

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

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；日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、日本呼吸器学会、日本循環器学会) および厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班 <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	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、メソトレキサート錠 2.5mg、メトトレキサートカプセル 2mg「DK、サンド、トーワ、サワイ、SN」、メトトレキサート錠 2mg「タナベ、ダイト、日医工、トーワ」、メトレート錠 2mg
	会社名	ファイザー、江州製薬、サンド、東和薬品、沢井製薬、武田薬品、田辺三菱製薬、日本ジェネリック、日医工、あゆみ製薬
	国内関連学会	日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、日本呼吸器学会、日本循環器学会 (選定理由) 申請の主体は日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会であるが、肺病変がもっとも多く重症化例も少なくないため日本呼吸器学会が関連する。また日本では心臓サルコイドーシスによる死亡が比較的多く日本循環器学会も関連する。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<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。)	副腎皮質ステロイドと併用あるいは単独で使用する ことにより、サルコイドーシスによる諸症状の改善 を目的とする。
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	4mg～16mg/週
	備 考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象 患者数、推 定方法につ いても記載 する。)	約 <u>1,500</u> 人 <推定方法> 罹患臓器を問わず、副腎皮質ステロイド (CS) の局所投与で病勢が制 御できないサルコイドーシスの治療法は全身的 CS の投与であり、通常 プレドニゾロンとして 1 日 30～60mg が使用される。多くは治療反応 性が良好であり、一旦小康を得るが減量に伴い再燃し、結局 10mg を越 える用量で維持せざるを得ない患者が存在する。平成 29 年度末で指定 難病受給者証所持者の 68%は 60 歳以上であり、CS による種々の副作 用が徐々に強く蓄積され、その治療に難渋することも少なくない。また 肺抗酸菌症あるいは真菌症、重症糖尿病、骨粗鬆症のため、CS 投与が 相対的禁忌の患者群も存在する。サルコイドーシス患者を全国でも多数 診ている複数の専門医によると、そのような患者は全患者の約 5%であ る。難病情報センターホームページ掲載情報によると、平成 29 年度の サルコイドーシスの指定難病受給者証所持者は 15,047 名となっている。 両数字を乗じると約 750 名となるが、受給者は重症度 3 以上であ り、もとより有病者全数ではない。現在医療機関を受診しているサルコ イドーシス患者全数を把握することは困難であるが、過去において重症 度を問わず特定疾患の認定申請が可能であった時期の受給者数の推移 (平成 14 年に約 20,000 人で急速に増加中だった) から、仮に現在約 30,000 人と推定する。その 5%は 1,500 であり、受給者証所持患者の約 10%に相当する。その比率は全身的 CS 投与対象者として規定された重 症度 3 以上の患者に占める割合として妥当な値であり、結論として約 1,500 名と推定する。	
国内の承認内容(適)	関節リウマチ、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿 疱性乾癬、乾癬性紅皮症	

<p>応外薬のみ)</p>	<p>通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mg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。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。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。</p> <p>なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。</p> <p>関節症状を伴う若年性特発性関節炎</p> <p>通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/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。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。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。</p> <p>なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。</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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</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（致命的な疾患）</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>日本人サルコイドーシスでは45%の患者で肺病変を有し、その線維化が進行すると呼吸不全を呈する。また副腎皮質ステロイドを投与することにより、肺真菌症や抗酸菌症を併発し呼吸不全を増悪させて、高齢患者を中心に死亡原因となることが多い。心臓サルコイドーシスでは不整脈や房室ブロックにより突然死の原因となる。さらに心不全が進行する場合もある。サルコイドーシスの死因の大部分は呼吸不全と心病変によるもので、それぞれ約半数ずつを占める。</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患で、素因のある個体において何らかの外因に免疫系が反応し、特徴ある肉芽腫を形成すると考えられている。臓器の種類を問わず臓器機能の低下（呼吸不全、視機能低下、心不全等）を来すサルコイドーシス例において、全身的に投与される副腎皮質ステロイド(CS)はある程度効果を示すが、重症例では高用量を使用せざるを得ない。しかしその結果種々の副作用が高頻度に発生し、特に肺では線維化の結果形成される嚢胞に併発するアスペルギルス症や中壮年女性の骨粗鬆症は、時に生命予後に影響する。そこで CS の用量をプレドニゾン量で 1 日 10 mg 未満とすることが望ましいが、それには他の免疫抑制薬の併用が必要となる。しかし現在サルコイドーシスに適応のある免疫抑制薬はない。メトトレキサート(MTX)を併用することにより、CS 用量の減少を図ることができ、疾病管理が向上する。</p>
<p>追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</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 개국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 개국での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1821 1383 1968"> <tr> <td></td> <td 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)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </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	
	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	要望効能は未承認
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望効能は未承認
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望効能は未承認
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望効能は未承認
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望効能は未承認
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考		要望効能は未承認	
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 checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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	アメリカ胸部医学会(ATS)、ヨーロッパ呼吸器学会(ERS)、世界サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会(WASOG)による見解(Statement) （著者記載なし）Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee,	

