

(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。)	☒ 学会 (学会名 ; 日本造血細胞移植学会) ☐ 患者団体 (患者団体名 ;) ☐ 個人 (氏名 ;)	
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
	販 売 名	セルセプトカプセル 250 / セルセプト懸濁用散 31.8%
	会 社 名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	日本造血細胞移植学会 (選定理由) 医療上必要性が高い
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 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。)	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 回 300~600mg/m ² を 1 日 2 回食後に経口投与する。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。
	備 考	(特記事項等) <u>平成 23 年第7回受付時の「代謝・その他 WG」要望番号 294 と同一要望内容であり、当時と比べ、</u> <u>・本邦の新たなエビデンスが追加されたこと</u> <u>・欧米で標準的療法としての記載が増したこと</u> <u>・本邦での使用件数が増していること</u> <u>・全国骨髄バンク推進連絡協議会(患者団体)からの要望も強い</u> という実情を踏まえて、再度要望を提出した。 前回申請時の「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価

	(1) 適応疾患の重篤性についての該当性は、「(ア) 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」と評価されたが、(2) 医療上の有用性についての該当性は、「(エ) 上記の基準に該当しない: 審査時点において欧米において本剤が標準的治療に位置付けられているとまでは言えない。本剤の医療上の有用性については、<u>本邦で現在進められている厚生労働科学研究費補助金による臨床試験(現在は参考文献1として結果は論文化されている)等の結果が得られた段階で、改めて国内外の情報を整理し、本邦における使用実態等も考慮したうえで判断することが適切と考える。</u>」とされた。 ☒ 小児に対する要望 (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 50 人 / 年 ＜推定方法＞ 日本造血細胞移植データセンターに全国調査データベースの利用申請を行い、データの提供を受けて解析を実施した(申承認番号 U2017-10)。2000 年～2015 年に本邦で 15 歳以下の小児患者に施行された同種造血幹細胞移植は 6,889 件あり、そのうち MMF が GVHD 抑制のために使用されたのは 156 件(2.3%)である。GVHD 抑制のための MMF の使用割合は近年増加傾向にあり、2005 年の同種造血幹細胞移植 389 件のうち 3 件(0.8%)であったのに対し、<u>2015 年に施行された同種造血幹細胞移植 417 件のうち 27 件(6%)で使用されている。</u>一方、MMF が GVHD 治療のために使用されたのは 2000 年～2015 年で 176 件(2.6%)であり、年度による差は少なく、10-20 件/年である。データベースへの報告漏れや使用頻度が増加している点を考慮すると、本邦において GVHD 抑制または治療のために 15 歳以下の小児患者に使用される人数は現在年間 50 人程度と推定される。 下図にあるように前回申請時である平成 23 年時には抑制または治療で本邦の小児に使用されたのは延べ 198 例であったが、欧米を中心に標準的療法としての位置づけが確立したことを反映して、平成 27 年時では述べ 323 例に増加している。 小児GVHD抑制 移植実施年 小児GVHD治療 移植実施年
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能又は効果 ○腎移植後の難治性拒絶反応の治療 (既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応

	と診断された場合) ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植 ○ループス腎炎 用法及び用量 1. 腎移植の場合 ○腎移植後の難治性拒絶反応の治療 通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,500mg 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。 ○腎移植における拒絶反応の抑制 成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,000mg 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 3,000mg を上限とする。 小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600mg/m² 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。 2. 心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制の場合 通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 500～1,500mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。 3. ループス腎炎の場合 成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250～1,000mg 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 3,000mg を上限とする。 小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 150～600mg/m² を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000mg を上限とする。
「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。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 造血幹細胞移植の対象となる適応疾病は、通常の化学療法では治癒が期待できない白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や、再生不良性貧血などの骨髄不全を来す致死的な疾患、先天性免疫不全症および先天性代謝異常症などである。 造血幹細胞移植では、治療関連死亡率が2～3割と高い点が最大の問題点であり、その中でも移植片対宿主病（GVHD）のコントロールは極めて重要である。GVHDは治療関連死亡の主要な原因であると同時に、肺、皮膚、口腔、眼などの重症慢性GVHDは不可逆的に進行する場合があります、日常生活に著しい影響を及ぼす。

	2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ 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 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 ☒ (上記の基準に該当すると考えた根拠) 国内外において、カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン及びタクロリムス水和物）が骨髄移植における移植片対宿主病の抑制の適応を取得しているが、そのみでは十分な抑制効果が得られないと考えられる場合にメトトレキサート又は本剤が併用されることが考えられる。ミコフェノール酸 モフェチル(MMF)はメトトレキサートと比較して同等の GVHD 抑制効果を持ち、重症粘膜炎や造血抑制などの有害事象が明らかに少ないというエビデンスがある。特に生着不全のリスクが高いミニ移植、臍帯血移植、HLA 半合致（ハプロ）移植においては MMF が標準治療であることが欧米のガイドラインに記載されている。本邦でも近年、適応外使用が増加し、多施設後方視的研究で MMF の安全性、有用性が示されている。上述したように、国内の小児患者に対して 2000 年以降、GVHD 抑制および治療のために 300 名以上で使用されている。
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	本申請は、平成 23 年第 7 回受付時の「代謝・その他 WG」要望番号 294 と同一要望内容で、新たなエビデンスや特に重要な部分は<u>下線</u>または*を付記して記載した。国内多施設後方視的研究(文献 13)における用法用量の詳細に関する補足資料は「小児補足資料.pdf」として添付した。

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、該当国の承認内容を記載する。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	米国	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
		販売名 (企業名)	承認なし
		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 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)	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州	
[欧米等 6 か国での標準的使用内容]			
米国		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)	
		ガイドライ ン名	*UpToDate ® (米国で診療ガイドラインとして 広く使用されている)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	添付した参考文献 2 の 4 頁”Clinical trials suggest that MMF plus a calcineurin inhibitor is as effective as methotrexate plus a calcineurin inhibitor for the prevention of acute GVHD and is associated with reduced mucositis and facilitates

記載する。）			engraftment. These combinations are most commonly used for patients receiving a reduced intensity conditioning regimen.”さらに、”For most patients undergoing reduced intensity allogeneic HCT, we suggest the use of mycophenolate mofetil (MMF) plus a calcineurin inhibitor in an effort to maximize engraftment.”と記載がある。 これらの記載の根拠として参考文献 2 が引用されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	添付した参考文献 2 の 9 頁”While the optimal dose of MMF has not been determined, doses of 15 mg/kg twice daily are most commonly employed.”、26 頁の Consensus recommendations の表にも” The dose is 30 mg/kg/day, given orally in two doses.”と記載あり。
		ガイドラインの根拠論文	UpToDate® これらの記載の根拠として参考文献 2 が引用されている。
		備考	
	英国	ガイドライン名	*Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	参考文献 3 の 170 頁の Table 1 に GVHD 抑制の標準治療のコンセンサス推奨がまとめられており、reduced intensity conditioning (強度減弱前治療)では”The standard prophylaxis is CsA+MMF.”、臍帯血移植に関しては、”The recommended prophylaxis is CsA+MMF, with dosing and duration of administration as described above for transplantations with reduced intensity conditioning.”と記載されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	参考文献 3 の 170 頁の Table 1 に”The dose is 30 mg/kg/day, given p.o. in two doses.”(すなわち 15 mg/kg を 1 日 2 回内服)と記載されている。
		ガイドラインの根拠論文	Ruutu et al. Bone Marrow Transplantation 2014;49: 168-173 [参考文献 3]
		備考	
	独国	ガイドライン名	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
		効能・効果 (または効能・	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様

		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)	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	不明
		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	不明
		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>

国内外の公表文献については、PubMed を使用し、検索式及び制限条件（Limits）は以下のとおりとした（検索実施日：2017 年 8 月 15 日）。

検索式：(Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF) AND (allogeneic hematopoietic transplantation) AND (children)

検索結果：80 件

制限条件 Clinical trial：18 件

本申請の内容を踏まえ、GVHD 抑制に加え、急性および慢性 GVHD の二次以降の治療としての安全性・有効性を示したエビデンスを中心に記載した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Osunkwo I, Bessmertny O, Harrison L, Cheung YK, Van de Ven C, del Toro G, Garvin J, George D, Bradley MB, Wolownik K, Wischhover C, Levy J, Skerrett D, Cairo MS. A pilot study of tacrolimus and mycophenolate mofetil graft-versus-host disease prophylaxis in childhood and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2004 Apr;10(4):246-58.[参考文献 3]

試験デザイン：第 I/II 相試験

対象：34 例(37 回)の小児および思春期患者、悪性疾患 22 例、非悪性疾患 12 例、

GVHD 予防薬投与量：MMF 15mg /kg x2/day oral or i.v., FK506 0.03mg/kg/day,

移植細胞：臍帯血 22 例、血縁骨髓 6 例、血縁末梢血幹細胞 9 例

移植前処置：骨髓破壊的 21 回（TBI11 例、BU9 例）、骨髓非破壊的 16 回

結果：II 度以上の急性 GVHD45.4%，慢性 GVHD38.1%。移植後 30 日以内に MMF の血中濃度が至適レベルに到達した場合には有意に II 度以上の急性 GVHD の発症頻度が減少した（16.7% vs 100%, $P<0.02$ ）。本研究において MMF+FK506 による GVHD 予防は MTX+mPSL に代わりうる安全で有効な GVHD 予防法である可能性が示唆された。

- 2) *Styczynski J, Tallamy B, Waxman I, van de Ven C, Milone MC, Shaw LM, Harrison L, Morris E, Satwani P, Bhatia M, George D, Bradley MB, Garvin JH, Schwartz J, Baxter-Lowe LA, Cairo MS. A pilot study of reduced toxicity conditioning with BU, fludarabine and alemtuzumab before the allogeneic hematopoietic SCT in children and adolescents. Bone Marrow Transplant. 2011 Jun;46(6):790-9. [参考文献 4]

試験デザイン：第 I/II 相試験

対象：12 例の小児および思春期患者、悪性疾患 9 例、非悪性疾患 3 例、

GVHD 予防薬投与量：MMF 15-30mg/kg, FK506 0.03mg/kg,

移植細胞：臍帯血 2 例、非血縁骨髓 1 例、末梢血幹細胞 9 例（血縁 2 例、非血縁 7 例）

移植前処置：骨髄非破壊的 (BU, FLU, alemtuzumab)

結果：急性 GVHD は II 度以上 41.6%, III 度以上 25%、慢性 GVHD 9%。

全例で生着が得られ、移植直後に真菌感染症で死亡した 1 例を除く全例で長期生存が得られ、MMF+FK506 による GVHD 予防の安全性および有効性が確認された。

