

(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	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-51
	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%
	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 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。)	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 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	1回 500~1,500 mg を1日 2~3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 3,000 mg を上限とする。
	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。)

<p>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。）</p>	<p>約 360～630 人</p> <p><推定方法></p> <p>日本造血細胞移植データセンターの平成 29 年度全国調査報告書によると、同種細胞移植（血縁者間骨髄移植，非血縁者間骨髄移植，血縁者間末梢血移植，非血縁者間末梢血移植，同種臍帯血移植）の実施件数は 3,669 件であり，近年は横ばいである。</p> <p>一方，メディカル・データ・ビジョン社の医事会計データによると，2016 年に実施された移植件数は 310 件，人数にして 295 名であり，294 名に免疫抑制剤が投与されていた。この免疫抑制剤投与患者 294 名（100%）のうち，最も投与患者数の多い薬剤はタクロリムス水和物で 274 名（93%），次いでメトトレキサート（以降，MTX と略記）125 名（43%）となっており，ミコフェノール酸 モフェチル（以降，MMF と略記）は 35 名（12%）と限定的であった。なお，上記の薬剤投与患者数のうち 15 歳以上の割合は，各々 97%，94% 及び 94% であった。</p> <p>全国調査による 2016 年移植件数 3,669 件は，メディカル・データ・ビジョン社のデータによる移植件数 310 件の約 12 倍であり，これを拡大推計率として上記の 15 歳以上の薬物投与患者を推計すると，タクロリムス水和物は 3,160 名，MTX は 1,385 名，MMF は 391 名と算出される。同じ方法にて 2013，2014 及び 2015 年の MMF 投与患者数を算出したところ，各々 362，382 及び 625 名と算出された。よって，全国の MMF 投与患者数は 360～630 名と推計した。</p> <p>なお，メディカル・データ・ビジョン社のデータは主として DPC 病院の治療実態を反映している。移植後に開業医などへ転院し MMF を投与された患者数分が過小評価となっている可能性があり，留意する必要がある。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中</p> <p>{ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない</p> <p>{ <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし }</p> <p>(特記事項等)</p>

企業としての開発の意思	<p>■あり □なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>造血幹細胞移植時の移植片対宿主病 (GVHD) に関しては、治療薬が少なく、症状に合わせて細やかな対処が求められる致死的な疾患であり、治験の実施が困難と考えられる。</p> <p>現在の状況としては、今回要望書に記載されているように、厚生労働科学研究費補助金による臨床試験の結果は、peer review journal に掲載され、また、欧米において標準治療としてのガイドラインでの記載や、米国における保険償還の対象となったこと、本邦における使用件数が増していることなどから、MMF の有効性・安全性については医学薬学上公知であると考えられ、公知申請による承認取得により適応外使用問題を解決することが望ましいと考える。</p> <p>なお、MMF は海外からの導入品であり、ライセンス元の Roche 社は造血幹細胞移植時の GVHD について開発の意思がない。</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>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>造血幹細胞移植が必要とされる造血器腫瘍等は致命的な疾患であり、造血幹細胞移植時のGVHDを制御できない場合、生命に重大な影響がある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□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>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>MMFはMTXと比較して同等のGVHD抑制効果を持ちながらも重症粘膜炎や造血抑制などの有害事象が少ないことが示唆されていること、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こと、平成23年要望時以降に実施された医師主導臨床試験（H25-がん臨床-一般012、代表研究者：福田隆浩）により国内でのエビデンスが蓄積されてきたこと（要望書 [参考文献1]）、これらを受けて国内での適応外使用が増加していることから、国内における有用性が期待できると考えられる。</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</p>	<p>□米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州</p> <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に下線）</p>
--	--

