内(硝子体内)投与は国内においても、その有用性が多いに期待される。</p>	

備考	

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 injection (Mayne Pharma 2ml:50mg) generic 薬品
	効能・効果	非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病
	用法・用量	急性リンパ性白血病に対して寛解導入時に 3.3mg/m <sup>2</sup> で 4-6 週間投与
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪州	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等6か国での標準	<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	

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。)	[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に下線)	
	米国	ガイドライ ン名	Levy-Clarke GA, et al. Diagnosis and management of primary intraocular lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2005;19:739-749.
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	眼内悪性リンパ腫。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	メソトレキセート 400ug/0.1ml 生食水/1回、週2回硝子体内投与を1ヶ月、週1回投与を1ヶ月、月1回投与を8ヶ月継続。
		ガイドライン の根拠論文	de Smet MD. Management of non-Hodgkin's intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. Bull Soc Belge Ophtalmol 2001;279:91-95. Smith JR, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. Ophthalmology 2002;109:1709-1716.
		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	
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) Medline

<海外における臨床試験等>

1) Fishburne BC, et al. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. Arch Ophthalmol 1997;115:1152-1156.

眼内悪性リンパ腫4例8眼に対してメトトレキセート(400ug)の眼内投与を施行し、再発率の低下と生存率の改善がみられた。

2) de Smet MD, et al. Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. Br J Ophthalmol. 1999;83:448-451.

中枢性悪性リンパ腫を合併した眼内悪性リンパ腫の1例で、眼・脳に対して放射線照射、メトトレキセート全身療法を施行したものの治療に抵抗性を示したためメトトレキセートの眼内投与を行ったところ、硝子体内の悪性細胞が消失した。また硝子体内の IL-10 の濃度が検出限界以下となった。

3) Smith JR, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. Ophthalmology 2002;109:1709-1716.

26例(26眼)の原発性眼内リンパ腫に対してメトトレキセートの眼内投与を行ったところ、26例全例で検眼鏡的に悪性細胞が消失した。58%で角膜上皮障害、42%で黄斑症などがみられた。

<日本における臨床試験等>

1) Sou et al. Treatment of primary intraocular lymphoma with intravitreal

methotrexate. Jpn J Ophthalmol 2008;52:167-174.

6例10眼の原発性眼内悪性リンパ腫に対してメトトレキサート眼内投与を行い、全例で硝子体内の悪性細胞が消失した。全例で角膜上皮障害がみられた。

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

1) Chan CC, et al. Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management. Cancer Control. 2004;11:285-295.

2) 新井文子 原発性眼内リンパ腫の診断と治療.血液内科 2011;62:106-111.

(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>

なし

<日本における教科書等>

1) 安積 淳 眼内メトトレキサート療法 眼内炎症診療のこれから 眼科プラクティス 16巻 p230-231. 岡田アナベルあやめ編

(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>

1) 眼内悪性リンパ腫(細胞浸潤の量が多い場合)に対してメトトレキサートの眼内投与を施行。Levy-Clarke GA,et al. Diagnosis and management of primary intraocular lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2005;19:739-749.

<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

1) Nakauchi Y, et al. Concurrent administration of intravenous systemic and intravitreal methotrexate for intraocular lymphoma with central nervous involvement. Int J Hematol 2010;92:179-185.

眼内悪性リンパと中枢性悪性リンパ腫を合併した3例に対してメトトレキサートの眼内投与と全身投与を同時に行い、眼病変は3例全例で寛解、脳病変は1例で完全寛解、2例で部分寛解を得た。

2) 木村圭介、後藤浩 放射線療法後に再発した原発性眼内悪性リンパ腫に対してメトトレキサートの硝子体腔内投与が有効であった1例 眼科臨床医報 2007;101:433-436.

眼局所への放射線照射後に再発した原発性悪性リンパ腫1例に対して、メトトレキサートの

硝子体内投与を施行し眼病変の寛解を得た。

#### (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>

1) 海外、本邦からの報告からメトトレキサートの眼内投与は眼内原発性悪性リンパ腫、および中枢性悪性リンパ腫に併発した眼内悪性リンパ腫に対して優れた有効性を示すこと、繰り返し投与が可能であることからメトトレキサート眼内投与の有用性が期待される。

##### <要望用法・用量について>

1) メトトレキサート 400ug/1回、開始直後は週2回硝子体内投与を1ヶ月、週1回投与を1ヶ月、月1回投与を8ヶ月継続。

##### <臨床的位置づけについて>

眼内悪性リンパ腫に対するメトトレキサート眼内投与の位置づけとして

1) 眼内悪性リンパ腫に対して全脳照射を含む眼部への放射線治療歴のある症例や眼合併症などで放射線治療が不可能な症例に対する治療法。

2) 中枢性悪性リンパ腫の全身治療後に発症した眼内悪性リンパ腫に対する治療法。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 原発性眼内悪性リンパ腫に対して全身化学療法であるメトトレキサート大量療法時に同時にメトトレキサート眼内投与も併用し、眼所見の改善、眼・脳病変の再発の有無、再発までの期間、生存率について検討する。

##### <参考文献>

新井文子 原発性眼内リンパ腫の診断と治療.血液内科 2011;62:106-111.

#### 5. 備考

##### <その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

総説

Chan CC, et al. Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management. Cancer Control. 2004;11:285-295.

Choi JY, Kafkala C, Foster CS. Primary intraocular lymphoma: A review Seminars in Ophthalmology 2006;21:125-133.

新井文子 原発性眼内リンパ腫の診断と治療.血液内科 2011;62:106-111.

米国 study (3 件)

Fishburne BC, et al. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. Arch Ophthalmol 1997;115:1152-1156.

de Smet MD, et al. Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. Br J Ophthalmol. 1999;83:448-451.

Smith JR, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. Ophthalmology 2002;109:1709-1716.

独国 study (1 件)

Jahnke K, KOrfel A, Komm J, et al. Intraocular lymphoma 2000-2005: results of a retrospective multicenter trial. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;2444:663-669.

イスラエル study (1 件)

Frenkel S, et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma:10 years of experience. Br J Ophthalmol 2008;92:383-388.

本邦 study (4 件)

木村圭介、後藤浩 放射線療法後に再発した原発性眼悪性リンパ腫に対してメトレキセートの硝子体腔内投与が有効であった 1 例 眼科臨床医報 2007;101:433-436.

木村圭介、後藤 浩 眼内悪性リンパ腫 28 例の臨床像と生命予後の検討 日眼会誌 2008;112:674-678.

Sou et al. Treatment of primary intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. Jpn J Ophthalmol 2008;52:167-174.

Nakauchi Y, et al. Concurrent administration of intravenous systemic and intravitreal methotrexate for intraocular lymphoma with central nervous involvement. Int J Hematol 2010;92:179-185.