

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

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	IV-37
	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 2 mg, メソトレキサート錠 2.5 mg
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし <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。)	副腎皮質ステロイドと併用あるいは単独で使用する事により、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 (要望された用法・用量について記載する。)	4 mg ~ 16 mg/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 1,500 人 <推定方法> 2004 年に実施された日本の疫学調査によるサルコイドーシスの罹患率は 1.01/100,000 人であり, 高いものではなかった (文献 1)。一方, 要望書 IV-37 の情報において, 現在医療機関を受診しているサルコイドーシスの全患者数が約 3 万人と推定されており, 同じく要望書 IV-37 において副腎皮質ステロイド (CS) 投与により安全性に懸念がある, または CS が相対的禁忌となるサルコイドーシスの患者群は約 5%との専門家の意見があることを踏まえると, メトトレキサート (MTX) による治療の対象となる患者数は約 1,500 人と推定される。	
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)	
意思 企業としての開発の	<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) 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について」と「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」参照。	

(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。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

医療上の必要性に係る基準
 サルコイドーシスは、自己免疫疾患、肺塞栓症、及び悪性腫瘍に関連しており、その罹患は肉芽腫性炎症による臓器損傷、治療の副作用、及び疾患の心理社会的影響によって引き起こされる可能性がある。サルコイドーシスの患者の約1%～5%が合併症により死亡している（文献2）。日本人のサルコイドーシスの患者では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、CS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、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。サルコイドーシスによる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（以上、要望書IV-37より）。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

MTXはサルコイドーシスに対してCS代替薬として最も頻用されており、使用法はリウマチ治療のそれを基としている（要望書IV-37の文献22-23）。サルコイドーシスの一次治療としてはCSの投与が推奨されているが、CSのみの治療が難しいとされる患者における追加治療としてMTXの投与は米国のガイドラインに記載され（要望書IV-37の文献1）、国内外において実臨床でも広く用いられている（文献3）。日本では同様にCSで効果が限られる場合や、CSを減量した際のサルコイドーシスの病勢の悪化、あるいは繰り返し再発する場合にMTXが使用されてきた。サルコイドーシスの治療におけるMTXの効果の根底にあるメカニズムは不明だが、抗炎症経路が関与しているとされている（文献4）。

	<p>Baughman ら（要望書 IV-37 の文献 8）は急性サルコイドーシスの患者 24 症例で二重盲検無作為化比較試験を行い、プラセボに比して CS の投与量が有意に減量したことを報告している。本邦では MTX はリウマチと乾癬に対し広く使用されており、使用方法、副作用等のエビデンスは十分に構築されている。一方、サルコイドー시스に対しても本邦での使用例の報告が増えつつある（要望書 IV-37 の文献 24-32）。</p> <p>Vucinic の報告では、MTX で治療された患者の多くは、治療開始から 6 ヶ月後に、胸部 X 線写真、肺機能検査、及び肺外症状の改善が示されている（文献 5）。</p> <p>Baughman らはサルコイドー시스に対する MTX の臨床的使用法について次のように記載している（文献 6）。サルコイドーシスの患者における MTX 使用の標準的な適応は、CS を 1 年以上、または 2 年間服用している患者である。プレドニゾンまたはそれに相当する薬剤が 10 mg/日未満の低用量の CS で管理できる患者は、通常、MTX による治療の対象とはならない。CS の用量に関わらず投与の継続を拒否する一部の患者は MTX の対象患者となる。また、CS の投与により重篤な副作用を認める患者、または慢性疾患に関連する全身症状のある患者は MTX の適応となることはあまりない。MTX の対象となる患者は、通常、MTX を 1 週間に 10 mg 経口投与で開始する。MTX による治療の最初の 6 ヶ月間は病勢にほとんど影響を与えない。MTX 治療の開始時に CS を服用している患者は、通常 6 ヶ月が経過するまで同じ用量を維持し、その後 CS の漸減を開始し、多くの患者で CS を中止することができる。患者は 2 年間 MTX による治療を続け、その時点で MTX の投与は中止が可能である。MTX を投与した患者の約 20% は症状が安定したままである。再び症状が出た患者に、MTX の投与を以前と同じように再開する。</p>
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）	<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に下線）	
	米国	販売名（企業）	承認なし