当国の承認内容を記載する。)	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
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。）	■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]		
	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	(要望書と同じ)
		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	承認外であるが保険償還されている。 Micromedex に以下のように記載されている。 FDA Approval: <ul style="list-style-type: none"> • Adult, no • Pediatric, no Efficacy: <ul style="list-style-type: none"> • Adult, Evidence favors efficacy Strength of Recommendation <ul style="list-style-type: none"> • Adult, Class IIb Strength of Evidence: <ul style="list-style-type: none"> • Adult Category B
英国	ガイドライ ン名	(要望書と同じ)
	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	(要望書と同じ)
	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	(要望書と同じ)
	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	(要望書と同じ)
		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	
	豪州	ガイドライン名	(要望書と同じ)
		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

無作為化比較試験や薬物動態試験等の国内外の公表文献を、検索エンジンとして PubMed を使用し、以下の検索式及び制限条件で新たに検索した（検索実施日：2018年5月15日）。

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

下線部は要望書の検索対象を拡張するため検索式に追加した。

制限条件：clinical trial

検索結果：78件

捕捉した78報の内、要望書で選定されたMMFの安全性・有効性を示した報告に追加すべきと考える公表論文5報を以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from unrelated donors: evaluation of mycophenolate mofetil plus cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis.¹⁾

報告年：2008

試験デザイン：第II相多施設共同試験

強度減弱移植前治療後に非血縁ドナーから同種幹細胞移植を受けた44例の血液系腫瘍患者（17～60歳，中央値48歳）に，GVHDの予防のためにシクロスポリン（CSA）及びMMFを投与した。CSAはday -7から1 mg/kg/dayをivで，day -1から3 mg/kg/dayをiv又はpoで投与した。MMFはday -7から10例には12時間ごとに1 g，34例には8時間ごとに1 gをpoで投与した。急性GVHDは移植後，中央値として25日（範囲：10～103日）に発症した。急性GVHDのGrade II～IVの累積発症率は53%，Grade III～IVは23%であった。慢性GVHDは移植後，中央値として118日（範囲：97～1057日）に発症した。慢性GVHDの全体の累積発症率は93%，全身型は63%であった。移植後100日で評価が可能な患者のうち92%は完全寛解していた。2年時点での再発率は25%，無イベント生存率及び全生存率は52%であった。本レジメンでの忍容性は良好であった。非血液毒性は軽度であり，Grade 3の事象として，粘膜炎が9%のみ，悪心又は嘔吐が3%，肝臓毒性が5%の患者で発症した。

2) Mycophenolate mofetil and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation.²⁾

報告年：2004

試験デザイン：後ろ向き研究

強度減弱移植前治療後に HLA 一致の同胞をドナーとする同種幹細胞移植を受

けた癌患者 34 例（血液系腫瘍 27 例及び固形癌 7 例）を対象とした。年齢の中央値は 56 歳（範囲：50～63 歳）であった。Group I の 20 例に CSA が、Group II の 14 例に CSA 及び MMF が、GVHD の予防のために投与された。CSA は day -2 から 3 mg/kg/day を iv で、その後 1 日 2 回の po に切り替え、血中 CSA トラフ濃度が 150～250 ng/mL となるように投与量を調整した。MMF は day 2 から 500 mg を 1 日 4 回 po で投与した。移植後 100 日における Grade II～IV の急性 GVHD の累積発症率は Group I では 50%（95%CI：28%～72%）、Group II では 64%（95%CI：39%～89%）であった（有意差なし）。Grade III～IV の急性 GVHD の累積発症率は Group I では 30%（95%CI：10%～50%）、Group II では 36%（95%CI：11%～61%）であった（有意差なし）。慢性 GVHD の発症率は Group I で 88%、Group II で 83%であった（有意差なし）。

3) Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant.³⁾

報告年：2004

試験デザイン：後ろ向き研究

移植前治療後に骨髄移植を受けた 7 例及び末梢血幹細胞移植を受けた 19 例の計 26 例を対象とした。年齢の中央値は 35 歳（範囲：17～53 歳）であった。13 例の難治性の急性 GVHD 患者の 1 次治療は CSA（2.5～5.0 mg/kg/day を iv で投与後、6 mg/kg/day を po で投与）とステロイド（2 mg/kg/day から減量）の併用であった。13 例の難治性の慢性 GVHD 患者の 1 次治療はステロイド（1 mg/kg/day から減量）であり、リスクに応じて CSA を併用した。急性及び慢性 GVHD とともに救済療法として、MMF を 1.5～2 g/day で投与した。難治性急性 GVHD 患者 13 例中 4 例及び難治性慢性 GVHD 患者 10 例が MMF に反応した。2 年間の推定生存率は難治性急性 GVHD で 33.3%、難治性慢性 GVHD で 53.9%であった。多くの症例では、MMF の忍容性は良好であった。頻度の高い副作用は、胃腸障害又は感染性合併症であった。悪心又は心窩部不快感が 7 例（26.9%）に認められたが、これらは処置により回復し、いずれの患者においても MMF の治療は中断されなかった。MMF を投与した 6 例に 7 件の感染症が認められ、その内訳は真菌性肺炎 2 例、細菌性肺炎 2 例、サイトメガロウイルス（CMV）抗原血症 3 例であった。これらの感染性合併例の内、血液悪性腫瘍が完全寛解した 2 例は肺炎（真菌 1 例、細菌 1 例）で死亡した。CMV 抗原血症を発症した全 3 例において、ガンシクロビルの先行治療後に本事象は回復した。1 例で重度の好中球減少症（絶対好中球数 500 / μ L 未満）を発症したが、投与中止後に回復した。

4) Combined standard graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis with mycophenolate mofetil (MMF) in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors.⁴⁾

報告年：2004

試験デザイン：第 II 相単一施設試験

血液幹細胞移植を受けた進行性の血液系腫瘍患者 30 例（20～59 歳，適合非血縁ドナー：26 例，不一致ドナー：4 例）に，GVHD の予防のための標準免疫抑制用法（CSA を 3 mg/kg で day -1～30 に infusion 投与）及び MTX（15 mg/m² で day 1 に，10 mg/m² で day 3，6，11 に投与，強度減弱移植前治療では MTX を投与せず）に加え，MMF（1 g/12 hr を day 10～40 に iv で投与）を追加投与した。19 例は Grade II 以上の急性 GVHD を発症した（2 例は Grade III，3 例は Grade IV）。9 例は限局型慢性 GVHD を，2 例は全身型慢性 GVHD を発症した。中央値として 28 か月のフォローアップ期間で全生存率は 53.3%，無病生存率は 50%であった。MMF に関連する副作用は中等度であった。多くの患者において悪心と嘔吐が報告され，3 例（10%）で早期に投薬を中止し，中止日の中央値（範囲）は 17（16～17）日後であり，その内 1 例は Grade III の GVHD を発症した。本試験では，薬剤関連毒性は他の要因と明確に区別できなかった。

5) Low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin conditioning for nonmyeloablative allogeneic transplantation.⁵⁾

報告年：2003

試験デザイン：第 I/II 相単一施設試験

骨髄非破壊的前治療後に末梢血前駆細胞同種移植を受けた 25 例（年齢の中央値：57 歳，範囲：30～57 歳）に対し，GVHD 予防のために，MMF（15 mg/kg/12 hr，day 180 から減量可）及び CSA（6 mg/kg/12 hr，day 120 から減量可）を day -5 から投与した。25 例のうち 6 例が急性 GVHD を発症し，2 例が Grade I～II，4 例が Grade III～IV であった。Day 100 までに 10 例が死亡し，生存していた 15 例のうち，2 例で慢性 GVHD を発症した。フォローアップ期間の中央値は 162 日（範囲：17～854 日），死亡までの期間の中央値は 84 日であった。

<日本における臨床試験等※>

追加なし

※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

レビュー又はメタ・アナリシスの国内外の公表文献を，検索エンジンとして PubMed を使用し，以下の検索式及び制限条件で新たに検索した（検索実施日：2018 年 5 月 15 日）。

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

制限条件：review or meta-analysis

検索結果：41 件

補足した 41 報の内、2014 年以降に報告され、要望書で選定された報告に追加すべきと考える GVHD の予防又は治療における MMF の有効性を検討したメタ・アナリシス 2 報の要約を以下に示す。