		February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999. 160(2):736-55. 747 頁 (文献1)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	747 頁: CS の全身あるいは局所投与で病勢をコントロールできないサルコイドーシス患者、あるいはCS が禁忌、あるいは2年以上のCS の内服により重篤な副作用が出ている、もしくはCS 忌避の患者の肺、皮膚、喉頭病変の改善
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	747 頁:経口で 10-25 mg/週
	ガイドラインの根拠論文	1) Henderson CA, et al. Laryngeal and cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. J. R. Soc. Med. 1994. 87: 632-633. (文献2) 2) Israel HL. The treatment of sarcoidosis. Postgrad. Med. J. 1970 46: 537-540. (文献3) 3) Kaye OE, et al. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. Br. J. Rheumatol. 1995. 34:642-644. (文献4) 4) Lacher MJ. Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. Ann Intern Med 1968.69:1247-1248. (文献5) 5) Lower EE, et al. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. Am. J. Med. Sci. 1990. 299:153-157. (文献6) 6) Lowe EE, et al. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. Arch Intern Med 1995. 155:846-851. (文献7)
	備考	
英国	ガイドライン名	上記に同じ
	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	上記に同じ
	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	上記に同じ
	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	上記に同じ
	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 (または効能・効果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	上記に同じ
	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>

((("sarcoidosis"[MeSH Terms] OR "sarcoidosis"[All Fields]) AND ("methotrexate"[MeSH Terms] OR "methotrexate"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp]で2019年2月3日に検索、その中で無作為化臨床試験結果が含まれているものを選択)

<海外における臨床試験等>

- 1) Baughman RP, et al. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2000, 17(1):60-6.
(文献8)

【概要】

デザイン：プラセボ対照二重盲検比較試験。

対象：プレドニゾン 40mg 内服後 4 週間以内のサルコイドーシス患者 24 名（年齢：26-52 歳）のうちメトトレキサート(MTX)あるいは偽薬を 6 ヶ月以上内服できた 15 名を対象とした。

MTX の投与量：10 mg/週

重篤度：記載なし。

有効性評価項目：平均プレドニゾン用量を Mann-Whitney U test で検定。

結果：前半 6 ヶ月のプレドニゾン用量は、MTX 群で中央値 26 mg（範囲 15-37 mg）、偽薬群で 28 mg (24-33 mg)と有意差はなかったが、後半 6 ヶ月では MTX 群 8 mg (1-22 mg)、偽薬群で 16 mg (11-22 mg)と有意に MTX 群でプレドニゾン量は低かった。

安全性評価：6 か月以上内服できなかった患者を含めた MTX 投与群 16 名において、高血圧が 1 名、呼吸器感染症が 6 名、肺塞栓症が 1 名発生し、1 名で用量を減じた。同様に偽薬群 8 名において、糖尿病の悪化 1 名、痤瘡 1 名、呼吸器感染症 4 名、痛風 1 名、胆嚢摘出者 1 名発生し、2 名で用量を減じた。両群とも用量減の原因は吐き気であり、減量により軽快した。これらの頻度、程度に有意差はなかった。また末梢血所見（白血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数）、肝機能、

腎機能は両群間に差異を認めなかった。

<海外におけるその他の報告>

- 1) Lowe EE, et al. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. Arch Intern Med 1995, 155:846-851. (文献7)

【概要】

デザイン：非盲検単群投与試験。

対象：CSが禁忌、あるいは2年以上のCSの内服により重篤な副作用が出ている、もしくはCS忌避の患者でMTX（平均10mg/週、最大15mg/週）を2年以上内服できた50名（年齢：39±9歳）を対象とした。

有効性評価項目：肺活量、皮疹の改善率、プレドニゾン減少量。

結果：2年後44%の患者で10%以上の肺活量の改善が認められ、94%で皮疹が改善した。また、29%でCSを中止でき、62%で減量できた。

安全性評価：6名は肝障害、1名は重篤な咳嗽、1名は白血球減少によりMTXを中止した。

特記事項：40名で一旦はMTXを中止したが、その82%で症状が再燃し、27名で再投与し26名で効果がみられた。

- 2) Gedalia A1, et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. J Pediatr. 1997,130(1):25-9. (文献9)