を記載する。)		名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	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		
	豪州	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 各国での標準的使用状況（欧米等 6 各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	<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 各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	要望書 IV-37 への補足等なし
効能・効果（または効				

し、該当国の標準的使用内容を記載する。）		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	同上
		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	同上
		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	

		文	
		備考	
仏国		ガイドライン名	同上
		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	同上
		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	同上
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

	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 AND Methotrexate AND Clinical Trial”のキーワードでPubMedにより検索した結果，32件の結果を得た。また，“Sarcoidosis AND Methotrexate AND Japan”でも検索した結果，22件の結果を得た（2020年11月3日時点）。

要望書IV-37に記載された論文に加え，以下の<海外におけるその他の報告>に1報を追加した。また，「(2) Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の報告状況」の項に，サルコイドーシスに対するMTXによる治療に関する国内外の論文を5報，(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の<日本におけるガイドライン等>の項に2016年版心臓サルコイドーシスの診療ガイドラインを記載した。さらに，「(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」の項に国内の臨床使用実態に関する5報を追加した。

<海外における臨床試験等>

1) 補足等なし

<日本における臨床試験等*>

1) 補足等なし

<海外におけるその他の報告>

1) Vucinic V. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. Curr Opin Pulm Med 2002;8(5):470-6. (文献5)

<要約>

MTXで治療された慢性の肺及び肺外サルコイドーシス患者91例のフォローア

ップ調査である。すべての患者は、MTX を投与される前に CS の治療を受けていた。MTX で治療された患者の多くは、治療開始から 6 ヶ月後に、胸部 X 線写真、肺機能検査、及び肺外症状の改善が示された。治療を中止する原因となる副作用は観察されなかった。

※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) Cremers J, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:545-61.

(文献 3)

<要約>

文献のシステマティックレビューの実施及び世界中のサルコイドーシス専門家からの意見聴取を合わせて検討し、サルコイドーシスに対する MTX 使用に関する recommendation が検討された。文献は 237 報が特定され、そのうち 43 報をレビューに含めた。また、サルコイドーシス専門家 250 名中 113 名 (45%) の調査を完了した (ヨーロッパ 55%, 北アメリカ 26%, アジア 12%)。専門家の大多数 (80%) は、MTX をサルコイドーシスの二次治療の第一選択と見なしていた。しかしながら、サルコイドーシスにおける MTX の使用を支持する質の高いエビデンスは非常に限られており、公開されているデータのほとんどは観察的な症例報告である。本論文においては、CS 抵抗例や CS 関連有害事象を有する症例における二次治療または CS 代替薬、MTX/CS 併用療法または例外的状況における単独療法の第一選択薬として推奨されている。開始用量は 5~15 mg/週が推奨されている。サルコイドーシスにおける MTX の使用を調査した研究は少ないため、サルコイドーシスのさまざまな明確なアウトカム指標に対する MTX の効果を評価するための適切なフォローアップ期間を設定した無作為化比較試験が必要である。加えて、副作用と安全性を十分に調査する必要がある。

2) Baughman R, Lower E. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999;54:742-6. (文献 6)

<要約>

MTX は、サルコイドーシスの患者における CS 代替薬となりえる。MTX は、慢性または難治性のサルコイドーシスを有する患者に対し使用を考慮されるべきである。患者の受け入れ率は高く、プレドニゾンと比較して優れた安全性プロファイルを示している。MTX はサルコイドーシスのすべての患者に適しているわけではないが、多くの患者にとって有用である可能性がある。MTX の長期使用に関連する主な副作用は肝障害である。

3) El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory Sarcoidosis: A Review. Ther Clin Risk Manag 2020;16:323-45. (文献 7)

<要約>

サルコイドーシス患者に対するCS代替薬としてのMTXの使用に関する無作為化比較試験は1試験のみが報告されており、肺サルコイドーシスの患者に対してMTXを使用した試験であった(要望書IV-37の文献8の引用)。肝機能検査値異常がある患者では、肝障害のリスクに注意を払う必要がある。最も頻度高く使用される用量は10~15 mg/週(または0.3 mg/kg/週)である。

4) Baughman R, Lower E, Kaufman A, et al. Ocular Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2010;31(4):452-62. (文献 8)