1) Prophylactic and therapeutic treatment of graft-versus-host disease in Japan.⁶⁾

報告年：2015

日本の同種造血幹細胞移植は、遺伝的背景が均一な点、末梢血幹細胞よりも骨髄の移植が選択される点、臍帯血移植では単一ユニットの臍帯血が使用される点、高齢患者が多いために骨髄非破壊的前処理が多く用いられる点が、西欧諸国とは大きく異なる。故に、欧米で行われた GVHD の治療に対する前向き試験又は比較試験による結果は、日本の移植患者には合致しない可能性がある。本報では日本で行われた急性及び慢性の GVHD に対する予防及び治療の試験をレビューした。ランダム化試験により、CSA よりもタクロリムスを用いた方が急性 GVHD の発症が低いことが明らかとなった。後ろ向き研究及び非ランダム化前向き試験により、CSA 及びタクロリムスを用いた GVHD の予防は、投与方法や目標血中濃度を含め、日本人患者に対してよく研究され、ほぼ最適化されている。しかしながら、ほとんどの研究は少数例の単一施設で実施されており、偏りのある結論が導かれる。ステロイド耐性の急性及び慢性 GVHD に対する報告もない。日本から GVHD 治療に対する新しいエビデンスを創出するための前向き試験を開始するための指針を本レビューから得ることができる。

・MMF の記載

米国の 2 つの前向きランダム化試験から、急性又は慢性の GVHD の低下及び生存率の上昇において、MMF 又は MTX を CSA 又はタクロリムスと併用した場合、MMF は MTX に対して優位性はないと結論づけられた。しかしながら、MTX に代えて MMF を使用することにより、口腔咽頭粘膜炎の発生率及び重症度が低下する利点がある。国内では、MMF の前向き試験は実施されていない。3 つの後ろ向き研究から、GVHD の予防として、CSA 又はタクロリムスとの併用時の MMF の安全性及び有効性が示唆されている。Wakahashi ら (2011) は、投与開始 2 時間後の MMF の血中濃度が、血中濃度曲線下面積のサロゲートマーカーになり、急性 GVHD の発症の予測に有用である可能性を報告している。Iida ら (2011, 2014) により行われた全国的調査では、移植前に GVHD の予防として MMF を投与された患者は、血縁ドナーからの移植例が 157 例及び非血縁ドナーからの移植例が 440 例確認され、MMF は現在、日本で広く使用されていることが示唆された。

2) Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of

graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis.⁷⁾

報告年：2014

GVHD の予防目的での MMF と MTX を比較するシステマティックレビュー及びメタ・アナリシスを行った。11 試験が対象となり、3 試験がランダム化比較試験 (RCT) であった。Grade II~IV の急性 GVHD の発症は同等で、Grade III~IV の急性 GVHD の発症は MMF 投与例で高かった (RR : 1.61, 95%CI : 1.18~2.30)。MMF 投与例では、粘膜炎の発現率は低く (RR : 0.35, 95%CI : 0.25~0.49)、生着までの時間は短かった (差の平均 : -3.6, 95%CI : -5.5~-1.7)。解析した他の移植に関するアウトカムは同等であった。以上、MTX と比べ、MMF は急性 GVHD の重症度の増加と関連する。これらの結果の頑健性は、RCT の試験数が少ないため制限される。

(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>

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>

日本造血細胞移植学会のガイドライン GVHD が 2018 年 4 月に第 4 版⁸⁾に更新されたが、MMF に関する記載に大きな変更はなく、要望書に追加すべき事項は無い。