【概要】

デザイン：非盲検単群投与試験。

対象：米国において組織診断がある7名の小児サルコイドーシス患者。

方法：1週間に10~15mg/m²（体表面積）のMTXをCSに併用した。

結果：MTX併用前のCSは1日当たり49mg(1.3±0.5 mg/kg 体重)だったが、3か月後に18mg(0.47±0.3 mg 体重)に、6か月後に9.9 mg(0.16±0.1 mg 体重)に減量でき、最終的には7.3mg(0.11±0.07 mg 体重)まで減らすことができた。罹患臓器とその数に基づく活動性スコアも、それぞれ8.0±1.1→0.8±0.5→0.7±0.5→0.5±0.3と改善した。当初みられた貧血は改善し、赤血球沈降速度と血清アンジオテンシン転換酵素活性は低下した。

安全性評価：副作用は見られなかった。

- 3) Dev S, et al. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. Ophthalmology. 1999, 106(1):111-8. (文献10)

【概要】

デザイン：後ろ向き観察研究。

対象：米国のデューク大学においてサルコイドーシスによる汎ブドウ膜炎ないしそれが疑われる患者11名。

結果：MTX を 11～38 ヶ月、1 週間に 7.5mg～12.5mg を CS と併用あるいは単独で投与した結果、90%の眼で改善ないし安定化が得られた。100%で CS を減量でき、86%で中止することができた。1 日平均 26.6 mg のプレドニゾンは最終観察時に 1.5mg に減少した。95%の眼で炎症が安定化ないし低下した。

安全性評価：MTX 投与に関連して、1 名で口腔潰瘍、1 名で一時的な禿頭、1 名で一時的な吐き気がみられたが、治療に影響を与えず、重篤な副作用は認められなかった。

- 4) Anna Goljan-Geremek, et al., Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Allergol Pol.* 2014, 82: 518–533. (文献 11)

【概要】

デザイン：前向き観察研究。

対象：ポーランドの慢性進行性肺サルコイドーシス患者 50 名 (35～62 歳)。

方法：非盲検下で 1 週間に 10mg ないし 15mg の MTX を単剤で前向きに平均 61 ±34 週間投与してその有効性を評価した。

有効性基準：10%以上の 1 秒量あるいは努力肺活量あるいは総肺気量の増加、または 15% 以上の肺拡散能の増加。

結果：評価できた 49 名の患者のうち 25 名 (55%) で上記の有効性基準を満たし、治療に反応した (有効であった)。なお、有効性基準を満たしたか否かで被験者集団を分け、比較した結果、治療反応群は非反応群に比して、有意に MTX の総投与量が多く (919.6 ± 376 mg vs. 512.5 ± 380 mg、 $p = 0.0004$)、治療期間が長かった (76.8 ± 30.6 週 vs. 44.04 ± 29.7 週、 $p = 0.001$)。15 mg 投与群は 10 mg 投与群に比して、6 分間歩行時の最低酸素飽和度や酸素飽和度の低下量、予測値に対する肺拡散能の比率(%)に関して有意に良かった。

安全性評価：消化器症状、倦怠感、肝機能異常などで 11 名 (22%) が MTX 治療を中断した。軽度の肝機能異常が 20%の患者でみられた。4 名で感染症を発症し、うち 2 名は結核だった。他にマイコプラズマないしクラミジア肺炎 (疑い) 1 名、アスペルギルスの定着が 2 名にみられた。重篤な貧血などの血液学的異常は認められなかった。

- 5) Zhou Y, et al. Cardiac Sarcoidosis: The impact of age and implanted devices on survival. *Chest.* 2017, 151(1):139-148. (文献 12)

【概要】

デザイン：観察研究。

対象：米国のサルコイドーシス患者 1815 名のうち 2014 年の世界サルコイドーシ

ス肉芽腫性疾患学会の基準で、probable あるいは highly probable と判定された心サルコイドーシス患者 73 名（年齢中央値 46 歳、[20-71 歳]）。

結果：何らかの治療を受けた 71 名中 47 名(66%)で、MTX が使用されていた。

MTX の使用は予後に影響を及ぼさなかった。予後不良の規定因子は心臓ペースメーカー非装着および年齢 46 歳以上であった。

安全性評価：種々の薬剤使用患者を取りまとめているために、MTX に関連した記載なし。

<日本における臨床試験等*>

1) Nagai S, et al. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. Intern Med. 2014. 53(5):427-33. (文献 13)