- 3) *Bhatia M, Militano O, Jin Z, Figurski M, Shaw L, Moore V, Morris E, Tallamy B, van de Ven C, Ayello J, Baxter-Lowe L, Satwani P, George D, Bradley MB, Garvin J, Cairo MS. An age-dependent pharmacokinetic study of intravenous and oral mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus for GVHD prophylaxis in pediatric allogeneic stem cell transplantation recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Mar;16(3):333-43. [参考文献 5]

試験デザイン：第 I/II 相試験

対象：38 例の小児および思春期患者、悪性疾患 21 例、非悪性疾患 17 例、

移植細胞：骨髄 6 例、末梢血幹細胞 11 例、臍帯血 21 例

ドナー種別：血縁 18 例、非血縁 20 例

移植前処置：骨髄破壊的 17 例、骨髄非破壊的 21 例

GVHD 予防薬投与量：MMF 900mg/m², FK506 0.03mg/kg

結果：MMF の薬物動態を調査するために移植後 day 1, 7, 14 (静注投与) および day 45, 100 (経口投与) にその血中濃度を測定した。その結果非常に大きな患者内もしくは患者間の薬物動態の違いが確認された。すなわち day14 においては day7 と比較して有意に AUC と Cmax が増加し、CLss と Vss が低下した。また 12 歳未満の患児では静注投与時に年長児と比較して有意に Tmax, Vss, CLss が高かった。すなわち若年小児では MMF 投与時の血中動態により注意深く配慮する必要があると考えられた。

AUC：時間曲線下面積、Cmax：最高薬物濃度、Vss：定常状態分布容積、Tmax：最高薬物濃度到達時間、CLss：定常状態クリアランス

- 4) *Offer K, Kolb M, Jin Z, Bhatia M, Kung AL, George D, Garvin JH, Robinson C, Sosna J, Karamahmet E, Satwani P. Efficacy of tacrolimus/mycophenolate mofetil as acute graft-versus-host disease prophylaxis and the impact of subtherapeutic tacrolimus levels in children after matched sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Mar;21(3):496-502. [参考文献 6]

試験デザイン：第 I/II 相試験

対象：60 例の小児患者、悪性疾患 23 例、非悪性疾患 37 例、

移植細胞：骨髄/臍帯血 48 例、末梢血幹細胞 12 例

移植前処置：骨髄破壊的 23 例、骨髄非破壊的 37 例

GVHD 予防薬投与量：MMF 900mg/m², FK506 0.03mg/kg

結果：生着は全例に得られ、その生着日数中央値は 14 日間であった。

急性 GVHD の発症頻度は grade II-IV が 33.3%、III-IV が 13.3%であった。また急性 GVHD の grade II-IV の発症は末梢血幹細胞移植より FK506 の血中濃度が 10ng/ml 未満の症例で有意に高かった。また全例に生着が得られたことは臍帯血

を含む臨床試験としては良好な結果と判断される。

<日本における臨床試験等※>

- 1) *Inagaki J, Kodama Y, Fukano R, Noguchi M, Okamura J. Mycophenolate mofetil for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Transplant. 2015 Sep;19(6):652-8.

[参考文献 7]

試験デザイン：第 I/II 相試験

対象：造血幹細胞移植後の GVHD 予防を MTX+FK506 で実施し、ステロイド反応不良の急性 GVHD II-IV 度を発症した 14 例（悪性疾患 11 例、非悪性疾患 3 例）を対象として MMF の治療効果を解析した。

移植細胞：骨髄 12 例、臍帯血 2 例

ドナー種別：血縁 1 例、非血縁 13 例

移植前処置：骨髄破壊的 11 例、骨髄非破壊的 3 例

GVHD 治療薬投与量：MMF 初期投与量中央値 40mg/kg, 最大投与量中央値 60mg/kg

結果：治療開始後 4 週間で 7 例(50%)が寛解に至り、8 週間で 11 例（70%）に他剤を用いることなく寛解が得られた。本試験では少数例ではあるが MMF の GVHD の治療薬としての有効性が確認された。

（5）にも日本の臨床試験結果を記載したため参照。

※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) *Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins JB, Djulbegovic B, Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 25;(7) [参考文献 8]

造血幹細胞移植後の GVHD 抑制のために用いる MMF と MTX (methotrexate) の有効性を比較するため、Cochran と MEDLINE のデータベースを用いて 2014 年 3 月までの文献を検索した。3 つの無作為比較試験で報告された 177 名で解析を行った。MMF と MTX の間で急性 GVHD 発症割合、生存割合、好中球回復までの期間、原疾患の再発割合、慢性 GVHD 発症割合に関して有意差は無かった。MMF は MTX と比べ、血小板回復が早まり、重症の粘膜炎が少なく、中心静脈栄養を要する例が少なく、疼痛治療薬の必要例が少なかった。MTX と比較した場合に MMF の使用は治療毒性が減少するが、生存率や原疾患再発リスクは同等であった。

（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) Hematology of Infancy and Childhood 7th edition, Saunders [参考文献 9]の 414 頁には GVHD に対して通常の治療で反応が得られない場合は mycophenolic acid が試みられると記載されている。
- 2) Nelson textbook of Pediatrics 18th edition, Saunders [参考文献 10]の 930 頁には GVHD 予防法としてシクロスポリンやタクロリムスに加えて MTX や mycophenolate mofetyl 等の薬剤を用いると記載されている。

<日本における教科書等>

造血幹細胞移植の基礎と臨床改訂 3 版 [参考文献 11] 465 頁には以下の記載がある。
 臍帯血移植の場合、初期に行われたシクロスポリン単独予防法は生着前免疫反応の増加と非再発死亡増大に関連していることが示唆され、MTX またはミコフェノール酸 モフェチル (MMF) 併用の予防法が主流である。MMF は MTX と比して骨髄抑制や粘膜毒性が少なく、拒絶や血球生着遅延リスクが低い。欧米では、臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植において MMF が選択されることが多い。

(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) *Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):168-73 [参考文献 1]
 欧州造血細胞移植学会のガイドラインには以下の記載がなされている。
 GVHD 予防として MMF は 30mg/kg/day で移植後 1 日目から開始し、同胞間移植では 1 か月間、非血縁もしくは HLA 不適合ドナーからの移植では 3 か月間投与する。
 急性および慢性 GVHD の治療としてはステロイド無効例に対する second line の治療法の一つとして MMF が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本造血細胞移植学会のガイドライン「GVHD 第 3 版」[参考文献 12]
 CSP/TAC + mycophenolate mofetil (MMF)
 CSP + MTX (5 mg/m² 3 回投与) と CSP + MMF のランダム化比較試験において、急性 GVHD の発症頻度には差はないものの、後者において粘膜障害の軽減と早い好中球生着がみられている。PBSCT 例に限った TAC + MTX と TAC + MMF のランダム化比較試験では、II-IV 度急性 GVHD の頻度は同等であった。この試験では MMF は 240 日間投与され、その後 360 日で終了する長期投与法がとられたにもかかわらず、サブセット解析の結果、非血縁者間移植における II-IV 度急性 GVHD の頻度は MMF 群で有意に高く、非血縁者間 PBSCT では MMF の使用は推奨されない。一方、MMF は保険適応ではないものの、拒絶や血球生着遅延のリスクが MTX より低いため、わが国でも臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植、感染合併例、口内炎リスクの

高い例での医学的必要性から幅広く使用されている。一方、欧米では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植の大多数でMMF によるGVHD 予防が行われている。

(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) *Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. Int J Hematol. 2019 Apr;109(4):491-8. [参考文献 13]

国内の小児における MMF の使用実績調査が 2013 年の日本造血細胞移植学会にて報告された。すなわち 1995 年から 2011 年までに同種造血幹細胞移植が実施され、MMF が投与された 0-15 歳 (中央値 8 歳) の小児 141 例 (男児 89 例、女児 52 例) につきその予防と治療につき解析された。診断は悪性血液疾患 84 例、固形腫瘍 5 例、非悪性疾患 52 例で MMF の投与は GVHD の予防 35 例、治療 106 例 (急性 GVHD 62 例、慢性 GVHD 44 例) で、ドナーは非血縁骨髄 75 例、非血縁臍帯血 34 例、不明 32 例であった。1 日あたりの投与用量は 190-1600mg/m² と幅があり、投与量の中央値は 532mg/m² で、予防、治療で投与量に有意差は見られなかったものの予防群では 300-600mg/m²、治療群では 600-900mg/m² で投与される傾向があった。

予防投与群 35 例における急性 GVHD の発症率は II-IV 度が 10 例 (28.6%)、III-IV 度が 3 例 (8.6%) であり、慢性 GVHD は limited 4 例 (12.5%)、extensive 1 例 (3.1%) であった。また急性 GVHD の治療群 62 例 (grade II-IV 48 例、III-IV 28 例) において改善は 38 例 (61.3%) でみられ、併用免疫抑制剤は 35 例 (56.5%) で減量が可能であった。さらに慢性 GVHD の治療群 44 例 (limited 14 例、extensive 30 例) においては 16 例 (36.4%) で症状が軽快し、17 例 (38.6%) で免疫抑制剤の減量が可能であった。また MMF 投与に伴う grade 3-5 の有害事象は 14 例 (9.9%) で認められ、2 例 (1.4%) が好中球減少を来して感染症にて死亡した。本研究において国内での小児に対する MMF 投与の実態が明らかになり、その安全性と有効性が確認された。

- 2) *Inagaki J, Kodama Y, Fukano R, Noguchi M, Okamura J. Mycophenolate mofetil for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Transplant. 2015 Sep;19(6):652-8. [参考文献 7]

試験デザイン：第 I/II 相試験

対象：造血幹細胞移植後の GVHD 予防を MTX+FK506 で実施し、ステロイド反応不良の急性 GVHD II-IV 度を発症した 14 例 (悪性疾患 11 例、非悪性疾患 3 例) を対象として MMF の治療効果を解析した。

移植細胞：骨髄 12 例、臍帯血 2 例

ドナー種別：血縁 1 例、非血縁 13 例

移植前処置：骨髄破壊的 11 例、骨髄非破壊的 3 例

GVHD 治療薬投与量：MMF 初期投与量中央値 40mg/kg, 最大投与量中央値 60mg/kg
 結果：治療開始後 4 週間で 7 例(50%)が寛解に至り、8 週間で 11 例（70%）に他剤を用いることなく寛解が得られた。本試験では少数例ではあるが MMF の GVHD の治療薬としての有効性が確認された。

（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 >

本剤の要望の効能・効果は海外および本邦のガイドラインにも記載されたものであり、また本邦の小児に対する多施設後方視的研究でも MMF の安全性、有用性が示されており〔参考文献 14〕、妥当な内容であると考えられる。

< 要望用法・用量について >

2.項で述べた通り、欧州のガイドライン(UpToDate®)では GVHD 抑制に用いる用量は 1 日 30mg/kg を 1 日 2 回に分割投与と記載されている。