(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

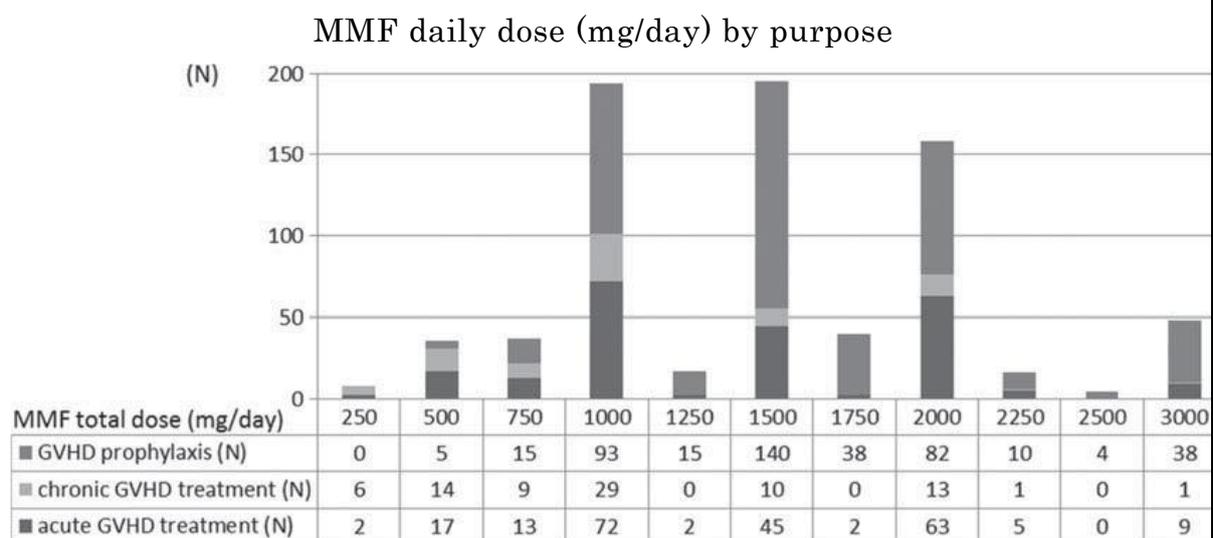
MMF の国内使用状況の調査結果が非血縁ドナー及び血縁ドナーからの移植例ごとに報告されており、これらは要望書 [参考文献 18, 19]にも引用されているが、重要と考えられる点を追記して以下に示す。

1) Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. 要望書 [参考文献 18].

報告年：2014

造血細胞移植学会により、1999 年から 2011 年に施行された造血幹細胞非血縁者間移植で MMF が使用された症例の全国多施設後ろ向き調査が行われ、716 例の回答が得られた。440 例は GVHD の予防、230 例は急性 GVHD の治療、

84例が慢性GVHDの治療のために使用された(重複あり)。MMFの1日投与量の分布を下図に示した。1日投与量は250~3000mgと幅があり、GVHDの予防として最も用いられた投与量は1500mg/日で、GVHDの治療として最も用いられた投与量は1000mg/日であった。用いられた用法・用量は500mgを1日2回(21.8%), 1000mgを1日2回(16.0%), 750mgを1日2回(15.6%)の順に多かった。



GVHDの予防のために併用された免疫抑制剤はCSA(178例)、タクロリムス(152例)、タクロリムス+短期間のMTX(44例)、タクロリムス+ステロイド(31例)であり、MMFの単剤使用例は11例(2.5%)のみであった。GVHDの予防のために使用した症例でのGrade II~IV及びIII~IVの急性GVHDの発現率はそれぞれ38.3%及び14.3%であり、投与量や移植ソースによる発現率の有意な差は認められなかった。GVHDの治療のために使用した症例では急性及び慢性GVHDが改善した症例は共に69.1%であった。副作用(MMFとの因果関係が否定されない)を下表に示した。副作用として、感染症が75例、下痢が50例に認められ、これらの事象は投与量に従い頻度が高かった。本研究により、日本人での造血幹細胞血縁者間移植におけるMMFはGVHDの予防及び治療薬として安全で有効であることが示された。