【概要】

デザイン：非盲検比較試験。

対象：心臓サルコイドーシスと診断された患者でプレドニゾロン(5-15mg/日)単剤投与 7 名と、それに MTX 6mg/週を併用した 10 名、

年齢：単剤群 平均 70.1±5.9 歳、併用群 65.9±7.7 歳

重症度：全例で心エコーに異常所見があり、左室駆出率は単剤群 52.3±6.0%、併用群で 49.7±6.9%。

有効性評価項目：左室駆出率、左室拡張期径、NT-proBNP 値、心胸郭比を年次ごとに Wilcoxon 検定で評価。

結果：NT-proBNP 値、心胸郭比は有意に併用群で低かった。

安全性評価：MTX 併用による肝機能障害、腎機能障害、骨髄抑制、肺障害などは出現しなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Baughman RP, et al. Sarcoidosis. Lancet. 2003; 361: 1111-18. (文献 14) 1115 頁パネル 3、でサルコイドーシスに”一般的に使用される”薬剤として MTX が挙げられている。本文ではアザチオプリンより良く研究されている薬剤であり、6 ヶ月でステロイド減量効果があると紹介されている。

Panel 3: Commonly used drugs for sarcoidosis

Drug	Usual dose	Common toxicities	Comments
Corticosteroids: Prednisone Prednisolone	Initial: 20–40 mg daily Maintenance: 5–10 mg daily or every other day	Diabetes, hypertension, osteoporosis, insomnia, increased risk of infection	Most widely studied drug for sarcoidosis
Anti-malarial agents Chloroquine Hydroxychloroquine	Chloroquine: 500 mg daily Hydroxychloroquine: 200–400 mg per day	Nausea Ocular toxicity	Useful for skin disease and hypercalcaemia
Methotrexate	10–20 mg per week; dose adjusted for toxicity	Nausea Neutropenia Hepatotoxicity Pulmonary fibrosis (rare)	Useful for chronic sarcoidosis. Takes up to 6 months to become effective
Azathioprine	50–150 mg daily; dose adjusted for toxicity	Nausea Neutropenia	Not as widely studied as methotrexate. Neutropenia and nausea more common problems than with methotrexate
Pentoxifylline	400–1200 mg daily; dose-adjusted for toxicity	Nausea	Reports limited to use for acute disease
Thalidomide	50–200 mg daily; dose-adjusted for toxicity	Somnolence Teratogenic (major concern) Constipation Peripheral neuropathy	Most useful for skin disease. Not as effective for pulmonary disease
Cyclophosphamide	Oral 50–150 mg per day Intravenous pulse: 500-1500 mg every 2–4 weeks; dose adjusted for toxicity	Neutropenia Nausea Cystitis Carcinogenic	Effective but its toxicity limits its use to refractory cases only
Cyclosporine	25–200 mg daily; dose adjusted for toxicity. Blood values used to monitor for toxicity	Increased risk of infection Renal failure Hypertension Carcinogenic	Very variable reports on effectiveness. May be useful for neurosarcoidosis
Infliximab	5 mg/kg intravenously initially, week two, and then every 4–8 weeks	Increased rate of infection, especially tuberculosis Allergic reaction to infusion Cannot give to patient with congestive heart failure Possibly carcinogenic	Few data about effectiveness Little information about dosage

- 2) Schutt AC, et al. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med.* 2010. 104(5):717-23. (文献 15) 771 頁、表 4

サルコイドーシスの診療経験の深い各国の研究者に、治療上の課題について回答してもらい、その結果をまた各自に開示して同様の質問を繰り返して合意形成を図る Delphi 法によると、3 回の質問と回答の繰り返しの結果、78%の回答者が、CS の効果が不十分な際に追加あるいは置き換える二次治療薬として、MTX を選択した。

- 3) Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med.* 2015, 3(10):813-22. (文献 16)

肺サルコイドーシスの治療に関する総説において、図 1 に MTX はプレドニゾン/プレドニゾンに加える治療薬として第 1 位に位置づけられている。表 1 には同じく代謝拮抗薬であるレフルノミド単独投与時とレフルノミドと MTX 併用時の標的臓器の 90%以上改善率、50~89%改善率、50%未満改善率が示されており、レフルノミドに MTX を併用した際に有効率が増強されること

が記載されている。

	Leflunomide alone (n=32)	Leflunomide plus methotrexate (n=33)
Complete response*	12 (38%)	22 (67%)
Partial response†	14 (44%)	6 (18%)
No response‡ or toxic effects	6 (18%)	5 (15%)

Data are n (%) and are from a combination of two case series of sarcoidosis patients.^{20,21} * >90% improvement in target organ. †50-89% improvement in target organ. ‡ <50% improvement in target organ. An improvement is described as 5-10% improvement in forced vital capacity for lung disease and greater than 50% reduction in lesion for a specific organ, for example a skin lesion or brain mass.

