

(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

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	10 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ミコフェノール酸モフェチル mycophenolate mofetil (MMF)
	販売名	セルセプト [®] カプセル 250
	会社名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	日本眼炎症学会 (選定理由) 現在、ミコフェノール酸モフェチル (以下 MMF)は我が国において腎移植の拒絶反応抑制薬として承認されている。欧米では MMF は副腎皮質ステロイド抵抗性のぶどう膜や強膜炎など難治性眼炎症疾患に応用され、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、国内のぶどう膜炎や強膜炎の患者、特に、下記 1)-3)に該当する症例に対して眼炎症の制御、副腎皮質ステロイドによる副作用軽減の目的で MMF の使用を要望する。 1) 副腎皮質ステロイド (以下ステロイド)の全身治療に抵抗性を示す症例、2)ステロイド全身治療からの離脱が困難な症例、3) ステロイド全身治療の副作用によりステロイド治療の継続が困難な症例。
	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・)	生体内でのプリン代謝は de novo 系と salvage 系の二系統の生合成経路が存在することが知られており、MMF

	<p>効果について記載する。)</p>	<p>は de novo 系律速酵素であるイノシンモノホスフェイト合成酵素を可逆的かつ特異的に阻害する。リンパ球でのプリン代謝は de novo 系生合成に強く依存している為に、MMF の作用により細胞のグアノシンヌクレオシドプールが枯渇することで、活性化 T リンパ球および B リンパ球に対して代謝抑制効果が強く現れる。グアノシンヌクレオシドプールの枯渇は DNA 合成を抑制するため、リンパ球は細胞周期の細胞分裂期である G1 期から S 期で増殖を停止する。</p> <p>本薬剤と使用するうえでの要望する効能、効果</p> <p>1) ステロイド全身投与に抵抗性のぶどう膜炎、強膜炎の治療、2) ステロイドの全身副作用によりステロイドの治療継続が困難なぶどう膜炎、強膜炎の治療。</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常成人には 1 回 1000 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後内服投与</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望</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>ステロイド治療に抵抗性を示すぶどう膜炎では遷延する眼内炎症により続発性緑内障による視神経萎縮、網膜黄斑部の萎縮性変化の結果、不可逆的な組織障害を生じることで著しい視機能障害を生じることが多い。ステロイド治療に抵抗性を示す強膜炎の場合、慢性的な炎症により強膜の菲薄化が進行し、重症例では眼球の形態の維持が困難となり、眼球摘出に至る症例もある。一方で、ステロイド治療に反応性を示すものの、長期間の投与による全身の重篤な副作用(骨折、感染症、胃・腸管の穿孔など)により日常生活に著しい影響を及ぼすこともある。</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>すでに欧米においてステロイド全身治療に抵抗性の難治性ぶどう膜炎、強膜炎に対する MMF の優れた有効性が多数報告されており、また MMF の併用によってステロイドの減量、離脱が期待されることから、国内においても MMF の難治性ぶどう膜炎、強膜炎への有用性が多いに期待できると考える。</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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</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 checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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)	CellCept (Roche)
		効能・効果	上記と同
		用法・用量	2000 mg (8 カプセル)/day 分 2 内服投与
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	CellCept (Roche)
		効能・効果	上記と同
		用法・用量	2000 mg (8 カプセル)/day 分 2 内服投与
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	CellCept (Roche)
		効能・効果	上記と同
		用法・用量	2000 mg (8 カプセル)/day 分 2 内服投与
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	CellCept (Roche)
		効能・効果	上記と同
		用法・用量	2000 mg (8 カプセル)/day 分 2 内服投与
		備考	

	加国	販売名（企業名）	CellCept (Roche)	
		効能・効果	上記と同	
		用法・用量	2000 mg (8 カプセル)/day 分 2 内服投与	
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	CellCept (Roche)	
		効能・効果	上記と同	
		用法・用量	2000 mg (8 カプセル)/day 分 2 内服投与	
		備考		
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<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	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	1) ステロイド全身投与に抵抗性のぶどう膜炎、強膜炎の治療、2) ステロイドの全身副作用によりステロイドの治療継続が困難なぶどう膜炎、強膜炎の治療。	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	2000 mg (8 カプセル)/day 分 2 内服投与	
		ガイドライン の根拠論文	1) Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Rescue therapy with mycophenolate mofetil in refractory uveitis. Lancet 1998;352:35-36. 2) Larkin G, Lightman S. Mycophenolate mofetil. A useful immunosuppressive in inflammatory eye disease. Ophthalmology 1999;106:370-374.	
		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) 2010年に米国から報告された多施設共同研究(retrospective study)の報告によれば、1995年から2007年までのステロイド治療に抵抗性のぶどう膜炎・強膜炎症例236例についてMMFの有効性に検討したところ、治療開始後1年の時点で全体の73%で寛解を維持、また全体の55%の症例でステロイド(プレドニゾロン)10mg以下への減量が可能であった。MMFの副作用のため最初の1年間で全体の12%でMMFの投与が中止された。主な副作用として胃腸障害(2.5%)、骨髄抑制(1.7%)、肝酵素上昇(1.3%)があったが、いずれも可逆性のものであった(Daniel et al. 2010)。