なお 3. (5)1)項で述べたように本邦での全国調査によると、1 日あたりの投与用量は 190-1600mg/m² と幅があり、投与量の中央値は 532mg/m² で、予防、治療で投与量に有意差は見られなかったものの予防群では 300-600mg/m²、治療群では 600-900mg/m² で投与される傾向があった。

以上より、海外における使用用量、国内における臨床試験および使用実態を踏まえ、国内用法・用量の 1 回投与量は 300-600mg/m² で 1 日 2 回の投与として適宜増減を可とし、患者の状態等を勘案して調整することが適切と考える。また 1 日最大投与量は、日本人小児での腎移植に対する適応量より 2,000 mg とすることが適切と考える。

< 臨床的位置づけについて >

本症の臨床的位置付けとしては、海外とおよび国内の研究により、GVHD 抑制として MMF は MTX と同等の GVHD 抑制効果を持ち、重症粘膜炎や造血抑制などの有害事象が明らかに少ないというエビデンスがある。従って、特に早期の生着が望まれる場合や、重症の粘膜障害を避けることが望まれる場合に、必要性が高く、欧州のガイドラインや教科書には減量強度前治療を用いた移植、臍帯血移植、ハプロ移植などにおいては標準的な GVHD 抑制法と記載されている〔参考文献 12〕。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当なし。

（理由）小児においては国内での投与経験が報告されており、日本人小児においても MMF の有効性と安全性が示されている〔参考文献 7, 13〕。

5. 備考

< その他 >

1)

6. 参考文献一覧

1. Chao NJ. Overview of immunosuppressive agents used for prevention and treatment of graft-versus-host disease: SPECIFIC T CELL IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS. In: UpToDate PT, ed. Waltham, MA: (Accessed on July 23, 2017).
2. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):168-173.
3. Osunkwo I, Bessmertny O, Harrison L, Cheung YK, Van de Ven C, del Toro G, Garvin J, George D, Bradley MB, Wolownik K, Wischhover C, Levy J, Skerrett D, Cairo MS. A pilot study of tacrolimus and mycophenolate mofetil graft-versus-host disease prophylaxis in childhood and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004 Apr;10(4):246-58.
4. Styczynski J, Tallamy B, Waxman I, van de Ven C, Milone MC, Shaw LM, Harrison L, Morris E, Satwani P, Bhatia M, George D, Bradley MB, Garvin JH, Schwartz J, Baxter-Lowe LA, Cairo MS. A pilot study of reduced toxicity conditioning with BU, fludarabine and alemtuzumab before the allogeneic hematopoietic SCT in children and adolescents. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Jun;46(6):790-9.
5. Bhatia M, Militano O, Jin Z, Figurski M, Shaw L, Moore V, Morris E, Tallamy B, van de Ven C, Ayello J, Baxter-Lowe L, Satwani P, George D, Bradley MB, Garvin J, Cairo MS. An age-dependent pharmacokinetic study of intravenous and oral mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus for GVHD prophylaxis in pediatric allogeneic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Mar;16(3):333-43.
6. Offer K, Kolb M, Jin Z, Bhatia M, Kung AL, George D, Garvin JH, Robinson C, Sosna J, Karam Mehmet E, Satwani P. Efficacy of tacrolimus/mycophenolate mofetil as acute graft-versus-host disease prophylaxis and the impact of subtherapeutic tacrolimus levels in children after matched sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Mar;21(3):496-502.
7. Inagaki J, Kodama Y, Fukano R, Noguchi M, Okamura J, Mycophenolate mofetil for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015 Sep;19(6):652-8.
8. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins JB, Djulbegovic B, Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 25;(7):CD010280.
9. Hematology of Infancy and Childhood 7th edition, Saunders, p 414
10. Nelson textbook of Pediatrics 18th edition, Saunders, p930
11. 造血幹細胞移植の基礎と臨床改訂 3 版、465 頁

12. 日本造血細胞移植学会のガイドライン GVHD 第3版
13. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019 Apr;109(4):491-8.

造血細胞移植学会において1995-2011年に 施行された全国多施設後方視的調査

(Int J Hematol. 2019 Apr;109(4):491-498. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5)