Table 1: Response or toxic effects to leflunomide in patients with chronic sarcoidosis

- 4) Baughman RP, et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 13(8):1244-52. (文献 17) 1250 頁、表 3
- アメリカ合衆国における 2010-2013 年の 18 歳以上の患者の約 3 万人のサルコイドーシス患者健康保険記録の集計によると、新規患者の 24.1%で何らかの薬物治療を受けており、その 12.5% (母数は治療を受けていた患者) で MTX が使用されていた。継続的に診療を受けている患者で治療を受けていたのは 22.8%で、その 16.8%で MTX が使用されていた。両群とも約半数の患者で CS が投与されているが、MTX はヒドロキシクロロキンに次いで多かった。

Table 3. Treatments used for new and continuing sarcoidosis cases

	New*	Continuing	Mean Days from First Sarcoidosis Diagnostic Code to First Treatment for New Cases
Total number of cases [†]	4,381	9,099	
Number treated	1,056 (24.1%)	2,082 (22.8%)	
Glucocorticoids			
Prednisone	49.1%	56.0%	99.1
Antimetabolites	21.8%	32.0%	
Methotrexate	12.5%	16.8%	79.6
Azathioprine	5.4%	8.5%	83.9
Mycophenolate mofetil	3.0%	4.9%	81.7
Leflunomide	0.9%	1.8%	54.1
Biologics	2.6%	5.9%	
Infliximab	0.9%	3.0%	64.9
Adalimumab	0.8%	1.9%	46.8
Rituximab	0.9%	1.0%	130.0
Others	25.2%	33.9%	
Hydroxychloroquine	19.7%	25.2%	70.5
Colchicine	5.1%	7.7%	87.1
Pentoxifylline	0.4%	1.0%	106.8

*First 12 months after diagnosis.

[†]Cases in which information on treatment for 12 months after index date was available.

(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) Elsevier Saunders 社、Goldman-Cecil Medicine 25th ed. 607 頁において、MTX にステロイド減量効果があることが記載されている。(文献 18)

原文 : Despite the absence of definitive randomized trials, cytotoxic and immunosuppressive drugs have been used to treat patients who do not respond to corticosteroid therapy or who cannot tolerate it (see Table 95-3), and both methotrexate and azathioprine appear to have significant steroid-sparing effects. Generally 3 to 6 months of cytotoxic and immunosuppressive treatment is required to determine whether a response has occurred. For patients who respond, the duration of treatments should be 9-12 months.

日本語訳 : 決定的な無作為化試験は無いが、副腎皮質ステロイドに反応がないか忍容性がない患者を治療するために、免疫抑制薬や代謝拮抗薬が用いられる。メトトレキサートやアザチオプリンは共に有意なステロイド減量効果を有しているようである。免疫抑制薬や代謝拮抗薬に反応したかどうかを判断するため、通常 3-6 か月が必要である。反応があった患者において治療期間は 9-12 か月とすべきである。

2) McGraw-Hill Education 社、Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. 2211 頁において、肺および肺外病変に対して細胞障害性薬剤の 1 つとして MTX が記載されている。同頁の治療アルゴリズム図にも MTX が掲載されている。(文献 19)

原文 : For pulmonary and other extrapulmonary disease, cytotoxic agents are often used. These include methotrexate, azathioprine, leflunomide, mycophenolate, and cyclophosphamide. The most widely studied cytotoxic agent has been methotrexate. This agent works in approximately two-thirds of sarcoidosis patients, regardless of the disease manifestation. In one retrospective study comparing methotrexate and azathioprine, both drugs were equally effective. However, methotrexate was associated with significantly less toxicity.

