

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-232
	成分名 (一般名)	ミコフェノール酸 モフェチル
	販売名	セルセプトカプセル 250
	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 (要望された効能・効果について記載する。)	小児ループス腎炎
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	小児:600~1,200 mg/m <sup>2</sup> /日(分2)《上限 2,000mg/日》
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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)	
企業としての開発の意思	<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) 本剤は海外からの導入品であり、ライセンス元の Roche 社は今後の小児ループス腎炎の開発意思がない。 SLE の特定疾患医療受給者証交付件数は 56000 人前後であり、全症例における 19 歳以下の割合は、10%前後と報告されていることから、国内小児 SLE 症例数は 5000~6000 人と推定することができる。また、SLE は、多彩な病態を呈する疾患群であるが、多くの場合、	

	<p>第一選択薬はステロイドであり、ループス腎炎の場合、免疫抑制薬の使用が考慮される WHO 分類の III, IV 型は、全体の 40%程度であることから、投与対象は 2000 人程度と予想している。現在、シクロフォスファミド、ミゾリビン、タクロリムス、アザチオプリンが承認されていること、臨床的には、多彩な病態を呈する症候群であること、さらに小児症例の年齢、体格の多様性等を考慮した場合、国内小児患者に対する本剤の有効性、安全性、至適投与量を確実に検証可能な臨床研究の実施は、極めて困難と判断している。</p> <p>本剤については、海外承認はないものの、国内外の公表文献・成書・総説・教科書・ガイドライン等で使用が推奨されており、有効性・安全性は医学薬学上公知であると判断できるため、公知申請による承認取得が望ましいと考える。</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、分類し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 checked="" 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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス (SLE) の臓器病変の中でも最も高頻度かつ重篤なもののひとつで、そのコントロールが SLE 患者の予後を決定づける。小児 SLE は、成人よりも重症例が多いと報告されており、ループス腎炎の合併率も高い。SLE は多臓器病変を来す疾患であり、適切な治療がおこなわれない場合の生命予後もしくは腎予後は不良である。原疾患および合併症による致命的な臓器病変（腎不全、多臓器不全）を来すことから、重篤性の区分は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」と判断した。</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"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>1) 国内の既存の療法について</p> <p>ループス腎炎に対する従来からの薬物治療の第一選択薬は SLE に適応を持つステロイドであるが、効果不十分もしくは副作用により</p>

	<p>治療に難渋する症例が多く存在する。また、特に、小児においては、ステロイドによる成長障害が問題である。ステロイドによる疾患コントロールができない場合には、血漿交換や各種の免疫抑制剤の併用が行われる。実際の臨床現場では、国際的な成人に対する標準療法に準じ、シクロホスファミド静注療法（IVC）やアザチオプリンなどの免疫抑制剤が経験的に使用されている。国内で“ループス腎炎”の小児適応を有する薬剤は無いが、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、シクロホスファミド及びアザチオプリンの SLE に対する要望が出され、公知申請により 2011 年に承認されたところである。しかしながら、これら 2 剤の副作用が問題となっており、他の免疫抑制剤よりも比較的副作用の少ないミコフェノール酸 モフェチル（MMF）をループス腎炎の治療に用いることは、医療上の有用性が高いと考える。</p> <p>2) 欧米における臨床試験及び標準的療法に関する情報</p> <p>欧米では、比較的副作用の少ない MMF を使用することにより、ループス腎炎の疾患の生命予後は改善し、患者の QOL の向上にも多大に貢献している。MMF のループス腎炎の適応の承認を取得している国は成人・小児ともに未だ無い。成人については、複数の臨床試験が実施され、それに対するレビュー及びメタアナリシスが行われている。特に有用である情報としては、ループス腎炎の寛解導入療法における MMF の IVC との比較試験において、有効性に有意な差は認められず、同等であることが示された。さらに維持期試験では、有効性につき、MMF がアザチオプリンに対して有意である結果が得られている。小児については、大規模な臨床試験が行われていないものの、数件の公表論文から、MMF の有用性が確認できる。最新の教科書（Harrison's Principles of Internal Medicine 18ed）において、重症の SLE に対する治療アルゴリズムには、寛解導入及び維持療法として、MMF の投与が推奨されている他、欧米のガイドラインや Compendia においても、MMF が推奨されていることから、MMF が標準的に使用されていることは明らかである。</p> <p>以上より、「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を踏まえても国内における有用性が期待できる」に該当すると判断した。さらに、維持療法においてアザチオプリンに対する優越性が得られていることから、「イ：欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の両方に比べて明らかに優れている」にも該当していると考ええる。</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