Adverse events whose relationships to MMF were not necessarily denied

Adverse events	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5 ^a		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Infection	0	0.0	7	1.0	31	4.3	10	1.4	27	3.8	75	10.5
Diarrhea	6	0.8	11	1.5	32	4.7	1	0.1	0	0.0	50	7.0
Neutropenia	0	0.0	4	0.6	10	1.4	9	1.3	0	0.0	23	3.2
Thrombocytopenia	0	0.0	4	0.6	8	1.1	11	1.5	0	0.0	23	3.2
Nausea	2	0.3	8	1.1	7	1.0	0	0.0	0	0.0	17	2.4
Gastrointestinal bleeding	1	0.1	1	0.1	4	0.6	1	0.1	0	0.1	7	1.0
Myelosuppression	0	0.0	5	0.7	2	0.3	1	0.1	0	0.0	8	1.1
Vomiting	2	0.3	3	0.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	6	0.8
Stomatitis	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.3
Constipation	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1
Others ^b	4	0.6	6	0.8	8	1.1	4	0.6	10	1.4	32	4.5

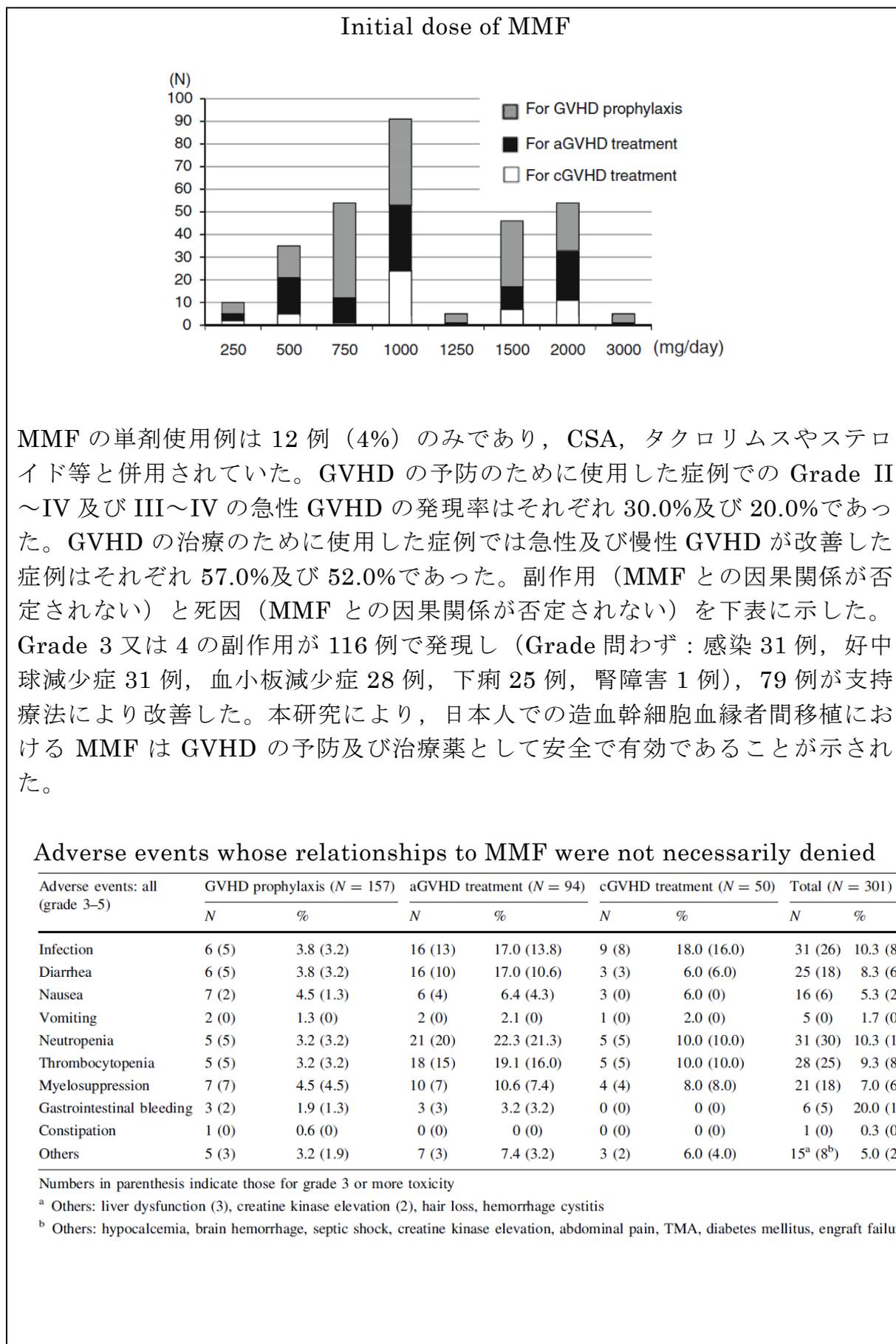
^aDetails about Grade 5: pneumonia (13), sepsis (5), fungal infection (2), adenovirus infection (2), brain abscess (2), CMV infection (1), multiple organ failure (2), organ failure (lung) (2), gastrointestinal bleeding due to CMV enteritis, MRSA/MDRP infection, organ failure (central nervous system), EBV-related lymphoproliferative disease, hemophagocytic syndrome, ileus, thrombotic microangiopathy.