日本語訳 : 肺および他の肺外病変に対して、殺細胞性薬剤がしばしば使用される。それらはメトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸、シクロホスファミドである。もっとも広く研究されている殺細胞性薬剤はメトトレキサートである。本薬剤は疾患徴候を問わず約 3 分の 2 のサルコイドーシス患者で有効である。メトトレキサート

トとアザチオプリンを比較した 1 つの後ろ向き研究では、両薬剤は等しく有効であった。しかしメトトレキサートは有意に細胞障害性が少なかった。

<日本における教科書等>

1) 西村書店、カラー版内科学 819 頁、(文献 20)

「治療が必要な患者の一部で、副腎皮質ステロイド治療で反応がみられない場合、白血球減少に注意しながら、メトトレキサートなどが併用されることがある。」

2) 朝倉書店、内科学第 10 版、796 頁、(文献 21)

「メトトレキサート(MTX)は、ステロイド節約効果(sparing effect)があるとされ欧米ではよく使用されている。」

(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> (文献 1 再掲)

1) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999.

Am J Respir Crit Care Med. 1999. 160(2):736-55. 747 頁

原文 : Several cytotoxic agents have been used to treat sarcoidosis. While these agents clearly are of value in selected patients, there are no studies that have clearly delineated when these drugs should be used for therapy. On the basis of safety and efficacy, methotrexate and azathioprine are the preferred agents for most patients. Cyclophosphamide should be reserved for refractory cases. Methotrexate. The original reports of methotrexate were limited to case reports, which described its efficacy in refractory cases. One center has reported its experience with the use of methotrexate in chronic sarcoidosis. In 33 of 50 patients, there was a response to methotrexate alone and 9 additional patients responded to low-dose prednisone with methotrexate. Two other reports found similar response rates in patients with cutaneous sarcoidosis. Relapses were frequent after discontinuation of methotrexate, but a favorable response was noted in 26 of 27 patients on reinstatement of methotrexate. This suggests that methotrexate suppresses but does not cure the disease.

日本語訳:いくつかの殺細胞性薬剤がサルコイドーシスを治療するために使用されている。これらの薬剤は明らかに一部の患者で価値があるが、こ

これらの薬剤を治療としていつ使用すべきかを明確に規定した研究は存在しない。安全性と有効性に基づいて、メトトレキサートとアザチオプリンはほとんどの患者で好まれる。シクロホスファミドは不応性の症例のために、留保されるべきである。

メトトレキサート：メトトレキサートの最初の報告は、治療不応性の症例における有効性を記述した症例報告に限られる。あるセンターは慢性サルコイドーシスにおけるメトトレキサートの使用経験を報告している。50名中33名でメトトレキサート単剤に反応があり、他の9名では低用量プレドニゾンとメトトレキサートに反応した。他の2つの報告では皮膚サルコイドーシス患者において同様な反応率を認めている。メトトレキサート中断後には再燃が高頻度であったが、メトトレキサートを再投与した27名中26名で良好な反応が見られた。これはメトトレキサートが疾患を抑制するが治癒させないことを示唆している。

<日本におけるガイドライン等> (文献 22、23)

最近改定された日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会による「サルコイドーシス診療の手引き2018」Ⅲ章、2 免疫抑制薬の項で、以下のように記載されている。

【……………そこでステロイドの副作用を軽減する目的やステロイド不応性の患者において、ステロイド代替薬として第二次選択薬である免疫抑制薬、抗菌剤、第三次選択薬であるTNF α 阻害薬などが欧米において使用され、これらの薬剤を患者の状態にあわせ段階的に追加する事も推奨されている。……

2) 主な免疫抑制薬 ① Methotrexate (MTX) MTX は葉酸の代謝拮抗物質で、チミジル酸合成に関与するジヒドロ葉酸還元酵素を阻害する。チミジル酸合成が阻害されることから抗腫瘍効果を、また炎症細胞増殖を抑えることにより抗炎症効果を有すると考えられていた。しかし最近の研究ではその抗炎症効果はアデノシンの遊離を刺激することによると報告されている。MTXはサルコイドーシスでのステロイド代替薬として最も頻用されており、使用方法もリウマチ治療での結果を基としている。Baughmanらは急性サルコイドーシスの患者24例に二重盲検ランダム化比較試験(RCT)を行い、プラセボに比べ有意のステロイド減量効果を報告している。本邦でもMTXは抗リウマチ薬として広く使用され、使用方法、副作用なども理解されていて、サルコイドーシスに対しても使用例の報告が増えつつあるが、保険適応になっていない。難治性の肺病変を有する患者、心病変、神経病変、難治性の皮膚病変などに使用し効果があったという報告が散見される。しかし効果の発現に約

6ヶ月間を必要とし、急速な効果が必要な時にはまずステロイドを投与しその後本剤を追加するのが一般的な方法である。投与方法はステロイドへの追加投与が中心であり、投与量も欧米では10-20mg/週とされているが、本邦では関節リウマチ治療に準じて6-16mg/週で行う（難治性関節リウマチでは8-16mg/週に増量する場合もある）。副作用は消化器症状、肝毒性と白血球減少であり、定期的に一般検血、肝機能のチェックを行う。】