<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="4">仏国</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">加国</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">豪国</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> </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		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)</p>	<p><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 type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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																																																		
	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																																																									

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。）		(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	<p>米国の Compendia である DRUGDEX に以下のとおり掲載されている<sup>1)</sup>ため、保険償還されている可能性がある。</p> <p><b>Lupus nephritis</b></p> <p>Efficacy: Adult, Evidence favors efficacy<sup>*1</sup>;  Pediatic, Evidence favors efficacy<sup>*1</sup></p> <p>Recommendation: Adult, Class IIa<sup>*2</sup>; Pediatic, Class IIa<sup>*2</sup></p> <p>Strength of Evidence: Adult, Category B<sup>*3</sup>;  Pediatic, Category B<sup>*3</sup></p> <p>定義</p> <p>*1: 科学的根拠もしくは専門家による当該治療の有効性に関する意見は割れているが、相対的に有効性を支持する意見が強い</p> <p>*2: 当該治療は概ね有用と考えられ、ほとんどの症例で検証可能である</p> <p>*3: このカテゴリーの科学的根拠は、無作為化比較試験成績のメタアナリシス結果に基づいているが、その解析結果の方向性と程度に関しては、個別の試験間で一貫性がない。もしくは登録例数が少数の無作為化試験や試験方法に重大な欠陥(バイアス, 脱落率, 解析方法に問題があるなど)のある無作為化試験, 無作為化されていない試験(コホート試験, 症例比較, 観察試験など)に基づくものである。</p>
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)		

		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>

要望書において選定された文献・成書に加え、特に有用であると考えられる海外における臨床試験結果に関する公表文献1報を以下のとおり追加する。

Roche 社及び Aspreva 社の共同開発のもと、Vifor Pharma 社 (旧 Aspreva Pharmaceuticals)により MMF のループス腎炎患者に対する有効性及び安全性を検証するために実施された国際共同第Ⅲ相臨床試験は、The Aspreva Lupus Management Study (ALMS)と称されている。ALMS 試験は、導入期 ALMS 試験 (MMF の寛解導入の治療効果を IVC とオープンラベルで比較する寛解導入試験, 6 ヶ月) と、維持期 ALMS 試験 (MMF の寛解維持効果をアザチオプリン (以下, AZA) と二重盲検にて比較する維持期試験, 36 ヶ月) の 2 つの治療時期により構成されている。前者が要望書に記載された文献 5 であり、後者が追加する文献にあたる。

<海外における臨床試験等>

1) Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis.<sup>2)</sup>

方法：導入期 ALMS 試験において MMF 又は IVC により臨床反応が認められた、12 歳~75 歳の Class III, IV 及び V のループス腎炎患者を対象に、MMF (2g/日) 及び AZA (2mg/kg/日) の第Ⅲ相、二重盲検無作為比較試験が行われた。症例は最大 10mg/日のプレドニゾロン相当のステロイド併用が許された。主要評価項目（効果）は、治療失敗（死亡、末期腎疾患、持続的な血清クレアチニン値の 2 倍以上の増加、腎フレア（尿蛋白あるいは腎炎）、ループス腎炎の増悪・再燃に対する救済治療の要求）までの期間とした。副次評価項目は、前記の各イベントまでの期間と有害事象とした。

結果：MMF 群 116 例、AZA 群 111 例の計 227 例の症例が登録された。MMF 群は AZA 群に対し、主要評価項目である治療失敗までの期間において有意に優れていた (P=0.003)。さらに、副次評価項目である腎フレア、救済治療までの期間の項目について、MMF 群は AZA 群に対し、有意に優れていた (P<0.05)。治療失敗例は MMF 群で 16.4% (19/116 例)、AZA 群で 32.4% (36/111 例) であった。重篤な有害事象の発生頻度は、MMF 群で 23.5%、AZA 群で 33.3% であった (P=0.11)。有害事象による中止例は、MMF 群で 25.2%、AZA 群で 39.6% であった (P=0.02)。

