

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本眼科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	11 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	インフリキシマブ
	販売名	レミケード点滴静注用 100mg
	会社名	田辺三菱製薬株式会社
	国内関連学会	日本眼炎症学会 (選定理由) 適応疾病の重篤性
	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。)	ベーチェット病以外の難治性非感染性ぶどう膜炎
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1回につき 5mg/kg を、初回投与以降、2週目、6週目、14週目、以降は8週間隔で継続投与
	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	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(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>(上記の基準に該当すると考えた根拠) ステロイド全身投与などの従来の治療では効果不十分な症例、またはステロイド内服の減量に伴い再発を繰り返し、ステロイドの離脱が困難な症例。視覚障害のため日常生活に著しい影響を及ぼすため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>
<p>備考</p>	

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>	<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> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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)		効能・効果		用法・用量		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	
	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)																																			
	効能・効果																																			
	用法・用量																																			
	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		
	<p>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。）</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		
		[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		
		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		
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) 海外における本剤の非感染性ぶどう膜炎に対する前向き試験の報告状況を調べるために、米国の国立衛生研究所の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med を使用して検索を行った（検索式：“infliximab”+“uveitis”+“prospective”）。その結果、44 件が該当した(2011 年 8 月 24 日現在)。また、比較試験の報告状況を調べるため、同様に検索(検索式：“infliximab”+“uveitis”+“comparative study”)を行った結果、12 件が該当した(2011 年 8 月 24 日現在)。

2) 国内における報告は、独立行政法人科学技術振興機構の医学系文献データベース JMEDPlus を用いて検索を行った(検索式：“Infliximab”+“非感染性ぶどう膜炎”or “ぶどう膜炎”)。その結果、30 件が該当した(2011 年 8 月 24 日現在)。

<海外における臨床試験等>

無作為化比較試験に該当する報告は確認できなかったが、前向きオープンラベル試験の報告が確認されている。

1) 難治性ぶどう膜炎に対するインフリキシマブの前向き研究¹⁾

少なくとも 1 剤以上の免疫抑制剤に不応の非感染性ぶどう膜炎患者 23 例(男性 8 例・女性 15 例)に対してインフリキシマブが投与された。対象患者の平均年齢は 40 歳(最小値～最大値：10～74 歳)であった。疾患の内訳は特発性ぶどう膜炎 9 例、ベーチェット病 4 例、サルコイドーシス 3 例、Birdshot chorioretinopathy 3 例、Pars planitis 2 例、クローン病 1 例、multifocal choroisitis 1 例であった。

インフリキシマブは 3mg/kg または 5mg/kg の用量で 0, 2, 6 週の投薬スケジュールで投与された。有効性評価は 10 週目に行われ、23 例中 18 例 (78%) で有効性が認められた。評価項目は視力、眼内炎症の抑制、併用薬の減量、蛍光眼底造影や光干渉断層計での画像診断の 4 項目で設定し、少なくとも 1 項目で改善がみられ、かつ悪化のない場合に有効と判定した。

[有効と判定された 18 例の詳細：重複あり]

- ・ 視力の改善 8 例
- ・ 炎症の抑制 9 例
- ・ 併用薬の減少 10 例
- ・ 蛍光眼底造影／光干渉断層計での画像の改善 11 例

[有効と判定されなかった 5 例の内訳]

- ・ 視力低下、炎症悪化 1 例
- ・ 判定項目を満たさず 2 例
- ・ 肺塞栓 (6 週) 1 例
- ・ 関連のない離脱 1 例

有効と判定された 18 例のうち 14 例が 1 年間の維持試験に参加し、以下の結果が得られた。

- ・ 50 週後も有効性評価基準が維持された症例 7 例
- ・ 副作用による中止 5 例
- ・ 関連のない脱落 2 例

本剤は非感染性ぶどう膜炎患者 23 例中 18 例に対して、10 週という短期間での評価において有効であった。また、50 週の長期においても継続可能であった症例で有効性が確認された。

<日本における臨床試験等>

非感染性ぶどう膜炎に関する報告は多くが症例報告であり、前向き試験・比較試験はいずれも実施されていなかった。

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

1) なし

(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) なし

<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) 確認されなかった

<日本におけるガイドライン等>

1) 確認されなかった

(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)で記述したように、本邦において臨床試験等を行われていないものの、既存治療で効果が得られなかった症例に対して本剤を使用し良好なコントロールが得られた報告が多数散見された。^{2)・9)}

(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) 以下の理由から、要望効能・効果は「既存治療に効果不十分な難治性非感染性ぶどう膜炎」とした。

- ・ 海外で承認はされていないものの、非感染性ぶどう膜炎における本剤の有効性は国内外ともに多数報告されている。
- ・ 本剤は、本邦にて 2007 年 1 月よりベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の適応を取得し、これまで 900 例を超える使用経験により有効性・安全性が確立している。
- ・ 実験的自己免疫性ぶどう膜炎の動物モデル(EAU)を用いた実験において、炎症性サイトカインである TNF α はぶどう膜炎における炎症遷延化に重要な役割を果たしていることが証明されている¹⁰⁾。
- ・ 当該疾患においては、ステロイドが治療の中心的な役割を果たしている。しかしながらステロイドには長期服用による副作用や依存性の問題から、新たな治療薬が必要とされている。

<要望用法・用量について>

1) 既に本邦にて取得している「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」と同様の用法・用量を要望する。すなわち、「通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。」を要望する。

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤は、高用量ステロイドに抵抗性の患者や、長期のステロイド投与によ

る副作用が懸念される患者、ステロイド依存性の患者に対して大きな恩恵をもたらすものと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. Suhler EB, et al. Arch Ophthalmol. 2005 Jul;123(7):903-12.
- 2) 関節症例乾癬によるぶどう膜炎にインフリキシマブ治療が奏功した1例 飛鳥田有里,他 臨床眼科 Vol.65, No.7, P1117-1121 2011
- 3) インフリキシマブが奏功した肉芽腫性ぶどう膜炎の1例. 法貴哲他 眼科臨床紀陽 Vol.4< No.4, P402 2011
- 4) インフリキシマブを投与したクローン病によるぶどう膜炎の1例. 大沼修他 眼科臨床紀陽 Vol.3, No.9, Page 2010
- 5) 抗 TNF α モノクローナル抗体を使用した乾癬性汎ぶどう膜炎の1例. 五嶋摩理,他 臨床眼科 Vol.64, No.7, P1165-1168 2010
- 6) 難治性ぶどう膜炎に対して infliximab が奏功した1例. 藤木俊寛他 日本小児科学会雑誌 Vol.114, No.3, P622 2010
- 7) レミケードが著効した尋常性乾癬に伴うぶどう膜炎の1例. 帯刀真也他 眼科臨床紀要 Vol.1, No.9, P930 2008
- 8) インフリキシマブがぶどう膜炎のコントロールに有効であった若年性特発性関節炎 (JIA) の3例. 岡本奈美他 日本リウマチ学会総会 抄録集 Vol.52 246
- 9) 網膜新生血管をともなう汎ぶどう膜炎に対するインフリキシマブの効果 北市伸義,他 日本臨床免疫学会会誌 Vol.30, No.4. P357
- 10) The role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. Nakamura S, at al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 Oct, 35(11):3884-3889