<要約>

眼疾患はサルコイドーシスの患者の約3分の1で発症する。その割合は世界中で異なり、日本人のサルコイドーシスの患者は70%以上の症例で眼疾患を発症している。MTXは、多くの形態の慢性ブドウ膜炎の治療に使用されてきた。384例の慢性ブドウ膜炎患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、MTXは66%で疾患のコントロールに成功し、58%でCS代替薬となった。副作用により60例(16%)でMTXの中止に至った。患者はMTXへの応答が起こるまでに最大6ヵ月の治療を必要とする場合がある。

5) 山口 哲生. サルコイドーシス治療におけるメトトレキサートの位置づけ. 日サ会誌 2012;32:83-4. (文献 9)

<要約>

多くの症例でCSが有効であるが、CS治療を避ける患者が多く、その場合には、生命を脅かすほどの病態でなければCS代替薬が使用される。MTXを単独で使用した場合に、著明に有効な症例もあれば、無効例もある。これはアザチオプリンや吸入CS等でも同じ傾向であり、有効例はほぼ10%~20%程度である。単剤使用で有効性が低いのは事実であるが、まれにCSを使用せずとも著効を呈することもあるため、十分な説明のもとに、各種代替治療薬の単独治療、あるいはCSとの併用治療を行っても良いと思われる。

(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) 補足等なし

<日本における教科書等>

1) 補足等なし

(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) 補足等なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本循環器学会他による「2016年版心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン」(文献10)に以下のように記載されている。

II章,「5.6 CS以外の薬剤による治療」の項

「免疫抑制薬としてのMTXとアザチオプリンの有効性については、すでに国内外で多くの知見が集積されている。CS治療が長引く例では、これらの薬剤のsteroid sparing効果を期待してCSと併用すべきものと考えられる。MTXの少量投与は関節リウマチでも広く用いられており、サルコイドーシスに対する少量CSと少量MTXの併用療法には期待がもたれる。また、MTXは単独でもある程度の有効性があることが知られており、CS忌避あるいは禁忌例には単独での使用も考慮しうる。(注:現在のMTXの保険適用にはサルコイドーシスは含まれていない。)」

IV章,「1.1 免疫抑制療法」の項

「第二選択の免疫抑制薬として、難治性肺サルコイドーシス等の心外病変を中心に、シクロホスファミド、シクロスポリン、アザチオプリン、MTX、サリドマイド、ヒドロキシクロロキン、Pentoxifylline、ミコフェノール酸等が試みられてきた。これらはCSの効果が不十分な症例や、副作用でCSが使用できない、または増量できない症例に、単独あるいはCSとの併用で用いられることがあるが、心臓サルコイドーシスに対しては症例報告が散見される程度である。これらのうち、わが国では少量のMTXを用いることが多く、CSの減量(steroid sparing effect)や副作用軽減に有用な可能性がある。ただし白血球減少、肝機能障害、間質性肺炎等の副作用に注意が必要である。投与量は欧米では週1回10~20mgとされているが、わが国では週1回5~8mg投与されることが多い。心臓サルコイドーシスに対して、はじめからプレドニゾロンとMTXを併用したほうがプレドニゾロン単独より心機能が保持されたことも報告されており、今後の検討が必要である。」

(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) Isshiki T, Yamaguchi T, Yamada Y, et al. Usefulness of Low-dose Methotrexate Monotherapy for Treating Sarcoidosis. Intern Med 2013;52:2727-32. (文献4)

<要約>

26例の患者にMTX単剤として週に7.5mgを投与し、MTXの独立した効果を確認した。この研究では、MTX投与の合計期間は16~80ヵ月であり、副作用が認められない限り、MTXの投与を継続した。26例の患者のうち6例(23%)は、サルコイドーシス関連病変の改善が見られた。皮膚病変には、肺病変(9%)

より比較的高い効果 (37%) を示した。

26 例の患者のうち 10 例 (39%) で、主に軽度の肝障害の副作用が認められた。不可逆的な肝障害を含む重篤な副作用は観察されなかった。

2) 熊本 俊秀. 中枢神経サルコイドーシス：診断と治療. 臨床神経 2012;52:1237-9. (文献 11)

<要約>

CS 療法で効果不十分な場合や中等度・高度障害例では、二次治療として、免疫抑制薬 (MTX, シクロスポリン, アザチオプリン, ミコフェノール酸モフェチル, ヒドロキシクロロキンクロロキン) を併用する。改善率は CS 薬投与群 (35%) に比べ免疫抑制薬併用療法群 (69%) がより高く、頭蓋内病変, 水頭症, 脊髄症, 痙攣, 脳症等をともなう高リスク例では、早期から積極的に併用療法を行うことが推奨される。