結論：MMF 又は IVC 寛解導入療法により臨床反応が認められたループス腎炎患者に対し、腎臓の反応維持及び再燃の予防において、MMF 群は AZA 群と比較して有意に優れていた。

<日本における臨床試験等>

1) 無し。

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

要望書において選定された報告に追加すべき事項無し。

## (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>

要望書において選定された記載に追加すべき事項無し。

<日本における教科書等>

要望書において選定された記載に追加すべき事項無し。

## (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>

要望書において選定された記載に追加すべき事項無し。

<日本におけるガイドライン等>

無し。



(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

要望書の記載に追加すべき事項無し。

(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）から（5）に示したエビデンス、レビュー、メタアナリシス、及びガイドライン等を総合的に評価すると、海外において未承認の状況下にあってもループス腎炎に対する標準療法としてMMFは国内外で広く使用されていると言える。

国内の臨床試験に関する報告は無いが、これまでに得られているMMFの薬物動態試験成績から、MMFの免疫抑制作用は民族的要因による影響を受けにくいことが確認されていることから、日本人のループス腎炎患者におけるMMFの効果は十分に期待できる。なお、海外においても小児に対する大規模な臨床試験は行われていないが、本疾患の病態が成人と小児で同様であることから、小児においてもMMFが有用であることは明らかである。

以上より、比較的副作用の少ないMMFのループス腎炎に対する適応を国内において取得することは、有用であると考えられることから、本要望は妥当なものであると考える。

効能・効果の具体的な記載については、成人・小児の区別なく表記し、用法・用量で投与対象を記載する。本剤はステロイド剤による標準治療で効果不十分である患者に対し投与されることから、ループス腎炎の適応を有する既存薬の効能・効果の記載を考慮し、「ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）」とするのが適切であると考ええる。

<要望用法・用量について>

用量設定については、成人・小児いずれの用量に対しても国内において承認を取得している「腎移植における拒絶反応の抑制」に対する用量を参考にすべきである。成人に対する海外の豊富なエビデンスから、ループス腎炎に対するMMFの成人用量の上限は1日3000mgが妥当であることを踏まえると、小児用量は、国内における既存用量に準じた要望の用法・用量は妥当であると考ええる。

効能・効果の具体的な記載については、実際の臨床現場において年齢、症状、併用される薬剤により、医師の裁量でMMFの用量を増減することが見込まれることを考慮し、「通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回300～600mg/m<sup>2</sup>を1日2回12時間毎に食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。」が適切であると考ええる。

#### <臨床的位置づけについて>

ループス腎炎に対する従来からの薬物治療の第一選択薬は SLE に適応を持つステロイドであるが、特に、小児においては、ステロイドによる成長障害が問題である。ステロイドによる疾患コントロールができない場合には、血漿交換や各種の免疫抑制剤の併用が行われる。実際の臨床現場では、国際的な標準療法に準じ、シクロホスファミド静注療法（IVC）やアザチオプリンなどの免疫抑制剤が経験的に使用されており、国内では、シクロホスファミド及びアザチオプリンの SLE 適応に対し、公知申請により 2011 年に承認されたところである。これら 2 剤の SLE の承認取得により、国内においても国際的標準療法が行える状況にはあるが、シクロホスファミドについては生殖機能不全等の重篤な副作用が問題となっており、アザチオプリンについては病態再燃のリスクがあり、最適な治療方法とは言い難い。同じく海外において標準的に使用されている MMF は、他の免疫抑制剤よりも比較的副作用が少なく、さらにステロイド剤の減量が期待できることから、患者の QOL に大きく貢献できる。MMF の臨床的位置づけとしては、ステロイド療法で効果不十分なループス腎炎患者に対し、ステロイドと併用する免疫抑制剤の第一選択薬として位置づけられると考えている。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

3（6）に示したように、日本人の小児ループス腎炎患者における MMF の効果が十分に期待できること、小児ループス腎炎患者数が限られている国内での追加試験で現状以上のエビデンスとなる有用な結果が得られる可能性が低いこと等を考慮すると、日本人で追加の臨床試験を行う必要はなく、公知申請が可能と考える。また、要望されている用法・用量は、既存の効能に対する承認用量の範囲内であり、安全性に対する懸念は無い。以上より、新たに実施すべき試験は無いと考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1) DRUGDEX MYCOPHENOLIC ACID Therapeutic Uses

2) Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med. 2011 Nov 17;365(20):1886-95.