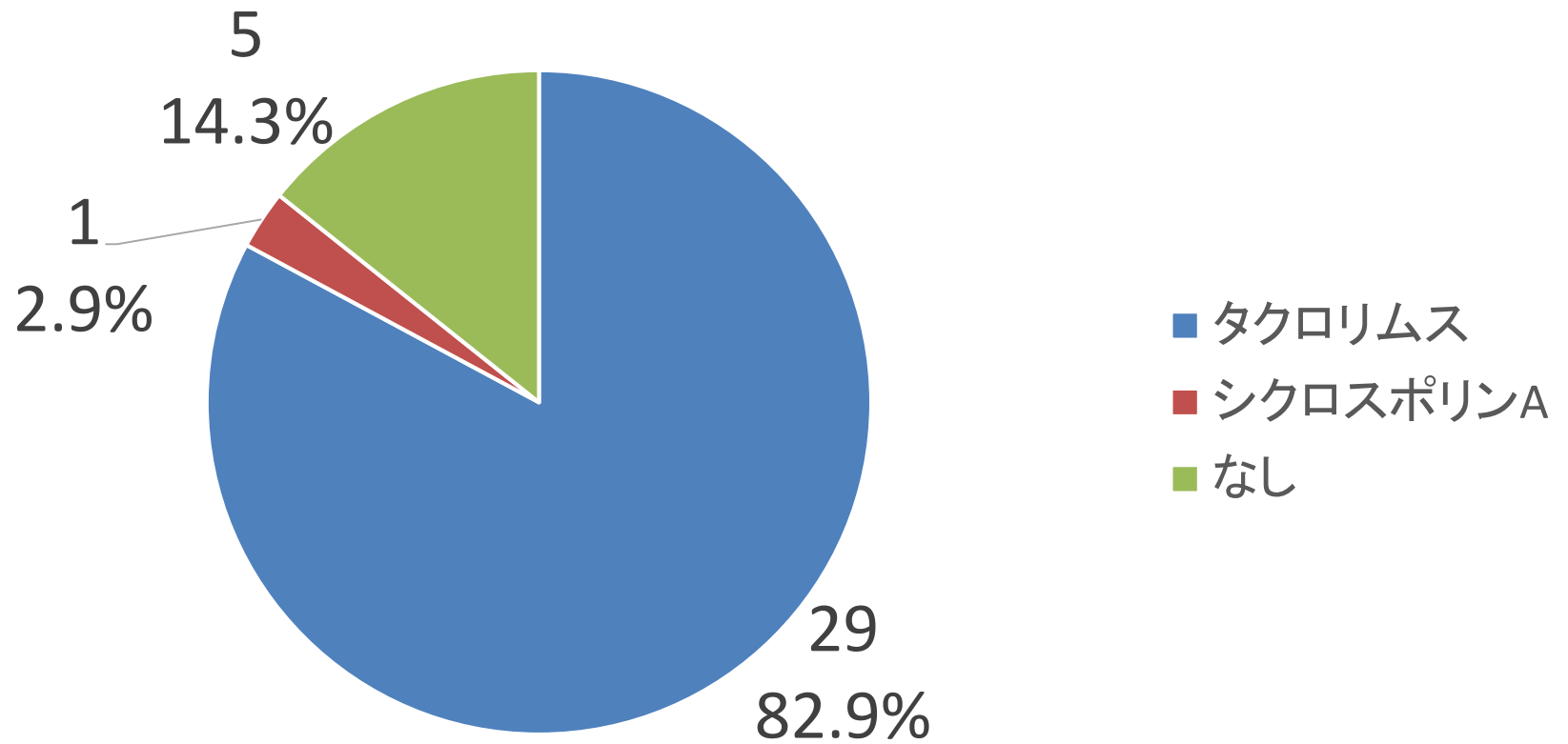
追加資料

小児造血細胞移植におけるMMF

2019年3月10日作成

GVHD予防

GVHD予防:カルシニューリン阻害剤併用



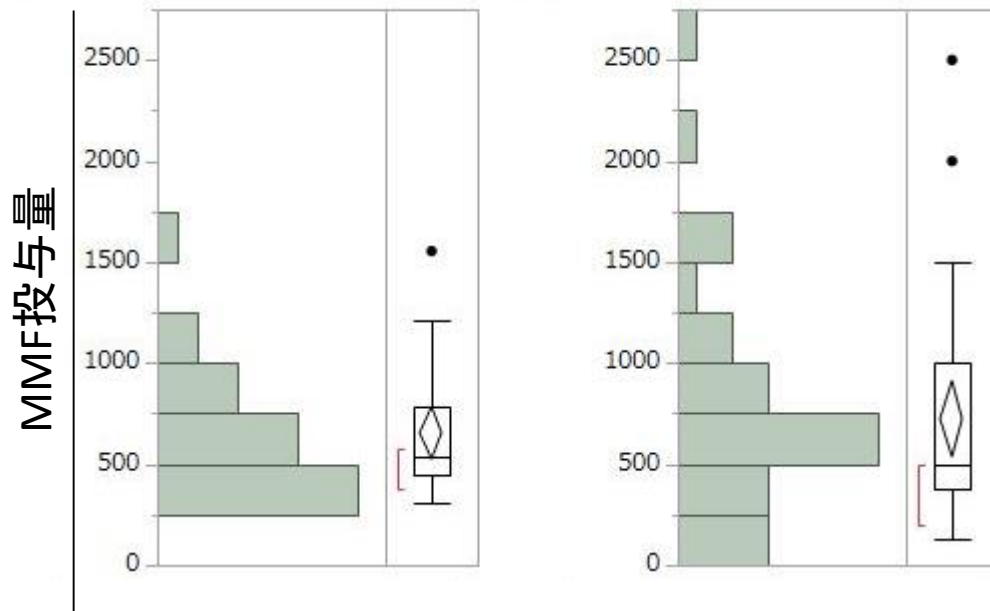
GVHD予防: 全症例

最低: 306 mg/m²/day
最高: 1554 mg/m²/day

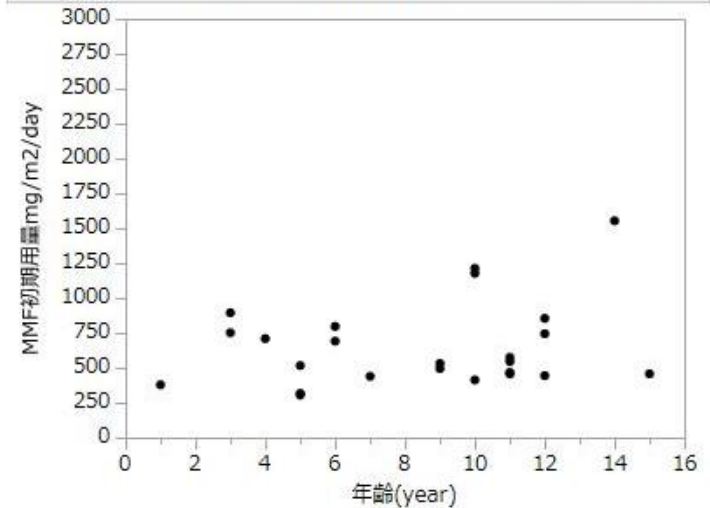
最低: 125 mg/day
最高: 2500 mg/day

MMF初期用量mg/m²/day

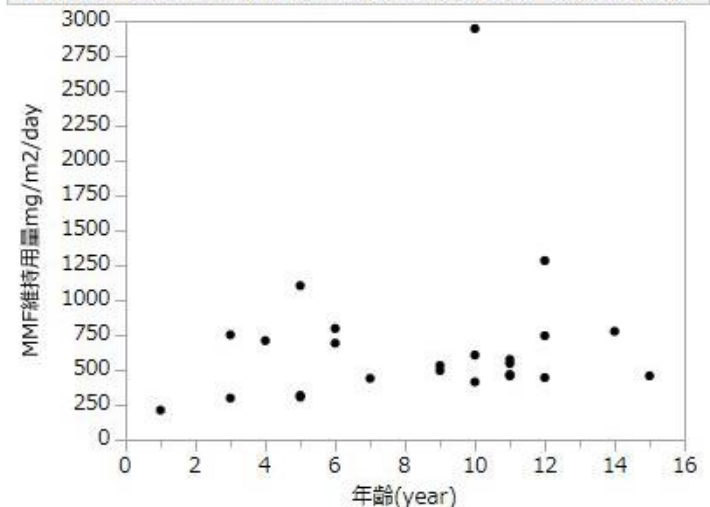
MMF最大用量mg/day



年齢(year)とMMF初期用量mg/m²/dayの二変量の関係



年齢(year)とMMF維持用量mg/m²/dayの二変量の関係

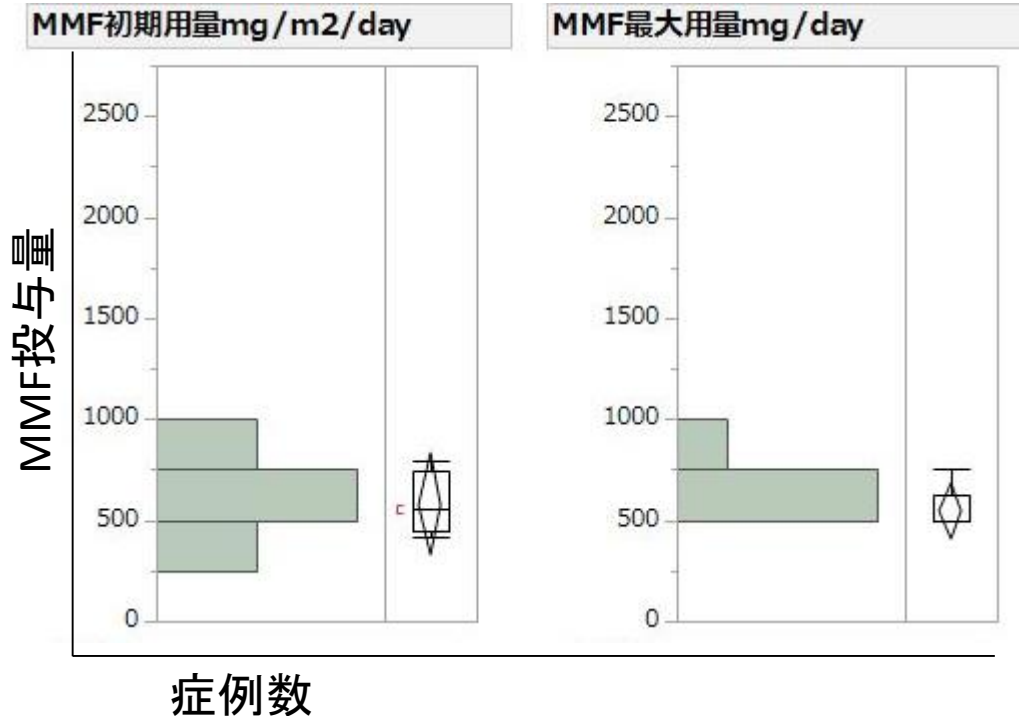


*身長および体重の情報が欠損している症例は体表面積あたりの用量の解析から除外されています。

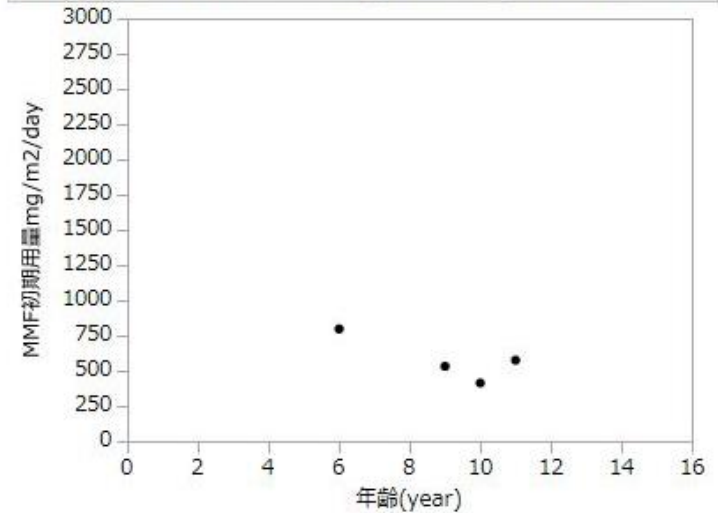
GVHD予防:カルシニューリン阻害剤併用なし

最低: 415 mg/m²/day
最高: 798 mg/m²/day

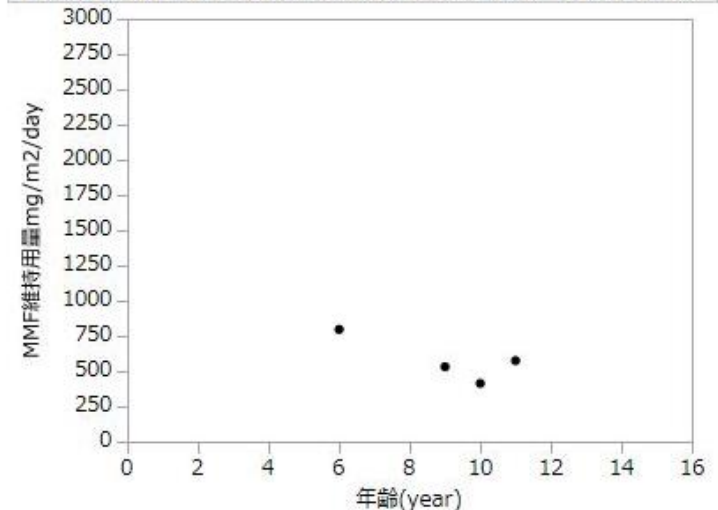
最低: 500 mg/day
最高: 750 mg/day



年齢(year)とMMF初期用量mg/m²/dayの二変量の関係