3) Fujimoto D, Tomii K, Otsuka K, et al. A Japanese Case of Vertebral Sarcoidosis. Intern Med 2013;52: 2825-9. (文献 12)

<要約>

患者に 1 日あたり 30 mg のプレドニゾロンを 2 週間投与した結果、腰椎の痛みは軽減したが、プレドニゾロンを 25 mg/日に漸減後には腰椎の痛みが再発した。そのため、プレドニゾロンの投与量を 30 mg/日に戻し、6 mg/週の MTX を追加した。その後、プレドニゾロンの用量は徐々に漸減された。3 ヶ月後、患者はオピオイド薬物治療を使用することなく痛みが消失した。

4) Kurata I, Tsuboi H, Takahashi H, et al. A case of relapsing neurosarcoidosis with brain nodules and hydrocephalus successfully treated by corticosteroid and methotrexate. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1160. (文献 13)

<要約>

患者はメチルプレドニゾロンパルス療法を受け、続いてプレドニゾロン 50 mg/日及び MTX 12 mg/週の投与を受けた。治療開始から 4 週間後に神経サルコイドーシスの症状は消失した。

5) Fujita H, Ishimatsu Y, Motomura M, et al. A case of acute sarcoid myositis treated with weekly low-dose methotrexate. Muscle Nerve 2011;44(6):994. (文献 14)

<要約>

CS パルス療法を繰り返し行ったが、筋肉症状は改善しなかった。経口プレドニゾロンに経口 MTX 7.5 mg 週 1 回を追加したところ、症状の改善がみられた。MTX の併用投与は、CS 療法に不応性の急性サルコイド筋炎患者の治療選択肢となる可能性がある。

(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) サルコイドーシスにおける MTX の使用を支持する質の高いエビデンスは非常に限られており、唯一報告されている無作為化比較試験（要望書 IV-37 の文献 8）は、プレドニゾン 40 mg 内服後 4 週間以内の肺サルコイドーシスの患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検比較試験のみである。MTX が有効になるまでに 6 ヶ月かかると報告されているが、本試験で MTX 治療を 6 ヶ月以上受けた症例数はわずか 15 例であった。有効性に関しては、6 ヶ月以上の治療を受けた患者のみを評価した結果、6 ヶ月以降のプレドニゾン量はプラセボ群に比べて MTX 群で有意に低かったことが報告されている。安全性に関しては両群で差は認められなかった。本試験以外の報告の多くは観察研究であり、いずれも各種サルコイドーシスの患者における良好な有効性及び安全性が報告されている。

2) サルコイドーシスは臓器の種類を問わず臓器機能の低下を来す疾患である。患者により障害される臓器が異なり、日本で行われたサルコイドーシス疫学調査（文献 1）によると、眼所見、皮膚所見、心臓検査異常はそれぞれ 54.8%、35.4%、23.0%に認められたと報告されている。全身性の薬剤が必要な患者に対しては CS が第一選択薬となるが、CS は長期的に使用されると種々の副作用（骨粗鬆症、糖尿病、肥満、易感染性等）が表れる。国内外の教科書またはガイドラインにおいて、CS を減量し副作用を軽減する目的や CS 不応例に対し、CS 代替薬として、また二次治療として MTX 等の免疫抑制薬が推奨されている。国内外で実施された多くの臨床研究では CS 代替薬として評価されており、その有効性が報告されている。

要望書 IV-37 に記載の要望の妥当性の根拠及び上記 1), 2) より、要望する効能・効果「CS と併用あるいは単独で使用するにより、サルコイドーシスによる諸症状の改善を目的とする。」に関し、CS と MTX の併用は妥当である可能性はあるが、MTX 単独使用についてはエビデンスが非常に限られており、妥当性を判断することは困難である。

<要望用法・用量について>

1) 前項に記載の通り、エビデンスが非常に限られていることから、用法・用量の妥当性は判断できない。なお、要望書 IV-37 に記載のとおり ATIS/ERS/WASOG Statement 1999 では 10~25 mg/週が推奨されている。本邦では MTX が 6~16 mg/週の用法・用量で関節リウマチ及び乾癬の治療薬として承認されており、多くの使用経験が蓄積されている。また、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」3-2)項（要望書 IV-37 の文献 22）において、MTX の用量として、「本邦では関節リウマチ治療に準じて 6~16 mg/週で行う」ことが推奨されている。また、日本循環器学