(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心サルコイドーシスに関して、下記実態調査報告がされている。
- 矢崎 善一. 心臓サルコイドーシスの新たな展開 心臓サルコイドーシスに対するメトトレキサート/抗菌薬治療の実態 全国調査と自験例の経過について. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2010. 30(1): 89-91. (文献 24)
- 【概要】自験例の後ろ向き検討と班研究の一環として全国アンケート調査を行った、結果：集計できた全国の心サルコイドーシス 1,060 例中、11 例 (1%)で MTX が投与されていた。一方報告者の自験例 5 名では、副腎皮質ステロイドの減量や心機能の改善など何らかの有用性が観察された。
- ②その他本邦からの症例報告の一部を以下に示す。
- 田中 健介, 他. メトトレキサートの単剤治療が有効であったサルコイドーシスの 2 症例. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2010 30(1): 9-13. (文献 25)
 - 大道 光秀. ステロイド減量時の再増悪にメトトレキサートが有効だった肺サルコイドーシスの 1 例. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 2010. 29(1): 47-53. (文献 26)
 - 篠原 綾, 他. メトトレキサート内服により皮膚症状の改善を認めた苔癬様型サルコイドーシスの 1 例. 臨床皮膚科 2009. 63(8): 557-560. (文献 27)
 - 小野 真一, 他. Methotrexate の少量併用により、副腎皮質ホルモンを減量できた中枢神経サルコイドーシス. 神経治療学. 2006. 23(2): 139-144. (文献 28)
 - 加藤 靖周, 他. メトトレキサート療法をこころみた心臓サルコイドーシスの 4 症例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 2003. 23(1): 83-86. (文献 29)
 - 山口 恵子, 他. 眼サルコイドーシスに対するメトトレキサート内服療法.

臨床眼科 2001. 55(5): 781-786. (文献 30)

- 加藤 晴通, 他. ステロイドに反応せずメソトレキセート追加投与により改善した心サルコイドーシスの一例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 1999. 19(1): 45-49. (文献 31)
- Suda Takafumi, et al. Weekly low-dose methotrexate therapy for sarcoidosis. Internal Medicine. 1994. 33(7): 437-440. (文献 32)
39歳男性の肺サルコイドーシス例において、MTX 7.5mg/週を単剤で投与したところ、2-3週後に症状が改善し、3ヶ月後には陰影と呼吸機能も改善した。

(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>

サルコイドーシスの肺病変による咳、呼吸困難や低酸素血症、心病変による不整脈や房室ブロックによる動悸、失神、心不全による息切れや浮腫、神経病変による四肢のしびれや脱力、顔面神経麻痺、難聴、高カルシウム血症による食欲不振、腎障害、肝病変による倦怠感、耐糖能異常、腎病変による浮腫、眼病変による羞明、飛蚊症、視力障害、眼痛、皮膚病変による掻痒、疼痛、美容上の問題、皮下結節による圧痛、筋病変による脱力、筋痛、骨病変による疼痛、その他全身倦怠感、関節痛に対して、副腎皮質ステロイド(CS)をプレドニゾロン換算で1日10mg以上を1~3か月間以上使用する必要がある患者、もしくは糖尿病などの併発によりCSの使用が相対禁忌の患者、あるいは患者自身の忌避による場合等に、MTXの併用によりCS投与量を減じ、なおかつ上記諸症状を軽減する効能・効果を期待して使用する。

<要望用法・用量について>

ATS/ERS/WASOG Statement 1999では、10-25mg/週となっているが、我が国では関節リウマチ、乾癬で4-16mg/週で実際に使用されていることを踏まえ、サルコイドーシスでも同様に4~16mg/週が妥当と考えた。

<臨床的位置づけについて>

副腎皮質ステロイド用量の減少を目的として、併用療法が基本的位置付けである。しかしステロイド忌避患者や重篤な糖尿病、進行した骨粗鬆症などの基礎疾患を有する患者では単独投与も適応としたい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

現在のところ正式な二重盲検比較試験は少数例を対象とした1報しか存在しないが、1999年のATS/ERS/WASOG Statementでの根拠論文に示されているように、欧米では1970年頃からMTX併用療法が始まり、1990年代