年齢(year)とMMF維持用量mg/m²/dayの二変量の関係

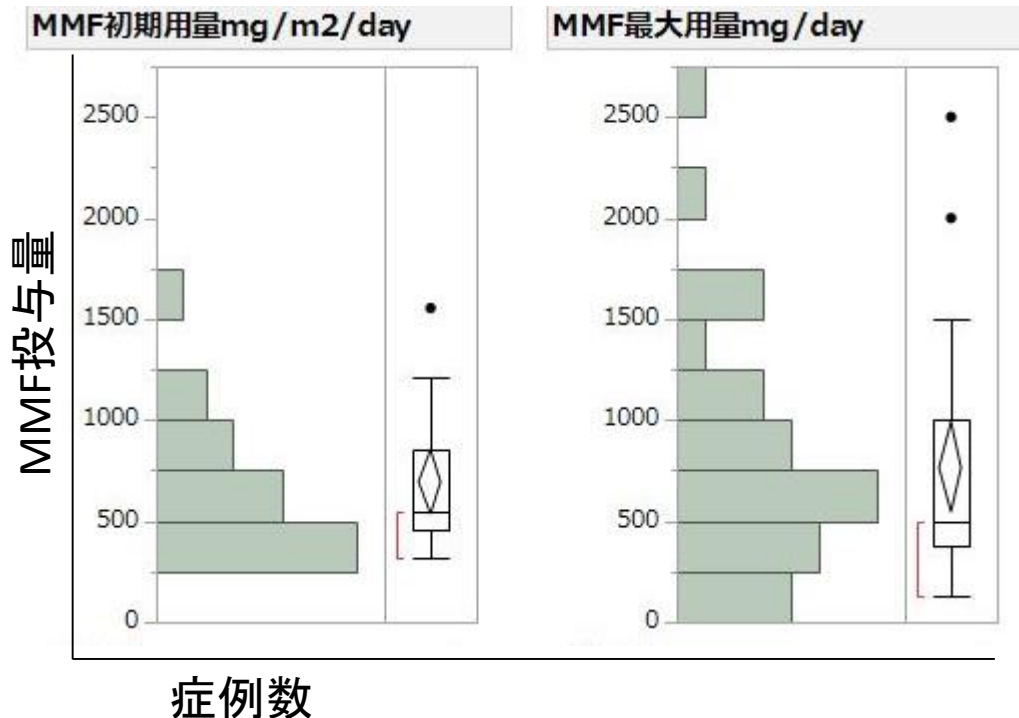


*身長および体重の情報が欠損している症例は体表面積あたりの用量の解析から除外されています。

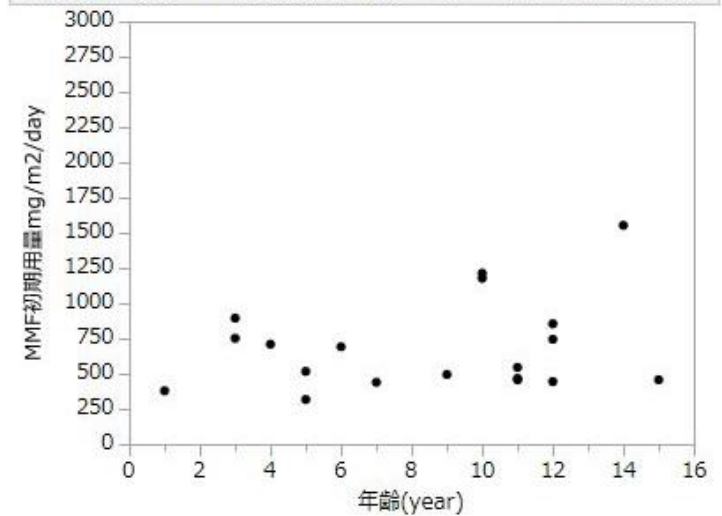
GVHD予防: タクロリムス併用

最低: 318 mg/m²/day
最高: 1554 mg/m²/day

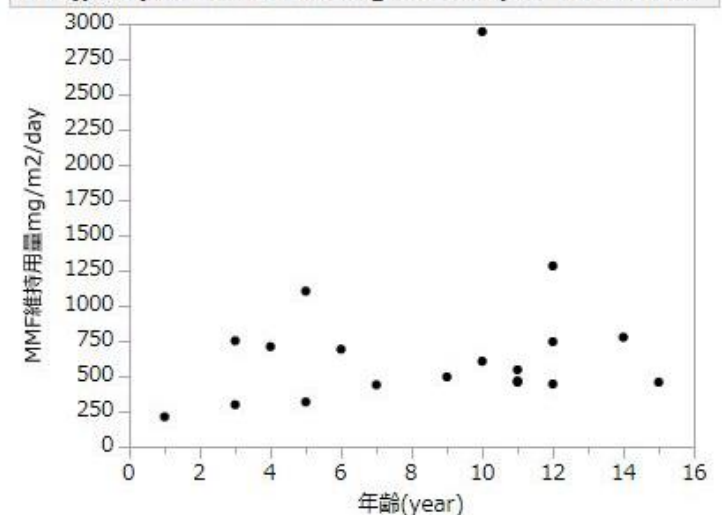
最低: 125 mg/day
最高: 2500 mg/day



年齢(year)とMMF初期用量mg/m²/dayの二変量の関係



年齢(year)とMMF維持用量mg/m²/dayの二変量の関係

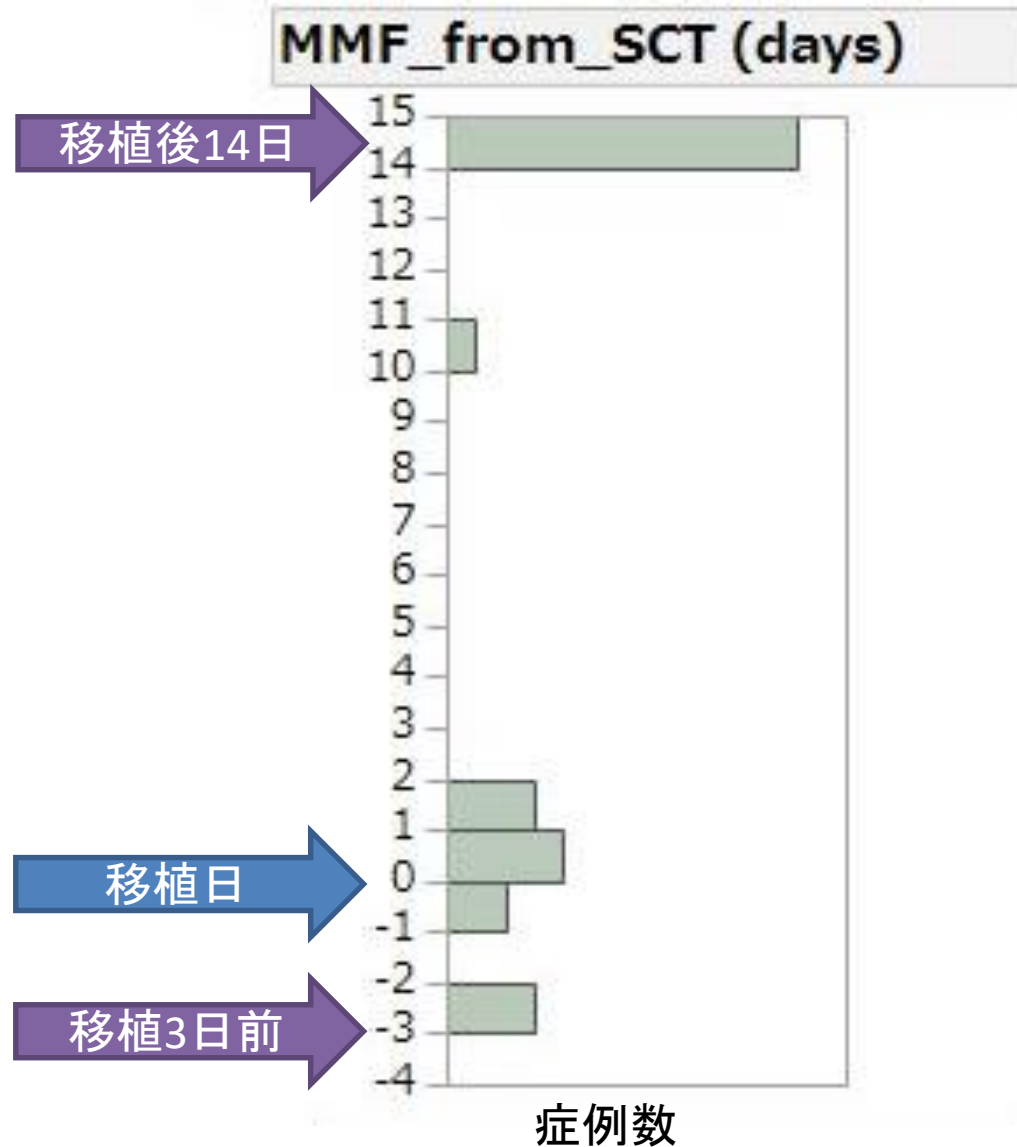


*身長および体重の情報が欠損している症例は体表面積あたりの用の解析から除外されています。

GVHD予防: シクロスポリンA併用

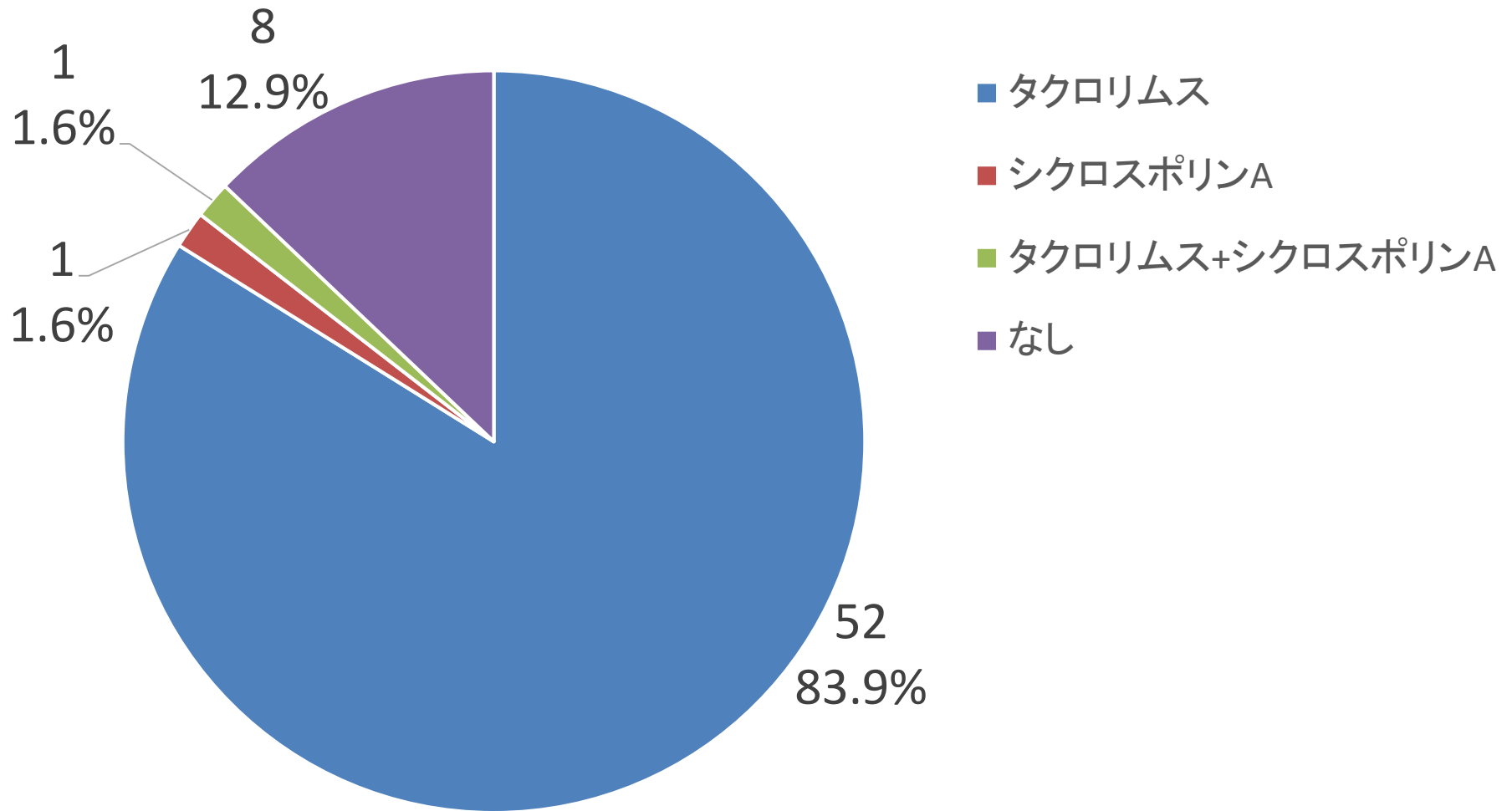
No.	年齢性別	初期用量 mg/m ² /day	用量 変更	維持用量 mg/m ² /day	最大用量 mg/day
37	5歳男児	306	なし	306	200

GVHD予防:MMF投与開始日



急性GVHD治療

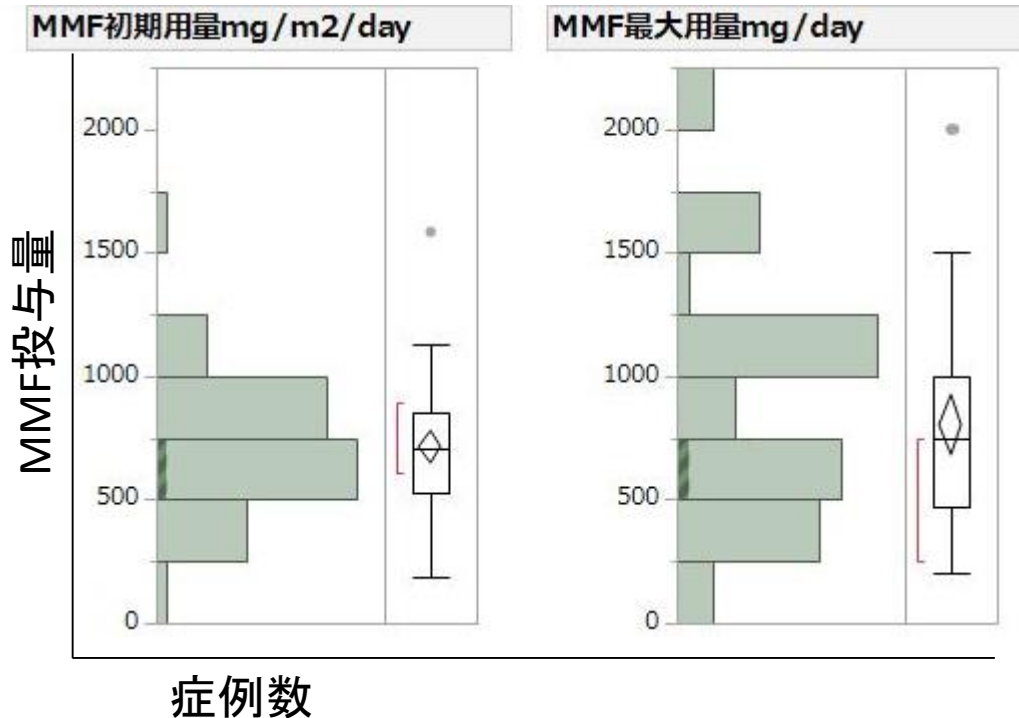
急性GVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用