会他による「2016年版心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン」(文献10)における推奨用量や国内文献で使用されている用量は、本邦のMTX承認用量と大きく異ならない。

<臨床的位置づけについて>

1) これまでに日本や欧米等でサルコイドーシスの適応で承認されている薬剤はCSのみである。CSに関する副作用の発現を抑える目的や、CS忌避患者や重篤な糖尿病、進行した骨粗鬆症等の基礎疾患を有する患者でCS用量を減少する目的として、MTXはCS代替薬またはCSとの併用療法が基本的位置付けである。

2) サルコイドーシスにおけるMTXの使用を支持する質の高いエビデンスは非常に限られている。これまでに報告されているサルコイドーシスの患者を対象とした無作為化比較試験は1つのみであり、症例数も限定的である。また、その他の文献により公表されているデータはその多くが観察研究である。サルコイドーシスにおけるMTX投与の使用実態を調査している研究は少ないため、サルコイドーシスに対するMTXの効果を評価するための明確なアウトカム指標を調査する必要がある。また、MTXの投与は長期にわたることが想定されるが、現時点では長期安全性データも十分ではない。

国内外の教科書やガイドラインでMTXはサルコイドーシスの患者におけるCS代替薬として推奨されており、文献報告等の内容からその効果も示唆されていることから、疾患の重篤性を考慮すると本要望の意図は理解できる。一方で、欧米等6カ国において本要望内容が承認されている国はないこと、サルコイドーシスの患者を対象としたMTXの使用に関する無作為化比較試験は少数例で実施された1試験のみであり、長期安全性に関するデータも十分ではない。

以上のことから、要望する効能・効果に対するエビデンスは十分ではないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

上記(6)に記載したとおり、MTXはサルコイドーシスの二次治療及びCS代替薬として位置づけられており、既に本邦で使用されている状況である。また、MTXの対象となる予測患者数は約1,500人と非常に少ない。加えて、本疾患は多臓器疾患であり、様々な臓器別の症状を呈するため、臨床試験にて有効性の評価項目を設定することは困難である。臨床試験の対象を循環器領域や呼吸器領域等、同様の症状を有する患者に絞った場合、対象患者数はさらに少なくなる。よって、サルコイドーシスに対するMTXの有効性及び安全性を適切に評価するための無作為化比較試験を実施することは不可能と考える。

5. 備考

<その他>

- 1) 特になし

6. 参考文献一覧

- 1) 森本 泰介, 吾妻 安良太, 阿部 信二, 他. 2004年サルコイドーシス疫学調査. 日サ会誌 2007;27:00-00.
- 2) Gerke A. Morbidity and Mortality in Sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20(5):472-8.
- 3) Cremers J, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:545-61.
- 4) Isshiki T, Yamaguchi T, Yamada Y, et al. Usefulness of Low-dose Methotrexate Monotherapy for Treating Sarcoidosis. *Intern Med* 2013;52:2727-32.
- 5) Vucinic V. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8(5):470-6.
- 6) Baughman R, Lower E. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999;54:742-6.
- 7) El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory Sarcoidosis: A Review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:323-45.
- 8) Baughman R, Lower E, Kaufman A, et al. Ocular Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(4):452-62.
- 9) 山口 哲生. サルコイドーシス治療におけるメトトレキサートの位置づけ. 日サ会誌 2012;32:83-4.
- 10) 2016年版心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン (JCS 2016)
- 11) 熊本 俊秀. 中枢神経サルコイドーシス: 診断と治療. 臨床神経 2012;52:1237-9.
- 12) Fujimoto D, Tomii K, Otsuka K, et al. A Japanese Case of Vertebral Sarcoidosis. *Intern Med* 2013;52:2825-9.
- 13) Kurata I, Tsuboi H, Takahashi H, et al. A case of relapsing neurosarcoidosis with brain nodules and hydrocephalus successfully treated by corticosteroid and methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1160.
- 14) Fujita H, Ishimatsu Y, Motomura M, et al. A case of acute sarcoid myositis treated with weekly low dose methotrexate. *Muscle Nerve* 2011;44(6):994-9.