には広く実施されるようになってきている。その効果は欧米および日本においても多くの症例報告や、後ろ向きあるいは非盲検試験で示されている（記入項目2および3で引用した文献等）。要望者の個人的聴取によると、米国とドイツでメトトレキサートは、サルコイドーシスに対して規制当局による正式な適応とはなっていないが、適応外で実際に使用されており、安価であるために医療保険により医療費が償還されているとのことである。その結果、米国および日本の教科書に記述されるところとなっており、指定難病の診断の手引きにも記載されている。したがってサルコイドーシス治療における MTX の効果は既定の事実となっており、承認を得るにあたり有害事象を含めて不足情報はないと考える。もし適応拡大の治験を希望しても、薬価が低く対象患者数が少ないため利益が少ないことから、日本で企業治験が行われる可能性はない。また特定臨床研究を計画しても、研究費の獲得には大きな困難が予想される。

以上のように、他国でも長期間の使用実績があることから、公知申請が妥当と判断するが、何等かの臨床試験が必要な場合には、臨床効果をさらに詳細かつ多面的に確認するための主要評価項目として、呼吸器領域では呼吸機能あるいは肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-a DO₂)、循環器領域では左室駆出率や NT-proBNP が妥当と考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. (No authors listed) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999. 160(2):736-55.
2. Henderson CA, et al. Laryngeal and cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. J. R. Soc. Med. 1994, 87: 632-3.
3. Israel HL. The treatment of sarcoidosis. Postgrad. Med. J. 1970. 46: 537-40.
4. Kaye OE, et al. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. Br. J. Rheumatol. 1995, 34:642-4.
5. Lacher MJ. Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis.

- Ann Intern Med 1968, 69:1247–8.
6. Lower EE, et al. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am. Med Sc.* 1990, 299:153–7.
 7. Lowe EE, et al. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995, 155:846–51.
 8. Baughman RP, et al. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000, 17(1):60-6.
 9. Gedalia A1, et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. *J Pediatr.* 1997,130(1):25-9. Baughman RP, et al. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003, 361: 1111–8.
 10. Dev S, et al. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology.* 1999, 106(1):111-8.
 11. Anna Goljan-Geremek, et al., Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Allergol Pol.* 2014, 82: 518–533.
 12. Zhou Y, et al. Cardiac Sarcoidosis: The impact of age and implanted devices on survival. *Chest.* 2017, 151(1):139-148.
 13. Nagai S, et al. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med.* 2014, 53(5):427-33.
 14. Baughman RP, et al. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003, 361: 1111–18.
 15. Schutt AC, et al. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med.* 2010, 104(5):717-23.
 16. Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med.* 2015, 3(10):813-22.
 17. Baughman RP, et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc.* 2016. 13(8):1244-52.
 18. Elsevier Saunders, Goldman-Cecil Medicine 25th ed. page 607.
 19. McGraw-Hill Education, Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. page 2211.
 20. 西村書店、カラー版内科学 819 頁
 21. 朝倉書店、内科学第 10 版 796 頁
 22. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会による「サルコイドーシス診療の手引き 2018」Ⅲ章 3-2) 抜粋
 23. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会による「サルコイドーシス診療

の手引き 2018」Ⅲ章治療総論図

24. 矢崎 善一. 心臓サルコイドーシスの新たな展開 心臓サルコイドーシスに対するメトトレキサート/抗菌薬治療の実態 全国調査と自験例の経過について. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2010. 30(1):89-91.
25. 田中 健介, 他. メトトレキサートの単剤治療が有効であったサルコイドーシスの 2 症例. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2010 30(1):9-13.
26. 大道 光秀. ステロイド減量時の再増悪にメトトレキサートが有効だった肺サルコイドーシスの 1 例. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 2009. 29(1): 47-53.
27. 篠原 綾, 他. メトトレキサート内服により皮膚症状の改善を認めた苔癬様型サルコイドーシスの 1 例. 臨床皮膚科 2009. 63(8):557-60.
28. 小野 真一, 他. Methotrexate の少量併用により,副腎皮質ホルモンを減量できた中枢神経サルコイドーシス. 神経治療学. 2006. 23(2): 139-44.
29. 加藤 靖周, 他. メトトレキサート療法をこころみた心臓サルコイドーシスの 4 症例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 2003. 23(1):83-6.
30. 山口 恵子, 他. 眼サルコイドーシスに対するメトトレキサート内服療法. 臨床眼科. 2001. 55(5):781-6.
31. 加藤 晴通, 他. ステロイドに反応せずメソトレキセート追加投与により改善した心サルコイドーシスの一例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患. 1999. 19(1): 45-9.
32. Suda T, et al. Weekly low-dose methotrexate therapy for sarcoidosis. Internal Medicine. 1994. 33(7):437-40.