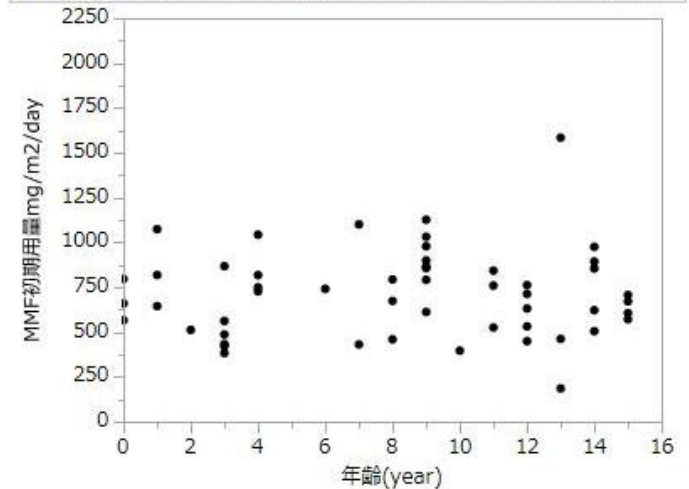
急性GVHD治療：全症例

最低: 187 mg/m²/day
最高: 1585 mg/m²/day

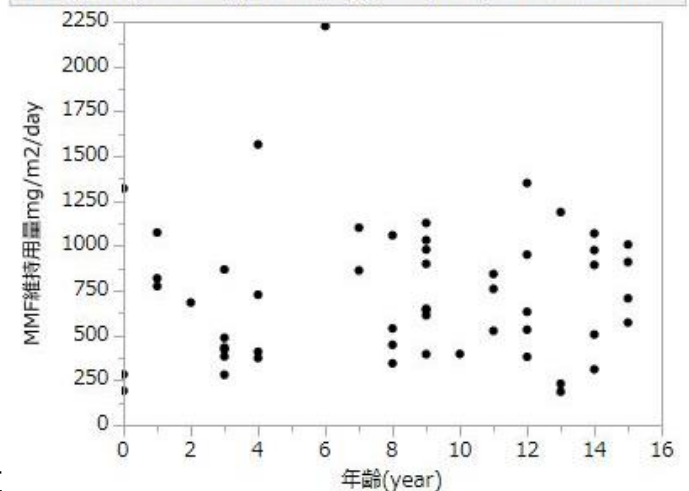
最低: 200 mg/day
最高: 2000 mg/day



年齢(year)とMMF初期用量mg/m²/dayの二変量の関係



年齢(year)とMMF維持用量mg/m²/dayの二変量の関係

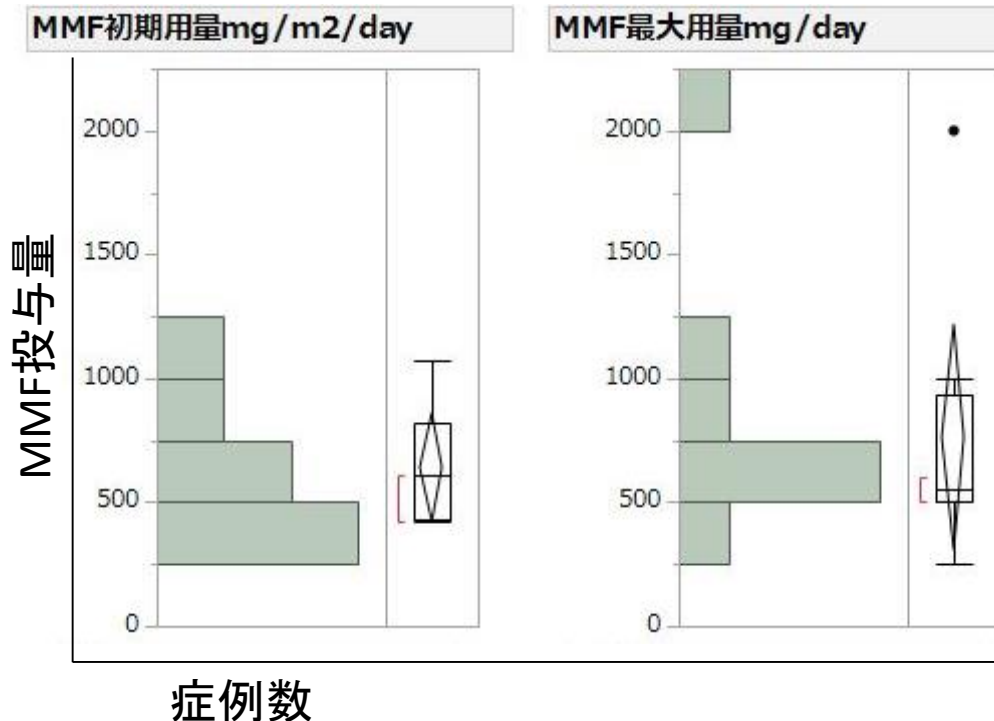


*身長および体重の情報が欠損している症例は体表面積あたりの用量の解析から除外されています。

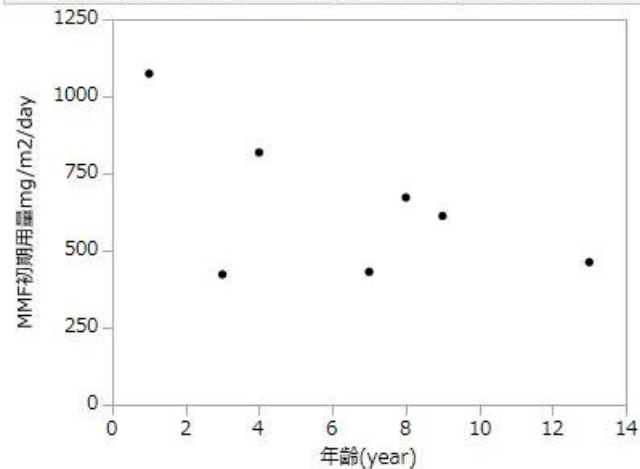
急性GVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし

最低: 423 mg/m²/day
最高: 1074 mg/m²/day

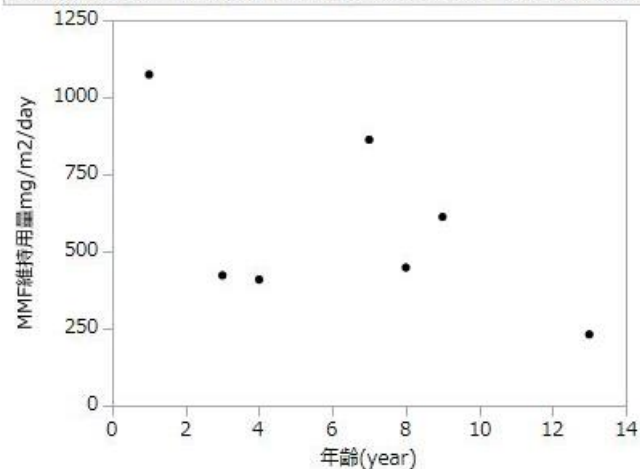
最低: 250 mg/day
最高: 2000 mg/day



年齢(year)とMMF初期用量mg/m²/dayの二変量の関係 CI=None



年齢(year)とMMF維持用量mg/m²/dayの二変量の関係 CI=None

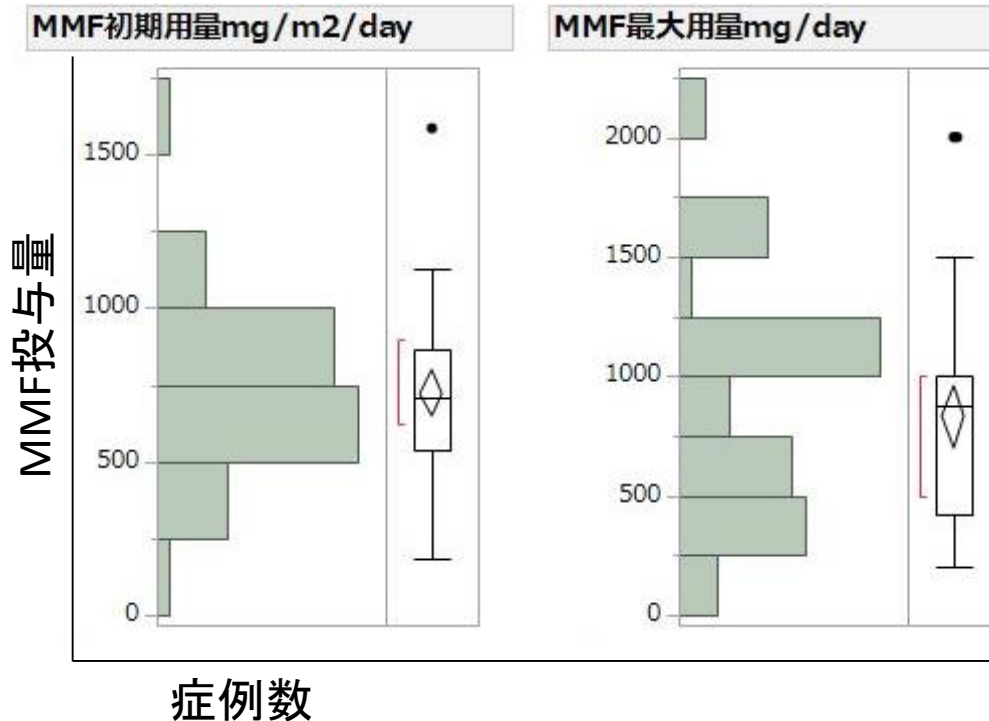


*身長および体重の情報が欠損している症例は体表面積あたりの解析から除外されています。

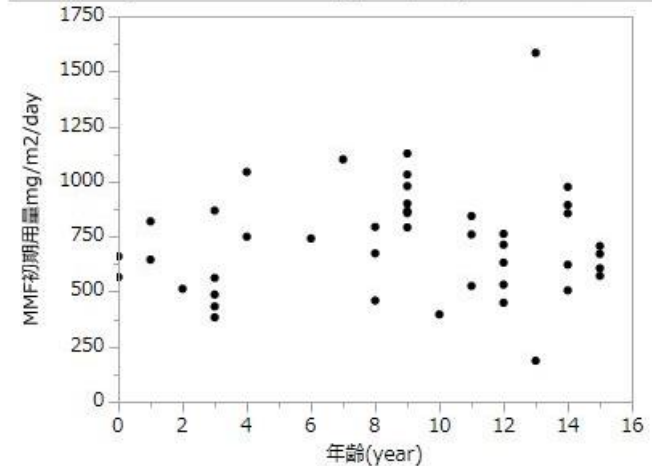
急性GVHD治療：タクロリムス併用

最低: 187 mg/m²/day
最高: 1585 mg/m²/day

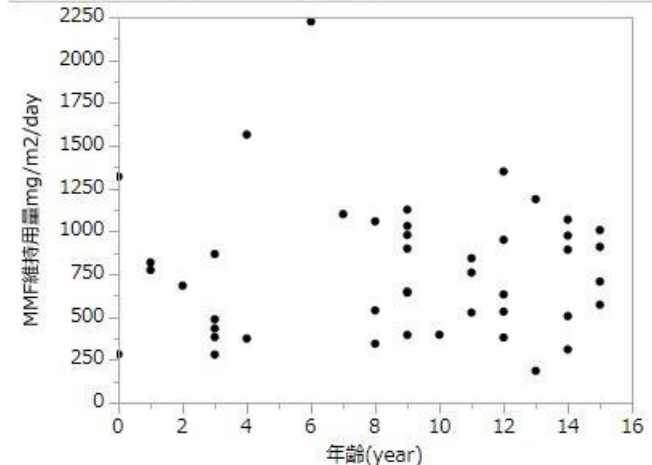
最低: 200 mg/day
最高: 2000 mg/day



年齢(year)とMMF初期用量mg/m²/dayの二変量の関係 CI=TAC



年齢(year)とMMF維持用量mg/m²/dayの二変量の関係 CI=TAC



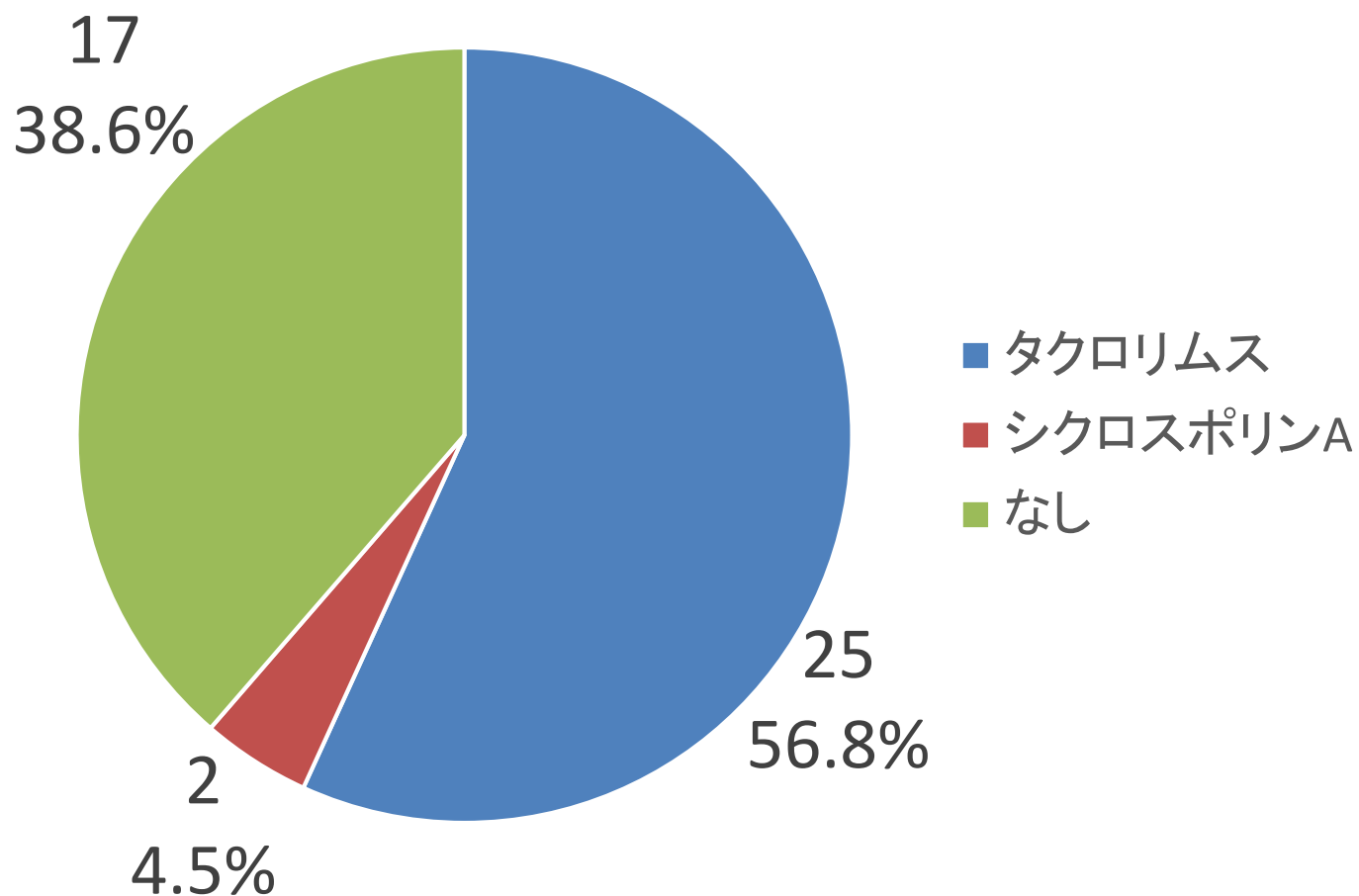
*身長および体重の情報が欠損している症例は体表面積あたりの解析から除外されています。

急性GVHD治療：シクロスポリンA併用

No.	年齢性別	初期用量 mg/m ² /day	用量 変更	維持用量 mg/m ² /day	最大用量 mg/day	備考
285	4歳女児	728	なし	728	500	
316	0歳女児	797	減量	191	250	タクロリムスも併用 有害事象によらないMMF減量

慢性GVHD治療

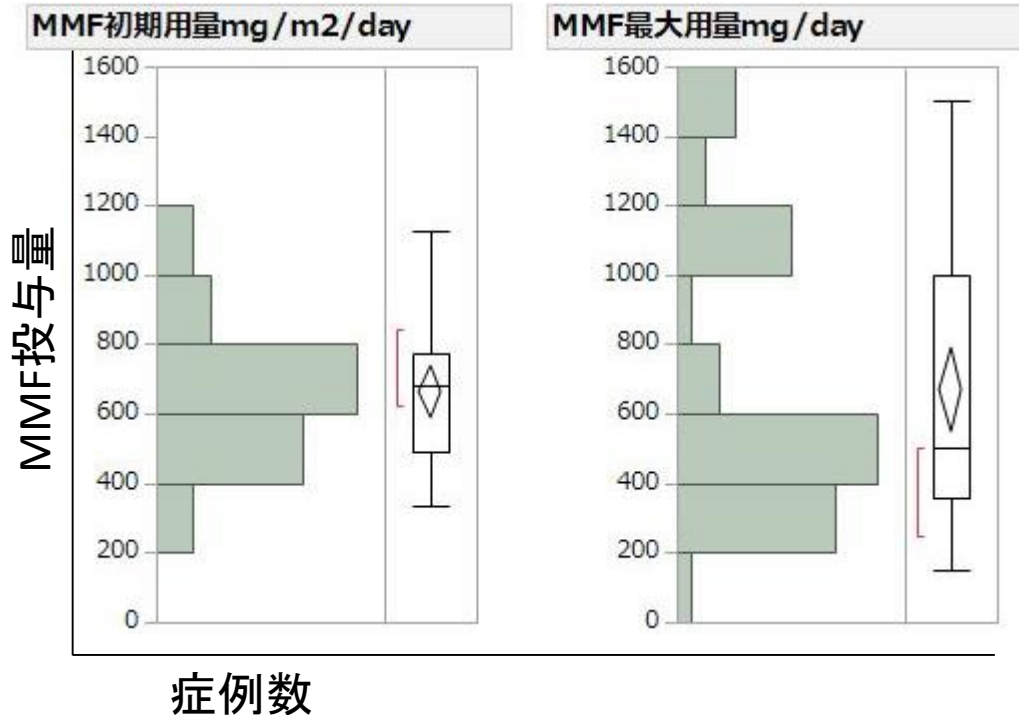
慢性GVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用



