

(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>7 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>メソトレキサートカプセル 2mg リウマトレックス 2mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>沢井製薬株式会社 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) 現在、メソトレキサート(MTX:メソトレキサートカプセル、リウマトレックス)は我が国において関節リウマチ(RA)や関節症状を伴う若年性特発性関節炎に対する治療薬として承認されている。RAにおける anchor drug として抗リウマチ薬の中心的な薬剤である。一方、欧米では MTX はステロイド抵抗性のぶどう膜炎や強膜炎、小児の慢性ぶどう膜炎など難治性眼炎症疾患に広く応用され、その有用性が下記のごとく多数報告されている。これらの報告を踏まえ、小児の非感染性慢性ぶどう膜炎患者、特に下記 1), 2)に該当する症例に対して眼炎症の制御、ステロイドによる副作用軽減の目的で MTX の使用を要望する。</p> <p>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る非感染性の小児慢性ぶどう膜炎患者</p>

	<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。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>本薬剤を使用するうえでの要望する効能、効果</p> <p>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。</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>小児では1週間単位の投与量を10-25 mg/m²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。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><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り、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。</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、該当すると考え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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</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>ウ 欧米島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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>すでに欧米においては、若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎や小児の慢性型ぶどう膜炎に対して MTX の優れた有効性が多数報告されており、国内においても MTX の小児の難治性ぶどう膜炎への有用性が期待される。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(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)	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 7.5mg。初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で 1 回 2.5mg 内服投与。薬剤の反応性をみながら 25mg まで増量。小児では 1 週間単位の投与量を 10-25mg/m ² 。
		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	
	豪国	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
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) なし

<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.
- 2) 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.

(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. 153.
- 3) *Practical Manual of Intraocular Inflammation*. Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds. Informa Healthcare, New York. 2008, pp. 134, 144, 158.
- 4) *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice*. Nussenblatt RB, Whitcup SM, eds. Fourth Edition. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2010, pp. 82, 87, 275, 267, 340.

<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

<海外におけるガイドライン等>

- 1) Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al: 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.

<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) 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.

(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)難治性の慢性型非感染性小児ぶどう膜炎に対して MTX を導入することにより、眼炎症のコントロール、眼合併症の発生・進行の予防が期待される。また MTX を使用することによりステロイドによる全身の副作用を回避することが可能となる。

<要望用法・用量について>

1) 小児では1週間単位の投与量を 10-25 mg/m²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。

<臨床的位置づけについて>

小児の非感染性慢性型ぶどう膜炎に対する使用

慢性型の小児ぶどう膜炎の場合、長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合併症を高頻度に合併し、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、眼炎症疾患のコントロールの目的でステロイド以外の免疫抑制剤として欧米での治療実績が多数報告されている MTX の使用が望まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 非感染性慢性型小児ぶどう膜炎と診断された患者
2)ステロイド局所治療(ベタメサゾンの点眼)を行っても疾患活動性を有する(前房のフレアーが高く、眼合併症の発生するリスクのある、またはすでに発生している)患者が対象。
3) MTX を投与開始し、疾患活動性の低下の有無を prospective に評価する。MTX を導入後、ステロイド点眼回数を段階的に減量しても、活動性の低下が維持されるか prospective に評価する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) ガイドライン・総説・米国におけるぶどう膜炎治療の現状調査
1. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al: 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.
2. Okada AA. Immunomodulatory therapy for ocular inflammatory disease: A basic manual and review of the literature. *Ocular Immunol Inflamm* 2005;13:335-351.
 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.
 4. 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.
 5. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2009;116:2188-2198.

教科書

6. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Foster CS, Vitale AT, eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002, pp. 190-191, 645, 852, 838.
7. *Ocular Inflammatory Disease*. Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 153.
8. *Practical Manual of Intraocular Inflammation*. Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds. Informa Healthcare, New York. 2008, pp. 134, 144, 158.
9. *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice*. Nussenblatt RB, Whitcup SM, eds. Fourth Edition. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2010, pp. 82, 87, 275, 267, 340.

米国スタディ (5件)

10. Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992;99:1419-1423.
11. 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.
12. Hamady RK, Baer JC, Foster CS. Immunosuppressive drugs in the management of progressive, corticosteroid-resistant uveitis with juvenile rheumatoid arthritis. *Int Ophthalmol Clin* 1992;32:241-252.
13. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998;133:266-268.
14. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, et al. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis. 2001;108:1134-1139.

英国スタディ (2件)

15. Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005;89:806-808.

16. Bom S, Zamiri P, Lightman S. Use of methotrexate in the management of sight-threatening uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001;9:35-40.

独国スタディ (1件)

17. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:362-365.

蘭国スタディ (1件)

18. Ayuso VK, Van de Winkel EL, Rothova A, et al. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011;151:217-222.

イスラエルスタディ (1件)

19. Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I, et al. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11:131-139.

関節リウマチに対する MTX の使用法

20. 鈴木康夫、本田桐、佐々木則子 ほか. メトトレキサートのガイドライン ―欧米と日本の使用法の違い―. *Modern Physician* 2010;30:1023-1027.
21. 鈴木康夫. 治癒をめざした MTX の使い方. *医学のあゆみ* 2010;234:72-77.

海外のリウマトレックスの薬剤情報

<http://www.rxlist.com/rheumatrex-drug.htm>