<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) Nguyen QD, Hatf 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) なし

(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) 難治性ぶどう膜炎、強膜炎に対してミコフェノール酸モフェチル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。またステロイドを併用の場合ではステロイドの減量・中止、ステロイドによる全身の副作用の軽減が期待される。

<要望用法・用量について>

- 1) 2000 mg (8 カプセル)/day 分 2 内服投与

<臨床的位置づけについて>

1) 1) ステロイドの併用薬

非感染性ぶどう膜炎や原因不明のぶどう膜炎、強膜炎に対しては、通常ステロイド局所治療で効果がみられない場合、ステロイド全身治療を行うことが多い。しかしステロイド全身治療を行っても治療効果のみられないステロイド抵抗性のぶどう膜炎・強膜炎に対して、ステロイドの併用薬として **MMF** の導入を検討する。

2) ステロイドからの離脱およびステロイドによる全身副作用の軽減目的のための導入ステロイド全身治療により眼炎症はコントロールされるものの、それによる副作用によってステロイドの減量・中止が望まれるような場合、ステロイドによる副作用の軽減を目的として **MMF** の導入を検討する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 非感染性の活動性ぶどう膜炎と診断された患者

2) ステロイド(プレドニゾン経口剤換算)10mg/日以上ステロイド経口剤による治療を1ヶ月以上実施しているにも関わらず、片眼、または両眼の疾患活動性を有する患者を対象。

3) ステロイドに併用して **MMF** を投与開始し、疾患活動性の低下の有無を **prospective** に評価する。またステロイドに併用して **MMF** を導入後、ステロイドの投与量を段階的に減量し、活動性が低下するか **prospective** に評価する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

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, Hatfeg 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.

教科書

4. Diagnosis and Treatment of Uveitis. Foster CS, Vitale AT, eds. W.B. Saunders Company,

- Philadelphia. 2002, pp. 190-191, 645, 852, 838.
5. Ocular Inflammatory Disease. Kanski JJ, Pavesio CE, Tuft SJ, eds. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006, p. 153.
 6. Practical Manual of Intraocular Inflammation. Dick AD, Okada AA, Forrester JV, eds. Informa Healthcare, New York. 2008, pp. 134, 144, 158.
 7. 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 (6件)

8. Sen HN, Suhler EB, Al-Khatib SQ, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of scleritis. *Ophthalmology* 2003;110:1750-1755.
9. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, et al. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 2005;112:1472-1477.
10. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology* 2008;115:1416-1421.
11. Bhat P, Cervantes-Castaneda RA, Doctor PP, et al. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:185-190.
12. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2010;149:423-432.
13. Chang PY, Giuliari GP, Shaikh M, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis. *Eye (Lond)* 2011;25:427-435.

英国スタディ (5件)

14. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Rescue therapy with mycophenolate mofetil in refractory uveitis. *Lancet* 1998;352:35-36.
15. Larkin G, Lightman S. Mycophenolate mofetil. A useful immunosuppressive in inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 1999;106:370-374.
16. Lau CH, Comer M, Lightman S. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:487-491.
17. Siepmann K, Huber M, Stubiger N, et al. Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis: a retrospective analysis of 106 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:788-794.
18. Teoh SC, Hogan AC, Dick AD, Lee RW. Mycophenolate mofetil for the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008;146:752-760.

独国スタディ (2件)

19. Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 2007;91:180-184.
20. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, et al. Long-term results of therapy with

mycophenolate mofetil in chronic non-infectious uveitis. Graefes Arch Clin Exp
Ophthalmol 2011;249:1235-1243.

薬剤情報

21. <http://www.gene.com/gene/products/information/cellcept/pdf/pi.pdf> (平成 23 年 8 月 22
日 アクセス)