^bOthers: grade 1: hypogammaglobulinemia, Quincke's edema, renal tubular acidosis, poor oral intake; grade 2: renal damage, vertigo, heartburn, tongue fur, abdominal pain, drug eruption; grade 3: hypoalbuminemia (2), rhabdomyolysis, thrombotic microangiopathy (2), vertigo, pure red cell aplasia, ileus; grade 4: interstitial pneumonia (2), thrombotic microangiopathy, graft failure.

2) Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. 要望書 [参考文献 19]

報告年：2011

造血細胞移植学会により、1999年から2008年に施行された造血幹細胞血縁者間移植でMMFが使用された症例の全国多施設後ろ向き調査が行われ、301例の回答が得られた。157例はGVHDの予防、94例は急性GVHDの治療、50例が慢性GVHDの治療のために使用された。MMFの1日投与量の分布を下図に示した。1日あたりの投与量は250~3000mgと幅があった。用いられた用法・用量は500mgを1日2回(20.9%)、250mgを1日3回(17.9%)、1000mgを1日2回(15.0%)の順に多かった。



Cause of death potentially associated with MMF

	Number
Infection	11
Pneumonia	5
Bacterial	2
MRSA	1
Fungal	1
CMV	1
Sepsis	4
Invasive <i>Aspergillus</i> infection	2
Neutropenia	3
Myelosuppression	2
Thrombocytopenia	1
Brain hemorrhage	1
Total	18

(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>

要望された MMF の効能・効果である「造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制」は、成人及び小児に対する要望書に示されているように、エビデンスが蓄積され、国内外のガイドラインに記載されており、欧米を中心に標準療法としての位置づけが確立している。国内においては、本効能・効果は未承認であるものの、MMF の使用頻度は年々増加しており、要望書に示されているように臨床試験及び多施設後ろ向き研究においても MMF の安全性及び有効性が確認されている。以上のエビデンスに加え、MTX と比べて安全性プロファイルが優れる MMF の本効能・効果に対する学会及び患者団体の強い要望もあり、本要望は妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

要望された MMF の用法・用量は「1回 500～1,500 mg を1日 2～3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 3,000 mg を上限とする。」とされている。要望の1日投与量は 1,000～3,000 mg となる。

臨床現場において、年齢、症状、併用される薬剤に加え、造血幹細胞移植における原疾患やドナーの種類、移植前後の患者の容態の多様性により、患者に合わせて MMF の投与量を調整する必要があることは妥当と考えられる。また、1日投与量の上限を 3,000 mg、投与方法を1日 2～3回食後の経口投与とすることは、要望書で示された理由から妥当と考えられる。

1日投与量の範囲の妥当性について以下に考察する。はじめに臨床試験で用いられた用量や欧米のガイドラインに示された用量から検討する。要望書 3.(1)