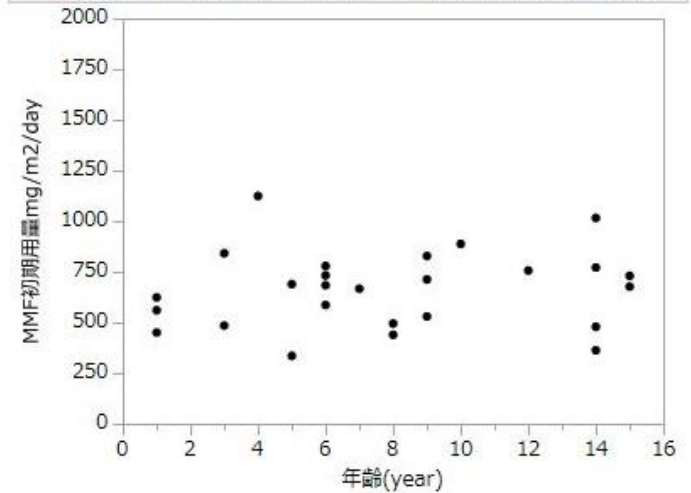
慢性GVHD治療：全症例

最低: 336 mg/m²/day
最高: 1125 mg/m²/day

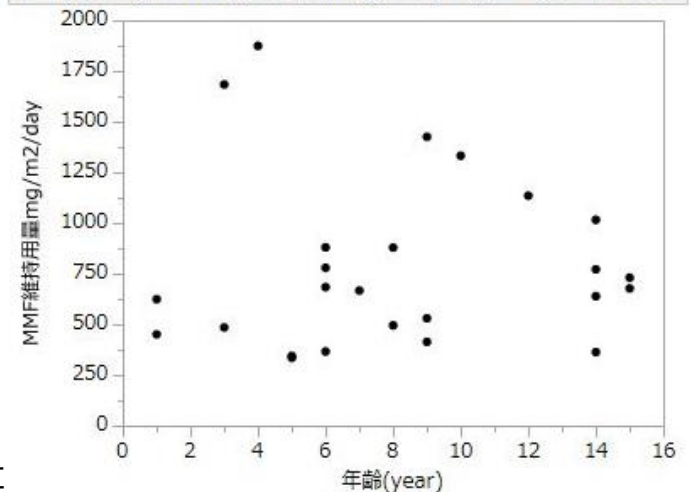
最低: 150 mg/day
最高: 1500 mg/day



年齢(year)とMMF初期用量mg/m²/dayの二変量の関係



年齢(year)とMMF維持用量mg/m²/dayの二変量の関係

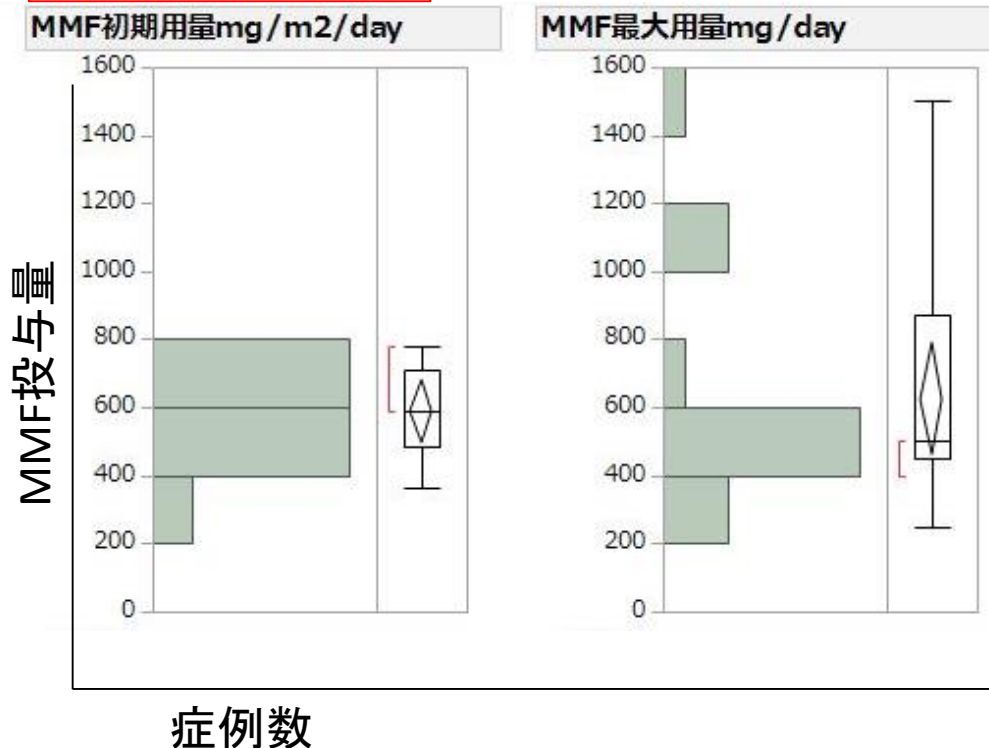


*身長および体重の情報が欠損している症例は体表面積あたりの用量の解析から除外されています。

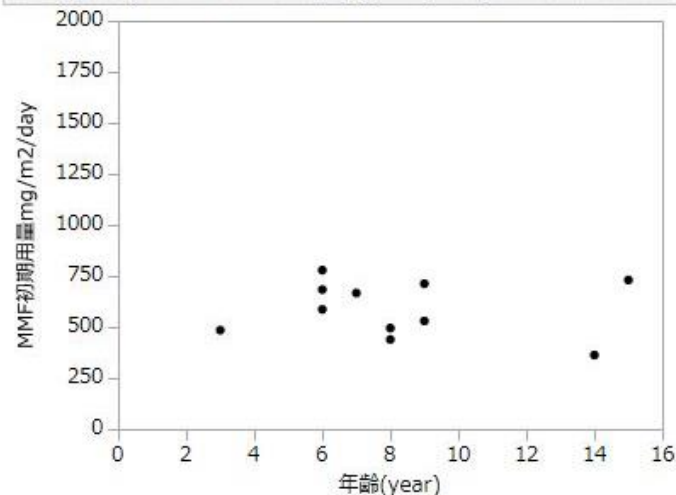
慢性GVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし

最低: 364 mg/m²/day
最高: 780 mg/m²/day

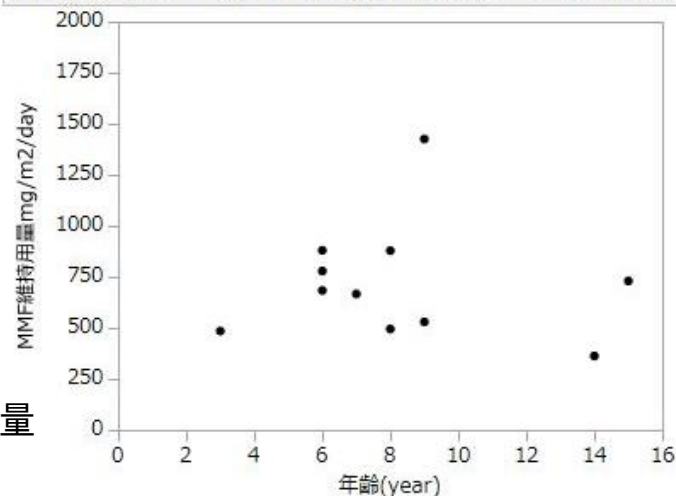
最低: 250 mg/day
最高: 1500 mg/day



年齢(year)とMMF初期用量mg/m²/dayの二変量の関係 CI=None



年齢(year)とMMF維持用量mg/m²/dayの二変量の関係 CI=None

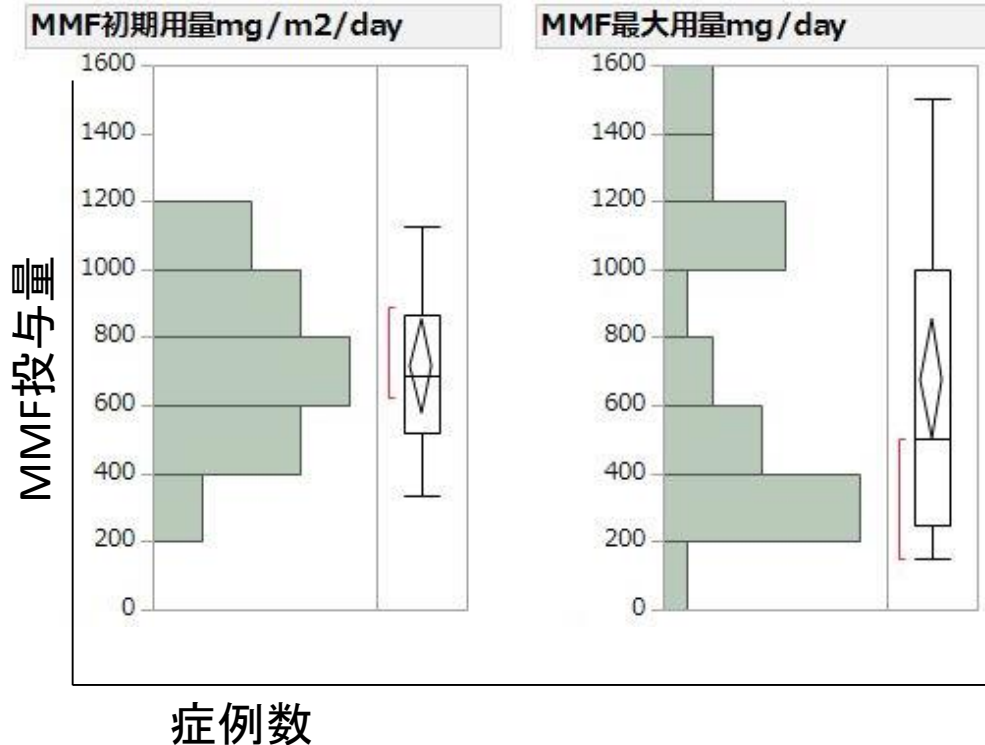


*身長および体重の情報が欠損している症例は体表面積あたりの用量の解析から除外されています。

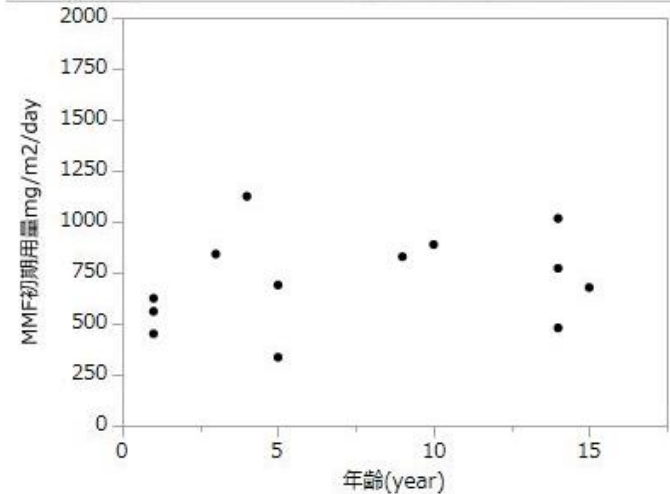
慢性GVHD治療：タクロリムス併用

最低: 336 mg/m²/day
最高: 1125 mg/m²/day

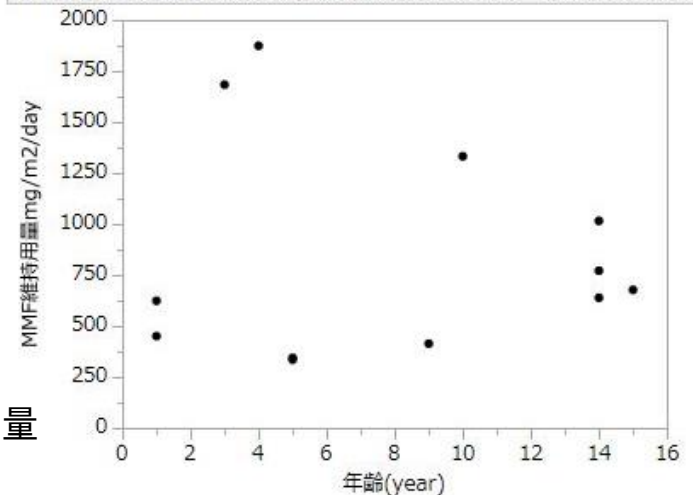
最低: 150 mg/day
最高: 1500 mg/day



年齢(year)とMMF初期用量mg/m²/dayの二変量の関係 CI=TAC



年齢(year)とMMF維持用量mg/m²/dayの二変量の関係 CI=TAC



*身長および体重の情報が欠損している症例は体表面積あたりの用量の解析から除外されています。

慢性GVHD治療：シクロスポリンA併用

No.	年齢性別	初期用量 mg/m ² /day	用量 変更	維持用量 mg/m ² /day	最大用量 mg/day	備考
536	12歳男児	757	増量	1136	1500	
859	6歳女児	733	減量	367	500	有害事象によるMMF減量