に示されていた成人を対象とした臨床試験での MMF の 1 日投与量は 1,500～3,000 mg や 30 又は 45 mg/kg であった。また、欧米のガイドラインでは MMF の 1 日投与量は 30 mg/kg と記載されている。臨床試験やガイドラインでの 1 日投与量は、要望の用量範囲に概ね含まれると考えられた。

次に国内の使用実態から検討する。要望書の 3. (5) に示された本邦での全国調査によると、1 日投与量は 250～3,000 mg と幅があり、GVHD の予防として最も頻度の多い 1 日投与量は 1,500 mg、GVHD の治療として最も頻度の多い 1 日投与量は 1,000 mg であった。治療に対する最頻の 1 日投与量が 1,000 mg であることから、1,000 mg 未満での使用が多数存在すると考えられた。したがって、要望の 1 日投与量の下限 (1,000 mg) を低くした方がより使用実態を反映すると考えられた。

最後に MMF の他の既承認の適応での成人の 1 日投与量から検討する。MMF は、複数の適応を持つが、その中で 1 日投与量の承認用量幅の下限は 500 mg であり、要望の 1 日投与量の下限 (1,000 mg) より低い。

以上より、国内における使用実態を中心に、国内外の臨床試験及びガイドライン、並びに他の既承認の成人の適応用量を踏まえ、更に MMF の 1 カプセルが 250 mg であること、MMF の要望の 1 日服薬回数が 2～3 回であることも考慮し、国内の 1 日投与量は 500～3,000 mg とすることが妥当と考えられる。

したがって、既承認の用法・用量の記載を考慮し、用法・用量を「通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 250～1,500 mg を 1 日 2～3 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 3,000 mg を上限とする。」とするのが妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

国内外において、カルシニューリン阻害剤 (CSA 及びタクロリムス水和物) が骨髄移植後の GVHD の抑制 (予防及び治療) に対して承認されているが、効果不十分な場合に MTX 又は MMF が併用されている。MMF は MTX と比較して同等の GVHD の予防効果を持ち、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。以上のことから、MTX に代り、安全性プロファイルが優れる MMF が選択されると考えられる。特に、欧米のガイドラインでは、強度減弱移植前治療における GVHD の予防に対する標準治療は、MMF とカルシニューリン阻害剤 (欧州では CSA) の併用とされており、国内においても同様に標準治療と位置づけられると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 平成 23 年要望時以降に実施された医師主導臨床試験 (H25-がん臨床-一般 012, 代表研究者: 福田隆浩) のデータが論文化されていること (要望書 [参考文献 1]), 及びその他日本人での成績が報告されていること (要望書 [参考文献 20, 21]) から、日本人においても MMF の有効性と安全性に関するエビデン

スが集積されていると考える。また、欧米のガイドラインでの使用推奨により、国内での適応外使用は増加している。このような国内での状況及び、GVHDの患者数が少なく治験の実施は困難である点を考慮すると、更に追加すべき試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Pérez-Simón JA, Martino R, Caballero D, Valcarcel D, Rebollo N, de la Cámara R, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from unrelated donors: evaluation of mycophenolate mofetil plus cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:664-71.
- 2) Mohty M, de Lavallade H, Faucher C, Bilger K, Vey N, Stoppa AM, et al. Mycophenolate mofetil and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:527-30.
- 3) Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Lee NY, Suh JS, Lee KS, et al. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2004;73:56-61.
- 4) Kasper C, Sayer HG, Mügge LO, Schilling K, Scholl S, Issa MC, et al. Combined standard graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis with mycophenolate mofetil (MMF) in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:65-9.
- 5) Grosskreutz C, Ross V, Scigliano E, Fruchtman S, Isola L. Low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin conditioning for nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:453-9.
- 6) Murata M. Prophylactic and therapeutic treatment of graft-versus-host disease in Japan. *Int J Hematol* 2015;101:467-86.
- 7) Ram R, Yeshurun M, Vidal L, Shpilberg O, Gafter-Gvili A. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* 2014;38:352-60.
- 8) 日本造血細胞移植学会, 造血細胞移植ガイドラインGVHD 第4版, 2018年4月.